

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**METOKSİ SUBSTİTUE BİSKALKON VE BROMO SUBSTİTUE
AZAFLAVANON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ
VE
KARADENİZ BÖLGESİ'NDE YETİŞEN KARA YOSUNLARININ UÇUCU
YAĞ BİLEŞENLERİNİN ANALİZLERİ**

DOKTORA TEZİ

TAYYİBE BEYZA CANSU

**HAZİRAN 2012
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**METOKSİ SUBSTİTUE BİSKALKON VE BROMO SUBSTİTUE
AZAFLAVANON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ
VE
KARADENİZ BÖLGESİ'NDE YETİŞEN KARA YOSUNLARININ UÇUCU YAĞ
BİLEŞENLERİNİN ANALİZLERİ**

TAYYİBE BEYZA CANSU

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

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 25.05.2012
Tezin Savunma Tarihi : 21.06.2012**

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

Trabzon 2012

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalında

Tayyibe Beyza CANSU Tarafından Hazırlanan

**METOKSİ SUBSTİTUE BİSKALKON VE BROMO SUBSTİTUE AZAFLAVANON
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ
VE
KARADENİZ BÖLGESİ'NDE YETİŞEN KARA YOSUNLARININ UÇUCU YAĞ
BİLEŞENLERİNİN ANALİZLERİ**

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

DOKTORA TEZİ

olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ

Üye : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

Üye : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

Üye : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Neşe DOĞAN

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 tamamlanmıştır.

Lisansüstü eğitimim boyunca danışmanlığımı üstlenen, maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimi ile her an yanımda olan ve sabırla yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Nurettin YAYLI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamın bir bölümü olan biyolojik aktivite özelliklerinin araştırılması konusundaki yardımlarından ötürü sayın hocam Doç. Dr. İsmail DEMİR'e, antioksidan özelliklerinin araştırılmasında yardımcı olan sayın hocam Prof. Dr. Sevgi Kolaylı'ya, tez çalışmamda kullandığım karayosunlarını temin eden sayın hocam Doç. Dr. Turan ÖZDEMİR ve Öğr. Gör. Dr. Nevzat BATAN'a, tez çalışmalarımı takip eden ve önerileri ile yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Şule BAHÇECİ ve Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ'a, çalışmalarım esnasında bana destek veren ve deneyimleriyle bana yol gösteren arkadaşlarım ve hocalarım Yrd. Doç. Dr. Osman ÜÇÜNCÜ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet YAŞAR, Okutman Dr. Nuran KAHRİMAN, Arş. Gör. Hüseyin ŞAHİN, Murat YÜCEL ve Nagihan YILMAZ İSKENDER ve Arş. Gör. İlker ERKAN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında beni maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK'a ve maddi ve manevi her türlü desteğiyle her zaman yanımda olan, bana güç ve büyük emek veren sevgili aileme sonsuz minnet ve şükranlarımla teşekkür ederim.

Tayyibe Beyza CANSU
Trabzon 2012

TEZ BEYANNAMESİ

Doktora tezi olarak sunduğum “Metoksi Substitue Biskalkon Ve Bromo-Substitue Azaflavanon Bileşiklerinin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri ve Karadeniz Bölgesi’nde Yetişen Kara Yosunlarının Uçucu Yağ Bileşenlerinin Analizleri” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Nurettin YAYLI’ nın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuarlarda 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

Tayyibe Beyza CANSU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET.....	VIII
SUMMARY.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XVII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	XVIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Kalkonlar	2
1.2.1. Kalkonların Sentez Yöntemleri.....	3
1.3. Azakalkon.....	6
1.4. Kenetlenme Reaksiyonları.....	7
1.4.1. Doğal Biskalkonlar.....	10
1.4.2. Sentetik Biskalkonlar.....	11
1.4.3. Biskalkon Sentez Yöntemleri.....	12
1.5. Flavanoidler.....	18
1.5.1. Azaflavon ve Azaflavanon.....	21
1.5.2. Flavanoid Sentez Yöntemleri.....	23
1.5.2.1. Genel Sentez Yöntemleri.....	23
1.5.2.2. Mikrodalga ile Sentez İşlemi ve Mikrodalga Destekli Reaksiyonlar	25
1.5.2.2.1. Çözücü Varlığında (Polar ya da Apolar) Gerçekleşen Reaksiyonlar	26
1.5.2.2.2. Katı –Faz Reaksiyonları	26
1.5.2.2.3. Mikrodalga Reaksiyonlarında Kullanılan Kaplar.....	27
1.5.2.2.4. Mikrodalga Reaksiyonlarında Çözücü Seçimi.....	28
1.5.2.2.5. Mikrodalga Reaksiyonlarında Sıcaklık ve Zaman.....	29
1.6. Karayosunları	30
1.6.1. Uçucu Yağlar.....	31

1.6.1.1.	Uçucu Yağların Elde Edilmesi.....	32
1.6.1.1.1.	Su-Buharı Destilasyonu.....	32
1.6.1.1.2.	Ekstraksiyon Yöntemi.....	33
1.6.2..	Uçucu Yağların Etkileri.....	33
1.6.3.	Terpenler.....	33
1.6.3.1.	Monoterpen ve Monoterpenoitler	34
1.6.3.2.	Seskiterpen ve Seskiterpenoitler.....	35
1.6.3.3.	Diterpen ve Diterpenoitler.....	36
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	38
2.1	Enstrümantasyon.....	38
2.2.	Çözücüler ve Kimyasallar.....	40
2.2.1.	Sentezleme İşleminde Kullanılan Çözücü ve Kimyasallar.....	40
2.2.2.	Çalışmada Kullanılan Karayosunu Örnekleri	40
2.3.	Yöntem.....	41
2.3.1.	Sentez Yöntemleri.....	41
2.3.1.1.	1-9 Nolu Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	42
2.3.1.2.	10-18 Nolu Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	51
2.3.1.3.	19-21 Nolu Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	61
2.3.1.2.	22-24 Nolu Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	64
2.3.2.	Clevenger Yöntemi ile Hidrodestilasyon.....	67
2.3.2.1.	GC Analizi.....	68
2.3.2.2.	GC-MS Analizi.....	68
2.3.2.3.	Bileşiklerin Tanınması.....	69
2.4.	Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi.....	70
2.5.	Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi.....	71
2.5.1.	DPPH Temizleme Aktivitesi Tayini.....	71
2.5.2.	Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini.....	72
3.	BULGULAR.....	74
4.	TARTIŞMA.....	80
4.1.	1-9 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	80
4.2.	10-18 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	86

4.3.	19-21 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	93
4.4.	22-24 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	96
4.5.	Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları.....	101
4.6.	Antioksidan Aktivite Sonuçları.....	103
4.6.1.	Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini.....	104
4.6.1.1.	Tayinin Yapılışı.....	104
4.6.2.	DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Tayini.....	105
4.6.2.1.	Tayinin Yapılışı.....	106
4.7.	Karayosunlarındaki Uçucu Yağ Bileşimi.....	109
5.	SONUÇLAR.....	121
6.	ÖNERİLER.....	125
7.	KAYNAKLAR.....	126
8.	EKLER.....	138
ÖZGEÇMİŞ		

Doktora Tezi

ÖZET

METOKSİ SUBSTİTUE BİSKALKON VE BROMO SUBSTİTUE AZAFLAVANON
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ
VE
KARADENİZ BÖLGESİ'NDE YETİŞEN KARAYOSUNLARININ UÇUCU YAĞ
BİLEŞENLERİNİN ANALİZLERİ

Tayyibe Beyza CANSU

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Nurettin YAYLI
2012, 136 Sayfa, 53 Ek Sayfa

Bu çalışmada, ilk olarak kalkon türü doğal bileşiklerin analogları olan metoksi substitue kalkonlar olan **1-9** Nolu bileşikler sentezlendi. Daha sonra bu bileşiklerden yola çıkılarak biskalkon bileşikleri olan **10-18** Nolu bileşiklerin sentezi yapıldı. Kalkon ve biskalkon bileşiklerine ek olarak **19-21** Nolu amino substitue kalkonlar elde edildi. Bir sonraki adımda doğal flavanon bileşikleri olan **22-24** Nolu bileşikler mikrodalga kullanılarak **19-21** Nolu bileşiklerinden sentezlendi. Literatür araştırmasına göre; **1-9** ve **19-24** Nolu bileşiklerin bilinen olduğu tespit edildi, ancak **10-18** Nolu bileşikler ilk kez sentezlendi ve **22-24** Nolu bileşiklerinin mikrodalga destekli sentezleri ilk kez bu çalışmayla yapıldı. **1-24** Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinde, **1-9** Nolu bileşiklerinin oldukça düşük aktiviteye sahip oldukları, **4-6** Nolu bileşiklerinin test edilen Gram-negatif bakterilere, **2, 4, 7 ve 8** Nolu bileşiklerin ise Gram pozitif bakterilere karşı aktivitelerinin olduğu bulundu. Bunun yanında biskalkon olarak adlandırılan kenetlenme ürünleri *Candida tropicalis* dışında test edilen mikroorganizmalara karşı düşük aktivite gösterdi. Özellikle **10-14, 17** Nolu bileşikleri bu mantara karşı yüksek aktivite gösterdi. Antioksidan aktivite çalışmaları sonucunda biskalkonların kalkonlardan daha aktif olduğu bulundu. Metoksi grubunu 4 pozisyonunda bulunduran **16-18** Nolu bileşikler orta derecede antioksidan aktivite gösterdiği belirlendi. Bu çalışmanın ikinci kısmında, Karadeniz bölgesinde yetişen 9 karayosunun uçucu yağ bileşimleri analiz edildi. Antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre yalnızca **1-4** Nolu yosunları test edilen bakterilere karşı iyi derecede aktivite gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Flavanoid, Kalkon, Azakalkon, Biskalkon, Azaflavanon, Antimikrobiyal Aktivite, Antioksidan Aktivite

PhD. Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS, BIOLOGICAL ACTIVITIES OF METHOXY SUBSTITUTED
BISCHALCONES AND BROMO SUBSTITUTED AZAFLAVANONES
AND
ESSENTIAL OIL ANALYSES OF LAND-MOSSES FROM BLACK SEE REGION

Tayyibe Beyza CANSU

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Nurettin YAYLI
2012, 136 Pages, 53 Pages Appendix

In this study, **1-9** methoxy substituted chalcones, which are analogs of the chalcone-type natural compounds, were synthesized at first. Then, **10-18** bischalcone compounds were synthesized starting from these azachalcones. In addition to chalcones and bischalcones, **19-21** amino substituted chalcones were obtained. At the next step, **22-24** natural flavanone compounds were yielded from compounds **19-21** by using microwave. According to the literature research, compounds **1-9** and **19-24** were found to be known but, compounds **10-18** were synthesized first time and microwave assisted synthesis of compounds **22-24** was carried out firstly with this study. In the antimicrobial activities of compounds **1-24**, it was found that compounds **1-9** had a few activity, compounds **4-6** had activity against tested Gram-negative bacteria, compounds **2, 4, 7** and **8** had activity against tested Gram-positive bacteria. In addition to these, the coupling products called bischalcones showed low activity against to tested microorganisms except *Candida tropicalis*. Especially, compounds **10-14, 17** had high activity against to this fungus. As a result of antioxidant activities, bischalcones had more activity than chalcones. Compounds **16-18** which contains methoxy group on the position 4 showed moderate antioxidant activity. At the second part of this study, essential oil composition of nine land mosses grew in Black Sea Region were analysed. Antimicrobial activity results of these mosses showed that, only mosses **1-4** had good activity against to tested bacteria.

Key Words: Flavanoid, Chalcone, Azachalcone, Bischalcone, Azaflavanone, Antimicrobial Activity, Antioxidant Activity

ŞEKİLLER DİZİNİ

		<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.	Kalkonların genel formülü ve numaralandırılması.....	3
Şekil 2.	Claisen-Schmidt kondenzasyonu genel reaksiyon şeması.....	4
Şekil 3.	Friedel -Crafts açılması	4
Şekil 4.	Kalkon türevlerinin ultrasonik ışınlatma yöntemiyle sentezi	5
Şekil 5.	Mikrodalga ile kalkon sentezi	6
Şekil 6.	Pd(Ph ₃) ₂ katalizöründe yapılan bir kenetlenme reaksiyonu.....	8
Şekil 7.	Pd(OAc) ₂ /TPPTS katalizöründe bir reaksiyon.....	8
Şekil 8.	LY451395 bileşiğinin sentezi için kenetlenme reaksiyonu.....	9
Şekil 9.	CuI katalizöründe yapılan sentez.....	9
Şekil 10.	Doğal biflavanoid ve biskalkonların kimyasal yapıları.....	11
Şekil 11.	Biskalkon Sentezi Retrosentetik Analizi.....	12
Şekil 12.	Kenetlenme reaksiyon türleri: a) Suzuki homo kenetlenme, b) Suzuki çapraz kenetlenme, c) Ullmann tipi kenetlenme	12
Şekil 13.	Suzuki Homo kenetlenme reaksiyonu.....	13
Şekil 14.	Suzuki homo ve çapraz kenetlenme reaksiyonu... ..	13
Şekil 15.	Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyon.....	14
Şekil 16.	Trifloroboratohomoenolatlarla alkil ve aril bromidlerin reaksiyonu.....	15
Şekil 17.	Aril boronik asitle aril halojenürlerin Pd(OAc) ₂ katalizöründe sentezi.....	15
Şekil 18.	Pd(OAc) ₂ /guanidin katalizörlü Suzuki çapraz kenetlenmesi.....	16
Şekil 19.	NiCl ₂ katalizöründe ikincil alkil halojenürle Suzuki çapraz kenetlenmesi.....	16
Şekil 20.	Pd katalizöründe Ullmann kenetlenmesi.....	17
Şekil 21.	Cu katalizöründe Ullmann-pinakol kenetlenmesi	17
Şekil 22.	Mono alkillenmiş oksindollerin sentezi.....	17
Şekil 23.	C-heteroatom bağlı moleküllerin sentezi.....	18
Şekil 24.	Mikrodalga yöntemiyle heterosiklik eterlerin sentezi	18
Şekil 25.	Flavonoidlerin genel yapısı.....	19
Şekil 26.	Farklı iskelet yapısındaki flavonoid sınıfları.....	21

Şekil 27.	Azaflavanon bileşiklerinin mikrodalgada sentez reaksiyonu.....	23
Şekil 28.	Kalkonlardan flavanoid türü bileşiklerin sentezi.....	24
Şekil 29.	Kalkondan flavanon sentezi.....	25
Şekil 30.	Mikrodalga ve geri soğutma ile flavanon sentezi.....	26
Şekil 31.	Mikrodalga ortamında yapılan katı-faz reaksiyonu.....	27
Şekil 32.	1-9 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi.....	42
Şekil 33.	10-18 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi.....	51
Şekil 34.	19-21 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi.....	61
Şekil 35.	22-24 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi.....	64
Şekil 36.	DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalinin formülü.....	72
Şekil 37.	1-9 Nolu bileşiklerin genel sentez mekanizması.....	80
Şekil 38.	10-18 Nolu bileşiklere ait öngörülen oluşum mekanizmaları.....	86
Şekil 39.	22-24 Nolu bileşiklerin genel sentez mekanizması.....	97
Şekil 40.	Fe(III)-tripiridiltriazin kompleksinin yapısı.....	104
Şekil 41.	FRAP tayini için kalibrasyon grafiği	105
Şekil 42.	DPPH radikali.....	106
Şekil 43.	1-18 Nolu bileşiklerin FRAP ve DPPH sonuçlarının korelasyonu	108
Şekil 44.	19-24 Nolu bileşiklerin FRAP ve DPPH sonuçları korelasyonu	109
Şekil 45.	Terpen bileşiklerinin formülleri.....	114
Ek Şekil 1.	1 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	138
Ek Şekil 2.	1 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	138
Ek Şekil 3.	1 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	138
Ek Şekil 4.	1 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	139
Ek Şekil 5.	1 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	139
Ek Şekil 6.	2 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	140
Ek Şekil 7.	2 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	140
Ek Şekil 8.	2 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	140
Ek Şekil 9.	2 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	141
Ek Şekil 10.	2 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	141
Ek Şekil 11.	3 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	142
Ek Şekil 12.	3 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	142
Ek Şekil 13.	3 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	142
Ek Şekil 14.	3 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	143

Ek Şekil 15.	3 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	143
Ek Şekil 16.	4 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	144
Ek Şekil 17.	4 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	144
Ek Şekil 18.	4 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	144
Ek Şekil 19.	4 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	145
Ek Şekil 20.	4 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	145
Ek Şekil 21.	5 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	146
Ek Şekil 22.	5 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	146
Ek Şekil 23.	5 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	146
Ek Şekil 24.	5 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	147
Ek Şekil 25.	5 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	147
Ek Şekil 26.	6 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	148
Ek Şekil 27.	6 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	148
Ek Şekil 28.	6 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	148
Ek Şekil 29.	6 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	149
Ek Şekil 30.	6 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	149
Ek Şekil 31.	7 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	150
Ek Şekil 32.	7 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	150
Ek Şekil 33.	7 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	150
Ek Şekil 34.	7 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	151
Ek Şekil 35.	7 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	151
Ek Şekil 36.	8 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	152
Ek Şekil 37.	8 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	152
Ek Şekil 38.	8 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	152
Ek Şekil 39.	8 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	153
Ek Şekil 40.	8 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	153
Ek Şekil 41.	9 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	154
Ek Şekil 42.	9 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	154
Ek Şekil 43.	9 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	154
Ek Şekil 44.	9 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	155
Ek Şekil 45.	9 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	155
Ek Şekil 46.	10 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	156
Ek Şekil 47.	10 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	156

Ek Şekil 48.	10 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	156
Ek Şekil 49.	10 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	157
Ek Şekil 50.	10 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	157
Ek Şekil 51.	11 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	158
Ek Şekil 52.	11 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	158
Ek Şekil 53.	11 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	158
Ek Şekil 54.	11 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	159
Ek Şekil 55.	11 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	159
Ek Şekil 56.	12 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	160
Ek Şekil 57.	12 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	160
Ek Şekil 58.	12 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	160
Ek Şekil 59.	12 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	161
Ek Şekil 60.	12 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	161
Ek Şekil 61.	13 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	162
Ek Şekil 62.	13 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	162
Ek Şekil 63.	13 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	162
Ek Şekil 64.	13 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	163
Ek Şekil 65.	13 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	163
Ek Şekil 66.	14 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	164
Ek Şekil 67.	14 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	164
Ek Şekil 68.	14 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	164
Ek Şekil 69.	14 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	165
Ek Şekil 70.	14 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	165
Ek Şekil 71.	15 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	166
Ek Şekil 72.	15 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	166
Ek Şekil 73.	15 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	166
Ek Şekil 74.	15 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	167
Ek Şekil 75.	15 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	167
Ek Şekil 76.	16 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	168
Ek Şekil 77.	16 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	168
Ek Şekil 78.	16 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	168
Ek Şekil 79.	16 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	169
Ek Şekil 80.	16 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	169

Ek Şekil 81.	17 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	170
Ek Şekil 82.	17 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	170
Ek Şekil 83.	17 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	170
Ek Şekil 84.	17 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	171
Ek Şekil 85.	17 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	171
Ek Şekil 86.	18 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	172
Ek Şekil 87.	18 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	172
Ek Şekil 88.	18 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	172
Ek Şekil 89.	18 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	173
Ek Şekil 90.	18 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	173
Ek Şekil 91.	19 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	174
Ek Şekil 92.	19 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	174
Ek Şekil 93.	19 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	174
Ek Şekil 94.	19 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	175
Ek Şekil 95.	19 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	175
Ek Şekil 96.	20 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	176
Ek Şekil 97.	20 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	176
Ek Şekil 98.	20 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	176
Ek Şekil 99.	20 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	177
Ek Şekil 100.	20 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	177
Ek Şekil 101.	21 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	178
Ek Şekil 102.	21 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	178
Ek Şekil 103.	21 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	178
Ek Şekil 104.	21 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	179
Ek Şekil 105.	21 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	179
Ek Şekil 106.	22 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	180
Ek Şekil 107.	22 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	180
Ek Şekil 108.	22 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	180
Ek Şekil 109.	22 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	181
Ek Şekil 110.	22 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	181
Ek Şekil 111.	23 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	182
Ek Şekil 112.	23 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	182
Ek Şekil 113.	23 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	182

Ek Şekil 114.	23 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	183
Ek Şekil 115.	23 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	183
Ek Şekil 116.	24 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	184
Ek Şekil 117.	24 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl ₃	184
Ek Şekil 118.	24 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl ₃	184
Ek Şekil 119.	24 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	185
Ek Şekil 120.	24 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl ₃	185
Ek Şekil 121.	1 Nolu <i>Tortula muralis</i> karayosunun GC-FID kromotogramı.....	186
Ek Şekil 122.	2 Nolu <i>Homalothecium lutescens</i> (Hedw.) H. Rob karayosunu GC-FID kromotogramı.....	186
Ek Şekil 123.	3 Nolu <i>Hypnum cupressiforme</i> Hedw. karayosunu GC-FID kromotogramı.....	187
Ek Şekil 124.	4 Nolu <i>Pohlia nutans</i> (Hedw.) Lindb karayosunu GC-FID kromotogramı.....	187
Ek Şekil 125.	5 Nolu <i>Brachythecium albicans</i> (Hedw.) Schimp. karayosunu GC-FID kromotogramı.....	188
Ek Şekil 126.	6 Nolu <i>Bryum pallescens</i> Schleich. ex Schwagr karayosunu GC-FID kromotogramı.....	188
Ek Şekil 127.	7 Nolu <i>Syntrichia intermedia</i> Brid karayosunu GC-FID kromotogramı.....	189
Ek Şekil 128.	8 Nolu <i>Grimmia trichophylla</i> Grew karayosunu GC-FID kromotogramı.....	189
Ek Şekil 129.	9 Nolu <i>G. decipiens</i> (Shultz) Lindb karayosunu GC-FID kromotogramı.....	190

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Au ve Pd katalizörlüğünde elde edilen ürünlerin % verimleri.....	14
Tablo 2. Çözücülerin dielektrik sabitleri	29
Tablo 3. 1-9 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler.....	81
Tablo 4. 1-9 Nolu bileşiklerin ¹ H NMR (200 MHz) verileri, CDCl ₃	82
Tablo 5. 1-9 Nolu bileşiklerin ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃	83
Tablo 6. 1-9 Nolu bileşiklerin LC-MS/MS verileri.....	84
Tablo 7. 1-9 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹).....	86
Tablo 8. 10-18 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler.....	87
Tablo 9. 10-18 Nolu bileşiklerin ¹ H NMR (200 MHz) verileri, CDCl ₃	89
Tablo 10. 10-18 Nolu bileşiklerin ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃	90
Tablo 11. 10-18 Nolu bileşiklerin LC-MS/MS verileri.....	91
Tablo 12. 10-18 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹), CHCl ₃	93
Tablo 13. 19-21 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler.....	94
Tablo 14. 19-21 Nolu bileşiklerin ¹ H NMR (200 MHz) ve ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃	95
Tablo 15. 19-21 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri.....	96
Tablo 16. 19-21 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹), CHCl ₃	96
Tablo 17. 22-24 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler.....	98
Tablo 18. 22-24 Nolu bileşiklerin ¹ H NMR (200 MHz) ve ¹³ C NMR (50 MHz) verileri, CDCl ₃	99
Tablo 19. 22-24 Nolu bileşiklerin LC-MS/MS verileri.....	100
Tablo 20. 22-24 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹), CHCl ₃	100
Tablo 21. 1-9 Nolu bileşiklere ait antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	101
Tablo 22. 10-18 Nolu bileşiklere ait antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	102
Tablo 23. 19-24 Nolu bileşiklere ait antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	102
Tablo 24. FRAP yöntemi için deney şartları	105
Tablo 25. 1-18 Nolu bileşiklere ait FRAP ve DPPH Sonuçları	107
Tablo 26. 19-24 Nolu bileşiklere ait FRAP ve DPPH Sonuçları.....	108
Tablo 27. Uçucu yağlardaki bileşikler ve % miktarlarının karşılaştırılması.....	115

Tablo 28.	Karayosunlarının uçucu yağlarına ait bileşik sınıflarının yüzdeleri ve sayıları.....	119
Tablo 29.	Yosunlara ait antimikrobiyal aktivite tablosu ($\mu\text{g/ml}$).....	120

SEMBOLLER DİZİNİ

AB	: Kimyasal kayma değeri birbirine yakın iki protonun spin sistemi
ACD	: Advanced Chemistry Development
APT	: Karbon türünü belirten spektrum
Ar	: Aromatik halka
Br	: Brom
bs	: Geniş singlet
¹³ C NMR	: Karbon sayısını veren spektrum
CDCl ₃	: Dötero kloroform
CHCl ₃	: Kloroform
cm	: Santimetre
COSY	: Proton korelasyon spektrumu
°C	: Santigrat derece
d	: Dublet
1D	: Bir boyutlu
2D	: İki boyutlu
dd	: Dubletin dubleti
dk	: dakika
DPPH	: (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil)
THF	: Tetra hidrofuran
e.n.	: Erime noktası
ES	: Elektron sprey
EtOH	: Etanol
eV.	: Elektronvolt
FT-IR	: Furier transfer-infrared spektrometresi
FTK	: Faz transfer katalizörü
g	: Gram
GHz	: Gigahertz

H	: Hidrojen
$^1\text{H NMR}$: Proton nükleer manyetik rezonans spektrumu
$h\nu$: Işık
Hz	: Hertz
ID	: İnhibisyon çapı
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
J	: Etkileşme sabiti
KK	: Kolon kromatografisi
LC-MS/MS	: Sıvı kromatografisi-kütle spektrumu
MD	: Mikrodalga
m	: Multiplet
mg	: Miligram
MHz	: Megahertz
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
MS	: Kütle Spektroskopisi
m/z	: Kütle / yük oranı
NaOH	Sodyum hidroksit
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: Nikel klorür
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
PGE_2	: Prostaglandin E_2
PLA_2	: Fosfolipaz A_2
P(Ph)_3	: Trifenilfosfin
ppm	: Milyonda bir kısım
psi	: Basınç
Pyr	: Piridinil halkası
R	: Alkil grubu
RX	: Alkil halojenür
R_f	: Alıkonma faktörü
$\text{R}_4\text{N}^+\text{Br}$: Tetraalkil amonyum bromür

s	: Singlet
sn	: Saniye
t	: Triplet
TBAB	: Tetrabütül amonyum bromür
TMS	: Tetrametilsilan
TPPTS	: Tris(3-sülfonatofenil)fosfin trisodyum tuzu
UV	: Ultra viyole
Vis	: Görünür bölge
W	: Watt
Zn	: Çinko
μg	: Mikrogram
ϵ	: Molar absorbtivite katsayısı
ϵ	: Dielektrik sabiti
λ	: Dalga boyu (nm)
Δ	: Isı
δ	: Kimyasal kayma değeri

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Bitkiler doğanın en önemli yapıtaşlarından olup diğer canlılar tarafından sentezlenemeyen pek çok bileşiği sentezleme kapasitesine sahiptir ve bu bileşikler genelde aromatik olup bunların çoğu fenolik bileşiklerdir. Bitkiler aleminde 8000'den fazla fenolik yapının bilindiği belirtilmektedir [1-2].

Flavonoidler, fenolik bileşiklerin, kalkonlarda flavonoidlerin alt üyesidir. Kalkon kelimesi 1,3-diarilprop-2-en-1-on karbon iskeleti taşıyan tüm maddeler için verilmiş genel bir isimdir. Kalkonlar doğal kaynaklardan elde edilmesinin yanında bazı kalkon türlerinin sentezlenebildiği bilinmektedir [3-4]. Birçok ilaç etken maddelerinin temeli de bitkisel kaynaklıdır. Fakat etken maddelerin miktarlarının bitkilerden izole edilen kısmının oldukça az olması sebebiyle bu maddelerin ve benzer etkiyi gösterebilecek türevlerinin sentezlenmesine son yıllarda önem verilmiştir [5].

Kalkon bileşiklerinde fenil halkasında azot atomu bulunması durumunda, bileşikler heterohalkalı bileşik olup bunlar azakalkon olarak adlandırılırlar. Kalkonoid türü maddeler 1,3-difenilpropan iskeletinin modifikasyonuna bağlı olarak, kalkon, β -kalkonol, β' -kalkanon, α -kalkanon, β -kalkanon- α -ol ve β' -kalkanon- β -ol gibi geleneksel isimlerle adlandırılmaktadır [6-7]. Bunların yanı sıra kalkon bileşiklerinin türevi olan; kalkonların birbirine kenetlenmesi sonucunda oluşan biskalkon bileşikleri bulunmaktadır [8-10]. Bunlarda doğada bulunabildiği gibi sentetik olarak üretilmektedir [8]. Biskalkonlar da kalkonlar gibi oldukça geniş biyolojik aktivitelere sahip olup antimikrobiyal aktivite çalışmalarında özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda önemli bir yer tuttukları belirlenmiştir [11-13].

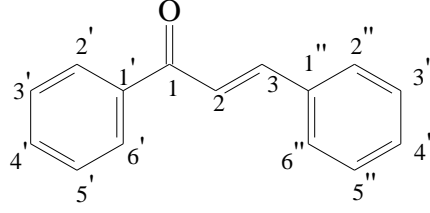
Bundan kaynaklı olarak bu tez çalışmasında, çalışmaya konu olan 9 adet metoksi substitue bromo kalkon ve 3 adet amino substitue bromo kalkon, Claisen -Schmidt kondenzasyonu yöntemiyle, 9 adet metoksi substitue biskalkon sentezleri de Ullmann kenetlenme reaksiyonuyla ve son olarak 3 adet mikrodalga ile azaflavanon sentezi

yapılmış ve 24 adet bileşiğin antimikrobiyal aktiviteleri MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) yöntemine göre, antioksidan aktiviteleri ise DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal temizleme ve FRAP yöntemlerine göre incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Bileşikler ile ilgili yapılmış olan literatür araştırması sonucunda **1-9, 19-24** Nolu bileşiklerin bilinen olduğu ancak yöntem olarak **21-23** Nolu bileşiklerin amino substitue kalkonlardan başlanarak mikrodalga ile sentezinin ilk kez gerçekleştirildiği tespit edilmiştir. Sentezlenen **10-18** Nolu biskalkon bileşiklerine ise literatürde rastlanmamıştır [13-18].

Çalışmanın 2.kısımında Doğu Karadeniz bölgesinden temin edilen 9 farklı karayosununun da uçucu yağ bileşenleri Clevenger aparatında su buharı destilasyonu yöntemine göre elde edilmiş ve uçucu yağların kimyasal bileşenlerinin analizi yapılmıştır. Yosunlarla ilgili yapılan çalışmalar genel olarak yosunların yapısal olarak ağır metal tutma kapasitelerine bağlı olarak hava kirliliği ve çevre kirliliği üzerindeki çalışmalara aittir [19-20]. Bu kısımdaki amacımız farklı alanlarda kullanılan yosunların uçucu yağlarının kimyasal bileşimlerini belirlemek ve her bir kara yosununun antimikrobiyal aktivitelerini incelemektir.

1.2. Kalkonlar

Kalkon türevleri, flavonoidlerin heterosiklik C halkasına sahip olmayan üyelerinden biridir. Kalkonlar $C_6-C_3-C_6$ (Aril- C_3 -Aril) yapısında bileşiklerdir fakat bir çok flavonoid türü bileşikten farklı olarak C_3 ünitesi, yapıda bir halka oluşturmaz. Flavonoidlerin temel yapısındaki propan zinciri üzerinde α,β -doymamış karbonil grubunun bulunması yani bir çift bağ ve bir keton grubunun yer alması kalkonları ortaya çıkarır Kalkonlar doğal ürünlerin önemli bir sınıfını oluştururlar ve meyveler, sebzeler, baharatlar, çay ve soya kökenli gıda maddeleri arasında geniş bir dağılım gösterirler [21-22].



Şekil 1. Kalkonların genel formülü ve numaralandırılması

Kalkonlar, üç karbonlu α,β - doymamış karbonil sistemine bağlı iki halkadan oluşmaktadır. Aromatik halkada oksijen atomu bulunduran kalkonlar tüm flavonoidlerin baş maddeleri olarak bilinmektedir ve kimyasal olarak flavonoidlerin zincir açılmalarıyla oluşurlar [23-24].

Kalkonlar genel olarak bazik ortamda sentezlenmesinin yanında katalizör varlığında [25-26], mikrodalga ile [27], çözücü ortamında ısıtma [28], çözücüsüz katı faz reaksiyonları ile [29], ultrasonik yöntemle [30] sentezleri de literatürde mevcuttur.

Bitkilerden izole edilerek veya sentetik yolla elde edilen kalkon ve türevlerinin farklı biyolojik aktivitelere sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunlardan bir kaçının, antimikrobiyal (antibakteriyal ve antifungal) [31-34], antioksidan [31, 35-37], antitümör [31, 38-39], antimitotik [40-41], ve antitüberküloz [42-43] gibi önemli etkilere sahip oldukları bilinmektedir. Ayrıca, kalp rahatsızlıklarının tedavisinde potasyum kanal blokörü [44, 31] olarak etkin özelliklerinin olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur.

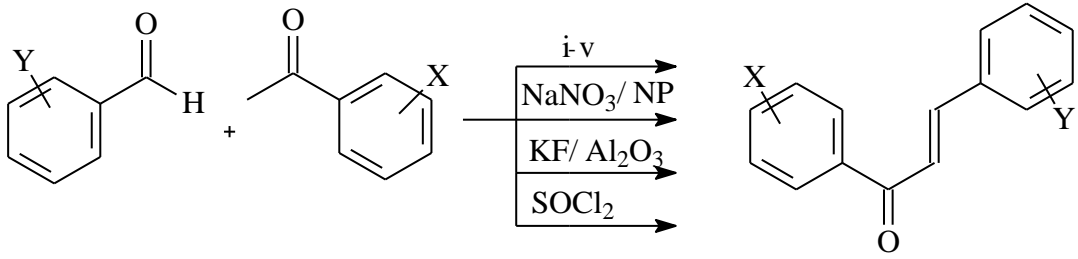
Kalkon ve türevleri ile özellikle biskalkonların sentezi son yıllarda önemli araştırma konusu haline gelmiştir. Bunun sebebi, çeşitli cihazlarda özellikle çoklu foton mikroskobu gibi cihazlarda kullanılabilen sensör özelliğine sahip bileşikler olduğu yapılan bazı çalışmalar ile ortaya konulmuştur. [45-46].

1.2.1. Kalkonların Sentez Yöntemleri

Kalkonların sentezi, bazik ortamda asetofenon ve benzaldehit türevlerinin kondenzasyonu (Claisen-Schmidt) temeline dayanır. Reaksiyonlar, keton ve aldehitin etanol veya metanol gibi polar çözücüler içerisindeki çözeltisine, NaOH, KOH veya $Ba(OH)_2$ 'in alkolik veya sulu çözeltilerinin ilave edilip genellikle oda sıcaklığında olmak üzere bazen karıştırılması ile gerçekleştirilir.

Powers ve grubu bu klasik yöntemi kullanarak 32 asetofenon türevini NaOH ile bazikleştirilen ortama eklenen, 40 adet aldehit türeviyle etanol-su (4:1 oranında) çözücü karışımı içerisinde etkileştirerek, ortalama % 96 saflık düzeyinde 1280 kalkon türevi sentezlemiştir [47].

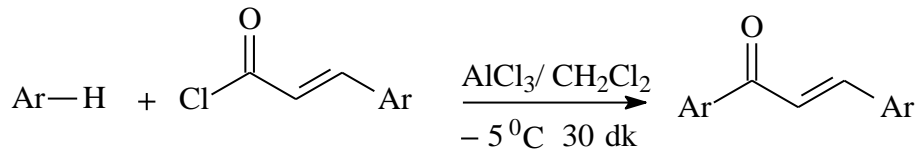
Kalkonların sentezinde, alkali bazların yerine katalizör olarak SOCl_2 [48], $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ [49], NaNO_3/NP [50] ve LiNO_3/NP [51] kullanılarak yüksek verimler ile kalkon türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2) [52].



i- Toz KOH, ii: %60 KOH, iii: %50 NaOH, iv: % 10 NaOH, v - %50 $\text{Ba}(\text{OH})_2$

Şekil 2. Claisen-Schmidt kondenzasyonu genel reaksiyon şeması

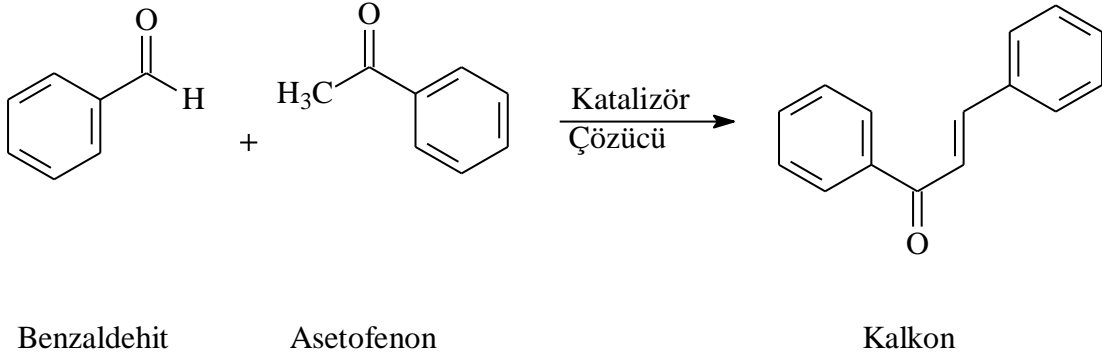
Kalkon sentezi için kullanılan bir diğer yöntem ise Friedel-Crafts açilasyonudur. Bu reaksiyon, AlCl_3 varlığında substitue benzenlerin substitue sinnamoil klorürlerle reaksiyona girer (Şekil 3) [53].



Şekil 3. Friedel -Crafts açilasyonu

Kalkonların sentezi için kullanılan diğer bir yöntem de çözücüsüz ortamda sentezlenmeleridir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada toz haline getirilmiş KOH veya $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ karışımı katalizörlüğünde bir ultrasonik temizleyici su banyosu ile ultrasonik ışınlama yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde aromatik aldehitleri asetofenonla, etanol içerisinde toz KOH ile veya metanol içerisinde $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ karışımı ile değişik sıcaklık (20–

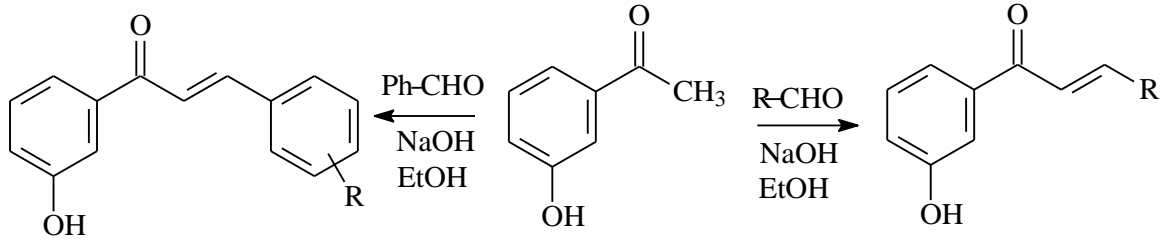
46°C) ve zaman aralıklarında (4-240 dakika) ultrasonik ışınlamayla reaksiyona tabi tutularak % 70-97 arasında değişen verimlerle kalkon türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 4) [54]



Şekil 4. Kalkon türevlerinin ultrasonik ışınlama yöntemiyle sentezi

Bir başka çalışmada metil keton (0,01 mol) ve aromatik aldehit (0,01 mol) kuru etanolde çözüldükten ve içine 1-2 tablet NaOH ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı mikrodalga cihazında 30 sn ile 180 sn arasında değişen sürelerde reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutulduktan sonra, önce su ile sonra etanolle yıkanmış ve etanol ile kristallendirilmiştir [55].

Mikrodalga kullanılarak farklı substitue gruplar bulunan çeşitli kalkon bileşiklerin sentezinde son yıllarda oldukça artış görülmektedir. Bununla ilgili bir çalışmada 3-OH asetofenonun farklı substitue grupların bağlı olduğu aril ve heteroaril kalkonların sentezi mikrodalga ile yapılmıştır. Reaksiyonun geleneksel olarak yapılan yöntemden 30-180 sn gibi daha kısa sürede gerçekleşmesi ve verimin yüksek olması ile birlikte saf ürün olması sebebiyle daha çok tercih edilmeye başlamıştır (Şekil 5) [55].

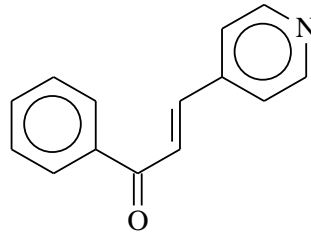


R: H, -2, 3, 4-OH, 2, 3, 4-OMe, 3-OH asetofenon -OH substitue kalkon
 -Tien-2-il, -Piridin 2, 3, 4-il

Şekil 5. Mikrodalga ile kalkon sentezi

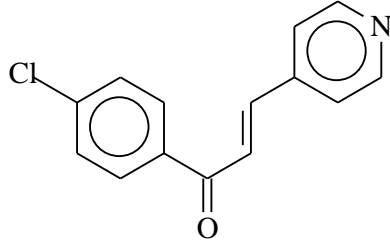
1.3. Azakalkon

Kalkonlardaki aril halkalarından birinin yerinde piridinil halkasının bulunduğu kalkon analoglarıdır. Azakalkonlar özellikle son yıllarda oldukça ilgi duyulan bir konudur. Bu bileşikler, azot atomunun bulunduğu yere göre (E/Z)-2-,3-, veya 4-azakalkon olarak adlandırılırlar.

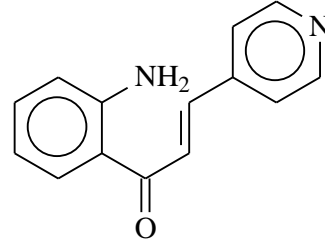


Azakalkon

Azakalkonlar, fenil halkası yerine piridinil halkası ya da hetero halkada 1 pozisyonunda azot atomu içeren kalkon analogu bileşiklerdir ve doğada bulunmalarından ziyade sentez yoluyla da elde edilirler. Yapısında kalkonlardan farklı olarak bir benzen halkası yerine piridinil halkasının olması sebebiyle biyolojik olarak daha geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Sentezlenen birkaç azakalkon örneği aşağıda gösterilmiştir [56].



Cl substitue azakalkon

-NH₂ substitue azakalkon

Flavonoidlerle beraber kalkonlar ve yapısal analogları olan azakalkonlar, kanser önleyici [57], iltihap kurutucu [58], ağrı kesici ve ateş düşürücü, antioksidan, antimikrobiyal [59], antitümör [60] gibi geniş alanda biyolojik aktivite gösterirler.

1.4. Kenetlenme Reaksiyonları

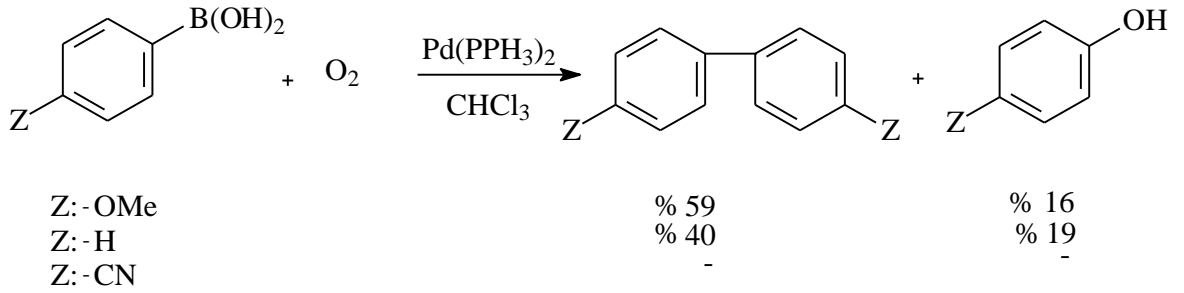
Kenetlenme, kelime anlamı olarak, bağlama anlamına gelmekte olup organik kimyada birleşme reaksiyonları bir molekülün kendisi ile veya iki farklı molekülün birbirine C-C veya C-O-C bağı gibi C-heteroatom bağlanmasıyla oluşan reaksiyon tipleridir.

Polimerler ve nispeten daha büyük organik moleküllerin sentezi birçok alan tarafından araştırılmıştır ve genel olarak moleküllerin birbirine bağlanma reaksiyonunun hızlı şekilde gerçekleştiği bilinmektedir. Aynı moleküllerin ve farklı kimyasal parçaların birleştirilmesi işlemlerinin Ni gibi elektron transferi sağlayan metaller, kullanılabilir reaktifler ve katalizörler olarak belirlenmiştir. Bu tür birleşme reaksiyonlarında, genelde katalizör olarak Pd/C yanında organometalik bileşikler kullanılmakta ve aril, vinil, alil bileşiklerin, bazende elektrofil olarak alkil halojenürler kullanılmaktadır. Bu bilgi bazı eksiklikleri nedeniyle düzeltilme durumundayken, Pd/C katalizli çapraz birleşme çalışmasının lideri olarak kabul edilen, Prof. Heck, Prof. Negiski ve Prof. Suzuki, 2010 Kimya Nobel Ödülünü almışlardır. Böylece bu yöntemin daha kolay uygulanabilir olması sebebiyle ekonomik ve çevre dostu fenol ve enolden türetilen elektrofillere olan ilgide bir artış sağlanmıştır [61].

Son yıllarda, basit ve kolaylıkla erişilebilen başlangıç maddelerinden, çeşitli ve kompleks moleküllerin hızlı bir şekilde üretilmesine izin veren ve çok daha verimli işlemlerin araştırılması organik kimyacıların daha fazla dikkatini çekmeye başlamıştır. Bu reaksiyonlar arasında en stratejik olan, çoklu bileşik reaksiyonları (MCRs); bir metal

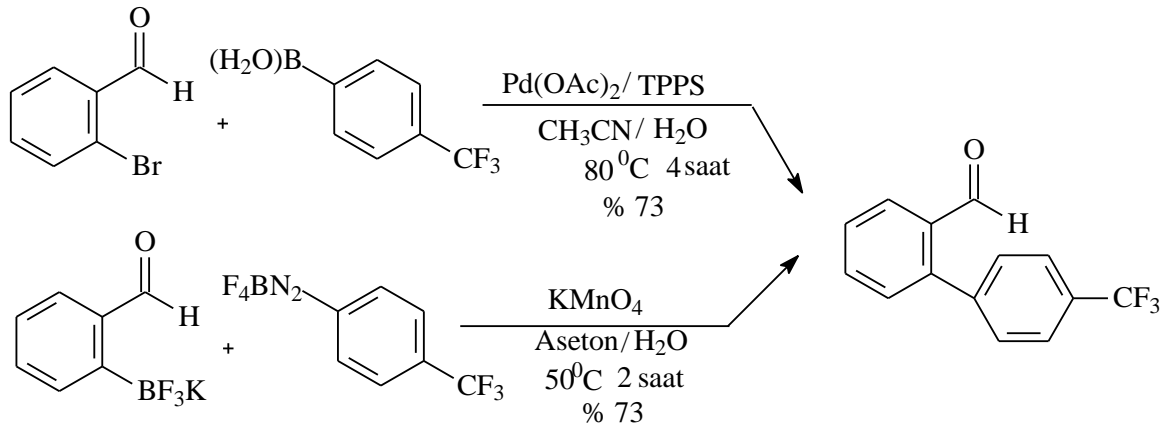
tarafından katalizlenmiş molekül içi siklizasyon reaksiyonunu takip eden, indol ve furan yapıları gibi kompleks moleküllerin sentezi için verimli bir metottur [62].

Bu reaksiyonlarla ilgili literatürler, genelde son yıllarda yapılan çalışmalara aittir. Bu reaksiyon tipine örnek bir çalışmada, değişik fonksiyonel grupları bulunduran fenil boronik asit maddeleri kloroform çözücü ortamında Pd(PPh₃)₂ katalizörlüğünde 10 dk reaksiyon karışımı karıştırıldıktan sonra ortamda major ürün olarak kenetlenme ürünü elde edilmiştir (Şekil 6) [63].



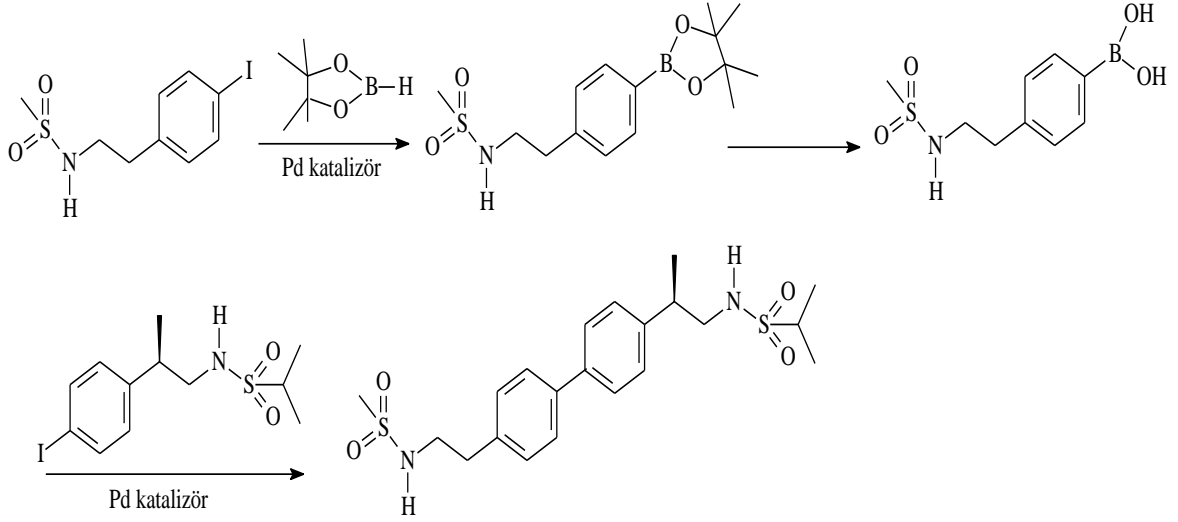
Şekil 6. Pd(PPh₃)₂ katalizörlüğünde yapılan bir kenetlenme reaksiyonu

Başka bir çalışmada ise bromo substitue benzaldehit ile triflorofenil boronik asitin trifenilfosfin varlığında Pd(OAc)₂ katalizörlüğünde asetonitril çözücü ortamında 80 °C de geri soğutma altında 4 saat reaksiyonu sonucunda %73 verimle ürün elde edilmiştir (Şekil 7) [64].



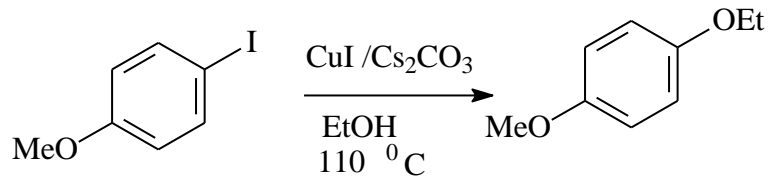
Şekil 7. Pd(OAc)₂/TPPTS katalizörlüğünde bir reaksiyon

Bir başka çalışmada; Alzheimer hastalığında kullanılan ilaçların etken maddesi olan LY451395 kodlu bileşiğin sentezi için, öncelikle molekülün reaksiyon yatkınlığını artırmak için madde boronik asitle, fenilboronik asit türevi haline getirilip kenetlenme reaksiyonu için uygun hale getirildikten sonra Pd katalizörlüğünde sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 8) [65].



Şekil 8. LY451395 bileşiğinin sentezi için kenetlenme reaksiyonu

Bu reaksiyonda aril iyodit ve bromitlerin alifatik alkollerle CuI katalizörlüğünde Cs_2CO_3 varlığında etanol çözücü ortamında $110\text{ }^\circ\text{C}$ 'de geri soğutucu altında 10 saatlik bir süre sonucunda aril alkil eterler sentezlenmiştir (Şekil 9) [66]

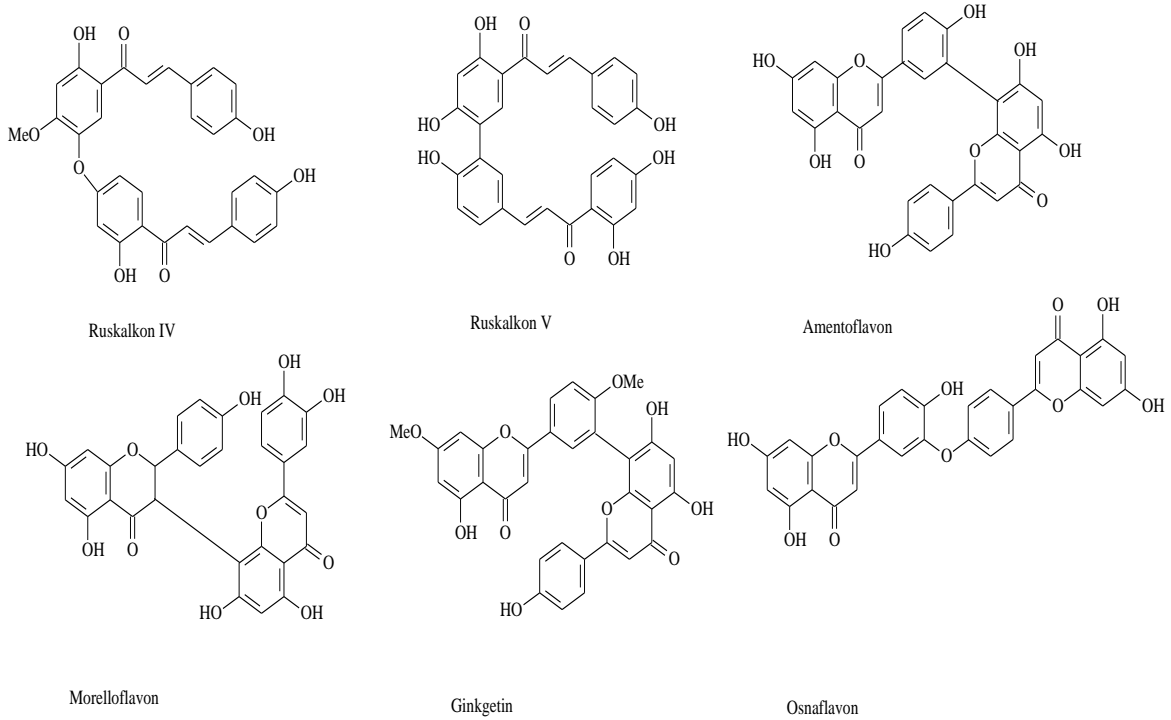


Şekil 9. CuI katalizörlüğünde yapılan sentez

1.4.1. Doğal Biskalkonlar

Bitkilerdeki flavonoidlerin, önceleri hücre içi ve dışı iltihap önleyici aktivitelere sahip olduğu görülmüştür [67, 68, 69]. Flavonoidlerin alt sınıfı olan biflavonoidler, monomerler arasında C-C veya C-O-C bağı bulunan flavonoid dimerleridir. Amentoflavon, oşnaflavon ve ginkgetin gibi bazı biflavonoidlerin, grupII fosfolipaz A₂ enziminin(sPLA₂IIA) inhibitörü olduğu bulunmuştur [70]. Bunun yanında, flavanon dimeri olan morelloflavonun sPLA₂ inhibitörü olduğu bulunmuştur [71]. Buna ek olarak, aynı şekilde biflavonoid olan ginkgetinde PGE₂ sentezinde COX-2 oluşumunda ve makrofajlardan NO üretiminde iNOS ara basamağında inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [72].

Son zamanlarda C-C bağılı biflavonoidler sentezlenmiştir ve bunların PLA₂ ve PGE₂ sentez reaksiyonlarının inhibitörü olduğu bulunmuştur. Bazı kalkonların makrofajlardan NO üretiminde iNOS oluşumunun inhibitörü olduğu ve *Rhus pyroids* bitkisinden izole edilen biskalkonların kötü huylu tümör ve kolon kanseri hücrelerine karşı aktivite gösterdikleri [73] bulunduktan sonra biskalkonların sentezine daha çok önem verilmeye başlanmıştır [74].

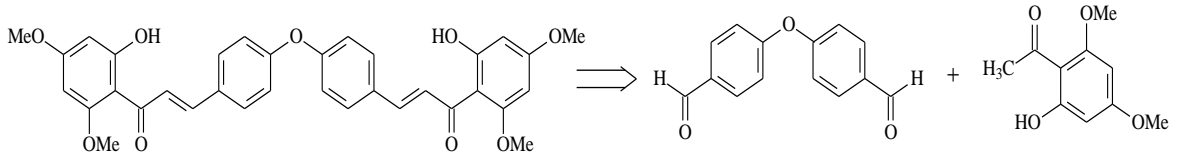


Şekil 10. Doğal biflavanoid ve biskalkonların kimyasal yapıları

1.4.2. Sentetik Biskalkonlar

Bitkilerden izole edilen biskalkonların oldukça iyi aktiviteye sahiptirler fakat tahmin edilebileceği gibi izole edilen biskalkonlar az miktarlarda olduğundan dolayı, biskalkonların miktarlarını artırmak ve homologlarının sentezlenmesine dair çalışmalar son yıllarda oldukça artış göstermiştir.

Bununla ilgili bir çalışmada metilen dinaftil biskramanon bileşikleri sentezlenmiştir. Kraman-4-on bileşikleri, bitkilerdeki canlı ve cansız mikroorganizmalara karşı anti-mutajenik, anti-inflamator, anti-bakteriyel, anti-fungal and anti-viral aktiviteye sahip, etkili doğal bileşiktir. Bu nedenle bu tür bileşiklerin homologları olan, biskraman-4-on sentezi gerçekleştirilmiş ve biyolojik aktiviteleri tayin edilmiştir [75].

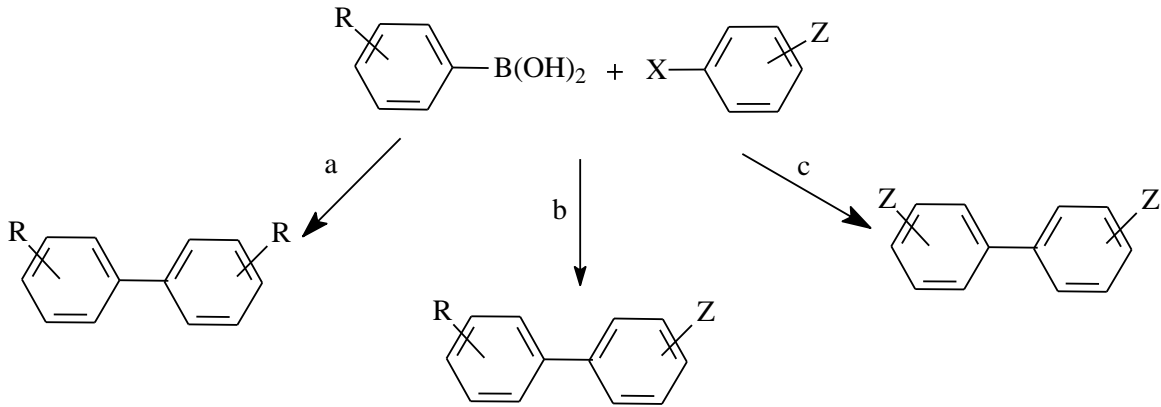


Şekil 11. Biskalkon Sentezi Retrosentetik Analizi

Bir başka çalışmada biskalkon olan metoksi substitue O köprülü biskalkon sentezi yapılmıştır. Bunun için başlangıç maddesi olarak dikarbaldehit önce sentezlenmiş, sonra KOH ile bazikleştirilen THF çözücü ortamında ki karışım 2 gün geri soğutucu altında oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. Elde edilen katı, metanol ile beraber yıkandıktan sonra %41 verimle ürün sentezlenmiştir (Şekil 11) [76].

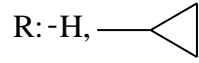
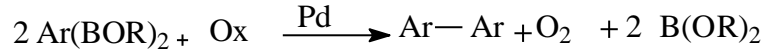
1.4.3. Biskalkon Sentez Yöntemleri

Biskalkon sentezine dair üç farklı sentez yöntemi vardır. Bu reaksiyonlar Suzuki homo kenetlenme, Suzuki-Miyaro çapraz kenetlenme ve Ullmann kenetlenmedir. Bu reaksiyon türleri aşağıdaki şekilde açıklanmaktadır (Şekil 12) [77].



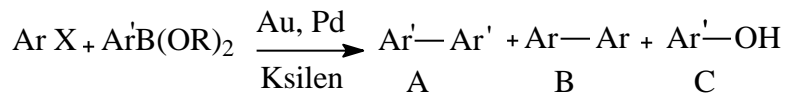
Şekil 12. Kenetlenme reaksiyon türleri: a) Suzuki homo kenetlenme, b) Suzuki çapraz kenetlenme, c) Ullmann tipi kenetlenme

Suzuki kenetlenme yönteminde, aril boronik asitin ortamdaki diğer aril boronik asit ile Pd/C katalizörlüğünde ki birleşmesi (Suzuki homo kenetlenme) olarak bilinir ve reaksiyon sonucunda simetrik moleküller sentezlenmektedir (Şekil 13) [63].



Şekil 13. Suzuki homo kenetlenme reaksiyonu

Biaril bileşiklerin sentezinde kullanılan bir yöntem olarak bilinen Suzuki homo kenetlenme reaksiyonlarında katalizör olarak Pd katalizörü kullanılmıştır. Fakat bunun yerine kullanılabilir katalizörler araştırılmış bunun için yapılan bir çalışmada Au(III) Schiff bazı kompleksleri hazırlanarak aril boronik asitin homo kenetlenme reaksiyonu için katalizör hazırlanmıştır. İlk olarak hazırlanan katalizör, bromo substitue benzen ile fenil boronik asitin reaksiyonunda denenmiş daha sonra fenil boronik asitin reaksiyonunda kullanılmıştır. Reaksiyon, Ksilen çözücü ortamında Au(III) Schiff bazı katalizörlüğünde ve Pd katalizörlüğünde ayrı ayrı denenmiş reaksiyon verimleri karşılaştırılmıştır. Au katalizörlüğünde yapılan reaksiyon Pd metaliyle yapılan reaksiyon verimine göre oldukça yüksektir (Şekil 14) [78]. Verimlerin karşılaştırıldığı sayısal veriler Tablo 1. de verilmiştir.

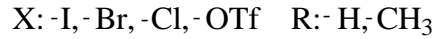
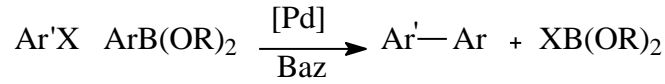


Şekil 14. Suzuki homo ve çapraz kenetlenme reaksiyonu

Tablo 1. Au ve Pd katalizörlüğünde elde edilen ürünlerin % verimleri

Ar	X	Ar'	Au			Pd		
			%A	%B	%C	%A	%B	%C
Ph	Br	Ph	91	0	2	0	87	3
Ph	I	Ph	95	0	0	2	62	0
4-OMePh	Br	Ph	82	0	1	9	79	0
Ph	Br	4-MePh	85	0	2	0	69	-
Ph	I	4-MePh	85	0	0	0	67	0
Ph	Br	4-OMePh	84	0	3	0	68	0
Ph	Br	4-MePh	90	2	0	0	65	0

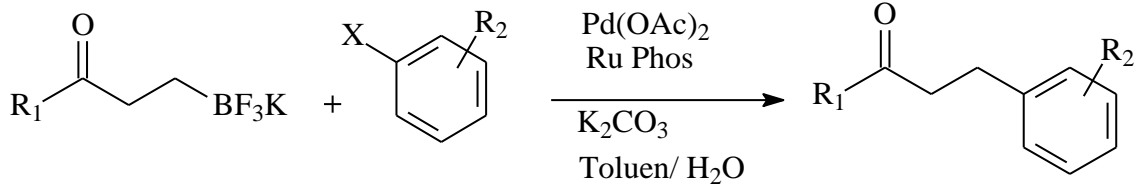
İkinci kenetlenme reaksiyon türü olan Suzuki çapraz kenetlenmesi ise, aril boronik asitin (potasyum trifloroborat, organoboran veya boronat esterleri de kullanılabilir), alkil veya vinil halojenürlerle, Pd/C veya Pd(Cl)₂ gibi katalizörler eşliğinde birbirine kenetlenme reaksiyonunu içermektedir. Bu reaksiyonda birbirinden farklı iki molekülün kenetlenmesi nedeniyle simetrik olmayan bileşikler sentezlenmektedir. (Şekil 15)



Şekil 15. Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu

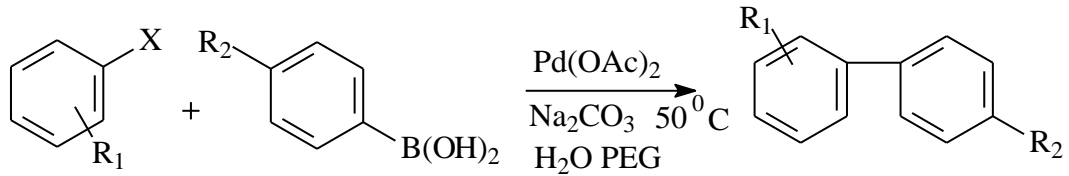
Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, keton, ester ve amid içeren potasyum trifloroboratohomoenolatlar sentezlenilmiştir. Bu bileşiklerin sentezinde, doymamış karbonil bileşikleri kullanılmış olup oldukça yüksek verimde reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Elektronca zengin ve elektronca fakir aril bromid ve kloridleri içeren çeşitli elektrofillerle yapılan Suzuki-Miyaro reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda, potasyum trifloroboratohomoenolatların oldukça etkili kenetlenme reaktifleri olduğu görülmüştür. Bu çalışmada öncelikle trifloroboratohomoenolatlar sentezlemiş, sentezlenen bu bileşikler daha sonra aril ve alkil bromidlerle reaksiyona sokulmuştur. Katalizör olarak Pd(OAc)₂ ve

baz olarak K_2CO_3 $85^\circ C$ de toluen su karışımında 18-24 saat reaksiyon sonucunda yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 16) [79].



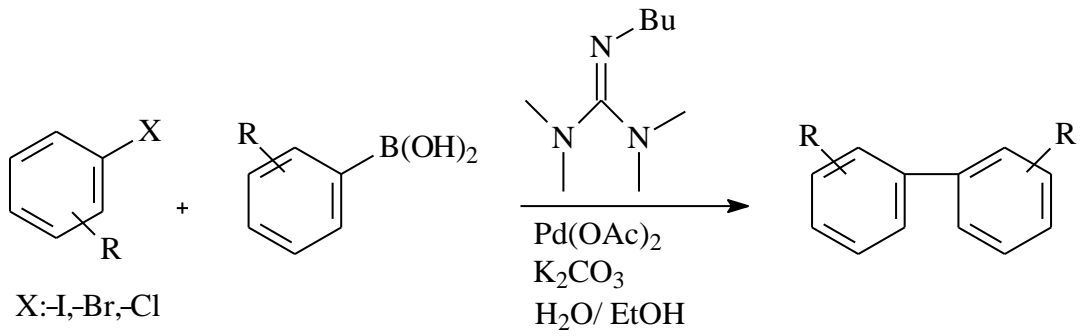
Şekil 16. Trifloroboratohomoenolatlarla alkil ve aril bromidlerin reaksiyonu

Suzuki kenetlenme reaksiyonlarında genelde metal-fosfin bileşikleri katalizör olarak kullanılır. Bu katalizör eşliğinde mikrodalga veya geri soğutma altında yapılan sentezlerde verim oldukça yüksektir. Fakat fosfin olmadan kullanılan metallerin katalizörlüğünde daha ılımlı koşullarda da bu reaksiyon yapılmıştır. Bu çalışmada $50^\circ C$ ' de su polietilen glikol ortamında baz olarak Na_2CO_3 kullanılarak ta kenetlenme yapılmış olup yarım saatte reaksiyon tamamlanmıştır (Şekil 17) [80].



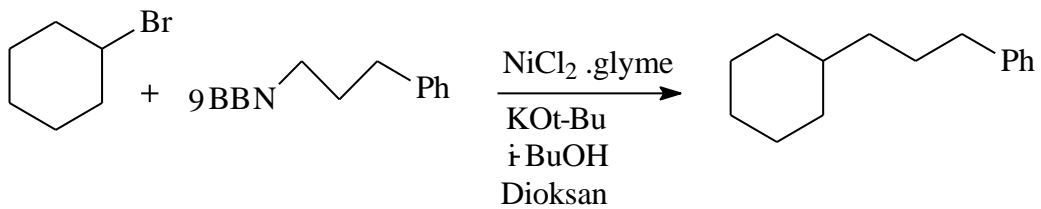
Şekil 17. Aril boronik asitle aril halojenürlerin $Pd(OAc)_2$ katalizörlüğünde sentezi

Reaksiyonun oluşum koşullarını daha ılımlı hale getirmek ve reaksiyon verimini artırmak için bu parametreleri değiştirerek yapılan çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birinde Pd katalizörü guanidin ile birleştirilerek su etanol ve asetonitril ortamlarında, oda sıcaklığında birleşme reaksiyonu denenmiştir. Reaksiyon sonucunda oldukça yüksek oranda, %90 verimle reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 18) [81].



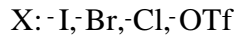
Şekil 18. Pd(OAc)₂/guanidin katalizörlü Suzuki çapraz kenetlenmesi

Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonlarında genelde primer alkil elektrofiller olarak alkil halojenürler kullanılmaktadır. Bu reaksiyonun ikincil alkil elektrofillerle oluşup oluşmadığını gösteren bir çalışmada katalizör olarak genelde kullanılan Pd yerine NiCl₂ tuzu kullanılmış olup reaksiyon 60 °C de oldukça yüksek verimlerde yapılmıştır (Şekil 19) [82].



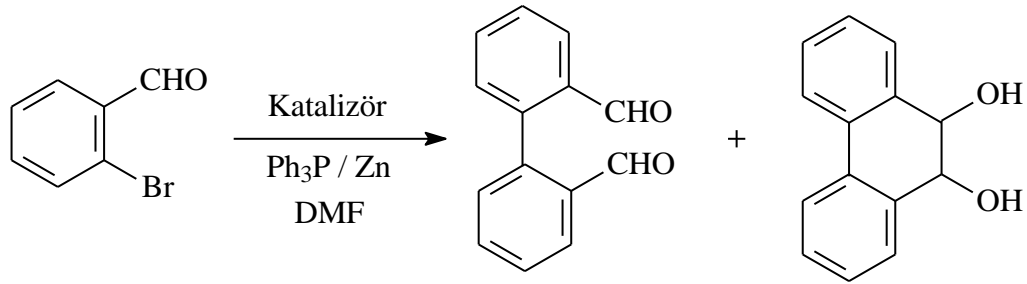
Şekil 19. NiCl₂ katalizörlüğünde ikincil alkil halojenürle Suzuki çapraz kenetlenmesi

Sonucu kenetlenme reaksiyon türü olan Ullmann kenetlenmesi, Cu katalizörlüğünde simetrik biaril bileşiklerinin sentezi şeklinde tanımlanır. Bu reaksiyonda iki molekül aril halojenür olabileceği gibi, moleküllerden biri aril halojenürken diğeri alkol yapısında olabilir. Bu şekilde genelde eterik yapıda bileşikler sentezlenmektedir. Ullmann eter sentezi olarak da bilinen bu sentez yöntemi oldukça yaygındır.



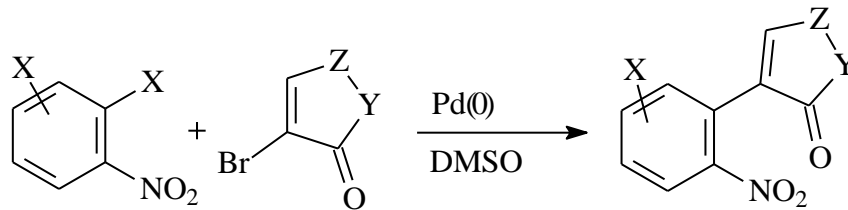
Şekil 20. Pd katalizörlüğünde Ullmann kenetlenmesi

Cu katalizörü kullanılarak bir kapta Ullmann-pinakol kenetlenme reaksiyonu ile beraber fenantren türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 21) [83].



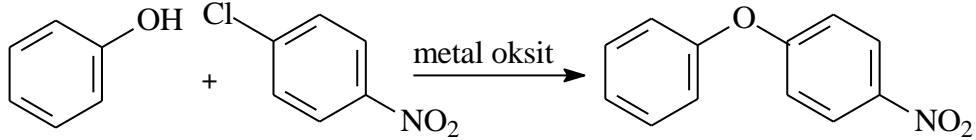
Şekil 21. Cu katalizörlüğünde Ullmann-pinakol kenetlenmesi

Bir başka çalışmada Pd(0) katalizörlüğünde mono alkilenmiş oksiindollerin ve türevlerinin Ullmann kenetlenme yöntemiyle sentezi yapılmıştır. Sentezlenen maddeler daha sonra siklizasyon reaksiyonu sonucunda mono alkilenmiş oksiindoller sentezlenmiştir (Şekil 22) [84]



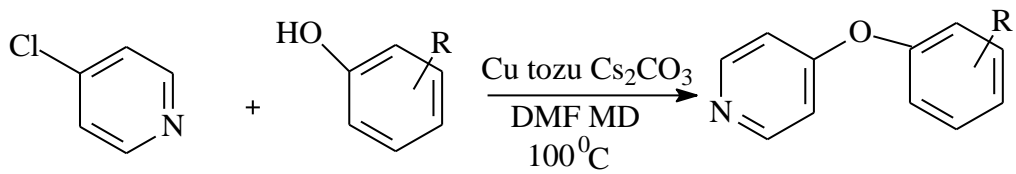
Şekil 22. Mono alkilenmiş oksiindollerin sentezi

Ullmann kenetlenme reaksiyonları CeO_2 katalizörlüğünde de yapılmaktadır. Bununla ilgili çalışmada C-O-C bağlarına sahip C-S-C bağlarına sahip birleşme yapılmıştır. Reaksiyon KOH ortamında DMSO çözücü varlığında nano seryum katalizörü eşliğinde yapılmıştır (Şekil 23) [85].



Şekil 23. C-heteroatom bağlı moleküllerin sentezi

Bir başka çalışmada, kloro substitue heterohalkalı bileşikler kullanılarak heterohalkalı aril eter sentezi mikrodalga ile sentezlenmeye çalışılmıştır. Farklı fenol bileşikleri ile kloro substitue piridin bileşikleri, Cu tozu ve CsCO_3 varlığında DMF çözücü ortamında 60 Watt'da sentezlenmiştir. Bu işlem hem geri soğutma hem de mikrodalgada yapılmış reaksiyon verimleri karşılaştırılmıştır. Mikrodalgada elde edilen ürünlerin miktarı, geri soğutma ile elde edilen miktardan daha yüksektir (Şekil 24) [86].

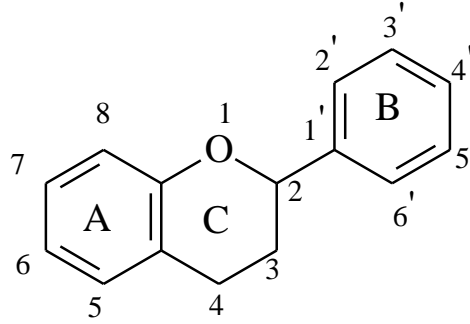


Şekil 24. Mikrodalga yöntemiyle heterohalkalı eterlerin sentezi

1.5. Flavonoidler

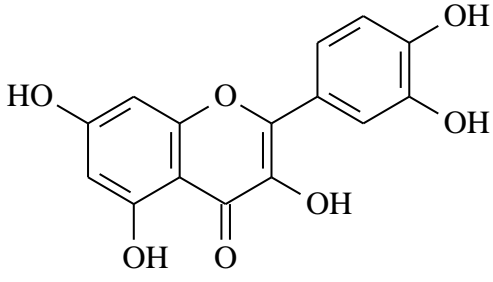
Bitki fenollerinin en geniş sınıfını difenilpropan ($\text{C}_6\text{-C}_3\text{-C}_6$) iskeletine sahip flavonoidler oluşturmaktadır. Bitkilerin yaprak, tohum, kabuk ve çiçek kısımlarında

4000'in üzerinde farklı yapıda flavonoid belirlenmiştir [1]. Molekül yapısı; aromatik A halkası yanında bulunan heterosiklik C halkası ve bu halkaya bağlı ikinci aromatik B halkasından oluşmaktadır. Bu halkalara bağlanan çeşitli fenolik hidroksil grupları, bu yapıların antioksidan aktivite göstermelerini sağlar. Farklı türdeki bitkilerde veya aynı bitkinin değişik kısımlarında bulunan flavonoidlerin büyük yapısal farklılıkları vardır [87]. 1936 yılında limon kabuğundan elde edilen flavonoid içeren bir karışımın P vitamini aktivitesi gösterdiğinin anlaşılmasından itibaren bu tür bileşiklere olan ilgi gittikçe artmıştır ve bu tür bileşiklerin çok geniş biyolojik aktivite gösterdikleri görülmüştür. Flavonoidlerin genel yapısı Şekil 25 de gösterilmiştir [88].

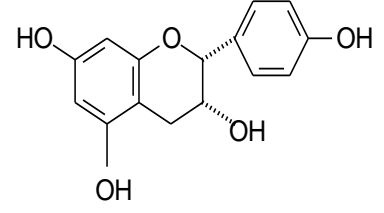


Şekil 25. Flavonoidlerin genel yapısı

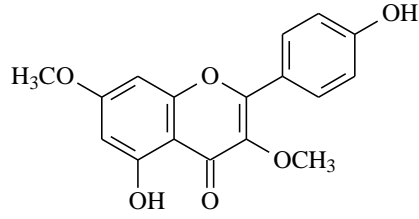
Flavonoid türü fenolik bileşiklerin, sebze ve meyvelerin renginden sorumlu bileşikler olduğu görülmüştür [82]. Ayrıca bitkinin gelişimi ve büyümesinde de önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında ilk belirlenen biyolojik özelliklerinin, kılcal kan damarının, geçirgenlik ve kırılgenlik gibi sorunlarının giderilmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu maddelere birkaç örnek aşağıda verilmiştir. Örneğin Kuersetin, buğday, turunçgillerde ve soğanda bulunan bir flavonoidtir ve birçok kanser türünün tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Fakat etki alanının tespit edilmesi için hala çalışmalar yapılmaktadır. Diğer bir flavonoid örneği, Epikateşin olup çikolata ve kakaoda bulunmasının yanında nerdeyse 2 kat fazla miktarda yeşil çay ve kırmızı şarapta da olduğu bulunmuştur [82]. Bu molekülde özellikle kalp sağlığına olumlu etkilerinin bulunduğu ve kardio tedavilerde kullanıldığı bilinmektedir [89]. Diğer bir flavonoid örneği ise *Hieracium intybaceum*, *Pogostemon cablin*, *Salvia glutinosa*, *Cistus ladanifer*, *Cistus laurifolius*, *Cistus monspeliensis*, *Cistus albidus*, *Cistus psilosepalus* türlerinden elde edilen Kumatakenin labarotuar ortamında da sentezlenmiştir [90].



Kuersetin

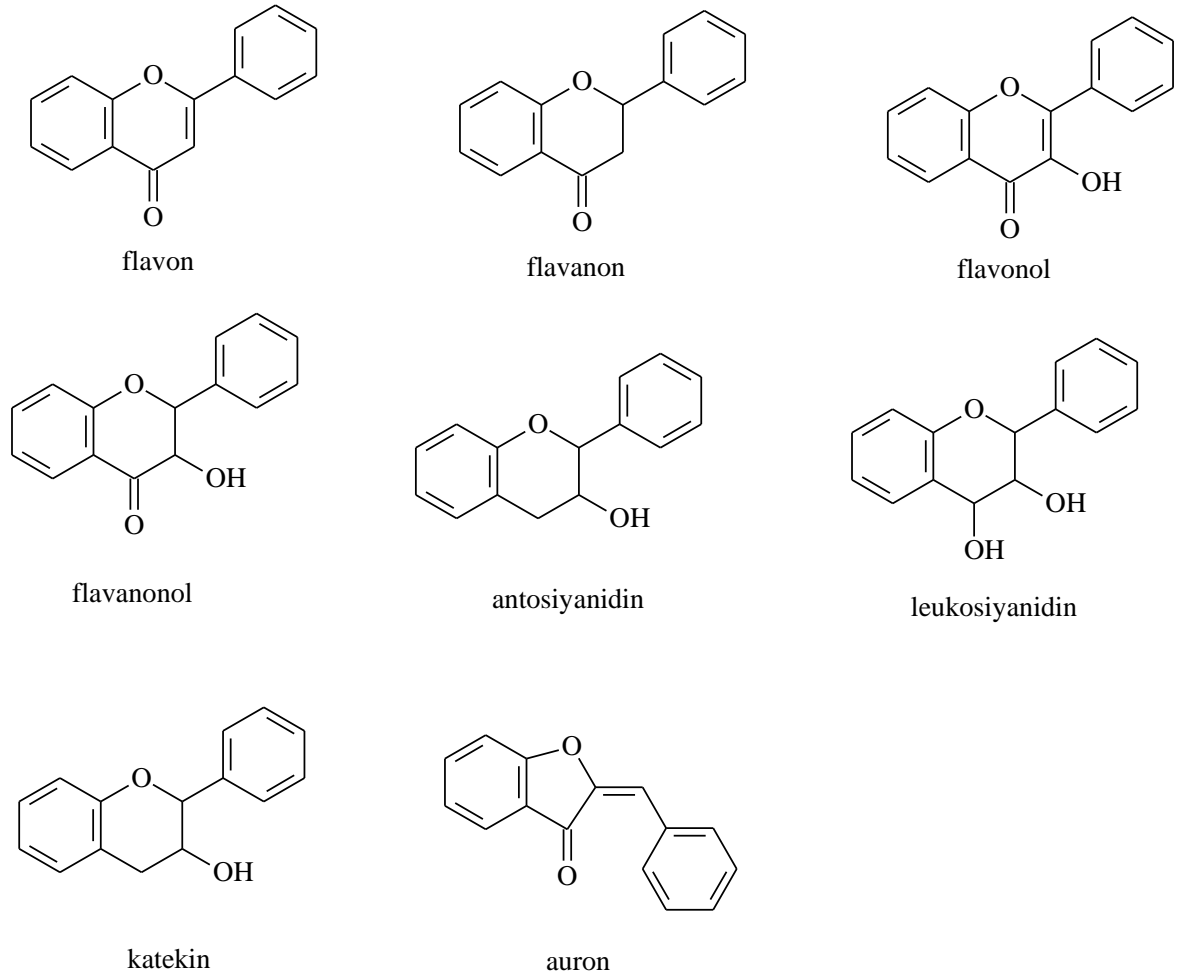


Epikateşin



Kumatakenin

Propan zincirinin üçüncü bir halka oluşturması, farklı şekiller alması ya da halkalara değişik substitüenlerin bağlanması sonucunda flavonoid sınıfları oluşmaktadır (Şekil 26) [88].

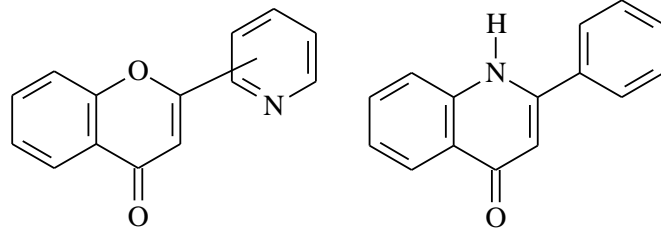


Şekil 26. Farklı iskelet yapısındaki flavonoid sınıfları.

Flavonoidlerin bu önemli biyolojik aktivitelerinden ötürü, laboratuvar ortamında bu bileşiklere alternatif bileşiklerin sentezine son derece önem verilmektedir.

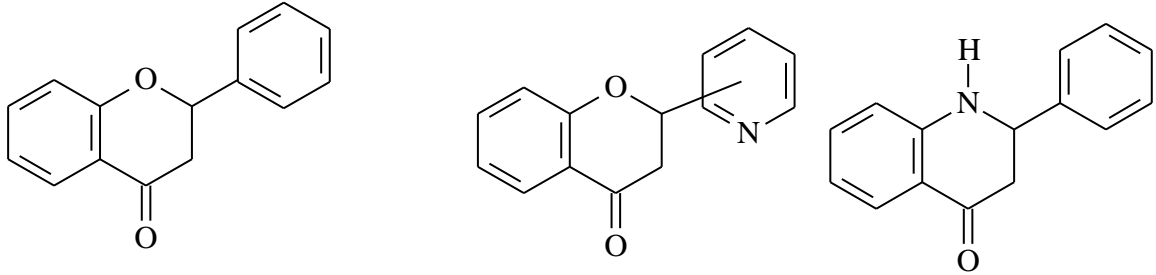
1.5.1. Azaflavon ve Azaflavanon

Azaflavon bileşiklerinde piridil halkası ya da heterohalkada 1 pozisyonunda azot atomu bulunmaktadır. Bu tür bileşiklerin sentezi genel olarak azakalkonlardan başlanarak yapılmaktadır. [91-92].



Azaflavon

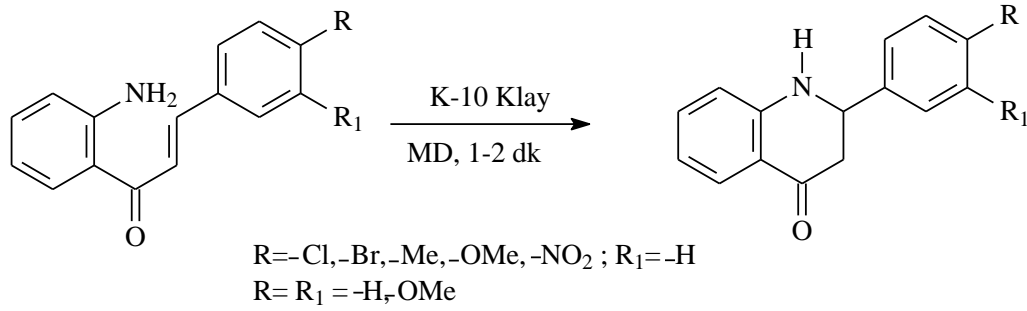
Azaflavanonlar da aynı azaflavonlar gibi azaflavonoid sınıfı bileşikler olup, azaflavonlardan farkı 2 ve 3 numaralı protonların $-CH_2$ protonları olmasıdır. Doğal ürün benzeri bu ürünlerin de biyolojik önemlerinin fazla olmasından ötürü laboratuvar ortamında sentezlerine son yıllarda oldukça önem verilmiştir [93-94]. Değişik substitüentlere sahip azaflavanonların sentezi klasik yöntemlerle ya da mikrodalga yöntemi ile değişik katalizörler varlığında gerçekleştirilmektedir.[92-95].



Flavanon

Azaflavanon

Bu bileşiklerin sentezi için yapılan bir çalışmada, 2-amino kalkonlardan başlayarak halkalaşma sonucundan azaflavanon bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. (Şekil 27) [96].



Şekil 27. Azaflavanon bileşiklerinin mikrodalgada sentez reaksiyonu

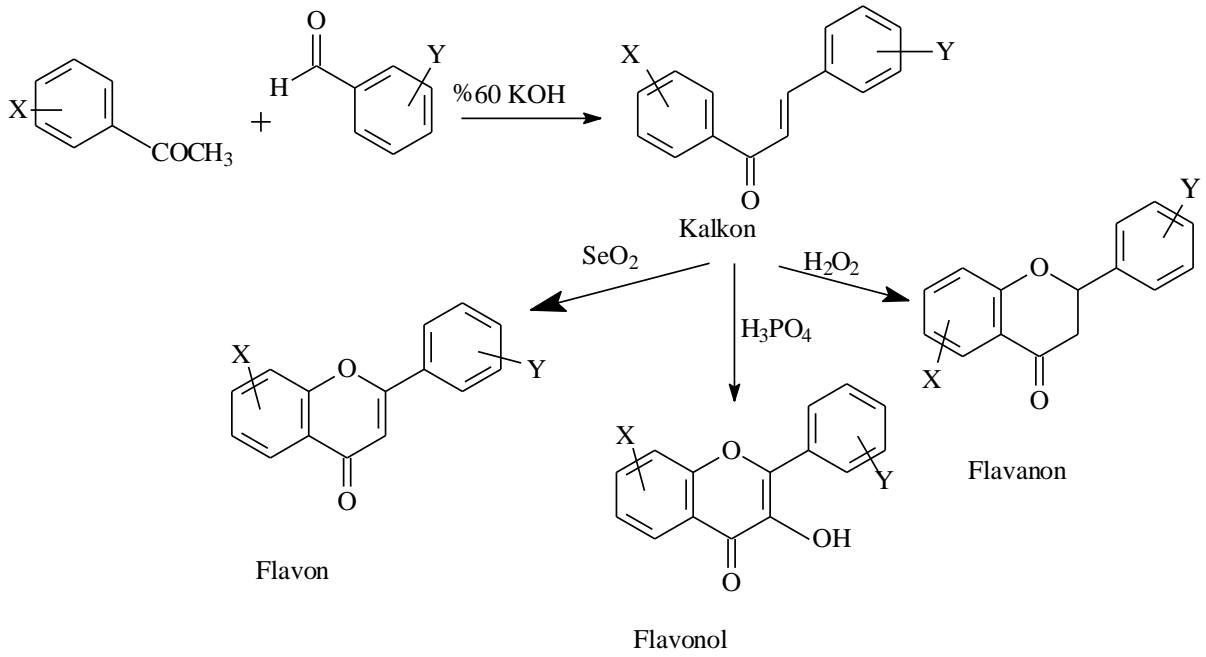
1.5.2. Flavonoid Sentez Yöntemleri

Flavonoidler temel olarak iki şekilde sentezlenebilirler. Bunlardan ilki geleneksel sentez yöntemi olarak literatürde yerini almış iken diğeri ise son yıllarda daha çok kullanılmaya başlanmış olan mikrodalga ile sentezleme yöntemidir.

1.5.2.1. Genel Sentez Yöntemi

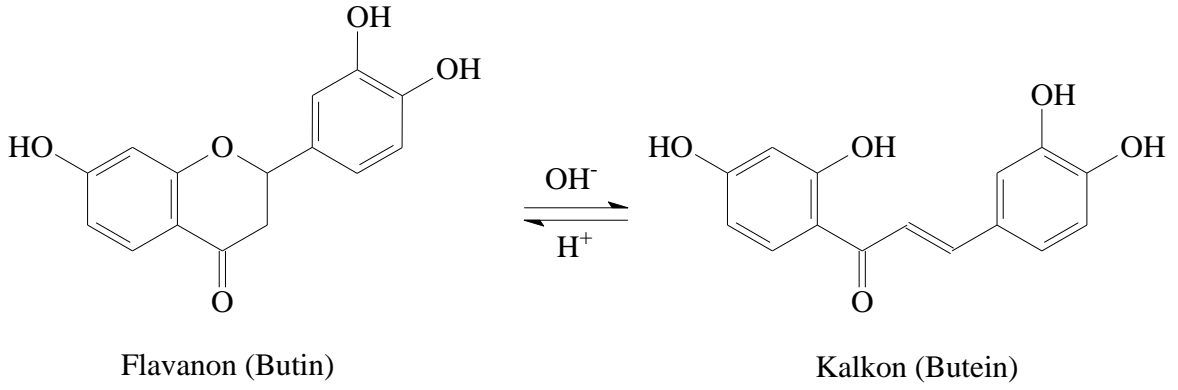
Flavonoidler iki şekilde elde edilebilmektedir. Bunlardan ilki, doğal olarak bulunduğu bitkilerden izole edilmeleri [97-100], diğeri ise kalkonlardan sentezlenmeleridir [101-103]. Flavonoidlerin doğal olarak buldukları ortam olan bitkilerden izolasyonu ve karakterizasyonu ile ilgili olarak bir çok bilimsel çalışma yapılmıştır [104-106]. Son yıllarda, bitkilerden doğal yollarla elde edilen flavonoidlerin antimikrobiyal, antibakteriyel ve antitüberküloz gibi özelliklerinin araştırılması çalışmaları araştırmacıların daha çok flavonoidleri hazır şekilde temin etmeleri şekline [107-109] dönüşmüş olup bitkilerden flavonoidlerin izolasyonu çalışmaları daha çok konu ile ilgili olarak ilk çalışan araştırmacılar [110-116] tarafından gerçekleştirilmiştir. Ancak flavonoidlerin sadece bitkilerden izole edilmeleri gerekli olan ihtiyaca cevap veremediği için sentetik olarak üretilmesi de kaçınılmaz olmuştur. Bu aşamada kalkonlardan sentezlenmesi gündeme gelmektedir. Ancak bu işlemin oluşabilmesi için ilk olarak kalkon tipi bileşiklerin sentezlenmeleri gerekmektedir. Kalkonlar, aldehit ve benzaldehit gibi kimyasal bileşikler

kullanılarak değişik alkali ortamlarda oluşturulmaktadır. Sentezlenen kalkonlardan daha sonra H_3PO_4 , H_2O_2 , SeO_2 gibi reaktifler kullanılarak halka kapanması prensibine dayalı olarak flavanon, flavonol ve flavon bileşikleri oluşturulur (şekil 28). Bu sentezlenen flavanoid bileşiklerinde antitüberkuloz aktivite tayini yapılmış ve $-OH$, $-Br$, $-I$ ve $-Cl$ substitue flavanoidlerin yüksek aktivitede antitüberkuloz aktivite gosterdikleri bulunmuştur [117].



şekil 28. Kalkonlardan flavanoid türü bileşiklerin sentezi

Kalkonlardan flavanoidlerin sentezinde kullanılan bir yöntem ise yapılarından kaynaklı olarak, asidik ortamda kolayca siklizasyon reaksiyonuyla beraber flavanon veya flavonol bileşiklerine dönüşme reaksiyonudur. Kalkon ve flavanonlar birbirinin izomeri bileşiklerdir. Bundan dolayı ılımlı koşullarda birbirine dönüşebilmektedirler. Aynı şekilde bazik ortamda flavanon bileşikleri de halka açılmasıyla beraber kalkon bileşiklerine dönüşmektedir (şekil 29) [118-119].



Şekil 29. Kalkondan flavanon sentezi

1.5.2.2. Mikrodalga ile Sentez İşlemi ve Mikrodalga Destekli Reaksiyonlar

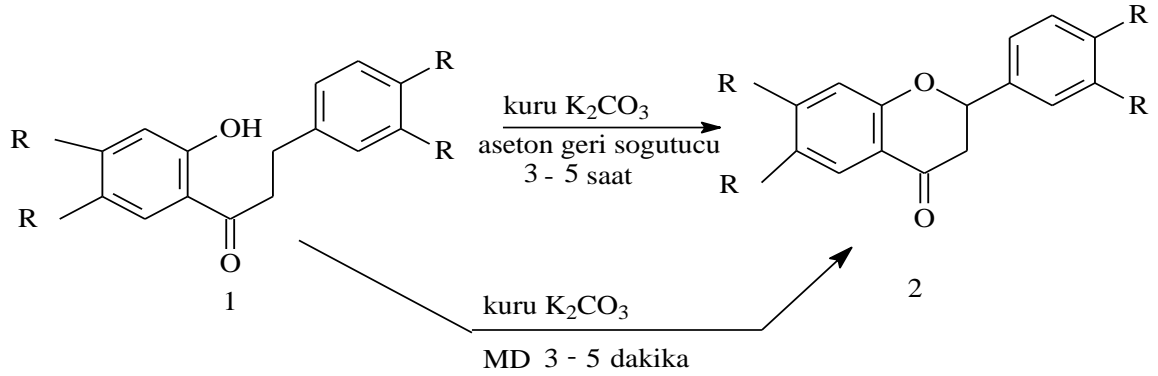
Organik Kimya’da mikrodalga teknolojisi 1980’li yılların ortasından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Ancak daha geniş anlamda kullanımı oldukça yavaş olmuştur. Sentez ve teorik kimya ile bu teknik karşılaştırıldığında bu konudaki gelişmeler oldukça yavaştır. Bununla beraber 1990’lı yılların ortasından itibaren sentez işlemlerinde bilinen klasik yöntemlerin yanında mikrodalga kullanılarak yapılan sentez çalışmalarının sayısında önemli ölçüde artış görülmektedir [120]. Bunun başlıca sebebi; klasik yönteme kıyasla daha kısa sürede yapılması nedeniyle zamandan kazanç sağlanması, bileşikler doğrudan ısıtıldığından dolayı reaksiyonlardan kullanılan çözücü miktarının daha az olması veya çözücünün hiç kullanılmaması, geleneksel ısı transfer cihazları (ısıtıcı manto, yağ ve kum banyoları v.b.) ile karşılaştırıldığında daha homojen bir ısıtma sağlaması, mikrodalga ışınının maddeyle direk etkileşime girmesi sebebiyle ürünün daha saf olması ve verimin daha yüksek olmasıdır [120].

Mikrodalga destekli reaksiyonlar değişik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir [121-122]. Bunlar çözücü varlığında yapılan reaksiyonlar ve katı faz reaksiyonları şeklinde sınıflandırılabilirler.

1.5.2.2.1. Çözücü Varlığında (Polar ya da Apolar) Gerçekleşen Reaksiyonlar

Mikrodalgayı doğrudan absorbe eden polar çözücüler reaksiyon hızını artırmaktadır. Mikrodalga enerjisi çözücüden reaksiyon karışımına transfer edilmektedir. Daha düşük molekül ağırlıklı ve daha büyük dielektrik sabitine sahip çözücülerle kısa sürede yüksek sıcaklıklara çıkılabilmektedir. Apolar çözücüler ise mikrodalgayı absorbe etmedikleri için, bu çözücüler ısıtma dolaylı yoldan mikrodalgayı absorbe eden cisimlerin varlığında gerçekleştirilir. Mikrodalga kimyasında kullanılan yaygın çözücüler, su, metanol, dimetil formamit ve asetondur. Reaksiyonlar reflüks sistemleriyle ya da kapalı kaplarda basınç altında gerçekleştirilebilir [120].

Kalkonlardan flavananon sentezinde K_2CO_3 varlığında aseton çözücü ortamında yapıldığı çalışmalarda mevcuttur. Bu reaksiyon hem geri soğutma altında hemde mikrodalgada sentezlenmiştir. Bu çalışmada reaksiyon, geri soğutucu altında kaynatma sisteminde 3-5 saat arasında gerçekleşirken, MD'da 3-5 dk'da gerçekleşmiştir (Şekil 30) [123].



Şekil 30. Mikrodalga ve geri soğutma ile flavanon sentezi

1.5.2.2.2. Katı –Faz Reaksiyonları

Mikrodalganın kullanıldığı birçok çalışma katı fazda gerçekleştirilmektedir. Katı-faz reaksiyonları daha verimli, ekonomik ve daha güvenilirdir. Farklı yöntemlerle katı-faz reaksiyonları gerçekleştirilmektedir.

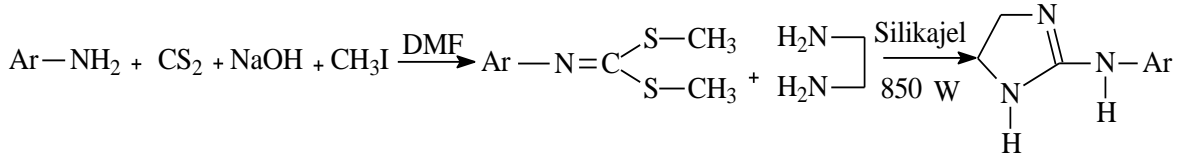
a) Katı Mineral Destekli Reaksiyonlar: Reaktantlar alümina, silika gibi katı minerallere emdirilir. Reaksiyon sonunda ise bu mineraller yıkanarak ve süzülerek uzaklaştırılır. Bu yapılar genellikle mikrodalgayı absorbe etmeye müsaittir. Böylelikle

mikrodalgayı verimli bir şekilde absorbe ederek reaksiyon ortamının homojen bir şekilde ısınmasını sağlar. Sonuçta daha verimli ve daha hızlı bir reaksiyon gerçekleştirilir.

b) Çözücü, Katalizör ya da Mineralin Kullanılmadığı Reaksiyonlar: Herhangi bir ilave yapının olmadığı, yalnızca saf reaktantların bulunduğu şartlarda gerçekleştirilir. Böyle bir durumda reaktiflerin kesinlikle polar olması gerekmektedir.

c) FTK, Faz Transfer Katalizörleri ile Gerçekleşen Reaksiyonlar: Saf reaktiflerle birlikte tetraamonyumalkil tuzlarının ($R_4N^+X^-$) reaksiyonları sonucunda gerçekleştirilir. İyon çifti değişimi sonucunda ısınma daha hızlı gerçekleşir [120].

Mikrodalga da yapılan bir çalışmada, ev tipi mikrodalga cihazıyla 850 W' da sadece silikajel kullanılarak halka kapanma reaksiyonu yapılmıştır. Reaksiyon verimi %68-91 olup klasik yöntemle yapılan aynı reaksiyona göre daha kısa sürede sadece 3,5-4,5 dk arasında sentez gerçekleştirilmiştir (Şekil 31) [124].



Şekil 31. Mikrodalga ortamında yapılan katı-faz reaksiyonu

Mikrodalga cihazı kullanılarak yapılan sentez reaksiyonlarında, reaksiyonların ilerleyişinde etkili olan birkaç parametre mevcuttur. Bunlar mikrodalga cihazı ile yapılan reaksiyonlarda reaksiyon verimini ve sentez işleminin başarısını direk olarak etkileyen parametrelerdir. Bu parametreler basit şekilde; kullanılan kapların cinsi, çözücünün cinsi, sıcaklık ve zaman olarak sıralanabilir.

1.5.2.2.3. Mikrodalga Reaksiyonlarında Kullanılan Kaplar

Mikrodalga ışınının absorblanmasıyla gerçekleşen reaksiyonlarda açık veya kapalı kaplar kullanılır. Mikrodalga ile, açık kaplarda ısıtma ile yağ banyosunda reflüks

sıcaklığına ulaşma süresinden daha kısa sürede ulaşılır. Bunun sebebi düşük basınç uygulanması sonucunda çözücünün kaynama noktasının altına düşürülerek daha kısa sürede kaynama sıcaklığına ulaşmasından kaynaklanmaktadır.

1.5.2.2.4. Mikrodalga Reaksiyonlarında Çözücü Seçimi

Genellikle, mikrodalga destekli dönüşümde klasik yöntemde kullanılan çözücüler kullanılır. Bununla birlikte, mikrodalgada kullanılan çözücülerin dielektrik sabitleri de önemlidir (Tablo 2). Mikrodalgaları daha az absorblayan çözücüler de mikrodalgayla kullanılabilirler. Fakat saf çözücü kullanılmış ise ısınma çok zayıf olur. Kapalı kaplarda mikrodalgayla ısıtma yapıldığında, yüksek reaksiyon sıcaklığına çıkılması için geleneksel yöntemde olduğu gibi yüksek kaynama noktasına sahip çözücülerin kullanılmasına gerek yoktur. Mikrodalga destekli organik sentezlerde mükemmel dielektrik özellikleri olan iyonik çözücüler kullanıldığı zaman iyonik sıvılar mikrodalgayı çok etkili bir şekilde absorbe eder ve buna ilave olarak çok düşük bir buhar basıncı oluşur. Bu nedenle mikrodalga ısıtmada iyonik çözücüler çok elverişlidir. Mikrodalga ısıtma mekanizmasının temeli, polar moleküllerin veya iyonların bir manyetik alan veya elektriksel titreşim etkisi altında kalarak salınım hareketi yapmasındandır. Farklı maddelerin mikrodalga ışımaları farklı olduğu gibi tüm maddeler mikrodalga ısıtmaya uygun değildir. Bu maddelerin mikrodalgaya karşı tepkileri farklı olduğundan aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir [56].

- Mikrodalga ışımayı geçiren maddeler. Örneğin: Sülfür.
- Mikrodalga ışımayı yansıtan maddeler. Örneğin: Bakır.
- Mikrodalga ışımayı absorbe eden maddeler. Örneğin: su.

Mikrodalga kimyası sadece mikrodalga ışımasını absorbe eden maddelerle ilgilenir.

Tablo 2. Çözücülerin dielektrik sabitleri

Çözücü	Dielektrik Sabiti (Oda Sıcaklığı)
Hekzan	1,9
Benzen	2,3
Karbon Tetra Klorür	2,2
Kloroform	4,8
Asetik Asit	6,1
Etil Asetat	6,2
Tetra Hidro Furan	7,6
Metilen Klorür	9,1
Aseton	20,6
Etanol	24,6
Asetonitril	36
Dimetil Formamit	36,7
Dimetil Sülfoksit	47
Formik Asit	58
Su	80,4

1.5.1.2.5. Mikrodalga Reaksiyonlarında Sıcaklık ve Zaman

Mikrodalga destekli sentezlerde yüksek verim ve sentezlenen maddenin saflığı için, dikkat edilmesi gereken en önemli nokta zamanın ve sıcaklığın en iyi şekilde ayarlanmasıdır. Arrhenius denkleminde $k=A.exp(-E_a/RT)$ sıcaklığın her 10 derecelik artışında reaksiyon süresinin yarısına düşeceği tahmin edilmektedir. Bu denklem ışığında geleneksel yöntemle yapılan reaksiyonlar mikrodalga ışımasıyla beraber daha tercih edilen bir yöntemle dönüştürülebilir [56].

Mikrodalga ile yapılan bir reaksiyonda aşağıdaki durumlar ile karşılaşıldığında yapılacak bazı yollar açıklanmıştır. Bu yöntemleri kullanarak reaksiyonun gerçekleşmesi veya verimin artırılması gerçekleştirilebilir.

- Reaksiyon olmuyorsa, sıcaklık çok düşük ya da uygun olmayan reaksiyon sistemi varsa, sıcaklık artırılır ya da çözücü değiştirilir.
- Reaksiyon verimi düşükse, reaksiyon süresi ile sıcaklık değerlerinde değiştirmeler yapılarak verim artırılabilir.
- Reaktiflerin bozulması söz konusu ise, sıcaklık düşürülür [56].

1.6. Karayosunları

Karayosunları, taze olduklarında hoş, bazende keskin bir kokuya sahiptirler. Ayrıca Hindistan ve Çin'de kırık kemiklerin, kesiklerin, egzamaların, göz hastalıklarının ve yanıkların tedavisinde geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadırlar [125]. Yosunlar Dünya üzerinde yaklaşık olarak 25000 taksondan oluşmaktadır [126-127]. Aldehit ve terpenoidlerin yosunlarda bol miktarda bulunmalarından kaynaklı olarak uçucu bileşenleri araştırılmaya başlanılmıştır [128-130]. Yosunların kimyası ile ilgili olarak yapılan bir çok yayında terpenoid bileşiklerin yosunların bünyesinde hiç bulunmamasına veya iz miktarda bulunmasına değinilmiş ancak son zamanlarda yapılan araştırmalar alifatik ve aromatik bileşiklere ilaveten geniş aralıkta değişen miktarlarda terpenlerin de varlığını göstermiştir [128, 130-131].

Briyofit terimi, boynuzlu ciğerotları, yapraksı ve tallusu ciğerotları ve yapraklı karayosunlarını da içerisine alan geniş bir bitki grubu için kullanılır Briyofitler, antibakteriyel, antitümör, antiseptik, antikoagülan, böcek antifeedant, sinir koruma ve sitotoksik özellikleri gibi ilginç biyolojik aktiviteye sahip doğal ürünleri içeren, yüksek yapıllı bitkilerin bulunduğu bir grubu teşkil etmektedir. [128-132]

Briyofitler erozyon önleyici, nitrojen tutma, havada kirliliğine karşı bioindikatör gibi çevresel şartların değişiminin anlaşılmasında iyi bir indikatördür. Briyofitlerin alt grubu olan karayosunlarının yapılarında mono-, seski-, ve diterpenoitlerin bulunduğu görülmüştür. [128, 133-134]. Apigenin, luteolin, kampferol, orobol gibi biflavonoid bileşiklerin karayosunlarının yapılarında bulunduğu sonraki yıllarda tespit edilmiştir [135-136].

Rhodobryum giganteum, Çin, Kore, Güney Asya, Güney Hindistan bölgesinde, *Rhodobryum roseum* ise Çin, Avrupa ve Güney Afrika bölgesinde yetişen karayosunlarıdır

[137]. Bu karayosunları, ilaç etken maddesi ve kimyasal bileşimleri nedeniyle oldukça önemlidirler. Bu türlerin fotokimyasal çalışmaları yapılmış ve yapılarında alkoloid, sterol, triterpen, diterpen glikozit, fenolik asit bifenil karbonat bileşiklerinin olduğu bulunmuştur.

Başka bir çalışmada, *Anthoceros caucasicus* boynuzlu ciğerotunun kimyasal bileşenleri bulunmuştur. Öncelikle uçucu yağı hidrodestilasyon ile beraber ayrılarak GC, MS ve NMR ile beraber bileşimi tespit edilmiştir. Analiz sonucunda yapısında oldukça yüksek oranda monoterpen olduğu, uçucu yağ miktarının %33 gibi bir oranının seskiterpen bileşiklerinden oluştuğu tespit edilmiştir [138].

Tez kapsamında çalışılan 9 farklı karayosunu cinsinden, *Grimmia* karayosunu 28 takson (24 tür ve 4 çeşit), *Brachythecium* 26 takson (19 tür ve 7 çeşit), *Bryum* 45 takson (30 tür ve 15 çeşit), *Syntrichia* 23 takson (15 tür ve 8 çeşit), *Tortula* 22 takson (13 tür ve 9 çeşit), *Homalothecium* 7 takson (3 tür ve 4 çeşit), *Hypnum* 17 takson (13 tür ve 4 çeşit), *Pohlia* 17 takson (12 tür ve 5 çeşit) dan oluşmaktadır.

1.6.1 Uçucu Yağlar

Uçucu yağlar, bitkilerde özel salgı dokuları içinde bulunan, terpenik maddeler içeren, kendine has koku, tad, renk ve uçucu özelliğe sahip su buharı ile sürüklenebilen kimyasal bileşiklerdir. Uçucu yağlar oda sıcaklığında kolaylıkla buharlaşabildiklerinden dolayı eterik bileşik olarak da adlandırılırlar [139].

Bitkilerden izole edilen uçucu yağlar içerdikleri kimyasal bileşimlere göre değişen renklere sahip olabilmektedir fakat genellikle renksizdirler. Uçucu yağlar kimyasal bileşimleri bakımından farklılık gösterebilirler bile fiziksel özellikleri yönünden genelde birbirlerine benzerler. Örneğin genellikle sıvıdırlar, kendilerine özgü keskin ve hoş kokuları vardır. Kırılma indisleri yüksektir ve çoğu optikçe aktiftir. Uçucu yağları tanımda ki en önemli özellikleri ise spesifik çevirme değerleridir.

Uçucu yağlar genellikle su ile karışmayan bileşikler olarak bilinmesine rağmen kokularının suya geçmesine yetecek kadar suda çözündükleri bilinmektedir. Uçucu yağlar petrol eteri, benzen, eter, hekzan, etanol gibi organik çözücülerin birçoğunda çözümlenirler.

Uçucu yağlar bitkilerin salgı sistemlerinde oluşmaktadır. Genel olarak bu yağların bitkilerde bulunması bitkinin böceklere karşı koruyucu veya sıcak iklimli bölgelerde ise bitkinin yüzeyini kaplayarak fazla su kaybını önlediği düşünülmektedir.

1.6.1.1 Uçucu Yağların Elde Edilmesi

Uçucu yağlar bitkideki uçucu yağ miktarı ve bileşenlerine göre değişik şekilde elde edilebilirler. Kullanılacak yöntemi belirlemede bitkinin içerdiği uçucu yağların yapısı, miktarı, bitkinin bozunabilme ihtimali göz önünde bulundurulur. Bu yöntemlerden en çok kullanılanları aşağıda sıralanmıştır.

1. Su-Buharı Destilasyonu
 - a) Clevenger Yöntemi
 - b) Mikrodalga Yöntemi
2. Soğuk Pres
3. Enflaruj
4. Çözücü Ekstraksiyonu
5. Turbodestilasyon
6. Hidrofüzyon
7. CO₂ Ekstraksiyonu
8. Maserasyon

Uçucu yağ eldesinde bu yöntemlerden en çok kullanılanı buhar destilasyonu ve ekstraksiyon yöntemidir.

1.6.1.1.1. Su-Buharı Destilasyonu

Suyun kaynama sıcaklığında bozulmayan bitkisel materyallerindeki uçucu yağ eldesinde kullanılan en yaygın yöntemdir. Uçucu yağların kaynama noktaları suyun kaynama noktasından yüksek olmasına rağmen su buharının etkisiyle bu yöntemle normal kaynama noktasından daha düşük sıcaklıklarda buharlaştırılmaktadır.

Kullanılan su miktarı bitki materyalini örtecek kadar olmalıdır. Sistem dışarıdan ısıtılarak buharlaşan su ve beraberindeki yağ soğutucuda yoğunlaştırılır. Bu işlem en az 3 saat devam ettirilerek organik çözücülerle sulu fazdan ayrılır.

1.6.1.1.2. Ekstraksiyon Yöntemi

Ekstraksiyon yöntemi su ve buhar distilasyon yöntemlerine göre daha avantajlıdır. Çünkü ısı ile bozunan veya yapıları değişen bileşenlerin ekstraksiyonla ayrılması daha avantajlıdır.

Ekstraksiyon Soxhlet cihazı kullanılarak organik çözücü sistemleri kullanılarak yapılır. Bu işlemle elde edilen uçucu yağ miktarı diğer yöntemlerle elde edilen miktarlardan genel olarak daha fazladır.

1.6.2. Uçucu Yağların Etkileri

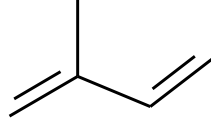
Uçucu yağların kullanımı yaklaşık 5000 yıl öncesine dayanmaktadır. Eski Mısır, Roma uygarlıklarında parfümlerin yapım temeli bitkilerden uçucu yağların ekstraksiyonu ile yapılmaktaydı. Günümüzde yine parfüm yapımı, birçok kozmetik malzemelerin yapımı ve tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır.

Bitkilerden izole edilen uçucu yağlar oldukça fazla miktarda bileşik bulundurduğu için oldukça kompleks yapıdadırlar ve miktarları bitkinin %0.01 ile %10 gibi değişen oranlarda bulunmaktadır.

Birçok bitkinin uçucu yağları şimdiye dek izole edilmiş ve hastalıklara karşı etkileri araştırılmıştır. Yapılarında bulunan terpen, ester, alkol ve aldehitlerden kaynaklı olarak tedavi edici özelliklere sahip oldukları düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda uçucu yağlarda antibakteriyal [140], antifungal [141-142], antiseptik [143], antitümör [144], antioksidan [145] özelliklere sahip olduğu görülmüştür.

1.6.3. Terpenler

Terpen kelimesi genel olarak izopren iskelet birimlerinin bulunduğu bileşiklerdir. En basit üyesi 5C lu C_5H_8 yapısındaki hemiterpen bileşikleridir. İzopren birimlerinin birbirlerine baş-kuyruk bağlanması sonucunda daha büyük bileşikler oluşmaktadır.



İzopren birimi

Bitkilerde en fazla karşılaşılan terpen bileşikleri izopren birimlerinin iki, üç yada daha çok birimler halinde bağlanması sonucu elde edilen terpenlerdir. Bu moleküller açık zincirli olabileceği gibi halkalı yapıda da olabilirler. Bunun yanında çift bağlar, hidroksil grupları veya daha değişik işlevsel gruplar da bağlı olabilir. Bitkilerde en yaygın olarak bulunan en basit terpenler $C_{10}H_{16}$ formülündeki iki izopren biriminden oluşan monoterpenlerdir. C ve H den başka örneğin O gibi elementler içeren bileşiklere terpenoit denir ve bitkilerde bu bileşiklerden oldukça çeşitli bileşikleri bulunmaktadır.

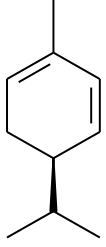
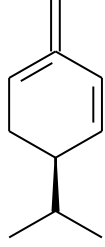
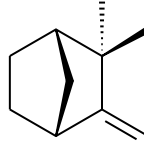
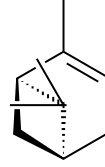
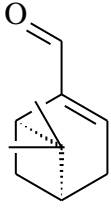
İki izopren biriminin tekrarlanmasıyla oluşan terpenlere monoterpen ($C_{10}H_{16}$), üç izopren birimiyle oluşan terpenler seskiterpen ($C_{15}H_{14}$), dört izopren biriminden oluşanlara ise diterpen ($C_{20}H_{32}$) olarak isimlendirilir.

Terpen ve terpenoidler, çoğu bitki ve çiçekteki esansların başlıca bileşeleridir. Esans yağları gıdalara tatlandırıcı katkısı olarak, parfümeride, aromaterapide, ayrıca geleneksel ve alternatif tıpta kullanılırlar. Doğal terpenlerin sentetik değişiklikleri ve türevleri, parfümeri ve gıda tatlandırıcı katkı maddelerindeki çeşitliliği çok arttırmıştır.

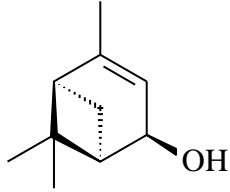
Aşağıda bazı monoterpen, seskiterpen ve diterpen bileşiklerine birkaç örnek isimleriyle beraber verilmiştir.

1.6.3.1. Monoterpen ve Monoterpenoitler

İki izopren biriminin bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir. Monoterpen yapısında O, S, N gibi heteroatom bulunması durumunda oluşan bileşiklere de monoterpenoit denmektedir. Aşağıda monoterpen ve monoterpenoitlere birkaç örnek verilmiştir.

Monoterpen α -fellandren β -fellandren α -pinen β -pinenMonoterpenoit

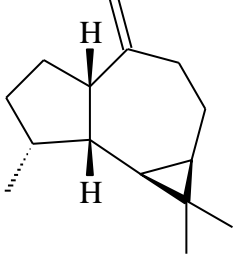
Mirtenal



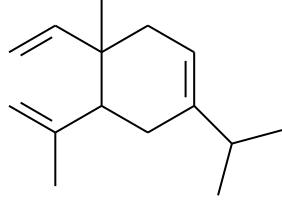
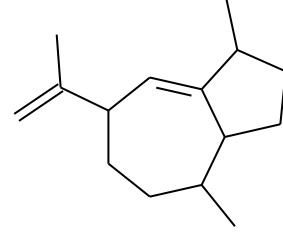
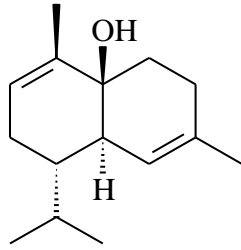
Trans-verbenol

1.6.3.2. Seskiterpen ve Seskiterpenoitler

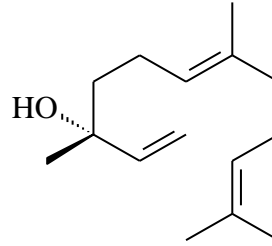
Üç izopren biriminin birleşmesiyle oluşan seskiterpen bileşiklerinin O, S, N gibi heteroatom bulunduran bileşiklerine seskiterpenoitler denir.

Seskiterpen

Alloaromadendren

 β -Elemen γ -GurjunenSeskiterpenoit

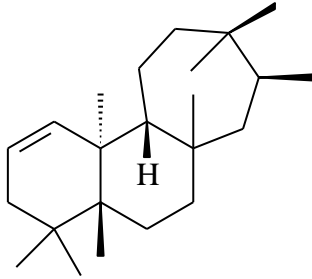
Kubenol



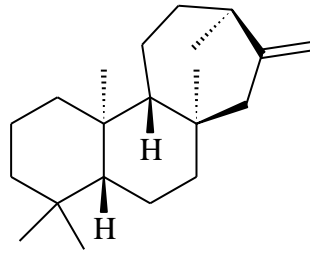
Nerolidol

1.6.3.3. Diterpen ve Diterpenoitler

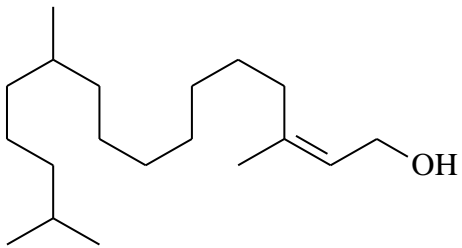
Diterpenler de 4 izopren biriminden oluşurlar. Bitkilerde en çok karşılaşılan diterpen ve diterpenoitler fitol, kaur-16-en , kauren gibi bileşiklerdir.

Diterpen

Kauren



Kaur-16-en

Diterpenoit

cis-fitol

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Enstrümantasyon

Organik reaksiyonlar sonucu oluşan ham reaksiyon karışımları ince tabaka kromatografisinde normal faz silikajel 60 F₂₅₄ kaplı alüminyum plakalar kullanılarak kontrol edildikten sonra ekstraksiyon ve normal faz kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Silikajel 60 F₂₅₄ ayırımını kontrol etmek için 254 ve 366 nm dalga boyuna sahip kabinli UV lamba kullanıldı. NMR spektrumları Varian Mercury 200 MHz NMR cihaz ile CDCl₃ ve NMR çözücüsü içinde alındı. IR spektrumları ise KBr tabletleri halinde veya NaCl üzerinde CHCl₃ ve CH₃OH çözücülerini yardımıyla Perkin-Elmer 1600 Series FT-IR (4000-400 cm⁻¹) spektrofotometresinde alındı. UV spektrumları 25 °C’de, Unicam UV2-100 Spektrofotometresinde alındı. Kütle spektrumları Micromass Quattro LC-MS/MS cihazında alındı. Erime noktaları mikroskoba bağlı Thermo-var cihazı kullanılarak tayin edildi.

¹H ve COSY NMR spektrumları TMS pikine göre, ¹³C ve APT spektrumları ise CDCl₃ çözücü pikine (δ 77.0 ppm) göre ayarlandı. Kütle spektrumları elektron sprey (ES) yöntemi kullanılarak alındı.

Kolon kromatografisinde (KK) normal faz 230-400 mesh asidik silikajel kullanılmış olup ince tabakalardaki ayrılmaların kontrolü için kabin içinde bulunan 254 nm’ lik UV lamba kullanıldı.

UV spektrumları alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı. Numuneler 10 mm’ lik kuartz hücrelere konularak, 200-700 nm bölgesinde ve 25 °C’ de ölçümler yapıldı. NMR spektrumları alınırken çözücü olarak CDCl₃ kullanıldı. Numuneler kuartz NMR tüplerine konularak ölçümler yapıldı. FT-IR spektrumları alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı. Numuneler NaCl plakalar üzerine tatbik edilip çözücülerini uçurulduktan sonra, 400-4000 cm⁻¹ bölgesinde ölçümler yapıldı. GC-MS analizleri DB-1701P kapiler kolonlu (25 m x 0.32 mm i.d., film kalınlığı 0.25 µm) Agilent-5973 Network marka cihazla gerçekleştirildi. Analitik HPLC analizleri ise Zorbax-Rx-SIL (4.6 mm ID x 150 mm, 5 µm) kolonu kullanılarak, RI detektörlü Agilent 1100 marka cihazla yapıldı. Kapiler GC-FID analizi, yüksek saflıkta hidrojen ve hava ile desteklenen FID ile

donatılmış Agilent 5973 Network Cihazında yapıldı. Analiz için HP-5 model kapiler kolon (uzunluk,30 m x 0.32 mm i.d.(çap), film kalınlığı 0.25 µm) kullanıldı. Taşıyıcı gaz olarak 1 mL/min akış hızıyla Helyum kullanıldı. Enjeksiyonlar 230 °C de splitless modunda uygulandı. Hekzan (HPLC sınıfı) içindeki 1 µL uçucu yağ çözeltisi enjekte edildi ve başlangıçta 60 °C de 2 dakika tutularak analiz edildi. Sonra 3 °C/min artışla 240 °C ye çıkarıldı ve spektrumlar alındı. Her bileşenin yapısı, onların tutunma zamanlarıyla (RI) basılmış değerlerin karşılaştırılmasıyla bulunmuştur.

Karayosunları örneklerinin antimikrobiyal analiz çalışmalarında kullanılan bütün mikroorganizmalar (*Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC35218, *Yersinia pseudotuberculosis* (*Y. pseudotuberculosis*) ATCC911, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC43288, *Enterococcus faecalis* (*E. Faecalis*) ATCC29212, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC25923, *Bacillus cereus* (*B. cereus*) 709 Roma, *Mycobacterium smegmatis* (*M. smegmatis*) ATCC607 and *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC60193) Hıfzısıhha Refik Saydam Enstitüsünden (Ankara-Türkiye) temin edilmiştir. Tüm yeni ekstrakte edilmiş bileşikler tartılmış ve 489-107200 µgr/mL ekstrakt stok çözelti hazırlamak için hekzanda çözülmüştür.

Maddelerin antimikrobiyal etkileri ayrı sıvı besi yeri ortamlarında çift mikro seyreltme kullanılarak kantatif olarak test edilmiş ve en düşük engellenen konsantrasyon değerleri belirlenmiştir. Antibakteriyal ve antifungal analizleri sırası ile, Mueller-Hinton sıvı besi yerinde /Tween 20 (MH) (Difco, Detroit, MI) pH 7,3'te ve sabitlenmiş Yeast Azot ortamında /Tween 20 (Difco, Detroit, MI) pH 7'de yapılmıştır. Mikro seyreltme test plakaları 35°C'de 18-24 saat süre ile inkübe edilmiştir. "Brain Heart Infusion" sıvı besi yeri *M. smegmatis* için kullanılmış ve 35 °C'de 48-72 saat süre ile inkübe edilmiştir. MIC gelişme göstermediği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanmıştır. Ampisillin (10.000 µg/ml), Streptomisin 10.000 µg/ml ve flukonazol (2.000 µg/ml) standart antibakteriyal ve antifungal ilaçlar olarak sırasıyla kullanılmıştır. 1:10 seyreltme oranına sahip hekzan kontrol çözücüsü olarak kullanılmıştır.

2.2. Çözücü ve Kimyasallar

Tez çalışması 2 bölümden oluşmaktadır. Birinci kısımda farklı metoksi substitue ve amino substitue kalkon, biskalkon, azaflavanon sentezleri yapılmıştır. İkinci kısımda ise 9 çeşit karayosununa ait uçucu yağ analizleri çalışılmıştır.

2.2.1. Sentezleme İşlemlerinde Kullanılan Çözücü ve Kimyasallar

Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan 2'-amino asetofenon, 2-, 3-, 4- bromo asetaldehit ve 2-, 3-, 4- metoksi asetofenon bileşikleri 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, asetonitril, n-hegzan gibi çözücüler fraksiyonlu destilasyon ile saflaştırılmıştır. NMR alınırken kullanılan $CDCl_3$ ve CD_3OD Merck marka olup % 99.8 saflıktadır.

2.2.2. Çalışmada Kullanılan Karayosunu Örnekleri

Bu çalışma kapsamında 9 çeşit karayosunu (*Grimmia trichophylla* Grew, *Grimmia decipiens* (Shultz) Lindb., *Brachythecium albicans* (Hedw.) Schimp., *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr, *Syntrichia intermedia* Brid., *Tortula muralis* Hedw. (Pottiaceae), *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob., *Hypnum cupressiforme* (Hedw.), *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb. uçucu yağ analizleri ve antimikrobiyal analizleri için kullanılmıştır.

Grimmia trichophylla Grew yosunu Şebinkarahisar-Tamzara, Gümüşhane yöresinden yaklaşık 1320 m yükseklikten, *Grimmia decipiens* (Shultz) Lindb. ise Şebinkarahisar-Saraycık, Gümüşhane bölgesinden 1390 m yükseklikten taşlık bölgeden toplandı. Toplandıktan sonra teşhis edildi ve KTÜ Biyoloji Bölümü Herbaryumunda *Grimmia trichophylla* ve *Grimmia decipiens* (ÖZ-1152 ve 1153) muhafaza edildi.

Brachythecium albicans (Hedw.) Schimp. Gümüşhane'den yaklaşık 1370 m yükseklikten, *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr Şebinkarahisar-Temeltepe, Gümüşhane'den yaklaşık 1243 m yükselikte su içerisindeki kaya üzerinden, *Syntrichia*

intermedia Brid. Şebinkarahisar-Ekecek, Gümüşhane yaklaşık 1360 m'den topraktan toplandı. Karayosunu numuneleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü herbaryumunda depolandı. Bitki, toplandıktan sonra teşhis edildi (ÖZ-1158, ÖZ-1160 ve 1154).

Tortula muralis Hedw. (Pottiaceae) Şebinkarahisar-Buzkeçi, Gümüşhane-Türkiye, *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob. Şebinkarahisar-Avutmuş, Gümüşhane, *Hypnum cupressiforme* Hedw. Şebinkarahisar-Aktepe, Gümüşhane. *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb Şebinkarahisar-Asarcık, Gümüşhane'den toplandı. Karayosunu numuneleri Karadeniz Teknik Üniversitesi, Biyoloji herbaryumunda depolandı ve teşhis edildi (ÖZ-1159, ÖZ-1157, ÖZ-1151 ve 11504). Karayosunları sonraki analiz işlemi için oda sıcaklığında açık havada kurutulduktan sonra uçucu yağları destile edildi.

2.3. Yöntem

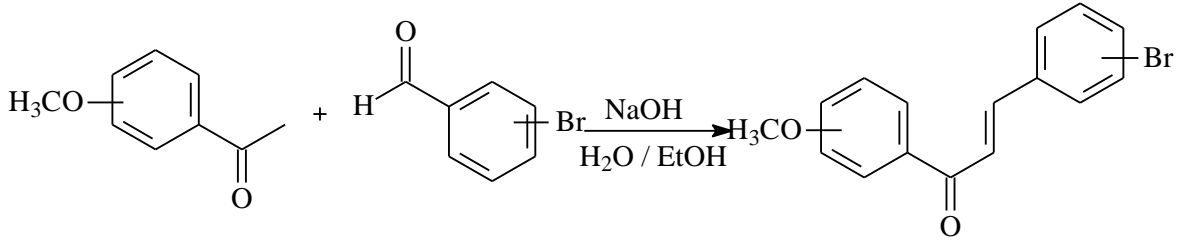
Tez kapsamında yapılan deneysel çalışmalar sentez yöntemleri ve analiz yöntemleri olarak 2 kısımdan oluşmaktadır, ayrıca karayosunu örnekleri için izolasyon çalışmaları da yapılmış ve aşağıda ayrıntılı şekilde anlatılmıştır.

2.3.1. Sentez Yöntemleri

Sentez çalışmaları, 4 gruba ayrılmış olup (1-9, 10-18, 19-21, 22-24 Nolu bileşikler) toplamda 24 adet bileşik sentezlenmiştir.

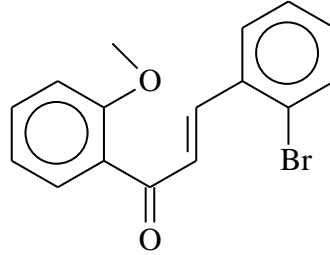
2.3.1.1 1-9 Nolu Bileşiklerin Sentezi

Claisen-Schmidt kondenzasyonu kullanılarak elde edilen metoksi substitue bromokalkon türevi **1-9** nolu bileşiklerin sentezlenmesinde, başlangıç bileşikleri olarak 2-, 3-, 4-metoksi asetofenon ile 2-, 3- ve 4-benzaldehit, baz olarak NaOH ve çözücü olarak etanol ve su kullanılmıştır. Reaksiyonlar buz banyosunda gerçekleştirilmiş olup reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 32’ de verilmiştir.



Şekil 32. 1-9 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

1 Nolu Bileşiğin [(2E)-3-(2-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:

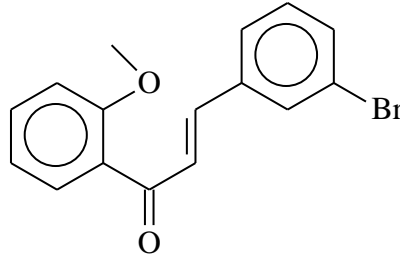


50 mL’lik bir behere NaOH (1.0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözülerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 2-metoksi asetofenon (1,0 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 2-bromo benzaldehit (1.35 g, 0,007 mol)’in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi hekzan-dietileter (2:1) çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1

gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı dekontasyonla beraber ayrıldı. Yağımsı madde kloroformla beraber ekstrakte edilerek evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen beyaz katı madde deiyonizatörde kurutuldu. Elde edilen katı ürünün $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 34
R_f	: 0.45 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: 52-55
$^1\text{H NMR}$ 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 Bileşiğin [(2*E*)-3-(3-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:

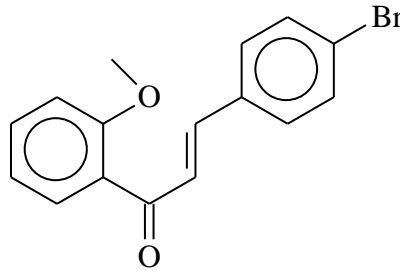


50 mL'lik bir behere NaOH (1,0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözümlenerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 2-metoksi asetofenon (1,4 g, 0,009 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 3-bromo benzaldehit (1,2 mL, 0,009 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi hegzan-dietileter (2:1) çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı

dekantasyonla beraber ayrıldı. Yağimsı madde kloroformla beraber ekstrakte edilerek evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen yeşilimsi yağimsı ürünün $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 44
R_f	: 0.45 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: Yağimsı
$^1\text{H NMR}$ 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

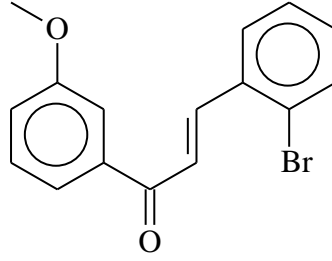
3 Nolu Bileşiğin [(2E)-3-(4-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:



50 mL'lik bir behere NaOH (1,0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözülerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 2-metoksi asetofenon (1,4 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 4-bromo benzaldehit (1,2 mL, 0,007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi hegzan-dietileter (2:1) çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzülerek yağimsı madde ayrıldı ve $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 48
R _f	: 0.50 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası (° C)	: Yağimsı
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 Bileşiğin [(2E)-3-(2-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:

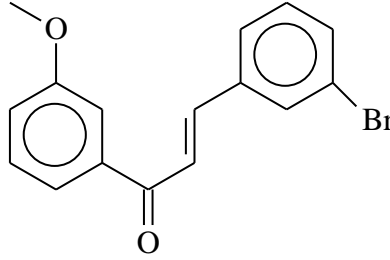


50 mL'lik bir behere NaOH (1,0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözümlenerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 3-metoksi asetofenon (1,4 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 2-bromo benzaldehit (1,2 mL, 0,007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi hegzan-dietileter (2:1) çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzülerek yağimsı madde ayrıldı ve ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 59
R _f	: 0.37 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası (° C)	: Yağimsı
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

5 Nolu Bileşiğin [(2E)-3-(3-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:

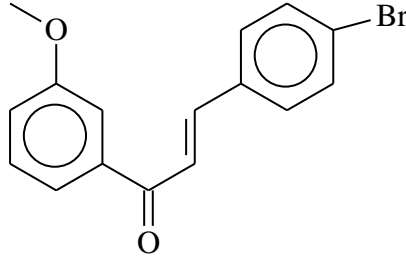


50 mL'lik bir behere NaOH (1,0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözülerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 3-metoksi asetofenon (1,4 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 3-bromo benzaldehit (1,2 mL, 0,007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi hekzan-dietiler (2:1) çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzülerek katı madde ayrıldı. Soğuk su ile katı yıkandıktan sonra deiyonizatörde kurutuldu. Elde edilen katı ürünün $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 47
R_f	: 0.45 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: 45-48
$^1\text{H NMR}$ 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

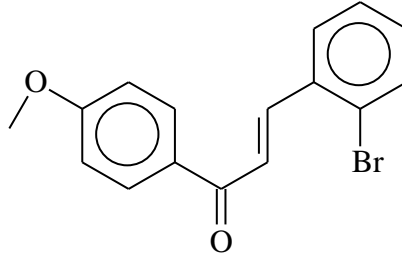
6 Nolu Bileşiğin [(2E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:



50 mL'lik bir behere NaOH (1,0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözümlenerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 3-metoksi asetofenon (1,4 g, 0.007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 4-bromo benzaldehit (1,2 mL, 0.007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi hekzan-dietiler (2:1) çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzülerek katı madde ayrıldı. Soğuk su ile katı yıkandıktan sonra deiyonizatörde kurutuldu. Elde edilen katı ürünün ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 91
R _f	: 0.40 (hekzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası (°C)	: 85-88
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

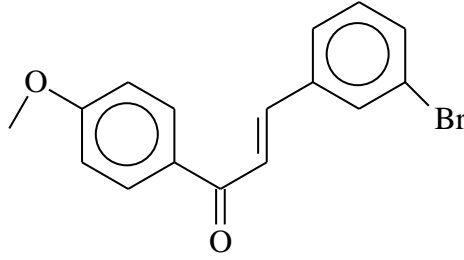
7 Nolu Bileşiğin [(2E)-3-(2-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:



50 mL'lik bir behere NaOH (1,0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözülerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 4-metoksi asetofenon (1,4 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 2-bromo benzaldehit (1,2 mL, 0,007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi hekzan-dietileter (2:1) çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzülerek katı madde ayrıldı. Soğuk su ile katı yıkandıktan sonra deiyonizatörde kurutuldu. Elde edilen katı ürünün $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 91
R_f	: 0.61 (hekzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: 74-77
$^1\text{H NMR}$ 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

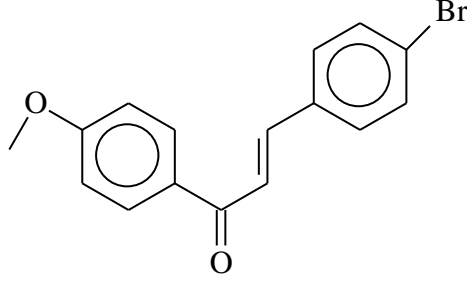
8 Nolu Bileşiğin [(2E)-3-(3-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:



50 mL'lik bir behere NaOH (1,0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözülerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 4-metoksi asetofenon (1,4 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 3-bromo benzaldehit (1,2 mL, 0,007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi hekzan-dietileter (2:1) çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzülerek katı madde ayrıldı. Soğuk su ile katı yıkandıktan sonra deiyonizatörde kurutuldu. Elde edilen katı ürünün $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 99
R_f	: 0.60 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: 122-125
$^1\text{H NMR}$ 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 [(2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:

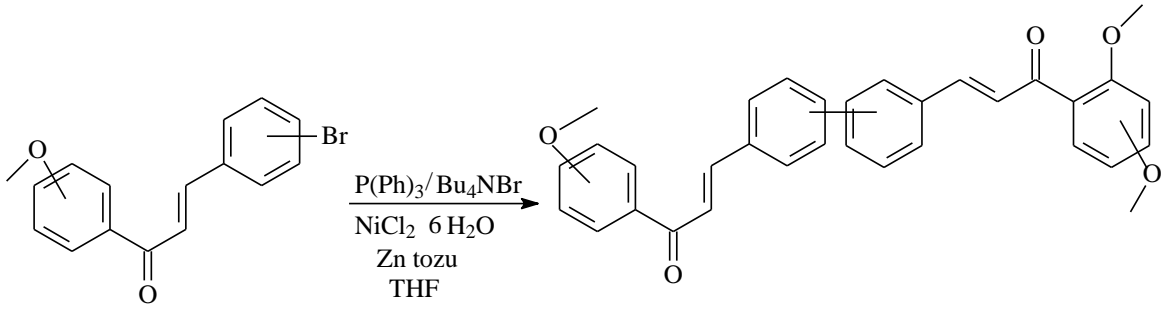


50 mL'lik bir behere NaOH (1,0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözülerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 4-metoksi asetofenon (1,4 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 4-bromo benzaldehit (1,2 mL, 0,007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi hekzan-dietileter (2:1) çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzülerek katı madde ayrıldı. Soğuk su ile katı yıkandıktan sonra deiyonizatörde kurutuldu. Elde edilen katı ürünün ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 99
R _f	: 0.61 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası (°C)	: 151-154
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

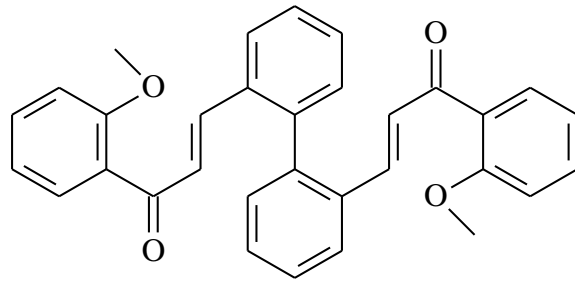
2.3.1.2. 10-18 Nolu Bileşiklerin Sentezi

Kenetlenme reaksiyonu ile elde edilen metoksi substitue biskalkon türevleri, 10-18 nolu bileşiklerin sentezlenmesinde, başlangıç bileşikleri olarak, ilgili kalkonlar, PPh_3 , $[CH_3(CH_2)_3]_4NBr$, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, Zn tozu ve çözücü olarak kuru THF kullanılmıştır. Reaksiyonlar çözücü geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında gerçekleştirilmiş olup reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 33'te verilmiştir.



Şekil 33. 10-18 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

10 Nolu Bileşiğin [(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,2-fenilen)bis[1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on]] Sentezi:

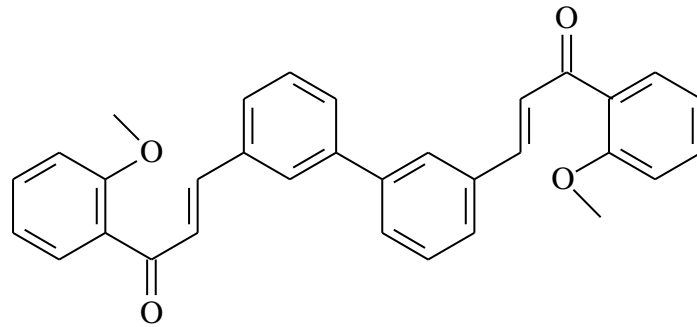


(2*E*)-3-(2-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on (0,6214 g/ 0,00196 mol) bileşiğinden alınarak 5 mL kuru THF de çözüldü. $P(Ph)_3$ (1,29 g/0,0049), $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (155 mg / 0,00065) ve $[CH_3(CH_2)_3]_4NBr$ (0,74 g/0,0049) 50 mL'lik balonda 10 mL kuru THF de çözümlenerek azot atmosferi altında 5 dk geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında karıştırıldı. 5 dk sonunda Zn tozu (198 mg/0,0030) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında 1 saat karıştırıldıktan sonra maddenin THF deki çözeltisi

bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi ve asidik TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki THF evaporatörde çekildikten sonra saf su ilave edildi. Seyreltik amonyakla çözelti nötrleştirildikten sonra etil asetatla beraber ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat evaporatörde çekilerek asidik silikajel ile kolon kromatografisi yapıldı. Hekzan-dietil eter (2:1) çözücü sisteminde 9. fraksiyon saf olarak ayrıldı. Elde edilen yağimsı maddenin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 13
R_f	: 0.52 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: Yağimsı
$^1\text{H NMR}$ 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 Bileşiğin ((2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,3-fenilen)bis[1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on]) Sentezi:

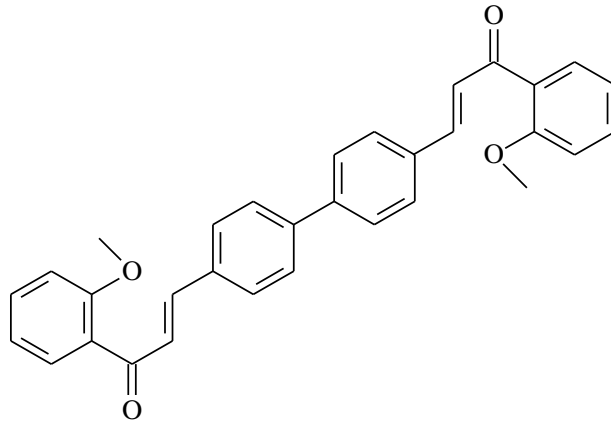


(2*E*)-3-(3-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on (0,7799 g/ 0,00246 mol) bileşiğinden alınarak 5 mL kuru THF de çözüldü. P(Ph)_3 (1,15 g/ 0,0043), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (155 mg / 0,00065) ve $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{NBr}$ (0,70 g/0,0046) 50 mL'lik balonda 10 mL kuru THF de çözümlenerek azot atmosferi altında 5 dk geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında karıştırıldı. 5 dk sonunda Zn tozu (198 mg/0,0030) reaksiyon ortamına ilave edildi.

Reaksiyon azot atmosferi altında 1 saat karıştırıldıktan sonra maddenin THF deki çözeltisi bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi ve asidik TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki THF evaporatörde çekildikten sonra saf su ilave edildi. Seyreltik amonyakla beraber çözelti nötrleştirildikten sonra etil asetatla beraber ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat evaporatörde çekilerek asidik silikajel ile kolon kromatografisi yapıldı. Hekzan-dietil eter (2:1) çözücü sisteminde 8. fraksiyon saf olarak ayrıldı. Elde edilen yağimsı maddenin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 12
R_f	: 0.55 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: Yağimsı
$^1\text{H NMR}$ 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 [(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis[1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on]] Sentezi:

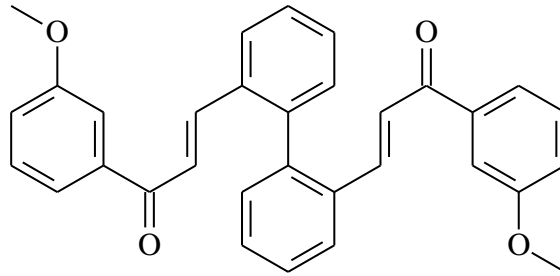


(2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on (0,6598 g/ 0,00208 mol) bileşiğinden alınarak 5 mL kuru THF de çözüldü. $\text{P}(\text{Ph})_3$ (1,20 g/0,0045), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

(155 mg / 0,00065) ve $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{NBr}$ (0,74 g/0,0049) 50 mL'lik balonda 10 mL kuru THF de çözümlenerek azot atmosferi altında 5 dk geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında sıcaklığında karıştırıldı. 5 dk sonunda Zn tozu (188 mg/0,0028) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında 1 saat karıştırıldıktan sonra maddenin THF deki çözeltisi bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi ve asidik TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki THF evaporatörde çekildikten sonra saf su ilave edildi. Seyreltik amonyakla beraber çözelti nötrleştirildikten sonra etil asetatla beraber ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat evaporatörde çekilerek asidik silikajel ile kolon kromatografisi yapıldı. Hekzan-dietil eter (2:1) çözücü sisteminde 3-9. fraksiyonlar birleştirilerek saf olarak ayrıldı. Elde edilen yağimsı maddenin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 16
R_f	: 0.54 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: Yağimsı
$^1\text{H NMR}$ 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

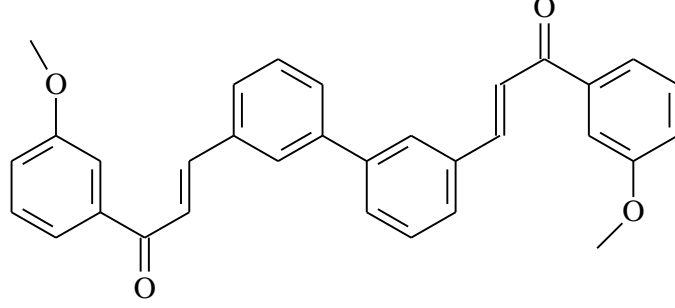
13 Nolu Bileşiğin [(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,2-fenilen)bis[1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on]] Sentezi:



(2E)-3-(3-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on (0,666 g/ 0,00210 mol) bileşiminden alınarak 5 mL kuru THF de çözüldü. P(Ph)₃ (1,00 g/0,0038), NiCl₂.6H₂O (158 mg / 0,0066) ve [CH₃(CH₂)₃]₄NBr (0,70 g/0,0049) 50 mL'lik balonda 10 mL kuru THF de çözümlenerek azot atmosferi altında 5 dk geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında sıcaklığında karıştırıldı. 5 dk sonunda Zn tozu (185 mg/0,0028) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında 1 saat karıştırıldıktan sonra maddenin THF deki çözeltisi bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi ve asidik TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki THF evaporatörde çekildikten sonra saf su ilave edildi. Seyreltik amonyakla beraber çözelti nötrleştirildikten sonra etil asetatla beraber ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat evaporatörde çekilerek asidik silikajel ile kolon kromatografisi yapıldı. Hekzan-dietil eter (2:1) çözücü sisteminde 7. fraksiyon saf olarak ayrıldı. Elde edilen yağimsı maddenin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 17
R _f	: 0.47 (hegzan-dietil eter, 2:1)
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

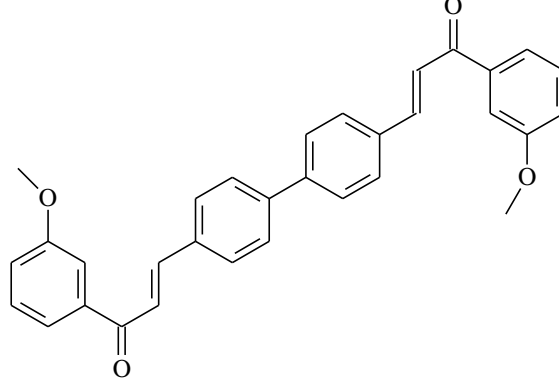
14 Nolu Bileşiğin [(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,3-fenilen)bis[1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on]] Sentezi:



(2*E*)-3-(3-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on (0,6132 g/ 0,00193 mol) bileşiğinden alınarak 5 mL kuru THF de çözüldü. P(Ph)₃ (1,00 g/0,0038), NiCl₂.6H₂O (158 mg / 0,0066) ve [CH₃(CH₂)₃]₄NBr (0,70 g/0,0049) 50 mL'lik balonda 10 mL kuru THF de çözümlenerek azot atmosferi altında 5 dk geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında sıcaklığında karıştırıldı. 5 dk sonunda Zn tozu (185 mg/0,0028) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında 1 saat karıştırıldıktan sonra maddenin THF deki çözeltisi bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi ve asidik TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki THF evaporatörde çekildikten sonra saf su ilave edildi. Seyreltik amonyakla beraber çözelti nötralleştirildikten sonra etil asetatla beraber ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat evaporatörde çekilerek asidik silikajel ile kolon kromatografisi yapıldı. Hekzan-dietil eter (2:1) çözücü sisteminde 6. fraksiyon saf olarak ayrıldı. Elde edilen yağimsı maddenin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 20
R _f	: 0.47 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
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 [(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis[1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on]] Sentezi:

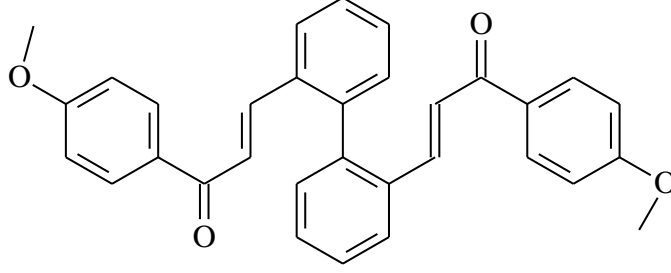


(2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on (0,6187 g/ 0,00193 mol) bileşiğinden alınarak 5 mL kuru THF de çözüldü. P(Ph)₃ (1,00 g/0,0038), NiCl₂.6H₂O (158 mg / 0,0066) ve [CH₃(CH₂)₃]₄NBr (0,70 g/0,0049) 50 mL'lik balonda 10 mL kuru THF de çözümlenerek azot atmosferi altında 5 dk geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında sıcaklığında karıştırıldı. 5 dk sonunda Zn tozu (185 mg/0,0028) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında 1 saat karıştırıldıktan sonra maddenin THF deki çözeltisi bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi ve asidik TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki THF evaporatörde çekildikten sonra saf su ilave edildi. Seyreltik amonyakla beraber çözelti nötrleştirildikten sonra etil asetatla beraber ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat evaporatörde çekilerek asidik silikajel ile kolon kromatografisi yapıldı. Hekzan-dietil eter (2:1) çözücü sisteminde 7. fraksiyon saf olarak ayrıldı. Elde edilen yağimsı maddenin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 15
R _f	: 0.46 (hegzan-dietil eter, 2:1)
Erime noktası (° C)	: Yağimsı
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 [(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,2-fenilen)bis[1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on]] Sentezi:



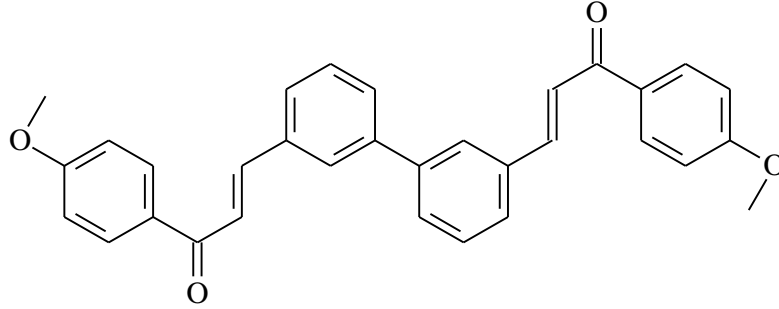
(2*E*)-3-(2-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (0,7024 g/ 0,00221 mol) bileşiğinden alınarak 5 mL kuru THF de çözüldü. P(Ph)₃ (1,46 g/0,0055), NiCl₂.6H₂O (175 mg / 0,00073) ve [CH₃(CH₂)₃]₄NBr (0,84 g/0,0055) 50 mL'lik balonda 10 mL kuru THF de çözülerek azot atmosferi altında 5 dk geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında sıcaklığında karıştırıldı. 5 dk sonunda Zn tozu (224 mg/0,0034) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında 1 saat karıştırıldıktan sonra maddenin THF deki çözeltisi bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi ve asidik TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki THF evaporatörde çekildikten sonra saf su ilave edildi. Seyreltik amonyakla beraber çözelti nötrleştirildikten sonra etil asetatla beraber ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat evaporatörde çekilerek asidik silikajel ile kolon kromatografisi yapıldı. Hekzan-dietil eter (2:1) çözücü sisteminde 9. fraksiyon saf olarak ayrıldı. Elde edilen yağimsı maddenin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 18
R _f	: 0.55 (hegzan-dietil eter, 2:1)
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 [(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,3-fenilen)bis[1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on]] Sentezi:



(2*E*)-3-(2-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (0,5 g/ 0,00157 mol) bileşiğinden alınarak 5 mL kuru THF de çözüldü. P(Ph)₃ (1,15 g/0,0043) ve NiCl₂.6H₂O (165 mg / 0,00069) 50 mL'lik balonda 10 mL kuru THF de çözülerek azot atmosferi altında 5 dk geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında sıcaklığında karıştırıldı. 5 dk sonunda Zn tozu (103 mg/0,0015) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında 1 saat karıştırıldıktan sonra maddenin THF deki çözeltisi bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi ve asidik TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki THF evaporatörde çekildikten sonra saf su ilave edildi. Seyreltik amonyakla beraber çözelti nötrleştirildikten sonra etil asetatla beraber ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat evaporatörde çekilerek asidik silikajel ile kolon kromatografisi yapıldı. Hekzan-dietil eter (2:1) çözücü sisteminde 9. fraksiyon saf olarak ayrıldı. Elde edilen yağimsı maddenin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%) : 20

R_f : 0.68 (hegzan-dietil eter, 2:1)

Erime noktası (°C) : Yağimsı

¹H NMR Spektrumu : Ek Şekil 81

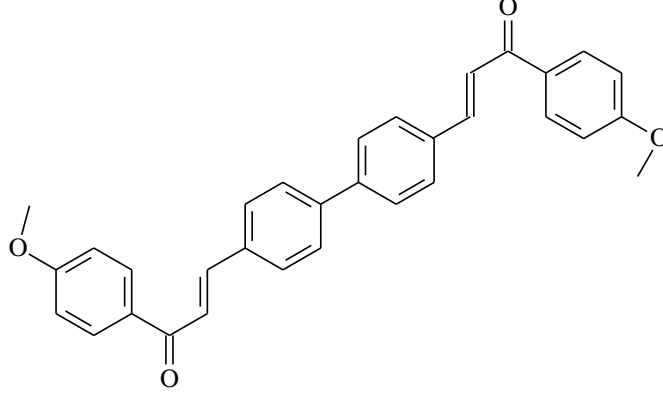
APT Spektrumu : Ek Şekil 82

COSY Spektrumu : Ek Şekil 83

LC-MS/MS Spektrumu : Ek Şekil 84

FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 85

18 Nolu Bileşiğin [(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis[1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on]] Sentezi:



(2*E*)-3-(2-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (0,5 g/ 0,00157 mol) bileşiğinden alınarak 5 mL kuru THF de çözüldü. P(Ph)₃ (1,2 g/0,0045), NiCl₂.6H₂O (155 mg / 0,00065) ve [CH₃(CH₂)₃]₄NBr (0,70 g/0,0046) 50 mL'lik balonda 10 mL kuru THF de çözümlenerek azot atmosferi altında 5 dk geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında sıcaklığında karıştırıldı. 5 dk sonunda Zn tozu (178 mg/0,0027) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında 1 saat karıştırıldıktan sonra maddenin THF deki çözeltisi bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi ve asidik TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki THF evaporatörde çekildikten sonra saf su ilave edildi. Seyreltik amonyakla beraber çözelti nötrleştirildikten sonra etil asetatla beraber ekstraksiyon yapıldı. Etil asetat evaporatörde çekilerek asidik silikajel ile kolon kromatografisi yapıldı. Hekzan-dietil eter (2:1) çözücü sisteminde 7. fraksiyon saf olarak ayrıldı. Elde edilen yağimsı maddenin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%) : 18

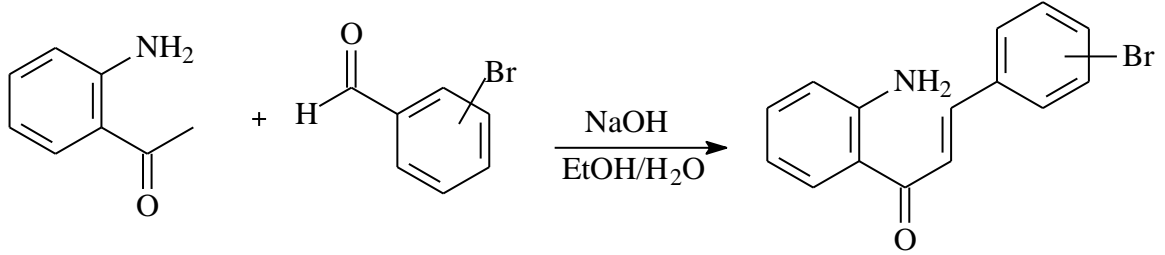
R_f : 0.67 (hegzan-dietil eter, 2:1)

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

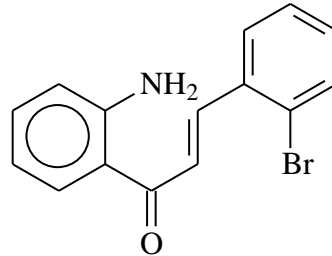
2.3.1.3. 19-21 Nolu Bileşiklerin Sentezi

Claisen-Schmidt kondenzasyonu üzerinden gerçekleşen reaksiyon ile elde edilen amino substitue kalkon türevi **19-21** Nolu bileşiklerin sentezlenmesinde, başlangıç bileşikleri olarak 2-amino asetofenon ile 2-, 3- ve 4-bromo benzaldehit, baz olarak NaOH ve çözücü olarak etanol ve su kullanılmıştır. Reaksiyonlar buz banyosunda gerçekleştirilmiş olup reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 34’de verilmiştir



Şekil 34. **19-21** Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

19 Nolu Bileşiğin [(2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(2-bromofenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:

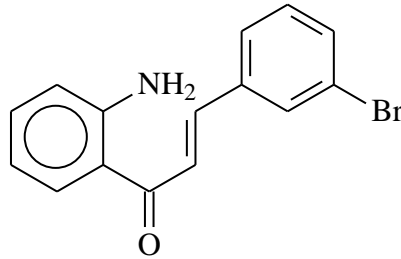


50 mL’lik bir behere NaOH (1.0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözülerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 2-

amino asetofenon (1,0 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 2-bromo benzaldehit (1,36 g, 0,007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi kloroform çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzüldü. Katı kısım soğuk saf su ile 3 kez yıkandı ve katı kısım kurutuldu. Elde edilen sarı renkli katı ürüne $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 73
R_f	: 0.64 (hegzan-kloroform, 1:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: 73-76
$^1\text{H NMR}$ 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 [(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(3-bromofenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:

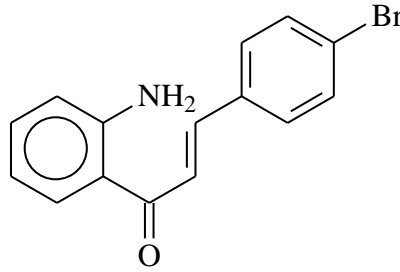


50 mL'lik bir behere NaOH (1.0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözümlenerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 2-amino asetofenon (1,0 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 3-bromo benzaldehit (1,35 g, 0,007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi kloroform çözücü

sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzüldü. Katı kısım soğuk saf su ile 3 kez yıkandı ve katı kısım kurutuldu. Elde edilen sarı renkli katı ürüne $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 87
R_f	: 0.64 (hegzan-kloroform, 1:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: 97-100
$^1\text{H NMR}$ 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 [(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on] Sentezi:



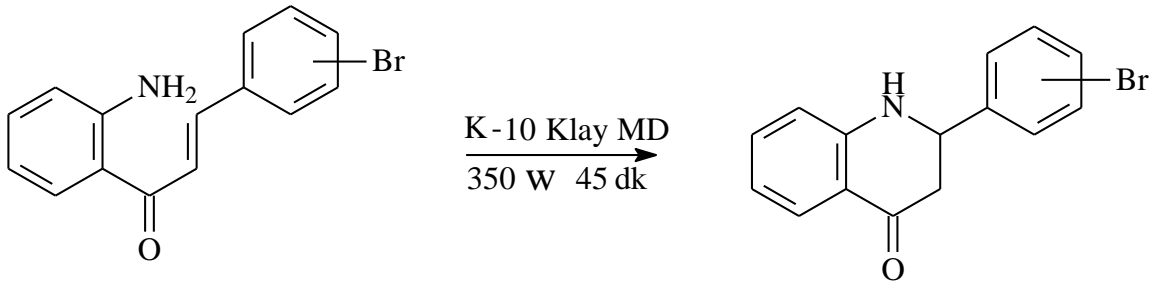
50 mL'lik bir behere NaOH (1,0g, 0,025mol) konuldu ve çözünebileceği en az miktarda su ile magnetik karıştırıcıda çözümlenerek, çözelti içine 5 mL etanol ilave edildi. Çözelti buz banyosuna alınarak 10 dk soğukta karıştırıldıktan sonra etanolde çözünen 2-amino asetofenon (1,0 g, 0,007 mol) damla damla ilave edildi. 30 dk çözelti buz banyosunda karıştırıldı ve ortama 4-bromo benzaldehit (1,35 g, 0,007 mol)'in etanoldeki çözeltisi yine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon ortamının soğuk olmasına dikkat edilerek TLC ile reaksiyon ilerleyişi takip edildi. Reaksiyonun ilerleyişi kloroform çözücü sisteminde asidik TLC plağı kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon soğukta 1 gün devam ettirildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı süzüldü. Katı kısım

soğuk saf su ile 3 kez yıkandı ve katı kısım kurutuldu. Elde edilen turuncu renkli katı ürüne $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 93
R_f	: 0.64 (hegzan-kloroform, 1:1)
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	: 94-97
$^1\text{H NMR}$ 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

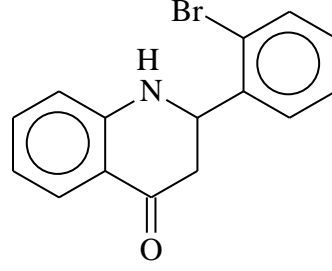
2.3.1.4. 22-24 Nolu Bileşiklerin Sentezi

22-24 Nolu bileşiklerin sentezlenmesinde başlangıç bileşikleri olarak **19-21** Nolu bileşikler kullanılmıştır. Bu bileşiklerin her birinin sentezi, ayrı ayrı katı mineral destekli (K-10 Klay) mikrodalga sentez yöntemi ile molekül içi halkalaşma reaksiyonu üzerinden yapılmıştır. Reaksiyon sonucunda azaflavanon bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 35).



Şekil 35. **22-24** Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

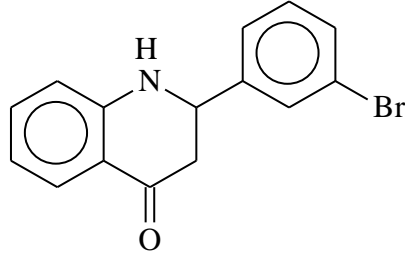
22 Nolu Bileşiğin [2-(2-bromofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on] Sentezi:



(*2E*)-1-(2-aminofenil)-3-(2-bromofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinden 0,5 g (0,0016 mol) alınarak 5 g K-10 Klay karıştırılarak, bir balonda kloroformla çözüldü. Balondaki madde evaporatörde iyice kuruyuncaya kadar çözücüsü çekildi. Kurutulan karışım MW reaktöre koyularak içine magnet koyularak cihaza yerleştirildi ve 350 Watt 80 °C 'de 25 dk muamele edildi. Reaksiyon gidişatı asidik TLC ile kontrol edildi ve başlangıç maddesi bitene kadar reaksiyon devam ettirildi. Yaklaşık 75 dk sonra reaksiyon bittiği gözlemlendi. Reaktördeki madde kloroformda çözümlenerek vakumda süzülme ve evaporatörde kloroform uçurularak kurutuldu. Oluşan yağimsı maddeye ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı

Verim (%)	: 52.16
R _f	: 0.55 (hegzan-kloroform, 1:1)
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

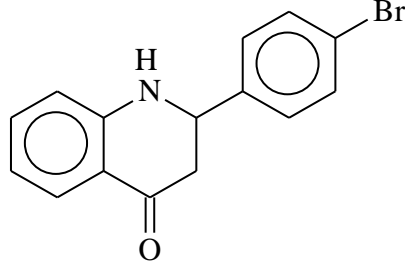
23 Nolu Bileşiğin [2-(3-bromofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on] Sentezi:



(2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(3-bromofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinden 0,5 g (0,0016 mol) alınarak 5 g K-10 Klay karıştırılarak, bir balonda kloroformla çözüldü. Balondaki madde evaporatörde iyice kuruyuncaya kadar çözücüsü çekildi. Kurutulan karışım MW reaktöre koyularak içine magnet koyularak cihaza yerleştirildi ve 350 Watt 80 °C ‘de 25 dk muamele edildi. Reaksiyon gidişatı asidik TLC ile kontrol edildi ve başlangıç maddesi bitene kadar reaksiyon devam ettirildi. Yaklaşık 75 dk sonra reaksiyon bittiği gözlemlendi. Reaktördeki madde kloroformda çözümlenerek vakumda süzülür ve evaporatörde kloroform uçurularak kurutuldu. Oluşan yağimsı maddeye ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 89
R _f	:0.55 (hegzan-kloroform, 1:1)
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 Bileşiğin [2-(4-bromofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on] Sentezi:



(*2E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinden 0,5 g (0,0016 mol) alınarak 5 g K-10 Klay karıştırılarak, bir balonda kloroformla çözüldü. Balondaki madde evaporatörde iyice kuruyuncaya kadar çözücüsü çekildi. Kurutulan karışım MW reaktöre koyularak içine magnet koyularak cihaza yerleştirildi ve 350 Watt 80 °C ‘de 25 dk muamele edildi. Reaksiyon gidişatı asidik TLC ile kontrol edildi ve başlangıç maddesi bitene kadar reaksiyon devam ettirildi. Yaklaşık 75 dk sonra reaksiyon bittiği gözlemlendi. Reaktördeki madde kloroformda çözümlenerek vakumda süzülür ve evaporatörde kloroform uçurularak kurutuldu. Oluşan yağimsı maddeye ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY alınarak yapısı aydınlatıldı.

Verim (%)	: 77
R _f	: 0.55 (hegzan-kloroform, 1:1)
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

2.3.2. Clevenger Yöntemi ile Hidrodestilasyon

Karayosunlarında bulunan uçucu yağların izolasyonu için Clevenger yöntemi ile hidrodestilasyon işlemi yapılmıştır. Bu doğrultuda, 50 gr’dan az olmamak kaydı ile mutfak

tipi blender kullanılarak parçalanmış 9 çeşit karayosunu örneğinin her biri, 1 L'lik şilifli balonlar içerisine, balon hacmi saf su ile beraber 500 mL'den fazla olmayacak şekilde konulmuştur. Karayosunu örneklerinin, -12°C'de soğutma banyosuna bağlı Clevenger cihazında 4 saat hidrodestilasyonla uçucu yağları toplanılmıştır. Toplanan yağlar 0,5 mL n-hekzanda (HPLC kalitesinde) çözülerek alınmış, sodyum sülfatla kurutulmuş ve 4-6°C'de ağzı kapalı kahverengi şişelerde buzdolabında saklanmıştır. Ekstraktların 2µL'si direk GC ve GC-MS cihazına enjekte edilerek uçucu yağ bileşenleri bulunmuştur. Geriye kalan uçucu yağ hegzan karışımı, antimikrobiyal analiz için kullanılmıştır. *Tortula muralis* Hedw. (Pottiaceae), *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob., *Hypnum cupressiforme* Hedw., *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb.), *Grimmia trichophylla* Grew, *G. decipiens* (Shultz) Lindb., *Brachythecium albicans* (Hedw.) Schimp., *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr ve *Syntrichia intermedia* Brid isimli 9 çeşit karayosunlarından elde edilen yağ miktarları % v/w olarak sırasıyla % 0.12, % 0.08, % 0.18, % 0.06, % 0.14, % 0.18, % 0.18, % 0.12 ve % 0.11 olarak bulunmuştur. Yapılarının aydınlatılan kısımları ise sırasıyla % 73.8, % 84, %74.1, % 85.2, %76.7, %65.6, %87.5, % 84.2 ve %77.6'dır.

2.3.2.1. GC Analizi

Kapiler GC-FID analizi, yüksek saflıkta hidrojen ve hava ile desteklenen FID ile donatılmış Agilent 5973 Network Cihazında yapıldı. Analiz için HP-5 model kapiler kolon (uzunluk,30 m x 0.32 mm i.d.(çap), film kalınlığı 0.25 µm) kullanıldı. Taşıyıcı gaz olarak 1 mL/min akış hızıyla Helyum kullanıldı. Enjeksiyonlar 230 °C de splitless modunda uygulandı. Hekzan (HPLC sınıfı) içindeki 1 µL uçucu yağ çözeltisi enjekte edildi ve başlangıçta 60 °C de 2 dakika tutularak analiz edildi. Sonra 3 °C/min artışla 240 °C ye çıkarıldı ve spektrumlar alındı. Her bileşenin yapısı, kütle spektrum örtüşümü ve literatür RI değerlerinin karşılaştırılmasıyla bulunmuştur.

2.3.2.2. GC-MS Analizleri

GC-MS analizi Agilent-5973 Network Cihazı kullanılarak yapıldı. Elektron impakt iyonlaştırıcı (70 eV) altında skan modunda iyon tutucu dedektörlü kütle spektrometre

kullanıldı. Analiz için HP-5 model kapiler kolon (uzunluk,30 m x 0.32 mm i.d.(çap), film kalınlığı 0.25 µm) kullanıldı. Taşıyıcı gaz olarak 1 mL/min akış hızıyla Helyum kullanıldı. Enjeksiyonlar 230 °C de splitless modunda uygulandı. Hekzan (HPLC sınıfı) içindeki 1 µL uçucu yağ çözeltisi enjekte edildi ve başlangıçta 60 °C de 2 dakika tutularak analiz edildi. Sonra 3 °C/min artışla 240 °C ye çıkarıldı ve spektrumlar alındı.

Tortula muralis Hedw. (Pottiaceae) karayosununa ait kromotogram Ek Şekil 121’de,

Homalothecium lutescens (Hedw.) H. Rob., karayosununa ait kromotogram Ek Şekil 122’de

Hypnum cupressiforme Hedw., karayosununa ait kromotogram Ek Şekil 123’de

Pohlia nutans (Hedw.) Lindb.), karayosununa ait kromotogram Ek Şekil 124’de

Grimmia trichophylla Grew, karayosununa ait kromotogram Ek Şekil 125’de

G. decipiens (Shultz) Lindb., karayosununa ait kromotogram Ek Şekil 126’da

Brachythecium albicans (Hedw.) Schimp., karayosununa ait kromotogram Ek Şekil 127’de

Bryum pallescens Schleich. ex Schwagr, karayosununa ait kromotogram Ek Şekil 128’de

Syntrichia intermedia Brid, karayosununa ait kromotogram Ek Şekil 129’da verilmiştir.

2.3.2.3. Bileşenlerin Tanınması

Standart olarak n-alkanlar (C₆-C₃₂) kullanılan Kovats methoduyla ,bütün bileşenlerin RI değerleri bulundu. Yağların bileşiminin tanımlanması için mevcut analitik standartların (n-dekan, n-tetradekan, n-pentadekan, n-hekzadekan, n-heptadekan, n-heneicosan, n-docosan, n-tricosan) tutunma süreleri ile karşılaştırılması, yağların kütle spektral kütüphane (NIST ve Wiley) ile kendi kütle spektrumlarının karşılaştırılmasıyla ve literatürde bulunan verilerle karşılaştırarak bulundu.

2.4. Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi

Bu çalışmada sentezlenen 24 adet bileşiğe ait antimikrobiyal aktivite tayini ilk olarak disk difüzyon metodu ve ardından minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) yöntemi kullanılarak, 4 adet gram-pozitif (G+) ve 7 adet gram-negatif (G-) bakteriye karşı tespit edilmeye çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü (Ankara)' den temin edilmiştir. Bu mikroorganizmalar; *Bacillus subtilis* (Bs) ATCC 6633, *Enterococcus faecalis* (Ef) ATCC 2912, *Staphylococcus aureus* (Sa) ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* (Se) ATCC 12228, *Escherichia coli* (Ec) ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* (Kp) ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) ATCC 27853, *Proteus vulgaris* (Pv) ATCC 13315, *Salmonella typhimurium* (St) ATCC 14028, *Yersinia pseudotuberculosis* (Yp) ATCC 911 ve *Enterobacter cloacae* (Ecl) ATCC 13047' dir. Standart antibakteriyel ilaç olarak Kanamisin (Ka) kullanılmıştır. Stok çözeltilerin hazırlanmasında çözücü olarak metanol kullanılmış ve çözücü kontrolleri de aynı çözücü kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Disk difüzyon testinde kullanılan mikroorganizmalar 37 °C' de 16 saat büyütülmüş ve optik yoğunluğu $OD_{625}=0.08-0.1$ (yaklaşık $1 \times 10^7-1 \times 10^8$ CFU/mL) ayarlanmıştır. Bu konsantrasyondan, 70 mm çapındaki Mueller-Hinton besiyerine 100 µL yayma ekim yapılmıştır. Agar yüzeyine yerleştirilen 6 mm çapındaki disklere bileşiklerin 300 µg' ı emdirilmiş ve pozitif kontrol olarak Kanamisin, çözücü kontrolü olarakta metanol kullanılmıştır. Petriler 37 °C' de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında disklerin etrafında oluşan inhibisyon çapı ölçülmüş ve bu ölçümlerde $ID \geq 6$ mm oluşturan bileşiklerin MİK değerlerinin belirlenmesi için mikro-seyreltme testi yapılmıştır.

Mikro-seyreltme testinde kullanılan mikroorganizmalar katı besiyerinde gece kültürü olarak büyütülmüş ve bu kültürlerden 1 koloni alınarak yoğunluğu 0.5 MacFarland' a ayarlanmıştır. Metanolde çözülen bileşikler başlangıç konsantrasyonundan itibaren 1/2 oranında seyreltme yapılarak kuyucuklara ilave edilmiş ve bileşiklerin bulunduğu her bir kuyucuğa 0.5 McFarland yoğunluğundaki bakteriyel süspansiyonlardan konulmuştur. Kültür kapları 24 saat süreyle 37 °C' de inkübe edilmiştir ve inkübasyon sonunda kuyucuklarda bakteriyel büyümenin olup olmaması 600 nm'de spektrofotometre kullanılarak ölçülmüştür. Böylelikle bileşiklerin Mikroorganizmaların gelişme

göstermedikleri en küçük konsantrasyon değerleri MİK değerleri olarak kabul edilmiştir [88-92].

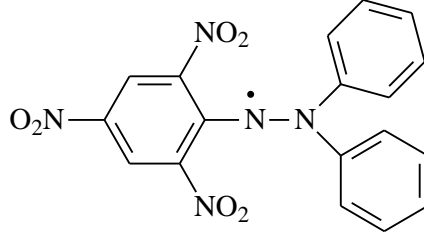
2.5. Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi

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 [93]. Ancak DPPH testi gibi yağın kullanıma sahip demir indirgeme /antioksidan güç (FRAP) testinin [94] 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 radikalin 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'nin maksimum absorbands verdiği 517 nm'de absorbandslar okundu. Bulunan absorbandslara karşılık gelen konsantrasyonlar grafiğe geçirilerek IC₅₀ değerleri mg/mL cinsinden hesaplandı. IC₅₀ radikal miktarını yarıya indiren numune konsantrasyonudur. IC₅₀ değerinin bulunması için absorbandslar konsantrasyona karşı grafiğe geçirildi. Maksimum absorbandsın yarısına karşılık gelen yani DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonu IC₅₀ değerini vermektedir.



Şekil 36. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalinin formülü

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

Oyaizu (1986) tarafından geliştirilen yönteme 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 absorbands veren TPTZ renkli kompleksini oluşturur. Bu testte önce 1 mg/mL konsantrasyonlardaki numune çözeltileri hazırlandı. Sonra C vitamini adım adım seyreltilerek 5 farklı konsantrasyon (500- 250- 125- 62,5- 31,25 μ M) elde edildi. Benzer şekilde Troloks'ta farklı konsantrasyonlarda (500-31,25 μ M) denendi.

FRAP reaktifi taze hazırlandı. Spektrofotometre çalıştırılarak dalga boyu 595 nm'ye ayarlandı. 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 çözücülerini aktarıldı. Numune körü tüpleri dışındaki tüm tüplere tek tek 3.0 mL

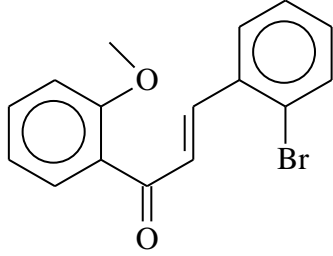
FRAP reaktifi eklendi. Standart ve numune körü tüplerine 100'er µL lik çözeltileri pipetlendi ve vortekslendi. Oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Bu sürenin sonunda ilk pipetlenen tüpten başlanarak 20. dakikası dolan tüp alınıp, plastik küvete aktarıldı ve absorbans 595 nm'de okundu (Hepsinin absorbansı saf suya karşı okundu).

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

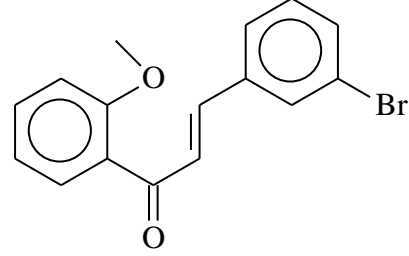
FRAP değeri = (Numune absorbansının karşılık geldiği [Askorbik asit] x 2) µM

3. BULGULAR

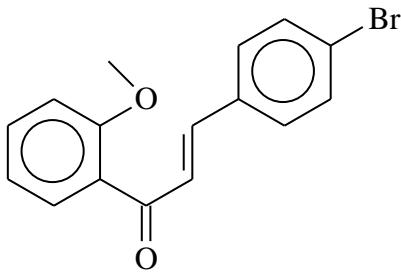
Yapılan çalışmalar iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda yapılan sentez çalışmaları sonucunda kalkon bileşiklerine analog olarak 9 adet metoksi substitue bromo kalkon bileşiği (1-9) ve 3 adet amino substitue bromo kalkon bileşiği (19-21) Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenmiştir. (1-9) Nolu bileşiklerden yola çıkılarak, flavonoid analogu olan 9 adet biskalkon (10-18) ve mikrodalga yöntemi ile (19-21) Nolu bileşiklerden 3 adet azaflavanon (22-24) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bileşiklere ait formüller ve adlandırmaları aşağıda verilmiştir.



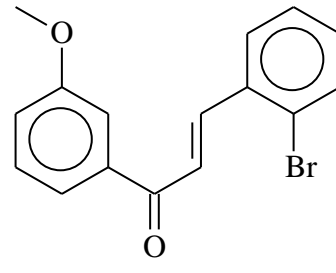
(2E)-3-(2-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on
(1)



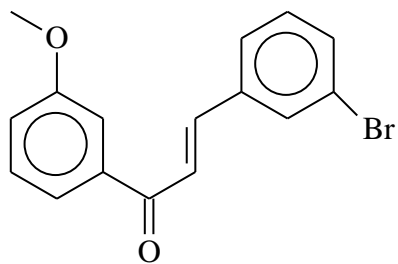
(2E)-3-(3-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on
(2)



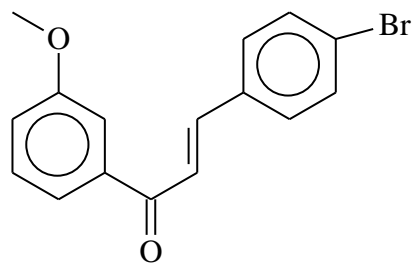
(2E)-3-(4-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on
(3)



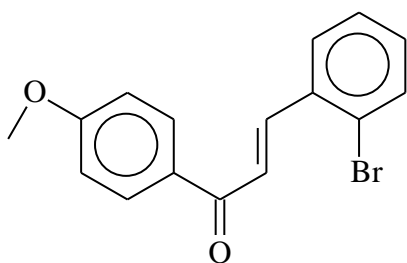
(2E)-3-(2-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on
(4)



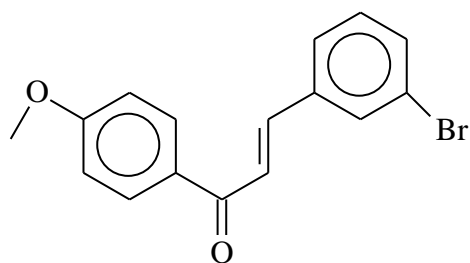
(2*E*)-3-(3-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on
(5)



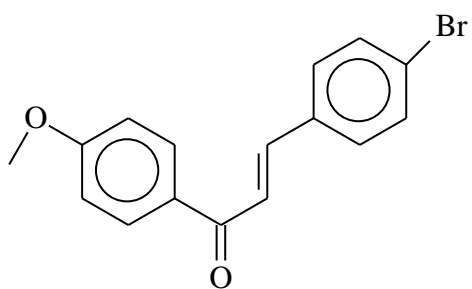
(2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on
(6)



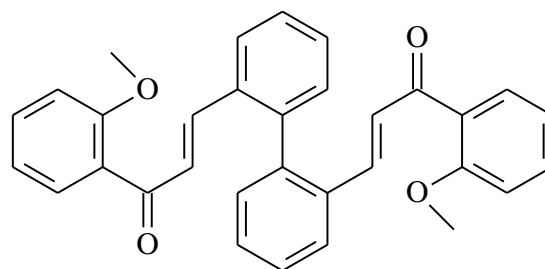
(2*E*)-3-(2-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on
(7)



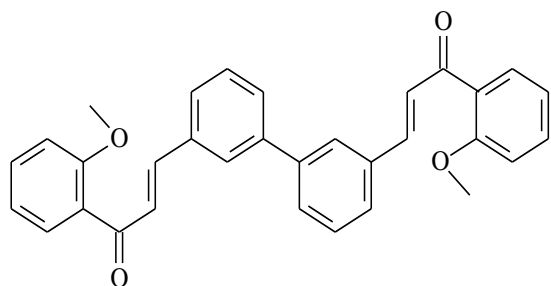
(2*E*)-3-(3-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on
(8)



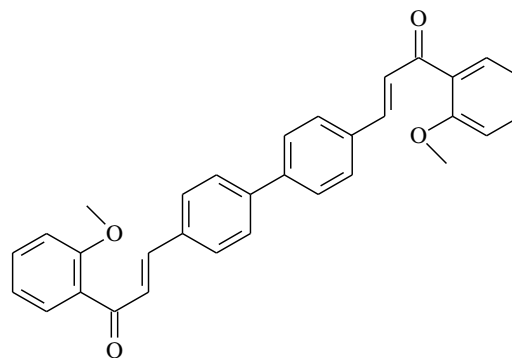
(2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on
(9)



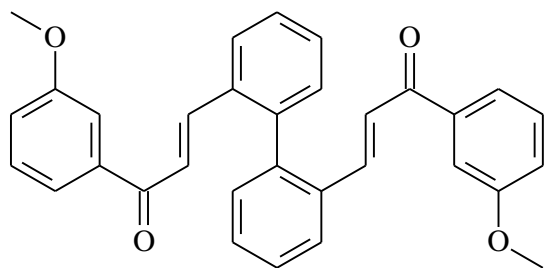
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,2-fenilen)bis[1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on]
(10)



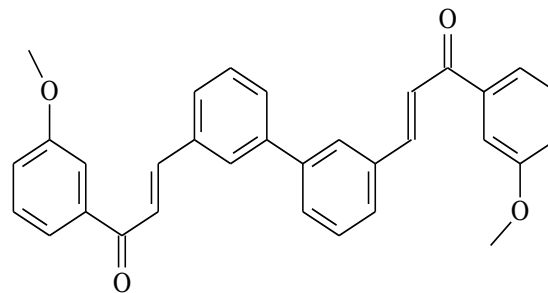
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,3-fenilen)bis[1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on]
(11)



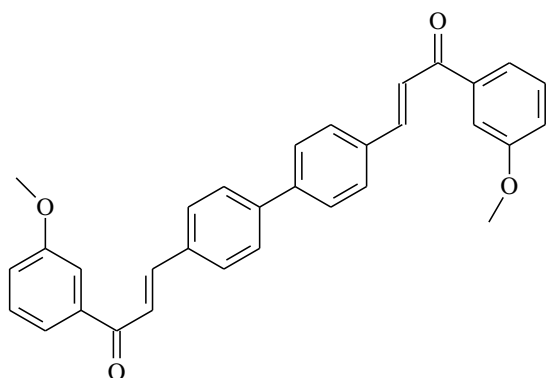
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis[1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on]
(12)



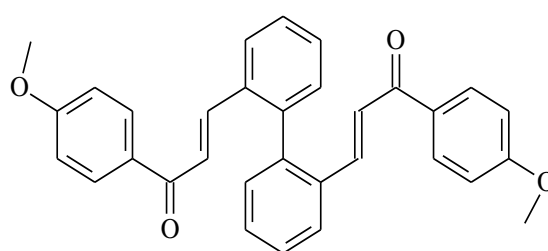
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,2-fenilen)bis[1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on]
(13)



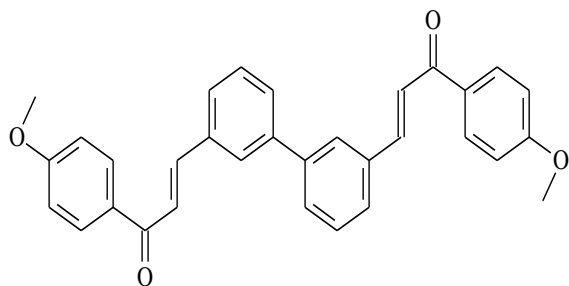
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,3-fenilen)bis[1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on]
(14)



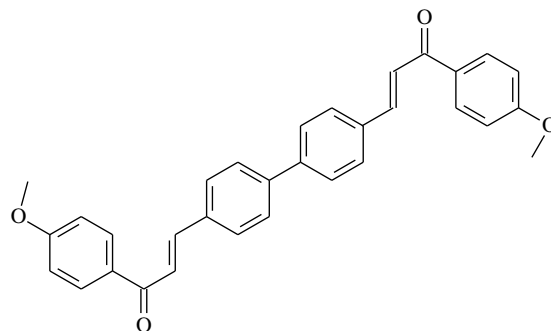
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis[1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on]
(15)



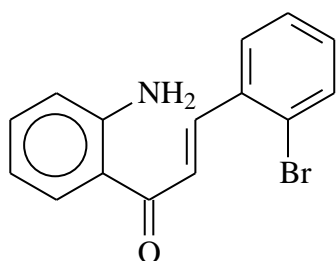
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,2-fenilen)bis[1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on]
(16)



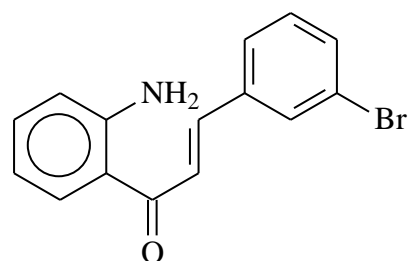
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,3-fenilen)bis[1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on]
(17)



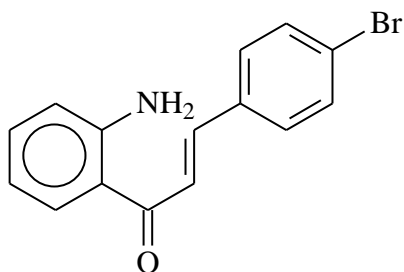
((2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis[1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on]
(18)



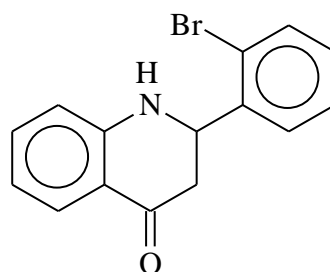
(2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(2-bromofenil)prop-2-en-1-on
(19)



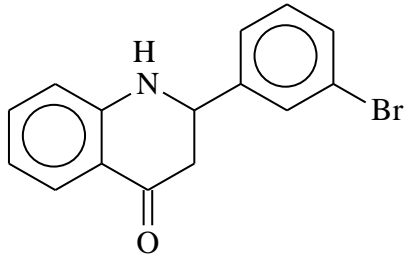
(2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(3-bromofenil)prop-2-en-1-on
(20)



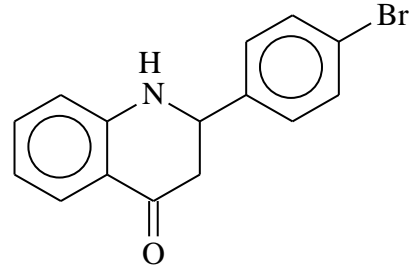
(2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on
(21)



2-(2-bromofenil)-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-on
(22)



2-(3-bromofenil)-2,3-dihidroquinolin-
4(1H)-on
(23)



2-(4-bromofenil)-2,3-dihidroquinolin-
4(1H)-on
(24)

Çalışmada sentezlenmiş olan 24 adet bileşik ile ilgili yapılmış olan literatür araştırması sonucunda **1-9** Nolu bileşiklerinin ve **19-24** Nolu bileşiklerinin bilinen olduğu ancak yöntem olarak **22-23** Nolu bileşiklerin amino substitue kalkonlardan başlanarak mikrodalga ile sentezinin ilk kez gerçekleştirildiği tespit edildi. Biskalkon türevi olan **10-18** Nolu bileşiklere ise literatürde rastlanmamıştır.

Sentezlenen bileşikler üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarında MİK (minimum inhibitör konsantrasyonu) yöntemi kullanılmış olup sonuçlar tartışma kısmında bir tablo halinde Tablo 21-23' de sunulmuş ve değerlendirilmiştir.

Sentezlenen **1-24** nolu bileşikler antioksidan aktiviteler açısından da incelenmiştir. Bunun için en yaygın olan iki yöntem uygulanmıştır. DPPH radikali temizleme aktivitesi sonuçları DPPH'nin miktarını (517 nm'deki absorbansı) yarıya düşüren numune miktarları yani IC₅₀ (mg/mL) değerleri olarak ifade edilmiş ve sonuçlar tartışma kısmında Şekil 36'da verilmiştir.

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 absorbanslar C vitamini ile hazırlanmış kalibrasyon grafiği üzerinde değerlendirilip absorbansa karşılık gelen C vitamini konsantrasyonunun iki ile çarpılmasıyla FRAP değerleri (µM) elde edilmiştir. 24 adet bileşiğe ait sonuçlar tartışma kısmında Tablo 25-26'da görülmektedir.

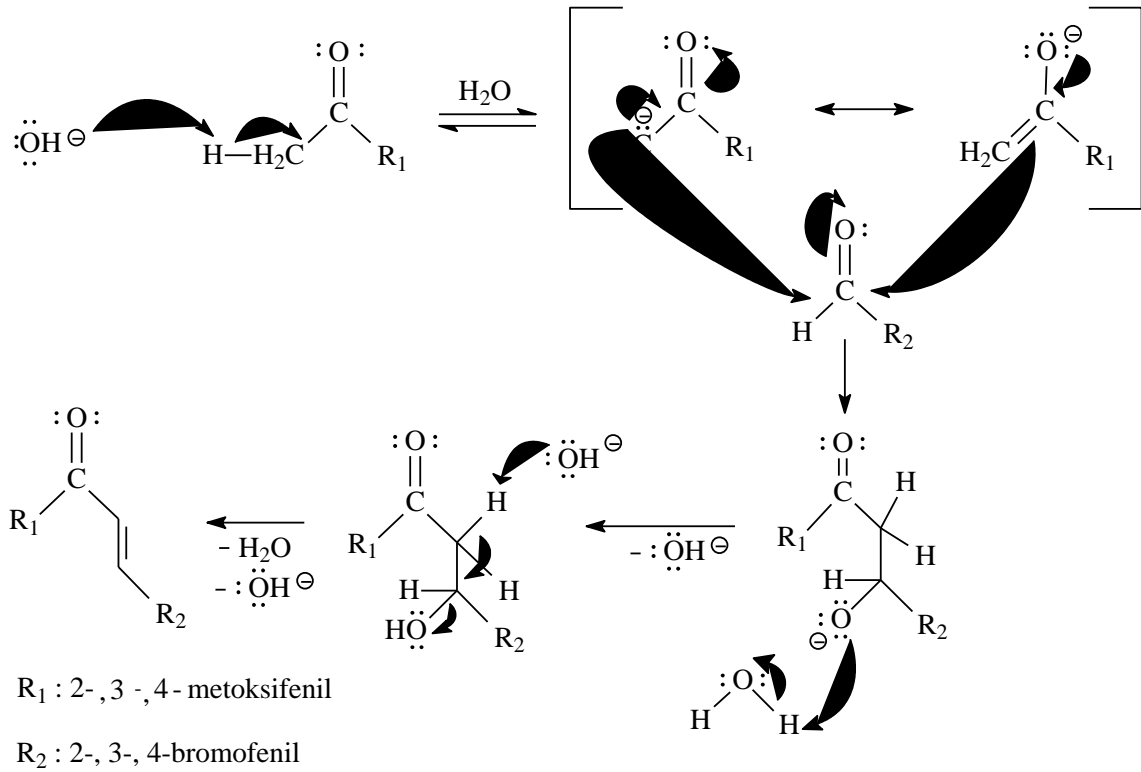
Çalışmanın ikinci kısmı olan uçucu yağ bileşenleri yapılan *Tortula muralis* Hedw. (Pottiaceae), *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob., *Hypnum cupressiforme* Hedw., *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb., *Grimmia trichophylla* Grew, *G. decipiens* (Shultz) Lindb., *Brachythecium albicans* (Hedw.) Schimp., *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr ve

Syntrichia intermedia karayosunlarıyla ilgili uçucu yağ analiziyle ilgili çalışılmış herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Ayrıca uçucu yağların antimikrobiyal aktivite tayinleri ilk kez çalışılmıştır.

4. TARTIŞMA

4.1. 1-9 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

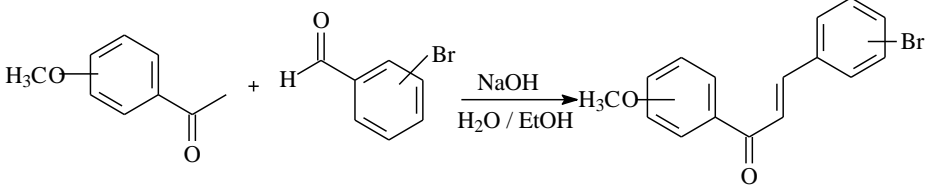
Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenen **1-9** Nolu bileşiklerinin reaksiyonu, ortamda bulunan baz molekülünün (hidroksit iyonu), metoksi asetofenon bileşiğindeki α -karbonundan bir protonu koparması ile başlar. Oluşan enolat anyonunun ortama eklenen bromo benzaldehit bileşiğindeki karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı ile bir enolat 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 metoksi substitue kalkon bileşiği elde edilir (Şekil 37).



Şekil 37. 1-9 Nolu bileşiklerin genel sentez mekanizması

Çalışmanın ilk aşamasında sentezlenmiş olan **1-9** Nolu metoksi substitue bromo kalkon bileşiklerinin yapılan literatür araştırması sonucu bilinen bileşikler oldukları tespit edilmiştir [13-15]. Sentezlenen **1-9** Nolu bileşiklerin temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonu Tablo 3’ de özetlenmiştir.

Tablo 3. 1-9 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler

Reaksiyon					
		2-, 3-, 4 metoksi asetofenon	2-, 3-, 4-bromo benzaldehit	1-9	
Kapalı Formül		C ₁₆ H ₁₃ O ₂ Br			
Bileşik	Substituent	Verim (%)	E. n. (°C)	R _f ^b	UV ^a λ _{nm} (log ε)
1	2-OCH ₃ , 2-bromofenil	34	52-55	0.45	298 (3.1) 239 (3.0)
2	2-OCH ₃ , 3-bromofenil	44	yağimsı	0.45	317 (2.7) 251 (2.1)
3	2-OCH ₃ , 4-bromofenil	48	yağimsı	0.50	316 (2.8) 272 (2.3)
4	3-OCH ₃ , 2-bromofenil	59	yağimsı	0.37	306 (2.9) 251 (2.1)
5	3-OCH ₃ , 3-bromofenil	47	45-48	0.45	307 (3.2) 235 (2.5)
6	3-OCH ₃ , 4-bromofenil	91	85-88	0.40	317 (3.3) 251 (2.2)
7	4-OCH ₃ , 2-bromofenil	91	74-77	0.61	323 (3.3) -
8	4-OCH ₃ , 3-bromofenil	99	122-125	0.60	318 (3.2) 294 (3.1)
9	4-OCH ₃ , 4-bromofenil	99	151-154	0.61	324 (3.6) -

^a Spektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı.

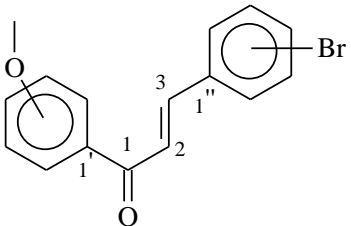
^b R_f değerleri alınırken çözücü olarak hegzan-eter(2:1) kullanıldı.

Sentezlenen **1-9** Nolu metoksi substitue bromokalkon bileşiklerinden **2-4** Nolu bileşik yağimsı halde , diğer sentezlenen bileşikler ise sentez ortamında katı saf çökelek halinde elde edildi. Sentezlenen **1-9** Nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (¹H NMR, APT, COSY, ¹³C NMR), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik veri sonuçları kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisinden elde edilen veriler ACD NMR programı [146] kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 1-45’ de verilmiştir.

Sentezlenmiş olan **1-9** Nolu bileşiklere ait NMR, IR ve Kütle spektrum verileri literatürde mevcut olan metoksi substitue bromokalkon bileşiklerinin verileri ile paralellik içerisinde olup bileşiklerin yapılarını desteklemektedir. **1-9** Nolu bileşiklerdeki α,β -doymamış karbonil grubuna ait çifte bağ yapısının ölçülen etkileşme sabitlerinin 15.6 ve 14.6 Hz' lik değerlerde değişen çifte bağ protonlarının etkileşme sabiti değerleriyle *trans* olduğu belirlenmiştir.

1-9 Nolu bileşiklere ait ^1H NMR verileri Tablo 4'de ve ^{13}C NMR verileri Tablo 5' de, temel LC-MS/MS verileri Tablo 6' da, temel FT-IR verileri Tablo 7' da verilmiştir. Sentezlenen **1-9** Nolu bileşiklere ait bu veriler, literatürdeki kalkon bileşiklerinin verileri ile uyumludur [13-15].

Tablo 4. 1-9 Nolu bileşiklerin ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) verileri

 1-9									
H	Bileşikler (δ_{H} : ppm, J : Hz) ^{a,b}								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	7.3, AB, 15.6	7.6	7.3, AB, 15.6	7.4	7.5-7.0, m	7.5	7.4, AB, 15.6	7.5	7.5, AB, 15.6
3	8.0, AB, 15.6	7.5, AB, 15.6	7.8-7.4, m	8.1, AB, 15.6	7.7, AB, 15.6	7.7, AB, 15.6	8.1, AB, 15.6	8.1, AB, 14.6	7.7, AB, 15.6
2'	-	-	-	7.8-7.0, m	7.5-7.0, m	7.6-7.3, m	8.0, d, 9.0	8.1, d, 7.4	8.1, d, 8.6
3'	7.1, d, 7.6	7.1, d, 7.4	7.0, m	-	-	-	7.0, d, 9.0	7.0, d, 8.0	7.0, d, 8.6
4'	7.4, t, 7.4	7.3, t, 7.8	7.8-7.4, m	7.8-7.0, m	7.5-7.0, m	7.1, d, 7.4	-	-	-
5'	7.0, t, 8.2	6.9, t, 8.6	7.8-7.4, m	7.8-7.0, m	7.5-7.0, m	7.4, d, 7.4	7.0, d, 9.0	7.0, d, 8.0	7.0, d, 8.6

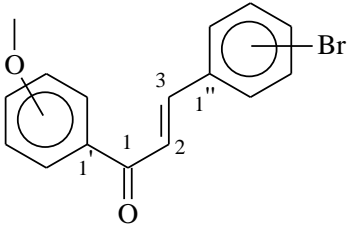
Tablo 4' un devamı

6'	7.5, d, 8.2	7.0, d, 8.2	7.8-7.4, m	7.8-7.0, m -	7.5-7.0, m	7.6, d, -	8.0, d, 9.0	8.1, d, 7.4	8.1, d, 8.6
2''	-	7.3, s	7.8-7.4, m	-	7.5-7.0, m	7.5, m	-	7.8, s	7.6-7.4, m
3''	7.6, d, 7.8	-	7.8-7.4, m	7.8-7.0, m	-	7.7, m	7.6, d, 7.8	-	7.6-7.4, m
4''	7.3, t, 7.8	7.4, d, 7.6	-	7.8-7.0, m	7.5-7.0, m	-	7.3, t, 7.4	7.5, d, 6.8	-
5''	7.4, t, 7.2	7.2, t, 7.2	7.8-7.4, m	7.8-7.0, m	7.5-7.0, m	7.7, m	7.4, t, 7.0	7.3, d, 7.8	7.6-7.4, m
6''	7.7, d, 7.6	7.7, d, 8.2	7.8-7.4, m	7.8-7.0, m	7.5-7.0, m	7.5, m	7.7, d, 7.2	7.4, d, 7.4	7.6-7.4, m
-OCH₃	3.9, s	3.9, s	3.9, s	3.8, s	3.8, s	3.9, s	3.8, s	3.9 s	3.9, s

^a Kimyasal kayma değerleri TMS'ye göredir.

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

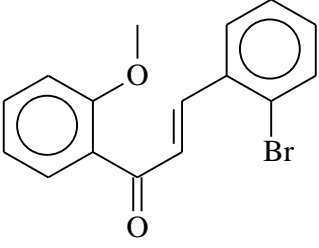
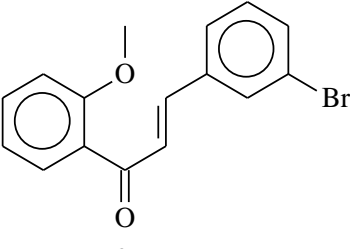
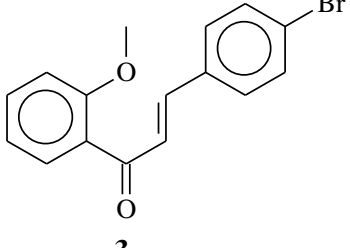
Tablo 5. 1-9 Nolu bileşiklerin ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) verileri

 <p>1-9</p>	<p>1: 2-OMe, 2-bromo kalkon</p> <p>2: 2-OMe, 3-bromo kalkon</p> <p>3: 2-OMe, 4-bromo kalkon</p>								
	<p>4: 3-OMe, 2-bromo kalkon</p> <p>5: 3-OMe, 3-bromo kalkon</p> <p>6: 3-OMe, 4-bromo kalkon</p>								
	<p>7: 4-OMe, 2-bromo kalkon</p> <p>8: 4-OMe, 3-bromo kalkon</p> <p>9: 4-OMe, 4-bromo kalkon</p>								
C	Bileşikler (δ_C: ppm) ^{a,b}								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	192.6	191.2	192.4	189.3	189.9	189.8	188.3	188.4	188.2
2	125.8	126.3	127.4	124.3	122.8	122.4	124.5	123.2	122.2
3	141.4	140.1	141.5	142.5	142.9	143.3	142.1	130.9	142.4
1'	128.7	128.1	128.9	138.7	138.7	139.2	130.5	130.9	130.8
2'	158.0	157.6	158.1	112.6	112.6	112.7	130.7	130.9	130.8
3'	111.5	111.1	111.6	159.5	159.6	159.8	113.7	114.2	113.8

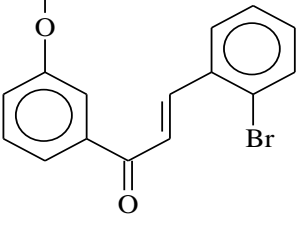
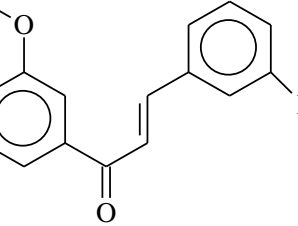
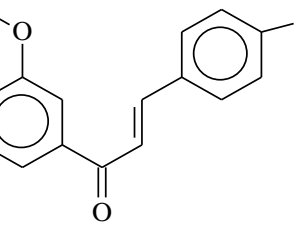
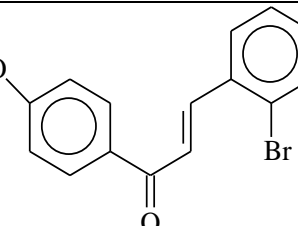
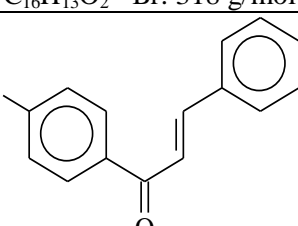
Tablo 5' in devamı

4'	133.4	132.8	133.1	119.0	119.3	119.4	163.4	163.5	163.4
5'	120.7	120.1	120.7	131.1	129.4	129.6	113.7	114.2	113.8
6'	131.0	129.8	130.4	120.8	120.9	120.9	130.7	130.9	130.8
1''	135.1	136.6	133.9	134.5	136.5	133.6	134.9	137.8	133.8
2''	125.7	130.3	129.7	125.6	130.6	129.7	125.6	131.0	129.6
3''	133.0	122.3	132.1	133.1	122.7	132.1	133.3	123.3	132.0
4''	130.4	132.2	124.3	129.3	133.0	124.7	131.0	132.7	124.4
5''	127.8	129.4	132.0	127.4	130.2	132.1	127.5	130.7	132.0
6''	129.4	127.5	129.7	127.5	127.0	129.7	127.6	127.7	129.6
-OCH₃	55.7	55.1	55.7	55.0	55.1	55.4	55.3	55.5	55.4

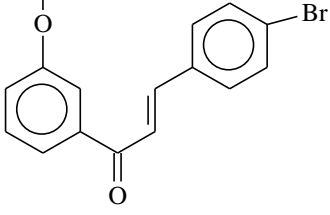
Tablo 6. 1-9 Nolu bileşiklerin LC-MS/MS verileri

 <p>1 C₁₆H₁₃O₂⁷⁹Br: 316 g/mol C₁₆H₁₃O₂⁸¹Br: 318 g/mol</p>	m/z	Kütle (%)^a
	[M(⁸¹ Br) + 1] ⁺	319 (5)
	[M(⁷⁹ Br)+1] ⁺	317 (10)
	[M(⁷⁹ Br)] ⁺	316 (30)
	[M(⁸¹ Br)-OCH ₃ +H] ⁺	288 (100)
	[M(⁸¹ Br)+Na] ⁺	341 (15)
	[M(⁷⁹ Br)-180-H] ⁺	135 (55)
 <p>2 C₁₆H₁₃O₂⁷⁹Br: 316 g/mol C₁₆H₁₃O₂⁸¹Br: 318 g/mol</p>	[M(⁸¹ Br) + 1] ⁺	319 (5)
	[M(⁷⁹ Br)+1] ⁺	317 (10)
	[M(⁷⁹ Br)-(⁷⁹ Br)+2H] ⁺	239(15)
	[M(⁷⁹ Br)-(⁷⁹ Br)+OCH ₃ +H] ⁺	207(100)
	[M(⁷⁹ Br)-C ₉ H ₆ O ⁷⁹ Br] ⁺	117 (20)
 <p>3 C₁₆H₁₃O₂⁷⁹Br: 316 g/mol C₁₆H₁₃O₂⁸¹Br: 318 g/mol</p>	[M(⁸¹ Br) + Na] ⁺	341(85)
	[M(⁷⁹ Br)+Na] ⁺	339 (100)
	[M(⁷⁹ Br)+1] ⁺	317 (30)
	[M(⁷⁹ Br)-1] ⁺	315 (15)
	[M(⁷⁹ Br)-CH ₃ +1] ⁺	302 (60)
	[M(⁷⁹ Br)-CH ₃] ⁺	301 (45)
	[M(⁷⁹ Br)-75+1] ⁺	242 (45)

Tablo 6' nin devamı

 <p>4 C₁₆H₁₃O₂⁷⁹Br: 316 g/mol C₁₆H₁₃O₂⁸¹Br: 318 g/mol</p>	m/z	Kütle (%)^a
	[M(⁸¹ Br) + 1] ⁺	319 (70)
	[M(⁷⁹ Br) + 1] ⁺	317 (100)
	[M(⁷⁹ Br) - (⁷⁹ Br) + OCH ₃ + H] ⁺	207 (75)
 <p>5 C₁₆H₁₃O₂⁷⁹Br: 316 g/mol C₁₆H₁₃O₂⁸¹Br: 318 g/mol</p>	[M(⁷⁹ Br) + Na + 1] ⁺	340 (20)
	[M(⁷⁹ Br) + Na] ⁺	339 (15)
	[M(⁷⁹ Br) + 1] ⁺	317 (15)
	[M(⁷⁹ Br)] ⁺	316 (35)
	[M(⁸¹ Br) - OCH ₃ + H] ⁺	288 (90)
	[C ₉ H ₈ O ₂ + 1] ⁺	149 (100)
	 <p>6 C₁₆H₁₃O₂⁷⁹Br: 316 g/mol C₁₆H₁₃O₂⁸¹Br: 318 g/mol</p>	[M(⁷⁹ Br) + 1] ⁺
[M(⁷⁹ Br)] ⁺		316 (25)
[M(⁷⁹ Br) - CH ₃ + 1] ⁺		302 (5)
[M(⁷⁹ Br) - CH ₃] ⁺		301 (20)
[M(⁸¹ Br) - OCH ₃ + H] ⁺		288 (70)
[C ₉ H ₈ O ₂ + 1] ⁺		149 (100)
[C ₇ H ₇ O - 1] ⁺		106 (15)
 <p>7 C₁₆H₁₃O₂⁷⁹Br: 316 g/mol C₁₆H₁₃O₂⁸¹Br: 318 g/mol</p>	[M(⁷⁹ Br) + 1] ⁺	317 (5)
	[M(⁷⁹ Br)] ⁺	316 (50)
	[M(⁷⁹ Br) - CH ₃] ⁺	301 (5)
	[M(⁸¹ Br) - OCH ₃ + H] ⁺	288 (100)
	[C ₉ H ₈ O ₂ + 1] ⁺	149 (30)
	[C ₇ H ₇ O - 1] ⁺	106 (25)
 <p>8 C₁₆H₁₃O₂⁷⁹Br: 316 g/mol C₁₆H₁₃O₂⁸¹Br: 318 g/mol</p>	[M(⁷⁹ Br) + 1] ⁺	317 (5)
	[M(⁷⁹ Br)] ⁺	316 (40)
	[M(⁷⁹ Br) - CH ₃] ⁺	301 (35)
	[M(⁸¹ Br) - OCH ₃ + H] ⁺	288 (60)
	[C ₉ H ₈ O ₂ + 1] ⁺	149 (100)
	[C ₇ H ₇ O - 1] ⁺	106 (20)

Tablo 6' nın devamı

 <p>9 $C_{16}H_{13}O_2$ ^{79}Br: 316 g/mol $C_{16}H_{13}O_2$ ^{81}Br: 318 g/mol</p>	$[M(^{79}Br)+1]^+$	317 (5)
	$[M(^{79}Br)]^+$	316 (35)
	$[M(^{79}Br)-CH_3]^+$	301 (5)
	$[M(^{81}Br)-OCH_3+H]^+$	288 (100)
	$[C_9H_8O_2 + 1]^+$	149 (25)
	$[C_7H_7O-1]^+$	106 (20)

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir

Tablo 7. 1-9 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm⁻¹)

Temel Fonksiyonel Gruplar	Bileşikler ^a								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
C=O	1662	1659	1657	1663	1661	1657	1651	1662	1655
C=C	1597	1596	1598	1580	1578	1563	1595	1592	1601
-OCH ₃	1242	1243	1242	1269	1253	1255	1258	1257	1253
=CH	3001 3064	3023 3070	3025 3060	3036 3063	3000 3072	3025 3079	3059 3065	3025 3072	3015 3072
-CH	2839 2958	2836 2940	2838 2939	2834 2937	2831 2960	2837 2935	2837 2974	2842 2945	2840 2970

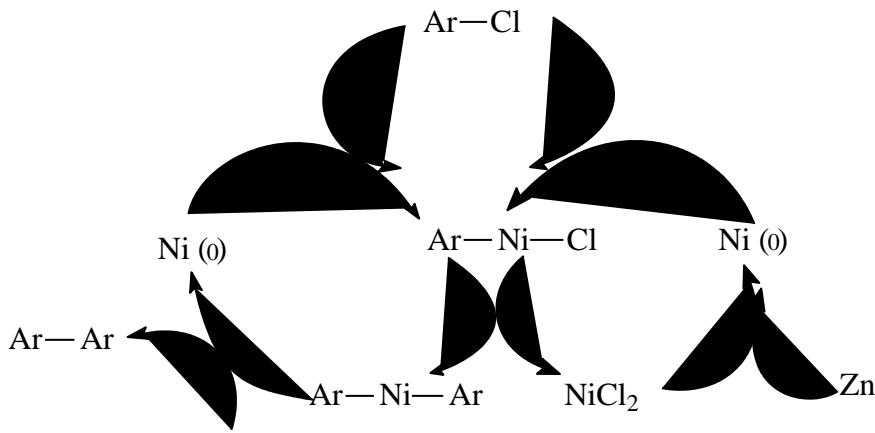
^a Spektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

4.2. 10-18 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

Bitkilerdeki flavonoidlerin, önceleri hücre içi ve dışı iltihap önleyici aktivitelere sahip olduğu görülmüştür [11, 12, 13]. Flavonoidlerin alt sınıfı olan biflavonoidler, monomerler arasında C-C veya C-O-C bağı bulunan flavonoid dimerleridir. Amentoflavon, ochnaflavon ve ginkgetin gibi bazı biflavonoidlerin, fosfolipaz A2 enziminin (sPLA2IIA) inhibitörü olduğu bulunmuştur [64]. Bunun yanında, flavanon dimeri olan morelloflavonun yine bir enzim olan sPLA2 inhibitörü olduğu bulunmuştur [65]. Buna ek olarak, aynı şekilde biflavonoid olan ginkgetinde makrofajlardan NO üretimi reaksiyonunda inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [64, 66].

Bu çalışmada, ilk aşamada sentezlenmiş olan **1-9** Nolu metoksi substitue bromokalkon bileşiklerinden kenetlenme reaksiyonu sonucunda 9 adet biskalkon (**10-18**) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapılan literatür araştırmasında sentezlenmiş olan **1-9** Nolu bileşiklerinden başlanarak kenetlenme yöntemiyle ilk kez gerçekleştirildiği tespit edildi [13-15].

Bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisi yöntemi kullanılmış olup, elde edilen **10-18** Nolu bileşiklerin oluşum mekanizmaları Şekil 38’ da, temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonu ise Tablo 8’ de özetlenmiştir.



Şekil 38. 10-18 Nolu bileşiklere ait öngörülen oluşum mekanizmaları

Tablo 8. 10-18 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler

Reaksiyon						
Kapalı Formül		C ₃₂ H ₂₆ O ₄				
Bileşik	Substituent	Verim (%)	E. n. (°C)	R _f ^b	UV ^a λ _{nm} (log ε)	
10	2-OCH ₃ , 2-biskalkon	13	yağimsı	0.52	304 (3.6)	239 (3.3)
11	2-OCH ₃ , 3-biskalkon	12	yağimsı	0.55	306 (3.3)	238 (3.2)
12	2-OCH ₃ , 4-biskalkon	16	yağimsı	0.54	305 (3.3)	252 (3.1)
13	3-OCH ₃ , 2- biskalkon	17	yağimsı	0.47	306 (3.0)	252 (2.8)

Tablo 8'in devamı

14	3-OCH ₃ , 3- biskalkon	20	yağımsı	0.47	306 (3.4)	241 (3.2)
15	3-OCH ₃ , 4- biskalkon	15	yağımsı	0.46	317 (3.0)	243 (2.6)
16	4-OCH ₃ , 2- biskalkon	18	yağımsı	0.55	317 (3.7)	240 (3.2)
17	4-OCH ₃ , 3- biskalkon	20	yağımsı	0.68	319 (3.1)	240 (2.5)
18	4-OCH ₃ , 4- biskalkon	18	yağımsı	0.67	319 (3.4)	239 (2.9)

^a Spektromlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı.

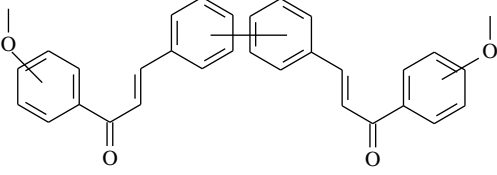
^b R_f değerleri alınırken çözücü olarak hegzan-eter(2:1) kullanıldı.

Sentezlenen **10-18** Nolu metoksi substitue biskalkon bileşikleri reaksiyon ortamından etil asetat ile ekstraksiyonla ayrılmış olup elde edilen karışım kolon koromotografisiyle saflaştırılmıştır. Elde edilen biskalkon bileşiklerinin hepsi yağımsı madde halinde elde edildi. Sentezlenen **10-18** Nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (¹H NMR, APT, COSY, ¹³C NMR), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik veri sonuçları kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisinden elde edilen veriler ACD NMR programı [146] kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait spektromlar Ek Şekil 46-90'da verilmiştir.

Sentezlenmiş olan **10-18** Nolu bileşiklere ait NMR, IR ve Kütle spektrom verileri literatürde mevcut olan biskalkon bileşiklerinin verileri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarını da desteklemektedir [13-15]. **10-18** Nolu bileşiklerindeki bromun bağlı olduğu –C-Br atomuna ait ¹³C NMR değerindeki değişimden moleküllerin istenilen bis kalkon yapısına geçtiği anlaşılmıştır. **10-18** Nolu bileşiklerdeki temel yapı olan α , β -doymamış karbonil grubuna ait çifte bağ yapısının *trans* olduğu, çifte bağ protonlarının etkileşme sabitlerinin 15.6 değerinde olduğu bulunmuştur. Çünkü bu protondan herhangi bir bağlanma söz konusu olmadığı için kimyasal kayma değerinde de herhangi bir değişim söz konusu değildir. Fenil halkasındaki Br un bağlı olduğu C atomunun APT spektromunda normalde başlangıç bileşiklerinde 125 ile 122 aralığında iken kenetlenmenin olduğu bileşiklerde bu değer 136 ile 134 aralığına kaymıştır. Bu değişimlerden dolayı birleşme reaksiyonunun gerçekleştiği anlaşılmaktadır.

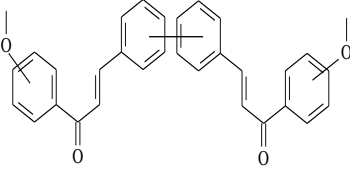
10-18 Nolu bileşiklere ait ¹H NMR Tablo 9'da ve ¹³C NMR verileri Tablo 10'da, temel LC-MS/MS verileri Tablo 11' da, temel FT-IR verileri Tablo 12' da verilmiştir. Sentezlenen **10-18** Nolu bileşiklere ait bu veriler, literatürdeki benzer biskalkon bileşiklerinin verileri ile uyumludur [13-15].

Tablo 9. 10-18 Nolu bileşiklerin ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) verileri

 10-18									
H	Bileşikler (δ _H : ppm, J: Hz) ^{a,b}								
	10	11	12	13	14	15	16	17	18
2	7.4	7.4	7.4	7.6	7.4	7.5	7.5	7.4	7.4
3	7.6-7.0, m	7.7-6.9, m	7.7-7.0, m	7.8-7.2, m	7.8, AB, 15.6	7.8, AB, 15.6	7.8, AB, 15.6	7.6, AB, 15.6	7.8, AB, 15.6
2'	-	-	-	7.8-7.2, m	7.7-7.2, m	7.7-7.4, m	8.1, d, 8.6	8.0, d, 9.0	8.1, d, 6.6
3'	7.6-7.0, m,	7.7-6.9, m	7.7-7.0, m	-	-	-	7.0, d, 8.6	7.0, d, 9.0	7.0, d, 6.6
4'	7.6-7.0, m,	7.7-6.9, m	7.7-7.0, m	7.8-7.2, m	7.7-7.2, m	7.1, d, 8.2	-	-	-
5'	7.6-7.0, m,	7.7-6.9, m	7.7-7.0, m	7.8-7.2, m	7.7-7.2, m	7.7-7.4, m	7.0, d, 8.6	7.0, d, 9.0	7.0, d, 6.6
6'	7.6-7.0, m,	7.7-6.9, m	7.7-7.0, m	7.8-7.2, m	7.7-7.2, m	7.7-7.4, m	8.1, d, 8.6	8.0, d, 9.0	8.1, d, 6.6
2''	-	7.7-6.9, m	7.7-7.0, m	-	7.7-7.2, m	7.7-7.4, m	-	7.7-7.3, m	7.7-7.4, m
3''	7.6-7.0, m,	-	7.7-7.0, m	7.8-7.2, m	-	7.7-7.4, m	7.7-7.4, m	-	7.7-7.4, m
4''	7.6-7.0, m,	7.7-6.9, m	-	7.8-7.2, m	7.7-7.2, m	-	7.7-7.4, m	7.7-7.3, m	-
5''	7.6-7.0, m,	7.7-6.9, m	7.7-7.0, m	7.8-7.2, m	7.7-7.2, m	7.7-7.4, m	7.7-7.4, m	7.7-7.3, m	7.7-7.4, m
6''	7.6-7.0, m,	7.7-6.9, m	7.7-7.0, m	7.8-7.2, m	7.7-7.2, m	7.7-7.4, m	7.7-7.4, m	7.7-7.3, m	7.7-7.4, m
-OCH ₃	3.9, s	3.9, s	3.9, s	3.8, s 3.9, s	3.9, s 3.9, s	3.9, s	3.9, s	3.9 s	3.9, s

^a Kimyasal kayma değerleri TMS' ye göredir.^b Yorumlamada ¹H, ¹H-¹H COSY spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

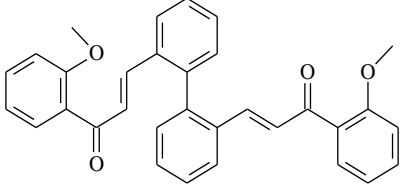
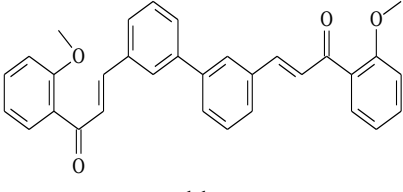
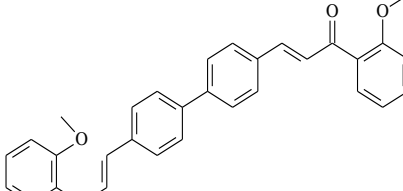
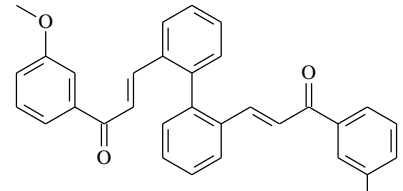
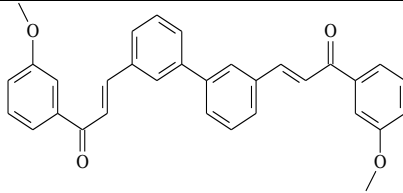
Tablo 10. 10-18 Nolu bileşiklerin ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) verileri

 <p style="text-align: center;">10-18</p>	<p>10: 2,2-di-OMe bis (2,2) kalkon</p> <p>11: 2,2-di-OMe bis (3,3) kalkon</p> <p>12: 2,2-di-OMe bis (4,4) kalkon</p>								
	<p>13: 3,3-di-OMe, bis (2,2) kalkon</p> <p>14: 3,3-di-OMe bis (3,3) kalkon</p> <p>15: 3,3-di-OMe bis (4,4) kalkon</p>								
	<p>16: 4,4-di-OMe, bis (2,2) kalkon</p> <p>17: 4,4-di-OMe bis (3,3) kalkon</p> <p>18: 4,4-di-OMe bis (3,3) kalkon</p>								
C	Bileşikler (δ_{C}: ppm)^{a,b}								
	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	192.5	193.0	192.8	190.1	190.2	190.2	188.4	188.6	188.4
2	120.6	120.4	120.7	121.9	121.0	121.9	121.7	121.7	121.8
3	143.2	143.2	143.2	144.8	144.8	144.8	143.9	143.9	143.9
1'	129.1	129.1	129.2	137.2	139.5	139.4	130.2	130.7	130.3
2'	158.0	158.0	158.1	111.1	112.7	112.7	130.1	130.9	131.0
3'	111.5	111.5	111.5	159.8	159.8	159.8	113.8	113.8	113.8
4'	132.8	132.8	132.9	119.3	119.3	119.2	163.3	163.4	163.4
5'	126.9	126.9	127.0	130.4	130.5	129.5	113.8	113.8	113.8
6'	130.2	130.2	130.2	120.7	122.0	120.9	130.1	130.9	130.3
1''	135.0	158.0	135.3	139.5	159.8	134.7	135.0	163.6	135.0
2''	135.0	128.8	128.8	136.9	128.9	128.9	135.0	130.3	128.9
3''	128.3	134.9	128.4	129.5	134.8	128.4	128.9	134.9	128.3
4''	128.8	130.4	-	133.5	128.1	-	130.8	128.3	-
5''	128.8	132.8	128.4	128.3	129.5	128.4	128.3	130.7	128.3
6''	128.3	128.3	128.8	131.9	128.4	128.9	130.3	128.8	128.9
-OCH₃	55.6	55.6	55.7	55.5	55.5	55.4	55.2	55.4	55.5

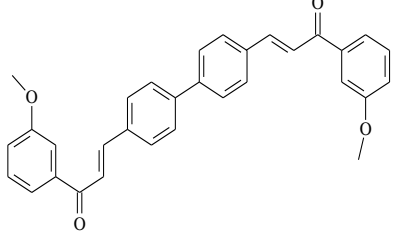
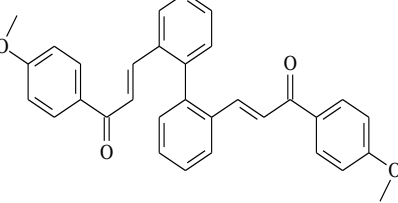
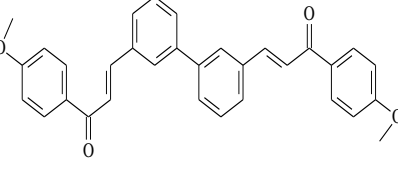
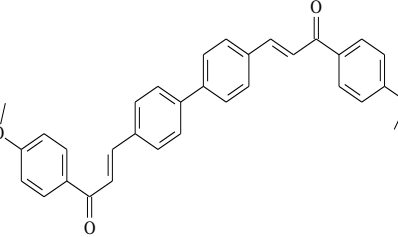
^a Kimyasal kayma değerleri CDCl_3 'a göre.

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

Tablo 11. 10-18 Nolu bileşiklerin LC-MS/MS verileri

 10 $C_{32}H_{26}O_4$: 474 g/mol	$[M-CH_3+K+1]^+$	499 (30)
	$[M-M/2+Na+1]^+$	261 (100)
	$[M-M/2+2]^+$	239 (95)
	$[C_8H_7O_2]^+$	135 (80)
 11 $C_{32}H_{26}O_4$: 474 g/mol	$[M-CH_3+K+1]^+$	499 (10)
	$[M-2OCH_3+2]^+$	414 (40)
	$[M-2OCH_3+1]^+$	413 (100)
 12 $C_{32}H_{26}O_4$: 474 g/mol	$[M-CH_3+Na+H_2O+1]^+$	501 (5)
	$[M-(148+K)+1]^+$	288 (100)
	$[M-C_{23}H_{28}O_2-1]^+$	186 (15)
 13 $C_{32}H_{26}O_4$: 474 g/mol	$[M-CH_3+Na+H_2O+1]^+$	501 (40)
	$[M-CH_3+K+1]^+$	499 (25)
	$[M-C_7H_7O+2]^+$	369 (80)
	$[M-M/2+Na+H_2O+1]^+$	279 (100)
	$[C_8H_7O_2]^+$	135 (30)
 14 $C_{32}H_{26}O_4$: 474 g/mol	$[M-CH_3+Na+H_2O+1]^+$	501 (30)
	$[M-OCH_3+K]^+$	481 (100)
	$[M-161+3H]^+$	316 (45)
	$[M-(148+K)+1]^+$	288 (75)
	$[C_8H_7O_2]^+$	135(35)

Tablo 11' in devamı

 <p>15 C₃₂H₂₆O₄: 474 g/mol</p>	[M-CH ₃ +K+1] ⁺	499 (10)
	[M-(148+K)+1] ⁺	288 (100)
	[M-M/2+Na+1] ⁺	261 (60)
	[M-M/2+2] ⁺	239 (80)
 <p>16 C₃₂H₂₆O₄: 474 g/mol</p>	[M-CH ₃ +Na+H ₂ O+1] ⁺	501 (25)
	[M-OCH ₃ +K+1] ⁺	482 (35)
	[M-OCH ₃ +K] ⁺	481 (50)
	[M-(148+K)+1] ⁺	288 (40)
 <p>17 C₃₂H₂₆O₄: 474 g/mol</p>	[M-CH ₃ +Na+H ₂ O+1] ⁺	501 (25)
	[M-OCH ₃ +K] ⁺	482 (5)
	[M-107+2] ⁺	369 (5)
	[M-C ₆ H ₁₃ O ₂ +K] ⁺	279 (45)
	[C ₈ H ₇ O ₂] ⁺	135 (100)
 <p>18 C₃₂H₂₆O₄: 474 g/mol</p>	[M-CH ₃ +Na+H ₂ O+1] ⁺	501 (5)
	[M-(148+K)+1] ⁺	288 (100)
	[M-M/2+2] ⁺	239 (25)
	[C ₈ H ₇ O ₂] ⁺	135 (25)

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

Tablo 12. 10-18 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm⁻¹), CHCl₃

Temel Fonksiyonel Gruplar	Bileşikler ^a								
	10	11	12	13	14	15	16	17	18
C=O	1666	1659	1657	1681	1662	1662	1653	1653	1734
C=C	1596	1597	1598	1590	1576	1576	1597	1572	1574
-OCH ₃	1243	1242	1242	1181	1255	1255	1184	1178	1224
=CH	3025 3065	3026 3065	3025 3060	3056	3061	3061	3024 3056	3024 3056	3057
-CH	2836 2938	2837 2939	2837 2923	2924	2835 2958	2835 2958	2842 2936	2842 2934	2849 2922

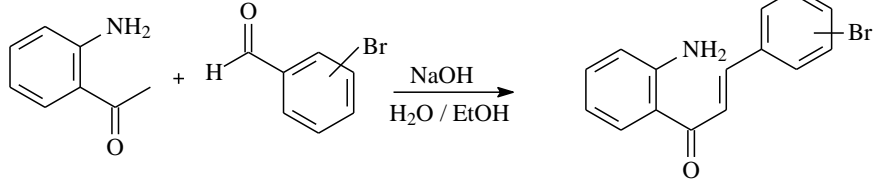
4.3. 19-21 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

Çalışmanın ikinci aşamasında 2-amino substitue bromo kalkon bileşikleri sentezlenmiştir. Bu kalkon bileşikleri coupling reaksiyonu vermek üzere mikrodalga ile flavanon bileşiklerine dönüştürülmüştür.

Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenen **19-21** Nolu bileşiklerinin reaksiyonu, ortamda bulunan baz molekülünün (hidroksit iyonu), 2-amino asetofenon bileşiğindeki α -karbonundan bir protonu koparması ile başlar. Oluşan enolat anyonunun ortama eklenen bromo benzaldehit bileşiğindeki karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı 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 amino substitue kalkon bileşiği elde edilir (Şekil 37).

Bileşiklerin reaksiyon ortamından katı halde süzülerek ayrılmış soğuk su ile yıkanarak deiyonozatörle kurutulduktan sonra saf ürün elde edilmiştir. Elde edilen **19-21** Nolu bileşiklerin temel deneysel verileri Tablo 13' de özetlenmiştir.

Tablo 13. 19-21 Nolu bileşiklerine ait temel deneysel veriler

Reaksiyon						
	2-amino asetofenon	2-, 3-, 4-bromo benzaldehit	19-21			
Kapalı Formül					$C_{15}H_{12}ONBr$	
Bileşik	Substituent	Verim (%)	E. n. (°C)	R_f	UV^a λ_{nm} (log ε)	
19	2-NH ₂ , 2-bromofenil	72	73-76	0.64	400 (3.8)	296 (4.2)
20	2-NH ₂ , 3-bromofenil	87	97-100	0.65	401 (3.8)	296 (4.3)
21	2-NH ₂ , 4-bromofenil	93	94-97	0.63	399 (3.9)	312 (4.3)

^a Spektremler alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı.

^b R_f değerleri alınırken çözücü olarak hegzan-kloroform (1:1) kullanıldı.

Sentezlenen **19-21** Nolu amino substitue kalkon bileşikleri, sentez ortamında katı saf çökelek halinde elde edildi. Sentezlenen **19-21** 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 [146] kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait Spektremler Ek Şekil 91-105' de verilmiştir.

Sentezlenmiş olan **19-21** Nolu bileşiklere ait NMR, IR ve Kütle spektrum verileri ile literatürde mevcut olan 2-amino bromo kalkon bileşiklerinin verileri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarını da desteklemektedir [17-18], **1-3** Nolu bileşiklerdeki α,β-doymamış karbonil grubuna ait çifte bağ yapısının ölçülen 15.6, 15.8 ve 15.6 Hz' lik çifte bağ protonlarının etkileşme sabiti değerleriyle *trans* olduğu belirlenmiştir.

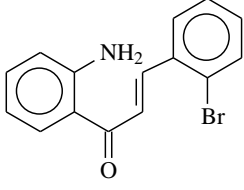
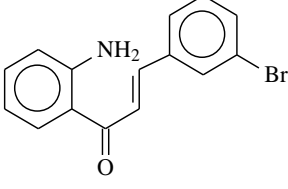
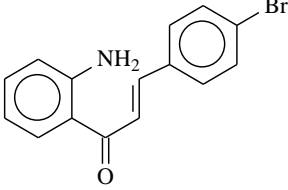
19-21 Nolu bileşiklere ait ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri Tablo 14'de, temel LC-MS/MS verileri Tablo 15' de, temel FT-IR verileri Tablo 16' da verilmiştir. Sentezlenen **19-21** Nolu bileşiklere ait bu veriler, literatürdeki benzer kalkon bileşiklerinin verileri ile uyumludur [56-60].

Tablo 14. 19-21 Nolu bileşiklerinin ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) ve ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) verileri

No	Bileşikler (δ_{H} (ppm), J (Hz) ve δ_{C} (ppm)) ^{a,b}					
	19		20		21	
	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}
1	-	185.8	-	191.7	-	191.5
2	7.5, AB, 15.6	123.5	7.6, AB, 15.8	117.3	8.1, AB, 15.6	117.3
3	7.5, AB, 15.6	141.4	7.7, AB, 15.8	140.9	7.5, AB, 15.6	141.2
1'	-	118.7	-	118.6	-	118.3
2'	-	151.0	-	151.0	-	151.1
3'	7.5, m	115.8	6.7, d, 6.0	115.8	6.7, d, 7.8	115.8
4'	7.6, m	134.8	7.2, t, 7.8	134.5	7.6, t, 7.8	134.5
5'	7.5, m	117.3	7.5, t, 7.8	124.2	7.4, t, 7.8	125.9
6'	7.6, m	132.1	7.5, d, 7.8	130.9	7.3, t, 8.2	133.4
1''	-	134.1	-	137.3	-	135.3
2''	-	124.2	7.7, s	132.7	7.2, d, 7.0	27.6
3''	7.8, d, 8.2	132.1	-	122.9	7.8, d, 8.2	130.9
4''	6.7, t, 5.2	130.9	7.8, d, 8.2	127.0	-	125.6
5''	7.3, t, 7.4	129.6	6.7, t, 4.4	130.5	7.7, d, 7.4	130.9
6''	6.7, d, 2.6	129.6	7.3, d, 6.6	130.3	6.7, d, 6.2	127.6
-NH₂	6.4, bs	-	6.4, bs	-	6.4, bs	-

^a Kimyasal kayma değerleri TMS' ye göredir.^b Yorumlamada ^1H , ^1H - ^1H COSY spektrumları ve ACD NMR programı kullanılmıştır.

Tablo 15. 19-21 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri

 <p>19 C₁₅H₁₂NO⁷⁹Br: 301 g/mol C₁₅H₁₂NO⁸¹Br:303 g/mol</p>	m/z	Kütle (%)^a
	[M-(⁷⁹ Br)/ ⁸¹ Br+92+2K-2] ⁺	390 (90)
	[M-(⁷⁹ Br)/ ⁸¹ Br+92+K-1] ⁺	352 (80)
	[M-92+K+1] ⁺	249 (100)
	[C ₇ H ₆ NO-2H] ⁺	120 (45)
 <p>20 C₁₅H₁₂NO⁷⁹Br: 301 g/mol C₁₅H₁₂NO⁸¹Br:303 g/mol</p>	[M-(⁷⁹ Br)/ ⁸¹ Br+92+2K-2] ⁺	390 (20)
	[M-(⁷⁹ Br)/ ⁸¹ Br+92+K+Na] ⁺	374 (35)
	[M-(⁷⁹ Br)/ ⁸¹ Br+92+K-1] ⁺	352 (100)
	[M(⁷⁹ Br)] ⁺	301 (20)
	[M(⁷⁹ Br)-NH ₂ -1] ⁺	284 (20)
 <p>21 C₁₅H₁₂NO⁷⁹Br: 301 g/mol C₁₅H₁₂NO⁸¹Br:303 g/mol</p>	[M-(⁷⁹ Br)/ ⁸¹ Br+92+2K-2] ⁺	390 (35)
	[M-(⁷⁹ Br)/ ⁸¹ Br+92+K-1] ⁺	352 (100)
	[M(⁷⁹ Br)/ ⁸¹ Br- ⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br-2] ⁺	249 (100)

^a Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

Tablo 16. 19-21 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm⁻¹), CHCl₃

Bileşikler ^a	Temel Fonksiyonel Gruplar			
	NH ₂	C=O	=CH	-CH
19	3388-3290	1647	3060	2847-2925
20	3391-3287	1647	3076	2846-2917
21	3467-3299	1610	3020	2846-2924

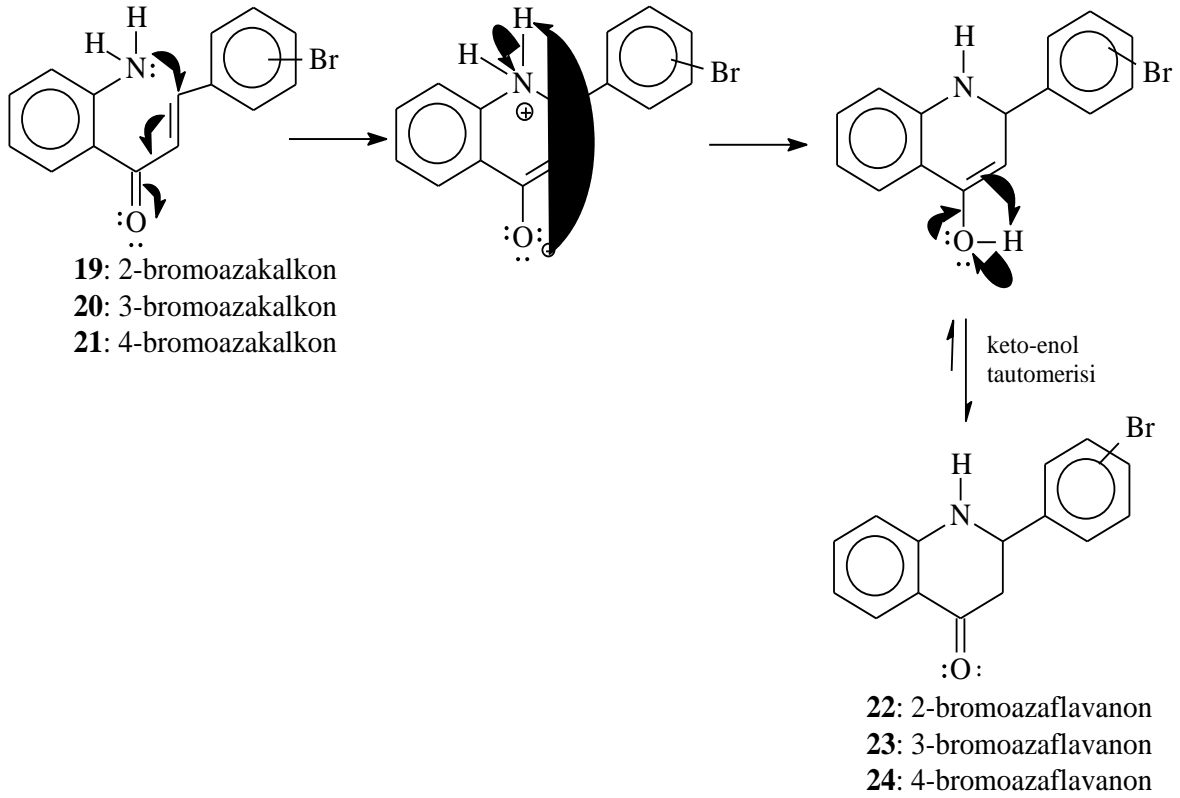
^a Spektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

4.4. 22-24 Nolu Bileşiklerin Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

Çalışmanın bu kısmında sentezlenmiş olan **19-21** Nolu bromo substitue kalkan bileşikleri K-10 Montmorillant ile homojen hale getirildikten sonra mikrodalga cihazında 350 Watt da 80 °C'de yaklaşık olarak 30 dk'lık sürelerle muamele edilmiştir. Asidik TLC

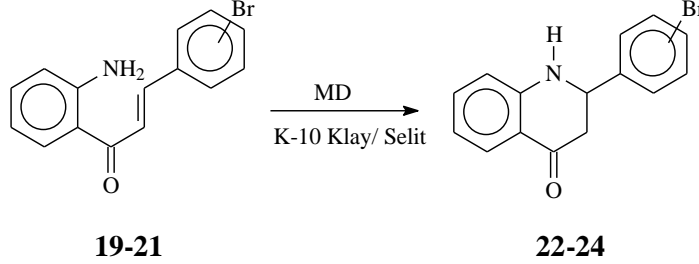
ile kontrol edilen reaksiyon karışımında R_f değeri ilgili amino substitue kalkon bileşiğinin altında olan başka bir ürün olduğu görülmüştür. Sentezlenen 3 adet bileşiğin (**22-24**) yapısı aydınlatılmış olup bu bileşiklerin azaflavanon bileşikleri olduğu bulunmuştur.

Bileşikler direk olarak K-10 Klay katı-faz ortamından kloroformla ekstraksiyonla saf olarak ayrılmıştır. Sentezlenen **22-24** Nolu bileşiklerin temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonu Tablo 20' de özetlenmiştir.



Şekil 39. **22-24** Nolu bileşiklerin genel sentez mekanizması

Tablo 17. 22-24 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler

Reaksiyon							
	Kapalı Formül $C_{15}H_{12}NOBr$						
Bileşik	Substituent	Veri m (%)	E. n. (°C)	R_f^a	UV^d λ_{nm} (log ε)		
22	2-bromoazaflavanon	52	yağımsı	0.55	363 (2.8)	-	-
23	3- bromoazaflavanon	89	yağımsı	0.56	243 (4.3)	262 (4.0)	362 (3.6)
24	4- bromoazaflavanon	77	yağımsı	0.54	234 (4.3)	262 (4.0)	364 (3.6)

^a Spektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanıldı.

^b R_f değerleri alınırken çözücü olarak hegzan-kloroform (1:1) kullanıldı.

Sentezlenen **22-24** Nolu bromo substitue azaflavanon bileşikleri yağimsı halde, hazırlanan K-10 Klay ortamından kloroformla ekstraksiyon ile ayrılarak saf halde elde edildi. Sentezlenen **22-24** Nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (¹H NMR, APT, COSY, ¹³C NMR), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik veri sonuçları kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisinden elde edilen veriler ACD NMR programı [146] kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil 106-120'de verilmiştir.

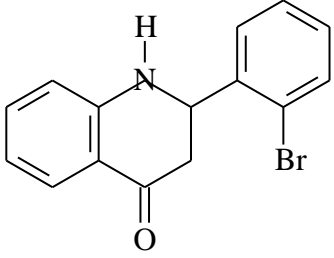
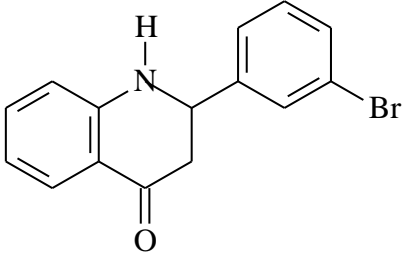
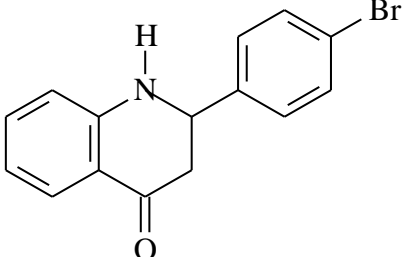
Sentezlenmiş olan **22-24** Nolu bileşiklere ait NMR, IR ve Kütle spektrum verileri literatürde mevcut olan bromo substitue azaflavanon bileşiklerinin verileri ile paralellik içerisinde olup bileşiklerin yapılarını desteklemektedir [56,91]. **22-24** Nolu bileşiklerdeki α,β -doymamış karbonil grubuna ait çifte bağ yapısının ölçülen etkileşme sabitleri 15.6, 15.8 ve 15.6 Hz' lik çifte bağ protonlarının etkileşme sabiti değerleriyle *trans* olduğu belirlenmiştir.

22-24 Nolu bileşiklere ait ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri Tablo 17' de, temel LC-MS/MS verileri Tablo 18' da, temel FT-IR verileri Tablo 19' da verilmiştir. Sentezlenen **22-24** Nolu bileşiklere ait bu veriler, literatürdeki azaflavanon bileşiklerinin verileri ile uyumludur [92-95].

Tablo 17. 22-24 Nolu bileşiklere ait ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) ve ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) verileri

No	Bileşikler (δ_{H} (ppm), J (Hz) ve δ_{C} (ppm)) ^{a,b}					
	22		23		24	
	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}	δ_{H} , J (Hz)	δ_{C}
1	-	-	-	-	-	-
2	4.6, t, 6.6	57.7	4.7, t, 5.6	56.2	5.2, t, 8.6	57.0
3	2.7, AX ₂	46.2	2.8, AX ₂	46.3	2.7, AX ₂	44.4
4	-	192.9	-	191.7	-	193.2
5	7.8, d, 7.0	131.4	7.9, d, 7.4	130.2	7.8, d, 7.0	127.9
6	7.4, m	118.5	6.7, t, 8.2	118.4	6.8, t, 7.4	118.7
7	7.3, m	135.5	7.4, t, 7.4	136.2	7.4, t, 6.0	135.9
8	6.8, d, 7.8	116.0	7.2, d, 7.4	115.0	7.3, d, 7.2	116.4
9	-	151.4	-	147.5	-	152.0
10	-	118.8	-	118.6	-	119.1
1'	-	139.9	-	138.2	-	140.1
2'	-	122.0	7.6, s	127.9	7.2, d, 6.2	133.5
3'	7.4, m	131.9	-	122.9	7.7, d, 6.2	129.9
4'	7.3, m	128.2	7.5, d, 7.8	131.8	-	123.1
5'	7.4, m	127.4	7.3, t, 4.4	130.9	7.6, d, 6.6	129.9
6'	6.7, d, 7.4	131.7	6.8, d, 7.8	129.9	6.7, d, 7.8	133.5
-NH	4.7, bs	-	4.5, bs	-	4.7, bs	-

Tablo 19. 22-24 Nolu bileşiklerin LC-MS/MS verileri

 <p>22 C₁₅H₁₂NO⁷⁹Br: 301 g/mol C₁₅H₁₂NO⁸¹Br:303 g/mol</p>	m/z	Kütle (%)^a
	[M(⁷⁹ Br)+1] ⁺	302 (20)
	[M(⁷⁹ Br)] ⁺	301 (25)
	[M(⁷⁹ Br)-NH-1] ⁺	285 (20)
	[M(⁷⁹ Br)-NH ₃] ⁺	284 (100)
 <p>23 C₁₅H₁₂NO⁷⁹Br: 301 g/mol C₁₅H₁₂NO⁸¹Br:303 g/mol</p>	[M-(⁷⁹ Br)/(⁸¹ Br)+91+K] ⁺	352(100)
	[M(⁷⁹ Br)+1] ⁺	302 (5)
	[M(⁷⁹ Br)] ⁺	301 (10)
	[M(⁷⁹ Br)-NH-1] ⁺	285 (20)
	[M(⁷⁹ Br)-NH ₃] ⁺	284 (25)
 <p>24 C₁₅H₁₂NO⁷⁹Br: 301 g/mol C₁₅H₁₂NO⁸¹Br:303 g/mol</p>	[M-(⁷⁹ Br)/(⁸¹ Br)+91+2K-1] ⁺	390 (35)
	[M-(⁷⁹ Br)/(⁸¹ Br)+K+Na-1] ⁺	374 (50)
	[M-(⁷⁹ Br)/(⁸¹ Br)+91+K] ⁺	352 (100)
	[M(⁷⁹ Br)] ⁺	301 (30)
	[M(⁷⁹ Br)-NH ₃] ⁺	284 (40)

Tablo 20. 22-24 Nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantları (cm⁻¹), CHCl₃

Bileşikler ^a	Temel Fonksiyonel Gruplar			
	NH	C=O	=CH	-CH
22	3327	1667	3013	2850-2929
23	3327	1666	3064	2849-2926
24	3325	1670	3063	2853-2926

^aSpektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

4.5. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Çalışmada sentezlenmiş olan **1-24** Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri 11 bakteri üzerinde disk difüzyon metoduyla inhibisyon çaplarının, ardından mikro-seyreltme testi ile minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) belirlenmesiyle ölçülmüş ve sonuçlar Tablo 21, 22 ve 23’de verilmiştir.

Table 21. 1-9 Nolu bileşiklere ait antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bacteriler \ ID	Kanamisin	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>B. subtilis</i>	0.196	-	100	-	25	-	-	50	25	-
<i>E. faecalis</i>	6.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	0.782	100	100	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	0.392	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	1.562	-	-	-	100	-	100	-	-	-
<i>K. pneumonia</i>	0.392	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	--	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. vulgaris</i>	0.196	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. typhimirium</i>	1.562	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	0.782	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. cloaceae</i>	1.562	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	--	100	100	25	25	6.25	6.25	50	12.5	-

MIC: Minimal inhibitory concentration as µg/mL.

*: Inhibition zone in diameter ≥ 6 mm around the disks.

Tablo 21’de de görüldüğü gibi bileşiklerin bakteriler üzerindeki etkilerinin genel olarak düşük olduğu tespit edildi. Özellikle G- bakteriler üzerindeki etkileri ya çok zayıf ya da hiç yoktur. Sadece G- bir bakteri olan *E. coli* üzerinde **4** ve **6**’nın etkili olduğu belirlendi. Bu iki kimyasalın *E. coli* üzerindeki MIC değeri 100 µg/mL olarak hesaplandı. Kimyasallardan **2**, **4**, **7** ve **8**’in G+ bir bakteri olan *B. subtilis* üzerinde diğerlerine göre daha etkili olduğu tespit edildi. Özellikle **4** ve **8**, 25 µg/mL MIC değeri ile diğer iki kimyasaldan daha etkilidir. Bu etki değerlerinin hepsi kontrol antibiyotigin etki değerinden daha düşüktür. Bunların yanında, **9** hariç diğer tüm kimyasalların hastalık etmeni bir fungus olan *Candida tropicalis* üzerinde etkili olduğu belirlendi. Bu kimyasallar arasından da özellikle **5**, **6** ve **8**’in etkisi diğerlerine göre çok daha yüksektir ve bunların MIC değerleri de sırasıyla 6.25 µg/mL, 6.25 µg/mL ve 12.5 µg/mL’dir. Bu mikroorganizma üzerinde kontrol antibiyotiginin herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir.

Table 22. 10-18 Nolu bileşiklere ait antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bakteriler \ ID	Kanamisin	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<i>B. subtilis</i>	0.196	-	-	-	-	-	100	-	100	-
<i>E. faecalis</i>	6.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	0.782	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	0.392	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	1.562	100	-	100	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumonia</i>	0.392	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	--	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. vulgaris</i>	0.196	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. typhimurium</i>	1.562	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	0.782	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. cloaceae</i>	1.562	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	--	6.25	1.56	1.56	100	6.25	100	-	1.56	-

MIC: Minimal inhibitory concentration as µg/mL.

*: Inhibition zone in diameter ≥ 6 mm around the disks.

Tablo 22’teki bileşiklerin testlerde kullanılan bakteriler üzerindeki MIC değerlerinin genel olarak çok düşük olduğu belirlendi. Sadece **10** ve **12**’ün *E. coli* (G-) ve **15** ve **17**’in de *B. subtilis* (G+) üzerinde 100 µg/mL değerinde bir MIC’e sahip olduğu tespit edildi. Kimyasalların genel olarak fungal bir hastalık etmeni olan *Candida tropicalis* üzerinde ise etkili oldukları belirlendi. Özellikle **11**, **12** ve **18**’in 1.56 µg/mL olarak hesaplanan MIC değerleri oldukça dikkat çekicidir. Ayrıca, **10** ve **14**’te 6.25 µg/mL’lik MIC değeri ile fungus üzerinde yüksek etki gösterdi. Kontrol olarak kullanılan kanamisin antibiyotiğinin bu fungus üzerinde herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir.

Table 23. 19-24 Nolu bileşiklere ait antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bakteriler \ ID	Kanamisin	19	20	21	22	23	24
<i>B. subtilis</i>	0.196	100	-	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	6.25	-	-	-	-	25	-
<i>S. aureus</i>	0.782	-	-	-	100	-	100
<i>S. epidermidis</i>	0.392	-	-	-	-	50	-
<i>E. coli</i>	1.562	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumonia</i>	0.392	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	--	-	-	-	-	-	-
<i>P. vulgaris</i>	0.196	-	-	-	-	-	-
<i>S. typhimurium</i>	1.562	-	-	-	-	-	-
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	0.782	-	-	-	-	-	-
<i>E. cloaceae</i>	1.562	-	-	-	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	--	100	6.25	-	100	25	100

MIC: Minimal inhibitory concentration as µg/mL.

*: Inhibition zone in diameter ≥ 6 mm around the disks.

Tablo 23'te de görüldüğü gibi çalışmada kullanılan bileşikler test edilen G- bakteriler üzerinde herhangi bir etki göstermedi. G+ bakteriler üzerindeki etkilerinin de çok düşük olduğu tespit edildi. 23'in G+ bir bakteri olan *E. faecalis* üzerinde en etkili kimyasal olduğu belirlendi. MIC değeri de 25 µg/mL ile kontrol antibiyotigine en yakın değer olarak hesaplandı. 21 hariç diğer kimyasalların, hastalık etmeni bir fungus olan *C. tropicalis* üzerinde değişik oranlarda etki gösterdiği belirlendi. Özellikle 20, 6.25 µg/mL'lik MIC değeri ile bu fungus üzerinde oldukça yüksek bir antimikrobiyal etki gösterdi. Bu fungus üzerinde kontrol antibiyotiginin herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir.

4.6. Antioksidan Aktivite Sonuçları

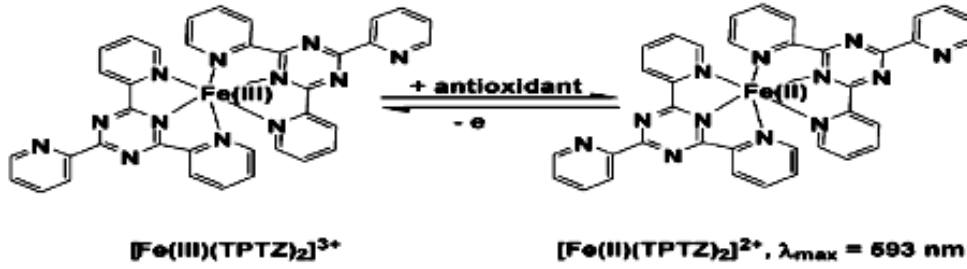
Çalışmada literatürde antioksidan test olarak en fazla tercih edilen yöntem kullanılmıştır. DPPH radikali temizleme aktivitesi test çözeltisinde bulunan DPPH radikalinin test edilen madde tarafından temizlenmesi (radikal olmayan forma dönüştürülmesi) esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde test maddesinin üç boyutlu yapısı ve boyutu önemlidir. Bazı bileşikler 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 yöntem ise test ortamında bulunan demir (III) iyonunun demir (II) iyonuna indirgenmesine ve de çözeltideki TPTZ nin demir (II) ile verdiği kompleksin absorbansının ölçülmesine dayanmaktadır. 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 43' de grafiğe geçirilerek değerlendirilmiştir. Elde edilen grafik noktaların dağılımına bakıldığında iki yöntemin belli ölçüde uyum gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak bu uyum grafikteki doğrunun sahip olduğu 0,23 olan korelasyon katsayısı uyumun çok olmadığına işaret etmektedir. DPPH temizleme aktivitesinin IC₅₀ değerleri ve FRAP değerlerinin verildiği Tablo 25 birlikte incelendiğinde çalışmadaki dört serinin üyelerinin bazılarında uyumsuzluklar olduğu görülmektedir. Bu anlamda özellikle belirgin olan durum 8-17 serisinde DPPH temizleme aktivitesi testinde alkil zinciri kısaldıkça aktivitede artış gözlenirken, FRAP testinde orta uzunlukta alkil bulunduran bileşiklerin daha aktif

olmasıdır. Bu ve benzer farklılıkların temelinde iki yöntemdeki reaksiyon mekanizmalarının farklılığı ve DPPH radikali temizleme testinde sterik engellenmenin olabilmesi yatmaktadır.

4.6.1. Demir İndirgeme Antioksidan Gücü (FRAP) Tayini

Metot sulu çözeltide bulunan (Fe^{3+}) 'ün (Fe^{2+})'ye indirgenmesine dayanır. Çözeltiyeye antioksidan içeren bir örneğin eklenmesi sonucu, Fe^{3+} -tripiridiltriazin kompleksinin (Şekil 38.), renkli yapıdaki (Fe^{2+}) yapısına indirgenmesine dayanmaktadır. FRAP yöntemi nispeten basit bir yöntem olup, kolaylıkla standardize edilebilmektedir. FRAP yönteminin dezavantajı, özellikle bitkilerde bulunan ve önemli antioksidan aktivite gösteren glutatyonlar gibi bazı antioksidanlarla çok yavaş tepkimeye girmesidir. Ancak glutatyonlar, metot için uygun dalga boyu aralığında (593 nm) çok iyi absorbe edilemedikleri için bu dezavantaj ortadan kalkmakta ve meyve ve sebzelerde antioksidan aktivite tayininde FRAP metodu geçerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir [147].



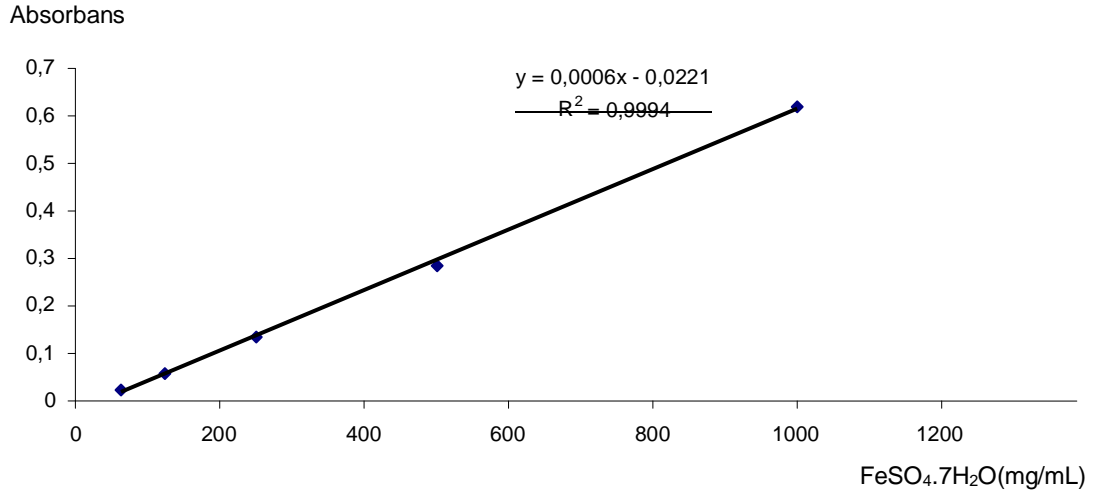
Şekil 40. Fe(III)-tripiridiltriazin kompleksinin yapısı

4.6.1.1. Tayinin Yapılışı

FRAP metodu ($\text{Fe(III)-TPTZ-2,4,6-tris (2-pyridlyl)-S-triazin}$) kompleksinin antioksidanlar varlığında indirgenerek mavi renkli kompleks Fe(II)-TPTZ oluşması ve bu kompleksin 593 nm'de maksimum absorbans vermesi esasına dayanır [148]. Bu amaçla 3 mL FRAP reaktifi [300 mM pH 3,6 asetat tamponu: 10 mM TPTZ: 20 mM FeCl_3 (10: 1: 1)] ile 100 μL numune karıştırıldı ve 4 dakika sonra 593 nm'de absorbans okundu. Sonuçlar standart ile karşılaştırmalı olarak verildi. Çözücüden ve numuneden gelen renklilik absorbansını belirleme ve bunları numune absorbansından çıkarma amacıyla tanık deneyler yapıldı.

Tablo 24. FRAP yöntemi için deney şartlar

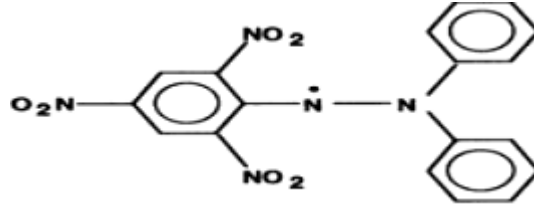
	Reaktif Tanık Tüpü	Numune Renk Tanık Tüpü _(Metanol)	Numune Renk Tanık Tüpü _(su)	Standart	Numune
FRAP Reaktifi	3 mL	-	-	3 mL	3 mL
Numune	-	100 µL	100 µL	-	100 µL
FeSO ₄ .7H ₂ O (Değişen kons)	-	-	-	100 µL	-
Damıtık Su	-	-	3 mL	-	-
Metanol	100 µL	3 mL	-	-	-



Şekil 41. FRAP tayini için kalibrasyon grafiği

4.6.2. DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Tayini

DPPH• (2,2- difenil-1-pikrilhidrazil) sentetik olarak üretilen bir radikal olup 517nm de maksimum absorbans oluşturur. Antioksidan madde veya maddelerle muamele edildiğinde DPPH• 'tan kaynaklanan mor rengin şiddeti azalarak absorbansın düşüşüne sebep olmaktadır. Dolayısıyla DPPH derişimini yarıya düşüren numune içeriği µg/mL cinsinden SC₅₀ olarak tayin edilir. SC₅₀ değeri ne kadar düşükse antioksidan kapasite o kadar yüksektir.



Şekil 42. DPPH radikali

4.6.2.1. Tayinin Yapılışı

DPPH[•] radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ticari olarak satın alınabilen bir radikal olup denemelerimizde satın alınan bu radikalin 100 µM'lık metanolik çözeltisi kullanıldı. Denemelerde Cuendet vd. (1997) metodu kullanıldı [149]. Elde edilen özütler değişik konsantrasyonlarda hazırlandı. Eşit hacimde (750 µL) DPPH[•] çözeltisi ve numune çözeltileri karıştırılıp oda sıcaklığında 50 dakika bekletilir. Süre sonunda DPPH[•]'ın maksimum absorbands verdiği 517 nm'de absorbands okundu. Tanık olarak DPPH[•] çözeltisi ve numunenin çözüldüğü çözücü kullanıldı. Bulunan absorbandslara karşılık gelen konsantrasyonlar grafiğe geçirilerek SC₅₀ değerleri mg/mL cinsinden hesaplandı.

Çalışmada literatürde antioksidan test olarak en fazla tercih edilen yöntemler kullanılmıştır. DPPH radikali temizleme aktivitesi test çözeltisinde bulunan DPPH radikalinin test edilen madde tarafından temizlenmesi (radikal olmayan forma dönüştürülmesi) esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde test maddesinin üç boyutlu yapısı ve boyutu önemlidir. Bazı bileşikler 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 yöntem ise test ortamında bulunan demir (III) iyonunun demir (II) iyonuna indirgenmesine ve de çözeltideki TPTZ'nin demir (II) ile verdiği kompleksin absorbandsının ölçülmesine dayanmaktadır. 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 43'te grafiğe geçirilerek değerlendirilmiştir. Elde edilen grafik noktaların dağılımına bakıldığında iki yöntemin belli ölçüde uyum gösterdiği görülmektedir. SC₅₀ değerinin küçük, FRAP değerinin büyük olması antioksidan aktivitenin yüksek olduğunu göstermektedir. DPPH

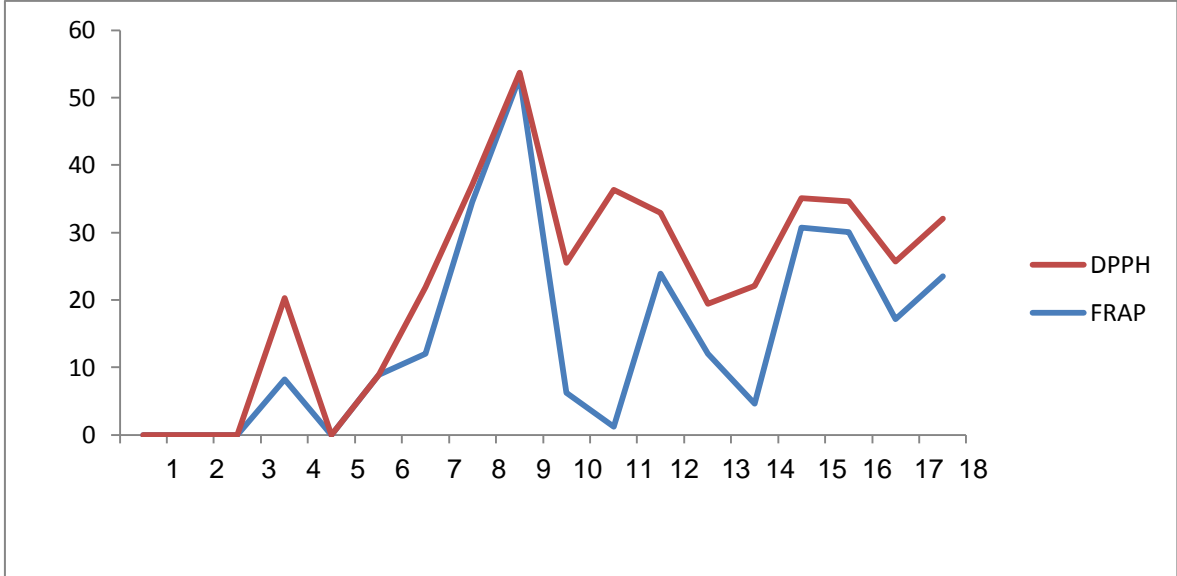
temizleme aktivitesinin SC₅₀ değerleri ve FRAP değerlerinin verildiği Tablo 25’de birlikte incelendiğinde çalışmadaki bileşiklerin bazılarında uyumsuzluklar olduğu görülmektedir. Bu farklılıkların temelinde iki yöntemdeki reaksiyon mekanizmalarının farklılığı ve DPPH radikali temizleme testinde sterik engellenmenin olabilmesi yatmaktadır.

Çalışmada sentezlenmiş olan tüm bileşikler içinde en yüksek aktivite her iki yöntemde de **8** ve **9** olduğu görülmüştür. Fonksiyonel gruplardan metoksi ve bromun birbirine mesafesindeki artış biyoaktivitenin bir kolu olan antioksidan etkiyi artırdığı görülmüştür (**8** ve **9**, **15** ve **16**). Grupların birbirine göre aktiflik özelliği kıyaslandığında C serisindeki bileşiklerin hepsinde aktivite gözlenmiştir.

Tablo 25. 1-18 Nolu bileşiklere ait FRAP ve DPPH Sonuçları

Numune Kodları	FRAP ($\mu\text{mol FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O/g}$ numune)	DPPH (SC ₅₀ mg/mL)
1	İnaktif	İnaktif
2	İnaktif	İnaktif
3	İnaktif	İnaktif
4	8,246±0,292	12,043±0,846
5	İnaktif	İnaktif
6	8,908±0,863	İnaktif
7	12,063±0,909	9,824±0,731
8	34,572±2,347	2,565±0,138
9	53,056±2,168	0,683±0,021
10	6,247±2,106	19,263±1,201
11	1,235±0,147	35,095±1,211
12	23,905±1,429	8,977±0,142
13	12,080±0,326	7,378±0,823
14	4,641±0,327	17,409±1,003
15	30,701±1,774	4,386±0,623
16	30,072±0,869	4,594±0,513
17	17,132±1,025	8,607±0,567
18	23,502±3,547	8,575±0,478
Troloks*		0,0034±0,000

*Troloks standart kimyasalı DPPH testinde sonuçların kıyası için kullanılmıştır.



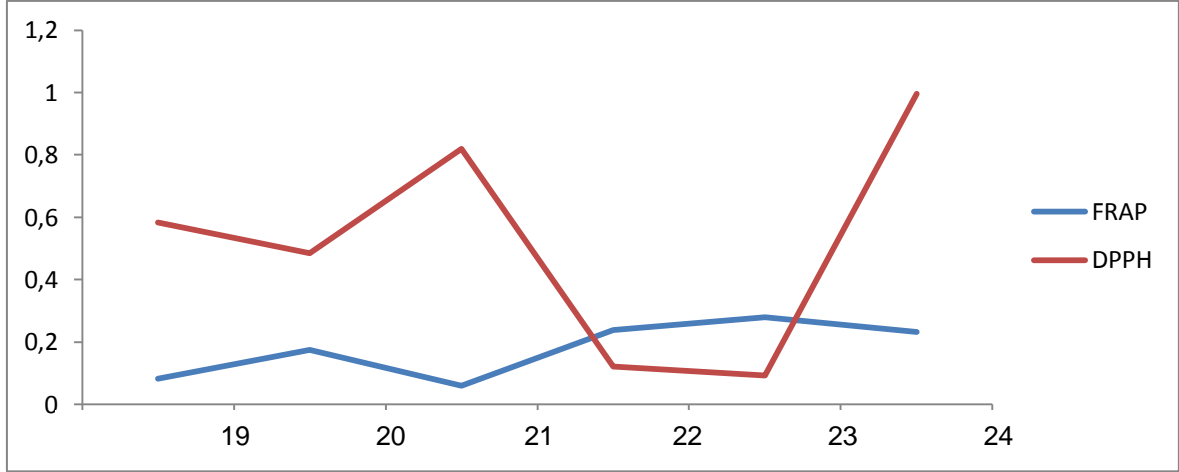
Şekil 43. 1-18 Nolu bileşiklerin FRAP ve DPPH sonuçlarının korelasyonu

19-24 Nolu bileşiklerinde antioksidan aktivite tayinleri aynı yöntemlerle yapılmış ve Tablo 26’te Frap ve DPPH sonuçları verilmiştir.

Tablo 26. 19-24 Nolu bileşiklere ait FRAP ve DPPH Sonuçları

Numune Kodları	FRAP ($\mu\text{mol FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O/g numune}$)	DPPH (SC_{50} mg/mL)
19	81,642±1,231	0,583±0,011
20	173,783±1,763	0,484±0,012
21	59,794±0,983	0,819±0,015
22	237,333±1,295	0,122±0,009
23	279,052±1,773	0,093±0,009
24	231,056±1,451	0,997±0,012
Troloks*		0,0034±0,000

19-24 serisi biyoaktivite sonuçlarına göre, brom sübstitüentinin gerek açık gerekse kapalı halkadaki yer değişikliklerinde 3 nolu pozisyonlarda (**20**, **23**) en yüksek aktiviteye eriştiği gözlenmektedir. Sentezler üzerindeki $-\text{NH}_2$ ve $-\text{NH}$ gruplarının biyoaktiviteye oldukça büyük katkısı olduğu bilinmektedir. Brom sübstitüentinin bu gruplardan uzaklaşması aktiviteye gözle görülür katkı sağlamıştır.

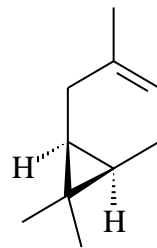


Şekil 44. 19-24 Nolu bileşiklere ait FRAP ve DPPH sonuçları korelasyonu

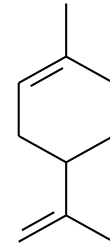
4.7. Karayosunlarındaki Uçucu Yağ Bileşimi

Karadeniz bölgesinde yetişen, çalışma kapsamındaki karayosunları taze şekilde çalışılmıştır. Bu yosunlardan öncelikle uçucu bileşenlerinin izolasyonu su buharı destilasyonu ile ayrılmış sonra HPLC saflıktaki 0.5 mL hekzanda çözülerek GC ve GC-MS cihazıyla beraber 2 µL çözelti cihazda yürütülmüştür. Elde edilen kromatogramlar yorumlanarak bileşimleri aydınlatılmıştır. Karayosunlarına ait uçucu yağ bileşimi ve % miktarları Tablo 27’de ve bileşimlerine ait bileşik sınıfları ve yüzdeleri Tablo 28’de verilmiş olup, yapılarındaki terpen bileşiklerinin formülü Şekil 45’te gösterilmiştir. Uçucu yağ bileşimleri bulunan kara yosunlarının ayrıca antimikrobiyal aktiviteleri tayini de yapılmış olup, bazı yosunların sadece mantarlara karşı aktivite gösterdikleri, bakterilere karşı herhangi bir aktivite göstermedikleri görülmüştür. Antimikrobiyal aktive gösteren yosunlara ait aktivite miktarı Tablo 29’da verilmiştir.

Monoterpenler

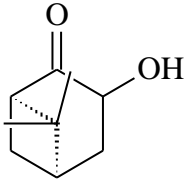


δ-3-Karen

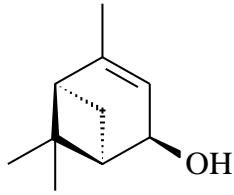


Limonen

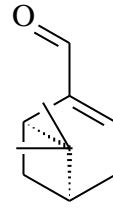
Monoterpenoitler



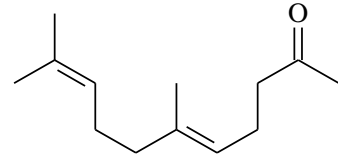
Trans-pinocarveol



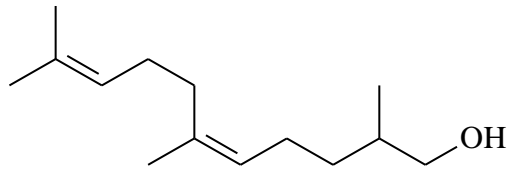
Trans-verbenol



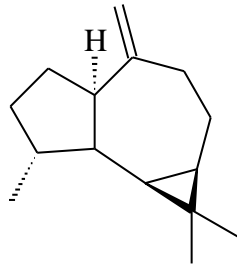
Mirtenal



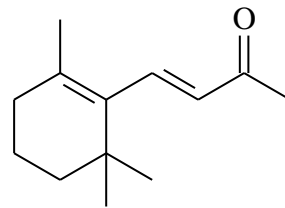
Geranil aseton



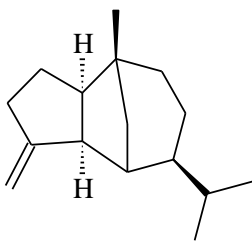
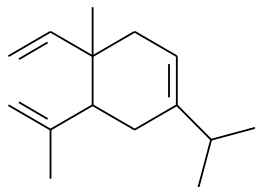
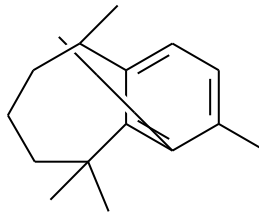
Z-dehidro apofarnesol



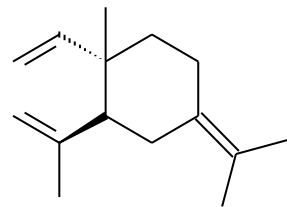
Dehidro aromadendren

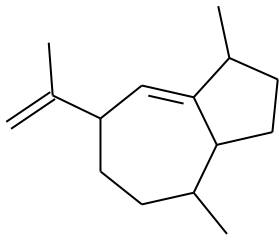
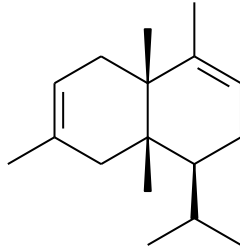
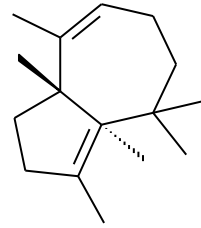
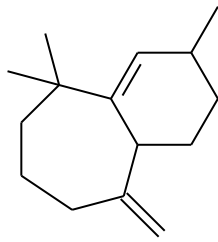
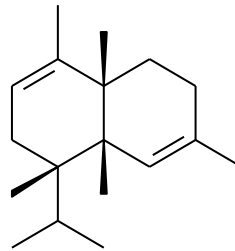
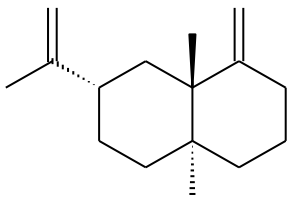
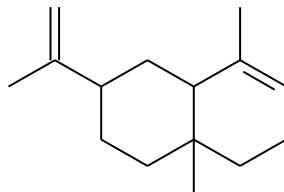
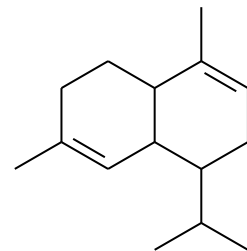
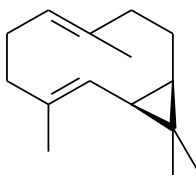
E- β -Iyonen

Seskiterpenler

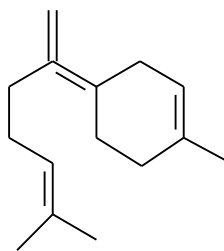
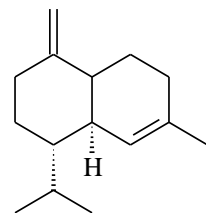
 β -Burbonen β -Elemen

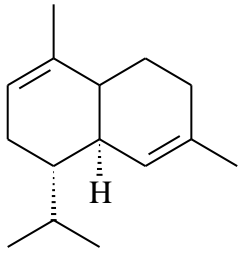
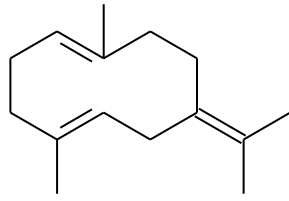
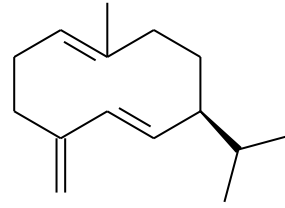
Longifolen

 γ -Elemen

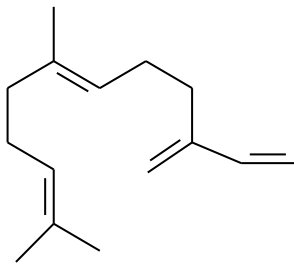
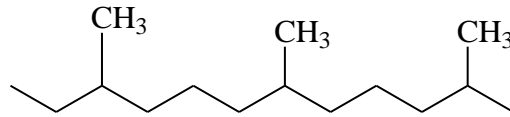
 γ -Gurjunen β -Muurolen γ -Muurolen γ -Himaklen α -Amorfen β -Selinen α -Selinen α -Muurolen

Bisiklogermakren

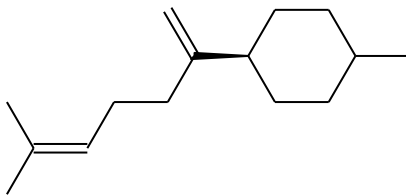
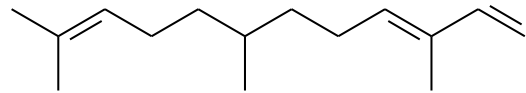
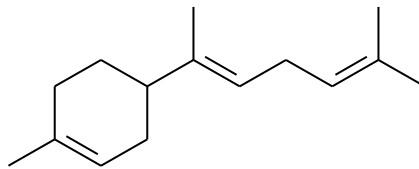
 α -Z-Bisabolen γ -Kadinen

 δ -Kadinen β -Germakren

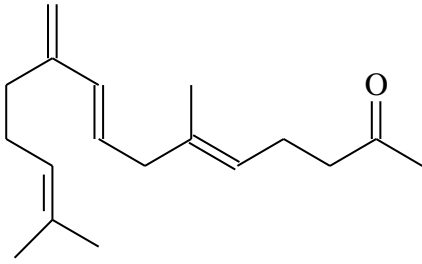
Junipen

E- β -Farnesen

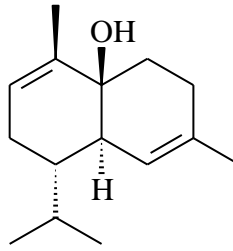
Farnesan

 β -BisabolenE,E- α -FarnesenE- α -Bisabolen

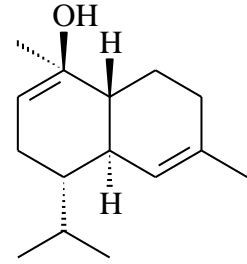
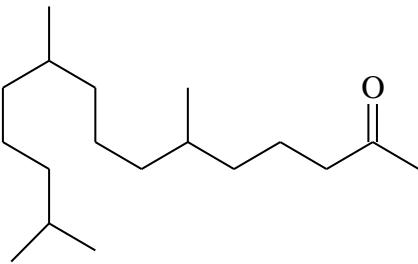
Seskiterpenoitler



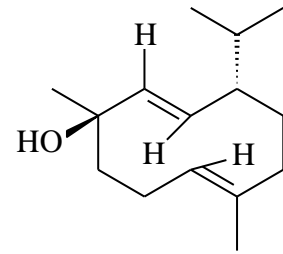
Farnesil aseton



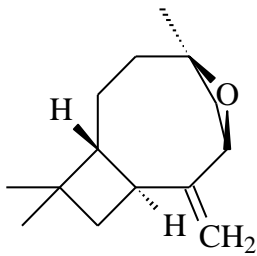
Kubenol

 α -Kadinol

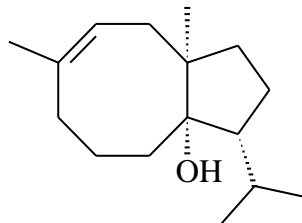
Hekzahidrofarnesil aseton



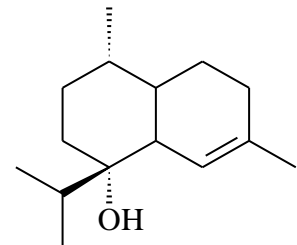
Germakren-4-ol



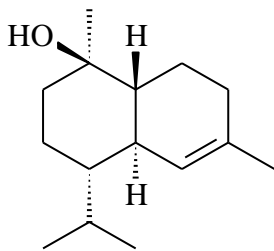
Karyoflen oksit



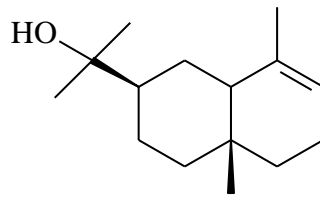
Karotol



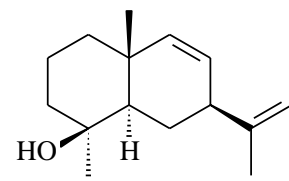
Z-Kadin-4-en-7-ol



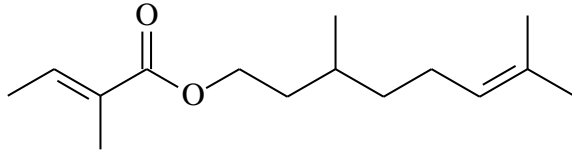
Tau-Kadinol



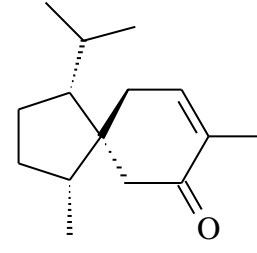
Eudesmol



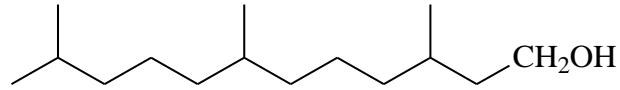
Neointermedeol



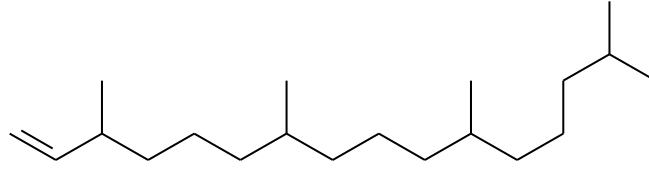
Siklonellil tigtat



Akorenon

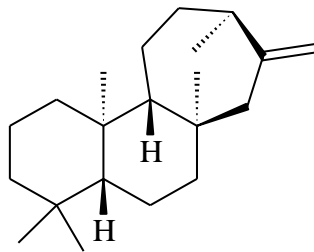


Hekzahidrofarmesol

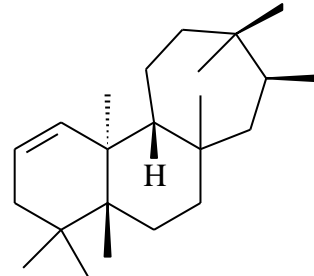


Neofitadien

Diterpenler

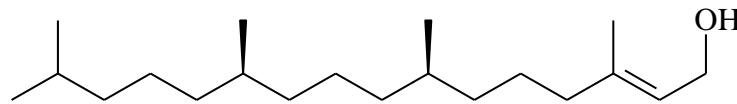


Kaur-16-en



Kauren

Diterpenoitler



Fitol

Şekil 45. Terpen bileşiklerinin formülleri

Tablo 27. Uçucu yağlardaki bileşikler ve % miktarlarının karşılaştırılması

Bileşik Adı	RI	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Terpen ve Terpenoitler										
δ-3-Karen	1013	-	-	-	-	0.4	-	-	-	-
Limonen	1029	0.7	-	-	-	0.7	-	-	-	-
Trans-pinokarveol	1139	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Trans-verbenol	1145	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Mirtenal	1196	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Farnesan	1378	-	-	-	-	-	-	-	2.1	1.1
β-Burbonen	1388	1.3	-	-	-	-	-	-	-	-
β-Elemen	1391	-	-	1.0	5.0	-	-	-	-	-
Longifolen	1408	2.0	-	-	-	-	-	-	-	-
γ-Elemen	1437	-	-	1.5	-	-	-	-	-	-
Geranil aseton	1455	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-
E-β-Farnesen	1458	0.7	1.9	2.1	0.7	-	-	0.6	1.7	1.7
Dehidro aromadendren	1460	-	-	-	-	-	-	-	2.1	-
γ-Gurjunen	1477	-	-	-	2.7	-	-	-	-	-
β-Muurolen	1480	-	-	1.1	-	-	-	-	-	-
γ-Muurolen	1480	-	-	-	-	-	-	-	4.6	-
γ-Himakhalen	1483	-	1.4	-	-	-	-	-	-	-
α-Amorfene	1485	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-
E-β-İyonen	1489	1.3	-	-	-	0.8	-	-	-	1.4
β-Selinen	1490	-	0.7	-	0.8	-	-	-	-	-
α-Selinen	1498	-	-	-	1.2	-	-	-	-	-
α-Muurolen	1500	-	-	-	2.5	-	-	-	-	-
Bisiklogermakren	1500	-	1.4	-	-	-	-	-	-	-
β-Bisabolen	1506	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-
E,E-α-Farnesen	1506	-	-	-	-	-	1.3	-	-	-
α-Z-Bisabolen	1507	-	-	-	0.8	-	-	-	-	-
γ-Kadinen	1514	0.5	2.1	1.2	-	-	1.2	-	-	-
δ-Kadinen	1523	0.7	1.0	2.5	-	-	-	-	1.8	-
α-E-Bisabolen	1531	-	0.9	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 27'nin devamı

β -Germakren	1561	-	1.6	3.3	0.4	-	-	-	-	-
Z-dehidro apofarnesol	1573	-	-	-	-	-	-	1.2	-	-
Germakren D-4-ol	1576	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-
Karyoflen oksit	1583	2.1	-	-	1.1	5.8	-	-	-	-
Karotol	1595	-	1.9	-	-	-	-	-	-	-
Z-Kadin-4-en-7-ol	1637	-	-	-	-	-	-	-	4.7	-
Tau-kadinol-epi	1640	-	-	1.6	-	-	-	-	-	-
Kubenol	1647	-	-	0.6	-	-	-	-	-	-
Eudesmol	1651	-	-	1.1	-	-	-	-	-	-
α -kadinol	1654	-	-	3.5	-	-	-	-	-	-
Neo-intermedeol	1660	-	-	-	4.6	-	-	-	-	-
Junipen	1660	-	-	-	1.2	-	-	-	-	-
Hekzahidro-farnesol	1683	-	-	-	-	-	-	-	2.2	-
Siklonellil tigliat	1686	-	-	-	-	-	-	3.3	-	-
Acorenon	1693	-	-	-	-	1.1	-	-	-	-
Hekzahidro-farnesil aseton	1848	2.2	2.0	3.0	3.7	2.5	5.7	6.3	5.0	5.4
Farnesil aseton	1922	1.2	-	-	-	-	1.1	-	-	-
Kaur-16-en	2034	-	-	-	-	-	0.9	-	-	-
Kauren	2043	-	-	-	-	-	-	-	1.5	-
Z-fitol	2117	1.5	-	-	-	1.2	8.9	2.0	-	-
Neofitadien	2218	-	-	2.6	-	-	-	0.7	-	-
<i>Aldehitler</i>										
Benzaldehit	960	-	-	-	1.2	-	-	-	-	-
E,Z-2,4-Heptadienal	998	-	-	-	-	-	-	-	-	1.3
n-Octanal	999	0.5	1.1	-	2.5	1.1	-	0.6	-	-
2E,4E-Heptadienal	1009	-	-	-	0.4	-	-	-	-	-
Benzen asetaldehit	1042	-	-	-	0.9	-	-	-	-	-
Octenal	1055	-	-	-	0.6	0.9	-	-	-	-
n-Nonanal	1101	18.3	36.8	12.5	7.8	41.0	29.3	8.3	7.7	6.3
2E-Nonenal	1162	-	2.8	-	1.0	2.3	1.6	-	9.8	-
Dekanal	1202	1.6	2.8	1.6	3.3	1.2	3.8	1.4	6.8	2.2

Tablo 27'nin devamı

2E-Dekanal	1264	0.9	-	-	0.6	0.9	-	0.7	-	1.1
2E,4Z-Dekedienal	1293	-	-	-	3.5	-	1.8	-	-	-
Undekanal	1307	1.1	5.8	-	1.0	1.3	-	1.6	-	2.2
2E,4E-Dekedienal	1317	2.4	-	-	6.2	1.7	4.1	0.4	-	3.1
Oktadekanal	1363	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-
Dodekanal	1409	-	-	-	-	-	-	0.6	-	-
Tridekanal	1510	-	-	-	0.6	0.4	1.1	1.3	-	-
E-2-Tridekanal	1570	-	-	-	-	-	-	0.8	-	-
Tetradekanal	1613	1.3	1.6	0.4	1.9	0.5	-	2.3	-	1.2
Pentadekanal	1720	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hekzadekanal	1815	0.8	-	-	0.9	-	-	-	-	-
Dokosanal	2419	-	-	1.1	-	-	-	-	-	-
<i>Alkoller</i>										
1-Octen-3-ol	978	-	-	-	1.3	0.5	-	-	-	-
n-Octanol	1070	1.0	-	-	-	-	-	-	-	-
Undecanol	1370	-	-	-	-	-	-	-	-	2.5
Tridecanol	1572	0.8	-	-	-	-	-	-	-	1.1
Tetradekenol	1673	-	-	-	-	-	5.1	2.1	-	1.3
Tetradekanol	1674	4.3	2.3	6.3	2.3	-	-	-	2.5	-
Heptadekanol	1701	-	-	-	1.1	-	-	-	-	-
E-2-Tetradesen-1-ol	1713	-	-	6.9	7.1	0.8	2.0	9.9	1.4	3.2
Pentadekanol	1774	-	-	-	0.9	0.9	2.1	1.1	-	-
Hekzadekanol	1876	-	0.9	-	1.0	1.1	-	-	-	1.7
<i>Hidrokarbonlar</i>										
4,4-Dimetil-E-2-penten	972	-	-	-	-	6.6	-	-	-	-
2-pentil furan	990	-	-	-	-	0.9	3.1	1.1	-	2.2
Dekan	1000	0.6	1.0	1.2	0.6	0.8	-	0.3	-	-
Tridekan	1300	-	-	-	-	-	-	-	2.1	-
Tetradekan	1400	-	-	-	1.0	-	-	0.5	1.5	1.3
Pentadekan	1500	1.3	0.9	1.7	-	0.4	-	-	2.8	2.4
Hekzadeken	1590					-	-	0.6	-	1.4
Hekzadekan	1600	1.1	-	0.8	-	-	-	1.3	2.2	1.9

Tablo 27'nin devamı

Siklotetradekan	1675	-	-	-	-	-	-	-	-	3.7
Heptadekan	1700	1.4	1.6	1.2	1.4	-	2.5	0.5	-	2.7
Octadeken	1790	-	-	-	-	-	0.8	1.0	-	2.4
Octadekan	1800	-	-	-	-	-	-	0.8	-	0.7
Nonadeken	1891	-	-	-	-	1.2	1.9	4.1	-	0.7
Nonadekan	1900	-	-	-	-	-	-	4.9	-	-
Eikosen	1986	-	-	-	-	-	1.0	0.6	-	0.9
Eikosan	2000	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-
Heneikosan	2100	1.1	1.1	1.7	0.6	0.7	-	0.6	1.8	0.7
Dokosen	2189					-	1.7	0.3	-	-
Dokosan	2200	-	-	-	2.9	-	-	0.4	-	3.0
Trikosan	2300	1.3	6.5	1.3	0.8	1.3	-	0.8	5.1	0.6
Tetrakosan	2400	-	-	-	-	0.3	-	0.8	-	-
Pentakosan	2500	1.6	0.9	5.7	1.2	2.2	-	1.6	2.8	1.1
<i>Diğerleri</i>										
Allil izovalerat	938	-	-	-	0.4	-	-	-	-	-
1-Okten-3-on	969	-	-	-	-	-	-	0.2	-	-
3-Oktonon	984	-	0.4	-	-	1.4	-	1.7	-	-
2-Undekanon	1294	1.4	-	-	-	2.0	-	0.6	-	-
2-Dodekanon	1401	1.1	-	-	-	-	1.4	-	2.6	-
2-Tridekanon	1496	-	-	-	-	-	-	3.1	-	-
β -Asaron	1676	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-
Benzil benzoat	1762	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-
Pentadekanoik asit	1865	0.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Izobutil ftalat	1868	0.9	1.0	3.3	-	-	-	-	1.9	0.7
Etil linoleat	1891	2.1	-	2.8	2.3	-	-	-	-	-
Metil hegzadekanoat	1922	-	-	-		0.6	-	-	-	-
Siklohegzadekanolit	1935	1.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Hegzadekanoik asit	1980	2.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Hegzadesil asetat	2005	-	-	-	-	-	-	0.7	-	-
Oleik asit	2143	4.2	-	-	-	-	1.8	-	-	-
Toplam (%)		73.8	84.0	74.1	85.2	87.5	84.2	77.6	76.7	65.6

I: *Tortula muralis*(Hedw.), **II:** *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob, **III:** *Hypnum cupressiforme* Hedw., **IV:** *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb, **V:** *Brachythecium albicans* (Hedw.) Schimp., **VI:** *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr, **VII:** *Syntrichia intermedia* Brid, **VIII** *Grimmia trichophylla* Grew, **IX:** *G. decipiens* (Shultz) Lindb

Tablo 28. Karayusunlarının uçucu yağlarına ait bileşik sınıflarının yüzdeleri ve sayıları

	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX		
	% Alan	BS	% Alan	BS	% Alan	BS	% Alan	BS	% Alan	BS	% Alan	BS	% Alan	BS	% Alan	BS	% Alan	BS	
Terpenoids																			
Monoterpen	0.7	1	-	-	-	-	-	-	1.1	2					-	-	-	-	
Monoterpenoit	2.1	3	-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	
Seskiterpen	6.7	7	11.0	8	12.7	7	15.3	9	-	-	2.5	2	0.6	1	10.2	4	2.8	2	
Seskiterpenoit	2.1	1	1.9	1	7.3	5	5.7	2	6.9	2	-	-	4.5	2	2.1	1	-	-	
Diterpen	-	-	-	-	2.6	1	-	-	-	-	0.9	1	0.7	1	1.5	1	-	-	
Diterpenoit	1.5	1	-	-	-	-	-	-	1.2	1	8.9	1	2.0	1	-	-	-	-	
Terpen Benzeri Bileşikler	4.7	3	2.0	1	3.0	1	3.7	1	3.3	2	6.8	2	6.8	2	11.9	3	6.8	2	
Aldehit	26.9	8	50.9	6	15.6	4	33.4	16	51.3	10	41.7	6	18.0	10	24.3	3	17.4	7	
Alkol	6.1	3	3.2	2	13.2	2	12.4	5	4.3	6	9.2	3	13.5	4	3.9	2	9.8	5	
Hidrokarbon	8.4	7	12.0	6	13.6	7	8.5	7	5.9	5	6.3	3	7.4	6	18.3	7	23.5	14	
Diğer	20.7	11	6.2	5	19.3	4	18.6	10	5.9	5	6.3	3	7.4	6	4.5	2	2.9	2	
Toplam	73,8	42	84,0	27	74,1	29	85,2	45	87,5	36	84,2	23	77,6	45	76,7	23	65,6	32	

I: *Tortula muralis*(Hedw.), **II:** *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob, **III:** *Hypnum cupressiforme* Hedw., **IV:** *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb, **V:** *Brachythecium albicans* (Hedw.) Schimp., **VI:** *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr, **VII:** *Syntrichia intermedia* Brid, **VIII** *Grimmia trichophylla* Grew, **IX:** *G. decipiens* (Shultz) Lindb

BS: Bileşik sayısı

9 çeşit karayosunundan sadece 4 tanesinin, *Candida albicans* ATCC60193, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 mantarlarına karşı aktivite gösterirken, hiçbir bakteri üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Kalan 5 adet karayosunun, ne bakterilere ne de mantarlara karşı herhangi bir aktivitesi olmadığı görülmüştür.

Tablo 29. Yosunlara ait antimikrobiyal aktivite tablosu ($\mu\text{g/ml}$)

Yosun İsimleri	Stok Çözelti ($\mu\text{g/ml}$)	Microorganizma ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu							
		Ec	Yp	Pa	Ef	Sa	B.c	Ca	Sc
<i>Tortula muralis</i>	65000	<3250	<3250	<3250	<3250	<3250	<3250	812	203
<i>Hypnum cypressiforme</i>	36000	<1800	<1800	<1800	<1800	<1800	<1800	1800	900
<i>Homothecium lutescens</i>	27000	<1350	<1350	<1350	<1350	<1350	<1350	675	337
<i>Pohlia nutans</i>	53000	<2650	<2650	<2650	<2650	<2650	<2650	662	165
Amp.	10	10	18	18	10	35	15		
Flu.	5							<8	<8

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ca: *Candida albicans* ATCC60193. Amp.: Ampicillin, Flu: Fluconazole, (—): aktivite göstermiyor.

5. SONUÇLAR

Bu çalışmanın ilk aşamasında, doğal kalkon analogu olan dokuz adet metoksi substitue kalkon bileşiğinin (**1-9**) ve 3 adet amino substitue kalkon bileşiğinin (**19-21**) Claisen-Schmidt kondenzasyonu kullanılarak sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın devamında, 1-9 nolu bileşiklerin metal katalizli Ullmann kenetlenme reaksiyonu sonucunda doğal biskalkon analoglarına benzer dimetoksi biskalkon bileşikleri (**10-18**) ve **19-21** Nolu bileşiklerinin mikrodalga enerjisi ile molekül içi Michael katılması sonucu azaflavanon bileşiklerinin (**22-24**) sentezi gerçekleştirildi. Çalışmanın ikinci aşamasında Türkiye’de yetişen 9 adet karayosunu ile ilgili uçucu yağ bileşimi çalışılmıştır. Yosunların yapısındaki terpen bileşiklerinden dolayı antimikrobiyal aktiviteye sahip olacakları düşünüldüğünden dolayı MIC tayini yapılmıştır.

Çalışmada sentezlenmiş olan 24 adet bileşikten yapılan literatür araştırması sonucunda **1-9** ve **19-24** Nolu bileşiklerin bilinen olduğu tespit edilmiş ancak, **10-18** Nolu bileşiklerle ilgili herhangi bir literatür bulunamamıştır ve **22-23** Nolu bileşiklerin amino substitue kalkonlardan mikrodalga ışıma ile senteziyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR, APT, COSY), LC-MS/MS, UV ve FT-IR spektroskopik veri sonuçları kullanılmıştır. Ayrıca, NMR spektroskopisine ait veriler ACD NMR programı kullanılarak desteklenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşikler;

- (2E)-3-(2-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**1**),
- (2E)-3-(3-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**2**),
- (2E)-3-(4-bromofenil)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**3**),
- (2E)-3-(2-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**4**),
- (2E)-3-(3-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**5**),
- (2E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**6**),
- (2E)-3-(2-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**7**),
- (2E)-3-(3-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**8**),
- (2E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**9**),
- (2E,2'E)-3,3'-(1,2-fenilen)bis[1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on] (**10**),
- (2E,2'E)-3,3'-(1,3-fenilen)bis[1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on] (**11**),
- (2E,2'E)-3,3'-(1,4-fenilen)bis[1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on] (**12**),

- (2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,2-fenilen)bis[1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on] (**13**),
 (2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,3-fenilen)bis[1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on] (**14**),
 (2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis[1-(3-metoksifenil)prop-2-en-1-on] (**15**),
 (2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,2-fenilen)bis[1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on] (**16**),
 (2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,3-fenilen)bis[1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on] (**17**),
 (2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis[1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on] (**18**),
 (2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(2-bromofenil)prop-2-en-1-on (**19**),
 (2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(3-bromofenil)prop-2-en-1-on (**20**),
 (2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on (**21**),
 2-(2-bromofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(*1H*)-on (**22**),
 2-(3-bromofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(*1H*)-on (**23**),
 2-(4-bromofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(*1H*)-on (**24**),

şeklinde adlandırılmıştır.

Sentezlenen **1-24** Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite testleri MİK ölçümleri yapılarak belirlenmiş, ve testler sonucunda bileşiklerin genel olarak çok düşük aktiviteye sahip olduğu fakat genel olarak fungal hastalık etmeni olan *Candida tropicalis* üzerinde etkili oldukları tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin Gram negatif bakterilere karşı genel olarak aktiviteleri çok düşük veya yoktur yalnızca G (-) bakterisi olan *E.coli* üzerinde **4, 6, 10** ve **12** Nolu bileşiklerde aktivite gözlenmiştir. Gram (+) bakterisi olan *B.subtilus* üzerinde **15** ve **17** Nolu bileşiklerde aktivite gözlenmiştir. **23** Nolu bileşiğinde Gram pozitif bakterisi olan *E.feacalis* üzerinde **19-24** Nolu bileşiklerde arasında en yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. **1-24** Nolu bileşikler üzerinde DPPH radikal temizleme aktivitesi ve demir indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemleriyle yapılan antioksidan aktivite tayinleri ise **10-18** serisinin daha aktif olduğunu ve diğer bileşiklerde ise Br un konumuna bağlı olarak antioksidan aktivitede artış olduğu görülmüştür.

Çalışmanın ikinci aşamasında 9 çeşit taze karayosunun uçucu yağ bileşimleri GC-GC-MS cihazıyla tayin edilmiştir. Karayosunlarından su buharı yöntemi olan Clevenger ile ayrılan uçucu yağlar HPLC saflıktaki hegzanda çözülerek GC- GC-MS cihazında yürütülmüştür. Elde edilen uçucu yağ çözeltilerinde MİK yöntemiyle antimikrobiyal aktivite tayini yapılmıştır.

Çalışılan karayosunlarının isimleri aşağıda sıralanmıştır.

- 1: *Tortula muralis* Hedw. (Pottiaceae),
- 2: *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob,
- 3: *Hypnum cupressiforme* Hedw.,
- 4: *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb),
- 5: *Brachythecium albicans* (Hedw.) Schimp.,
- 6: *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr,
- 7: *Syntrichia intermedia* Brid,
8. *Grimmia trichophylla* Grew,
- 9: *Grimmia decipiens* (Shultz) Lindb

Uçucu yağ bileşimi analizi yapılan **1-9** Nolu karayosunlarının antimikrobiyal aktivite testleri MİK ölçümleri yapılarak belirlenmiş, ve testler sonucunda sadece **1-4** Nolu yosunların antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Antimikrobiyal aktivite gösteren bu yosunlarda bulunan terpen ve terpenoit bileşiklerin sayısı ve miktarında ki farklılıktan dolayı, diğer yosunlara göre aktivitelerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Tortula muralis Hedw. (Pottiaceae), *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob.(Brachytheciaceae), *Hypnum cupressiforme* Hedw. (Hypnaceae), *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb. (Mniaceae), *Brachythecium albicans* (Hedw.) Schimp., *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr, ve *Syntrichia intermedia* Brid., *Grimmia trichophylla* Grew, *Grimmia decipiens* (Shultz) Lindb. karayosunlarının uçucu yağlarının bileşimi GC-FID ve GC-MS ile tayin edilmiştir. Elde edilen ana ürünlerin miktarları *Tortula muralis*'de nonanal (% 18.3) ve tetradekanol (% 4.3) , *Homalothecium lutescens*'de nonanal (% 36.8) ve tricosan (% 6.5) , *Hypnum cupressiforme*' de nonanal (% 12.5) ve 2E-tetradecen-1-ol, *Pohlia nutans*'da nonanal (% 7.8) ve 2E-tetradecen-1-ol (7.1), *Brachythecium albicans*'da nonanal (% 41.0) ve 4,4-dimetil-E-2-penten(% 6.6), *Bryum pallescens* 'de nonanal (% 29.3) ve Z-fitol (% 8.9), *Syntrichia intermedia*'da E-2-tetradecen-1-ol (% 9.9) ve nonanal (% 8.3), *Grimmia trichophylla* 'da 2E-nonenal (% 9.8), nonanal (% 7.7), dekanal (% 6.8), tricosan (% 5.1), Z-kadin-4-en-7-ol (% 4.7) ve γ -muurolen (% 4.6), *Grimmia decipiens* 'de nonanal (% 6.3) heksahidrofarneasil aseton (% 5.4) olarak bulunmuştur.

Tortula muralis, *Homalothecium lutescens*, *Hypnum cupressiforme*, *Pohlia nutans*, *Brachythecium albicans*, *Bryum pallescens*, *Syntrichia intermedia*, *Grimmia trichophylla*, *Grimmia decipiens* uçucu yağları terpenoid olmayan bileşiklerden oluşmaktadır.

Yapılarındaki aldehitlerin miktarları sırasıyla (% 26.9, % 50.9, % 15.6, % 33.4, % 51.3, % 41.7, % 18.0, % 24.3 ve % 17.4), ve terpenoid bileşiklerden seskiterpen hidrokarbonların miktarı (% 6.7, %, 11.0 % 12.7, % 15.3, -, % 2.5, % 0.6, % 13.8, % 2.3) olarak bulunmuştur.

Uçucu yağların aydınlatılan kısımlarının yüzdesi sırasıyla *Tortula muralis* % 73.8, *Homalothecium lutescens* %,84.0, *Hypnum cupressiforme* %, 74.1, *Pohlia nutans* % 85.2, *Brachythecium albicans* % 87.5, *Bryum pallescens* 84.2%, *Syntrichia intermedia* 77.6%, *Grimmia trichophylla* 76.7%, *Grimmia decipiens* 65.6% olarak bulunmuştur.

6. ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında doğal bileşik olan kalkonlara alternatif 9 adet metoksi substitue bromokalkon ve 3 adet amino substitue kalkon bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen 9 adet metoksi substitue bromokalkonlardan Ullmann kenetlenme reaksiyonuyla beraber biskalkon bileşikleri sentezlenmiştir. Birçok bakımdan üstün bir metod olan mikrodalga ışıma yöntemi kullanılarak da 3 adet amino substitue azakalkon bileşiklerinden yine doğal olan flavon ve flavanonlara alternatif azaflavanon bileşikleri sentezlenmiştir. Bir sonraki aşamada ise bazı biyolojik aktiviteleri incelenmeye çalışılmıştır.

Kalkon temeli taşıyan biskalkon bileşikleri oldukça yüksek biyolojik öneme sahiptirler. Bu bileşik sınıfının antioksidan, antimikrobiyal, antitümör, antiishaminal, gibi özelliklerinden dolayı besin, tıp, ziraat gibi değişik alanlarda kullanımları söz konusudur. Ayrıca yapılarındaki konjuge çifte bağlardan dolayı oldukça yüksek floresans özelliğe sahip bileşiklerdir. Flavanoid bileşiklerinden olan azaflavanon bileşikleri de hem biyolojik hem de endüstriyel öneme sahip bileşiklerdir. Bu bileşik sınıfının antioksidan, antimikrobiyal, antialerjik, antihipertansif, antiülserojenik, antiviral, iltihaba karşı etki gösterme, idrar söktürücü, çeşitli malzemeleri boyama yetenekleri, metaller ile tepkime verme özelliklerinden dolayı besin, tekstil, deri, metalürji, tıp, ziraat gibi değişik alanlarda kullanımları söz konusudur. Sentezlenen maddelerin bu çalışmada yapılan antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi yanında yukarıda belirtilen diğer özellikleri de incelenebilir. Elde edilen biskalkon bileşiklerinin verimleri artırılarak substitue metoksi grupları indirgenerek şeker moleküllerinin sentezi gerçekleştirilebilir.

Bu çalışmada sentezlenen biskalkon bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin iyi çıktığı gözlenmiştir. Amino substitue kalkon ve azaflavanon bileşiklerinin antioksidan aktivitelerinin de oldukça yüksek çıktığı bulunmuştur. Bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri daha farklı mikroorganizmalara karşı araştırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wollgast, J. and Anklam, E., Review on Polyphenols in Theobroma Cacao: Changes in Composition During the Manufacture of Chocolate and Methodology for Identification and Quantification, Food Research International, 33 (2000) 423.
2. Bravo, L., Polyphenol Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance, Nutrition Reviews, 56, 11 (1998) 317-333.
3. Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S. and Velty, A., Activated Hydrotalcites as Catalysts for the Synthesis of Chalcones of Pharmaceutical Interest, Journal of Catalysis, 221 (2004) 474-482.
4. Li, J.T., Yang, W.Z., Wang, S.X., Li, S.H and Li, T.S., Improved Synthesis of Chalcones under Ultrasound Irradiation, Ultrasonics Sonochemistry, 9 (2002) 237-239.
5. Erdemoğlu, N. ve Şener, B., Taksol ve Türevlerinin Biyosentezi, Ankara Ecz. Fak. Derg., 28 (1999) 99-116.
6. Harborne, J. B. and Marby, T. J , The Flavonoids: Advances in Research, Chapman and Hall, London, 1982.
7. Agrawal, P.K., Carbon-13 NMR of Flavonoids, Elsevier, 1989.
8. Mdee, L. K., Yeboah, S. O. and Abegaz, B. M., Rhuschalcones II-VI, five new bichalcones from the root bark of *Rhuspyroides* . J. Nat. Prod. , 66 (2003) 599-604.
9. Kim, Y. H., Kim, J., Park, H. and Kim, H. P., Anti-inflammatory activity of the synthetic chalcone derivatives: inhibition of inducible nitric oxide synthase-catalyzed nitric oxide production from lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells, Biol. Pharm. Bull., 30 (2007) 1450-1455.
10. Gurung, S., Kim, S. B. and Park, H., Synthesis and Characterization of Novel Unnatural Bichalcones, Archives of Pharmacal Research, 33 (2010) 1919-1926.
11. Amellal, M., Bronner, C., Briancon, F., Hagg, M., Anton, R. and Landry, Y., Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and biflavonoids. Planta Med., 51 (1985) 16-20
12. Sun, C. M., Syu, W. J., Huang, Y. T., Chen, C. C. and Ou, J. C., Selective cytotoxicity of ginkgetin from *Selaginella moellendorffii*. J. Nat. Prod. , 60 (1997) 382-384.
13. Laudet, A., Bandichhor, R., Liangxing, W., Burgess and K., Functionalized BF2 chelated azadipyrromethene dyes, Tetrahedron, 64 (2008) 3642-3654.

14. El-Shehry, H.A., Al-Hazimi, H. and Korraa, M., Microwave assisted synthesis of 3,5-diaryl-2-pyrazolines and pyrazoles, Journal of Saudi Chemical Society, 12 (2008) 353-366.
15. Jiangzhang, W., Jiangling, L., Cai, Y., Pan, Y. and Ye, F., Evaluation and Discovery of Novel Synthetic Chalcone Derivatives as Anti-Inflammatory Agents, Journal of Medicinal Chemistry, 54 (2011) 8110-8123.
16. Okunrobo, L.O., Usifoh, C.O. and Uwaya, J.O, Anti-Inflammatory and gastroprotective properties of some chalcones, Acta Poloniae Pharmaceutica, 63 (2006) 195-199.
17. Bhattacharya, R.N., Kundu, P. and Maiti, G., Antimony trichloride and efficient and mild catalyst for cyclization of 2-aminochalcones to the corresponding 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones, Synthetic Communications, 40 (2010) 476-481.
18. Jianjun, L., Linyong, J., Chuanming, Y. and Weike, S., The cyclisation of 2-aminochalcones using silica-supported Yb(OTf)₃ under solvent-free conditions, Journal of Chemical Research, 3 (2009) 170-173.
19. Lanjhiyana, S., Garabadu, D., Ahirwar, D.; Bigoniya, P.; Rana, A.C; Patra, K., Chandra; L., Sanjay K. and Karuppaih, M., Antidiabetic activity of methanolic extract of stem bark of *Elaeodendron glaucum* Pers. in alloxanized rat model, Applied Science Research, 2 (2011) 47-62.
20. Sabovljevic, M.; Vukojevic, V.; Sabovljevic, A. and Vujcic, M., Deposition of heavy metals (Pb, Sr and Zn) in the county of Obrenovac (Serbia) using mosses as bioindicators, Journal of Ecology and the Natural Environment, 6 (2009) 147-155.
21. Dhar, D.N., *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*, John Wiley, New York, 1981.
22. Alcantara, A. R., Marinas, J. M. and Siniseterra, J. V., Synthesis of 2' Hydroxychalcones and Related Compounds in Interfacial Solid-Liquid Conditions, Tetrahedron Lett., 28 (1987) 1515-1518
23. Forkmann G. and Heller W., Biosynthesis of flavonoids, In *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Edited by Sankawa U., Elsevier; Amsterdam, 1999, 713-748.
24. Eddarir S., Cotelle N., Bakkour Y. and Rolando C., An Efficient Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction, Tetrahedron Letters, 44 (2003) 5359-5363.
25. Deng, G. and Ren, T., Indium Trichloride Catalyzes Aldol-Condensations of Aldehydes and Ketones, Synth. Commun., 33 (2003) 2995-3001.
26. Cao, Y. Q., Dai, Z., Zhang, R. and Chen, B. H., Aldol Condensations Catalyzed by PEG400 and Anhydrous K₂CO₃ Without Solvent, Synth. Commun., 35 (2005) 1045-1049.

27. Solhy, A., Tahir, R., Sebti, S., Skouta, R., Bousmina, M., Zahouily, M. and Larzek, M., Efficient Synthesis of Chalcone Derivatives Catalyzed by Re-usable Hydroxyapatite, Applied Catalysis A: General, 374 (2010) 189-193.
28. Tarraga, A., Molina, P. and Lopez, J.L., Preparation of a Novel Class of Macrocyclic and Cryptand Containing the 1,1'-disubstituted Ferrocene Unit, Tetrahedron Lett., 41 (2000) 2479-2482.
29. Jung Y. J., Son, K. I., Oh, Y. E. and Noh, D. Y., Ferrocenyl Chalcones Containing Anthracenyl Group: Synthesis, X-ray Crystal Structures and Electrochemical Properties, Polyhedron, 27 (2008) 861-867.
30. Ji, S.J., Shen, Z.L. and Wang, S.Y., Aldol Condensation of Acetylferrocene Under Ultrasound, Chin. Chem. Lett., 14 (2003) 663-666.
31. Harborne, J. B. and Williams C. A., Phytochemistry, 55 (2000) 481-504.
32. Ghani, S., Weaver, L., Zidan, Z., Ali, H., Keevil, C. and Brown, C., Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 518-522.
33. Ertan, R., Altanlar, N., Dundar, O. ve Unlusoy, M., Tubitak Proje, 101S177, 2003.
34. Lahtchev, K. L., Batovska, D. I., Parushev, St. P., Ubiyovk, 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.
35. Asai, T., Hara, N, Kobayashi, S., Kohshima, S., Fujimoto, Y., Phytochemistry, 69 (2008) 1234-1241.
36. Beutler, J. A., Cardellina, J. H., Gray, G. N., Prather, T. R., Shoemaker, R. H. and Boyd, M. R., Journal of Natural Products, 56 (1993) 1718-1722.
37. Nakamura, Y., Watanabe, S., Miyake, N., Kohno, H. and Osawa, T. Dihydrochalcones: Evaluation as Novel Radical Scavenging Antioxidants, J. Agric. Food Chem., 51 (2003) 3309-3312.
38. Go, M. L., Wu, X. and Liu, X., Chalcones: an Update on Cytotoxic and Chemopreventive Properties, Curr. Med. Chem., 12 (2005) 483-499.
39. Middleton, E. J., Kandaswami, C. and Theoharides, T. C., The Effect of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer, Pharmacol. Rev., 52 (2000) 673-751.
40. Alias, Y., Awang, K. and Hadi, A., Journal of Natural Products, 58 (1995) 1160-1166.
41. Kim, D. Y., Kim, K. H., Kim, N. D., Lee, K. Y., Han, C. K., Yoon, J. H., Moon, S. K., Lee, S. S. and Seong, B. L., Design and Biological Evaluation of Novel Tubulin Inhibitors as Antimitotic Agents Using a Pharmacophore Binding Model

- with Tubulin, J. Med. Chem., 49 (2006) 5664-5670.
42. Lin Y.-M., Zhou Y., Flavin M. T., Zhou L.M., Nie W. and Chen F.C, Biorganic&Medicinal Chemistry, 10 (2002) 2795-2802.
 43. Konieczny, M. T., Konieczny W., Sabisz, M., Skladanowski, A., Wakiec R., Augustynowicz-Kopec, E. and Zwolska, Z., Synthesis of Isomeric, Oxathiolone Fused Chalcones, and Comparison of Their Activity toward Various Microorganisms and Human Cancer Cells Line, Chem. Pharm. Bull., 55 (2007) 817-820.
 44. Cianci, J., Baell, J. B., Flynn, B. L., Gable, R. W., Mould, J. A., Paul, D. and Harvey, A. J., Synthesis and Biological Evaluation of Chalcones as Inhibitors of the Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.3, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 2055-2061.
 45. Poornesh, P., Ravi, K., Umesh, G., Hegde, P. K., Manjunatha, M. G., Manjunatha K. B. and Adhikari, A. V., 3,3'-Benzene-1,4-diylbis[1-(substituted)phenylprop-2-en-1-one] Derivatives: A New Class of Materials for Third-order Nonlinear Optical Applications, Optics Communications, 283 (2010) 1519-1527.
 46. Ravindra, H. J., Kiran, A. J., Dharmaprakash, S. M., Rai, N. S., Chandrasekharan, K., Kalluraya, B. and Rotermund, F., Growth and Characterization of an Efficient Nonlinear Optical D- π -A- π -D Type Chalcone Single Crystal, Journal of Crystal Growth, 310 (2008) 4169- 4176.
 47. Powers, D. G., Casebier, D. S., Fokas, D., Ryan, W. J., Troth, J. R. and Coffen, D. L., Tetrahedron, 54 (1998) 4085-4096.
 48. Hu, Z., Liu, J., Dong, Z., Guo, L., Wang, D. and Zeng, P., Journal of Chemical Research, 35 (2004) 158-159.
 49. L, J., T., Yang, W. Z., Wang, S. X., Li, S. H. and Li, T. S., Ultrasonics Sonochemistry, 9 (2002) 237-239.
 50. Sebti, S., Solhy, A., Tahir, R., Boulaajaj, S., Mayoral, J. A., Fraile, J. M., Kossir, A. and Oumimoun, H., Tetrahedron Letters, 42 (2001) 7953-7955.
 51. Sebti, S., Solhy, A., Smahi, A., Kossir, A. and Oumimoun, H., Catalysis Communications, 3 (2002) 335-339.
 52. Ceylan, M., Karaman, İ. ve Gezeugen, H., Tubitak Projesi, 106T103, 2009.
 53. Batt, D. G., Goodman, R., Jones, D. G., Kerr, J. S., Mantegna, L. R., Mcallister, C., Newton, R. C., Nurnberg, S., Welch, P. K., Covington, M. B., J. Med. Chem., 36 (1993) 1434-1442.
 54. Li, J. T., Yang, W. Z., Wang, S. X., Li, S. H. ve Li, T. S., Ultrasonics Sonochemistry, 9 (2002) 237-239.

55. Ansari, F. L., Baseer, M., Iftikhar, F., Kulsoom, S., Ullah, A. and Nazir, S., Arkivoc, 2009, 318-332.
56. Kahriman, N., Mikrodalga Yöntemi ile Diaza-Flavon/Flavanon Bileşiklerinin Sentezi Alkil Türevleri ve Biyolojik Aktiviteleri , Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2011.
57. Jang, M., Cai,L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C.F., Beecher, C.W., Fong, H.H., Farnsworth, N.R.,Kinghorn, A.D., Mehta, R.G., Moon, R.C. ve Pezzuto,J.M., Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, A Natural Product Derived from Grapes, Science, 275 (1997) 218-220.
58. Huang, M.T., Ho, C.T. and Lee, C.Y., Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health. II.American Chemical Symposium Series 507, American Chemical Society: Washington, DC (1992).
59. Mamolo, M.G., Falagiani, V., Vio, L. and Banji, E., Synthesis and Antimycobacterial Activity of Some N'-[1-[3-Aryl-1-(Pyridi-2-, 3-, or 4-yl)3-oxo]propyl]-2-Pyridinecarboxamidrazones, Il Farmaco, 54 (1999) 761-767.
60. Perjesi, P., Structure to Activity Studies of Chemopreventive and Tumor Cell Cytotoxic Effects of Chalcones and Cyclic Chalcone Analogues, Eur. J. Pharm. Sciences, 32 (2007) 339.
61. Rosen, B. M., Quasdorf, K. W., Wilson, D. A., Zhang, N. and Resmerita, A., Chemical Reviews, 111 (2011) 1346-1410.
62. Zhu, Xu, Xu, X., Chang, S., Chen, T.,Shen, Z. and Ji, S., Tetrahedron, 67 (2011) 6375-6381.
63. Adamo, C., Amatore, C., Ilaria, C., Jutand, A. and Lakmini, H., Journal of American Chemical Society, 128 (2006) 6829-6836.
64. Dupuis, C., Adiey, K., Charruault, L., Michelet, V., Savignac, M. and Genet, J., Tetrahedron Letter, 42 (2001) 6523-6526.
65. Miller, W., Fray, A., Quatroche, J. and Sturgill, C., Organic Process&Development, 11 (2007) 359-364.
66. Lin, S. and You, T., Tetrahedron, 64 (2008) 9906-9910.
67. Amellal, M., Bronner, C., Briancon, F., Hagg, M., Anton, R. and Landry, Y., Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and biflavonoids. Planta Med., 51 (1985) 16-20.
68. Sun, C. M., Syu, W. J., Huang, Y. T., Chen, C. C. and Ou, J. C., Selective cytotoxicity of ginkgetin from *Selaginella moellendorffii*. J. Nat. Prod. , 60 (1997) 382-384.

69. Lin, Y. M., Flavin, M. T., Cassidy, C. S., Mar, A., and Chen, F. C., Biflavonoids as novel antituberculosis agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 11 (2001). 2101-2104.
70. Sawada, H., Murakami, M., Enomoto, A., Shimbara, S., and Kudo, I., Regulation of type V phospholipase A 2 expression and function by proinflammatory stimuli. Eur. J. Biochem., 263 (1999) 826-835.
71. Shinohara, H., Balboa, M. A., Johnson, C. A., Balsinde, J., and Dennis, E. A., Regulation of delayed prostaglandin production in activated P338D1 macrophages by group IV cytosolic and group V secretory phospholipase A2 s. J. Biol.Chem. , 274 (1999)12263-12268.
72. Murakami, M., Kambe, T., Shimbara, S., Higashino, K., Hanasaki, K., Arita, H., Horiguchi, M., Arita, M., Arai, H., Inoue, K., and Kudo, I., Different functional aspects of the group II subfamily (Types IIA and V) and type X secretory phospholipase A₂s in regulating arachidonic acid release and prostaglandin generation. Implication of cyclooxygenase-2 induction and phospholipids scramblase-mediated cellular membrane perturbation. J. Biol. Chem., 274 (1999) 31435-31444.
73. Kim, Y. H., Kim, J., Park, H., and Kim, H. P., Anti-inflammatory activity of the synthetic chalcone derivatives: inhibition of inducible nitric oxide synthase-catalyzed nitric oxide production from lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells, Biol. Pharm. Bull., 30 (2007) 1450-1455.
74. Mdee, L. K., Yeboah, S. O., and Abegaz, B. M., Rhuschalcones II-VI, five new bichalcones from the root bark of *Rhuspyroides* . J. Nat. Prod., 66 (2003) 599-604.
75. Rajan, Y. C., Kanakam, C. C., Selvam, S. P. and Murugesan, K., A study on the synthesis and biological and optical properties of methylene-dinaphthyl bis-chromanones: the utility of Baylis–Hillman adducts, Tetrahedron Letters, 48 (2007) 8562-8565.
76. Gurung, S., Kim, S. B. and Park, H., Synthesis and Characterization of Novel Unnatural Bichalcones, Archives of Pharmacal Research, 33 (2010) 1919-1926.
77. Cravotto, G., Beggiato, M., Penoni, A., Palmisano, G., Tollari, S., Leveque, J. and Bonrath, W., High-intensity ultrasound and microwave, alone or combined, promote Pd/C-catalyzed aryl–aryl couplings, Tetrahedron Letters, 46 (2005) 2267-2271.
78. Parida, K. M., Singha, S., Sahoo, P. C. and Sahu, S., A fascinating Suzuki homo-coupling reaction over anchored gold Schiff base complexes on mesoporous host, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 11 (2011) 342-343.
79. Molander, G. A. and Petrillo, D. E., Suzuki -Miyaura Cross-Coupling of Potassium Trifluoroboratehomoenolates, Organik Letters, 10 (2008) 1795-1798.

80. Liu, L., Zhang, Y. and Wang, Y., Phosphine-Free Palladium Acetate Catalyzed Suzuki Reaction in Water, Journal of Organic Chemistry, 70 (2005) 6122-6125.
81. Li, S., Lin, Y., Cao, J. and Zhang, S., Guanidine/Pd(OAc)₂ Catalyzed Room Temperature Suzuki Cross-Coupling Reaction in Aqueous Media under Aerobic Conditions, Journal of Organic Chemistry, 72 (2007) 4067-4072.
82. Saito, B., Fu and G. C., Alkyl-Alkyl Suzuki Cross-Couplings of Unactivated Secondary Alkyl Halides at Room Temperature, Journal of American Chemical Society, 129 (2007) 9602-9603.
83. Ling, S. and You, T., An efficient one-pot approach to phenanthrene derivatives using a catalyzed tandem Ullmann-pinacol coupling reaction, Tetrahedron, 64 (2008) 9906-9910.
84. Banwell, M. G., Jones, M. T. and Loong, D. T. J., Lupton, D. W., Pinkerton, D. M., Ray, J. K., Willis, A. C., Tetrahedron, 66 (2010) 9252-9252.
85. Agawane, S. M. and Nagarkar, J. M., Nano ceria catalyzed Ullmann type coupling reactions, Tetrahedron Letters, 52 (2011) 5220-5223.
86. Angelo, N. D., Peterson, J. J., Booker, S. K., Fellows, I., Dominguez, C., Hungate, R., Reider, P. J. and Kim, T. S., Effect of microwave heating on Ullmann-type heterocycle-aryl ether synthesis using chloro-heterocycles, Tetrahedron Letters, 47 (2006) 5045-5048.
87. Cadenas, E. and Packer, L., 2002, Handbook of Antioxidants, Marcel Dekker, New York-Basel, 0-8247-0547-5.
88. Bilaloğlu, G.V. ve Harmandar., M., Flavonoidler, Aktif Yayınevi, İstanbul, 2001.
89. Macheix, J-J., Fleuriet, A. and Billot, J., Fruit Phenolics. CRC Pres: Boca Raton, FL (1990).
90. Park, J., Lee, J., Jung, E., Park, Y., Kim, K. and Park, B.; Jung, In vitro Antibacterial and Antinflammatory Effects of Honokiol and Magnolol Against Propionibacterium sp. Eur. J.Pharmacol., 496 (2004) 189-195.
91. Annigeri, A. C. and Siddappa, S., Sythese Eineger Biologiseh Interessanter 4'-azaflavonoide, Monatshefte für Chemie, 96 (1965) 625-630.
92. Yaşar, A., Akpınar, K., Burnaz, N. A., Küçük, M., Karaoğlu, Ş. A., Doğan, N. ve Yaylı, N., Microwave-Assisted Synthesis of 4'-Azaflavones and Their N-Alkyl Derivatives with Biological Activities, Chemistry & Biodiversity, 5 (2008) 830-838.

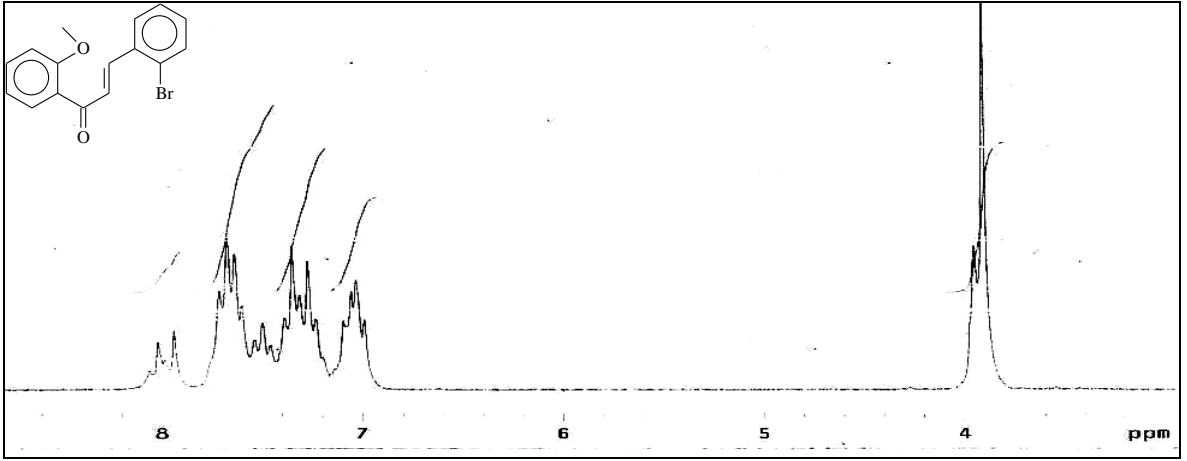
93. Springsteel, M. F., Galiotta, L. J. V., Ma, T., By, K., Berger, G. O., Yang, H., Dicus, C. W., Choung, W., Quan, C., Shelat, A. A., Guy, R. K., Verkman, A. S., Kurth, M. J., ve Nantz, M. H., Benzoflavone Activators of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Towards a Pharmacophore Model for the Nucleotide- Binding Domain, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11 (2003) 4113-4120.
94. Nilsson, J., Nielsen, E. Q., Liljefors, T., Nielsen, M. and Sterner, O., Azaflavones Compared to Flavones as Ligands to the Benzodiazepine Binding Site of Brain GABA_A Receptors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 5713-5716.
95. Yaylı, N., Üçüncü, O., Yaylı, N., Demir, E. ve Demirbağ, Z., Microwave-Assisted Synthesis of 1,4'-Diazaflavone and N-Alkyl Derivative Pigments with Antimicrobial Activity, Turkish Journal of Chemistry, 32 (2008) 785-795.
96. Varma, S. R., Clay and Clay-Supported Reagents in Organic Synthesis, Tetrahedron, 58 (7) (2002) 1235-1255.
97. Harborne, J. B. and Williams C. A., Phytochemistry, 55 (2000) 481-504.
98. Lin Y.-M., Zhou Y., Flavin M. T., Zhou L.M., Nie W. and Chen F.C, Biorganic&Medicinal Chemistry, 10 (2002) 2795-2802.
99. Carlo, G. D., Mascolo, N., Izzo, A. A. and Capasso, F., Life Sciences, 65 (1999) 337-353.
100. Ponce, M. A., Scervino, J. M., Balsells, R. E., Ocampo, J. A. and Godeas, A. M., Phytochemistry, 65 (2004) 1925-1930.
101. Kunde, L. B., Gade, S.M, Kalyani, V. S. and Gupte, S.P., Catalysis Communications, 10 (2009) 1881-1888.
102. Narender, T., Venkateswarlu, K., Nayak, B. V. and Sarkar, S., Tetrahedron Letters, 57 (2011) 5794-5798.
103. Kamara, B. I., Brandt, E. V. and Ferreira, D., Tetrahedron, 55 (1999) 861-868.
104. Barrero, A.F., Herrador, M.M., Arteaga, P., Cabrera, E., Rodriguez-Garcia, I., Garcia-Moreno, M. and Gravalos, D.G., Fitoterapia, 68 (1997) 281-283.
105. Chen, T., Li, J., Cao, J., Xu, Q., Komatsu, K. and Namba, T., Planta Medica, 65 (1999) 56-59.
106. Saeki, K., Hayakawa, S., Isemura, M. and Miyase, T., Phytochemistry, 53 (2000) 391-394.
107. Havsteen, B. H., Pharmacology&Therapeutics, 96 (2002) 67-202.

108. Cushnie, T.P.T., Hamilton, V.E.S. and Lamb A.J., Microbiological Research, 158 (2003) 281-289.
109. Han, R.M., Zhang, J.P. and Skibsted, L. H., Molecules, 17 (2012) 2140-2160.
110. Alias, Y., Awang, K. and Hadi, A., Journal of Natural Products, 58 (1995) 1160-1166.
111. Logrieco, A., Moretti, A., Perrone, G. and Mulè, G., International Journal of Food Microbiology, 119 (2009) 11-16.
112. Beutler, J. A., Cardellina, J. H. and Gray, G. N., Prather, T. R., Shoemaker, R. H., Boyd, M. R., Journal of Natural Products, 56 (1993) 1718-1722.
113. Nkunya, M. H.H., Achenbach, H., Renner, C., Waibel, R. and Weenen, H., Schefflerin and isoschefflerin: Prenylated chalcones and other constituents of *Uvaria scheffleri*, 1989.
114. Edwards, M. L., Stemerick, D. M. and Sunkara, P. S., Journal Medicinal Chemistry, 33 (1990) 1948-1954.
115. Roitman, J. N. and James, L. F., Chemistry of toxic range plants. Highly oxygenated flavonol methyl ethers from *Gutierrezia microcephala*, 1984
116. Bae, K. H.; Min, B. S., Park, K. L. and Ahn, B. Z., Planta Med, 60 (1994) 280-281.
117. Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L.M., Nie, W. and Chen, F.C., Bioorganic&Medicinal Chemistry, 10 (2002) 2795-2802.
118. Ikan R., Natural Products a Laboratory Guide, Academic Press Inc. LTD, London, 1991.
119. Eddarir S., Cotellet N., Bakkour Y. and Rolando C., An Efficient Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction, Tetrahedron Letters, 44 (2003) 5359-5363.
120. Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J., Microwave Assisted Organic Synthesis-A Review, Tetrahedron, 57 (2001) 9225-9283.
121. Yasar, A., Akpınar, K., Burnaz, N., Kucuk, M., Karaoglu, S., Dogan, N. ve Yayli, N., Chemistry&Biodiversity, 5 (2008) 830-838.
122. Bose, A. K., Manhas, M. S., Ghosh, M., Shah, M., Raju, V. S. and Bari, S.S., Journal of Organic Chemistry, 56 (1991) 6988-6970.
123. Mondal, R., Gupta, A. D. and Mallik, A. K., Tetrahedron Letter, 52 (2011) 5020-5024.

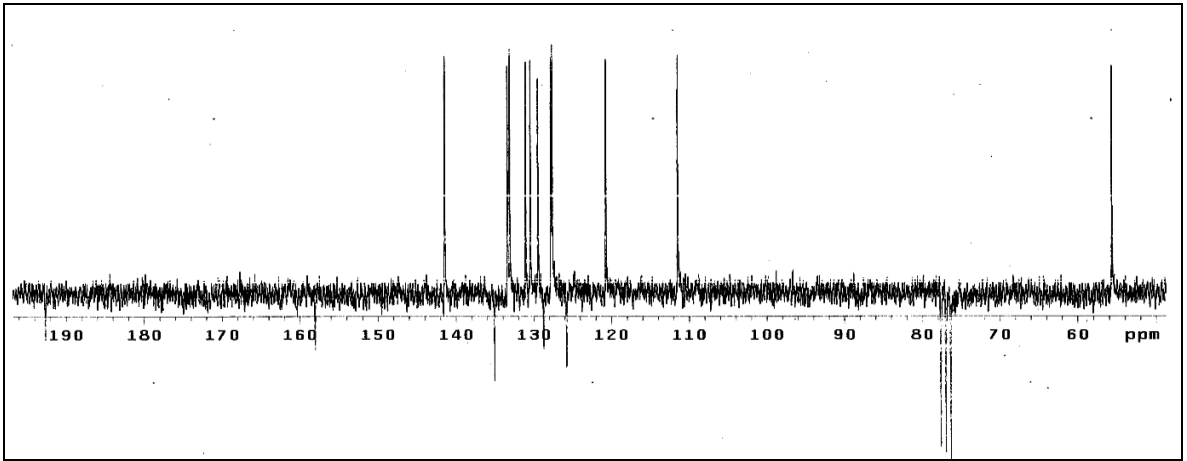
124. Genc, M. ve Servi, S., Heteroatom Chemistry, 16 (2005) 142-147.
125. Dulger, B., Tonguc Yayintas, Ö., ve Gonuz, A., Antimicrobial activity of some mosses from Turkey, Fitoterapia, 76 (2005), 730-732.
126. A.J.E. Smith, The moss flora of Britain and Ireland, Second Edition, Cambridge University Press (2004).
127. Uyar, G. ve Çetin, B., A new checklist of mosses of Turkey, J Biol., 26, 203 (2004).
128. Asakawa, Y., *Chemical constituents of the bryophytes*. In: W. Herz, G.W. Kirby, R.E. Moore, W. Steglich and C. Tamm (Eds.), Progress in the chemistry of Organic Natural Compounds, 65 (1995).
129. R. Mues, *Chemical Constituents and biochemistry*. In: A.J. Shaw, B. Goffinet (Eds.) Bryophyte Biology. Cambridge University Press, (2000) 150-181.
130. Suire, C., Bourgeois, G. and Koponen, T., J. Hattori Bot. Lab., 89 (2000) 233-246.
131. Kürschner, H. and A. Erdağ, Bryophytes of Turkey: An annotated reference list of the species with synonyms from the recent literature and annotated list of Turkish Biological literature, Turk J. Bot., 29 (2005) 95-98.
132. Frahm, J.P. and Kirchhoff, K. Antifeed ing effects of bryophyte extracts from *Neckera crispa* and *Porella obtusata* against slug *Arion lusitanicus* , Cryptogam. Bryol., 23 (2002) 271-275.
133. Asakawa, Y. Biologically active substances from bryophytes. In *Bryophytes Development: Physiology and Biochemistry*, Chopra, R.N., Bhatla, S.C., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, (1990) 259-287.
134. Saritas, Y., Sonwa, M.M., Iznaguen, H., König, W.A., Muhle, H. and Mues, R. Volatile constituents in mosses (Musci)., Phytochemistry, 57 (2001) 443-457.
135. Asakawa, Y., Recent advances in phytochemistry of bryophytes: acetogenins, terpenoids and bis(bibenzyl)s from selected Japanese, Taiwanese, New Zealand, Argentinian and European liverworts. Phytochemistry 56 (2001) 297-312.
136. Herout, V., Zinsmeister, H.D. and Mues, R. (Eds.), *Diterpenes and Higher Terpenes from Bryophytes*, Bryophytes, their Chemistry and Chemical Taxonomy, Clarendon Press, Oxford, (1990) 83-102.
137. Li, L. and Zhao, J., Determination of the Volatile Composition of *Rhodobryum giganteum* (Schwaegr.) Par. (Bryaceae) Using Solid-Phase Microextraction and Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS), Molecules, 14 (2009) 2195-2201.

138. Sonwa, M. M. and Konig, W., Chemical constituents of the essential oil of the hornwort *Anthoceros caucasicus*, Flavour and Fragrance Journal, 18 (2003) 286-289.
139. Graham, L.E., Graham, J.M. and Wilcox, L.W., Plant Biology, Prentice Hall, Inc.- 1st ed.,(2003) 497.
140. Delamare, A.P.L., Pistorello, I.T.M., Artico, L., Serafini, L.A. and Echeverrigaray, S., Antibacterial activity of the essential oils of *Salvia officinalis* L. and *Salvia triloba* L. cultivated in South Brazil, Food Chemistry, 100 (2007) 603-608.
141. Hossain, M.A, Ismail, Z., Rahman, A. and Kang, S.C., Chemical composition and anti-fungal properties of the essential oils and crude extracts of *Orthosiphon stamineus* Benth, Industrial Crops and Products, 27 (2008) 328-334.
142. Tavares, A.C., Goncalves, M.J., Cruz, M.T., Lopes, M.C., Canhoto, J. and Salgueiro, L.R., Essential oil of *Daucus carota* subsp.halophilus Composition, antifungal activity and cytotoxicity, Journal of Ethnopharmacology, 119 (2008) 129-134.
143. Bouaziz, M., Yangui, T., Sayadi, S. and Dhouib, A., Disinfectant properties of essential oils from *Salvia officinalis*L. cultivated in Tunisia, Food and Chemical Toxicology, 47 (2009) 2755-2760.
144. Atjanasuppat, K., Wongkham W., Meepowpan, P., Kittakoop, P., Sobhon, P. and Barlett, A., Whitfield, P.J., In vitro screening for anthelmintic and antitumour activity of ethnomedicinalplants from Thailand, Journal of Ethnopharmacology, 123 (2009) 475-482.
145. Sarikurkcü, C., Ozer, M.S, Eskici, M., Tepe, B., Can, S ve Mete, E., Essential oil composition and antioxidant activity of *Thymus longicaulis* C. Presl subsp. *longicaulis* var. *Longicaulis*, Food and Chemical Toxicology, 48 (2010) 1801-1805.
146. ACD/Labs Software, Educatures Pack, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada, 2001.
147. Guo, C., Yang, J., Wei, J., Li, Y., Xu, J. And Jiang, Y. Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. Nutrition Research, 23 (2003) 1719–1726.
148. Benzie I.F.F. and Strain J. J. Ferric Reducing/Antioxidant Power Assay: Direct Measure of Total Antioxidant Activity of Biological Fluids and Modified Version for Simultaneous Measurement of Total Antioxidant Power and Ascorbic Acid Concentration, Methods in Enzymology, 299 (1999) 15–27.
149. Cuendet, M., Hostettmann, K., Potterat, O. and Dyatmiko W. Iridoid Glucosides with Free Radical Scavenging Properties from *Fagraea blumei*. Helvetica Chimica Acta, 80 (1997) 1144–1152.

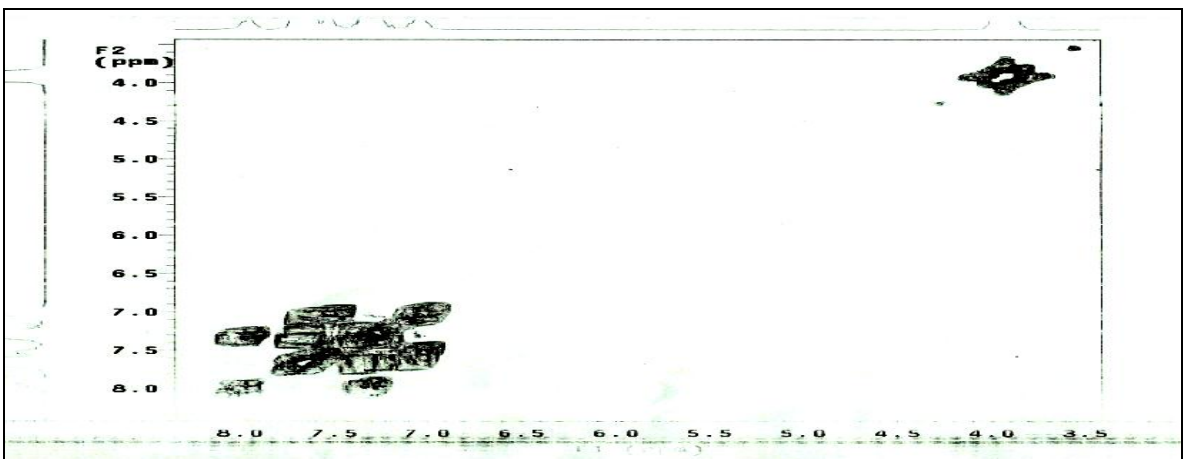
8. EKLER



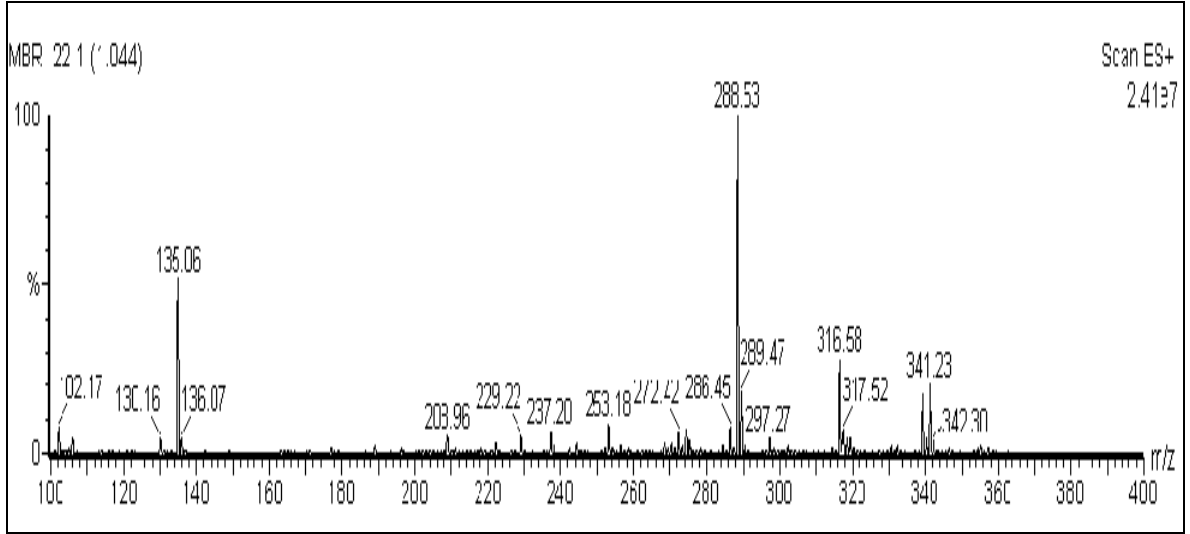
Ek Şekil 1. 1 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



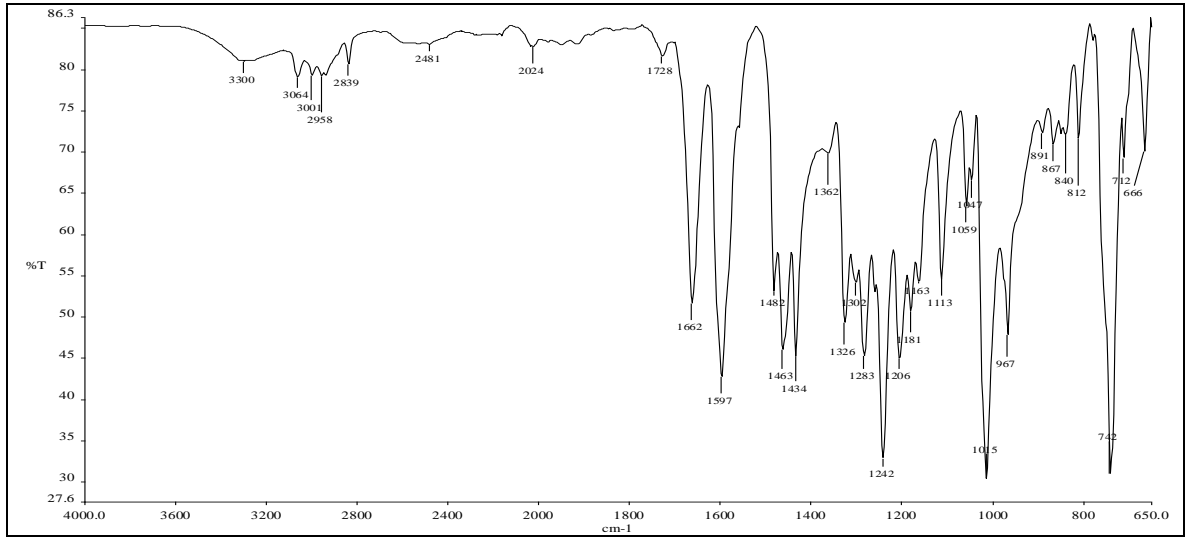
Ek Şekil 2. 1 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



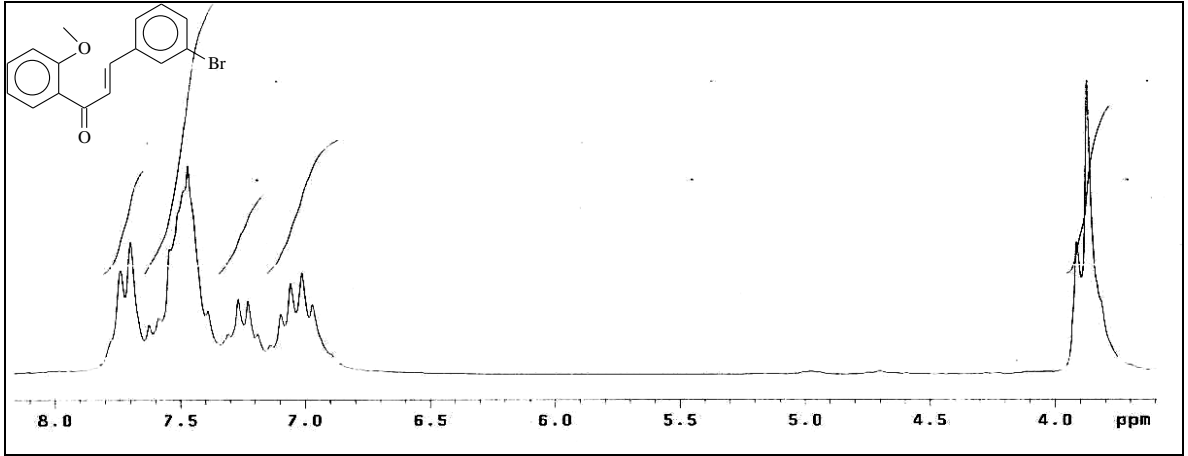
Ek Şekil 3. 1 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



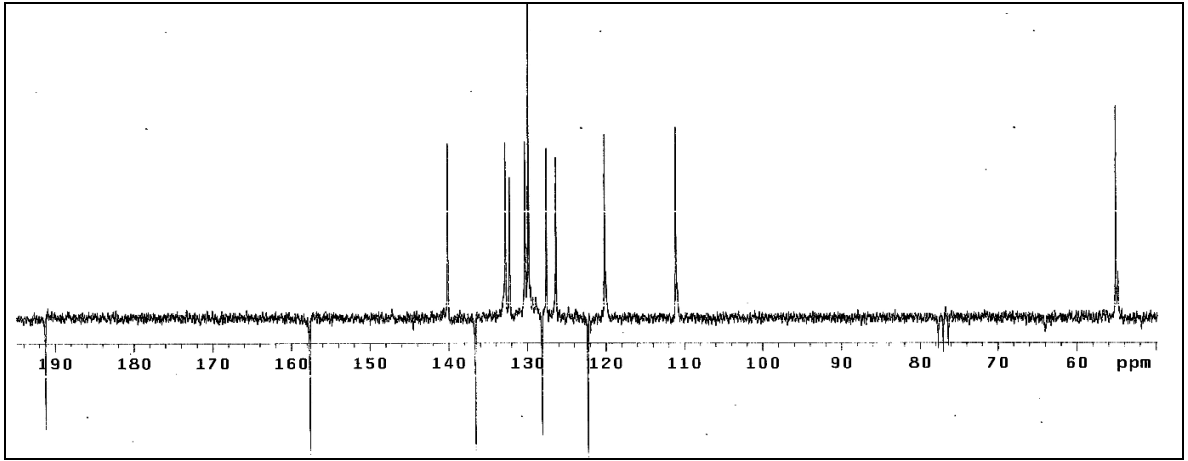
Ek Şekil 4. 1 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



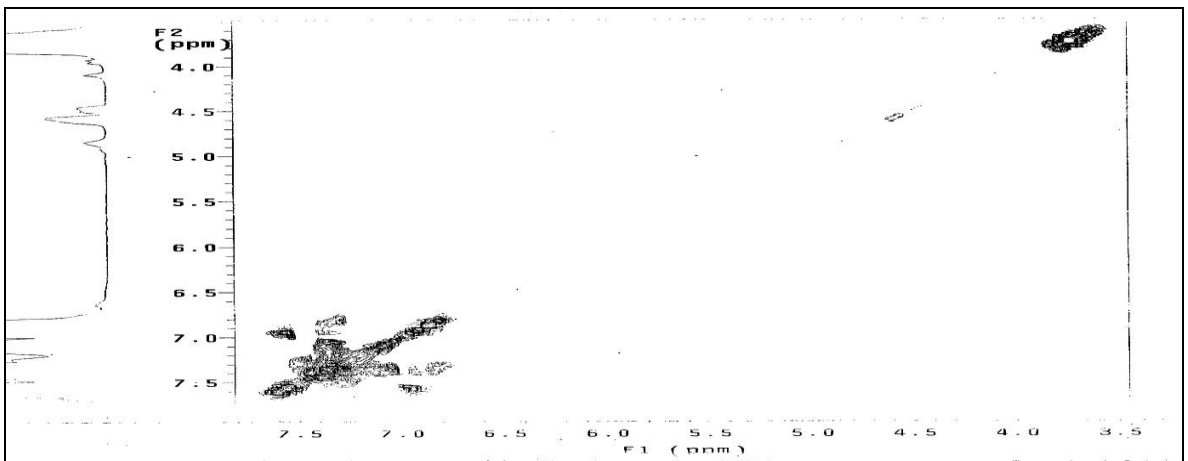
Ek Şekil 5. 1 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



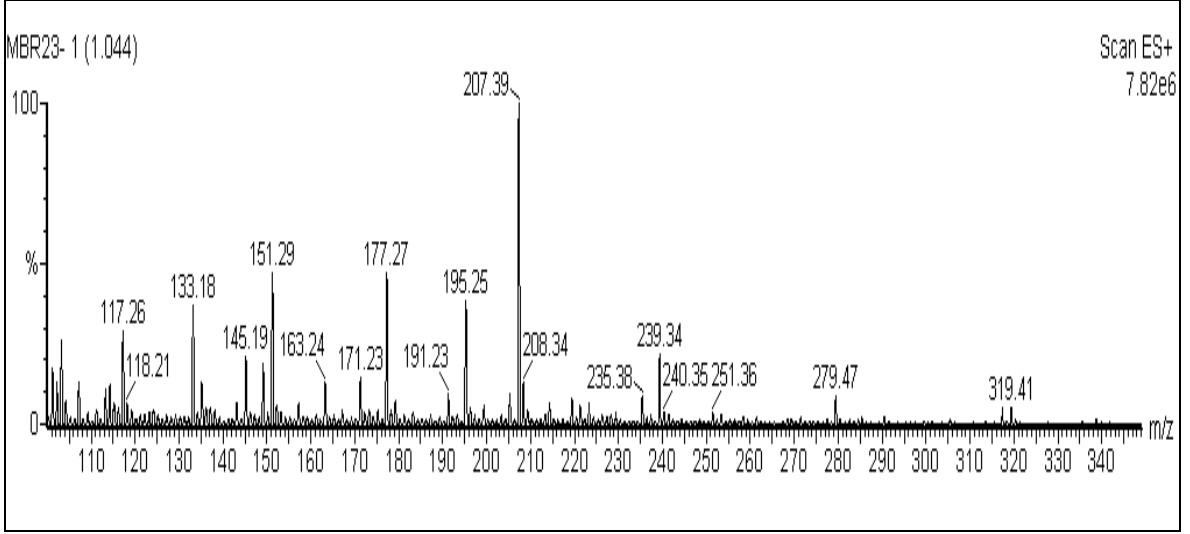
Ek Şekil 6. 2Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



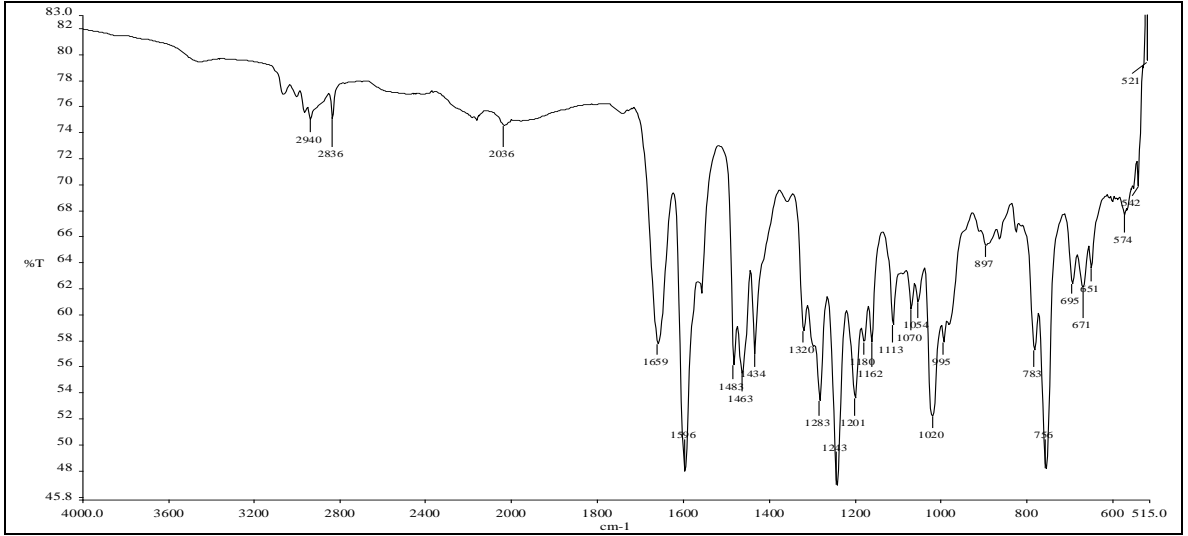
Ek Şekil 7. 2Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



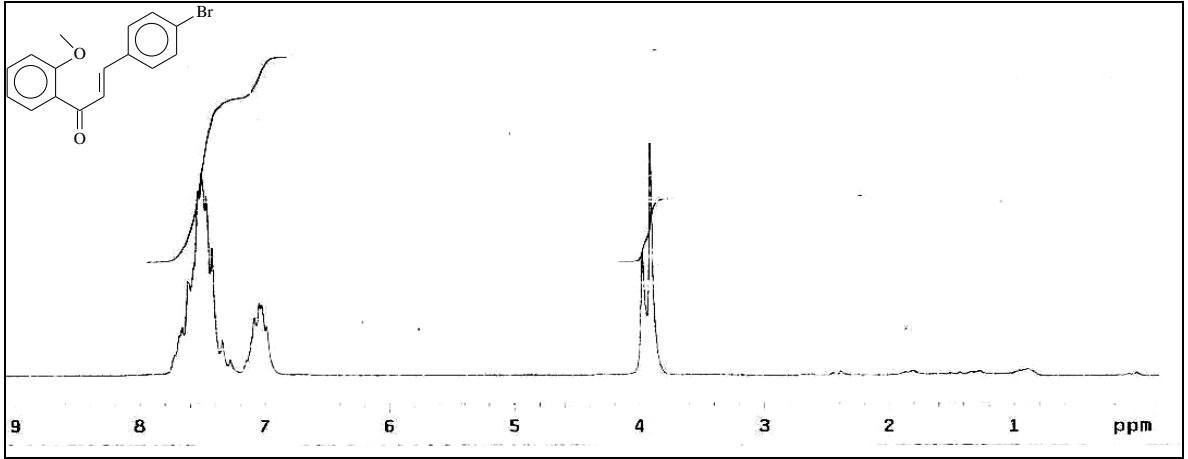
Ek Şekil 8. 2 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



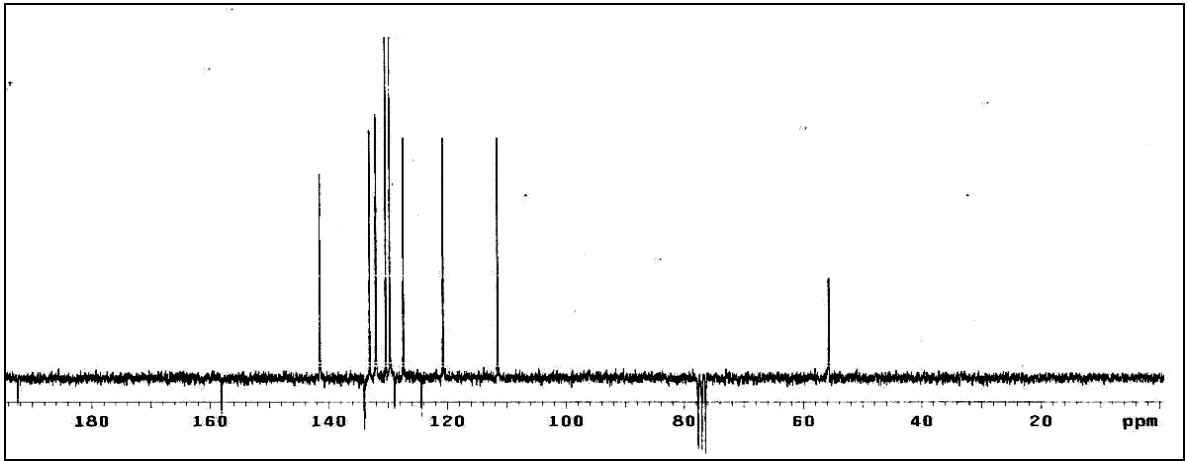
Ek Şekil 9. 2 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



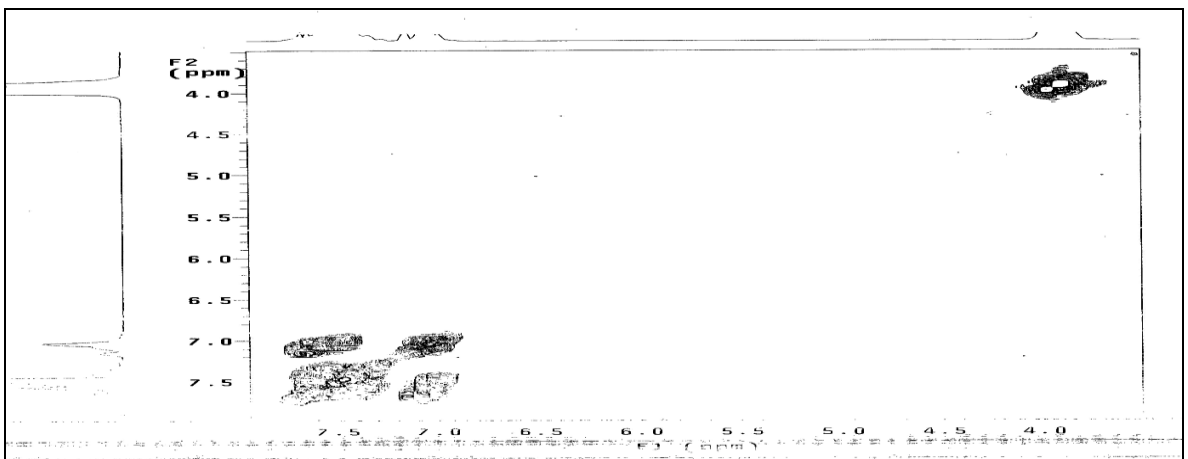
Ek Şekil 10. 2Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



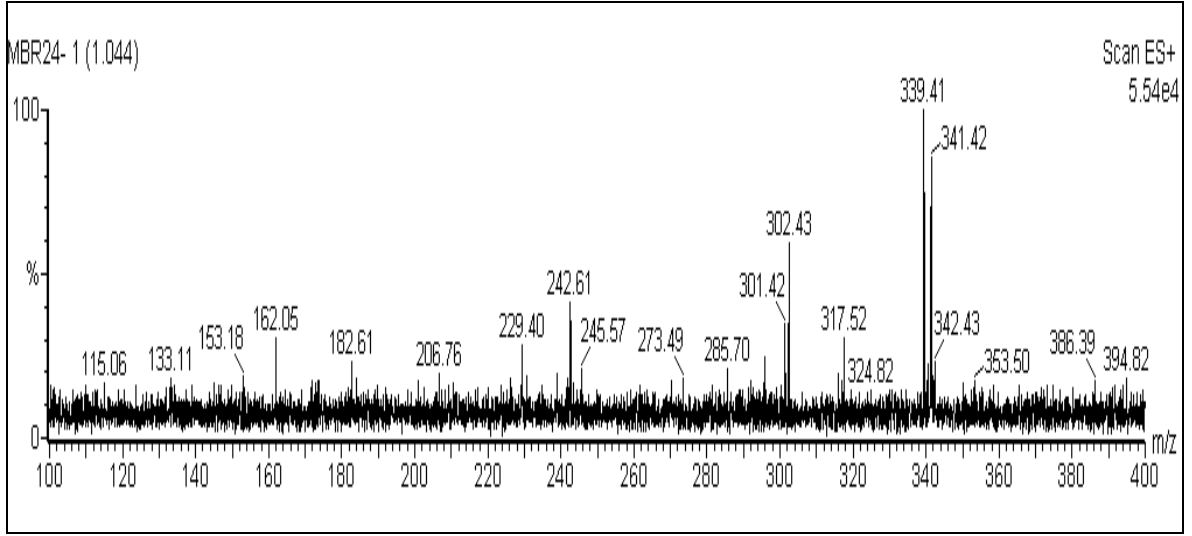
Ek Şekil 11. 3Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



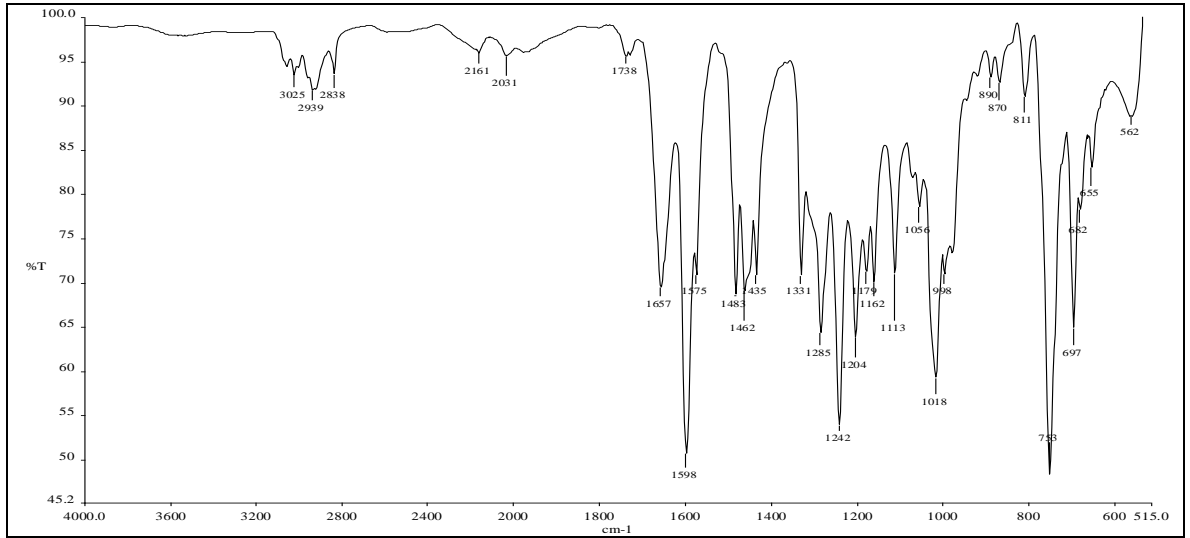
Ek Şekil 12. 3 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



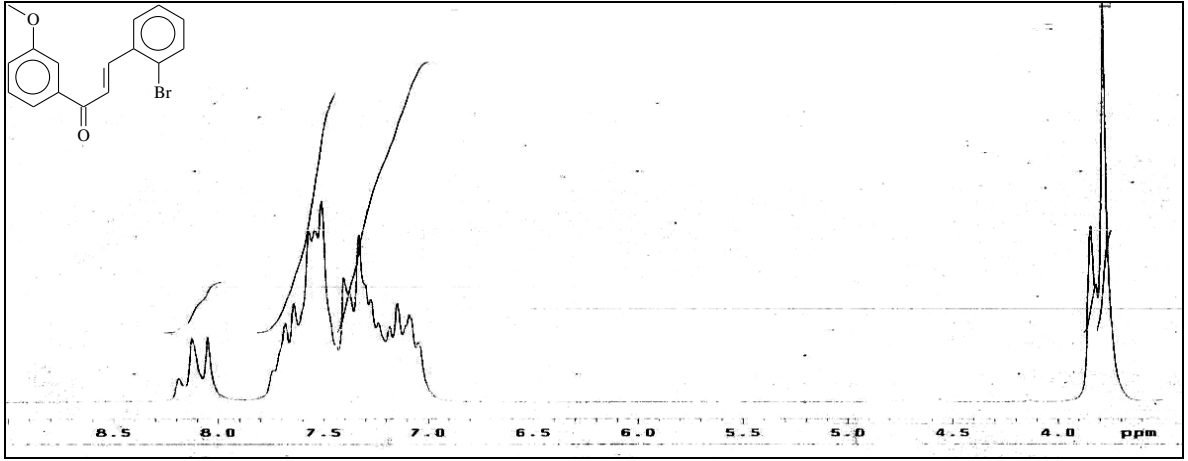
Ek Şekil 13. 3 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



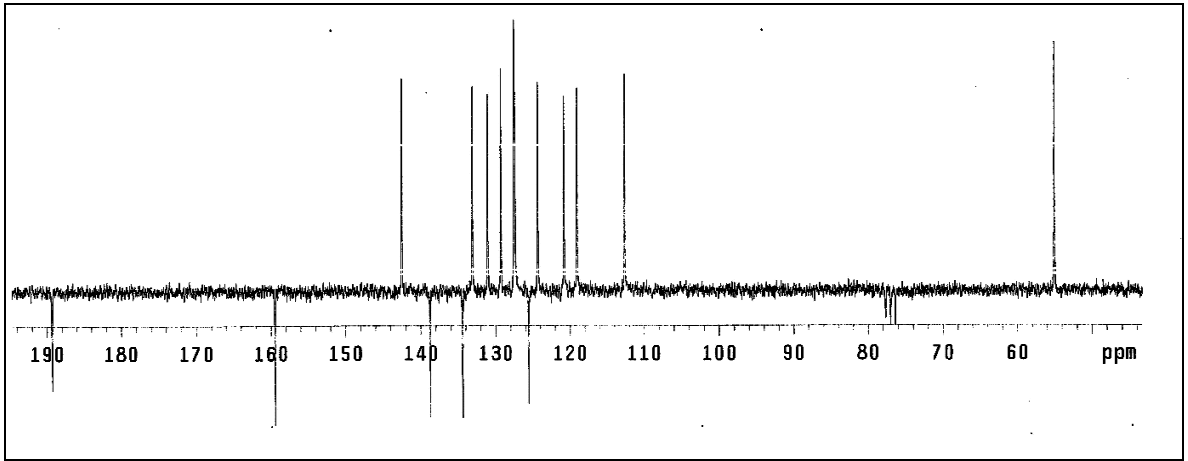
Ek Şekil 14. 3 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



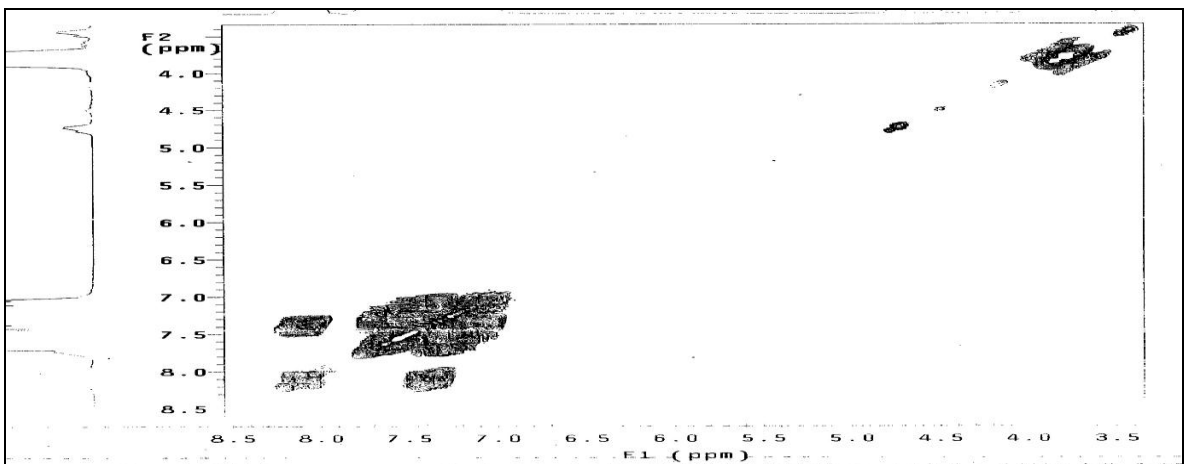
Ek Şekil 15. 3 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



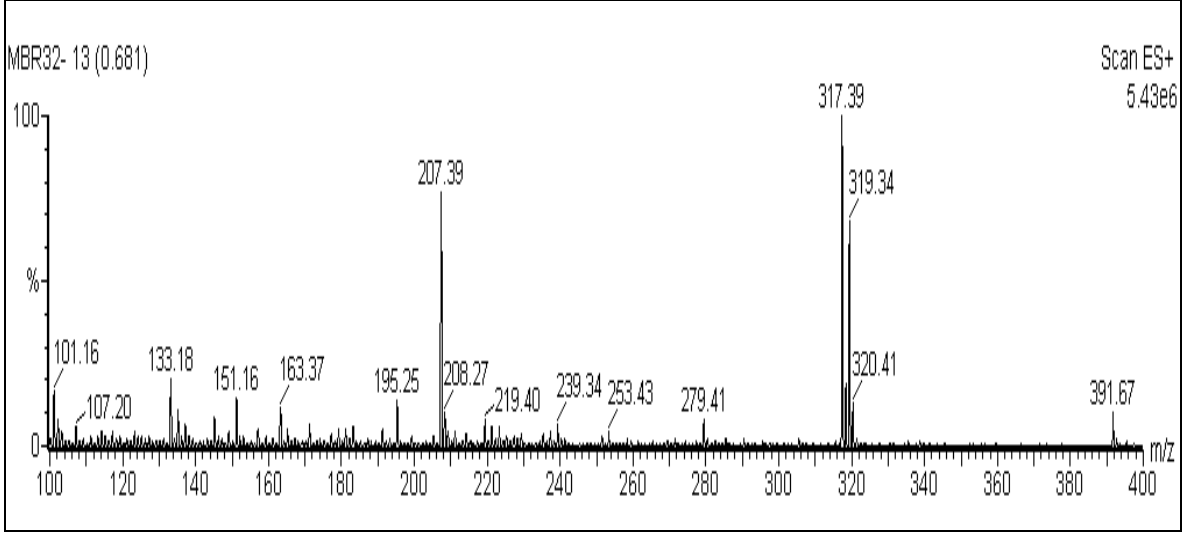
Ek Şekil 16. 4 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



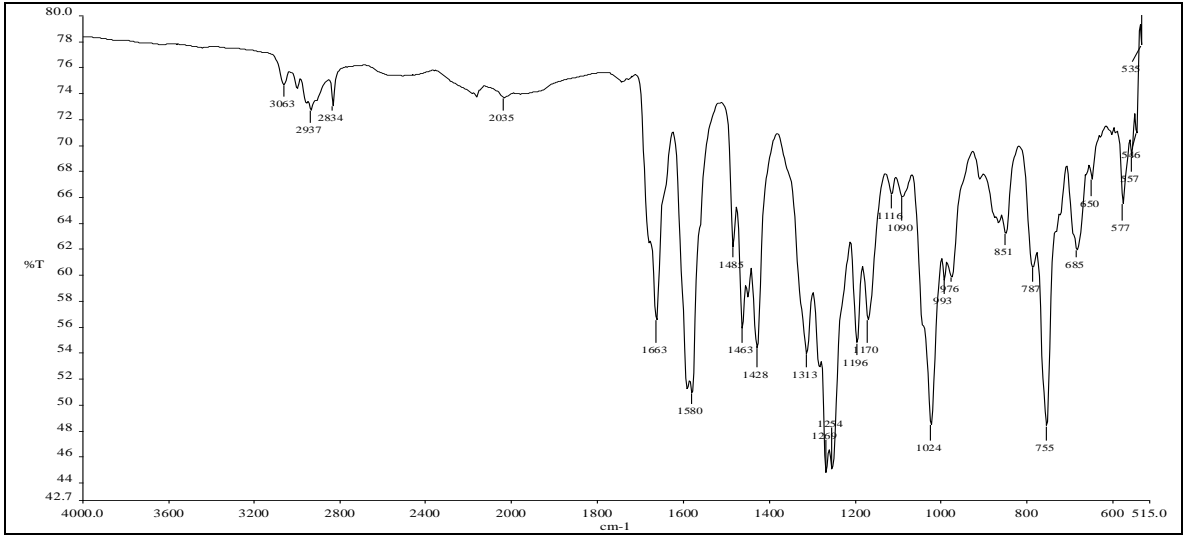
Ek Şekil 17. 4 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



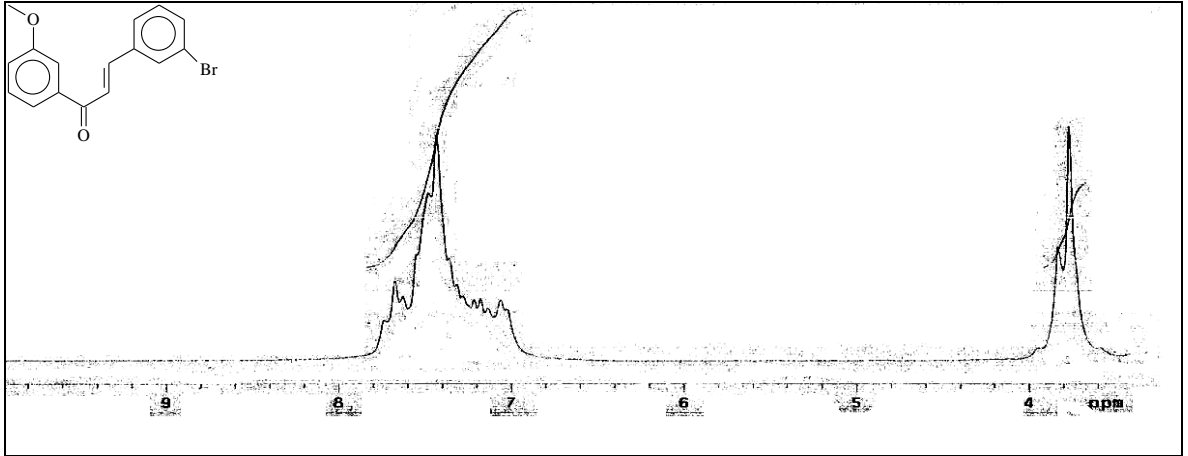
Ek Şekil 18. 4 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



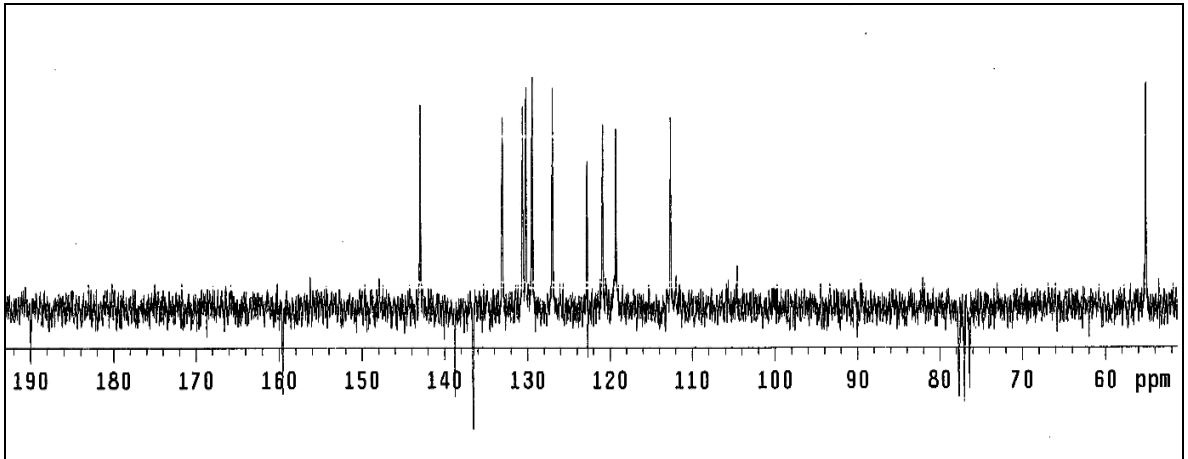
Ek Şekil 19. 4 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



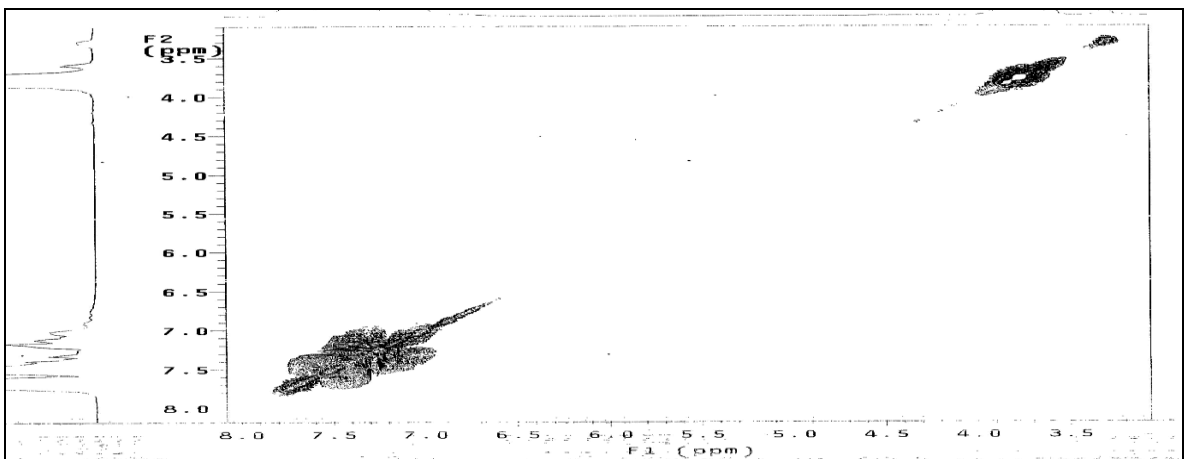
Ek Şekil 20. 4 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



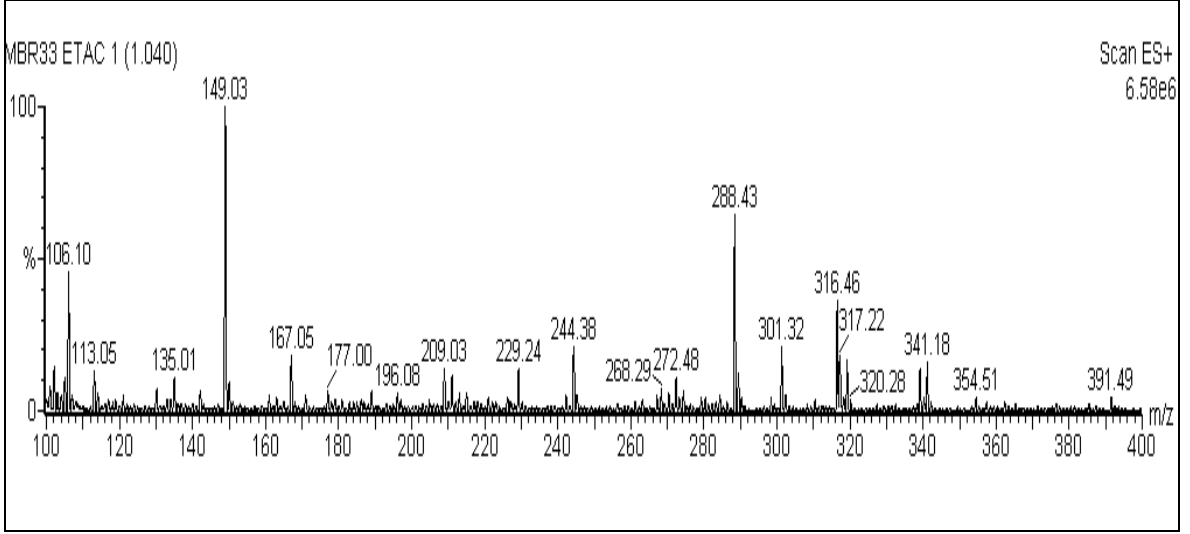
Ek Şekil 21. 5 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



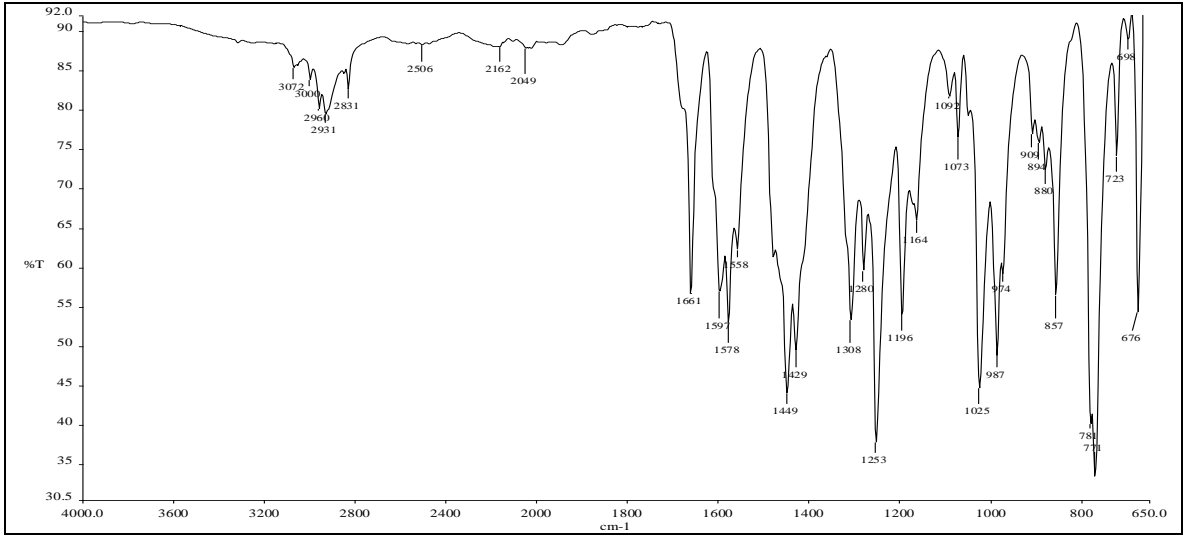
Ek Şekil 22. 5 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



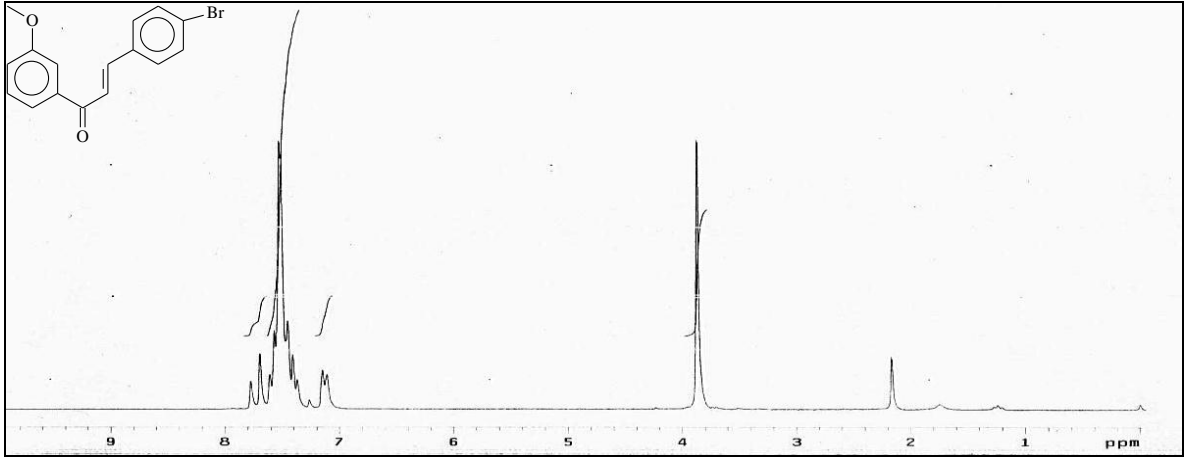
Ek Şekil 23. 5 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



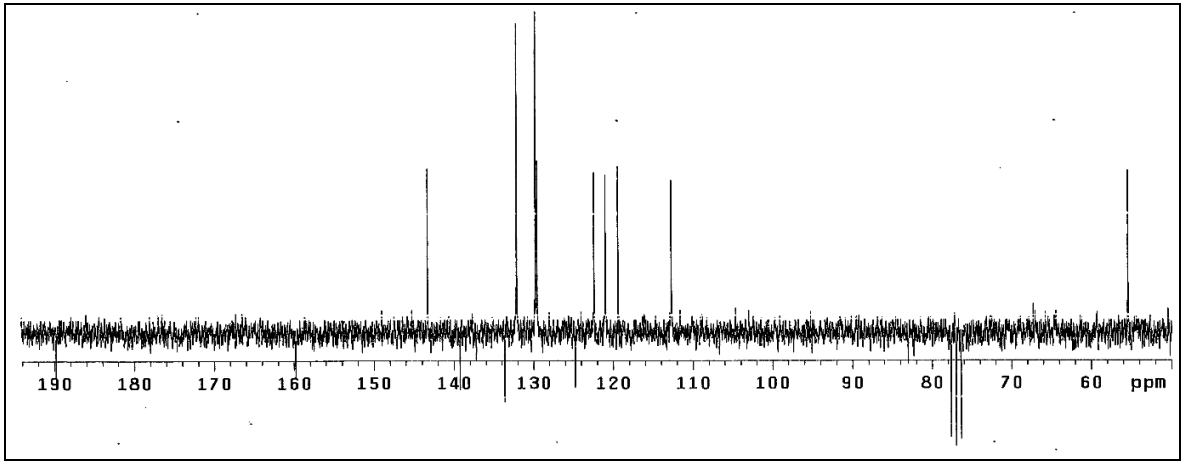
Ek Şekil 24. 5 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



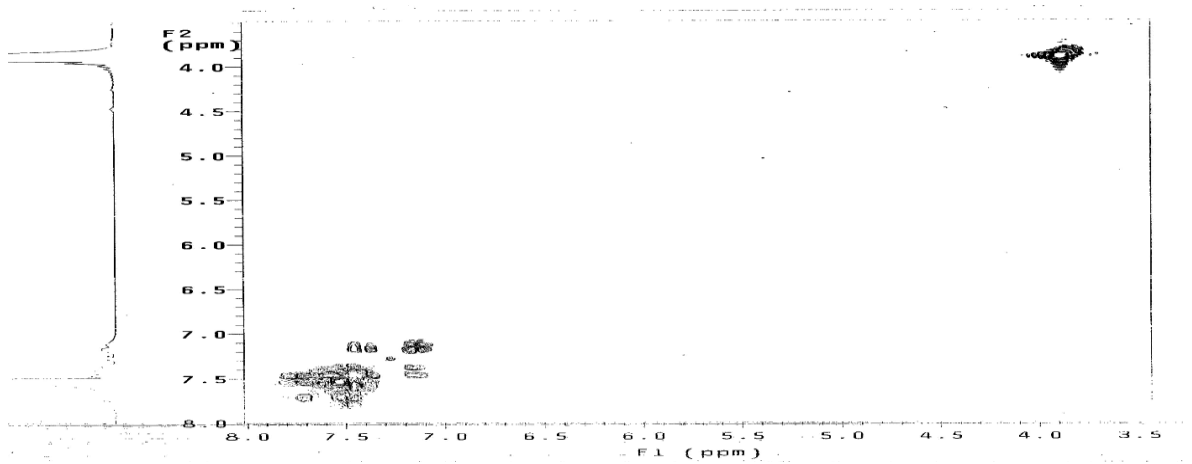
Ek Şekil 25. 5 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



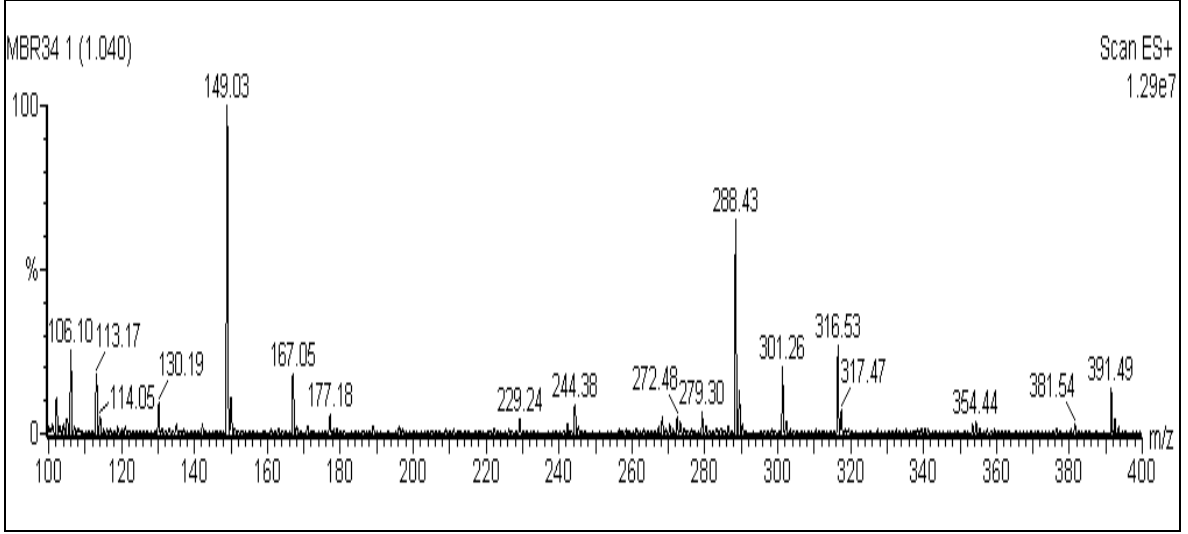
Ek Şekil 26. 6Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



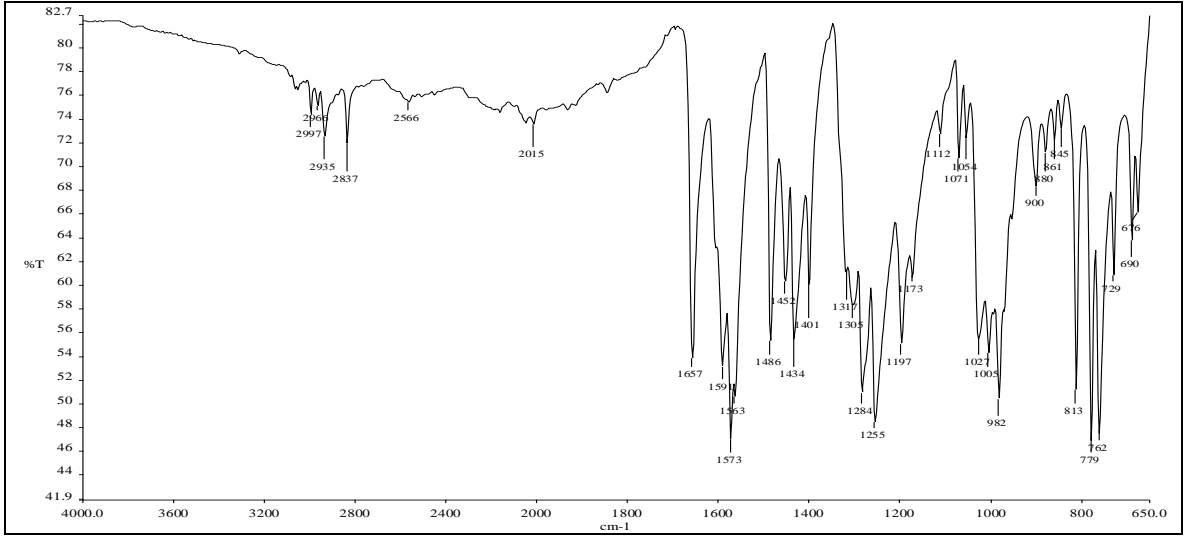
Ek Şekil 27. 6 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



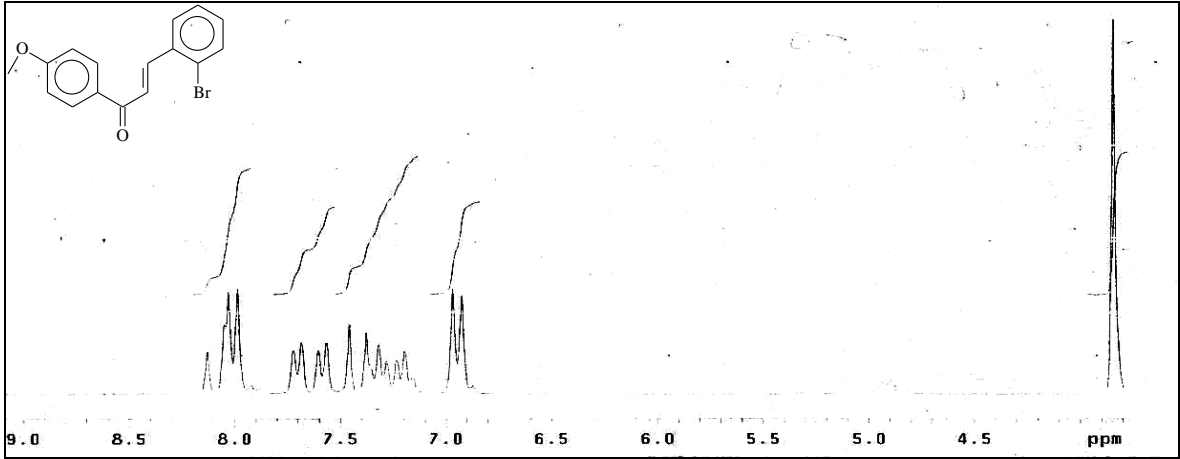
Ek Şekil 28. 6Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



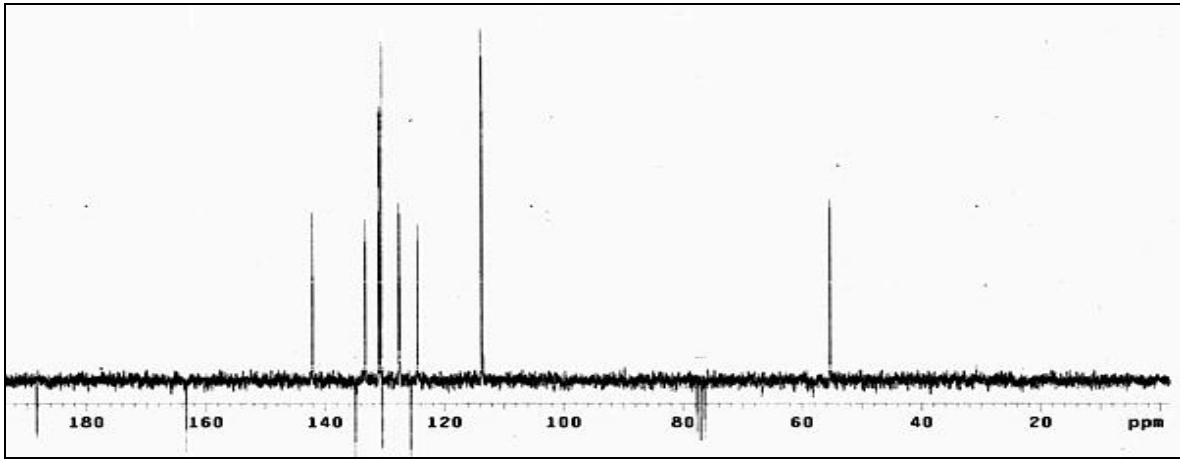
Ek Şekil 29. 6 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



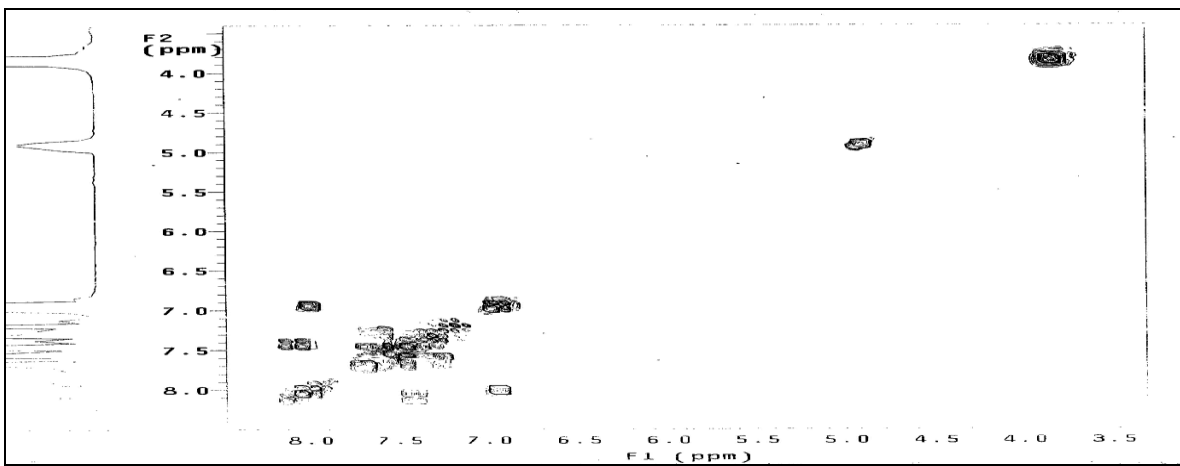
Ek Şekil 30. 6 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



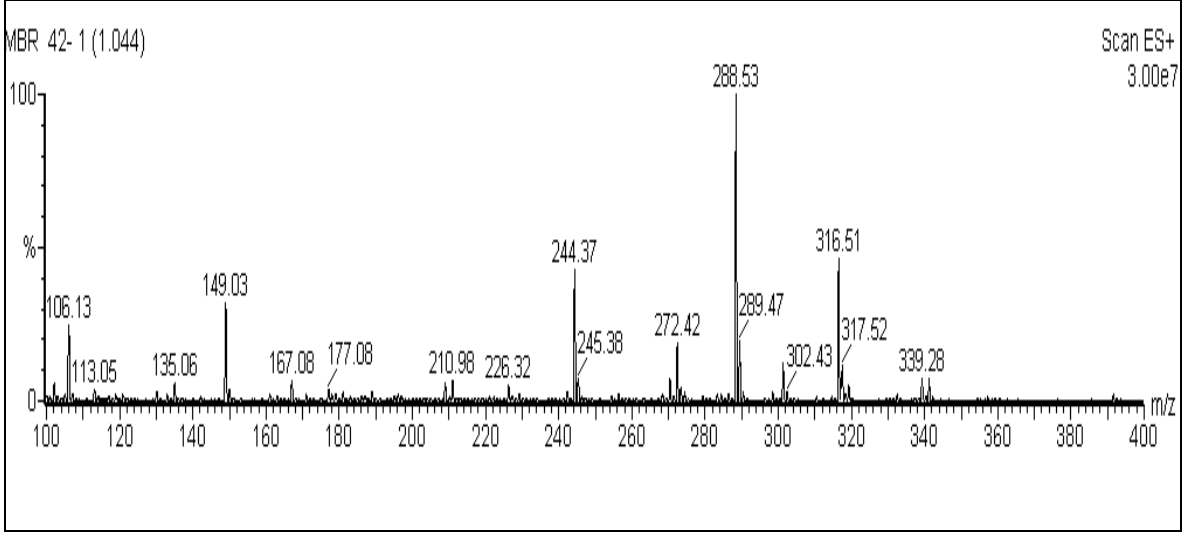
Ek Şekil 31. 7 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



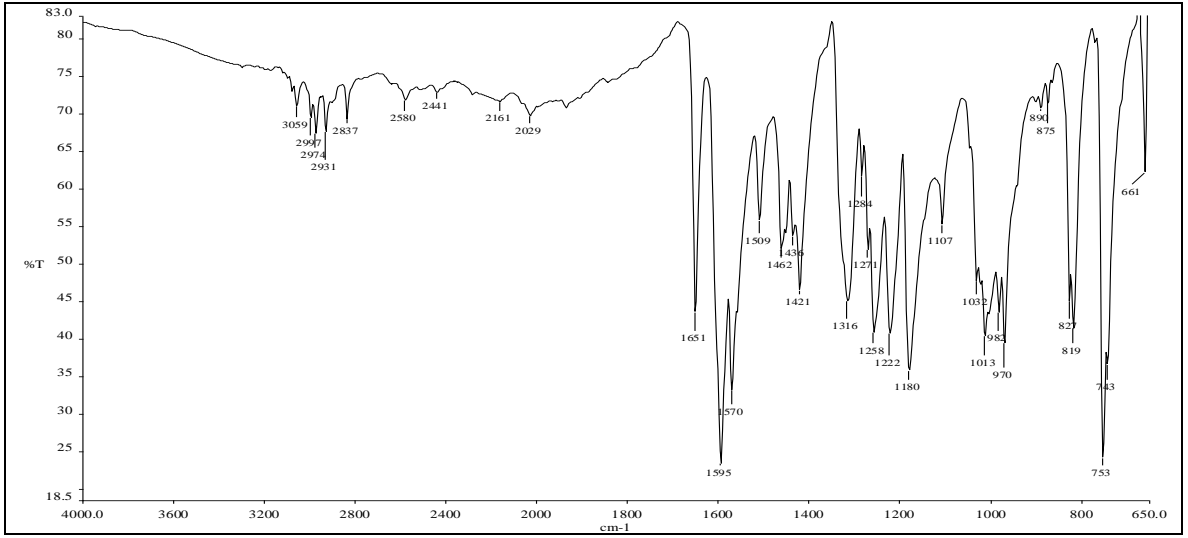
Ek Şekil 32. 7 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



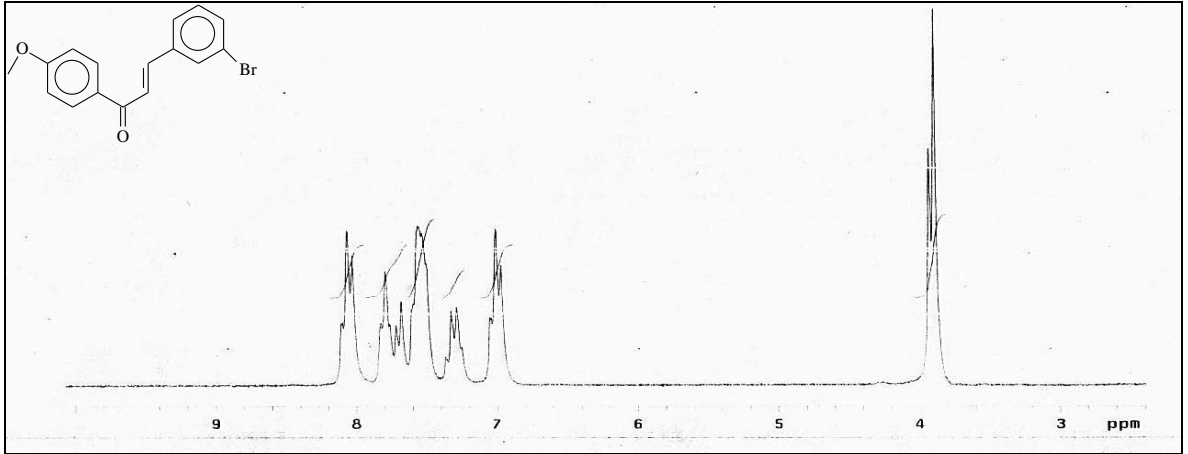
Ek Şekil 33. 7 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



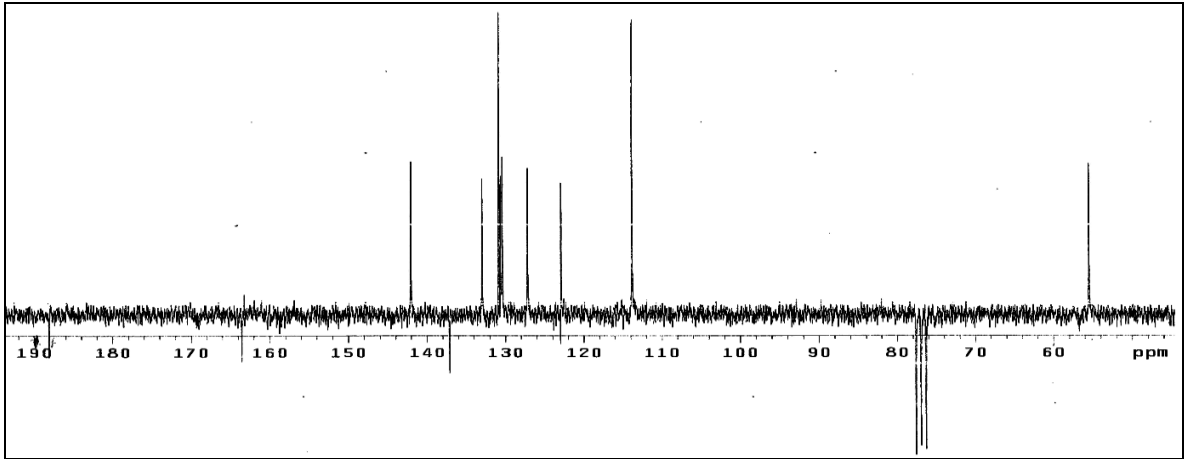
Ek Şekil 34. 7 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



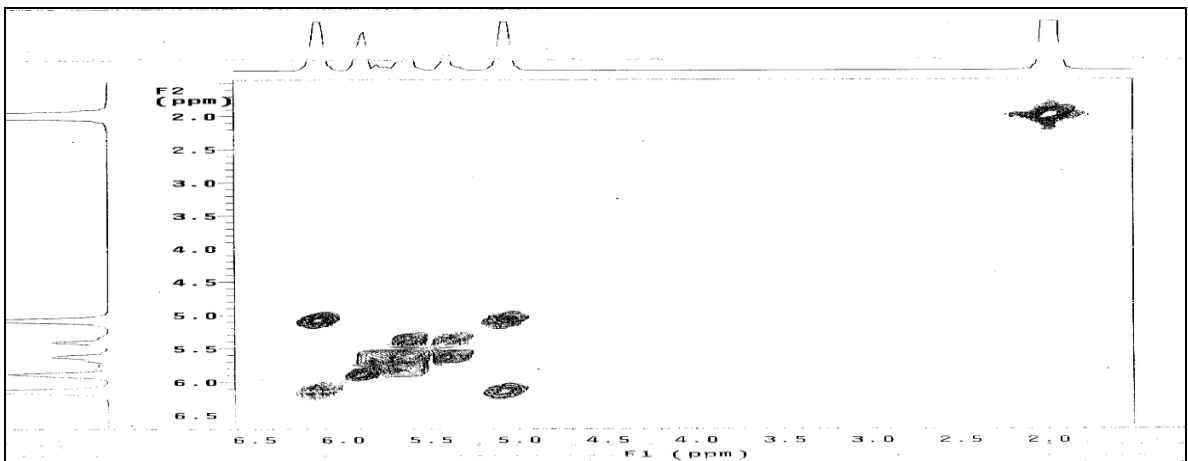
Ek Şekil 35. 7 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



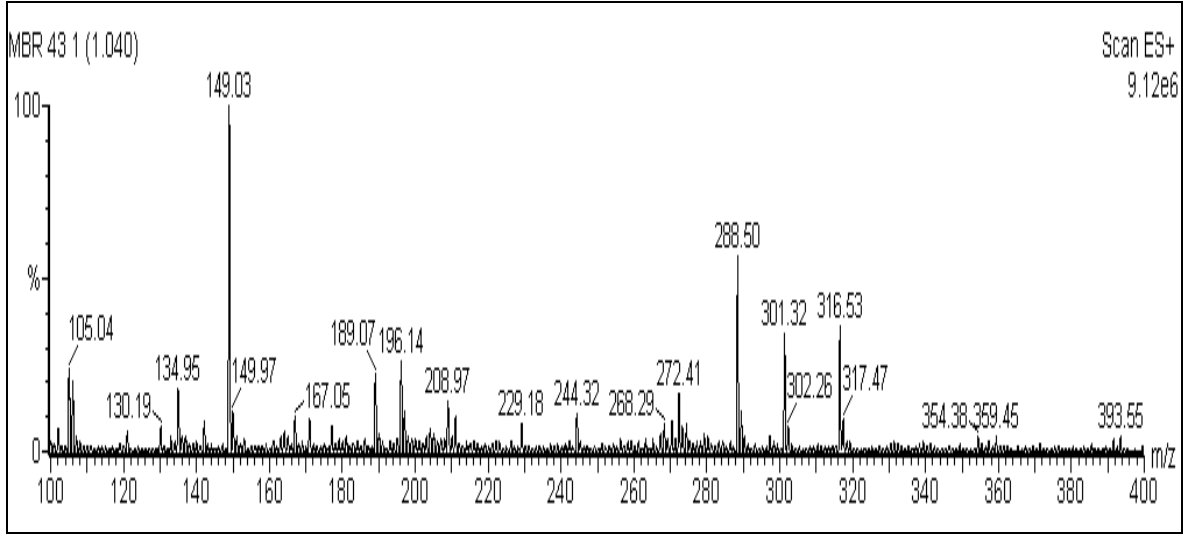
Ek Şekil 36. 8 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



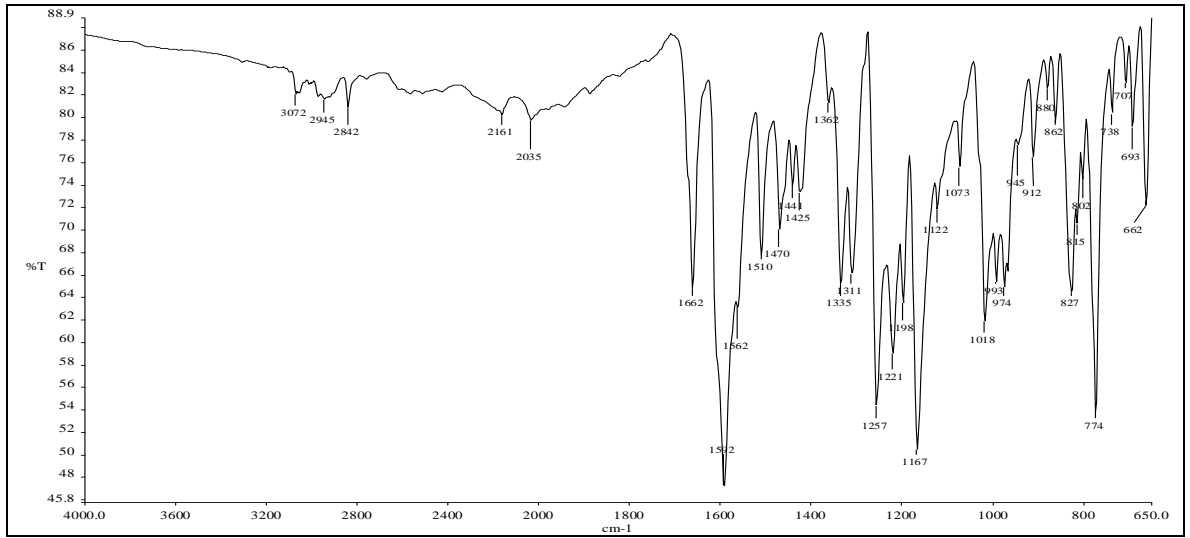
Ek Şekil 37. 8 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



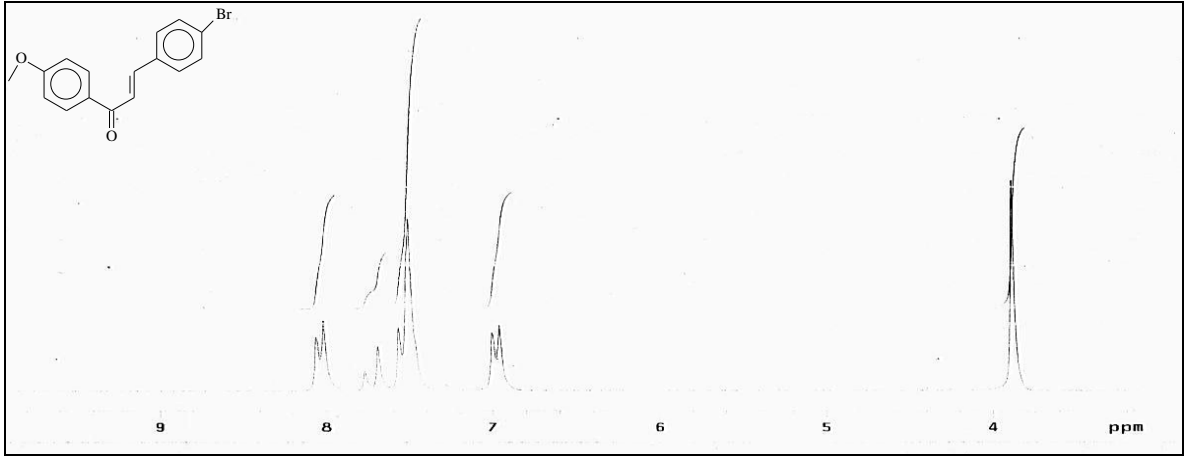
Ek Şekil 38. 8 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



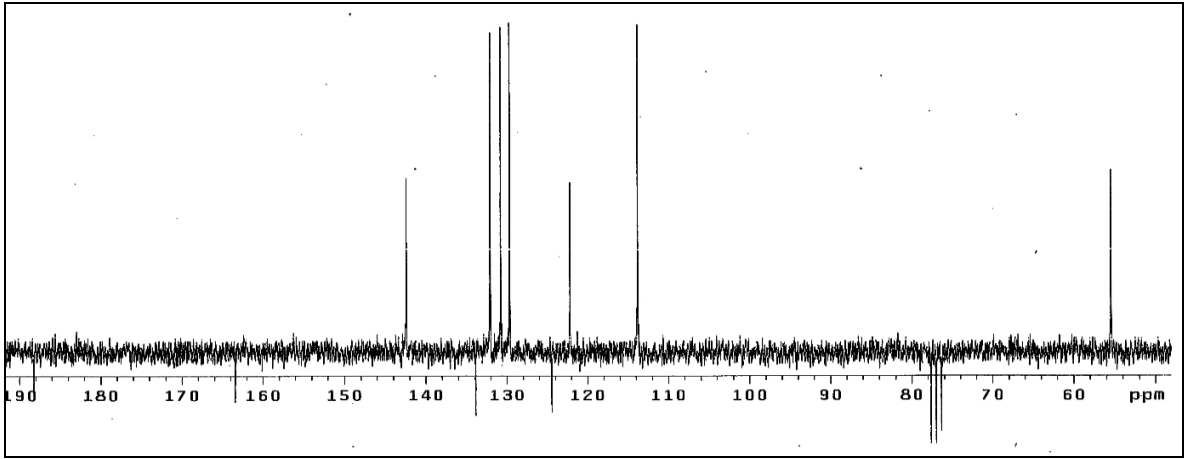
Ek Şekil 39. 8 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



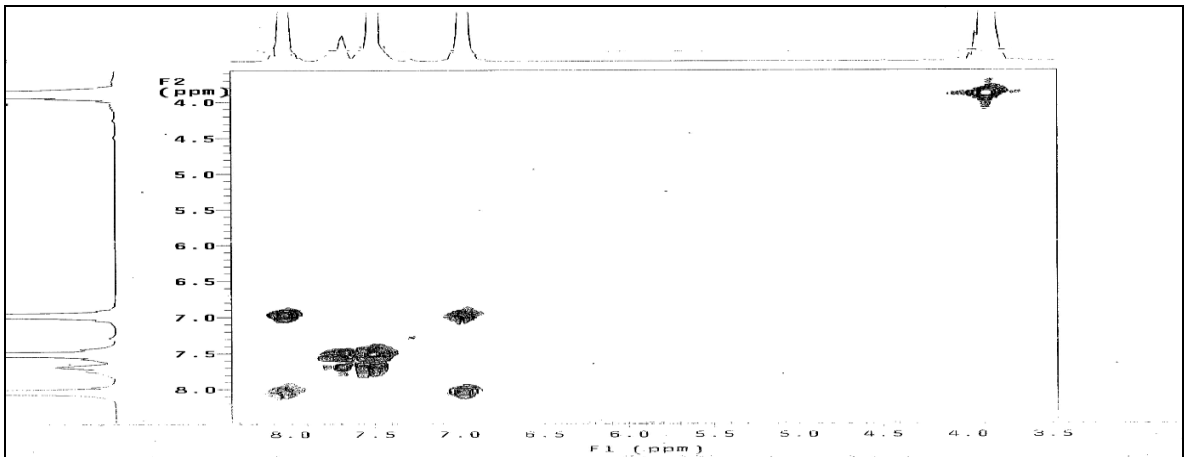
Ek Şekil 40. 8 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



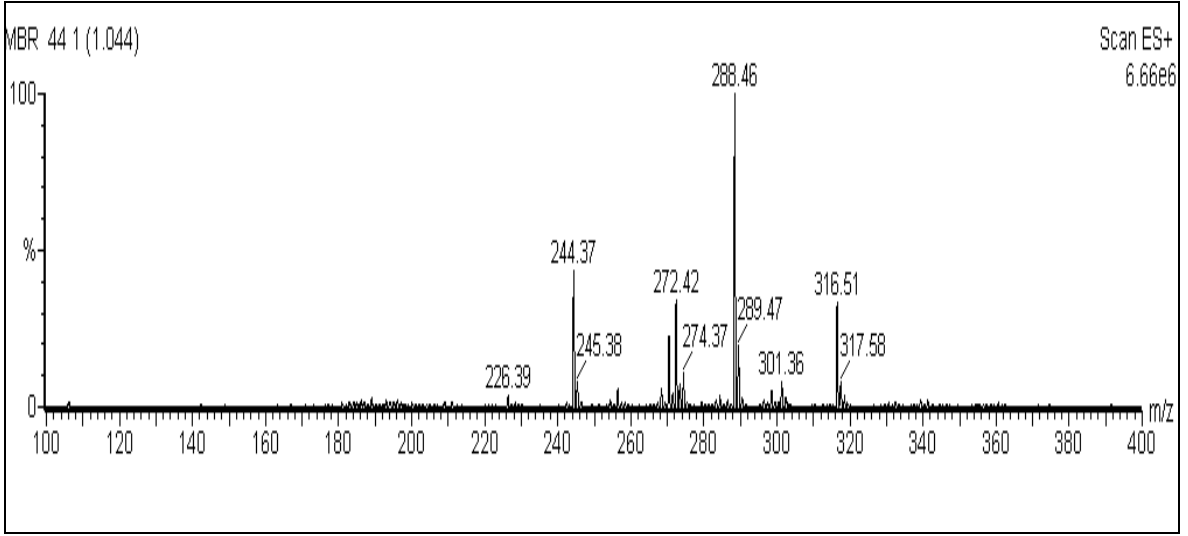
Ek Şekil 41. 9 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



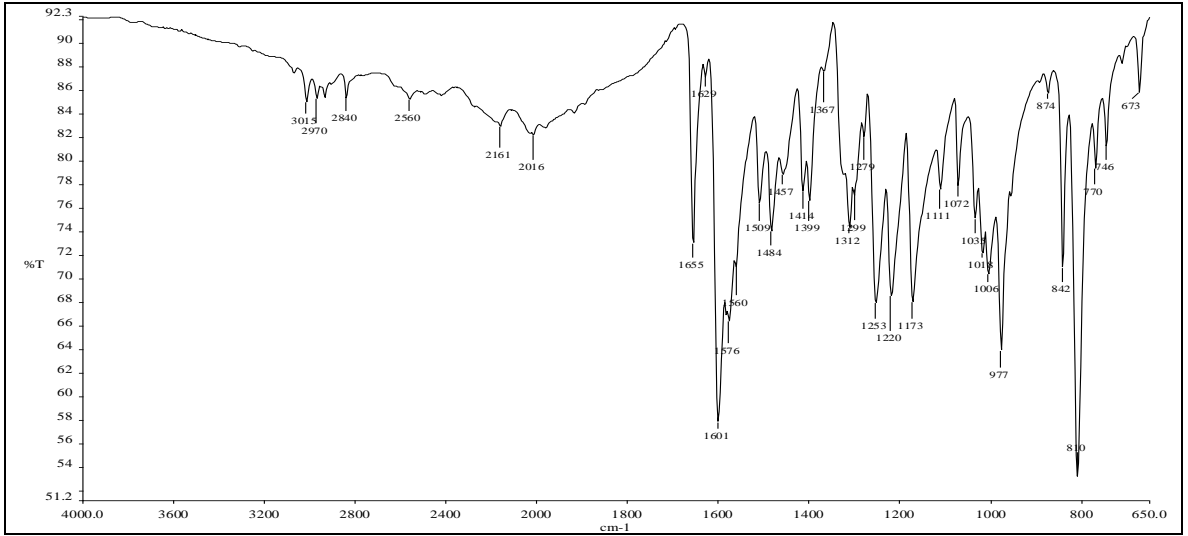
Ek Şekil 42. 9 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



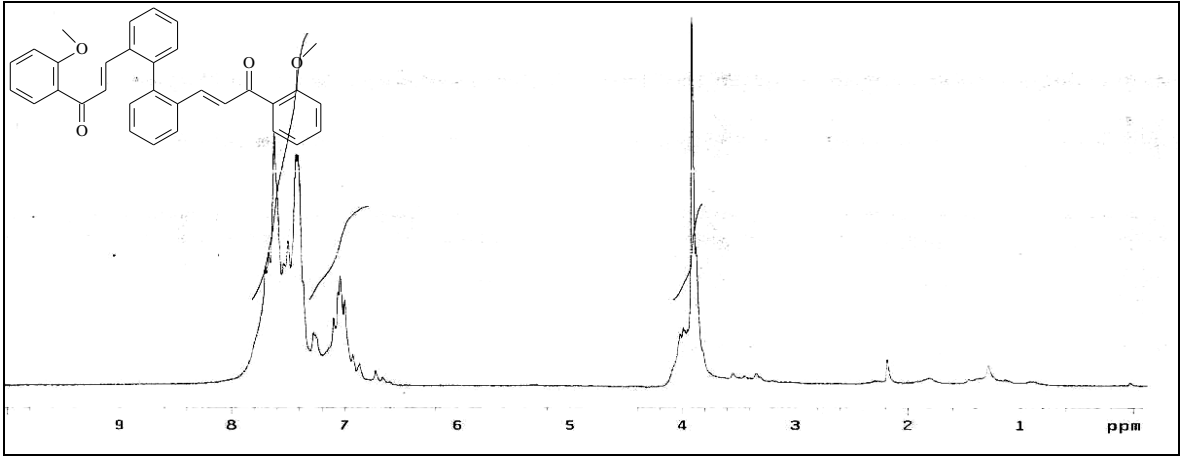
Ek Şekil 43. 9 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



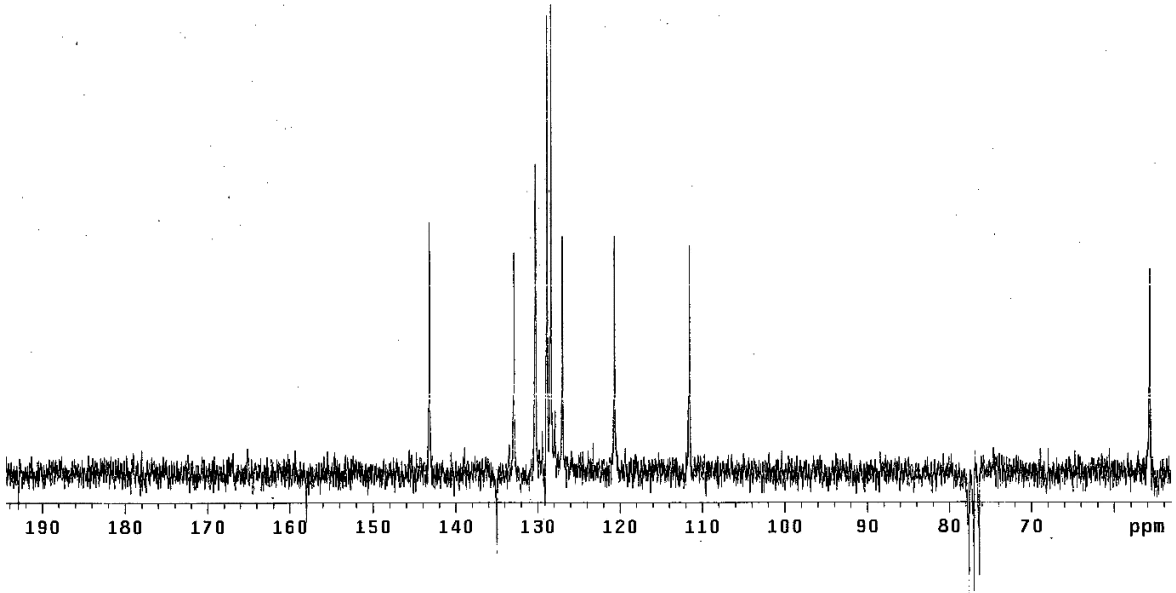
Ek Şekil 44. 9 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



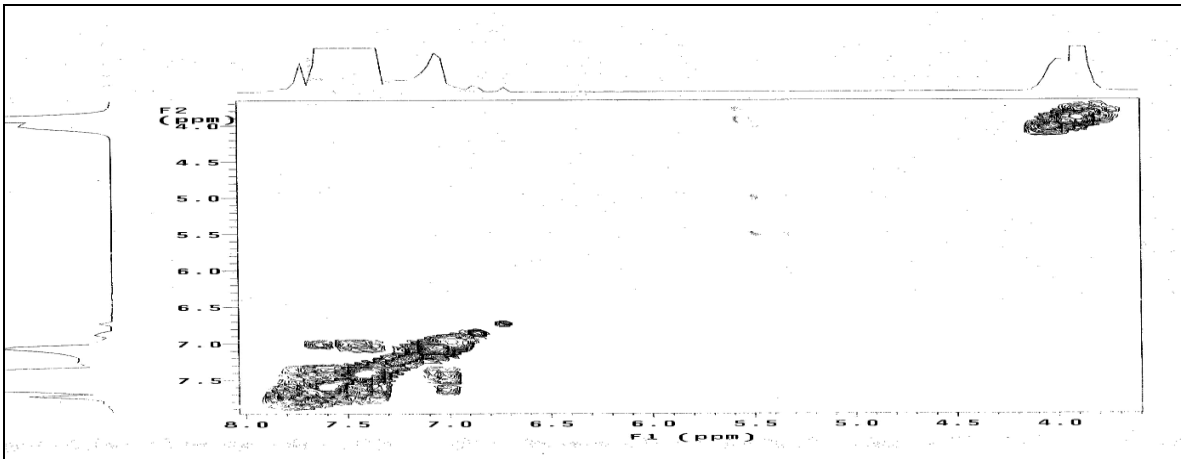
Ek Şekil 45. 9 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



Ek Şekil 46. 10 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3

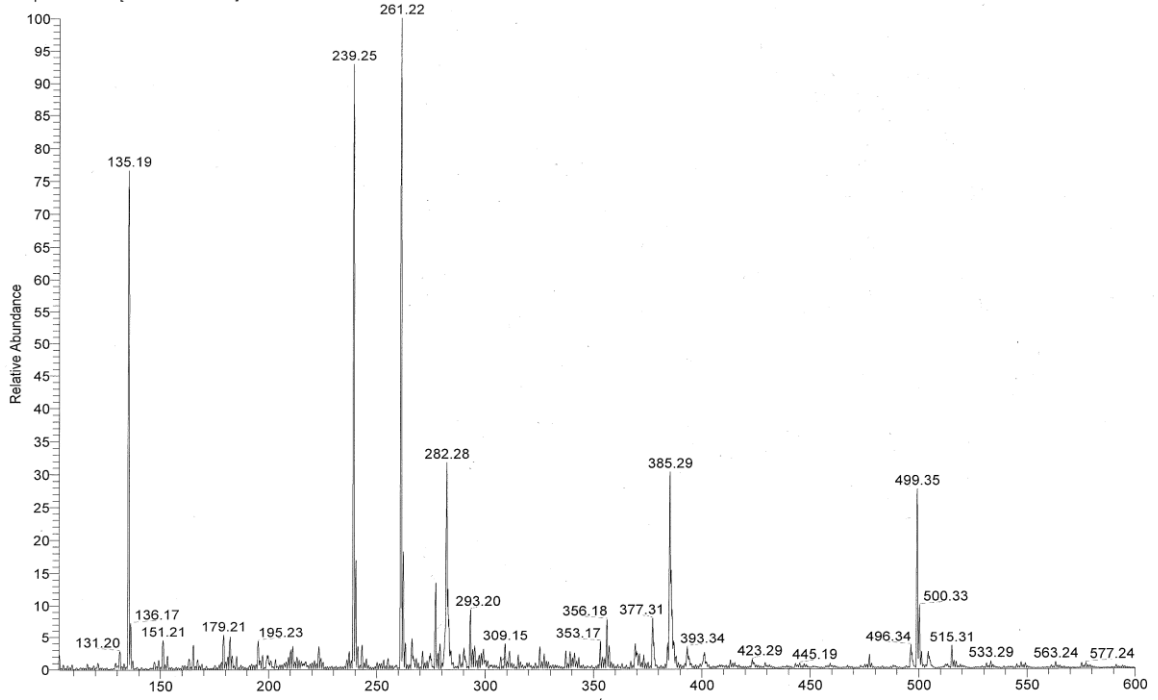


Ek Şekil 47. 10 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3

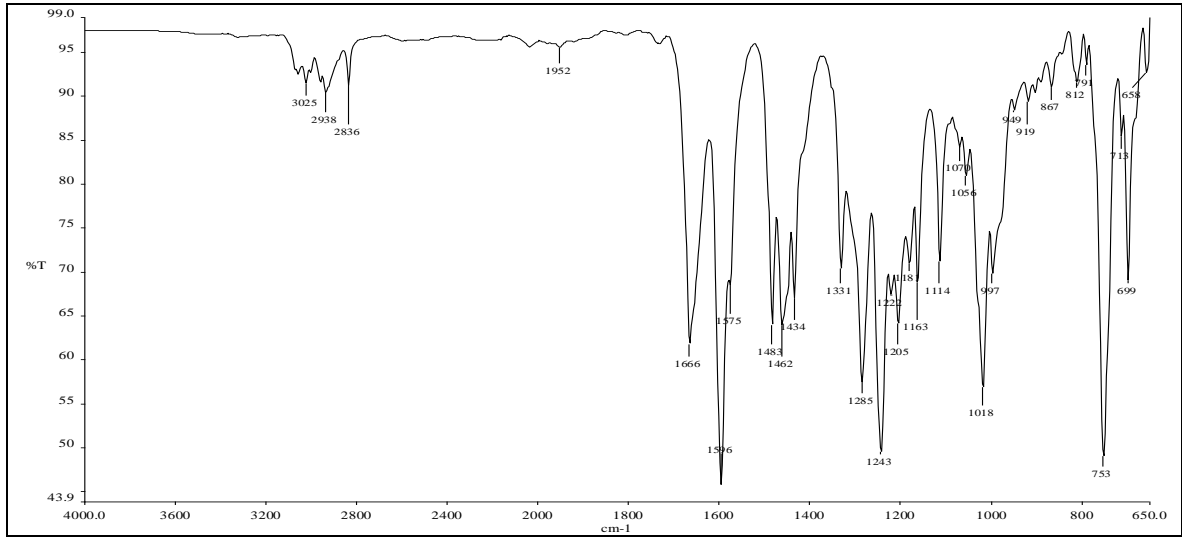


Ek Şekil 48. 10 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3 -)

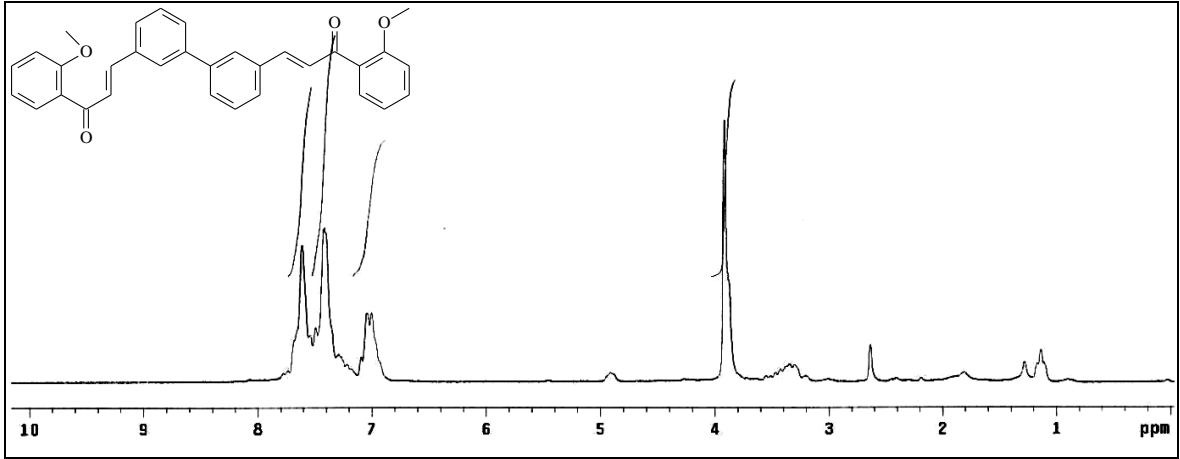
22C-TEKRAR #33-132 RT: 0.29-1.16 AV: 100 NL: 9.45E6
T: + p ESI Q1MS [103.070-600.000]



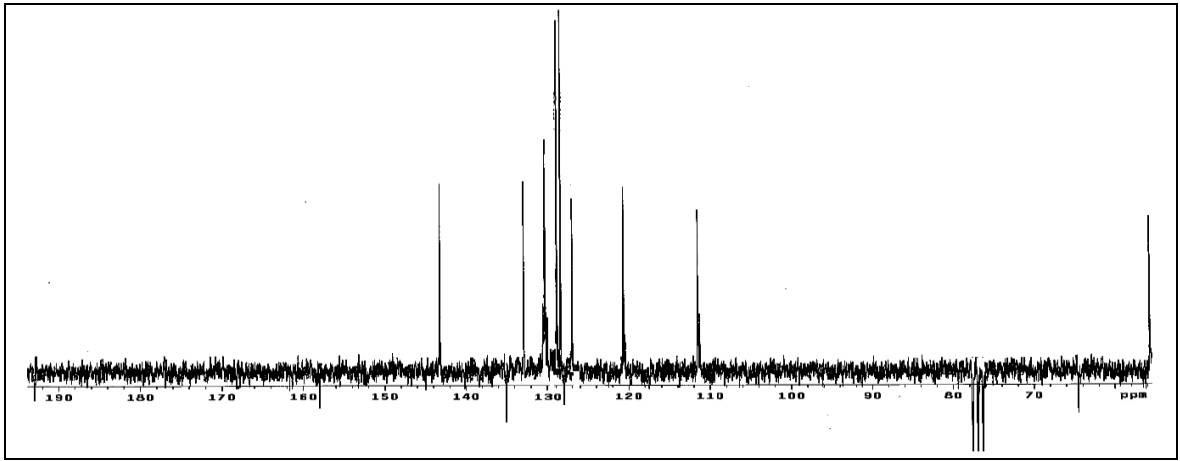
Ek Şekil 49. 10 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



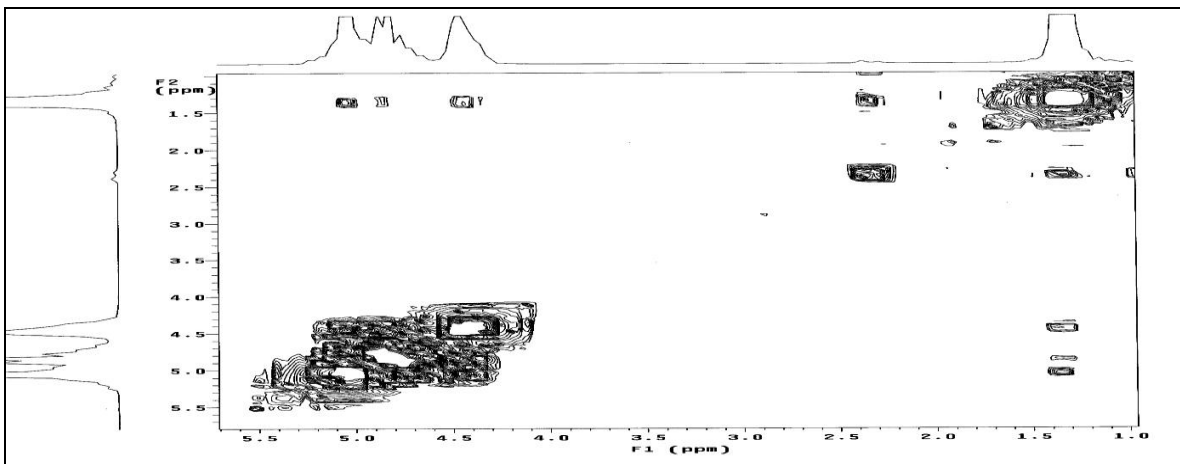
Ek Şekil 50. 10 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



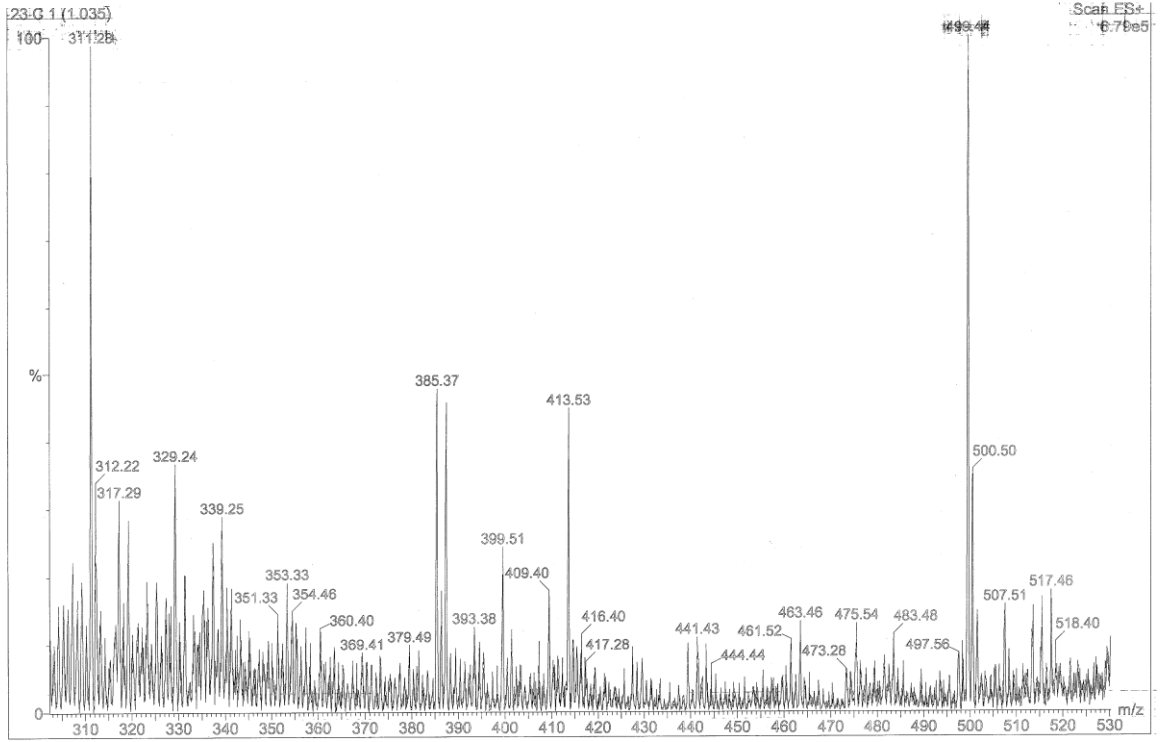
Ek Şekil 51. 11 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



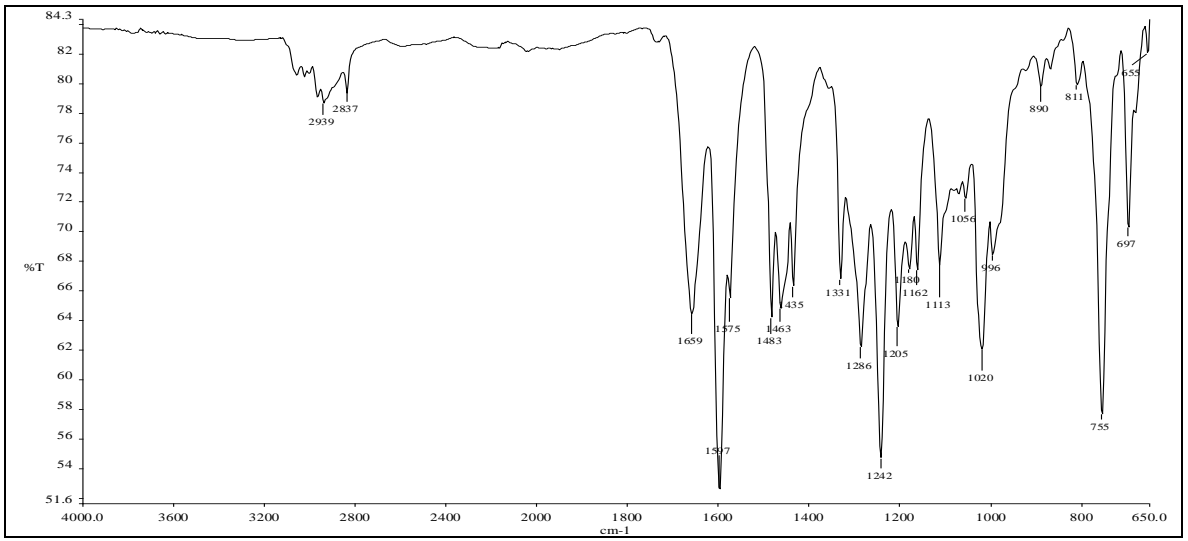
Ek Şekil 52. 11 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



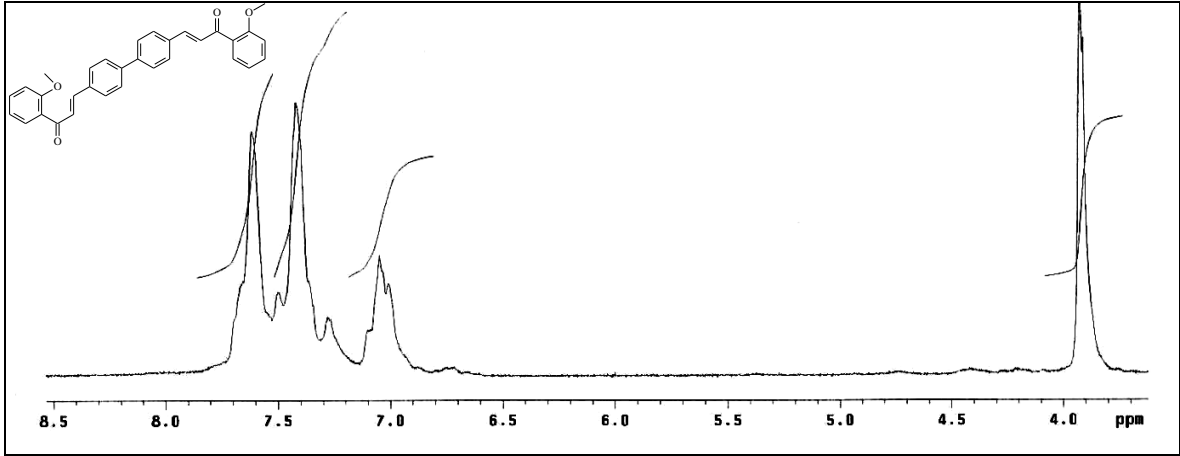
Ek Şekil 53. 11 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



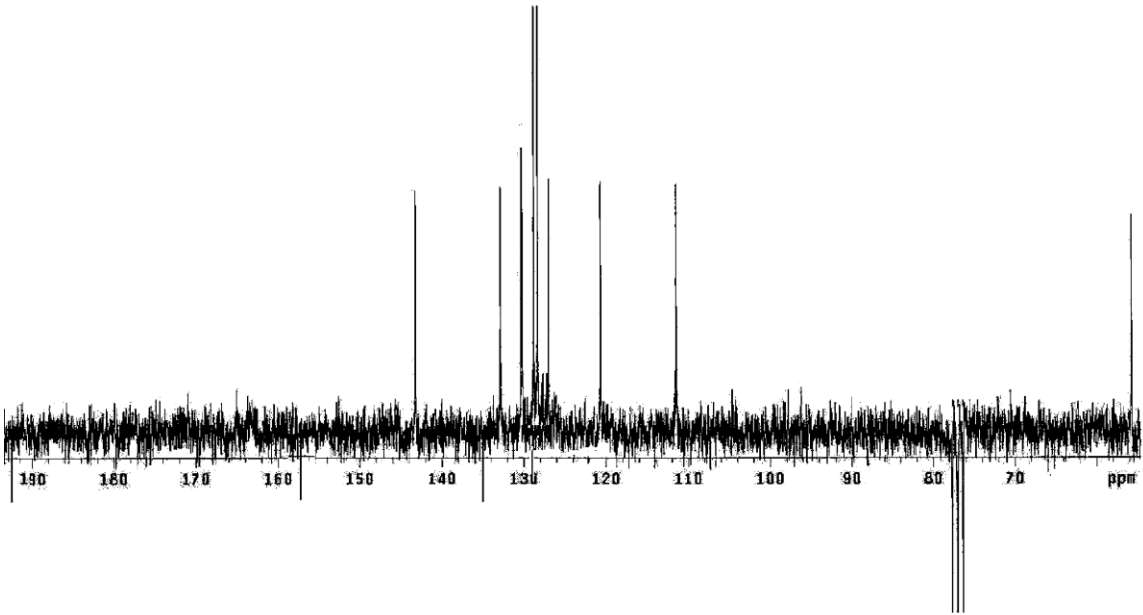
Ek Şekil 54. 11 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



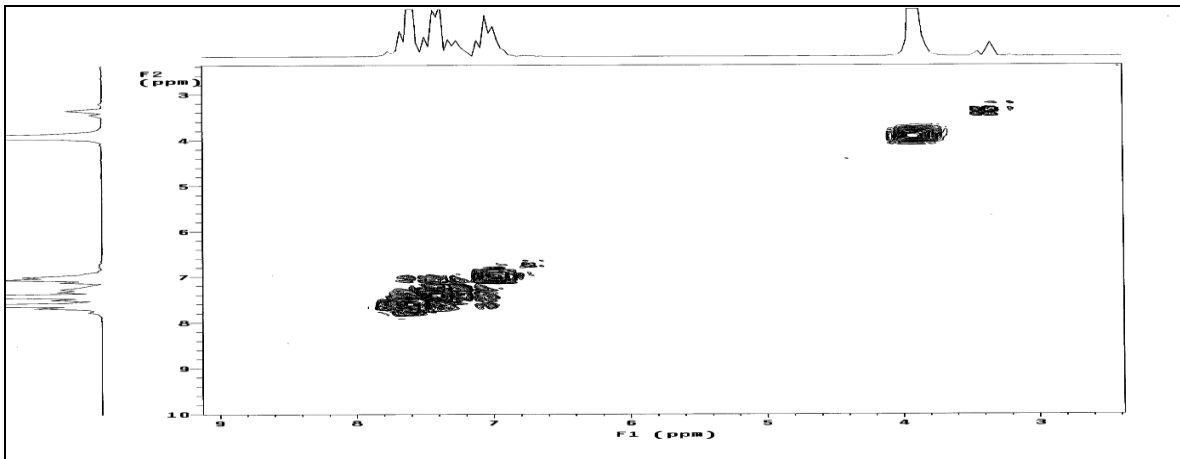
Ek Şekil 55. 11 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



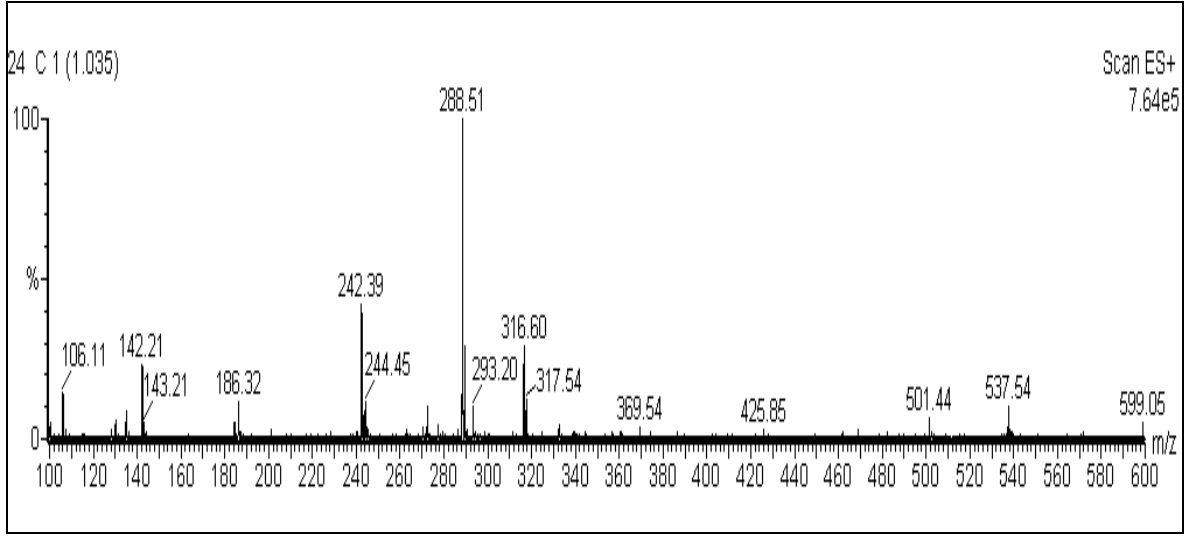
Ek Şekil 56. 12 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



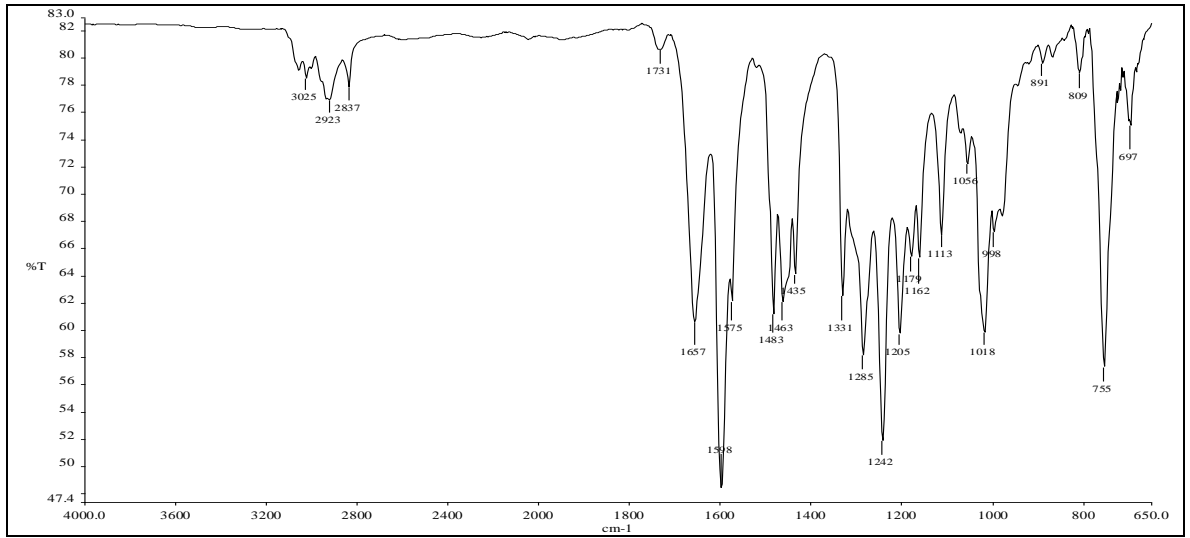
Ek Şekil 57. 12 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



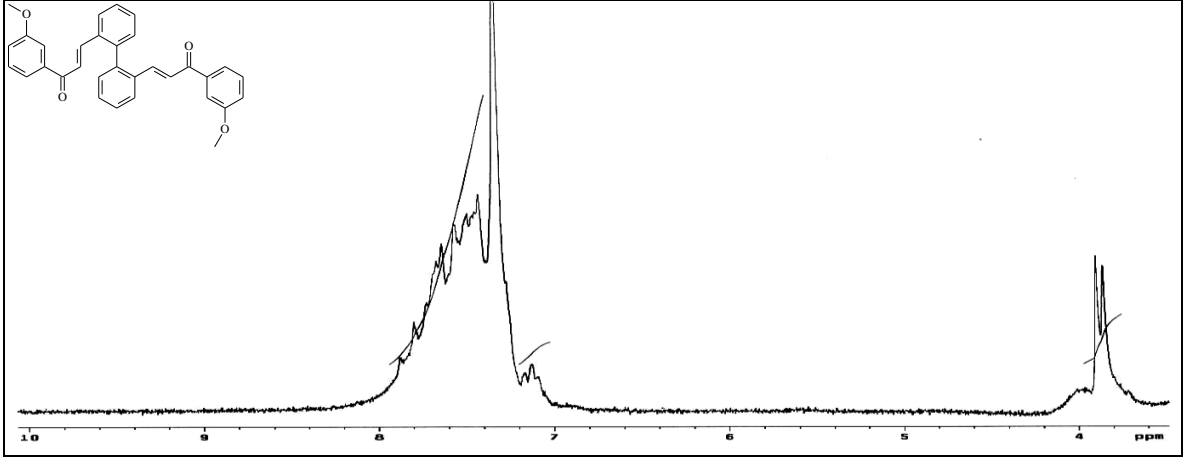
Ek Şekil 58. 12 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



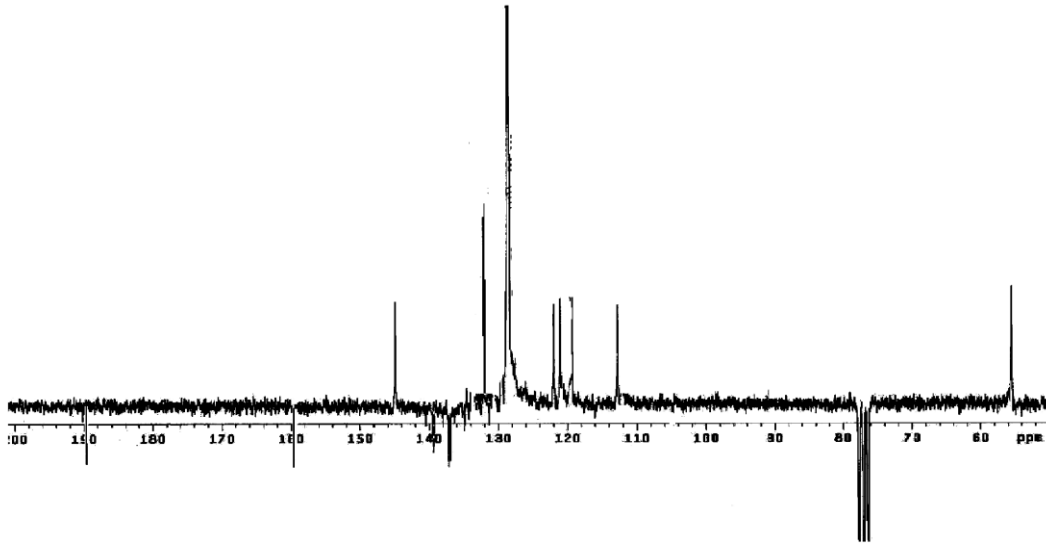
Ek Şekil 59. 12 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



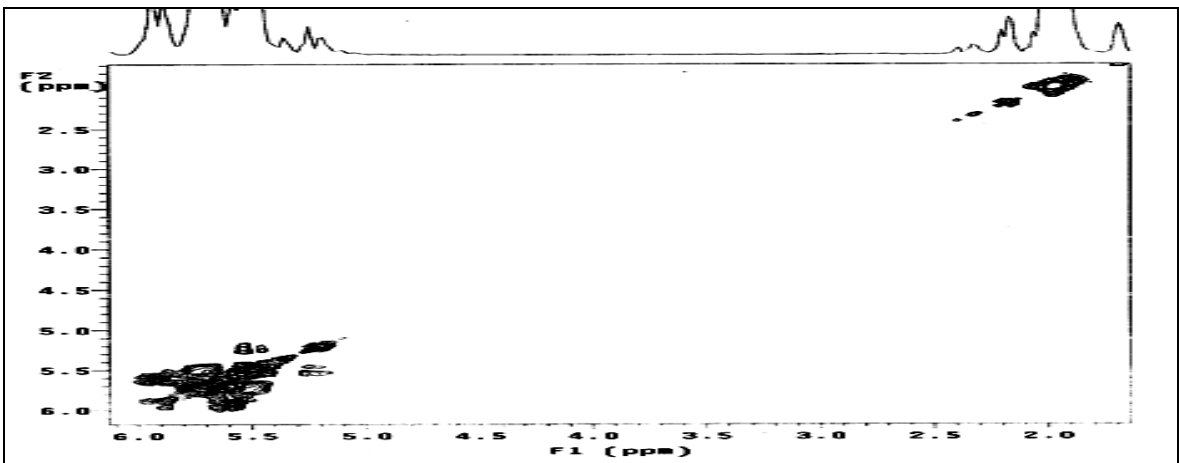
Ek Şekil 60. 12 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



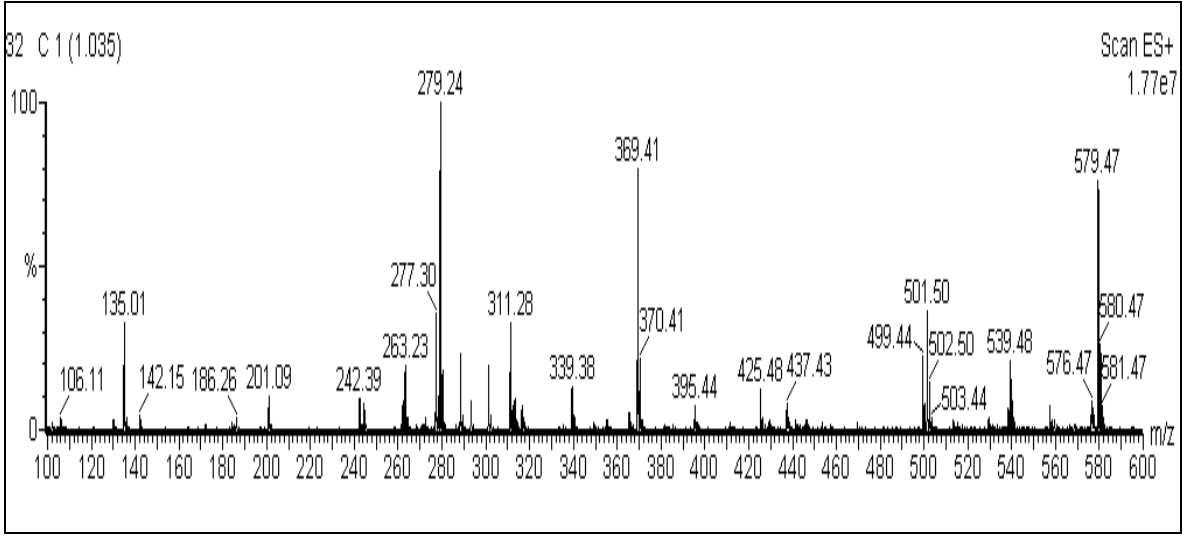
Ek Şekil 61. 13 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



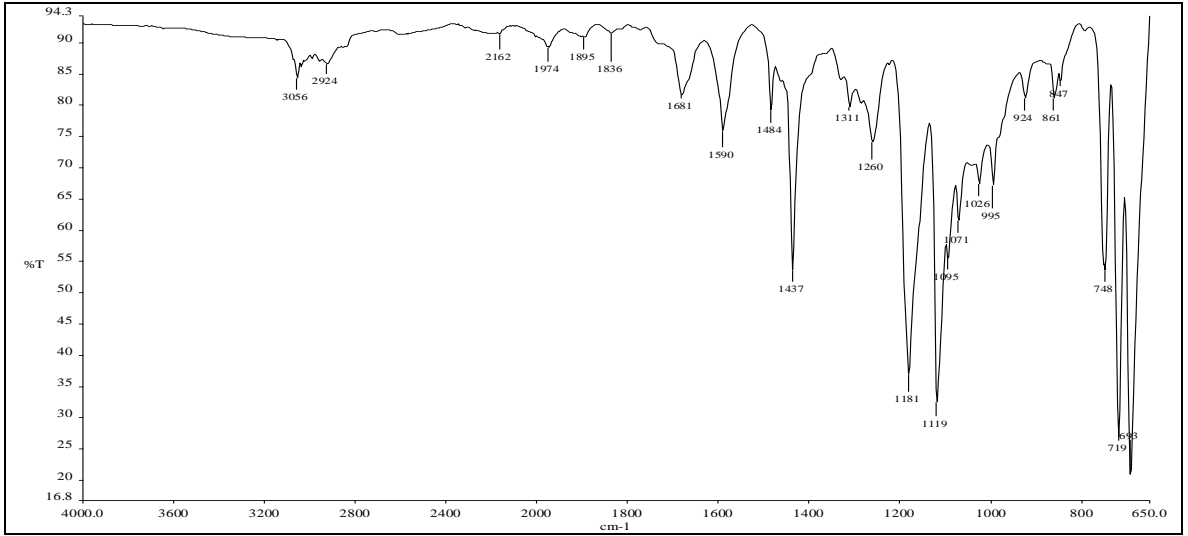
Ek Şekil 62. 13 Nolu bileşiğin APT, 50 MHz, CDCl_3



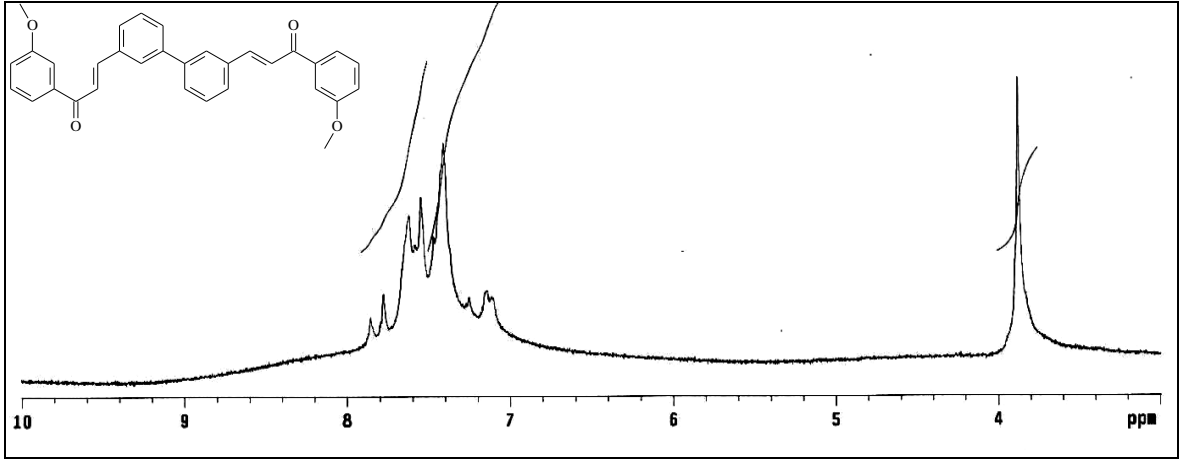
Ek Şekil 63. 13 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



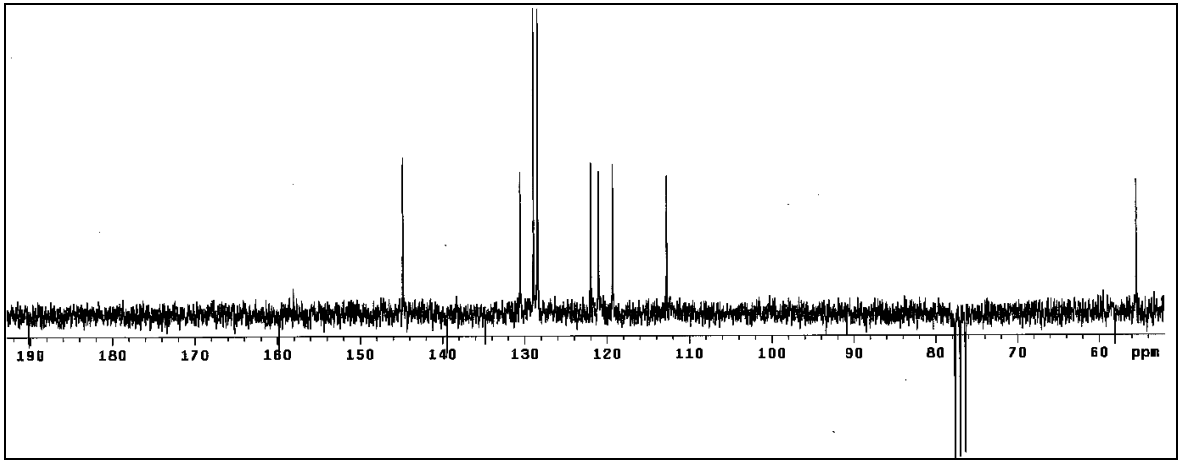
Ek Şekil 64. 13 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



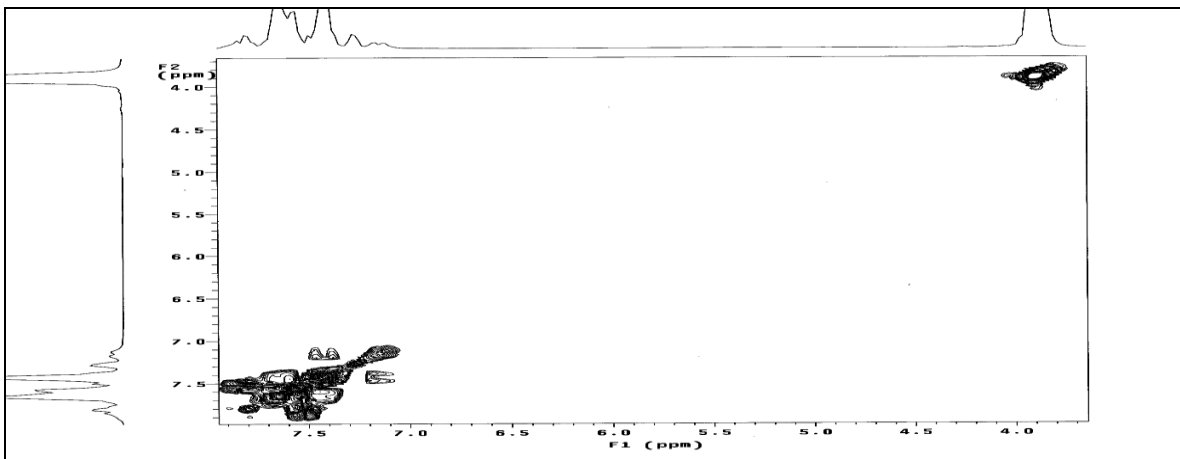
Ek Şekil 65. 13 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



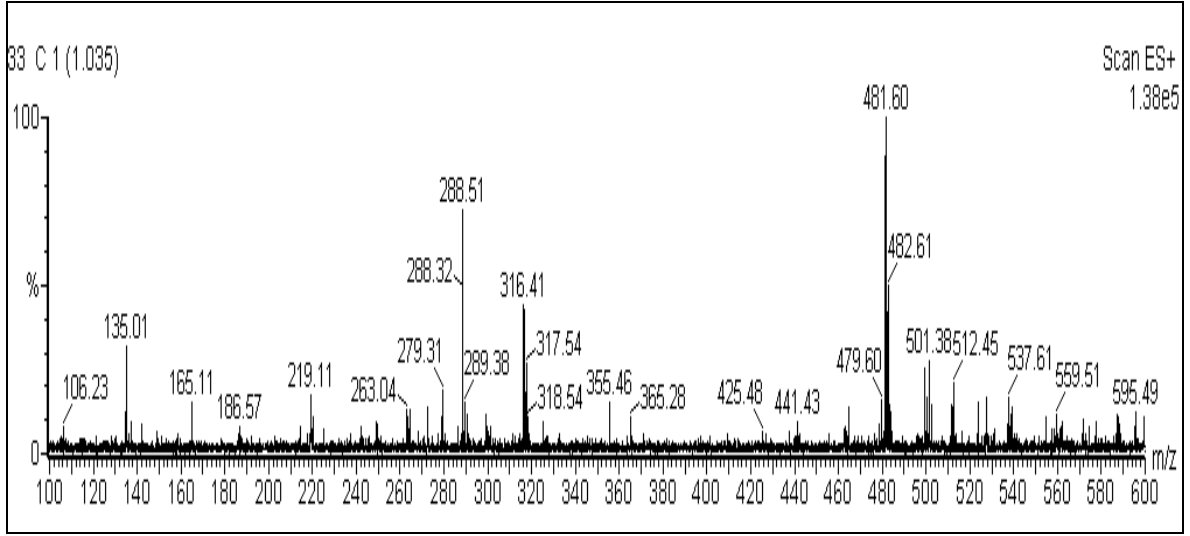
Ek Şekil 66. 14 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



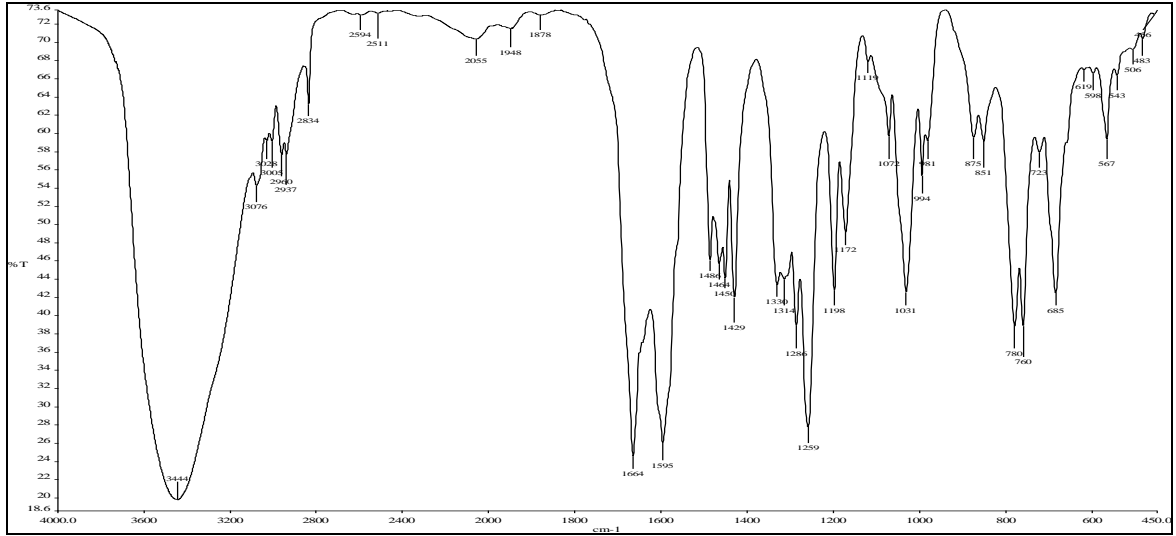
Ek Şekil 67. 14 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



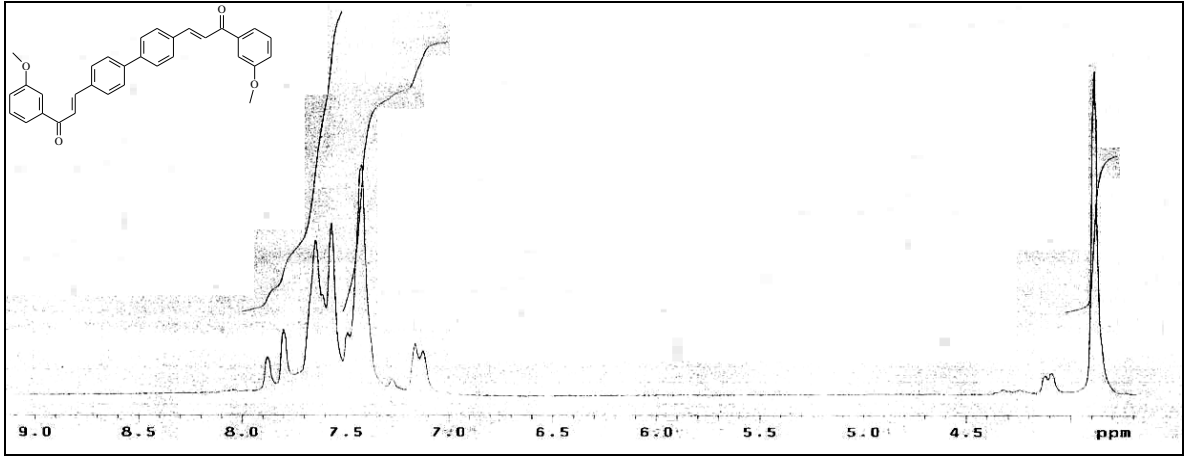
Ek Şekil 68. 14 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



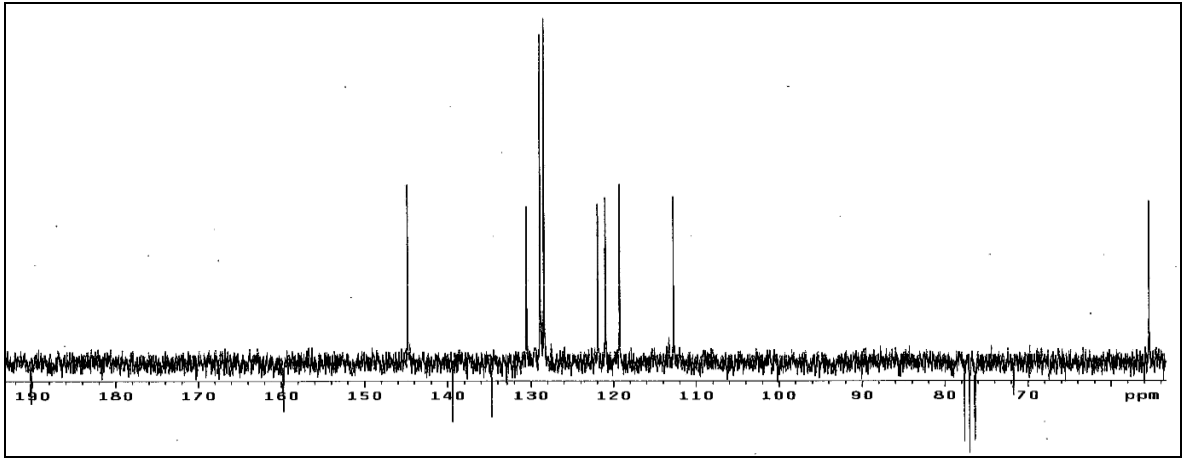
Ek Şekil 69. 14 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



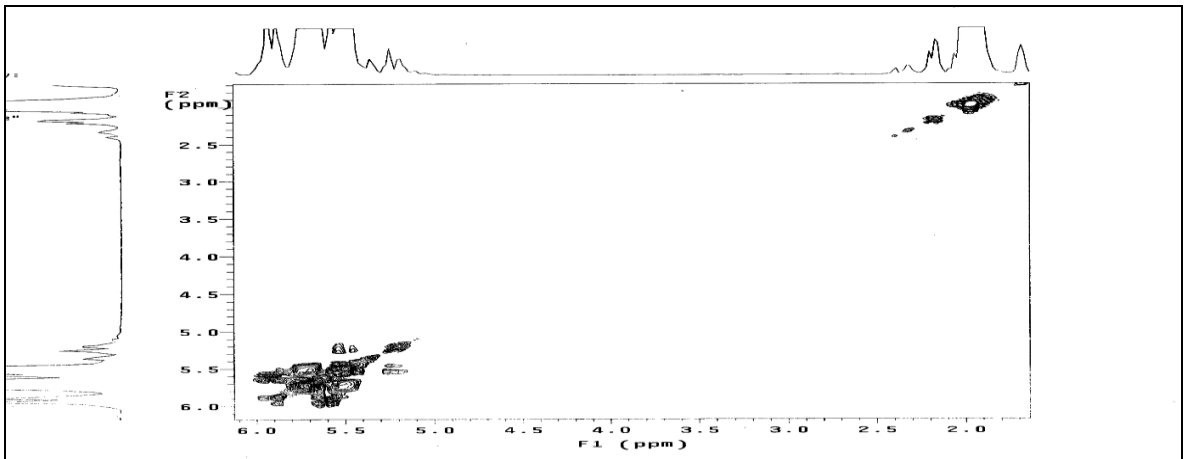
Ek Şekil 70. 14 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



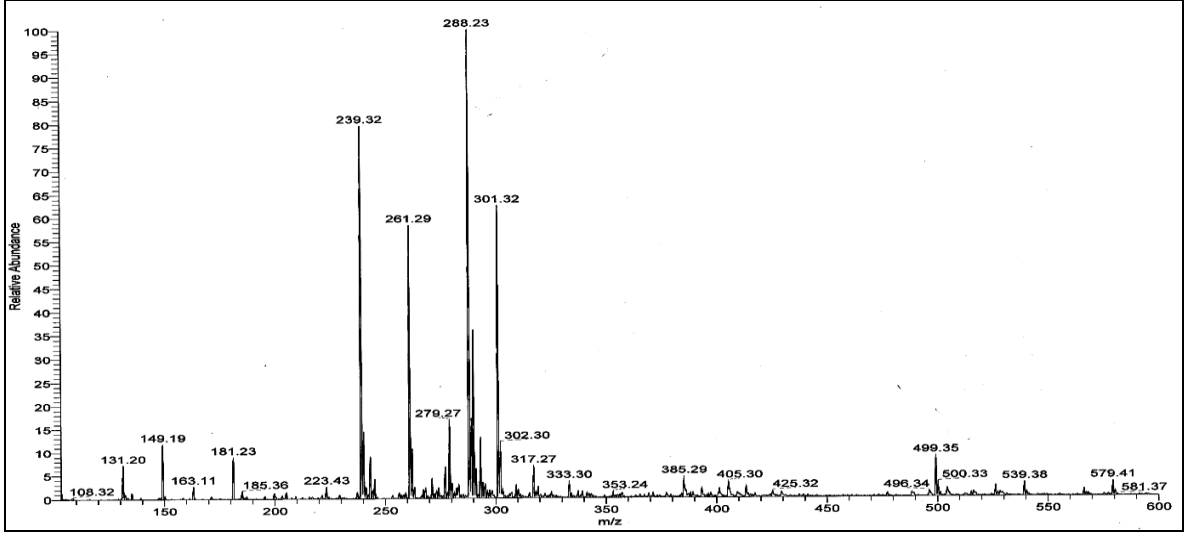
Ek Şekil 71. 15 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



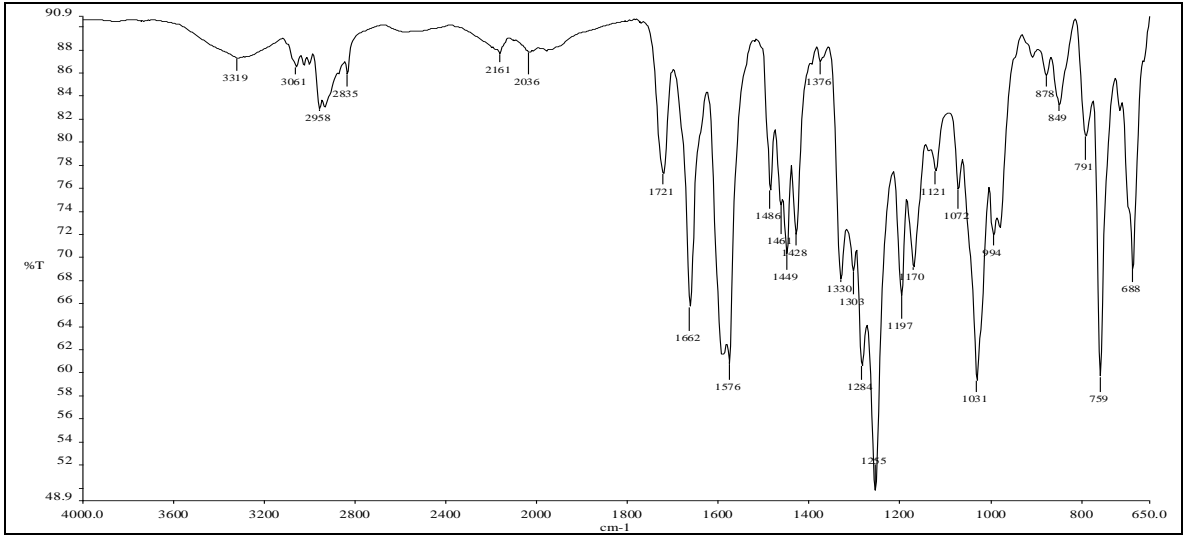
Ek Şekil 72. 15 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



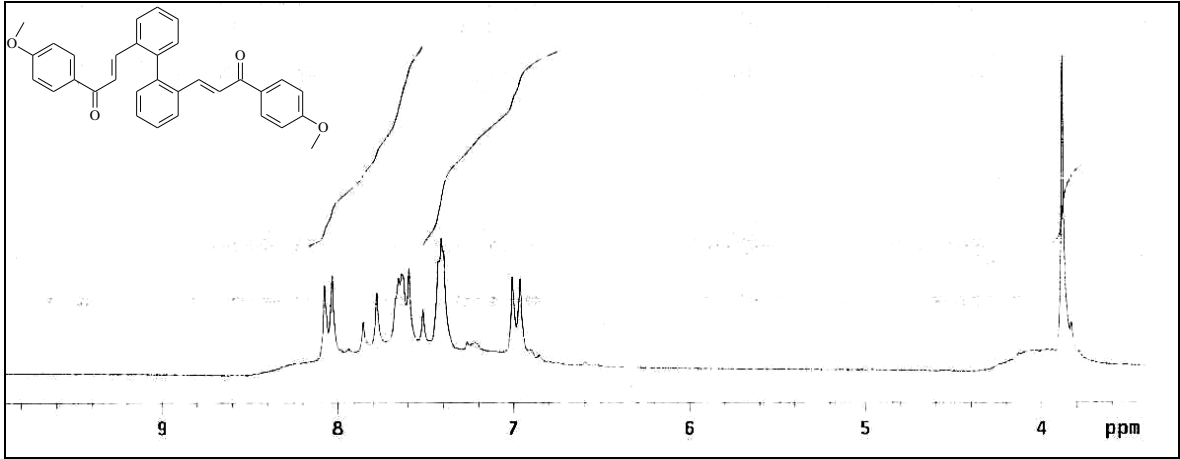
Ek Şekil 73. 15 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



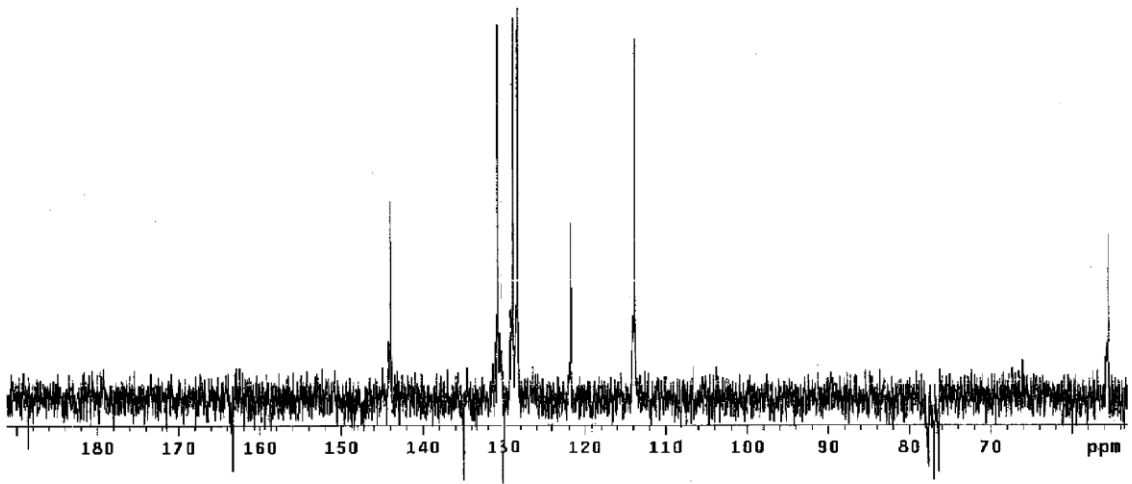
Ek Şekil 74. 15 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



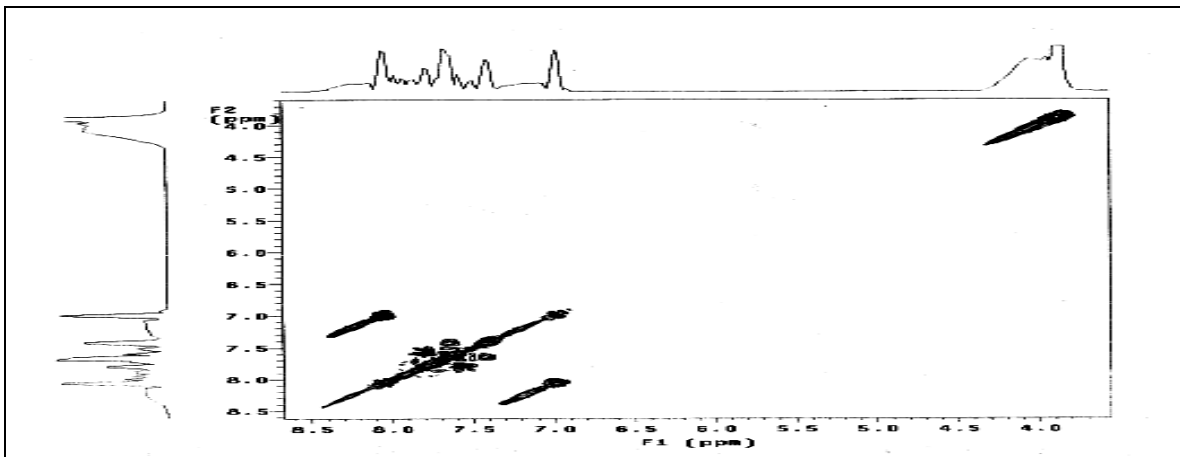
Ek Şekil 75. 15 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



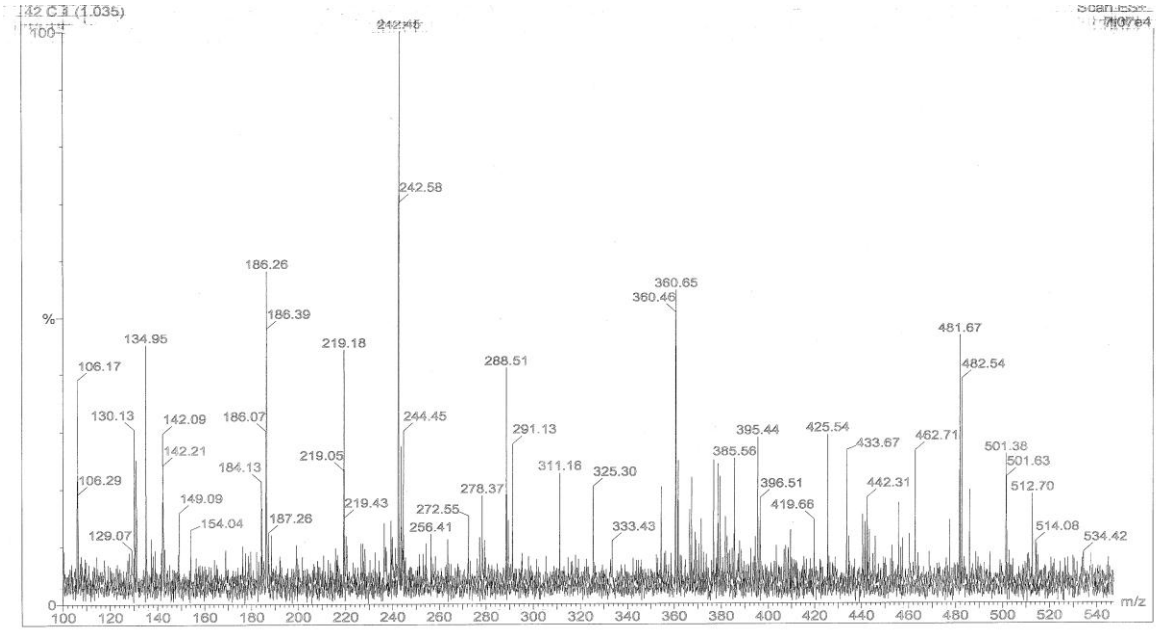
Ek Şekil 76. 16 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, 200 MHz, CDCl₃



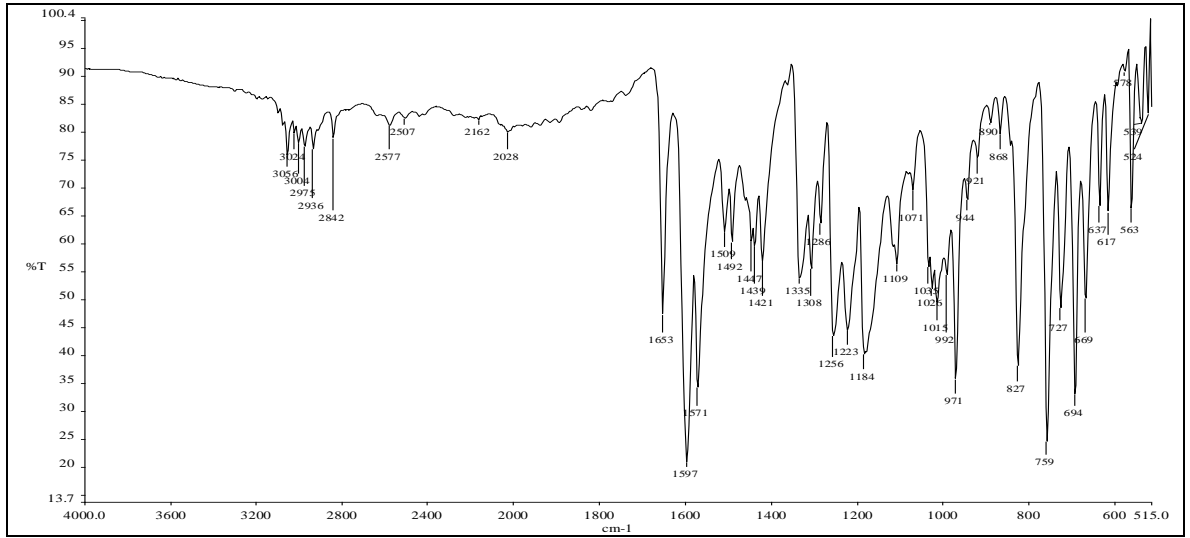
Ek Şekil 77. 16 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl₃



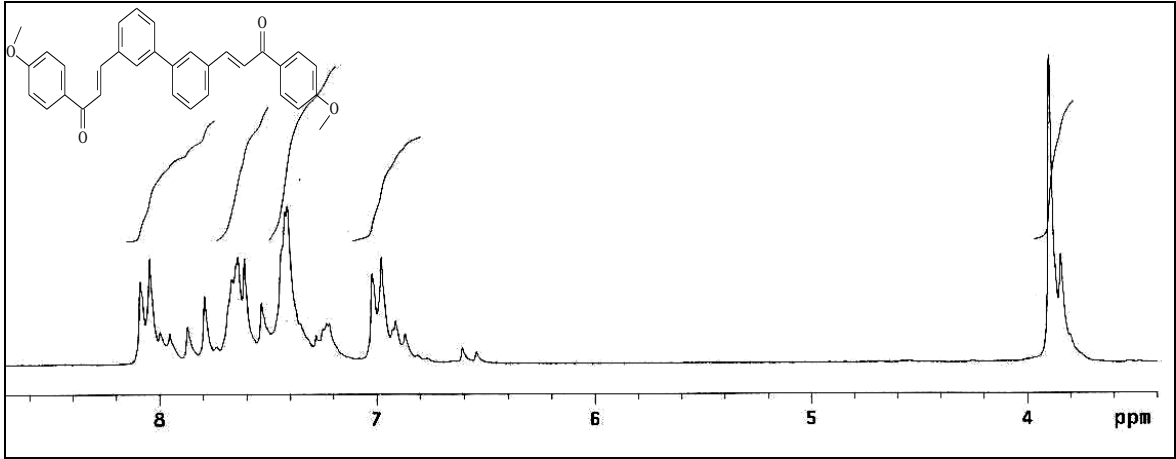
Ek Şekil 78. 16 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl₃



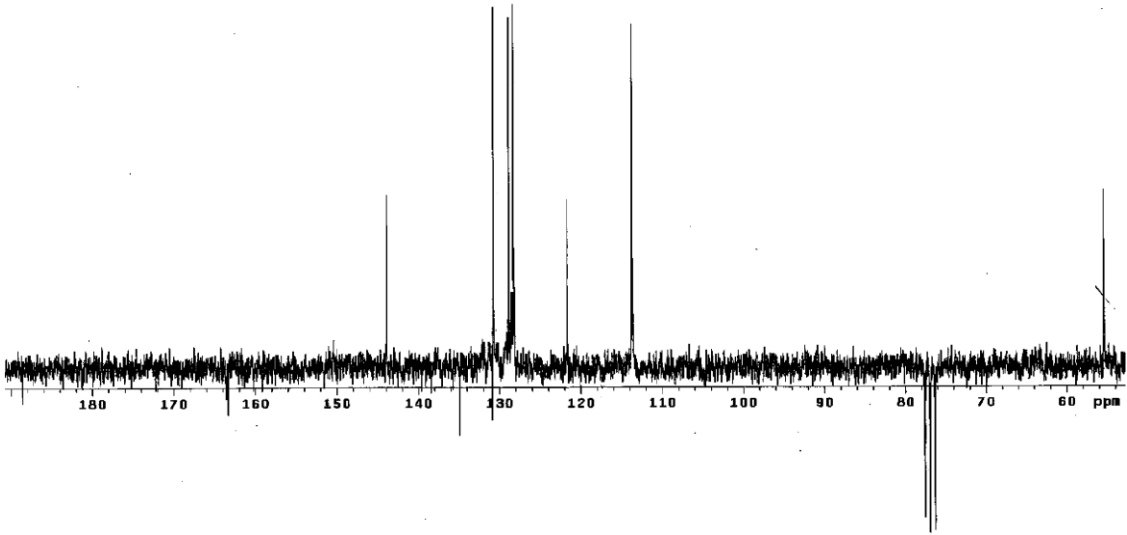
Ek Şekil 79. 16 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



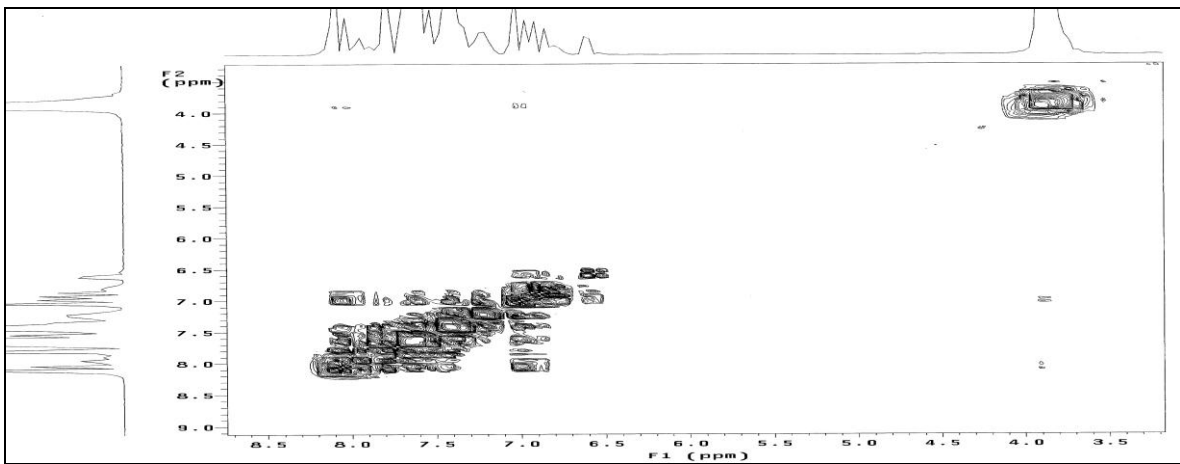
Ek Şekil 80. 16 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



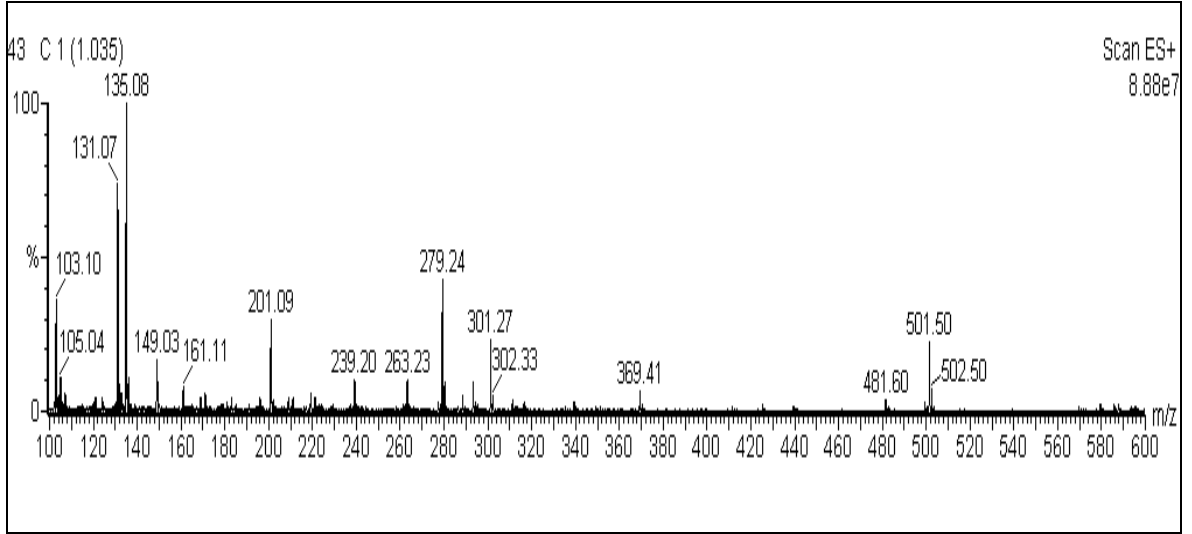
Ek Şekil 81. 17 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



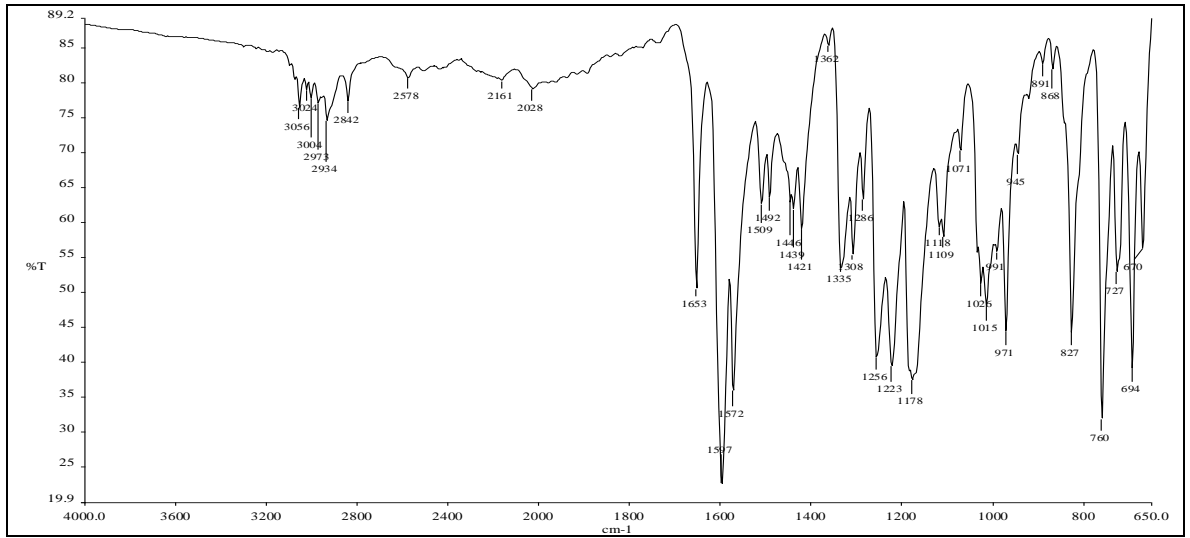
Ek Şekil 82. 17 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



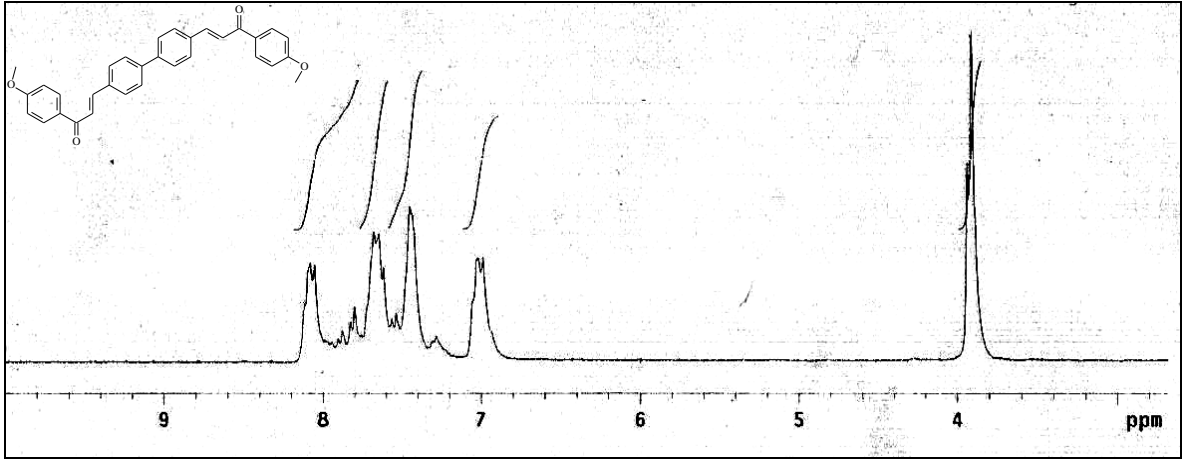
Ek Şekil 83. 17 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



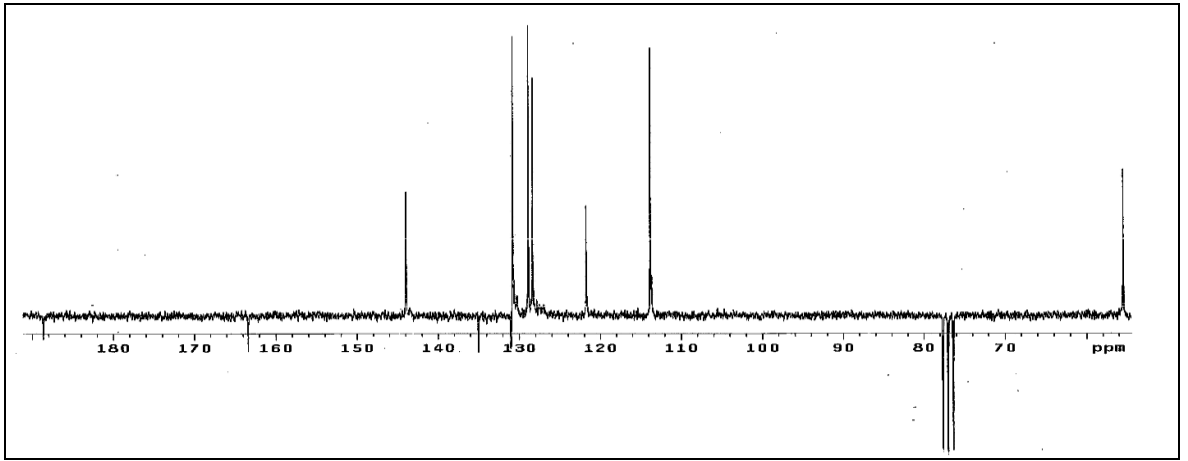
Ek Şekil 84. 17 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



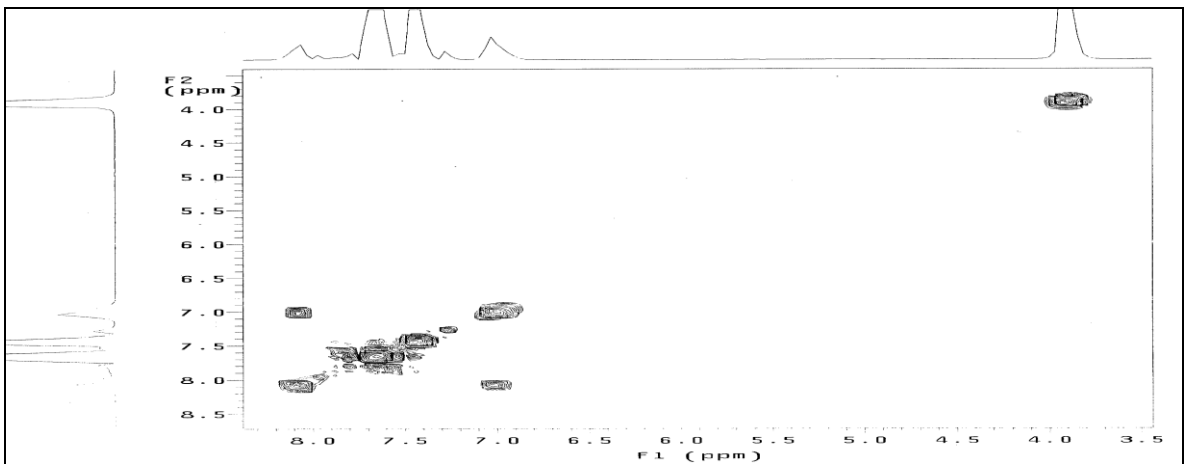
Ek Şekil 85. 17 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



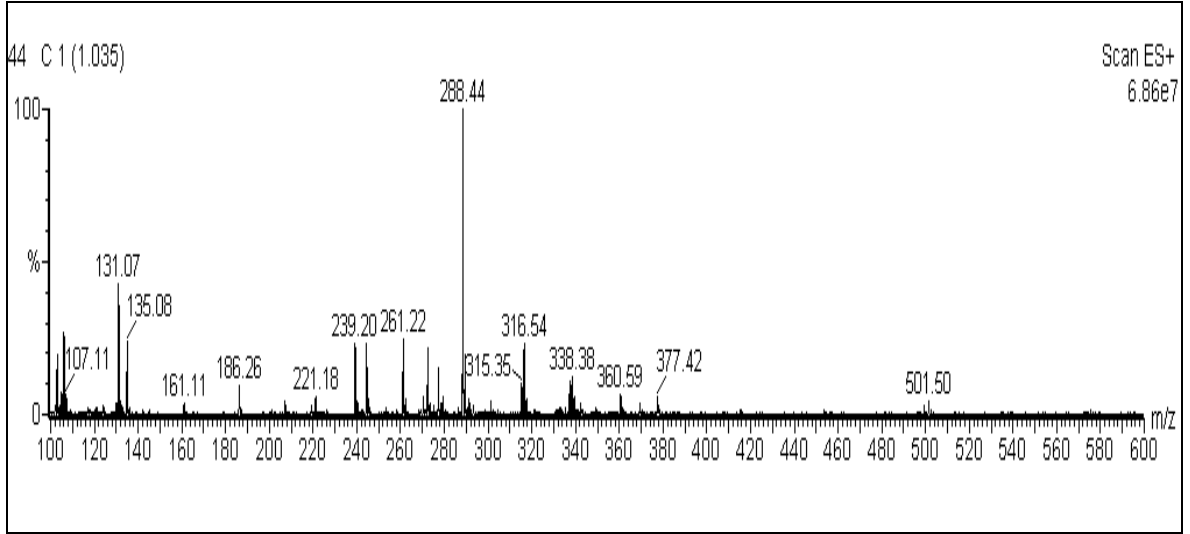
Ek Şekil 86. 18 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



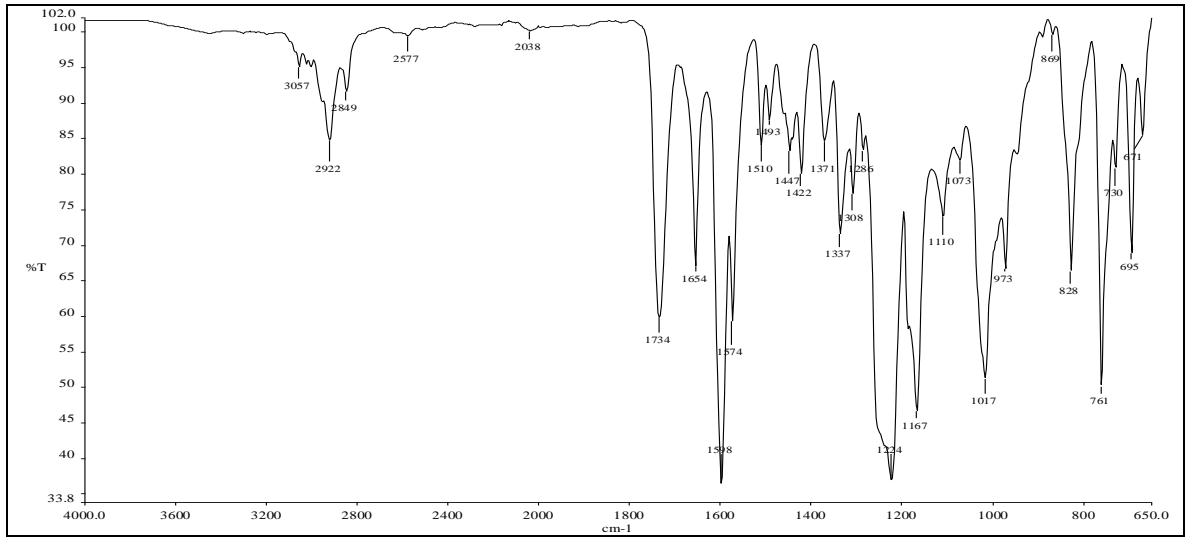
Ek Şekil 87. 18 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



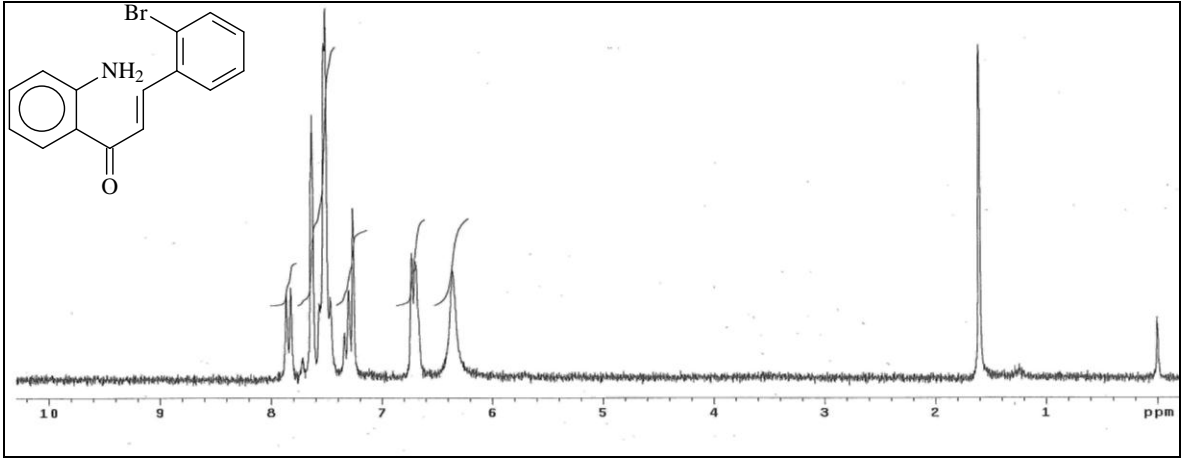
Ek Şekil 88. 18 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



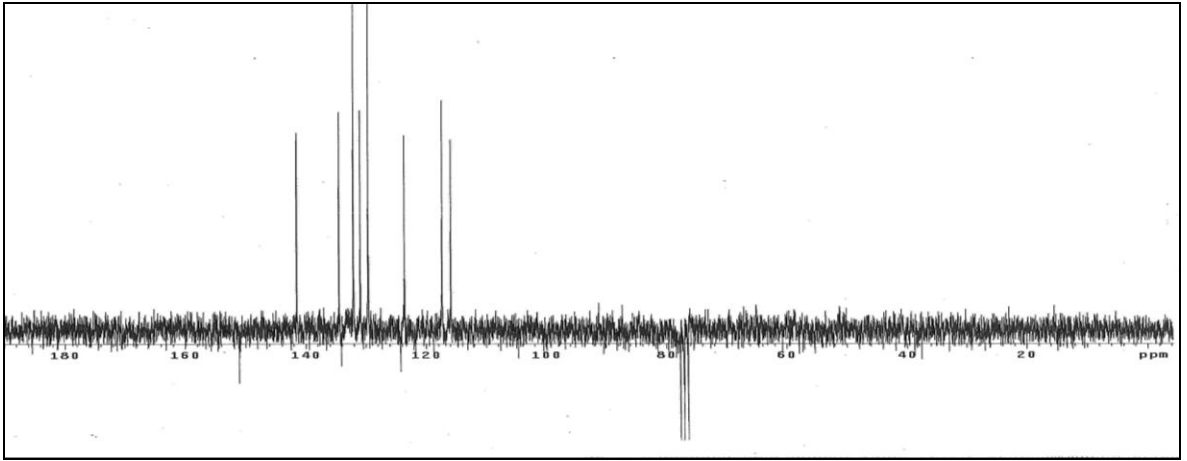
Ek Şekil 89. 18 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



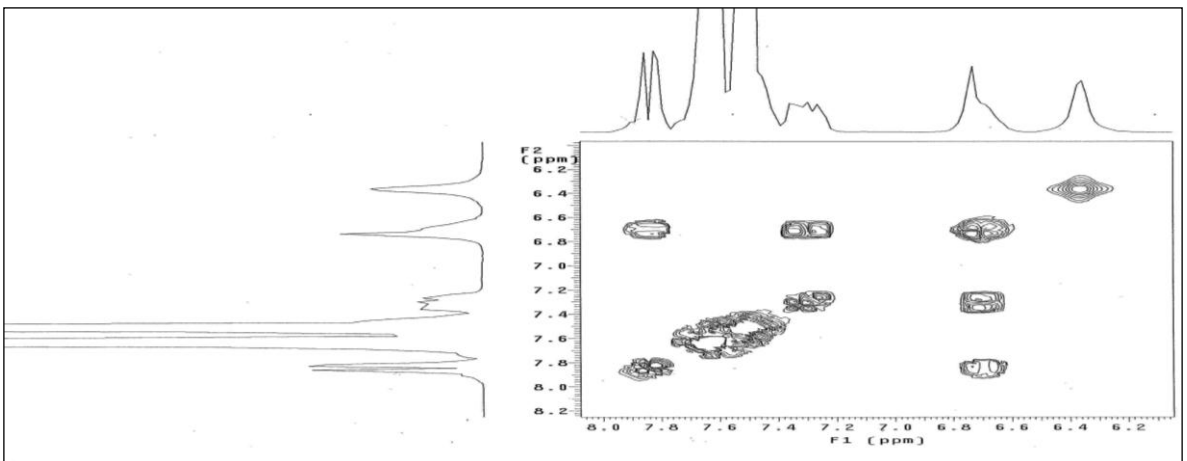
Ek Şekil 90. 18 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



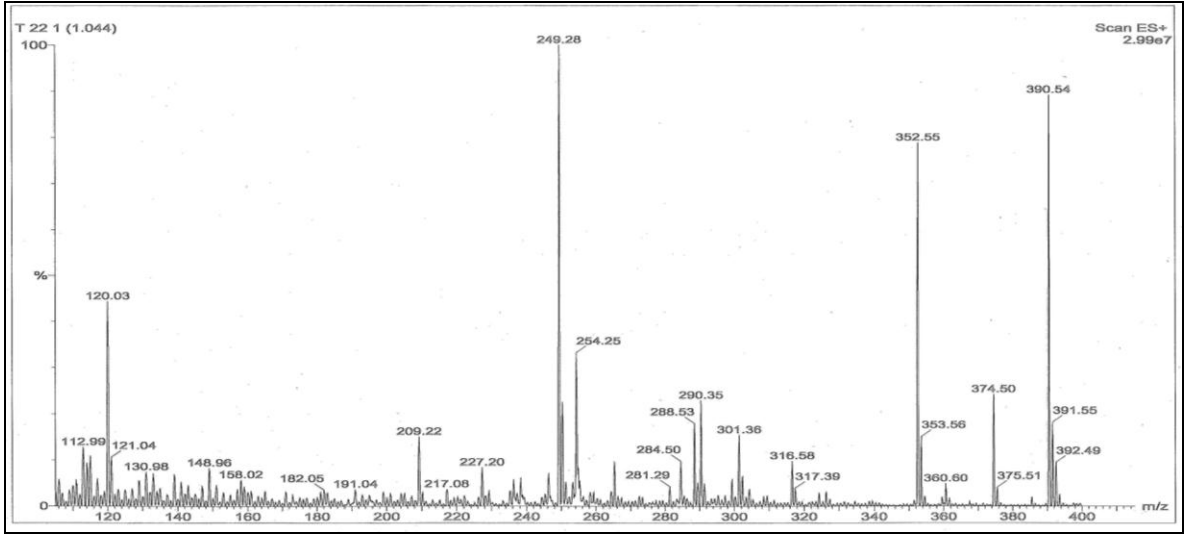
Ek Şekil 91. 19 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



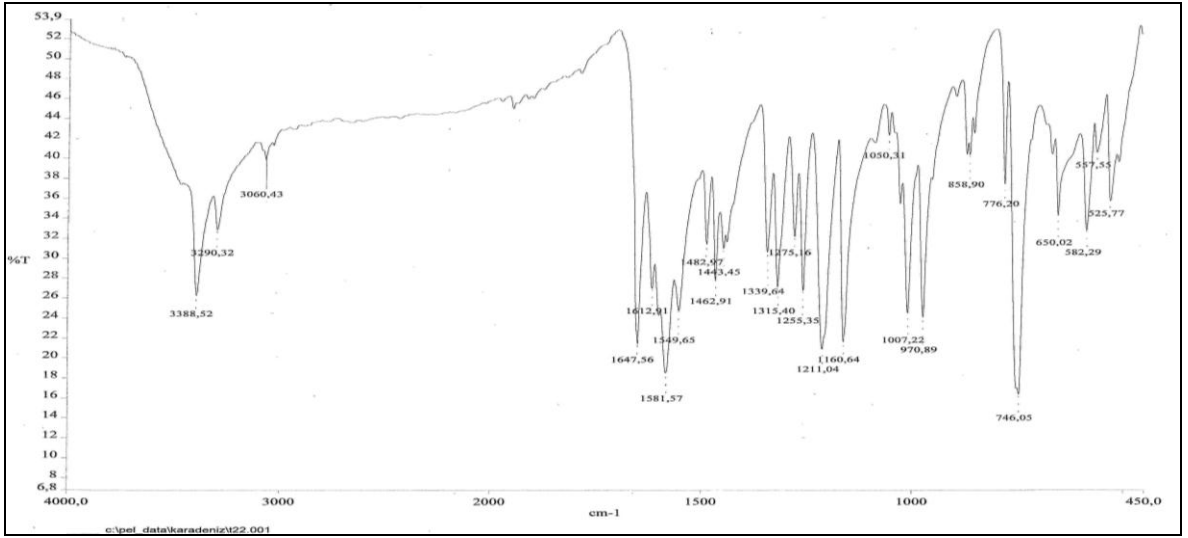
Ek Şekil 92. 19 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



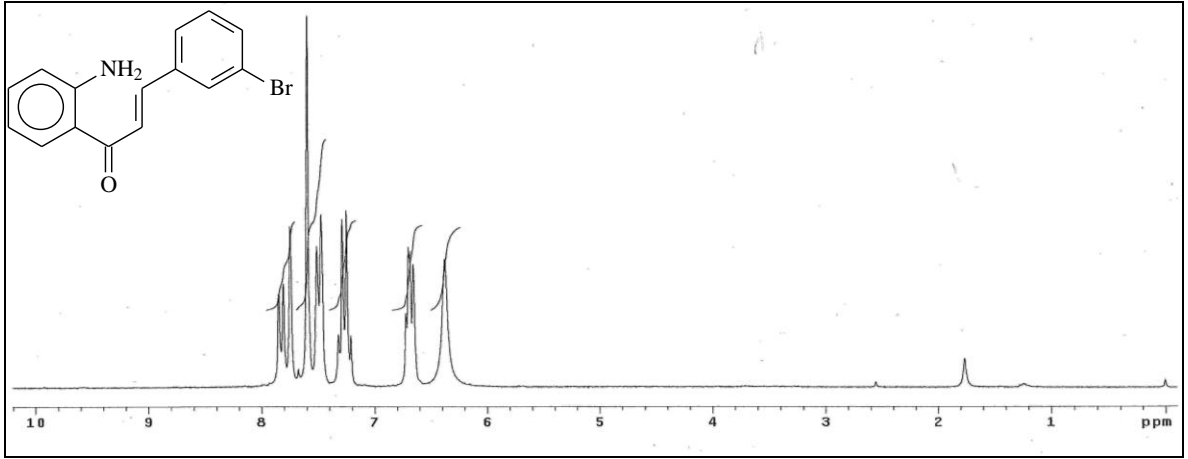
Ek Şekil 93. 19 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



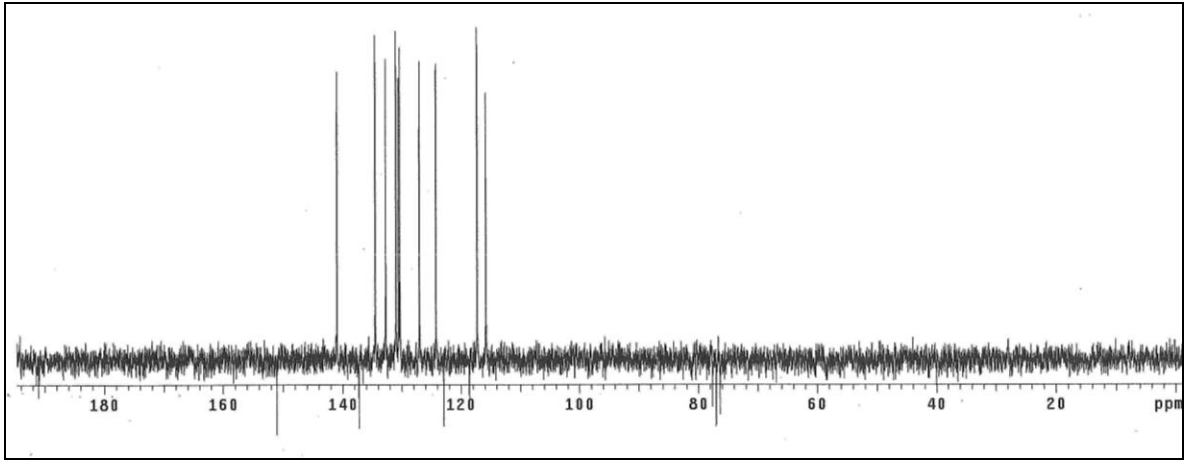
Ek Şekil 94. 19 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



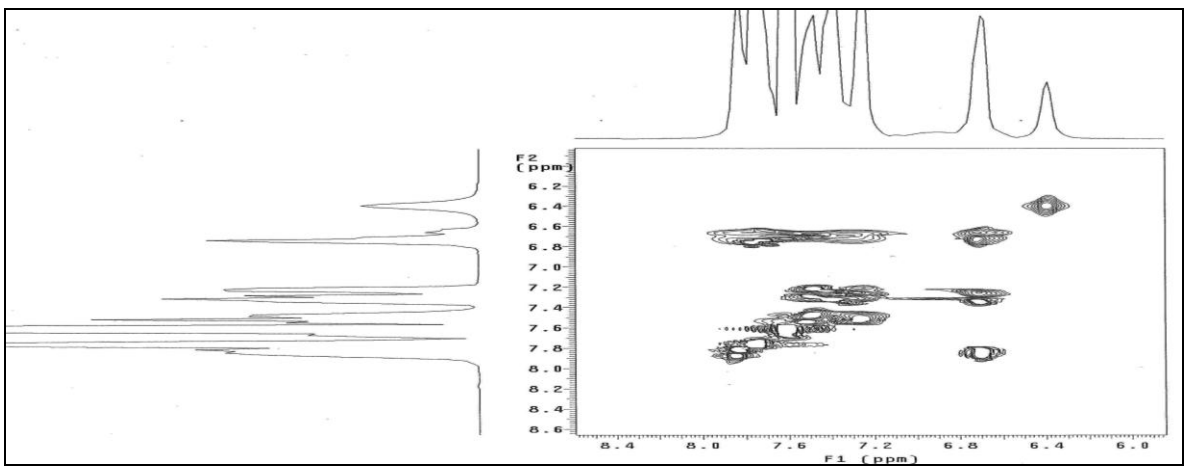
Ek Şekil 95. 19 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



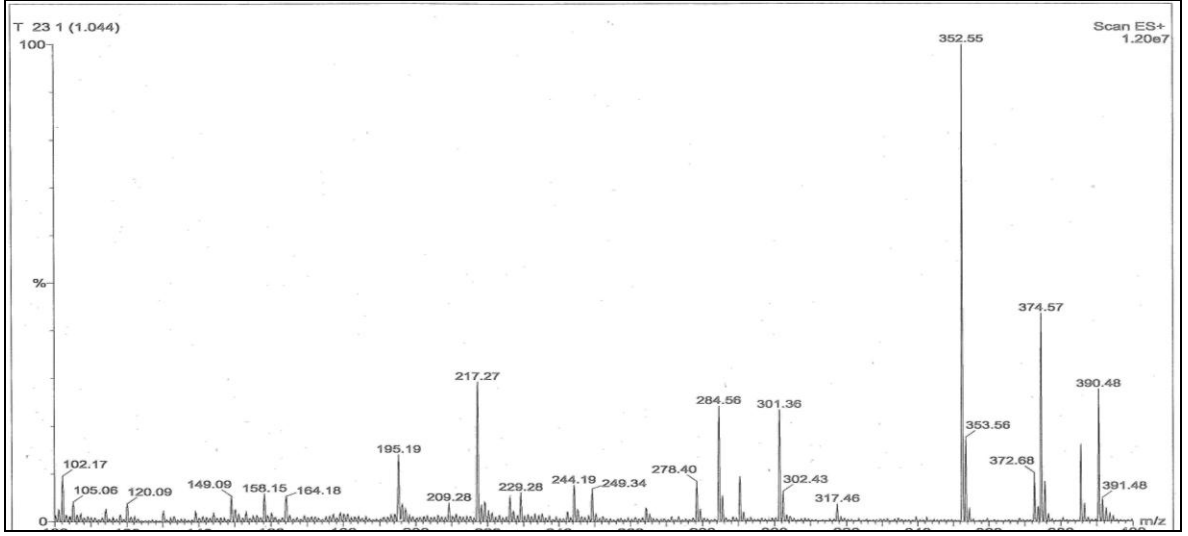
Ek Şekil 96. 20 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



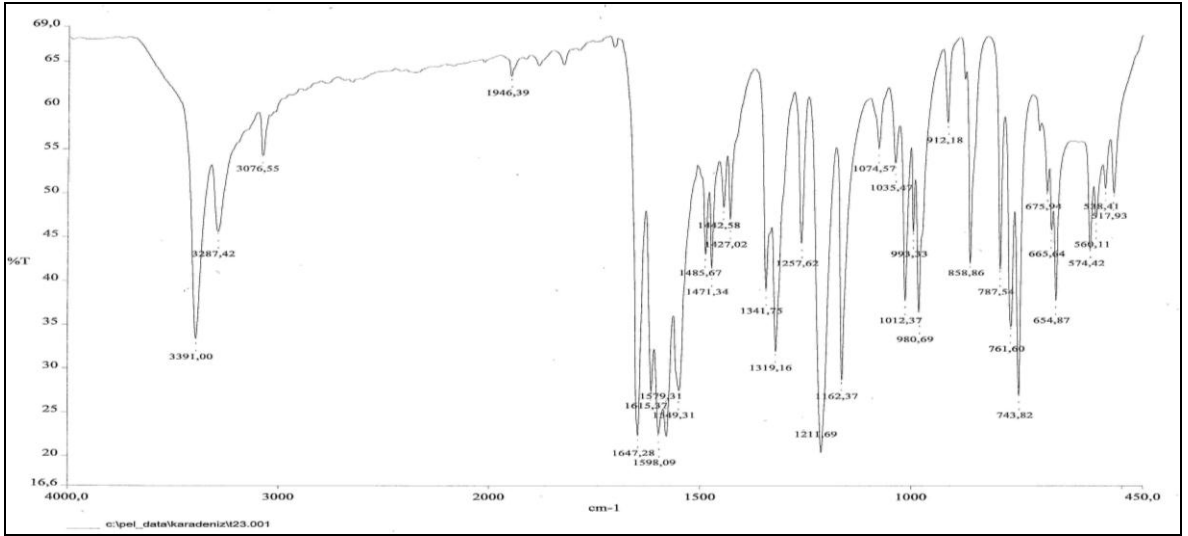
Ek Şekil 97. 20 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



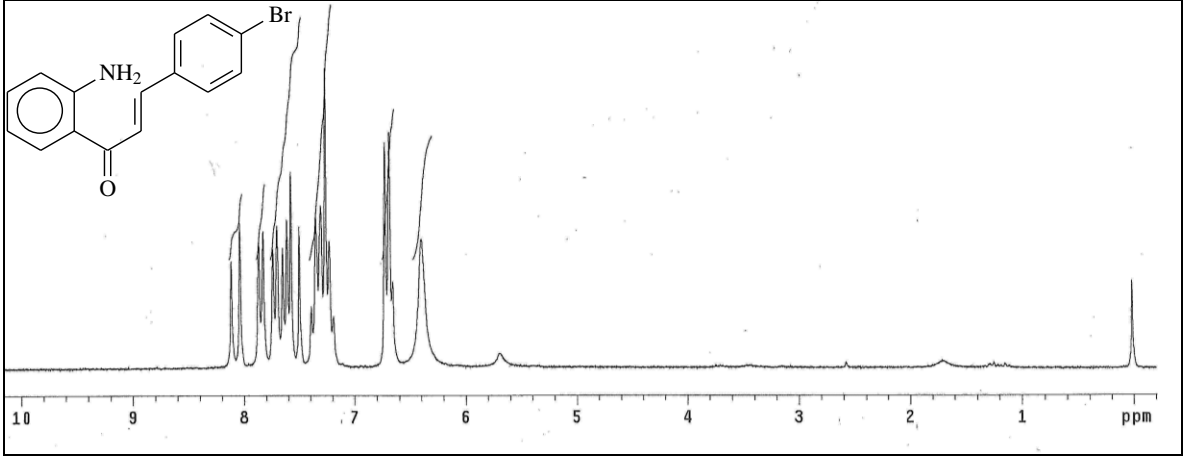
Ek Şekil 98. 20 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (10:2)



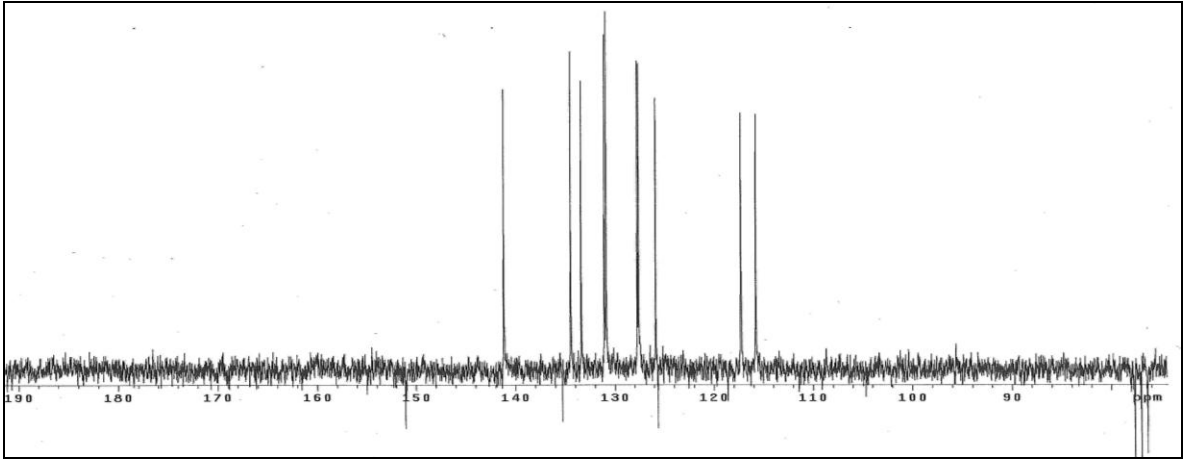
Ek Şekil 99. 20 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



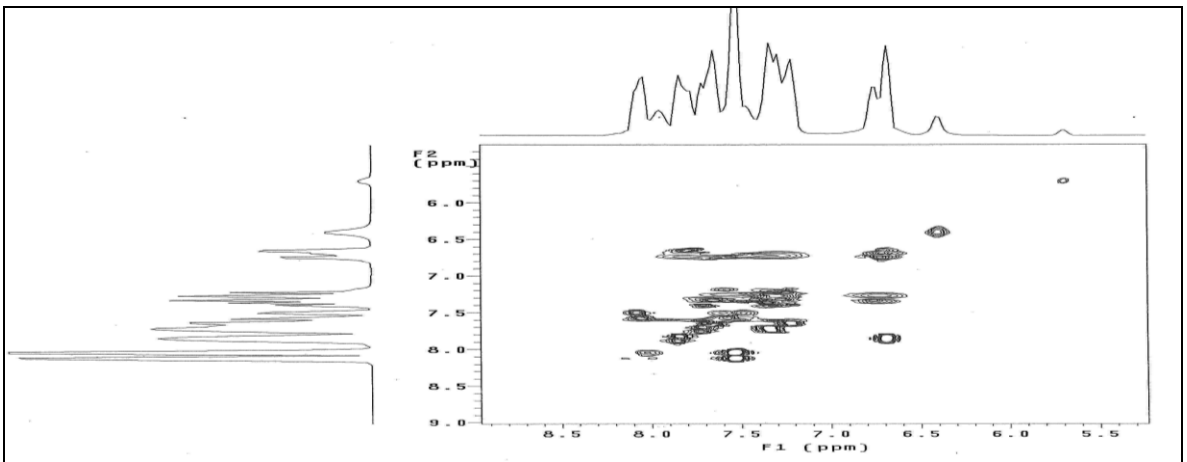
Ek Şekil 100. 20 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



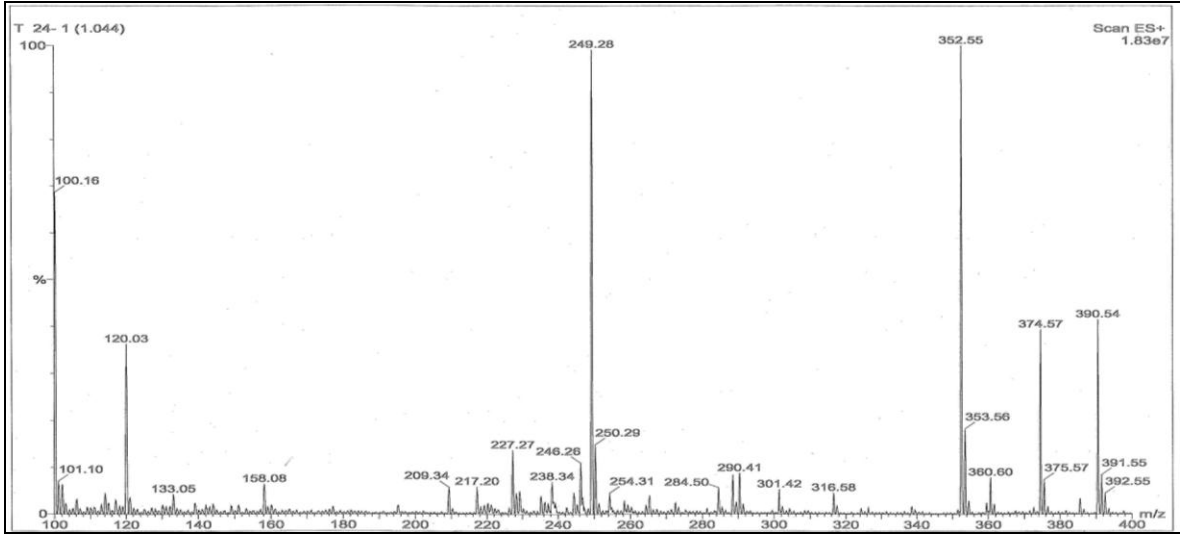
Ek Şekil 101. 21 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



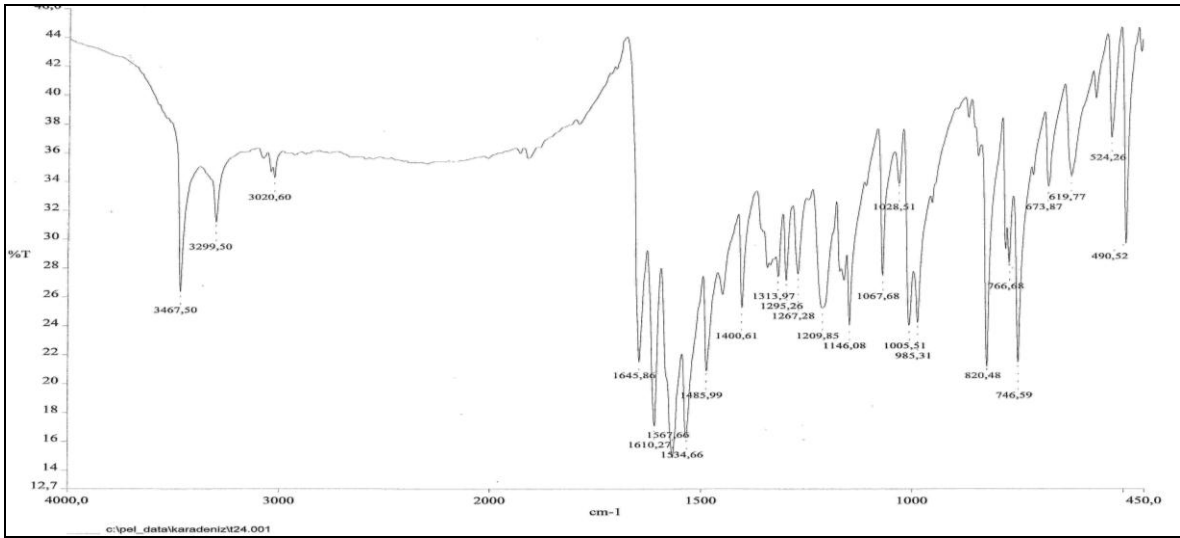
Ek Şekil 102. 21 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



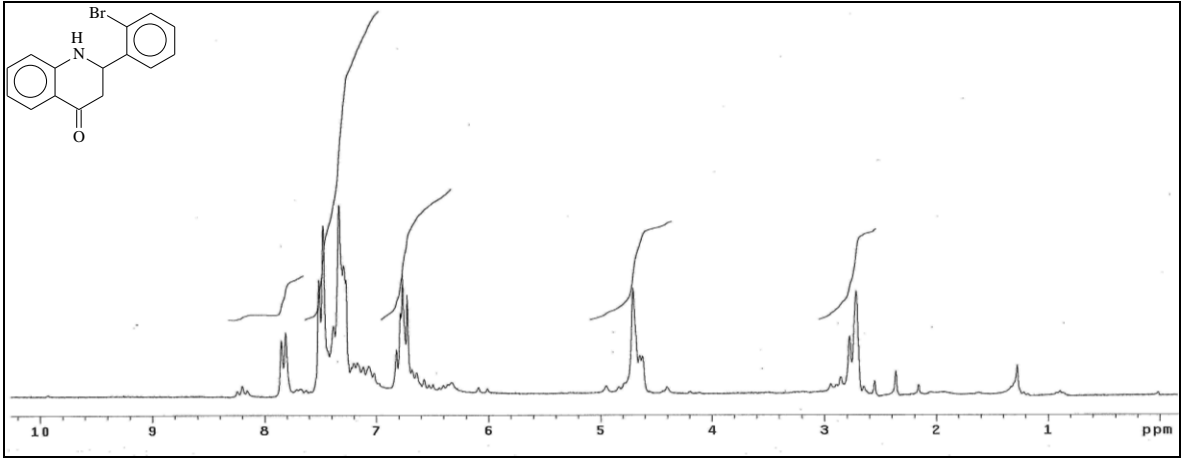
Ek Şekil 103. 21 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



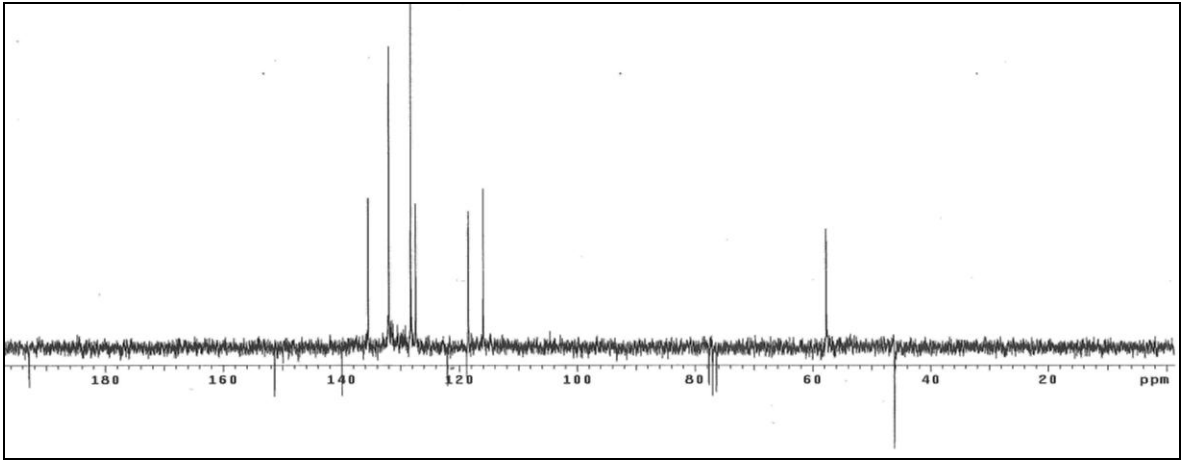
Ek Şekil 104. 21 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



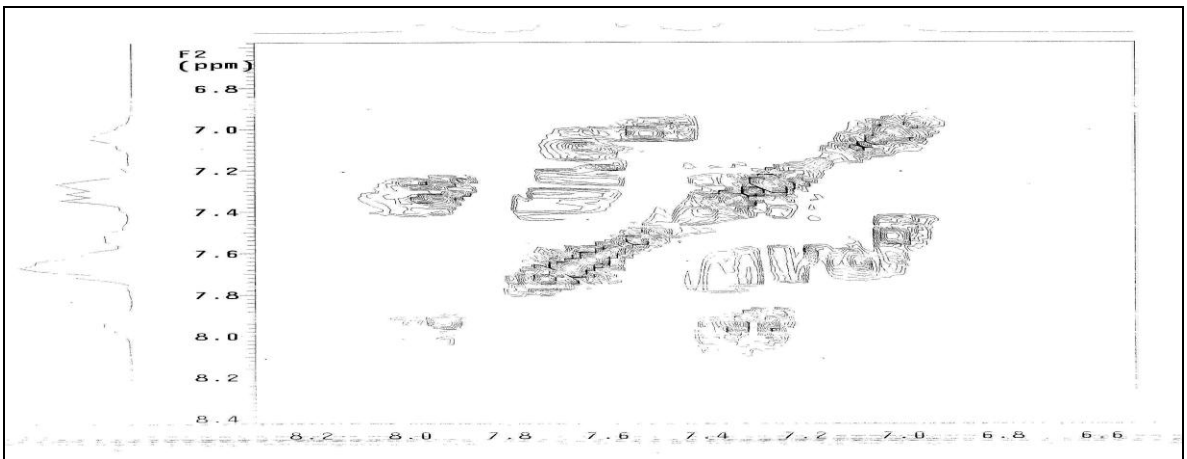
Ek Şekil 105. 21 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



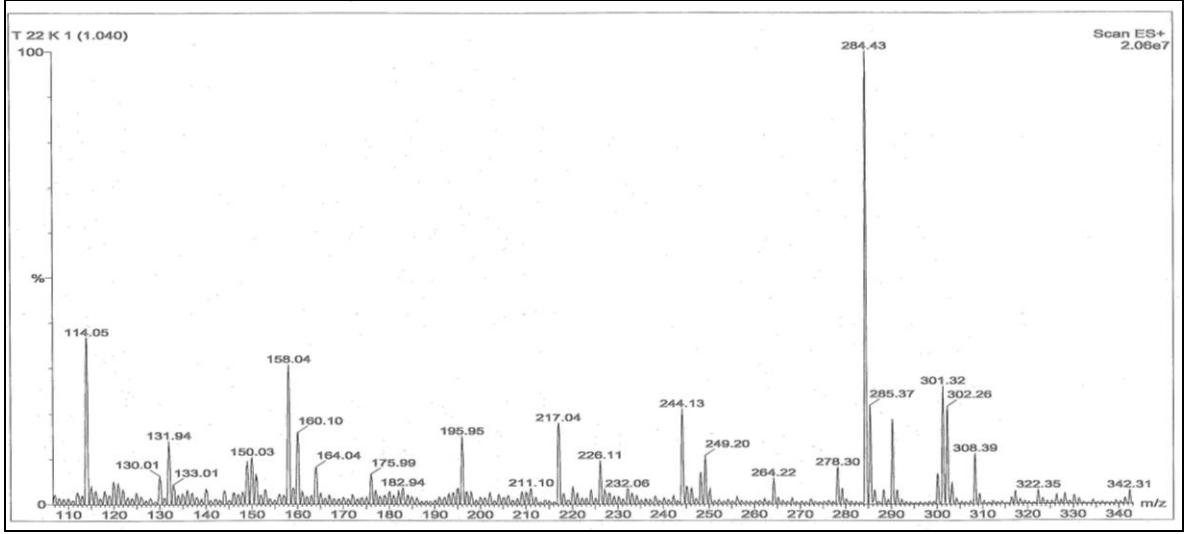
Ek Şekil 106. 22 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



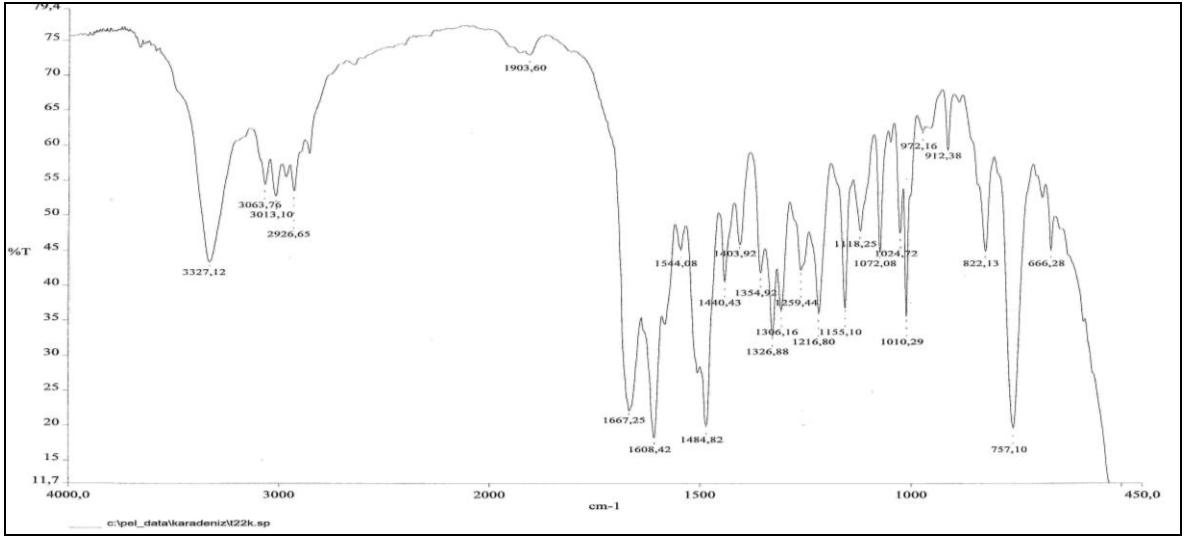
Ek Şekil 107. 22 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



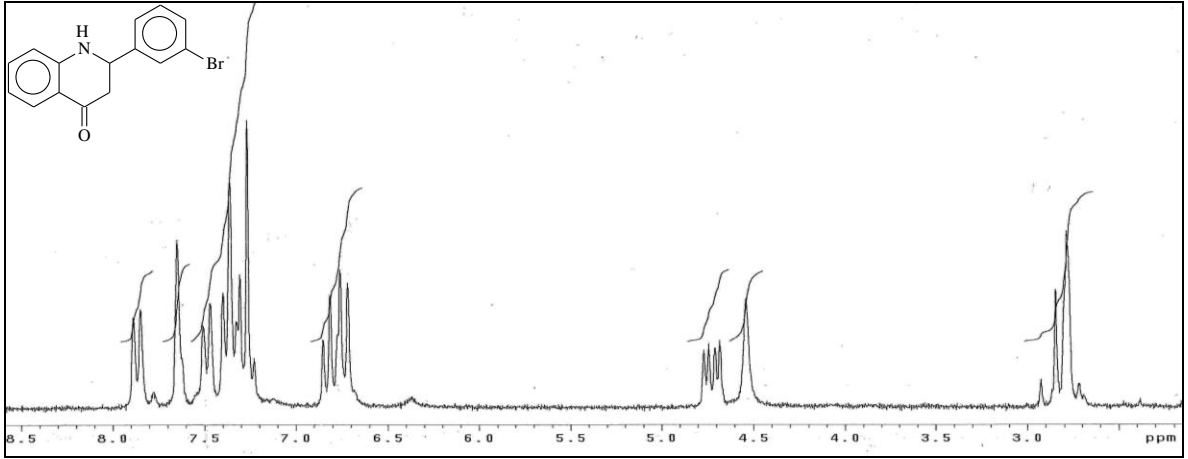
Ek Şekil 108. 22 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



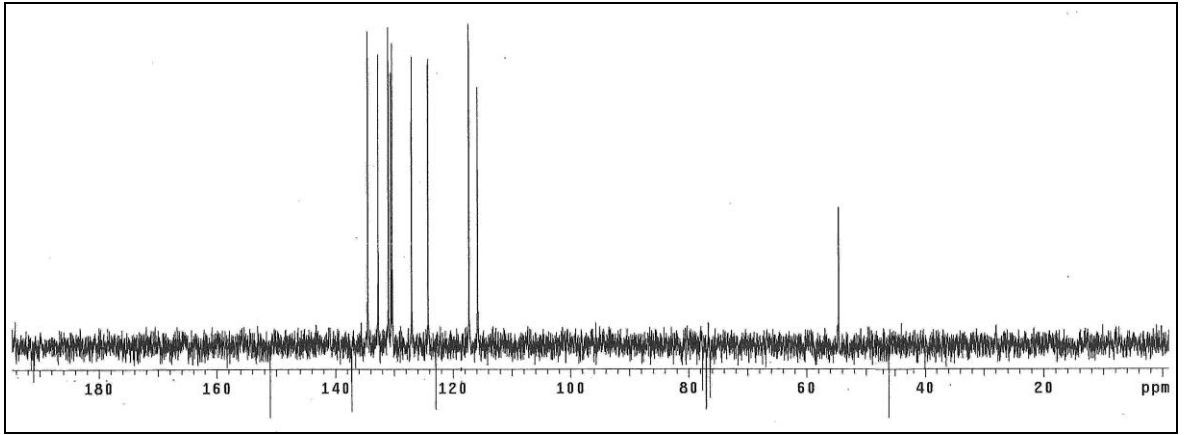
Ek Şekil 109. 22 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



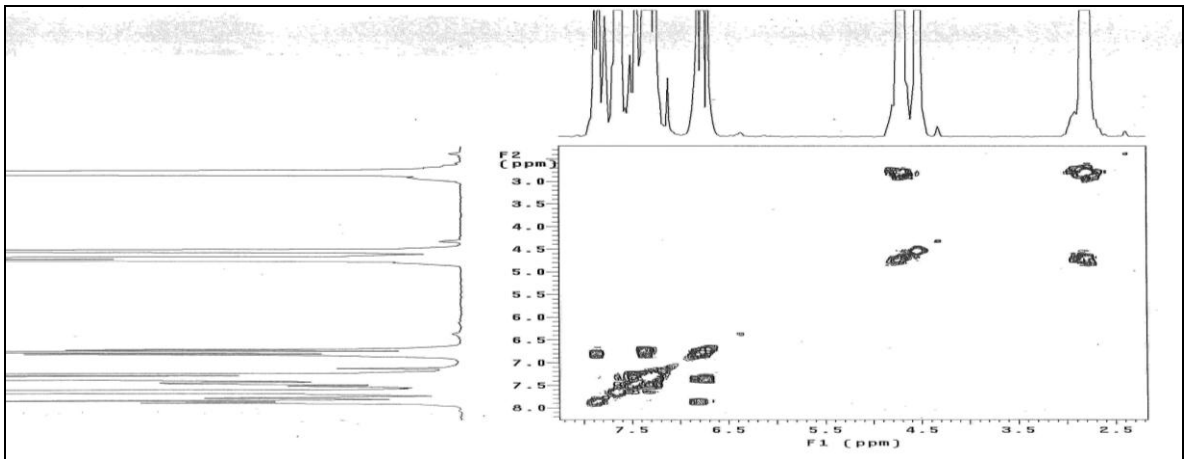
Ek Şekil 110. 22 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



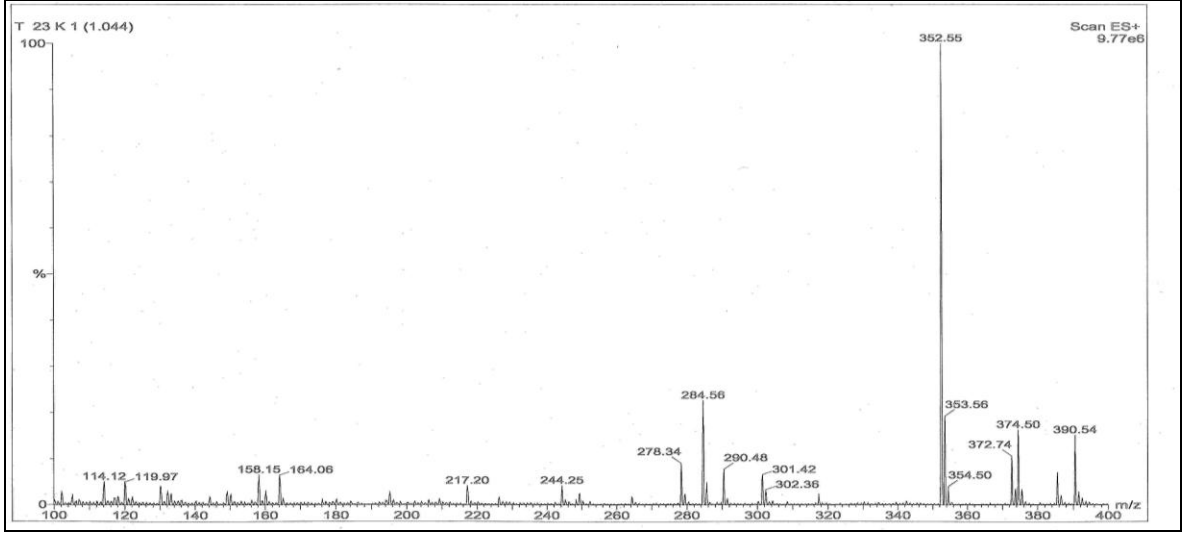
Ek Şekil 111. 23 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



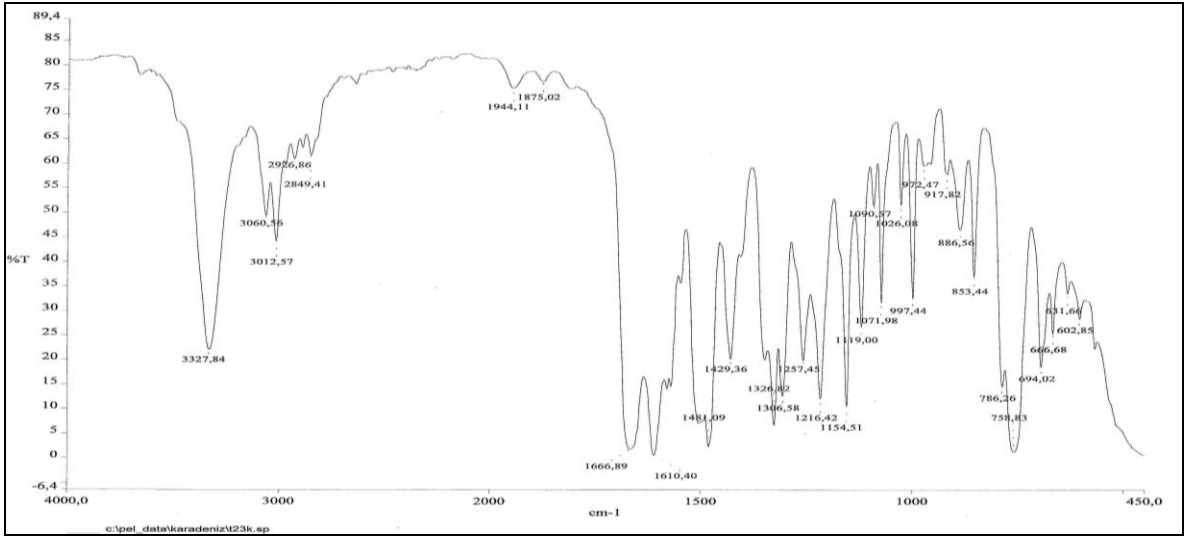
Ek Şekil 112. 23 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



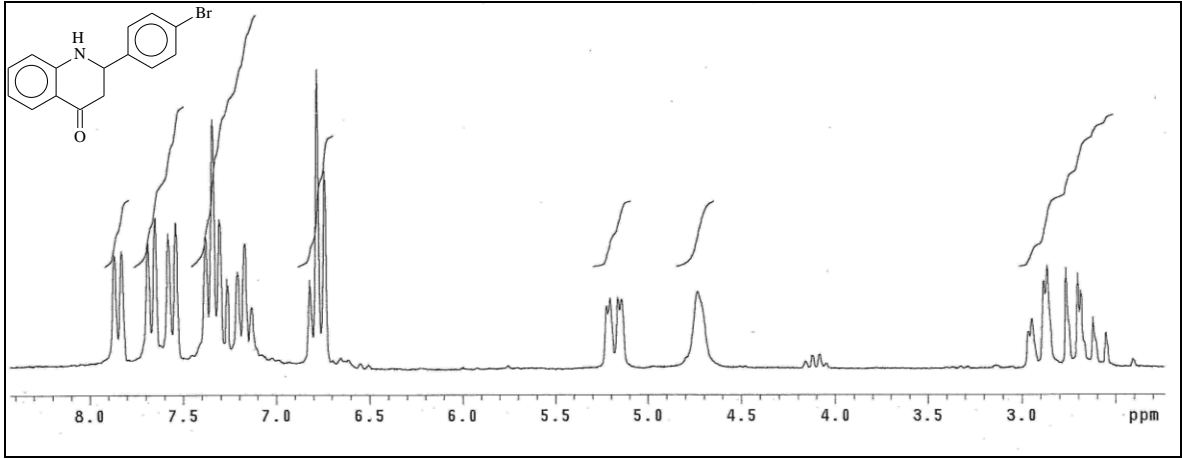
Ek Şekil 113. 23 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



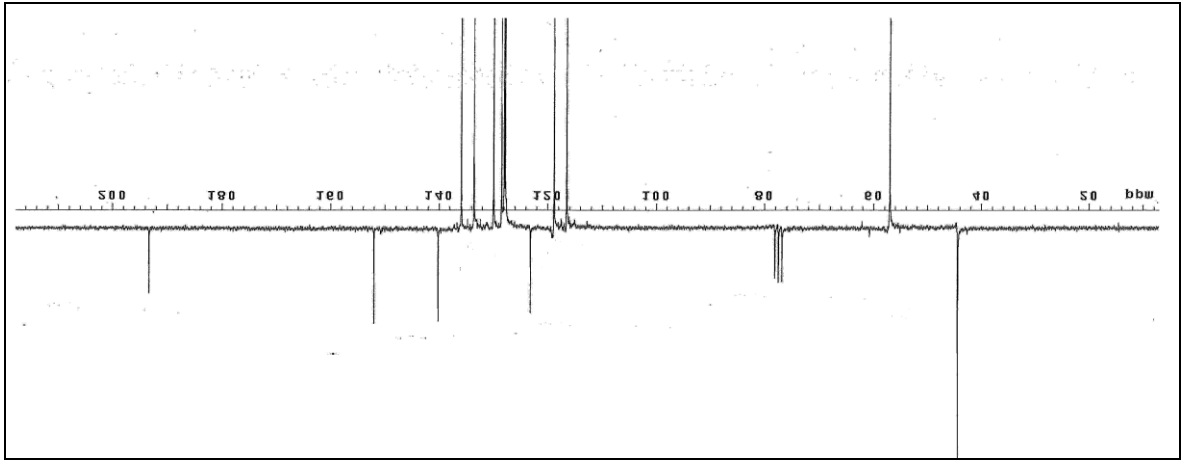
Ek Şekil 114. 23 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



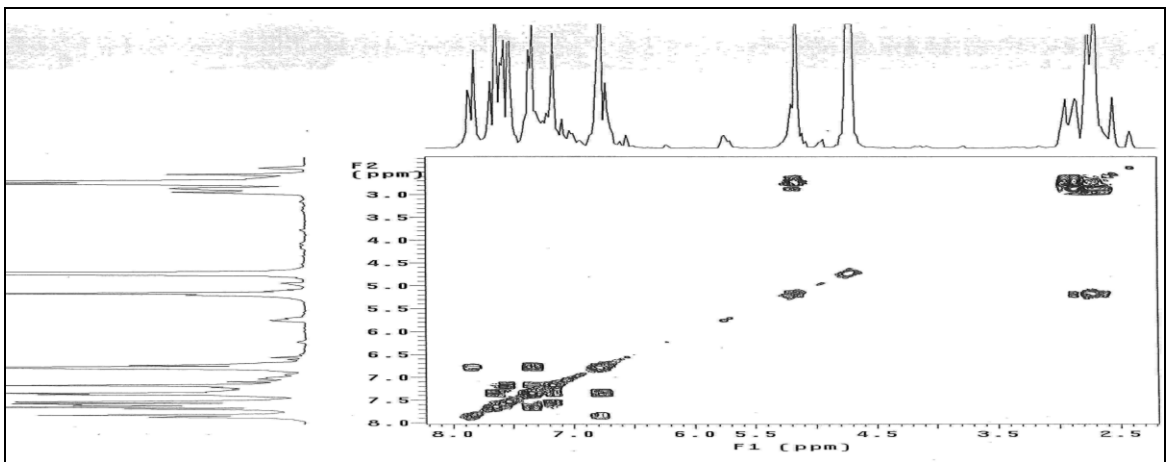
Ek Şekil 115. 23 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



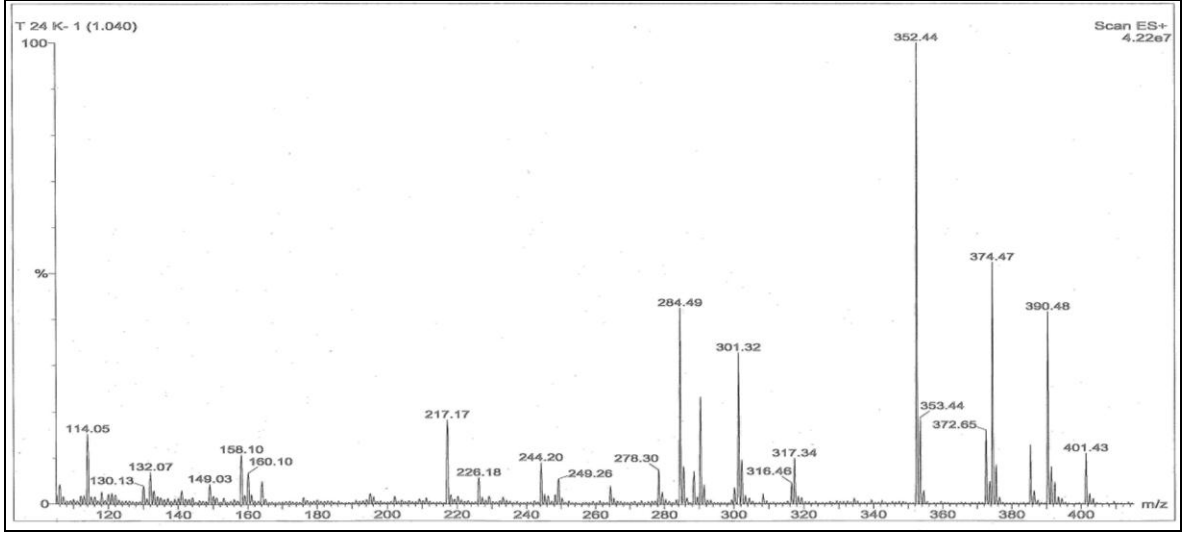
Ek Şekil 116. 24 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



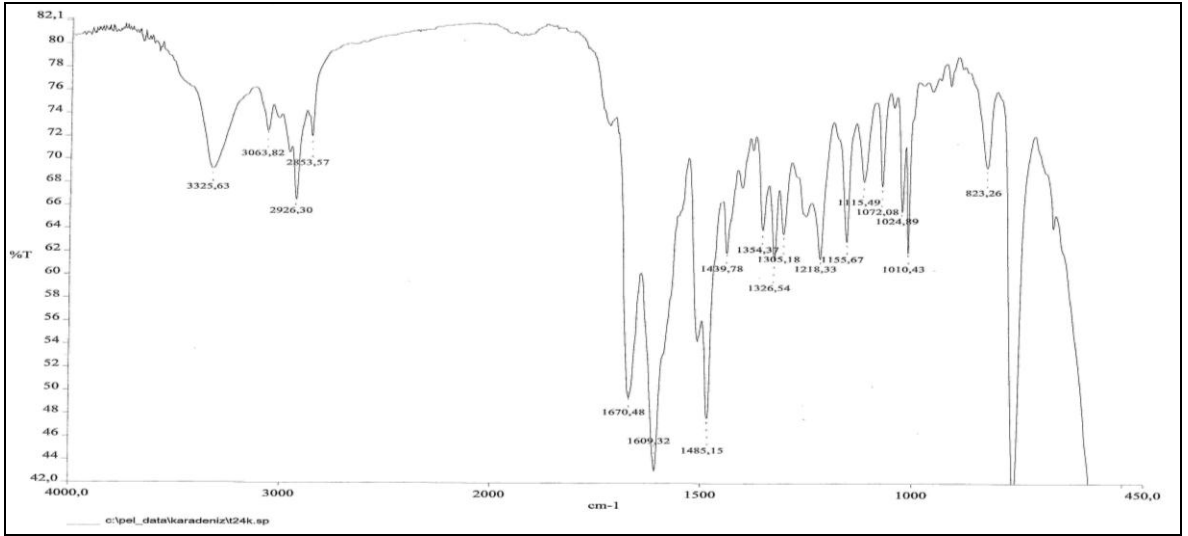
Ek Şekil 117. 24 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 50 MHz, CDCl_3



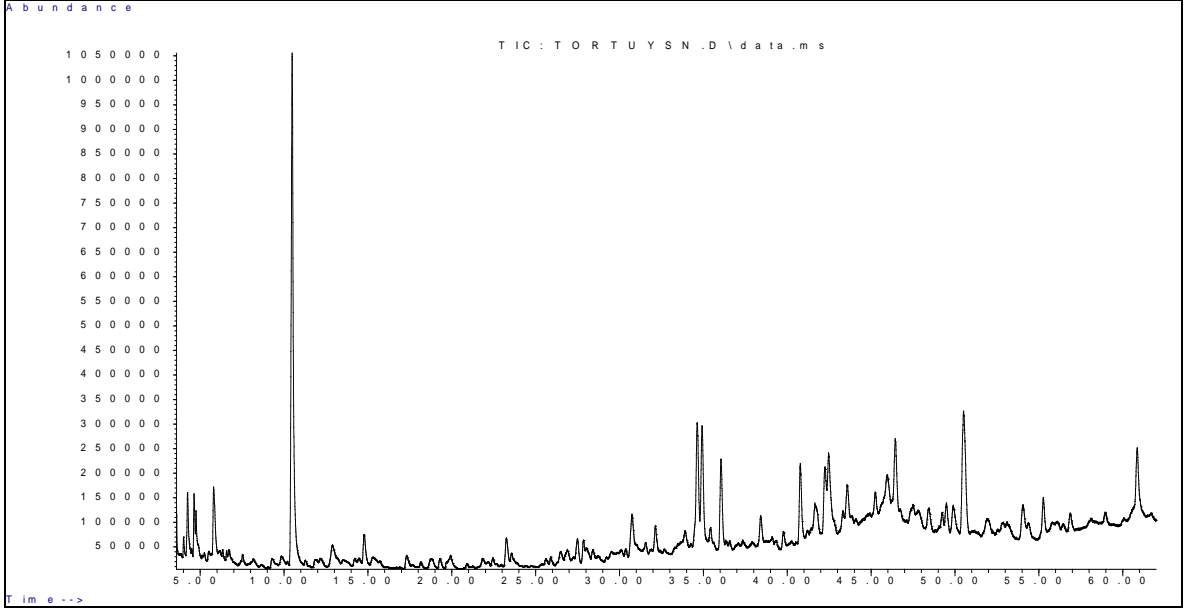
Ek Şekil 118. 24 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 200 MHz, CDCl_3



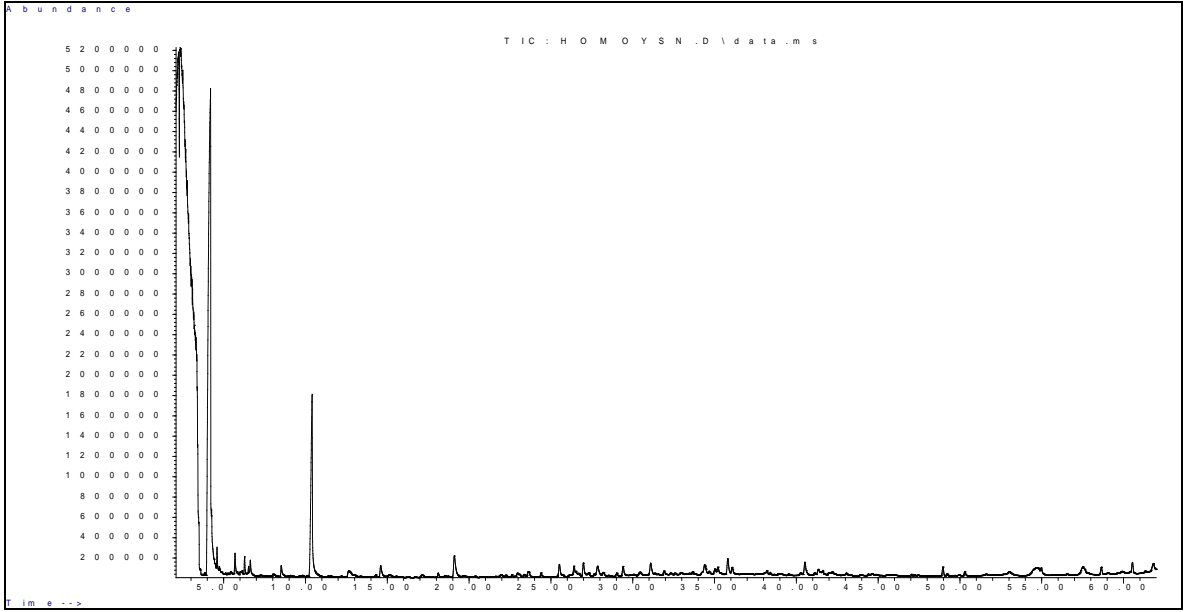
Ek Şekil 119. 24 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



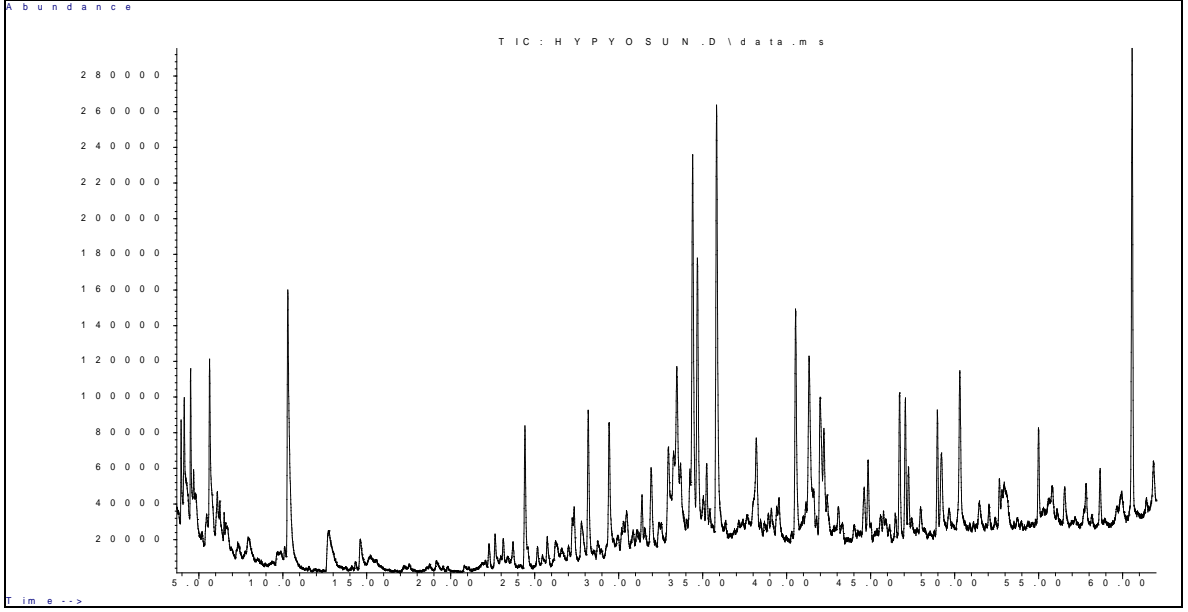
Ek Şekil 120. 24 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu, CHCl₃



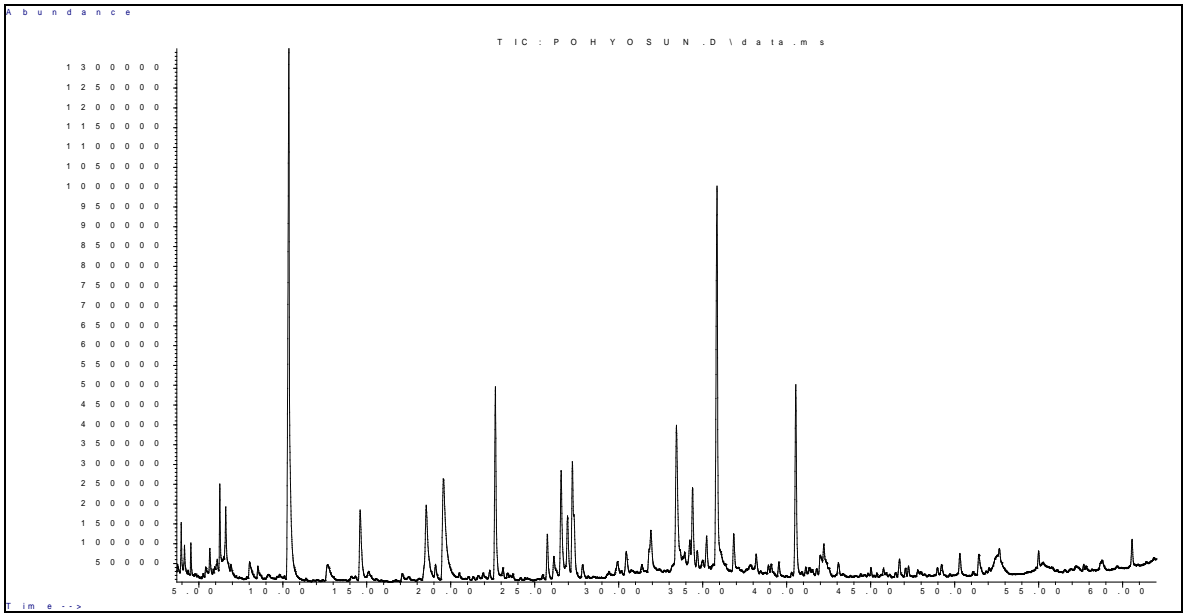
Ek Şekil 121. 1 Nolu *Tortula muralis* karayosunun GC-FID kromotogramı



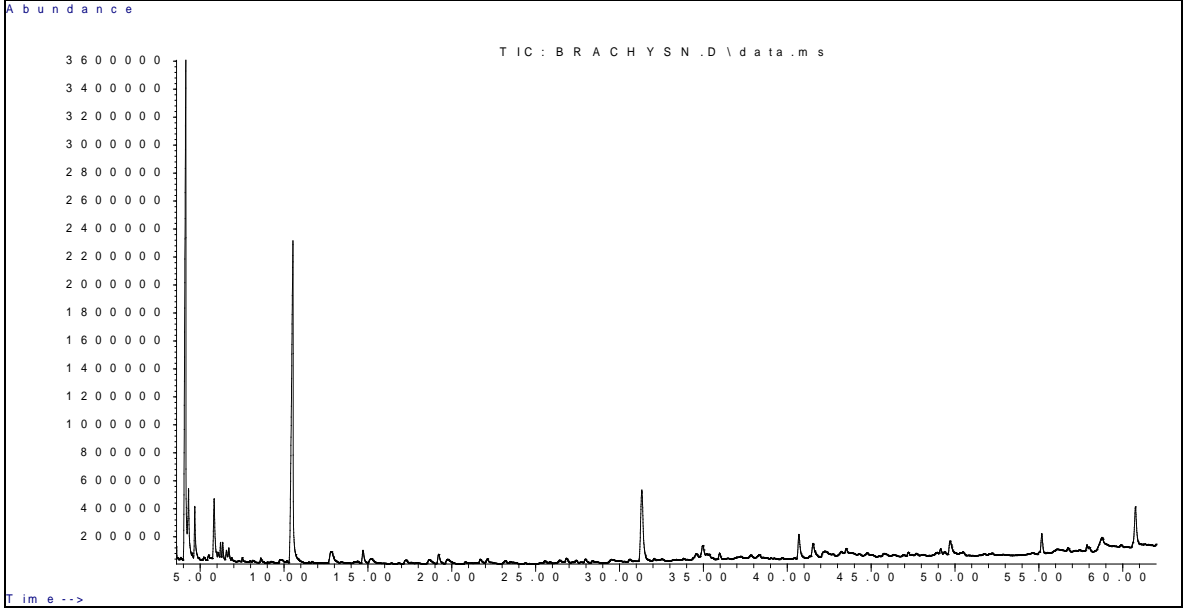
Ek Şekil 122. 2 Nolu *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob karayosunu GC-FID kromotogramı



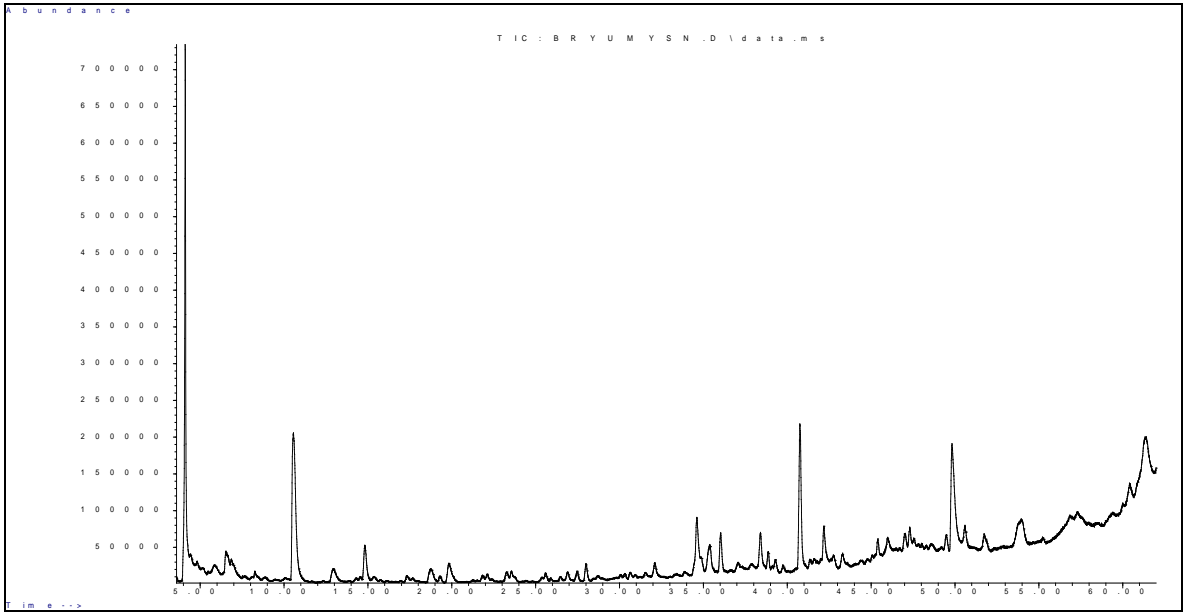
Ek Şekil 123. 3 Nolu *Hypnum cupressiforme* Hedw. karayosunu GC-FID kromotogramı



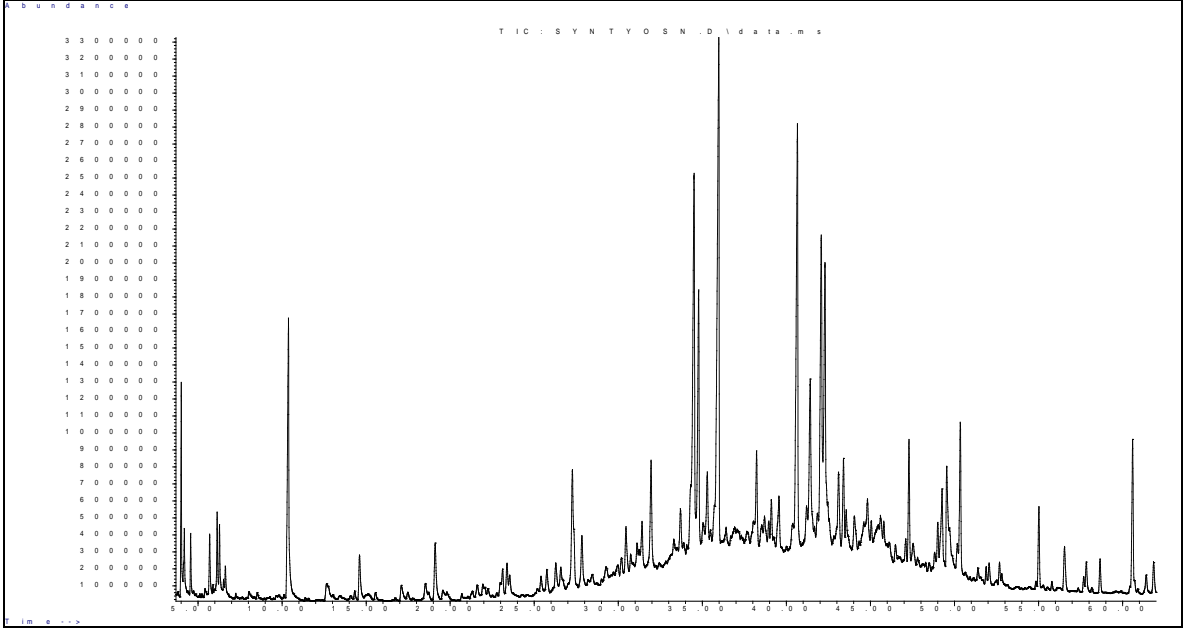
Ek Şekil 124. 4 Nolu *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb karayosunu GC-FID kromotogramı



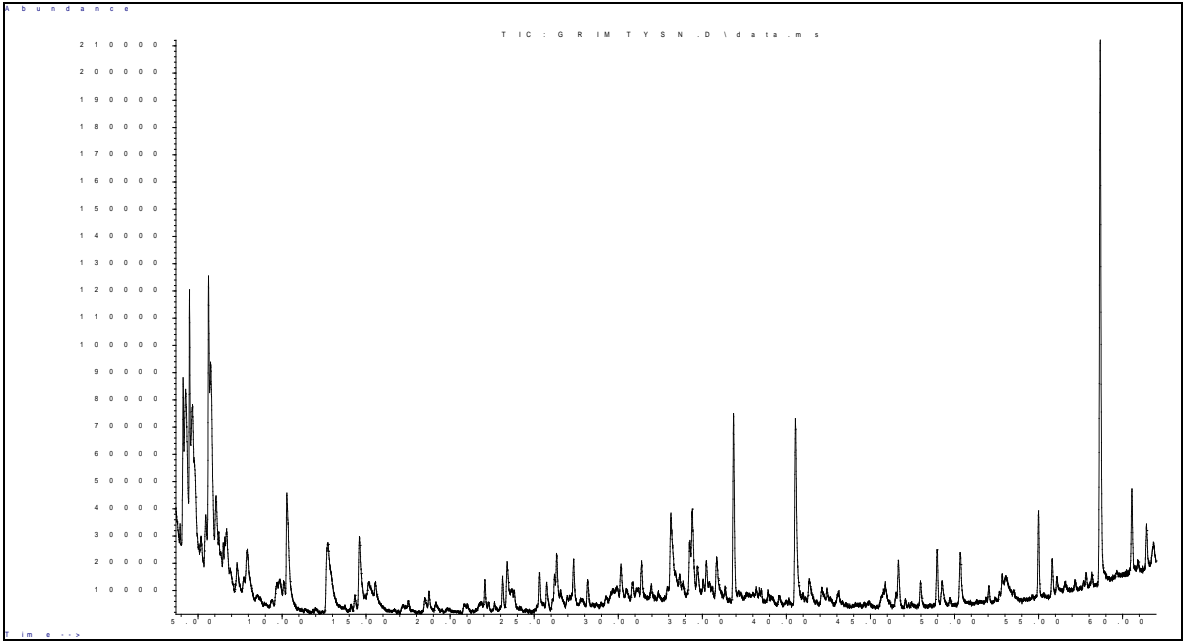
Ek Şekil 125. 5 Nolu *Brachythecium albicans* (Hedw.) Schimp. karayosunu GC-FID kromotogramı



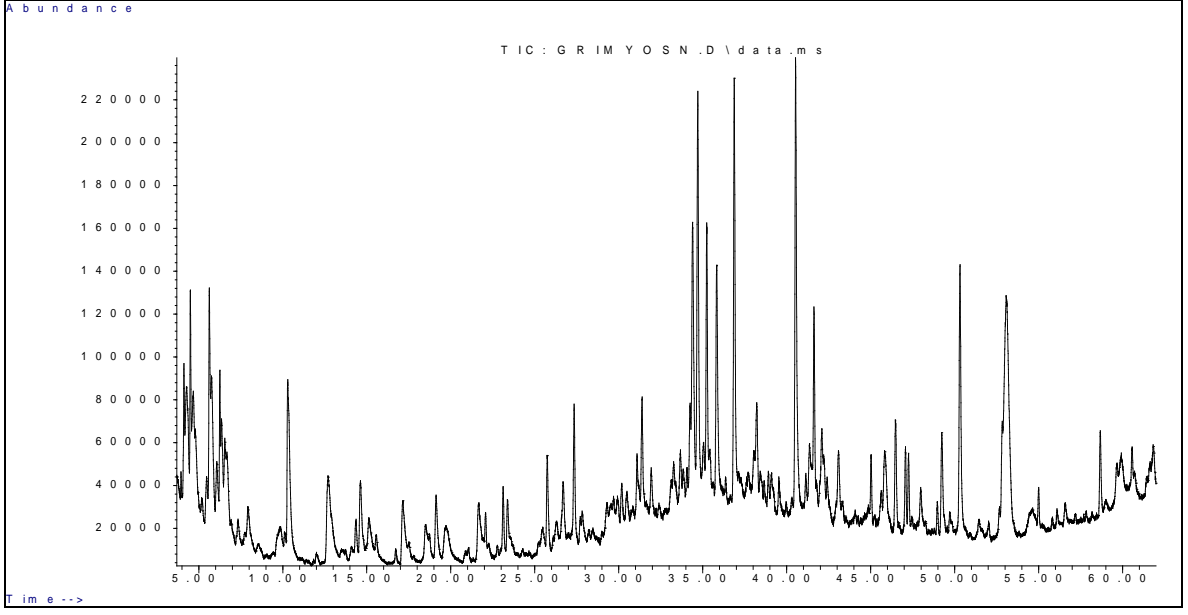
Ek Şekil 126. 6 Nolu *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr karayosunu GC-FID kromotogramı



Ek Şekil 127. 7 Nolu *Syntrichia intermedia* Brid karayosunu GC-FID kromotogramı



Ek Şekil 128. 8 Nolu *Grimmia trichophylla* Grew karayosunu GC-FID kromotogramı



Ek Şekil 129. 9 Nolu *G. decipiens* (Shultz) Lindb karayosunu GC-FID kromotogramı

ÖZGEÇMİŞ

Tayyibe Beyza CANSU 23.11.1982 yılında Kırıkkale’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kırıkkale’ de tamamladı. 2004 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden fakülte birinciliğiyle ve bölüm birinciliğiyle mezun oldu. 2005 yılında K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü’nde birleştirilmiş doktora programına başladı ve aynı yıl Fen Bilimleri Enstitünde 50/d kadrosuyla Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. 6 yıldır KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır. Bekar olup, iyi derecede İngilizce bilmektedir.

Başlıca Eserler

1. Tayyibe Beyza Cansu, Osman Üçüncü, Nuran Kahrıman, Turan Özdemir, Nurettin Yaylı, Essential Oil Composition of *Grimmia trichophylla* Grew and *G. decipiens* (Shultz) Lindb. Grown in Turkey, *Asian Journal of Chemistry*, 22(9), 7280-7284 (2010).
2. Osman Üçüncü, Tayyibe Beyza Cansu, Turan Özdemir, Şengül Alpay Karaoğlu, Nurettin Yaylı, Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of Mosses (*Tortula muralis* Hedw., *Homalothecium lutescens* (Hedw.) H. Rob., *Hypnum cupressiforme* Hedw., *Pohlia nutans* (Hedw.) Lindb.) from Turkey, *Turkish Journal of Chemistry*, 34, 825-834 (2010).
3. 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*, 23(3) (2010) 1029-1031.
4. Nurettin Yaylı, Ahmet Yaşar, Nagihan Yılmaz İskender, Nuran Yaylı, Tayyibe Beyza Cansu, Kamil Coşkunçelebi, Şengül Karaoğlu, Chemical Constituents and Antimicrobial Activities of the Essential Oils from *Sedum pallidum* var. *bithynicum* and *S. spurium* grown in Turkey, *Pharmaceutical Biology*, 48(2), 191-194 (2010).
5. Turan Özdemir, Osman Üçüncü, Tayyibe Beyza Cansu, Nuran Kahrıman, Nurettin Yaylı, Volatile Constituents in Mosses (*Brachythecium albicans* (Hedw.) Schimp., *Bryum pallescens* Schleich. ex Schwagr and *Syntrichia intermedia* Brid.) Grown in Turkey, *Asian Journal of Chemistry*, 22(9), 7285-7290 (2010).