

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

TİYOFEN-SCHIFF BAZI İÇERİKLİ KALKONLARIN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meltem TULUK

ARALIK 2018
TRABZON



**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**TİYOFEN-SCHIFF BAZI İÇERİKLİ KALKONLARIN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Meltem TULUK

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

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 20.11.2018
Tezin Savunma Tarihi : 14.12.2018**

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Yasemin ÜNVER

Trabzon 2018

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında
Meltem TULUK Tarafından Hazırlanan**

**TİYOFEN-SCHIFF BAZI İÇERİKLİ KALKONLARIN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

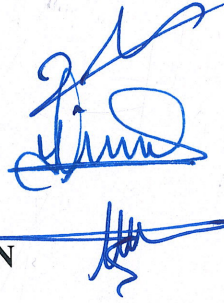
**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 27/11/2018 gün ve 1780 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.**

Jüri Üyeleri

Başkan : Doç. Dr. Şahin DİREKEL

Üye : Doç. Dr. Yasemin ÜNVER

Üye : Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN



**Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ
Enstitü Müdürü**

ÖNSÖZ

KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programında hazırlanan ve 7222 kodu ile KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenen "Tiyofen-Schiff Bazı İçerikli Kalkonların Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi" başlıklı tez çalışması, KTÜ Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarım sırasında her türlü desteğini gördüğüm, değerli fikirlerinden istifade ettiğim tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Yasemin ÜNVER'e teşekkürü bir borç bilirim. Bu süreçte her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen sevgili eşime, kızlarıma ve aileme de sonsuz teşekkürler.

Antioksidan ve Antimikrobiyal aktivite testleri için Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ersan BEKTAŞ'a, Antileishmanial aktivite çalışmaları için Sayın Doç. Dr. Şahin DİREKEL'e ve değerli katkı ve tecrübelerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Meltem TULUK
Trabzon, 2018

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum "Tiyofen-Schiff Bazı İçerikli Kalkonların Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi" başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Yasemin ÜNVER'in sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 14/12/2018

Meltem TULUK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
SEMBOLLER DİZİNİ.....	XI
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	7
2.1. Orijinal Nitelikteki Bileşiklerin Sentezi	7
2.1.1. 1-(4-amino fenil)-3-(5-feniltiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (3).....	7
2.1.2. 1-(4-amino fenil)-3-(benzo[b]tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (6).....	8
2.1.3. 3-(5-feniltiyofen-2-il)-1-(4-((-tiyofen-2-ilmetilene)amino)fenil)prop-2-en-1-on (4a).....	8
2.1.4. 1-(4-((-5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)fenil)-3-(5-feniltiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (4b).....	9
2.1.5. 1-(4-((-5-nitrotiyofen-2-il)metilene)amino)fenil)-3-(5-feniltiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (4c).....	9
2.1.6. 1-(4-((-3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)fenil)-3-(5-feniltiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (4d).....	10
2.1.7. 3-(benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)fenil)prop-2-en-1-on (7a).....	10
2.1.8. 3-(benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-((5-bromotiyofen-2-ilmetilene)amino)fenil) prop-2-en-1-on (7b).....	11
2.1.9. 3-(benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-((5-nitrotiyofen-2-ilmetilene)amino)fenil) prop-2-en-1-on (7c).....	12
2.1.10. 3-(benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-((3-metiltiyofen-2-ilmetilene)amino)fenil) prop-2-en-1-on (7d).....	12
2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Tayinleri	13
2.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Test Yöntemi.....	13
2.2.1.1. Antimikrobiyal Aktiviteye Bağlı MİK Değerinin Belirlenmesi	14

2.2.1.2.	Alamar Mavisinin Hazırlanması	15
2.2.2.	Antioksidan Aktivite Yöntemleri	16
2.2.2.1.	DPPH Yöntemi.....	16
2.2.2.2.	Demir İndirgeme/Antioksidan Güç (FRAP) Tayini.....	16
2.2.3.	Antileishmanial Aktivite Test Yöntemi.....	17
2.2.3.1.	<i>Leishmania infantum</i> Promastigotlarının Hazırlanması	17
2.2.3.2.	In Vitro Antileishmanial Aktivite Testi.....	17
2.3.	Docking Protokolü	18
3.	BULGULAR	20
3.1.	Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçları	20
3.2.	Antimikrobiyal Aktivite.....	25
3.3.	Antileishmanial Aktivite.....	26
3.4.	Docking Sonuçları.....	27
4.	TARTIŞMA	29
4.1.	Sentez Çalışmalarına Ait Verilerin Değerlendirilmesi.....	29
5.	SONUÇLAR	31
6.	ÖNERİLER.....	32
7.	KAYNAKLAR	33
8.	EKLER	38
	ÖZGEÇMİŞ	

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

TİYOFEN-SCHIFF BAZI İÇERİKLİ KALKONLARIN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Meltem TULUK

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Yasemin ÜNVER
2018, 36 Sayfa, 10 Sayfa Ek

Bu tez çalışmasında, 2 adet kalkon bileşiği ve 8 adet tiyofenli Schiff bazlı kalkon türevleri olmak üzere, orijinal nitelikte toplam 10 adet bileşik sentezlenmiştir. Kalkon bileşikleri (3,6) 4-aminoasetofenonun sırasıyla 5-feniltiyofen-2-karboksi aldehit ve benzo[*b*]tiyofen-2-karboksi aldehitin baz eşliğindeki reaksiyonundan elde edilmiştir. Elde edilen kalkon bileşiklerinin 4 farklı tiyofen karboksi aldehit ile yağ banyosunda yapılan reaksiyonundan 4 ve 7 nolu kalkon türevlerinin sentezi sağlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal, antioksidan ve antileishmanya aktiviteleri test edilmiştir. Antimikrobiyal ve antileishmanial aktivite açısından en etkili olan 4c ve 7c bileşiğine ait Docking çalışmaları yaptırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılması FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR (APT) spektroskopik yöntemlerle yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kalkon, Tiyofen, Schiff Bazı, Docking Çalışması, Antileishmanial, Antioksidan ve Antimikrobiyal Aktivite.

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF CHALCONES WITH THIOPHENE-SCHIFF BASE AND BIOLOGICAL
PROPERTIES

Meltem TULUK

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Assoc. Prof. Yasemin ÜNVER
2018, 36 Pages, 10 Pages Appendix

In this thesis, a total of 10 compounds were originally synthesized, including 2 chalcone compounds and 8 thiophene Schiff-based chalcone derivatives. The compounds (3,6) were obtained from the reaction of 4-aminoacetophenone with 5-phenylthiophene-2-carboxyaldehyde and benzo [b] thiophene-2-carboxyaldehyde in the presence of base. The synthesis of the compounds 4-7 was carried out in the oil bath with 4 different thiophene carboxy aldehydes and compounds 3-6. Antimicrobial, antioxidant and antileishmanial activities of the synthesized compounds were tested. Docking studies of 4c and 7c compounds, which are the most effective for antimicrobial and antileishmanial activity, have been carried out. Structure analyses of the synthesized compounds were carried out by FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR (APT) spectroscopic methods.

Key Words: Chalcone, Thiophene, Schiff base, Docking Study, Antileishmanial, Antioxidant and Antimicrobial Activity.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Antileishmanial aktivite görüntüleri.....	26
Şekil 2. Ligand etkileşim diyagramları ve bileşik 4c ve 7c'nin bağlanma pozunu.....	28



TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 3 ve 6 nolu bileşiklerin IR spektral verileri (ATR, cm^{-1} , ν).....	20
Tablo 2. 3 ve 6 nolu bileşiklerin ^1H -NMR spektral verileri (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$).....	20
Tablo 3. 3 ve 6 nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$).....	21
Tablo 4. 4 ve 7 nolu bileşiklerin IR spektral verileri (ATR, cm^{-1} , ν).....	22
Tablo 5. 4 ve 7 nolu bileşiklerin ^1H -NMR spektral verileri (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$).....	23
Tablo 6. 4 ve 7 nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$).....	23
Tablo 7. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite verileri ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$).....	25
Tablo 8. Bileşiklerin <i>Leishmania infantum</i> promastigotlarına karşı minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri.....	27

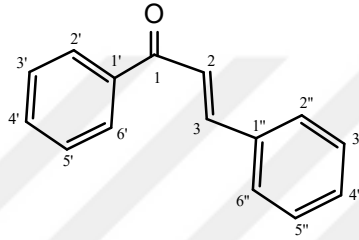
SEMBOLLER DİZİNİ

APT	: Bağlı proton testi
bs	: Geniş singlet
d	: Dublet
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DMF	: Dimetilformamit
DPPH	: 2,2-difenil-pikrilhidrazil
E.n.	: Erime noktası
FRAP	: Demir (III) indirgeme / antioksidan güç
FT-IR	: Furier transfer-infraret Spektroskopisi
m	: Multiplet
ppm	: Milyonda bir kısım
R	: Alkil
s	: Singlet
TMS	: Tetrametilsilan
°C	: Santigrat derece
¹³C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Mağnetik Rezonans
¹H-NMR	: Proton Nükleer Mağnetik Rezonans

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

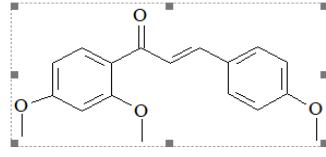
Kalkonlar iki aromatik halkanın üç karbonla birbirine bağlandığı ve düz zincirinde α , β -doymamış bir karbonil grubu içeren genel formülleri aşağıda gösterilen, basit kimyaya sahip ve kolaylıkla türevlendirilebilen önemli bileşiklerdir.



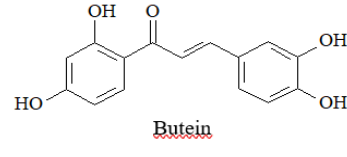
Kalkonların genel formülü ve numaralandırılması

Önemli heterohalkalı bileşiklerin sentezi için çok uygun ara bileşikler olan kalkonların antioksidan, antiviral, antimalarial, antitumor, antitüberküloz, antiinflammatuar ve antifungal gibi biyolojik etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Rayees vd. 2016; Singh vd. 2014; Mayur vd. 2009; Soloman vd. 2009; Okafor vd. 2007; Bhale vd. 2013; Tilg vd. 2006; Siddiqui vd. 2011; Lin vd. 2002). Ayrıca, nobiletin, tangeretin ve combretastatin A-4 (CA-4) olarak adlandırılan bazı polimetoksi kalkon türevlerinin çeşitli insan kanser hücrelerine karşı yüksek oranda sitotoksikite gösterdiği belirtilmiştir (Salum vd. 2005; Ratkovi vd. 2008).

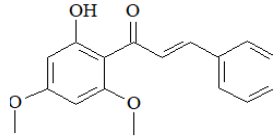
Biyolojik aktivitelere sahip doğal kalkon bileşiklerinden bazıları aşağıda verilmiştir. Metoksi ve hidroksi substitue kalkonlardan Flavokavain A'nın mesane kanserine ve Flavokavain B'nin ise prostat kanserine karşı aktivite gösterdiği bulunmuştur. Buteinin göğüs kanseri hücreleri için, Sappankalkonun antiinflammatuar, antihiperlipidemik, sedatif ve anti-alerjenik etkileri olduğu bulunmuştur (Zou vd. 2014; Kong vd. 2010; Kamal vd. 2011; Mai vd. 2014; Cao vd. 2013).



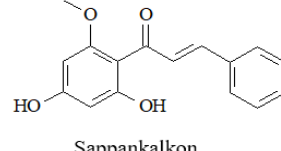
Flavokavain A



Butein

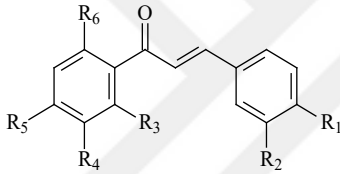


Flavokavain B



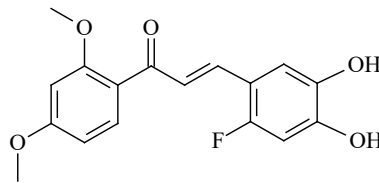
Sappankalkon

Bitkilerden izole edilen formülleri aşağıda gösterilen kalkon türevi bileşiklerin, leishmania parazite karşı pozitif aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Kayser vd. 2001; Zai vd. 1999).



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	-H
-OCH ₃	-OCH ₃	-OH	-H	-H	-H
-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃	-H

Yapılan bir diğer çalışmada, 8-Floro-3,4-dihidroksikalkonların antitümör aktiviteleri incelenmiş ve bu kalkonların fare bazofilik lösemi-1 hücreleri (RBL-1) üzerinde 5-lipoksigenaz inhibisyonu ve fare karaciğer mikrozomlarında Fe³⁺-ADP indüklenmiş NADPH bağımlı lipid peroksidasyon üzerinde inhibisyon etkisi gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca 6-Floro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksikalkonun kullanılan bir insan kanser hücre kültürü paneli (HCC paneli) üzerinde oldukça etkili olduğu görülmüştür (Kim vd. 2012).

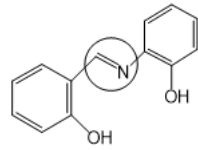


Ayrıca, kalkonlar biyolojik aktiviteleri yanısıra, farklı tipteki optik materyallerde ve holografik kayıt teknolojisi ve polimerlerde UV-absorbsiyon filtresi gibi pek çok uygulama alanında da kullanılmakta oldukları bilinmektedir (Kayser vd. 2001). Özellikle hidroksi

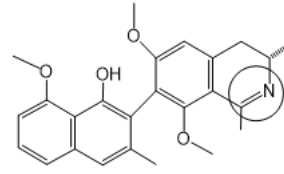
grubu içeren kalkonlar, gıda endüstrisinde; antioksidan ve tatlandırıcı, kozmetikte; güneşten koruyucu madde ve fotografik emülsiyon ajanı olarak da kullanılmaktadırlar (Nakamura vd. 2002). Yine yapılan bir diğer çalışmada, kalkon-hidrazon türevi bileşiklerin biyolojik olarak etkili sonuçlar gösterdiği bilinmektedir (Raghav vd. 2014).

Schiff bazlarının antifungal, antibakteriyel, antitumor, antikanser, antiinflammatuar gibi biyolojik özelliklere sahip oldukları literatürde belirtilmektedir (Khurshid vd. 2008; Ünver vd. 2014, 2016). Özellikle, Schiff bazlarının, antimikrobiyal aktivitelerde (Jiang vd. 2003), insektisitler üzerindeki sinerjik etkilerde (Siddiqui vd. 1988) ve bitki büyüme düzenleyicilerinde (Sarı vd. 2003) oldukça etkili oldukları bilinmektedir. Ayrıca, kükürt içeren Schiff bazlarının farmakolojik etkileri bu bileşiklerin sentezine olan önemi artırmaktadır (Ünver vd. 2018; Vyas vd. 2011).

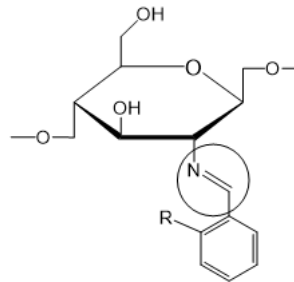
Doğal ürünlerden elde edilen ve antimikrobiyal özellik gösteren Schiff bazı grubu içeren üç bileşik aşağıda verilmiştir (Cleiton vd. 2011).



Antibakterial Aktivite



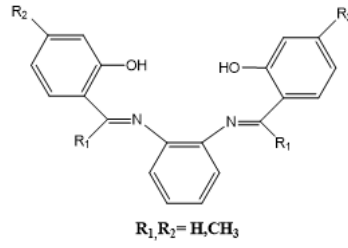
Antimalarial Aktivite



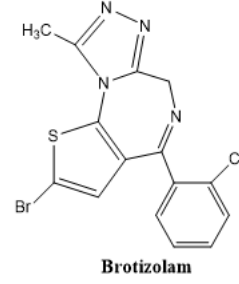
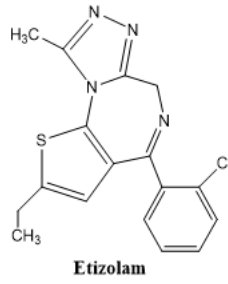
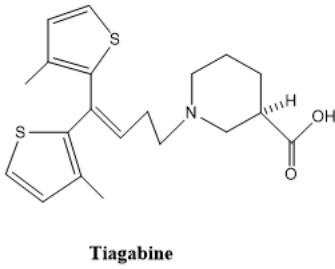
R=H veya OH

Chitosan Türevi Antifungal Aktivite

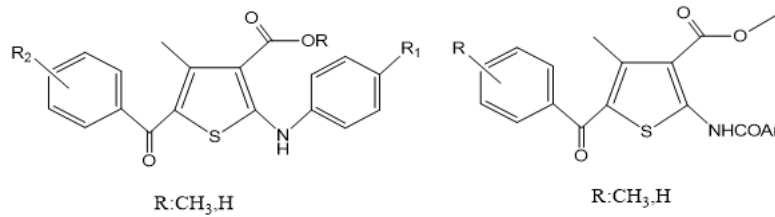
Schiff bazlarının diğer önemli bir yanı da ligant olarak kullanılabilmesidir. Yapılan çalışmalarda özellikle Schiff bazlarıyla yapılan komplekslerin antibakterial, antikanser ve antiviral ajan özelliğine sahip oldukları ortaya konulmuştur. Ligant olarak kullanılacak bir Schiff bazı bileşiği aşağıda verilmiştir (Daver vd. 2002; Zhang vd. 2012).



Bir diğer önemli heteohalka tiyofen olup, bu halkayı içeren bileşiklerin anti-inflammatuar, analjezik, antidepresan, antimikrobial ve antikonvulsant gibi biyolojik aktivitelere sahip olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca tiyofen içerikli bazı ilaçlar sara hastalığının tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır ve kullanılan bu ilaçların bazıları aşağıda verilmiştir (Ravi vd. 2009).

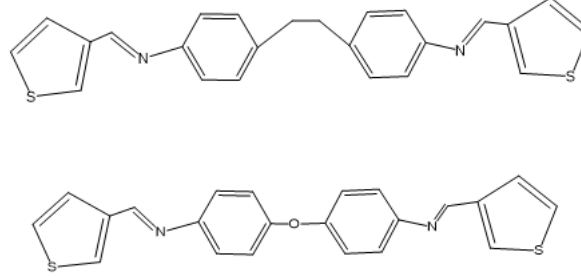


Yapılan bir diğer çalışmada, sentezlenen ve antiinflammatuar özelliğe sahip tiyofen içerikli bileşikler aşağıda gösterilmiştir (Khurshid vd.2008).

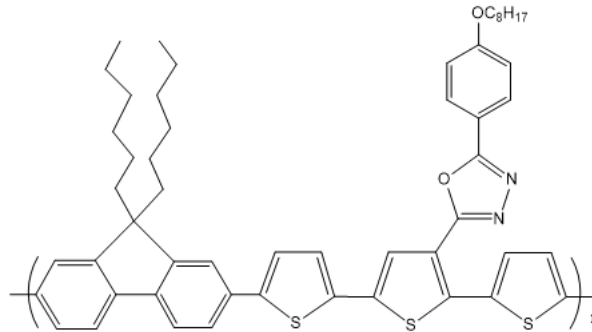


Yapılan çalışmalar heteroatom içeren grupların metal korozyonuna karşı inhibitör olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Birçok heterosiklik bileşik polar grupları ve pi bağı elektronlarıyla korozyona karşı inhibitör olarak kullanılabilir. Özellikle asidik çözelti korozyonuna karşı bu tür özelliklere sahip organik bileşikler metal yüzeylere adsorplanarak metallerin korozyonunu önleyebilir. Tiyofen içerikli Schiff bazlarının bu amaçla

kullanılabilirliği mümkündür. Bu amaç için sentezlenmiş tiyofen içerikli iki bileşik aşağıda verilmiştir (Issaadi vd. 2011).

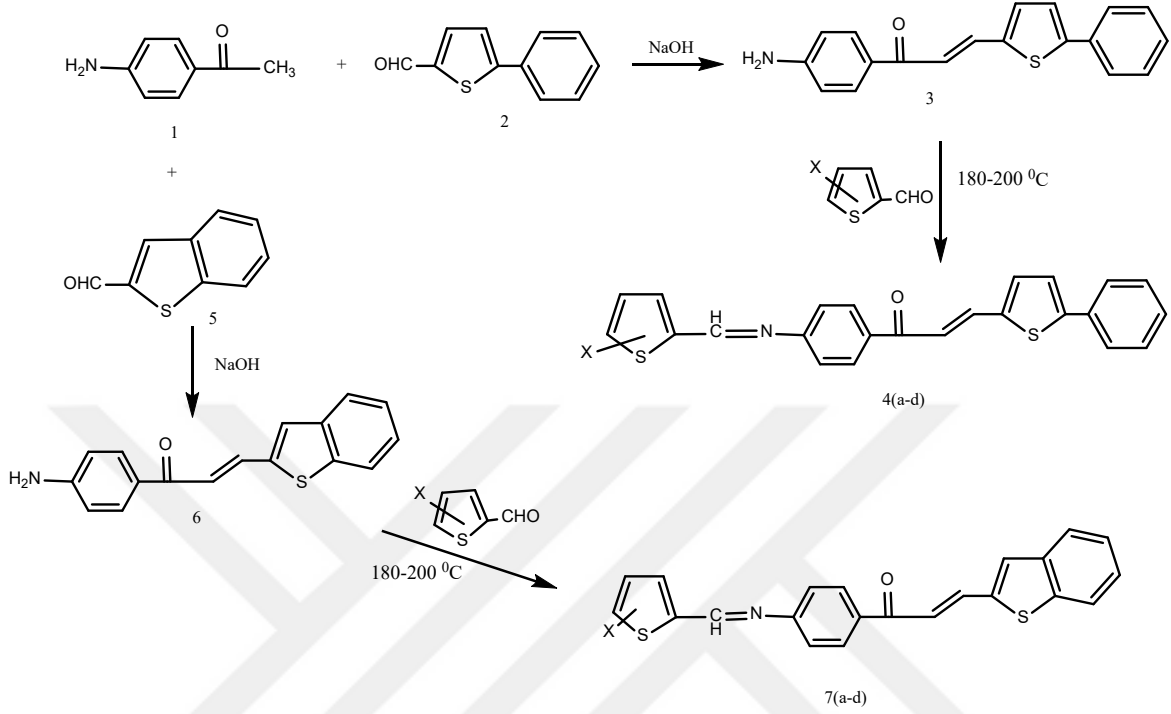


Tiyofen halka sistemlerini içeren çeşitli bileşiklerin endüstriyel uygulama alanlarında birçok amaca yönelik olarak kullanıldığı görülmektedir. Işık yayan polimer diyotlar (PLED), alan etkili polimer transistörler ve fotovoltanik hücreler (PVC) gibi alanlarda konjuge polimerler büyük öneme sahiptir. Günümüzde bu alanda yapılan çalışmalarda politiyofen ve bunun türevleri üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda politiyofen ve türevleri diğer konjuge polimerlerle karşılaştırıldığında yüksek yük taşıma kapasitesi ihtiva ettiklerinden dolayı PLED ve PVC'lerin geniş uygulama alanlarında aktif materyaller oldukları ortaya konulmuştur. Bu durum baz alınarak yapılan bir çalışmada elde edilen politiyofen bileşiği aşağıda gösterilmektedir (Bin vd. 2009).



Bu literatürel veriler ışığında, antimikrobiyal, antioksidan ve antileishmanial aktiviteye sahip olma ihtimali yüksek, literatürde mevcut olmayan, tiyofen kalkon ve tiyofen-Schiff bazı içerikli yeni kalkon türevi moleküllerin sentezi amaçlanmış ve çalışmaya ait sentez aşamalarına ilişkin denklem aşağıda gösterilmiştir. Bu çalışma kapsamında kullanılan tiyofen karboksaldehit türevleri gelişi güzel değil, elde edilecek biyolojik

sonuçların SAR çalışması yapılabilmesi ve bir başka projeye alt yapı oluşturması amacıyla seçilmişlerdir.



4,7	a	b	c	d
X	H	5-Br	5-NO ₂	3-CH ₃

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Perkin Elmer FT-IR 1600 FT-IR (4000-400 cm^{-1}) spektrofotometre cihazı, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Bruker marka 400 MHz'lik NMR cihazında DMSO-d_6 çözücüsü ile alınmıştır. Sentez ve yapı aydınlatılmasında kullanılan çözücü ve kimyasal maddeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından temin edilmiş olup, çözücülerin tümü uygun saflaştırma ve kurutma işlemlerinden geçirilmiştir.

2.1. Orijinal Nitelikteki Bileşiklerin Sentezi

2.1.1. 1-(4-aminofenil)-3-(5-feniltiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (3)

100 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 4-aminoasetofenon (0.01 mol) ve 0.01 mol NaOH 'in 50 mL su ve 50 mL etanoldeki çözeltisi ilave edildi. Yarım saat karıştırıldıktan sonra 5-feniltiyofen-2-karboksaldehit (0.01 mol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile kontrol edilerek yaklaşık 8 saat sonunda sonlandırıldı. Oluşan katı ürün etil alkol-su (2-1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Liyofilizatörde kurutuldu. E.n: 194-196 $^{\circ}\text{C}$. Verim: %85.

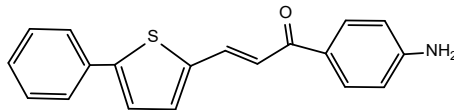
Sentezlenen 3 nolu bileşik için;

IR spektrumu, Ek Şekil 1

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu, Ek Şekil 2

$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu, Ek Şekil 3

Sentezlenen 3 nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir:



2.1.2. 1-(4-aminofenil)-3-(benzo[*b*]tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (6)

100 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 4-aminoasetofenon (0.01 mol) ve 0.01 mol NaOH'in 50 mL su ve 50 mL etanoldeki çözeltisi ilave edildi. Yarım saat karıştırıldıktan sonra benzo[*b*]tiyofen-2-karboksaldehit (0.01 mol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile kontrol edilerek yaklaşık 8 saat sonunda sonlandırıldı. Oluşan katı ürün etil alkol-su (2-1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Liyofilizatörde kurutuldu. E.n: 206-208 °C. Verim: %90.

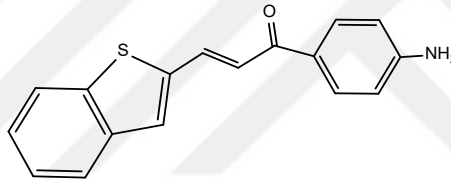
Sentezlenen 6 nolu bileşik için;

IR spektrumu, Ek Şekil 4

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 5

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 6

Sentezlenen 6 nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir:



2.1.3. 3-(5-feniltiyofen-2-il)-1-(4-((tiyofen-2-iletile)amino)fenil)prop-2-en-1-on (4a)

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 3 nolu kalkon bileşiği (0.01 mol) ve tiyofen-2-karboksaldehid (0.01 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 180-200 °C'de TLC ile kontrol edilerek 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (2:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 178-180 °C, Verim: %83.

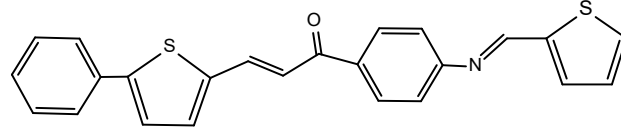
Sentezlenen 4a bileşiği için;

IR spektrumu, Ek Şekil 7

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 8

¹³C-NMR spektrumu, Ek Şekil 9

Sentezlenen 4a nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir:



2.1.4. 1-(4-((5-bromotiyofofen-2-il)metilene)amino)fenil)-3-(5-feniltiyofofen-2-il)prop-2-en-1-on (4b)

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 3 nolu kalkon bileşigi (0.01 mol) ve 5-bromotiyofofen-2-karboksaldehid (0.01 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 180-200 °C'de TLC ile kontrol edilerek 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 200-202 °C, Verim: %85.

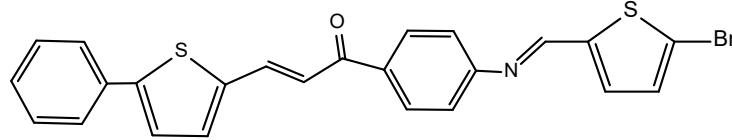
Sentezlenen 4b bileşigi için;

IR spektrumu, Ek Şekil 10

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 11

¹³C-NMR spektrumu, Ek Şekil 12

Sentezlenen 4b nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir:



2.1.5. 1-(4-((5-nitrotiyofofen-2-il)metilene)amino)fenil)-3-(5-feniltiyofofen-2-il)prop-2-en-1-on (4c)

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 3 nolu kalkon bileşigi (0.01 mol) ve 5-nitrotiyofofen-2-karboksaldehid (0.01 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 180-200 °C'de TLC ile kontrol edilip 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 222-224 °C, Verim: %76.

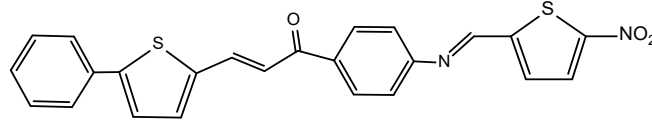
Sentezlenen 4c bileşiği için;

IR spektrumu, Ek Şekil 13

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 14

¹³C-NMR spektrumu, Ek Şekil 15

Sentezlenen 4c nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir:



2.1.6. 1-(4-((-3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)fenil)-3-(5-feniltiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (4d)

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 3 nolu kalkan bileşiği (0.01 mol) ve 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid (0.01 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 180-200 °C'de TLC ile kontrol edilip 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 149-150 °C, Verim: %70.

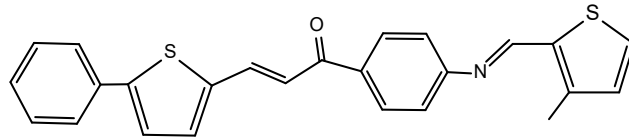
Sentezlenen 4d bileşiği için;

IR spektrumu, Ek Şekil 16

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 17

¹³C-NMR spektrumu, Ek Şekil 18

Sentezlenen 4d nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir:



2.1.7. 3-(benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)fenil)prop-2-en-1-on (7a)

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 6 nolu kalkan bileşiği (0.01 mol) ve tiyofen-2-karboksaldehid (0.01 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 180-200 °C'de TLC ile kontrol edilip 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon

sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (2:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 229-231 °C, Verim: %85.

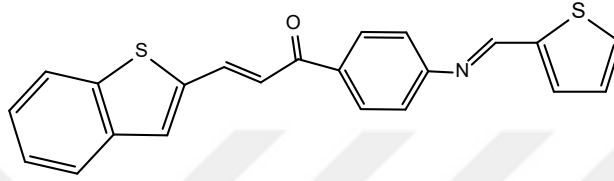
Sentezlenen 7a bileşiği için;

IR spektrumu, Ek Şekil 19

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 20

¹³C-NMR spektrumu, Ek Şekil 21

Sentezlenen 7a nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir:



2.1.8. 3-(benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-((5-bromotiyofen-2-ilmetilene)amino)fenil) prop-2-en-1-on (7b)

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 6 nolu kalkon bileşiği (0.01 mol) ve 5-bromotiyofen-2-karboksaldehid (0.01 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 180-200 °C'de TLC ile kontrol edilip 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 203-205 °C, Verim: %92.

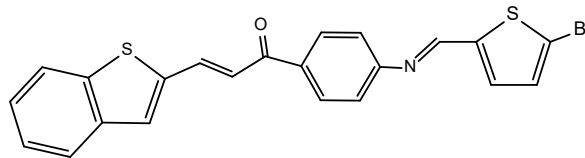
Sentezlenen 7b bileşiği için;

IR spektrumu, Ek Şekil 22

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 23

¹³C-NMR spektrumu, Ek Şekil 24

Sentezlenen 7b nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir:



2.1.9. 3-(benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-((5-nitrotiyofen-2-ilmetilene)amino)fenil) prop-2-en-1-on (7c)

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 6 nolu kalkon bileşiği (0.01 mol) ve 5-nitrotiyofen-2-karboksaldehid (0.01 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 180-200 °C'de TLC ile kontrol edilip 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 224-226 °C, Verim: %89.

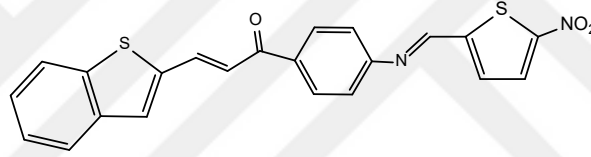
Sentezlenen 7c bileşiği için;

IR spektrumu, Ek Şekil 25

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 26

¹³C-NMR spektrumu, Ek Şekil 27

Sentezlenen 7c nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir:



2.1.10. 3-(benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-((3-metiltiyofen-2-ilmetilene)amino)fenil) prop-2-en-1-on (7d)

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 6 nolu kalkon bileşiği (0.01 mol) ve 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid (0.01 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 180-200 °C'de TLC ile kontrol edilip 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 218-220 °C, Verim: %78.

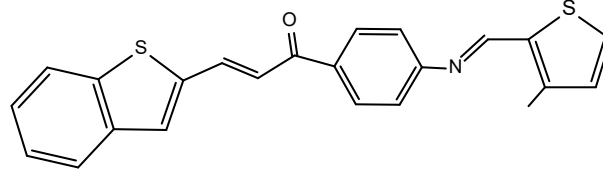
Sentezlenen 7d bileşiği için;

IR spektrumu, Ek Şekil 28

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 29

¹³C-NMR spektrumu, Ek Şekil 30

Sentezlenen 7d nolu bileşiğe ait açık formül aşağıda gösterilmiştir.



2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Tayinleri

2.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Test Yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi Muller–Hinton Broth (MHB, Merck,) sıvı besiyeri ve antifungal aktivitesi Sabouraud Dextrose Broth (SDB, Merck) sıvı besiyeri kullanılarak çift kat seri sulandırım mikrodilüsyon sıvı test metodu kullanılarak yapıldı. Öncelikle elimizde -80°C 'de derin dondurucuda saklanmış olan bakteri izolatları, Nutrient Agar katı besiyerlerine pasajlanarak saflık kontrolü yapılarak canlandırıldı. Üremiş olan bakteri kolonilerinden öze yardımıyla alınarak içerisinde 2 mL MHB besiyeri bulunan steril cam tüplere konuldu. Bu kültür tüpleri inkübatörde 37°C 'de bir gece bekletilerek üremesi sağlandı. Bir gece bekletilmiş standart kültür izolatları MHB besiyeri eklenerek her ml'sinde 10^7 - 10^8 kob/mL (koloni oluşturan birim) arasında olacak şekilde McFarland 0,5 bulanıklığı standardına göre ayarlanarak hazırlandı.

Benzer şekilde mantar izolatları derin dondurucudan çıkartılarak Sabouraud Dextrose Agar (SDAB, Merck) besiyerinde canlandırılarak saflık kontrolü yapıldı. Üreyen kolonilerden alınarak 2 mL SDB besiyerine konularak inkübatörde 37°C 'de bir gece bekletilerek üremesi sağlandı. Üreyen mantar izolatları SDB besiyeri eklenerek her ml'sinde 10^5 - 10^6 kob/mL (koloni oluşturan birim) arasında olacak şekilde McFarland 0.5 bulanıklığı standardına göre ayarlanarak hazırlandı.

Sentezlenen katı haldeki bileşiklerin stok solüsyonu test edilen mikroorganizmalara karşı inhibitör etki göstermeyen ve oranı %10'u geçmeyen dimetil sülfoksit, (DMSO, Sigma-Aldrich, USA) alkol veya diğer çözücüler içerisinde çözülecek ve son konsantrasyonu 25 mg/mL olacak şekilde bakteriler için MHB sıvı besiyeri, mantarlar için SDB besiyeri içerisinde hazırlandı. Bu hazırlanmış olan stok solüsyon $0.45\ \mu\text{m}$ çaplı steril membran filtreden geçirilip süzülerek ve steril bir tüp içerisinde toplanarak sterilizasyonu sağlandı.

2.2.1.1. Antimikrobiyal Aktiviteye Bağlı MİK Değerinin Belirlenmesi

Antibakteriyel aktivite için bileşiğin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) belirleme işlemi düz tabanlı 96 kuyucuklu steril mikropalakalar kullanılarak yapıldı. Test edilecek her bir bakteri izolatı için mikropleytin 12 kuyucuk içeren bir sırası kullanıldı. Öncelikle bütün kuyucuklara steril 100 µL MHB besiyeri eklendi ve ilk kuyucuğa test edilecek bileşiğin stok solüsyonundan 100 µL alınarak son konsantrasyonu 12.800 µg/ml olacak şekilde eklenerek pipetle karıştırıldı. Sonra bu ilk kuyucuktan 100 µl alınarak 2. kuyucuğa aktarılarak bileşiğin konsantrasyonu 6.400 µg/mL'ye, yani yarıya düşürülerek indirildi ve bu kuyucuktan da aynı şekilde 100 µL alınarak 3. kuyucuğa aktarıldı. Bu şekilde bu işlem tekrarlanarak 10. kuyucuğa kadar seri sulandırım yapılarak bileşiğin konsantrasyonu son kuyucukta 25 µg/mL olacak şekilde ayarlandı. Negatif kontrol olarak kullanılan 11. kuyucuğa bileşiğin stok solüsyonundan 100 µL ilave edildi. Pozitif kontrol olarak kullanılan 12. kuyucuğa ise bileşik eklenmedi. Kuyucuklarda seri sulandırımı yapılmış olan bileşiğin üzerine daha önce hazırlanmış olan standart bakteri izolatından negatif kontrol kuyucuğu hariç hepsine 100 µL eklendi. Bu işlem test edilecek tüm farklı bakteri izolatı için aynı şekilde yapıldı.

Mikroplakların üzeri steril kapakları ile kapatılarak, kontaminasyonu engellemek için kenarları parafilm ile sarıldı. Pleytler 37°C'de intöbatörde 20 saat inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda kapaklar açılarak tüm kuyucukların üzerine 20 µL steril alamar mavisi (Sigma-Aldrich, USA) stok solüsyonundan eklendi. Tekrar inkübatörde 4 saat inkübe edildi. Son inkübasyon sonrasında kuyucuktaki karışımın pembe renge dönmesi pozitif bakteriyel üreme olarak yorumlanırken, mavi rengin değişmeden kalması bakteri üremesinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. MİK değeri maviden pembeye dönüşmeyen en son kuyucuk olarak belirlenmiştir.

Antifungal aktivite çalışmasında katı besiyeri olarak SDA kullanılırken, sıvı besiyeri olarak SDB kullanılmıştır. Diğer bütün işlemler antibakteriyel aktivite çalışmasında yapıldığı gibi aynı şekilde antifungal aktivite çalışması için de yapılmıştır. MİK değeri bakteriler için 24 saat sonra, mantarlar için 24-48 saat sonrasında gözlemlenerek kaydedildi. Ayrıca bakteriyel çalışma için Amikasin ve Ampisilin, mantar çalışması için Flukonazol standart ilaç olarak kontrol amaçlı kullanıldı. Antibakteriyel aktivite sonucu, standart bakteri izolatlarının amikasin antibiyotigine karşı MİK yorumlama kriterleri CLSI'e (Clinical and Laboratory Standards Institute) göre yapıldı.

Antifungal aktivite sonucu MİK değerleri Flukonazol standart antifungal ilacın MİK değerleri ile karşılaştırıldı. Testin geçerliliği, tüm pozitif ve negatif kontrollerin çalışmasına göre belirlendi (tüm negatif kontroller mavi kalmalı, tüm pozitif kontroller pembe renge dönüşmelidir). Elde edilen sonuçlar doğrultusunda sentezlenmiş bileşiklere farklı yapılar eklenerek antimikrobiyal aktivitesinin artırılıp artırılamayacağı değerlendirildi.

2.2.1.2. Alamar Mavisinin Hazırlaması

Toz haldeki alamar mavisini (Sigma-Aldrich, USA) antimikrobiyal aktivitenin incelenmesinde indikatör boya olarak kullanıldı. Alamar mavisinin stok solüsyonu hazırlandıktan sonra 0.45 µm çaplı steril membran filtreden geçirilip süzülerek ve steril bir tüp içerisinde toplanarak sterilizasyonu sağlandı.

Alamar mavisini lenfositlerde ve diğer hücre hatlarında proliferasyon (çoğalma) ve sitotoksikite araştırmaları için kullanışlı bir yöntem olduğu bilinmektedir. Alamar mavisini metabolik aktivitenin tespitine dayanan bir florometrik/kolorometrik üreme indikatörüdür (OBrien vd. 2000). Bu boya hücre canlılığı ve toksisite, hücresel büyüme ölçümleri için çeşitli deneylerde kullanılan ve uzun inkübasyon süresi boyunca canlı hücreler için toksik etki göstermeyen bir maddedir (Mikus vd. 2000).

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitesinde kullanılan bakteriler;

1. *Escherichia coli* ATCC 25922,
2. *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* ATCC 6633,
3. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923,
4. *Klebsiella pneumonia* ATCC 700603,
5. *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911,
6. *Bacillus cereus* RSKK 709,
7. *Acinetobacter baumannii* RSKK 02026,
8. *Enterobacter cloacea* ATCC 13047,

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivitesinde kullanılan maya;

9. *Candida albicans* ATCC 14053

Standart bakteri ve maya izolatları Amerikan tipi kültür koleksiyonundan (ATCC: American Type Culture Collection) ve Refik Saydam kültür koleksiyonundan (RSKK) elde edilmiştir.

2.2.2. Antioksidan Aktivite Yöntemleri

2.2.2.1. DPPH Yöntemi

Hazırlanan tüm bileşiklerin antioksidan aktiviteleri literatürde tanımlanan yöntemler izlenerek yapıldı (Cuendet vd. 1997; Burits and Bucar 2000). Bu yöntemde, hidrojen atomları veya elektron veren bileşiklerin, radikal 2,2-difenilpikrilhidrazil (DPPH)'yi temizlenmesi ve karakteristik mor renginin spektrofotometrik yöntemle belirlenmesi esasına dayanır. Yani, materyal ne kadar güçlü antioksidan özelliğe sahipse metanolik DPPH çözeltisinin rengini o kadar çok açması beklenir. Bu yöntemde test edilecek olan numunelerin, çeşitli derişimlerde hazırlanan 50 µL'lik metanol içinde hazırlanan çözeltisi %0.004'lük (w/v) DPPH çözeltisinin 5 mL'si ile karıştırıldı. 30 dakikalık karanlıkta inkübasyon sonrasında, örneklerin absorbansı 517 nm'de ölçüldü. Özütlerin absorbans değeri boş kontrole (50 µL metanol) karşı değerlendirildi. Her bir özütün ve boş kontrol testlerinin absorbans değerleri kullanılarak bileşik % inhibisyon değerleri aşağıda verildiği şekliyle hesaplandı (Burits ve Bucar, 2000).

Elde edilen % inhibisyon değerleri numune derişimlerine karşı grafiğe geçirilerek her bir özütün %50 renk açılımını sağlayan derişimleri %50 inhibisyon (IC₅₀) değeri olarak hesaplandı. Pozitif kontrol olarak BHT ve askorbik asit (bilinen diğer antioksidan bileşiklerde olabilir) gibi sentetik antioksidanlar kullanıldı.

2.2.2.2. Demir İndirgeme/Antioksidan Güç (FRAP) Tayini

Bu yöntem, ferrik 2,4,6-tripyridyl-striazin kompleksinin (Fe³⁺ -TPTZ) antioksidan moleküller, varlığında Fe²⁺-TPTZ'ye indirgenmesine dayanır (Benzie and Strain 1999). TPTZ, FeCl₃ ve asetat tamponu içeren 3 mL FRAP reaktifi ve 100 µL bileşik örnekleri karıştırıldıktan 4 dakika sonra spektrofotmetrede 593 nm'de absorbansı okundu. Kalibrasyon için Troloks'un (bilinen ve kullanılan diğer standart antioksidan bileşiklerde kullanıldı) değişen konsantrasyonları (100–1000 µM) kullanıldı. Analizler üç tekrarlı yapılarak ölçümlerin ± standart sapma değerleri hesaplandı.

2.2.3. Antileishmanial Aktivite Test Yöntemi

2.2.3.1. *Leishmania infantum* Promastigotlarının Hazırlanması

Antiparazitik aktivite çalışmasında, aksenik standart MON-183 (Montpellier sistemi) *Leishmania infantum* promastigot izolatları kullanılmıştır. Temin edilen standart izolatlar, içerisine %1 Penisilin (P3032 Sigma-Aldrich USA), %10 Fetal Bovin Serum (FBS F4135 Sigma-Aldrich USA), Streptomisin (S9137 Sigma-Aldrich USA) ve (100.000 ünite penisilin ve 10 mg streptomisin) eklenmiş RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) (R8758 Sigma Aldrich USA) besiyerinde çoğaltılmış ve pasajlanarak devamlılığı sağlanmıştır.

Standart promastigot izolatları üretildikleri besiyerinden 20 mL alınarak steril falkon tüplerine aktarıldı ve 10 dakika 1.000 g'de santrifüj edildi. Daha sonra tüplerdeki süpernatant atılarak çökeltide bulunan promastigotların üzerine yaklaşık 40 mL steril PBS eklendi ve düşük devirde vortekslendi. Bu hazırlanan çözelti 10 dak. 1.000 g'de santrifüj edildi ve işlem üç kez tekrarlanarak promastigotların PBS ile yıkanması sağlandı. Son olarak, promastigotlar, RPMI-1640 ile hemasitometre kullanılarak 2.5×10^7 hücre/mL'lik bir hücre sayısına seyreltilmiştir.

2.2.3.2. In Vitro Antileishmanial Aktivite Testi

Dimetilsülfoksit (DMSO)/H₂O (%10) içerisinde çözülen bileşiklerin stok çözeltileri, ısı ile inaktive edilmiş %10 FBS içeren RPMI-1640 besiyeri eklenmesiyle 40 mg/mL'lik konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı ve 0.45-µm membran filtre (Millipore, ABD) ile sterilize edildi. Antileishmanial aktivite testi 96 kuyucuklu mikropklarda yapıldı. İlk olarak, tüm kuyucuklara 100 µL antibiyotik eklenmemiş RPMI-1640 besiyeri eklendi. İlk kuyucuklara hazırlanmış olan bileşik stok çözeltisinden 100 µL eklendi ve pipetlenerek karışması sağlandı. Sonra bu kuyucuktan 100 µL alınarak 2. kuyucuğa eklendi ve karıştırıldı. Aynı şekilde 2. kuyucuktan 3. kuyucuğa aktarılarak seri dilüsyonla 6. kuyucuğa kadar işlem tekrarlanarak son kuyucuktan alınan çözelti dışarı atıldı. Dilüsyon oranları 20 000 µg/mL ile 625 µg/mL arasında yapıldı. Bu kuyucukların üzerine 100 µL önceden hazırlanmış olan *Leishmania infantum* promastigot izolatları eklendi. Negatif kontrol olarak 7. kuyucuğa sadece 100 µL stok çözeltiden, pozitif kontrol olarak 8. kuyucuğa sadece 100 µL standart parazit izolatu ilave edildi. Mikropklalar 27°C'ye ayarlanmış soğutmalı etüvde 20 saatlik

inkübasyondan sonra üzerine 20 µL alamar mavisi (Resazurin sodium salt R7017 Sigma Aldrich ABD) (0.1 mg/mL olarak hazırlanmış ve filtrasyon ile sterilize edilmiş) eklendi. Tekrar 27°C'de 4 saat daha inkübasyona bırakılmış ve mikroplakalar 24, 48 ve 72 saat sonra görsel olarak değerlendirildi. Ayrıca tüm kuyucuklardan 30 µL örnek alınarak lam-lamel arasında taze preparat hazırlanarak promastigotların canlılıkları gözlemlenerek, çıkan sonuçlar doğrulandı. Amfoterisin B standart kontrol ilacı olarak kullanılmıştır. Her bir test iki kez tekrarlanmıştır.

2.3. Docking Protokolü

Moleküler docking çalışmaları (Release vd. 2015) potansiyel aktif ligandların muhtemel etkileşimleri incelemek için Schrödinger, Maestro Moleküler Modelling platformu (version 10.1) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Trypanothione redüktaz (TryR) enzimin X-ışını kristal yapısı PDBID 2JK6'yı kullanarak Protein Veri Bankasından indirilmiştir (Baiocoud vd. 2009). Protein yapısı, docking çalışmasında kullanılmadan önce Schrodinger Maestro moleküler modelleme paketinin protein hazırlama modülü kullanılarak hazırlanmıştır. Protein hazırlama aşamasında, proteinlerin eksik yan zincirleri Prime aracı kullanılarak dolduruldu ve eksik aminoasit kalıntıları güncellendi. Protein, ligandan bağlanma bölgesinin 5 Å'lık bölgesi dışında kalan su moleküllerinin uzaklaştırılmasıyla yeniden optimize edildi.

Ligand optimizasyonu için LigPrep modülü kullanılarak nötr pH ve OPLS 2005 kuvvet alanı şartları altında en düşük enerji 3D yapıları elde edildi. Protein hazırlandıktan sonra, tüm moleküller reseptör yapılarının bağlanma yerlerinde 20 Å yarıçapındaki reseptör ızgarasına yerleştirildi.

Proteinlerin aktif bölgelerindeki ligandlar ve protein arasındaki bağlanma enerjilerinin ve etkileşimlerinin tahmin edilmesi için Induced Fit Docking protokolü ile birleştirilmiş olan Glide/XP yöntemi uygulanmıştır. İndüklenmiş Fit Docking (IFD) yaklaşımı, kenetlenme simülasyonları boyunca hem ligand hem de aktif bölgedeki aminoasitlerin esnekliğini sağlar. IFD-extended sampling protokolü altında, enzim yeniden optimize edildi ve enzim kristal yapısında bulunan bağlı ligand çevresinde ızgara oluşturuldu. Enzimin yan zincirleri otomatik olarak kırıldı. Her ligand için maksimum 80 poz oluşturuldu. Prime yenilenmesi, ligandın çevresinde 5 Å'lık alan içindeki protein kalıntıları için gerçekleştirilmiştir. Glide redocking, en düşük enerjili konformasyonların 30 kcal/mol yakınındaki yapılar için

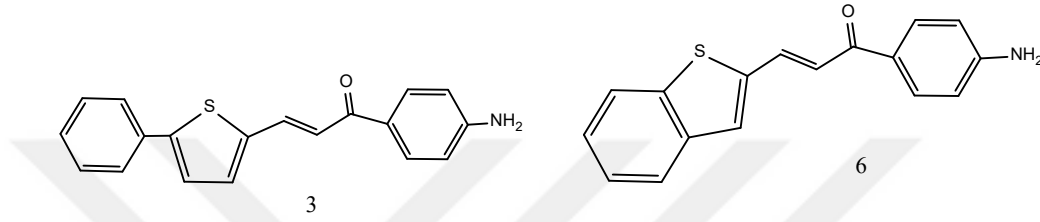
gerçekleştirildi. Docking skorları, protein bağlanma bölgesindeki her ligand için en iyi pozü değerlendirilmek için kullanıldı.



3. BULGULAR

3.1. Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçları

Çalışmamızın sentez aşamasına ait birinci basamağını oluşturan 3 ve 6 nolu kalkon bileşiklerine ait formüller aşağıda verilmiştir.



Sentezlenen 3 ve 6 nolu bileşiklere ait FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik verileri değerleri Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3’de sırasıyla sunulmuştur.

Tablo 1. 3 ve 6 nolu bileşiklerin IR spektral verileri (ATR, cm⁻¹, ν)

IR	NH ₂	=C-H	C=O	C=C
3	3464,3331	3056	1643	1625,1584,1573
6	3474,3350	3058	1639	1615,1596,1590

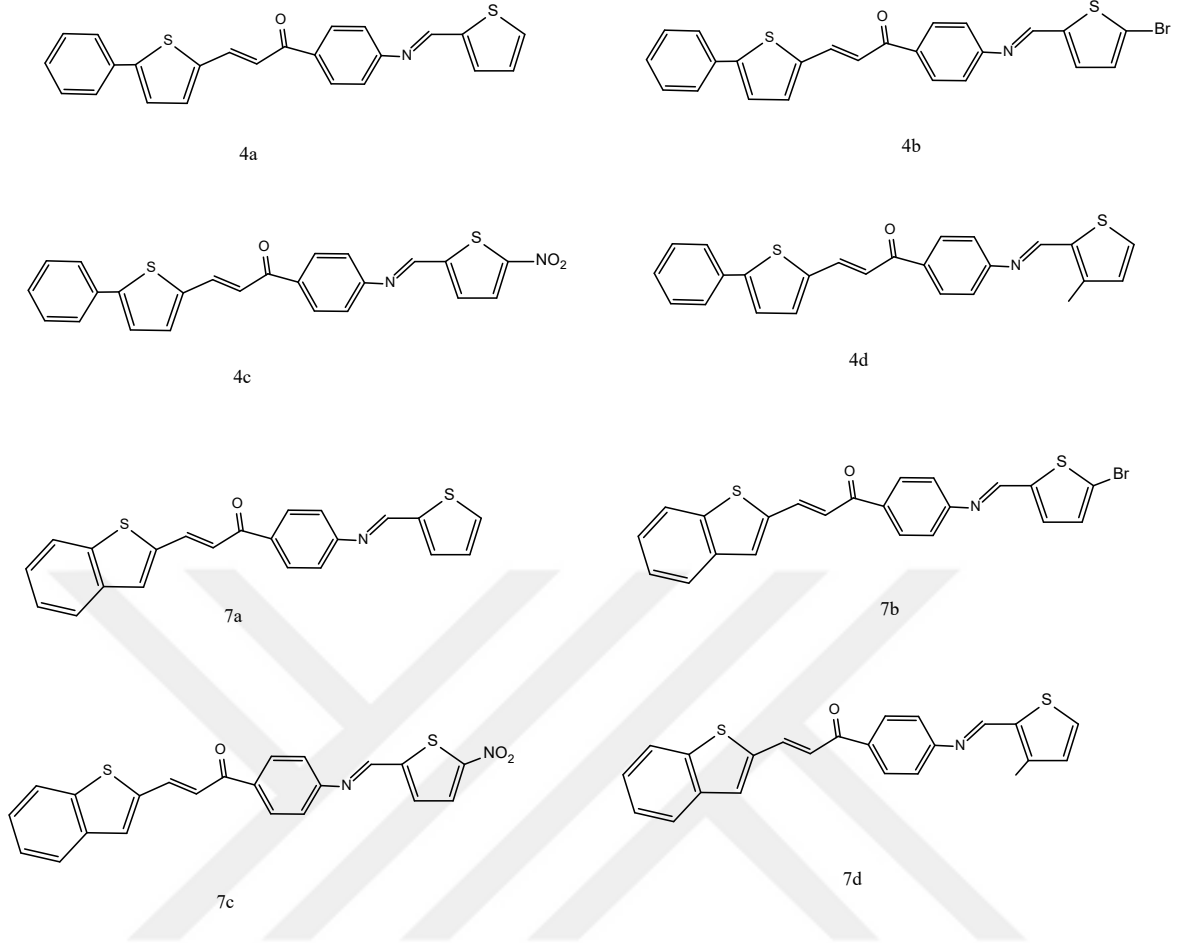
Tablo 2. 3 ve 6 nolu bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri (400 MHz, DMSO-d₆/ δ)

¹ H-NMR	NH ₂	C ₁ H=C ₂ H-C=O	Tiyofen H	Arom. H
3	6.19, s, 2H	7.54, bs, H ₂ 7.80, bs, H ₁	7.88, d, 1H, J=8Hz 7. 61,d, 1H, J=8Hz	6.62, d, 2H 7.36-7.39, m, 1H 7.45-7.51, m, 2H 7.61, d, 2H 7.72-7.76, m, 2H
6	6.20, s, 2H	7.39-7.54, m, H ₂ 7.85-7.70, m, H ₁	7.85-7.70, m, 1H	6.62, d, 2H 7.39-7.54, m, 1H 7.85-7.70, m,3H

Tablo 3. 3 ve 6 nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, DMSO- d_6/δ)

^{13}C -NMR (APT)	$\text{C}_1\text{H}=\text{C}_2\text{H}-\text{C}=\text{O}$	Tiyofen C	Arom. C	$\text{C}=\text{O}$
3	134.59 C1 133.79 C2	121.31 CH 125.53 CH 140.08 C 146.29 C	113.27 2CH 125.68 C 126.04 2CH 128.94 CH; 129.76 2CH 131.44 2CH; 133.61 C 133.79 CH 154.37 C	185.61
6	135.01 C1 129.61 C2	123.15 CH 139.86 C 140.08 C 140.82 C	113.15 2CH; 123.90 CH 124.83 CH 125.35 C 125.41 CH 126.57 CH 131.54 2CH 154.45 C	185.41

Sentezlenen 3 nolu kalkon bileşiğinin tiyofen-2- karboksaldehit, 5-bromotiyofen-2- karboksaldehit, 5-nitrotiyofen-2-karboksaldehit, 3-metiltiyofen-2-karboksaldehit'lerin silikon yağ banyosunda reaksiyonu sonucu 4(a-d) nolu (Schiff bazları) bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilirken, 6 nolu kalkon bileşiği ile aynı aldehit türevlerinin aynı reaksiyon şartlarında verdiği reaksiyonlar sonucu 7(a-d) nolu bileşikler sentezlenmiş ve formülleri sırasıyla aşağıda gösterilmiştir.



Sentezlenen Schiff bazı içerikli kalkonlara 4-7 (a-d) ait FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopik verileri değerleri Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6'da sırasıyla sunulmuştur.

Tablo 4. 4 ve 7 nolu bileşiklerin IR spektral verileri (ATR, cm^{-1} , ν)

IR	=C-H	C=O	C=N	C=C
4a	3055	1642	1582	1571
4b	3053	1643	1614	1578
4c	3097	1645	1579	1563, (1331,1509 NO_2)
4d	3056	1652	1643	1572
7a	3055	1654	1587	1528
7b	3056	1651	1578	1559
7c	3057	1652	1593	1584
7d	3055	1653	1599	1588

Tablo 5. 4 ve 7 nolu bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri (400 MHz, DMSO-d₆/ δ)

¹ H-NMR	N=CH	C ₁ H=C ₂ H-C=O	Tiyofen H	Arom. H
4a	8.85, s, 1H	7.37-7.46, m, 1H ₂ 7.88-7.92, m, 1H ₁	7.25, bs, 1H 7.63-7.75, m, 3H 8.16, bs, 1H	7.37-7.46, m, 5H 7.63-7.75, m, 4H
4b	8.81, s, 1H	7.61-7.66, m, 1H ₂ 7.93, d, 1H ₁	7.40-7.48, m, 2H 8.20, d, 2H	7.40-7.48, m, 4H 7.61-7.66, m, 2H 7.76, d, 3H
4c	8.96, s, 1H	7.36-7.49, m, 1H ₂ 8.16-8.20, m, 1H ₁	7.36-7.49, m, 1H 7.88-7.93, m, 1H 8.16-8.20, m, 2H	7.36-7.49, m, 5H 7.60-7.79, m, 4H
4d	8.83, s, 1H 3.38, s, 3H (CH ₃)	7.42-7.90, m, 1H ₂ 8.17, bs, 1H ₁	7.07, bs, 1H 7.42-7.90, m, 2H 8.17, bs, 1H	7.42-7.90, m, 9H
7a	8.87, s, 1H	7.65-7.69, m, 1H ₂ 8.20, d, 1H ₁	7.26-7.29, m, 1H 7.40-7.48, m, 1H 7.78-7.79, m, 1H 8.20, d, 1H	7.40-7.48, m, 3H 7.91-7.92, m, 2H 8.01-8.08, m, 3H
7b	8.77, s, 1H	7.58-7.64, m, 1H ₂ 8.16, d, 1H ₁	7.38-7.44, m, 2H 8.16, d, 1H	7.38-7.44, m, 3H 7.58-7.64, m, 1H 7.88, d, 1H 7.97-8.04, m, 3H
7c	8.96, s, 1H	7.62-7.66, m, 1H ₂ 7.99-8.06, m, 1H ₁	7.43-7.49, m, 1H 8.20, bs, 2H	7.43-7.49, m, 4H 7.79, bs, 1H 7.89, bs, 1H 7.99-8.06, m, 2H
7d	9.01, s, 1H 3.31, s, 3H (CH ₃)	7.89, d, 1H ₂ 8.20, d, 1H ₁	7.44-7.46, m, 1H 7.65, d, 1H 8.20, d, 1H	7.44-7.46, m, 4H 7.99-8.06, m, 3H 8.11, d, 1H

Tablo 6. 4 ve 7 nolu bileşiklerin ¹³C-NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, DMSO-d₆/ δ)

¹³ C-NMR	C=O	N=CH	O=C-C ₁ H=C ₂ H-	Tiyofen C	Arom. C
4a	187.46	156.50	132.71 C ₁ 136.84 C ₂	120.53 CH 121.26 CH 125.75 CH 135.17 CH 138.64 CH 139.58 C 142.55 C 142.59 C	121.92 2CH 125.93 2CH 129.63 CH 130.40 2CH 131.36 2CH 133.41 C 135.25 C 155.40 C
4b	187.74	155.46	132.41 C ₁ 135.80 C ₂	119.16 C 120.78 CH 125.66 CH 135.00 CH 136.87 CH 139.52 C 144.36 C 147.47 C	122.00 2CH 125.62 2CH 129.07 CH 129.82 2CH 130.31 2CH 132.41 C 133.47 C 154.83 C

Tablo 6'nın devamı

¹³ C-NMR	C=O	N=CH	O=C-C ₁ H=C ₂ H-	Tiyofen C	Arom. C
4c	187.45	156.55	135.12 C ₁ 137.09 C ₂	120.57 CH 125.65 CH 130.83 CH 131.91 CH 140.01 C 146.37 C 146.58 C 155.01 C	122.12 2CH 126.00 2CH 129.19 CH 129.83 2CH 129.98 C 130.45 2CH 135.20 C 153.45 C
4d	187.46 13.75 (CH ₃)	155.60	132.70 C ₁ 135.05 C ₂	120.02 C 120.69 CH 129.18 CH 131.46 CH 136.86 CH 139.49 C 140.15 C 144.77 C	122.06 2CH 126.13 2CH 129.90 CH 129.81 2CH 130.34 2CH 133.51 C 133.60 C 155.08 C
7a	187.85	156.26	131.01 C ₁ 135.31 C ₂	123.25 CH 128.97 CH 132.76 CH 137.40 CH 139.91 C 140.29 C 140.37 C 142.56 C	121.97 2CH 123.38 CH 125.19 CH 125.63 CH 127.11 CH 130.54 2CH 135.09 C 156.22 C
7b	187.46	155.90	130.55 C ₁ 135.80 C ₂	118.63 C 123.25 CH 130.55 CH 137.47 CH 139.91 C 140.19 C 140.35 C 144.29 C	122.05 2CH 123.35 CH 125.20 CH 125.64 CH 127.13 CH 130.55 2CH 135.34 C 155.38 C
7c	187.90	156.05	133.29 C ₁ 137.53 C ₂	123.18 CH 130.80 CH 131.07 CH 139.79 C 140.20 2C 148.32 C 154.02 C	122.31 2CH 123.37 CH 125.04 CH 125.44 CH 127.14 CH 130.55 2CH 136.08 C 153.67 C
7d	187.44 14.01 (CH ₃)	157.32	132.61 C ₁ 137.43 C ₂	120.00 C 121.98 CH 130.16 CH 130.93 CH 139.92 C 140.36 C 140.97 C 142.69 C	122.15 2CH 125.18 CH 125.62 CH 125.87 CH 127.59 CH 130.44 2CH 135.48 C 154.45 C

3.2. Antimikrobiyal Aktivite

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları Tablo 7’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, maddelerden 4c ve 7c maddeleri, denenen mikroorganizmalara karşı kayda değer aktivite göstermişlerdir. Buna ilaveten, 3, 4a, 4b, 4c, 7b ve 7c maddelerinin antikandidal aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Aktivite gösteren maddeler içerisinde en düşük MİK değeri, yani en yüksek antimikrobiyal aktivite, 9.7 µg/mL’lik MİK değerleri ile, 7c maddesinde, *C. albicans* ve *B. cereus* mikroorganizmalarına karşı belirlenmiştir. Bu madde bu değer ile test edilen maddeler içerisinde hem en yüksek antibakteriyel hem de en yüksek antikandidal aktiviteye sahiptir. 4d, 6, 7a ve 7d maddelerinin hiçbiri denenen mikroorganizmalara karşı aktivite göstermemişlerdir. 3, 4a, 4b ve 7b maddelerinde ise sadece antikandidal aktivite belirlenmiştir.

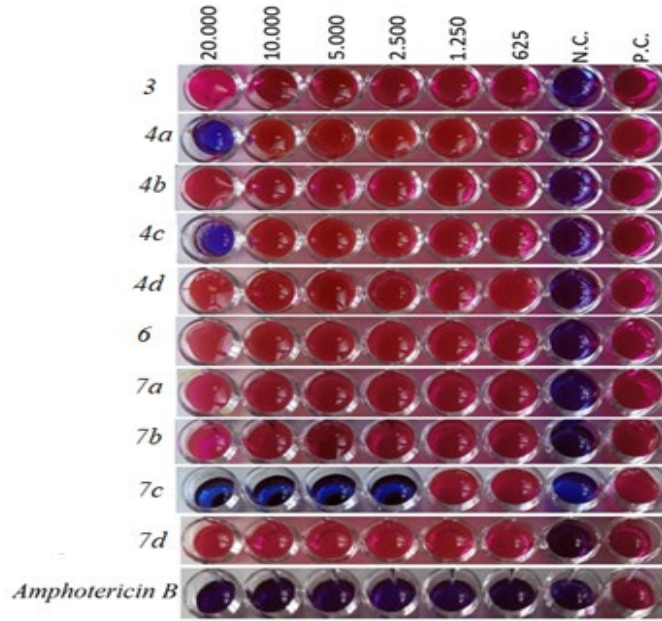
Tablo 7. Sentezlenen bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (µg/µL)

Mikroorganizmalar	Maddeler										Antibiyotikler		
	3	4a	4b	4c	4d	6	7a	7b	7c	7d	Ampisilin	Amikasin	Flukonazol
<i>E. coli</i>	>500	>500	>500	312,5	>500	>500	>500	>500	78	>500	7.8	0.5	N.T
<i>B. s</i>	>500	>500	>500	78	>500	>500	>500	>500	19,5	>500	1.0	0.5	N.T
<i>S. a</i>	>500	>500	>500	312,5	>500	>500	>500	>500	78	>500	0.5	1.0	N.T
<i>K. p</i>	>500	>500	>500	312,5	>500	>500	>500	>500	19,5	>500	N.A	0.5	N.T
<i>Y. p</i>	>500	312,5	>500	312,5	>500	>500	>500	>500	39	>500	125	31.2 5	N.T
<i>B. c</i>	>500	>500	>500	156	>500	>500	>500	>500	9,7	>500	N.A	0.5	N.T
<i>A. b</i>	>500	>500	>500	312,5	>500	>500	>500	>500	78	>500	7.8	1.0	N.T
<i>E. c</i>	>500	>500	>500	312,5	>500	>500	>500	>500	312, 5	>500	N.A	1.0	N.T
<i>C. a</i>	78	39	312,5	39	>500	>500	>500	312,5	9,7	>500	N.T	N.T	1.5

Maddelerin minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK değerleri) µg/mL cinsinden verilmiştir ve ve 500 µg/mL’den büyük MİK değerleri “>500µg/mL” şeklinde verilmiştir. **B.s:** *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii*, **S.a:** *Staphylococcus aureus*, **K.p:** *Klebsiella pneumonia*, **Y.p:** *Yersinia pseudotuberculosis*, **B.c:** *Bacillus cereus*, **A.b:** *Acinetobacter baumannii*, **E.c:** *Enterobacter cloacea*, **C.a:** *Candida albicans*. **N.A:** aktivite yok, **N.T:** test edilmedi.

3.3. Antileishmanial Aktivite

Çalışmada sentezlenmiş bileşiklerin antileishmanial aktivitesi 96 kuyucuklu mikropatlarda sıvı mikrodilüsyon alamar mavisi yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Kuyucuklarda rengin maviden pembeye dönmesi parazitin ürediği, rengin değişmeden kalması ise parazitin üremediği şeklinde değerlendirilmiştir. Bileşiklere ait görüntü Şekil 1’de gösterilmiştir. Aktiviteye ait veriler Tablo 8’de sunulmuştur.



Şekil 1. Antileishmanial aktivite görüntüleri

Çalışmada antileishmanial aktivite bakılan bileşiklerden 7c bileşiğinin (MİK 2500 $\mu\text{g/mL}$) en çok etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca madde 4a ve 4c'nin (MİK 10000 $\mu\text{g/mL}$) de çalışılan en yüksek konsantrasyonda etkili oldukları belirlenmiştir. Çalışılan diğer bileşiklerin çalışılan konsantrasyonlara antileishmanial bir aktivite gösteremedikleri belirlenmiştir.

Tablo 8. Bileşiklerin *Leishmania infantum* promastigotlarına karşı Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri

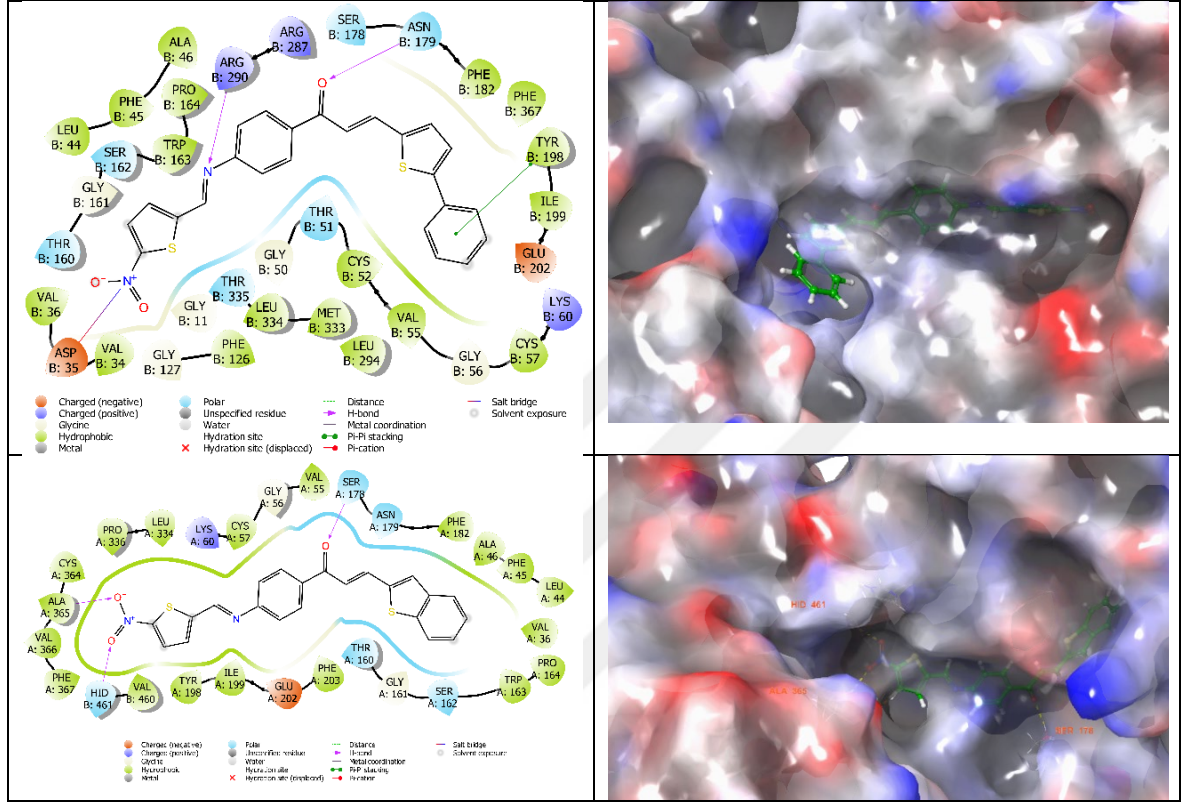
	Bileşik	MİK değeri µg/ml
1	3	>20.000
2	4a	20.000
3	4b	>20.000
4	4c	20.000
5	4d	>20.000
6	6	>20.000
7	7a	>20.000
8	7b	>20.000
9	7c	2.500
10	7d	>20.000
11	Amfoterisin B	<625

3.4. Docking Sonuçları

Enzim (TryR), iki aktif siteden oluşan bir dimerdir. Aktif alanlar, her iki A ve B zincirinin etkileşimi ile oluşur. Yeni sentezlenen bileşiklerin tümü, ortak faktör FAD'nin bağlı olduğu, TryR'nin aktif bölgesine yakın belirli bir konumda sabitlenir (Release vd. 2015; Baiocoud vd. 2009; Verma vd. 2012). Ligandlarla bağlanmaya etkileşimlere katılan ve katılmayan aktif bölge yakınındaki amino asit kalıntıları aşağıdaki gibidir: A zincirinden LEU44, ALA46, VAL55, LYS60, THR160, SER162, TYR198, GLU202, ALA365 ve PHE367 ve B zincirinden ASP35, VAL36, THR51, VAL55, LYS60, SER162, ASN179, TYR198 ARG287, ARG290, VAL460 ve HIS461. Ligant ile başlıca hidrojen bağlarını oluşturan aminoasitler ise ASP35, SER178, ASN179, ARG290, HIS461 ve ALA365 aminoasitlerdir. Aktif bölge yapısı ligandların bu aminoasitler ile etkileşimiyle değişebilir ve dolayısıyla inhibisyona neden olur. Ligand 7c, -10.989 kcal /mol ile en düşük docking skoruna sahipken onun ardından -10.674 kcal/ mol docking skoru ile ligant 4c bulunmaktadır.

Ligandlar ve TryR'nin aktif bölgesi arasındaki etkileşime en önemli katkıyı Hidrojen bağı etkileşimleri sağlamaktadır. Docking çalışmaları, ligand 4c'nin enzimin aktif bölgesindeki en düşük enerjili konformasyonunun, enzimin ASP35, ASN179 ve ARG290 amino asit kalıntıları ile hidrojen bağı meydana geldiğini göstermiştir. TYR198 aminoasidi de ligant 4c'nin benzil grubu ile PiPi etkileşimi oluşturur. Benzer etkileşimler, SER178, HIS461 ve ALA365 amino asit kalıntıları ile hidrojen bağı etkileşimi oluşturan bileşik 7c

için gösterilebilir. Detaylı etkileşim diyagramları Şekil 2’de gösterilmiştir. Şekil TryR enziminin aktif bölgesi yakınlarındaki inhibisyona yol açan ligant moleküllerinin hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimlerle bu bölgedeki yerleşimini göstermektedir.

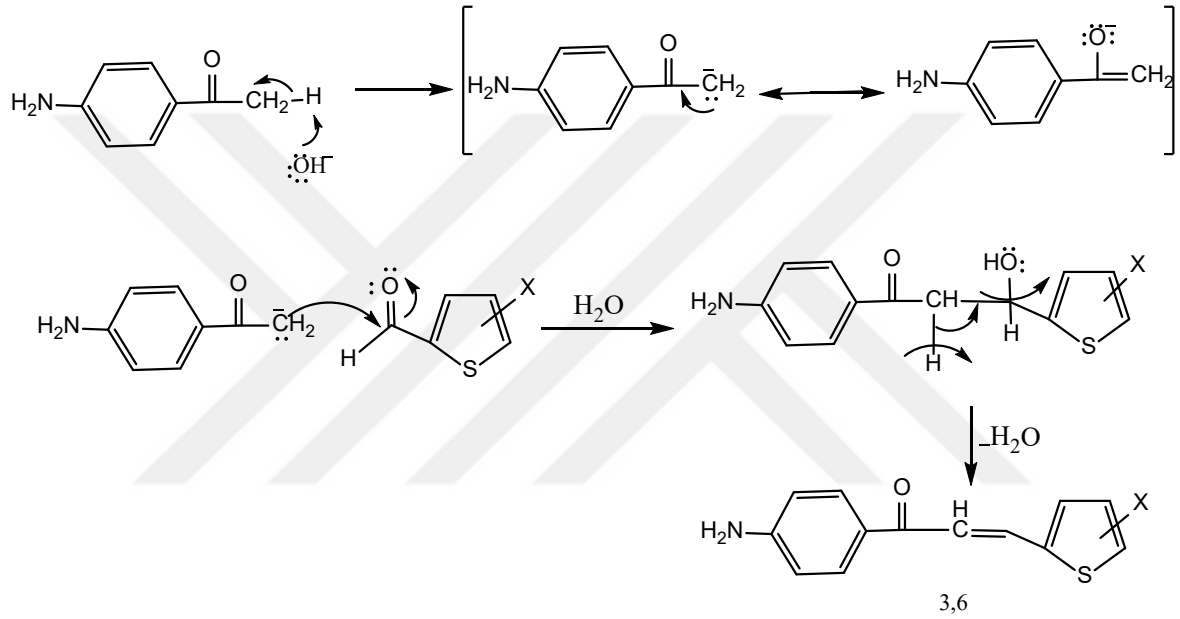


Şekil 2. Ligand etkileşim diyagramları ve bileşik 4c ve 7c'nin bağlanma pozunu

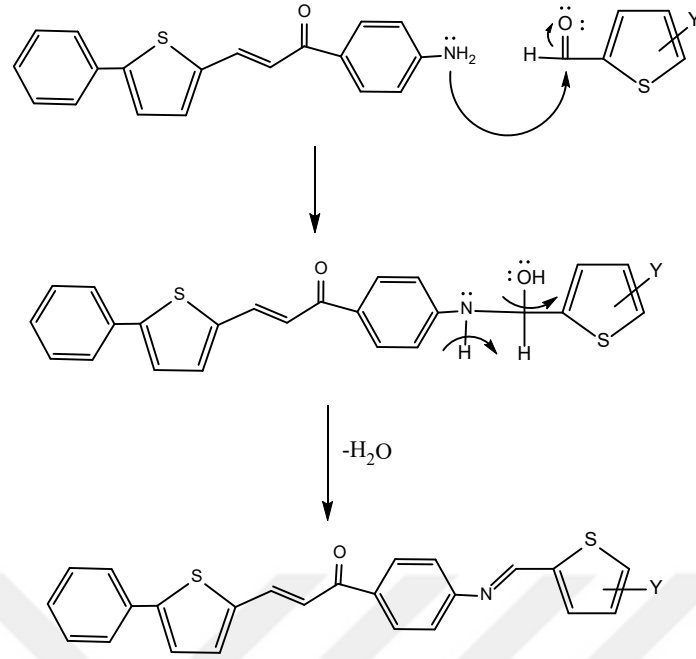
4. TARTIŞMA

4.1. Sentez Çalışmalarına Ait Verilerin Değerlendirilmesi

Sentez çalışmasında ilk basamak, yeni kalkonların (3,6) sentezi olup, sentez yöntemi literatürde mevcuttur ve reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmiştir.



Sentezlenen 3 ve 6 nolu kalkon bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, NH_2 grubuna ait gerilim bantları $3331\text{-}3464\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir. Ayrıca aldehit grubuna ait fermi dublet bantlar kaybolmakla birlikte, keton grubuna ait $\text{C}=\text{O}$ titreşim bandına IR spektrumlarında rastlanmamaktadır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, $\text{CH}=\text{CH}$ vinilik H'lara ait protonlar $7.39\text{-}7.85\text{ ppm}$ aralığında ($J=8\text{ MHz}$) ve bu karbonlara ait kimyasal kayma değerleri $129.61\text{-}135.01\text{ ppm}$ aralığında $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında gözlenmektedir. Ayrıca sentez aşamasının bir diğer basamağını ise Schiff bazlarının sentezi oluşturmakla birlikte, 3 nolu kalkon üzerinden gösterilen reaksiyon mekanizması aşağıda sunulmuştur.



Sentezlenen bileşiklere ait IR spektrumları incelendiğinde, başlangıç kalkanlarında mevcut olan NH₂ titreşim bandlarına rastlanmamaktadır. Schiff bazlarının varlığına işaret eden HC=N imin grubuna ait proton sinyalleri 8.81-9.01 ppm aralığında 1 protona karşılık gelecek şekilde singlet olarak ¹H-NMR spektrumlarında gözlemlenirken, imin grubuna ait karbon sinyalleri 155.00-156.26 ppm aralığında ¹³C-NMR spektrumlarında yer almaktadır. 4-7 (a-d) bileşiklerinin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumlarına ait diğer verileri de yapıları teyit eder niteliktedir.

5. SONUÇLAR

Bu tez çalışması içeriğinde, orjinal nitelikte 10 adet tiyofen taşıyan Schiff bazı içerikli kalkonların sentezi gerçekleştirilmiştir ve yapıları IR, ¹H ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Sentez aşamalarına ait reaksiyon ilerleyişleri tartışma kısmında sunulmuştur.

Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri ilişkin, metod ve veriler sırasıyla yapılan çalışmalar ve bulgular bölümünde verilmiştir. Bu sonuçlara göre: maddelerden 4c ve 7c maddeleri, denenen mikroorganizmalara karşı kayda değer aktivite göstermişlerdir. Buna ilaveten, 3, 4a, 4b, 4c, 7b ve 7c maddelerinin antikandidal aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Aktivite gösteren maddeler içerisinde en düşük MİK değeri, yani en yüksek antimikrobiyal aktivite, 9.7 µg/mL'lik MİK değerleri ile, 7c maddesinde, *C. albicans* ve *B. cereus* mikroorganizmalarına karşı belirlenmiştir. Bu madde bu değer ile test edilen maddeler içerisinde hem en yüksek antibakteriyel hem de en yüksek antikandidal aktiviteye sahiptir. 4d, 6, 7a ve 7d maddelerinin hiçbiri denenen mikroorganizmalara karşı aktivite göstermemişlerdir. 3, 4a, 4b ve 7b maddelerinde ise sadece antikandidal aktivite belirlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklere ilişkin yapılan bir diğer biyolojik çalışma Antileishmanial aktivite olup, 4a ve 4c bileşikleri düşük düzeyde (MİK = 20000 µg/mL), 7c nolu bileşik ise daha yüksek düzeyde (MİK = 2500 µg/mL) antiparaziter olarak etkili bulunmuştur.

Antioksidan aktivite çalışmalarına ait olumlu sonuçlar elde edilememiştir.

6. ÖNERİLER

Bu çalışmada, orijinal 2 adet kalkon türevi ve 8 adet kalkonların Schiff bazlarının sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapılan antimikrobiyal aktivite testleri neticesinde, 4c ve 7c maddeleri yani nitro grubu içeren kalkon türevleri, denenen mikroorganizmalara karşı kayda değer aktivite göstermişlerdir. Aynı şekilde, antileishmanial aktivite sonuçları değerlendirildiğinde, 4c ve 7c nolu nitro grubu içeren Schiff bazlı kalkon türevi bileşikler antiparaziter olarak etkili bulunmuştur. Ayrıca 4c ve 7c'nin yapılan Docking çalışmaları, biyolojik aktivitelerdeki olumlu sonuçları desteklemektedir. Bu sonuçlar neticesinde, 4c ve 7c benzeri farklı nitro türevleri içeren bileşiklerin sentezlenip, ilaç adayı olarak ileri çalışmalarına devam edilmesi düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Baiocco, P., Colotti, G., Franceschini, S., Ilari, A., Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis, J Med Chem, 52 (2009) 2603-2612.
2. Bhale, P. S., Dongare, S. B. ve Chanshetti, U. B., Synthesis and antimicrobial screening of chalcones containing imidazo[1,2-a]pyridine nucleus, Res. J. Chem. Sci., 3 (2013) 38-42.
3. Boghaei, D. M. ve Mohebi, S., Non symmetrical tetradentate vanadyl Schiff base complexes derived from 1,2-phenacyldiamine and 1,3-naphthalenediamine as catalysis for the oxidation of cyclohexene, Tetrahedron, 58 (2000) 5357-5366.
4. Cao, D., Han, X., Wang, G., Yang, Z., Peng, F., Ma, L., Zhang, R., Ye, H., Tang, M., Wu, W., Lei, K., Wen, J., Chen, J., Qiu, J., Liang, X., Ran, Y., Sang, Y., Xiang, M., Peng, A. ve Chen, L., Synthesis and biological evaluation of novel pyranochalcone derivatives as a new class of microtubule stabilizing agents, Eur. J. Med. Chem., 62 (2013) 579-589.
5. Issaadi S., Douadi, T., Zouaoui, A., Chafaa, S., Khan, M. A. ve Bouet, G., Novel Thiophene symmetrical Schiff base compounds as corrosion inhibitor for mild steel in acidic media, Corrosion Science, 53 (2011) 1484-1488.
6. Jiang J. J., Chang T. C., Hsu W. L., Hwang J. M. ve Hsu L. Y., Synthesis and biological activity of sulfur-containing aryl-aldehyde Schiff bases, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 51, 11 (2003) 1307-1310.
7. Kayser, O., Kiderlen, A. F., In Vitro Leishmanicidal Activity of Naturally Occuring Chalcones, Phytother. Res., 15 (2001) 148-152.
8. Kamal, A., Prabhakar, S., Ramaiah, M. J., Reddy, P. V., Reddy, C. R., Mallareddy, A., Shankaraiah, N., Lakshmi, T., Reddy, N., Pushpavalli, S. N. C. V. L. ve Bhadra, M. P., Synthesis and anticancer activity of chalcone-pyrrolobenzodiazepine conjugates linked via 1,2,3-triazole ring side-armed with alkane spacers, Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 3820-3831.
9. Kayser, O. ve Kiderlen, A. F., In Vitro Leishmanicidal Activity of Naturally Occuring Chalcones, Phytother. Res., 15 (2001) 148-152.
10. Khurshid I. M., Mustakim, M., Vasudevan, S., Madhubhai M. P., Syed Muzaffar A. A., Navedul H., Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of some tetrasubstituted thiophenes, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 23 (2008) 829-838.

11. Kim, E. C., Jung, G. S., Kim, Y. C. ve Lee D. S., Anti-inflammatory containing sappanchalcone from *Caesalpinia Sappan* extracts, Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo., 75 (2012) 2069-2075.
12. Kong, Y., Wang, Kan., Edler, M. C., Hamel, E., Mooberry, S. L., Paige, M. A. ve Brown, M. L., Boronic Acid Chalcone Analog of Combretastatin A-4 as a Potent Anti-proliferation Agent, Bioorg. Med. Chem., 18 (2010) 971–977.
13. Kulandasamy, R., Adhikari, V. A. ve Stables, P. J., A new class of anticonvulsants possessing 6 Hz activity: 3,4 - Dialkyloxy thiophene bishydrazones, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4376-4384.
14. Kumar, S., Guha, M., Choubey, V., Maity, P. ve Bandyopadhyay, U., Antimalarial drugs inhibiting hemozoin (b-hematin) formation: a mechanistic update, Life Sci., 80 (2007) 813-828.
15. Kumar, S. K., Hager, E., Pettit, C., Gurulingappa, H., Davidson, N. E. ve Khan, S. R., Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Boronic-Chalcone Derivatives as Antitumor Agents, J. Med. Chem., 46 (2003) 2813–2815.
16. Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V. D. ve Srivastava, S., Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination, Tetrahedron, 66 (2010) 9445-9449.
17. Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W., F. C. ve Chen, F. C., Chalcones and flavonoids as anti-Tuberculosis agents, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 2795–2802.
18. López, S. N., Castelli, M. V., Zacchino, S. A., Domínguez, J. N., Lobo, G., Charris-Charris, J., Cortés, J. C. G., Ribas, J. R., Devia, C., Rodríguez, A. M. ve Enriz, R. D., In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthesis analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall, Bioorg. Med. Chem., 9 (1999) 1999–2013.
19. M. da Silva, C., L. da Silva, D., V. Modolo, L., B. Alves, R., A. de Resende, M., V.B. Martins, C. ve De Fatima, A., Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities, Journal of Advanced Research, 2 (2011) 1–8.
20. Mai, C. W., Yaeghoobi, M., Rahman, N. A., Kang, Y. B., Pichika ve M. R., Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure-activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins Eur. J. Med. Chem., 77 (2014) 378-387.
21. Mayur, Y. C., Peters, G. J., Prasad, V.V., Lemo, C. ve Sathish, N. K., Design of new drug molecules to be used in reversing multidrug resistance in cancer cells. Curr Cancer Drug Targets Curr. Cancer Drug Targets 9 (2009) 298-306.

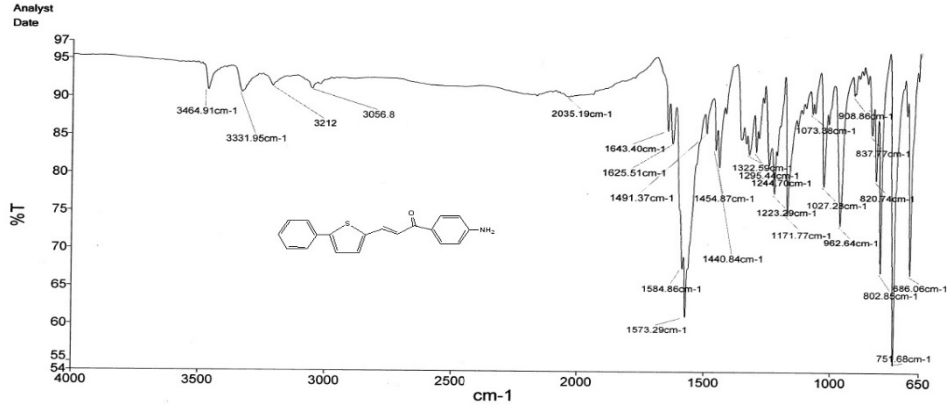
22. Nakamura, C., Kawasaki, N., Miyataka, H., Jayachandran, E., Kim, I. H., Kirk, K. L., Taguchi, T., Takeuchi, Y., Hori, H. ve Satoh, T., Synthesis And Biological Activities of Fluorinated Chalcone Derivatives, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 699-706.
23. Raghav, N. ve Mamta Singh, M., SAR studies of differently functionalized chalcones based hydrazones and their cyclized derivatives as inhibitors of mammalian cathepsin B and cathepsin H, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22 (2014) 4233–4245.
24. Okafor, E. E., Amzat, J., Problems of malaria menace and behavioral interventions for its management in sub-Saharan Africa J. Hum. Ecol., 21 (2007) 155-162.
25. Ratkovi, Z., Jurani, Z. D., Stanojkovi, T., Manojlovi, D., Vukicevi, R. D., Radulovi, N., Joksovic, M. D., Synthesis, antitumor activity and QSAR studies of some 4-aminomethylidene derivatives of edaravone. Bioorg. Chem., 39 (2010) 18-27.
26. Rayees Ahmad, M., Sastry, G., Bano, N. ve Anwar, S., Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities, Arabian Journal of Chemistry, 9 (2016) S931–S935.
27. Release, S., 2015. 1: Maestro, version 10.1, Schrödinger, LLC, New York, NY.
28. Rizvi, S. U. F., Siddiqui, H. L., Johns, M., Detorio, M. ve Schinazi, R. F., Anti-HIV-1 and cytotoxicity studies of piperidyl-thienyl chalcones and their 2-pyrazoline derivatives, Med. Chem. Res., 21 (2012) 3741-3749.
29. Salum, L. B., Altei, W.F., Chiaradia, L. D., Cordeiro, M. N. S., Canevarolo, R. R., Melo, C.P.S., Winter, E., Mattei, B., Daghestani, H. N., Santos-Silva, M. C., Creczynski-Pasa, T.B., Yunes, R. A., Yunes, J. A., Andricopulo, A. D., Day, B. W., Nunes, R. J. ve Vogt, A., J. Med. Chem., 63 (2013) 501.
30. Sarı N., Arslan S., Loğoğlu E. ve Sakıyan I., 2003. Antibacterial Activities of Some New Aminoacid-Schiff Bases, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 16, 2 (2003) 283-288.
31. Siddiqi, K. S., Kureshy, R. I., Khan, N. H., Tabassum, S. ve Zaidi, S., Characterization and toxicity of lanthanide complexes with nitrogen - and sulphur - containing Schiff bases, Inorganic Chimica Acta, 151, 2 (1988) 95-100.
32. Siddiqui, Z. N., Musthafa, T. N. M., Ahmad, A. ve Khan, A. U., Thermal solvent-free synthesis of novel pyrazolyl chalcones and pyrazolines as potential antimicrobial agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2 (2011) 2860-2865.
33. Soloman, V. R., Hu, C. ve Lee, H., Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity, Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 75857592.

34. Singh, P., Anand, A. ve Kumar, V., Recent developments in biological activities of chalcones: A mini Review, European Journal of Medicinal Chemistry, 85 (2014) 758-777.
35. Tilg, H. ve Moschen, A. R., Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity, Nat. Rev. Immunol., 6 (2006) 772-783.
36. Ünver, Y. ve Bektaş, E., Synthesis and biological activity of new Schiff bases of benzylideneamine bearing thiophene, 1, 2, 4 - triazolone, 1, 3, 4 - oxadiazole, morpholine moieties, Letters in Drug Design & Discovery, 14 (2018) 706-712.
37. Ünver, Y., Deniz, S., Çelik, F., Akar, Z.; Küçük, M. ve Sancak, K., Synthesis of New 1,2,4-Triazole Compounds Containing Schiff and Mannich Bases (Morpholine) with Antioxidant and Antimicrobial Activities. J. Enzyme. Inhib. Med. Chem., 31 (2016) 89-95.
38. Ünver, Y., Sancak, K., Çelik, F., Birinci, E., Küçük, M., Soylu, S. ve Burnaz, N. S., New thiophene - 1, 2, 4 – triazole – 5 (3) - ones: Highly bioactive thiosemicarbazides, structures of Schiff bases and triazoleethiols. Eur. J. Med. Chem., 84 (2014) 639-650.
39. Verma, R. K., Prajapati, V. K., Verma, G. K., Chakraborty, D., Sundar, S., Rai, M., Dubey, V. K., Singh, M. S., Molecular Docking and in Vitro Antileishmanial Evaluation of Chromene-2-thione Analogues, ACS Medicinal Chemistry Letters, 3 (2012) 243-247.
40. Vyas K. M., Jadeja R. N., Gupta V. K. ve Surati K. R., Synthesis, characterization and crystal structure of some bidentate heterocyclic Schiff base ligands of 4 - toluoyl pyrazolones and its mononuclear Cu (II) complexes, Journal of Molecular Structure, 990, 1-3 (2011) 110-120.
41. Won, S. J., Cheng, C. T., Tsao, L. T., Weng, J. R., Ko, H. H., Wang, J. P. ve Lin, C. N., Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 103–112.
42. Zhai, L., Chen, M., Blom, J., Theander, T. G., Christensen, S. B. ve Kharazmi, A., The antileishmanial activity of oxygenated chalcones and their mechanism of action, J. Antimicrob. Chemother., 43 (1999) 793-803.
43. Zhang, N., Fan, Y., Zhang, Z., Zuo, J., Zhang, P., Wang, Q., Liu, S. ve Bi, C., Syntheses, crystal structures and anticancer activities of three novel transition metal complexes with Schiff base derived from 2-acetylpyridine and l-tryptophan, Inorganic Chemistry Communications, 22 (2012) 68–72.
44. Zhao, B., Liu, D., Peng, L., Li, H., Shen, P., Xiang, N., Liu, Y. ve Tan, S., Effect of oxadiazole side chains based on alternating fluorene–thiophene copolymers for photovoltaic cells, European Polymer Journal, 45 (2009) 2079–2086.

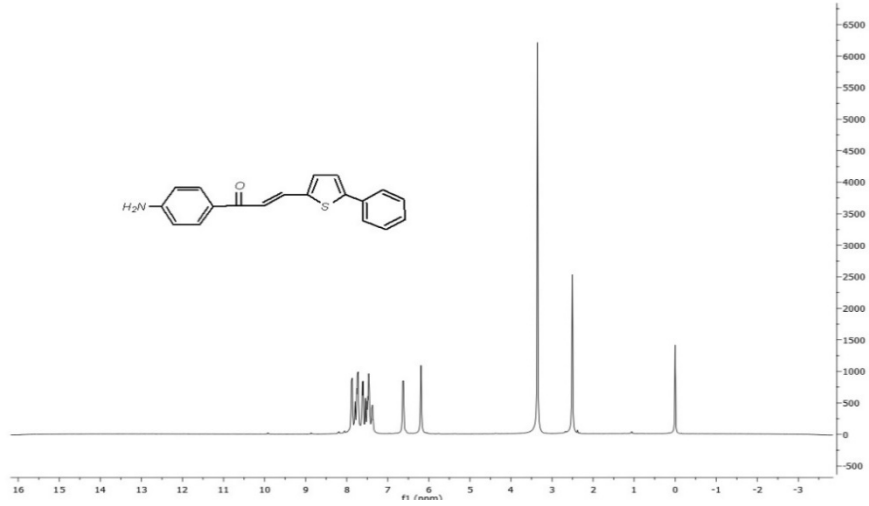
45. Zhou, X. W., Ma, H. L., Zhang, X., Jing, S. Y., Miao, J. Y. ve Zhao, B. X., Synthesis of 6-cinnamoyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ones and their effects on A549 lung cancer cell growth, Eur. J. Med. Chem., 79 (2014) 95-101.



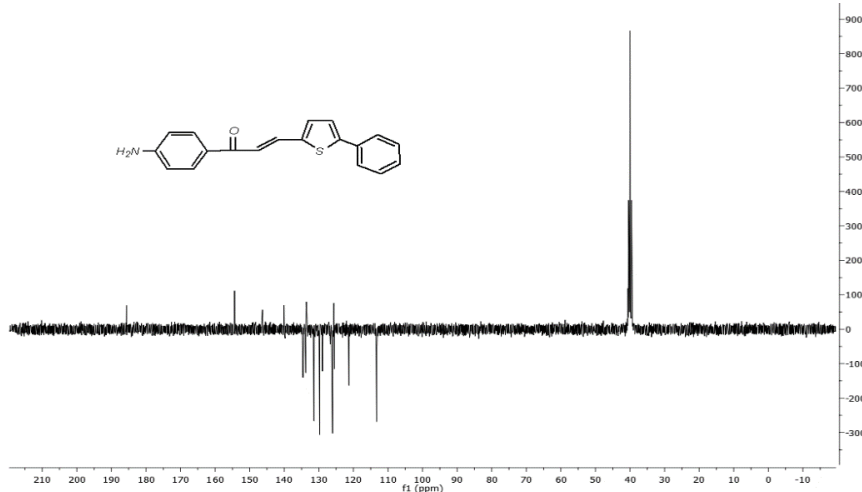
8. EKLER



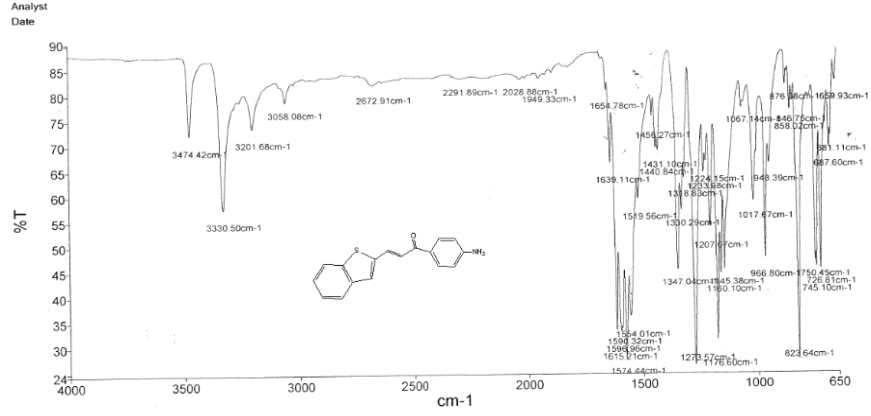
Ek Şekil 1. 3 bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)



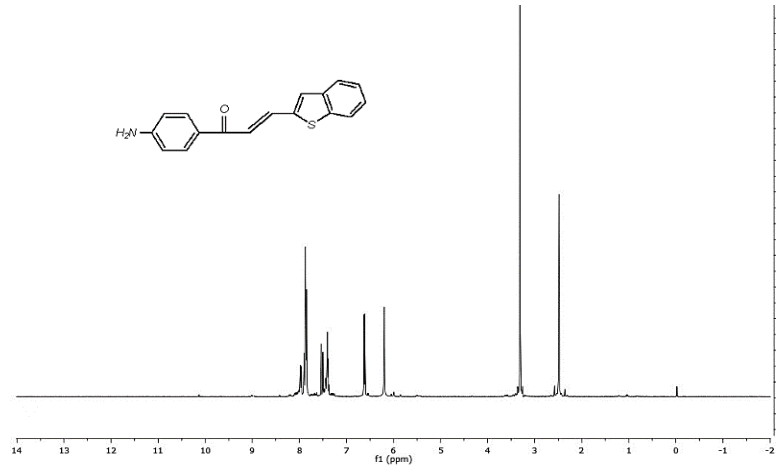
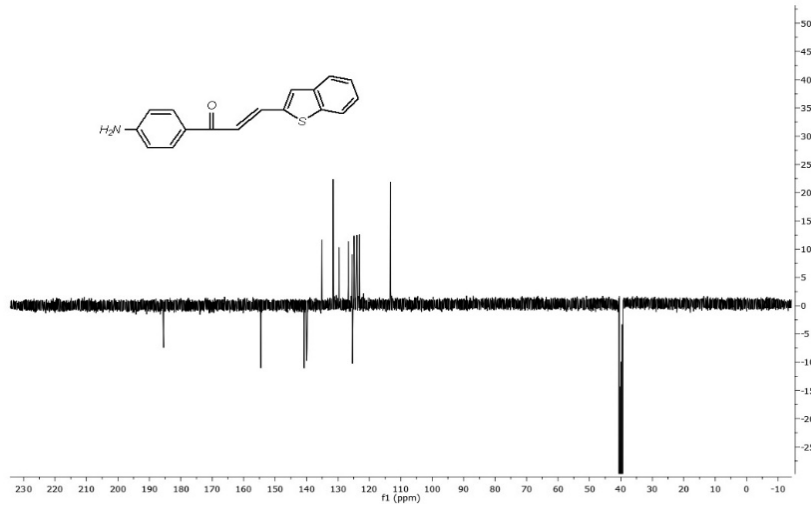
Ek Şekil 2. 3 bileşiğinin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

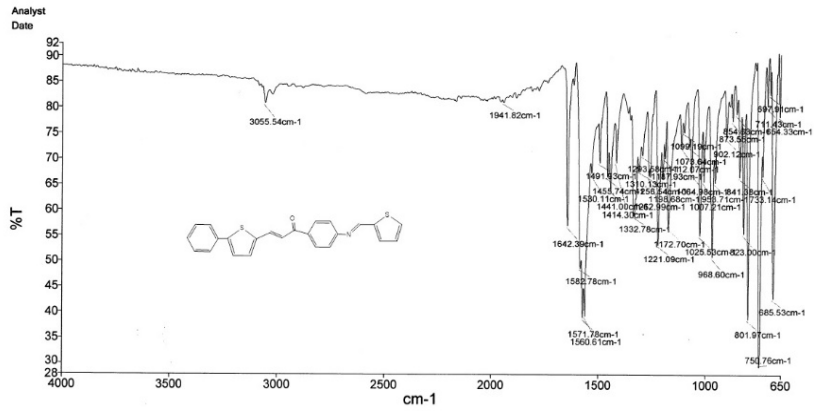


Ek Şekil 3. 3 bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

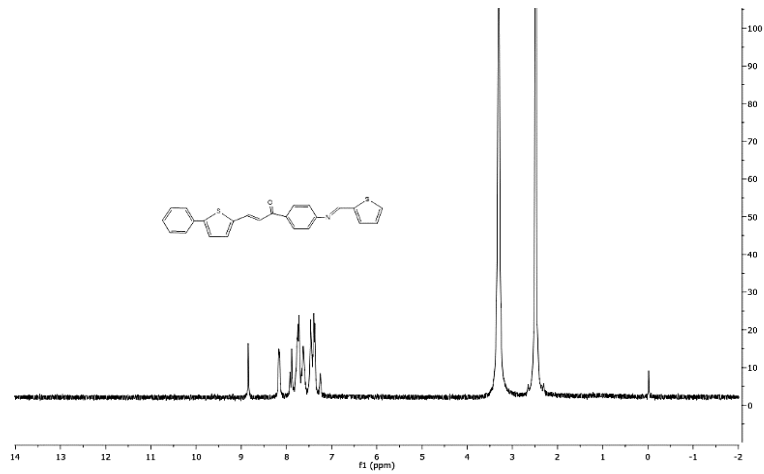
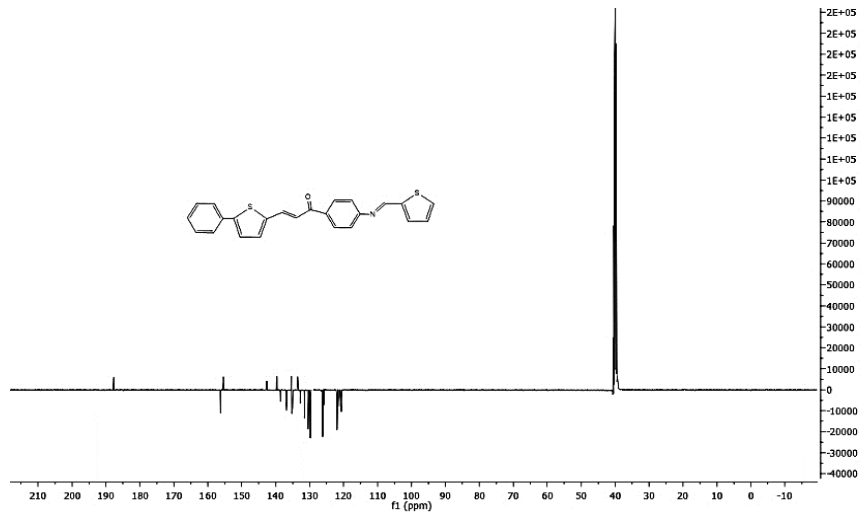


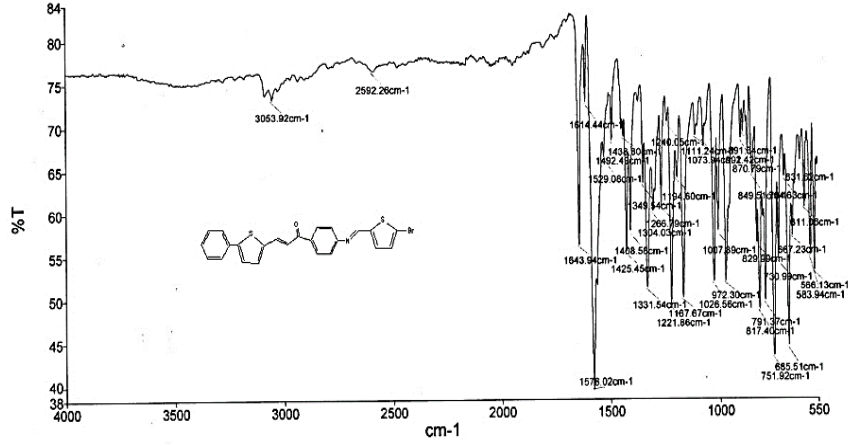
Ek Şekil 4. 6 bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

Ek Şekil 5. 6 bileşiğinin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)Ek Şekil 6. 6 bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

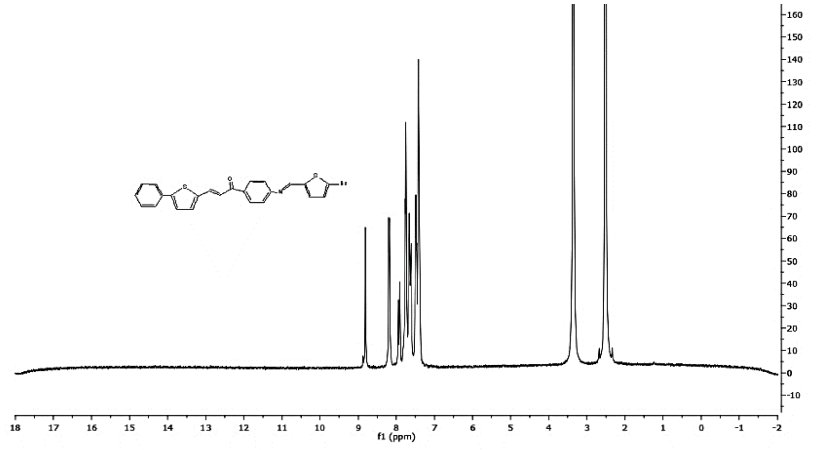
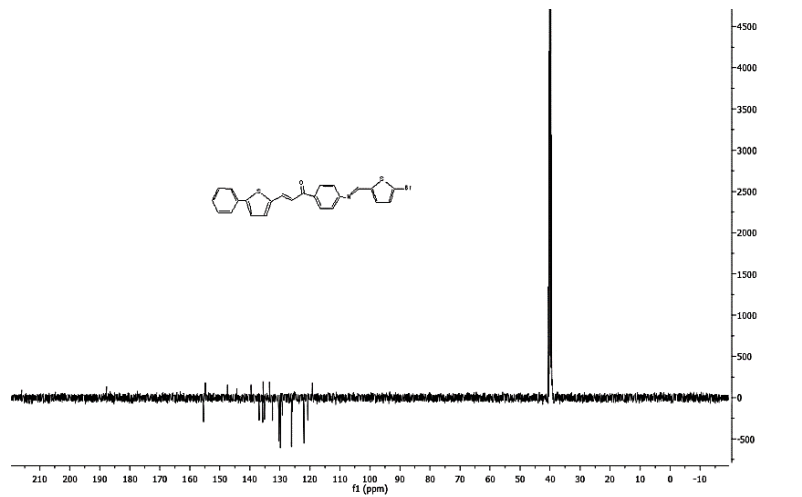


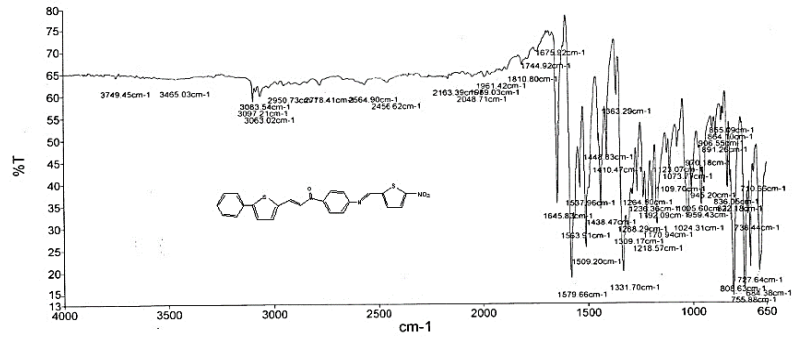
Ek Şekil 7. 4a bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

Ek Şekil 8. 4a bileşiğinin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)Ek Şekil 9. 4a bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

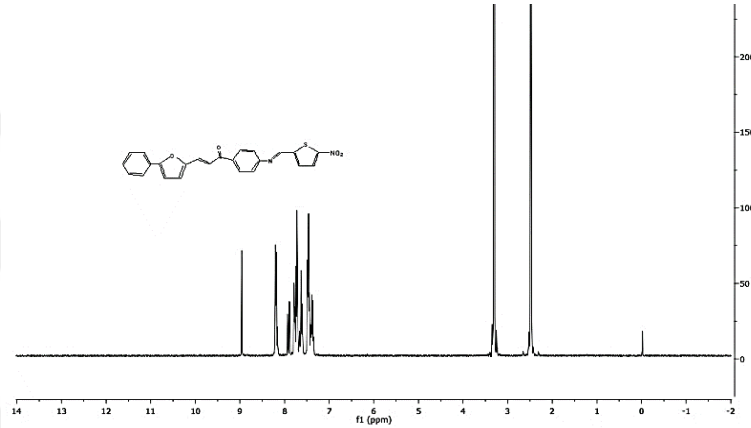
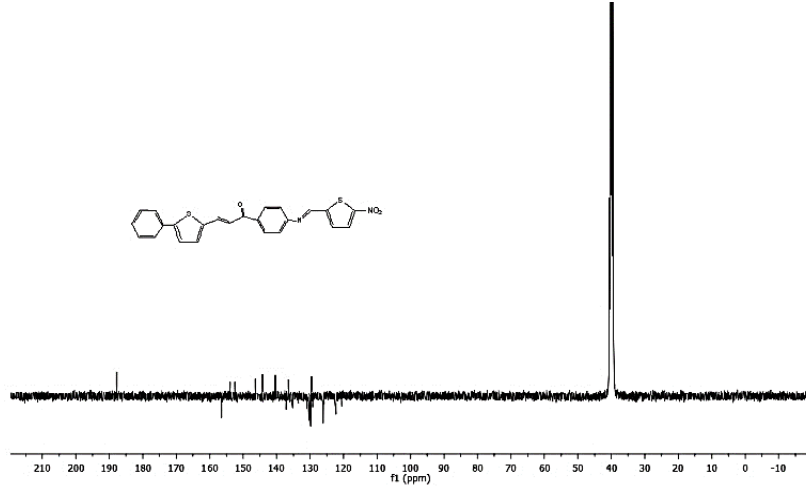


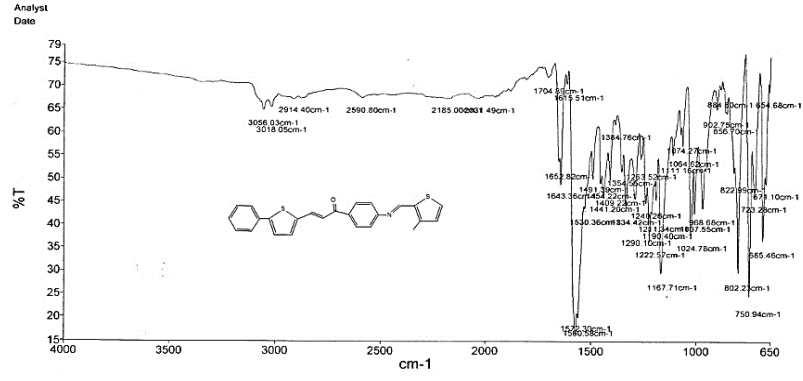
Ek Şekil 10. 4b bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

Ek Şekil 11. 4b bileşiğinin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)Ek Şekil 12. 4b bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

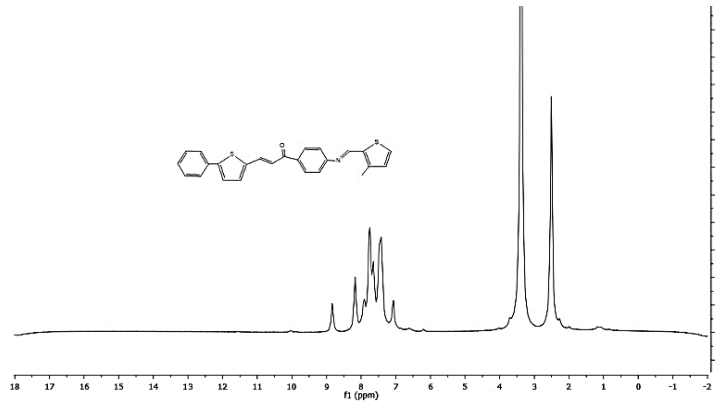
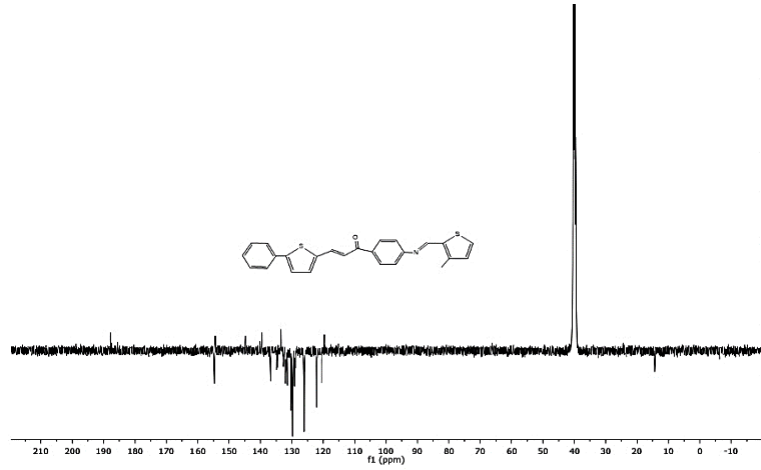


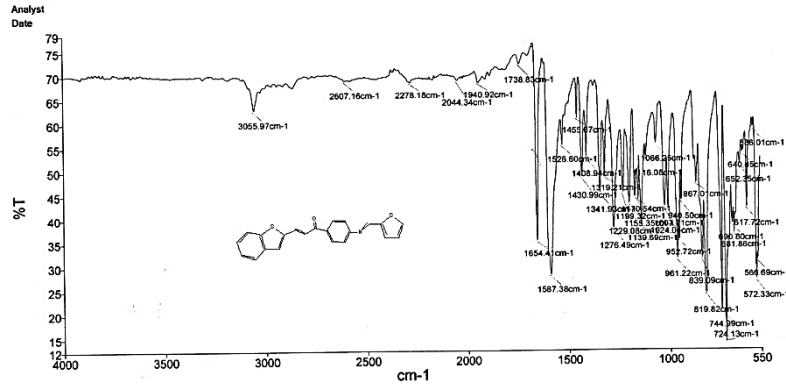
Ek Şekil 13. 4c bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

Ek Şekil 14. 4c bileşiğinin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)Ek Şekil 15. 4c bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

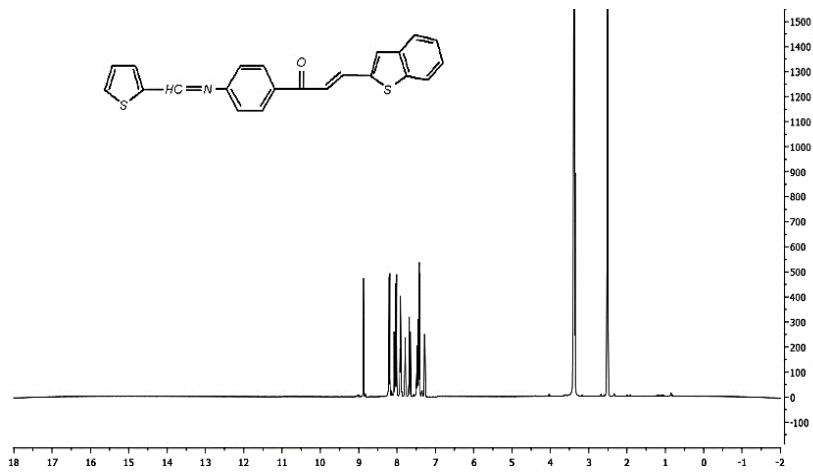
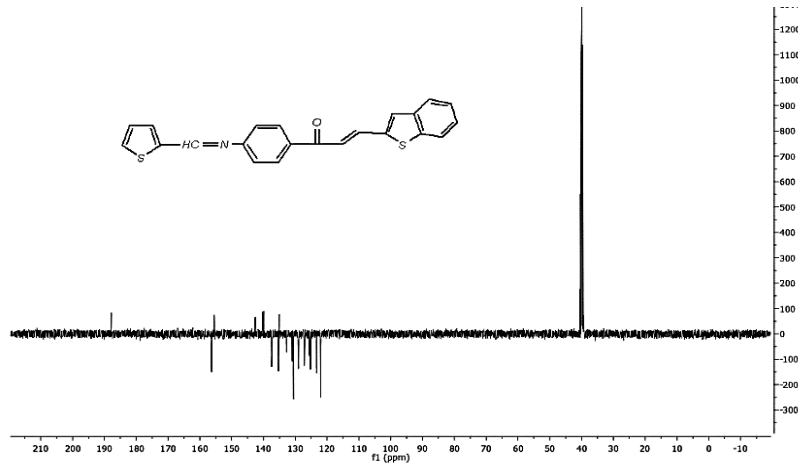


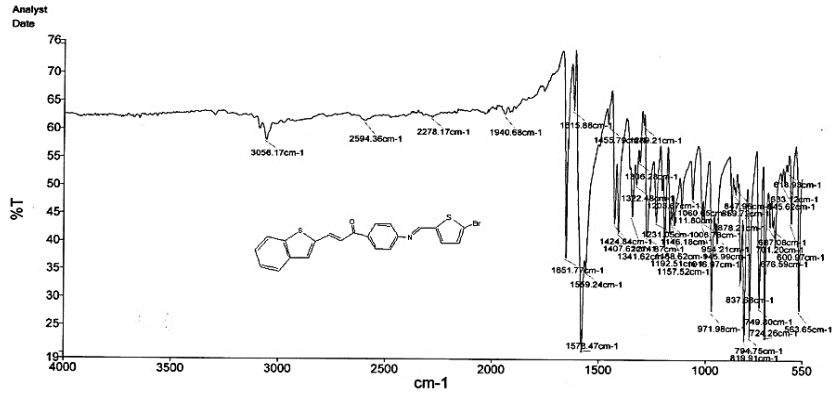
Ek Şekil 16. 4d bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

Ek Şekil 17. 4d bileşiğinin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)Ek Şekil 18. 4d bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

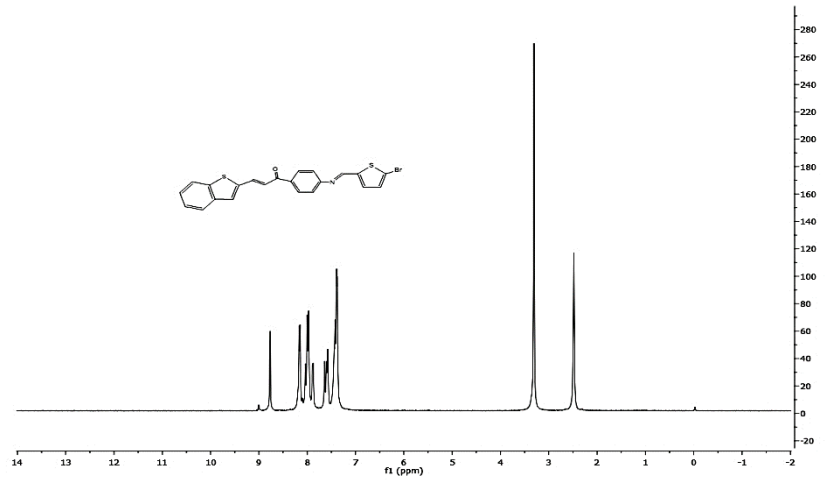
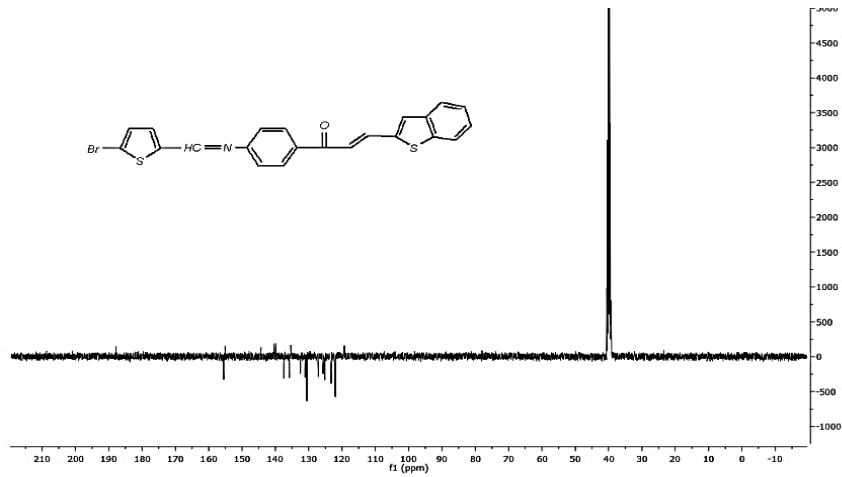


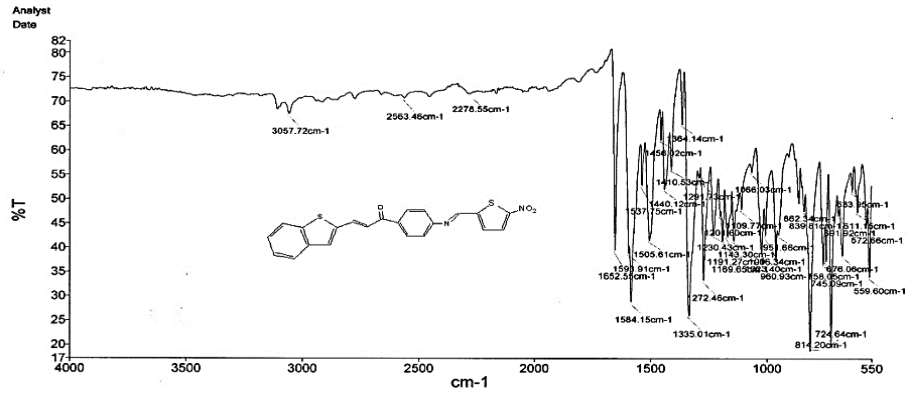
Ek Şekil 19. 7a bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

Ek Şekil 20. 7a bileşiğinin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)Ek Şekil 21. 7a bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

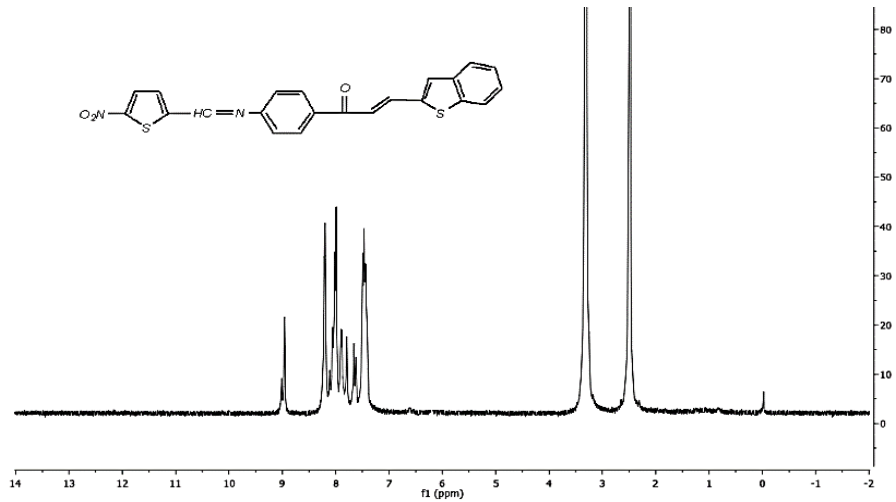
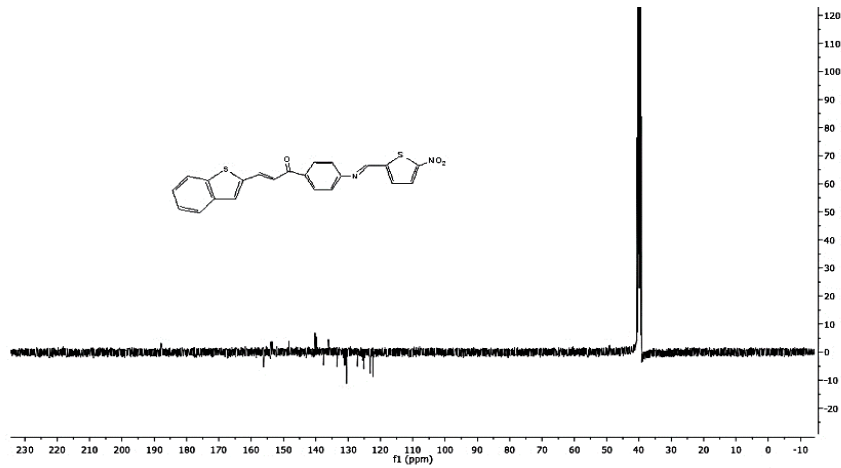


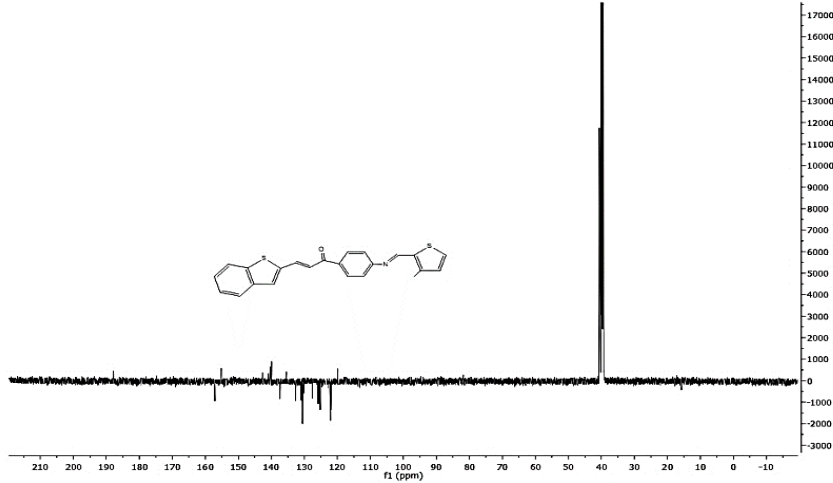
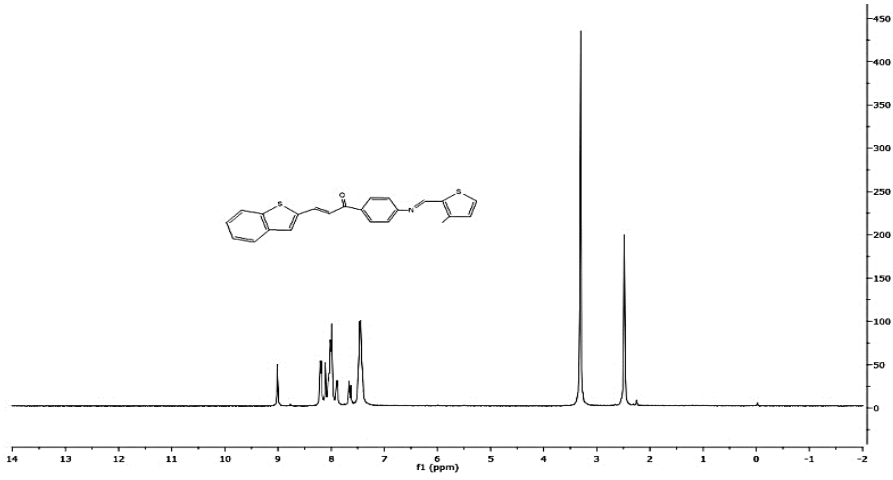
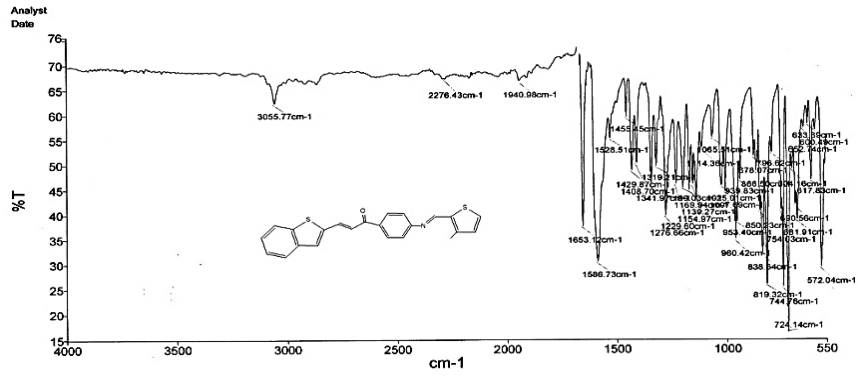
Ek Şekil 22. 7b bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

Ek Şekil 23. 7b bileşiğinin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)Ek Şekil 24. 7b bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)



Ek Şekil 25. 7c bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

Ek Şekil 26. 7c bileşiğinin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)Ek Şekil 27. 7c bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)



ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Çorum'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Çorum'da tamamladı. 1989-1990 öğretim yılında Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü'nü kazandı. Ara vermek zorunda kaldığı öğrenimini 2013 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü'nde tamamladı. Evli ve iki kız çocuğu annesidir. İngilizce bilmektedir.

