

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

4-SÜBSTİTÜE BENZALDEHİTLERİN 1,3-SİKLOHEKZANDİONLARLA
HANTZSCH TİPİ REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Ebru KADERLİ

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2024

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

4-SÜBSTİTÜE BENZALDEHİTLERİN 1,3-SİKLOHEKZANDİONLARLA HANTZSCH TİPİ REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Ebru KADERLİ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

Tez kapsamında 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışması kapsamında öncelikli olarak heterohalkalı amin substitüe benzaldehit (morfolin, tiyomorfolin, pirolidin, piperidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ve N-metilpiperazin) türevleri sentezlenerek, 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion bileşikleriyle, klasik ısıtma tekniği, ultrases ve mikrodalga gibi farklı ısıtma teknikleri kullanılarak hantzsch tipi kondenzasyon reaksiyonları çalışılmıştır. Literatürde önemli farmakolojik aktif bileşikler arasında yer alan substitüe-bis(5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion), substitüe-bis(1,3-sikloheksandion) türevleri izole edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, MS, NMR gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca, sentez ve karakterizasyon süreçlerinin tamamlanmasının ardından bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Ocak 2024, 119 sayfa

Anahtar Kelimeler: Hantzsch reaksiyonu, sonokimya, heterosiklik aminler, bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevleri.

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF HANTZSCH TYPE REACTIONS OF 4-SUBSTITUTED BENZALDEHYDES WITH 1,3-CYCLOHEXANDIONES

Ebru KADERLİ

Ankara University
Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

Within the scope of the thesis, synthesis and biological activity studies of 2,2'-(arylmethylene)bis(3-hydroxycyclohex-2-en-1-one) derivatives were carried out.

We synthesized a series of benzaldehyde compounds substituted with heterocyclic amines, including morpholine, thiomorpholine, pyrrolidine, piperidine, 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decane (DASD), and N-methylpiperazine. Subsequently, we conducted an extensive study on their reactivity in Hantzsch reactions, utilizing 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione, 1,3-cyclohexanedione, and 5-phenyl-1,3-cyclohexanedione compounds as reactants. These investigations encompassed a range of techniques, including classical heating, ultrasound, and microwave methods. Additionally, we synthesized derivatives of bis-substituted(5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione), bis-substituted(1,3-cyclohexanedione), which are known as important pharmacologically active compounds within the literature we targeted. The derivatives have also been separated and isolated. We determined the structures of the synthesized compounds using spectroscopic techniques, including FT-IR, MS, and NMR. Subsequently, following the completion of synthesis and characterization processes, we conducted biological activity studies on the compounds.

January 2024, 119 pages

Key Words: Hantzsch reaction, sonochemistry, heterocyclic amines, bis(3-hydroxycyclohex-2-en-1-one) derivatives.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında en büyük katkıları olan ve bana her zaman destek olup bilgilerini sunan, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ ve Arş. Gör. Dr. Duygu BAYRAMOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Mehtap YAKUT ve Doç. Dr. Merve Eylül KIYMACI ve Dr. Öğr. Üyesi Merve DEMİRBÜGEN ÖZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili laboratuvar arkadaşım Özge OCAK'a; Çocukluk arkadaşım İrem YALÇIN'a; lisans ve yüksek lisans hayatım süresince bana yardımcı olan Sertaç KEVRAN, Begüm BAŞBUĞ, Arş.Gör.Ayça AYDOĞAN, Beyza ÖZOYLUMLU ve Erdal EMİR'e teşekkür ederim.

Bu zor sürecimde desteğini eksik görmeyen, her zaman arkamı döndüğümde bana bakıyor olan annem Hülya EKİNCİ ve ablam Uzm. Dr. Fatma Nur KUZUCU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmaların tamamı Dr. Öğr. Üyesi Mehtap YAKUT yürütücülüğünde **221Z304** numaralı proje ile "TÜBİTAK" tarafından desteklenmiştir.

Ebru KADERLİ
Ankara, Ocak 2024

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	3
2.1 Genel Bilgiler	3
2.1.1 Hantzsch sentez yöntemleri.....	3
2.1.2 2,2'-(Arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) Türevlerinin Yapısı ve Özellikleri.....	7
2.1.3 2,2'-(Arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentez yöntemleri	9
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1 Materyal	17
3.1.1 Spektral analizler	17
3.1.2 Kimyasal maddeler	18
3.2 Yöntem	18
3.3 Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi:	20
3.3.1 Antibakteriyel aktivite çalışmaları.....	20
3.3.2 Antifungal aktivite	21
3.3.3 Antioksidan aktivite çalışmaları	21
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	23
4.1 4-Heterohalkalamin Sübstitüe Benzaldehit Türevlerinin Sentezi.....	23
4.1.1 4-(Morfolin-1-il)benzaldehit sentezi (45).....	24
4.1.2 4-(Tiyomorfolin-il)benzaldehit sentezi (46).....	24
4.1.3 4-(Pirolidin-1-il)benzaldehit sentezi (47).....	25
4.1.4 4-(Piperidin-1-il)benzaldehit sentezi (48)	26
4.1.5 4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekcan-8-il)benzaldehit sentezi (49).....	26
4.1.6 4-(4-Metilpiperazin-1-il)benzaldehit sentezi (50)	27
4.2 2,2'-(Arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) Türevlerinin Sentezi	27

4.2.1 5,5-Dimetil-1,3-siklohekzandion ile halkalaşma reaksiyonları.....	28
4.2.1.1 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (51)	28
4.2.1.2 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (52)	29
4.2.1.3 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (53)	30
4.2.1.4 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (54).....	31
4.2.1.5 2,2'-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (55).....	32
4.2.1.6 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (56)	33
4.2.2 1,3-Siklohekzandion ile halkalaşma reaksiyonları.....	33
4.2.2.1 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (57).....	33
4.2.2.2 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (58).....	34
4.2.2.3 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (59).....	35
4.2.2.4 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (60).....	36
4.2.2.5 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (61)	37
4.2.2.6 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (62).....	38
4.2.3 5-Fenil-1,3-siklohekzandion ile halkalaşma reaksiyonları.....	38
4.2.3.1 4,4'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (64)	38
4.2.3.2 4,4'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (65)	39
4.2.3.3 4,4'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (66)	40
4.2.3.4 4,4'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (67)	40
4.2.3.5 4,4'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (68).....	41
4.2.3.6 4,4'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (69)	41

4.3 Biyolojik Aktivite Çalışmaları	42
4.3.1 Antimikrobiyal aktivite çalışmaları	42
4.3.2 Antifungal aktivite çalışmaları	44
4.3.3 Antioksidan aktivite çalışmaları	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
5.1 Sentez Koşullarının Araştırılması	55
5.1.1 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisiklohekz-2-en-1-on) bileşiğinin klasik ısıtma yöntemi ile sentezi.....	55
5.1.2 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisiklohekz-2-en-1-on) (60) bileşiğinin mikrodalga yöntemi ile sentezi.....	56
5.1.3 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisiklohekz-2-en-1-on) (57) bileşiğinin sentez koşulları	57
SONUÇLAR ve ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	119

SİMGELER DİZİNİ

)))	Ultrasonik ses dalgası
1,4-DHP	1-4-dihidropiridin
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Al ₂ O ₃	Alüminyum oksit
Ar	Aromatik
ATR	Zayıflatılmış toplam yansıma
C=O	Karbonil
CDCl ₃	Döterokloroform
CHCl ₃	Kloroform
CHO	Aldehit
COSY	İki boyutlu nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
Cu	Bakır
ç	Çoklu
DASD	1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	Dimetil sülfoksit-D ₆
DPPH	2,2-difenil-1-pikril hidrazil
EtOH	Etil alkol
EUCAST	Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Derneği
FDA	Food and Drug Administration
Fe ₃ O ₄	Demir (II, III) Oksit
FeCl ₃ .6H ₂ O	Demir triklorür heksahidrat
FeF ₃	Demir (III) florür
FePO ₄	Demir (III) fosfat
g.s.a.k	Geri soğutucu altında kaynatma
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi
HClO ₄ -SiO ₂	Perklorik asit-silika
HMBC	Heteronükleer çoklu bağ tutarlılığı
HSQC	Heteronükleer tek kuantum tutarlılığı

i	İkili
İTK	İnce tabaka kromatografisi
j	Eşleşme sabiti
K ₂ CO ₃	Potasyum karbonat
KBr	Potasyum bromür
KF	Potasyom florür
LC-MS	Kütle spektrometresi
MİK	Minimal inhibisyon konsantrasyonu
MNP	Manyetik nanoparçacıklar
MOPS	3-(N-morfolino)propansülfonik asit
Na ₂ SO ₄	Sodyum sülfat
NH ₄ OAc	Amonyum asetat
NP	Doğal fosfat
PEI-BZ	Benzillenmiş polietilenimin
PPA-SiO ₂	Polifosforik asit-silika
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -Toluensülfonik asit
SDS	Dodesil sülfat
t	Tekli
TBAHS	Tetrabütilamonyum hidrojen sülfat
TMS	Tetrametilsilan
TMSCl	trimetilsilil klorür
u.s.	Ultrases
USY	Aşırı Kararlı Y zeoliti
ü	Üçlü
ZnAl ₂ O ₄	Granit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Gefitinib® ilacına ait molekül yapısı.....	2
Şekil 2.1 Hantzsch Sentezi	3
Şekil 2.2 USY zeoliti katalizörlüğünde hantzsch sentezi	4
Şekil 2.3 Ultrasonik banyoda gerçekleştirilen hantzsch sentezi	4
Şekil 2.4 Tetrabütülamonyum hidrojen sülfat katalizörlüğünde hantzsch sentezi.....	5
Şekil 2.5 FeF ₃ katalizörlüğünde hantzsch sentezi	5
Şekil 2.6 Katalizörsüz hantzsch sentezi	6
Şekil 2.7 Nikotinik asit katalizörlüğünde dihidropiridin sentezi	6
Şekil 2.8 FePO ₄ katalizörlü Hantzsch sentezi	7
Şekil 2.9 Fe ₃ O ₄ katalizörlü Hantzsch sentez.....	7
Şekil 2.10 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin molekül yapısı	8
Şekil 2.11 Tirozinaz inhibitörü	8
Şekil 2.12 Lipoksijenaz inhibitörü	8
Şekil 2.13 4,5-bis(2-oxazolinil)ksanten molekül yapısı.....	9
Şekil 2.14 Katalizörlü öğütme yöntemi ile sentez	10
Şekil 2.15 Katalizörsüz öğütme yöntemi ile sentez	10
Şekil 2.16 Granit katalizörü ile sentez yöntemi	10
Şekil 2.17 HClO ₄ -SiO ₂ veya PPA-SiO ₂ katalizörlüğünde sentez yöntemi	11
Şekil 2.18 p-TSA ile gerçekleştirilen sentez çalışması	12
Şekil 2.19 L-lizin katalizörlüğünde sentez	12
Şekil 2.20 TMSCl/FeCl ₃ .6H ₂ O katalizörlüğünde sentez	13
Şekil 2.21 Knoevenagel kondenzasyonu ile sentez yöntem.....	13
Şekil 2.22 Doğal fosfat katalizli Knoevenagel kondenzasyonu ile sentez.....	14
Şekil 2.23 Meglumin katalizli sentez	14
Şekil 2.24 Üre katalizli 2,2'-arilmetilen bis(3-hidroksi-5,5-dimetil-2-sikloheksen-1-on) türevlerinin sentezi.....	15
Şekil 2.25 Benzillenmiş polietilenimin (PEI-BZ) katalizli Sentez	16
Şekil 3.1 4-heterohalkalı amin süstitüe benzaldehit bileşikleri genel sentez reaksiyonu.....	19
Şekil 3.2 Substitue-bis (5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevlerinin genel sentez reaksiyonu	20
Şekil 4.1 Sentezlenen 4-heterohalkalıamin süstitüe benzaldehit bileşikleri	24
Şekil 4.2 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (51) sentezi	28

Şekil 4.3 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (52) sentezi	29
Şekil 4.4 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (53) sentezi	30
Şekil 4.5 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (54) sentezi	31
Şekil 4.6 2,2'-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (55) sentezi	32
Şekil 4.7 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (56) sentezi	33
Şekil 4.8 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (57) sentezi	33
Şekil 4.9 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (58) sentezi	34
Şekil 4.10 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (59) sentezi	35
Şekil 4.11 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (60) sentezi.....	36
Şekil 4.12 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (61) sentezi	37
Şekil 4.13 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (62) sentezi	38
Şekil 4.14 4,4''-((4-morfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (64) sentezi	38
Şekil 4.15 4,4''-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (65) sentezi.....	39
Şekil 4.16 4,4''-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (66) sentezi.....	40
Şekil 4.17 4,4''-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (67) sentezi	40
Şekil 4.18 4,4''-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (68) sentezi.....	41
Şekil 4.19 4,4''-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (69) sentezi.....	41
Şekil 5.1 Genel sentez mekanizması.....	50
Şekil 5.2 İzole edilen substitue-bis(dimedon, 1,3-sikloheksandion bileşikleri.....	51
Şekil 5.3 4,4''-((4-(sheterohalkalamin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) izomer gösterimi	52
Şekil 5.4 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (51) bileşiğine ait spektrumlar.....	53

Şekil 5.5 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (51) Bileşiğinin proton ve karbon NMR değerleri.....	54
Şekil 5.6 Klasik ısıtma yöntemi TLC tabaka görseli... ..	56
Şekil 5.7 Mikrodalga yöntemi İTK tabaka görseli.....	57



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Test edilen bileşiklerin MİK değeri cinsinden antibakteriyel aktivite sonuçları	42
Çizelge 4.2 Test edilen bileşiklerin MİK değeri cinsinden antifungal aktivite sonuçları	45
Çizelge 4.3 Substitue-bis (dimedon (51-56) ve 1,3-sikloheksandion (57-62)) türevlerinin DPPH radikalini süpürücü etkileri.....	46
Çizelge 5.1 4-heterohalkalıaminsubstitue benzaldehit türevleri	48



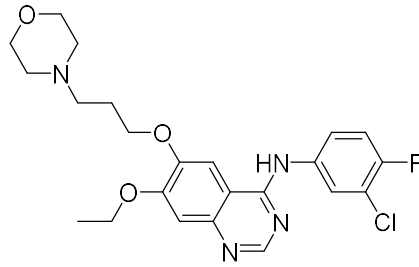
1. GİRİŞ

Bu tez çalışması ile heterohalkalı amin substitüe benzaldehitlerin, 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion ile tek basamakta ultrases destekli Hantzsch tipi reaksiyonlarının iyi verimlerle gerçekleştirilerek 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin elde edilmesi ve sentezlenen moleküllerin biyolojik aktivitelerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Sentezlenmesi hedeflenen 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevleri, ksantenlerin ve akridindionların sentezi için yaygın olarak kullanılan yapı iskelelerinin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) yapısına sahip bileşiklerin; hiperpigmentasyon, cilt melanomu gibi önemli dermatolojik bozukluklara karşı etkili oldukları bilinmektedir. Ayrıca lipoksijenaz inhibitörleri ve tirozinaz inhibitörleri olarak etki ettiklerine dair örnekler literatürde mevcuttur (Shinde, 2011). Önemli biyolojik etkilerinin yanı sıra; farklı halka sistemlerinin sentezinde önemli ara yapılar olmalarından ötürü 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin sentezi araştırmacıların her dönem ilgisini çekmektedir. Özellikle bu bileşikler biyolojik olarak daha aktif hale getirmek adına ana yapı iskelesi üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapmak araştırmaların odağını oluşturmaktadır.

Organik kimyada önemli bir yere sahip olan heterohalkalı aminlerin (morfolin, piperidin, pirolidin ve piperazin vb.) bağlı oldukları halka sistemine önemli katkılarının olduğu bilinmektedir. Bahsi geçen aminler, çeşitli alkaloidlerin yapı taşı olmalarının yanı sıra, önemli ilaç etken maddelerinin de yapı bileşenleri arasında bulunmaktadırlar. Heterohalkalı amin sübstitüentleri taşıyan bileşiklerin, antimikrobiyal aktifliklerinin arttığı ve antioksidan özellikleri ile insan vücudunun savunma sistemini güçlendirdikleri ortaya konmuştur. Bu etkileri sayesinde farmasötik bileşikler arasında kendilerine önemli bir yer edinmişlerdir (Sicak, 2020; Kumari, 2020). Örneğin; piperazin bir kalkon yapısına bağlandığında nörolojik bozukluklara karşı inhibitör etki gösterdiği literatürde yer almaktadır (Mathew, 2021). Ek olarak, antimikrobiyal, antioksidan ve bazı kanser hücrelerine karşı güçlü antiproliferatif aktiviteye sahip oldukları da bilinmektedir (Haider, 2014). Bununla birlikte, özellikle morfolin, pirolidin, piperidin ve piperazin

halkasının, sahip oldukları polar azot atomları sayesinde biyoaktivitedeki etkileşimi olumlu yönde arttırdıkları görülmüştür. Şekil 1.1’de morfolin halkasının bağlı olduğu antikanser özelliğe Gefitinib® ilacına ait molekül yapısı görülmektedir (Kourounakis, 2020).



Şekil 1.1 Gefitinib® ilacına ait molekül yapısı

Bu tez çalışmasında ilk olarak; heterohalkalı aminler (morfolin, tiyomorfolin, pirolidin, piperidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ve N-metilpiperazin) ile türevlendirilmiş substitüe benzaldehitlerin sentezi sonokimyasal olarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen heterohalkalı amin substitüe benzaldehit bileşiklerinin, üç farklı 1,3-sikloheksandion türevleri ile ılıman koşullarda, tek basamakta ultrases dalgaları kullanılarak Hantzsch tipi kondenzasyon reaksiyonları çalışılmıştır. Hedeflenen 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin iyi verimlerle eldesi için reaksiyon parametrelerinin optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

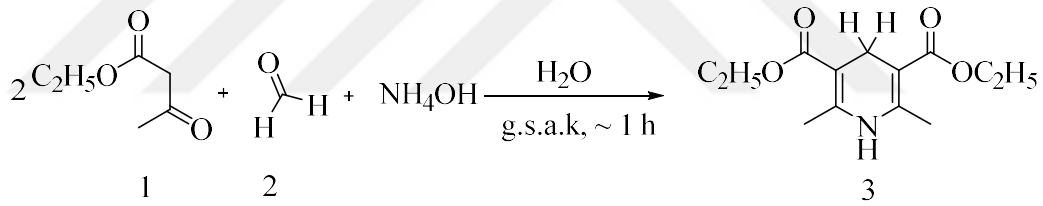
Yapısında farklı heterohalkalı amin grupları barındıran 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin iyi verimlerle sentezleri gerçekleştirilip, elde edilen bileşiklerin yapıları aydınlatıldıktan sonra biyolojik aktivite çalışmalarına kapsamında çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, antifungal ve antioksidan etkinlikleri üzerine çalışmalar yapılmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Genel Bilgiler

2.1.1 Hantzsch sentez yöntemleri

Organik sentez çalışmalarında, yeni heterosiklik yapıların daha verimli ve seçiciliği yüksek sentez yollarının geliştirilmesi önemli bir konudur. Literatürde özellikle 1,4-dihidropiridin yapısına sahip moleküllerin sentezinde Hantzsch kondenzasyonu en temel sentez yöntemidir. Bu sentez çalışması 1881 yılında Hantzsch tarafından yapılmıştır. Kendi adıyla anılan bu sentez yönteminin temeli bir aldehit, azot kaynağı ve β -ketoesterlerin bir arada kondenzasyon reaksiyonunu içermektedir. Bu reaksiyonun ilk örneği şekil 2.1’de gösterildiği üzere asetik asit, su veya etanol içerisinde gerçekleştirilmiştir (Abdella, 2020).

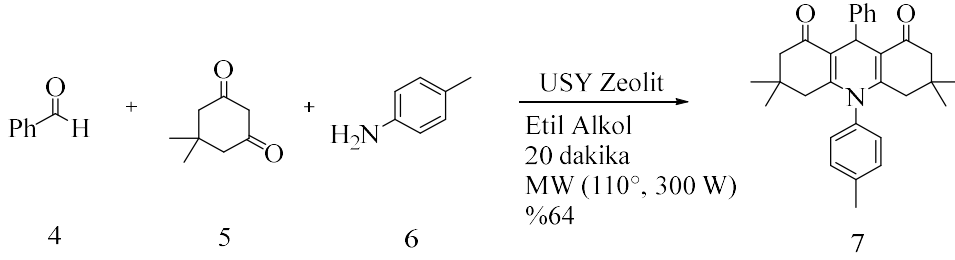


Şekil 2.1 Hantzsch Sentezi

Yıllar içerisinde bu sentez yönteminin birtakım eksikliklerinin ortaya çıkması ile birlikte bu eksikleri gidermek, sentez çalışmalarını daha etkin, daha seçici ve çevreye duyarlı hale getirmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu bölümde sizlere Hantzsch reaksiyonu kullanılarak gerçekleştirilen heterohalkalı bileşiklerin sentez örneklerine yer verilmiştir.

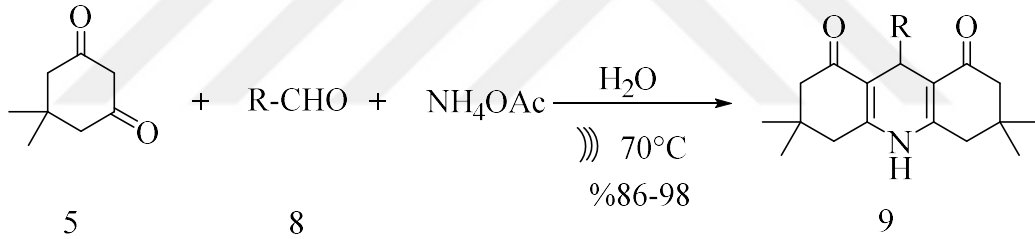
Hantzsch tipi reaksiyonlarda, özellikle zeolit katalizörü yaygın olarak kullanılmaktadır. Aşırı Kararlı Y (Ultra-Stable-Y-USY) (Si/Al:2,9) zeolitinin, mikrodalga ısıması yardımıyla 1,4-dihidropiridinlerin (1,4-DHP) sentezlenmesi için yeşil bir katalizör olduğu ve ayrıca bu katalizörün geri dönüşüm kapasitesinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Kullanılan katalizörün en önemli özelliği asidik karaktere sahip olması ve bunun yanı sıra

reaksiyonda önemli bir aktivite göstermesine sebep olan gözenekli bir yapıya sahip olmasıdır (Alponti, 2021).



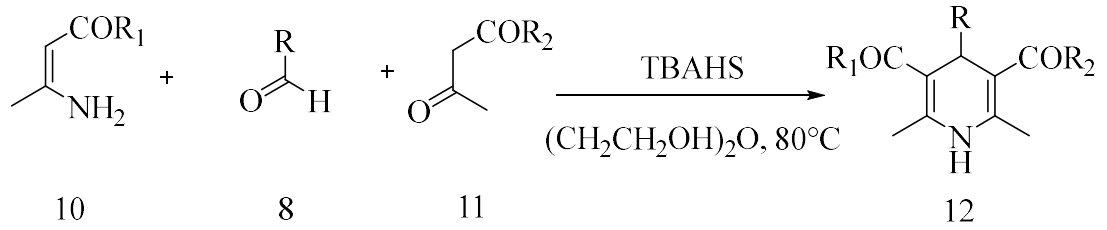
Şekil 2.2 USY zeoliti katalizörlüğünde hantzsch sentezi

Bu alanda yapılan bir diğer çalışma ultrases destekli reaksiyonlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 9-Heteroaril-akridin-1,8-dion türevlerinin sentezi tek basamakta gerçekleştirilmiştir. Dimedon, çeşitli heteroaromatik aldehytler ve amonyum asetat varlığında ılıman koşullarda yürütülen reaksiyonlar sonucunda hedeflenen ürünler yüksek verimle sentezlenmiştir (Özgür, 2021).



Şekil 2.3 Ultrasonik banyoda gerçekleştirilen hantzsch sentezi

Tewari ve arkadaşları glikosil süstitüe 1,4-DHP'lerin sentezini çevre dostu bir yöntemle gerçekleştirmiştir. Katalizör olarak tetrabütülamonyum hidrojen sülfat (TBAHS) kullanarak; glikosil aldehytler, keto esterler veya ketonlar varlığında enaminler sentezlenmiştir. Şekerle süstitüe edilmiş DHP'lerin iyi farmokinetik özellik gösterdiği de bilinmektedir (Tewari, 2004).

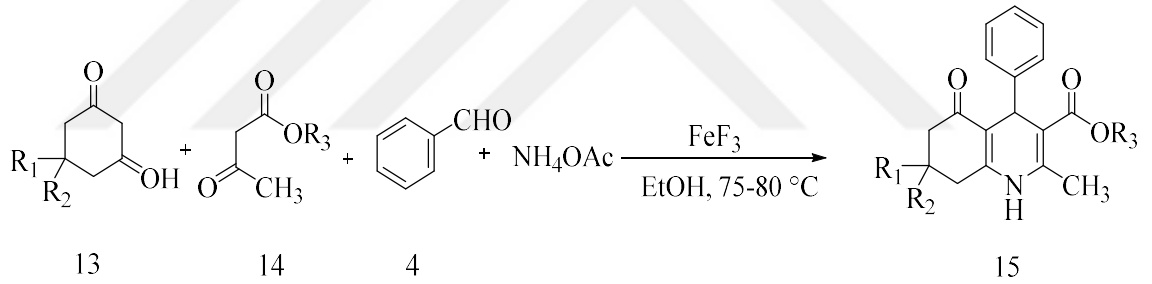


R: Glikosil

R₁-R₂: CH₃, OC₂H₅, OCH₃

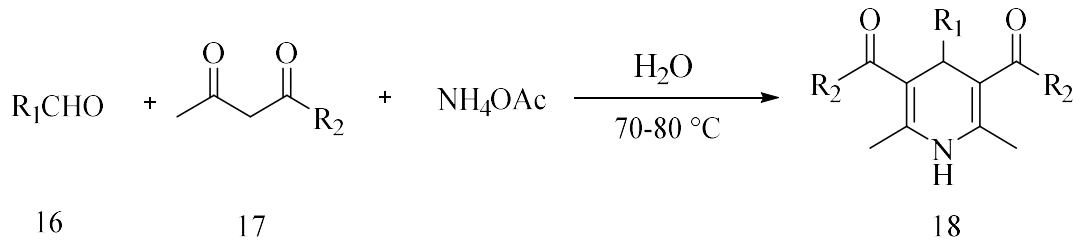
Şekil 2.4 Tetrabütilamonyum hidrojen sülfat katalizörlüğünde hantzsch sentezi

Polihidrokinolin bileşiklerinin sentezi için hantzsch kondenzasyonu kullanılmaktadır. Aşağıdaki örnekte yüksek katalitik aktiviteye sahip demir (III) florür (FeF₃) katalizörü kullanılarak; etanol ortamında 70-80°C'de reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Polihidrokinolin bileşiklerinin sentezi farmakolojik özelliklerinden dolayı büyük ilgi çekmektedir (Surasani, 2012).



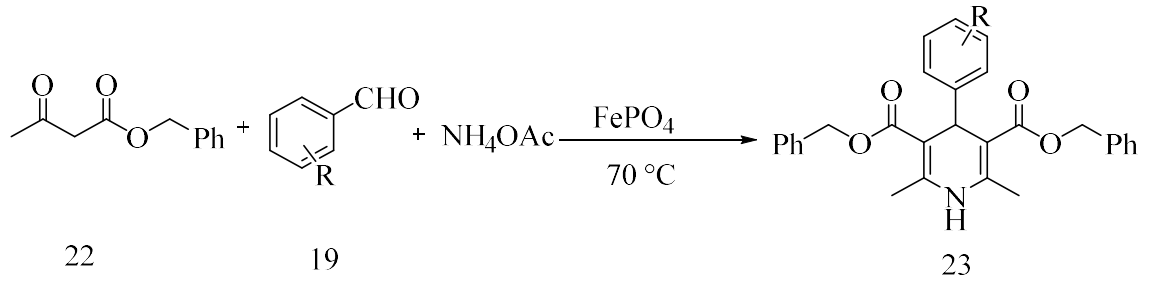
Şekil 2.5 FeF₃ katalizörlüğünde hantzsch sentezi

Hantzsch tipi reaksiyonların tarihsel gelişiminde bir diğer aşama; katalizörsüz ortamda ve tek basamakta DHP'lerin sentezi olmuştur. Yang ve ekibi tarafından DHP'lerin sentezi herhangi bir katalizör kullanılmaksızın sulu ortamda ve tek basamakta yüksek verimle gerçekleştirmiştir (Yang, 2013).



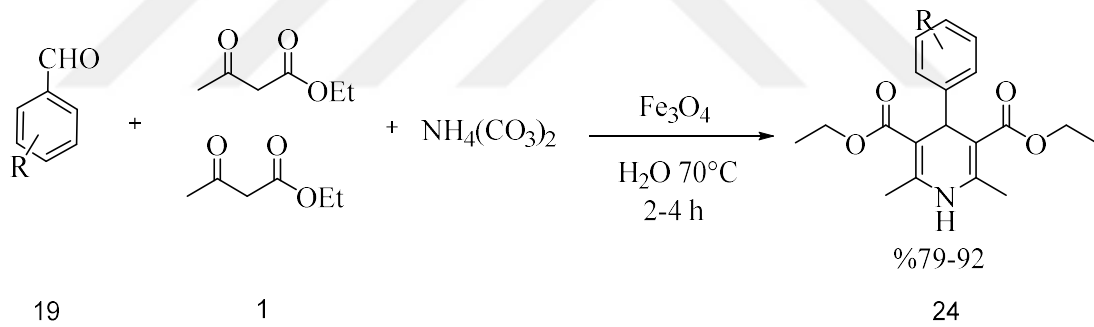
DHP ve polihidrokinolin bileşiklerinin sentezlenmesi için yeşil ve ikili indikatör olarak nikotinik asit kullanılmıştır. Ayrıca kullanılan katalizörün, reaksiyon tamamlandıktan sonra izole edilip yüksek katalitik etkinlikle yeniden kullanılabilirliği bu reaksiyonun en önemli özelliğidir (Davarpanah, 2018).

Şekil 2.7 Nikotinik asit katalizörlüğünde dihidropiridin sentezi



Şekil 2.8 FePO₄ katalizörlü Hantzsch sentezi

Manyetik nanoparçacıklar (MNP), son zamanlarda organik kimyada yaygın şekilde kullanılan katalizörler haline gelmiştir. Özellikle demir (II,III) oksit (Fe₃O₄) nanopartiküllerin son derece kararlı olması, geniş yüzey alanı, tekrar kullanılabilirlikleri ve en önemlisi reaksiyon ortamından mıknatıs ile kolay uzaklaştırılabilmesi nedeniyle organik reaksiyonlarda tercih edilmektedir. Buna örnek olarak, aldehytler, etilasetoasetat ve amonyum karbonatın Hantzsch reaksiyonuyla 1,4-DHP'lerin sentezinde katalizör olarak Fe₃O₄ kullanılmıştır (Ghosh, 2021).

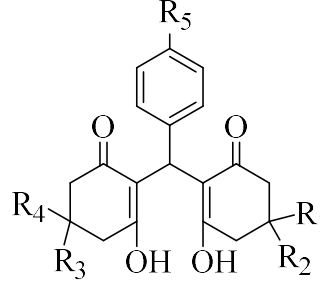


Şekil 2.9 Fe₃O₄ katalizörlü Hantzsch sentezi

2.1.2 2,2'-(Arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin yapısı ve özellikleri

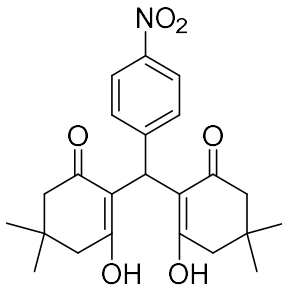
Genel gösterimi aşağıda verilmiş olan 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevleri (Şekil 2.10) biyolojik açıdan aktif bileşiklerdir. Antibiyotiklerin etkinliğini güçlendirmek ve ilaca dirençli mutantların gelişimini geciktirmek gibi özelliklere sahiptirler (Ganesan, 2016). Molekül yapısında gerçekleştirilen birtakım

modifikasyonlarla biyolojik etkinlikleri değiştirilip geliştirilebilmektedir. Fenil halkası üzerinden süstitüsyona açık olması türevlendirmenin en önemli basamağıdır.

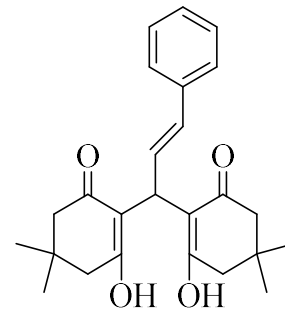


Şekil 2.10 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin molekül yapısı

Tez kapsamında sentezi hedeflenen 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) bileşikleri antibakteriyel ve antiviral aktivitelerinin yanı sıra metabolik olarak tirozinaz inhibitörleridirler (J. T. Li., 2012). Tirozinaz, melanin (pigment) üretimini dengelemek için hız sınırlayıcı enzim olan bir oksidazdır. Şekil 2.11'de trizonaz inhibitörüne örnek bileşik verilmiştir ve sentez yöntemi bölüm 2.1.3'de sunulmuştur. 2,2'-Arilmetilenbis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin ayrıca hiperpigmentasyon cilt melanomu gibi önemli dermatolojik bozukluklara karşı lipoksijenaz inhibitörleri olarak güçlü biyolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir (Shaterian, 2008; Patel, 2022). Şekil 2.12'de lipoksijenaz inhibitörüne örnek bileşik verilmiştir.



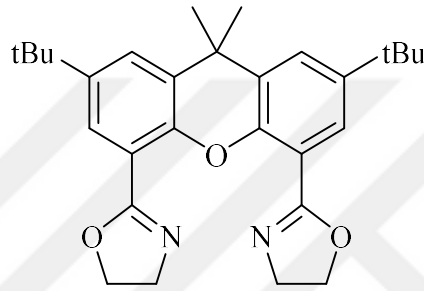
Şekil 2.11 Tirozinaz inhibitörü



Şekil 2.12 Lipoksijenaz inhibitörü

2,2'-(Arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevleri, sahip oldukları halka sistemi ile biyolojik olarak etkinliği yüksek moleküller olmalarının yanı sıra; farklı ve yine biyolojik olarak aktif olan moleküllerin sentezinde önemli ara maddeler olarak

kullanılmaktadır (Li, 2012). Bunlar arasında en bilindik olanı *Ksanten türevleridir*. Ksantenler piran yapılıdır ve önemli biyolojik etkileri bulunmaktadır (Shaterian, 2008). Ayrıca bu bileşiklerin amino, aminohidroksi ve hidroksi türevleri ksanten boyarmaddeleri olarak bilinmektedir. Genelde bu boyarmaddeler bazik özellikte olup, renkleri gözle görülür derecede saf, parlak ve çözeltileri floresan özellik göstermektedir. Ksanten türevleri antibakteriyel, antiviral, idrar söktürücü, kanser önleyici aktivitelere sahiptir (Beğen, 2011). Boyar madde özelliğine sahip ksanten türev örneği şekil 2.13’de verilmiştir.

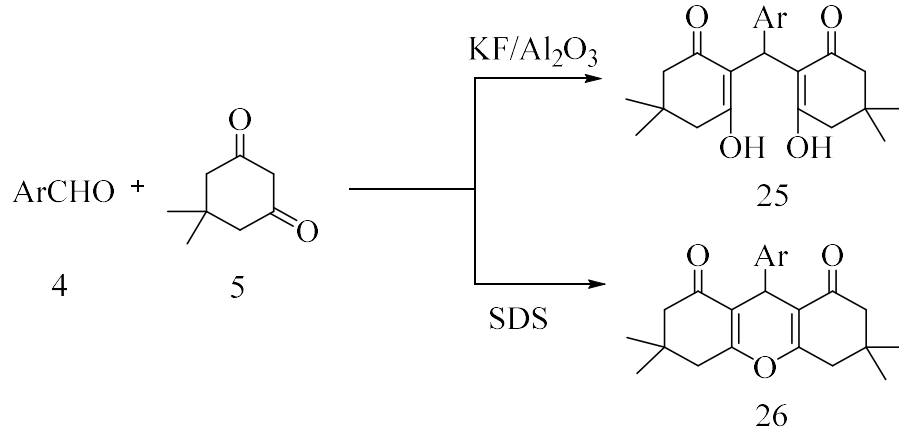


Şekil 2.13 4,5-bis(2-oxazolinil)ksanten molekül yapısı

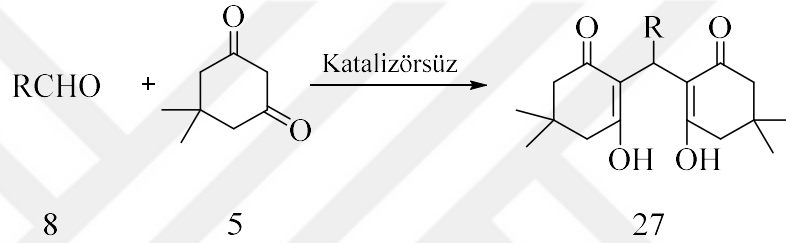
2.1.3 2,2’-(Arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentez yöntemleri

Tezin ana hedef molekülü olan 2,2’-(rilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on)’lar, genellikle aromatik aldehytlerin 1,3-sikloheksandionlarla farklı koşullar altında kondenzasyonu ile hazırlanmaktadır. Bu bileşiklerin sentezi ile ilgili yapılan literatür çalışmalarının örneklerine aşağıda yer verilmiştir.

Jin ve ekibi, katalizör olarak potasyom florür/ alüminyum oksit (KF/Al₂O₃) kullanarak ve havanda öğütme yöntemiyle 2,2’-arilmetilenbis(3-hidroksi-5,5-dimetil-2-sikloheksen-1-on) bileşiklerini yüksek verimle elde etmişlerdir. Bu yöntemde katalizör olarak sodyum dodesil sülfat (SDS) kullanıldığında reaksiyonun halkalaşma basamağıyla son bulduğu ve ksanten bileşiklerinin sentezlendiği ortaya konmuştur. Aynı grup ikinci bir yöntem olarak başlangıç maddelerinin önce belirli bir süre (20-40 dakika) öğütülmesi ve ardından 24 saat bekletilmesi ile katalizörsüz bir şekilde sentezin gerçekleşebileceğini de belirtmişlerdir. (Jin, 2006)

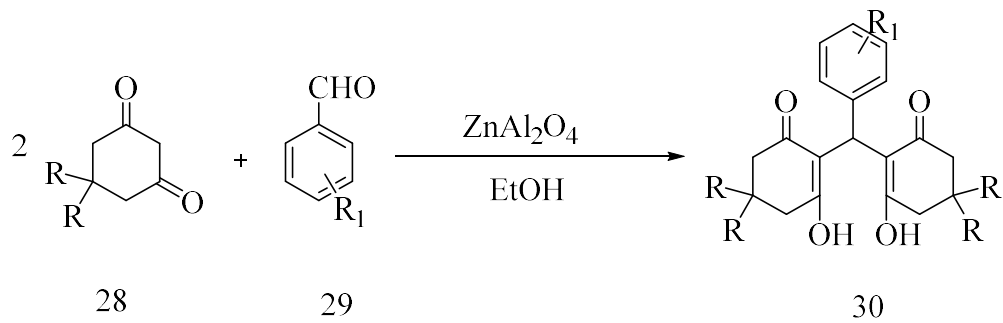


Şekil 2.14 Katalizörlü öğütme yöntemi ile sentez



Şekil 2.15 Katalizörsüz öğütme yöntemi ile sentez

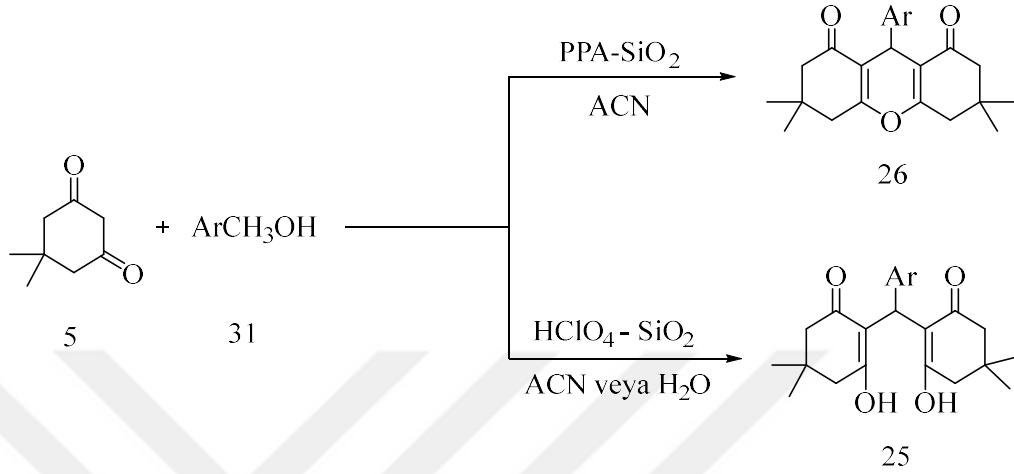
ZnAl₂O₄ (Granit), verimli ve yenilen kullanılabilir, yüksek termal ve kimyasal stabiliteye sahip bir katalizördür. 2,2'-(Arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin sentezinde katalizör olarak kullanılmıştır (Mandlimath, 2014).



Şekil 2.16 Granit katalizörü ile sentez yöntemi

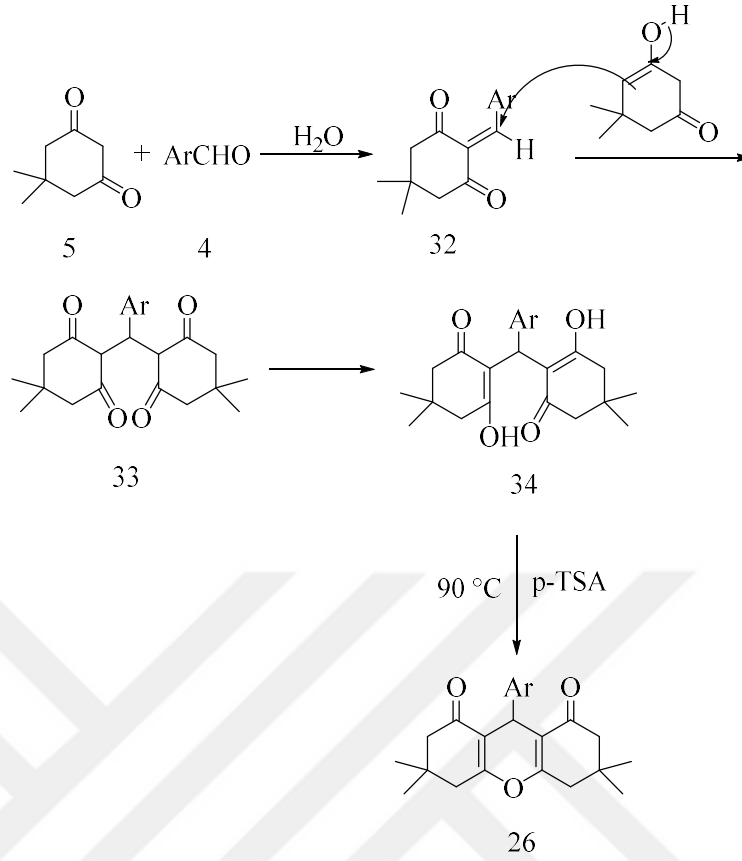
Başka bir çalışmada, silika katı desteği kullanılarak üzerine perklorik asit ve polifosforik asit doplanarak, 100°C'de 30-60 dakika reaksiyon koşullarında iki farklı sentez metodu geliştirilmiştir. Polifosforik asit-silika (PPA-SiO₂) ile yürütülen sentez çalışmasında halka kapanması gerçekleşerek ksanten türevlerinin sentezi %44.5-%91 arasında değişen

verimlerle gerçekleştirilmiştir. Perklorik asit-silika ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$) katalizörlüğünde ise halka kapanması oluşmadan 2,2'-arilmetilenbis(3-hidroksi-5,5-dimetil-2-sikloheksen-1-on) türevlerinin sentezi %41.1-%78.1 verimlerle gerçekleştirildiği belirtilmiştir (Kantevari, 2007).



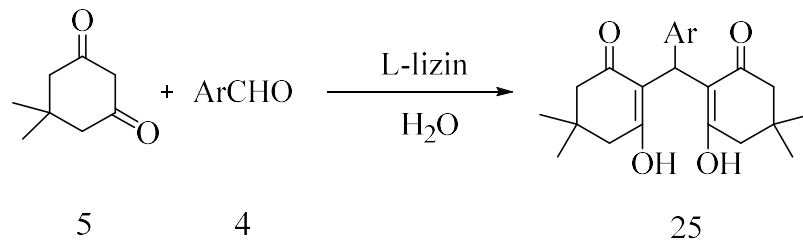
Şekil 2.17 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ veya PPA-SiO₂ katalizörlüğünde sentez yöntemi

Bayat ve ekibi, ilk olarak 2,2-arilmetilenbis(3-hidroksi-5,5-dimetil-2-sikloheksen-1-on) bileşiğinin sentezini dimedon ve aromatik aldehitlerle sulu ortamda oda sıcaklığında gerçekleştirerek ve devamında çözücüsüz ortamda p-toluensülfonik asit kullanılarak 1,8-diokso-oktahidroksanten sentezini gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (Bayat, 2009).



Şekil 2.18 p-TSA ile gerçekleştirilen sentez çalışması

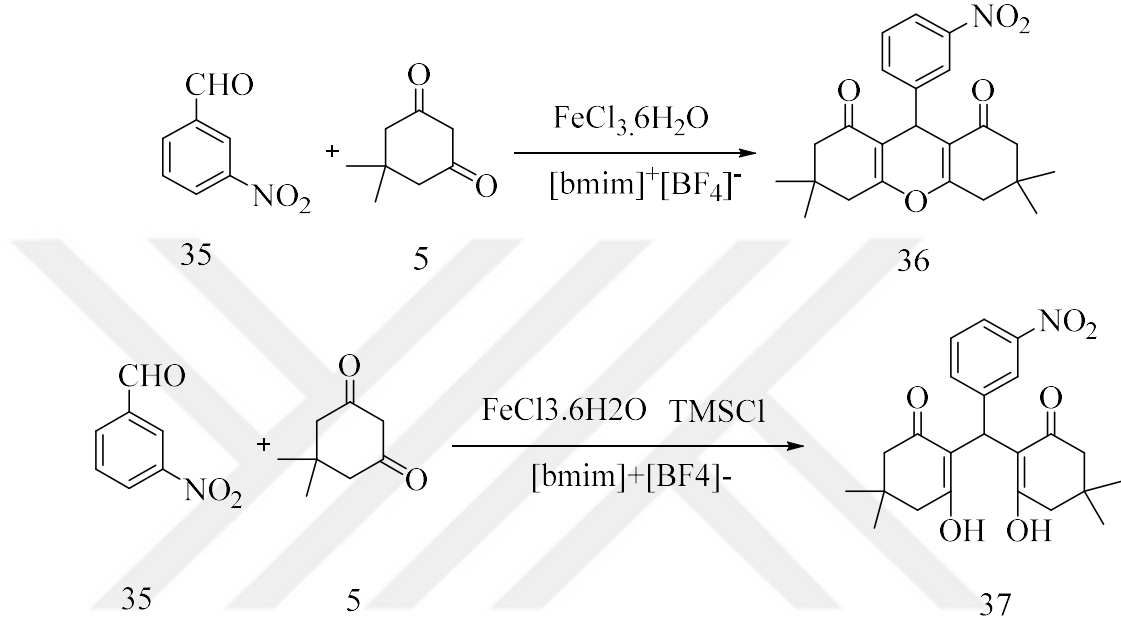
Katalizör olarak aminoasitlerin kullanıldığı örnekler literatürde mevcuttur. Zhang ve ekibi, benzaldehit ile 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandionun sulu ortamda L-lizin amino asitinin katalizör olarak kullanıldığı reaksiyonları 5 saatte %95 verimle gerçekleştirmişlerdir (Zhang, 2010).



Şekil 2.19 L-lizin katalizörlüğünde sentez

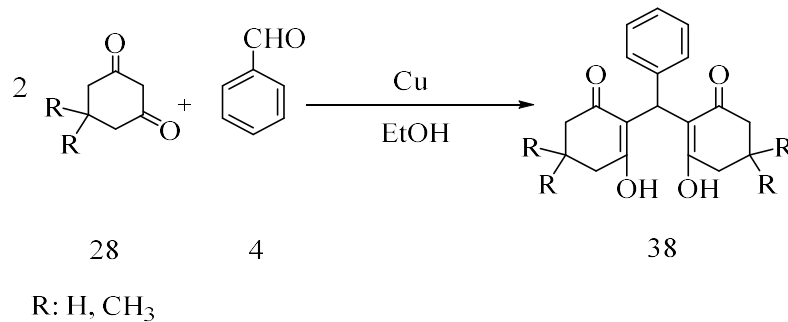
Sentez çalışmalarının farklı teknikler ile yürütülen örneklerine literatürde rastlanmaktadır. Bu kapsamdaki çalışmalardan birinde iyonik sıvı sentez amaçlı

kullanılmıştır. Fan ve arkadaşları tarafından 80°C'de 4-6 saat arasında reaksiyonlar devam ettirilmiştir. Demirtriklorür heksahidrat ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ortamında yürütülen çalışmalar sadece iyonik sıvı ortamında gerçekleştirildiğinde halkanın kapandığı, buna karşılık trimetilsilil klorür (TMSCl) ile reaksiyonlar devam ettirildiğinde %80-%91 verimlerle 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) bileşiğinin oluştuğu görülmüştür (Lin, 2020).



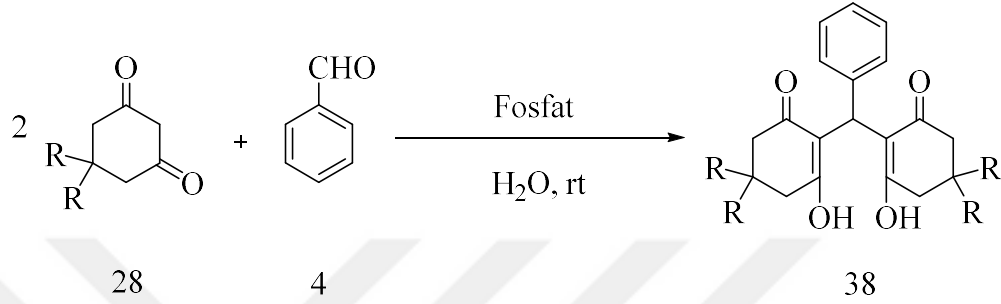
Şekil 2.20 TMSCl/ $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde sentez

Bakır elementi organik kimyada uzun yıllardır kullanılan, geri kazanılabilir ve yenilenebilir özellikte etkili bir katalizördür. Yapılan literatür araştırmasında 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin Knoevenagel kondenzasyonu yöntemiyle sentezlendiği ve bakır katalizörünün kullanıldığı görülmektedir (Schneider, 2015).



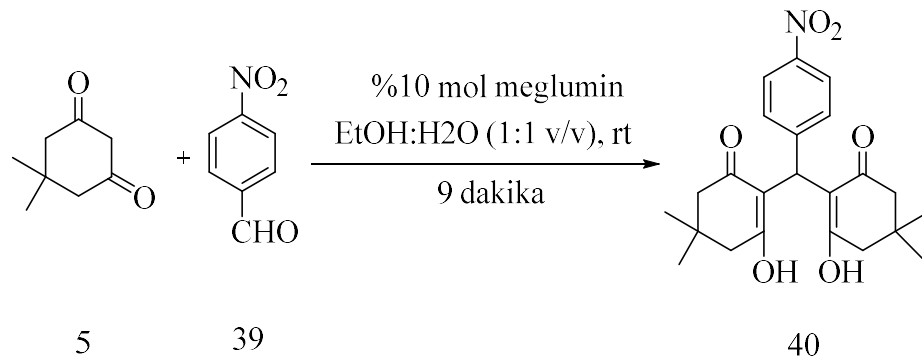
Şekil 2.21 Knoevenagel kondenzasyonu ile sentez yöntemi

Bir diğer çalışmada, Knoevenagel kondenzasyonu yöntemiyle 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin sentez çalışması doğal fosfat (NP) katalizörü kullanılarak yapılmıştır. Doğal fosfat verimli, kolay kullanımlı, çevre dostu ve düşük maliyetli bir katalizördür. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antiviral özelliklerinin olduğu kaydedilmiştir (Fallah, 2017).



Şekil 2.22 Doğal fosfat katalizli Knoevenagel kondenzasyonu ile sentez

Literatürde yer alan başka bir çalışmada 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin sentezi için meglumin indikatörü kullanılmıştır. Meglumin, bir amino şekerdir ve farmasötik tıpta Amerikan Gıda ve İlaç (FDA-Food and Drug Administration) onaylı bir yardımcı maddedir. Meglumin katalizörü aktif farmasötik bileşenlerin stabilitesinin ve çözünürlüğünün artmasına yardımcı olur. Biyoyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir, neme karşı dayanıklı ve suyla karışılabilir gibi fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir (Patel vd., 2022).

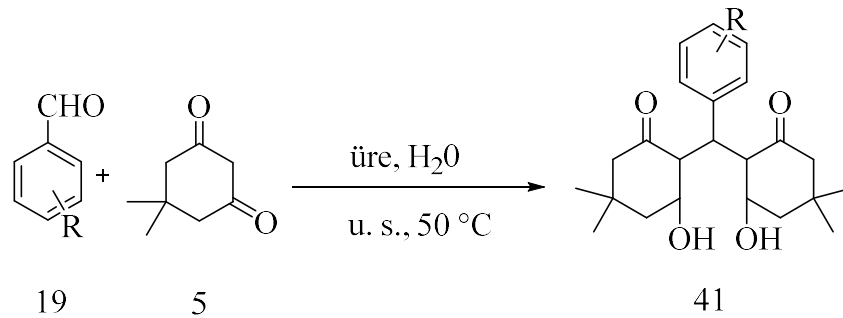


Şekil 2.23 Meglumin katalizli sentez

Ultrasonik sistemler organik kimyada aktif şekilde kullanılmaktadır. Ses dalgalarının organik sentezdeki kullanımları son yirmi beş yıla yayılmıştır. Bu çalışmalar reaksiyon sürelerinin kısaltılması konusunda literatüre yeni bir bakış açısı kazandırmıştır (Luche, 2013). Klasik sentez yöntemleri ile karşılaştırıldığında, birçok organik reaksiyonun ultrases esaslı daha yüksek verim ve daha kısa reaksiyon süresi ile gerçekleştirildiği ortaya konmuştur (J.-T. Li, 2005).

Son zamanlarda, küçük organik moleküller tarafından katalizlenen organik reaksiyonlar büyük ilgi çekmektedir (List, 2007). Üre grubunun, sentez mekanizması içerisinde bir karbonil grubuna koordine olduğu ve hidrojen bağının karbonil grubunu etkinleştirdiği bilinmektedir. Hesaplamalı kimya ile yürütülen çalışmalarda üre gibi hidrojen bağı yapabilen küçük moleküllerin mekanizmadaki karbonil grubunun yapısında bulunan oksijen atomuna bağlanarak bu şekilde bir hidrojen bağı sağlayabileceğini desteklemektedir (W. N.-S. O. K., 2006). Bu doğrultuda, üre tarafından katalizlenen çeşitli karbonil grup reaksiyonları geliştirilmiştir (Sohtome, 2004).

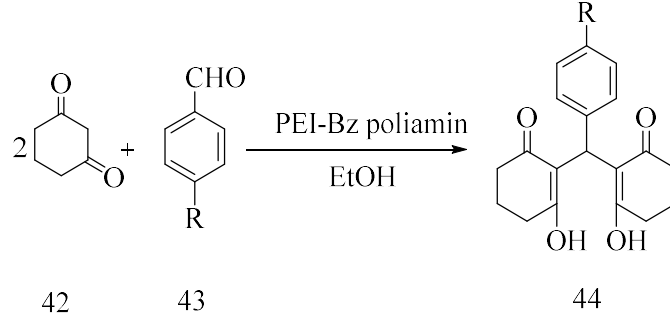
Aromatik aldehitler ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandionun ultrases dalgaları ile su içinde üre tarafından katalizlenen 2,2'-arilmetilenbis(3-hidroksi-5,5-dimetil-2-sikloheksen-1-on) türevlerinin sentezi literatürde yer almaktadır (J. Li, 2012).



Şekil 2.24 Üre katalizli 2,2'-arilmetilen bis(3-hidroksi-5,5-dimetil-2-sikloheksen-1-on) türevlerinin sentezi

2,2'-(Arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevlerinin sentezi için benzillenmiş polietilenimin (PEI-BZ) katalizörünün kullanıldığı bir çalışma literatürde yer almaktadır. PEI-BZ katalizörü bazik karakteri esas alınarak kullanılmıştır. Organik reaksiyonlarda kullanılan diğer organik ve inorganik bazlara (örn. piperidin, K_2CO_3) göre

daha etkili olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen bileşğin antibiyotiklerin etkinliğini yeniden sağlama ve ilaca dirençli mutantların gelişimini geciktirme gibi özelliklerinin bulunduğu belirtilmiştir (Ganesan, 2016).



R: Cl, H, OCH₃

Şekil 2.25 Benzillenmiş polietilenimin (PEI-BZ) katalizli sentez

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde, tez çalışmasında kullanılan materyal ve yöntemler hakkında bilgi verilmiştir.

3.1 Materyal

3.1.1 Spektral analizler

FTIR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresi ve Shimadzu Infinity 1 spektrometresi ile potasyum bromür (KBr) pelleti hazırlanarak veya ATR kiti kullanılarak doğrudan alınmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

NMR spektrumları, Varian Mercury 400-500 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrofotometresi kullanılarak $CDCl_3$, CD_3OD ve $DMSO-d_6$ çözücülerinde alınmıştır. Tetrametilsilan (TMS) iç standart olarak kullanılmıştır (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı).

GC-MS analizleri, Agilent Technologies 6890 N Network GC System gaz kromatograf ve Agilent Technologies 5975B VL MSD kütle spektrometresi kullanılarak yapılmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

Mikrodalga organik sentez çalışmalarında CEM Discovery S-Class (Dynamic Mode) Mikrodalga Sentez Cihazı kullanılmıştır.

Ultrasonik sentez çalışmaları, Sonics Vibracell VCX750 High-Volume Ultrasonic Cell Disrupter, 20 kHz frekans ve 750 W güçte sonik prob ile açık sistemde gerçekleştirilmiştir (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü). Ultrasonik sentez çalışmalarının sonik banyoda gerçekleştirilen aşamaları, 50/60 Hz frekanslı Elmasonic S70 H'de ultrasonikasyon yöntemiyle yapılmıştır. 220-240 V ve 750 W gücüyle çalışılmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

İnce tabaka kromatografisi (TLC, Merck, 20x20, Silica Gel 60 F254) ürün dağılımının belirlenmesinde kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırması için kolon kromatografisi kullanılmıştır (ISOLAB Silica Gel 60). (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

3.1.2 Kimyasal maddeler

Başlangıç maddesi olarak kullanılan benzaldehit türevlerinin sentezlenmesinde çıkış maddesi olarak kullanılan 4-florbenzaldehit ticari olarak satın alınmıştır. Ayrıca halkada türevlendirme amaçlı kullanılan morfolin, tiyomorfolin, pirolidin, piperidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ve N-metilpiperazin bileşikleri ticari olarak temin edilmiştir.

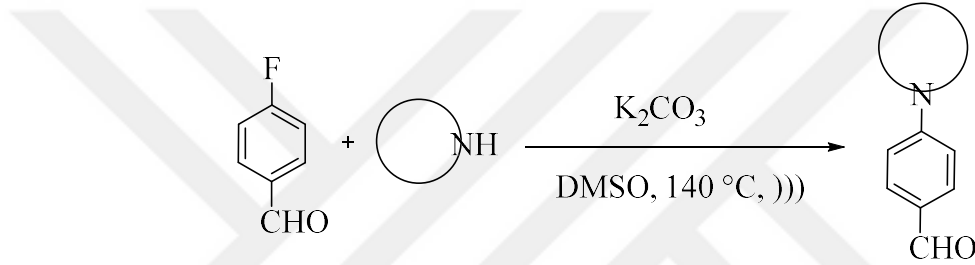
Substitue-bis(5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevlerinin sentezlenmesine yönelik gerçekleştirilen reaksiyonlarda kullanılan NH_4OAc ticari olarak tedarik edilmiştir. Türevlerin sentezinde kullanılan 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion'a ticari kaynaklardan ulaşılmıştır.

Deney sonrası ayırma saflaştırma işlemlerinde kullanılan etil asetat, kloroform, dietileter, diklormetan, metil alkol, etil alkol, hekzan gibi çözücüler damıtılarak kullanılmıştır. Deney işlemlerinde, ekstraksiyon yöntemi sonrası çözücülerini kurutma amaçlı olarak sodyum sülfat (Na_2SO_4) kullanılmıştır.

3.2 Yöntem

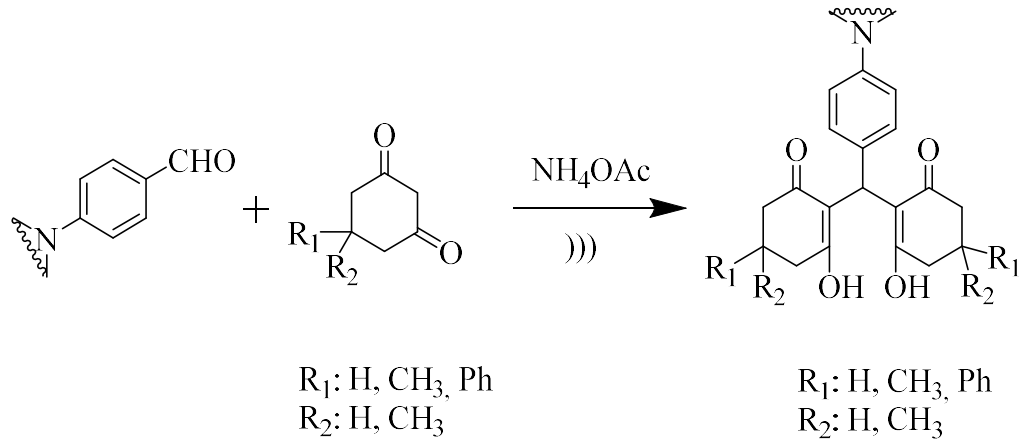
Tez çalışması kapsamında, substitue-bis (5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevlerinin geleneksel ısıtma tekniği, ultrases ve mikrodalga yöntemleri kullanılarak kondenzasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir.

Tezin ilk aşamasında, benzaldehyt türevlerinin tek kaptaki sonik prob ile sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda 4-florbenzaldehyt bileşiminin dimetil sülfoksit (DMSO) çözücü ortamında, potasyum karbonat (K_2CO_3) varlığında heterohalkalı aminler (morfolin, tiyomorfolin, pirolidin, piperidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ve N-metilpiperazin) ile tek tek nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. 4-(morfolin-1-il)benzaldehyt (**45**), 4-(tiyomorfolin-il)benzaldehyt (**46**), 4-(pirolidin-1-il)benzaldehyt (**47**), 4-(piperidin-1-il)benzaldehyt (**48**), 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekcan-8-il)benzaldehyt (**49**) ve 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehyt (**50**) olmak üzere altı farklı aminobenlaldehyt bileşiği sentezlenmiştir (Magdolen, 2001).



Şekil 3.1 4-heterohalkalı amin sübstitüe benzaldehyt bileşikleri genel sentez reaksiyonu

İkinci aşamada ise, substitue-bis (5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Tezin ilk aşamasında sentezleri başarılı şekilde gerçekleştirilen 4-heterohalkalı amin sübstitüe benzaldehytler; 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion ile amonyum asetat varlığında sulu ortamda tek basamakta sonik banyo kullanılarak reaksiyonları denenmiştir. Optimizasyon çalışmalarının sonucunda hedeflenen substitue-bis (5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevleri başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.



Şekil 3.2 Substitue-bis (5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevlerinin genel sentez reaksiyonu

3.3 Bileşiklerin Biyolojik Aktivliklerinin Belirlenmesi:

Antimikrobiyal ve antifungal aktivite çalışmaları Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda Doç. Dr. Merve Eylül Kıymacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Antioksidan aktivite çalışmaları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Laboratuvarı'nda Dr. Öğr. Üyesi Merve Demirebügen Öz tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.3.1 Antibakteriyel aktivite çalışmaları

Test maddeleri olarak substitue-bis (dimedon **(51-56)**, 1,3-sikloheksandion **(57-62)** bileşiklerinin antibakteriyel aktivitesi, Staphylococcus aureus ATCC 29213, Enterococcus faecalis ATCC 29212, Klebsiella pneumoniae ATCC 13883, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Escherichia coli ATCC 25922, Acinetobacter baumannii ATCC 19606 ve Bacillus subtilis ATCC 6633 üzerinde test edilmiştir. Antibakteriyel aktivite, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Derneği (EUCAST, 2021) önerilerine uygun olarak mikro sıvı dilüsyon metoduyla minimal inhibisyon konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. Test edilecek etken maddenin katyon ilaveli Mueller Hinton Broth içerisinde iki katlı dilüsyonları hazırlanarak, bunların üzerine 0.5 McFarland standardında hazırlanan bakteri süspansiyonunun 1:100 sulandırımından eşit miktarda eklenmiştir.

Plaklar $35\pm2^{\circ}\text{C}$ 'de 18-20 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda sonuçlar kontrol antibiyotiği ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Kontrol olarak siprofloksasin ve DMSO kullanılmıştır.

3.3.2 Antifungal aktivite

Test maddeleri olarak substitue-bis (dimedon **(51-56)**, 1,3-sikloheksandion **(57-62)** bileşiklerinin antifungal aktivitesi *Candida albicans* ATCC 10231 üzerinde değerlendirilmiştir. Antifungal aktivite, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Derneği (EUCAST, 2020) önerilerine uygun olarak mikro sıvı dilüsyon metoduyla minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) olarak belirlenmiştir. Bu amaçla glutaminli, sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyeri, son konsantrasyonda %2 glikoz içerecek şekilde hazırlanmıştır. Ayrıca EUCAST yönergelerine uygun olarak X2 konsantrasyonunda tampon olarak 3-(N-morfolino)propansülfonik asit (MOPS) kullanılmıştır. Bu tamponun son konsantrasyonu 0,165 mol/L ve pH değeri 7,0 olarak ayarlanmıştır. Kontrol amaçlı olarak amfoterisin B kullanılmıştır. Steril düz tabanlı 96 kuyucuklu mikropalaklar tercih edilmiştir. Mikroplağının amfoterisin B test edilecek sütunlarına, amfoterisin B'nin karşılık gelen konsantrasyonunu içeren tüplerden 100 μL aktarılmıştır. Test maddeleri, besiyeri içeren mikropalak kuyucuklarının ilk kuyucuklarına eklenerek, 100 μL olarak seyreltilmiştir. *Candida albicans* ATCC 10231'in 18-24 saatlik taze kültürü, steril distile su içerisinde 0.5 McFarland bulanıklık standardına uygun olarak hazırlanmıştır. Bu standart süspansiyon, steril distile su içerisinde $1-5 \times 10^5$ cfu/mL konsantrasyonunda 1/10'luk bir sulandırma yapılarak çalışma süspansiyonu elde edilmiştir. Çalışma süspansiyonu, mikropalak kuyucuklarına 100 μL dağıtılmış ve $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'deki ortam havasında çalkalanmadan 24 ± 2 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda plaklar 530 nm dalga boyunda bir spektrofotometre ile okunarak MİK sonuçları değerlendirilmiştir.

3.3.3 Antioksidan aktivite çalışmaları

Test maddeleri olarak substitue-bis (dimedon **(51-56)**, 1,3-sikloheksandion **(57-62)** bileşiklerinin in vitro antioksidan aktiviteleri, 2,2-difenil-1-pikril hidrazil (DPPH) serbest

radikal süpürücü etki yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Radikal süpürücü aktivitenin belirlenmesi amacıyla, sentezlenen moleküllerin farklı konsantrasyonlarda %70 metanol içinde çözeltileri hazırlanmıştır. Başlangıç konsantrasyonu olarak 2 mg/mL tercih edilmiş ve her bir molekül için farklı konsantrasyonlarda bir dizi dilüsyon yapılmıştır. Bu çalışma için uygun konsantrasyon aralığı, 400 µg/mL, 200 µg/mL, 100 µg/mL, 50 µg/mL, 25 µg/mL, 12,5 µg/mL ve 6,25 µg/mL olacak şekilde belirlenmiştir. DPPH içindeki konsantrasyon ise 0,2 mM olarak seçilmiştir. Substitue-bis (dimedon, 1,3-sikloheksandion) türevlerinin etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla çalışmada askorbik asit ve butilhidroksitoluen standart maddeler olarak kullanılmıştır.

Optimizasyon çalışmalarının tamamlanmasının ardından her bir molekül için yukarıda belirtilen seri dilüsyonlar hazırlanmış ve DPPH ile iyice karıştırılarak karanlıkta 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Örneklerin analizi sırasında kontrol çözeltisi için %70 metanol kullanılmış ve benzer şekilde hazırlanarak, örnekler ve standart maddeler ile birlikte 96 kuyucuklu mikroyağa uygulanmıştır. Son olarak, mikroyağ okuyucuda 517 nm dalga boyunda absorban ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Tüm örnekler için deneyler üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

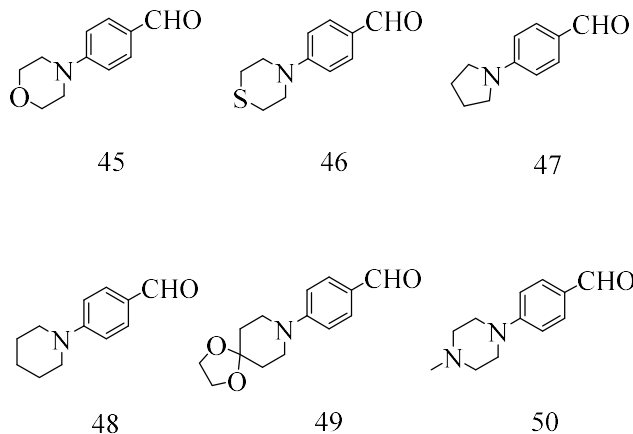
4. ARASTIRMA BULGULARI

Bu bölümde materyal ve yöntem kısmında bahsedilen substitue-bis (5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevlerinin sentezi ile ilgili planlanan çalışmalara ait araştırma bulgularına yer verilmiştir.

4.1 4-Heterohalkahamin Sübstitüe Benzaldehit Türevlerinin Sentezi

Bu tez kapsamında ilk olarak 4-heterohalkalı amin sübstitüe benzaldehit türevlerinin (48-53) sentezi gerçekleştirilmiştir. Başlangıç maddeleri olarak 4-florbenzaldehit ile heterohalkalı aminler olan morfolin, tiyomorfolin, pirolidin, piperidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ve N-metilpiperazin kullanılmıştır. Ultrases destekli olarak ılıman koşullarda gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda 4-heterohalkalı amin sübstitüe benzaldehit türevleri yüksek verimlerle elde edilmiştir.

Sonik prob ile gerçekleştirilen reaksiyonlar için borosilikat camdan yapılan yuvarlak dipli 'U' şeklinde bir reaksiyon kabı tercih edilmiştir. İlk olarak dimetil sülfoksit (DMSO)'den 20 mL reaksiyon kabına alınmıştır. Ardından potasyum karbonat (K_2CO_3) (3 g, 22 mmol), 4-florbenzaldehit (20 mmol) ve heterohalkalı amin (20 mmol) eklenerek reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Sonik probun reaksiyon balonuna yerleştirilmesinin ardından deneyler, 3-4 saat arasında değişen sürelerde devam ettirilmiştir. Deney sırasında karışımın sıcaklığının yaklaşık 140 °C'ye ulaştığı ölçülmüştür. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyonun tamamlandığı belirlendikten sonra oluşan karışım oda sıcaklığına kadar soğuması için bekletilip 250 mL soğuk su içerisine dökülerek karıştırılmıştır. Bu esnada oluşan katılar süzülüp ayrılmıştır. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi tekniği ve uygun çözücü sistemi kullanılarak saf olarak izole edilmiştir (Magdolen, 2001).



Şekil 4.1 Sentezlenen 4-heterohalkalıamin süsbtitüe benzaldehit bileşikleri

4.1.1 4-(Morfolin-1-il)benzaldehit sentezi (45)

Verim: % 90

E.N: 65-69 °C

IR (vmak/cm⁻¹, KBr): 2970 (C-H gerilmesi aromatik), 2918-2893 (C-H gerilmesi alifatik), 2850 (CHO gerilmesi aldehit), 1656 (C=O gerilmesi aldehit), 1558-1516 (C=C gerilmesi aromatik), 1444, 1431, 1379 (C-H eğilmesi alifatik), 1122 (C-N-C gerilmesi), 1051 (C-O-C gerilmesi), 860 (1,4-disüstitüe benzen gerilmesi).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.34 (ü, j=4.8 Hz; 4H, morfolin), 3.84 (ü, j=4.8 Hz, 4H, morfolin), 6.91 (i, j=7.6, 2H, Ar-H), 7.76 (i, j=8.04, 2H, Ar-H), 9.790 (t, 1H, COH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):190.41, 155.10, 131.76, 127.60, 113.41, 66.45, 47.24.

4.1.2 4-(Tiyomorfolin-il)benzaldehit sentezi (46)

Verim: % 85

E.N: 113 °C

IR (v_{mak}/cm⁻¹, KBr): 3080 (C-H gerilmesi aromatik), 2956-2912 (C-H gerilmesi alifatik), 2802 (CHO gerilmesi aldehit), 1683-1660 (C=O gerilmesi aldehit), 1558-1516 (aromatik C=C gerilmesi), 1456-1386 (C-H eğilmesi), 1168-1157 (C-N-C gerilmesi), 860 (1,4-disübstitüe benzen gerilmesi), 713 (H₂C-S-CH₂ gerilmesi).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,70 (ü, j=10 Hz; 4H, tiyomorfolin), 3,83 (ü, j=10 Hz; 4H, tiyomorfolin), 6,86 (i, j=8,95 Hz; 2H, Ar-H), 7,75 (i, j=8,95 Hz; 2H, Ar-H), 9,774 (t, 1H, COH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):190.26, 153.75, 132.13, 126.77, 113.74, 50.26, 25.81.

4.1.3 4-(Pirolidin-1-il)benzaldehit sentezi (47)

Verim: % 80

E.N: 81-85 °C

IR (v_{mak}/cm⁻¹, KBr): 2970 (C-H gerilmesi aromatik), 2906 (C-H gerilmesi alifatik), 2862-2823 (CHO gerilmesi aldehit), 1670-1654 (C=O gerilmesi aldehit), 1589, 1546, 1527 (C=C gerilmesi aromatik), 1438 1388 (C-H eğilmesi), 1155 (C-N-C gerilmesi), 860 (1,4-disübstitüe benzen gerilmesi).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.05 (ç, 4H, pirolidin), 3.37 (ç, 4H, pirolidin), 6.57 (i, j=8 Hz; 2H, Ar-H), 7.71 (i, j=8 Hz; 2H, Ar-H), 10,313 (t, 1H, COH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 196.35, 149.78, 149.02, 138.60, 128.70, 114.95, 113.06, 66.89, 50.98, 49.09, 40.40, 32.57, 29.58, 27.25.

4.1.4 4-(Piperidin-1-il)benzaldehit sentezi (48)

Verim: % 90

E.N: 61-64 °C

IR (vmak/cm⁻¹, KBr): 2995 (aromatik C-H gerilmesi), 2947, 2924 (alifatik C-H gerilmesi), 2806 (aldehit CHO gerilmesi), 1681-1662 (aldehit C=O gerilmesi), 1598-1514 (aromatik C=C gerilmesi), 1438-1359 (alifatik C-H eğilmesi), 1174-1122 (alifatik C-N-C gerilmesi), 860 (1,4-disüstitüe benzen gerilmesi).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,67 (t, 7H, piperidin), 3,39 (ü, j=5,2; 4H, piperidin), 6,88 (i, j=8,8 Hz; 2H, Ar-H), 7,71 (i, j=8 Hz; 2H, Ar-H), 9,734 (t, 1H, COH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 190.24, 155.13, 131.97, 126.23, 113.33, 48.44, 25.30, 24.32.

4.1.5 4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekcan-8-il)benzaldehit sentezi (49)

Verim: % 90

E.N.: 129°C

IR (vmak/cm⁻¹, KBr): 2958 (C-H gerilmesi aromatik), 2927-2848 (C-H gerilmesi alifatik), 2731 (CHO gerilmesi aldehit), 1660 (C=O gerilmesi), 1595-1519 (C=C gerilmesi aromatik), 1462, 1394 (C-H eğilmesi), 1141 (C-N-C gerilmesi), 1093 (C-O-C gerilmesi), 889 (1,4-disüstitüe benzen gerilmesi);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.77 (ü, j=11.6 Hz; 4H, CH₂, DASD), 3.53 (ü, j=11.2 Hz; 4H, CH₂, DASD), 3.976 (t, 4H, DASD), 6.90 (i, j=6.8 Hz; 2H, Ar-H), 7.71 (i, j=8 Hz, 2H, Ar-H), 9.731 (t, 1H, COH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 190.30, 154.34, 131.99, 126.60, 113.55, 106.94, 64.43, 40.92, 34.29.

4.1.6 4-(4-Metilpiperazin-1-il)benzaldehit sentezi (50)

Verim: % 77

E.N: 49-51 °C

IR (v_{mak}/cm⁻¹, KBr): 2950 (C-H gerilmesi), 2900-2835 (C-H gerilmesi), 2698 (CHO gerilmesi), 1683-1672 (C=O), 1597-1562-1516 (C=C gerilmesi), 1431-1300 (C-H eğilmesi), 1219 (CH₃-N gerilmesi), 1124 (C-N-C gerilmesi), 840 (1,4-disübstitüe benzen gerilmesi);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,34 (t, 3H, CH₃), 2,538 (ü, j=10,4 Hz; 4H, N-metilpiperazin), 3,39 (ü, j=10,8 Hz; 4H, N-metilpiperazin), 6,90 (i, j=8Hz; 2H, Ar-H), 7,73 (i, j=8 Hz; 2H, Ar-H), 9,76 (t, 1H, COH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 190.31, 154.94, 131.77, 126.98, 113.46, 54.58, 46.94, 46.04.

4.2 2,2'-(Arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) Türevlerinin Sentezi

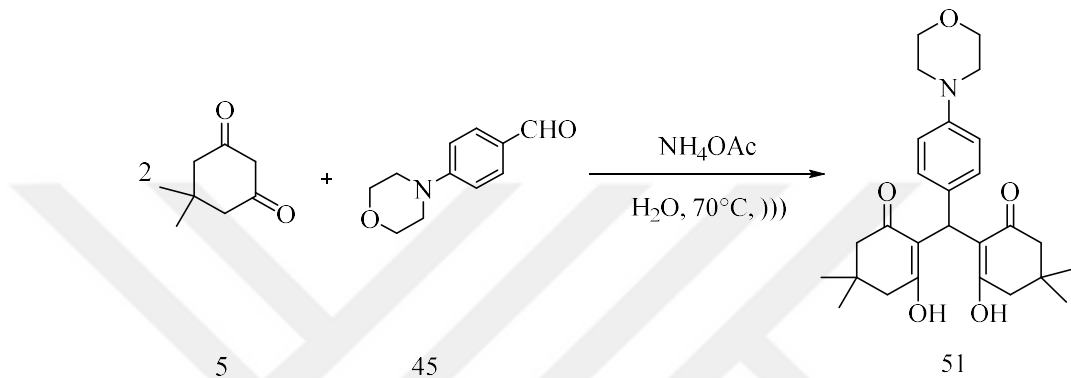
Çalışmaların ikinci aşamasında 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**51-69**) türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunun için 1,3-sikloheksan türevleri ile ilk aşamada sentezlenen altı adet 4-heterohalkalı amin sübstitüe benzaldehyitlerin ılıman koşullarda ultrases destekli kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilip 2,2'-(arilmetilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) türevleri iyi verimlerle elde edilmiştir.

Tek ağızlı balon ile geri soğutucu altında, sonik banyoda reaksiyon gerçekleştirilmiştir. İlk olarak reaksiyon kabına 8 ml su (H₂O) ve 1 mmol amonyum asetat (NH₄OAc) eklenmiştir. Ardından 2 mmol 1,3-sikloheksandion türevi ve 1 mmol 4-heterohalkalıamino benzaldehyit eklenip, 70°C'de ortalama 4-5 saat deney devam ettirilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan karışım oda sıcaklığına kadar soğutulmuştur ve üzerine 2-3 ml saf su eklenerek karıştırılmıştır. Bu esnada katı oluşumu

gözenmiştir. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi tekniği ile uygun çözücü sistemi kullanılarak saf olarak izole edilmiştir.

4.2.1 5,5-Dimetil-1,3-siklohekzandion ile halkalaşma reaksiyonları

4.2.1.1 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (51)



Şekil 4.2 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (51) sentezi

Verim: % 96

E.N: 186-188 °C

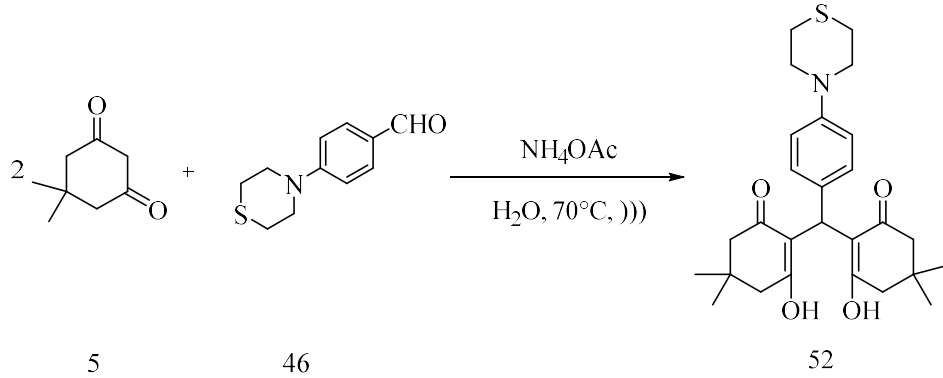
IR (cm^{-1}): 2955-2933 (aromatik C-H gerilmesi), 2857-2815 (alifatik C-H gerilmesi), 1585 (C=O gerilmesi keton), 1514 (aromatik C=C gerilmesi), 1378-1359 (alifatik C-H eğilmesi), 1119 (alifatik C-O gerilmesi), 1039 (C-N-C gerilmesi)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.07 (t, 6H, 2CH_3), 1.21 (t, 6H, 2CH_3), 2.27-2.41 (ç, 8H, 4CH_2), 3.1 (ü, $j=5.2$ Hz; 4H, morfolin), 3.82 (ü, $j=5.2$ Hz, 4H, morfolin), 5.46 (t, 1H, CH), 6.80 (i, $j=8.4$, 2H, Ar-H), 6.97 (i, $j=8.4$, 2H, Ar-H), 11.9 (t, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 196.30, 189.26, 149.15, 129.20, 127.57, 115.75, 115.52, 66.93, 49.37, 47.07, 46.43, 31.99, 31.37, 29.66, 27.36

LC/MS (ESI, m/z): 454.85 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_5$; M.K.: 453,58; MH^+ , 100)

4.2.1.2 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsiklohekz-2-en-1-on) sentezi (52)



Şekil 4.3 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsiklohekz-2-en-1-on) (52) sentezi

Verim: % 98

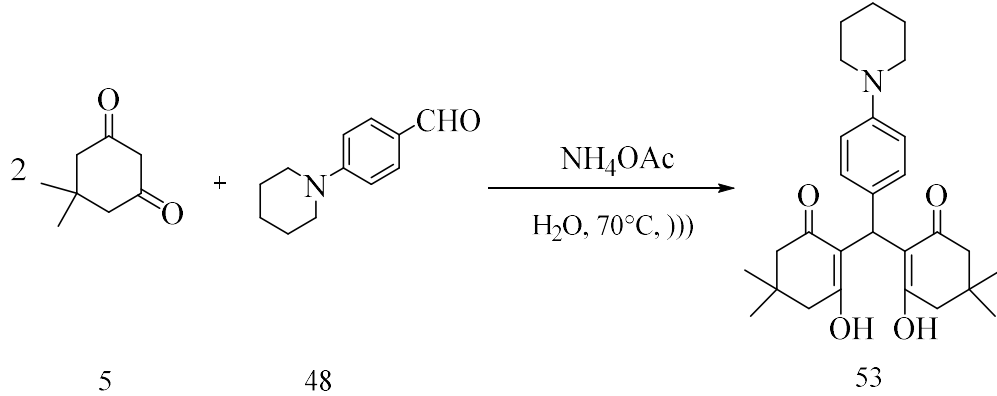
E.N.: 188-194 °C

IR (cm^{-1}): 2966-2922 (aromatik C-H gerilmesi), 2871-2824 (alifatik C-H gerilmesi), 1585 (C=O gerilmesi keton), 1512 (aromatik C=C gerilmesi), 1372-1366 (alifatik C-H eğilmesi), 1119 (alifatik C-O gerilmesi), 1043 (C-N-C gerilmesi), 664 (C-S-C gerilmesi)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.12 (t, 6H, 2CH_3), 1.24 (t, 6H, 2CH_3), 2.30–2.48 (ç, 8H, 4CH_2), 2.75 (ü, $j=5.0$ Hz; 4H, tiyomorfolin), 3.50 (ü, $j=5.0$ Hz, 4H, tiyomorfolin), 5.48 (t, 1H, CH), 6.82 (i, $j=8.6$, 2H, Ar-H), 6.98 (i, $j=8.6$, 2H, Ar-H), 11.94 (t, 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 190.34, 189.27, 149.21, 138.23, 129.13, 127.65, 117.03, 113.70, 115.72, 52.19, 47.04, 46.41, 31.98, 31.37, 29.71, 27.34, 26.88.

4.2.1.3 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (53)



Şekil 4.4 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (53) sentezi

Verim: % 93

E.N.: 175-177 °C

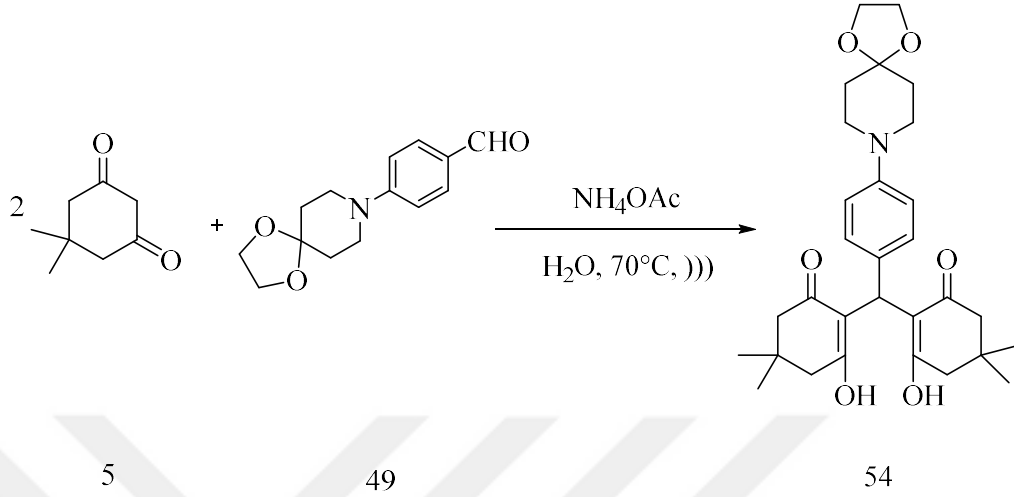
IR (v_{mak}/cm⁻¹): 2930 (aromatik C-H gerilmesi), 2865-2788 (alifatik C-H gerilmesi), 1583 (C=O gerilmesi keton), 1512 (aromatik C=C gerilmesi), 1372 (alifatik C-H eğilmesi), 1128 (alifatik C-O gerilmesi), 1042 (C-N-C gerilmesi)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.12 (t, 6H, 2CH₃), 1.24 (t, 6H, 2CH₃), 1.56-1.59 (ç, 2H, CH₂ piperidin), 1.70-1.71 (ç, 4H, CH₂ piperidin), 2.23-2.47 (ç, 8H, 4CH₂), 2.52 (ü, j=5.4 Hz, 4H, piperidin), 5.49 (t, 1H, CH), 6.87 (i, j=8.5 Hz; 2H, Ar-H), 6.97 (i, j=8.5 Hz; 2H, Ar-H), 11.94 (t, 1H, OH)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 190.25, 189.25, 150.01, 128.35, 127.44, 116.39, 115.85, 50.78, 47.09, 46.46, 31.99, 31.39, 29.71, 27.37, 25.84, 24.27

LC/MS, (ESI. m/z): 452.88 (C₂₈H₃₇NO₄; M.K.: 451,61; MH⁺, 100)

4.2.1.4 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (54)



Şekil 4.5 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (54) sentezi

Verim: % 95

E.N: 175-180 °C

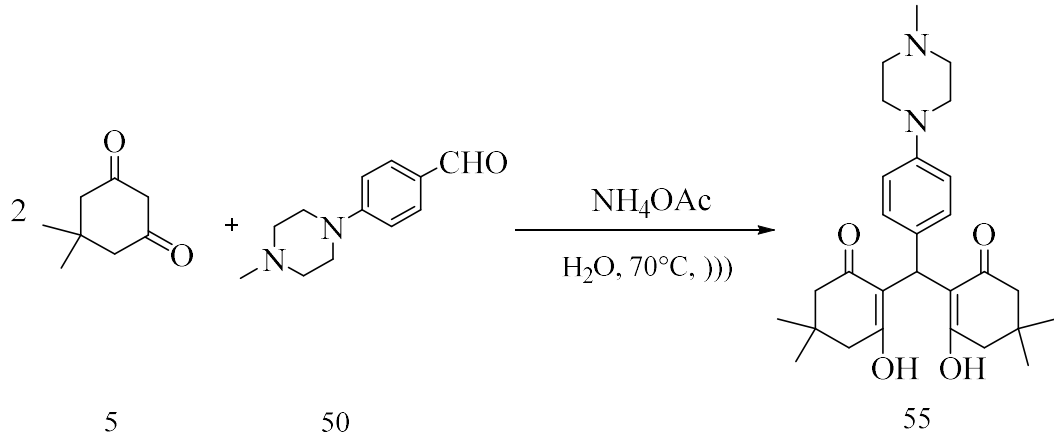
IR (vmak/cm⁻¹): 2957-2929 (aromatik C-H gerilmesi), 2868-2834 (alifatik C-H gerilmesi), 1586 (C=O gerilmesi keton), 1513 (aromatik C=C gerilmesi), 1372 (alifatik C-H eğilmesi), 1139 (alifatik C-O gerilmesi), 1103 (C-N-C gerilmesi).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.11 (s, 6H, 2CH₃), 1.24 (s, 6H, 2CH₃), 1.83 (ü, j=5.6 Hz, 4H, CH₂, DASD), 2.33–2.43 (ç, 8H, 4CH₂), 3.29 (ü, j=5.6 Hz; 4H, CH₂, DASD), 3.99 (t, 4H, DASD), 5.48 (s, 1H, CH), 6.86 (i, j=8.6 Hz; 2H, Ar-H), 6.96 (i, j=8.3 Hz; 2H, Ar-H), 11.94 (t, 1H, OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 190.29, 189.26, 148.89, 128.51, 127.53, 116.45, 115.79, 107.17, 64.32, 47.75, 47.08, 46.45, 34.58, 31.99, 31.39, 29.71, 27.36.

LC/MS, (ESI. m/z): 510.92 (C₃₀H₃₉NO₆; M.K.: 509,64; MH⁺,100).

4.2.1.5 2,2'-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (55)



Şekil 4.6 2,2'-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (55) sentezi

Verim: % 96

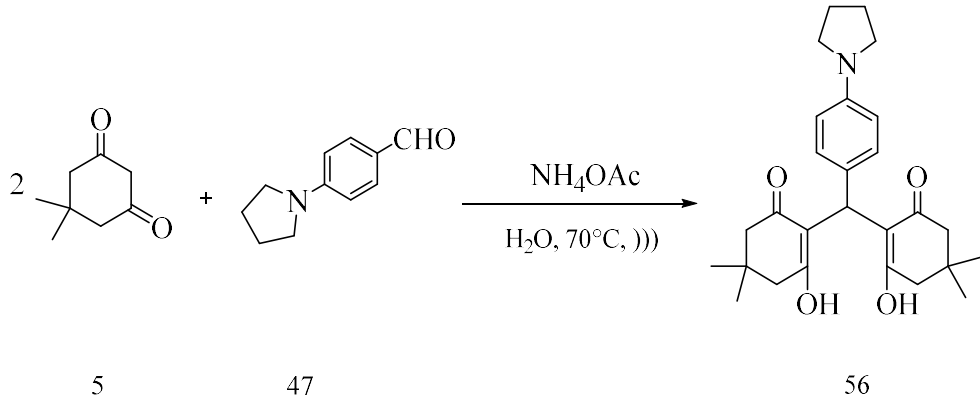
E.N: 162-164°C

IR (v_{mak}/cm⁻¹): 3404 (O-H gerilmesi), 2952 (aromatik C-H gerilmesi), 2868 (alifatik C-H gerilmesi), 1558 (C=O gerilmesi keton), 1512 (aromatik C=C gerilmesi), 1401-1382 (alifatik C-H eğilmesi), 1182 (alifatik C-O gerilmesi), 1089 (C-N-C gerilmesi).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 1.07 (s, 6H, 2CH₃), 1.23 (s, 6H, 2CH₃), 2.30-2.37 (ç, 8H, CH₂), 2.38 (t, 3H, N-CH₃), 2.62 (ü, j=4.9 Hz; 4H, N-metilpiperazin), 3.19 (ü, j=4.9 Hz; 4H, N-metilpiperazin), 5.50 (s, 1H, CH), 6.83 (i, j=8.8, 2H, Ar-H), 6.97 (i, j=8.2, 2H, Ar-H), 12.05 (t, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 190.0, 189.0, 148.82, 131.87, 122.56, 115.93, 113.55, 55.09, 54.68, 49.01, 47.16, 47.06, 46.05, 31.40, 29.58, 27.53.

4.2.1.6 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) sentezi (56)



Şekil 4.7 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (56) sentezi

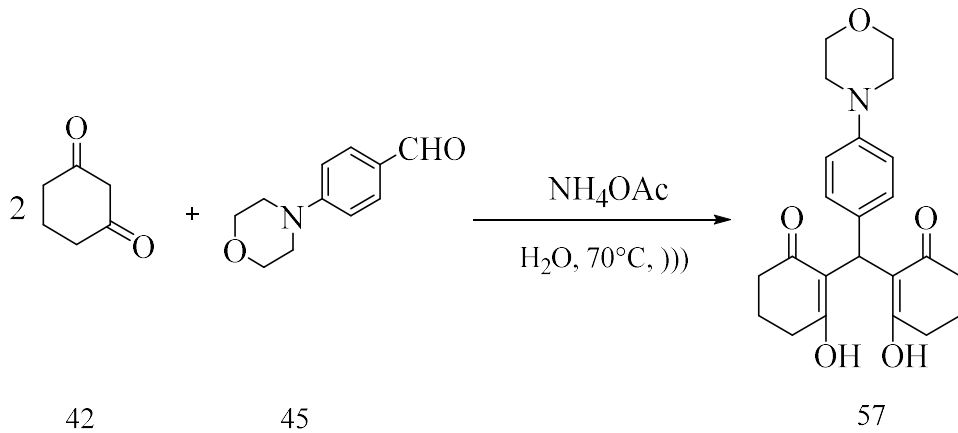
Verim: % 92

E.N: 135-140 °C

Sentezlenen 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) bileşiği için saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.2.2 1,3-Siklohekzandion ile halkalaşma reaksiyonları

4.2.2.1 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (57)



Şekil 4.8 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (57) sentezi

Verim: % 97

E.N.: 115-118 °C

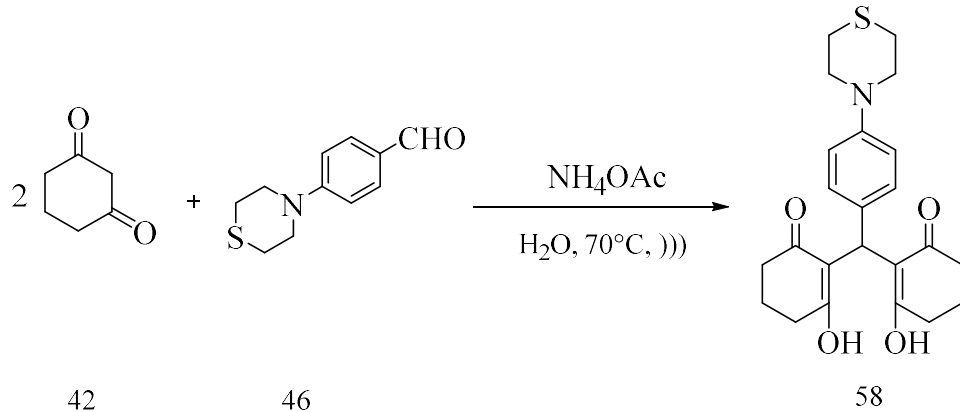
IR (v_{mak}/cm⁻¹, KBr): 2959 (aromatik C-H gerilmesi), 2858-2755 (alifatik C-H gerilmesi), 1614 (C=O gerilmesi keton), 1582 (C=C-N-H gerilmesi), 1513 (aromatik C=C gerilmesi), 1451, 1427, 1375 (alifatik C-H eğilmesi), 1237 (alifatik C-O-C gerilmesi), 1144 (alifatik C-N-C gerilmesi), 829-860 (1,4-disüstitüe benzen gerilmesi).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 1.95-2.0 (ç, 4H, CH₂), 2.28-2.60 (ç, 8H, CH₂), 3.06 (ü, j=4.8 Hz, 4H, morfolin), 3.78 (ü, j=4.8 Hz, 4H, morfolin), 5.36 (t, 1H, CH), 6.77 (i, j=8.4, 2H, Ar-H), 6.95 (i, j=8.8, 2H, Ar-H), 12.33 (t, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO), δ (ppm): 191.98, 190.77, 149.06, 129.10, 127.27, 116.55, 115.45, 66.88, 49.40, 33.48, 32.95, 32.14, 20.08.

LC/MS (ESI, m/z): 396.89 (C₂₃H₂₇NO₅; M.K.: 397,47; M⁺,100).

4.2.2.2 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (58)



Şekil 4.9 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (58) sentezi

Verim: % 70

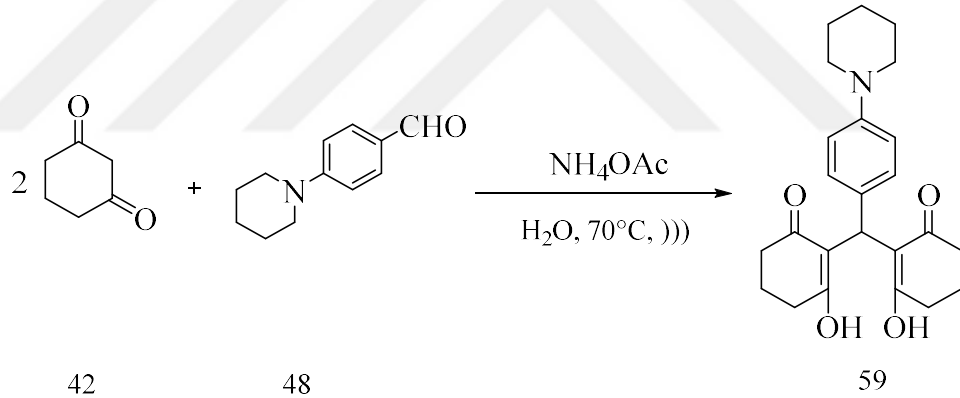
E.N: 117-120 °C

IR (v_{mak}/cm⁻¹, KBr): 2949 (aromatik C-H gerilmesi), 2811 (alifatik C-H gerilmesi), 1579 (C=O gerilmesi keton), 1510 (aromatik C=C gerilmesi), 1450-1418 1374 (alifatik C-H eğilmesi), 1141 (alifatik C-N-C gerilmesi), 860 (1,4-disüstitüe benzen gerilmesi), 725 (H₂C-S-CH₂ gerilmesi).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 1.96-2.03 (ç, 4H, CH₂), 2.32-2.47 (ç, 4H, CH₂), 2.53-2.67 (ç, 4H, CH₂), 2.73 (ü, j=5.3 Hz, 4H, tiyomorfolin), 3.46 (ü, j=5.3 Hz, 4H, tiyomorfolin), 5.38 (t, 1H, CH), 6.79 (i, j=8.8, 2H, Ar-H), 6.96 (i, j=8.0, 2H, Ar-H), 12.35 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO), δ (ppm): 192.01, 190.77, 152.94, 149.29, 138.13, 129.12, 127.58, 127.36, 117.07, 117.56, 52.31, 33.51, 32.98, 32.17, 26.96, 20.11.

4.2.2.3 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (59)



Şekil 4.10 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (59) sentezi

Verim: % 50

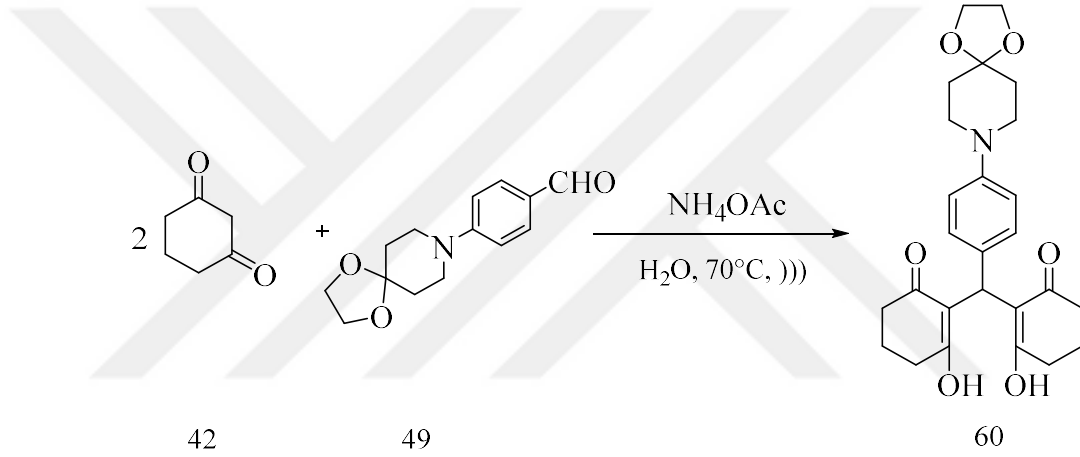
E.N.: 108-113 °C.

IR (v_{mak}/cm⁻¹): 3037 (aromatik C-H gerilmesi), 2958-2816 (alifatik C-H gerilmesi), 1614 (C=O gerilmesi keton), 1585 (C=C-N-H gerilmesi), 1514 (aromatik C=C gerilmesi), 1452 1377 (alifatik C-H eğilmesi), 1238 (alifatik C-N-C gerilmesi), 831 (1,4-disüstitüe benzen gerilmesi).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.51-1.56 (ç, 2H, CH₂), 1.66-1.72 (ç, 4H, CH₂), 1.96-2.03 (ç, 4H, CH₂), 2.31-2.46 (ç, 4H, CH₂), 2.53-2.66 (ç, 4H, CH₂), 3.09 (ü, j=5.6 Hz, 4H, N-CH₂), 5.38 (t, 1H, CH), 6.84 (i, j=7.2 Hz; 2H, Ar-H), 6.94 (i, j=8.0 Hz; 2H, Ar-H), 12.35 (t, 1H, OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 190.93, 190.76, 149.91, 138.48, 128.42, 127.12, 116.65, 116.40, 50.88, 33.51, 32.98, 32.15, 25.82, 24.21, 20.11.

4.2.2.4 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (60)



Şekil 4.11 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (60) sentezi

Verim: % 64

E.N: 160-163 °C

IR (vmak/cm⁻¹): 3182 (aromatik (C-H gerilmesi), 2956, 2884, 2831 (alifatik C-H gerilmesi), 1690 (C=O gerilmesi keton), 1581 (C=C-N-H gerilmesi), 1512 (aromatik C=C gerilmesi), 1463, 1364 (alifatik C-H eğilmesi), 1233 (alifatik C-O-C gerilmesi), 1141 (alifatik C-N-C eğilmesi), 817 (1,4-disüstitüe benzen gerilmesi).

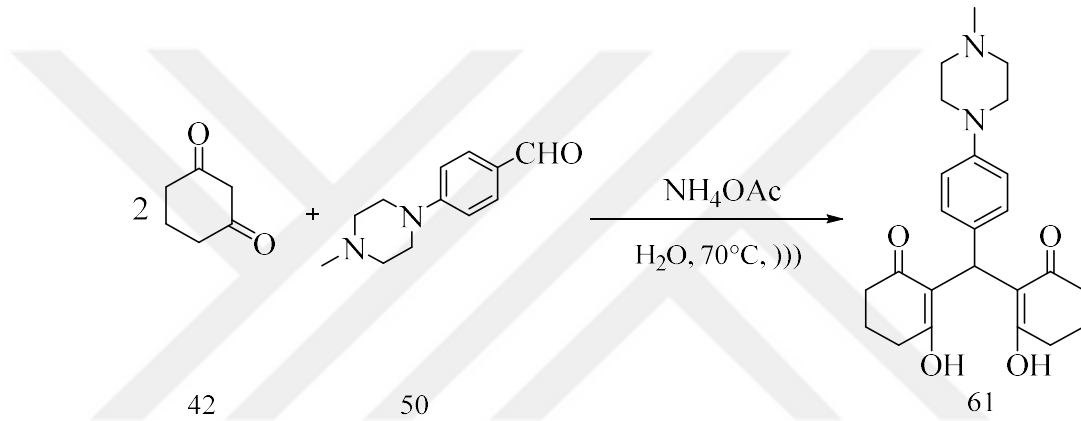
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.27 (ç, 4H, CH₂), 1.85 (ç, 4H, DASD), 2.01-2.08 (ç, 4H, CH₂), 2.37-2.43 (ç, 4H, CH₂), 2.45-2.65 (ç, 4H, CH₂), 3.29 (ü, j=5.4 Hz, 4H,

DASD), 4.00 (ü, j=6.6 Hz, 4H, DASD, CH₂) 5.41 (s, 1H, CH), 6.86 (i, j=8.0 Hz; 2H, Ar-H), 6.97 (i, j=8.0 Hz; 2H, Ar-H), 12.38 (t, 1H, OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 191.94, 190.76, 148.84, 128.49, 127.24, 116.63, 116.55, 107.11, 64.32, 47.94, 34.56, 33.53, 33.00, 32.19, 20.14.

LC/MS, (ESI. m/z):454.82 (C₂₆H₃₁NO₆; M.K.: 455,64; MH⁺,100).

4.2.2.5 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (61)



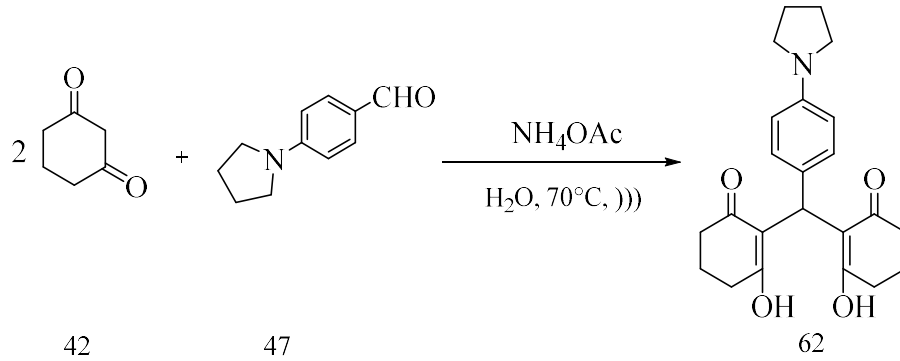
Şekil 4.12 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (61) sentezi

Verim: % 68

E.N: 105-110 °C

Sentezlenen 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) bileşiği için saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.2.2.6 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) sentezi (62)



Şekil 4.13 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (62) sentezi

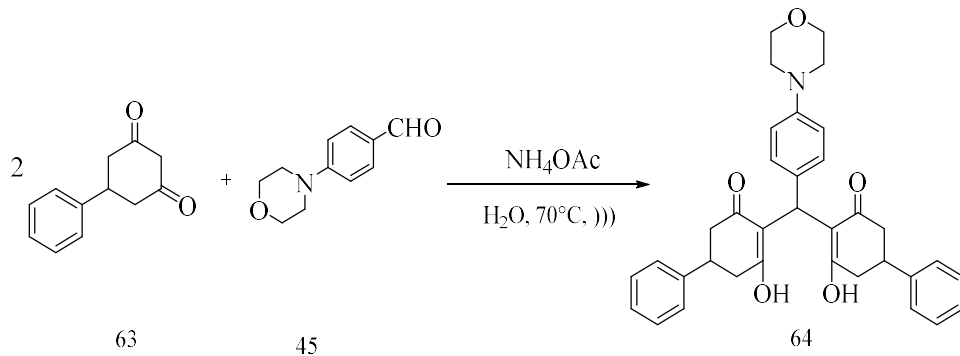
Verim: % 48

E.N: 145-150 $^\circ\text{C}$

Sentezlenen 2,2'-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) bileşiği için saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.2.3 5-Fenil-1,3-siklohekzandion ile halkalaşma reaksiyonları

4.2.3.1 4,4'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (64)



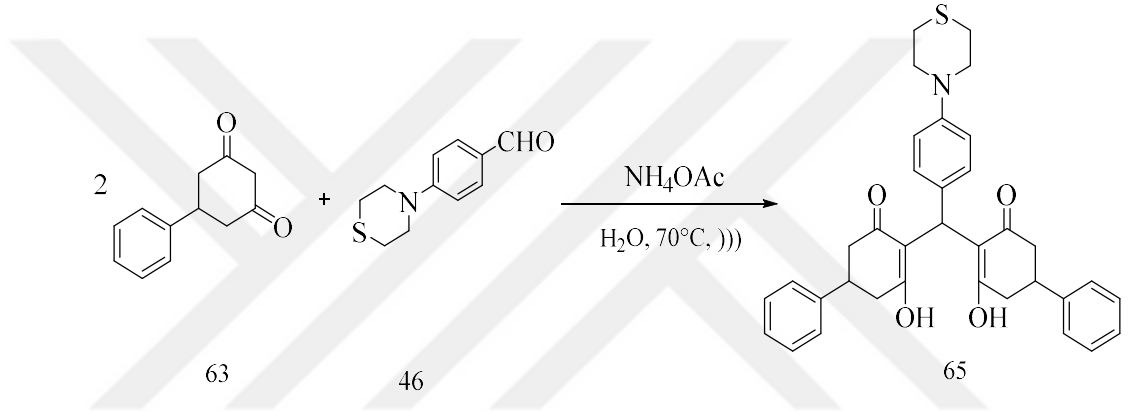
Şekil 4.14 4,4'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (64) sentezi

Verim: % 72 (Ham ürün)

E.N: 190-192 °C

Sentezlenen 4,4''-((4-morfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) bileşiği izomer karışımı şeklinde elde edilmiştir ve saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.2.3.2 4,4''-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (65)



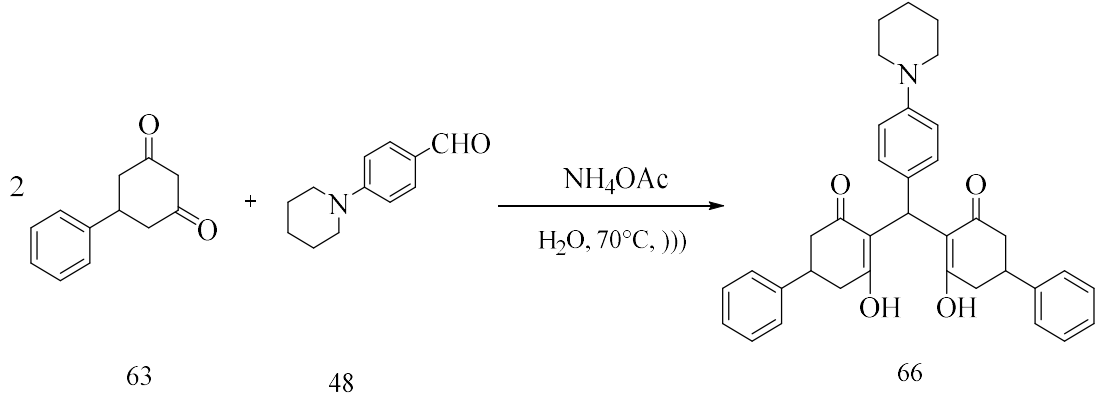
Şekil 4.15 4,4''-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (65) sentezi

Verim: % 64 (Ham ürün)

E.N: 200-202 °C

Sentezlenen 4,4''-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) bileşiği izomer karışımı şeklinde elde edilmiştir ve saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.2.3.3 4,4''-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (66)



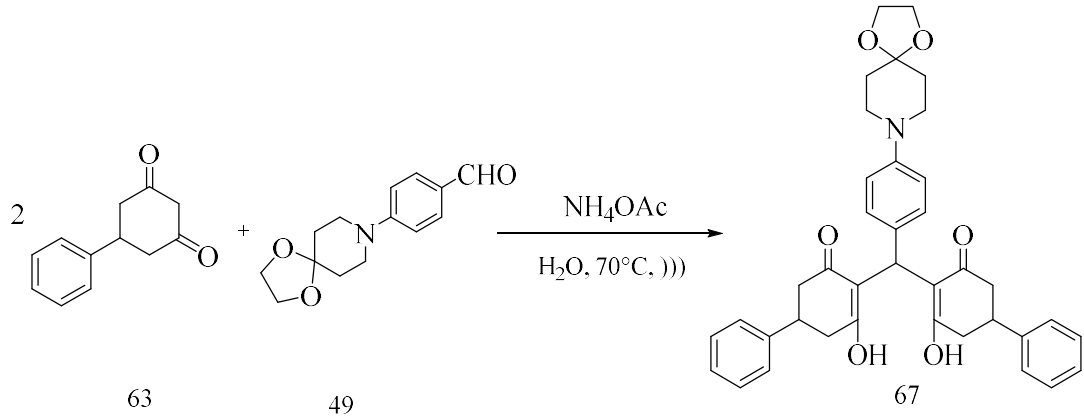
Şekil 4.16 4,4''-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (66) sentezi

Verim: % 61 (Ham ürün)

E.N: 175-177 °C

Sentezlenen 4,4''-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) bileşiği için saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.2.3.4 4,4''-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (67)



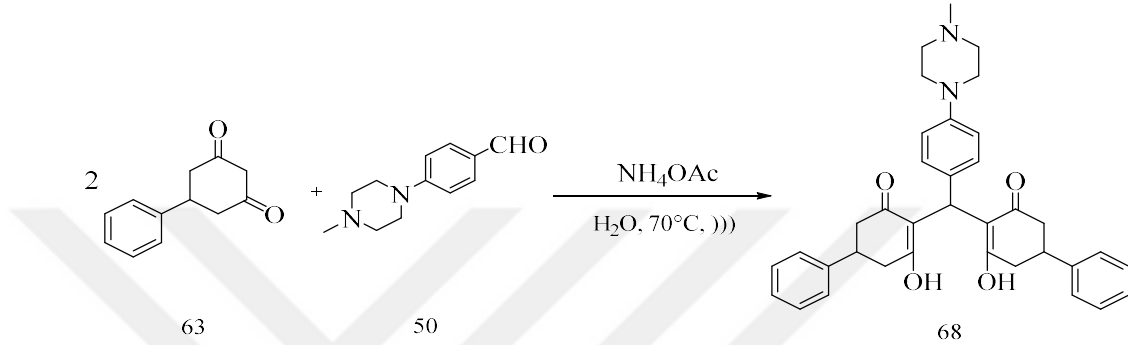
Şekil 4.17 4,4''-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (67) sentezi

Verim: % 84

E.N: 168-170 °C

Sentezlenen 4,4''-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) bileşiği izomer karışımı şeklinde elde edilmiştir ve saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.2.3.5 4,4''-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (68)



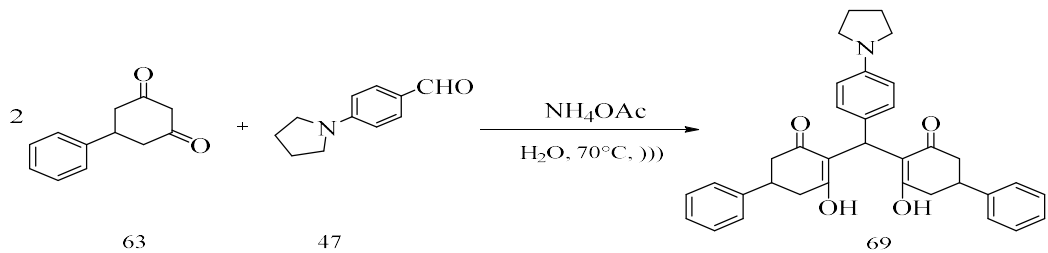
Şekil 4.18 4,4''-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (68) sentezi

Verim: % 94 (Ham ürün)

E.N: 148-150 °C

Sentezlenen 4,4''-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) bileşiği izomer karışımı şeklinde elde edilmiştir ve saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.2.3.6 4,4''-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) sentezi (69)



Şekil 4.19 4,4''-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (69) sentezi

Verim: % 78 (Ham ürün)

E.N: 145-148 °C

Sentezlenen 4,4"-((4-(pirolidin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) bileşiği izomer karışımı şeklinde elde edilmiştir ve saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.3 Biyolojik Aktivite Çalışmaları

4.3.1 Antimikrobiyal aktivite çalışmaları

Substitue-bis (dimedon (**51-56**) ve 1,3-sikloheksandion (**57-62**)) bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 ve *Bacillus subtilis* ATCC 6633 suşlarına karşı değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.1 Test edilen bileşiklerin MİK değeri cinsinden antibakteriyel aktivite sonuçları

Bileşikler	Minimal inhibisyon konsantrasyonları (µg/mL)						
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>A. baumannii</i> ATCC 19606
51	1662	1662	831	1662	1662	> 6650	1662
52	1662	1662	1662	1662	1662	> 6650	> 6650
53	1662	1662	831	> 6650	> 6650	> 6650	> 6650
54	1662	1662	831	1662	> 6650	> 6650	1662
55	> 6650	1662	> 6650	> 6650	1662	> 6650	> 6650
57	1662	1662	831	1662	1662	1662	1662
58	3325	1662	1662	> 6650	> 6650	> 6650	> 6650
59	3325	1662	1662	> 6650	1662	> 6650	> 6650
60	1662	1662	1662	1662	> 6650	> 6650	1662
Siprofloksasin	0.25	0.5	0.125	0.0078	0.25	0.0625	0.5

Bileşiklerin antibakteriyel aktivitesinin genellikle Gram pozitif bakterilere karşı daha etkili olduğu görülmüştür. Özellikle 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**57**) bileşiği, *B. subtilis* ATCC 6633 hariç tüm test mikroorganizmaları üzerinde 1662 µg/mL konsantrasyonunda üreme inhibisyonu göstermiştir. *B. subtilis* ATCC 6633 üzerinde ise bileşiğin MİK değeri 831 µg/mL olarak tespit edilmiştir. 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**60**) bileşiği, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *A. baumannii* ATCC 19606 ve *B. subtilis* ATCC 6633 bakterilerine karşı 1662 µg/mL konsantrasyonunda inhibe edici etkisi olduğu belirlenmiştir. *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *K. pneumoniae* ATCC 13883 üzerinde ise 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**60**) bileşiğinin antibakteriyel aktivitesi >6650 µg/mL olarak saptanmış ve bu mikroorganizmalara karşı etkisiz olarak değerlendirilmiştir. 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**52**) bileşiği ise yalnızca *A. baumannii* ATCC 19606 ve *K. pneumoniae* ATCC 13883 üzerinde etkisiz olduğu (MİK değeri >6650 µg/mL), diğer tüm bakterilere karşı en düşük madde konsantrasyonunun 1662 µg/mL olduğu tespit edilmiştir. Gram negatif bakterilere karşı 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**58**) bileşiğinin etkisiz olduğu (MİK değeri >6650 µg/mL), *S. aureus* ATCC 29213, *E. Faecalis* ATCC 29212 ve *B. subtilis* ATCC 6633 bakterilerine karşı ise sırasıyla 1662, 1662, 831 µg/mL etkili olduğu belirlenmiştir. 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**59**) bileşiği, Gram negatif bakterilerden sadece *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde 1662 µg/mL konsantrasyonunda etkili olurken, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212 ve *B. subtilis* ATCC 6633 üzerinde sırasıyla 3325, 1662, 1662 µg/mL etkili olduğu bulunmuştur. 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**51**) bileşiği ise *B. subtilis* ATCC 6633 ve *K. pneumoniae* ATCC 13883 dışındaki tüm test mikroorganizmaları üzerinde 1662 µg/mL konsantrasyonda etkili olduğu belirlenmiştir. *B. subtilis* ATCC 6633 üzerinde bileşiğin MİK değeri 831 µg/mL olarak saptanmıştır. *K. pneumoniae* ATCC 13883 üzerinde ise bileşiğin MİK değeri >6650 µg/mL olarak tespit edilmiş ve bu mikroorganizmaya karşı etkisiz olarak değerlendirilmiştir. 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)(**53**) bileşiği,

Gram negatif bakterilere etkisiz olduğu (MİK değeri >6650 µg/mL), *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212 ve *B. subtilis* ATCC 6633 bakterilerine karşı ise sırasıyla 1662, 1662, 831 µg/mL etkili olduğu saptanmıştır. 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**54**) bileşiğı, *B. subtilis* ATCC 6633, *K. pneumoniae* ATCC 13883 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 hariç tüm test mikroorganizmaları üzerinde 1662 µg/mL konsantrasyonda üreme inhibisyonu göstermiştir. *B. subtilis* ATCC 6633 üzerinde ise bileşiğın MİK değeri 831 µg/mL olarak tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* ATCC 13883 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde ise 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**54**) bileşiğının MİK değeri >6650 µg/mL olarak saptanmış ve bu mikroorganizmalara karşı etkisiz olarak değerlendirilmiştir. 2,2'-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**55**) bileşiğı ise sadece *E. faecalis* ATCC 29212 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde 1662 µg/mL konsantrasyonda etkili olmuştur.

4.3.2 Antifungal aktivite çalışmaları

Substitue-bis (dimedon (**51-56**), 1,3-sikloheksandion (**57-62**) bileşiklerinin *Candida albicans* ATCC 10231 üzerinde antifungal aktivitesi test edilmiştir. Antifungal aktivite, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Derneğı (Knoll, 2022) önerileri doğrultusunda mikro sıvı dilüsyon metoduyla minimal inhibisyon konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. Bu amaçla, glutaminsiz, sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyeri son konsantrasyonda %2 glikoz içerecek şekilde hazırlanmış, EUCAST mayalar için antifungal ilaçların sıvı dilüsyonla minimum inhibitör konsantrasyonlarını belirlemek için gereken X2 konsantrasyonunda kullanılmıştır. Tampon olarak ise 3-(N-morfolino)propansülfonik asit (MOPS) son konsantrasyonda 0,165 mol/L ve pH'sı 7,0 olarak kullanılmıştır. Kontrol amaçlı amfoterisin B kullanılmıştır. Steril düz tabanlı 96 kuyucuklu mikropalaklar kullanılmış ve bu plaklardan biri amfoterisin B test edilecek sütununu içermiştir. Bu sütunda 1'den 10'a kadar olan kuyucuklara, amfoterisin B'nin karşılık gelen konsantrasyonunu (son konsantrasyonun 2 katı) içeren her bir tüpten 100 µL eklenmiştir. 11 ve 12. sütun kuyucukları ile test maddelerinin yer aldığı kuyucuklara ise iki kat güçlü hazırlanan RPMI %2 G besiyerinden 100 µL eklenmiştir. Test maddeleri, besiyeri içeren

mikroplak kuyucuklarının ilk kuyucuklarına eklenmiş ve seyreltilmiştir. *Candida albicans* ATCC 10231'in 18-24 saatlik taze kültüründen steril distile su içerisinde 0.5 McFarland bulanıklık standardında hazırlanan bir standart süspansiyon, steril distile su içinde 1-5 x 10⁵ cfu/mL olacak şekilde 1/10'lık bir sulandırma ile çalışma süspansiyonu oluşturmak için kullanılmıştır. Bu çalışma süspansiyonu, 100 µL'lik hacimler halinde mikroplak kuyucuklarına dağıtılmış, ardından çalkalanmadan 35 ± 2°C'lik bir ortamda 24 ± 2 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda, plaklar 530 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunarak, MİK sonuçları değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.2 Test edilen bileşiklerin MİK değeri cinsinden antifungal aktivite sonuçları

Maya	57	60	52	58	59	51	53	54	55	Amfoterisin B
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	831	1662	1662	831	831	1662	1662	1662	1662	0.015

Antifungal aktivite test sonuçlarına göre, *C. albicans* ATCC 10231 üzerindeki bileşiklerin belirlenen MİK değerleri sırasıyla 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**57**), 2,2'-((4-Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**58**), 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**59**) için 831 µg/mL; 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**60**), 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**51**), 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**53**), 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**54**), 2,2'-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**55**) için ise 1662 µg/mL olarak bulunmuştur. MİK değerleri dikkate alındığında antifungal aktivitesi en yüksek olan bileşiklerin **57**, **58**, **59** olduğu değerlendirilmektedir.

4.3.3 Antioksidan aktivite çalışmaları

Optimizasyon çalışmaları tamamlandıktan sonra her bir molekül için bölüm 3.3.4'te belirtilen seri dilüsyonlar hazırlanmış, DPPH ile iyice karıştırılarak karanlıkta 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Analiz sırasında kontrol çözeltisi olarak %70 metanol kullanılmış ve benzer şekilde hazırlanan örnekler ile standart maddeler, 96 kuyucuklu mikroyuvarla uygulanarak ve mikroyuvar okuyucuda 517 nm dalga boyunda absorban ölçümleri yapılmıştır. Tüm deneyler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Yapılan deneyler sonucunda radikal süpürücü etki;

$$\text{DPPH Radikalini Süpürücü Etki (\%İnbisyon)} = \left[\frac{(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}})}{A_{\text{kontrol}}} \times 100 \right]$$

Formüle göre hesaplanmıştır. Bu formülde A_{kontrol} , kontrol çözeltisinin 517 nm dalga boyundaki absorbanını, $A_{\text{örnek}}$ ise test edilen bileşiğin 517 nm dalga boyundaki absorbanını ifade etmektedir. Elde edilen radikal süpürücü etki değerleri kullanılarak, standart maddeler ve örnekler için DPPH radikalini %50'sini azaltmak için gereken konsantrasyonlar hesaplanmış ve tüm bileşiklerin antioksidan kapasiteleri IC50 değeri ile ifade edilmiş ve aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Deneyler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiş ve elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. 1,4-DHP türevlerinin radikal süpürücü etki kapasiteleri Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Çizelge 4.3 Substitue-bis (dimedon (**51-56**) ve 1,3-sikloheksandion (**57-62**)) türevlerinin DPPH radikalini süpürücü etkileri

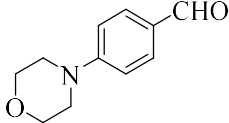
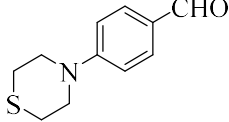
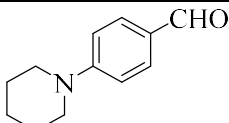
Bileşik numarası	Bileşik kodu	IC50 (µg/ml)
1	51	66,16 $\pm$ 3,42
2	52	89,82 $\pm$ 3,76
3	53	69,27 $\pm$ 4,01
4	54	72,68 $\pm$ 2,28
5	55	70,03 $\pm$ 3,56
6	57	85,17 $\pm$ 3,08
7	58	92,09 $\pm$ 2,04
8	59	73,45 $\pm$ 2,55
9	60	73,07 $\pm$ 2,93
Std	ASA	58,31 $\pm$ 1,34
Std	BHT	60,65 $\pm$ 2,23

Çizelge 4.3'te sunulan sonuçlar, orijinal substitue-bis (dimedon **(51-56)** ve 1,3-siklohekzandion **(57-62)** türevlerinden 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) **(51)**, 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) **(53)**, 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) **(54)**, 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) **(60)** ve 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) **(59)** bileşiklerinin bu grup içindeki diğer moleküllere kıyasla daha yüksek radikal süpürücü kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, substitue-bis türevlerinin antioksidan özellikleri vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmalar detaylı bir şekilde incelendiğinde, türevlendirilen grupların genellikle metoksi, etoksi, alkiloksi gibi kolay elektron veren gruplar içerdiği görülmüştür (Dhinakaran vd., 2015). Elde edilen veriler, özellikle **51, 53, 54, 60 ve 59** bileşiklerinin orijinal moleküllerinin farklı pozisyonlardan türevlendirilmesinin, gelecekteki çalışmalar için yüksek potansiyel taşıdığını göstermektedir.

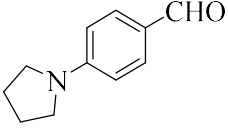
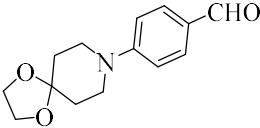
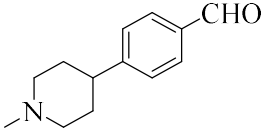
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tezin ilk aşamasında, benzaldehit türevlerinin oda sıcaklığında ve açık sistemde ultrasonik prob kullanılarak nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirildi. 4-Florbenzaldehit, morfolin, tiyomorfolin, piperidin, pirolidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ve N-metilpiperazin gibi heterosiklik aminlerle ultrases destekli nükleofilik yer değıştirme reaksiyonları sonucunda altı farklı 4-substitue-benzaldehit türevi yüksek verimlerle sentezlendi. Bu elde edilen aldehitlerin spektrumlarına EKLER bölümünde yer verilmiştir. Sentezlenen benzaldehit türevlerine ait FTIR spektrumları incelendiğinde, aromatik ve alifatik C-H gruplarına ait gerilme pikleri sırasıyla 3096, 2947 cm^{-1} 'de gözlenirken; aldehite ait C-H gerilme piki 2850 cm^{-1} 'de ve yine aldehit karboniline ait C=O gerilme titreşimi 1660 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarının incelenmesi, sentezlenen bileşiklerin yapısında bulunan alifatik ve aromatik hidrojen ve karbon atomlarına ait sinyallerin beklenen bölgelerde tespit edildiğini gösterdi. Ayrıca ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında 9.7 ppm civarında gözlenen tekli pik, aldehit (CHO) protonlarının varlığını teyit ederken 190 ppm civarındaki pik, C=O grubunun varlığını doğrulamaktadır.

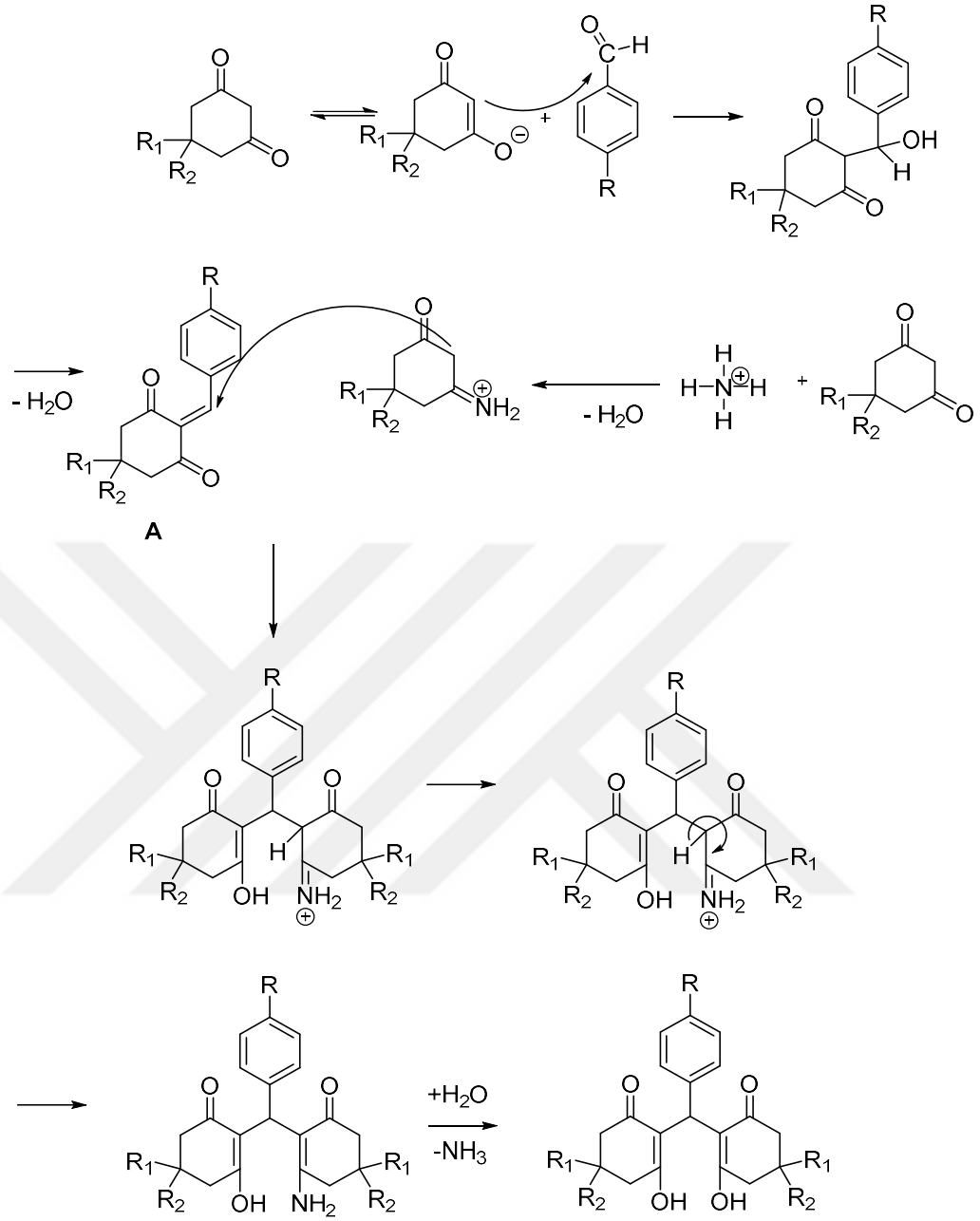
Çizelge 5.1 4-heterohalkalıaminsubstitue benzaldehit türevleri

Bileşik	Molekül Formülü	Verim (%)
45		90
46		85
48		90

Çizelge 5.1 4-heterohalkalıaminsubstitue benzaldehit türevleri (devam)

47		80
49		90
50		77

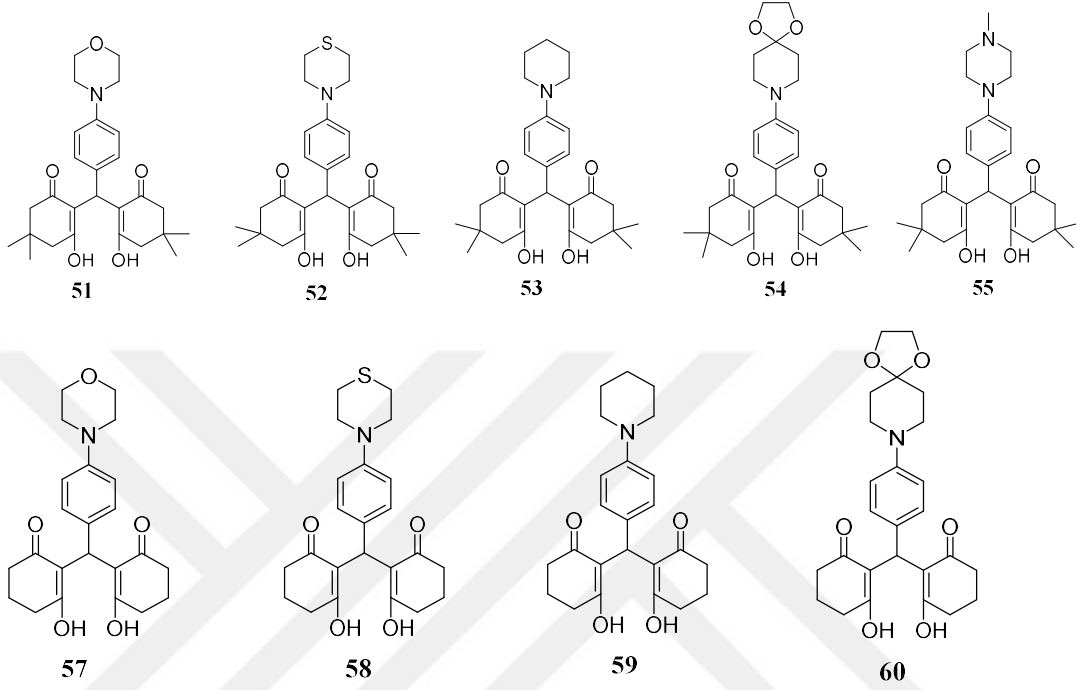
Tez kapsamında gerçekleştirilen çalışmaların devamı halkalaşma reaksiyonlarını içermektedir. Bu amaçla başarılı verimlerle elde edilen benzaldehit türevlerinin, ılıman koşullarda ve sonik banyo içerisinde sikloheksandion türevleri ile Hantzsch tipi kondenzasyon reaksiyonları çalışılmıştır. Bu bağlamda hedeflenen moleküller için literatürdeki bilgilere dayanarak önerilen genel sentez mekanizması Şekil 5.1'de gösterilmiştir. Bu mekanizma, halkalaşma basamağının ariliden (**A**) ara yapısı üzerinden gerçekleştiği şeklinde önerilmektedir. Bu bağlamda, tez kapsamında yapılan halkalaşma reaksiyonları için model bir deney, 4-piperidin-1-ilbenzaldehit (**48**) bileşiği ile gerçekleştirilmiş ve bu reaksiyonun başlangıcında turuncu renkte katı bir ara yapının oluştuğu gözlemlenmiştir. Söz konusu molekül saf bir şekilde izole edilmiş ve yapıyı aydınlatmak için spektral analizler yapılmıştır. Bu analizler sonucunda, elde edilen yapının etil 3-okso-2-(4-(piperidin-1-il)benziliden)butanoat (**A**) olduğu belirlenmiştir. Bu şekilde, teorik olarak önerilen mekanizmanın deneysel verilerle desteklenmesi sağlanmıştır.



Şekil 5.1 Genel sentez mekanizması

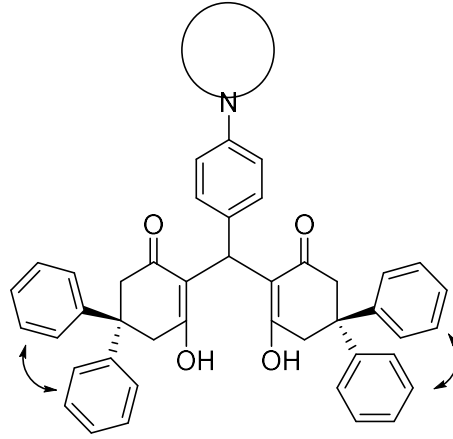
Sentezlenen bileşiklerin yapı karakterizasyonu, FT-IR, NMR (¹H NMR ve ¹³C NMR) ve MS analizleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Belirtilen sentez protokolü, diğer diketo bileşikleri ile aldehytlerin kondenzasyon reaksiyonlarına uyarlanmıştır. Gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, substitüe aldehytlerin (**45-50**), 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion (**5**), 1,3-sikloheksandion (**42**) ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion (**63**) bileşikleri ile ultrases destekli kondenzasyon reaksiyonlarını içermektedir. Elde edilen bileşiklerin yapıları,

çeşitli spektral analiz teknikleri (^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HSQC ve HMBC) kullanılarak aydınlatılmıştır. Analizler detaylı şekilde incelendiğinde elde edilen ürünlerin substitue-bis(dimedon (**51-56**) ve 1,3-sikloheksandion (**57-62**) bileşikleri olduğu belirlenmiştir (Şekil 5.2).



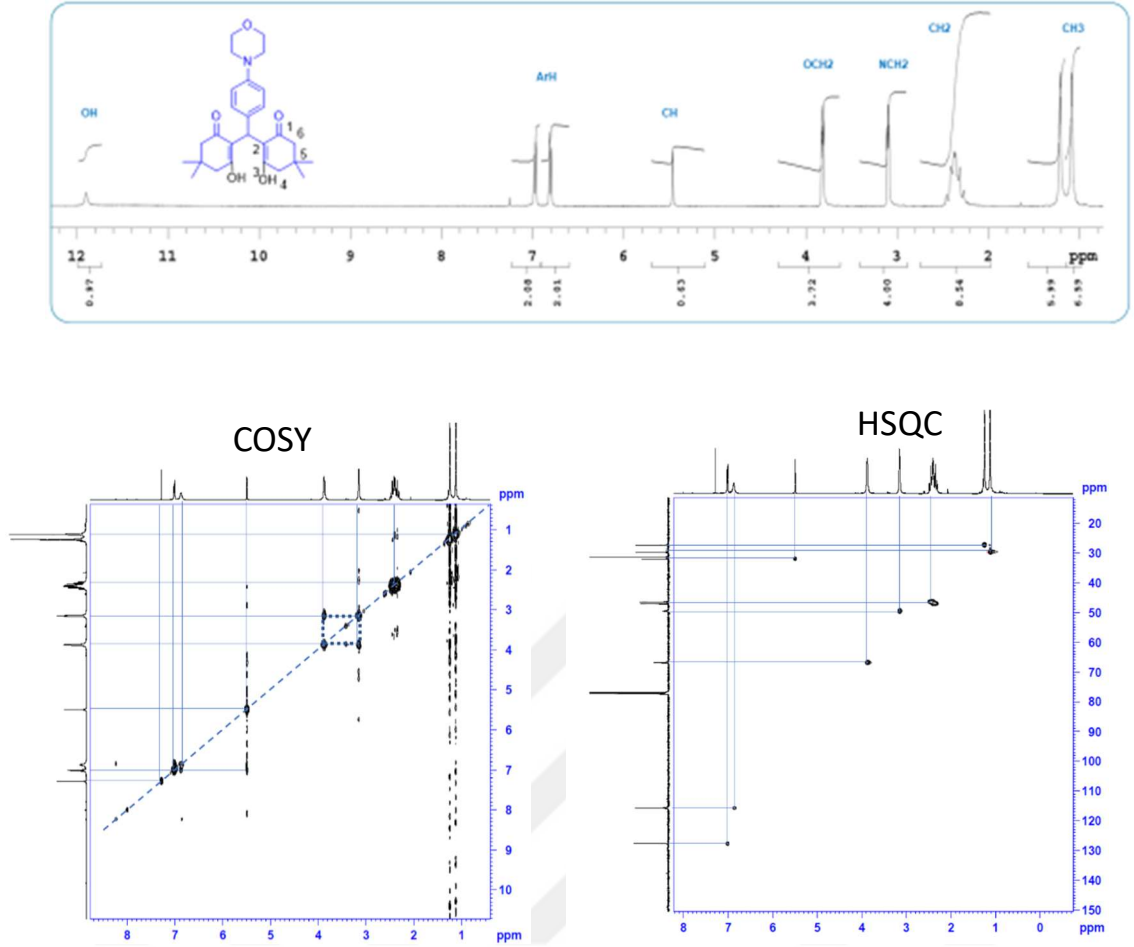
Şekil 5.2 İzole edilen substitue-bis(dimedon, 1,3-sikloheksandion bileşikleri

Sentezlenen 4,4''-((4-(heterohalkalıamin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) (**64-69**) türevleri izomer olarak elde edildiği için saflaştırma işlemleri gerçekleştirilememiştir. Bölüm 4.4’de bileşik yapıları ve ham ürün verileri belirtilmiştir. 4,4''-((4-(sheterohalkalıamin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) yapısında bulunan fenil grupları arasında Şekil 5.3’de görüldüğü gibi izomerlik söz konusudur.



Şekil 5.3 4,4''-((4-(sheterohalkalıamin-1-il)fenil)metilen)bis(5-hidroksi-1,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-3(2H)-on) izomer gösterimi

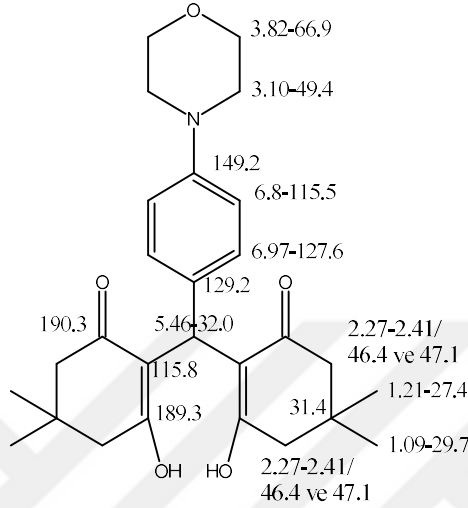
Sentezlenen 2,2'-arilmetilen bis-dimedon (**51-56**) ve 1,3-sikloheksandion (**57-62**) bileşiklerine ait FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve iki boyutlu NMR spektrum verileri EKLER bölümünde sunulmuştur. Bu spektrumlarda, bahsedilen türevlerin elde edildiğini gösteren karakteristik sinyaller açıkça tespit edilmiştir. Ayrıca iki boyutlu NMR analiz teknikleri kullanılarak, sentezlenen bileşiklerin yapısında bulunan alifatik ve aromatik protonlar ile karbon atomlarına ait tüm sinyaller belirlenmiştir. Örnek olarak, 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**51**) bileşiğine ait spektrumlar Şekil 5.3'te sunulmuştur. Ayrıca, ESI/MS analizleri ve ileri teknikler kullanılarak bileşik yapısı tam olarak analiz edilmiştir.



Şekil 5.4 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**51**) bileşiğine ait spektrumlar

2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**51**) molekülüne ait ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, metin protonunun 5.46 ppm'de, OH protonunun ise 11.9 ppm'de tekli pik olarak rezonansa geldiği gözlemlenmiştir. COSY spektrumu değerlendirilirken, 3.10 ppm'de rezonansa gelen üçlü pikin morfolin halkasındaki azota yakın CH₂ gruplarına ait olduğu, 3.82 ppm'deki üçlü pikin de yine morfolin halkasındaki oksijene yakın CH₂ gruplarına ait olduğu ve bu protonların birbirleriyle etkileşimde olduğu belirlenmiştir. Bu protonların eşleşme sabiti değeri olarak 5.2 Hz tespit edilmiştir. Ayrıca 6.80 (J= 8.4 Hz) ve 6.97 (J= 8.4 Hz) ppm'de rezonansa gelen ve iki integrasyon değerine sahip ikili piklerin, morfolinin bağlı olduğu para-süstitüe fenil halkasındaki aromatik protonlara ait olduğu belirlenmiştir. Moleküle ait HSQC spektrumu incelenerek tüm hidrojenlerin bağlı olduğu alifatik ve aromatik

karbonlar belirlenmiştir. Ancak alkenilik karbonlar ve karbonil karbonları, HMBC spektrumundaki konturlar incelendiğinde aydınlatılabilmektedir. Bu verilere dayanarak, tespit edilen tüm proton ve karbon atomlarının sinyalleri, Şekil 5.4'te gösterilen molekül üzerinde belirtilmiştir.



Şekil 5.5 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**51**) Bileşiğinin proton ve karbon NMR değerleri

Yüksek verimlerle sentezlenen 2,2'-arilmetilen bis-dimedon (**51-56**) ve 1,3-sikloheksandion (**57-62**) yapılarına sahip türevlerin, farmakolojik açıdan önemli bileşikler arasında olduğu bilinmektedir. Özellikle, antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri birçok araştırma grubu tarafından incelenmiştir (Thakur, 2021; Wani, 2016). Bu veriler doğrultusunda, sentezlenen **51-55** ve **57-59** bileşiklerinin de antimikrobiyal, antifungal ve antioksidan aktiviteleri araştırılmış ve elde edilen sonuçların oldukça umut verici olduğu belirlenmiştir. Antibakteriyel aktivite test sonuçlarına göre, 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**57**) bileşiğinin tüm test edilen mikroorganizmalar üzerinde 831-1662 µg/mL konsantrasyon aralığında üreme engelleyici etkisi olduğu saptanmıştır. 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) (**51**)'in hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, **51**, **52**, **54** ve **60** bileşiklerinin de her iki bakteri grubuna karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Antifungal aktivite testlerine göre ise, bileşiklerin *C. albicans* ATCC 10231 üzerinde elde edilen MİK değerleri sırasıyla **57**, **58**, **59** için 831 µg/mL ve **51**, **53**, **54**, **55** ve **60** için 1662 µg/mL olarak belirlenmiştir.

MİK değerlerine göre en iyi antifungal etkinlik gösteren bileşikler **57, 58 ve 59** olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, antioksidan aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve **51, 53, 54, 60 ve 59** bileşiklerinin diğer moleküllere göre daha yüksek radikal süpürücü kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur.

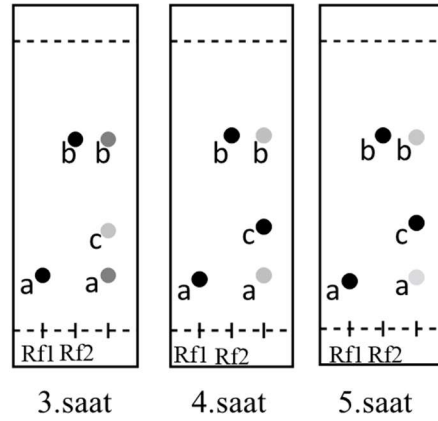
5.1 Sentez Koşullarının Araştırılması

Bu tez çalışmasında sonik banyoda gerçekleştirilen sentezler için alternatif yöntemler denenmiştir. İlk olarak klasik ısıtma yöntemi ve daha sonrasında mikrodalga ile denemeler yapılmıştır.

5.1.1 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) bileşiğinin klasik ısıtma yöntemi ile sentezi

Tek ağızlı balon ile geri soğutucu altında, yağ banyosunda reaksiyon gerçekleştirilmiştir. İlk olarak reaksiyon kabına 8 ml su (H₂O) ve 1 mmol amonyumasetat (NH₄OAc) eklenmiştir. Ardından 2 mmol 1,3-sikloheksandion ve 1 mmol 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekcan-8-il)benzaldehit eklenip, 70°C'de 5 saat deney devam ettirilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan krem renkli karışım oda sıcaklığına erişene kadar soğutulmuştur ve üzerine 2-3 ml saf su eklenerek karıştırılmıştır. Oluşan katılar süzölmüş ve kurutulmuştur.

Ham ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve %50 verim ile sentez tamamlanmıştır. Sonik banyoda gerçekleştirilen sentezde verim %64 iken klasik ısıtma yöntemiyle yapılan sentezde verimin %50'ye düştüğü görölmüştür. Ayrıca devam eden beş saatlik deney süresince belirli parametreler aralığında deney balonundan örnekler alınarak ince tabaka kromatografisi yardımıyla reaksiyonun gidişatı kontrol edilmiştir.



Şekil 5.6 Klasik ısıtma yöntemi TLC tabaka görseli

Rf1: 1,3-sikloheksandion

Rf2: 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)benzaldehit

C: Ürün spotu

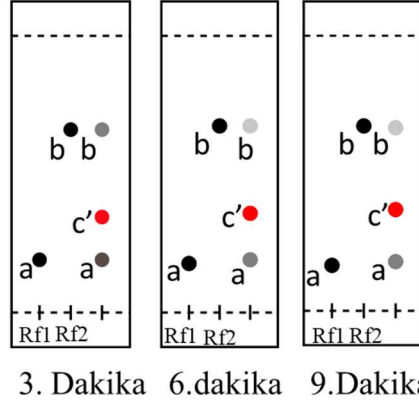
Yapılan deney takibinde reaksiyon süresi uzatıldığında TLC görüntüsünde anlamlı bir değişimin olmaması ve hatta birtakım bozunma belirtilerinin ortaya çıkması sebebiyle reaksiyonlar için 4 saat yeterli görülmüştür.

5.1.2 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (60) bileşiğinin mikrodalga yöntemi ile sentezi

Deney mikrodalga cihazı ile gerçekleştirilmiştir. İlk olarak mikrodalga tüpüne 8 ml su (H₂O) ve 1 mmol amonyumasetat (NH₄OAc) eklendi. Ardından 2 mmol 1,3-sikloheksandion ve 1 mmol 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)benzaldehit eklenip oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılmıştır. 100°C'de 150 W'da 9 dakika boyunca deney devam ettirilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan sarı-turuncu renkli karışım oda sıcaklığına erişene kadar soğutulmuş ve üzerine 2-3 ml saf su eklenerek karıştırılmıştır. Oluşan yağimsı karışım CHCl₃ ile ekstrakte edilmiştir. Çözücü evapore edildikten sonra ham ürün elde edilmiştir.

Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve %24 verim ile sentez tamamlanmıştır. Sonik banyoda gerçekleştirilen sentezde verim %64, klasik ısıtma yöntemi ile %50 iken mikrodalga yöntemiyle yapılan sentezde verimin %24'e düştüğü görülmüştür. Ayrıca devam eden dokuz dakikalık deney süresince belirli parametreler aralığında mikrodalga

tüpünden örnekler alınarak ince tabaka kromatografisi yardımıyla reaksiyonun gidişatı kontrol edilmiştir.



Şekil 5.7 Mikrodalga yöntemi İTK tabaka görseli

Rf1: 1,3-sikloheksandion

Rf2: 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekcan-8-il)benzaldehit

C': Ürün spotu

Yapılan deney takibinde 6. dakika ve 9. dakika arasında ürün oluşumunun sabit olduğu ve başlangıç maddelerinin tamamen tükenmediği görülmüştür. Reaksiyon süresi uzatıldığında anlamlı bir değişikliğin gözlenmediği ve birtakım yan ürünlerin meydana geldiği belirlenmiştir. Bu nedenle reaksiyonlar için 10 dk üzeri sürelerde denemeler yapılmamıştır.

5.1.3 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (57) bileşiğinin sentez koşulları

2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (60) bileşiğinde olduğu gibi 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (57) bileşiği için de klasik ısıtma ve mikrodalga yöntemleri ile sentez çalışmaları yapılmıştır.

Yapılan deneyler sonucu sonik banyo ile gerçekleştirilen sentezin diğer yöntemlere göre daha yüksek verimde gerçekleştiği görülmüştür. Mikrodalga ve klasik ısıtma yöntemleri karşılaştırılacak olursa 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il fenil) metilen) bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) **(60)** sentezinde olduğu gibi klasik ısıtma ile gerçekleştirilen sentez daha yüksek verimle sonuçlanmıştır.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir:

1. Sentez çalışmalarına başlangıçta, 4-florbenzaldehitin, heterosiklik aminlerle (morfolin, tiyomorfolin, piperidin, pirolidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ve N-metilpiperazin) nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarıyla altı farklı 4-substitue-benzaldehit (**45-50**) bileşiğini halkalaşma reaksiyonları için sentezlemiştir.
2. Sentezlenen aldehitler (**45-50**), 5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandion (**5**), 1,3-sikloheksandion (**42**) ile amonyum asetatın bulunduğu sulu ortamda ultrases destekli reaksiyonlar yürütülerek, yüksek verimlerle substitue-bis(dimedon (**51-55**), 1,3-sikloheksandion (**57-60**) bileşikler başarıyla izole edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri olduğu belirlenmiştir.
3. Sentez çalışmaları sırasında ara ürünlerin izole edilmesi ve yapılarının belirlenmesi, reaksiyon mekanizmasının anlaşılmasına katkı sağlamıştır.
4. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları, MS, ¹HNMR, ¹³CNMR, COSY, HSQC ve HMBC analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.
5. Substitue-bis (dimedon (**51-56**) ve 1,3-sikloheksandion (**57-62**)) bileşiklerinin antibakteriyel aktivitesinin genellikle Gram pozitif bakterilere karşı daha etkili olduğu görülmüştür. Özellikle 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**57**) ve 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**60**) bileşiklerinin Gram pozitif bakterilere karşı daha etkilidir.
6. MİK değerleri dikkate alındığında antifungal aktivitesi en yüksek olan bileşiklerin 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) (**57**), 2,2'-((4-

Tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) **(58)**, 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) **(59)** olduğu değerlendirilmiştir.

7. 2,2'-((4-Morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) **(51)**, 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) **(53)**, 2,2'-((4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) **(54)**, 2,2'-((4-(1,4-Diokaa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) **(60)** ve 2,2'-((4-(Piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) **(59)** bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri y�ksektir.

KAYNAKLAR

- Abdella, A. M., Abdelmoniem, A. M., Abdelhamid, I. A., & Elwahy, A. H. M. (2020). Synthesis of heterocyclic compounds via Michael and Hantzsch reactions. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(4), 1476-1523.
- Alponti, L. H. R., Picinini, M., Urquieta-Gonzalez, E. A., & Corrêa, A. G. (2021). USY-zeolite catalyzed synthesis of 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation: structure and recycling of the catalyst. *Journal of Molecular Structure*, 1227.
- Bayat, M., Imanieh, H., Letters, S. H.-C. C., & 2009, undefined. (t.y.). Synthesis of 2, 2'-arylmethylene bis (3-hydroxy-5, 5-dimethyl-2-cyclohexene-1-one) in aqueous medium at room temperature. *Elsevier*. Geliş tarihi 15 Eylül 2023.
- BAYRAMOĞLU, D., & ÖZGÜR, M. (2021). Ultrasound-Assisted One-Pot Synthesis of 9-(Substituted heteroaryl) acridinedione Derivatives. *Duzce University Journal of Science and Technology*, 9(5), 1610-1620.
- Beğen, K. N. (t.y.). *KSANTEN İÇEREN ÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ YÜKSEK LİSANS TEZİ*.
- Behbahani, F. K., & Yazdanparast, B. (2019). Iron(III) phosphate catalyzed synthesis of 1,4-dihydropyridines. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 1353-1357.
- Davarpanah, J., Ghahremani, M., & Najafi, O. (2018). *Synthesis of 1,4-dihydropyridine and polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch reaction using nicotinic acid as a green and reusable catalyst*.
- Dergisi, W. N.-S. O. K., Japonya, undefined, & 2006, undefined. (t.y.). Üre, tiyoüre ve guanidin ile hidrojen bağına dayalı moleküler tanıma. *jstage.jst.go.jpW NakanishiSentetik Organik Kimya Dergisi, Japonya, 2006 • jstage.jst.go.jp*.
- Dhinakaran, I., Padmini, V., & Bhuvanesh, N. (2015). N-aril 1, 4-dihidropiridin türevlerinin tek kapta sentezi ve biyolojik aktiviteleri. *Kimya Bilimleri Dergisi*, 127(12), 2201-2209.
- Fallah, A., Tajbakhsh, M., Vahedi, H., & Bekhradnia, A. (2017). Natural phosphate as an efficient and green catalyst for synthesis of tetraketone and xanthene derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, 43(1), 29-43.
- Ganesan, A., Christena, L. R., Subbarao, H. M. V., Venkatasubramanian, U., Thiagarajan, R., Sivaramakrishnan, V., Kasilingam, K., Saisubramanian, N., & Ganesan, S. S. (2016). Identification of benzochromene derivatives as a highly specific NorA efflux pump inhibitor to mitigate the drug resistant strains of *S. aureus*. *RSC Advances*, 6(36), 30258-30267.

- Ghosh, A., Kavitha, C. S., & Keri, R. S. (2021). Fe₃O₄@cysteine nanocomposite: An efficient and reusable catalyst for the facile, green, one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine via Hantzsch reaction. *Chemical Data Collections*, 33.
- Haider, S., Saeed Saify, Z., Begum, N., Ashraf, S., Zarreen, T., & Saeed, Smg. (2014).
- Jin, T.-S., Wang, A.-Q., Ma, H., Zhang, J.-S., & Li, T.-S. (2006). The reaction of aromatic aldehydes and 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione under solvent-free grinding conditions. *IJC-B Vol.45B(02) [February 2006]*, 45, 470-474.
- Kantevari, S., Bantu, R., & Nagarapu, L. (2007). HClO₄-SiO₂ and PPA-SiO₂ catalyzed efficient one-pot Knoevenagel condensation, Michael addition and cyclo-dehydration of dimedone and aldehydes in acetonitrile, aqueous and solvent free conditions: Scope and limitations. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 269(1-2), 53-57.
- Knoll, M. A., Samardzic, E., Posch, W., & Lass-Flörl, C. (2022). Evaluation of Inoculum Preparation for Etest and EUCAST Broth Dilution to Detect Anidulafungin Polyresistance in *Candida glabrata*. *Am Soc Microbiol*, 66(8).
- Kourounakis, A. P., Xanthopoulos, D., & Tzara, A. (2020). Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Medicinal Research Reviews*, 40(2), 709-752.
- Kumari, A., & Singh, R. K. (2020). *Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR)*.
- Li, J., Li, Y., Song, Y., sonochemistry, G. C.-U., & 2012, undefined. (t.y.). Improved synthesis of 2, 2'-arylmethylene bis (3-hydroxy-5, 5-dimethyl-2-cyclohexene-1-one) derivatives catalyzed by urea under ultrasound.
- Li, J. T., Li, Y. W., Song, Y. L., & Chen, G. F. (2012a). Improved synthesis of 2,2'-arylmethylene bis(3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexene-1-one) derivatives catalyzed by urea under ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry*, 19(1), 1-4.
- Li, J. T., Li, Y. W., Song, Y. L., & Chen, G. F. (2012b). Improved synthesis of 2,2'-arylmethylene bis(3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexene-1-one) derivatives catalyzed by urea under ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry*, 19(1), 1-4.
- Li, J.-T., Li, T.-S., Wang, S.-X., & Chen, G.-F. (2005). Organik sentezde ultrason ışınının bazı uygulamaları. *Güncel Organik Sentez*, 2, 415-436.
- Lin, C., Gao, Z., Teng, Q., Xue, B., Li, X., Gao, F., & Shen, L. (2020). Synthesis of Vinyl-Substituted Dihydroisoquinolone via Ru(II)-Catalyzed C-H Functionalization/Annulation of Imidates. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 9, 2863-2870.

- List, B. (2007). Introduction: Organocatalysis. *Chemical Reviews*, 107(12), 5413-5415.
- Luche, J. (2013). *Synthetic organic sonochemistry*.
- Magdolen, P., Mečiarová, M., & Toma, Š. (2001a). Ultrasound effect on the synthesis of 4-alkyl-(aryl)aminobenzaldehydes. *Tetrahedron*, 57(22), 4781-4785.
- Magdolen, P., Mečiarová, M., & Toma, Š. (2001b). Ultrasound effect on the synthesis of 4-alkyl-(aryl)aminobenzaldehydes. *Tetrahedron*, 57(22), 4781-4785.
- Mandlimath, T. R., Umamahesh, B., & Sathiyarayanan, K. I. (2014). Rapid one pot synthesis of xanthene derivatives by an efficient and reusable nano-ZnAl₂O₄ – An insight into a new process. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 391, 198-207.
- Mathew, B., Oh, J. M., Baty, R. S., Gaber, & Batiha, E.-S., Grace, D., Parambi, T., Gambacorta, N., Nicolotti, O., & Kim, H. (t.y.). *Piperazine-substituted chalcones: a new class of MAO-B, AChE, and BACE-1 inhibitors for the treatment of neurological disorders*.
- Patel, M. S., Parekh, J. N., Chudasama, D. D., Patel, H. C., Dalwadi, P., Kunjadiya, A., Bhatt, V., & Ram, K. R. (2022). Meglumine-Promoted Eco-Compatible Pseudo-Three-Component Reaction for the Synthesis of 1,1-Dihomoarylmethane Scaffolds and Their Green Credentials. *ACS Omega*.
- Schneider, E. M., Zeltner, M., Kränzlin, N., Grass, R. N., & Stark, W. J. (2015). Base-free Knoevenagel condensation catalyzed by copper metal surfaces. *Chemical Communications*, 51(53), 10695-10698.
- Shaterian, H. R., Hosseinian, A., & Ghashang, M. (2008a). Reaction in Dry Media: Silica Gel Supported Ferric Chloride Catalyzed Synthesis of 1,8-Dioxo-octahydroxanthene Derivatives, 183(12), 3136-3144.
- Shaterian, H. R., Hosseinian, A., & Ghashang, M. (2008b). *Reaction in Dry Media: Silica Gel Supported Ferric Chloride Catalyzed Synthesis of 1,8-Dioxo-octahydroxanthene Derivatives, Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 183, 3136-3144.
- Shinde, S., Rashinkar, G., Kumbhar, A., Kamble, S., & Salunkhe, R. (t.y.). *Facile Knoevenagel and Domino Knoevenagel/Michael Reactions Using Gel-Entrapped Base Catalysts*.
- Sicak, Y., Oruç-Emre, E. E., Öztürk, M., Karaküçük-İyidoğan, A., & Nadeem, S. (2020). Synthesis, characterization, and antioxidant and anticholinesterase activities of pyrazolo derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(2), 830-841.
- Sohtome, Y., Tanatani, A., ... Y. H.-C. and, & 2004, undefined. (2004). Development of novel chiral urea catalysts for the hetero-Michael reaction. *jstage.jst.go.jp* Y Sohtome,

A Tanatani, Y Hashimoto, K Nagasawa *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 2004•jstage.jst.go.jp, 52(4), 477-480.

Surasani, R., Kalita, D., Rao, A. V. D., Yarbaji, K., & Chandrasekhar, K. B. (2012). FeF₃ as a novel catalyst for the synthesis of polyhydroquinoline derivatives via unsymmetrical Hantzsch reaction. *Journal of Fluorine Chemistry*, 135, 91-96.

Tewari, N., Dwivedi, N., & Tripathi, R. P. (2004). Tetrabutylammonium hydrogen sulfate catalyzed eco-friendly and efficient synthesis of glycosyl 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*, 45(49), 9011-9014.

Thakur, D., Kaur, M., Malhi, D. S., Garg, S., Sharma, A., & Sohal, H. S. (2021). 2,2'-(Arylmethylene)bis(3-hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-enone) crystals formation via atom economy reaction and their antioxidant activity. *Monatshefte fur Chemie*, 152(5), 537-543.

Wani, M., Farooqi, J., Pharmaceutical, W. S.-J. of, & 2016, undefined. (t.y.). Synthesis and antimicrobial activity of some furfural substituted bisdimedone derivatives. *jpac.journals.ekb.eg* MA Wani, JA Farooqi, WA Shah *Journal of Pharmaceutical and Applied Chemistry*, 2016•jpac.journals.ekb.eg

Yang, J., Jiang, C., Yang, J., Qian, C., Fang, D., Jinming Yang, C., & Fang Published by Taylor, D. (2013). *A clean procedure for the synthesis of 1,4-dihydropyridines via Hantzsch reaction in water*.

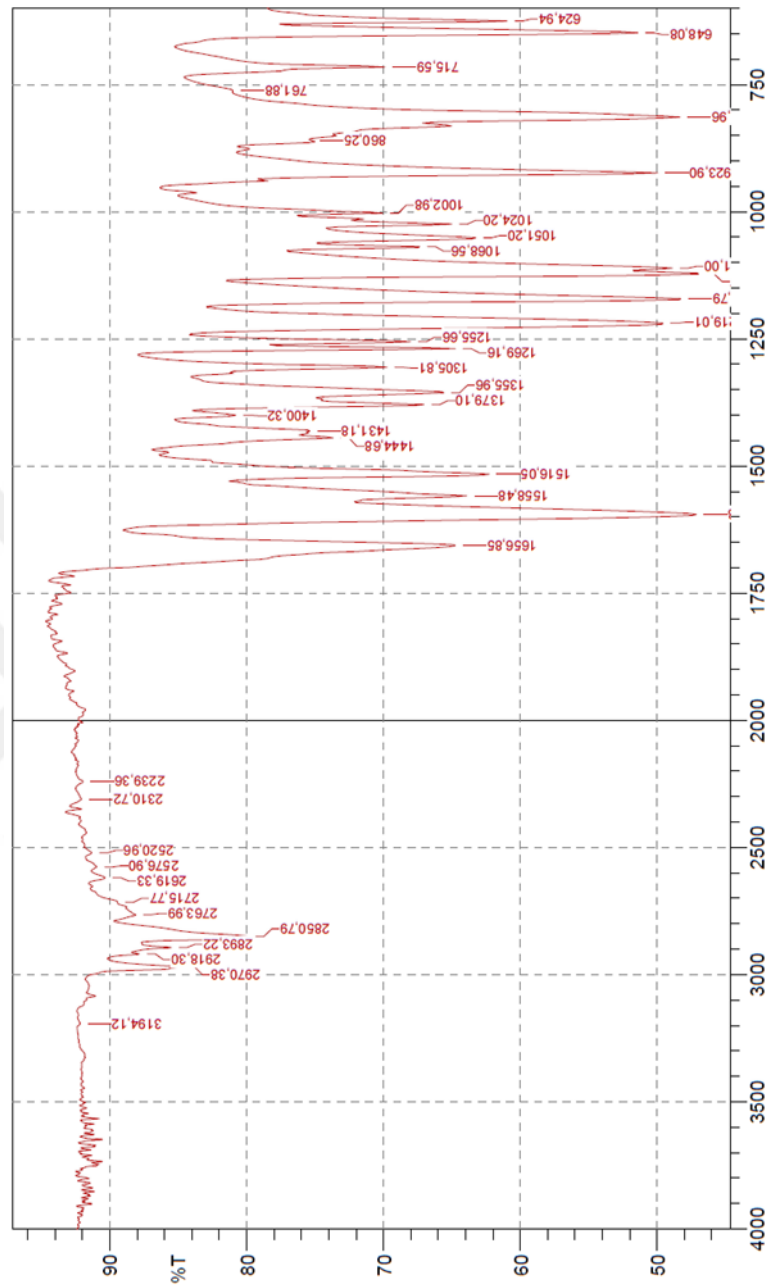
Zhang, Y., Sun, C., Liang, J., & Shang, Z. (2010). Catalysis by L-Lysine: A Green Method for the Condensation of Aromatic Aldehydes with Acidic Methylene Compounds in Water at Room Temperature. *Chinese Journal of Chemistry*, 28(11), 2255-2259.

EKLER

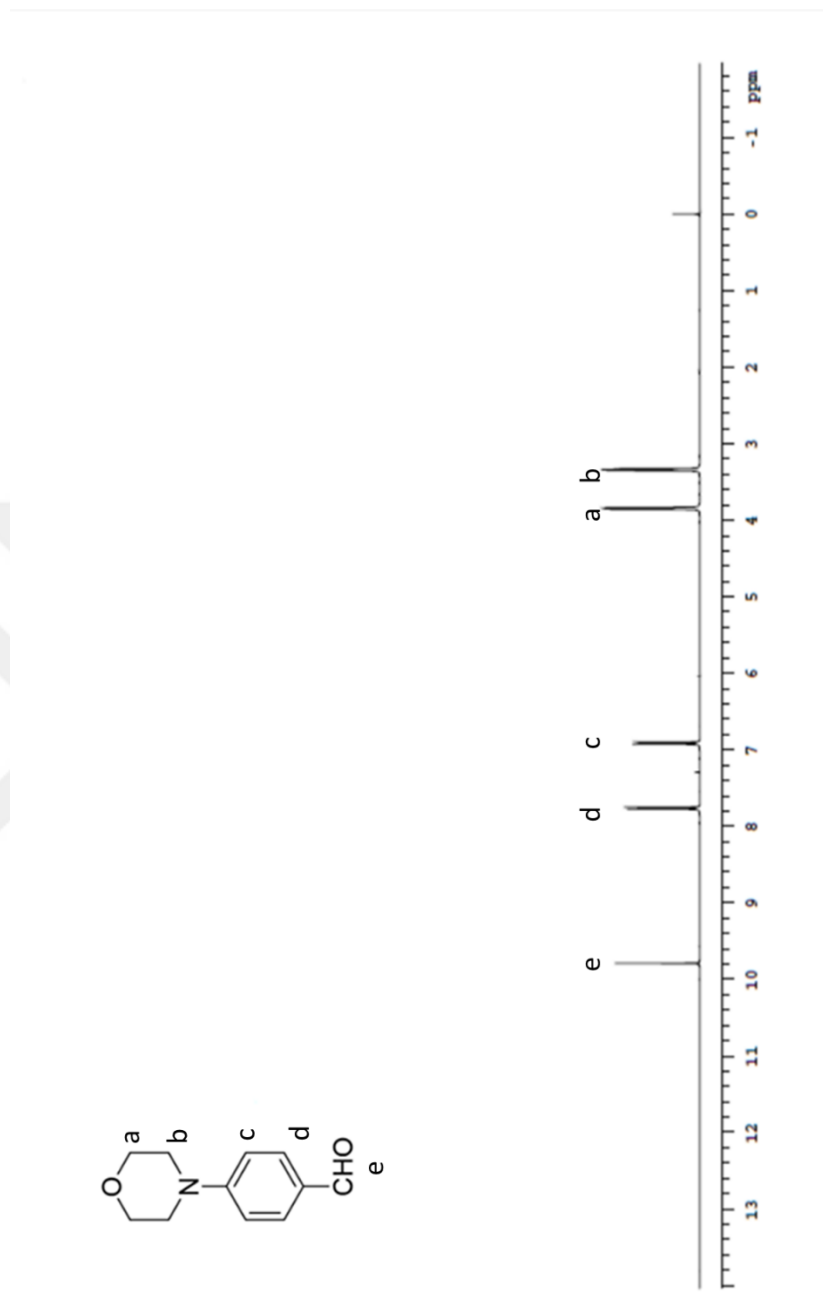
- EK 1 4-(morfolin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (45)
EK 2 4-(morfolin-1-il)benzaldehit ¹HNMR Spektrumu (45)
EK 3 4-(morfolin-1-il)benzaldehit ¹³CNMR Spektrumu (45)
EK 4 4-(tiyomorfolin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (46)
EK 5 4-(tiyomorfolin-1-il)benzaldehit ¹HNMR Spektrumu (46)
EK 6 4-(tiyomorfolin-1-il)benzaldehit ¹³CNMR Spektrumu (46)
EK 7 4-(piperidin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (48)
EK 8 4-(piperidin-1-il)benzaldehit ¹HNMR Spektrumu (48)
EK 9 4-(piperidin-1-il)benzaldehit ¹³CNMR Spektrumu (48)
EK 10 4-(pirolidin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (47)
EK 11 4-(pirolidin-1-il)benzaldehit ¹HNMR Spektrumu (47)
EK 12 4-(pirolidin-1-il)benzaldehit ¹³CNMR Spektrumu (47)
EK 13 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (49)
EK 14 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)benzaldehit ¹HNMR Spektrumu (49)
EK 15 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)benzaldehit ¹³CNMR Spektrumu (49)
EK 16 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (50)
EK 17 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehit ¹HNMR Spektrumu (50)
EK 18 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehit ¹³CNMR Spektrumu (50)
EK 19 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
FTIR Spektrumu (51)
EK 20 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
¹HNMR Spektrumu (51)
EK 21 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
¹³CNMR Spektrumu (51)
EK 22 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
COSY Spektrumu (51)
EK 23 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
HSQC Spektrumu (51)
EK 24 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) Kütü
le Spektrumu (51)
EK 25 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
FTIR Spektrumu (52)
EK 26 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
¹HNMR Spektrumu (52)
EK 27 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
¹³CNMR Spektrumu (52)
EK 28 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
FTIR Spektrumu (53)
EK 29 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-
on) ¹HNMR Spektrumu (53)
EK 30 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
¹³CNMR Spektrumu (53)
EK 31 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
Kütü le Spektrumu (53)
EK 32 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-
dimetilsikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (54)

- EK 33 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (54)
- EK 34 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) ¹³CNMR Spektrumu (54)
- EK 35 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) Kütle Spektrumu (54)
- EK 36 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (55)
- EK 37 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (55)
- EK 38 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) ¹³CNMR Spektrumu (55)
- EK 39 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (57)
- EK 40 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (57)
- EK 41 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹³CNMR Spektrumu (57)
- EK 42 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) Kütle Spektrumu (57)
- EK 43 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (58)
- EK 44 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (58)
- EK 45 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹³CNMR Spektrumu (58)
- EK 46 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (59)
- EK 47 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (59)
- EK 48 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹³CNMR Spektrumu (59)
- EK 49 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (60)
- EK 50 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (60)
- EK 51 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹³CNMR Spektrumu (60)
- EK 52 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) Kütle Spektrumu (60)

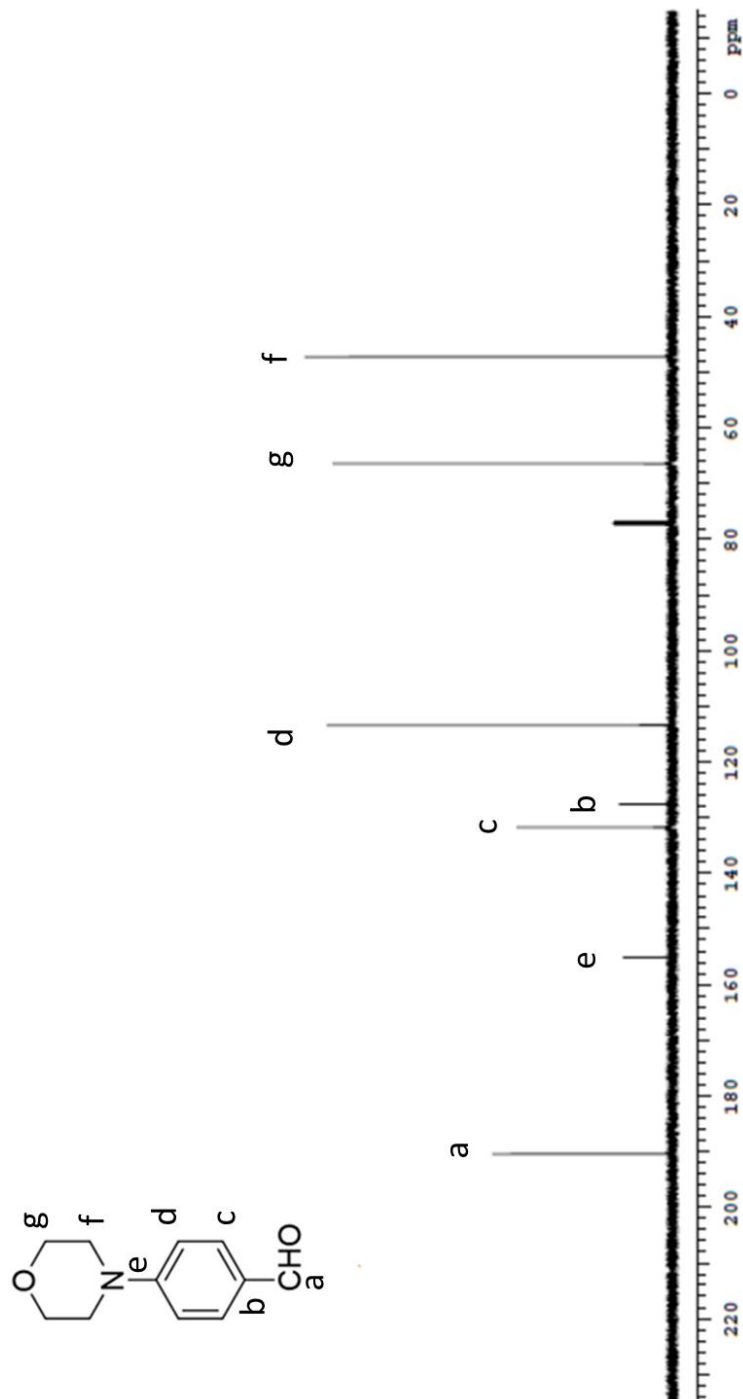
EK 1 4-(morfolin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (45)



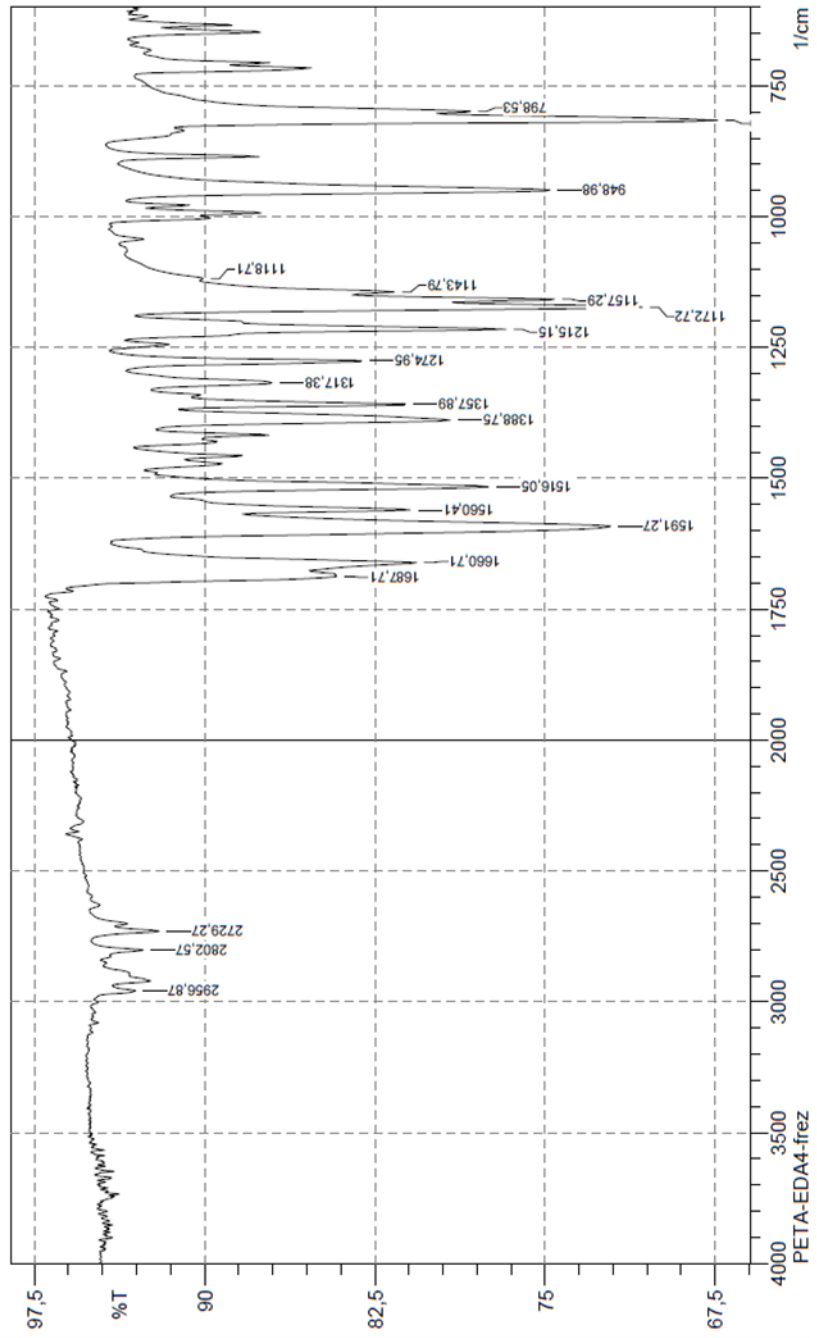
EK 2 4-(morfolin-1-il)benzaldehit ¹HNMR Spektrumu (45)



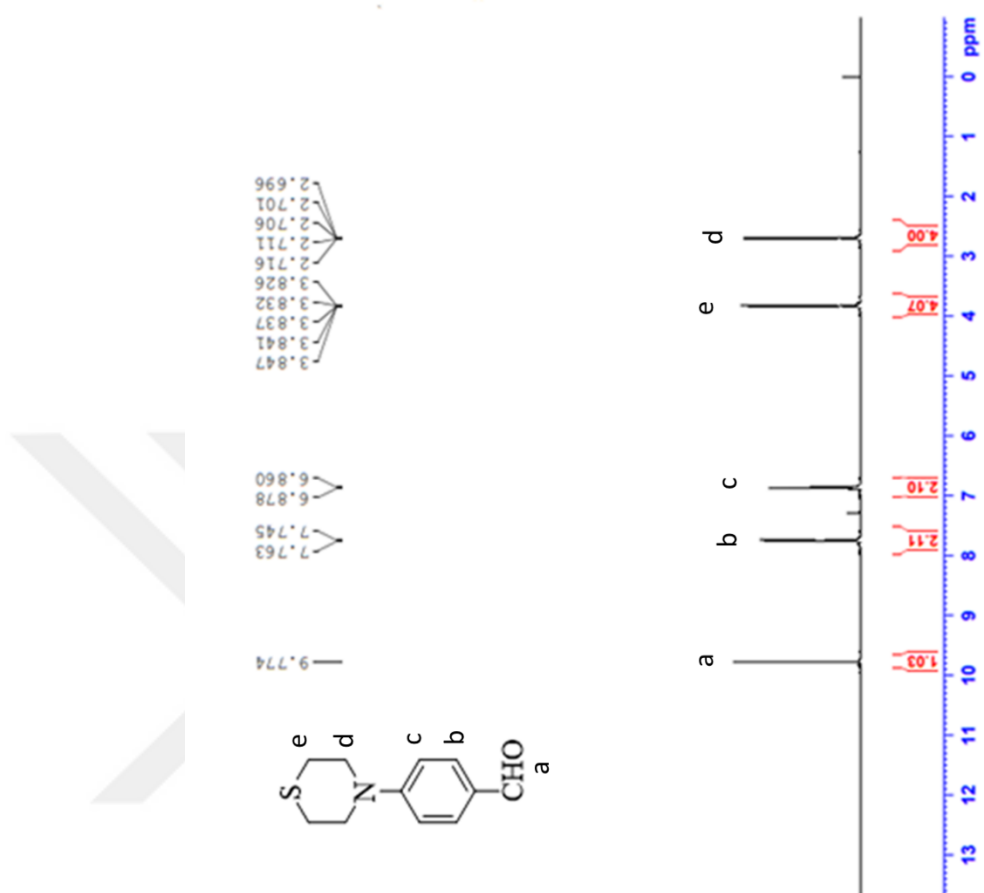
EK 3 4-(morfolin-1-il)benzaldehit ¹³CNMR Spektrumu (45)



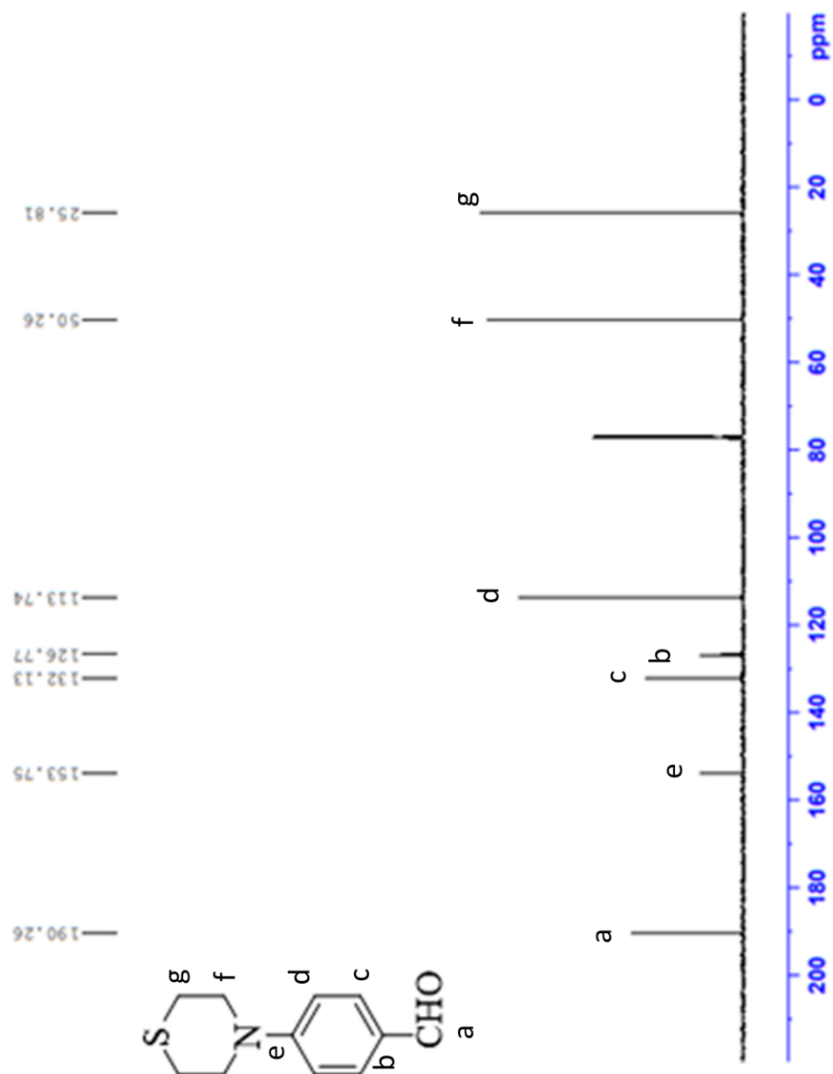
EK 4 4-(tiyomorfolin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (46)



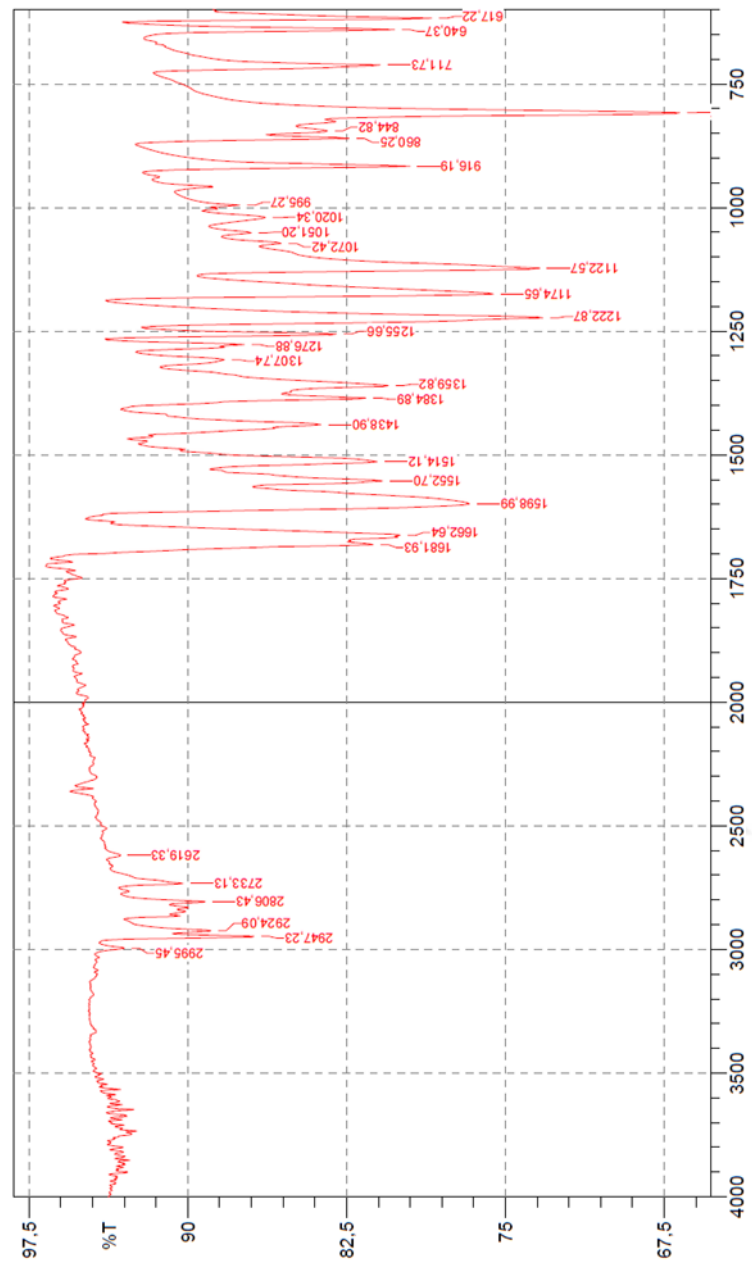
EK 5 4-(tiyomorfolin-1-il)benzaldehit ¹HNMR Spektrumu (46)



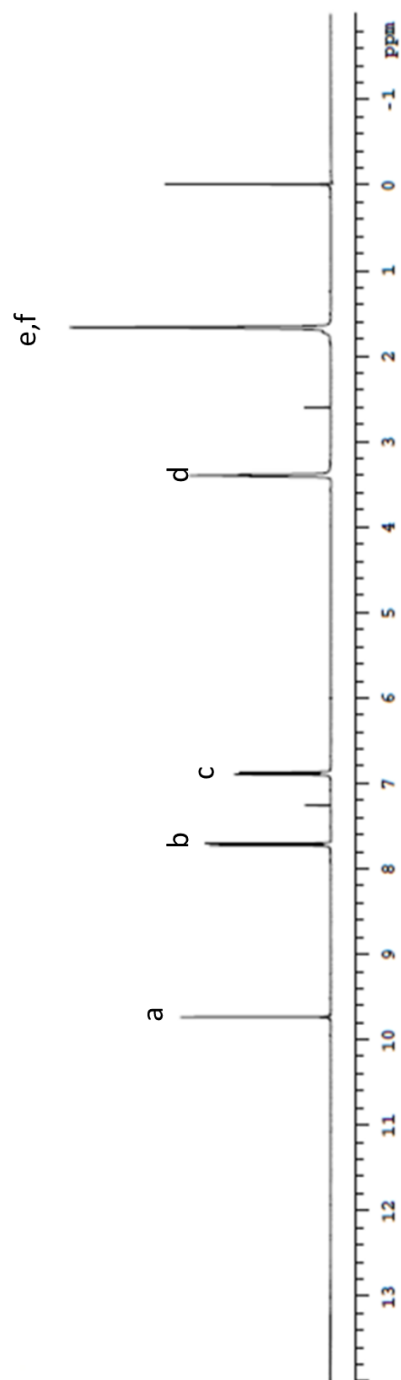
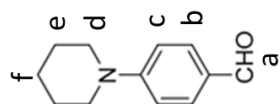
EK 6 4-(tiyomorfolin-1-il)benzaldehit ^{13}C NMR Spektrumu (46)



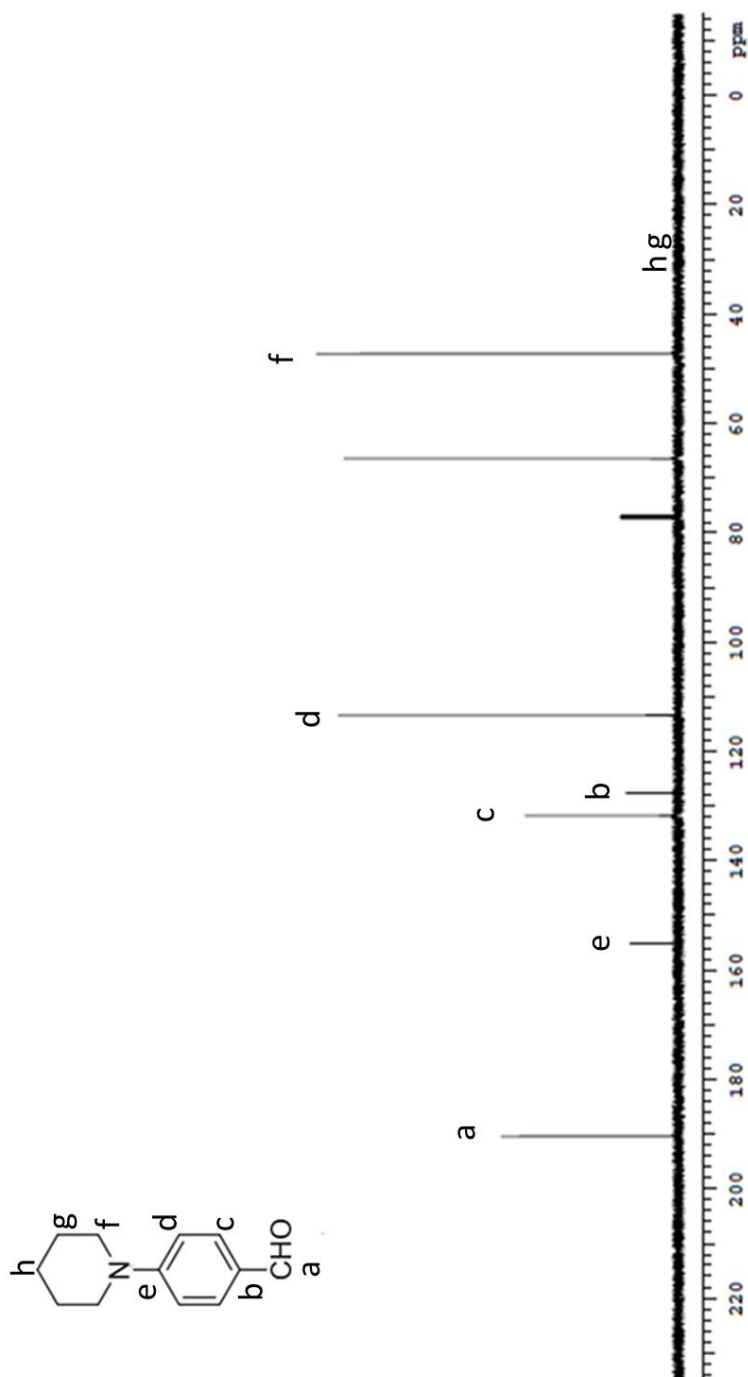
EK 7 4-(piperidin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (48)



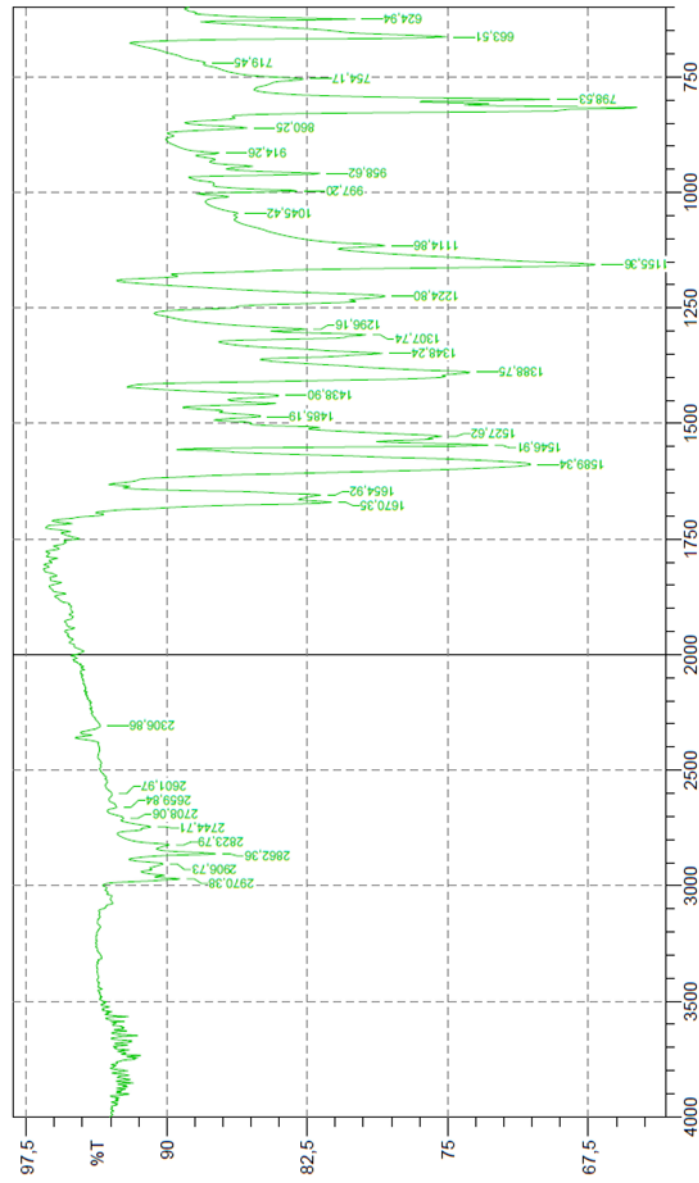
EK 8 4-(piperidin-1-il)benzaldehyt ¹HNMR Spektrumu (48)



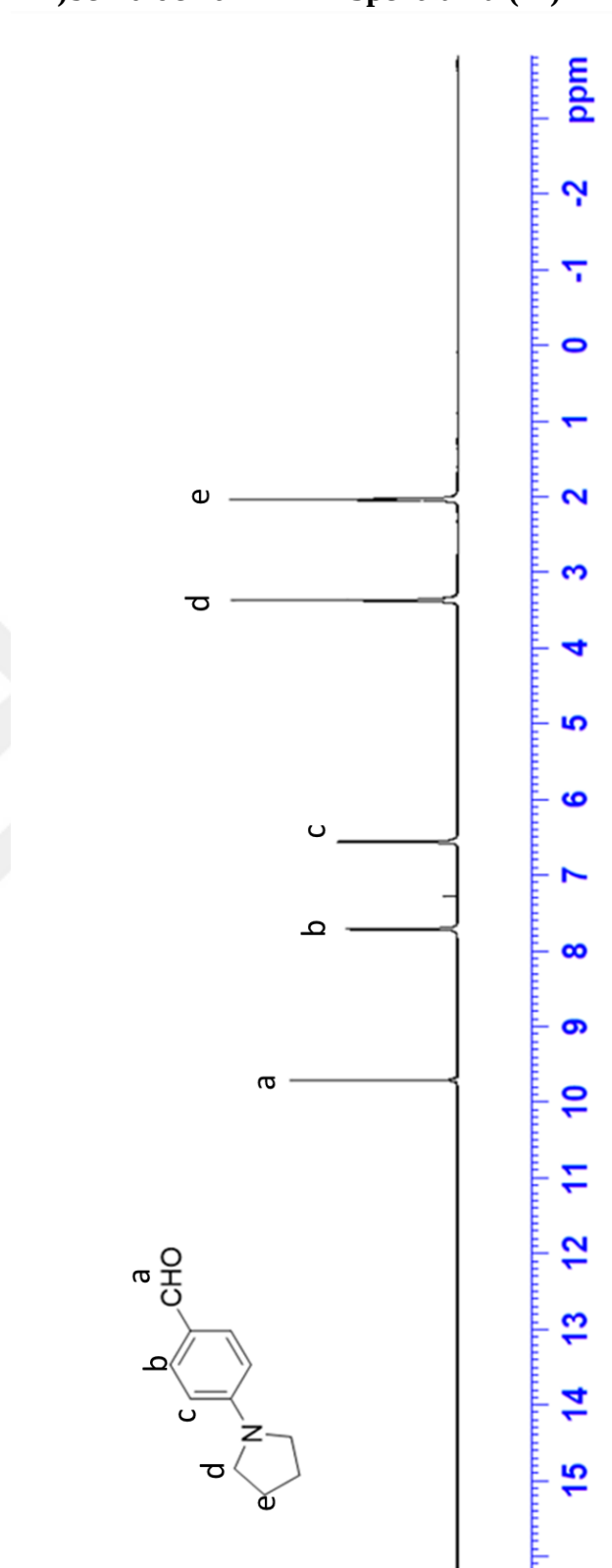
EK 9 4-(piperidin-1-il)benzaldehyt ^{13}C NMR Spektrumu (48)



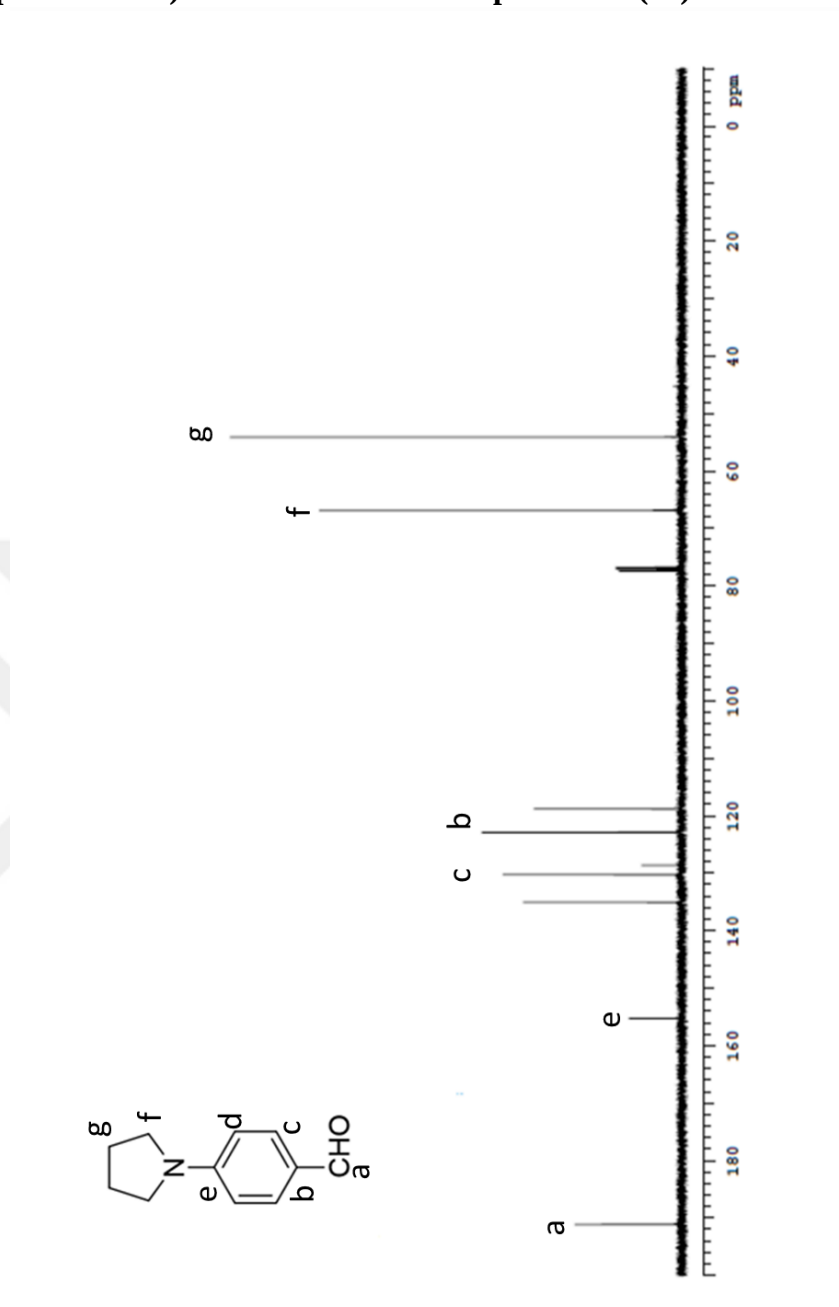
EK 10 4-(pirolidin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (47)



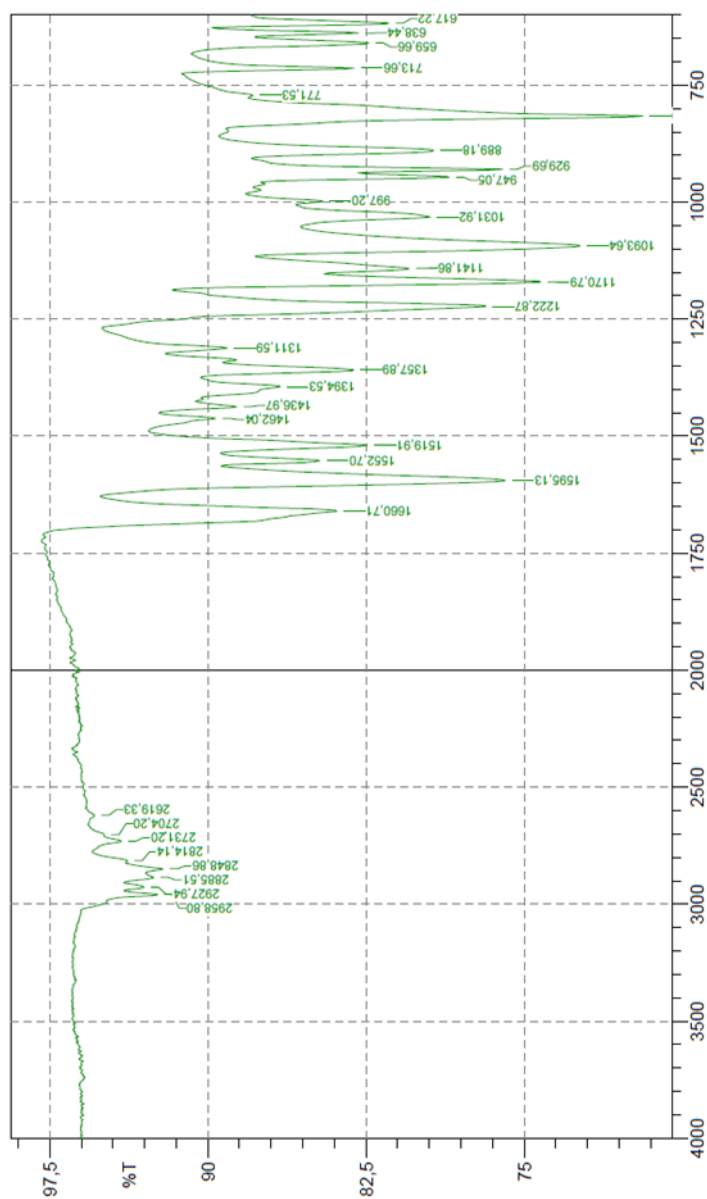
EK 11 4-(pirolidin-1-il)benzaldehyt ^1H NMR Spektrumu (47)



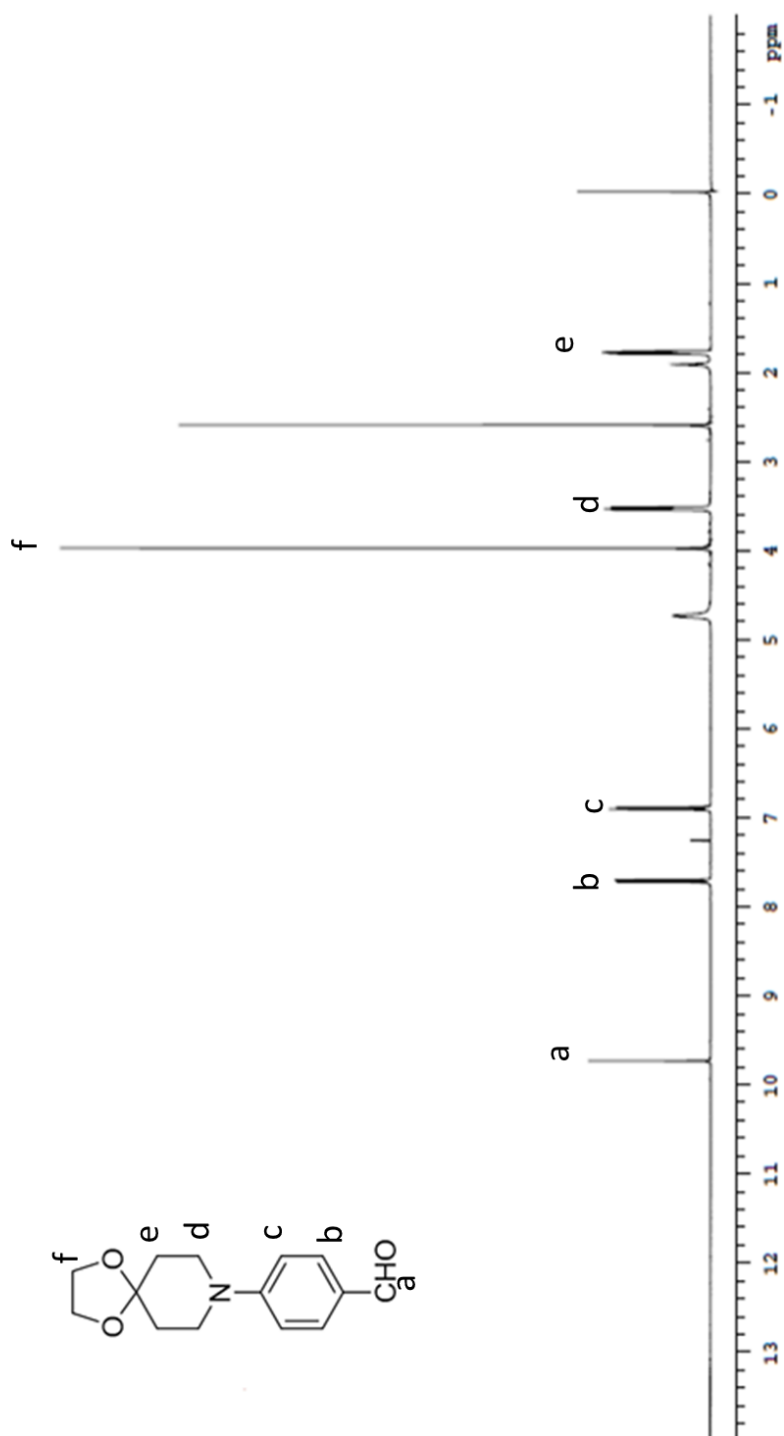
EK 12 4-(pirolidin-1-il)benzaldehyt ^{13}C NMR Spektrumu (47)



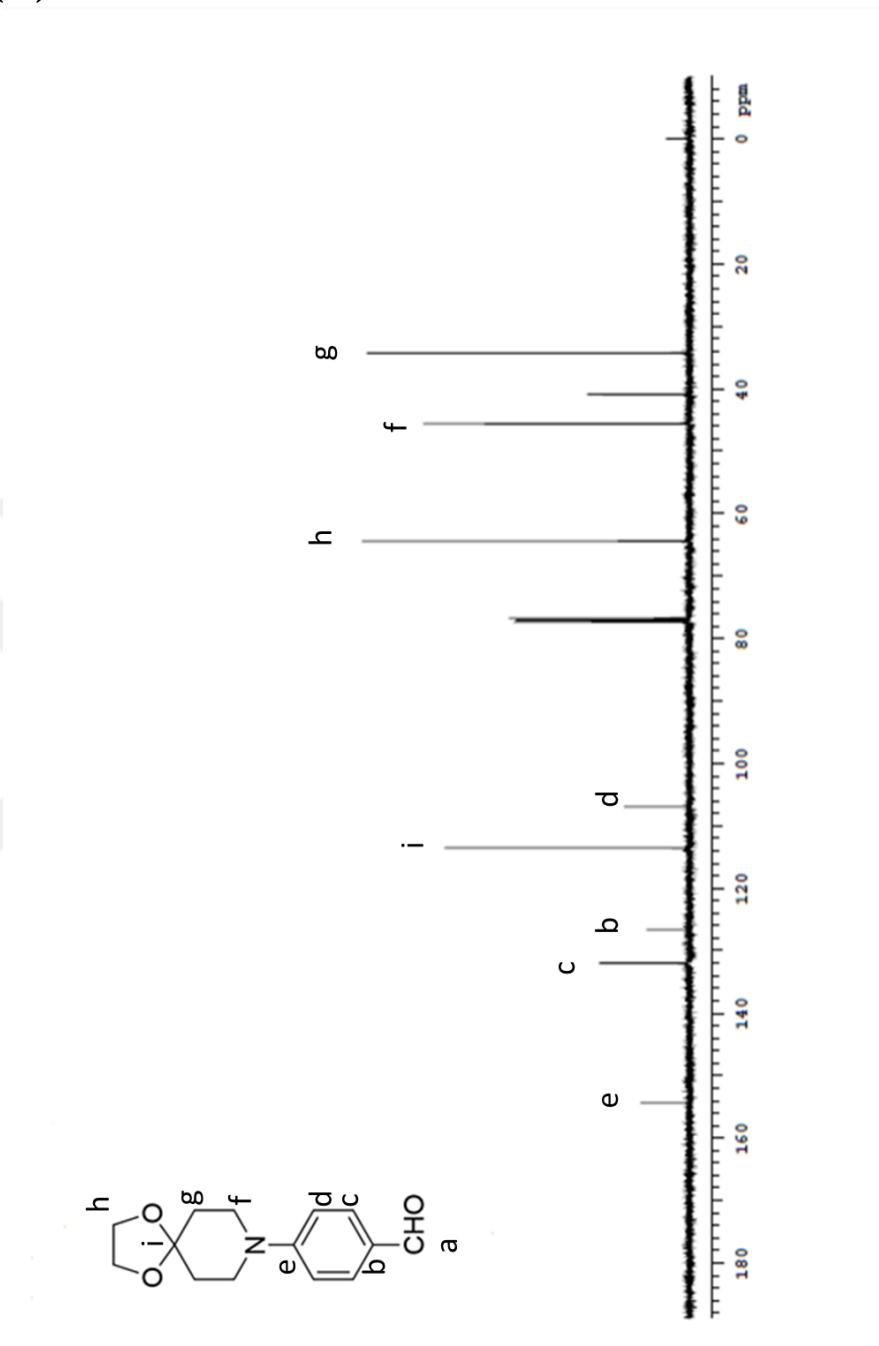
EK 13 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (49)



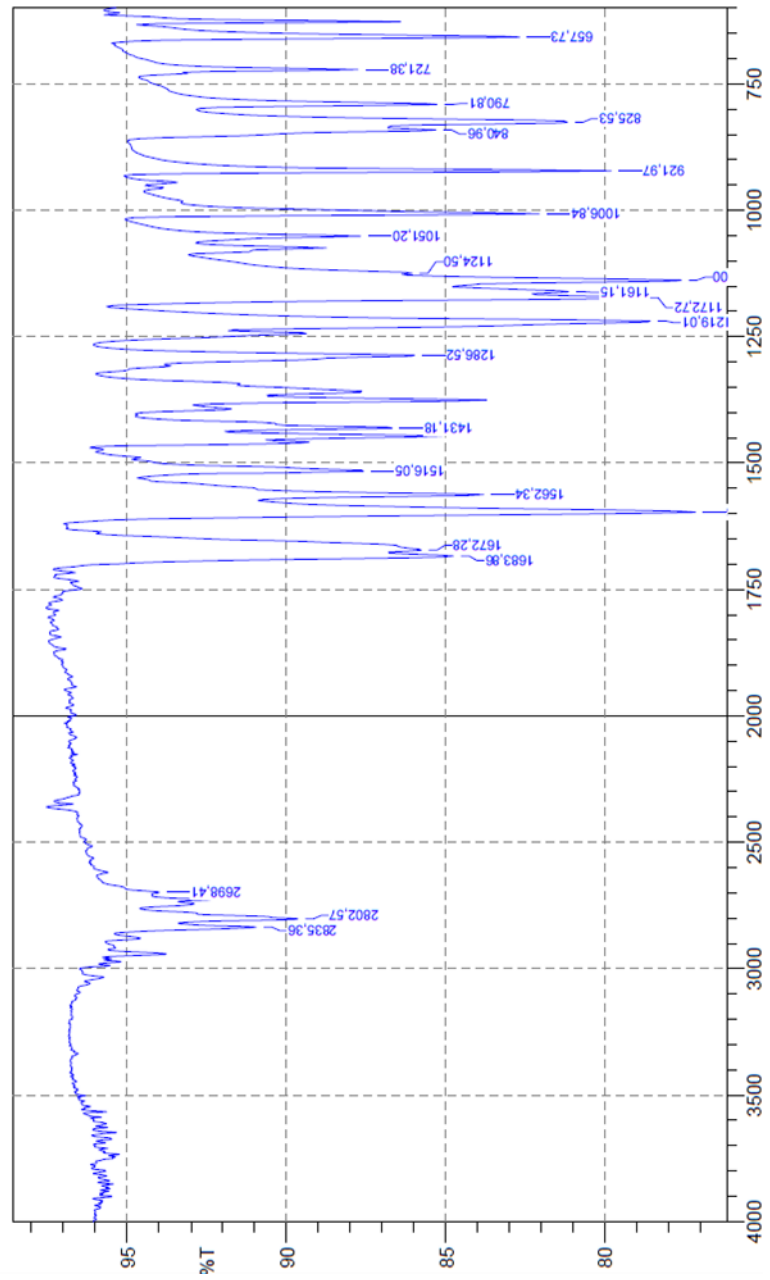
EK 14 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)benzaldehyt ^1H NMR Spektrumu (49)



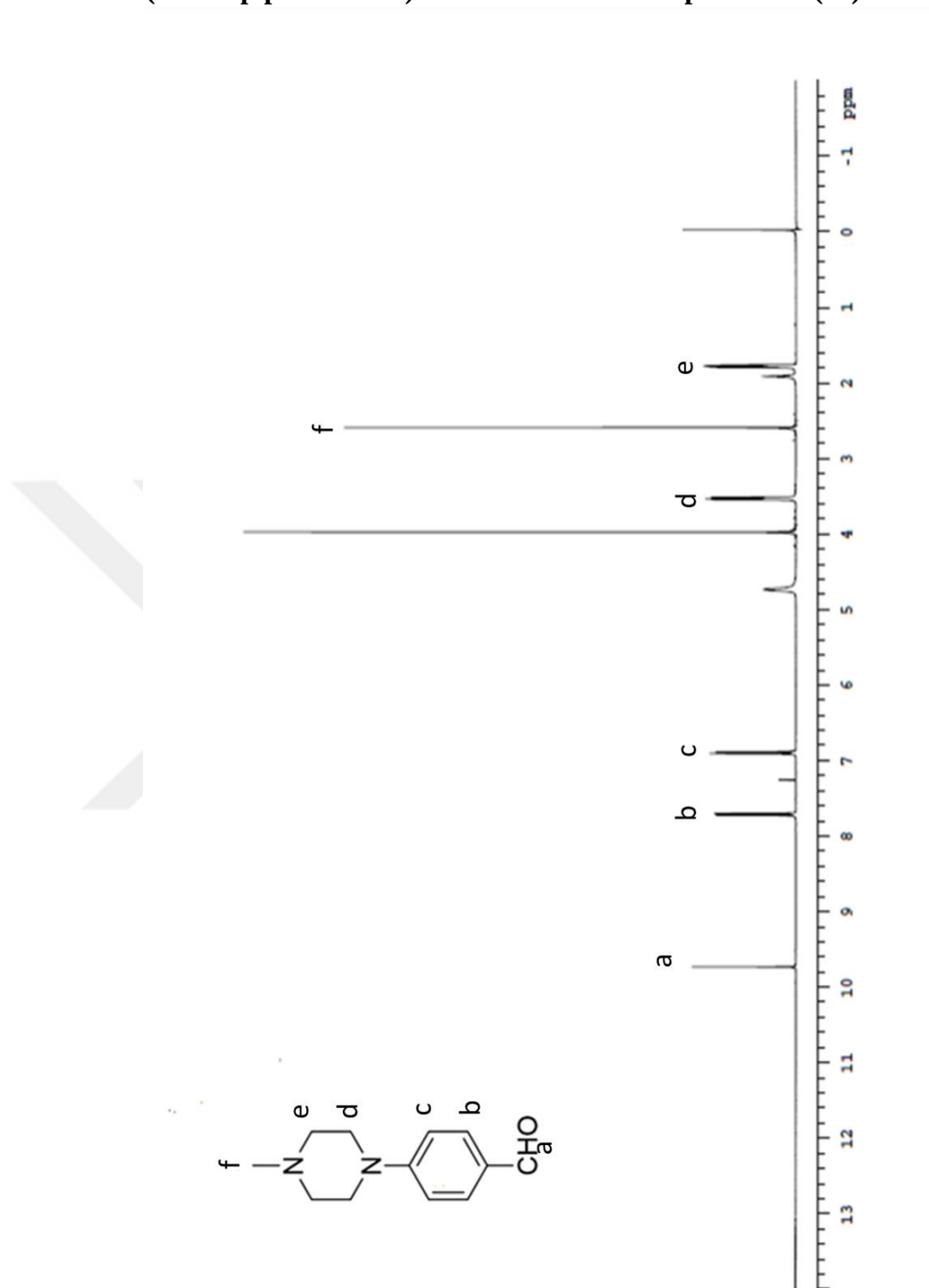
EK 15 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)benzaldehyt ¹³CNMR Spektrumu (49)



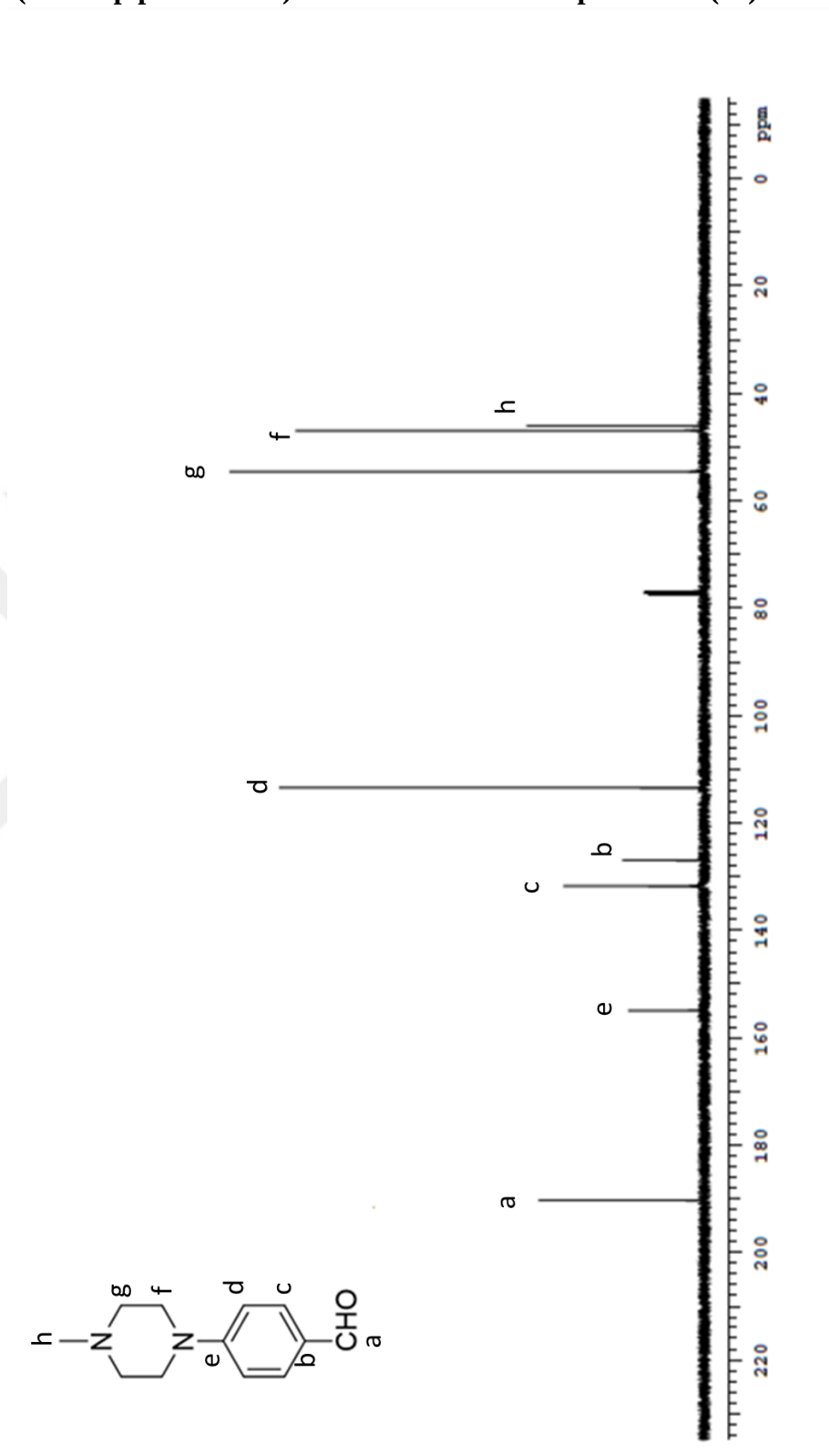
EK 16 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehit FTIR Spektrumu (50)



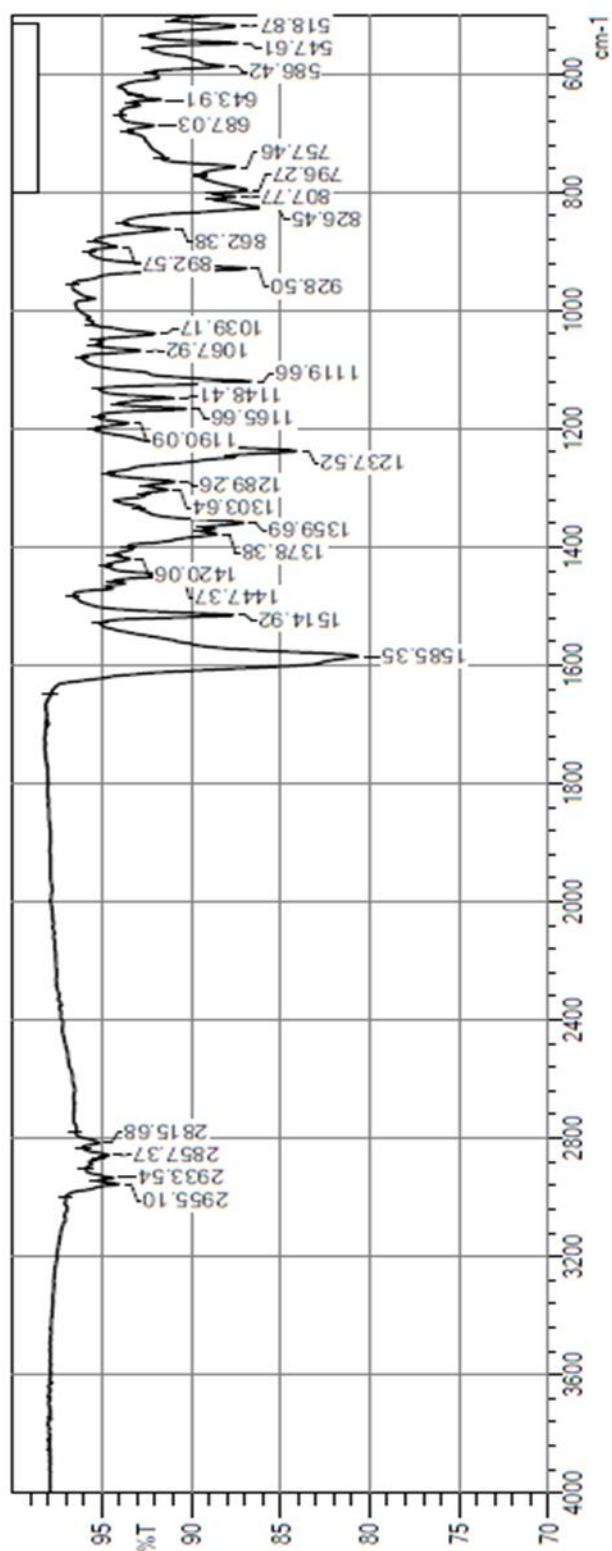
EK 17 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehit ¹HNMR Spektrumu (50)



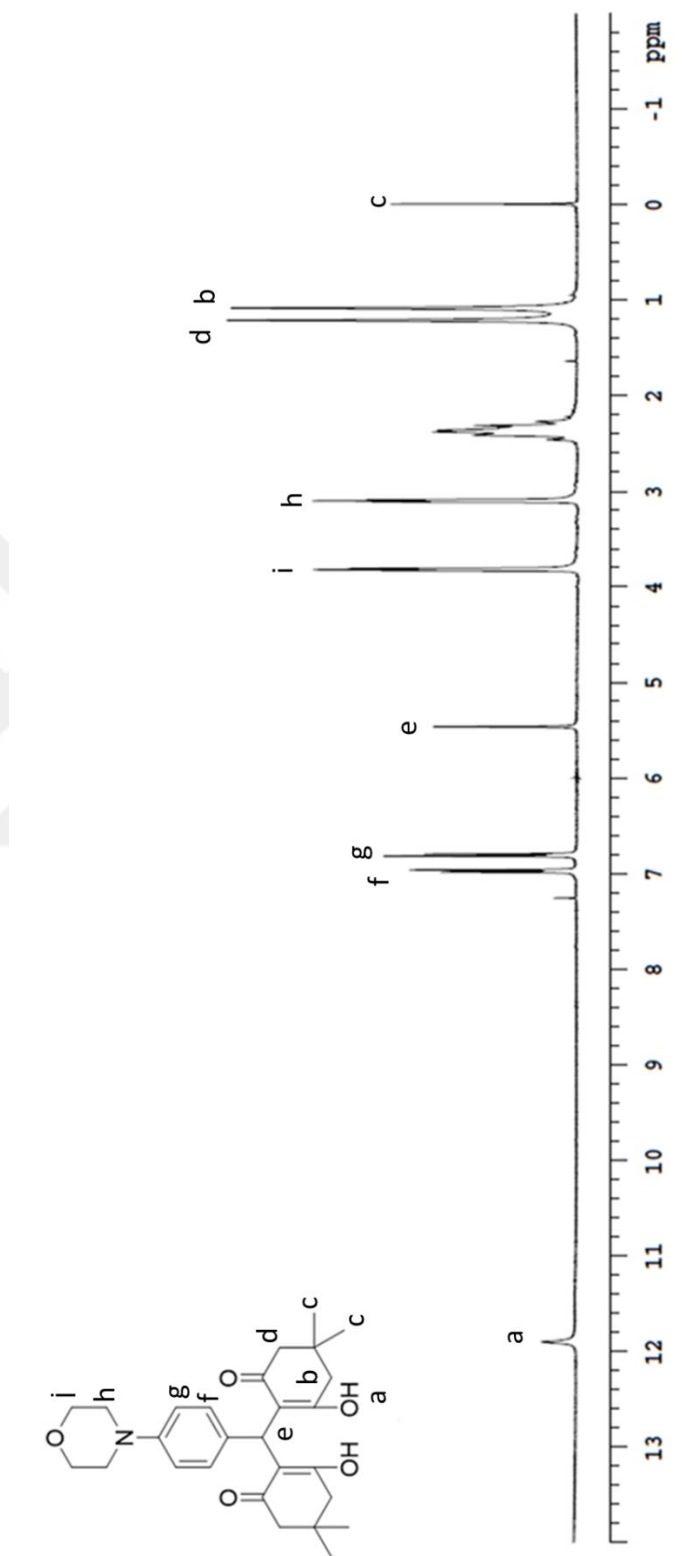
EK 18 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehit ^{13}C NMR Spektrumu (50)



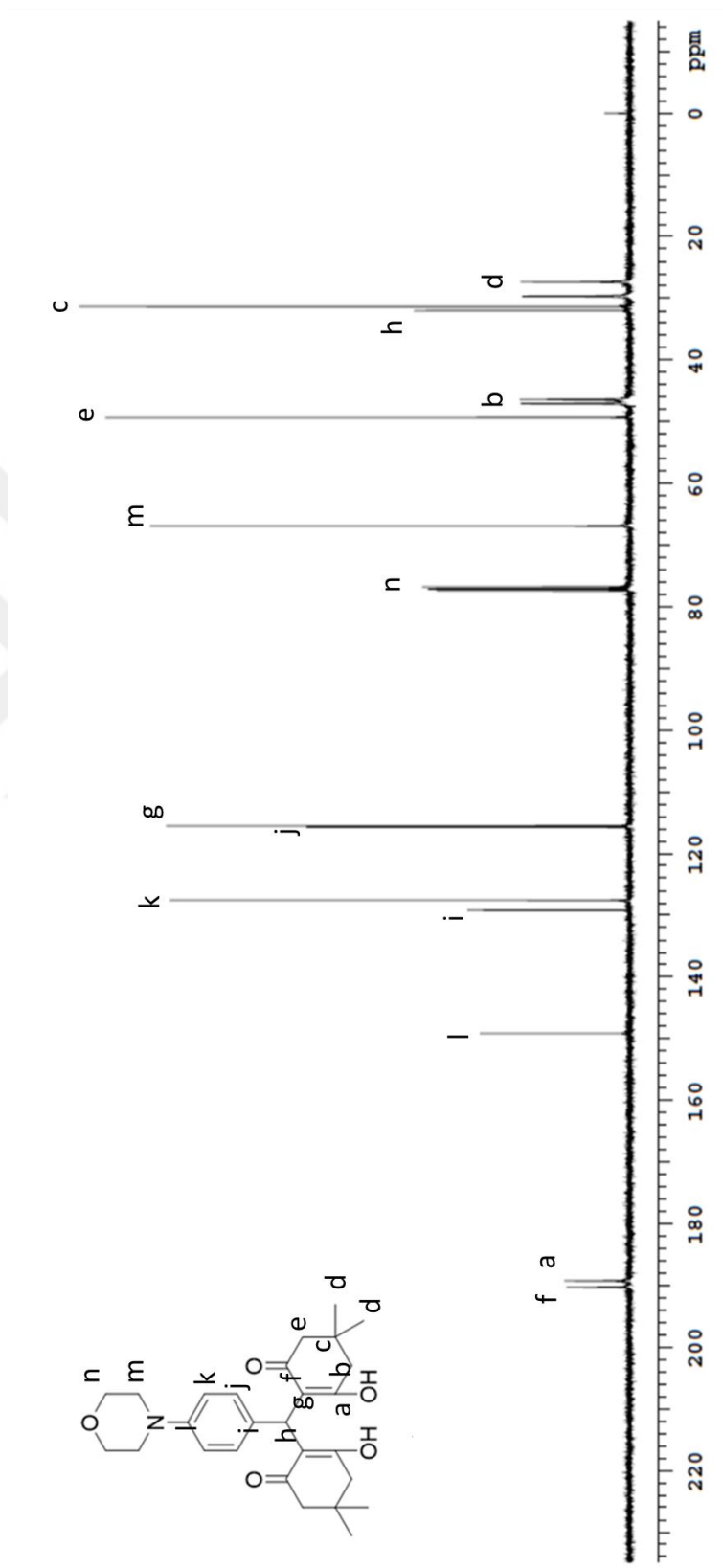
EK 19 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (51)



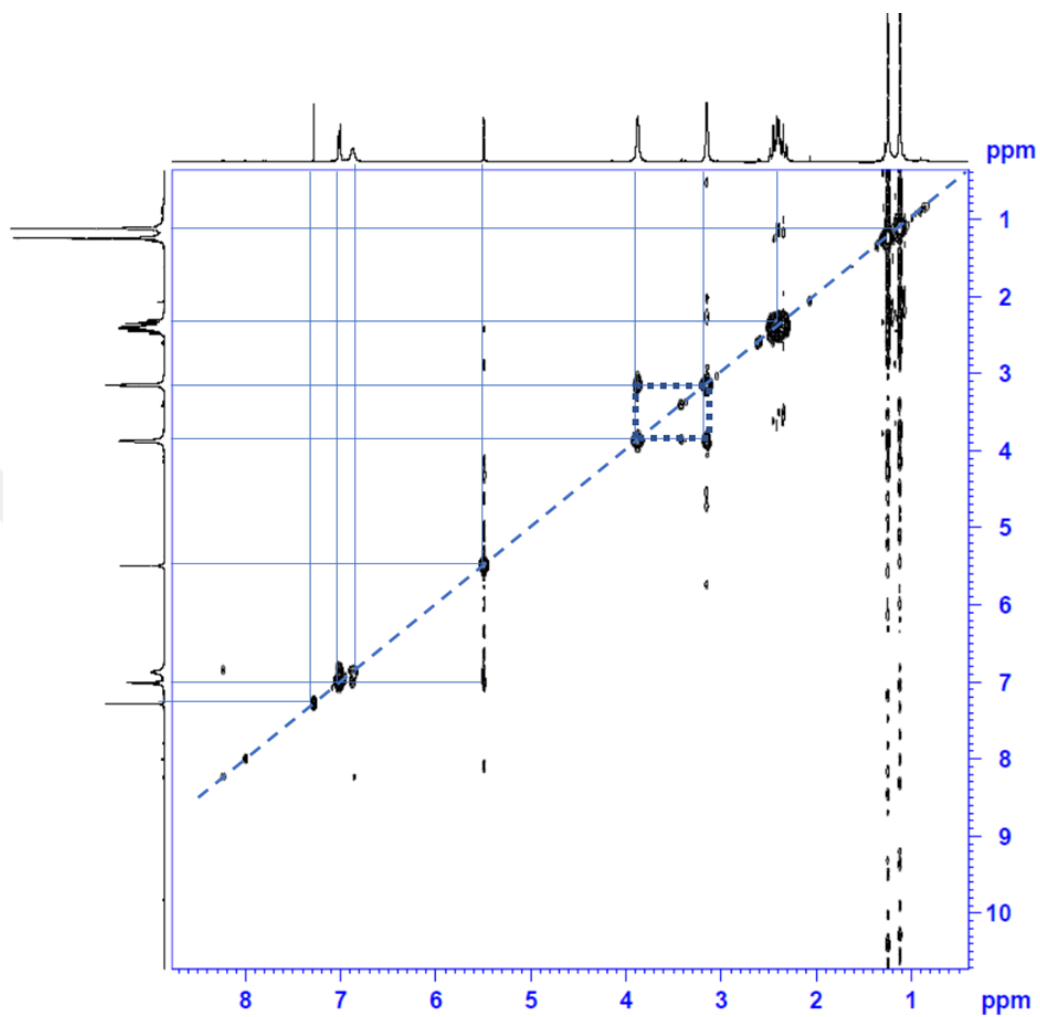
EK 20 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (51)



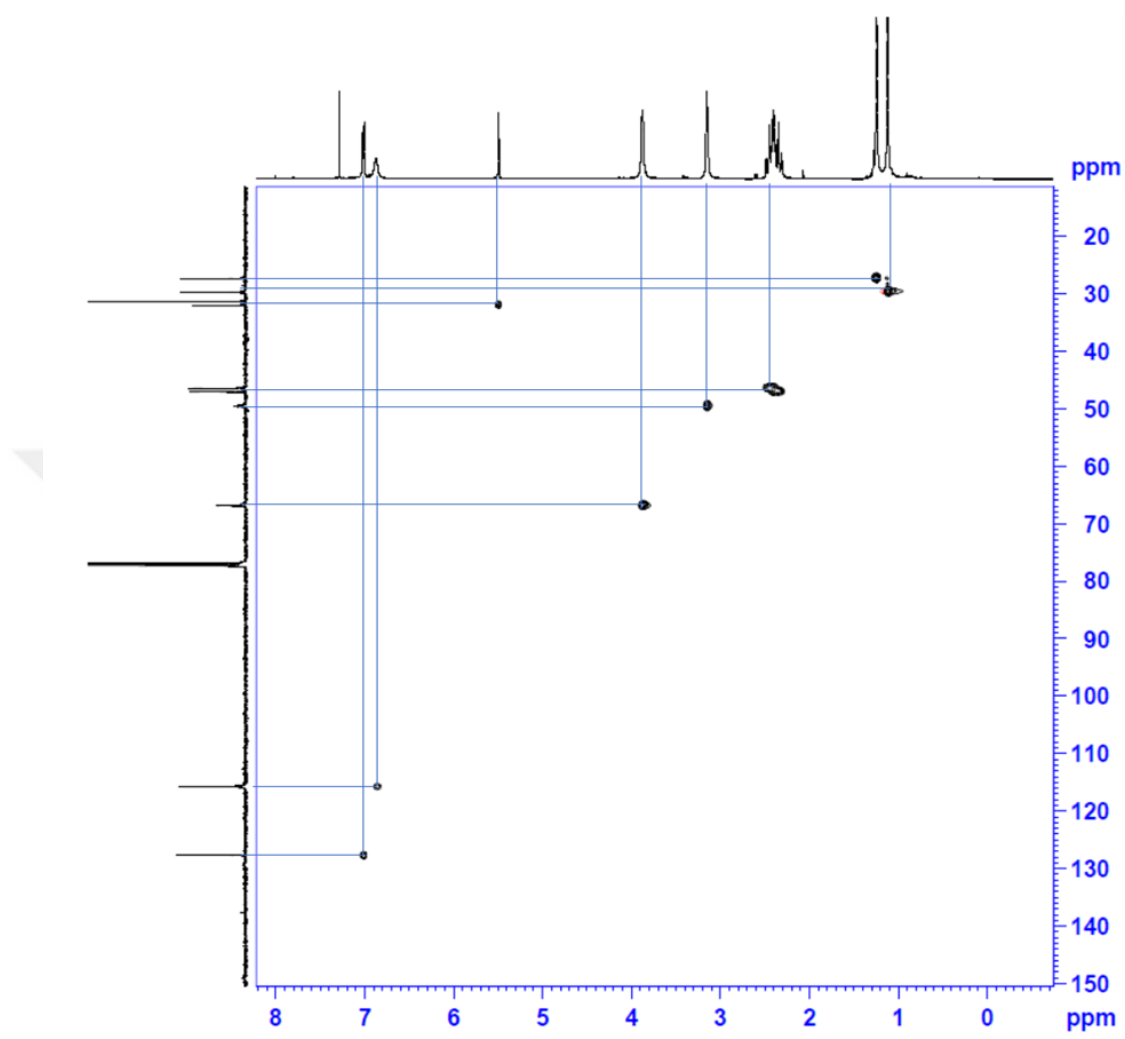
EK 21 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) ^{13}C NMR Spektrumu (51)



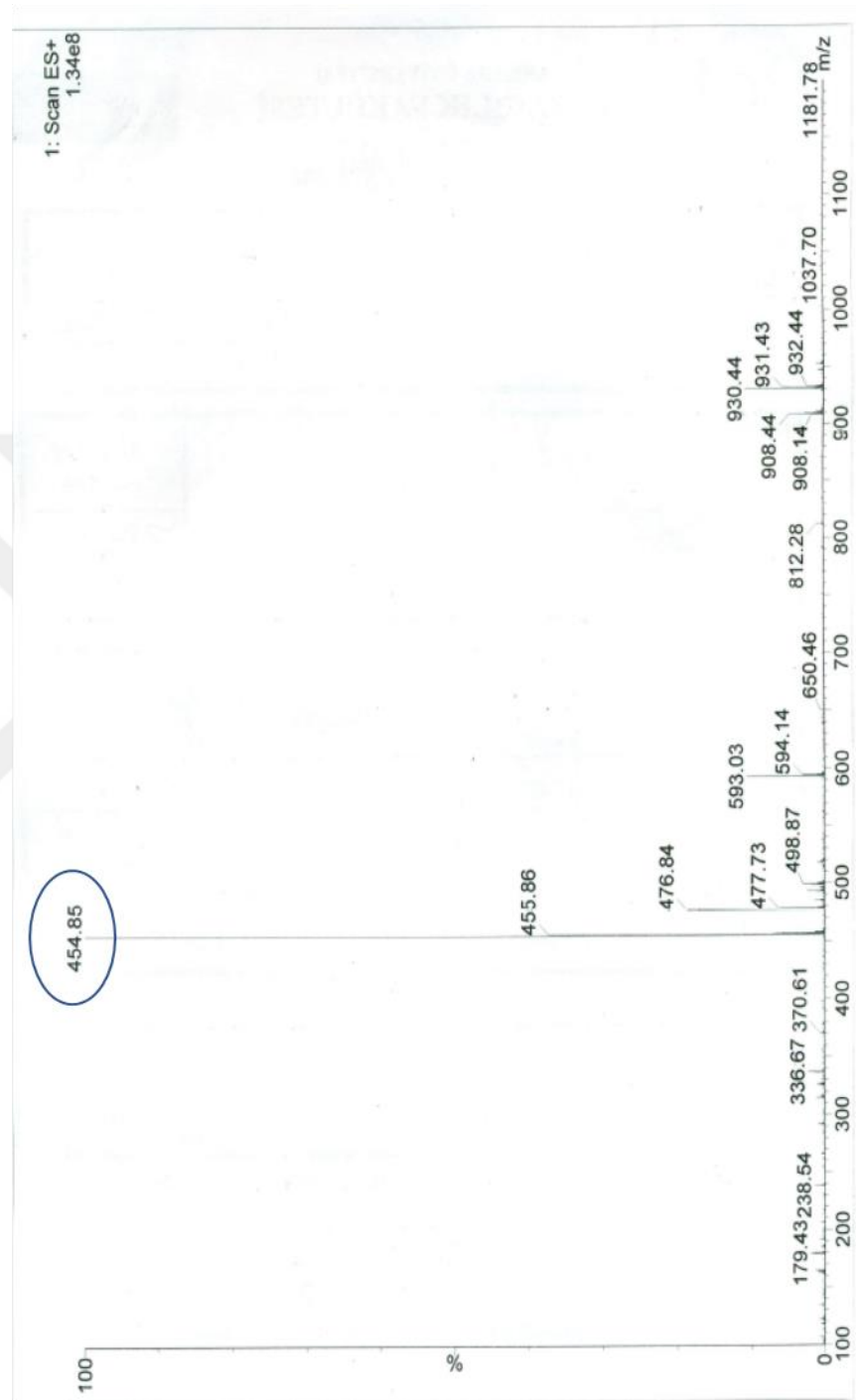
EK 22 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) COSY Spektrumu (51)



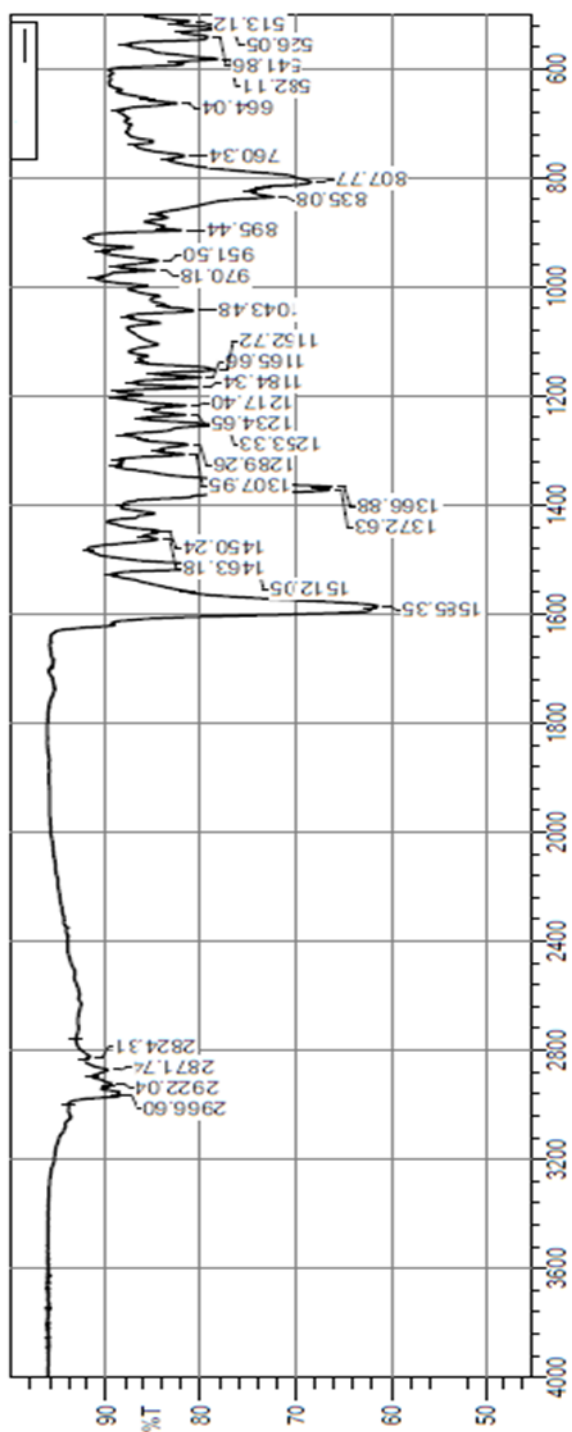
EK 23 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on) HSQC Spektrumu (51)



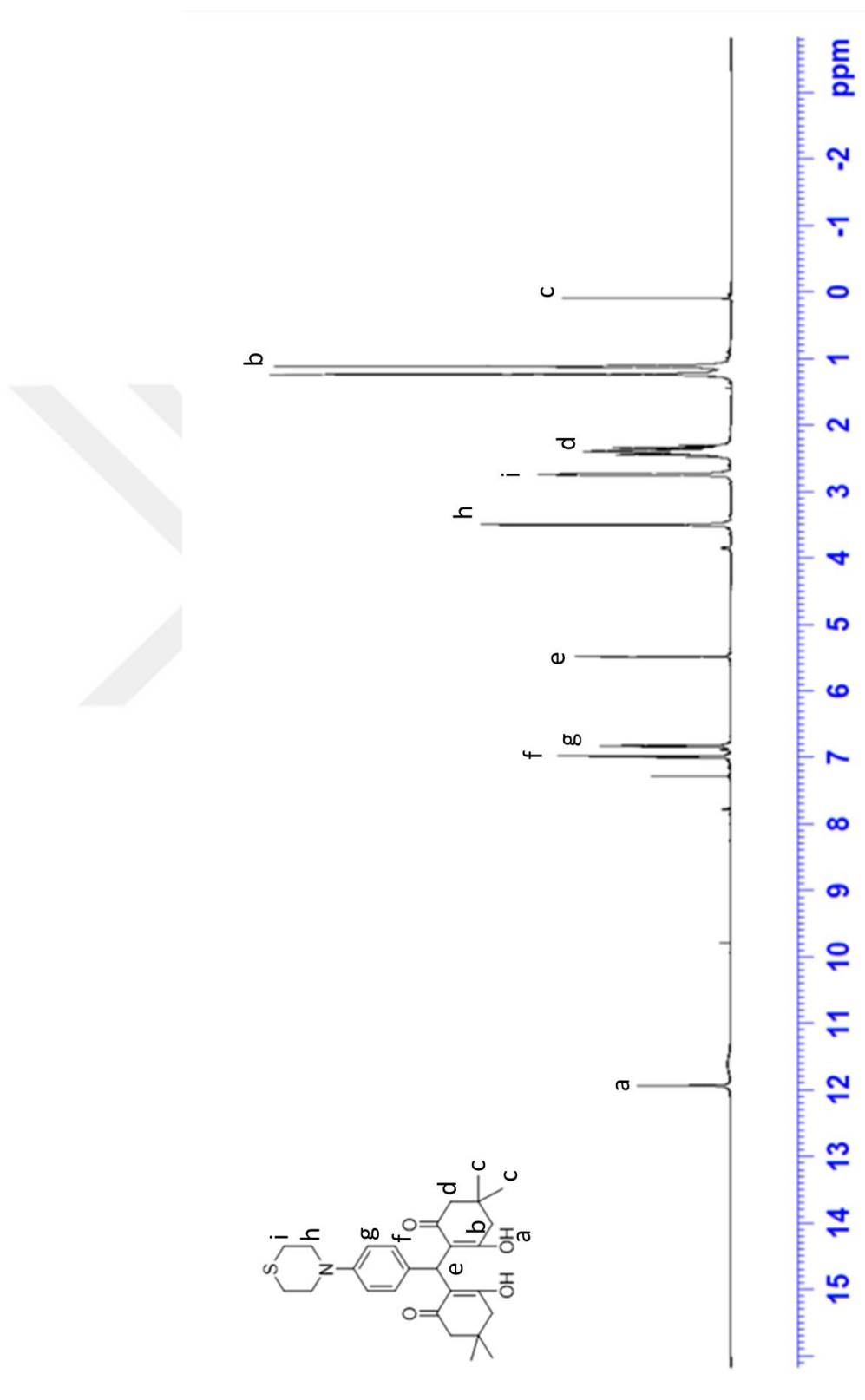
EK 24 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsiklohekz-2-en-1-on) K tle Spektrumu (51)



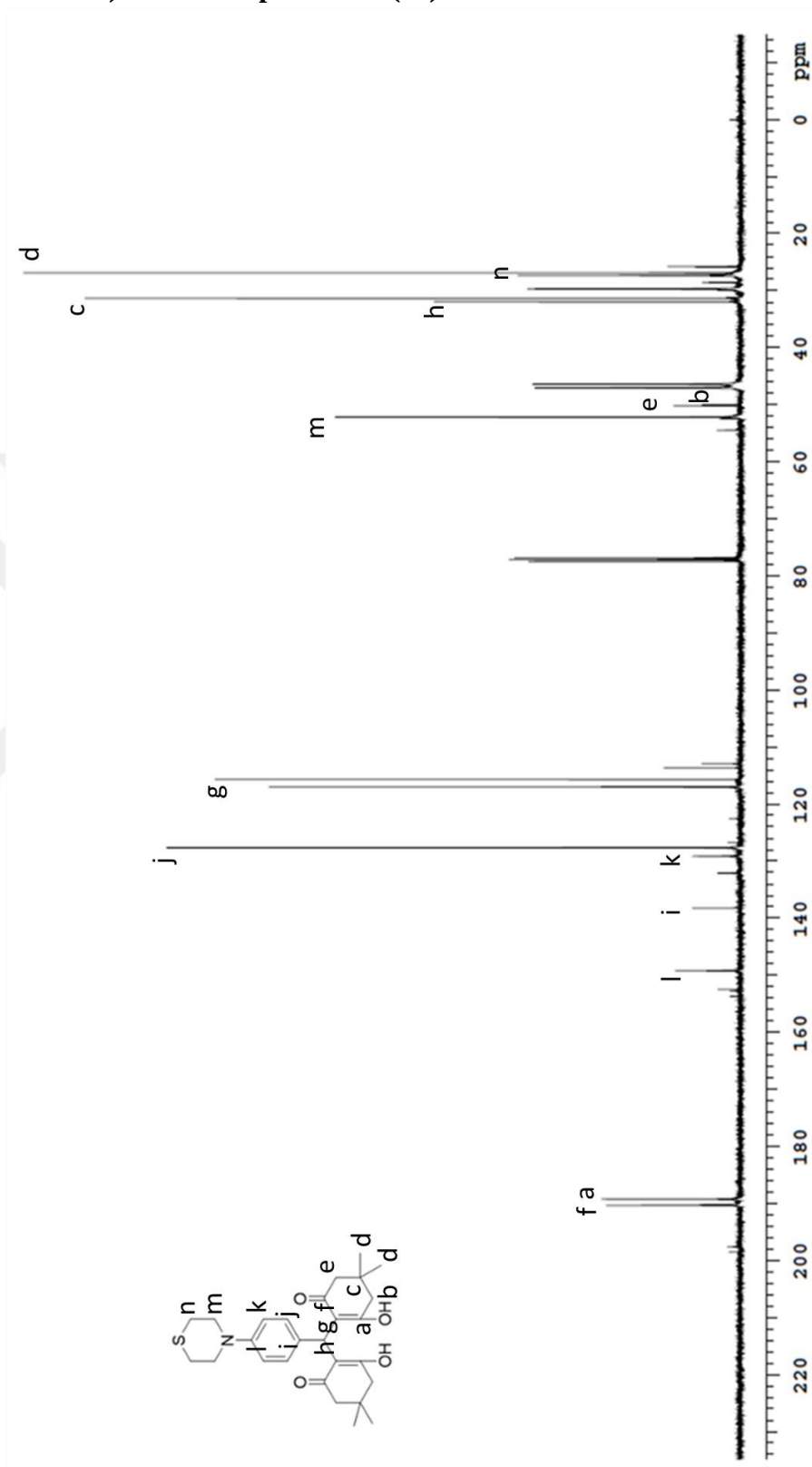
EK 25 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethilsikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (52)



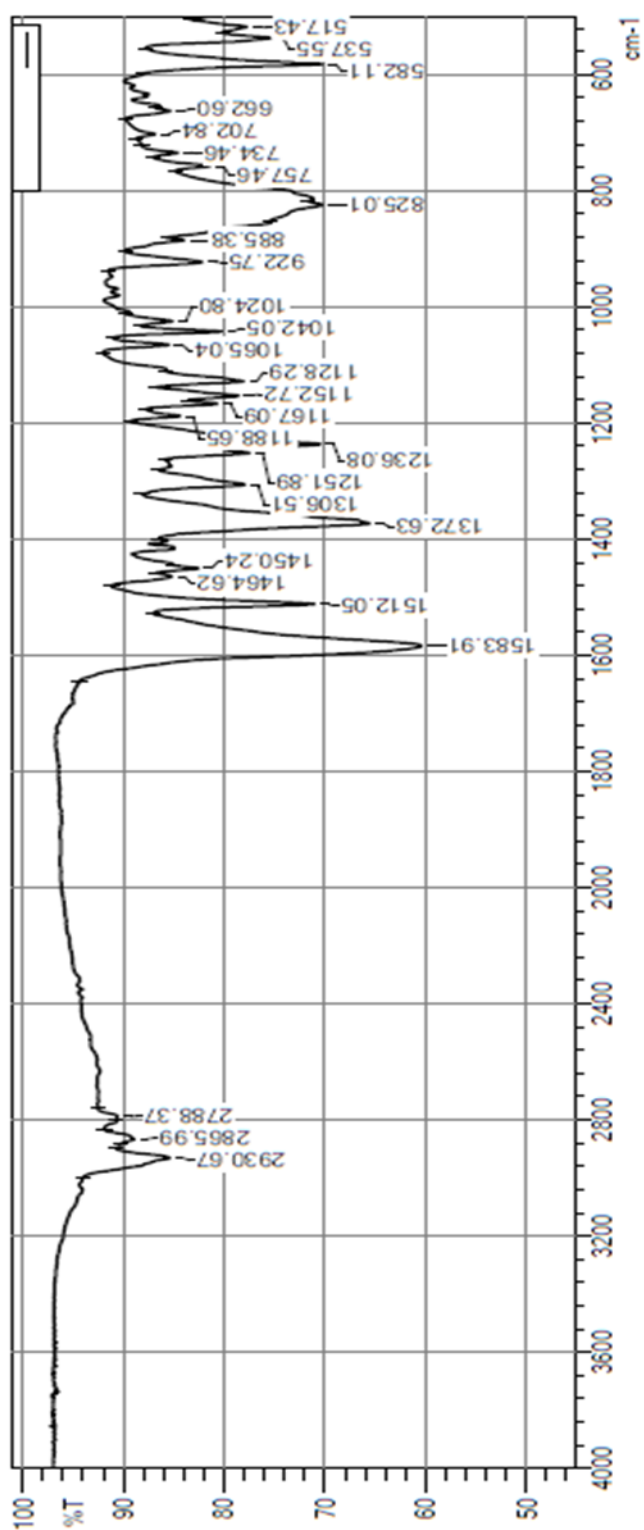
EK 26 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethilsikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (52)



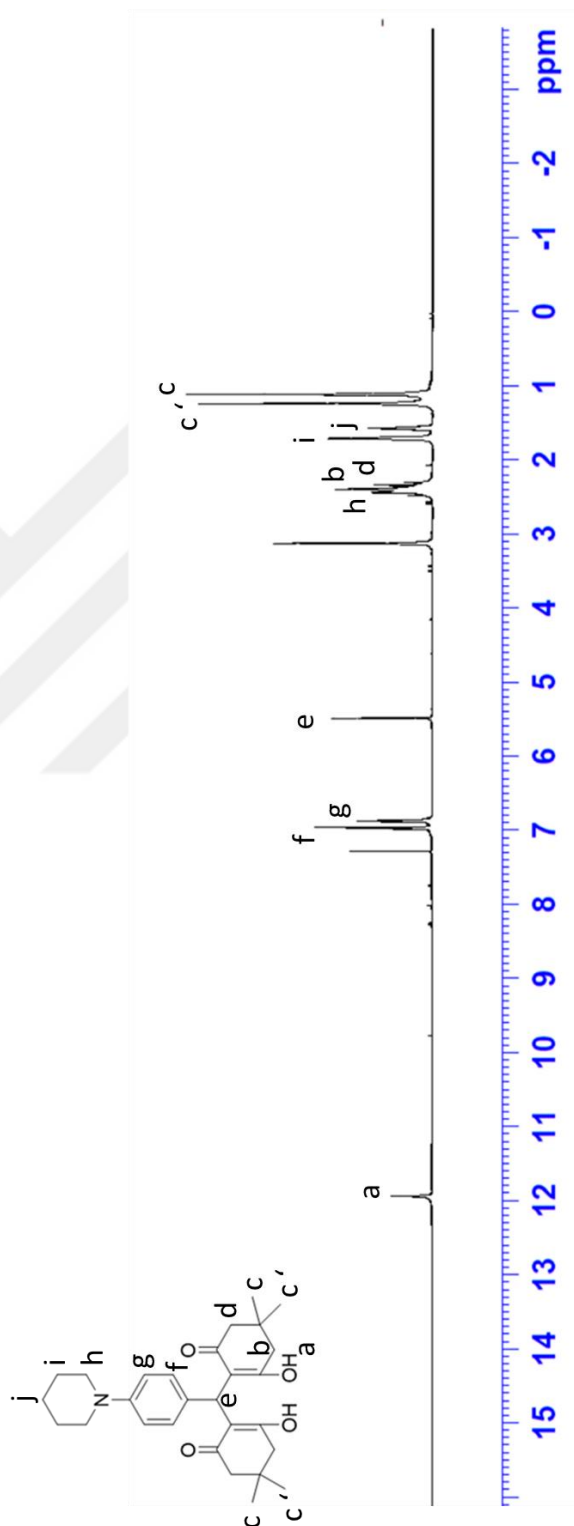
EK 27 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethilsikloheks-2-en-1-on) ^{13}C NMR Spektrumu (52)



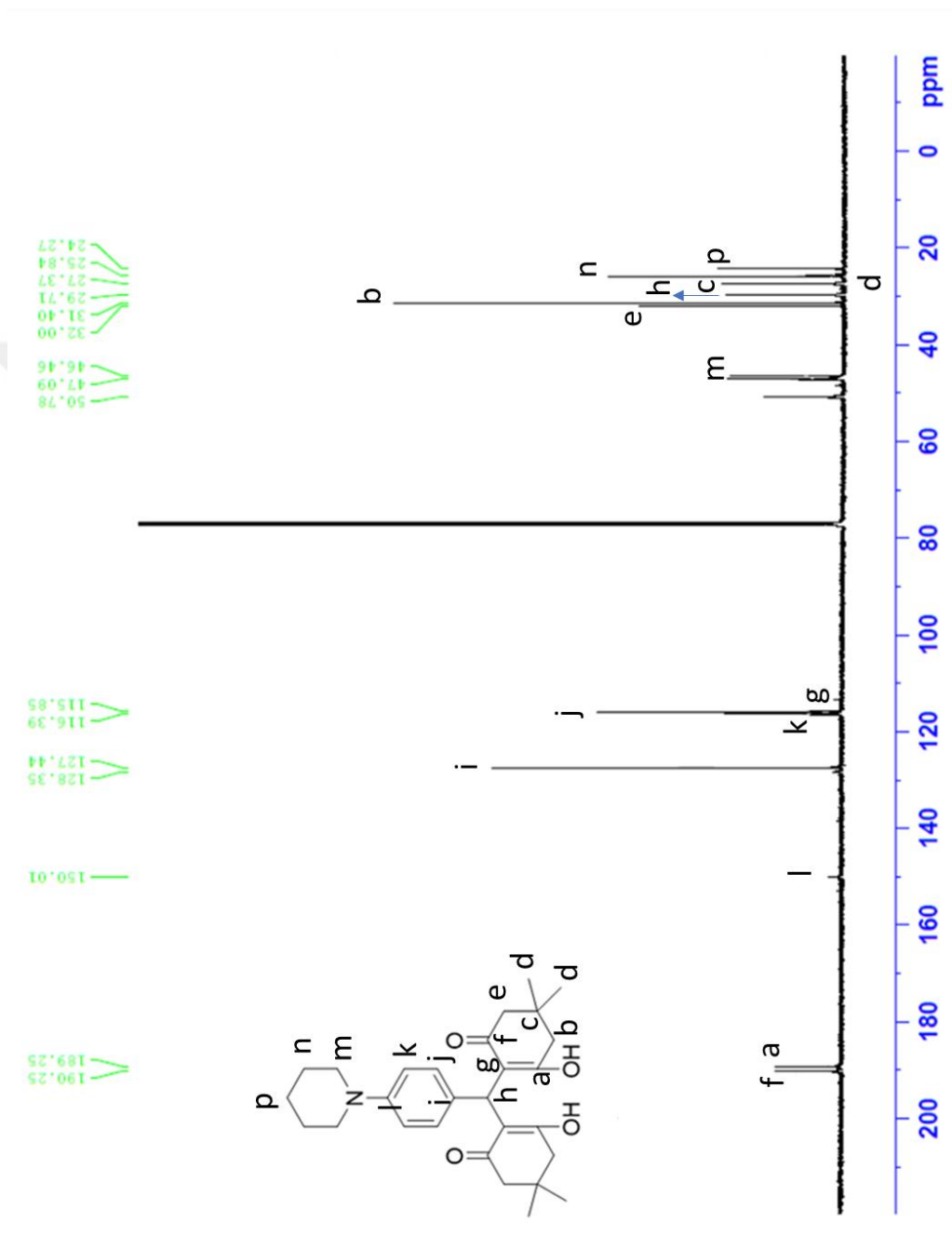
EK 28 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethilsikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (53)



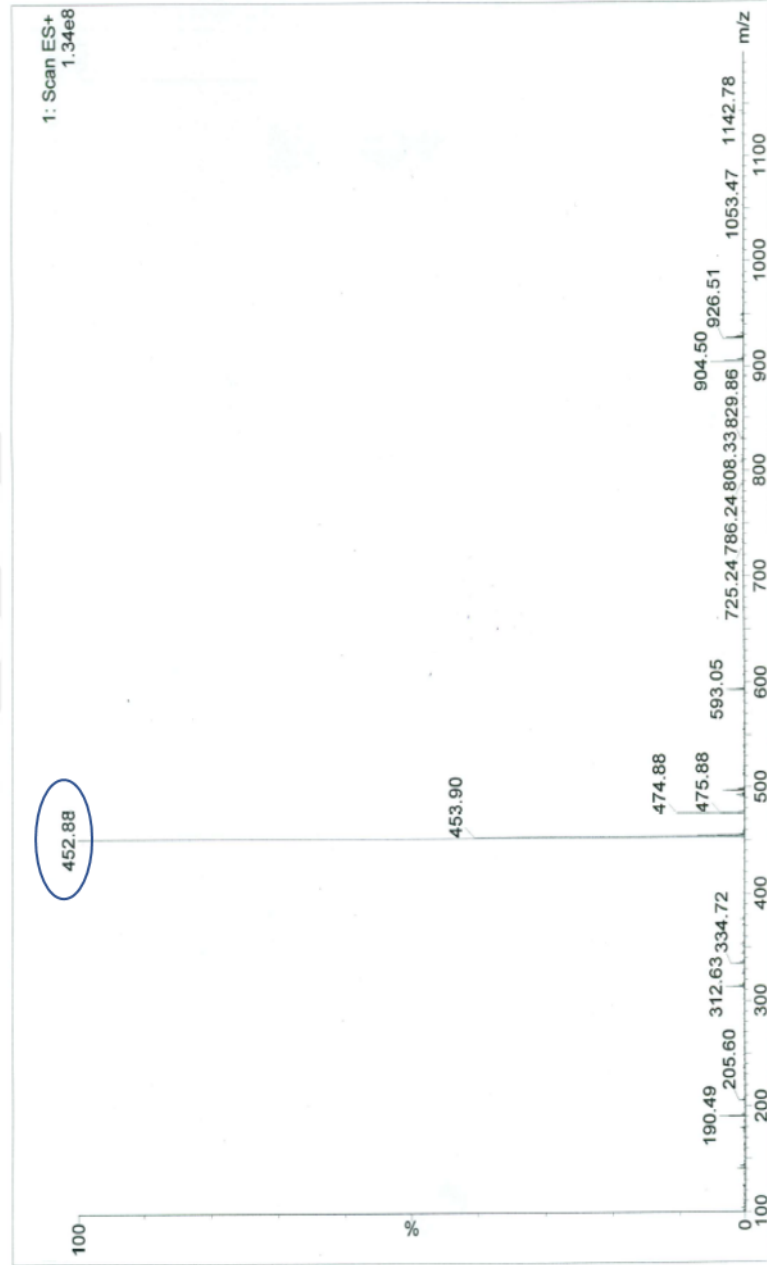
EK 29 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (53)



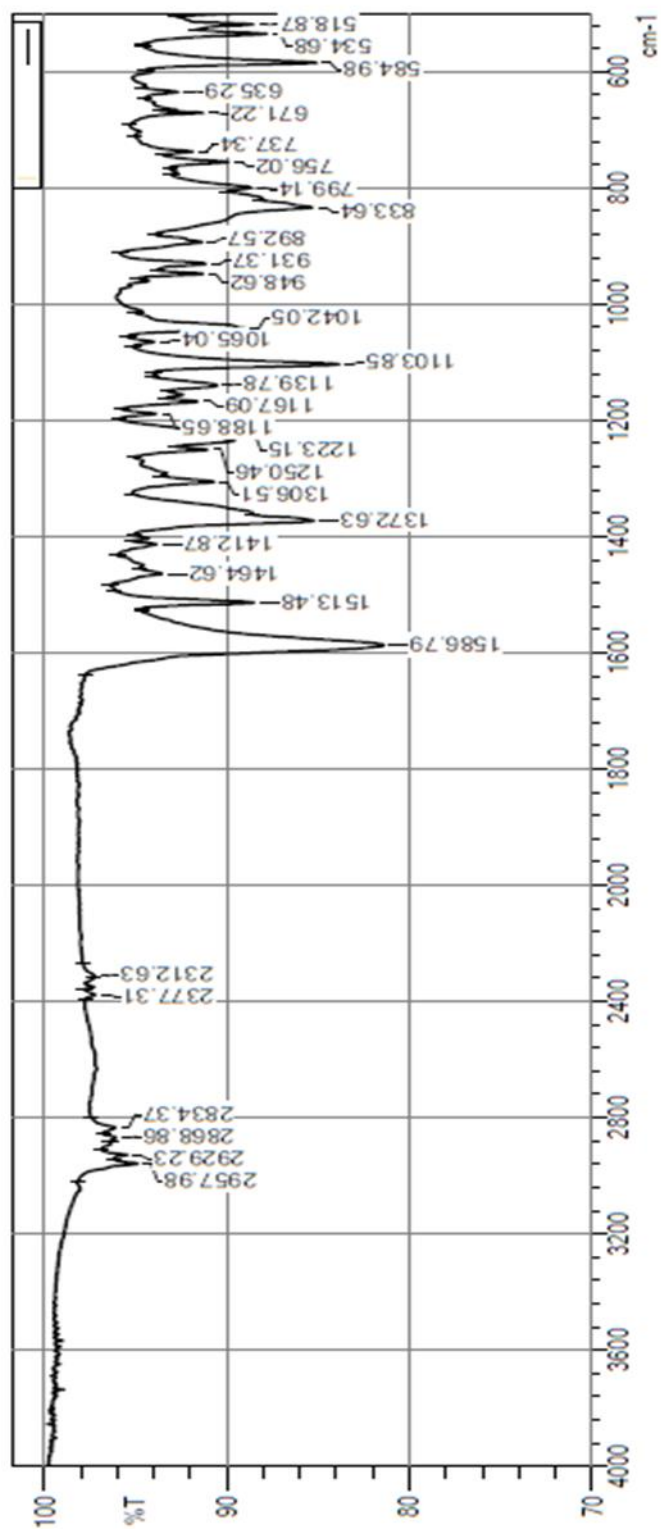
EK 30 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) ^{13}C NMR Spektrumu (53)



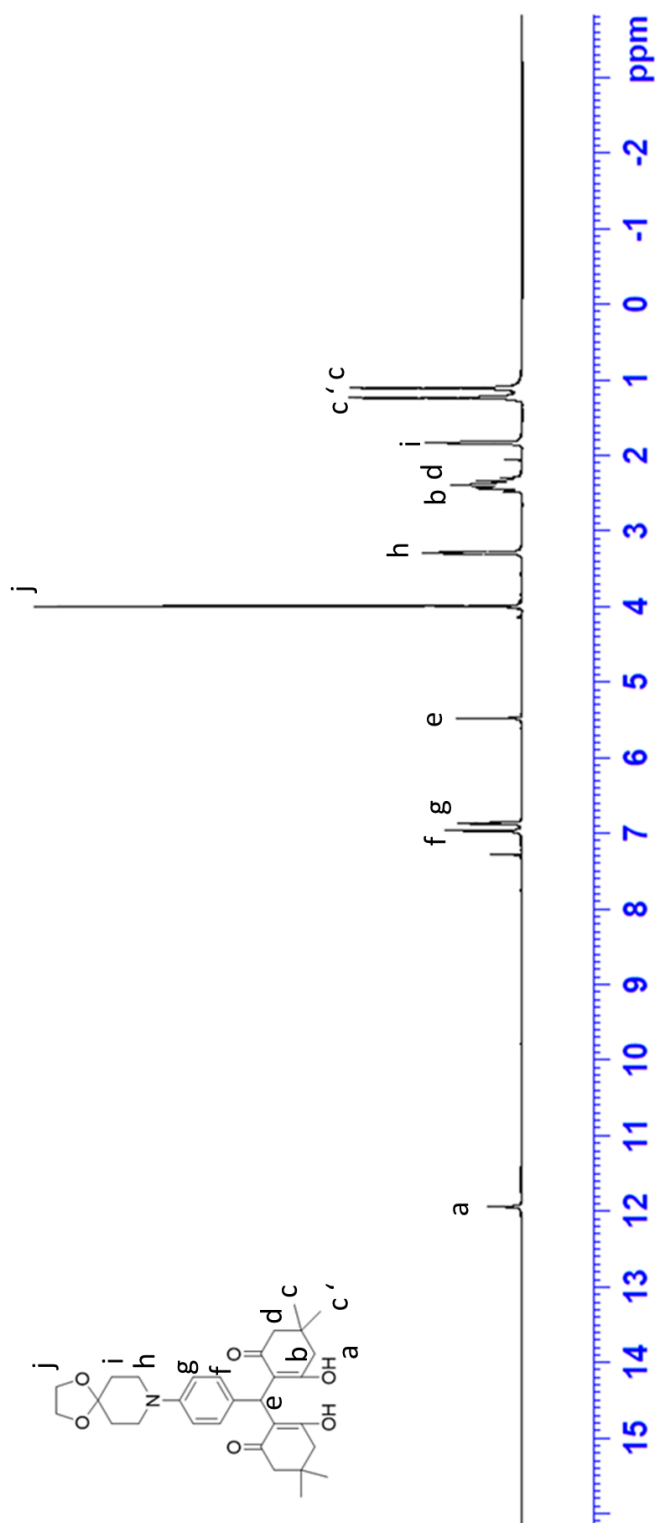
EK 31 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethilsikloheks-2-en-1-on) K tle Spektrumu (53)



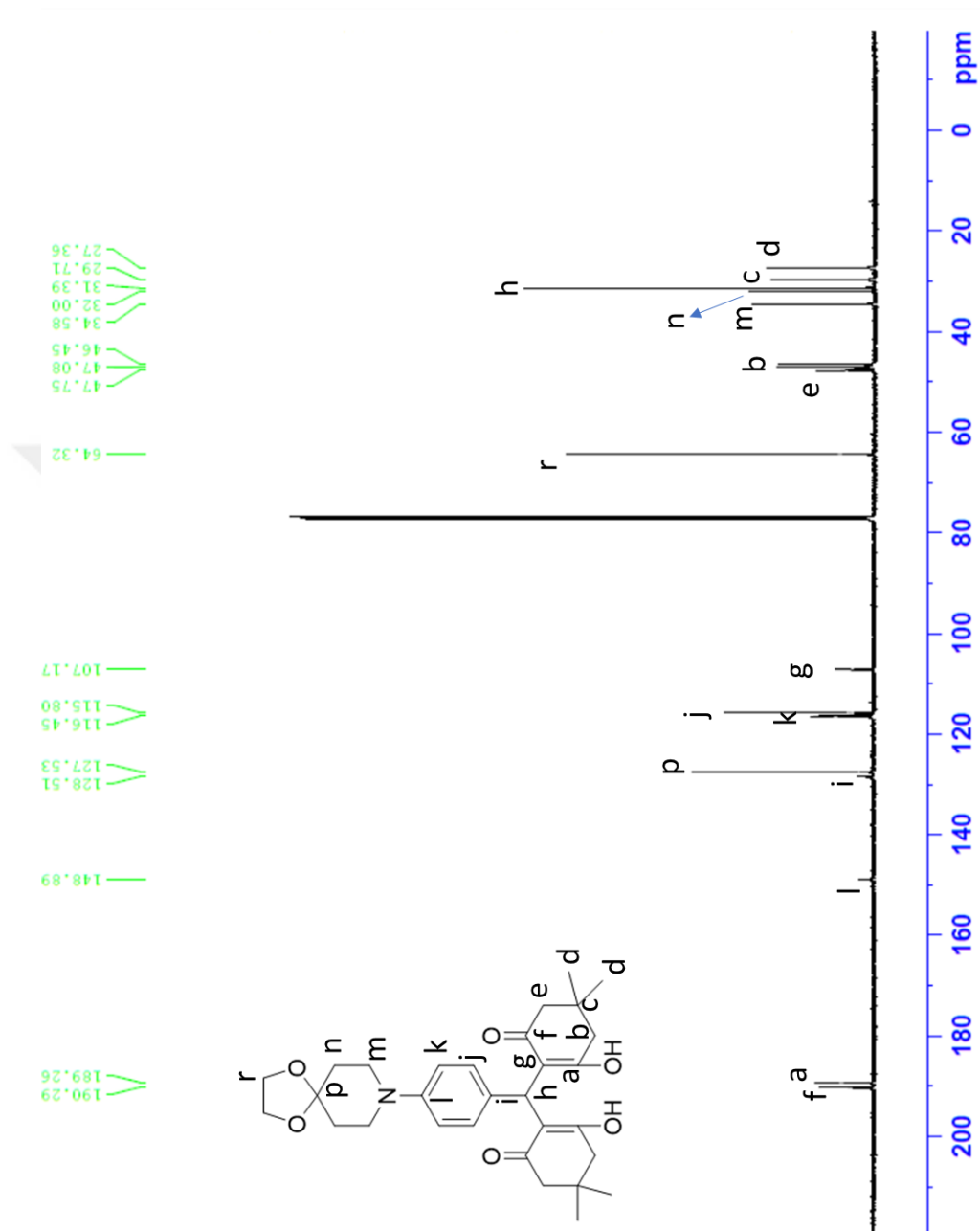
EK 32 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (54)



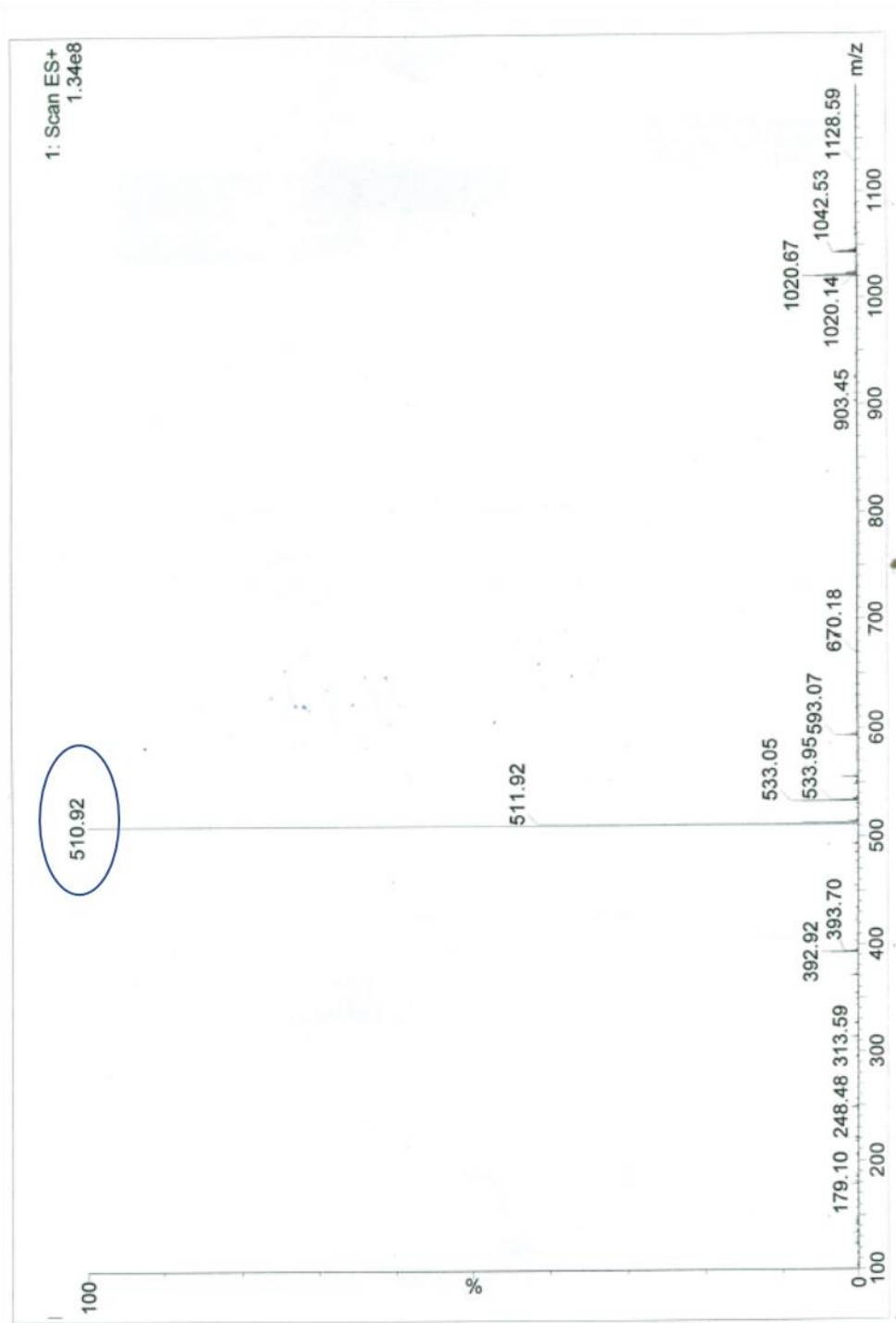
EK 33 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (54)



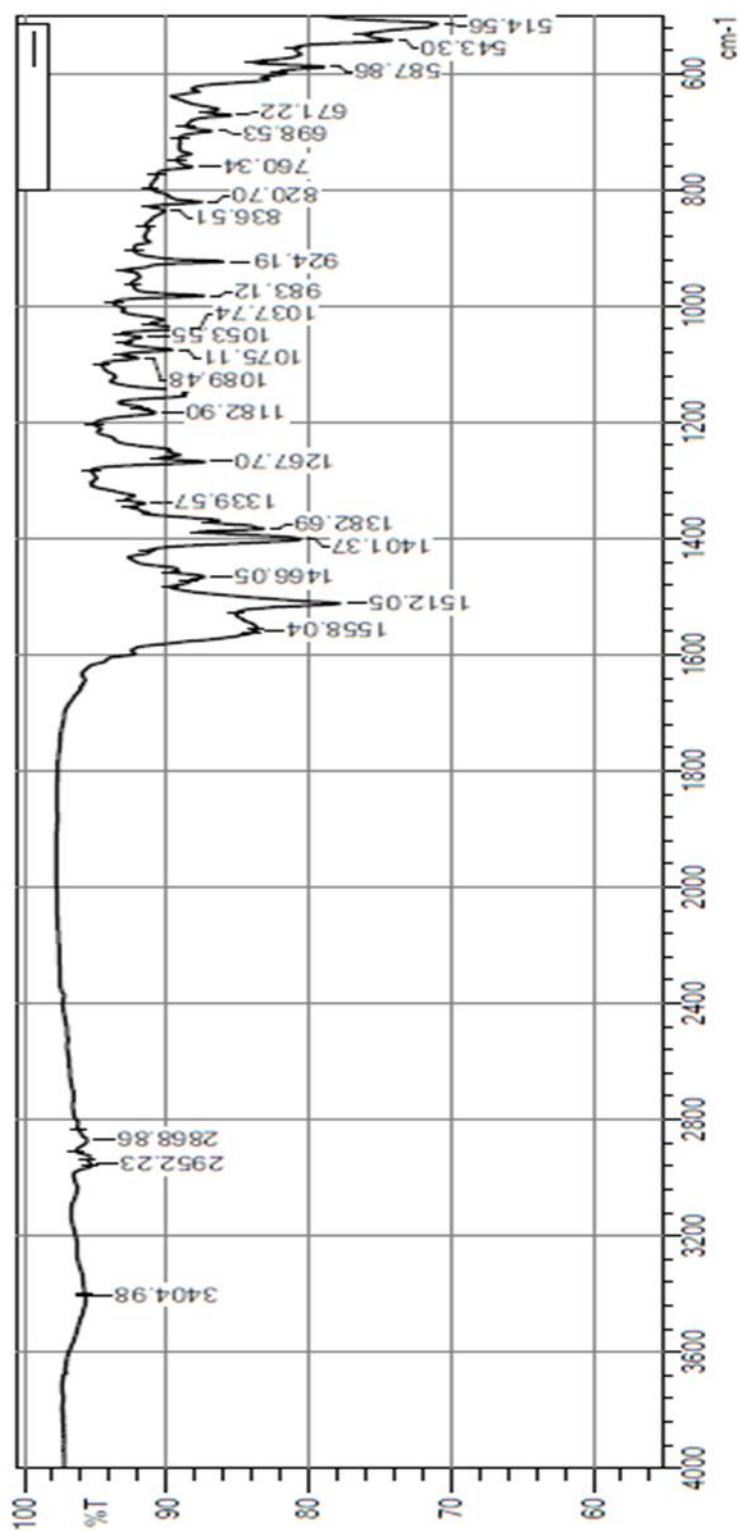
EK 34 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) ^{13}C NMR Spektrumu (54)



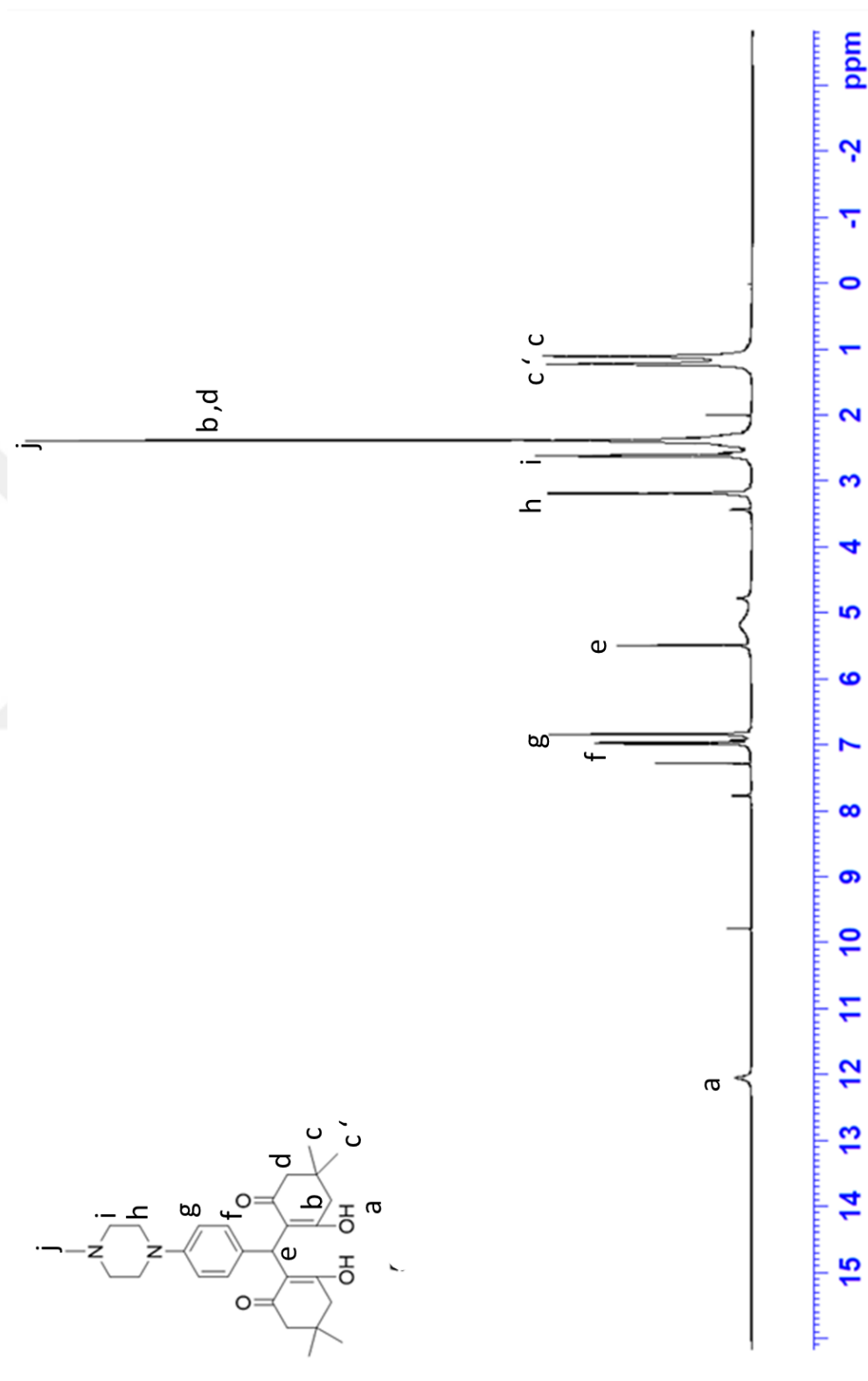
EK 35 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethilsikloheks-2-en-1-on) Kütle Spektrumu (54)



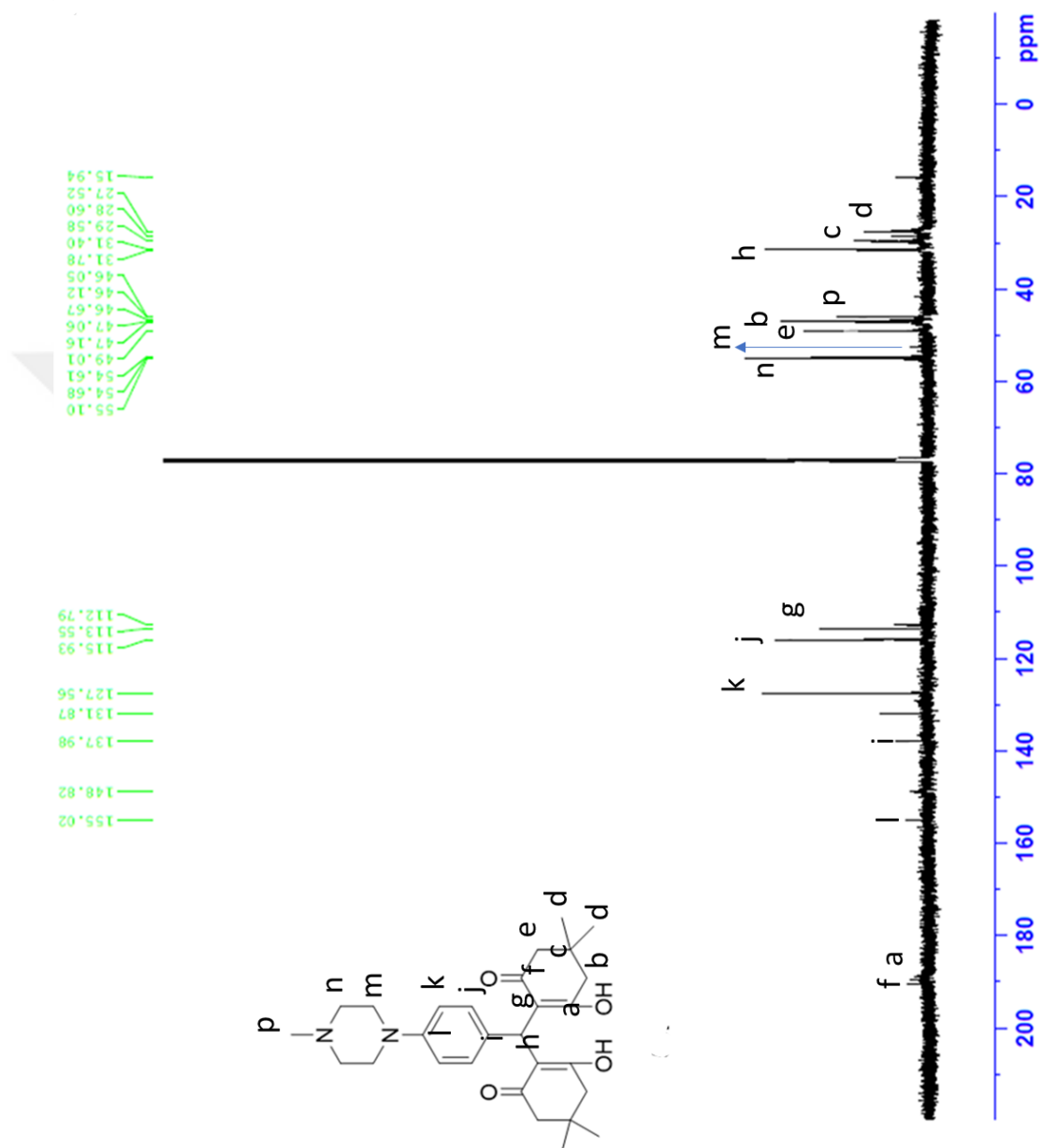
EK 36 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (55)



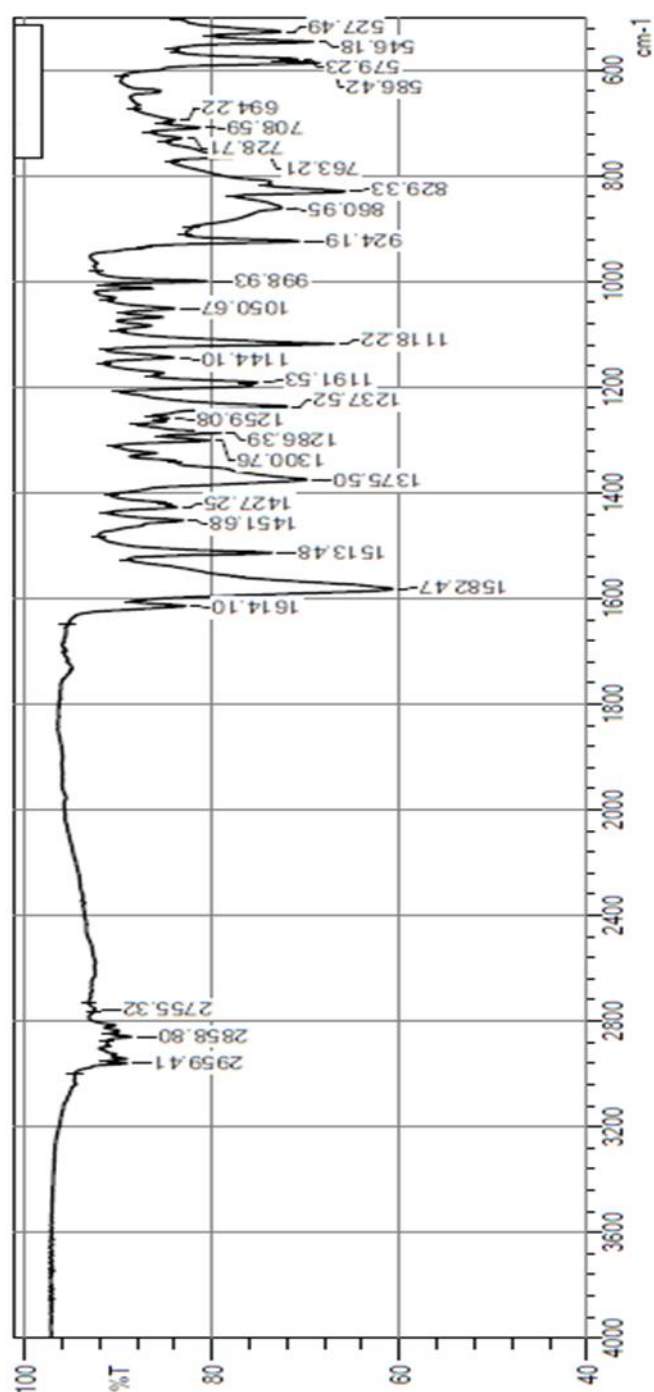
EK 37 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethylsikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (55)



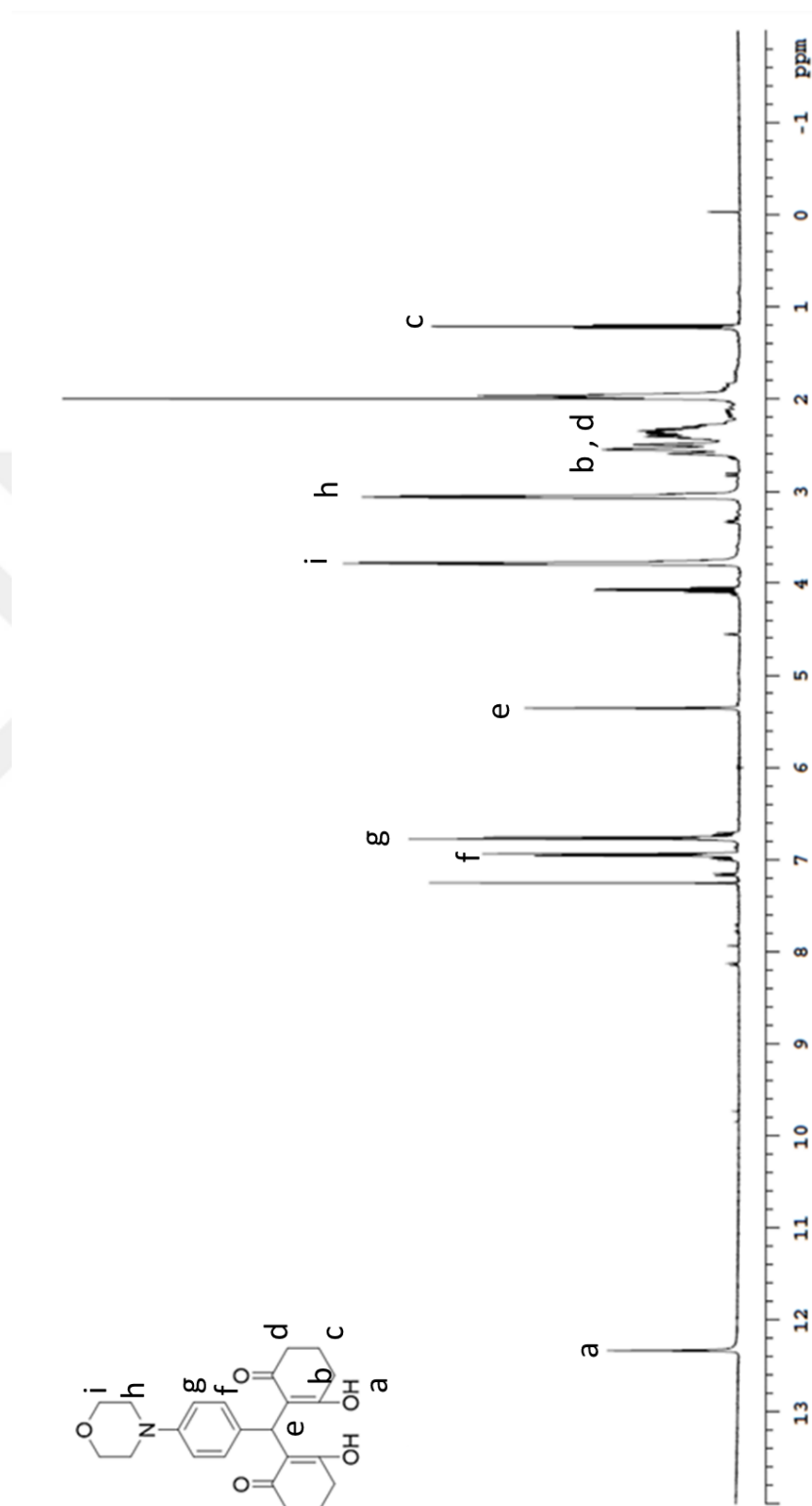
EK 38 2,2'-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimethilsikloheks-2-en-1-on) ¹³CNMR Spektrumu (55)



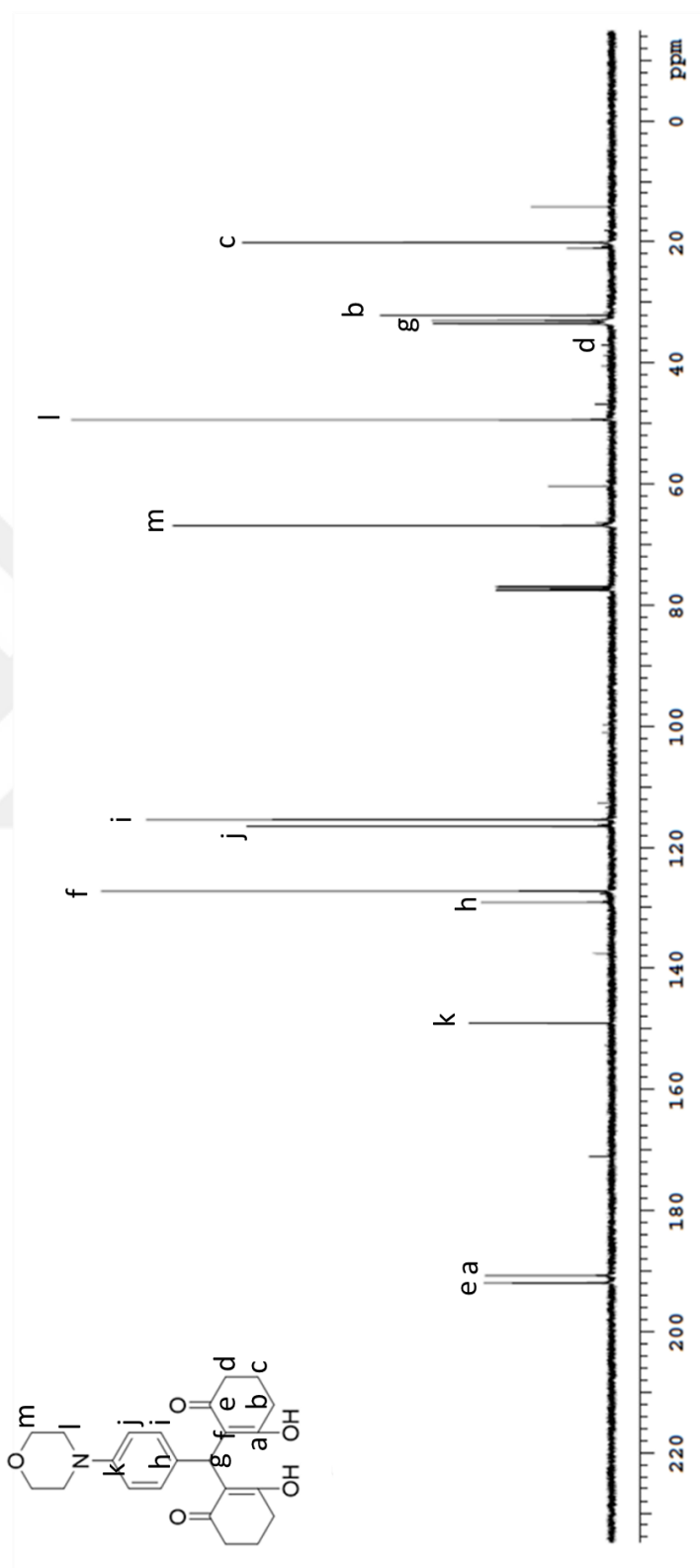
EK 39 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (57)



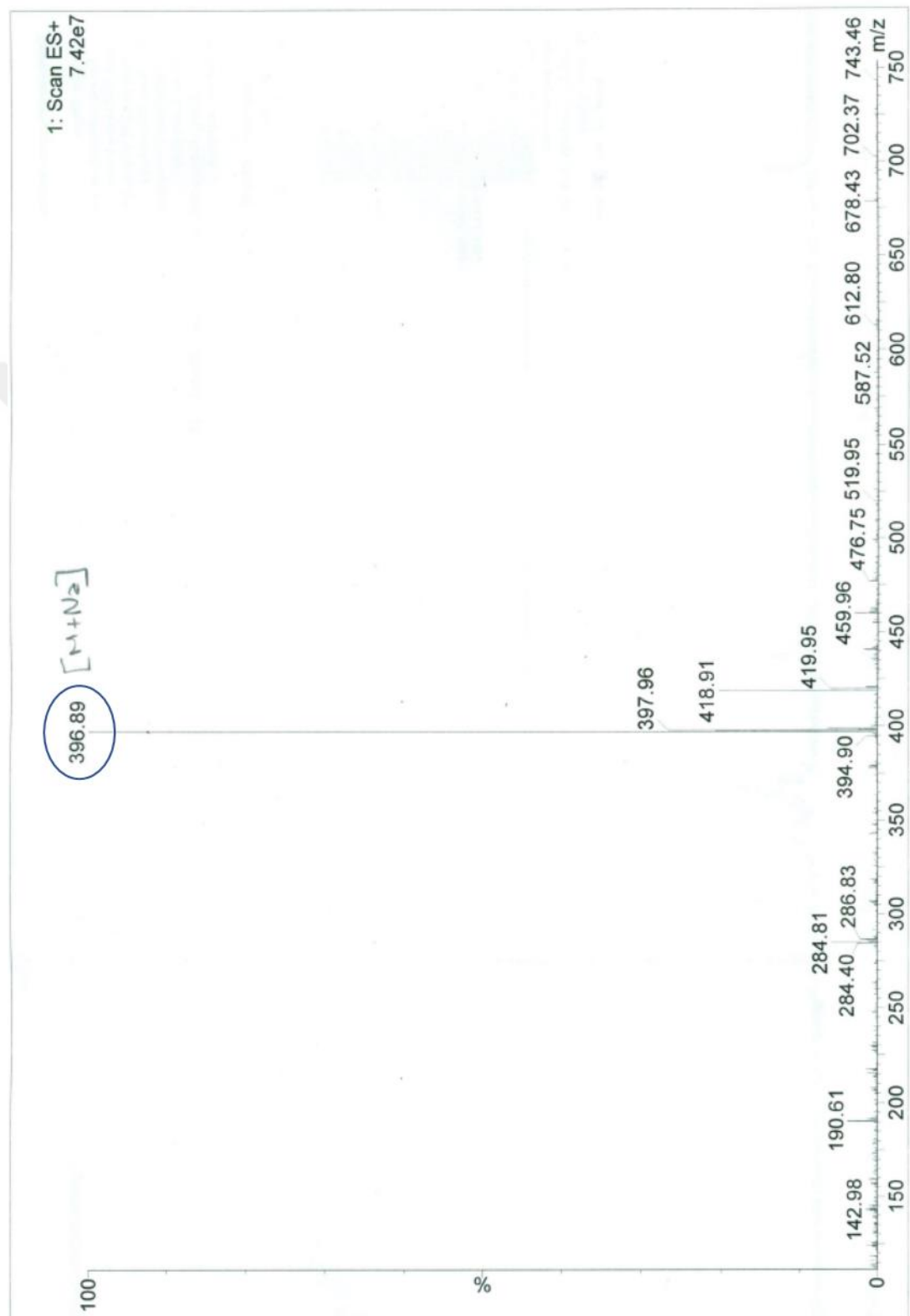
EK 40 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (57)



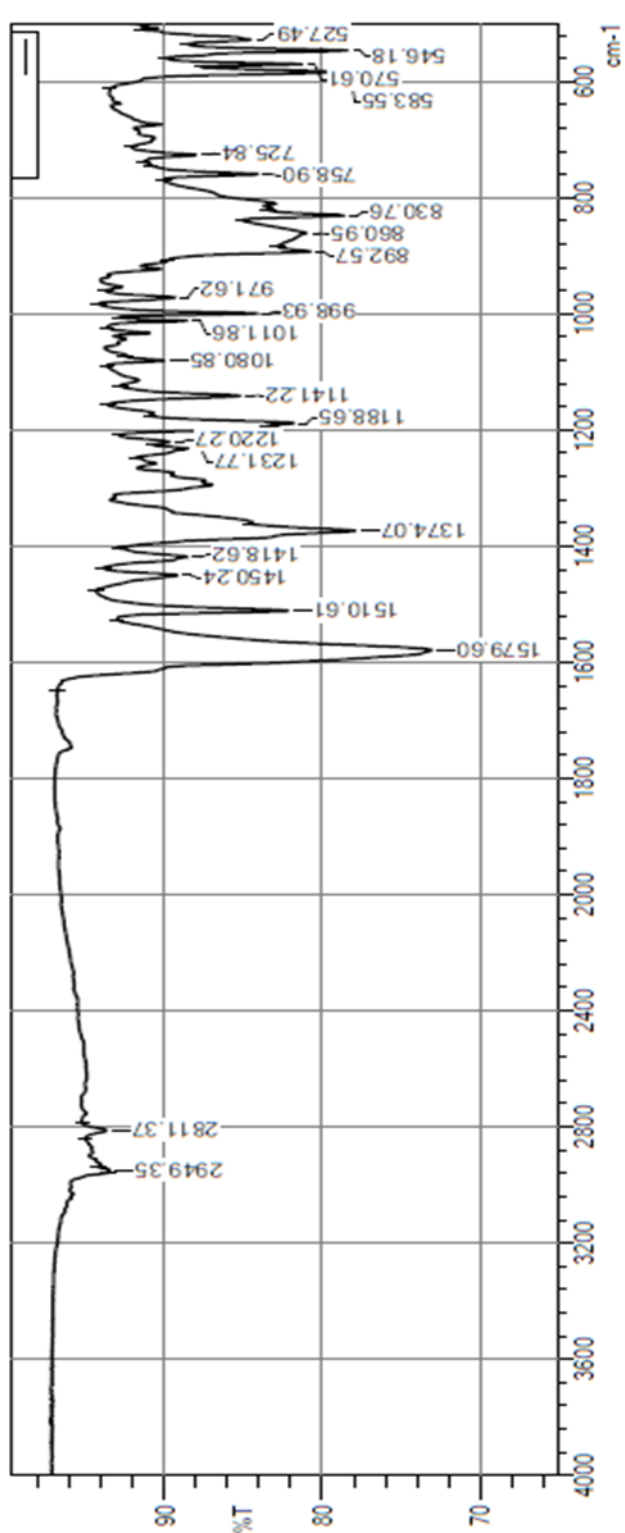
EK 41 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ^{13}C NMR Spektrumu (57)



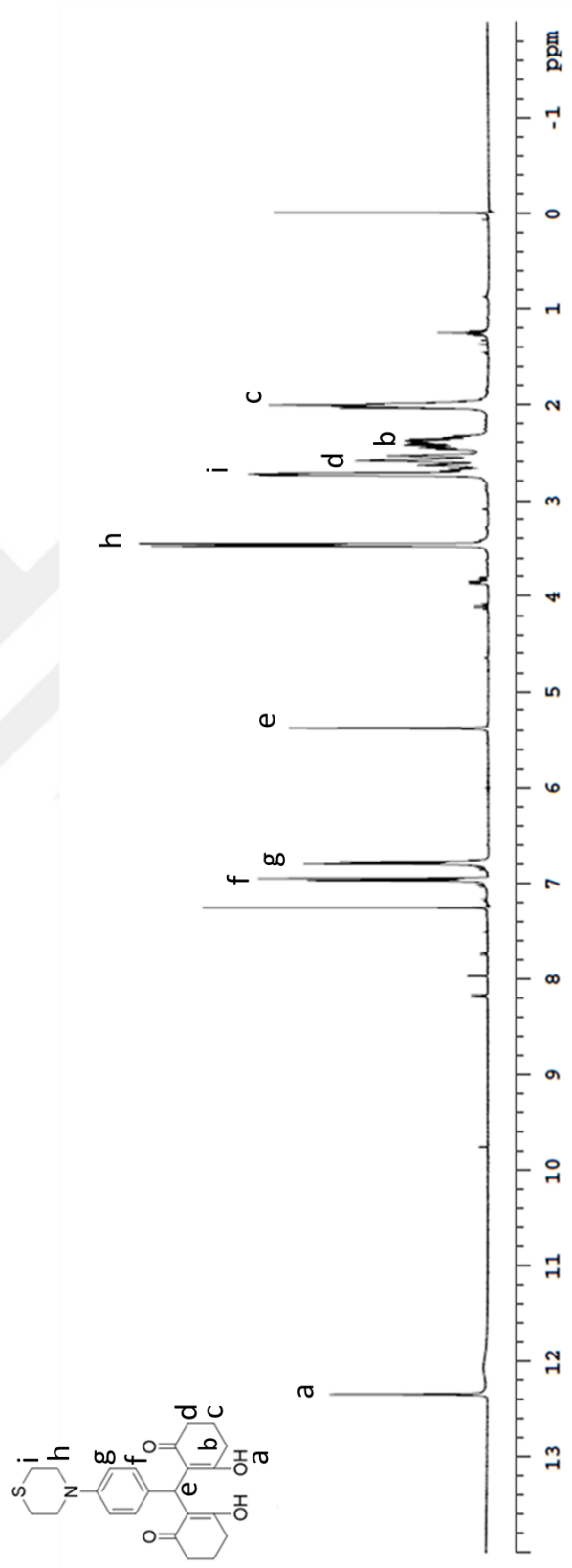
EK 42 2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) Kütle Spektrumu (57)



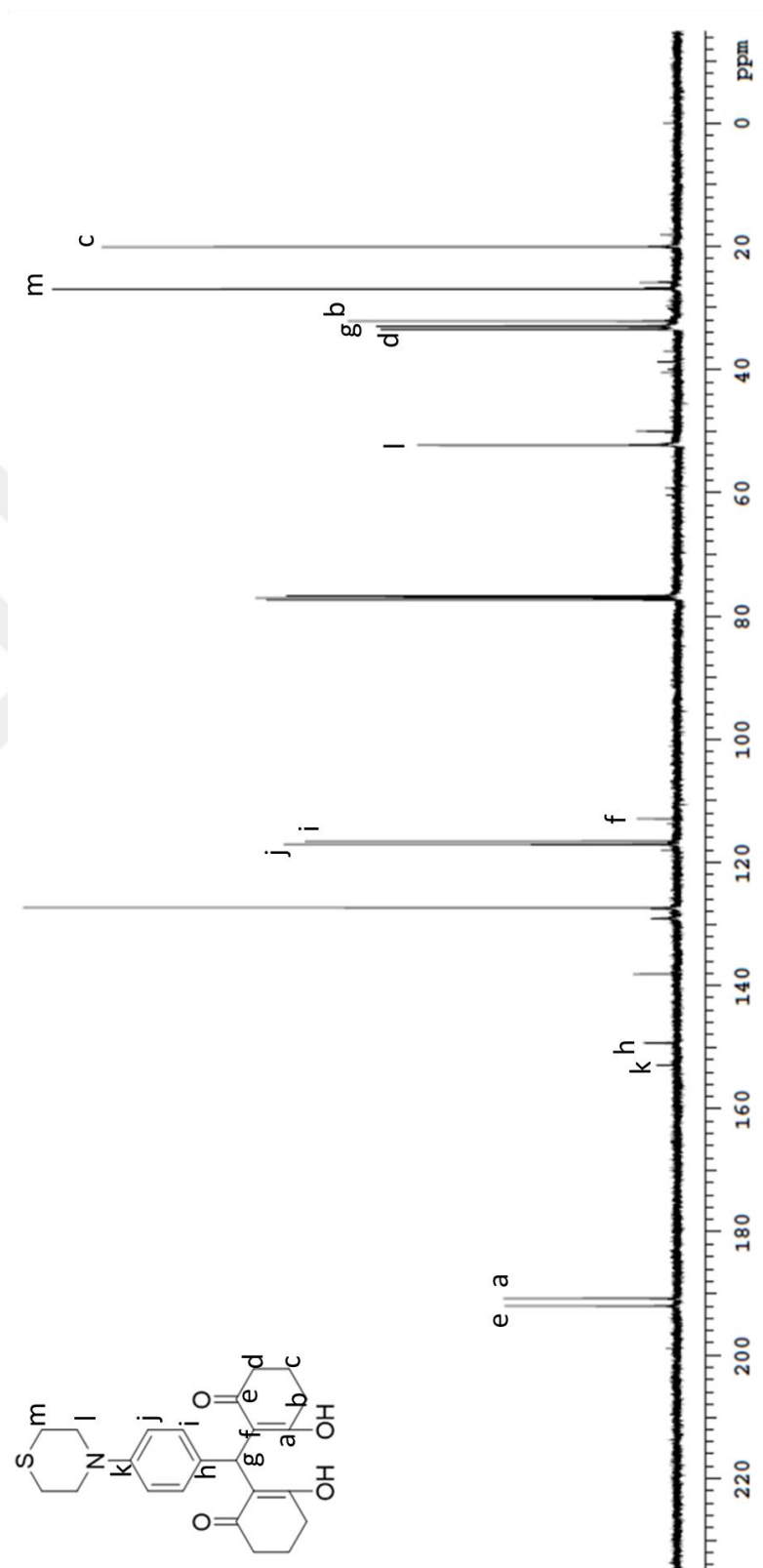
EK 43 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (58)



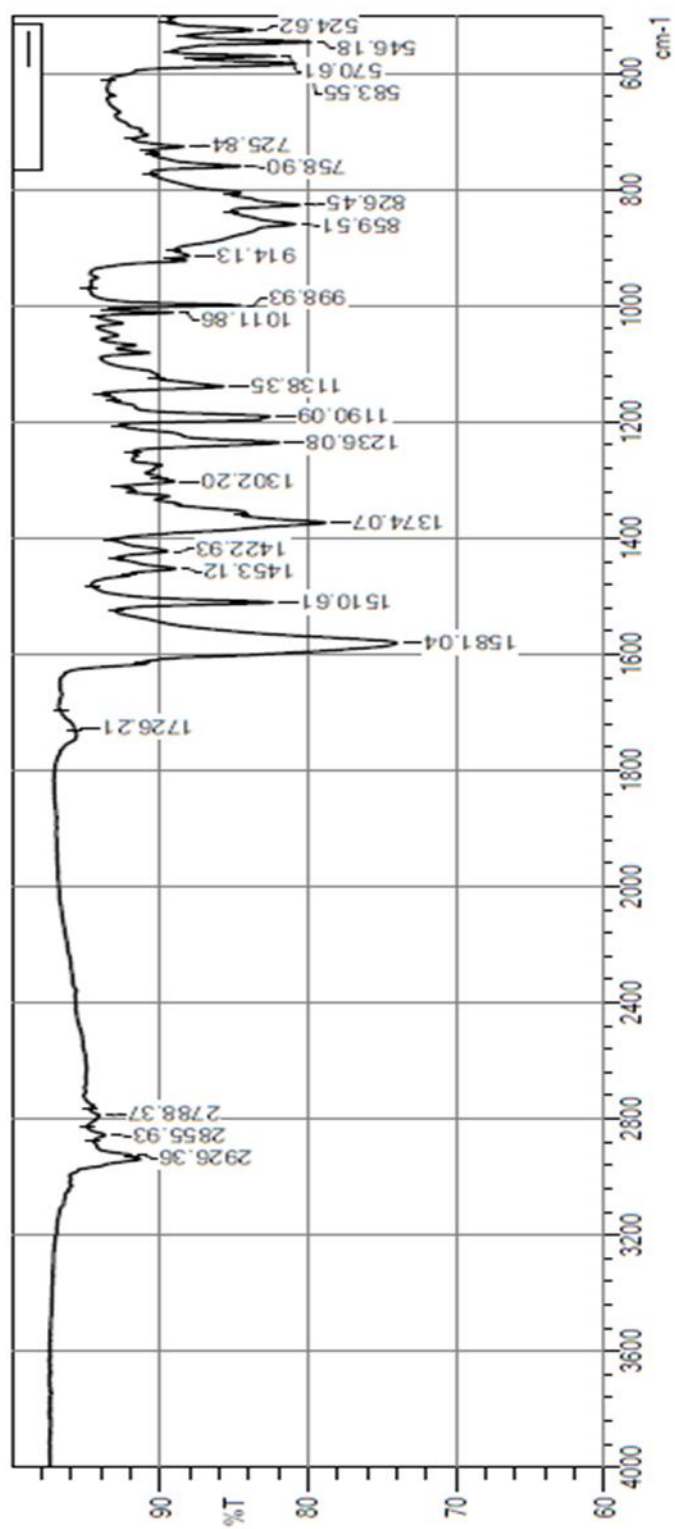
EK 44 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on)
¹HNMR Spektrumu (58)



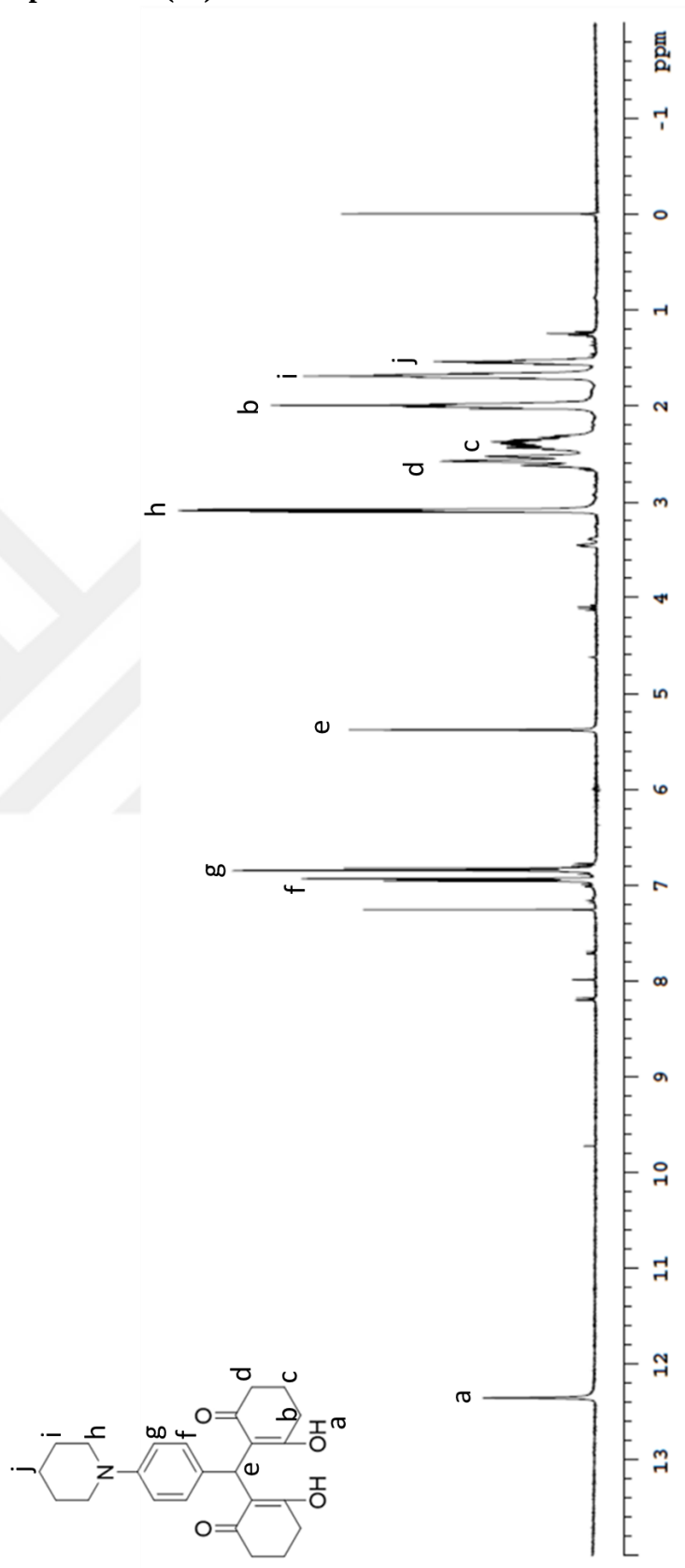
EK 45 2,2'-((4-tiyomorfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on)
¹³CNMR Spektrumu (58)



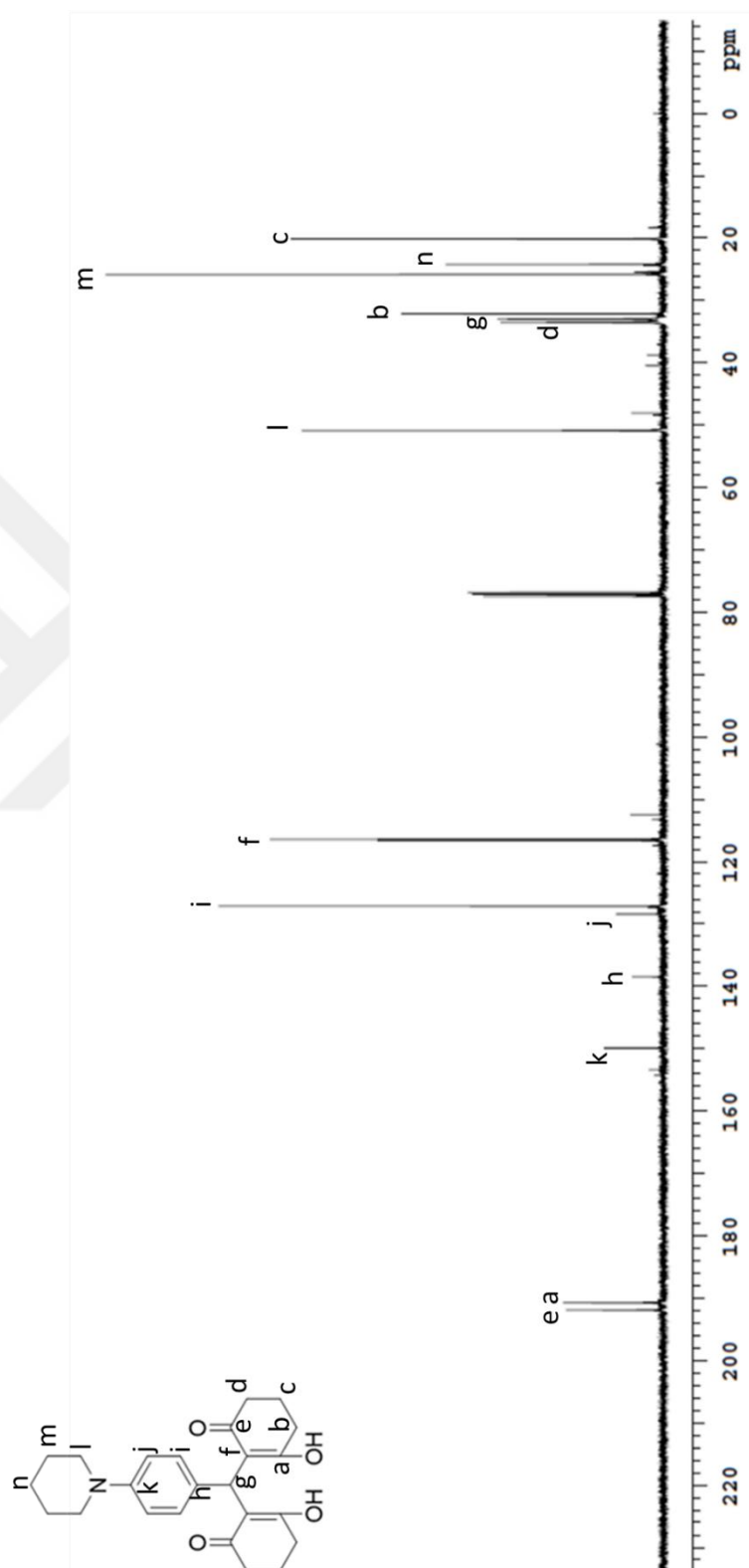
**EK 46 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on)
FTIR Spektrumu (59)**



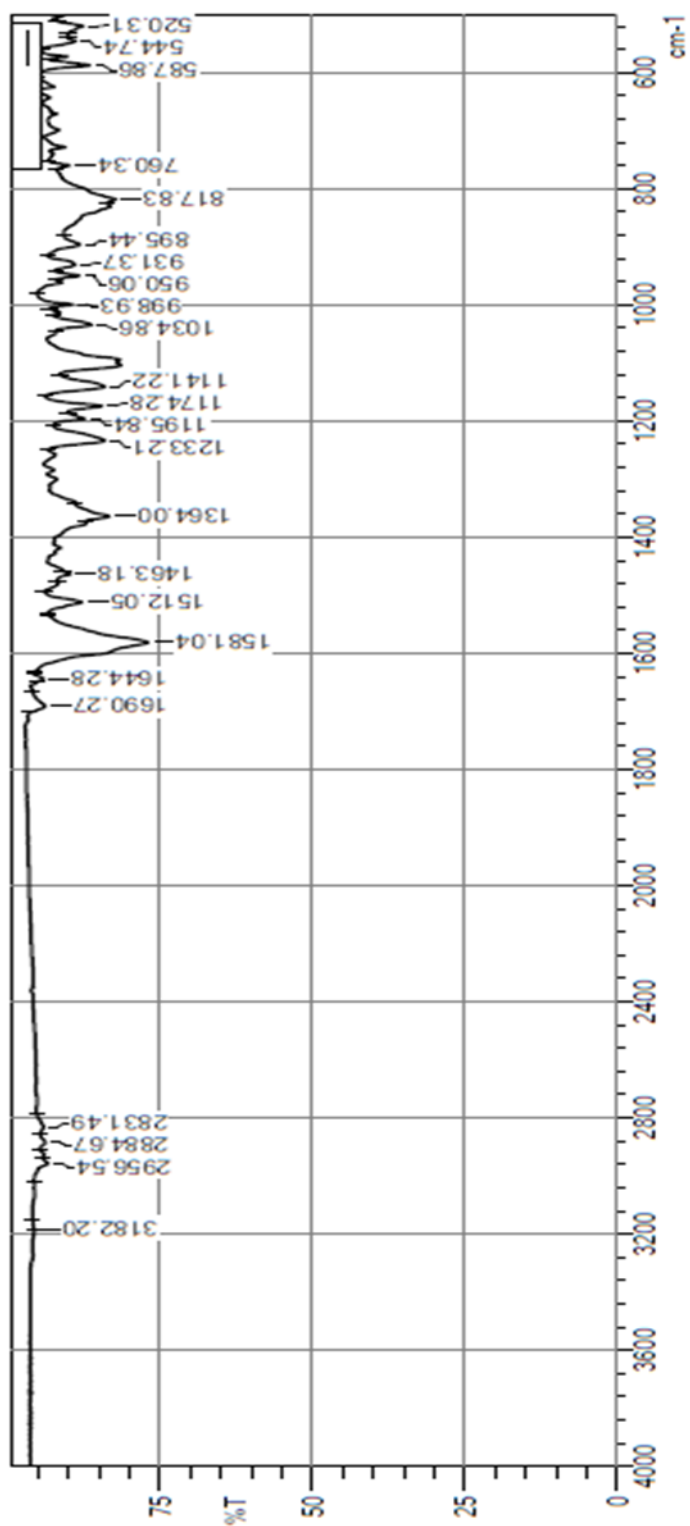
EK 47 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on)
¹HNMR Spektrumu (59)



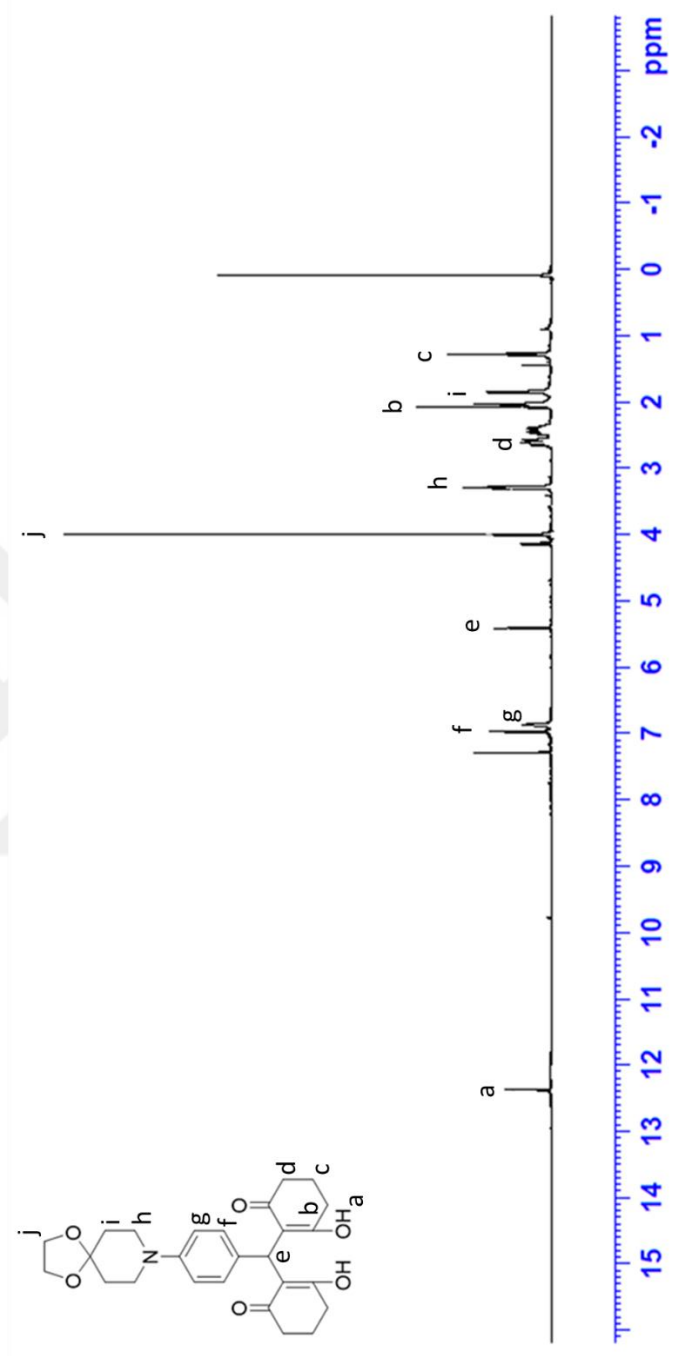
EK 48 2,2'-((4-(piperidin-1-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on)
¹³CNMR Spektrumu (59)



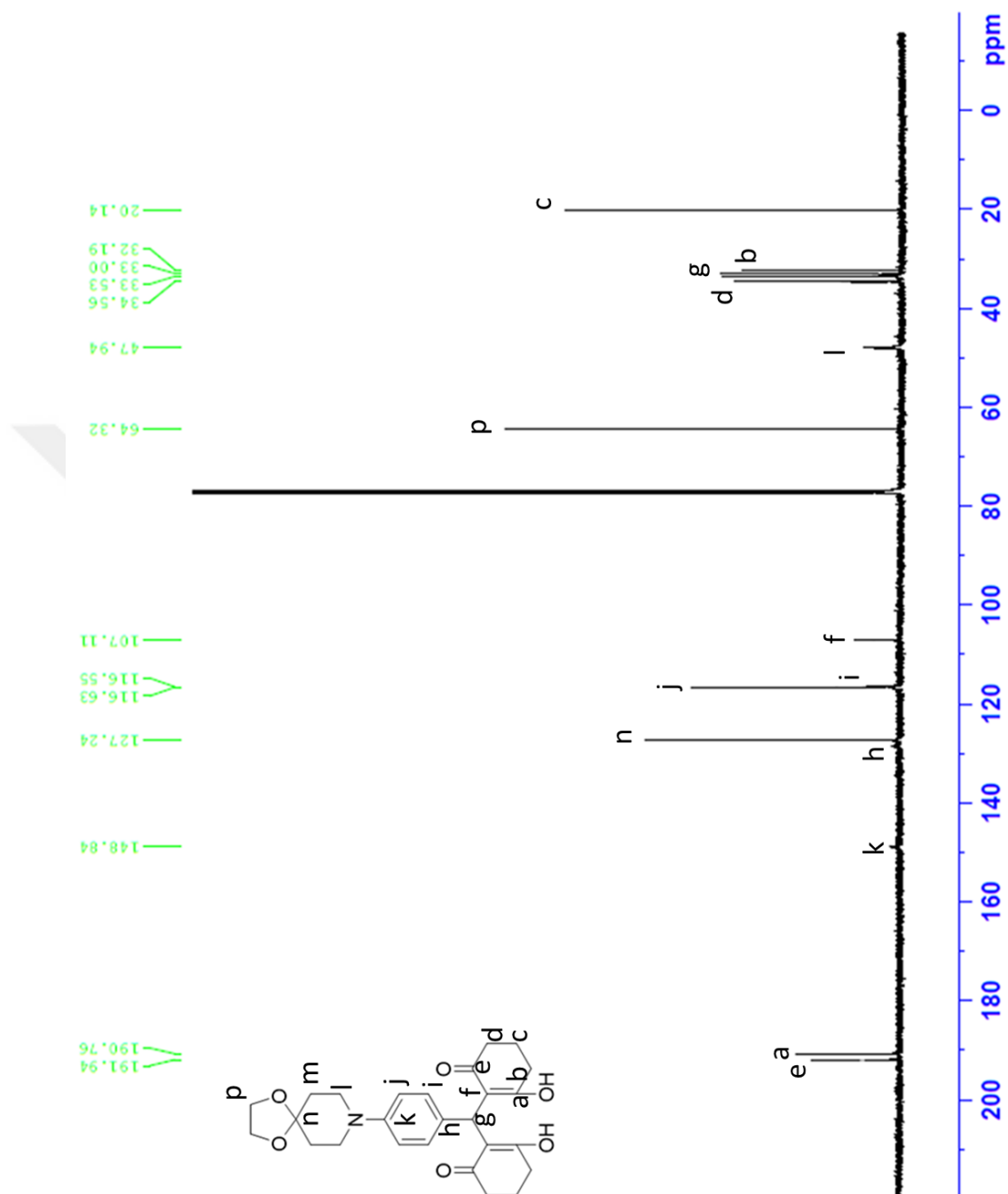
EK 49 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) FTIR Spektrumu (60)



EK 50 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ¹HNMR Spektrumu (60)



EK 51 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) ^{13}C NMR Spektrumu (60)



EK 52 2,2'-((4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)metilen)bis(3-hidroksisikloheks-2-en-1-on) K tle Spektrumu (60)

