T. C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİMDALI

3-ARİL-1-(4-HİDROKSİFENİL)-2-PROPEN-1-ON VE 1,5-DİARİL-PENTA-1,4-DİEN-3-ON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN VE ONLARIN AMİNOMETİL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Ecz. Kadir Özden YERDELEN

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. H. İnci GÜL

Doktora Tezi

ERZURUM-2009

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI

3-ARİL-1-(4-HİDROKSİFENİL)-2-PROPEN-1-ON VE 1,5-DİARİL-PENTA-1,4-DİEN-3-ON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN VE ONLARIN AMİNOMETİL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Ecz. Kadir Özden YERDELEN

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :09/12/2009
Tezin Sözlü Savunma Tarihi :17/12/2009

Tez Danışmanı : Prof. Dr. H. İnci GÜL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. M. Fethi ŞAHİN

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ufuk ÖZGEN

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Halis SÜLEYMAN

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Meltem ÇETİN

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. İsmail CEYLAN

Bugünlere gelmemde büyük rolü olan, bizlerle gurur duyan ve bizi özverilerle yetiştiren babam Necati YERDELEN' in aziz hatıralarına,

İÇİNDEKİLER

		Sayfa No
İçindekiler		I
Teşekkür		IX
Özet		X
Summary		XII
Kısaltmalar ve Simgeler		XIV
Tablolar Dizini		XVI
Şekiller Dizini		XVIII
Spektrumlar Dizini		XXI
1.	**GİRİŞ VE AMAÇ**	1
2.	**GENEL BİLGİLER**	3
2.1.	Kanser	3
2.2.	Karsinogenez	7
2.3.	Kanser İnsidansı	9
2.4.	Kanser Kemoterapisi	13
2.4.1.	Alkilleyici Ajanlar	19
2.4.1.1.	Alkilleyici Ajanların Etki Mekanizması	20
2.5.	Kanser Tedavisinde Kullanılan Doğal Bileşikler	24
2.5.1.	α,β- Doymamış Ketonlar	24
2.5.1.1.	Şalkonlar	27
2.5.2.	Ardışık Sitotoksisite	33
2.5.2.1.	Kurkumin	35
2.5.2.2.	Kanser Tedavisinde Kurkumin Analogları	38
2.6.	Mannich Bazları	40
2.7.	İlaç Tasarlamada Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi	45
2.7.1.	Hidrofobisite	45
2.7.1.1.	Partisyon Katsayısı (P)	45
2.7.1.2.	Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti (π)	46

2.7.2.	Elektronik Etkiler	47
2.7.3.	Sterik Faktörler	47
2.7.3.1.	Taft' ın Sterik Faktörü	48
2.7.3.2.	Molar Refraktivite (MR)	48
2.8.	Hansch Eşitliği	49
2.9.	İyonlaşma Sabiti (Ka)	50
2.10.	İlaç Tasarlamada Topliss Yaklaşımı	52
2.11.	Sitotoksik Aktivite Tayin Yöntemleri	54
3.	**PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ**	55
3.1.	Amaç	55
3.1.1.	Bu Çalışmada Planlanan Yapısal Değişiklikler	58
4.	**DENEYSEL BÖLÜM**	61
4.1.	Kimyasallar ve Yöntemler	61
4.2.	Sentez ve Spektral Bulgular	63
4.2.1.	Şalkonların 1-(4-hidroksi-fenil)-3-fenil-2-propen-1-on (A1-A8) Genel Sentez Yöntemi	63
4.2.2.	1,5-Bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A9) ve 1,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A10) Kurkumin Analoglarının Genel Sentez Yöntemi	65
4.2.3.	**Şalkonların Mannich Bazlarının Sentezi**	67
4.2.3.1.	**Şalkonların Morfolinli Mannich Bazlarının Sentezi (B1-B8)**	67
4.2.3.1.1.	B1: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-fenil-2-propen-1-on	67
4.2.3.1.2.	B2: 3-(4-Klorofenil)-1-(4-hidroksi-3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2-propen-1-on	71
4.2.3.1.3.	B3: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(4-metoksifenil) -2-propen-1- on	74
4.2.3.1.4.	B4: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(4-nitrofenil) -2-propen-1-on	77
4.2.3.1.5.	B5: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on	80

4.2.3.1.6.	B6: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(4-bromofenil) -2-propen-1-on	83
4.2.3.1.7.	B7: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(4-florofenil) -2-propen-1-on	86
4.2.3.1.8.	B8: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(tiyofen-2-il) -2-propen-1-on	89
4.2.3.2.	**Şalkonların Pirolidinli Mannich Bazlarının Sentezi (C1-C8)**	93
4.2.3.2.1.	C1: 1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metil-fenil)-3-fenil-2-propen -1-on	93
4.2.3.2.2.	C2: 3-(4-Klorofenil)-1-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metil-fenil) -2-propen-1-on	97
4.2.3.2.3.	C3:1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metil-fenil)-3-(4-metoksifenil) -2-propen-1-on	100
4.2.3.2.4.	C4: 1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metil-fenil)-3-(4-nitrofenil) -2-propen-1-on	103
4.2.3.2.5.	C5: 1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metil-fenil)-3-p-tolil-2-propen -1-on	106
4.2.3.2.6.	C6:3-(4-Bromofenil)-1-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metil-fenil) -2-propen-1-on	109
4.2.3.2.7.	C7: 3-(4-Floro-fenil)-1-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metil-fenil) -2-propen-1-on	112
4.2.3.2.8.	C8: 1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metil-fenil)-3-tiyofen-2-il -2-propen-1-on	115
4.2.3.3.	**Şalkonların N-Metilpiperazinli Mannich Bazlarının Sentezi (D1-D8)**	119
4.2.3.3.1.	D1: 1-[4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil] -3-fenil-2-propen-1-on	119
4.2.3.3.2.	D2:3-(4-Klorofenil)-1-[4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-2-propen-1-on	123

4.2.3.3.3.	D3: 1-[4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on	126
4.2.3.3.4.	D4: 1-[4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on	129
4.2.3.3.5.	D5:1-[4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-p-tolil-2-propen-1-on	132
4.2.3.3.6.	D6:3-(4-Bromofenil)-1-[4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-2-propen-1-on	135
4.2.3.3.7.	D7: 3-(4-Florofenil)-1-[4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-2-propen-1-on	138
4.2.3.3.8.	D8: 1-[4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on	141
4.2.3.4.	**Şalkonların Dimetilaminli Mannich Bazlarının Sentezi (E1-E8)**	145
4.2.3.4.1.	E1: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksi-fenil)-3-fenil-2-propen-1-on	145
4.2.3.4.2.	E2: 3-(4-Klorofenil)-1-(3-dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on	149
4.2.3.4.3.	E3: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksi-fenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on	152
4.2.3.4.4.	E4: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on	155
4.2.3.4.5.	E5: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on	158
4.2.3.4.6.	E6:3-(4-Bromofenil)-1-(3-dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on	161
4.2.3.4.7.	E7: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on	164
4.2.3.4.8.	E8: 1-(3- Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on	167

4.2.3.5.	**Şalkonların Dietilaminli Mannich Bazlarının Sentezi (F1-F8)**	171
4.2.3.5.1.	F1: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on	171
4.2.3.5.2.	F2: 3-(4-Klorofenil)-1-(3-dietilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on	175
4.2.3.5.3.	F3: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on	178
4.2.3.5.4.	F4: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on	181
4.2.3.5.5.	F5: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on	184
4.2.3.5.6.	F6: 3-(4-Bromofenil)-1-(3-dietilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on	187
4.2.3.5.7.	F7: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on	190
4.2.3.5.8.	F8: 1-(3- Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on	193
4.2.3.6.	**Şalkonların Dipropilaminli Mannich Bazlarının Sentezi (G1-G8)**	197
4.2.3.6.1.	G1: 1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on	197
4.2.3.6.2.	G2: 3-(4-Klorofenil)-1-(3-dipropilaminometil-4-hidroksifenil) -2-propen-1-on	201
4.2.3.6.3.	G3:1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil) -2-propen-1-on	204
4.2.3.6.4.	G4: 1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-nitro-fenil)-2-propen-1-on	207
4.2.3.6.5.	G5: 1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksi-fenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on	210

4.2.3.6.6.	G6:3-(4-Bromofenil)-1-(3-dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on	213
4.2.3.6.7.	G7: 1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-floro-fenil)-2-propen-1-on	216
4.2.3.6.8.	G8: 1-(3- Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on	219
4.2.3.7.	**1,5-Diaril-penta-1,4-dien-3-on yapısındaki Kurkumin Analoglarının Mannich Bazları**	223
4.2.3.7.1.	H1: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-morfolin-4-il-metil-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	223
4.2.3.7.2.	H2: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metil-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	227
4.2.3.7.3.	H3: 1,5-Bis-[4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-penta-1,4-dien-3-on	231
4.2.3.7.4.	H4: 1,5-Bis-(3-dietilaminometil-4-hidroksi-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	235
4.2.3.7.5.	H5: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-piperidin-1-il-metil-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	239
4.2.3.7.6.	J1: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-morfolin-4-il-metil-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	244
4.2.3.7.7.	J2: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-pirolidin-1-il-metil-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	248
4.2.3.7.8.	J3: 1,5-Bis-[4-hidroksi-3-metoksi-5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-penta-1,4-dien-3-on	252
4.2.3.7.9.	J4:1,5-Bis-(3-dietilaminometil-4-hidroksi-5-metoksifenil)-penta-1,4- dien-3-on	256
4.2.3.7.10	J5: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-piperidin-1-il-metil-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	260
4.3.	Biyolojik Aktivite	265
4.3.1.	Sitotoksik Aktivite Testi	265

5.	**BULGULAR**	267
5.1.	Şalkonların (A1-A8), Kurkumin Analoglarının (A9-A10) ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksik Aktivite Sonuçları	267
5.2.	Şalkonların (A1-A8), Kurkumin Analoglarının (A9-A10) ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksik Aktivite Sonuçları ile Fizikokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler	269
5.3.	Mannich Bazlarının Sentezinde Reaksiyon Çözücüsü ve Reaksiyon Verimleri Karşılaştırması	274
6.	**TARTIŞMA**	275
6.1.	Şalkon Bileşikleri (A1-A10)	275
6.2.	Kurkumin Analoğu Bileşikler (A9, A10), 1,5-Bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A9), 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A10)	275
6.3.	Mannich Bazları	278
6.4.	Bileşiklerin Spektral Analizleri	281
6.4.1.	Şalkonların Morfolinli Mannich Bazları (B1-B8)	281
6.4.2.	Şalkonların Pirolidinli Mannich Bazları (C1- C8)	283
6.4.3.	Şalkonların N-Metilpiperazinli Mannich Bazları (D1- D8)	284
6.4.4.	Şalkonların Dimetilaminli Mannich Bazları (E1- E8)	285
6.4.5.	Şalkonların Dietilaminli Mannich Bazları (F1- F8)	286
6.4.6.	Şalkonların Dipropilaminli Mannich Bazları (G1- G8)	287
6.4.7.	Kurkumin Analoğu (H Serisi) Mannich Bazları (H1- H5)	289
6.4.7.1.	H1 Mannich Bazı	289
6.4.7.2.	H2 Mannich Bazı	290
6.4.7.3.	H3 Mannich Bazı	291
6.4.7.4.	H4 Mannich Bazı	292
6.4.7.5.	H5 Mannich Bazı	293
6.4.8.	Kurkumin Analoğu (J Serisi) Mannich Bazları (J1- J5)	295
6.4.8.1.	J1 Mannich Bazı	295
6.4.8.2.	J2 Mannich Bazı	296

6.4.8.3.	J3 Mannich Bazı	297
6.4.8.4.	J4 Mannich Bazı	298
6.4.8.5.	J5 Mannich Bazı	299
6.5.	Biyoaktivite Çalışmaları	301
6.5.1.	Sitotoksik Aktivite	301
6.5.1.1.	Şalkonların Huh7 Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri	301
6.5.1.2.	Şalkonların Mannich Bazlarının Huh7 Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri	302
6.5.1.3.	Kurkumin Analoglarının Huh7 Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri	304
6.5.1.4.	Kurkumin Analoglarının Mannich Bazlarının Huh7 Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri	304
6.5.1.5.	Şalkonların T47D Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri	306
6.5.1.6.	Şalkonların Mannich Bazlarının T47D Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri	307
6.5.1.7.	Kurkumin Analoglarının T47D Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri	309
6.5.1.8.	Kurkumin Analoglarının Mannich Bazlarının T47D Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri	309
6.5.1.9.	Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Gösterdikleri Sitotoksik Aktivitelerinin Fizikokimyasal Parametrelerle İlişkisi	311
6.5.1.10.	Kurkumin Analoglarının ve Onların Mannich Bazlarının Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Gösterdikleri Sitotoksik Aktivitelerinin Fizikokimyasal Parametrelerle İlişkisi	313
7.	**SONUÇ**	314
8.	**KAYNAKLAR**	315
9.	**ÖZGEÇMİŞ**	335

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. H. İnci GÜL'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

^{1}H-NMR spektrumlarımı alan Dr. Umashankar DAS'a (Saskatchewan Üniversitesi, Kanada), ^{13}C-NMR spektrumlarımı alan Doç. Dr. Cavit KAZAS'a ve Dr. Ebru METE'ye (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), MS spektrumlarını alan Dr. Murat ŞÜKÜROĞLU' na (Gazi Üniversitesi, Ankara), sitotoksisite testlerini Devlet Planlama Teşkilatı kapsamında kurulan KANILTEK ilaç adayı tarama laboratuarında gerçekleştiren Doç. Dr. Rengul Cetin-Atalay'a (Bilkent Üniversitesi, Ankara), istatistik analizlerin yapılması ve yorumlanmasından ötürü Prof. Dr. Mustafa GÜL'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), bu çalışmayı destekleyen Atatürk Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı'na, çalışmalarım sırasında ilgi ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen çalışma arkadaşlarıma, varlıkları ve sevgileriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan anneme, eşime ve biricik oğluma teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

3-Aril-1-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on ve 1,5-Diaril-penta-1,4-dien-3-on Türevi Bileşiklerin ve Onların Aminometil Türevlerinin Sentezi ve Sitotoksik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. Bu çalışmada, 3-aril-1-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on kimyasal yapısındaki şalkonlardan (A1-A8) hareketle morfolinli (B serisi), pirolidinli (C serisi), N-metilpiperazinli (D serisi), dimetilaminli (E serisi), dietilaminli (F serisi), dipropilaminli (G serisi) 47 adet ve 1,5-diaril-penta-1,4-dien-3-on kimyasal yapısındaki kurkumin analoğu bileşiklerden (A9, A10) hareketle morfolinli (H1, J1), pirolidinli (H2, J2), N-metilpiperazinli (H3, J3), dietilaminli (H4, J4) ve piperidinli (H5, J5) 10 adet yeni Mannich bazı sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, TOF-MS ve UV spektrumları ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri Huh7 (insan karaciğer kanseri) ve T47D (insan meme kanseri) hücre hatlarına karşı test edilmiştir. Referans bileşik olarak 5-Florourasil kullanılmıştır. Bileşiklerin sitotoksisiteleri inhibisyon konsantrasyonu (IC_{50}, μM) cinsinden saptanmıştır. Kurkumin analoğu dienon yapısındaki bileşikler (A9, A10), enon yapısındaki şalkonların neredeyse tümünden (Huh 7 hücre hattı için A4 hariç) daha fazla sitotoksik aktivite göstermiştir. Ayrıca, Huh7 hücre hattına karşı, sentezlenen Mannich bazlarının genel olarak karşılık geldikleri şalkonlardan ve Kurkumin analoğu bileşiklerden daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği, T47D hücre hattına karşı ise B serisi hariç Mannich bazlarının karşılık gelen şalkonlardan (A1-A7) ve H serisi Mannich bazlarının da karşılık gelen Kurkumin analoğu A9 bileşiğinden daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür. Sitotoksik aktivitedeki bu artışlar

beklentilerimize uygun olarak gerçekleşmiş ve ardışık sitotoksisite kavramıyla açıklanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin fenil halkasındaki sübstitüentlerin Hammett (σ), Hansch (π), molar refraktivite (MR) değerleri ile bileşiklerin IC_{50} değerleri arasındaki ilişiki, bileşiklerin dağılım katsayıları (log P) ile IC_{50} değerleri arasındaki ilişki ve Mannich bazlarının sentezinde kullanılan sekonder aminlerin pKa değerleriyle IC_{50} değerleri arasında bir korelasyon (ilişki) olup olmadığı SPSS programı kullanılarak araştırılmıştır. Bunlardan Hammett değeri ile IC_{50} değerleri arasında (A ve E serisinde Huh7 hücre hattına karşı ve E serisinde T47D hücre hattına karşı), pKa değeri ile IC_{50} değerleri arasında (klor sübstitüentli A2 şalkonundan hazırlanan Mannich bazlarında her iki hücre hattına karşı) ve MR değerleri ile IC_{50} değerleri arasında (A ve G serisinde Huh7 hücre hattına karşı ve G serisinde T47D hücre hattına karşı) anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur.

Sonuç olarak, Mannich bazlarının hazırlanması ile türevlendirildikleri başlangıç maddelerine göre hem Huh7 hem T47D hücre hatlarına karşı gözlenen artmış sitotoksisite şalkonların ve dienonların Mannich bazlarının hazırlanmasının sitotoksik aktivite açısından faydalı bir modifikasyon olduğunu göstermiştir. Genelde sentezlenen bileşikler Huh7 hücre hattına karşı çok başarılı, T47D hücre hattına karşı kısmen başarılı bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin pek çoğu referans bileşik olan 5-FU'den daha güçlü sitotoksisite göstermiştir. Tez kapsamındaki bu bileşiklerin yeni antikanser bileşiklerin dizaynında ileriki çalışmalar için model bileşikler olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Şalkon, Kurkumin Analogları, Mannich Bazı, Sitotoksik Aktivite, Huh7, T47D

SUMMARY

Synthesis and evaluation of the cytotoxic activities of the compounds 3-aryl-1-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-ones and 1,5-diaryl-penta-1,4-dien-3-ones and their aminomethyl derivatives. In this study, 47 new Mannich bases with morpholine (serial B), pyrrolidine (serial C), N-methylpiperazine (serial D), dimethylamine (serial E), diethylamine (serial F), and dipropylamine (serial G) were synthesized starting from the chalcones with chemical structures of 3-aryl-1-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one. In addition, 10 new Mannich bases with morpholine (H1, J1), pyrrolidine (H2, J2), N-methylpiperazine (H3, J3), diethylamine (H4, J4) and piperidine (H5, J5) were synthesized starting from curcumin analogue compounds (A9, A10) with chemical structures of 1,5-diaryl-penta-1,4-dien-3-one.

The chemical structures of the compounds have been confirmed by ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, TOF-MS and UV spectra. Cytotoxic activities of the compounds have been tested against Huh7 (human hepatoma cancer) and T47D (human breast cancer) cell lines. 5-Fluorouracil has been used as the reference compound in our experiments. Cytotoxic inhibition concentrations of compounds have been calculated as inhibition concentration ($IC_{50,}$ μM). Almost all of the compounds with chemical structures of curcumin analogue dienon showed much higher cytotoxic activity than the chalcones with enon structure (except A4 for Huh7 cell line). In addition, synthesized Mannich bases generally had exhibited higher cytotoxic activity compared with chalcones and Curcumin analogue compounds against the Huh7 cell lines. Except for serial B against T47D cell line, Mannich bases had shown greater cytotoxic activity in comparison with chalcones (A1-A7), and serial H Mannich bases were more active than Curcumin

analogue A9 compound. Such an increase in cytotoxic activitiy is expected and this increase was explained by sequential cytotoxicity concept.

Correlations between Hammett (σ), Hansch (π), molar refractivity values of substituents on phenyl ring of synthesized compounds and IC_{50} values of the compounds, the relationship between distribution coefficients of compounds (log P) and IC_{50} values of the compounds and relationship between pKa values of secondary amines that have been used in synthesis of Mannich bases and IC_{50} values of the compounds have been analysed by using SPSS software program. We found significant negative correlations between Hammet value and IC_{50} values (against Huh7 cell line in serial A and serial E, and also against T47D cell line in serial E), between pKa values and IC_{50} values (Mannich bases substituted with chloro prepared from A2 chalcone against both of the cell lines) and between MR values and IC_{50} values (serial A and serial G against the Huh7 cell line and serial G against T47D cell line).

In conclusion, with respect to preparation of Mannich bases starting with different materials they are derived from, the increases observed in cytotoxicity against both Huh7 and T47D cell lines suggested that preparation of the Mannich bases with chemical structures of chalcones and dienones were useful modifications in terms of cytotoxic activity. Synthesized compounds generally had shown good results against Huh7 cell line and partially good results against T47D cell line. Most of the synthesized compounds had greater cytotoxicity than 5-FU, which was the reference compound. The compounds studied in this thesis can be used as model compounds in designing new anticancer compounds for further studies.

Key words: Chalcone, Curcumin analogues, Mannich bases, Cytotoxic activity, Huh7, T47D

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACD	**:**	Mevcut Kimyasal Data Sistemi
BSO	**:**	Butiyonin Sülfoksim
br s	**:**	Broad Singlet
$CHCl_3$	**:**	Kloroform
CH_3OH	**:**	Metanol
$CDCl_3$	**:**	Döterokloroform
CD_3OD	**:**	Döterometanol
CH_3CN	**:**	Asetonitril
^{13}C NMR	**:**	^{13}C Nükleer Manyetik Rezonans
^0C	**:**	Santigrad
DNA	**:**	Deoksiribonükleik Asit
DMSO-d_6	**:**	Döterometilsülfoksit
EtOH	**:**	Etanol
FU	**:**	Florourasil
λ_{Maks}	**:**	Maksimum Dalgaboyu
GT	**:**	Glutatyon Transferaz
GSH	**:**	Glutatyon
GST	**:**	Glutatyon S-Transferaz
HPLC	**:**	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
^1H NMR	**:**	^1H Nükleer Manyetik Rezonans
Huh7	**:**	İnsan Karaciğer Kanseri Hücresi
İTK	**:**	İnce Tabaka Kromatografisi

IC_{50}	**:**	%50 İnhibe Edici Konsantrasyon
J	**:**	Jiromanyetik Sabiti
µM	**:**	Mikromolar
mM	**:**	Milimolar
MR	**:**	Molar Refraktivite
M.A	**:**	Molekül Ağırlığı
MTT	**:**	Metil Tetrazolyum
ml	**:**	Mililitre
mmol	**:**	Milimol
NK	**:**	Doğal Öldürücü
NaOH	**:**	Sodyum Hidroksit
nm	**:**	Nanometre
ppm	**:**	Milyonda Bir Kısım
QSAR	**:**	Kantitatif Yapı Aktivite İlişkileri
RNA	**:**	Ribonükleik Asit
Rxn	**:**	Reaksiyon
SRB	**:**	Sülforodamin B
TCA	**:**	Trikloroasetik Asit
T47D	**:**	İnsan Meme Kanseri Hücresi
TB	**:**	Tripan Mavisi
TOF-MS	**:**	Elektron Sprey İyonizasyon Kütle Spektrumu
U.S FDA	**:**	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
UV	**:**	Ultraviyole
W	**:**	Watt

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1	Bening ve Malign Tümörler Arasındaki Farklılıklar	7
Tablo 2	Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması	15
Tablo 3	Şalkonların (A1-A8) Deneysel Verileri	64
Tablo 4	A9 ve A10 Analoglarının Deneysel Verileri	66
Tablo 5	Morfolinli Mannich Bazlarının (B1-B8) Deneysel Verileri	92
Tablo 6	Pirolidinli Mannich Bazlarının (C1-C8) Deneysel Verileri	118
Tablo 7	N- Metilpiperazinli Mannich Bazlarının (D1-D8) Deneysel Verileri	144
Tablo 8	Dimetilaminli Mannich Bazlarının (E1-E8) Deneysel Verileri	170
Tablo 9	Dietilaminli Mannich Bazlarının (F1-F8) Deneysel Verileri	196
Tablo 10	Dipropilaminli Mannich bazlarının (G1-G8) Deneysel Verileri	222
Tablo 11	H1-H5 Mannich Bazlarının Deneysel Verileri	243
Tablo 12	J1-J5 Mannich Bazlarının Deneysel Verileri	264
Tablo 13	Şalkonların (A1-A8) ve Onların Mannich Bazlarının Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Sitotoksik Aktivite Sonuçları (IC50, μM)	267
Tablo 14	Kurkumin Analoglarının (A9-A10) ve Onların Mannich Bazlarının Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Sitotoksik Aktivite Sonuçları (IC50, μM)	268
Tablo 15	Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri ile Bileşiklerin Taşıdıkları Sübstitüentlerin Hammett Değerleri arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)	269
Tablo 16	Şalkonların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri ile Kullanılan Aminlerin pKa Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)	270

Tablo 17	Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri ile Bileşiklerin Dağılım Katsayıları (log P) Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)	271
Tablo 18.	Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri ile Bileşiklerin Taşıdıkları Sübstitüentlerin Hansch Sabiti Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)	271
Tablo 19	Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri ile Bileşiklerin Molar Refraktivite (CMR) Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)	272
Tablo 20	Kurkumin Analoğu Bileşiklerin (A9, A10) ve Onların Mannich Bazlarının H1-H5 ve J1-J5 Sitotoksisiteleri ile Dağılım Katsayıları (log P) Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)	272
Tablo 21	Kurkumin Analoğu Bileşiklerin (A9, A10) ve Onların Mannich Bazlarının H1-H5 ve J1-J5 Sitotoksisiteleri ile CMR Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)	273
Tablo 22	Kurkumin Analoğu Bileşiklerin Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri ile Kullanılan Aminlerin pKa Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)	273
Tablo 23	Reaksiyon Çözücüsü ve Reaksiyon Verimleri Karşılaştırması	274

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1	A) Normal Hücre Bölünmesi B) Tümörlü Hücre Bölünmesi	5
Şekil 2	Kanser Risk Faktörleri ve Yüzdeleri	8
Şekil 3	Türkiye'de En Fazla Görülen İlk 10 Kanser Türü	10
Şekil 4	Türkiye'de Kadın ve Erkek Kanser İnsidansı	11
Şekil 5	Türkiye'de Kanserin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	12
Şekil 6	Hücrenin Yaşam Evreleri	14
Şekil 7	Antikanser İlaçların Etki Mekanizması	16
Şekil 8	Bazı Antikanser İlaçların Etken Madde Formülleri (1)	17
Şekil 9	Bazı Antikanser İlaçların Etken Madde Formülleri (2)	18
Şekil 10	Mekloretaminin Etki Mekanizması	22
Şekil 11	Glutatyonun Ksenobiyotiklere GST Katalizli Reaksiyonu	24
Şekil 12	α,β-Doymamış Keton	25
Şekil 13	GSH'ın Biyokimyasal İlişkileri	26
Şekil 14	Bazik Koşullarda Şalkon Sentez Mekanizması	28
Şekil 15	Asidik Koşullarda Şalkon Sentez Mekanizması	29
Şekil 16	Şalkonların Newman Projeksiyon Formülleri	30
Şekil 17	Bazı Şalkon Türevleri	32
Şekil 18	1,5-Diaril-3-okso-1,4-pentadien Farmakoforunun R^1SH ve R^2SH Hücresel Tiyollerle Ardışık Etkileşimi	34
Şekil 19	1,7-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion Kimyasal Yapısındaki Kurkumin Bileşiğinin Enol Formu (a), Keto Formu (b)	36
Şekil 20	Ticari Kurkumin'de Bulunan Kurkuminoitlerin Genel Yapıları ve Yüzdeleri	37
Şekil 21	Kurkumin (1) ve Genel Kurkumin Analogları Yapısı (2)	38
Şekil 22	Kurkumin Analogları	39
Şekil 23	Genel Mannich Reaksiyonu	40
Şekil 24	Mannich Bazı Oluşum Mekanizması	41

Şekil 25	Keton Bileşiği ve Mannich Bazı	43
Şekil 26	Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Karşı Nükleofilik Saldırıları	44
Şekil 27	Aromatik Halkada Sübstitüent Seçmek için Topliss Şeması	53
Şekil 28	Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Hücresel Tiyollerle (GSH) Muhtemel Reaksiyonları	56
Şekil 29	1,5-Diaril-penta-1,4-dien-3-on Yapısındaki Kurkumin Analogları (A9, A10) ve Onların Mannich Bazlarının (H1-H5; J1-J5) Hücresel Tiyollerle (GSH) Muhtemel Reaksiyonları	57
Şekil 30	Sentezlenmesi Planlanan Mono Mannich Bazları	60
Şekil 31	Sentezlenmesi Planlanan Bis Mannich Bazları	60
Şekil 32	Sentezlenen Şalkonların Genel Kimyasal Yapısı	64
Şekil 33	Sentezlenen Kurkumin Analoglarının (A9, A10) Genel Kimyasal Yapısı	66
Şekil 34	Sentezlenen Morfolinli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı	92
Şekil 35	Sentezlenen Pirolidinli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı	118
Şekil 36	Sentezlenen N-Metilpiperazinli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı	144
Şekil 37	Sentezlenen Dimetilaminli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı	170
Şekil 38	Sentezlenen Dietilaminli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı	196
Şekil 39	Sentezlenen Dipropilaminli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı	222
Şekil 40	1,5-(4-Hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı	243
Şekil 41	1,5-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı	264

Şekil 42	Şalkonların (A1-A8) Mannich Bazlarının Oluşum Mekanizması	274
Şekil 43	Kurkumin Analoğu Bileşiklerin (A9, A10) Mannich Bazlarının Oluşum Mekanizması	275

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

Spektrum	Sayfa
Spektrum No 1. B1 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu	69
Spektrum No 2. B1 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu	69
Spektrum No 3. B1 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu	70
Spektrum No 4. B1 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu	70
Spektrum No 5. B2 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu	72
Spektrum No 6. B2 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu	73
Spektrum No 7. B2 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu	73
Spektrum No 8. B3 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu	75
Spektrum No 9. B3 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu	76
Spektrum No 10. B3 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu	76
Spektrum No 11. B4 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu	78
Spektrum No 12. B4 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu	79
Spektrum No 13. B4 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu	79
Spektrum No 14. B5 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu	81
Spektrum No 15. B5 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu	82
Spektrum No 16. B5 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu	82
Spektrum No 17. B6 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu	84
Spektrum No 18. B6 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu	85
Spektrum No 19. B6 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu	85
Spektrum No 20. B7 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu	87
Spektrum No 21. B7 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu	88
Spektrum No 22. B7 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu	88

Spektrum No 23. B8 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 90

Spektrum No 24. B8 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 91

Spektrum No 25. B8 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 91

Spektrum No 26. C1 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 95

Spektrum No 27. C1 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 95

Spektrum No 28. C1 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 96

Spektrum No 29. C1 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 96

Spektrum No 30. C2 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 98

Spektrum No 31. C2 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 99

Spektrum No 32. C2 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 99

Spektrum No 33. C3 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 101

Spektrum No 34. C3 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 102

Spektrum No 35. C3 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 102

Spektrum No 36. C4 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 104

Spektrum No 37. C4 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 105

Spektrum No 38. C4 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 105

Spektrum No 39. C5 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 107

Spektrum No 40. C5 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 108

Spektrum No 41. C5 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 108

Spektrum No 42. C6 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 110

Spektrum No 43. C6 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 111

Spektrum No 44. C6 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 111

Spektrum No 45. C7 Kodlu Bileşiğin UV e Spektrumu 113

Spektrum No 46. C7 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 114

Spektrum No 47. C7 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 114

Spektrum No 48. C8 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 116

Spektrum No 49. C8 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 117

Spektrum No 50. C8 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 117

Spektrum No 51. D1 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 121

Spektrum No 52. D1 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 121

Spektrum No 53. D1 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 122

Spektrum No 54. D1 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 122

Spektrum No 55. D2 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 124

Spektrum No 56. D2 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 125

Spektrum No 57. D2 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 125

Spektrum No 58. D3 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 127

Spektrum No 59. D3 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 128

Spektrum No 60. D3 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 128

Spektrum No 61. D4 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 130

Spektrum No 62. D4 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 131

Spektrum No 63. D4 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 131

Spektrum No 64. D5 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 133

Spektrum No 65. D5 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 134

Spektrum No 66. D5 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 134

Spektrum No 67. D6 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 136

Spektrum No 68. D6 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 137

Spektrum No 69. D6 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 137

Spektrum No 70. D7 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 139

Spektrum No 71. D7 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 140

Spektrum No 72. D7 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 140

Spektrum No 73. D8 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 142

Spektrum No 74. D8 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 143

Spektrum No 75. D8 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 143

Spektrum No 76. E1 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 147

Spektrum No 77. E1 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 147

Spektrum No 78. E1 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 148

Spektrum No 79. E1 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 148

Spektrum No 80. E2 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 150

Spektrum No 81. E2 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 151

Spektrum No 82. E2 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 151

Spektrum No 83. E3 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 153

Spektrum No 84. E3 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 154

Spektrum No 85. E3 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 154

Spektrum No 86. E4 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 156

Spektrum No 87. E4 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 157

Spektrum No 88. E4 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 157

Spektrum No 89. E5 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 159

Spektrum No 90. E5 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 160

Spektrum No 91. E5 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 160

Spektrum No 92. E6 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 162

Spektrum No 93. E6 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 163

Spektrum No 94. E6 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 163

Spektrum No 95. E7 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 165

Spektrum No 96. E7 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 166

Spektrum No 97. E7 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 166

Spektrum No 98. E8 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 168

Spektrum No 99. E8 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 169

Spektrum No 100. E8 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 169

Spektrum No 101. F1 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 173

Spektrum No 102. F1 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 173

Spektrum No 103. F1 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 174

Spektrum No 104. F1 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 174

Spektrum No 105. F2 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 176

Spektrum No 106. F2 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 177

Spektrum No 107. F2 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 177

Spektrum No 108. F3 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 179

Spektrum No 109. F3 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 180

Spektrum No 110. F3 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 180

Spektrum No 111. F4 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 182

Spektrum No 112. F4 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 183

Spektrum No 113. F4 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 183

Spektrum No 114. F5 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 185

Spektrum No 115. F5 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 186

Spektrum No 116. F5 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 186

Spektrum No 117. F6 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 188

Spektrum No 118. F6 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 189

Spektrum No 119. F6 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 189

Spektrum No 120. F7 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 191

Spektrum No 121. F7 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 192

Spektrum No 122. F7 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 192

Spektrum No 123. F8 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 194

Spektrum No 124. F8 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 195

Spektrum No 125. F8 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 195

Spektrum No 126. G1 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 199

Spektrum No 127. G1 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 199

Spektrum No 128. G1 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 200

Spektrum No 129. G1 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 200

Spektrum No 130. G2 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 202

Spektrum No 131. G2 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 203

Spektrum No 132. G2 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 203

Spektrum No 133. G3 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 205

Spektrum No 134. G3 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 206

Spektrum No 135. G3 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 206

Spektrum No 136. G4 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 208

Spektrum No 137. G4 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 209

Spektrum No 138. G4 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 209

Spektrum No 139. G5 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 211

Spektrum No 140. G5 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 212

Spektrum No 141. G5 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 212

Spektrum No 142. G6 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 214

Spektrum No 143. G6 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 215

Spektrum No 144. G6 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 215

Spektrum No 145. G7 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 217

Spektrum No 146. G7 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 218

Spektrum No 147. G7 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 218

Spektrum No 148. G8 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 220

Spektrum No 149. G8 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 221

Spektrum No 150. G8 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 221

Spektrum No 151. H1 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 225

Spektrum No 152. H1 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 225

Spektrum No 153. H1 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 226

Spektrum No 154. H1 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 226

Spektrum No 155. H2 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 229

Spektrum No 156. H2 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 229

Spektrum No 157. H2 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 230

Spektrum No 158. H2 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 230

Spektrum No 159. H3 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 233

Spektrum No 160. H3 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 233

Spektrum No 161. H3 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 234

Spektrum No 162. H3 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 234

Spektrum No 163. H4 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 237

Spektrum No 164. H4 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 237

Spektrum No 165. H4 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 238

Spektrum No 166. H4 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 238

Spektrum No 167. H5 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 241

Spektrum No 168. H5 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 241

Spektrum No 169. H5 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 242

Spektrum No 170. H5 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 242

Spektrum No 171. J1 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 246

Spektrum No 172. J1 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 246

Spektrum No 173. J1 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 247

Spektrum No 174. J1 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 247

Spektrum No 175. J2 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 250

Spektrum No 176. J2 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 250

Spektrum No 177. J2 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 251

Spektrum No 178. J2 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 251

Spektrum No 179. J3 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 254

Spektrum No 180. J3 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 254

Spektrum No 181. J3 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 255

Spektrum No 182. J3 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 255

Spektrum No 183. J4 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 258

Spektrum No 184. J4 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 258

Spektrum No 185. J4 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 259

Spektrum No 186. J4 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 259

Spektrum No 187. J5 Kodlu Bileşiğin UV Spektrumu 262

Spektrum No 188. J5 Kodlu Bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu 262

Spektrum No 189. J5 Kodlu Bileşiğin ^{13}C-NMR Spektrumu 263

Spektrum No 190. J5 Kodlu Bileşiğin Kütle Spektrumu 263

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, yaş, cinsiyet, milliyet, etnik köken farkı gözetmeden, herkesi etkileyebilen bir hastalıktır. Uluslararası Kanser Enstitüsü'ne göre dünyada ölüm oranı yüksekliği ile ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan bir hastalıktır. Günümüzde kanser vakalarının, yaş ortalamalarının da artmasıyla yaşlı insanlarda görülme sıklığı dikkat çekici oranda artmıştır. Her ne kadar bu alanda, maliyeti çok yüksek klinik araştırmalar ve tedavi seçenekleri hızla artmaktaysa da kanserli hastaların iyileşme oranları ancak %20-25 oranında sağlanabilmektedir[1].

Tedavide asıl amaç, kanseri tümüyle iyileştirmek olmalıdır. Ancak bu gerçekleştirilmesi çok düşük bir ihtimaldir. Gerçekçi amaç hastanın yaşam süresi ve kalitesinin artırmak olabilir. Günümüzde kanserli bir hastanın tedavisinde cerrahi ve ışın tedavisi öncelikli olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tedavilere ek olarak hastanın ağrılarını azaltma, yaşama kalitesini artırmak ve sonra oluşabilecek metastazları önlemeye yönelik kemoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapi**,** genellikle çok sayıda ilaçla gerçekleştirilen, kanser hücrelerini öldürmek amacıyla uygulanan tedavidir. Kemoterapide kanser hücrelerini ortadan kaldıran ilaçlar kullanılır. İdeal ilacın normal hücrelere zarar vermeden sadece kanser hücrelerini öldürmesi beklenir, ancak bu özellik ilaçların çoğunda bulunmaz. Çünkü malin kanser hücresi ile normal insan hücresi arasında nicelik olarak çok fark yoktur. Kanser tedavileri sıklıkla sağlıklı hücre ve dokulara hasar verdikleri için, yan etkileri sıktır. Yan etkiler temel olarak tedavinin tip ve kapsamına bağlıdır ve herkeste aynı şekilde seyretmez, hatta aynı kişide bir seanstan diğerine değişebilir. Örneğin, sitotoksik ilaçlarla gerçekleştirilen tedavi sıklıkla bulantı, kusma, iştah kaybı, zayıflama, halsizlik ve kansızlık ile enfeksiyon riski artışına yol açan kan hücrelerinde azalmaya neden olur. Kemoterapi yapılan kişilerin çoğunun saçı

dökülürken, diğer yan etkiler ilaç tipine göre değişiklik gösterir. Sonuç olarak günümüzde kanserin herhangi bir şeklini tamamen tedavi edecek kimyasal bir bileşik henüz bulunamamıştır[1].

Bahsedilen sebeplerden ötürü dünyada kanserin kesin tedavisine yönelik çalışmalar hızla devam etmektedir. Kanser tedavisinde amaç, hem selektif (seçici) toksisitesi artırılarak çok daha etkili bir tedaviye olanak veren hem de tedavi süreci ve sonrası ortaya çıkan birçok istenmeyen yan etkisi azaltılmış veya olmayan bileşiklerin geliştirilmesidir. Bu ihtiyacın kısmen de olsa karşılanması bu tez kapsamında yapılan çalışmalarımızın ana gayesini oluşturmaktadır.

α,β-doymamış ketonların ve Mannich bazlarının sitotoksik, antikanser bileşikler geliştirmedeki üstünlük ve avantajları bilinmektedir[2]. Bu amaçla 1,3-diarilpropen-1-on kimyasal yapısındaki hidroksi şalkonlar, 1,5-diaril-penta-1,4-dien-3-on kimyasal yapısındaki Kurkumin analoğu bileşikler ve onların farklı Mannich bazları sentezlenecek ve karaciğer (Huh7) ve meme (T47D) kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri araştırılacaktır.

Ayrıca bileşiklerin fenil halkasındaki sübstitüentlerin Hammett (σ), Hansch (π), molar refraktivite (MR) değerleri ile sitotoksik aktivite ilişikisi, bileşiklerin dağılım katsayıları (log P) ile sitotoksik aktivite arasındaki ilişki ve Mannich bazlarının sentezinde kullanılan sekonder aminlerin iyonizasyon sabiti (pKa) değerleriyle sitotoksisiteleri arasındaki ilişki araştırılacak ve ileriki çalışmalar için model olabilecek bileşikler belirlenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser kompleks bir hastalıktır. Moleküler ve hücre biyolojisine göre kanser anormal bir gen ekspresyonu hastalığıdır. Bu durum, değişen gen ekspresyonu, anormal gen transkripsiyonu, mutasyonu ve translokasyonunu içeren bir dizi mekanizmayla meydana gelir[3]. Kanser genelde normal olmayan hücre çoğalmasına verilen isimdir. Hücreler vücudumuzun yapı taşlarıdır. Çekirdeğin içinde ise kromozom adı verilen iğsi parçalar bulunur. Her normal hücre 46 kromozom içerir. Kromozomlar, molekül yapıları çok iyi bilinen DNA (deoksiribonükleik asit) zinciri ile histon denilen protein zincirinden oluşur. DNA zincirleri de özgül proteinleri sentezlemekle görevli gen adı verilen birimlerden oluşur. DNA kontrol edicidir ve kromozomlardaki genetik karakterleri ebeveynlerden çocuklara geçecek şekilde aktaran bir taşıyıcıdır[4].

Kromozomlar vücudun büyümesini, fonksiyonlarını, hareket ve davranışlarını nasıl yapacağını anlatan milyonlarca mesaj içerir. Bir gen mideye özsuyunu nasıl yapacağını anlatırken; başka bir gen göz rengini belirler, bir diğeri ise hasarlı hücrenin kendi kendini nasıl tamir edeceğini anlatır. Çoğu zaman bu genler düzgün çalışır ve doğru mesajlar gönderirler. Fakat vücutta çok sayıda gen ve bir o kadar çok mesaj vardır.

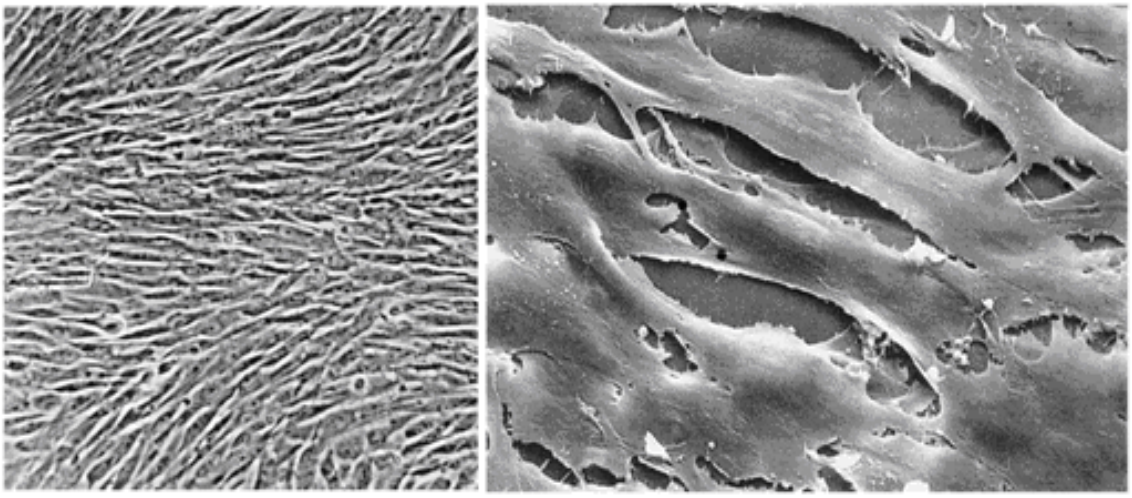
Kromozomların kendilerini çoğaltması için her an bir hücre bölünmesinin gerçekleşmesi gerekir ve bu bölünme safhası birşeylerin yanlış gitmesi için büyük bir fırsattır. Hücre bölünmesi sırasındaki oluşan hataların çoğu dış kaynaklı faktörlerden kaynaklıyor olup vücut bu hatayı kendi kendine tamir edebilse de bazen bu tamir gerçekleşemez ve bir veya daha fazla gen mutasyona uğrar. İşte bir hücredeki kromozomun zarar görmesi ve genetik değişiminden dolayı kanser ortaya çıkar. Değişen gen yanlış veya farklı bir mesaj gönderir ve bir hücre hızla büyümeye başlar sonra tekrar

bölünür ve bu durum tekrarlanır ta ki kanser veya malin tümör adı verilen bir yumru oluşturuncaya kadar.

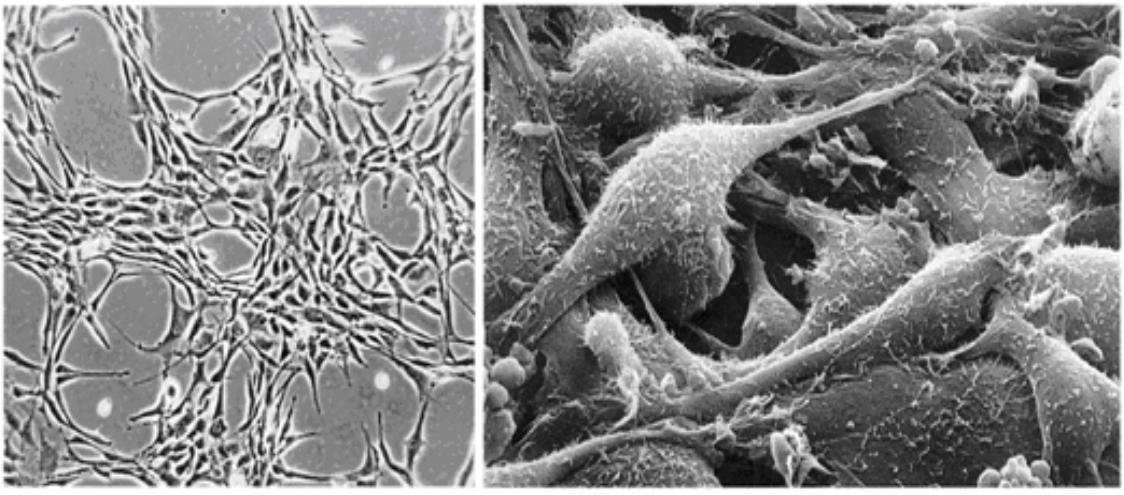
Hızlı hücre çoğalması her zaman tümör gelişimi olarak nitelenemez. Vücut dokularının normalden daha hızlı büyüdüğü iki normal durum söz konusudur. Bu durumlardan ilki; tek bir hücreden insan vücudunun oluştuğu 9 aylık evre, ikincisi ise; vücudun 16 yıla yakın bir süreçte normal ergin boyutta yetişkin insanı oluşturduğu gelişme dönemidir. Aynı zamanda vücutta meydana gelen yaralanmalarda ve tahrip olan dokuların hızla yenilenmesi sırasında vücudumuzda çok sayıda yeni hücre kısa zamanda üretilir. Bahsedilen bu süreçlerin (iyileşme ve gelişme) sonunda genler vücuttaki hücre çoğalmasını durdurma komutunu verirler. Kanserli hücre ise bu "dur" komutuna uymaz. Genetik kodundaki değişiklik hücre çoğalmasını durdurucu etkiyi ortadan kaldırır. Bir kere bu çoğalma başladı mı kanserli hücreler artık kontrolsüz bir şekilde büyümeye başlarlar.

Kanser önce anormal bir hücrede başlar. Bir anormal hücre önce 2 anormal hücreye sonra 4 anormal hücreye dönüşür. Hücrelerin birçok kez bölünmeye başladıkları bu safhaya mitoz dönemi denir. Hızlı ilerleyen kanserler 1-4 haftada 2 kat olurlar. Yavaş gelişen kanserlerde ise bu katlanma 2-6 ay arasında olur. 5 yılda 20 kez bu duplikasyon olur ve bu süre sonunda sadece toplu iğne başı büyüklüğünde olan ancak milyonlarca anormal hücre içeren tümör oluşmuş olur[4]. Son çalışmalar herhangi bir kanser tipi için vücuttaki 300-500 arası normal genin modifikasyona uğraması sonucu kanserin ortaya çıktığına işaret etmektedir[5].

A) Normal Hücre



B) Tümörlü Hücre



Şekil 1. A) Normal Hücre Bölünmesi **B)** Tümörlü Hücre Bölünmesi

Bazen aylar, genellikle yıllar süren duplikasyon süreci sonunda vücutta oluşan beze artık elle hissedilebilecek büyüklükte, X-ray'de görülebilen, ağrı ve kanama gibi semptomlara sebep olabilecek duruma gelir. Şekil 1'de normal ve tümörlü hücre bölünmesi örnek olarak verilmiştir.

Tümör kelimesi kanser oluşumu ve yeniden oluşum diye tabir edilen neoplazm olarak da tanımlanır. Neoplazmlar temelde ikiye ayrılır[3];

1- Bening (iyi huylu) neoplazmlar: Siğil veya papilloma gibi

2- Malin (kötü huylu) neoplazmlar: Katı tümörler veya lösemi gibi

Tümörler her zaman kötü huylu değildirler. Bening tümörler vücudun herhangi bir yerinde oluşabilirler. Birçoğumuzda ben, çil veya yağ bezeleri gibi bening tümörler vardır. Ancak bunlar bir noktada kalırlar ve etraflarındaki dokuya zarar vermezler. Diğer taraftan malin tümörler 2 önemli özellik taşırlar;

a- Malin tümör hücrelerinin sınırları yoktur. Köklerini salar ve diğer dokulara saldırırlar.

b- Vücuttaki diğer bölümlere sıçrama kabiliyetleri vardır. Malin hücreler tümörü oluşturduktan sonra diğer dokulara yol alırlar ve benzer bir büyümeye o dokularda başlarlar ki bu olaya metastaz denir. Malin hücreler kanserin tipine bağlı olarak çok özel yollarla büyürler.

Kanser kötü huylu neoplazmlar için ortak bir terimdir. İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar arasında bazı genel farklılıklar Tablo 1'de özetlenmiştir;

Tablo 1. Bening ve Malin Tümörler Arasındaki Farklılıklar

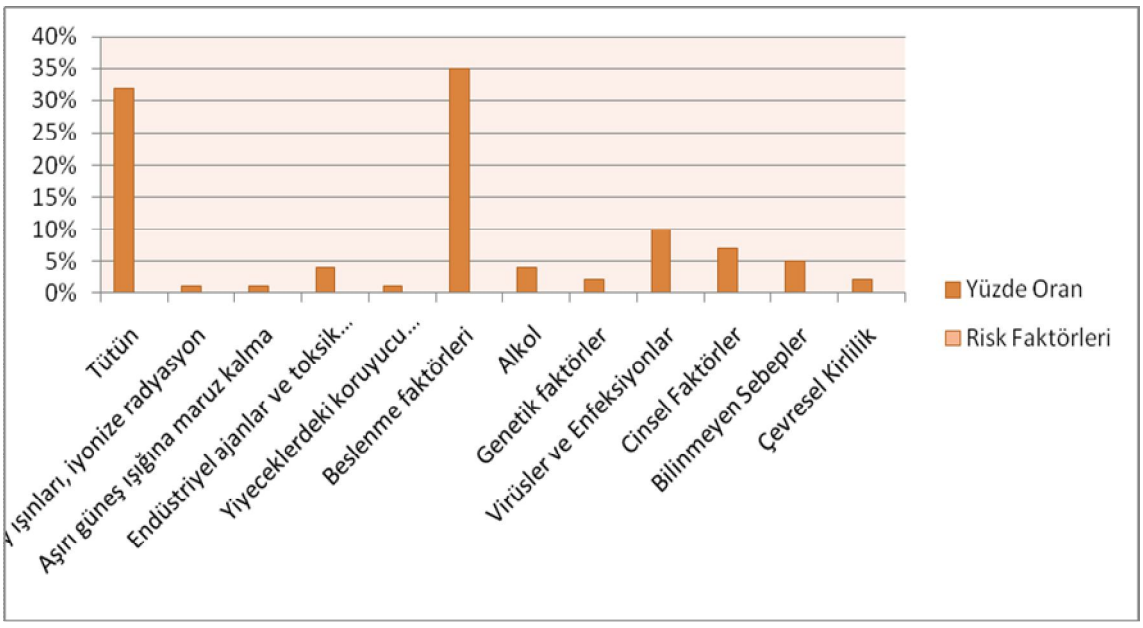
Özellik	**Malin**	**Bening**
Kapsüllü	Nadiren	Genellikle
Ayrım	Zayıf	Kısmen
Metastaz	Sıklıkla	Yapmaz
Büyüme Modu	Nüfuz edip genişleyen	Genişleyen
Büyüme Oranı	Hızlı	Yavaş
Hücre Karakterleri		
Kromozom	Anormal	Normal
Nukleus (Çekirdek)	Çoklu	Tekli
Adherence (Yapışkanlık)	Yok	Mevcut
Biçim -boyut	Düzensiz	Düzenli

2.2. Karsinogenez

Bir veya daha fazla hücrenin hücresel DNA'sı genetik materyale zarar verebilecek maddelere ve kanserojenlere maruz kaldığında hücrenin kötü huylu transformasyonlar sonucu genetik değişikliğe uğraması karsinogenez olarak adlandırılır[3].

Her ne kadar kanser genellikle tek bir hastalık gibi düşünülse de kanser yirmiden fazla farklı hastalıktan kaynaklanabilir. Birçok kanserin ise neden olduğu halen bilinmemektedir. Fakat ipuçları araştırmacılar tarafından çözüldükçe kanseri daha iyi anlamak mümkün olabilecektir.

Çalışmalar gösteriyor ki genetik faktörler tüm insan kanserlerinin oluşumunda %5-10 etkiye sahip iken, geri kalan % 85-90'lık risk tamamen yaşayış ile alakalıdır[5]. Kimyasal ajanlar, virüsler, iyonize ve ultraviyole radyasyon belli başlı kanserojenlerdir. Kanseri oluşturan sebeplerden başlıcaları Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Kanser Risk Faktörleri ve Yüzdeleri

Günümüzde kanser tedavisi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonu şeklinde uygulanmaktadır. Cerrahide amaç tümörlü doku veya organın uzaklaştırılması, kemoterapi ve radyoterapide ise kanserli hücrelerin öldürülmesidir[6,7].

2.3. Kanser İnsidansı ve Ölüm Oranı:

Kanser biyolojisinde son yıllarda birçok gelişme görülmüştür. Kanserin görülme sıklığı oranında gün geçtikçe bir atış görülmektedir. 2008 Yılı Dünya Kanser Kongresi'nde sunulan veriler ise hastalığın global olarak büyük boyutlara ulaştığını ortaya koymaktadır[8].

Bu kongrede sunulan bildirgedeki verilere göre:

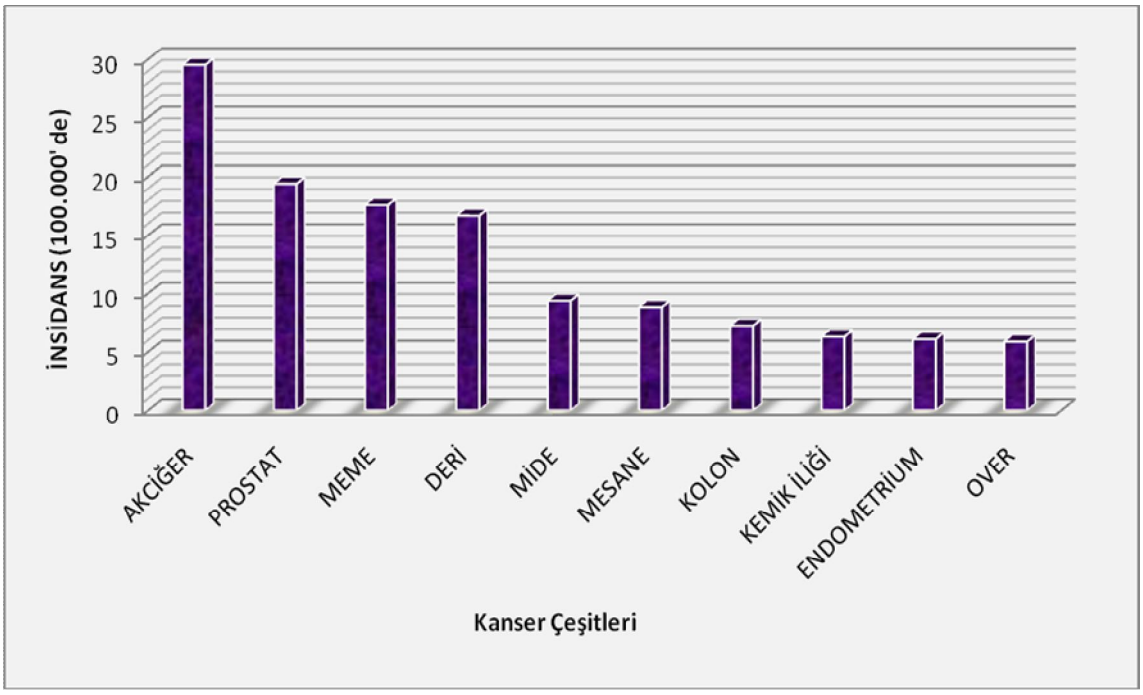
● Her yıl 11 milyon insan kansere yakalanmaktadır.

● Her yıl 1.4 milyon kişi akciğer kanseri, 866 bin kişi mide, 653 bin kişi karaciğer, 677 bin kişi kolon, 548 bin kişi meme kanseri nedeniyle ölmektedir.

● Kanserden ölümlerin yüzde 80'i gelişmemiş ve az gelişmiş ülkelerde meydana gelmektedir.

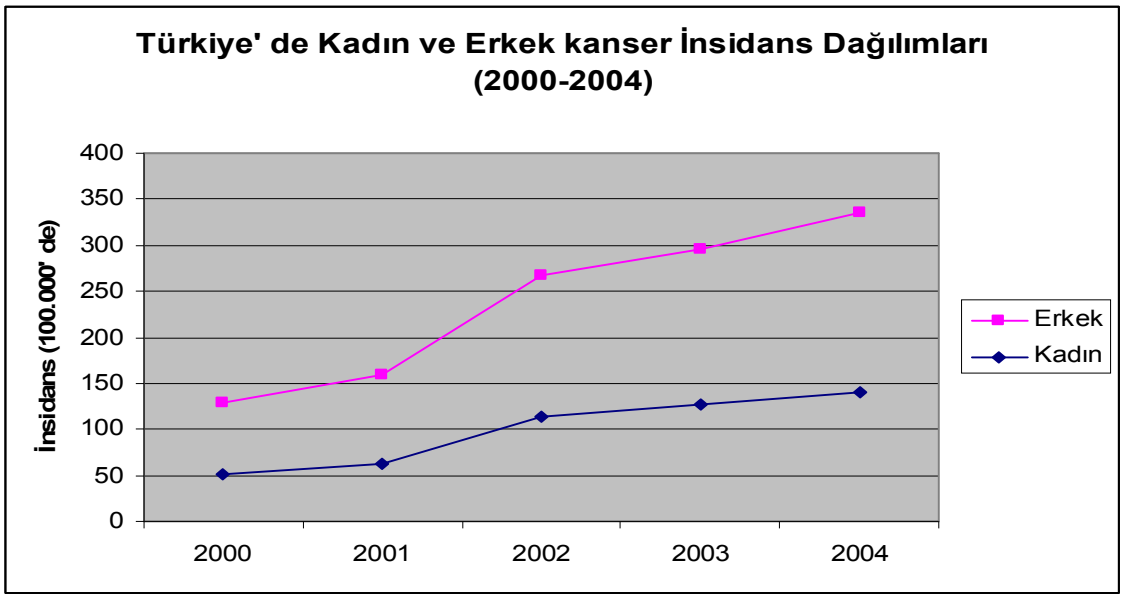
● 2030 yılında 12 milyon insanın kanserden öleceği öngörülmektedir.

Batı toplumlarında her yıl 250-350 kişiden biri kansere yakalanmaktadır. 60 yaşın üzerindeki kişilerde ise kanser sıklığı artarak 300 kişide 4-5 civarına yükselmektedir[8]. Ülkemizde kanser verileri Sağlık Bakanlığı'na bağlı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2004 yılı verilerine dayanıyor. En sık görülen kanser türleri erkeklerde akciğer, prostat, kalın barsak, rektum, mide ve pankreas; kadınlarda meme, akciğer, kalın barsak, rektum, serviks, over, mide ve pankreas kanserleri olarak sıralanıyor[9]. Deri kanseri sıklığı her iki cinste de yüksek olmakla birlikte, habis melanom dışındaki deri kanserleri tedaviye iyi cevap verdiklerinden ölüm oranı çok düşmektedir[9]. Türkiye'de en fazla görülen kanser çeşitleri Şekil 3'de gösterilmiştir[10].



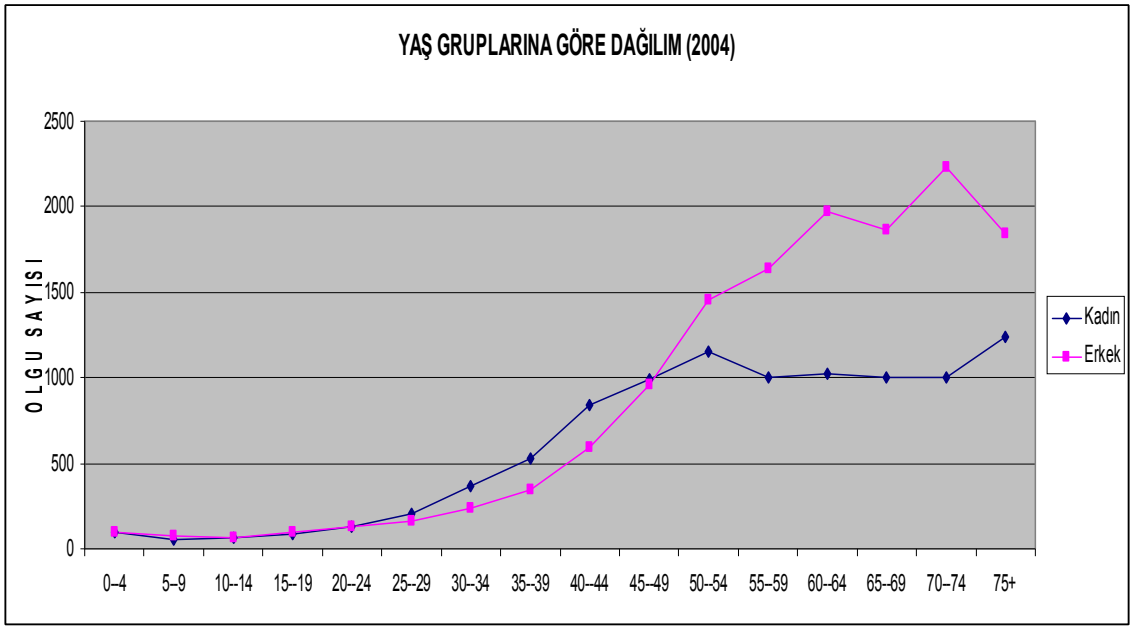
Şekil 3. Türkiye'de En Fazla Görülen İlk 10 Kanser Türü

Teknolojik ilerlemelere rağmen kanserle savaşta ciddi çalışmaların yapılması halen bir gerekliliktir. Türkiye'de kadın ve erkek arasında kanser görülme oranı Şekil 4'de gösterilmiştir[9].



Şekil 4. Türkiye'de Kadın ve Erkek Kanser İnsidansı

Kanser yaşlılık hastalığı olarak da tanımlanabilir. Tümör oluşumu 20'li yaşlarda başlayıp 50 yaş ve sonrasında, kanserin ortaya çıkmasıyla geçen bir süreç olduğu tahmin edilmektedir. Yani inkübasyon sürecinin yaklaşık 20-30 yıl civarı olduğu düşünülmektedir[5]. Şekil 5'de Türkiye'de yaş gruplarına göre kanserin görülme dağılımı gösterilmiştir. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda kanserin daha çok yaşlılıkta ortaya çıkan bir hastalık olduğu kolaylıkla görülebilir[9].



Şekil 5. Türkiye'de Kanserin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Çeşitli kanser nedenlerini tanımlamanın bir yolu da toplumları ve toplumlardaki insan davranışlarını incelemektir. Değişik faktörlerle karşılaşmış veya değişik davranış alışkanlıkları olan insanlardaki kanser görülme hızları karşılaştırılmıştır. Toplum çalışmalarından çıkarılan önemli sonuç kanserlerin değişik toplumlarda değişen sıklıklarda görülmesi olmuştur. Mide kanserinin Japonya'da, kalın barsak kanserinin ABD'de ve deri kanserlerinin Avustralya'da yüksek oranda görülmesi örnek olarak verilebilir[11].

2.4. Kanser Kemoterapisi

Neoplastik hastalıkların kemoterapisinde modern dönem nitrojen mustardların (azotlu hardallar) kullanımıyla başlar. Kemoterapötik ajan olan azotlu hardallar halen antineoplastik ilaç olarak kullanılmakta ve farklı analoglar geliştirilmektedir[3]. Kanser tedavisinde son yıllarda gelişen teknoloji sayesinde daha başarılı sonuçlar alınsa da; henüz kanserin tamamen nasıl tedavi edileceği ve kemoterapi uygulanan hastalarda oluşan birçok istenmeyen yan etkinin nasıl önleneceği hususunda daha etkili ve güvenilir tedaviler için çok kapsamlı çalışmalar halen yapılmaktadır.

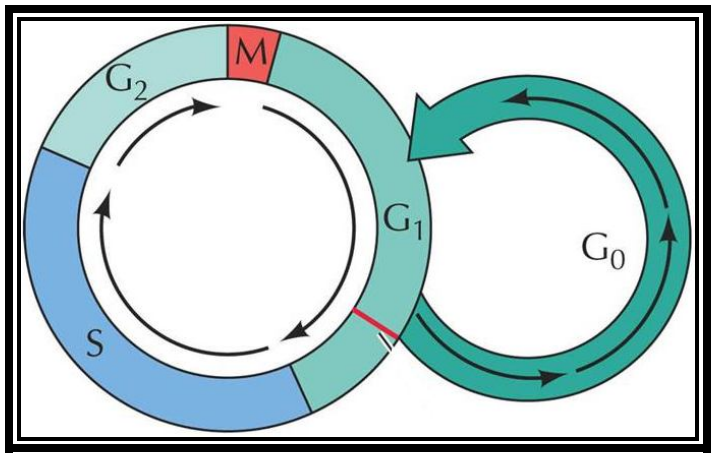
Kanser araştırmalarında ilerleme U.S. FDA'in (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) yıllar içinde verdiği onay sayılarıyla belirlenmektedir. FDA 1970 yılında birçok, 1987'de 7 adet, 1996'da 16 adet, 1998'de 21 adet ve 2006'da 28 adet kanser araştırmasına onay vermiştir. FDA'in onay verdiği antikanser bileşiklerin % 70'inden fazlası eski Roma Dönemi'nde rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan geleneksel, kaynağı bitki türevi olan doğal bileşikler olmuştur[5].

Kanser, çok basamaklı hücre sinyal yolaklarındaki düzensizlik sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Günümüzde mevcut antikanser tedavileri çoğunlukla tek hedeflidir. Tek hedefli tedavilerin etkisizliği, güvenirliliğinin azalması ve yüksek maliyeti bu tedavi yaklaşımına eğilimi azaltmıştır. Sonuç olarak birçok ilaç şirketi çoklu hedefli tedavilerin gelişmesine artan bir ilgi duymaktadır.

Kanser olgusunu ve antikanser ilaç gruplarının özelliklerini açıklayabilmek için hücre bölünmesiyle ilgili olarak hücre dönemleri aşağıdaki gibi özetlenebilir[12].

Hücrenin yaşam çevriminde 5 evre vardır (Şekil 6):

1. G_0 evresi (dinlenme evresi): Hücre henüz bölünmeye başlamamıştır.
2. G_1 evresi: DNA senteziyle ilgili enzimlerin ve RNA'nın sentezlendiği dönemdir.
3. S evresi: DNA içeriği kopyalanır. Böylece oluşan her iki yeni hücre aynı DNA içeriğine sahip olur.
4. G_2 evresi: Hücre DNA kopyalarını kontrol eder ve bölünmeye hazırlanır.
5. Mitoz evresi (M): Hücre içindeki bütün bileşenler çiftlenmiştir ve bölünmeyle iki yavru hücre oluşur.

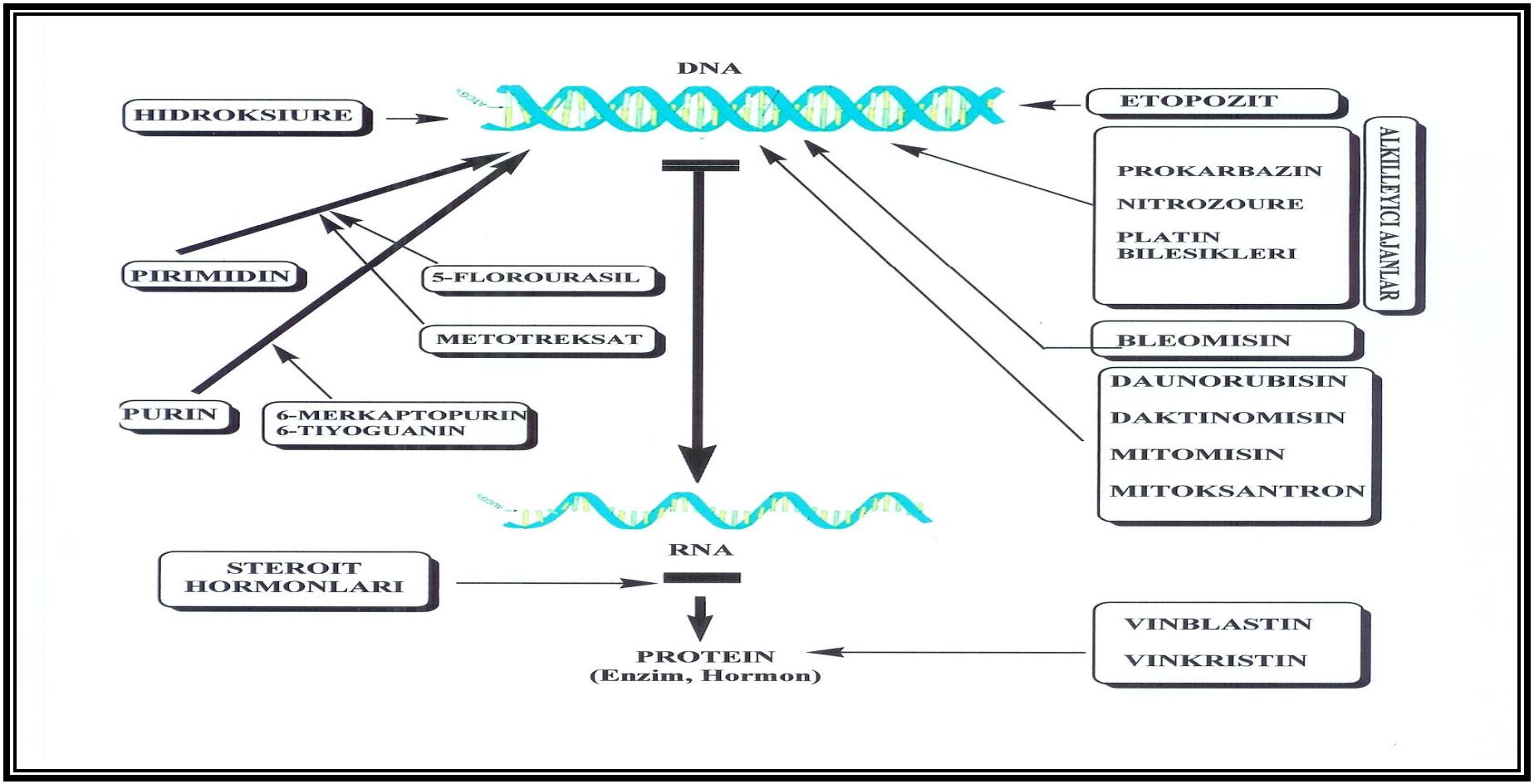


Şekil 6. Hücrenin Yaşam Evreleri

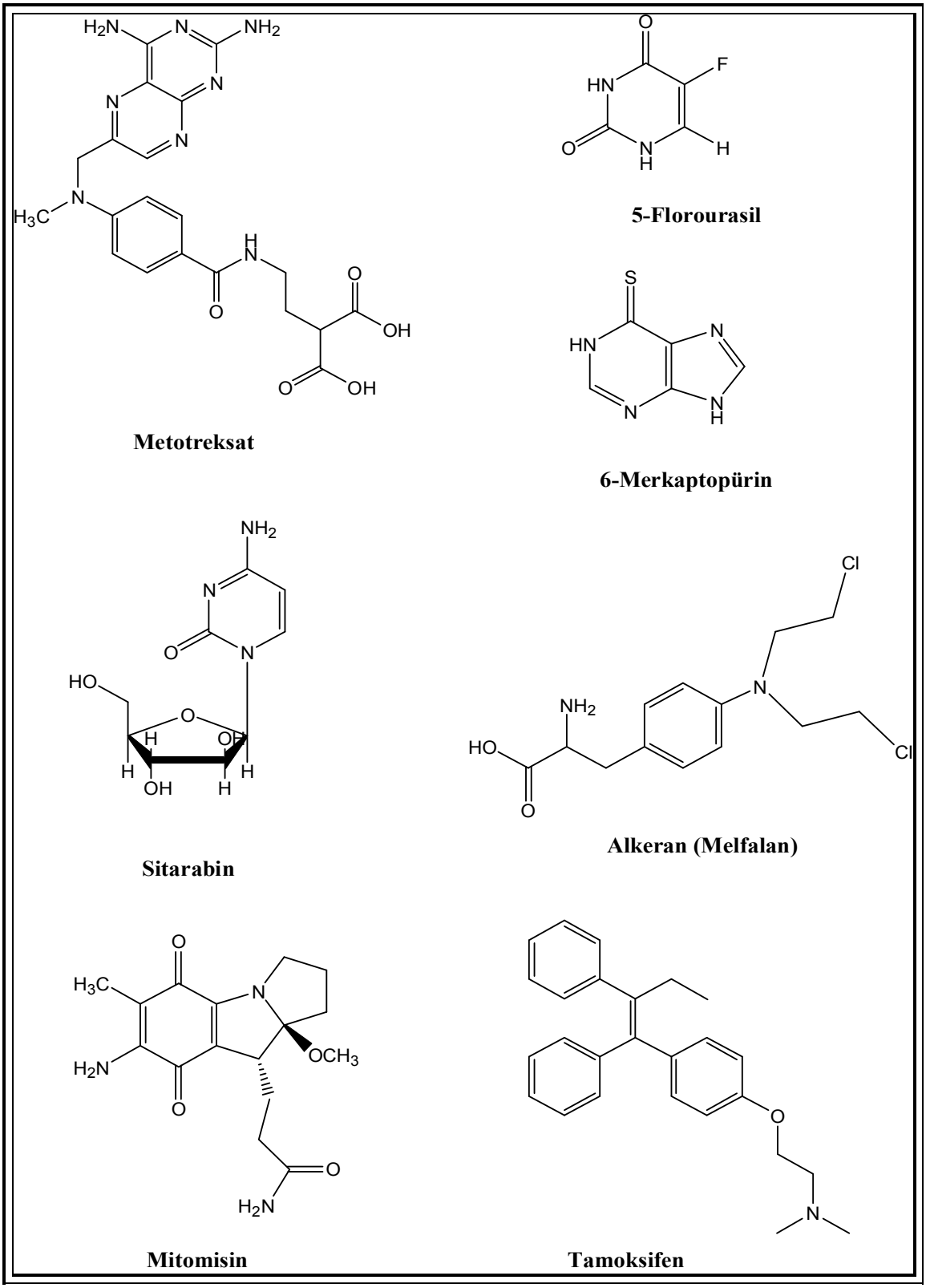
Günümüzde kemoterapide kullanılan antineoplastik ilaçların bir kısmı etki mekanizmalarına göre sınıflandırılarak Tablo 2 ve Şekil 7'de gösterilmiştir[1]. Ayrıca bazı antikanser ilaç etken maddelerinin kimyasal formülleri de Şekil 8 ve Şekil 9'da verilmiştir.

Tablo 2. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

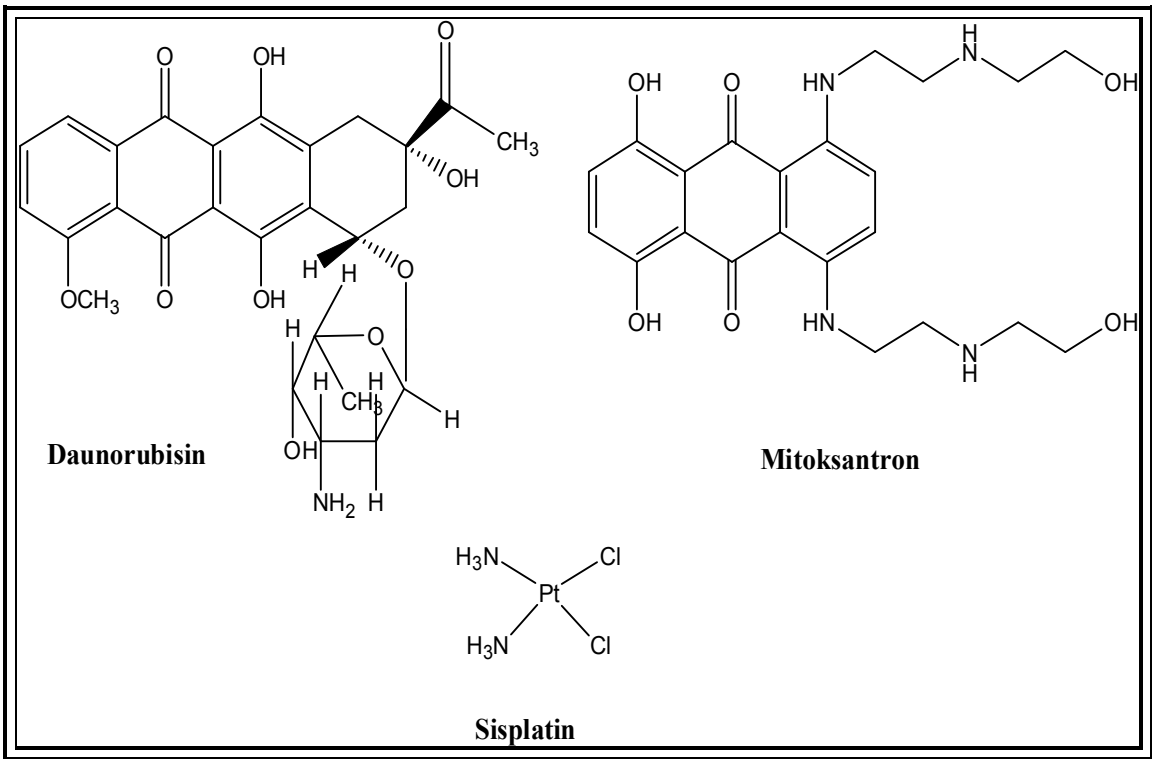
		Etki Mekanizması	**Bileşik**	**Ticari İsmi**
Antimetabolitler				
Substrat analogları	Pürin analogları	Pürin nükleo bazını bloke ederek DNA sentezini inhibe eder	Tiyoguanin Merkaptopürin	Lanvis (Glaxo Wellcome) Mercaptopurin (Atafarm)
	Pirimidin analogları	Pirimidin nükleo bazını bloke ederek DNA sentezini inhibe eder	Florourasil	Fluoro-Uracil (Roche)
Nükleozit analogları		DNA sentezini bloke ederler	Starabin	Alexan (Eczacıbaşı)
Folik asit analogları		Folik asit redüktazı inhibe ederek, DNA ve RNA sentezini engellerler.	Metotreksat	Methotrexate (Atafarm)
Mitoz İnhibitörleri		Hücre çekirdeğinin bölünme, Mitoz (M), fazını inhibe ederler	Kolşisin Vinblastin Etopozit	Colchicum Velbe (Lilly) Etoposide (Atafarm)
Alkilleyici Bileşikler		DNA'ya kovalent bağla bağlanarak DNA sentezi inhibe ederler	Lomistin Pirokarbazin Sisplatin Melfalan	Belustine (Eczacıbaşı) Natulan (Roche) Cisplatin (Oma) Alkeran (Glaxo Wellcome)
Sitositatik Antibiyotikler		DNA'da nükleik asit sentezini inhibe ederek etki gösterirler	Daunorubisin Daktinomisin Mitomisin Mitoksantron	Cerubidine (Eczacıbaşı) Cosmegan (MSD) Mitomicin C(Onko) Novantrone (Er-Kim)
Hormon ve Hormon Antagonistleri		Hücre membran reseptörlerinin inhibe ederler	Tamoksifen Flutamit	Tamoxifen (Assos) Andraxan (Onko)
Diğer Sitostatikler			Asparajinaz	Leunase (Onko)
Radyoaktif İzotoplar			Radyoaktif fosfor	



Şekil 7. Antikanser İlaçların Etki Mekanizması



Şekil 8. Bazı Antikanser İlaçların Etken Madde Formülleri (1)



Şekil 9. Bazı Antikanser İlaçların Etken Madde Formülleri (2)

Antikanser ilaçların çoğu sitotoksik (hücre öldürücü) etkileri ile malin hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını önlerler ve onların ölümüne yol açarlar. Radikal bir tedavi vücutta tek bir malin hücre kalmaksızın tüm hücrelerin yok edilmesi ile mümkündür. Ancak böyle bir durum az sayıdaki istisnalar dışında halen var olan ilaçlarla sağlanamamaktadır. Antineoplastik ilacın terapötik etkinliğini kısıtlayan önemli bir faktör, tümör hücrelerinin ilaca azalmış hassasiyeti, bir başka deyişle ilaca karşı direnç gelişimidir. Bu durum bazı kanser türlerinde kendiliğinden olabildiği gibi (doğal veya primer rezistans), kemoterapiden sonra da gelişebilir (kazanılmış veya sekonder rezistans)[7].

Tolstoy'un Anna Karenina eserinde söylediği "mutlu aileler birbirlerine benzerler, mutsuzların herbirinin sebebi başkadır" sözünü kanser olgusuna uyarlayarak "normal hücrelerin hepsi ilaçlara benzer şekilde cevap verirler; oysa kanser hücrelerinin her biri kendilerine özgü şekilde cevap verirler" denebilir. Bu yaklaşımda da ifade edilmeye çalışıldığı gibi, görünüm olarak benzer olan, aynı malin hücreden gelişen kanser hücreleri biyokimyasal, morfolojik ve ilaca yanıt verme karakteristikleri bakımından farklılık gösterirler. Sözü edilen heterojenlik esas olarak başlangıçtaki tümör hücresi klonunun tekrarlanan bölünmeler sırasında mutasyona uğraması ile ilişkilendirilmiştir[13].

2.4.1. Alkilleyici Ajanlar

Kanser tedavisinde kullanılan en önemli ilaç gruplarından biri alkilleyici bileşiklerdir. İlk başta savaş gazları olarak geliştirilen alkilleyici ajanlar kanser kemoterapisinin modern döneminde kullanılmaya başlanan ilk bileşiklerdir. Azotlu hardallar kanserin klinik tedavisine girmiş ilk alkilleyici bileşiklerdir. Bunların yüksek reaktif özellikte olan analoğu olarak bilinenlerine sülfürlü hardal denir. Bunlarda savaşlarda kullanılmış göz, deri ve solunum sistemine zarar verici özellikte olan bir bileşiklerdir. İlk klinik ve deneysel hayvan çalışmalarında sülfürlü hardalın hem insanda hem hayvanda tümör oluşumunu yavaşlattığı ancak sistemik kullanım için aşırı toksik olduğu bildirilmiştir[14,15].

Azotlu hardalların kanser kemoterapötik ajanı olarak kullanımı 1946'da Gilman ve Phillips tatafından rapor edilmiştir. İlk azotlu hardallardan biri olan Mekloretamin klinik olarak etkili bir antikanser ajandır. Bu buluş daha sonradan bu bileşiğin analoglarının senteziyle devam etmiştir.

2.4.1.1. Alkilleyici Ajanların Etki Mekanizması

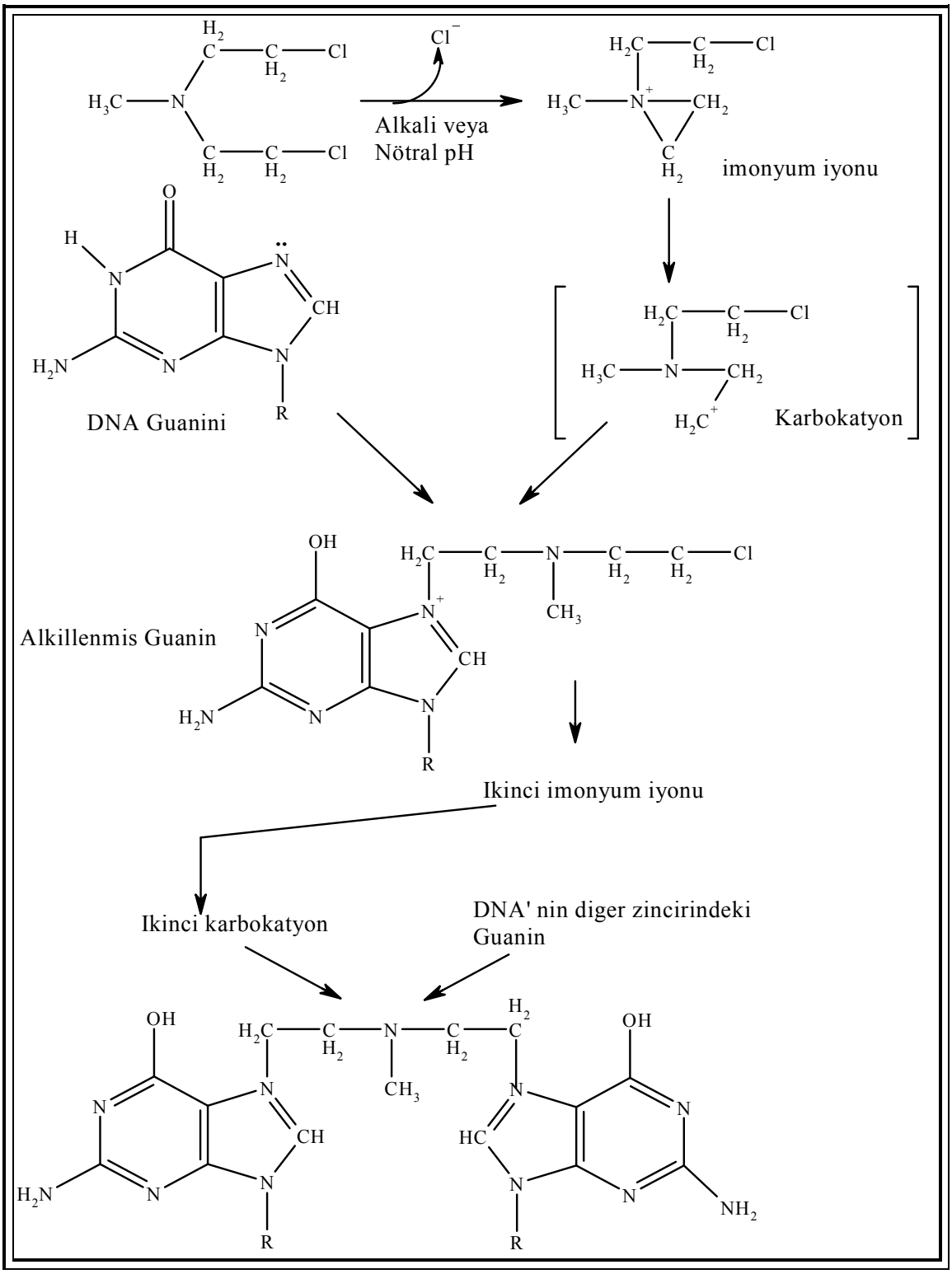
Alkilleyici ajanlar farklı yapılarda bileşiklerdir. Buna rağmen tüm alkilleyici ajanların oksijen, azot, fosfor veya sülfür atomlarına alkil gruplarını eklemek suretiyle birçok hücresel bileşenin elektronca zengin nükleofilik bölgelerine saldırma özellikleri ortaktır. Alkilleyici bileşikler faza özgü olmayan sitotoksik maddeler olmalarına rağmen hücre siklusunun G_1 ve S fazlarına duyarlı olup, G_2 fazında da blokaj gösterirler[16,17]. Hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerini hücre yaşam döngüsü boyunca gösterirler fakat daha hızlı çoğalan hücrelere karşı kantitatif olarak daha fazla aktivite gösterirler[18]. Alkilleyici ajanların kemoterapötik yararlılığı DNA yapısı ve/veya fonksiyonunu değiştirebilme ile sahip olduğu sitotoksik etkilerindendir[19].

Sitotoksisite, hücreye zararlı etki oluşturan ya da öldüren anlamına gelmektedir. Sitotoksik etki oluşturan ajanlar genellikle, kimyasal maddeler veya NK (Natural killer= Doğal öldürücü) ve T Lenfosit (cy/s; sitotoksik / baskılayıcı) gibi immün sistem hücreleridir[20]. Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik özellikte olan bileşiklerin hastaya verilme amacı vücutta sağlıklı hücrelere zarar vermeden sadece kanserli hücrelere karşı toksik etki oluşturmaktır. Bu olaya selektif sitotoksisite denir. Günümüzde kanser kemoterapisinde seçici toksisite halen başarılamamıştır.

Alkilleyici antikanser ajan olan Mekloretamin'in etki mekanizması Şekil 10'da gösterilmiştir. İlk basamakta kloroetil yan zincirlerinden biri pH bazik veya nötral ortamda halkalaşmaya gider. Klor anyonu salınır ve ortamda amonyum iyonu oluşur. Bu 3 üyeli gergin halka, nükleofilik gruplara saldırabilir. Reaktivitesi yüksektir. Bazı sebeplerden reaksiyon amonyum iyonu halkasının açılarak ortamda imonyum iyonu oluşturmasıyla devam edebilir. Nükleik asitler ve proteinlerdeki amin, karboksil, sülfidril veya imidazol yapıları gibi nükleofilik gruplar alkillenebilirler. Guanin'in N-7

pozisyonunu DNA alkilasyonu için en uygun bölgesidir. Guanin'in N-1 ve O-6 pozisyonlarına; Adenin'in N-1, N-3 ve N-7 pozisyonlarına; Sitozin'in N-3 pozisyonuna ve de Timidin'in O-4 pozisyonunda daha az katım meydana gelir[3].

İki reaktif kloroetil yan zinciri taşıyan bifonksiyonel gruplu alkilleyici ajanlar bir yan zinciri kovalent bağ oluşturduktan sonra diğer kloroetil yan zinciri de benzer aşamaları geçirir. Bu ikinci reaksiyon başka bir Guanin'in 7 numaralı azotu veya başka bir nükleofilik yapıyla olur. Diğer Guanin ile reaksiyon meydana geldiğinde DNA sarmalları arasında çapraz bağlanma gerçekleşir. DNA'nın aynı sarmalındaki bazlar arasında bağlanma da mümkündür. DNA'nın çapraz bağlanması DNA replikasyonunu (ikileşme), tamirini ve transkripsiyonunu (yazılım) engelleyebilir[21]. Monoalkillenmiş DNA Guanin birimlerinin üretmek için 2. zincir su gibi zayıf bir nükleofille reaksiyona girebilir. İlaveten glutatyon içeren hücresel tiyoller alkilleyici ajanlar tarafından kovalent katım ürünü oluşturmak için nükleofilik hedef ihtiyacını karşılarlar[22].

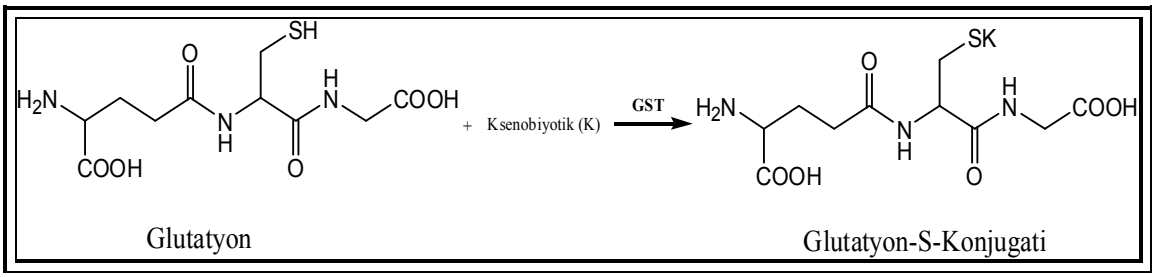


Şekil 10. Mekloretaminin Etki Mekanizması

Birçok kanser tedavisinde kemoterapi kullanılır. Sistematik bir tedavi olan kemoterapi cerrahi ve radyoterapiden farklıdır. Alkilleyici ajanlar kemoterapide yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Fakat bu ajanların kullanımı, birçok istenmeyen yan etkileri yüzünden sınırlıdır[23]. Buna ilaveten nükleik asitlerdeki amin ve hidroksil gruplarıyla etkileşime giren alkilleyici ajanlar neoplazmaya ve diğer mutasyonlara neden olurlar[24].

Alkilleyici ajanların kullanımındaki diğer büyük sınırlama farklı mekanizmaların sebep olduğu ilaç rezistansı gelişimidir. Bu grup bileşiklere direnç gelişmesi, ilaca karşı geçirgenliğin değişmesi ve hücrede Glutatyon (GSH) ve glutatyon transferaz (GT) seviyelerinin artması ile ilişkilendirilmiştir. Mesela GSH ve Glutatyon-S-Transferaz (GST) seviyeleri birçok kanserli dokuda normal dokulara kıyasla yüksek bulunmuştur[25,26]. Hücrede bol miktarda bulunan GSH, L-sistein, L-glutamik asid ve glisin gibi 3 aminoasitten oluşmuş tiyol içeren bir tripeptitdir. Vücutta, 30 μM'dan (plazmada) 3.0 mM'lara kadar (böbrek proksimal tübüllerinde) değişen konsantrasyonlarda bulunur. Bu miktarların çeşitli organların tümörlerinde 10 mM'a kadar eriştiği bildirilmiştir[27-29].

Glutatyon transferazlar, tanımlandığından beri kullanılan ismiyle glutatyon S-transferazlar, endojen ve ekzojen kaynaklı, elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin glutatyon ile konjugasyonunu sağlayarak, genellikle daha kolay atılabilen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalizleyen Faz-II detoksifikasyon enzim ailesidir[30-36]. Glutatyon S Transferazın bu işlevi Şekil 11'de ve GSH'ın biyokimyasal ilişkileri Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Glutatyonun Ksenobiyotiklere GST Katalizli Reaksiyonu

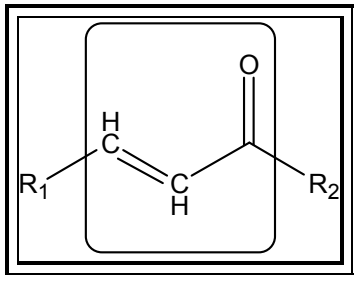
2.5. Kanser Tedavisinde Doğal Bileşikler

Doğal olarak çoklu hedefli tedaviyi başaran bitki kaynaklı ürünler aynı zamanda sentetik ajanlara nazaran daha güvenli ve ucuzdurlar. Fakat ilaç firmaları bitki kaynaklı ürünlere halen şüpheyle yaklaşmaktadır. Bu yüzden bitkisel kaynaklı antikanser tedavilerin gelişimi yavaş olmaktadır. Mikroorganizma ve bitkilerden elde edilen bileşiklerin potansiyel antikanser tedavilerin zengin bir kaynağı olduğu bilinir. Bununla birlikte klinik açıdan yararlı bir bileşik için kanserle savaş kabiliyeti ve toksikolojik durumu arasında hassas bir denge olmalıdır. Ümit verici doğal bir bileşik daha uygun farmakolojik etki göstermesi için yapısal olarak modifiye edilebilir[37]. Zira günümüzde kanser tedavisinde kullanılan Vinblastin, Etopozit ve Paklitaksel doğal kaynaklı bileşiklere örnek verilebilir.

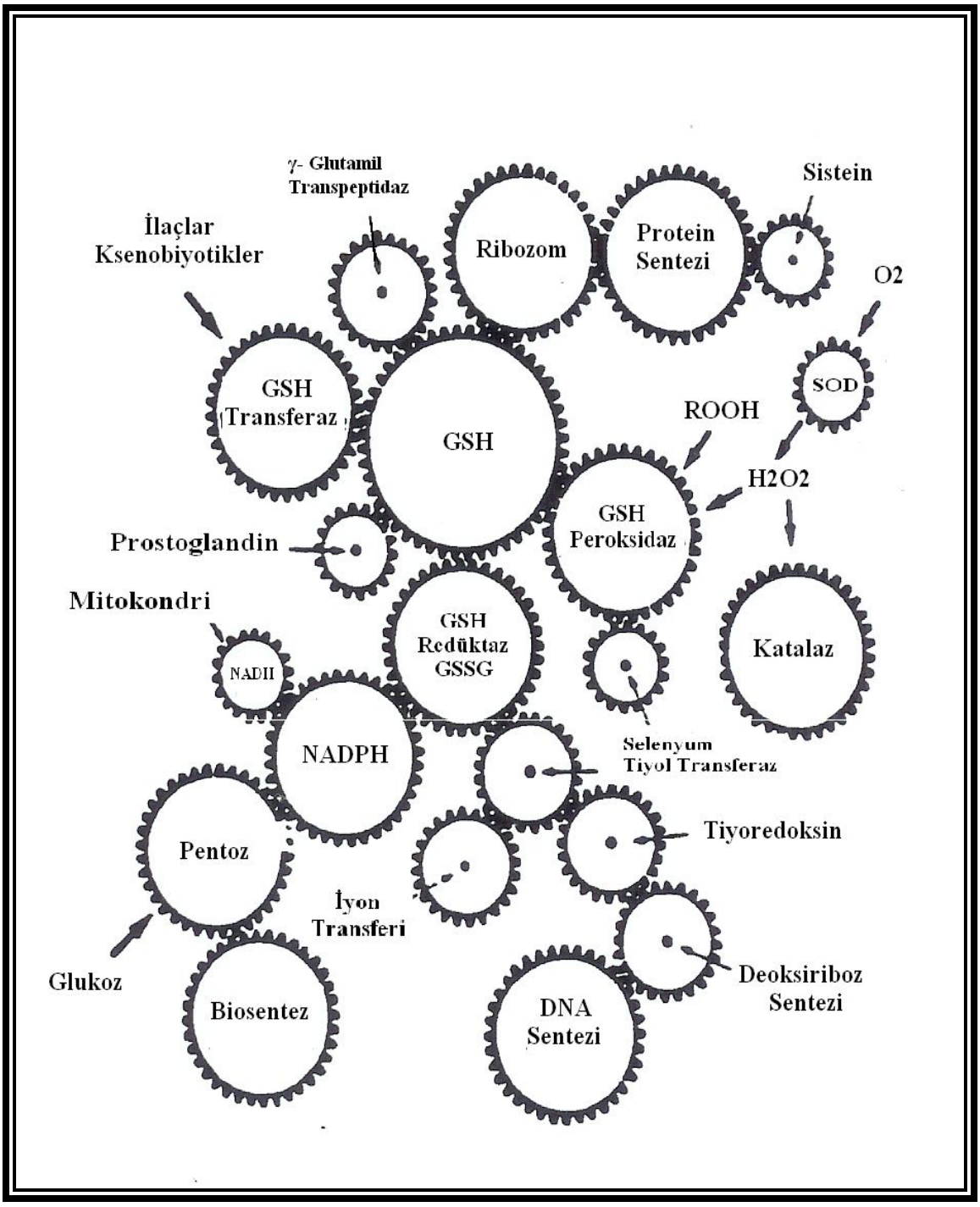
2.5.1. α,β-Doymamış Ketonlar

α,β-doymamış ketonların (Şekil 12), amin ve hidroksil gruplarına karşı ilgisi az ya da yok denecek kadar, tiyollere karşı ilgisi ise çok fazladır[38,39]. Bu özellik nükleik asitlerle etkileşmeyi engeller. Bundan dolayı bu bileşiklerde alkilleyici bileşiklerin kullanımında gözlenen kanserojenik[40] ve mutajenik[41] yan etkiler gözlenmez.

Tiyollere karşı α,β-doymamış ketonların tercihli afinitesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir[42, 43]. Hücre bölünmesinden hemen önce artmış glutatyon seviyeleri daha önce rapor edilmiştir[44]. Bu yüzden normal dokulardan ziyade tümörlü dokulara karşı başarılı bir seçici sitotoksisite α,β-doymamış ketonlarla mümkün olabilir. Ayrıca bazı seçici tiyol alkilleyicilerin tümörlü dokulara normal dokulardan daha fazla etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu tespit, genellikle kanserli dokulardan daha çok normal dokulardaki makromoleküllere bağlanmayı tercih eden geleneksel alkilleyici ajanlara ve antimetabolitlere karşın, tercihen tümörlü dokulardaki DNA, RNA ve proteinlerin farklı prekürsörlerine bağlanan seçici tiyol alkilleyicilerin yeteneğine atfedilir[45]. Tiyol alkilleyicilerin bu yeteneği, bir şekilde GSH ile ilgili olduğu bilinen Şekil 13'de gösterilen, kompleks biyokimyasal ilişkilerle güçlendirilmiş olabilir[46]. Şekil 13'de ki veriler GSH'ın tek kontrol ajanı olarak düşünülemeyeceğini göstermekle birlikte, GSH'ın diğer birçok biyokimyasal sistemde ister direkt isterse indirekt yolla bir şekilde rol aldığını düşündürür. Bu yüzden α,β-doymamış ketonların tiyollere karşı tercihli afinitesi tümörlü dokuda DNA, RNA ve protein sentezlerinde normal dokulara göre daha etkili olabileceği savunulabilir.



Şekil 12. α,β-Doymamış Keton



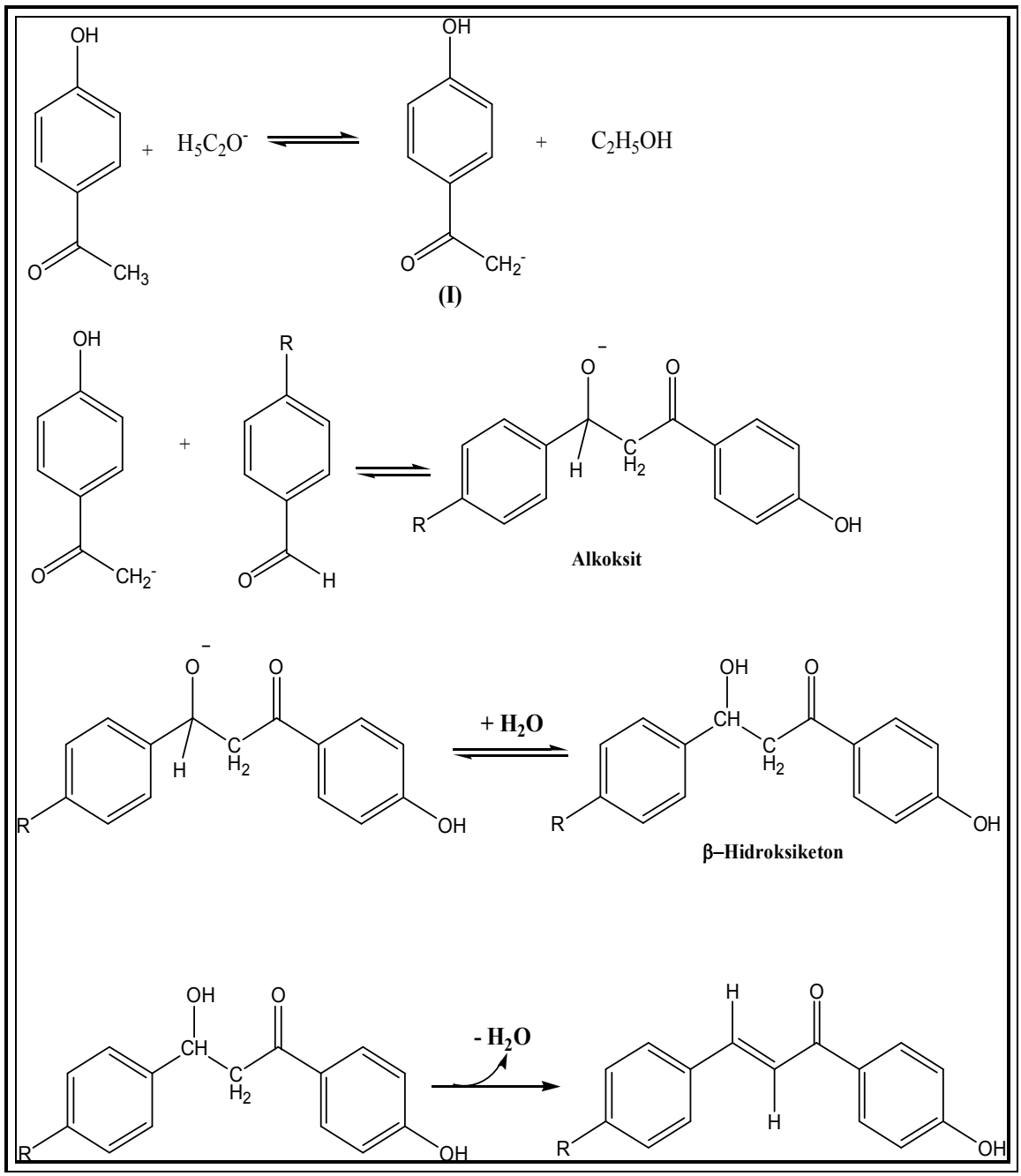
Şekil 13. GSH'ın Biyokimyasal İlişkileri

2.5.1.1. Şalkonlar

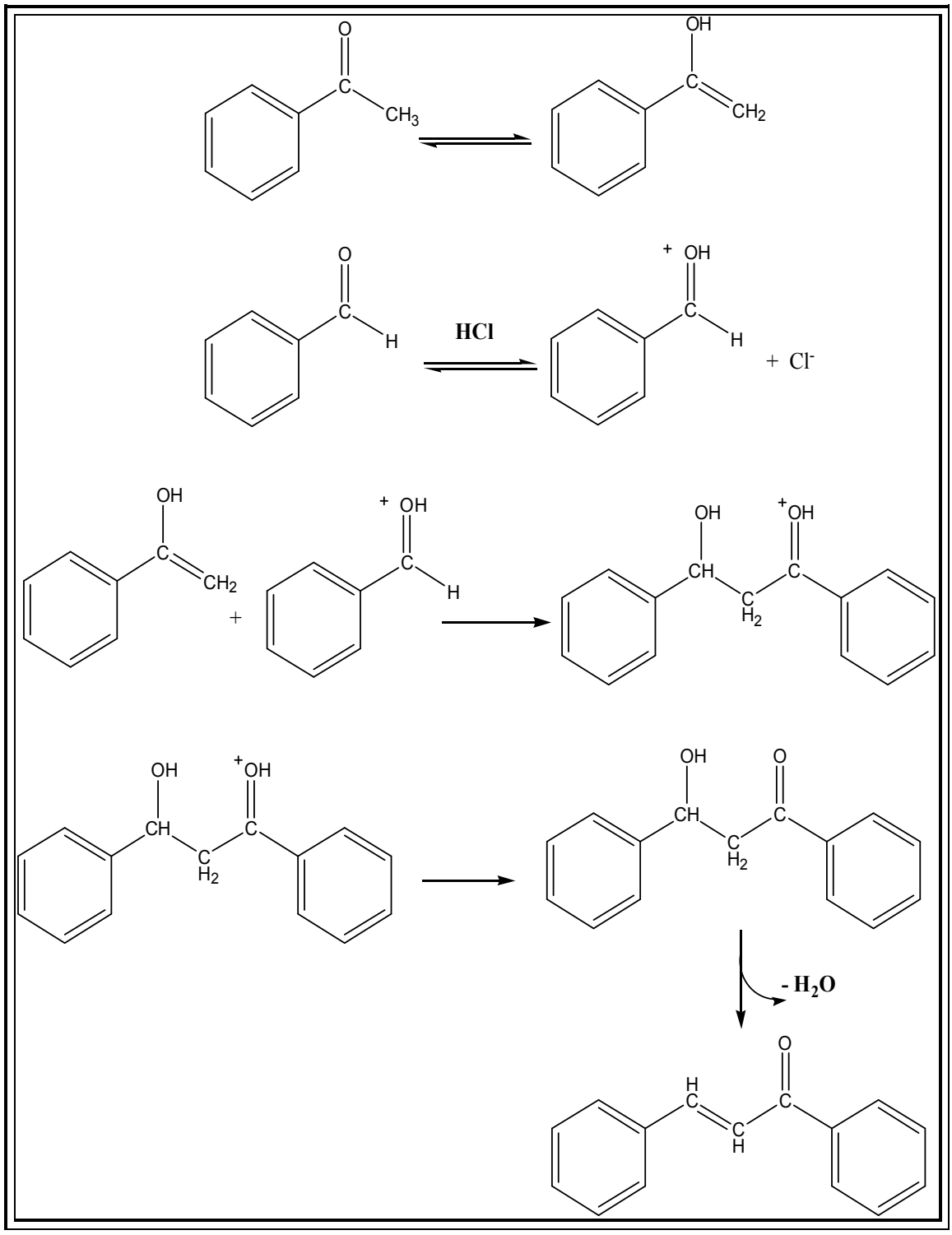
Şalkonlar kimyasal olarak 1,3-diaril-2-propenon yapısındaki bileşiklerdir. Flavanoidlerin ve izoflavanoidlerin prekürsörü olduğu düşünülen şalkonlar yenilebilir bitkilerde bolca mevcuttur[47]. Şalkon ismi ilk olarak Kostanecki tarafından verilmiştir[48]. Muhtemel lider bileşiklerin keşfi için benzersiz bir kimyasal yapıya sahip olmaları, gösterdiği birçok farmakolojik aktivite ile birlikte kolay sentezlenebilmesi ve türevlendirilebilmesi, 1,3-diaril-2-propen-1-on çekirdek yapısındaki şalkonlara bugüne kadar hatırı sayılır bir ilgi oluşturmuştur[49,50].

Şalkonların genel sentez reaksiyonu olan Claisen Schmidt kondensasyonu, modifiye edilmiş bir aldol kondensasyonudur. Bu metod seyreltik asidik veya bazik ortamda α hidrojeni olan bir keton veya bir aldehitin reaksiyonu ile bir β-hidroksi aldehit veya β-hidroksi ketonun oluştuğu ve ardından genellikle dehidrasyon ile α,β-doymamış ketonun oluştuğu bir reaksiyondur. Oysa ki Claisen Schmidt reaksiyonu α hidrojeni olmayan bir aldehit ile bir keton arasındaki kondensasyon reaksiyonudur. Reaksiyon hem bazik hem de asidik koşullarda gerçekleşebilir.

Şalkonun bazik koşullarda oluşum mekanizması Şekil 14'de verilmiştir. Buna göre ilk basamakta alkoksit ($C_2H_5O^-$) iyonu ketonun α protonunu koparark karbanyon oluşturur (I). Bu karbanyon enolat anyonu ile rezonans durumdadır. Diğer basamakta karbanyon arilaldehitin elektropozitif karbonil karbonuna saldırarak bir alkoksit oluşturur. Ardından bu alkoksit sudan bir hidrojen kopartarak β-hidroksi ketonu oluşturur. Son basamakta β-hidroksi keton dehidrasyona uğrayarak şalkon adı verilen ile α,β-doymamış ketonu oluşturur. Şalkonun asidik koşullarda oluşum mekanizması Şekil 15'de gösterilmiştir.

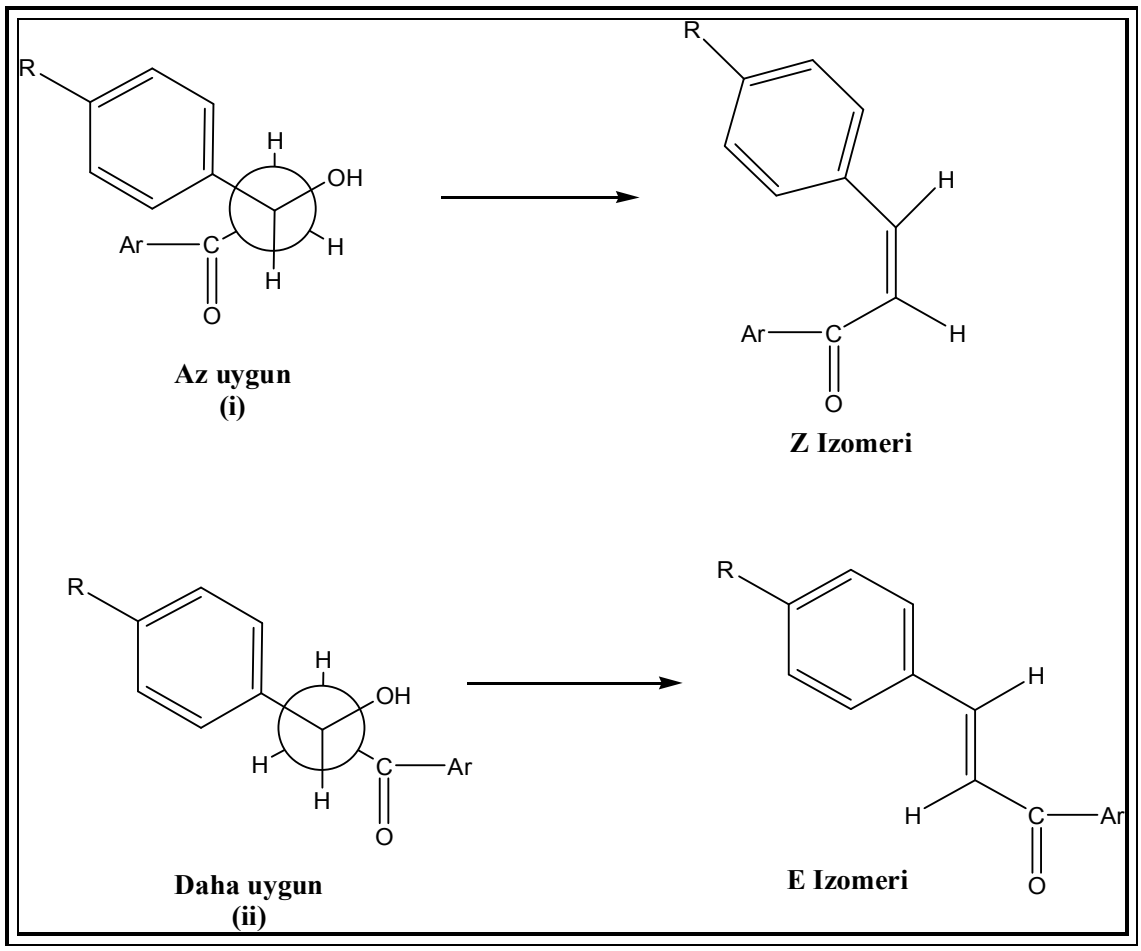


Şekil 14. Bazik Koşullarda Şalkon Sentez Mekanizması



Şekil 15. Asidik Koşullarda Şalkon Sentez Mekanizması

Claisen Schmidt reaksiyonu stereoselektiftir. Genellikle elde edilen E izomeri, Z izomerinden termodinamik açıdan daha dayanıklıdır. E ve Z izomerleri Newman izdüşüm formülleri (Şekil 16) çizilerek karşılaştırılmıştır. Newman izdüşümü (i)'de aril ve aroil gibi 2 hacimli grup birbirine yakındır ve bundan dolayı sterik sebeplere bağlı olarak Z izomeri yüksek enerji isteyen bir izomerdir. Oysaki Newman izdüşümü (ii)'de aroil grubu aril grubundan olabildiğince uzaktadır ve dolayısıyla daha düşük enerji seviyesindedir. Bu yüzden şalkonun trans (E) formu (ii), cis (Z) formundan (i) enerji açısından daha uygundur.

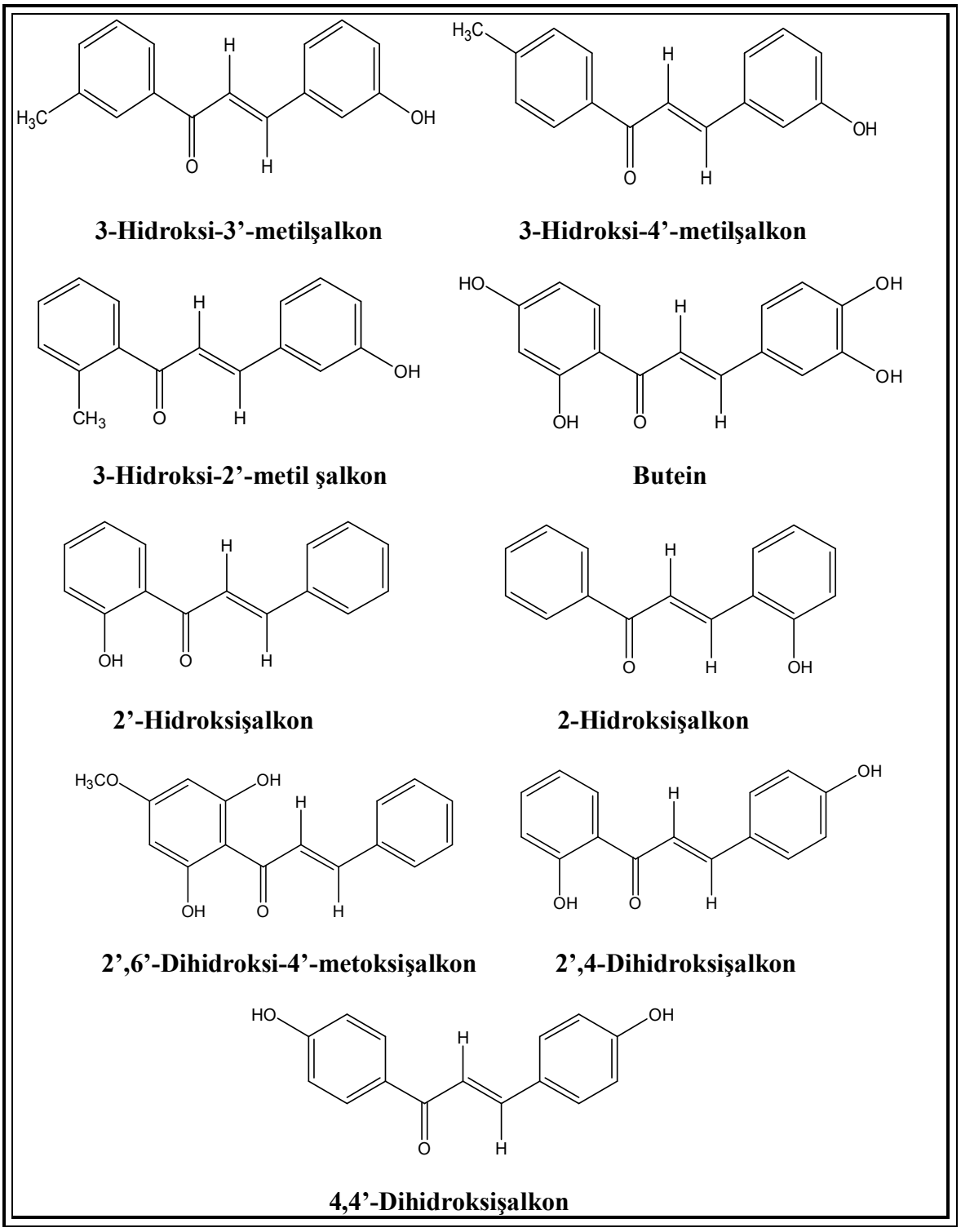


Şekil 16. Şalkonların Newman Projeksiyon Formülleri

Şalkonların, kardiyovasküler[51], antienflamatuar[52-54], kimyasal koruyucu[55-57,] antimitotik[58], immünosüpresif, sitotoksik[59], apoptozis tetikleme özelliği[60,61], antifungal[62], antitüberküloz[63], analjezik, antipiretik, antimutajenik[64], antikanser[65-68], antioksidan[67,68], antiviral[69,70], antimikrobiyal[71,72], antimalaryal[73], antileishmanial[74], antiproliferatif[75] etkileri gibi birçok biyolojik aktiviteleri bildirilmiştir.

Enon sisteminin çifte bağı şalkonların antitümör ajanlar olarak etki göstermesinde gerekli bölgesidir. Çalışmalarda C-C çifte bağının hidrojenlenmesi, bromlanması veya epoksit hale dönüşümü şalkonların aktivitelerini düşürdüğü rapor edilmiştir[76]. Şalkonların basit yapıları ve kolayca sentezlenebilmeleri yapı aktivite ilişkisi açından uygun bir iskelete sahip olmaları sebebiyle biyolojik aktivite üzerinde farklı fonksiyonel grupların etkilerinin değerlendirilmesi için çok sayıda sübstitüe şalkon sentezlenmiştir[59,76-80].

Örneğin; 3'-, 4'- ve 2'-metil-3-hidroksişalkon türevleri HeLa hücrelerine karşı antitümör aktivite göstermişlerdir[81]. Butein, 2'-hidroksişalkon, 2',6'-dihidroksi-4'-metoksişalkon, 2',4-dihidroksişalkon türevleri insan kolon adenomkarsinoma hücre hatlarına karşı yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir[82]. 4,4'-dihidroksişalkon türevinin de CEM-C1 ve CEM-C7 insan lösemi hücre hatlarına karşı büyümeyi inhibe edici özellik gösterdiği rapor edilmiştir[83]. Bu şalkonlardan bazıları Şekil 17'de gösterilmiştir.



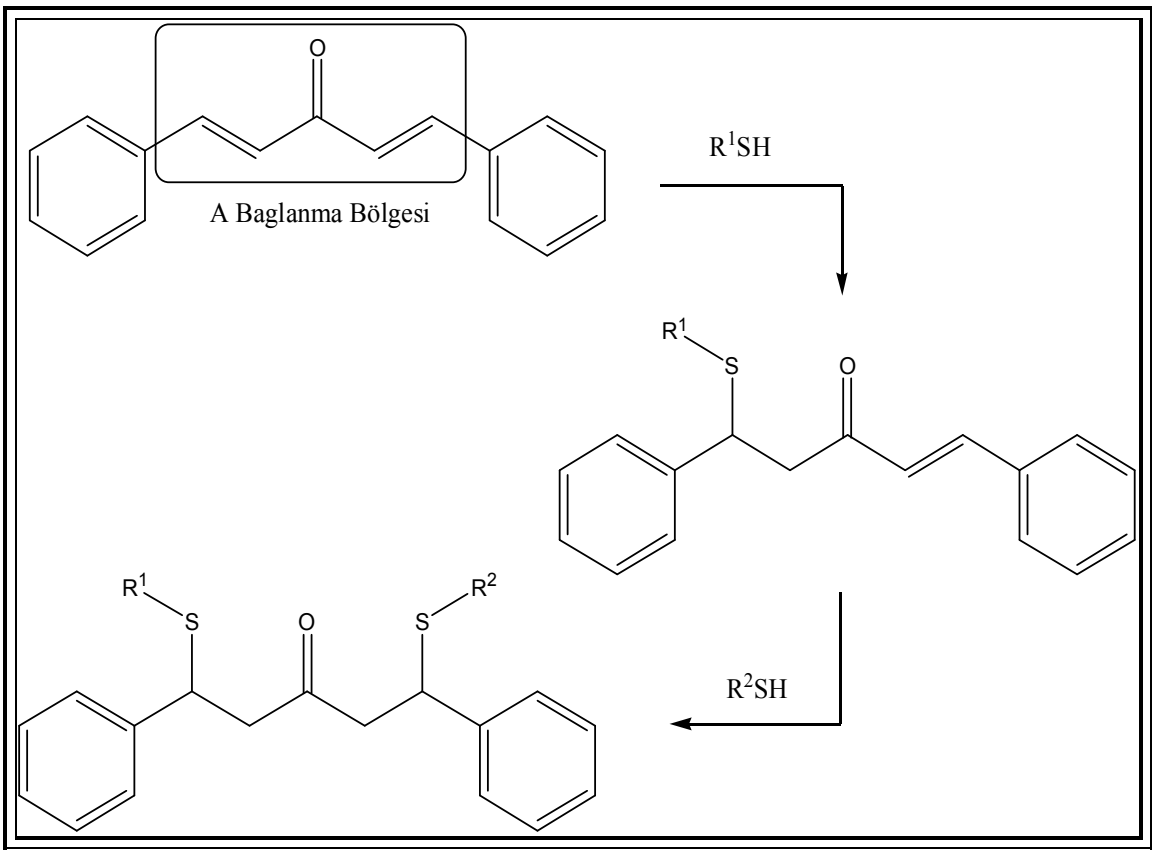
Şekil 17. Bazı Şalkon Türevleri

2.5.2. Ardışık Sitotoksisite

Dimmock ve arkadaşları tarafından önerilen bir terim olan ardışık sitotoksisite; normal hücrelerden daha çok malin hücrelere karşı daha yüksek toksisiteye sebep olan bir veya daha fazla sitotoksik bileşiğin başarılı salınımı olarak tanımlanmıştır[84]. Bu teorinin temeli şu gözlemlerden ileri gelir:

1) Birçok durumda radyasyon ve ilaç tedavisi uygulanan tümör hücrelerinde, hücresel GSH seviyelerinde azalma görülmüştür[85-88]. Diğer bir deyişle, kemoterapötik ajanlar kimyasal duyarlılık sonrası tümörlü dokulara karşı tercihli toksisite oluşturabilirler. Mesela γ-Glutamilsistein Sentetaz'ın geri dönüşümsüz seçici inhibitörü olan Butiyonin Sülfoksimin'in (BSO) kullanımı ile hem hücre kültürü hemde *in vivo* çalışmalarda hücre içi GSH seviyelerinde % 95'in üzerinde azalma görülmüştür[89]. Klinik öncesi çalışmalarda BSO'nun kritik öneme sahip sağlıklı dokulara karşı ilacın toksisitesini artırmaksızın Melphalan'ın ovaryum kanserine karşı toksisitesini geliştirdiği görülmüştür. *İn vitro* çalışmalarda da Butiyonin Sülfoksimin'in, Melfalan, Sisplatin, Adriyamisin ve radyasyonun insan ovaryum kanseri hücre hatlarına karşı gösterdikleri sitotoksisiteyi arttırdığı görülmüştür[27,85,87,90].

2) GST'nin izoenzimlerinin normal ve malin hücrelerde farklı seviyelerde bulunduğuna işaret eden çalışmalar vardır[91]. Bu yüzden alkilleyici ajanın ilk salınımı GST'nin bir veya daha fazla izoenzimlerini inhibe edebilir ve ardından 2. alkilleyicinin salınımı tümörlü hücrelere karşı daha fazla sitotoksisite meydana getirebilir. Dimmock ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda 1,5-diaril-3-okso-1,4-pentadien farmakoforunun başarılı iki alkilasyon yapabildiği görülmüştür[92-94]. Hücresel tiyollere karşı bu ardışık saldırı Şekil 18'de gösterilmiştir.



Şekil 18. 1,5-Diaril-3-okso-1,4-pentadien Farmakoforunun R^1SH ve R^2SH Hücresel Tiyollerle Ardışık Etkileşimi

Sonuç olarak farklı konjuge enonlar Glutatyon S Transferaz'ın π izoenzimini inhibe eder[95] ve böyle bir inhibisyon, kemoterapötik alkilleyici ajan olan Tiyotepa'nın sitotoksisitesinde artışa neden olmuştur[96]. Çok sayıda çalışma, birden fazla antikanser ilaçla tedavinin sitotoksik etkiyi yalnız bir ilaç kullanımıyla karşılaştırıldığında daha fazla artırdığını göstermiştir[97,98]. Başlangıçta meydana gelen alkilasyonun, malin hücrelere karşı seçici kimyasal duyarlılık meydana getirebilme ihtimali vardır[99].

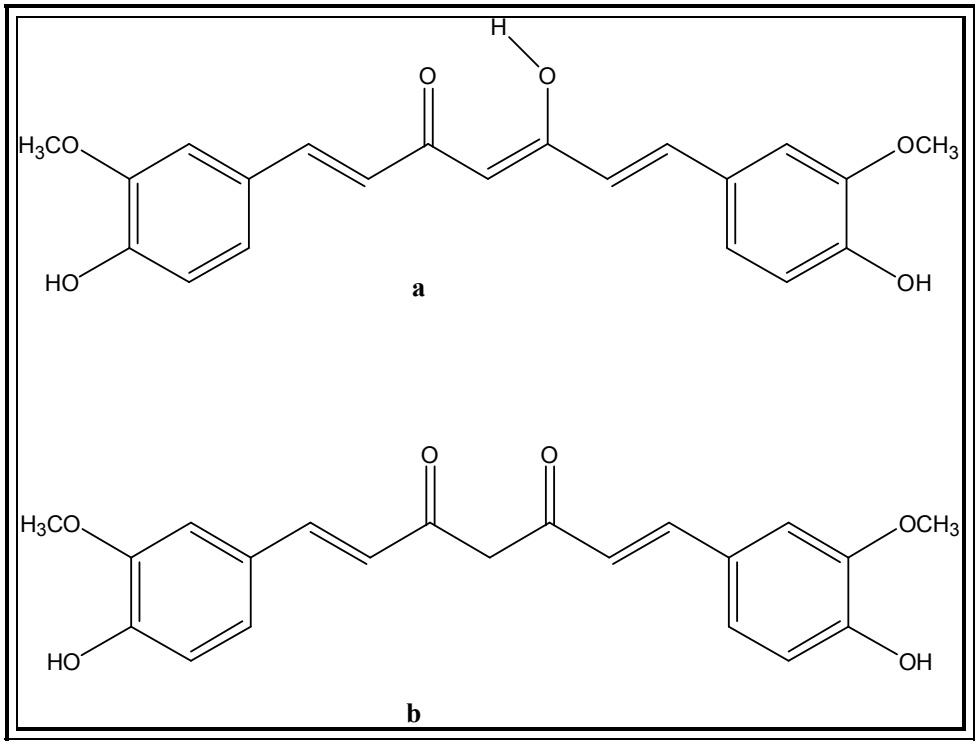
2.5.2.1. Kurkumin

Kurkumin curcuma longa bitkisinin köklerinden elde edilen halk arasında hint safranı, zerdeçal adı verilen hidrofobik polifenol yapısında bir bileşiktir. Kimyasal olarak bis-α,β-doymamış β-diketon (diferuoilmetan) yapısındadır. Keto-enol tautomerizmi gösterir ve bazik ortamda enol formu, asidik ve nötral ortamda keto formu dayanıklıdır[5] (Şekil 19).

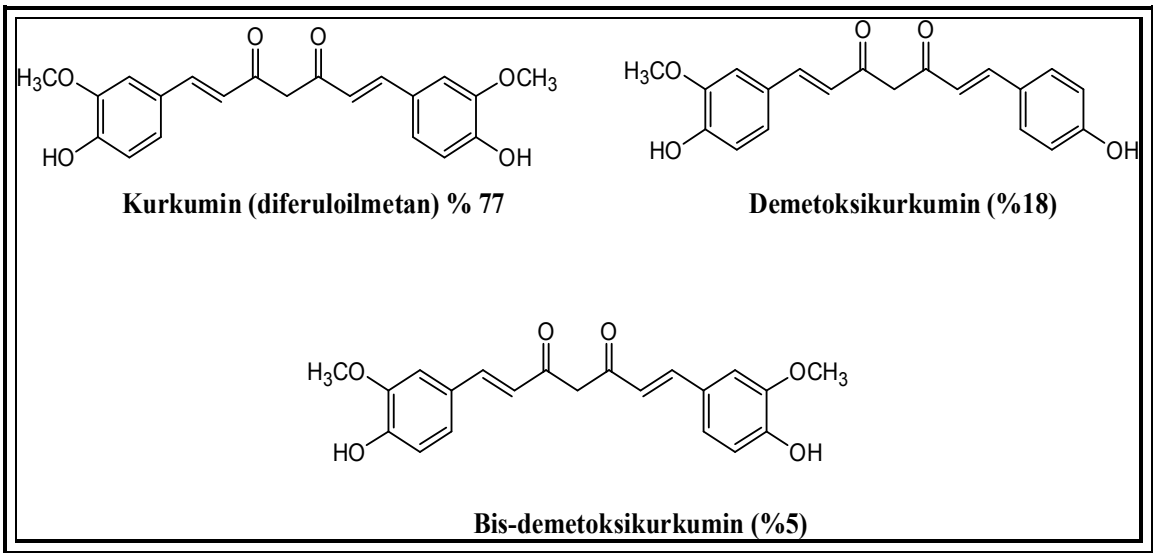
Tonnesen Kurkumin'in yüksek dozlarda bile toksik bir bileşik olmadığını rapor eder[100]. Kurkumin pH 6.5'un altında dayanıklıdır. Metilen grubu yüzünden pH 6.5 üzerinde dayanıksızdır[101]. 1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion yapısında olan Kurkumin bileşiğinin, antienflamatuvar[102,103], anti-alzheimer[103], antioksidan[104], antiviral[105], yara iyileştirici[106], kimyasal koruyucu[107], antikanser[108], anti-HIV[109,110], antiproliferative[111], antimetastatik[112], antianjiojenik[113] etkileri bildirilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda[114], oksidatif streste[115], karaciğer rahatsızlıklarında ve eklem rahatsızlıklarında kullanılan geleneksel farmasötik uygulamalara sahip birçok farmakolojik özelliği içeren bir bileşiktir[116-119].

Günümüzde doğal bileşikler, yeni ilaçların keşfi için kullanılan birçok yaklaşımdan birisidir. Doğal bileşiklerin ciddi yan etkilere eğilimli olmasına karşın Kurkumin toksik değildir. Genellikle halk arasında Kurkumin günlük 100 mg üzerinde tüketilmektedir[120]. Klinik deneylerde günlük 8 g üzerinde kullanılsa bile yan etki göstermediği görülmüştür[121]. Bu sarı renkteki baharatın, doğu kültürlerinde birçok hastalığın tedavisinde yüzyıllardır kullanılan bir geçmişi mevcuttur. Ticari Kurkumin yaklaşık %77 diferuloilmetan (Kurkumin), %18 demetoksikurkumin ve %5 bis-demetoksikurkumin içeren kurkuminoidlerin karışımıdır (Şekil 20). Son zamanlarda Kurkumin kansere karşı savaşta bir anahtar silah olarak ortaya çıkmaktadır. Değişik

tipteki tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkili bir ajan olan Kurkumin aynı zamanda antimetastaz etki gösterir; anjiogenezisi inhibe eder ve potansiyel antioksidandır. Her ne kadar Kurkumin'in hücresel yolaklardaki etkileri üzerine çalışmalar tamamlanmış olsa da antikanser özelliğinden sorumlu yapı aktivite ilişkileri üzerinde halen çalışmalar yapılmaktadır. Kurkumin'in düşük toksisitesini kaybetmeden farmakolojik ve antikanser özelliğini geliştirmeyi ümit eden araştırmacılar Kurkumin analoglarını sentezlemektedirler[37,101,114,122-127].



Şekil 19. 1,7-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion Kimyasal Yapısındaki Kurkumin Bileşiğinin Enol Formu (a), Keto Formu (b)



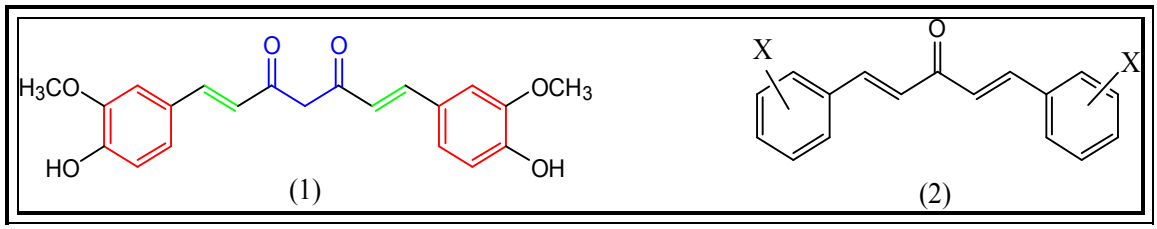
Şekil 20. Ticari Kurkumin'de Bulunan Kurkuminoitlerin Genel Yapıları ve Yüzdeleri

Preklinik ve klinik çalışmalar Kurkumin'in düşük biyoyararlanım, hızlı metabolizasyon ve tekrarlanan oral doz gereksinimi gibi kullanımı sınırlayan farmakokinetik açıdan birçok dezavantaja sahip olduğunu göstermektedir[128,129]. Bununla birlikte Kurkumin düşük toksisitesi, kolay sentezi ve belirgin biyoaktivileri temel alındığında halen ilaç dizaynında muhteşem bir lider bileşiktir[122,125,130,131].

2.5.2.2. Kanser Tedavisinde Kurkumin Analogları

Yapısal olarak Kurkumin'in modifiye edildiği moleküler yapısında 3 kısım vardır. Bu kısımlar aromatik halkalar, β-diketon kısmı ve konjuge çifte bağ kısmıdır Şekil 21(1). Bazı analogları sentezlenmiş ve kanserli hücrenin gelişim sürecini farklı safhalarında etkilediği görülmüştür[37]. Bu sebeple Kurkumin analogları antikanser bileşik olmaya adaydırlar.

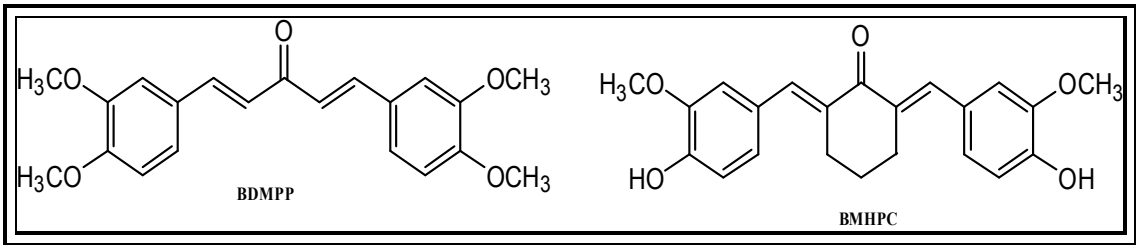
İstisnalar olmakla birlikte genellikle konjuge α,β doymamış keton yapısına sahip başarılı antikanser bileşikler mevcuttur Şekil 21(2). Yapılan çalışmalarda prostat ve meme kanseri hücre hatlarına karşı β-diketon Kurkumin analoglarının sitotoksik etkileri görülmüştür[37].



Şekil 21. Kurkumin (1) ve Genel Kurkumin Analogları Yapısı (2)

Klinik değere sahip yapıların bulunması için genellikle çok sayıda bileşiğin sentezlenmesi gereklidir. Benzer bir yaklaşımla Dimmock ve arkadaşları monoketo diarilpentanoid sınıfı moleküller üzerine yoğunlaşmışlardır[92,93,132-135]. Bu bileşikler Kurkumin'den daha kolay sentezlenebilmiştir. Mevcut Kimyasal Data Sistemi (Avaliable Chemical Database, ACD) araştırmasında kalıp yapısı Kurkumin'e benzeyen sentezi gerçekleştirilmiş iki bileşik tanımlanmıştır. Bunlar 1,5-bis (3,4-dimetoksifenil)-1,4-pentadien-3-on (BDMPP) ve 2,6-bis (3-metoksi-4-hidroksifenil)-metilen)-

siklohekzanon BMHPC (Şekil 22). Her iki bileşiğinde hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda hücre çoğalmasını engelleyici etkisi bulunmuştur[136]. Bu bileşikler ayrıca melanoma (RPMI 7951) ve meme kanseri hücre (MDA-MB-231) hatlarına karşı Kurkumin'den 2-3 kat daha etkili olduğu bulunmuştur[37].



Şekil 22. Kurkumin Analogları

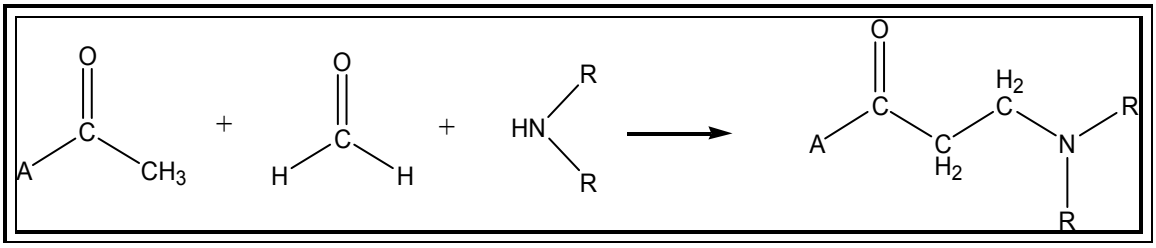
Kurkumin'in α,β doymamış diketon yapısının sitotoksisitedeki etkisi dikkat çekicidir. Genellikle konjuge enonlar tiyollerle Michael akseptörü gibi davranırlar[137]. Kurkumin ile GSH arasındaki etkileşmeyi açıklayan çalışmalar mevcuttur[138,139].

Bir araştırmada Kurkumin ve GSH kombinasyonundan oluşan 2 izomer, preparatif HPLC ile izole edilmiştir[140]. α,β doymamış bileşiklerde terminal aromatik halkalar ile karbonil grubu arasındaki konjugasyonun bozulması, sitotoksik etkiyi ortadan kaldırır. Örneğin, rasemik alkol[137] ve doymuş keton bileşiği[138] sitotoksik etki göstermezken; konjuge dienon bileşiği[108] sitotoksik etki göstermiştir. Bu tip bileşiklerin baskın etki mekanizması Michael akseptörü gibi davranması ise yapıdaki β pozisyonundaki elektrofilik bir karbonun yokluğunda aktif fonksiyonel grup elimine edilmiş olur ve molekülün kansere karşı etkisi azalır veya kaybolur. Bu yorum enonlar ve dienonların GSH ve Thioredoxin-1 gibi sülfidril grupları taşıyan hücre içi bileşenlere bağlanarak alkilleme yeteneklerinin olduğu sonucuna götürür[37].

Bir diğer çalışmada ise yapısındaki metilen grubu ve karbonil gruplarından birinin olmadığı mono karbonilli Kurkumin analog serisi sentezlenmiş[133,136,141] ve biyoaktiviteleri değerlendirilmiştir. Mono karbonilli analoglar farklı kanser hücrelerine karşı Kurkumin'den daha güçlü inhibe edici etki göstermiştir. Bu sonuç kurkuminoidlerin antitümör özellik göstermesinde ana aktif grup olduğu düşünülen merkezi metilen grubunun önemini azaltmıştır. Birçok hedef bileşiğin sentezinde bir veya daha fazla konjuge doymamış keto yapıları moleküle dahil edilmiştir[142]. Bu gruplar tiyollere karşı, amin ve hidroksil gruplarına nazaran daha fazla afinite göstermektedir[43,137,142]. 1,5 Diaril-3-okso-1,4-pentadien grubu birçok potansiyel sitotoksik bileşiğin keşfinde yol gösterici bir grup olmuştur[127,143].

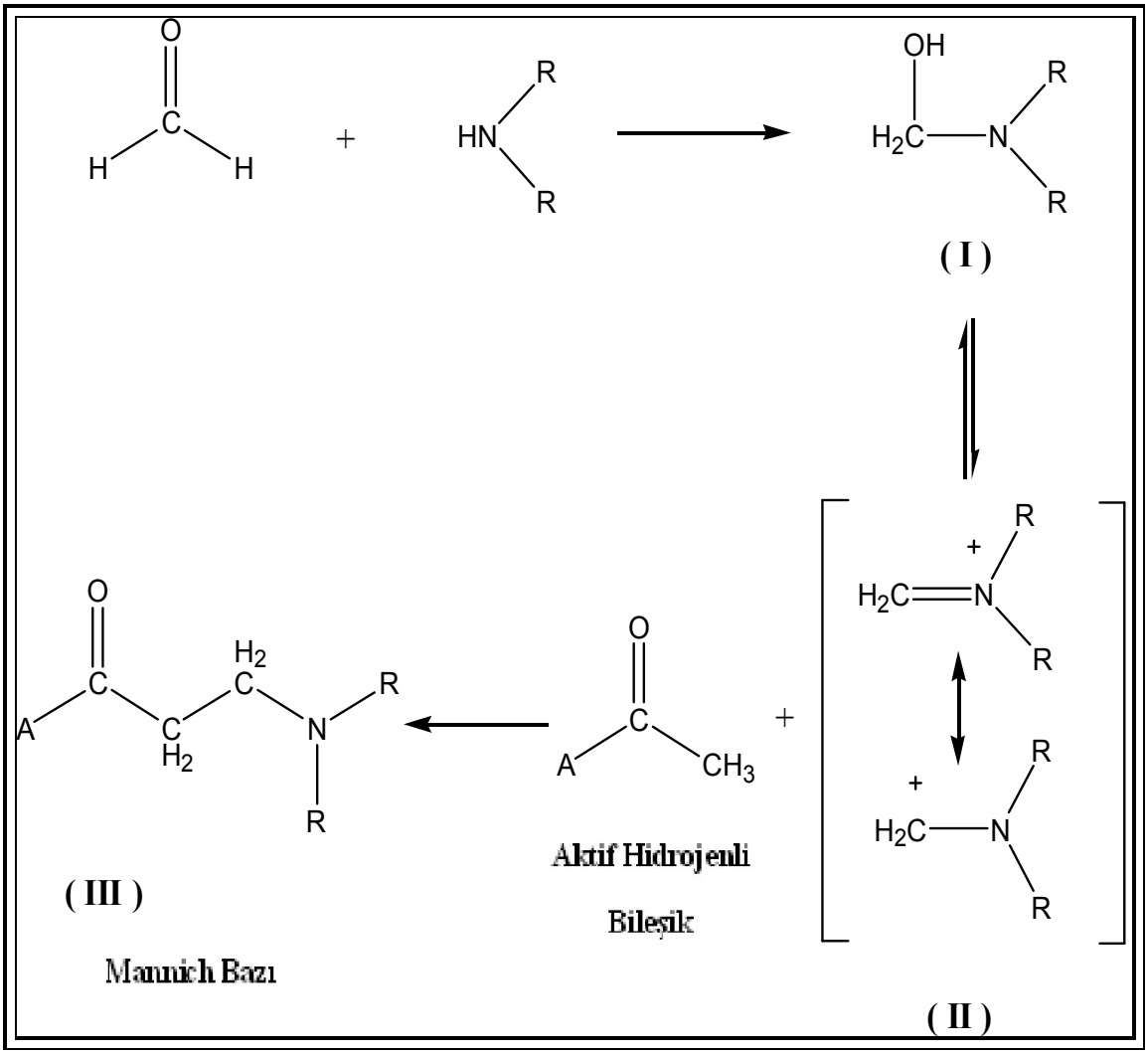
2.6. Mannich Bazları

Mannich reaksiyonu, aktif bir veya daha fazla hidrojen atomu içeren bir bileşikle, bir aldehit ve genellikle hidroklorür tuzu halinde amonyak, primer veya sekonder aminin kondensasyonu olarak tanımlanır[144]. Reaksiyon sonucu oluşan β-aminokarbonil bileşiği Mannich bazı olarak adlandırılır[3]. Genel Mannich reaksiyonu aşağıda Şekil 23'de gösterilmiştir. Bu reaksiyon "Mannich Reaksiyonu" ismini kimyacı Carl Mannich tarafından 1912 yılında almıştır[145]. Organik kimyada en önemli C-C bağı oluşum reaksiyonlarından biridir[146].



Şekil 23. Genel Mannich Reaksiyonu

Mannich bazlarının oluşum mekanizması Şekil 24'de verilmiştir. Mekanizmaya göre ilk basamak formaldehitin bir aminle kondensasyonu sonucu hidroksimetilamin oluşturmasıdır (I). Daha sonra bu hidroksimetilamin bileşiği dekompoze olarak yüksek reaktif özellikte metileniminyum tuzuna dönüşür (II), ve bu yüksek reaktif bileşik aktif hidrojen bulunduran substrat bileşikle reaksiyona girerek Mannich bazını (III) oluşturur.



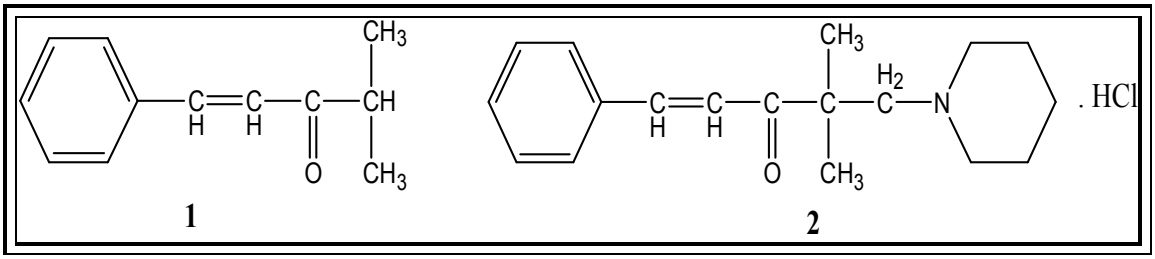
Şekil 24. Mannich Bazı Oluşum Mekanizması

Mannich bazları Michael akseptörü olan α,β doymamış ketonların prodrugları olarak dizayn edilirler[147]. Mannich bazlarının sitotoksik[2,148-157], antikanser[158], analjezik[159], antienflamatuar[160,161], diüretik[162], antimikrobiyal[163-166] ve antikonvulzan[167-170] gibi farklı biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir.

Stiril ketonların konjuge Mannich bazları antikanser ve sitotoksik ajan olarak hazırlanmıştır[2]. Mannich bazları nükleik asitlerde bulunan amin veya hidroksil gruplarıyla çok az veya hiç etkileşmeyen, tiyol gruplarını alkillemekte çok başarılı bileşikler olarak bilinirler[137,171]. Bu yüzden birçok Mannich molekülü günümüzde kanser tedavisinde kullanılan birçok alkilleyici ajanın sahip olduğu genotoksik özelliklerinden yoksundur[172].

Şalkonlarda Mannich bazı grubunun varlığı hem hücresel bileşenlerin elektrofilik atakları için daha fazla sayıda moleküler bölge oluşturması hemde ayrıcalıklı kimyasal duyarlılıkta etki artışı gibi biyolojik potansiyelde artışa sebep olur. Mannich reaksiyonuyla amino alkilasyona uğramış aromatik sübstratların, biyolojik olarak aktif bileşiklerin modifikasyonu ve sentezi için hatırı sayılır ölçüde önemi vardır. Bu teknik, amin grubunun kolaylıkla farklı işlevsellikte yapılara dönüşümünden ötürü birçok faydalı sentetik yapı blokları olarak kullanımına olanak sağlar[47].

Diğer bir çalışmada enonların Mannich bazları hazırlanmıştır. Bu çalışmada Mannich bazının (2) prekürsör keton bileşiğinden (1) P388 ve L1210 hücre hatlarına karşı daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir[173] (Şekil 25).



Şekil 25. Keton Bileşiği ve Mannich Bazı

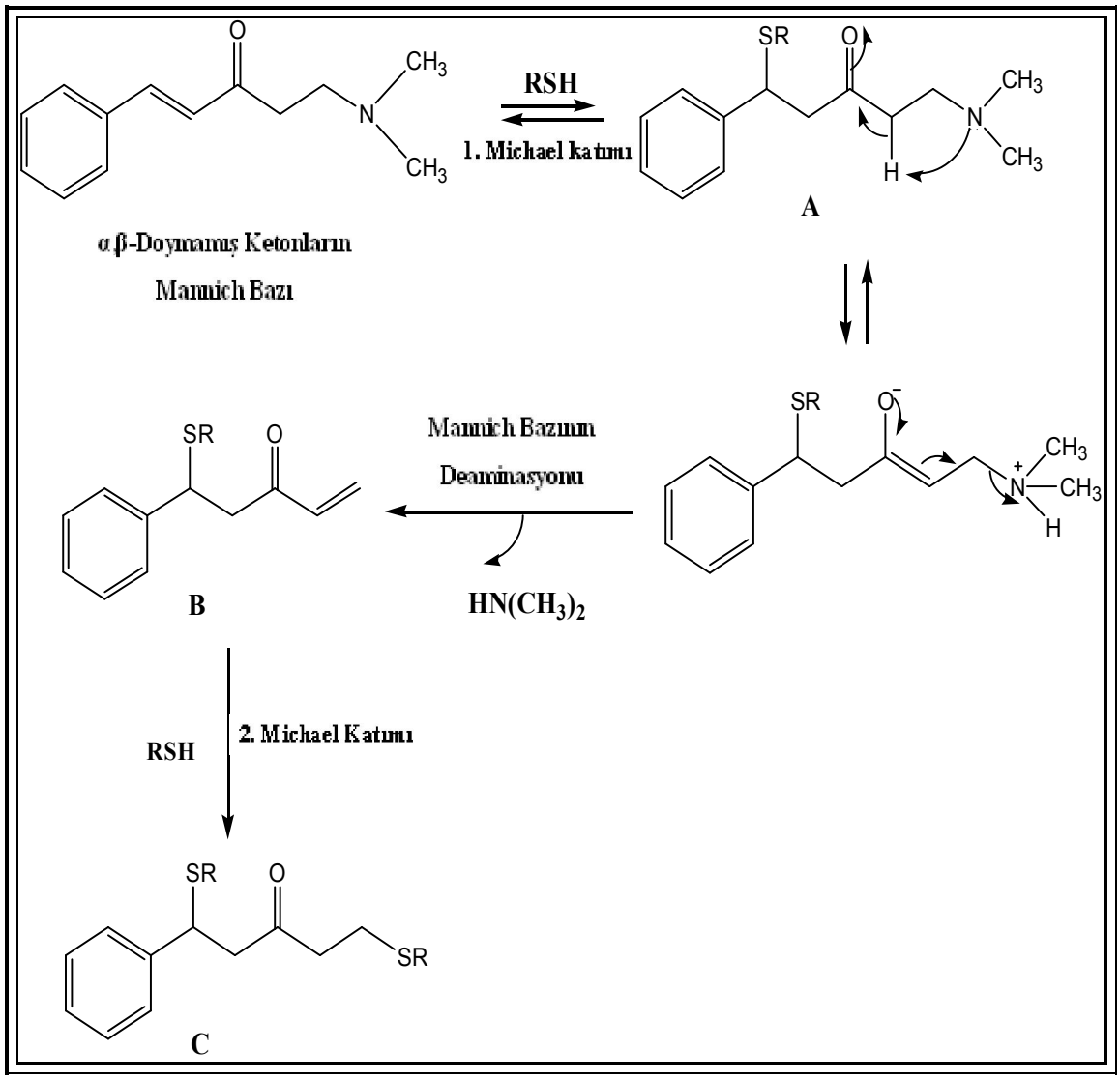
Sitotoksik aktivite artışı Mannich bazlarının fizikokimyasal ve biyokimyasal özelliklerinden kaynaklanabilir. Bu özelliklerden bazıları;

a) Sudaki çözünürlük artırıldığından aktif bileşiklerin daha iyi taşınmasıyla bir veya birden fazla bölgede aktivite meydana gelebilir.

b) Mannich bazlarının toksisitesi, mitokondrideki elektron taşıma zincirine ya kısmen ya da tamamen müdahale etmesiyle görülür[174].

c) Farklı Mannich bazlarının bir tiyolle reaksiyonunun analog ketonların tiyolle reaksiyonundan daha hızlı olduğu bulunmuştur[175].

Şekil 26'da bir stiril keton Mannich bazının tiyollerle olan reaksiyonu şematize edilmiştir. Görüldüğü gibi tiyol tarafından ilk atak olefinik bağa yapılmış, ardından mono tiyol gruplu ara ürün **A** deaminasyona uğrayarak ürün **B**'yi oluşturur. 2. Tiyolün deaminasyonla oluşan çifte bağa katılmasıyla ürün **C** oluşur. Bu kademeli olayların neoplastik hücrelere normal dokulardan daha fazla zarar verdiği ve oluşan sitotoksisitenin sebebi olabileceği ifade edilmektedir[146].



Şekil 26. Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Karşı Nükleofilik Saldırıları

2.7. İlaç Tasarlamada Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi

QSAR yaklaşımı, ilacın fizikokimyasal özelliklerini inceleme ve aydınlatmaya ve de bu özelliklerin ilacın biyolojik aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını anlamamızı sağlar. QSAR için ilk yaklaşım kimyasal yapı ve biyoaktivite arasındaki ilişkileri kantitatif olarak ifade etmek olmuştur[176]. Bununla birlikte kantitatif metodlar ilk kez modern medisinal kimyaya Corwin Hansch tarafından tanıtılmıştır[177-179]. QSAR yaklaşımı ile birçok fiziksel, yapısal ve kimyasal özellikler çalışılmıştır. Fakat çoğunlukla birçok araştırmacı ortak olarak QSAR çalışmalarını hidrofobik, elektronik ve sterik parametreler üzerinde yoğunlaştırmıştır.

2.7.1. Hidrofobisite (Hidrofobiklik)

Bir ilacın lipofilik özelliği o ilacın canlı hücre membranlarından geçmesinde ve ilacın reseptörle etkileşmesinde çok önemli bir parametredir. Bir ilaç molekülünde farklı sübstitüentlerin kullanımı o ilacın lipofilik özelliğini değiştireceği gibi ilacın biyoaktivitesini de değiştirecektir.

2.7.1.1. Partisyon Katsayısı (P)

Yağ / su partisyon katsayılarının, geniş bir bileşik grubunun narkotik etkisi üzerinde önemli bir rolü olduğu rapor edilmiştir[180,181]. Bir ilacın hidrofobik özelliği deneysel olarak oktanol / su karışımında ilacın dağılımı test edilerek ölçülebilir[182]. Hidrofilik moleküller bu ikili faz sisteminden su tabakasında, hidrofobik moleküller ise oktanol tabakasında çözünecektir. Bu dağılıma partisyon katsayısı denmektedir.

$$P = \frac{\text{(Oktanol'de çözünen ilaç konsantrasyonu)}}{\text{(Suda çözünen ilaç konsantrasyonu) x (1-}\alpha\text{)}}$$

α = İyonizasyon derecesi

Hidrofobik bileşikler yüksek P değerine, hidrofilik bileşikler ise düşük P değerine sahiptirler.

2.7.1.2. Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti (π)

Bir moleküldeki farklı sübstitüentlerin varlığı, bileşiğin hidrofobikliğine katkı sağlar ve bu katkı kullanılarak partisyon katsayısı hesaplanabilir. Bu katkı sübstitüentin hidrofobiklik sabiti **(π)** olarak bilinir[183]. Sübstitüent için hidrofobiklik sabiti **(π_x)** aşağıdaki eşitlikle elde edilir.

$$\Pi_x = \log P_x - \log P_H = \frac{\log P_x}{\log P_H}$$

Bu eşitlikte standart bileşiğin partisyon katsayısı (P_H) ve (P_X) ise sübstitüe bileşiğin partisyon katsayısıdır. Bu eşitlikten çıkan π değerinin pozitif olması sübstitüentin hidrojenden daha hidrofobik olduğuna, negatif değer ise sübstitüentin hidrojenden daha hidrofilik olduğuna işaret eder. Bazı aromatik sübstitüentler için hidrofobiklik sabiteleri şu şekildedir[184]; Br (0.94), Cl (0.76), CH_3 (0.50), F (0.13), H (0.00), OCH_3 (-0.02), NO_2 (-0.28).

2.7.2. Elektronik Etkiler

Bir bileşiğin biyoaktivitesi birçok fizikokimyasal parametreye bağlı olabilir. Bunlardan biri olan elektronik etkidir. Bir ilacın iyonizasyonu ve polaritesi farklı sübstitüentlerin elektronik etkisinden etkilenir. Elektronik etkiler, ilacın reseptörle nasıl kuvvetli bağlanabileceğini veya hücre membranlarından nasıl kolayca geçebileceği üzerindeki etkiyi açıklar[3]. Hammett sübstiüent sabiti (σ) bir sübstitüentin elektron alıcı veya elektron verici özelliğinin bir ölçüsüdür[185].

Bir sübstitüent için Hammett sübstitüent sabiti (σ_x) aşağıdaki eşitlikle bulunabilir.

$$\sigma_x = \log \frac{K_x}{K_H} = \log K_x - \log K_H$$

K_H non-sübstitüe bileşiğin denge veya disosiasyon sabitidir ve K_x ise sübstitüe bileşiğin denge sabiti veya disosiasyon sabitidir. Elektron çeken sübstitüentler (NO_2, F, Br, Cl, CN, CF_3,....) pozitif σ değerleri, elektron veren sübstitüentler (CH_3, OCH_3, ….) negatif σ değerleri alırlar. Hidrojen atomu için Hammett sabiti ise sıfırdır.

2.7.3. Sterik Faktörler

İlacın etkisini gösterebilmesi için ilacın etki edeceği bölgeye bağlanması gerekir. Bundan dolayı ilaç molekülünün büyüklüğü, şekli ve hacmi bu bağlanma prosesinde önemli bir rol oynar.

2.7.3.1. Taft'ın Sterik Faktörü

Sübstitüentlerin sterik özelliklerinin hesaplamada kullanılan ortak parametre Taft'ın Es parametresidir. Aşağıdaki eşitlik ile alifatik esterlerin asidik hidrolizinden elde edilen Es değeri;

$$Es = \log\left(\frac{K}{K_0}\right)$$

K= Sübstitüe esterin asidik hidroliz oranı

K_0= Esterin hidroliz oranı

2.7.3.2. Molar Refraktivite (MR)

Sterik faktörlerin ölçümü için kullanılan diğer parametre Molar Refraktivite'dir. Molar Refraktivite atomların bir grubu veya bir atom tarafından işgal edilen hacmin ölçüsüdür. Molar refraktivite aşağıdaki eşitlikten elde edilir;

$$MR = \frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \times \frac{M.A}{d}$$

n= Refraksiyon indeksi

M.A= Molekül ağırlığı

d= Yoğunluk

M.A / d hacmi tanımlar iken, $(n^2-1) / (n^2+2)$ ise sübstitüentin nasıl kolay polarize olabileceğini tanımlamak üzere doğrulama faktörünü ifade eder. Eğer sübstitüent pi elektronu veya ortaklaşmamış elektron çifti taşıyorsa molar refraktivite oldukça önemlidir. Bahsedilen parametrelere ilaveten Van der Waals etkileşimi, molekül ağırlığı ve hatta uzaysal konumlanma modelleri biyoaktiviteye sterik katkıyı açıklamakta kullanılan diğer parametrelerdir.

2.8. Hansch Eşitliği

Eğer bir bileşiğin biyolojik aktivitesi sadece bir fizikokimyasal özelliğe bağlı olsaydı basit bir eşitlik oluşturulabilirdi. Ancak bu genelde böyle olmaz. Çoğu ilacın biyolojik aktivitesi birçok fizikokimyasal parametre ile ilişkilidir. Bundan dolayı eşitliklerde sıklıkla biyolojik aktivite ile ilişkilendirebilecek birden fazla parametre kullanılır.

Hansch eşitliği gibi eşitlikler genellikle biyolojik aktivite ile birçok ortak fizikokimyasal özellikleri ilişkilendirir. Eğer lipofilik değerler oranı küçük bir oranda tutulabilirse eşitlik lineer olacaktır.

Aşağıdaki eşitlikte olduğu gibi;

$$\text{Log}\left(\frac{1}{C}\right) = k_1 \times \log P + k_2 \times \sigma + k_3 \times Es + k_4$$

Eğer P değeri yüksek bir oranda çıkarsa, eşitlik parabolik olacaktır. Aşağıdaki eşitlikte olduğu gibi;

$$\text{Log}\left(\frac{1}{C}\right) = -k \times (\log P)^2 + k_2 \times \log P + k_3 \times \sigma + k_4 \times Es + k_5$$

Bu eşitlikte ;

C= Spesifik etki oluşturmak için gereken ilaç konsantrasyonu

P= Partisyon katsayısı değeri

σ = Hammett sübstitüent sabiti

Es= Taft'ın sterik faktörü

2.9. İyonlaşma Sabiti (Ka)

Her asit ya da baz sulu ortama alındığında, yapısına bağlı olarak değişik iyonizasyon oranlarında dissosiye olur. Asitlerin ya da bazların dissosiyasyonunu etkileyen nedenlerden birisi de içinde bulundukları ortamın pH'sıdır. Eğer ortam asidik ise bazik ilaçlar katyonik durumda, eğer ortam bazik ise asidik ilaçlar anyonik durumda olmayı tercih ederler. Her iki durumda söz konuşu bileşikler iyonize durumdadır. Zayıf asit ya da zayıf baz niteliğinde olan ilaçların lipoid nitelikteki zarlardan geçişleri ne kadar iyonize olduklarına bağlıdır. Bu nedenle; bu tip ilaçların yüzde kaçının iyonize yüzde kaçının noniyonize olduğunun hesaplanması gerekir. Noniyonize durumda olanlar, lipoid nitelikteki zarlardan kolay geçerler. Böylece oluşan konsantrasyonun biyolojik etki üzerindeki rolü büyüktür.

İlaçlar bilindiği gibi iyonize, noniyonize, kısmen iyonize ve kısmen noniyonize olmak üzere üç şekilde bulunabilirler. Belirli pH'da bir ilacın iyonize ya da noniyonize şekillerinin bağıl konsantrasyonu Henderson-Hasselbach denklemi ile hesaplanabilir.

$$\text{Asitler için: } \log \frac{[\text{iyonize olmamış ilaç}]}{[\text{iyonize ilaç}]} = \text{pKa-pH}$$

$$\text{Bazlar için: } \log \frac{[\text{iyonize olmamış ilaç}]}{[\text{iyonize ilaç}]} = \text{pH-pKa}$$

Bu denklemlerden çıkarak her zaman zayıf asit ya da zayıf bazik özellikteki bir ilacın iyonize ya da noniyonize kısımlarının konsantrasyonunu hesaplamak mümkündür.

$$pH = \log \frac{(B)}{(BH^{+})} + pKa$$

Zayıf asit içeren çözeltinin pH'sı yükseldikçe, asidin iyonik şeklinin konsantrasyonu yükselir. Zayıf bir baz içeren çözeltinin pH'sı yükseldikçe bazın moleküler şeklinin konsantrasyonu yükselir.

Henderson-Hasselbach denklemiyle zayıf asit molekülünün iyonizasyon yüzdesi ya da fraksiyonu hesaplanabilir. Yüzde iyonize şekil aşağıdaki denklem ile bulunur.

$$\% \text{ İyonize Şekil} = \frac{i \times 100}{i + N}$$

i: İlacın iyonik şeklinin konsantrasyonudur.

N: Noniyonik (moleküler) şeklinin konsantrasyonudur.

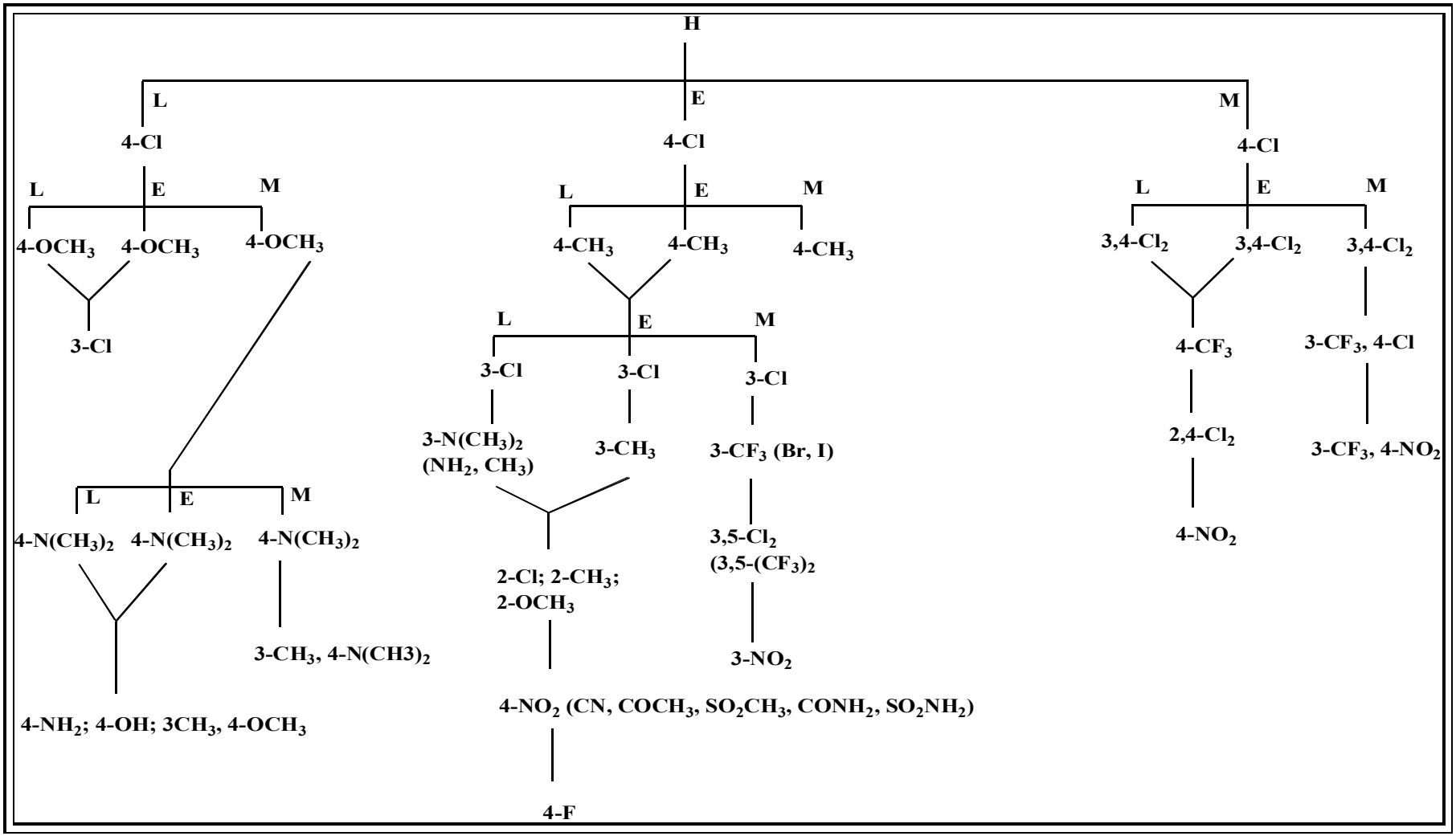
Asitler düşük pH değerinde yani asit pH'da daha güçlü biyolojik etki gösterir. pH arttıkça etki düşmeye başlar. Çünkü bu sahada iyonizasyon artmaktadır. Bunun tam tersi zayıf bazlar için doğrudur.

Moleküller genellikle hücre zarlarını parçalanmamış ve dissosiye olmamış şekilde geçerler. Zayıf asitler, düşük pH'larda nondissosiye durumda bulunacakları için bu pH'larda hücre zarlarını kolay geçerler. Aynı bileşikler yüksek pH değerinde iyonize olmaya başlarlar. Bu ise hücre zarlarını en zor geçebilecekleri durumdur. Bu nedenle daha düşük etki gösterirler. Bunun tam tersi durumda zayıf bazik bileşikler için söz konusudur.

2.10. İlaç Tasarlamada Topliss Yaklaşımı

Çok sayıda bileşik sentezinde Hansch eşitliğinin kullanımı mantıklıdır. Ancak her zaman gerekli analogların sentezi mümkün olmayabilir. Ayrıca Hansch eşitliği matematiksel ve istatistiksel analizleri içerir. Topliss şeması ise nispeten basit bir metodtur. Bu metod ne matematiksel ne de istatistiksel yöntemleri içerir[186]. Aromatik sübstitüentler için ve alifatik yan zincirler için olmak üzere 2 Topliss Ağacı mevcuttur.

Bu şemalarda mümkün olabildiğince etkili olabilecek optimum sübstitüentler dizayn edilmiş ve farklı sübstitüentlerin genellikle hidrofobik ve elektronik faktörler düşünülerek yapılmıştır. Aril halkalı bileşiklerde önce 4-kloro analoğu hazırlanır ve bunun biyolojik aktivitesi non-sübstitüe ana bileşikle karşılaştırılır. Bu aşamada 3 olasılık vardır; kloro türevi daha aktif olabilir (M), eşit aktivite göstermiş olabilir (E) veya non-sübstitüe ana bileşikten daha az aktif (L) olabilir. Eğer 4-kloro türevi daha aktif ise bir sonraki basamakta 3,4-dikloro türevi sentezlenir. Böylece hem π, hem de σ değerleri önemli ölçüde artırılmış olur. Eğer 4-kloro türevi ana bileşikten daha az aktif ise π ve σ değerlerini ana bileşiğe göre daha düşürmek amacıyla 4-metoksi türevi hazırlanır. 4-kloro türevi ana bileşikle eşit aktiviteye sahipse 4-metil analoğu hazırlanır. π ve σ değerleri göz önünde tutularak bu sistematik basamaklandırma işlemine optimum aktivite elde edilinceye kadar devam edilir (Şekil 27).



Şekil 27. Aromatik Halkada Sübstitüent Seçmek için Topliss Şeması

2.11. Sitotoksik Aktivite Tayin Yöntemleri

Sitotoksik aktivite, sentetik veya doğal bileşiklerin çeşitli tipte kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkilerinin *in vitro* veya *in vivo* ortamda farklı tayin yöntemleriyle belirlenmesidir. En yaygın olarak kullanılan *in vitro* sitotoksik aktivite tayin yöntemleri;

- Tetrazolium tuzlarıyla yapılan aktivite yöntemleri (ör: MTT yöntemi)
- Tripan Blue (TB) yöntemi
- Sülforodamin B (SRB) yöntemi
- Kolonojenik yöntem
- Resazurin yöntemi vb…

En yaygın kullanılan *in vitro* yöntemler, sitotosik etkisi önceden bilinen bir referans bileşik kullanarak hücre kültürü laboratuvarında çoğaltılan farklı tipteki kanserli hücre hatlarına karşı test edilmesidir[187]. Yöntem hızlı, az seçici, *in vivo* yönteme gore daha ucuz, az miktarda materyalle ile çalışma kolaylığı ve ilaç bulma programları için çok sayıdaki örnekle çalışabilme olanağı vermesi açısından üstünlüklere sahiptir[188].

İn vivo testler çeşitli deney hayvanları (fare, sıçan, tavşan gibi) kullanılarak yapılır. Uluslarası Kanser Enstitüsü tarafından antikanser aktiviteyi kantitatif olarak tanımlamada model olarak kabul edilen ve en yaygın olarak kullanılan *in vivo* sitotoksik aktivite tayin yöntemi Hollow fiber yöntemidir[189]. Hayvanların çeşitli vücut doku veya sıvılarındaki ilgili biyokimyasal parametreler deney sonunda değerlendirilir. Bu yöntem ise *in vitro* yönteme göre daha seçici ancak pahalı, çok zaman alan, hayvan modellemeye ve büyük miktarda madde gereksinimine ihtiyaç duyan bir uygulamadır[190].

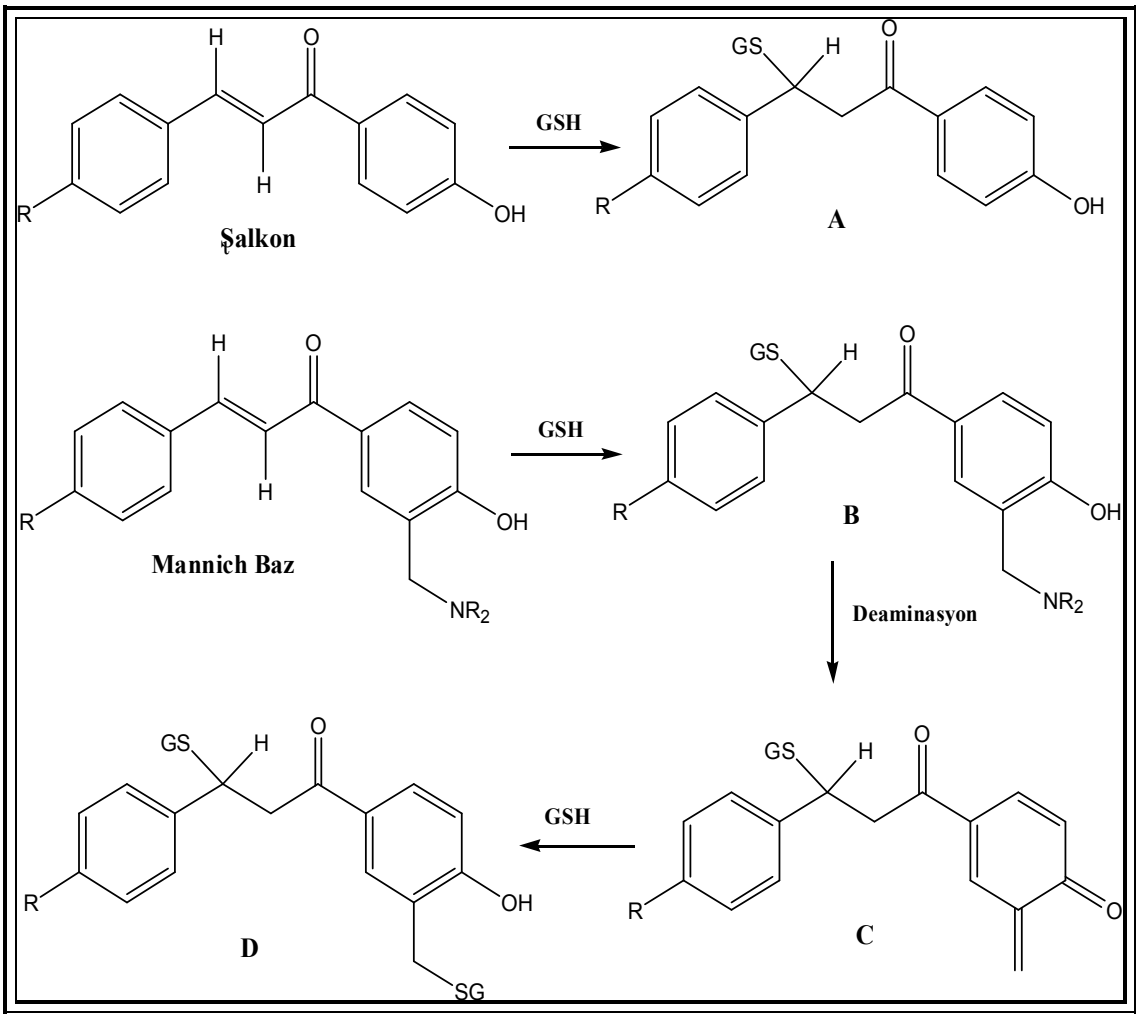
3. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ

3.1. Amaç

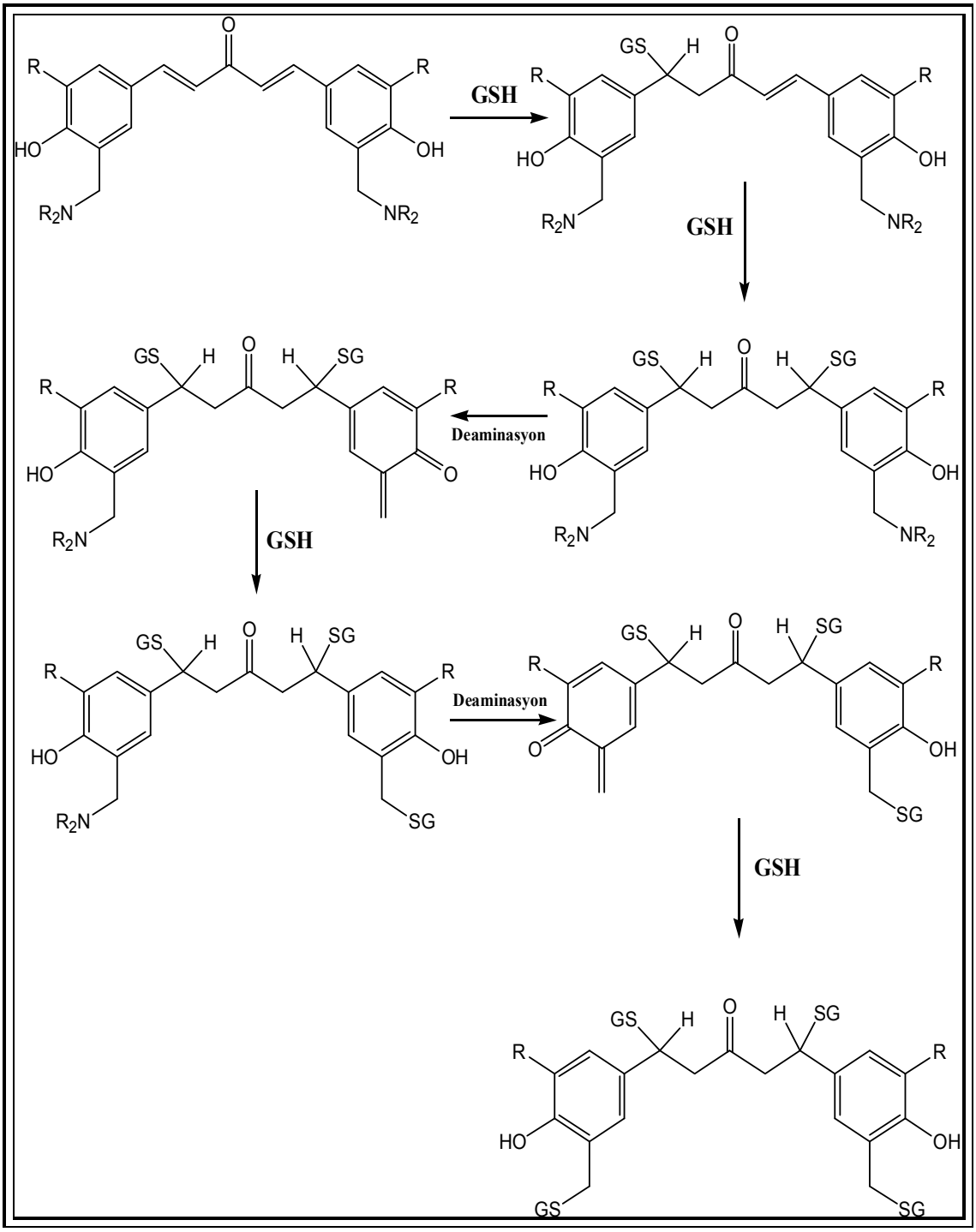
Bu tez çalışmasında amaç 3-Aril-1-(4 hidroksifenil)-2-propen-1-on ve 1,5-diaril-penta-1,4-dien-3-on kimyasal yapısındaki hidroksi şalkonlar ile Kurkumin analoğu bileşikler ve onların Mannich bazlarının sentezlenmesi ve sitotoksik aktivitelerinin insan karaciğer kanseri (Huh7) ve insan meme kanseri (T47D) hücre hatlarına karşı türevlendirildikleri α,β-doymamış ketonlar (şalkonlar) ve dienonlar ile karşılaştırmalı olarak belirlenmesidir. Böylece bileşiklerin antikanser etki güçleri değerlendirilebilir.

Şalkonların sentezlenme nedeni yapısında biyolojik olarak aktivitesi bilinen α,β-doymamış keton farmakoforunu içermesidir. Bunlar tiyol alkilatörüdür. Şalkonlardan hareketle Mannich bazlarının sentezlenmesinin nedeni ise ardışık sitotoksisite[84] teorisine dayanarak Mannich bazlarında artmış sitotoksisite gözlemleme beklentisidir.

Bu teoriye göre; şalkonlar GSH gibi hücresel tiyollerle reaksiyon sonucu tiyol katım ürünü **A**'yı oluşturur (Şekil 28). Diğer taraftan Mannich bazları da başlangıçta tiyoller ile reaksiyona girerek tiyol katım ürünü **B**'yi sonra deaminasyona uğrayarak siklohekzadienon yapısında ürün **C**'yi oluşturur. Reaktif ara ürün **C** tiyollerle tekrar reaksiyona girerek çift katım ürünü **D**'yi oluşturur (Şekil 28). Benzer bir şekilde ardışık sitotoksisite kavramı 1,5-diaril-penta-1,4-dien-3-on kimyasal yapısındaki Kurkumin analoğu dienon tipi bileşikler (A9, A10) ve bunların Mannich bazları içinde geçerlidir (Şekil 29). Eğer bileşiklerin etki mekanizması tiyol alkilasyonu ise bu teoriye göre sentezlenecek Mannich bazlarından da analoğu şalkonlarından ya da dienon yapısındaki kurkumin analoglarından çok daha güçlü sitotoksisite göstermesi beklenir.



Şekil 28. Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Hücresel Tiyollerle (GSH) Muhtemel Reaksiyonları



Şekil 29. 1,5-Diaril-penta-1,4-dien-3-on Yapısındaki Kurkumin Analogları (A9, A10) ve Onların Mannich Bazlarının (H1-H5; J1-J5) Hücresel Tiyollerle (GSH) Muhtemel Reaksiyonları

3.1.1. Bu Çalışmada Planlanan Yapısal Değişiklikler

1- Bu tez kapsamında sentezlenmesi planlanan 1,3-diarilpropen-1-on kimyasal yapısındaki şalkonlar (A1-A8) biyoaktif α,β-doymamış keton artığı içerir. Yine tez kapsamında sentezi planlanan 1,5-diaril-penta-1,4-dien-3-on kimyasal yapısındaki Kurkumin analoğu bileşikler (A9, A10) ise şalkonlara kıyasla daha fazla sayıda yani 2 adet çifte bağ içerirler. Bu bağlar çapraz konjuge yapıdadır. Beklenen dienonların, enonlara kıyasla daha fazla tiyol alkilasyonu yapması ve daha fazla sitotoksisite göstermesidir.

2- Yukarıda bahsedilen şalkonların ve Kurkumin analoglarının mono ve / veya bis Mannich bazlarının sentezi planlanmıştır. Zira hazırlanan Mannich bazları deaminasyon ile hücresel tiyoller için öncüllerine kıyasla ilave alkilasyon merkezleri üretebilme kabiliyetindedirler.

3- Mannich bazlarını (Şekil 30 ve Şekil 31) sentezleyebilmek amacıyla şalkon ya da dienon bileşiği, paraformaldehit ve aminin sentez reaksiyonlarında farklı mol oranlarında alınarak (1:1:1 ve 1:2:2) sentezlerin denenmesi planlanmıştır. Reaktiflerin mol oranının bileşiklerin mono ya da bis Mannich bazı oluşumunu yönlendirip yönlendirmediği araştırılacaktır.

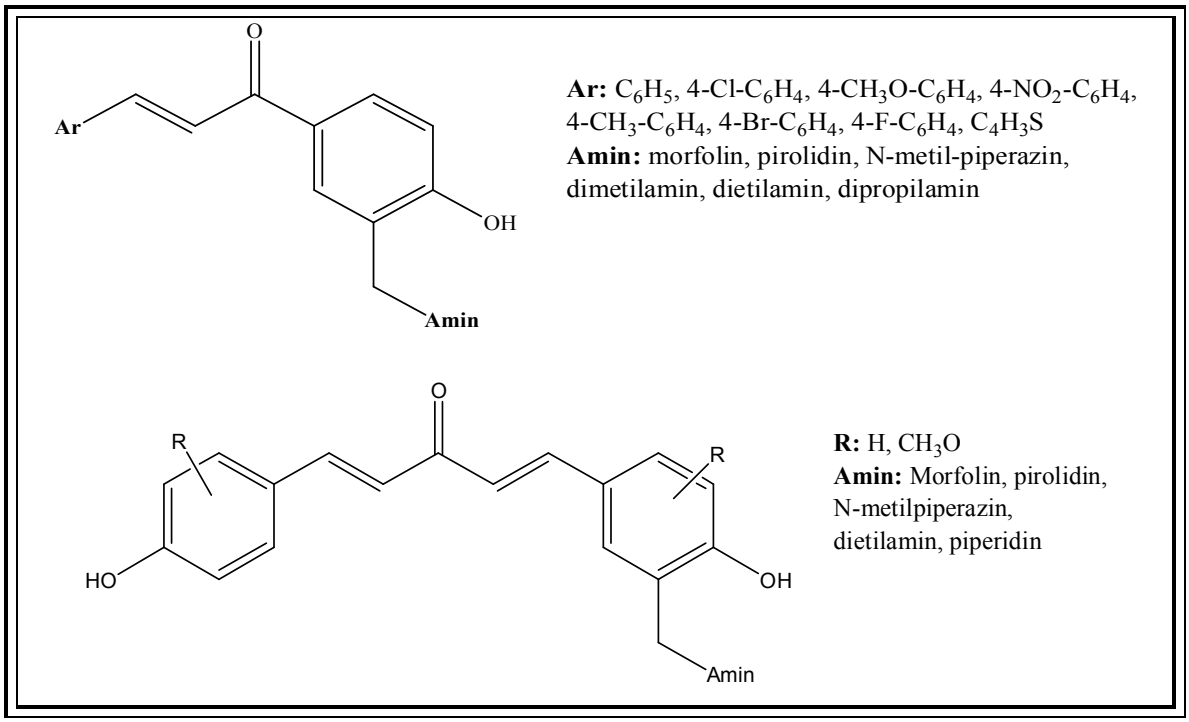
4- Mannich reaksiyonlarında farklı sterik etki ve pKa'ya sahip aminlerin (morfolin, pirolidin, N-metilpiperazin, dimetilamin, dietilamin, dipropilamin, piperidin) kullanılması planlanmıştır. Zira aminlerin pKa'larının farklı olması Mannich bazlarından aminin deaminasyon hızını etkiler. Dolayısıyla biyoaktivite de etkilenir. Kullanılacak sekonder aminlerin pKa değerleri şöyledir: morfolin (8.70)[191], piperidin (11.12)[191], pirolidin (11.27)[192], dietilamin (10.80)[192], N-metilpiperazin (4.75)[193], dimetilamin (10.72)[194], dipropilamin (10.91)[195].

5- Bileşiklerin sitotoksisitelerinin iki farklı hücre hattına karşı araştırılması planlanmıştır. Bunlar insan karaciğer kanseri hücresi (Huh7) ve insan meme kanseri hücresi (T47D)'dir. Zira kadınlarda en sık görülen meme kanseri iken, karaciğer kanseri de her iki cinsiyette görülen kanser türlerindendir.

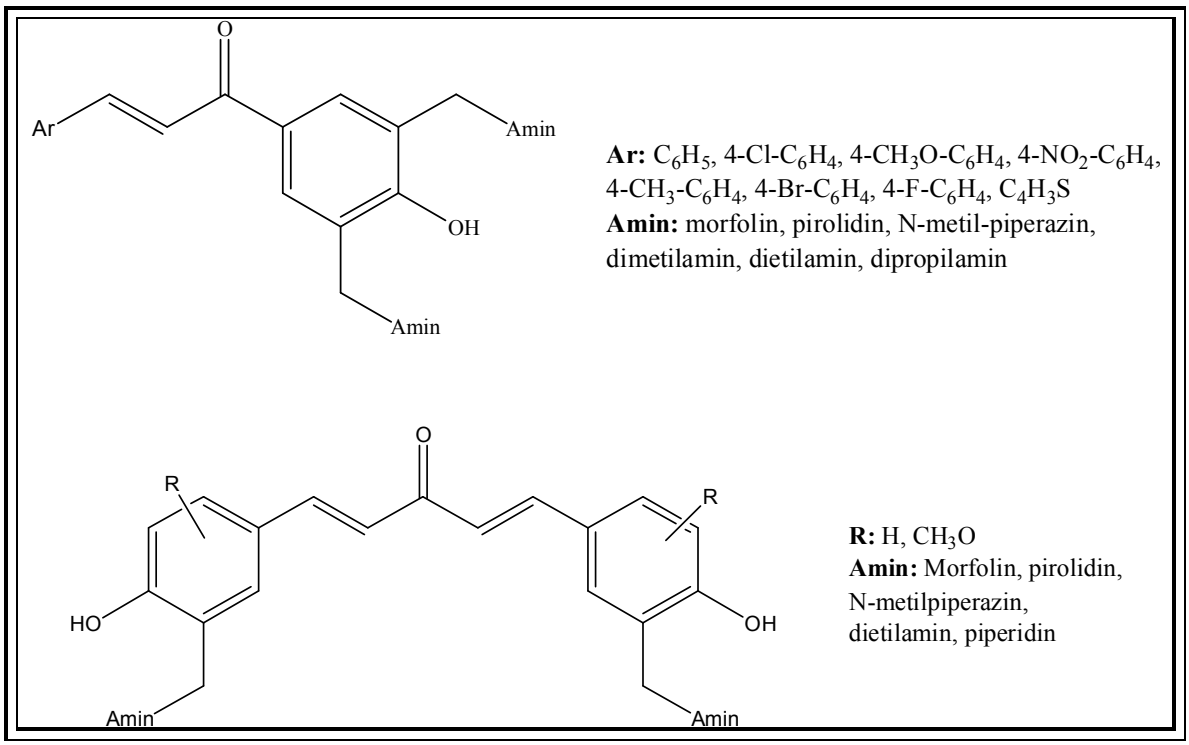
6- Biyoaktivite, bileşiklerin çözünürlüğüne, lipofilikliğine ve kimyasal reaktifliğine bağlı olarak değişir. Bu bağlamda biyoaktiviteye etki eden fizikokimyasal parametreler sübstitüentlerin elektronik özelliğinin göstergesi Hammett sabiti (σ), lipofilik özelliğinin göstergesi Hansch sabiti (π) ve dağılım katsayısı (log P) değerleridir. Bu amaçla fenil halkası üzerinde farklı Hammett ve Hansch değerlerine sahip sübstitüentler (Cl, OCH_3, NO_2, CH_3, Br, F) seçilmiştir. Bu sübstitüentlerin Hammett sabitleri *para* konumu için şöyledir: H (0.00), CH_3 (-0.17), OCH_3 (-0.27), Cl (0.23), Br (0.23), F (0.06), NO_2 (0.79), OH (-0.37)[196]. Hansch (π) değerleri ise H (0.00), CH_3 (0.50), OCH_3 (-0.02), Cl (0.76), Br (0.94), F (0.13), NO_2 (-0.28), OH (-0.67)'dır[184].

7- Fizkokimyasal parametreler ile IC_{50} (inhibisyon konsantrasyonu) değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılacaktır.

8- Bu çalışmada ayrıca, farklı rezonans enerjisi ve elektronik özellikler gösteren aromatik yapılar olarak benzen ve tiyofenin yerdeğişimi düşünülmüştür. Benzen (36 kcal/mol) ve tiyofen (29 kcal/mol) halkaları arasındaki değişim farklı rezonans enerjili aromatik halkaların biyoaktivitesini göstermek bakımından tercih edilmiştir.



Şekil 30. Sentezlenmesi Planlanan Mono Mannich Bazları



Şekil 31. Sentezlenmesi Planlanan Bis Mannich Bazları

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Kimyasallar ve Yöntemler

Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde 4-hidroksiasetofenon (Merck, Hohenbrunn, Germany), 4-tolualdehit (Fluka, Buchs, Switzerland), tiyofen-2-karboksaldehit (Fluka, Buchs, Switzerland), 4-bromobenzaldehit (Sigma Aldrich, Steinheim, Germany), 4-florobenzaldehit (Acros, New Jersey, USA), 4-nitrobenzaldehit (Merck, Hohenbrunn, Germany), 4-klorobenzaldehit (Merck, Hohenbrunn, Germany), 4-metoksibenzaldehit (Merck, Hohenbrunn, Germany), 4-hidroksibenzaldehit (Merck, Hohenbrunn, Germany), benzaldehit (Fluka, Buchs, Switzerland), hidroklorik asit (Reidel-de Haen, Hanover, Germany), vanilin (Sigma Aldrich, Steinheim, Germany), morfolin (Fluka, Buchs, Switzerland), pirolidin (Sigma Aldrich, Steinheim, Germany), N-metilpiperazin (Sigma Aldrich, Steinheim, Germany), dimetilamin (Fluka, Buchs, Switzerland), dietilamin (Merck, Hohenbrunn, Germany), dipropilamin (Merck, Hohenbrunn, Germany), piperidin (Sigma Aldrich, Steinheim, Germany) paraformaldehyde (Fluka, Steinheim, Switzerland), sodyum hidroksit (Merck, Darmstadt, Germany), derişik hidroklorik asit (Merck, Darmstadt, Germany), aseton (Riedel-de Haen, Hanover, Germany), asetonitril (Sigma Aldrich, Buchs, Switzerland) ve etanol (Riedel-de Haen, Hanover, Germany) kullanılmıştır.

Yöntemler

Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı. İ.T.K. için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF_{254} (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromotografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı ve sürükleme işlemi kromatografi tankının çözücü buharlarıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürükleme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) faydalanıldı. Saflaştırma işlemlerinde kullanılan sütun kromotografisi yönteminde kullanılan adsorbanlar silikajel 60 (0.063- 0.2 mm) (Merck, Darmstadt, Germany) ve Al_2O_3 (pH= 10 ± 0.5) (Fluka, Buchs, Switzerland) kullanılmıştır.

Spektral Analizler

Bileşiklerin UV spektrumları, kloroform ve metanoldeki çözeltileri halinde 1 cm'lik kuvartz küvetlerde Thermo Electron Helios (α) (UVA114903, England) spektrofotometresinde kaydedildi. Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları, Bruker DPX-500FT-NMR (U.S.A) spektrofotometresinde ve ^{13}C-NMR spektrumları 400 (100) MHz on a Varian spektrometresinde (Danbury, USA) $CDCl_3$, CD_3OD ve DMSO-d6'de çözülerek alındı. Bileşiklerin kütle spektrumları negatif (-) veya pozitif (+) modta elektron spray iyonizasyon MS (ESI-MS) VG Waters Micromass ZQ (USA) spektrometresinde alınmıştır.

Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri Electrothermal 9100 marka (IA9100, U.K) erime derecesi tayini cihazı kullanılarak tespit edildi.

İstatistiksel Analizler

Bileşiklerin IC_{50} değerleriyle fizikokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler SPSS 11.5 (IBM SPSS, USA) istatistik programı Bivariate Pearson Correlation yöntemi ile analiz edilmiştir.

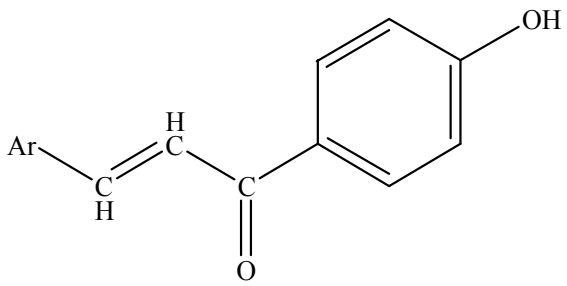
Bileşiklerin log P ve MR değerlerinin Hesaplanması

Bileşiklerin log P ve MR değerleri Chemdraw Ultra 7.0 bilgisayar programı yardımıyla hesaplanmıştır.

4.2. Sentez ve Spektral Bulgular

4.2.1. Şalkonların 1-(4-Hidroksifenil)-3-aril-2-propen-1-on Genel Sentez Yöntemi (A1-A8)

Mannich bazlarının hazırlanması için gerekli olan sentez başlangıç maddesi şalkonların (A1-A8) sentezinde, uygun arilaldehit (0.02 mol), 4-hidroksiasetofenon (0.02 mol) ve etanol (6 ml) karışımının üzerine NaOH sulu çözeltisi (%10, 10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Karışım bir beherin içindeki 100 ml suya döküldü. Bu karışım HCl'in sulu çözeltisi (%10, 8.5 ml) ile nötralize edildi. Nötralizasyon sonucu oluşan renkli çökelek süzüldü. Etanol-su karışımından kristallendirildi[135]. A1-A8 bileşiklerinin yapıları ^{1}H-NMR ve erime dereceleriyle doğrulanmıştır. Bu bileşiklerden A1, A2, A3 ve A5[135], A4, A6 ve A7[197], A8[198] literatürde kayıtlıdır. Şalkonlara ait deneysel veriler Tablo 3'de sunulmuştur.



Şekil 32. Sentezlenen Şalkonların Genel Kimyasal Yapısı

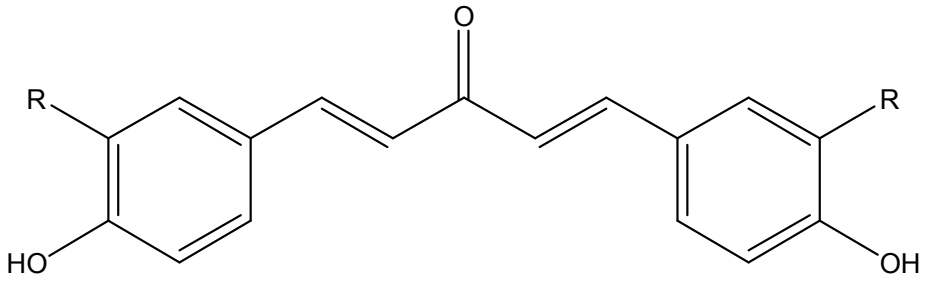
Tablo 3. Şalkonların (A1-A8) Deneysel Verileri

Bileşik No	Aril	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	Verim %	Erime Derecesi (^{0}C)	Literatürdeki Erime Dereceleri (^{0}C),
A1	**C_6H_5**	**$C_{15}H_{12}O_2$**	**224.26**	**85**	**174**	**172-173** [135]
A2	**4-Cl C_6H_4**	**$C_{15}H_{11}ClO_2$**	**258.71**	**90**	**190**	**187-189** [135]
A3	**4-CH_3O C_6H_4**	**$C_{16}H_{14}O_3$**	**254.29**	**86**	**182**	**180-182** [135]
A4	**4-$NO_2C_6H_5$**	**$C_{15}H_{11}NO_4$**	**269.25**	**45**	**254-257**	**255** [197]
A5	**4-CH_3 C_6H_4**	**$C_{16}H_{14}O_2$**	**238.29**	**86**	**193**	**190-192** [135]
A6	**4-Br C_6H_5**	**$C_{15}H_{11}BrO_2$**	**303.15**	**15**	**203-206**	**204-206** [197]
A7	**4-F C_6H_5**	**$C_{15}H_{11}FO_2$**	**242.25**	**16**	**191-194**	**195-197** [197]
A8	**2-C_4H_3S**	**$C_{13}H_{10}O_2S$**	**230.29**	**90**	**172**	**171** [198]

4.2.2. 1,5-Bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A9) ve 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A10) Kurkumin Analoglarının Genel Sentez Yöntemi

1,5-Bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A9) bileşiğinin sentezi için 4-hidroksi benzaldehit ve 1,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A10) bileşiğinin sentezi için 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit (0.02 mol) alındı. Aldehitler NaOH sulu çözeltisi (%10, 20 ml) ve etanol (20 ml) karışımında çözüldü. Karışımın üzerine aseton (0.01 mol) ilave edildi. Modifiye edilmiş ev tipi mikrodalga fırında 260 W' da 20 dakika ısıtıldı. Karışım suyla seyreltildi. Bu karışım hidroklorik asidin sulu çözeltisi (%10) ile asitlendirildi ve etilasetat ile ekstre edildi. Organik faz ayrıldı ve çözücü alçak basınçta damıtıldı. Etil asetat / n-hekzan (1:1) mobil fazı, SiO_2 adsorbanı kullanılarak sütun kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Bileşikler aseton - su (1:1) çözücü karışımından kristallendirildi.

A9[101] ve A10[126] bileşiklerinin yapıları ^{1}H-NMR ve erime dereceleriyle uyumlu bulunmuştur. Bileşiklere ait deneysel veriler Tablo 4'de verilmiştir.



Şekil 33. Sentezlenen Kurkumin Analoglarının (A9, A10) Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 4. A9 ve A10 Analoglarının Deneysel Verileri

Bileşik No	R	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	Verim %	Rxn Süresi	Erime Derecesi (^{0}C)	Literatürdeki Erime Dereceleri (^{0}C), Literatür
A9	**H**	**$C_{17}H_{14}O_3$**	**266.29**	**14**	**20 dk.**	**248-251**	**248-250** [101]
A10	**OCH_3**	**$C_{19}H_{18}O_5$**	**326.34**	**%1,5**	**20 dk.**	**84-86**	**82-83** [126]

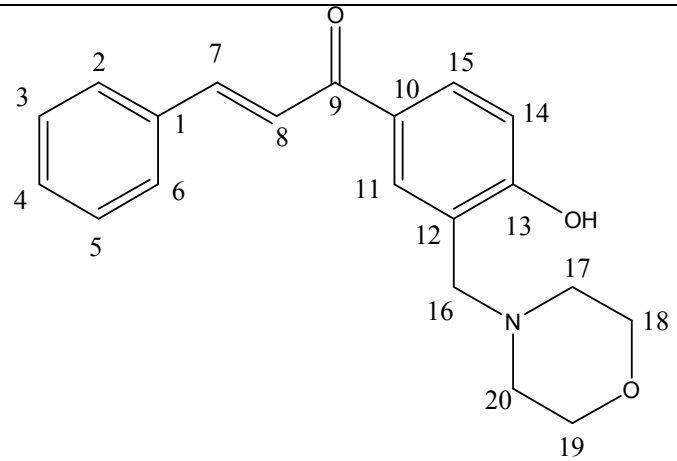
4.2.3. Şalkonların Mannich Bazlarının Sentezi (B, C, D, E, F, G serileri)

4.2.3.1. Şalkonların Morfolinli Mannich Bazlarının Sentezi (B1-B8)

Tez kapsamında sentez edilen morfolinli Mannich bazlarına (B1-B8) ilişkin deneysel veriler Tablo 5'de özetlenmiştir.

4.2.3.1.1. B1: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.132 g, 4.4 mmol) ve morfolinin (0.38 g, 4.4 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on (1 g, 4.4 mmol, A1) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. A1 bileşiğinin reaksiyon ortamında 8 saat sonra tükendiği görülerek, reaksiyona son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak B1 bileşiği elde edildi (0.29 g, % 21).



1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 1)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.91), 305 (4.12) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 2)

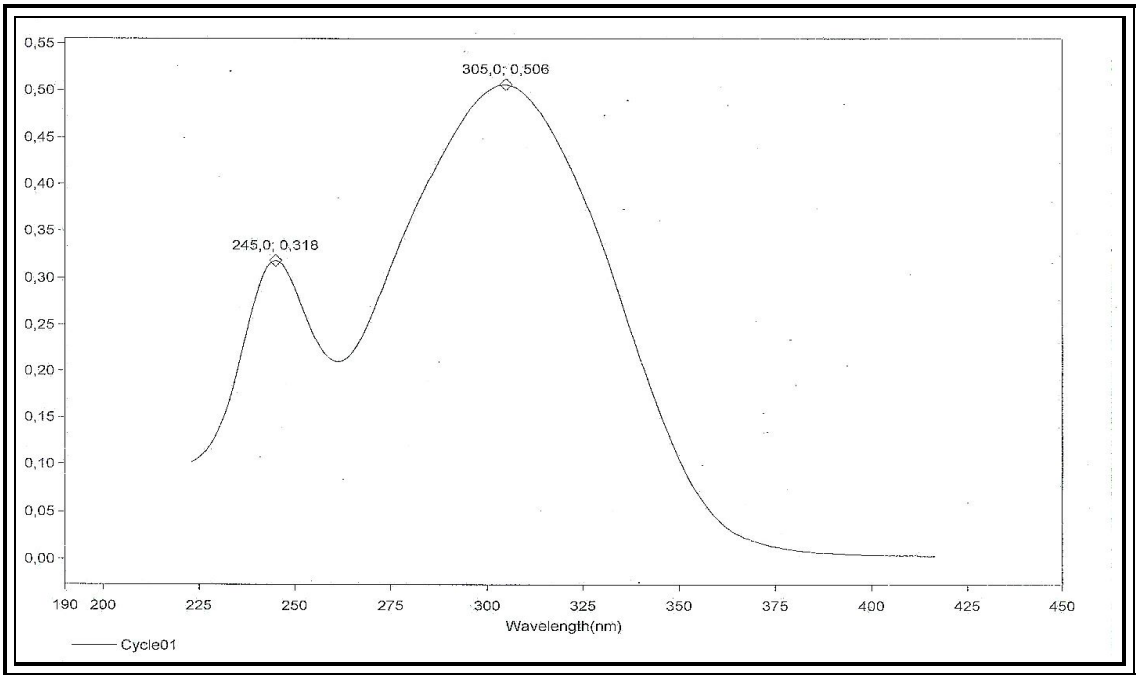
δ (ppm): 2.62 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.77 (br s, 4H, C18-H, C19-H); 3.82 (s, 2H, C16-H); 6.91 - 6.89 (d, 1H, C14-H); 7.44 - 7.39 (m, 3H, C3-H, C4-H, C5-H); 7.57 - 7.51 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.7 Hz); 7.65 - 7.63 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.80 - 7.79 (d, 1H, C11-H); 7.82 - 7.78 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.7 Hz); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 3)

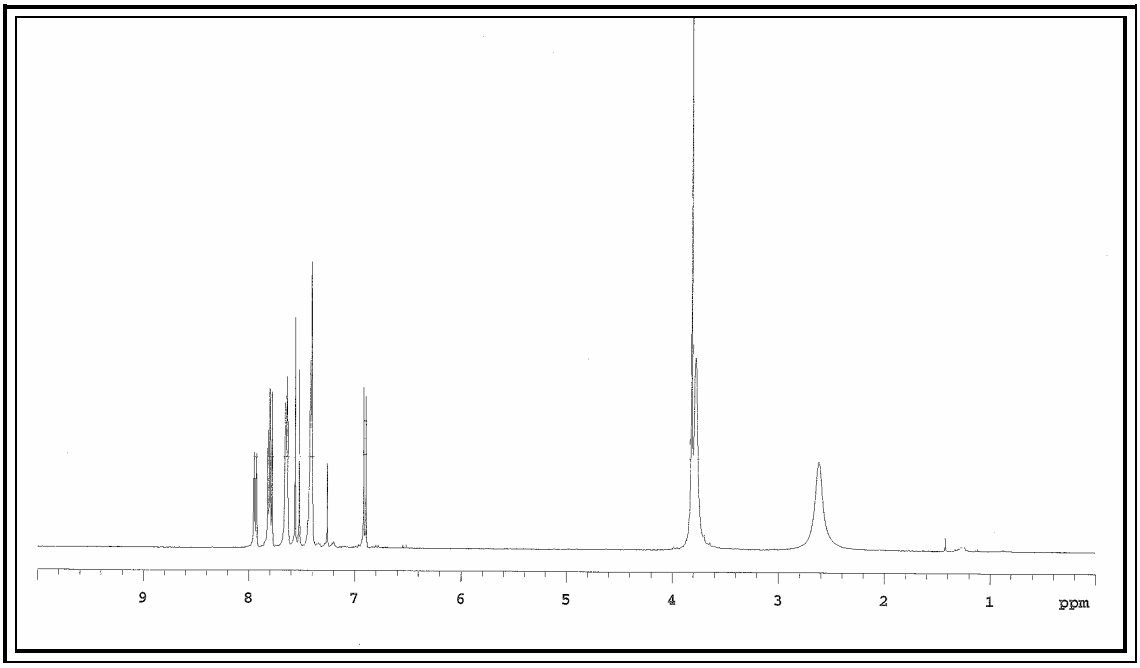
δ (ppm): 188.71 (C9), 162.68 (C13), 144.08 (C7), 135.32 (C1), 130.71 (C11), 130.56 (C15), 130.26 (C10), 130.18 (C3, C5), 129.16 (C4), 128.59 (C2, C6), 121.95 (C12), 120.98 (C8), 116.37 (C14), 66.89 (C16), 61.79 (C18, C19), 53.08 (C17, C20).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 4)

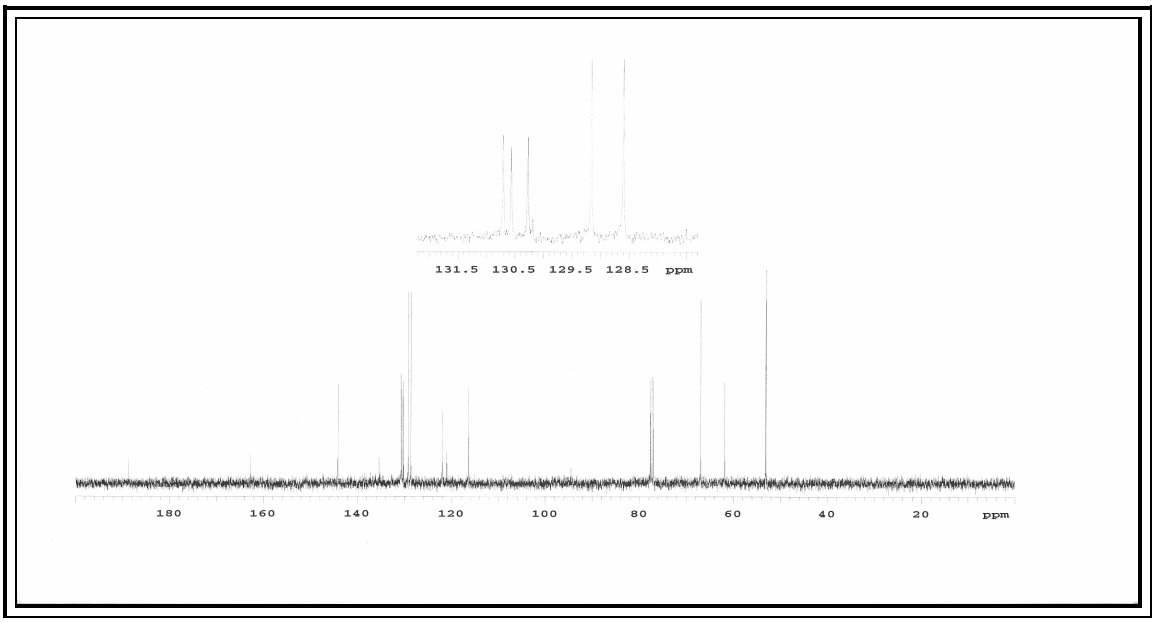
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (323.14), M^+-1 (322.14).



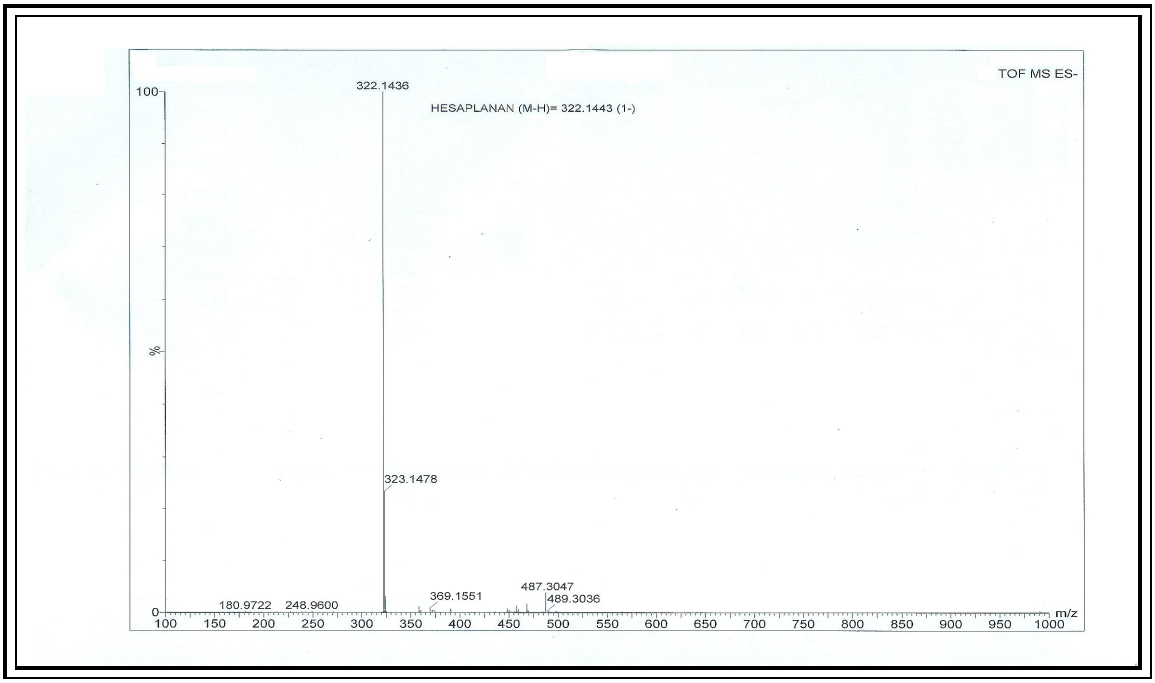
Spektrum No 1 B1 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 2 B1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



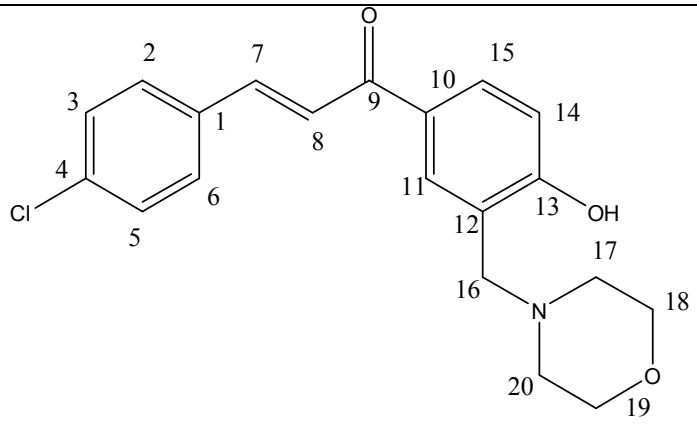
Spektrum No 3 B1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 4 B1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.1.2. B2: 3-(4-Kloro-fenil)-1-(4-hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.11 g, 3.8 mmol) ve morfolinin (0.33 g, 3.8 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-klorofenil)-2-propen-1-on (1 g, 3.8 mmol, A2) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. A2 bileşiğinin reaksiyon ortamında 8 saat sonra tükendiği görülerek, reaksiyona son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınçta damıtıldı. Oluşan çökelti etanolden iki kez kristallendirilerek saflaştırıldı (0.6 g, % 43).



3-(4-Kloro-fenil)-1-(4-hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 5)

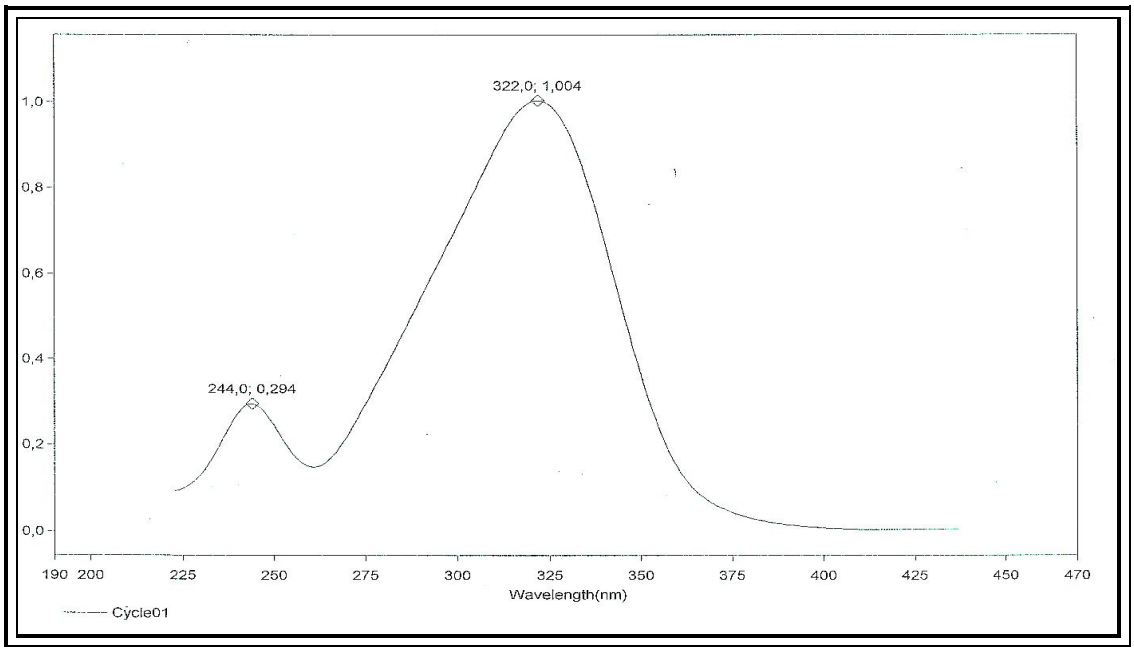
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 244 (3.85), 322 (4.38) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 6)

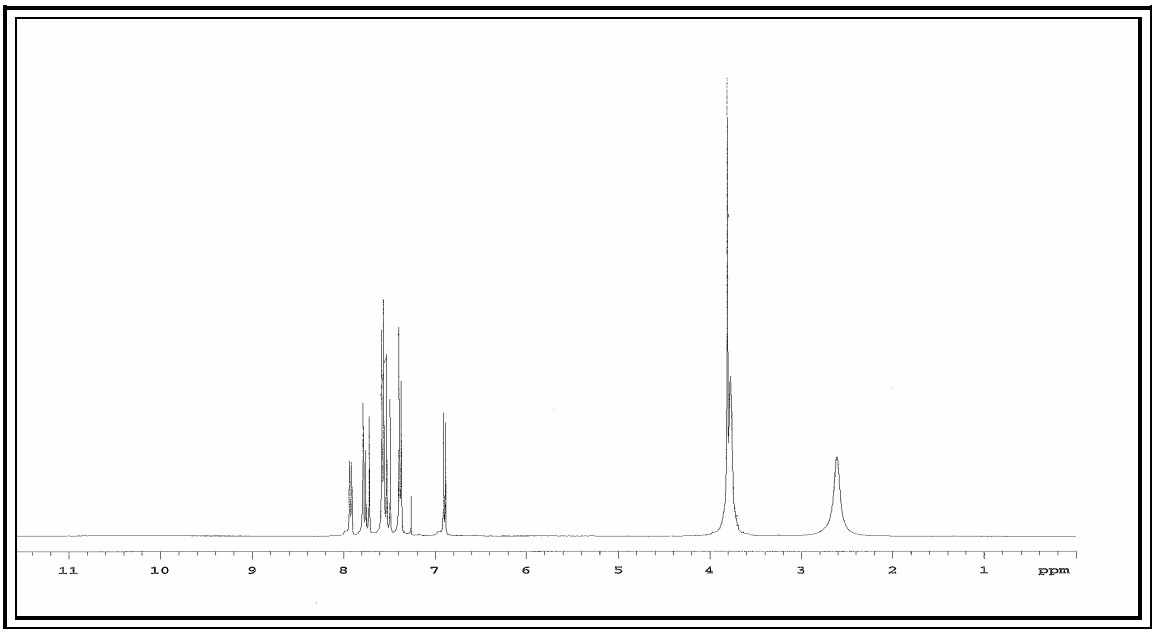
δ (ppm): 2.61 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.77 (br s, 4H, C18-H, C19-H); 3.80 (s, 2H, C16-H); 6.90 - 6.88 (d, 1H, C14-H); 7.38 - 7.36 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.52 - 7.48 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.36 Hz); 7.57 - 7.55 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.75 - 7.71 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.73 Hz); 7.78 - 7.77 (d, 1H, C11-H); 7.93 - 7.90 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 7)

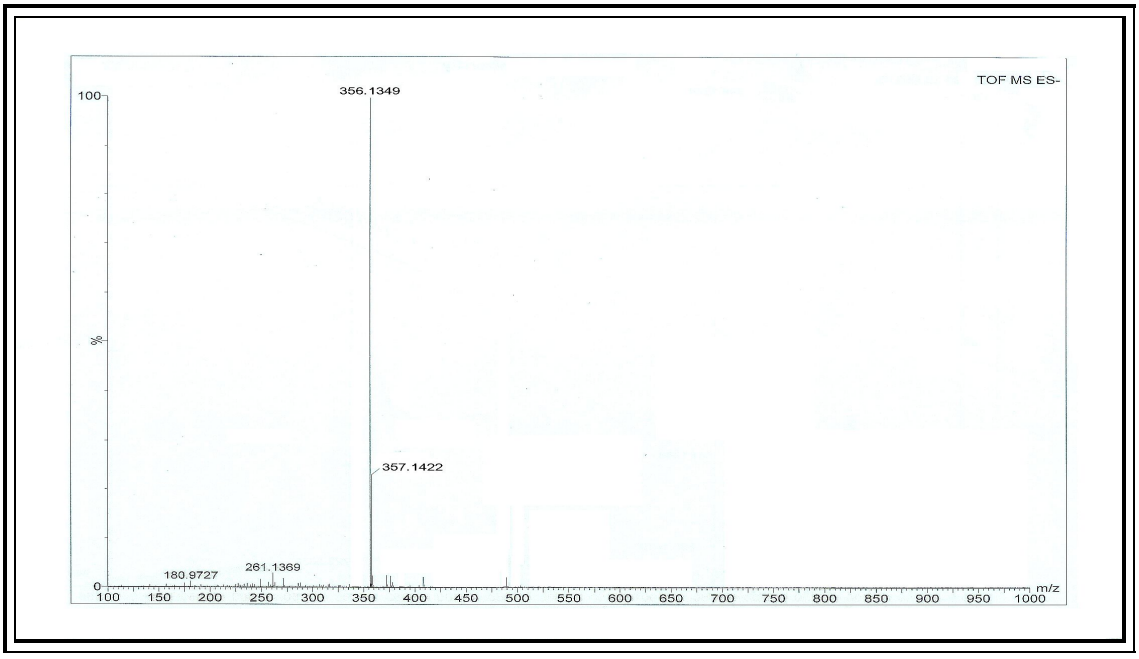
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (357.14), M^+-1 (356.14).



Spektrum No 5 B2 Bileşiğinin UV Spektrumu



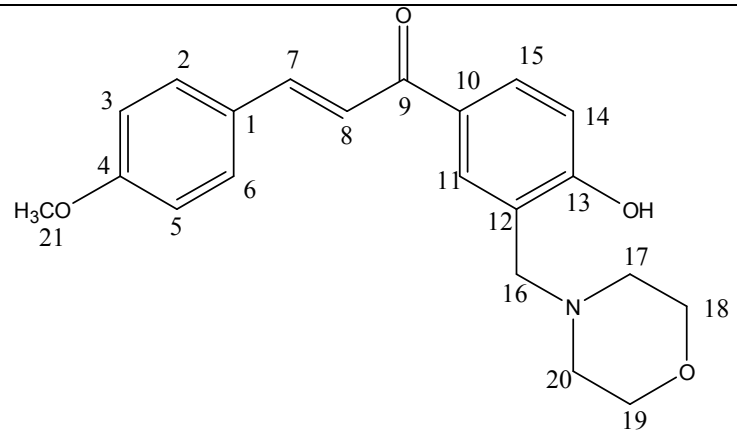
Spektrum No 6 B2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 7 B2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.1.3. B3: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.06 g, 1.9 mmol) ve morfolinin (0.17 g, 1.9 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on (0.5 g, 1.9 mmol, A3) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. A3 bileşiğinin reaksiyon ortamında 8 saat sonra tükendiği görülerek, reaksiyona son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınçta damıtıldı. Oluşan çökelti metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (0.43 g, % 62).



1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 8)

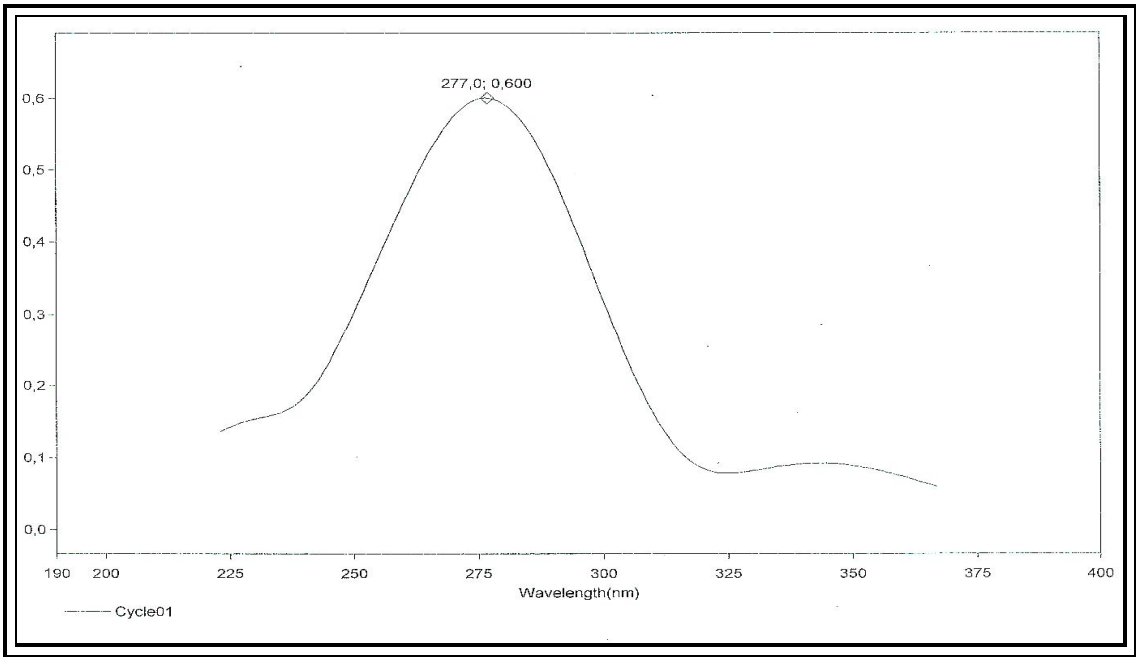
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 277 (5.29) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 9)

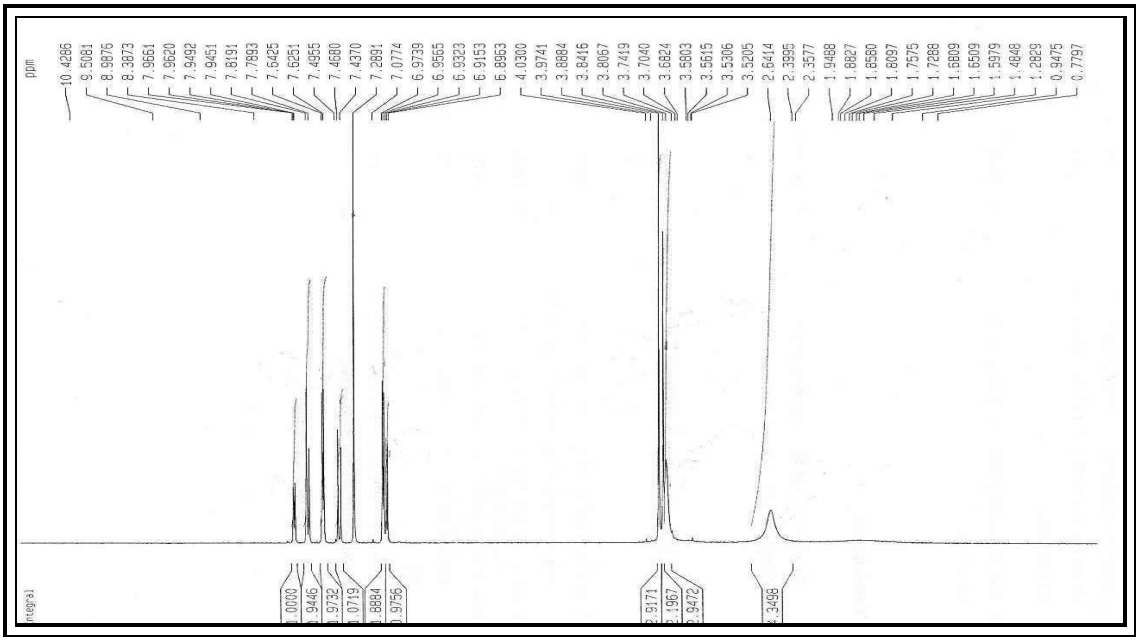
δ (ppm): 2.64 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.74- 3.68 (br s, 4H, C18-H, C19-H); 3.80 (s, 2H, C16-H); 3.88 (s, 3H, C21-H); 6.91 - 6.89 (d, 1H, C14-H); 6.97 - 6.95 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.46 - 7.43 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.5 Hz); 7.64 - 7.62 (d, 2H, C2-H, C6-H), 7.81 - 7.78 (d, 2H, C11-H, C7-H, *J* =15 Hz); 7.96 - 7.94 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 10)

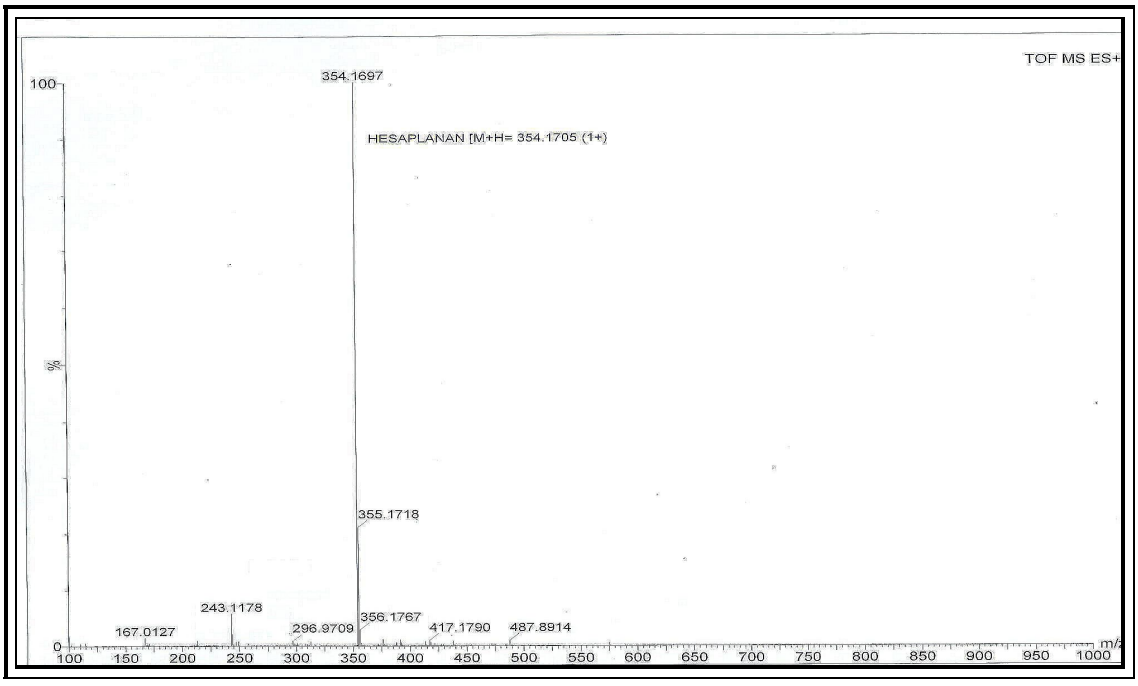
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (354.17).



Spektrum No 8 B3 Bileşiğinin UV Spektrumu



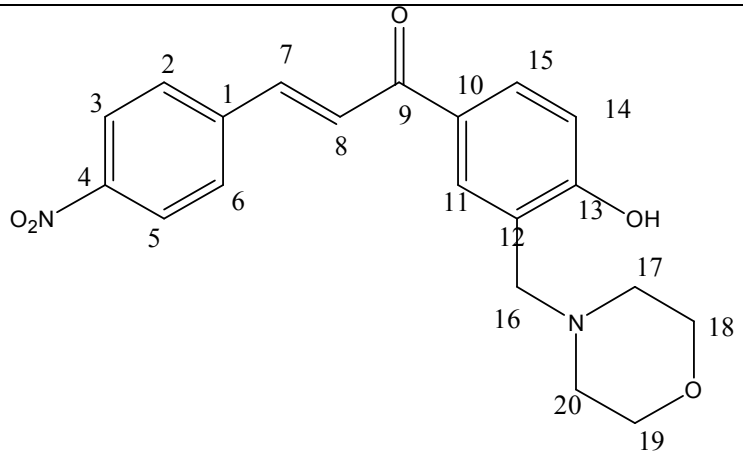
Spektrum No 9 B3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 10 B3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.1.4. B4: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.055 g, 1.8 mmol) ve morfolinin (0.16 g, 1.8 mmol) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on (0.5 g, 1.8 mmol, A4) asetonitrildeki (40 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A4 bileşiği tükendiğinden ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak B4 bileşiği elde edildi (0.1 g, % 14).



1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 11)

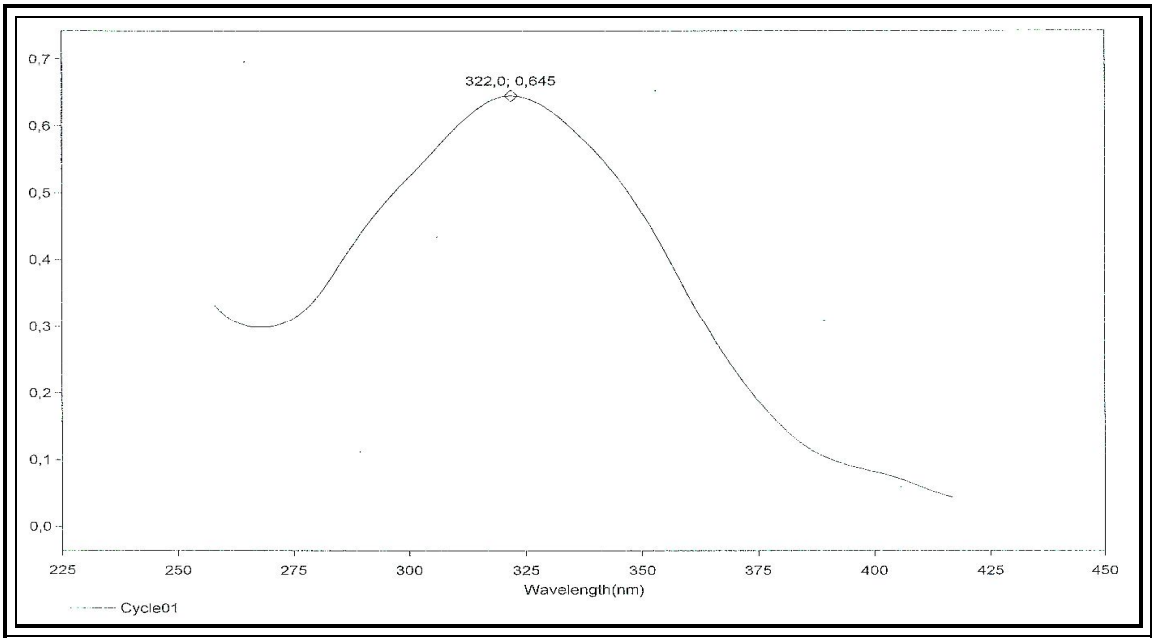
λ_{maks}^{MeOH} (log ε) 322 (4.12) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 12)

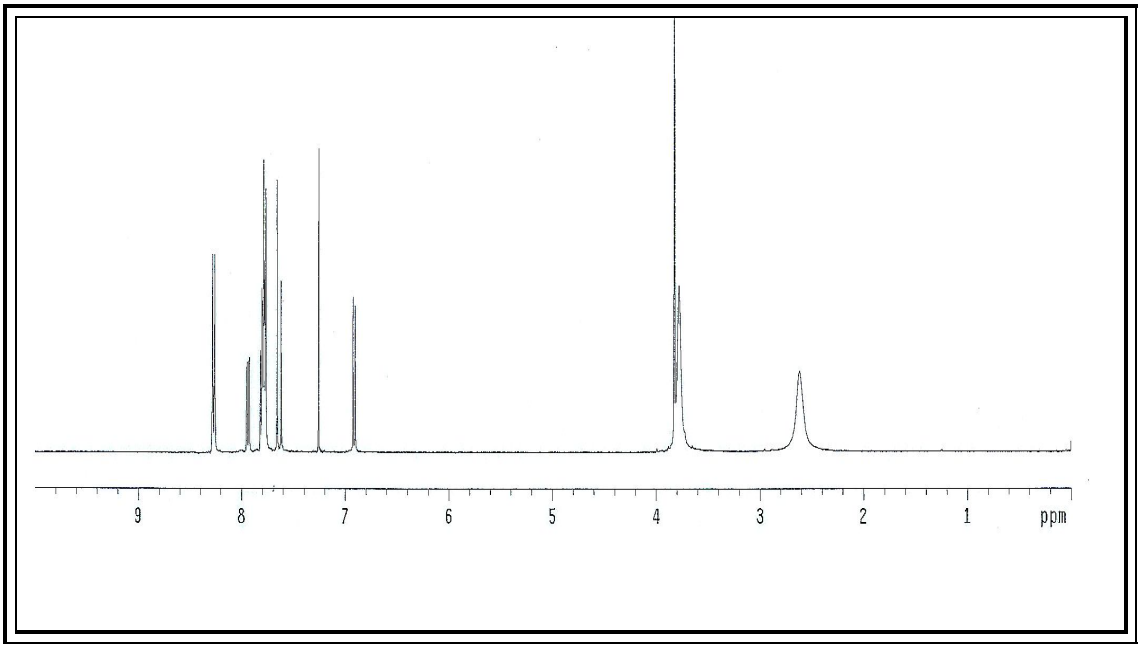
δ (ppm): 2.61 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.77 (br s, 4H, C18-H, C19-H); 3.82 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C14-H); 7.65 - 7.62 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.7 Hz); 7.78 - 7.76 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.81 - 7.80 (d, 1H, C11-H); 7.82 - 7.78 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.7 Hz); 7.95 - 7.92 (dd, 1H, C15-H); 8.30 - 8.20 (d, 1H, C3-H, C5-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 13)

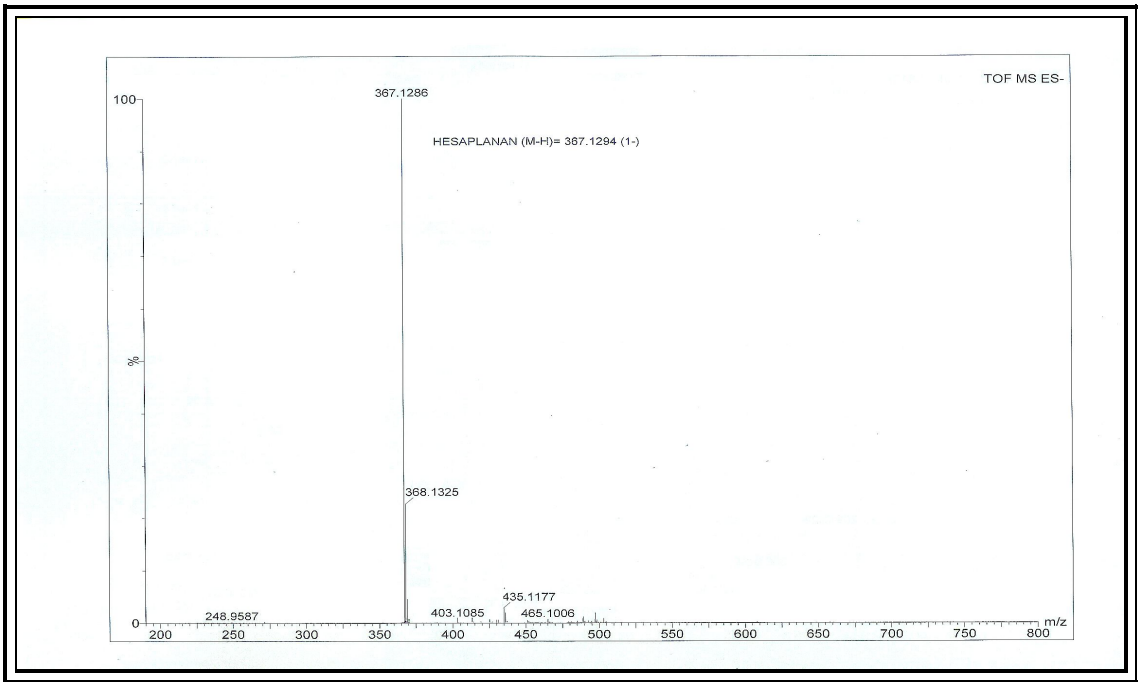
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (368.13), M^+-1 (367.13).



Spektrum No 11 B4 Bileşiğinin UV Spektrumu



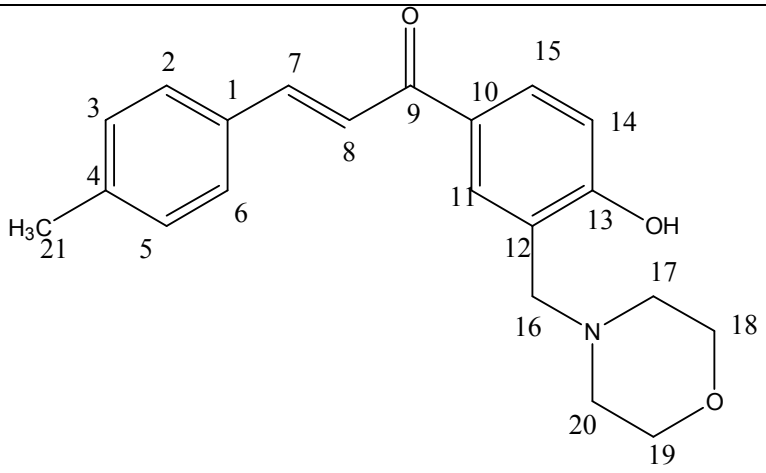
Spektrum No 12 B4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 13 B4 Bileşiğinin Mass Spektrumu

4.2.3.1.5. B5: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.2 mmol) ve morfolinin (0.10 g, 1.2 mmol) etanoldeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.2 mmol, A5) etanoldeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 22 saat sonra reaksiyon ortamında A5 bileşiği tükendiğinden ısıtmaya son verildi. Reaksiyon kapandığı an çökelti oluşmaya başladı. Çökelti etil asetat / siklohekzan (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı (0.1 g, % 24).



1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 14)

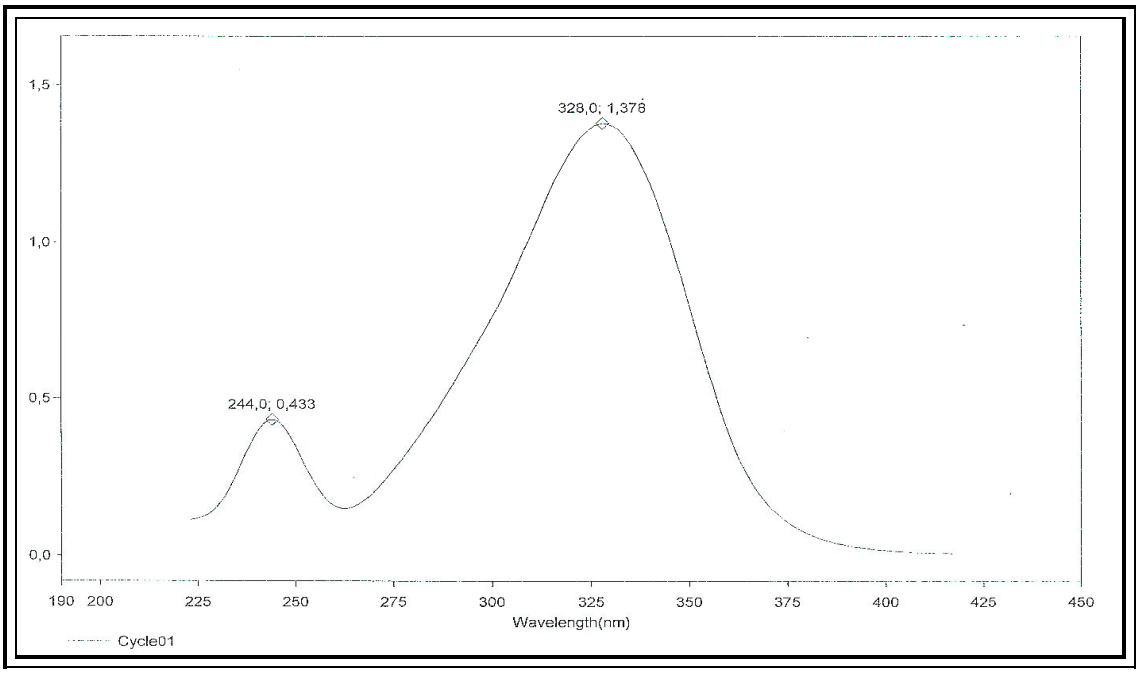
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 244 (3.98), 328 (4.49) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 15)

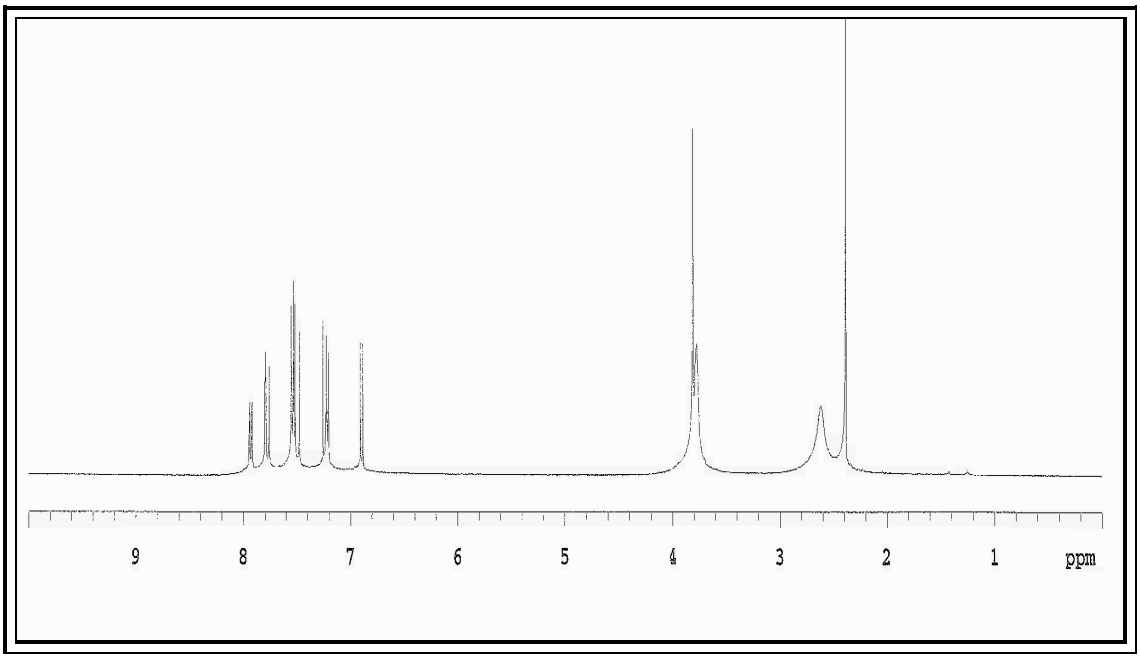
δ (ppm): 2.39 (s, 3H, C21-H); 2.61 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.77 (br s, 4H, C18-H, C19-H); 3.81 (s, 2H, C16-H); 6.90 - 6.88 (d, 1H, C14-H); 7.22 - 7.20 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.51 - 7.47 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.4 Hz); 7.55 - 7.53 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.79 - 7.75 (d, 1H, C7-H, *J* = 15 Hz); 7.79 - 7.78 (d, 1H, C11-H); 7.94 - 7.91 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 16)

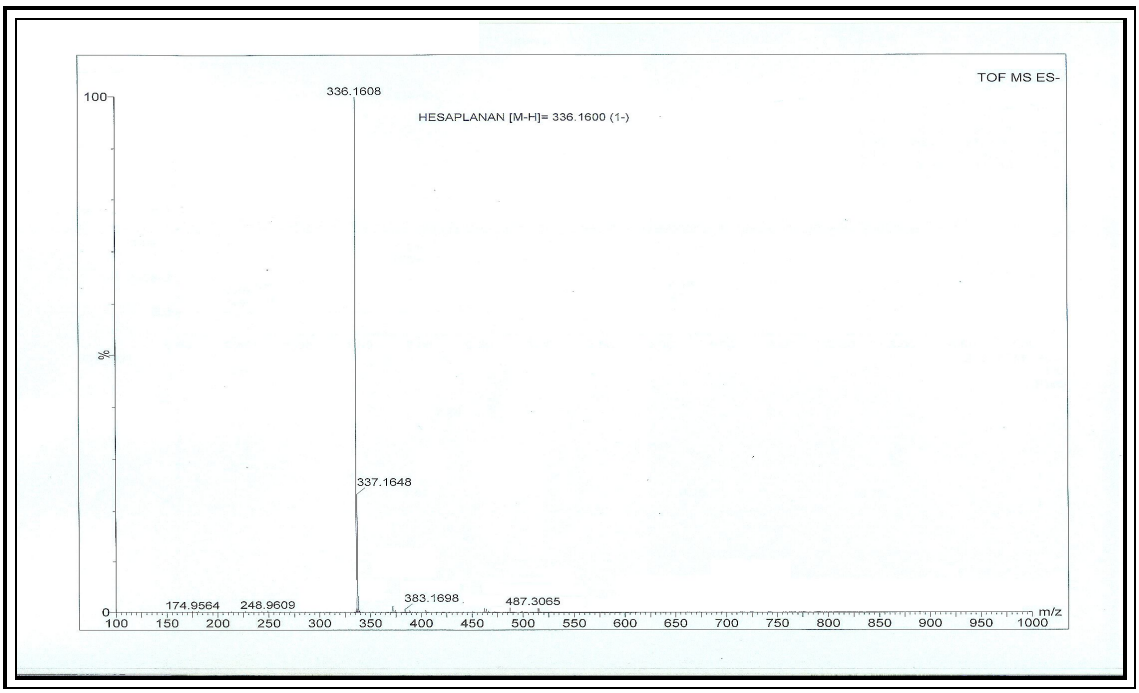
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (337.16), M^+-1 (336.16).



Spektrum No 14 B5 Bileşiğinin UV Spektrumu



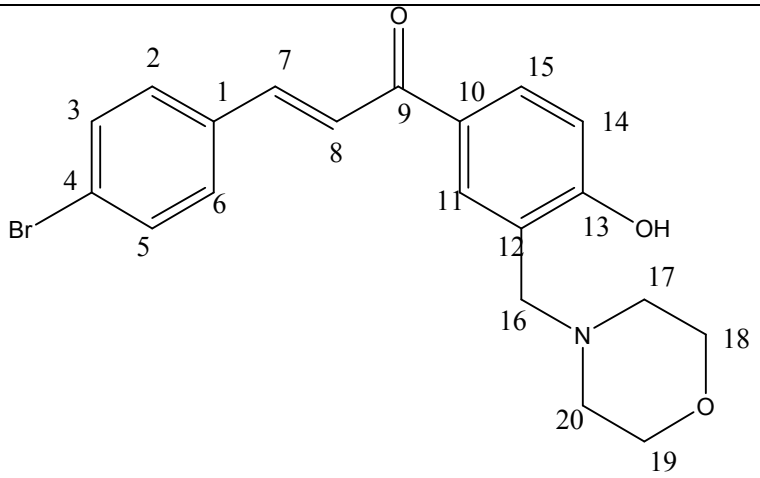
Spektrum No 15 B5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 16 B5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.1.6. B6: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.03 g, 0.98 mmol) ve morfolinin (0.09 g, 0.98 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 0.98 mmol, A6) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 5 saat sonra reaksiyon ortamında A6 bileşiği tükendiğinden ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözcüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı EtOH / $CHCl_3$ (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı (0.2 g, % 66).



1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 17)

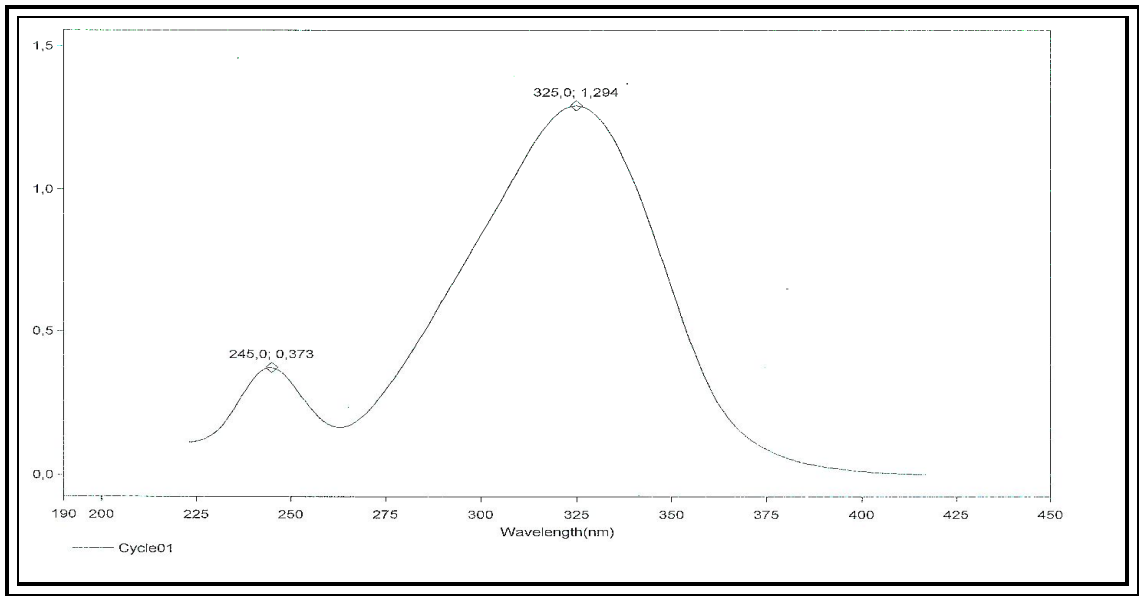
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (4.00), 325 (4.54) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 18)

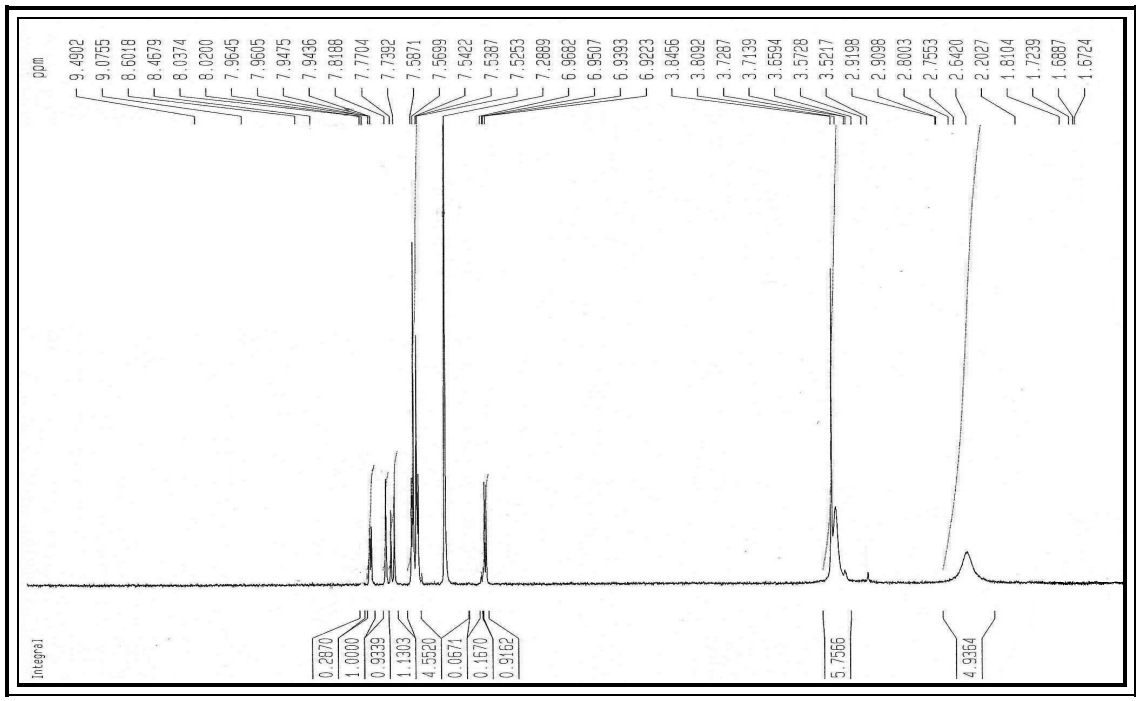
δ (ppm): 2.64 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.80 (br s, 4H, C18-H, C19-H); 3.84 (s, 2H, C16-H); 6.93 - 6.92 (d, 1H, C14-H); 7.54 - 7.52 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.56 - 7.53 (d, 1H, C8-H, J = 15.6 Hz); 7.58 - 7.54 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.77 - 7.73 (d, 1H, C7-H, J = 15.6 Hz); 7.81 (s, 1H, C11-H); 7.96 - 7.94 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 19)

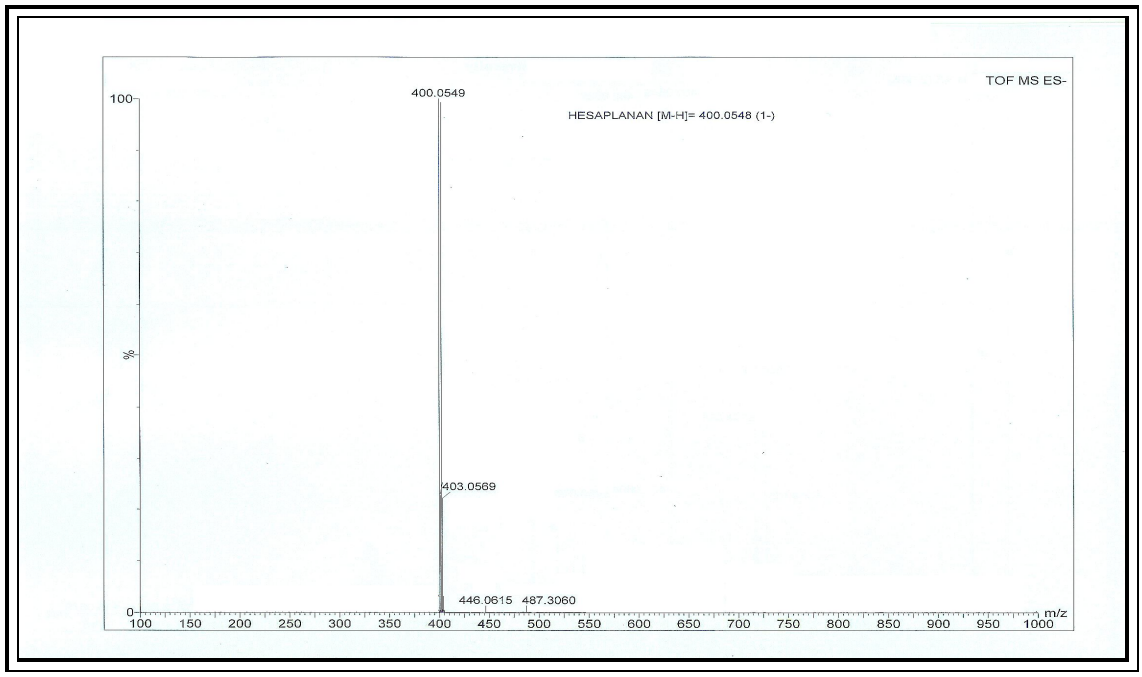
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (401.05), M^+-1 (400.05), M^++2 (403.06).



Spektrum No 17 B6 Bileşiğinin UV Spektrumu



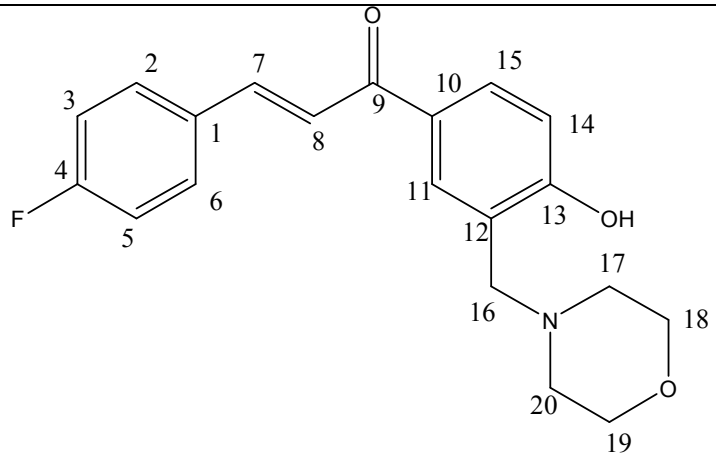
Spektrum No 18 B6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 19 B6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.1.7. B7: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.12 g, 4.1 mmol) ve morfolinin (0.35 g, 4.1 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on (1 g, 4.1 mmol, A7) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 8 saat sonra reaksiyon ortamında A7 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Oluşan çökelti etanolden iki kez kristallendirilerek saflaştırıldı (0.35 g, % 25).



1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 20)

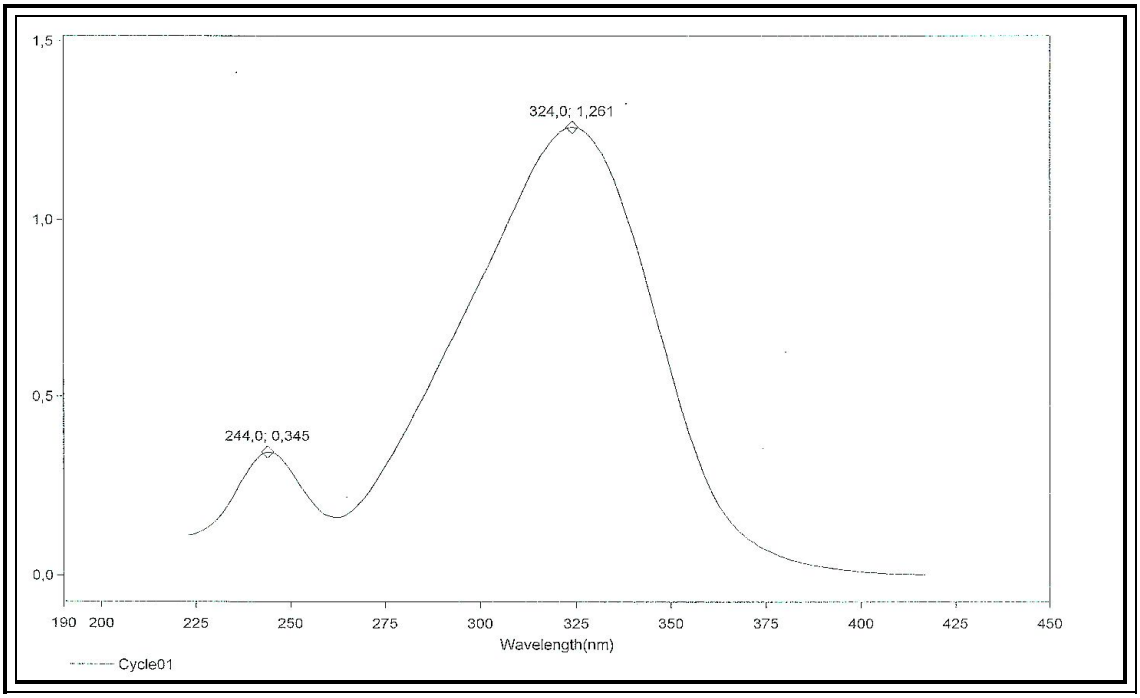
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 244 (3.89), 324 (4.45) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 21)

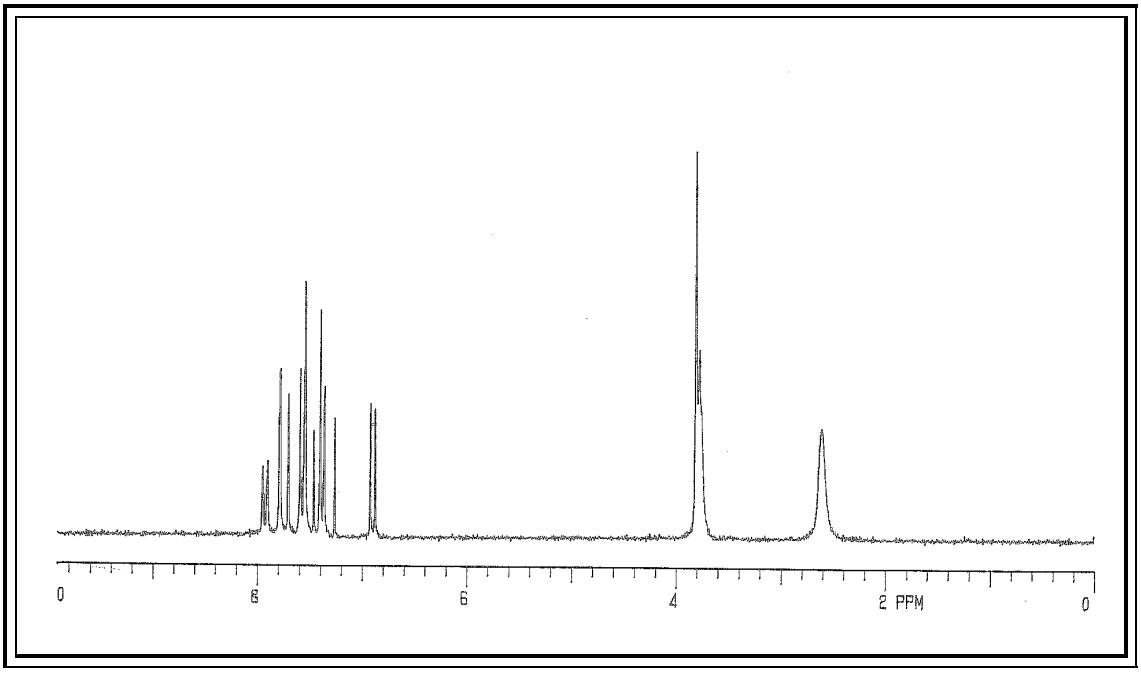
δ (ppm): 2.61- 2.58 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.77 - 3.75 (br s, 4H, C18-H, C19-H); 3.81 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.88 (d, 1H, C14-H); 7.40 - 7.38 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.54 - 7.46 (d, 1H, C8-H, J = 15.58 Hz); 7.59 - 7.55 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.78 (s, 1H, C11-H); 7.79 - 7.70 (d, 1H, C7-H, J = 17.4 Hz); 7.95 - 7.90 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 22)

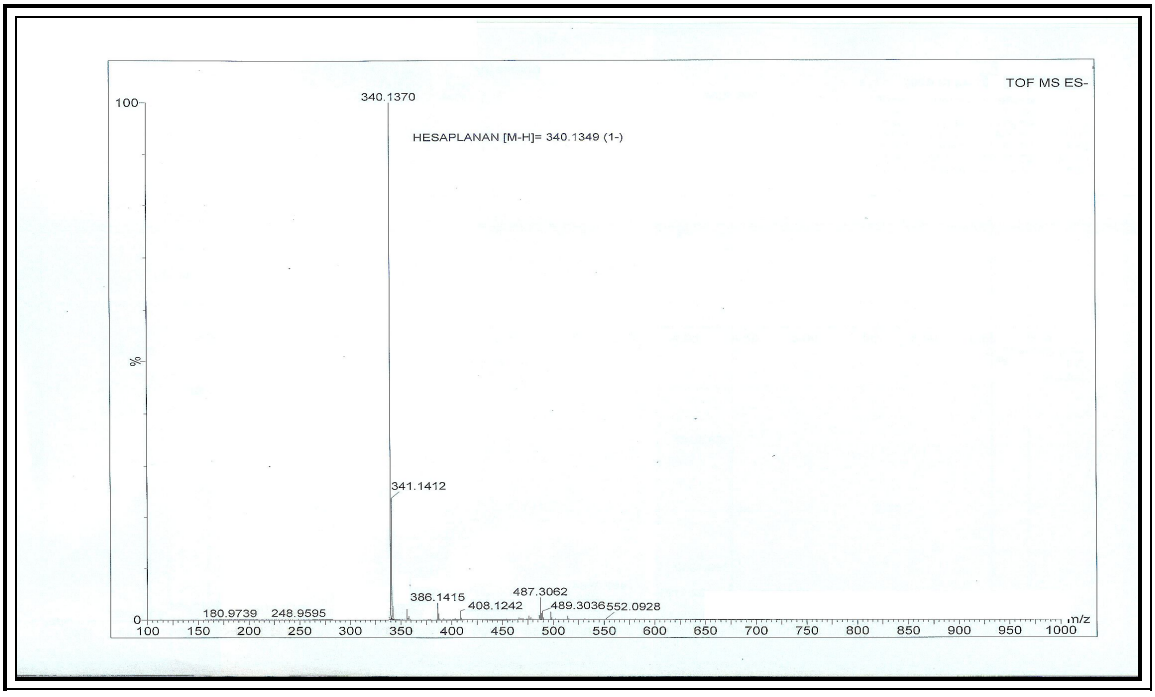
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (341.14), M^+-1 (340.14).



Spektrum No 20 B7 Bileşiğinin UV Spektrumu



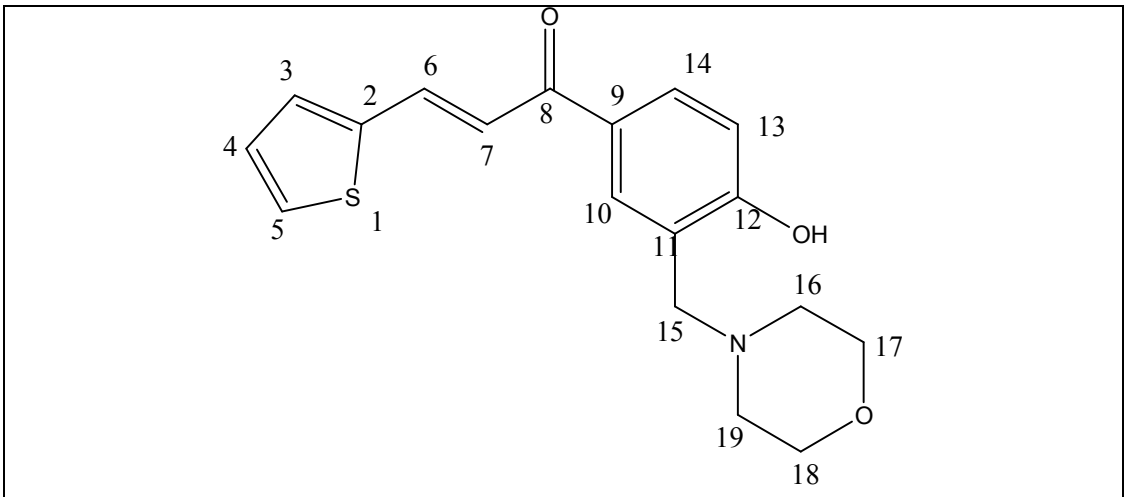
Spektrum No 21 B7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 22 B7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.1.8. B8: 1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.13 g, 4.3 mmol) ve morfolinin (0.37 g, 4.3 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on (1 g, 4.3 mmol) asetonitrildeki (25 ml) eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 8 saat sonra reaksiyon ortamında A8 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak B8 bileşiği[47] elde edildi (0.45 g, % 32).



1-(4-Hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-3-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 23)

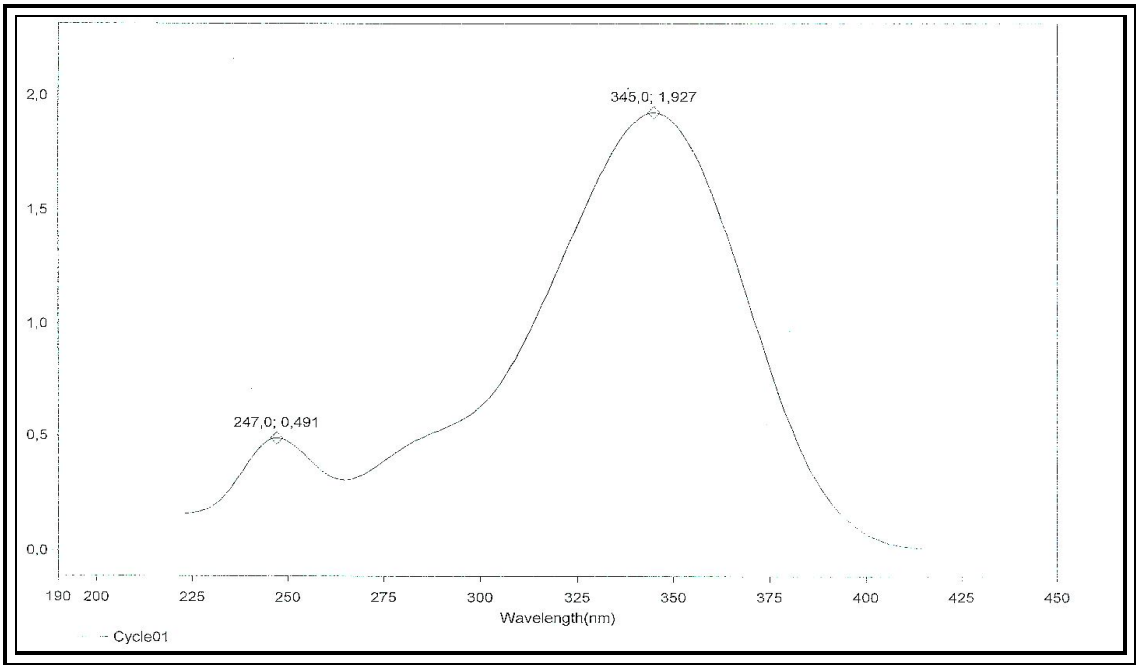
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 247 (3.95), 345 (4.54) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 24)

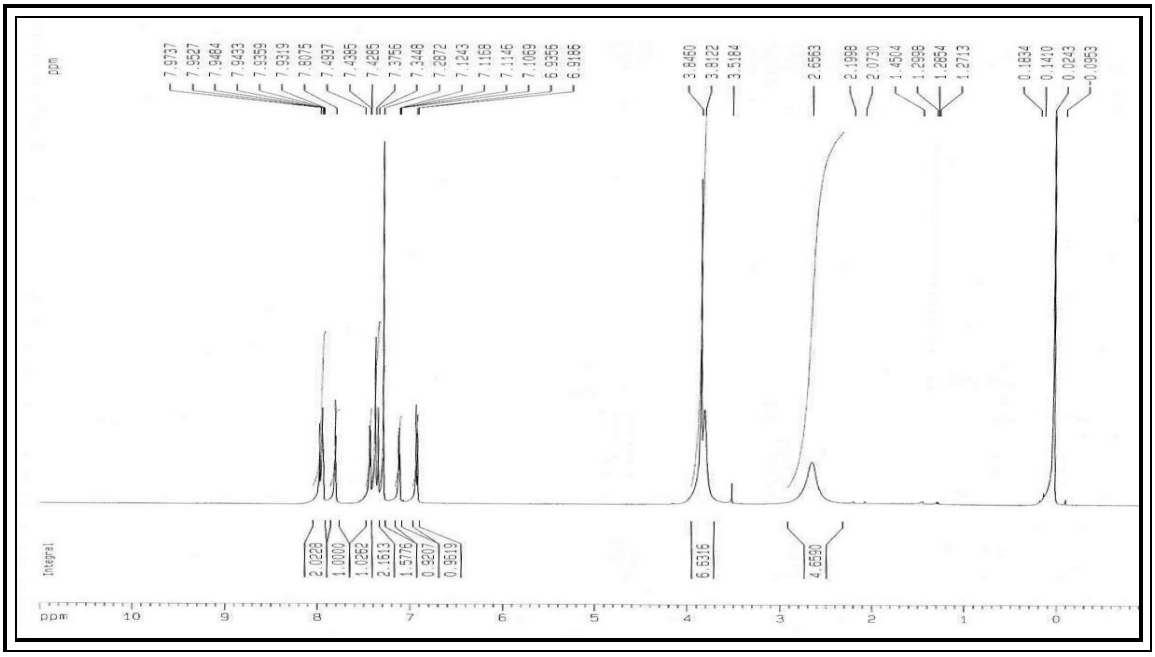
δ (ppm): 2.65 (br s, 4H, C16-H, C19-H); 3.81 (br s, 4H, C17-H, C18-H); 3.84 (s, 2H, C15-H); 6.93 - 6.91 (d, 1H, C13-H); 7.12 - 7.07 (dd, 1H, C4-H); 7.37 - 7.34 (d, 2H, C3-H, C7-H, *J* = 15.39 Hz); 7.43 - 7.42 (d, 1H, C5-H); 7.80 (s, 1H, C10-H); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C14-H); 7.97 - 7.94 (d, 1H, C6-H, *J* = 15.22 Hz).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 25)

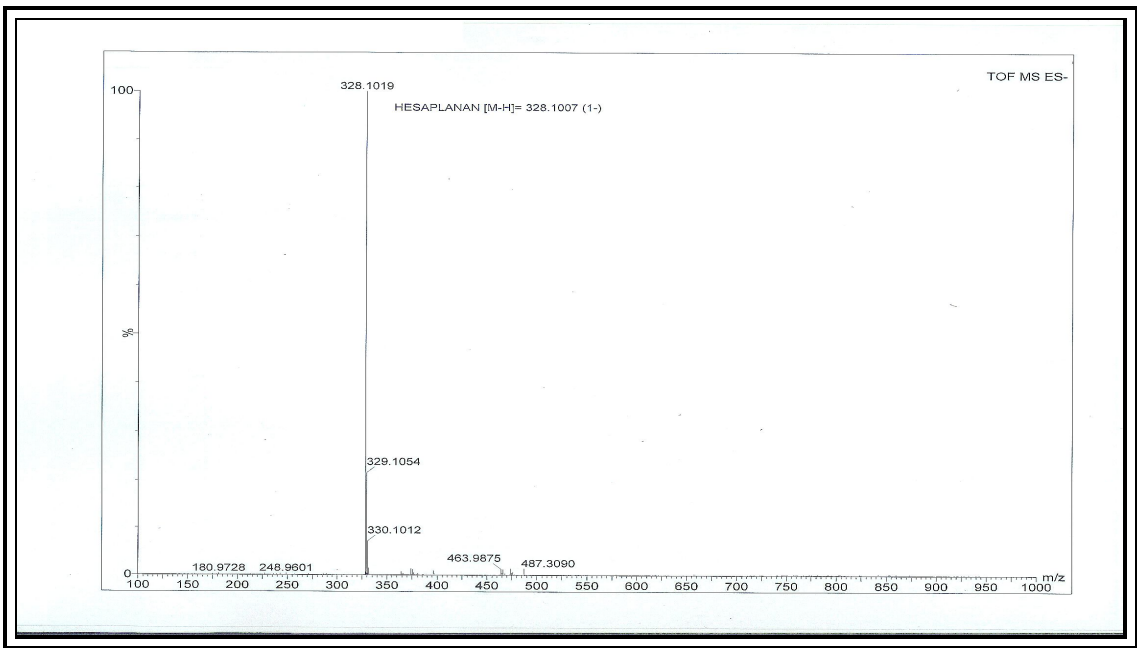
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (329.10), M^+-1 (328.10).



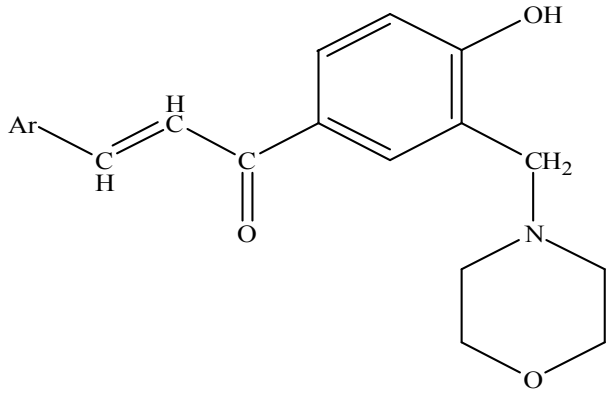
Spektrum No 23 B8 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 24 B8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 25 B8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 34. Sentezlenen Morfolinli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 5. Morfolinli Mannich Bazlarının (B1-B8) Deneysel Verileri

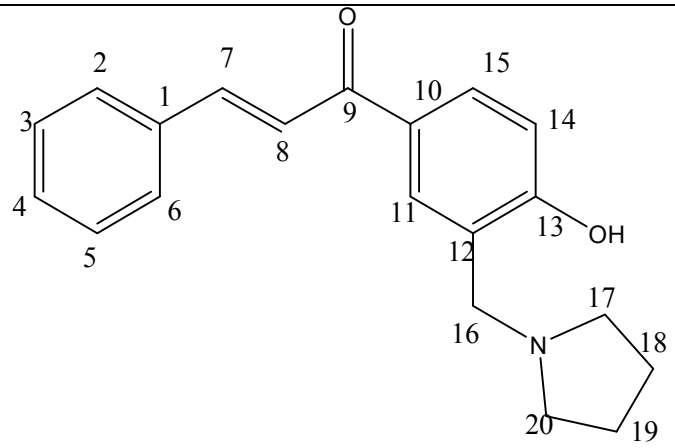
Bileşik No	Aril	Kapalı Formül	M.A	Mol Oranı (şalkon:paraformaldehit: amin)	Verim %	Rxn Süresi	Çözücü	Erime derecesi (^{0}C)	Sütun Kromatografisi	
									Mobil Faz	Adsorban
B1	**C_6H_5**	**$C_{20}H_{21}NO_3$**	**323.15**	**1:1:1**	**21**	**8**	**CH_3CN**	**126-129**	**$CHCl_3$/MeOH (9:1)**	**SiO_2**
B2	**4-Cl C_6H_4**	**$C_{20}H_{20}ClNO_3$**	**357.83**	**1:1:1**	**43**	**8**	**CH_3CN**	**182-185**	**-**	**-**
B3	**4-CH_3O C_6H_4**	**$C_{21}H_{23}NO_4$**	**353.17**	**1:1:1**	**62**	**8**	**CH_3CN**	**131-134**	**-**	**-**
B4	**4-$NO_2C_6H_5$**	**$C_{20}H_{20}N_2O_5$**	**368.14**	**1:1:1**	**14**	**7**	**CH_3CN**	**224-227**	**$CHCl_3$/MeOH (9:1)**	**SiO_2**
B5	**4-CH_3 C_6H_4**	**$C_{21}H_{23}NO_3$**	**337.17**	**1:1:1**	**24**	**22**	**EtOH**	**163-166**	**-**	**-**
B6	**4-Br C_6H_5**	**$C_{20}H_{20}BrNO_3$**	**401.06**	**1:1:1**	**66**	**5**	**CH_3CN**	**162-165**	**-**	**-**
B7	**4-F C_6H_5**	**$C_{20}H_{20}FNO_3$**	**341.14**	**1:1:1**	**25**	**8**	**CH_3CN**	**168-170**	**-**	**-**
B8	**2-C_4H_3S**	**$C_{18}H_{19}NO_3S$**	**329.11**	**1:1:1**	**32**	**8**	**CH_3CN**	**150-153**	**$CHCl_3$/MeOH (9:1)**	**SiO_2**

4.2.3.2. Şalkonların Pirolidinli Mannich Bazlarının Sentezi (C1-C8)

Tez kapsamında sentez edilen pirolidinli Mannich bazlarına (C1-C8) ilişkin deneysel veriler Tablo 6'de özetlenmiştir.

4.2.3.2.1. C1: 1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.132 g, 4.4 mmol) ve pirolidinin (0.317 g, 4.4 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on (1 g, 4.4 mmol, A1) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7.5 saat sonra reaksiyon ortamında A1 bileşiğinin tükenmesi ile reaksiyona son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak C1 bileşiği elde edildi (0.6 g, % 44).



1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 26)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 246 (3.93), 323 (4.42) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 27)

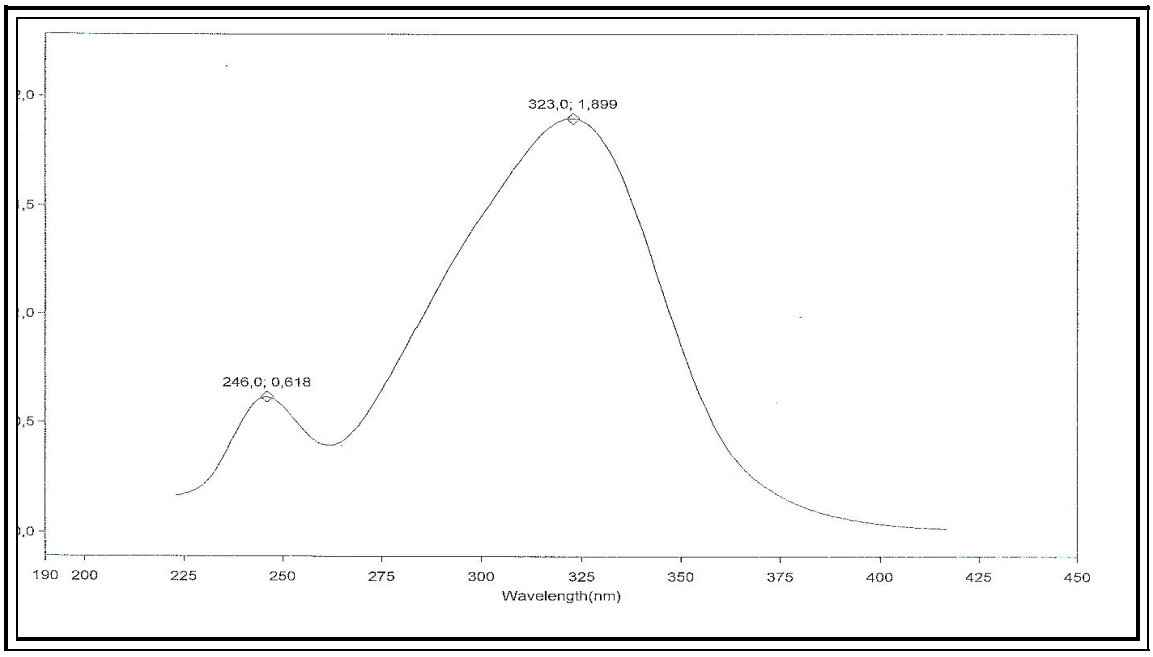
δ (ppm): 1.89 - 1.86 (m, 4H, C18-H, C19-H); 2.67 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.90 (s, 2H, C16-H); 6.88 - 6.86 (d, 1H, C14-H); 7.41 - 7.39 (m, 3H, C3-H, C4-H, C5-H); 7.56 - 7.53 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.4 Hz); 7.65 - 7.62 (m, 2H, C2-H, C6-H); 7.78 - 7.77 (d, 1H, C11-H); 7.80 - 7.76 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.4 Hz); 7.92 - 7.90 (dd, 1H, C15-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 28)

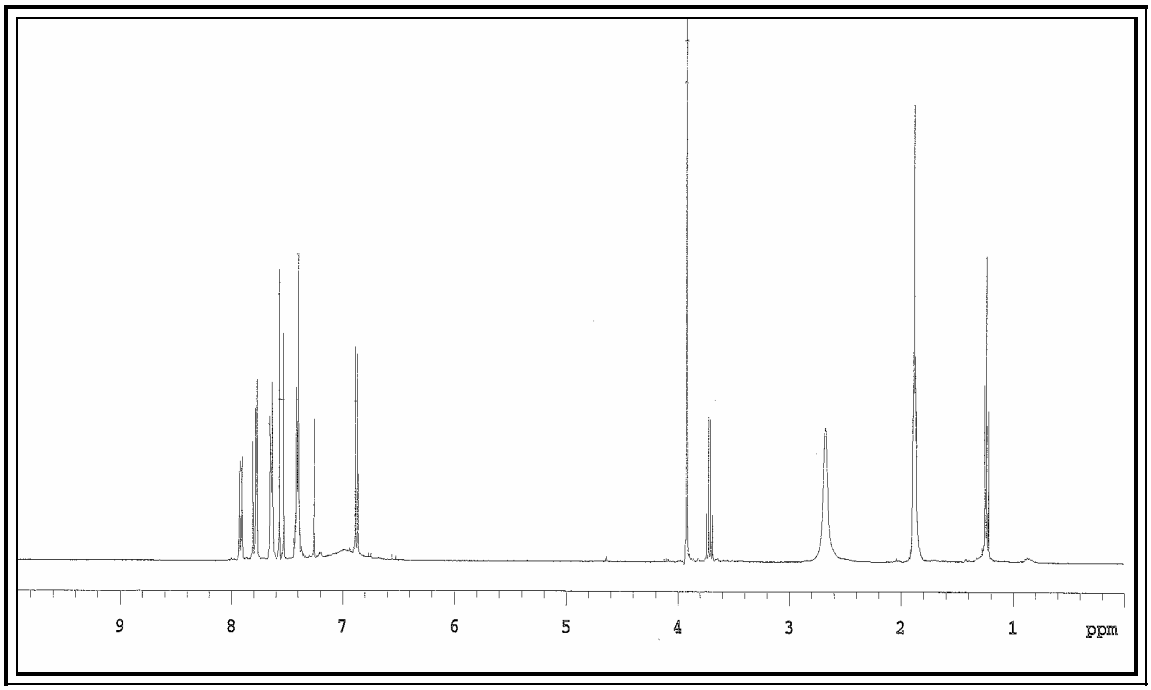
δ (ppm): 188.82 (C9), 163.59 (C13), 143.77 (C7), 135.42 (C1), 130.43 (C11), 130.39 (C15), 129.60 (C10), 129.25 (C3, C5), 129.12 (C4), 128.55 (C2, C6), 122.68 (C12), 122.16 (C8), 116.15 (C14), 50.80 (C16), 53.69 (C17, C20), 23.88 (C18, C19).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 29):

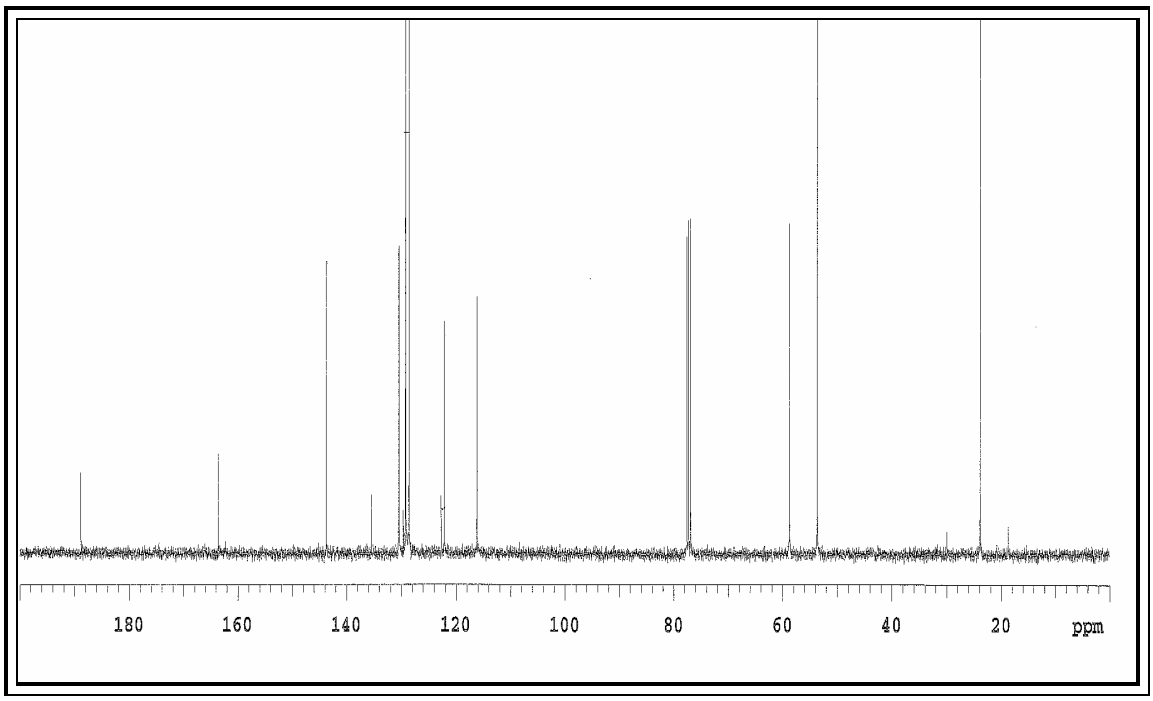
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (307.15), M^+-1 (306.15).



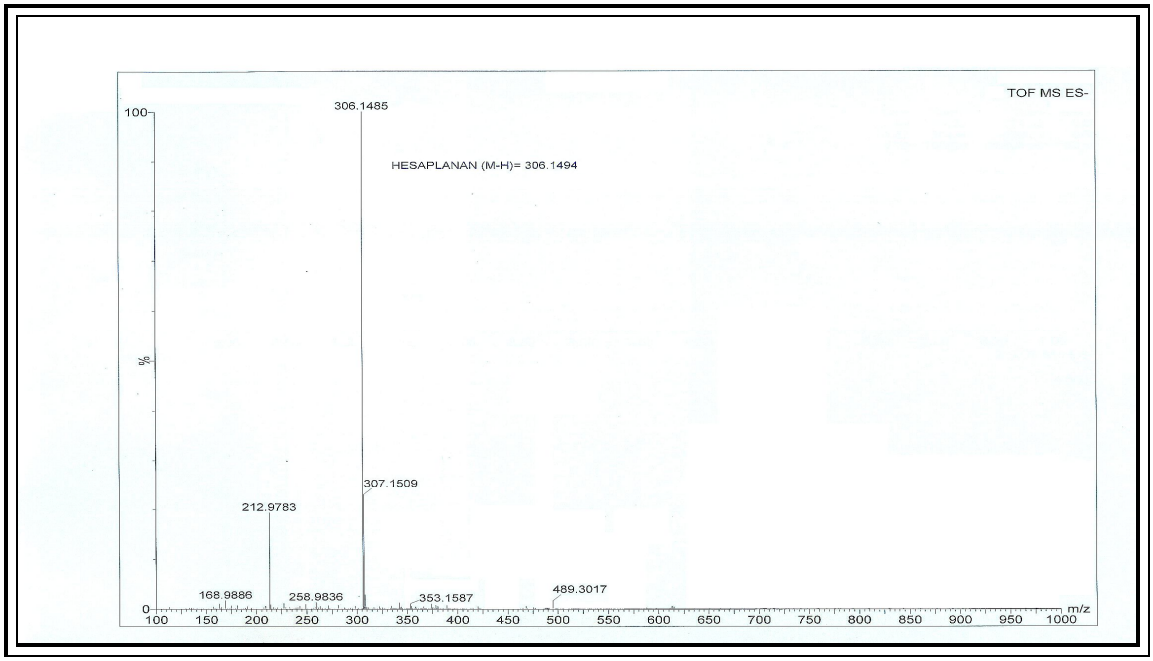
Spektrum No 26 C1 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 27 C1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



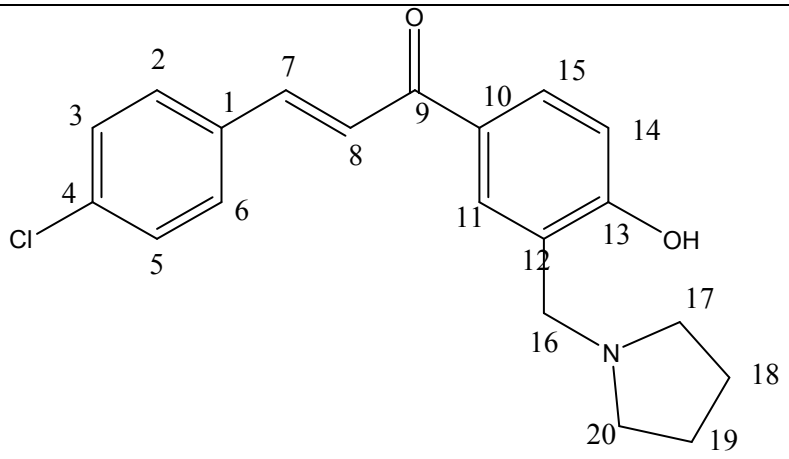
Spektrum No 28 C1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 29 C1 Bileşiğinin Mass Spektrumu

4.2.3.2.2. C2: 3-(4-Kloro-fenil)-1-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.09 g, 3 mmol) ve pirolidin (0.21 g, 3 mmol) etanoldeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-klorofenil)-2-propen-1-on (0.8 g, 3 mmol, A2) etanoldeki (15 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 23 saat sonra reaksiyon ortamında A2 bileşiğinin tükenmesi ile reaksiyona son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak C2 bileşiği elde edildi (0.31 g, % 30).



3-(4-Kloro-fenil)-1-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 30)

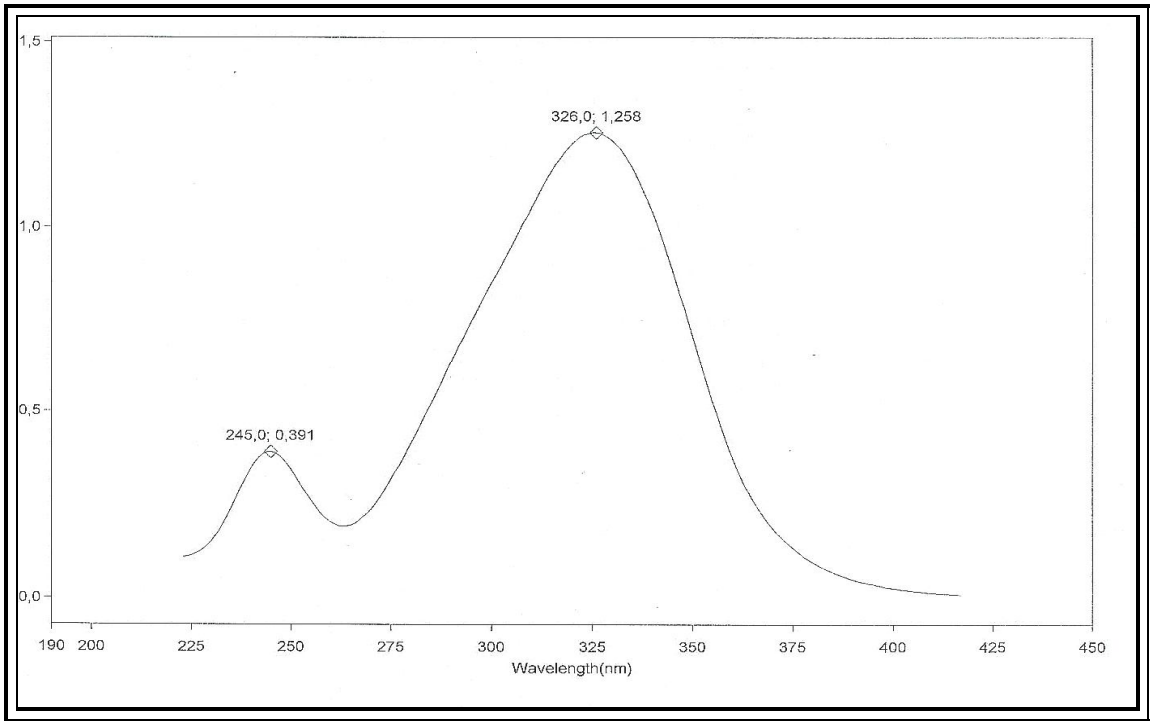
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.95), 326 (4.45) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 31)

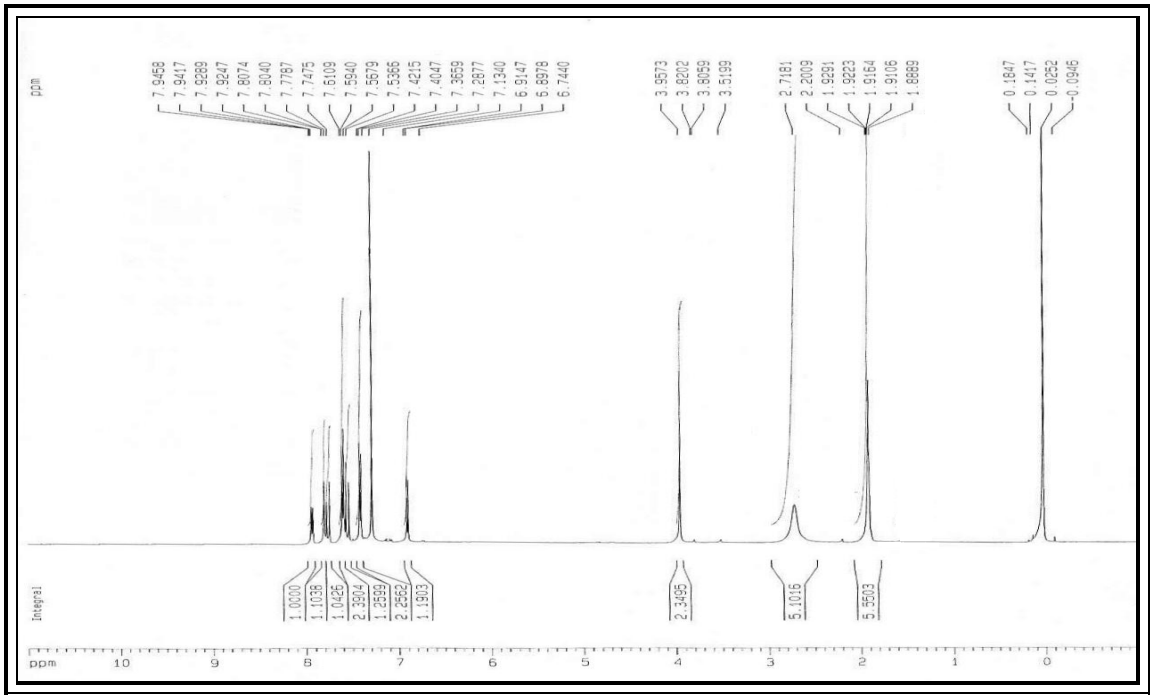
δ (ppm): 1.92- 1.88 (m, 4H, C18-H, C19-H); 2.71 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.95 (s, 2H, C16-H); 6.91 - 6.89 (d, 1H, C14-H); 7.42 - 7.40 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.56 - 7.53 (d, 1H, C8-H, J = 15.65 Hz); 7.61 - 7.59 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.77 - 7.74 (d, 1H, C7-H, J = 15.6 Hz); 7.81 - 7.80 (d, 1H, C11-H); 7.94 - 7.92 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 32)

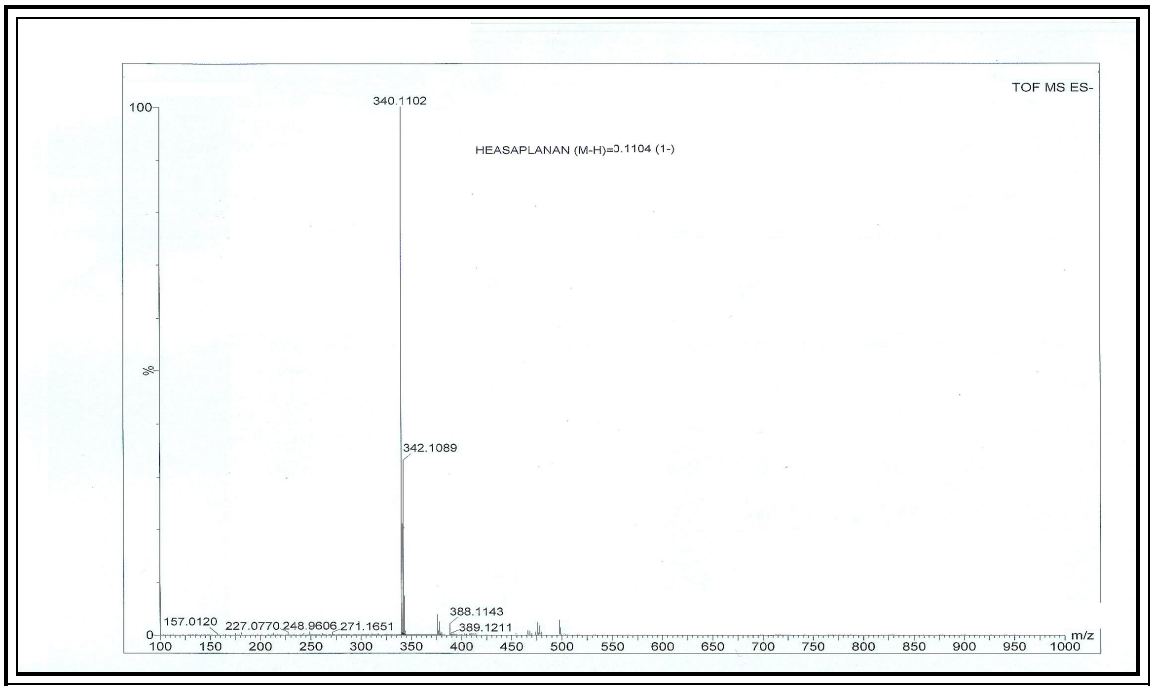
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (341.10), M^+-1 (340.10), M^++1 (342.10), M^++2 (343.10).



Spektrum No 30 C2 Bileşiğinin UV Spektrumu



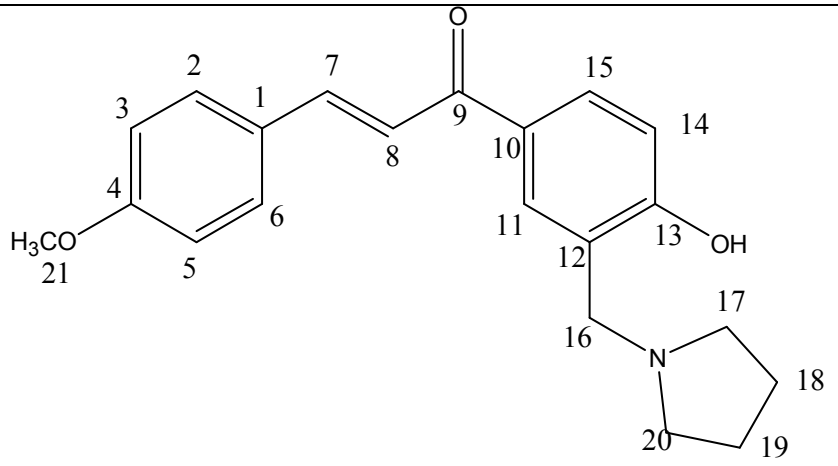
Spektrum No 31 C2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 32 C2 Bileşiğinin Mass Spektrumu

4.2.3.2.3. C3: 1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.2 mmol) ve pirolidinin (0.085 g, 1.2 mmol) etanoldeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.2 mmol, A3) etanoldeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 12 saat sonra reaksiyon ortamında A3 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak C3 bileşiği elde edildi (0,02 g, % 5).



1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 33)

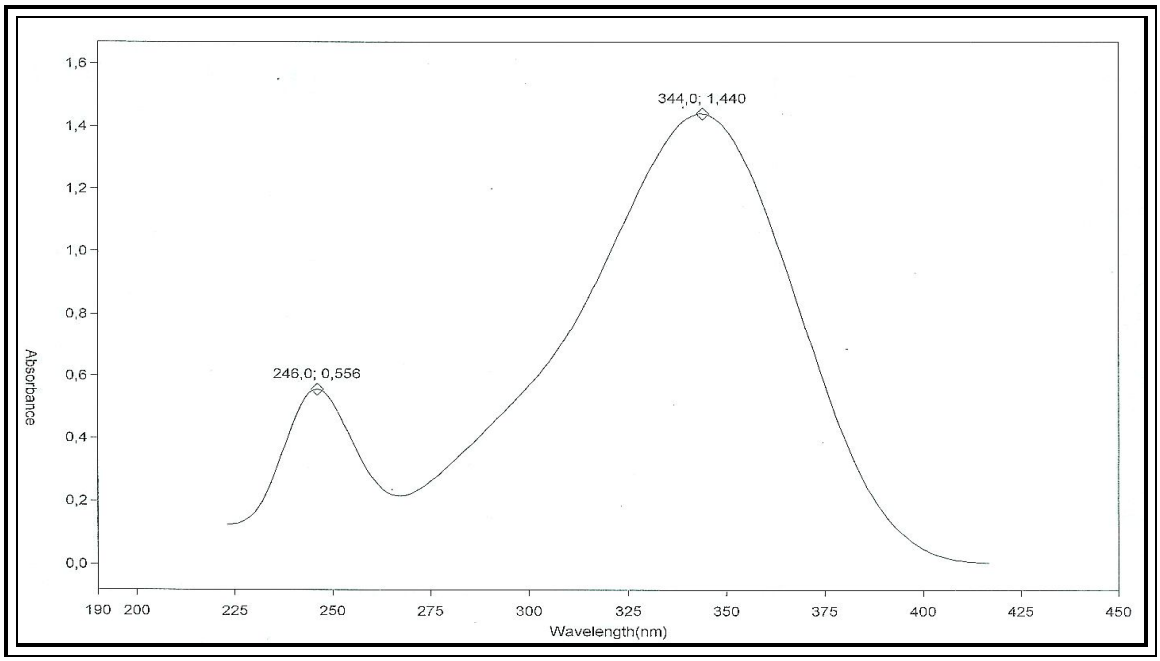
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 246 (4.07), 344 (4.48) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 34)

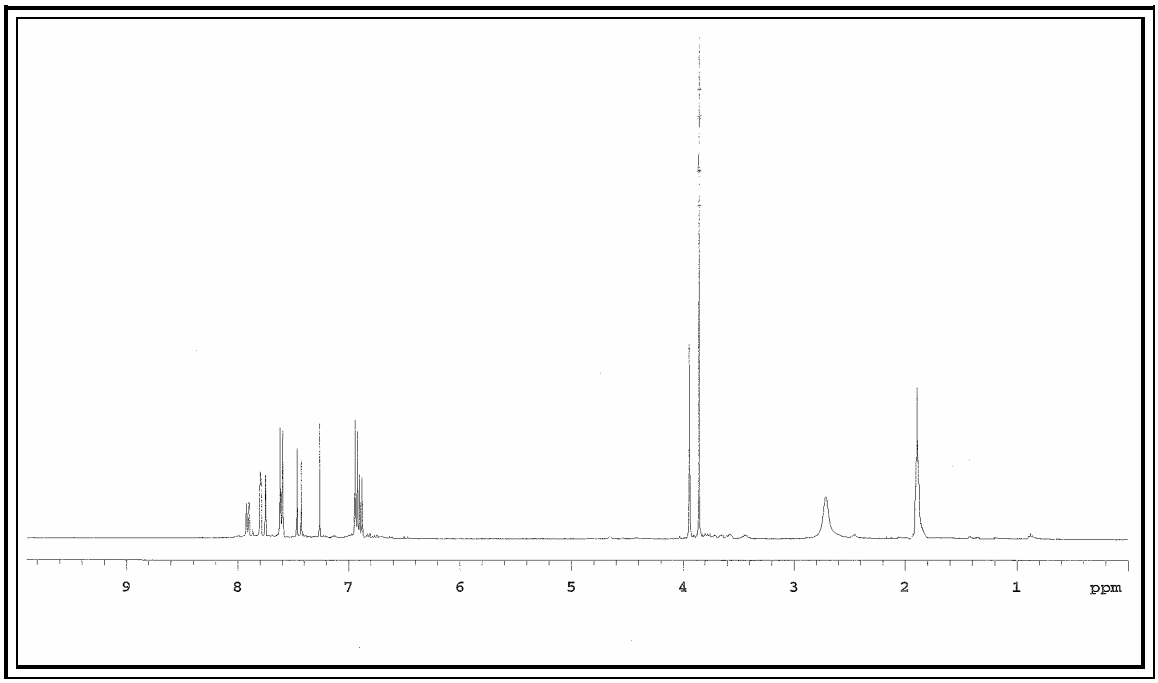
δ (ppm): 1.90- 1.87 (m, 4H, C18-H, C19-H); 2.71 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.85 (s, 2H, C16-H); 3.94 (s, 3H, C21-H); 6.89 - 6.87 (d, 1H, C14-H); 6.94 - 6.91 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.46 - 7.42 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.4 Hz); 7.61 - 7.59 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.78 - 7.74 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.76 Hz); 7.80 - 7.79 (d, 1H, C11-H); 7.92 - 7.89 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 35)

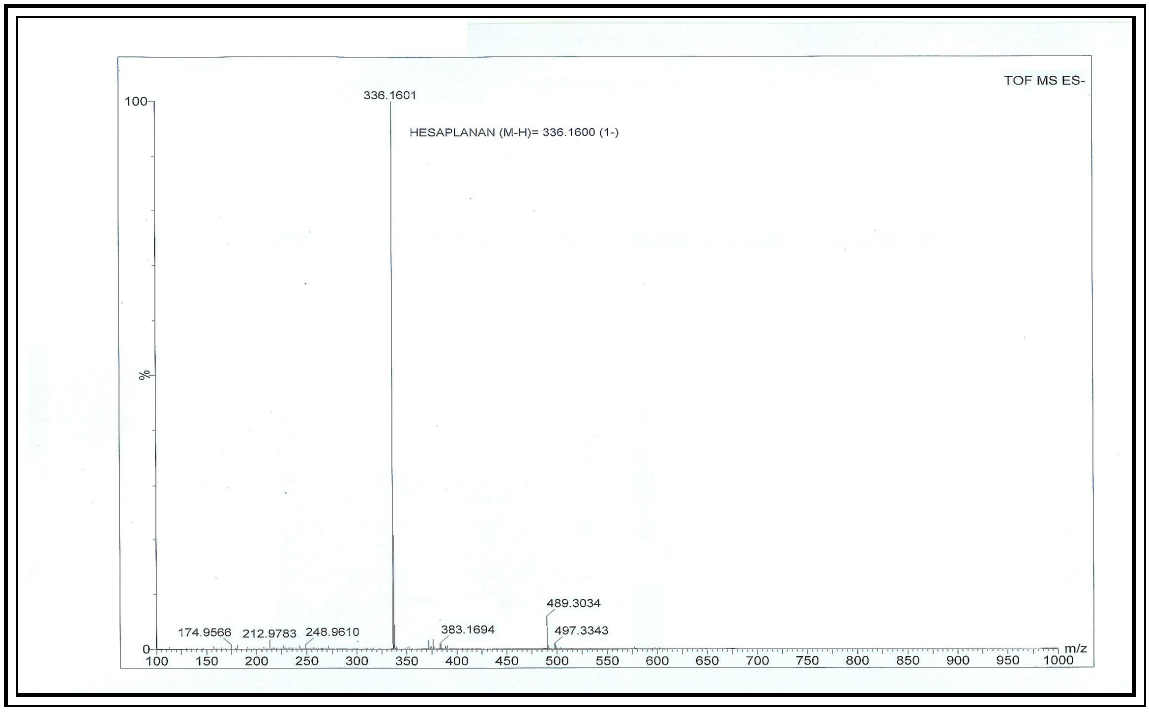
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (337.16), M^+-1 (336.16).



Spektrum No 33 C3 Bileşiğinin UV Spektrumu



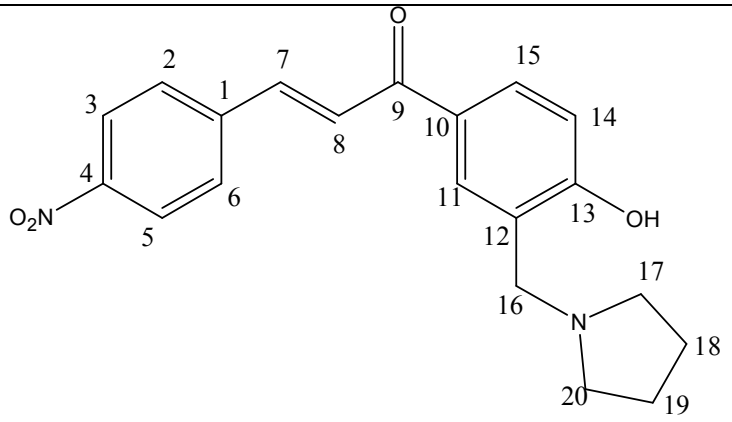
Spektrum No 34 C3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 35 C3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.2.4. C4: 1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.033 g, 1.1 mmol) ve pirolidinin (0.08 g, 1.1 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.1 mmol, A4) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 10 saat sonra reaksiyon ortamında A4 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak C4 bileşiği elde edildi (0.13 g, %33).



1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 36)

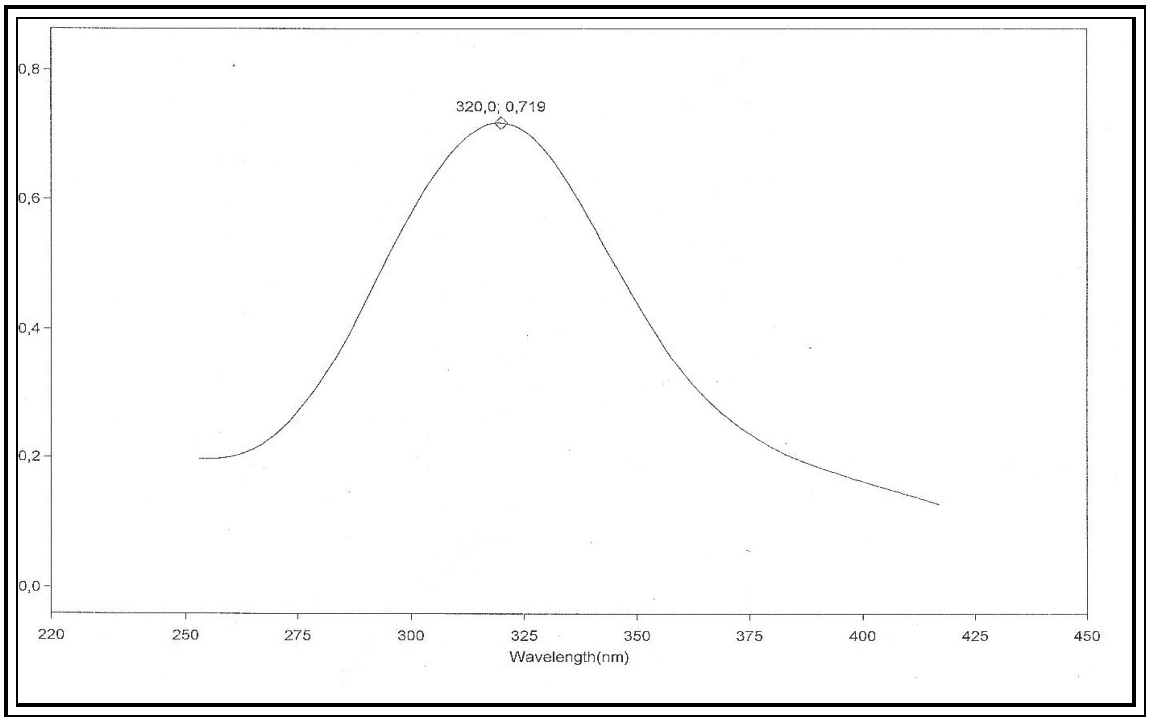
λ_{maks}^{MeOH} (log ε) 320 (4.32) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 37)

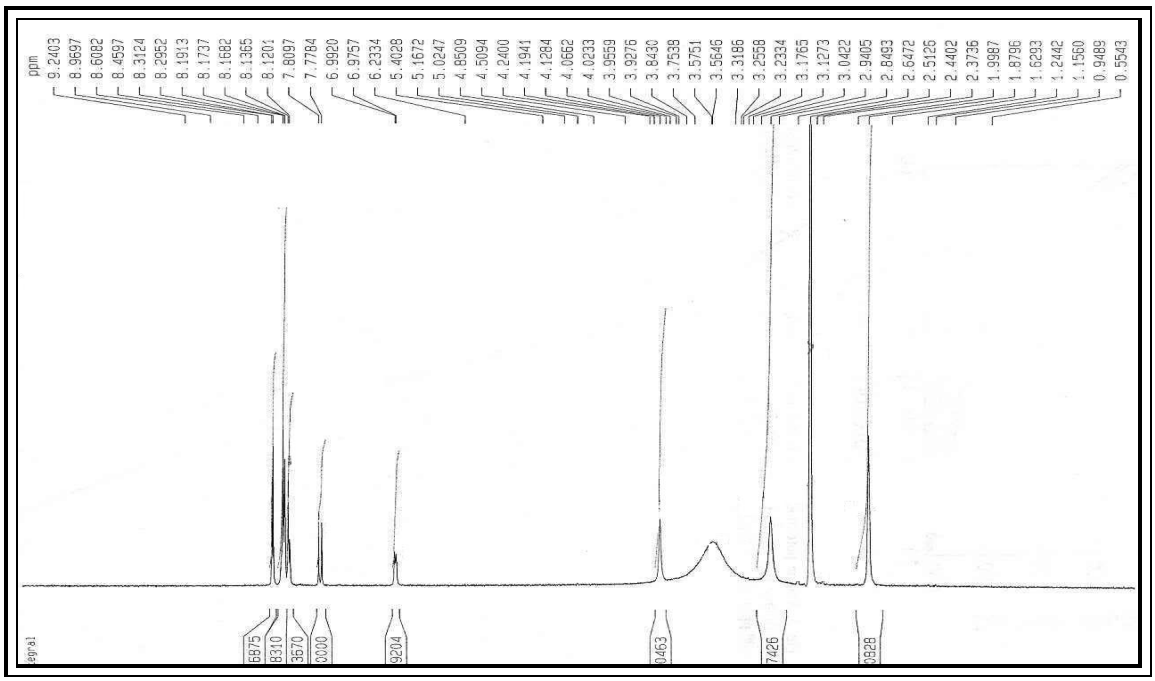
δ (ppm): 1.99 - 1.87 (m, 4H, C18-H, C19-H); 3.04 - 2.84 (m, 4H, C17-H, C20-H); 4.24 (s, 2H, C16-H); 6.99 - 6.97 (d, 1H, C14-H); 7.80 - 7.77 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.65 Hz); 8.02 (m, 5H, C2-H, C6-H, C7-H, C11-H, C15-H, *J* = 15.65 Hz); 8.31 - 8.29 (d, 2H, C3-H, C5-H).

Kütle Spektrum (Spektrum No 38)

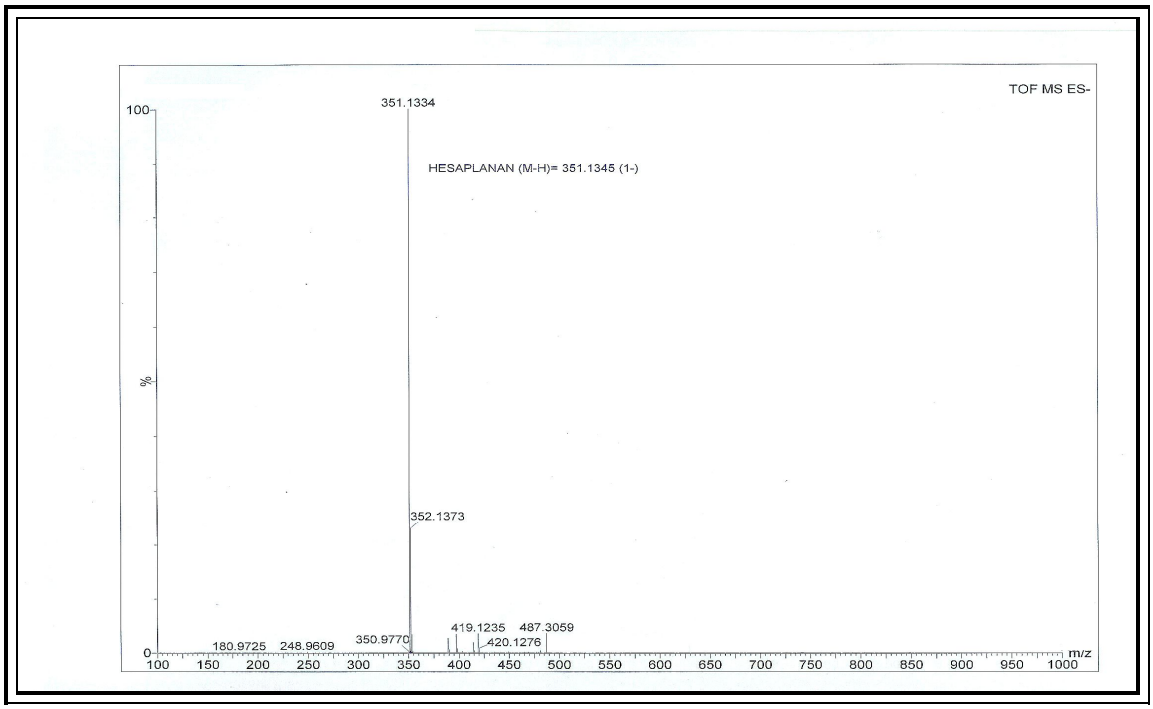
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (352.13), M^+-1 (351.13).



Spektrum No 36 C4 Bileşiğinin UV Spektrumu



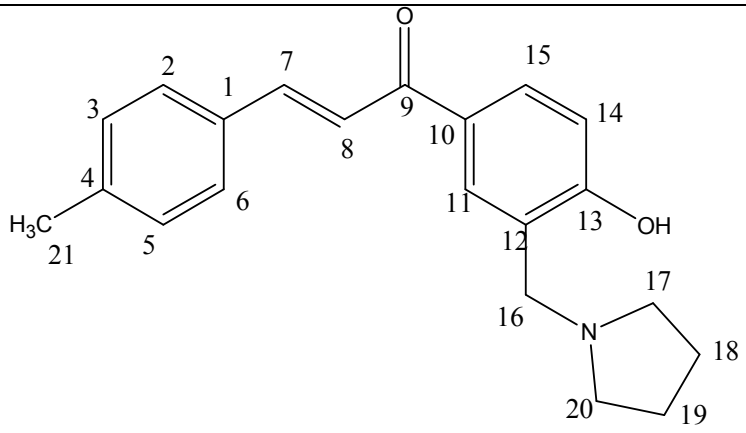
Spektrum No 37 C4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 38 C4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.2.5. C5: 1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.126 g, 4.2 mmol) ve pirolidinin (0.298 g, 4.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on (1 g, 4.2 mmol, A5) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7.5 saat sonra reaksiyon ortamında A5 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak C5 bileşiği elde edildi (0.6 g, % 44).



1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 39)

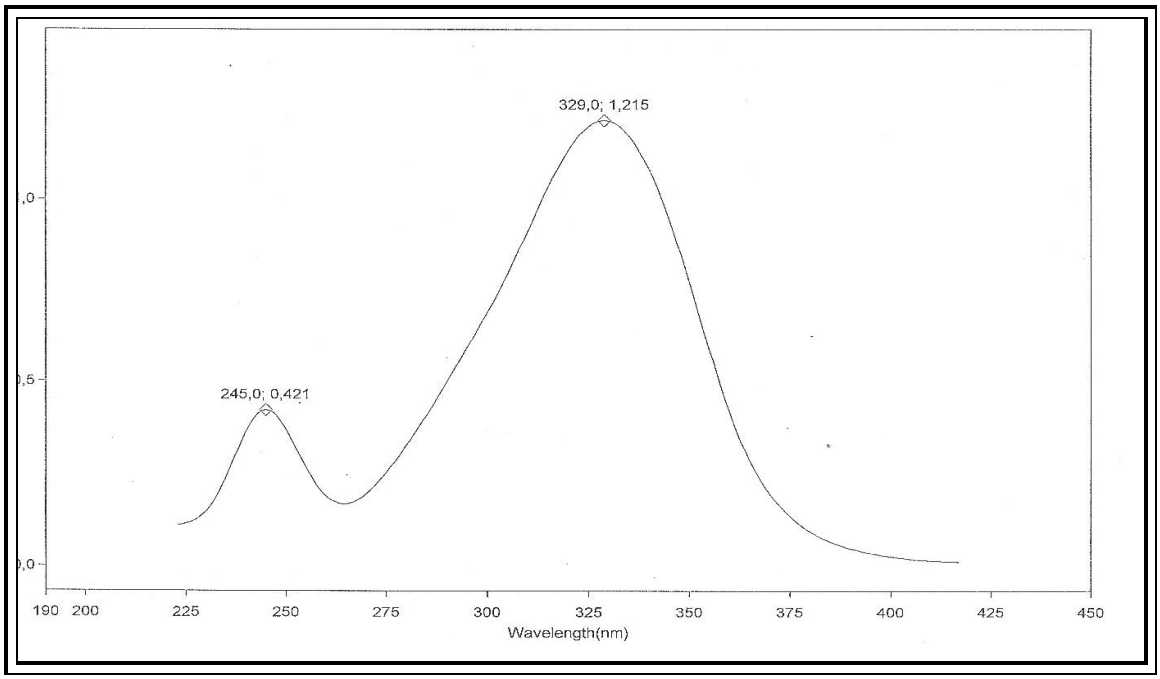
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.95), 329 (4.41) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 40)

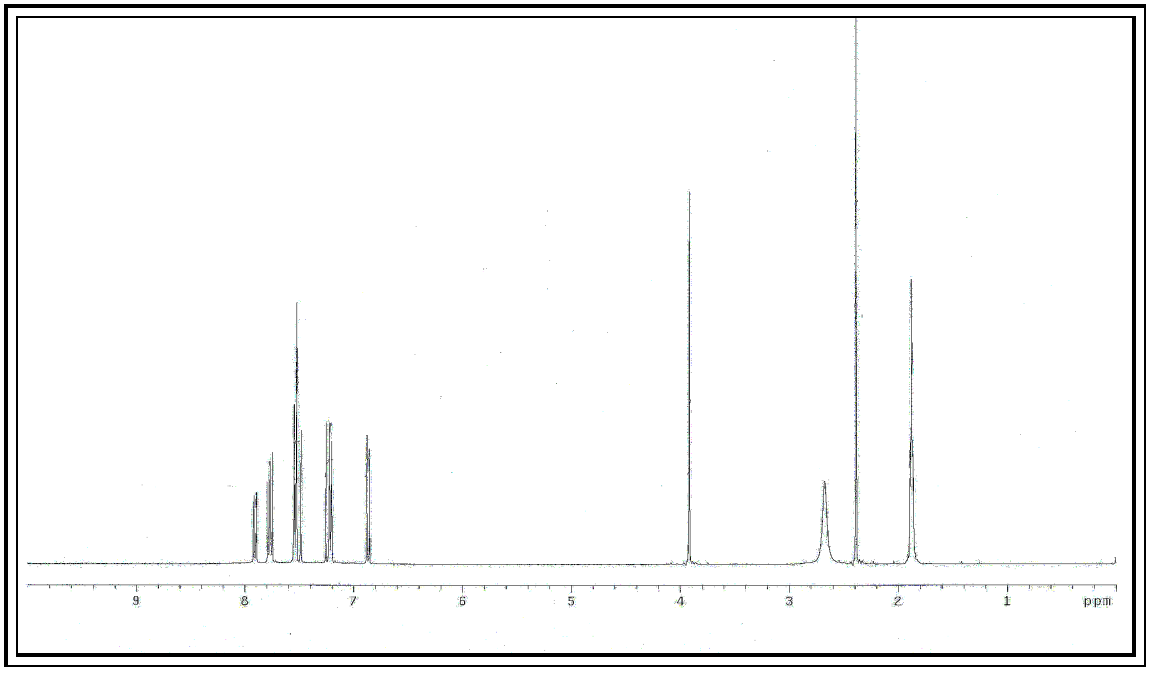
δ (ppm): 1.89 - 1.86 (m, 4H, C18-H, C19-H); 2.38 (s, 3H, C21-H); 2.67 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.91 (s, 2H, C16-H); 3.91 (s, 2H, C16-H); 6.88 - 6.85 (d, 1H, C14-H); 7.22 - 7.20 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.55 - 7.48 (m, 3H, C2-H, C6-H, C8-H, *J* = 15,7 Hz); 7.77 - 7.76 (d, 1H, C11-H); 7.79 - 7.75 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.39 Hz); 7.92 - 7.89 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (spektrum No 41)

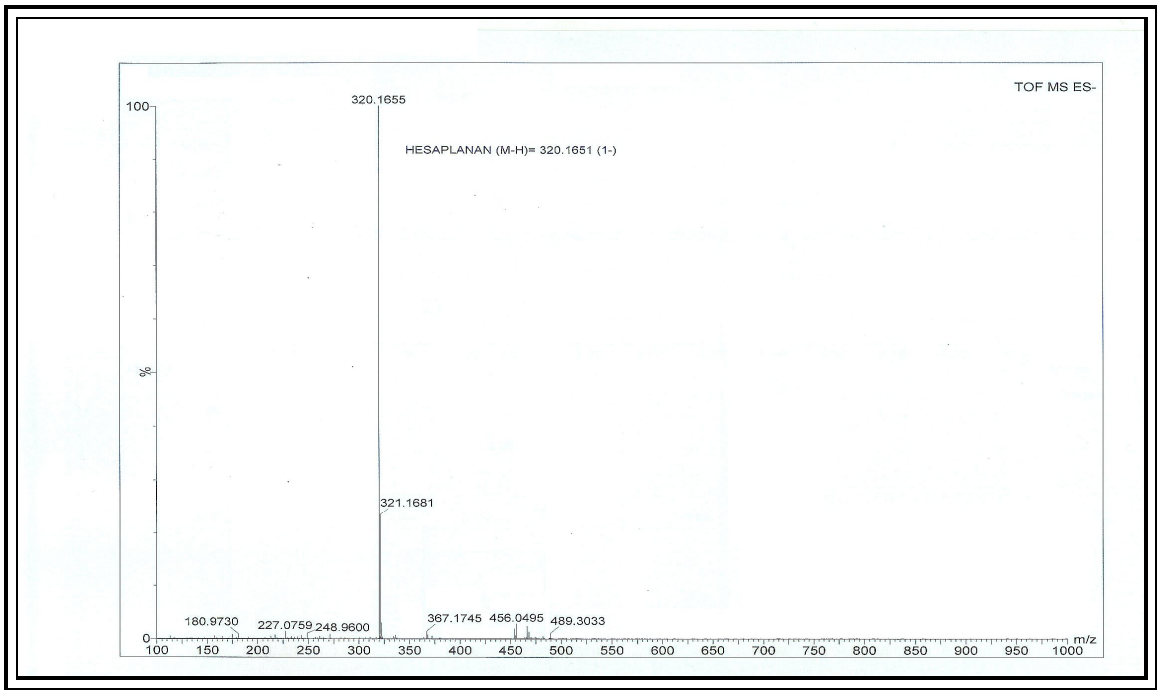
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (321.16), M^+-1 (320.16).



Spektrum No 39 C5 Bileşiğinin UV Spektrumu



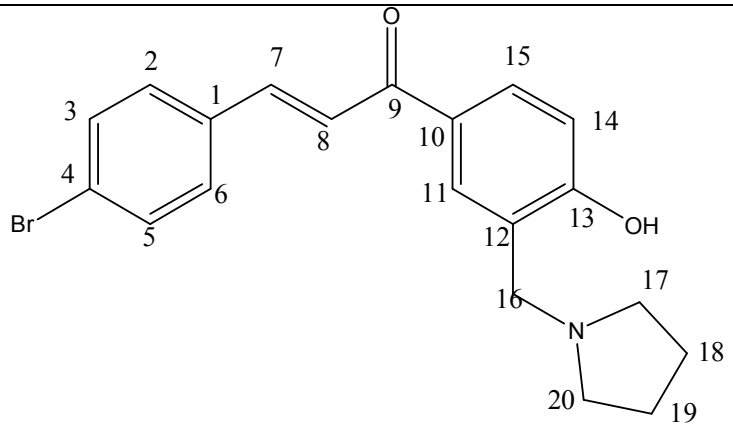
Spektrum No 40 C5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 41 C5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.2.6. C6: 3-(4-Bromofenil)-1-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.03 g, 0.98 mmol) ve pirolidinin (0.07 g, 0.98 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 0.98 mmol, A6) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 1 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 1.5 saat sonra reaksiyon ortamında A7 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak C6 bileşiği elde edildi (0.16 g, % 52).



3-(4-Bromofenil)-1-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 42)

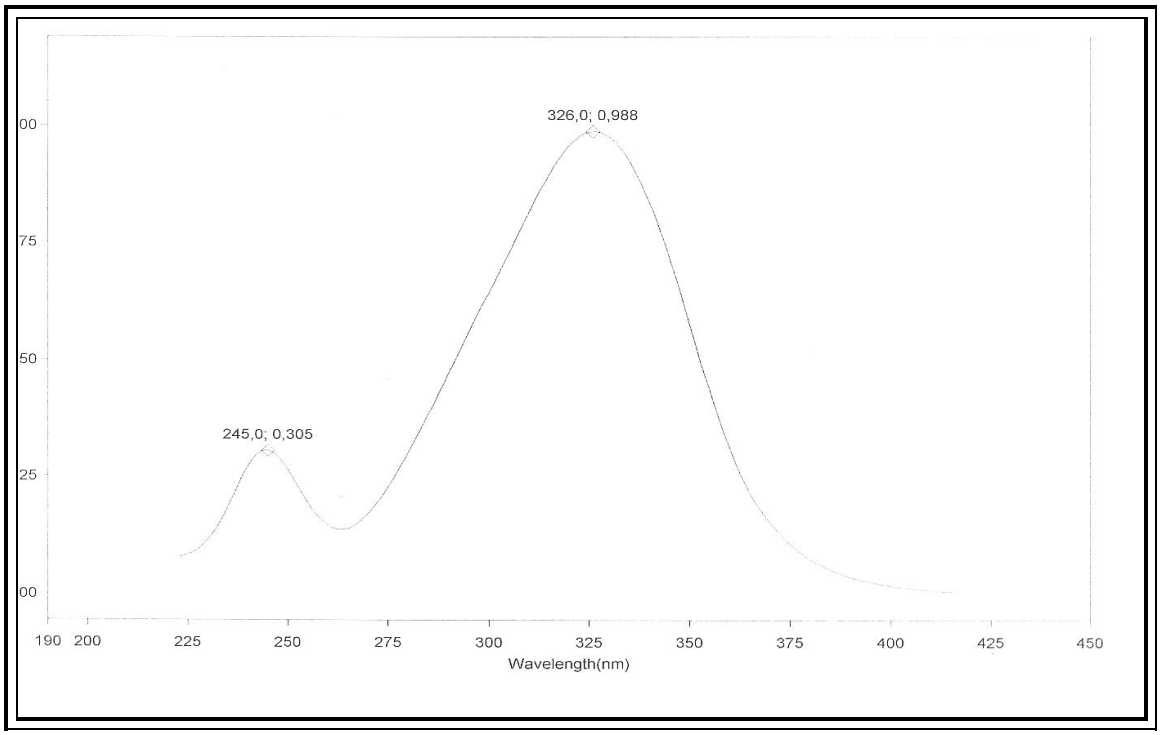
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.89), 326 (4.40) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 43)

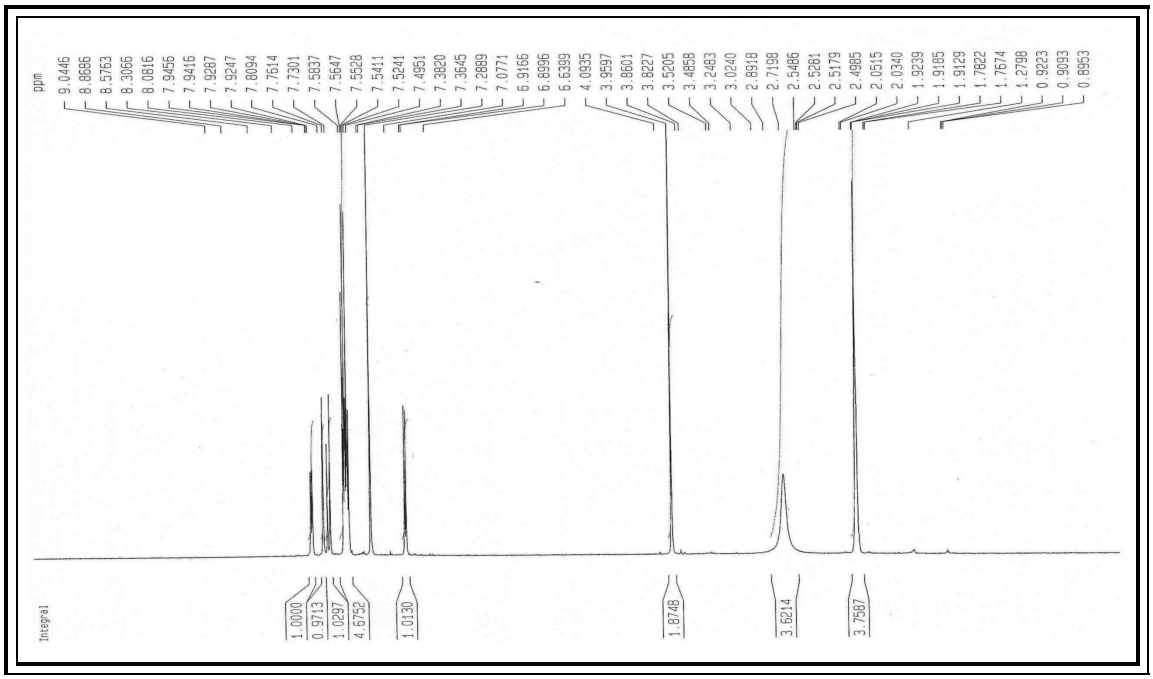
δ (ppm): 1.92 - 1.78 (m, 4H, C18-H, C19-H); 2.71 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.95 (s, 2H, C16-H); 6.91 - 6.89 (d, 1H, C14-H); 7.52 - 7.49 (d, 1H, C8-H, *J* = 14.5 Hz); 7.55 - 7.54 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.58 - 7.56 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.76 - 7.73 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.65 Hz); 7.80 (s, 1H, C11-H); 7.94 - 7.92 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 44)

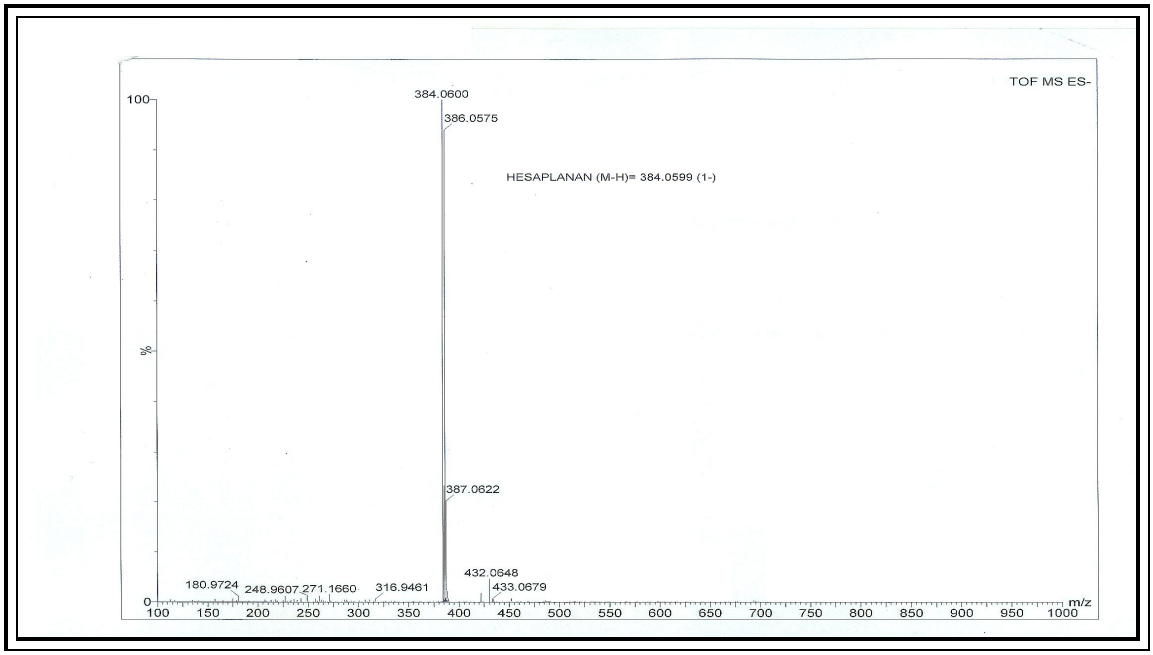
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (385.06), M^+-1 (384.06), M^++1 (386.06), M^++2 (387.06).



Spektrum No 42 C6 Bileşiğinin UV Spektrumu



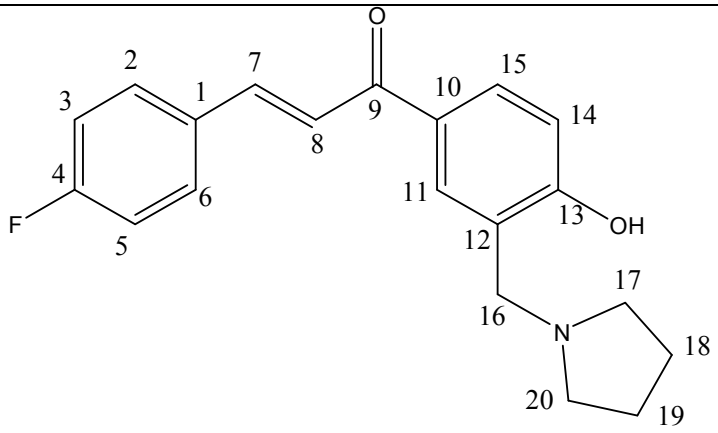
Spektrum No 43 C6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 44 C6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.2.7. C7: 3-(4-Florofenil)-1-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.123 g, 4.1 mmol) ve pirolidinin (0.293 g, 4.1 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on (1 g, 4.1 mmol, A7) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7.5 saat sonra reaksiyon ortamında A7 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak C7 bileşiği elde edildi (0.89 g, %66).



3-(4-Florofenil)-1-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 45)

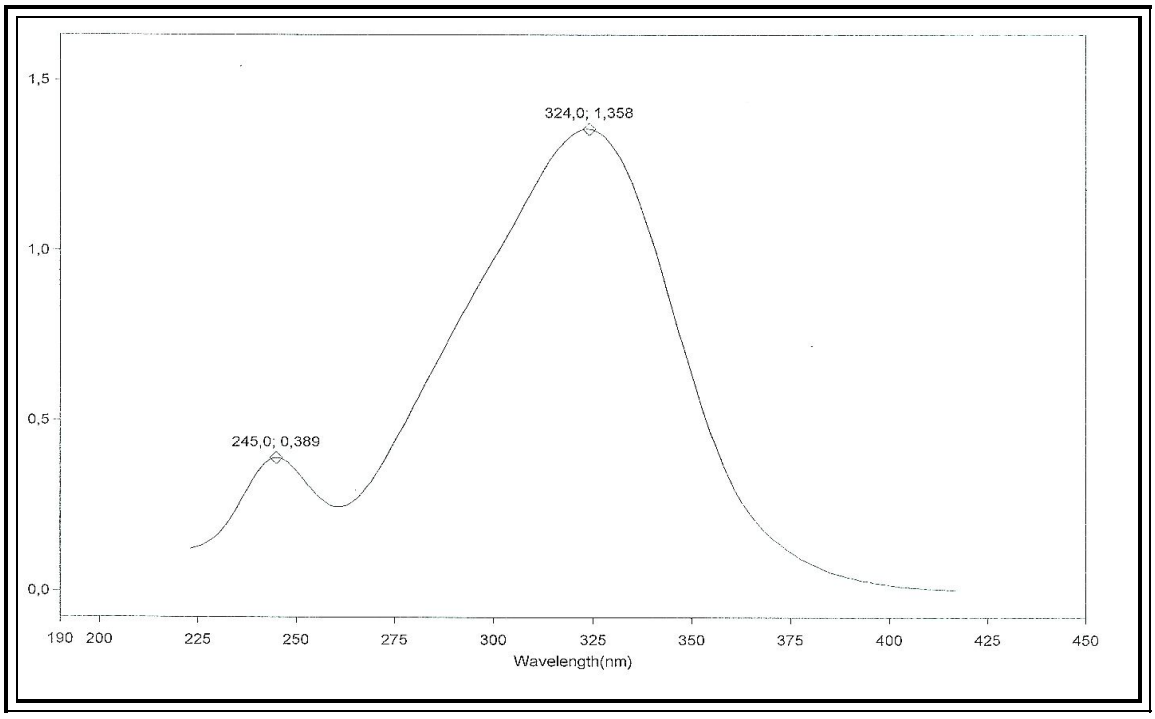
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.80), 324 (4.34) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 46)

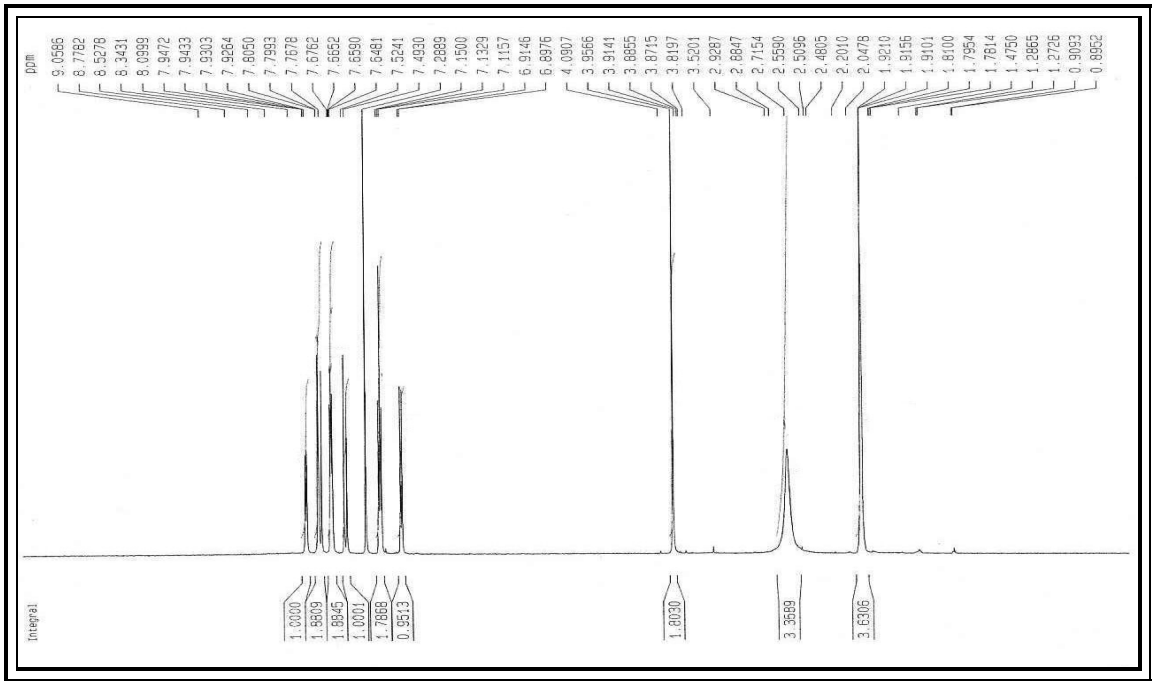
δ (ppm): 1.92 - 1.91 (m, 4H, C18-H, C19-H); 2.71 (br s, 4H, C17-H, C20-H); 3.95 (s, 2H, C16-H); 6.91 - 6.89 (d, 1H, C14-H); 7.15 - 7.13 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.52 - 7.49 (d, 1H, C8-H, J = 15.55 Hz); 7.66 - 7.64 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.79 - 7.76 (d, 1H, C7-H, J = 15.75 Hz); 7.80 (s, 1H, C11-H); 7.94 - 7.92 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 47)

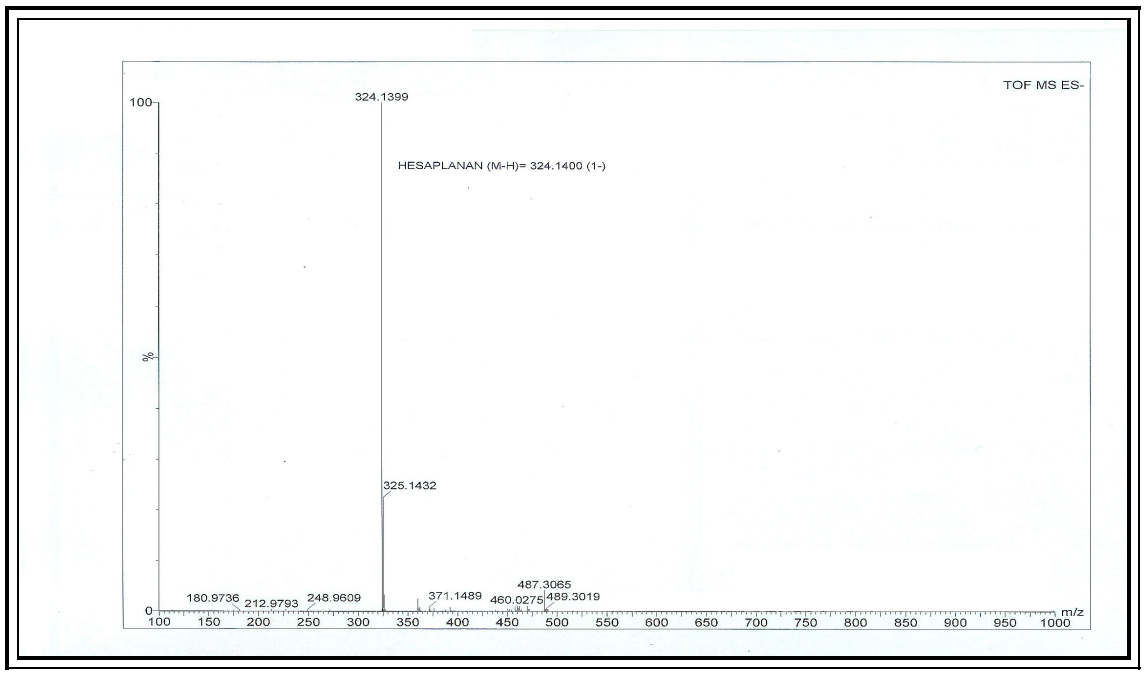
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (325.14), M^+-1 (324.14).



Spektrum No 45 C7 Bileşiğinin UV Spektrumu



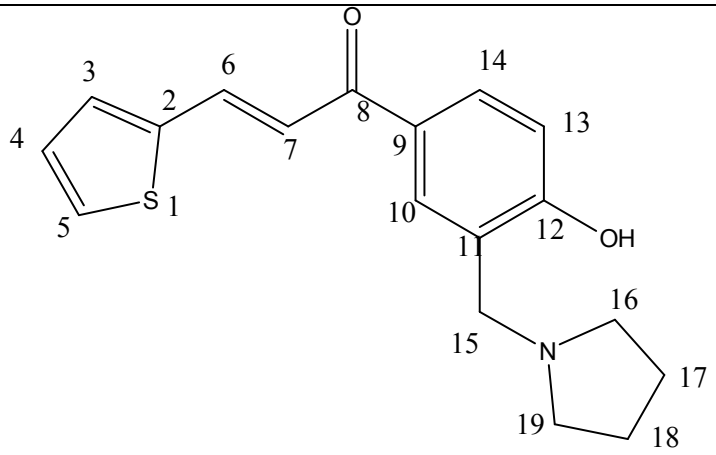
Spektrum No 46 C7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 47 C7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.2.8. C8: 1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.105 g, 3.5 mmol) ve pirolidinin (0.249 g, 3.5 mmol) etanoldeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on (0.8 g, 3.5 mmol, A8) etanoldeki (15 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 23 saat sonra reaksiyon ortamında A8 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak C8 bileşiği elde edildi (0.3 g, % 27).



1-(4-Hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 48)

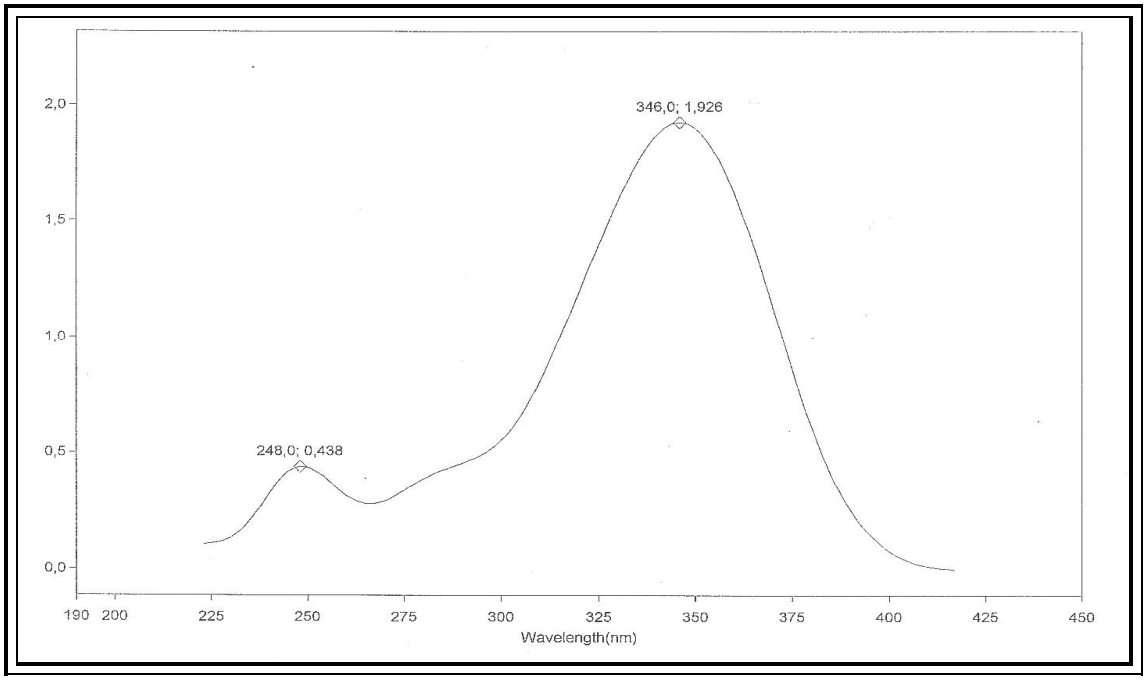
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 248 (3.88), 346 (4.52) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 49)

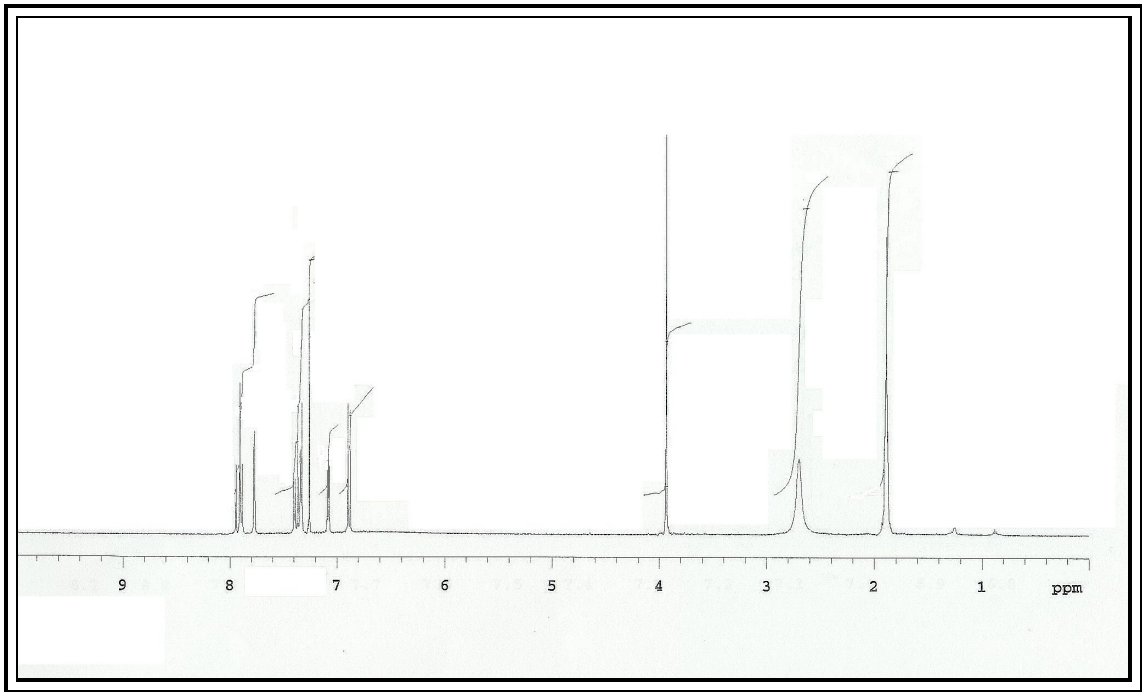
δ (ppm): 1.90 - 1.87 (m, 4H, C17-H, C18-H); 2.70 (m, 4H, C16-H, C19-H); 3.93 (s, 2H, C15-H); 6.89 - 6.87 (d, 1H, C13-H); 7.09 - 7.07 (dd, 1H, C4-H); 7.34 - 7.33 (d, 1H, C3-H); 7.36 - 7.32 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.03 Hz); 7.40 - 7.39 (d, 1H, C5-H); 7.77 - 7.76 (d, 1H, C10-H); 7.94 - 7.90 (m, 2H, C6-H, *J* = 15.39 Hz, C14-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 50)

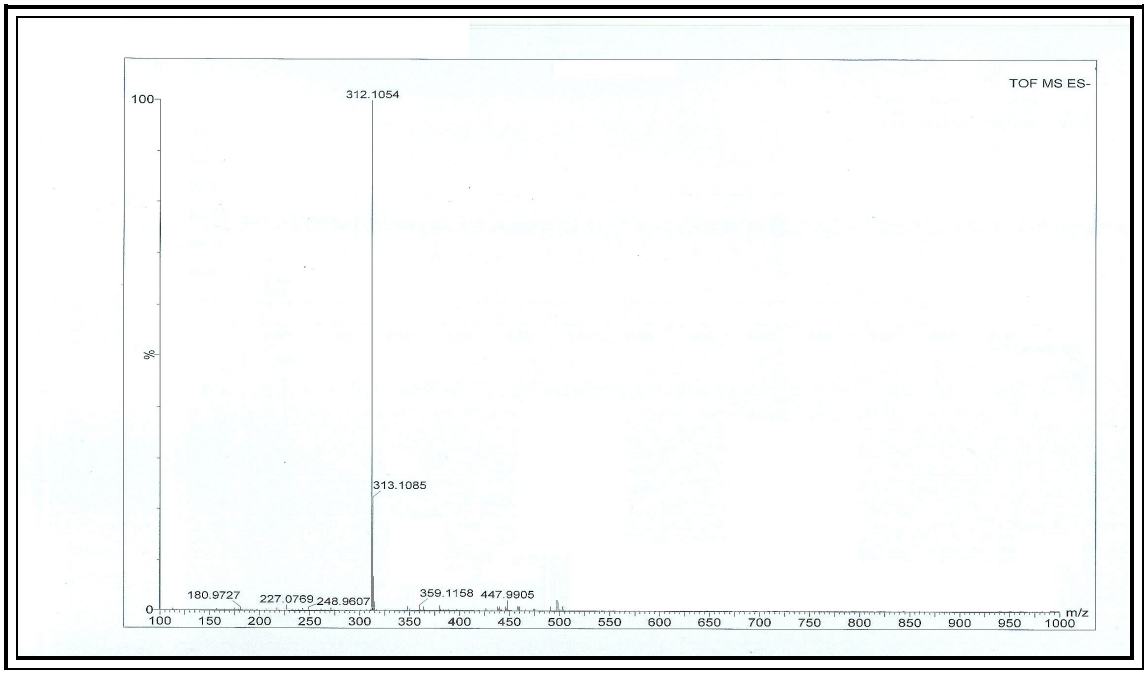
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (313.10), M^+-1 (312.10).



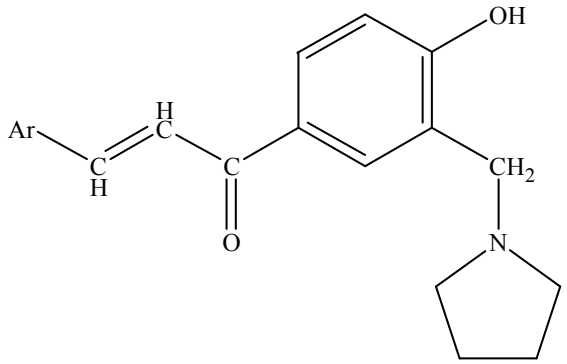
Spektrum No 48 C8 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 49 C8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 50 C8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 35. Sentezlenen Pirolidinli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 6. Pirolidinli Mannich Bazlarının (C1-C8) Deneysel Verileri

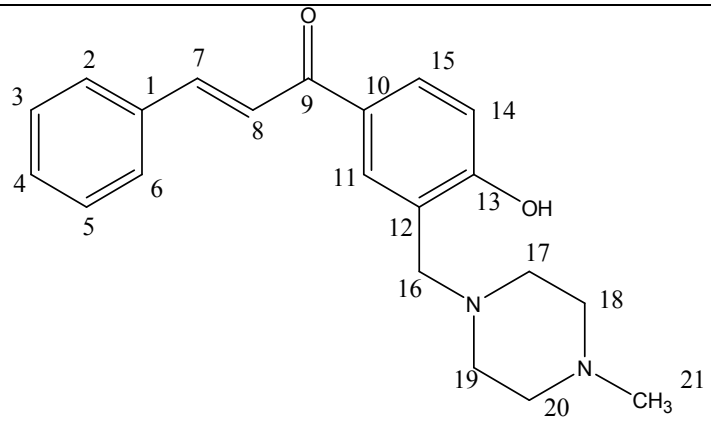
Bileşik No	Aril	Kapalı Formül	M.A	Mol Oranı (şalkon:paraformaldehit: amin)	Verim %	Rxn Süresi	Çözücü	Erime derecesi (^{0}C)	Sütun Kromatografisi	
									Mobil Faz	Adsorban
C1	C_6H_5	$C_{20}H_{21}NO_2$	307.16	1:1:1	44	7.5	CH_3CN	125-129	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
C2	4-Cl C_6H_4	$C_{20}H_{20}ClNO_2$	341.12	1:1:1	30	23	EtOH	117-119	$CHCl_3$/MeOH (8:2)	SiO_2
C3	4-CH_3O C_6H_4	$C_{21}H_{23}NO_3$	337.17	1:1:1	5	12	EtOH	Viskoz	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	SiO_2
C4	4$NO_2C_6H_5$	$C_{20}H_20N_2O_4$	352.14	1:1:1	33	10	CH_3CN	148-151	$CHCl_3$/MeOH (8:2)	SiO_2
C5	4-CH_3 C_6H_4	$C_{21}H_{23}NO_2$	321.17	1:1:1	44	7.5	CH_3CN	125-128	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
C6	4-Br C_6H_5	$C_{20}H_{20}BrNO_2$	385.07	1:1:1	52	1.5	CH_3CN	130-132	$CHCl_3$/MeOH (8:2)	SiO_2
C7	4-F C_6H_5	$C_{20}H_{20}FNO_2$	325.15	1:1:1	66	7.5	CH_3CN	131-134	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
C8	2-C_4H_3S	$C_{18}H_{19}NO_2$	313.11	1:1:1	27	23	EtOH	123-126	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	SiO_2

4.2.3.3. Şalkonların N-Metilpiperazinli Mannich Bazlarının Sentezi (D1-D8)

Tez kapsamında sentez edilen N-Metilpiperazinli Mannich bazlarına (D1-D8) ilişkin deneysel veriler Tablo 7'da özetlenmiştir.

4.2.3.3.1. D1: 1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-fenil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.066 g, 2.23 mmol) ve N-metilpiperazinin (0.223 g, 2.23 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on (0.5 g, 2.23 mmol, A1) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 10 saat sonra reaksiyon ortamında A1 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak D1 bileşiği elde edildi (0.37 g, % 49).



1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-fenil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 51)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 246 (3.85), 321 (4.37) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 52)

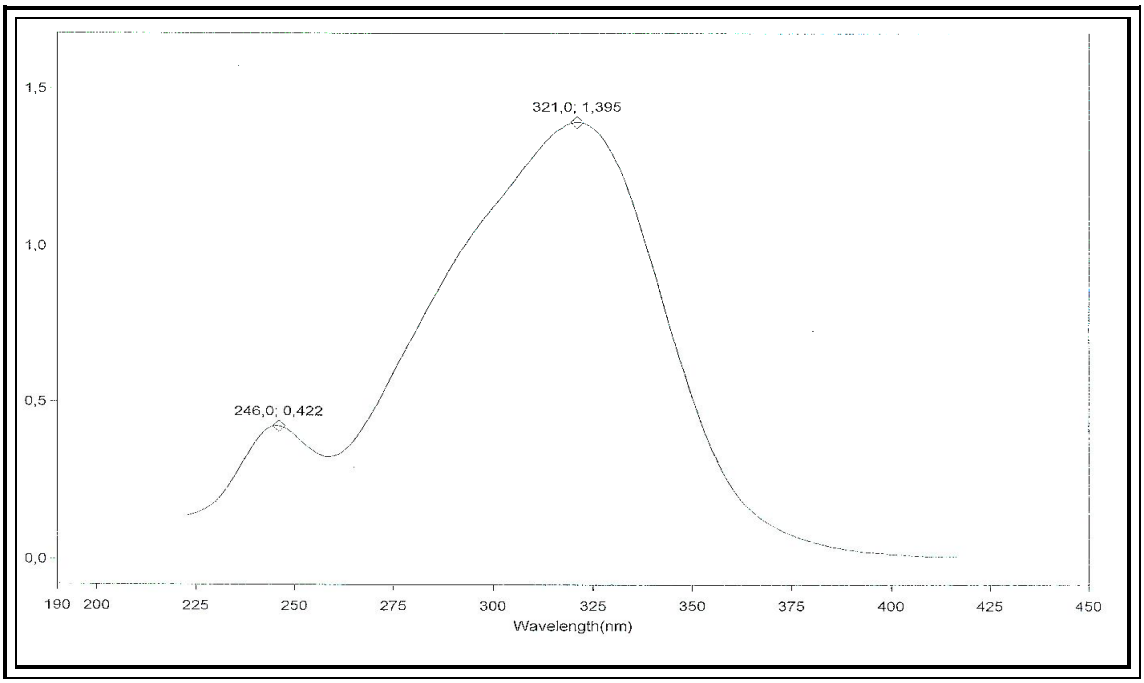
δ (ppm): 2.35 (s, 3H, C21-H); 3.02 - 2.48 (br s, 8H, C17-H, C18-H, C19-H, C20-H); 3.84 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C14-H); 7.44 - 7.43 (m, 3H, C3-H, C4-H, C5-H); 7.58 - 7.55 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.6 Hz); 7.68 - 7.66 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.81 (s, 1H, C11-H); 7.84 - 7.81 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.35 Hz); 7.96 - 7.94 (dd, 1H, C15-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 53)

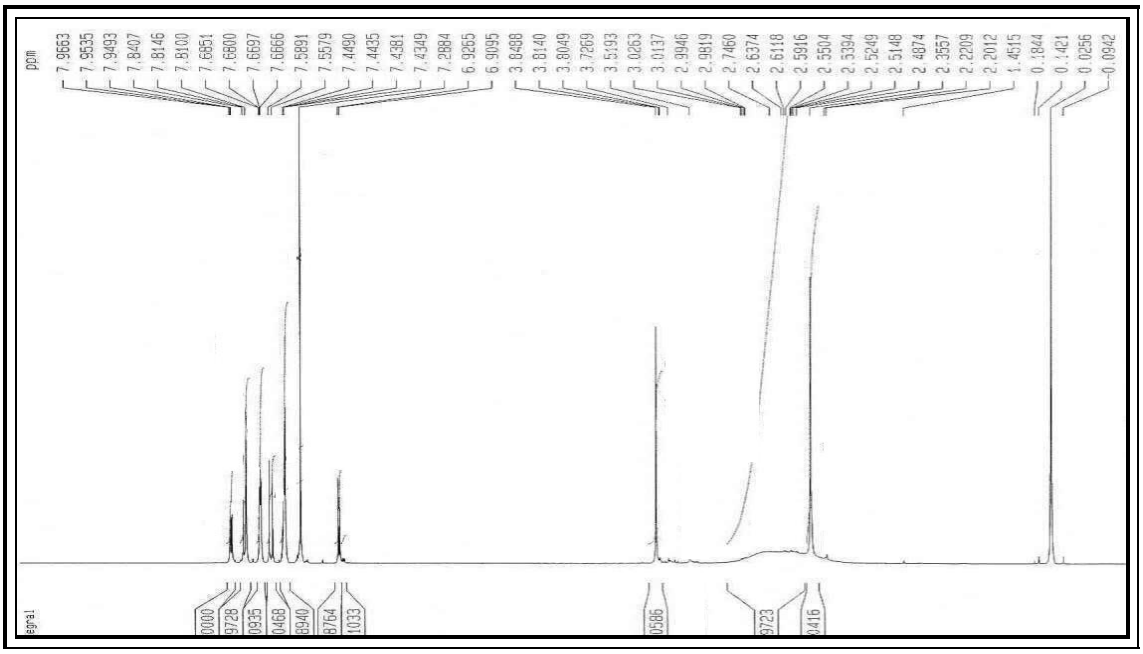
δ (ppm): 188.70 (C9), 163.03 (C13), 143.91 (C7), 135.40 (C1), 130.51 (C11), 130.46 (C15, C10), 130.01 (C3, C5), 129.12 (C4), 128.54 (C2, C6), 122.08 (C12), 121.42 (C8), 116.31 (C14), 61.34 (C16), 55.02 (C17, C19), 52.72 (C18, C20), 46.07 (C21).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 54)

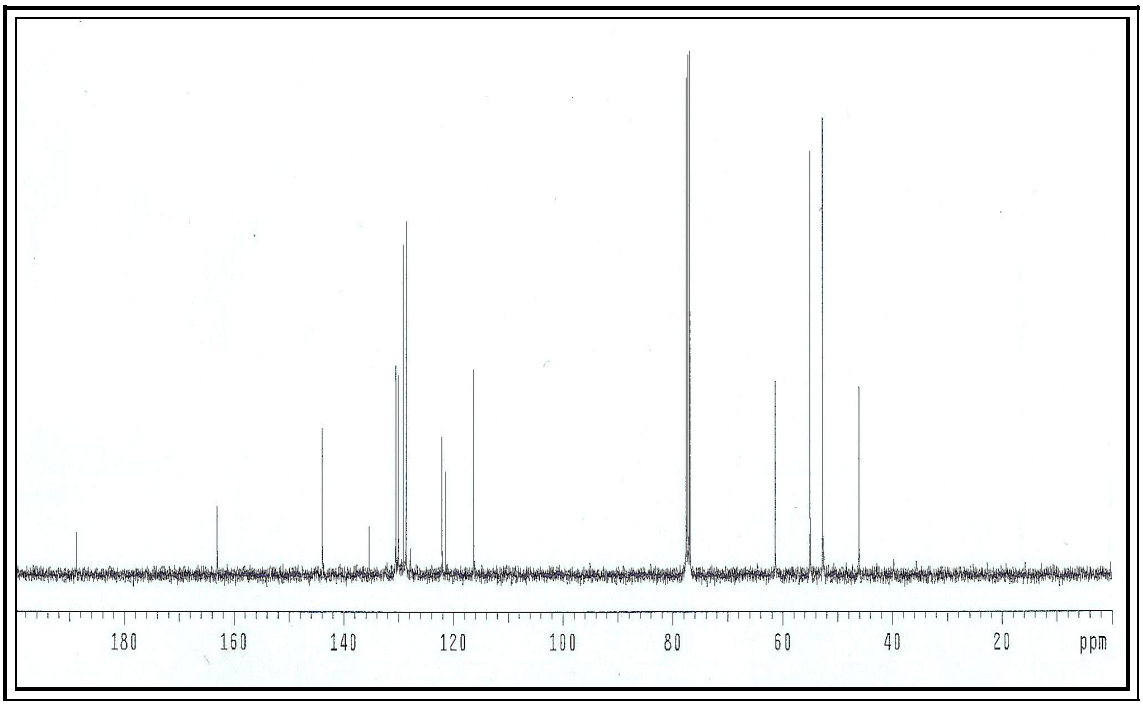
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (337.19).



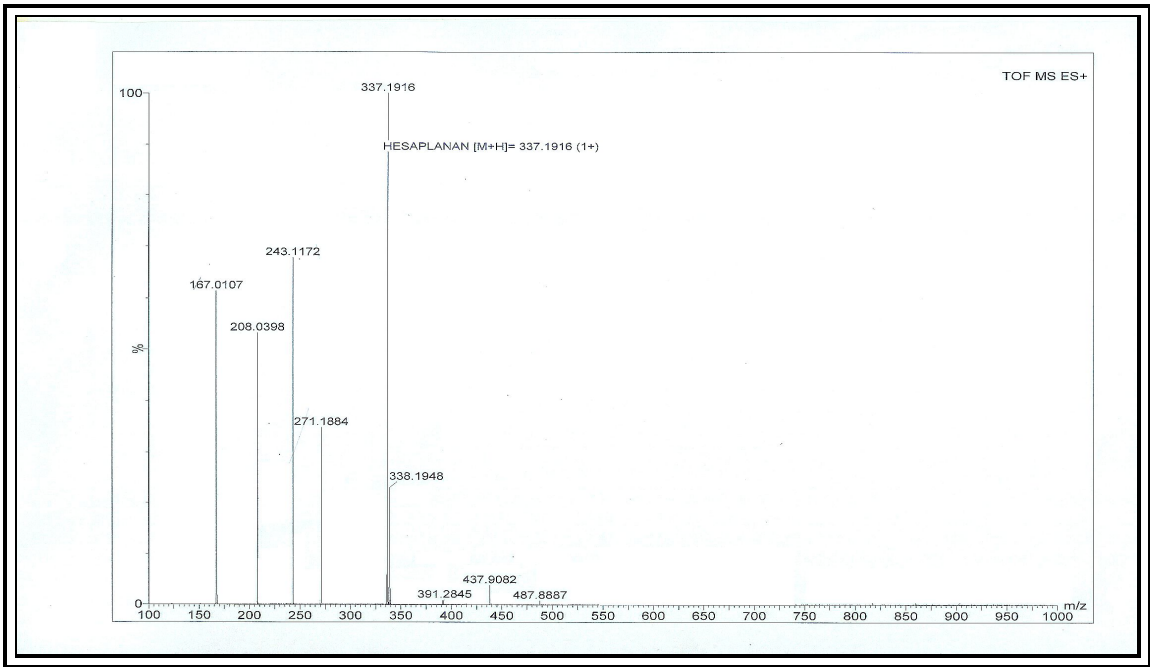
Spektrum No 51 D1 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 52 D1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 53 D1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu

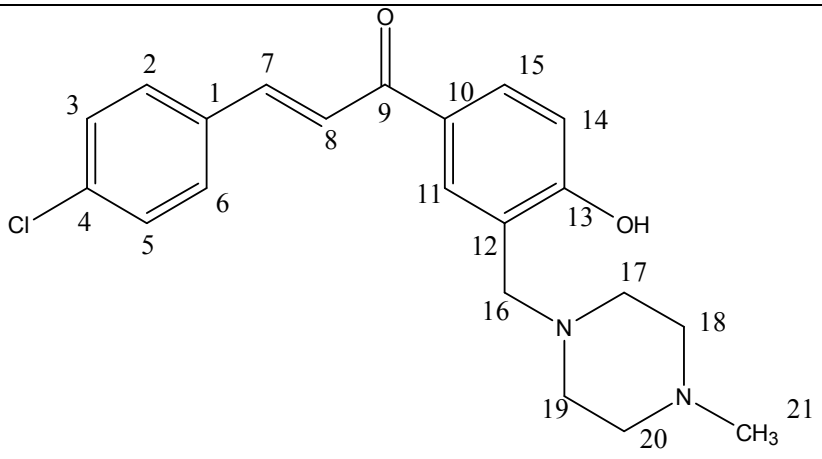


Spektrum No 54 D1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.3.2. D2: 3-(4-Klorofenil)-1-(4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.1 mmol) ve N-metilpiperazin (0.11 g, 1.1 mmol) etanoldeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-klorofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.1 mmol, A2) etanoldeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 22 saat sonra reaksiyon ortamında A2 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak D2 bileşiği elde edildi (0.16 g, % 37).

.



3-(4-Kloro-fenil)-1-(4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 55)

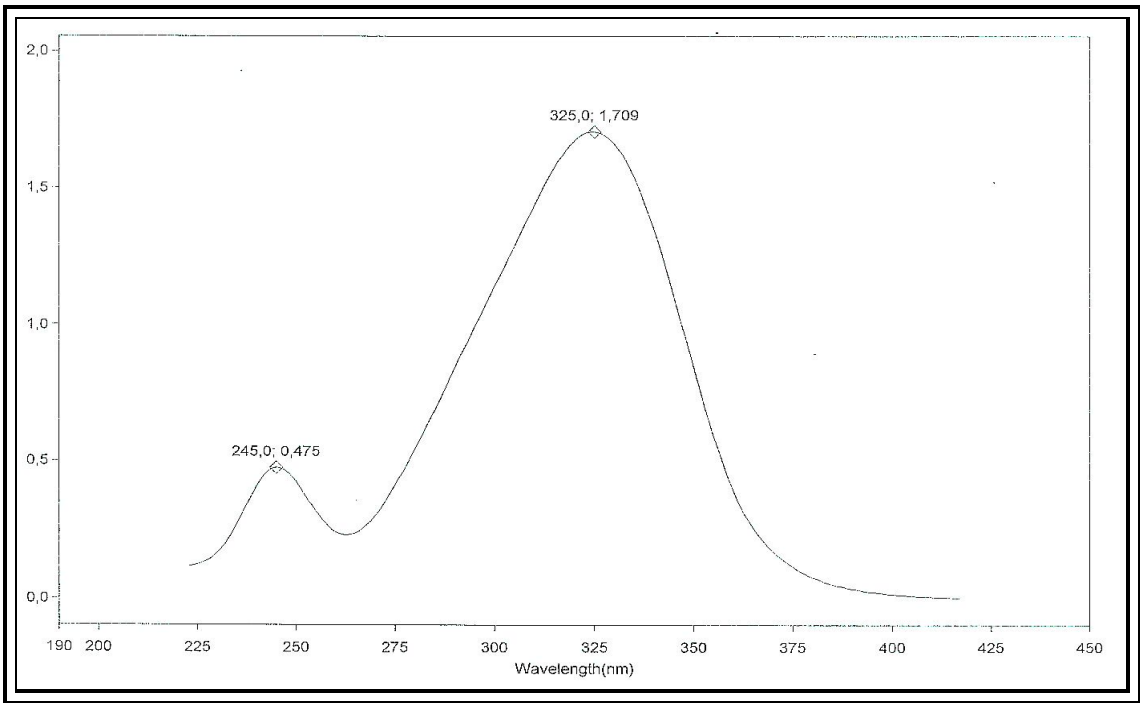
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.94), 325 (4.50) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 56)

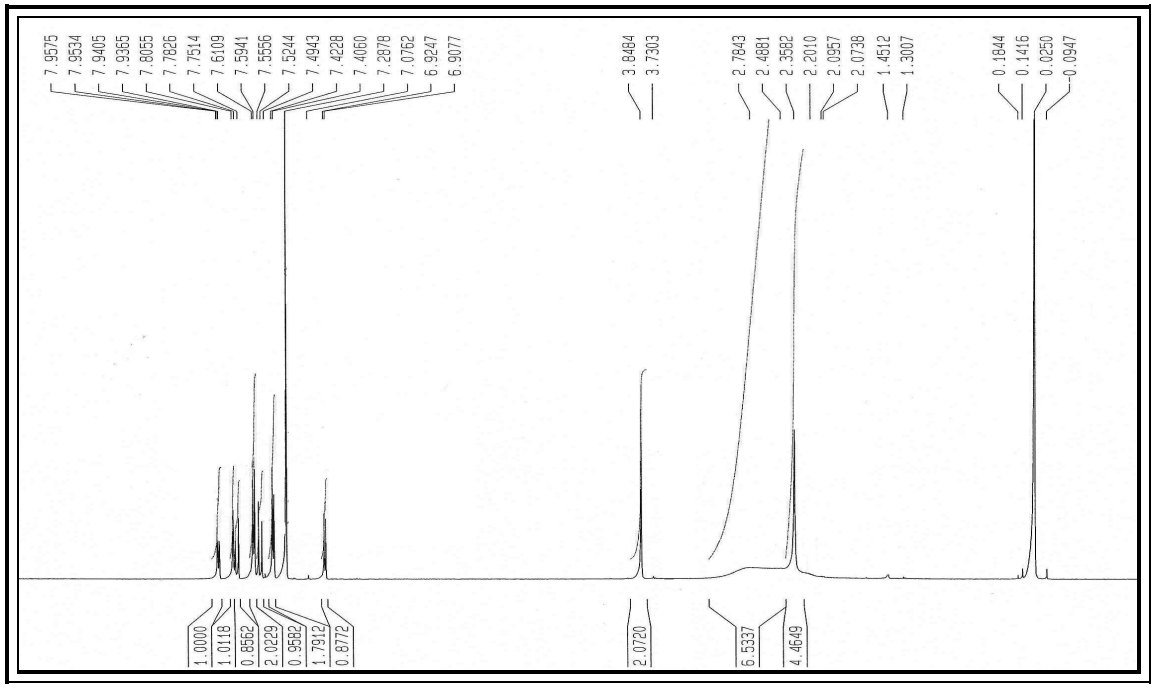
δ (ppm): 2.20 (s, 3H, C21-H); 2.78 - 2.35 (br s, 8H, C17-H, C18-H, C19-H, C20-H); 3.84 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C14-H); 7.42 - 7.40 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.52 - 7.49 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.05 Hz); 7.61 - 7.59 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.78 - 7.75 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.6 Hz); 7.80 (s, 1H, C11-H); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 57)

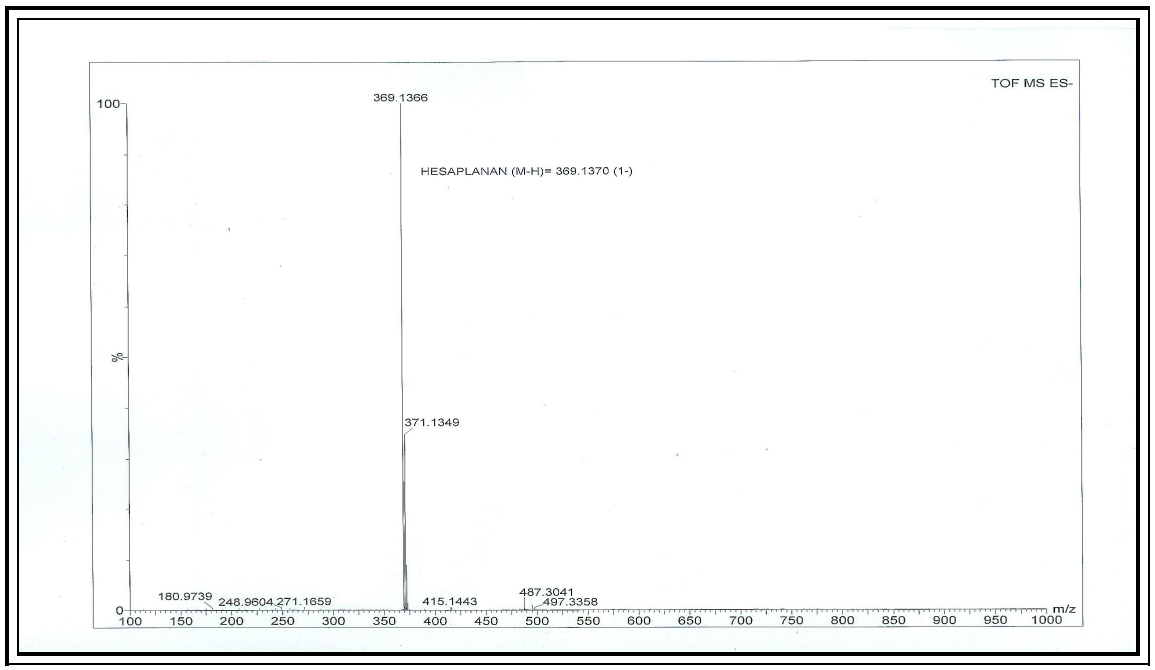
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (370.13), M^+-1 (369.13), M^++1 (371.13), M^++2 (372.13).



Spektrum No 55 D2 Bileşiğinin UV Spektrumu



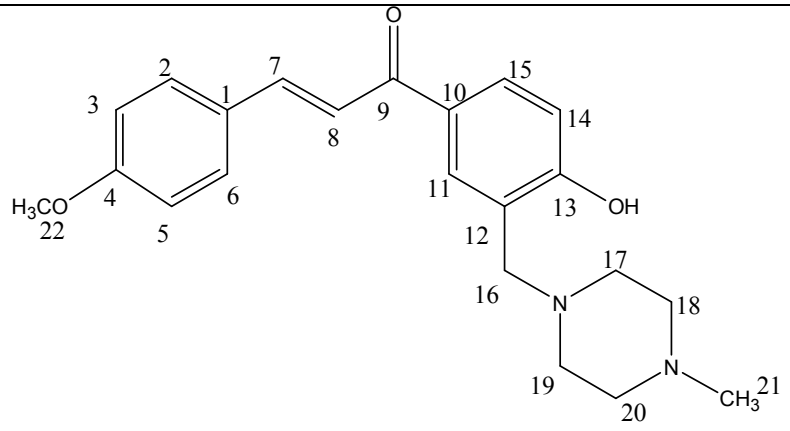
Spektrum No 56 D2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 57 D2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.3.3. D3: 1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-(4-metoksifenil) -2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.2 mmol) ve N-metilpiperazinin (0.12 g, 1.2 mmol) etanoldeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.2 mmol, A3) etanoldeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 22 saat sonra reaksiyon ortamında A3 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak D3 bileşiği elde edildi (0,2 g, % 47).



1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 58)

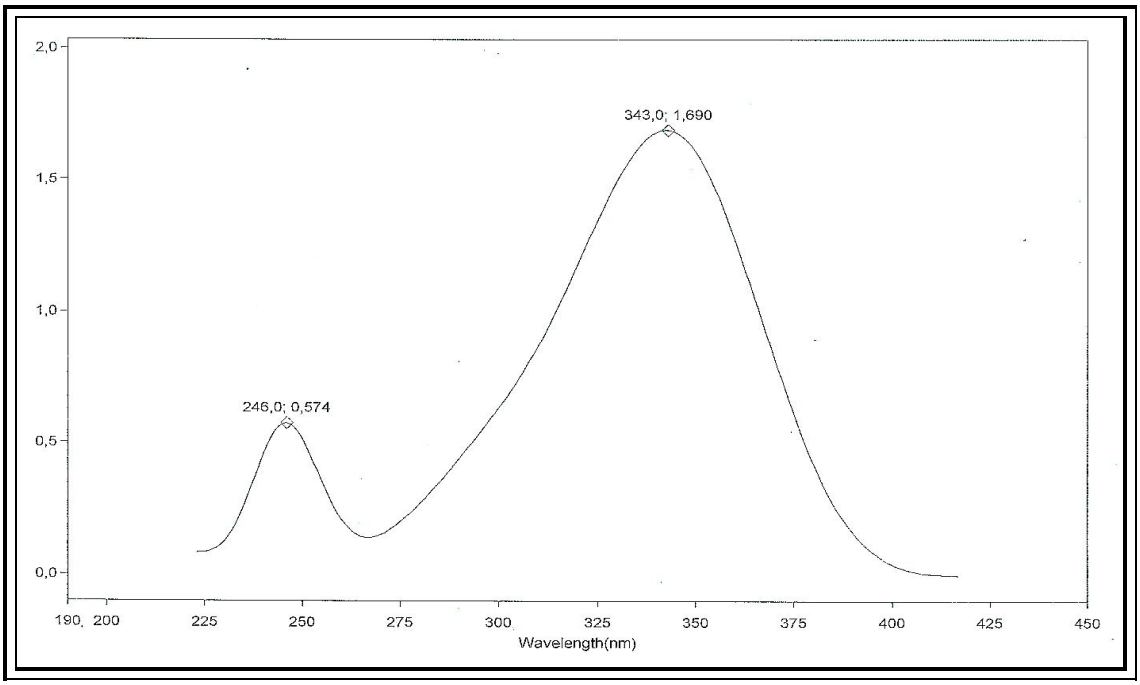
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 246 (4.00), 343 (4.47) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 59)

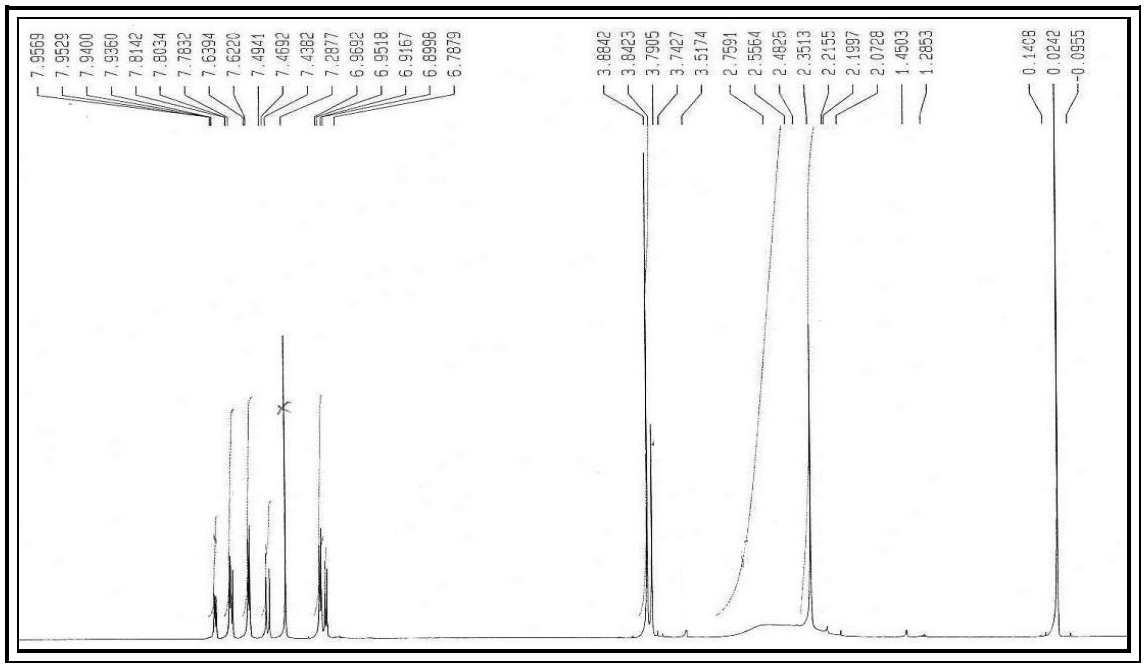
δ (ppm): 2.35 (s, 3H, C21-H); 2.75 - 2.48 (br s, 8H, C17-H, C18-H, C19-H, C20-H); 3.84 (s, 2H, C16-H); 3.88 (s, 3H, C22-H); 6.91 - 6.89 (d, 1H, C14-H); 6.96 - 6.95 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.46 - 7.43 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.5 Hz); 7.63 - 7.62 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.80 (s, 1H, C11-H); 7.81 - 7.78 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.5 Hz); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 60)

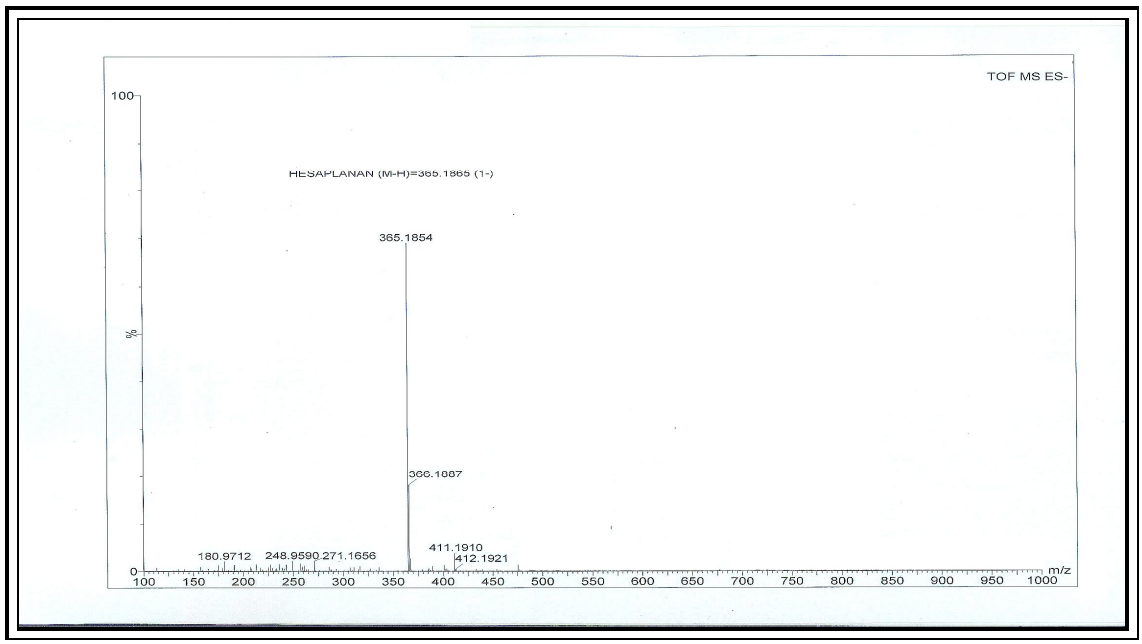
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (366.18), M^+-1 (365.18).



Spektrum No 58 D3 Bileşiğinin UV Spektrumu



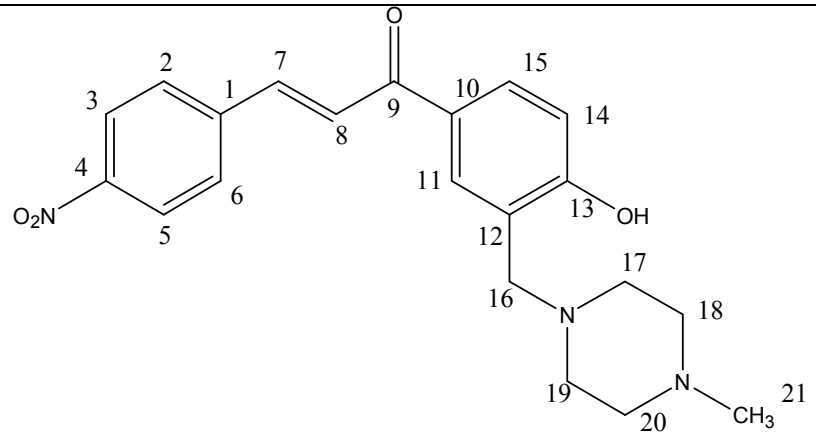
Spektrum No 59 D3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 60 D3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.3.4. D4: 1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.033 g, 1.1 mmol) ve N-metilpiperazinin (0.11 g, 1.1 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.1 mmol, A4) asetonitrildeki (15 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 3 saat sonra reaksiyon ortamında A4 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak D4 bileşiği elde edildi (0.11 g, % 26).



1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 61)

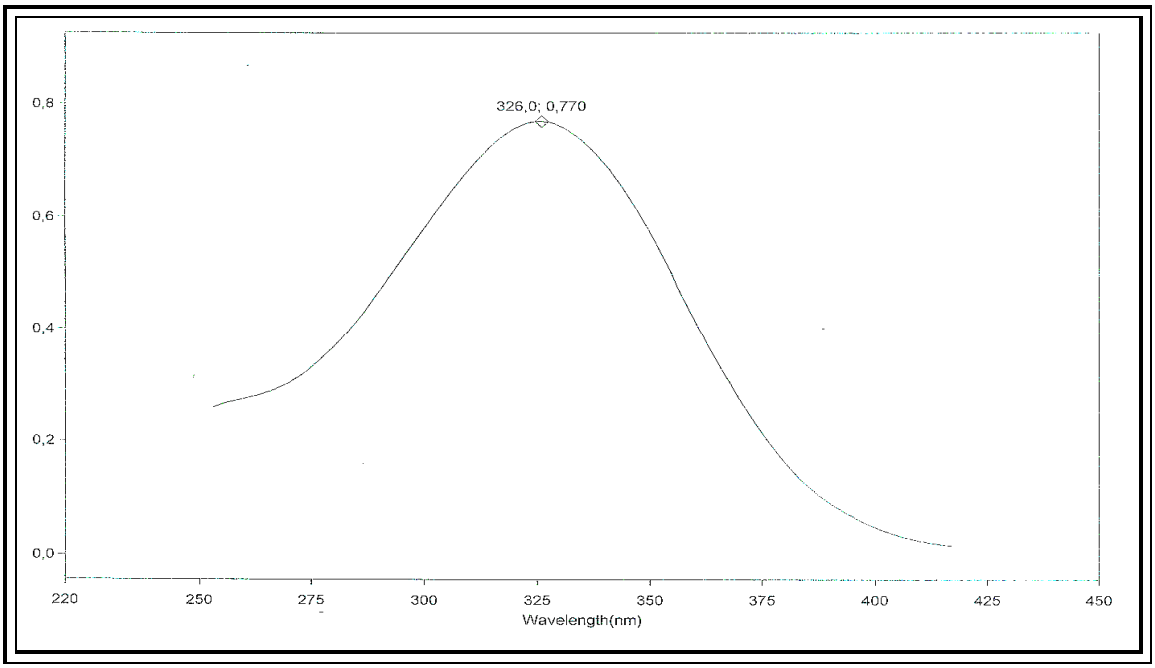
λ_{maks}^{MeOH} (log ε) 326 (4.26) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 62)

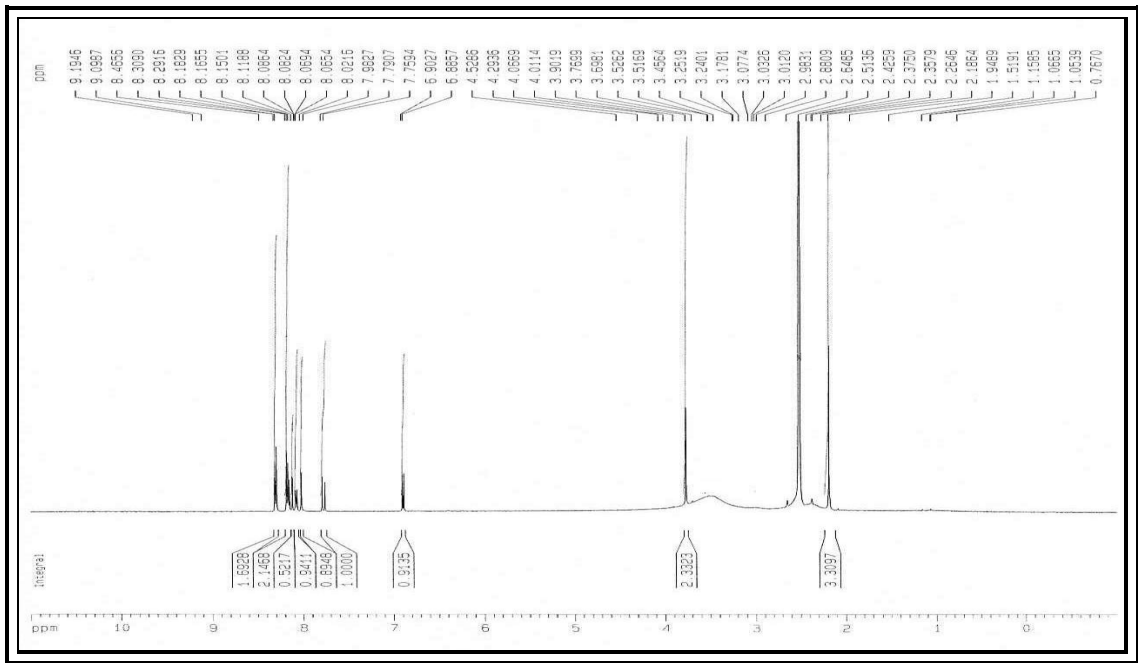
δ (ppm): 2.18 (s, 3H, C21-H); 3.76 - 3.07 (br s, 8H, C17-H, C18-H, C19-H, C20-H); 3.90 (s, 2H, C16-H); 6.90 - 6.88 (d, 1H, C14-H); 7.79 - 7.75 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.65 Hz); 8.02 (s, 1H, C11-H); 8.08 - 8.06 (dd, 1H, C15-H); 8.15 - 8.11 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.65 Hz); 8.18 - 8.16 (d, 2H, C2-H, C6-H); 8.30 - 8.29 (d, 2H, C3-H, C5-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 63)

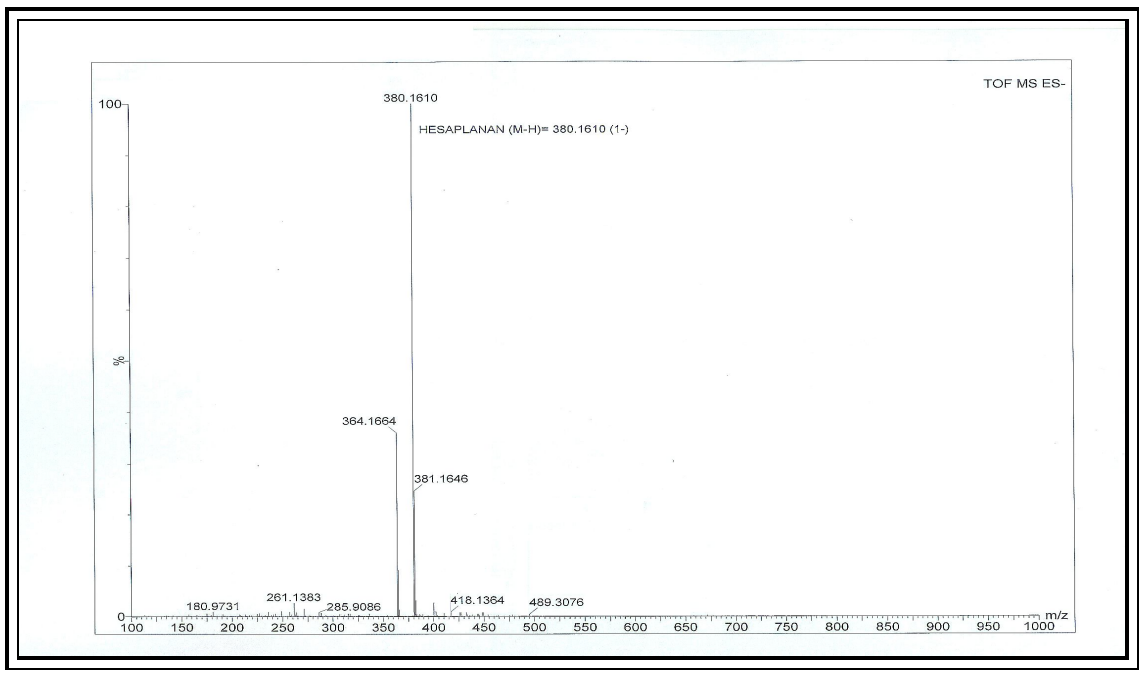
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (381.16), M^+-1 (380.16).



Spektrum No 61 D4 Bileşiğinin UV Spektrumu



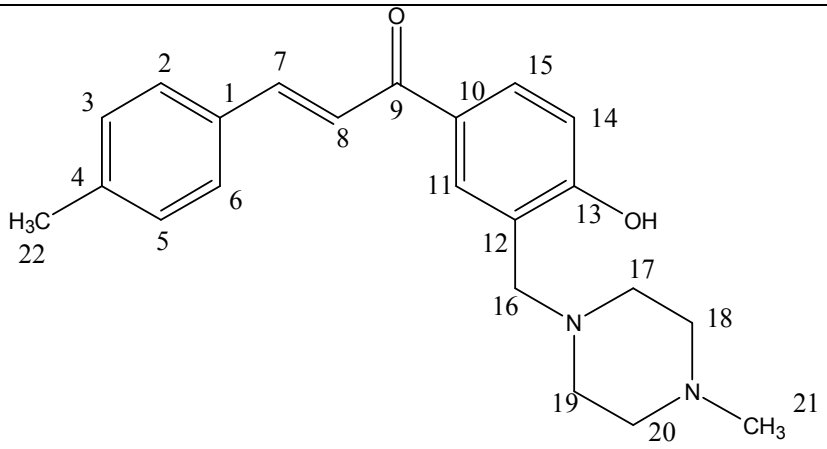
Spektrum No 62 D4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrum



Spektrum No 63 D4 Bileşiğinin Kütle Spektrum

4.2.3.3.5. D5: 1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.2 mmol) ve N-metilpiperazinin (0.12 g, 1.2 mmol) etanoldeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiği 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.2 mmol, A5) etanoldeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 22 saat sonra reaksiyon ortamında A5 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak D5 bileşiği elde edildi (0.2 g, % 45).



1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 64)

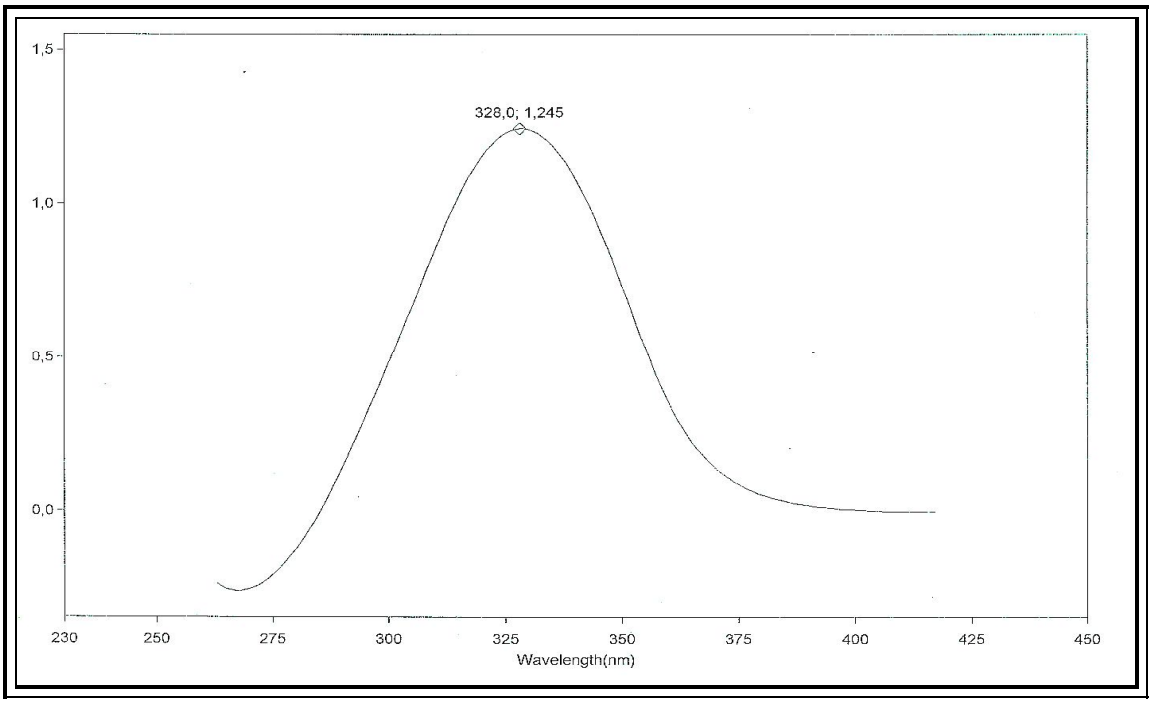
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 328 (4.49) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 65)

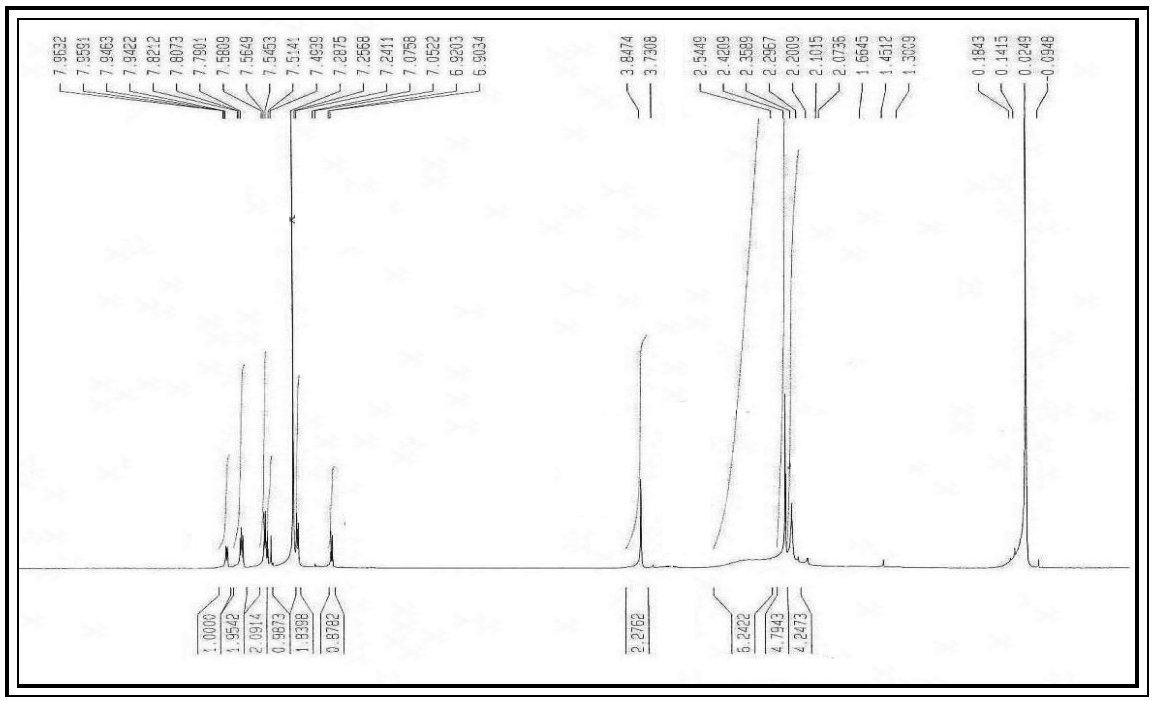
δ (ppm): 2.29 (s, 3H, C22-H); 2.35 (s, 3H, C21-H); 2.54 - 2.42 (br s, 8H, C17-H, C18-H, C19-H, C20-H); 3.84 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C14-H); 7.25 - 7.24 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.54 - 7.51 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.60 Hz); 7.58 - 7.56 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.80 (s, 1H, C11-H); 7.82 - 7.79 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.55 Hz); 7.96 - 7.94 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 66)

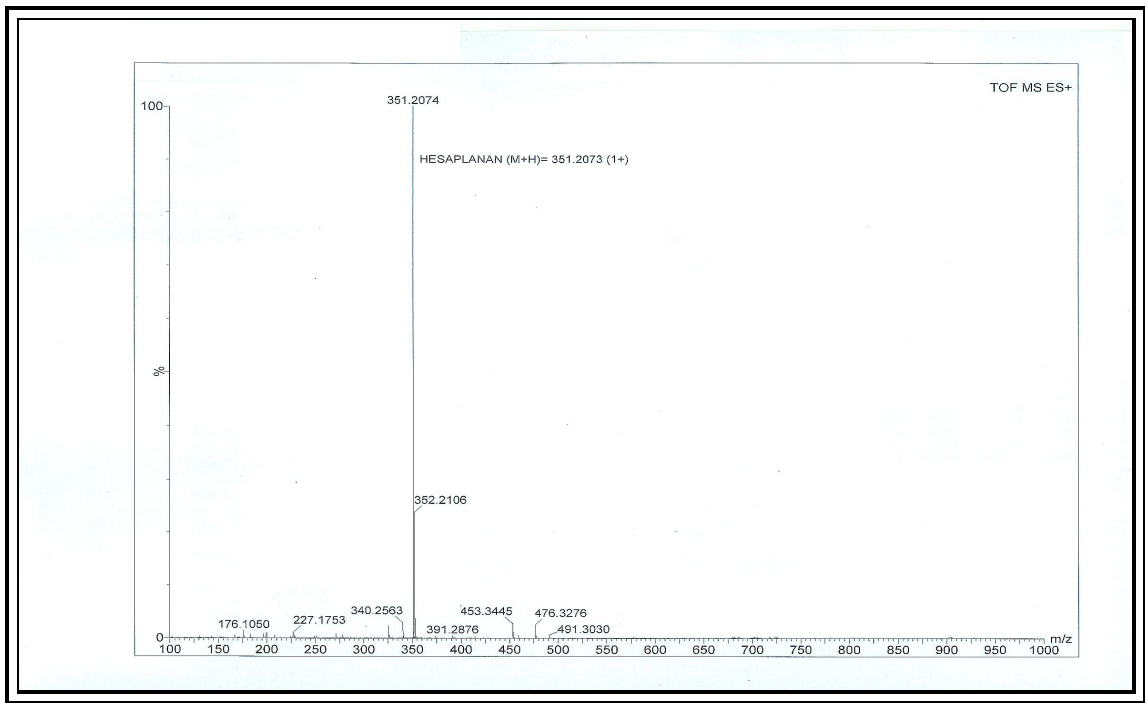
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (351.20), M^++2 (352.21).



Spektrum No 64 D5 Bileşiğinin UV Spektrumu



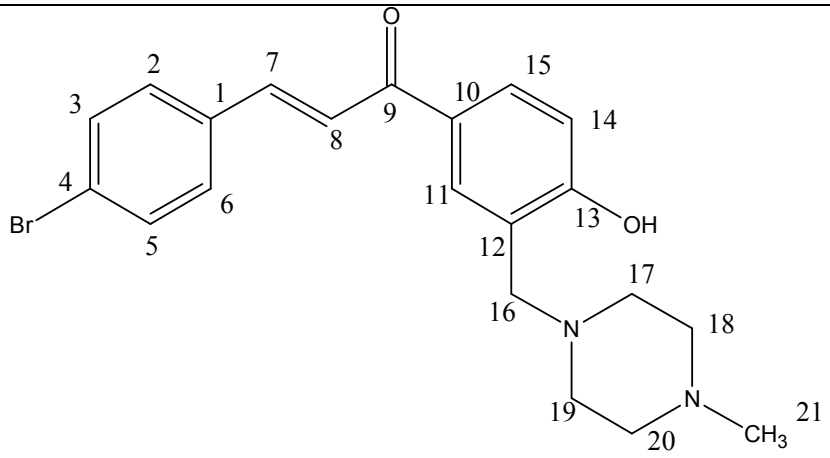
Spektrum No 65 D5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 66 D5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.3.6. D6: 3-(4-Bromofenil)-1-(4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.099g, 3.3 mmol) ve N-metilpiperazinin (0.33g, 3.3 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-on (1g, 3.3 mmol, A6) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 1 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 6 saat sonra reaksiyon ortamında A6 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak D6 bileşiği elde edildi (0.45 g, % 33).



3-(4-Bromofenil)-1-(4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 67)

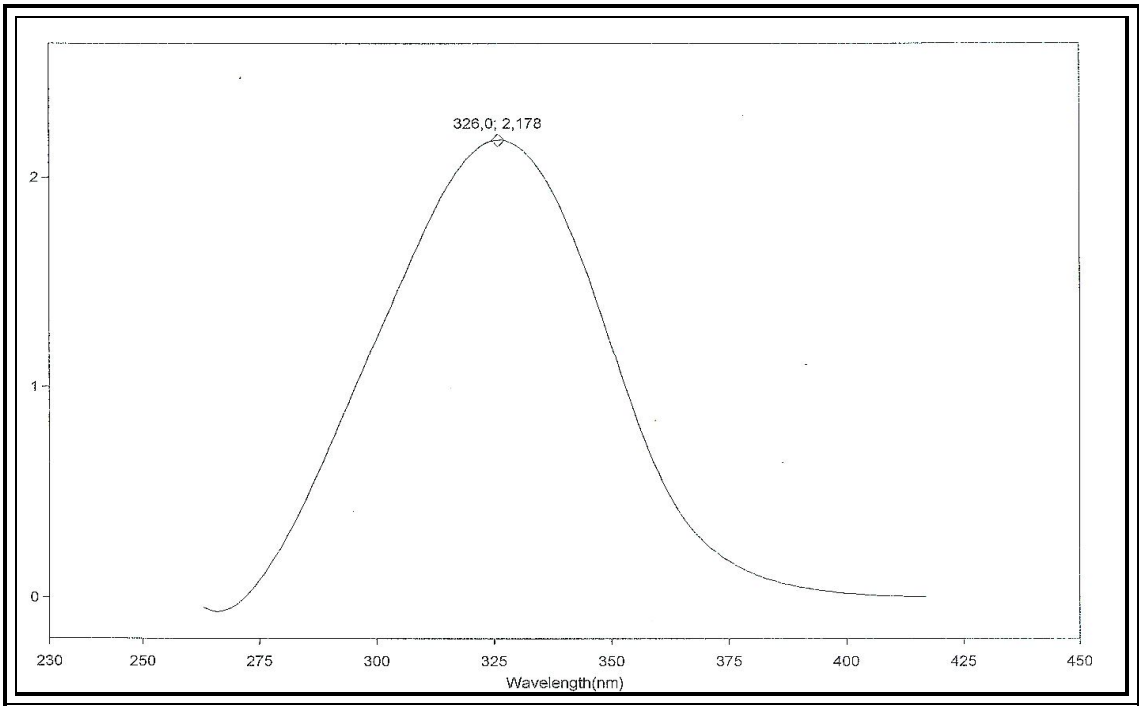
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.89), 326 (4.40) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 68)

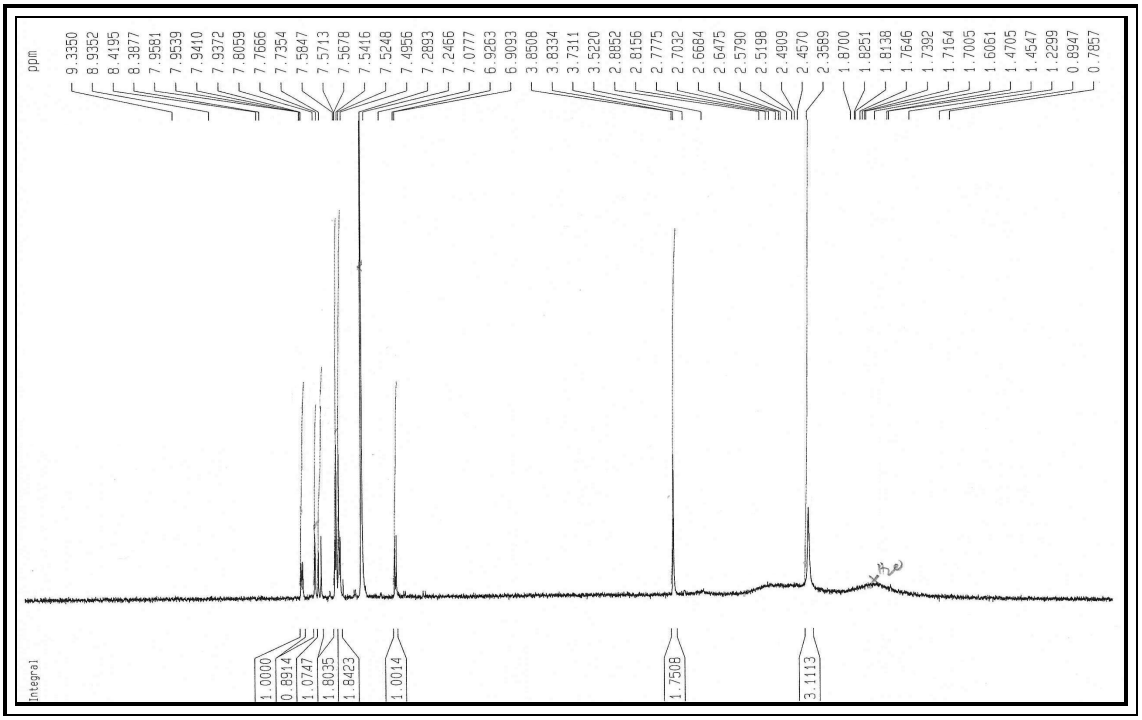
δ (ppm): 2.35 (s, 3H, C21-H); 2.88 - 2.45 (br s, 8H, C17-H, C18-H, C19-H, C20-H); 3.85 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C14-H); 7.52 - 7.49 (d, 1H, C8-H, J = 14.6 Hz); 7.56 - 7.54 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.58 - 7.57 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.76 - 7.73 (d, 1H, C7-H, J = 15.3 Hz); 7.80 (s, 1H, C11-H); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 69)

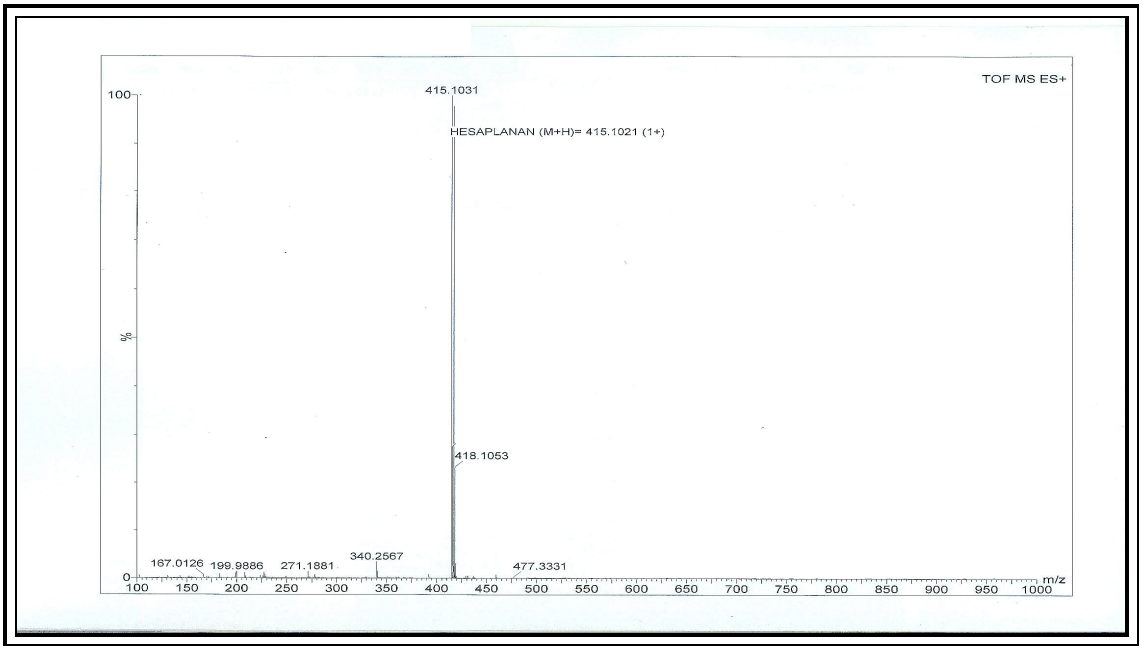
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (416.10), M^+-1 (415.10), M^++1 (417.10), M^++2 (418.10).



Spektrum No 67 D6 Bileşiğinin UV Spektrumu



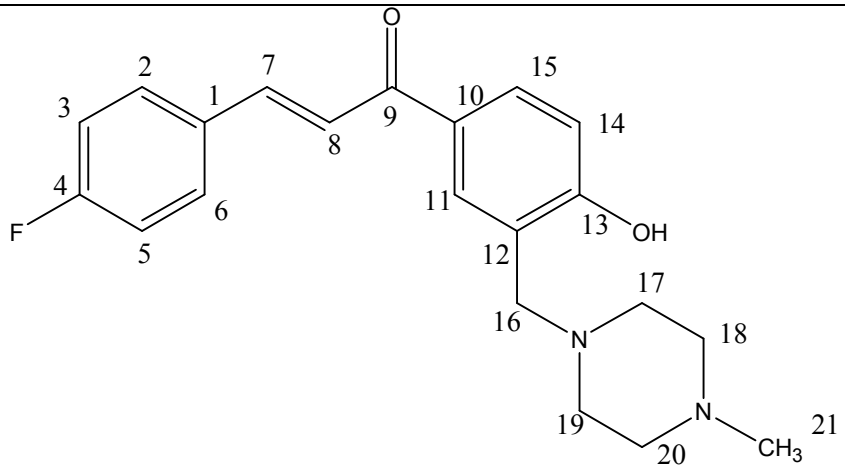
Spektrum No 68 D6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 69 D6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.3.7. D7: 3-(4-Florofenil)-1-(4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.2 mmol) ve N-metilpiperazinin (0.12 g, 1.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.2 mmol, A7) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 1 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 2 saat sonra reaksiyon ortamında A7 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak D7 bileşiği elde edildi (0.12 g, % 27).



3-(4-Florofenil)-1-(4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 70)

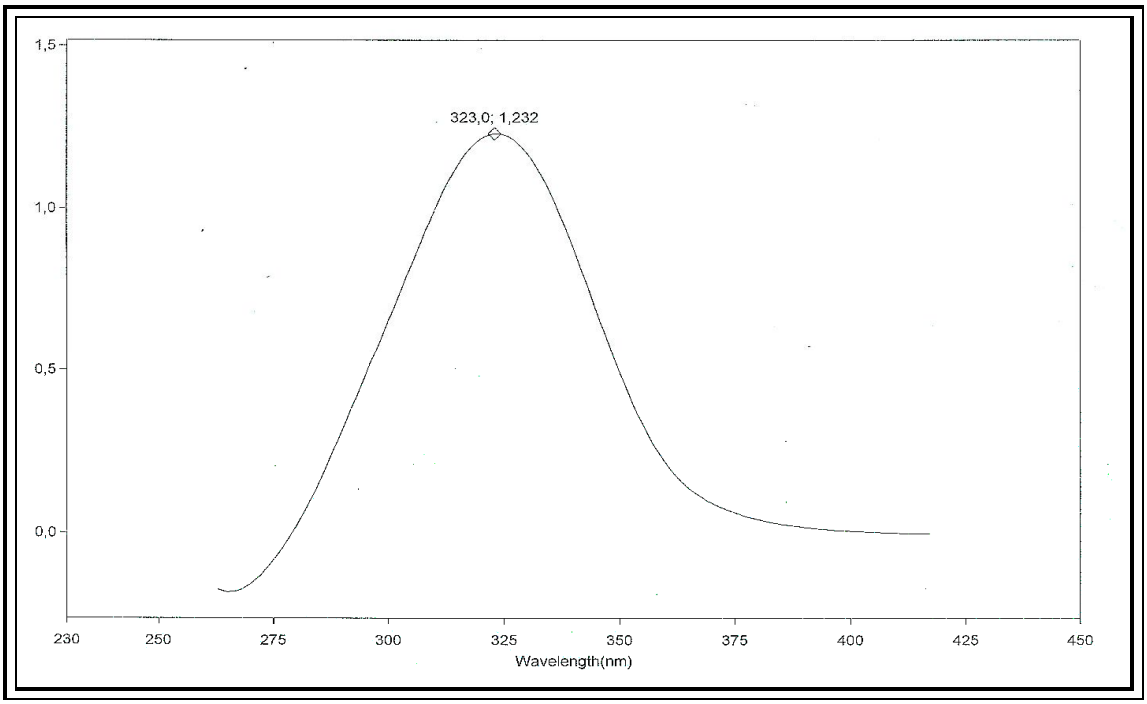
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 323 (4.51) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 71)

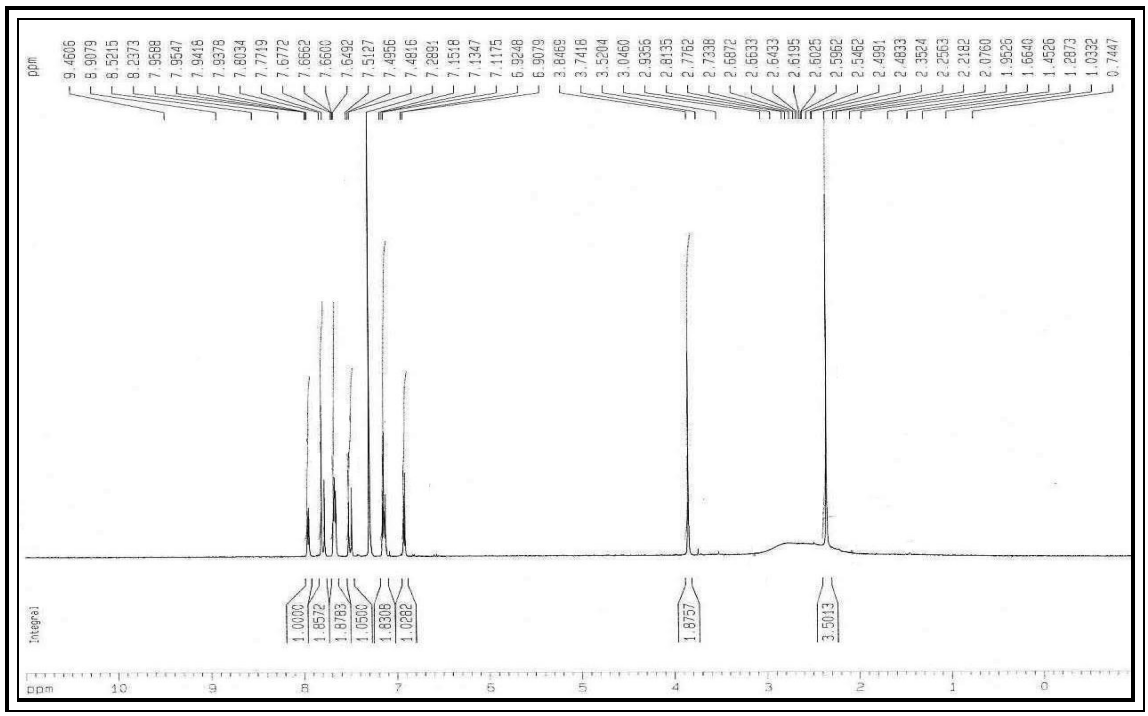
δ (ppm): 2.35 (s, 3H, C21-H); 3.04 - 2.48 (br s, 8H, C17-H, C18-H, C19-H, C20-H); 3.84 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C14-H); 7.15 - 7.13 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.51 -7.48 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.55 Hz); 7.66 - 7.64 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.67 (s, 1H, C11-H); 7.80 - 7.77 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.55 Hz); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 72)

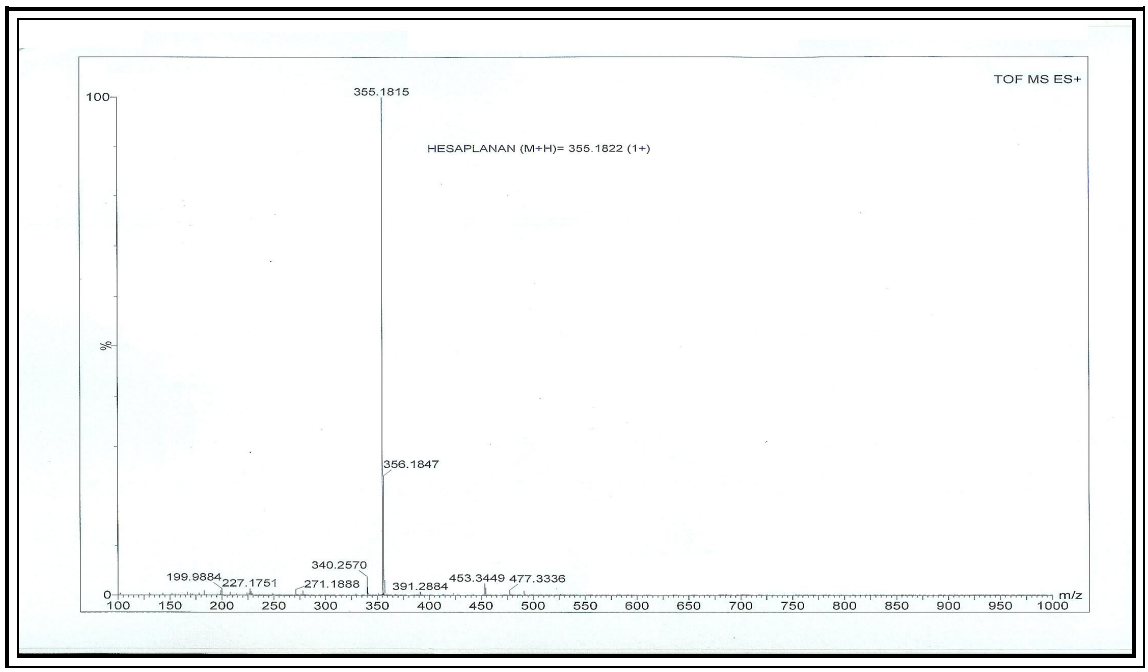
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (355.18), M^++2 (356.18).



Spektrum No 70 D7 Bileşiğinin UV Spektrumu



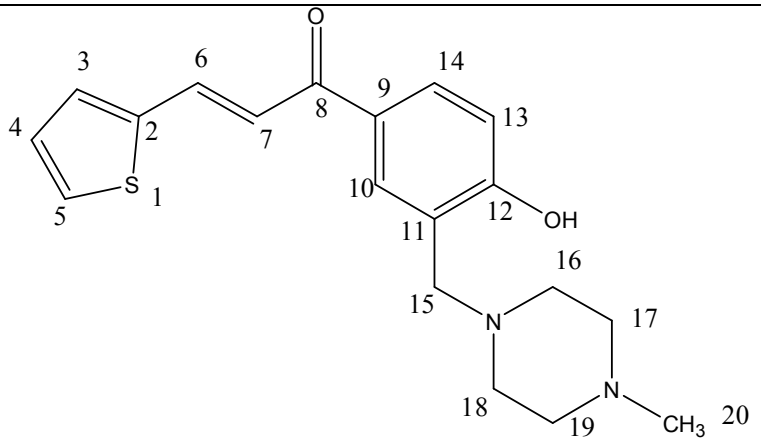
Spektrum No 71 D7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 72 D7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.3.8. D8: 1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.039 g, 1.3 mmol) ve N-metilpiperazinin (0.13 g, 1.3 mmol) etanoldeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.3 mmol, A8) etanoldeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 23 saat sonra reaksiyon ortamında A8 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak D8 bileşiği elde edildi (0.28 g, % 64).



1-(4-Hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 73)

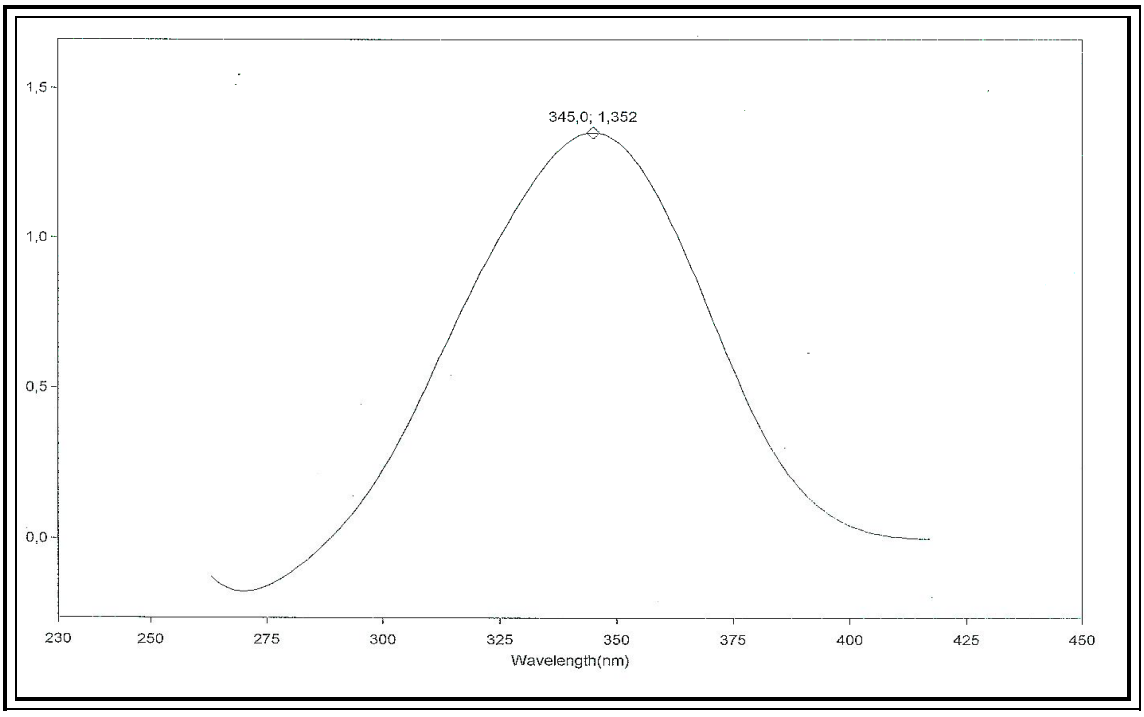
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 345 (4.49) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 74)

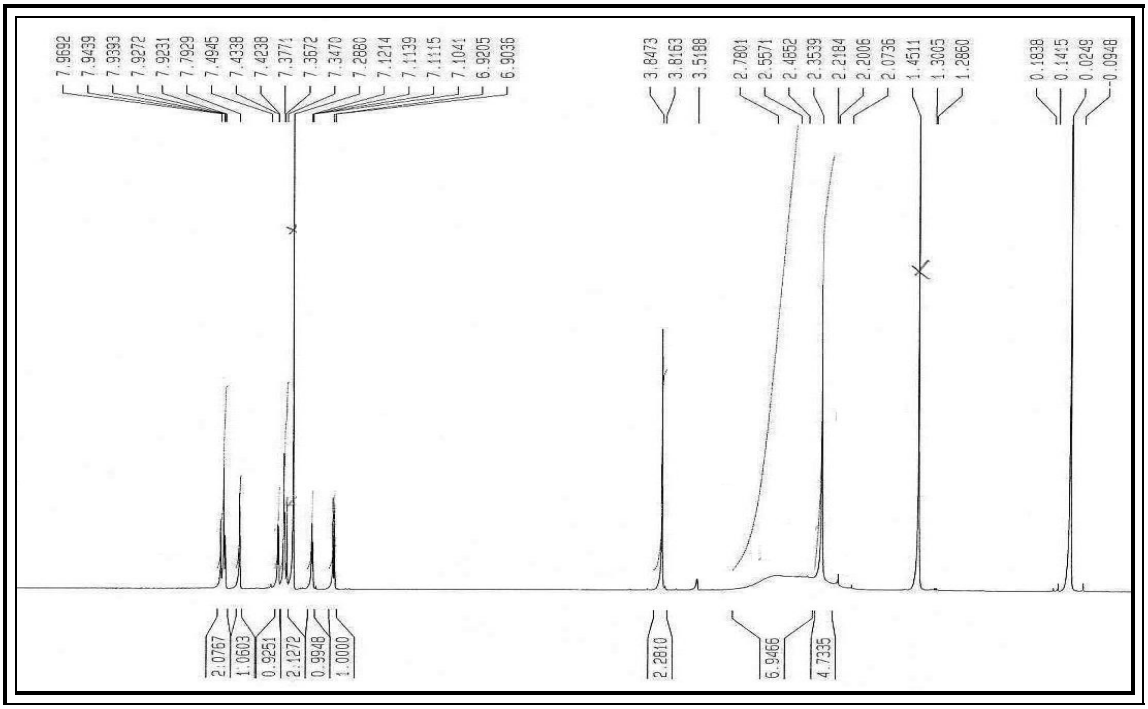
δ (ppm): 2.35 (s, 3H, C20-H); 2.78 - 2.48 (br s, 8H, C16-H, C17-H, C18-H, C19-H); 3.84 (s, 2H, C15-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C13-H); 7.12 - 7.10 (dd, 1H, C4-H); 7.37 - 7.34 (m, 2H, C3-H, C7-H, J = 15.00 Hz); 7.43 - 7.42 (d, 1H, C5-H); 7.79 (s, 1H, C10-H); 7.96 - 7.92 (m, 2H, C14-H, C6-H, J = 15.05 Hz).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 75)

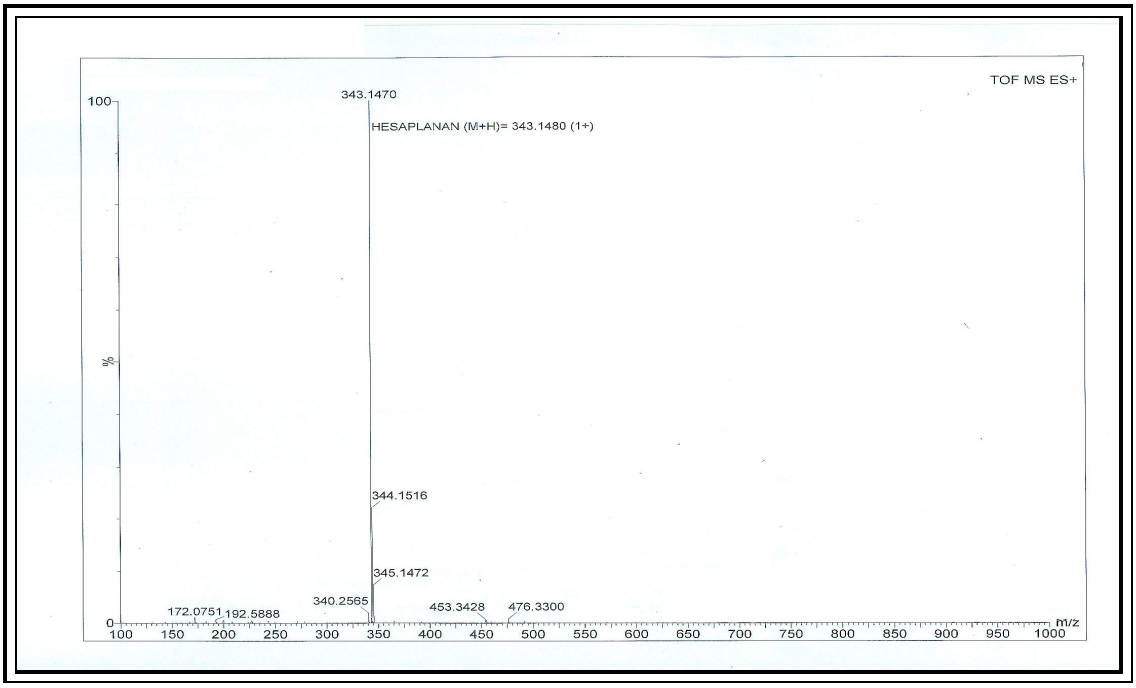
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (343.14), M^++2 (344.15).



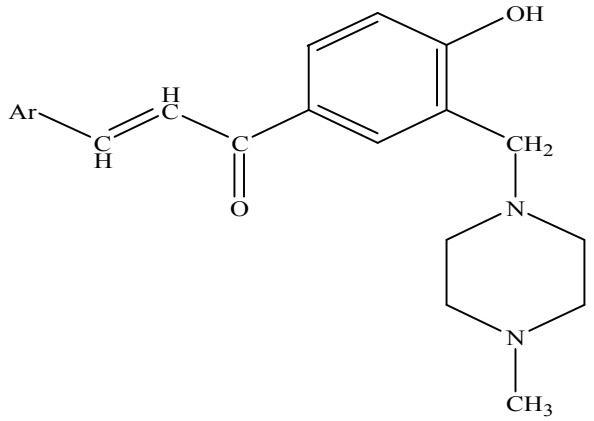
Spektrum No 73 D8 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 74 D8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 75 D8 Bileşiğinin Kütle Spektrum



Şekil 36. Sentezlenen N-Metilpiperazinli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 7. N- Metilpiperazinli Mannich Bazlarının (D1-D8) Deneysel Verileri

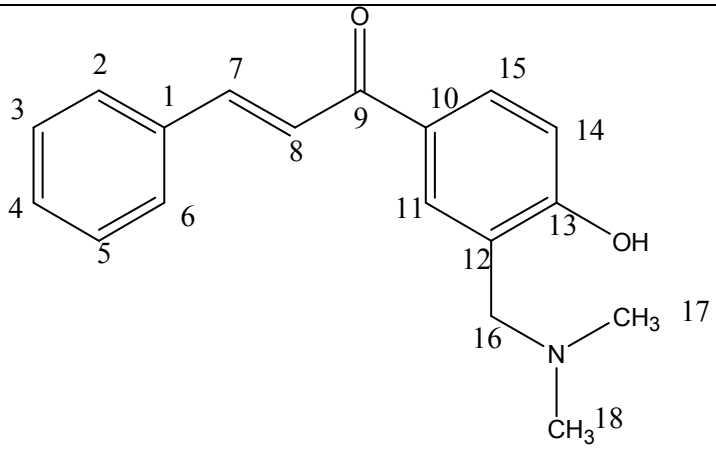
Bileşik No	Aril	Kapalı Formül	M.A	Mol Oranı (şalkon:paraformaldehit:amin)	Verim %	Rxn Süresi	Çözücü	Erime derecesi (^{0}C)	Sütun kromatografisi	
									Mobil Faz	Adsorban
D1	C_6H_5	$C_{21}H_{24}N_2O_2$	336.18	1:1:1	49	10	CH_3CN	150-154	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	SiO_2
D2	4-Cl C_6H_4	$C_{21}H_{23}ClN_2O_2$	370.14	1:1:1	37	22	EtOH	165-168	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	SiO_2
D3	4-CH_3O C_6H_4	$C_{22}H_{26}N_2O_3$	366.19	1:1:1	47	22	EtOH	139-142	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	SiO_2
D 4	4$NO_2C_6H_5$	$C_{21}H_{23}N_3O_4$	381.17	1:1:1	26	3	CH_3CN	224-227	$CHCl_3$/MeOH (8:2)	SiO_2
D5	4-CH_3 C_6H_4	$C_{22}H_{26}N_2O_2$	350.20	1:1:1	45	22	EtOH	151-154	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	SiO_2
D6	4-Br C_6H_5	$C_{21}H_{23}BrN_2O_2$	416.09	1:1:1	33	6	CH_3CN	164-166	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
D7	4-F C_6H_5	$C_{21}H_{23}FN_2O_2$	354.17	1:1:1	27	2	CH_3CN	134-136	$CHCl_3$/MeOH (8:2)	SiO_2
D8	2-C_4H_3S	$C_{19}H_{22}N_2O_2S$	342.14	1:1:1	64	23	EtOH	144-147	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	SiO_2

4.2.3.4. Şalkonların Dimetilaminli Mannich Bazlarının Sentezi (E1-E8)

Tez kapsamında sentez edilen dimetilaminli Mannich bazlarına (E1-E8) ilişkin deneysel veriler Tablo 8'da özetlenmiştir.

4.2.3.4.1. E1: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.039 g, 1.3 mmol) ve dimetilamininin (0.06 g, 1.3 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiği 1-(4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on (0.3g, 1.3 mmol, A1) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de ısıtmaya başlandı. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A1 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak E1 bileşiği elde edildi (0.12 g, % 32).



1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 76)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 322 (4.36) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 77)

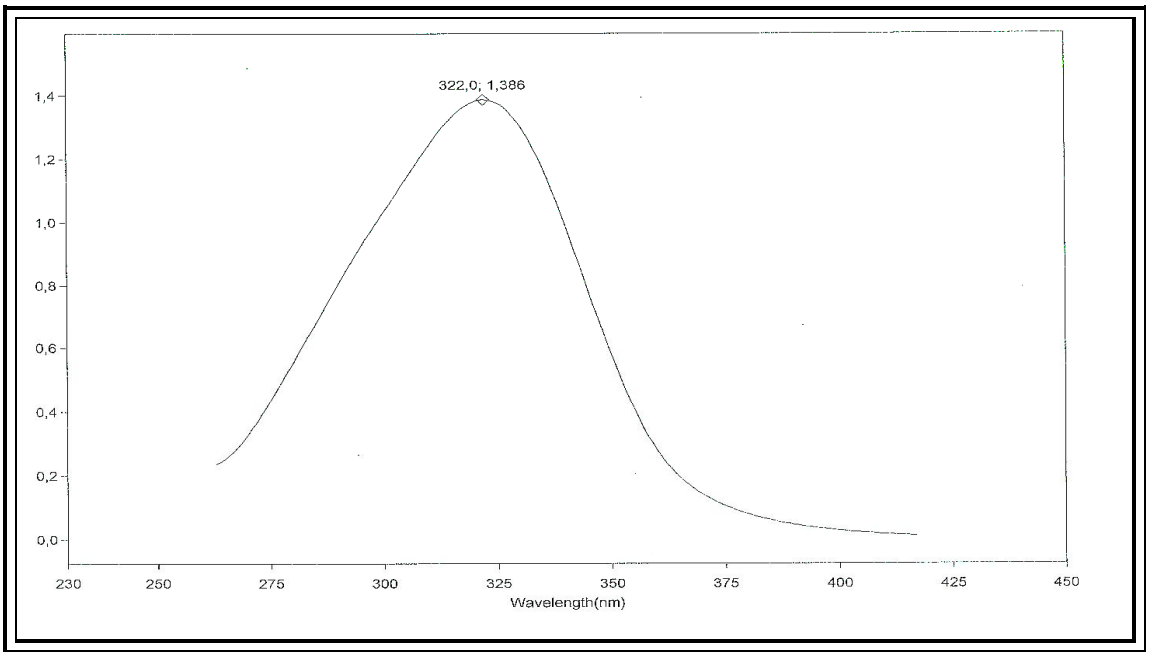
δ (ppm): 2.40 (s, 6H, C17-H, C18-H); 3.74 (s, 2H, C16-H); 6.93 - 6.91 (d, 1H, C14-H); 7.46 - 7.41 (m, 3H, C3-H, C4-H, C5-H); 7.59 - 7.56 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.65 Hz); 7.68 - 7.67 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.84 - 7.80 (d, 2H, C11-H, C7-H, *J* = 16 Hz); 7.97 - 7.94 (dd, 1H, C15-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 78)

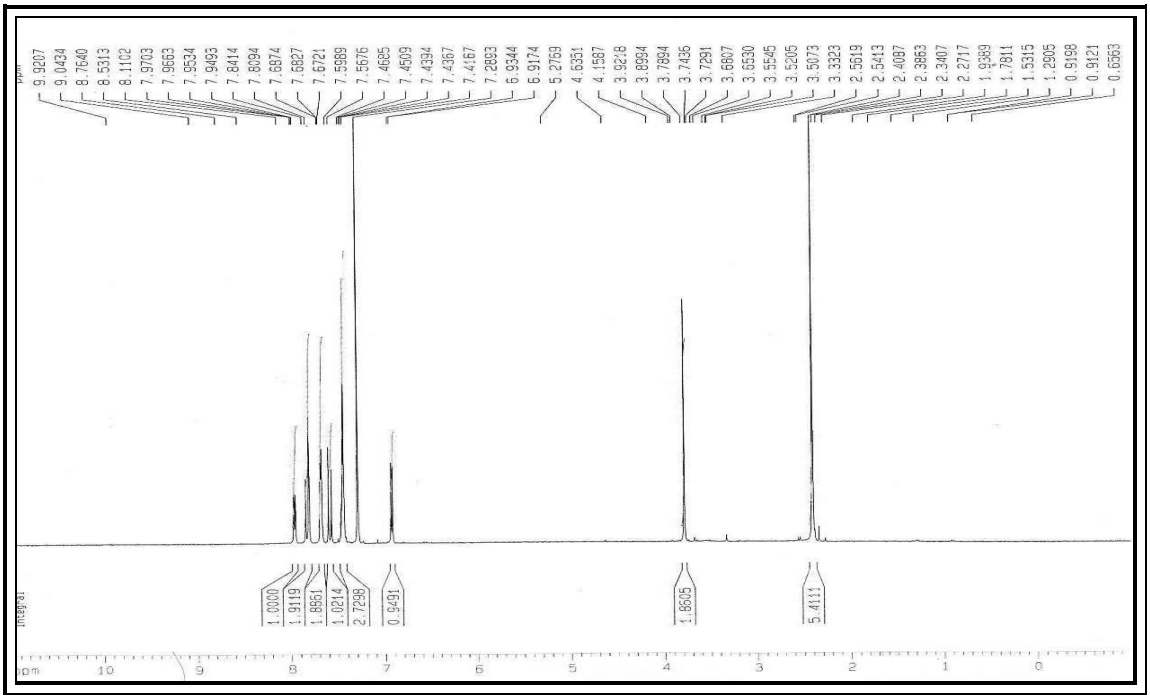
δ (ppm): 188.76 (C9), 163.49 (C13), 143.81 (C7), 135.44 (C1), 130.54 (C11), 130.43 (C15), 129.80 (C10), 129.73 (C3, C5), 129.11 (C4), 128.53 (C2, C6), 122.17 (C12), 122.07 (C8), 116.25 (C14), 62.74 (C16), 44.60 (C17, C18).

Kütle Spektrumu Spektrum No 79)

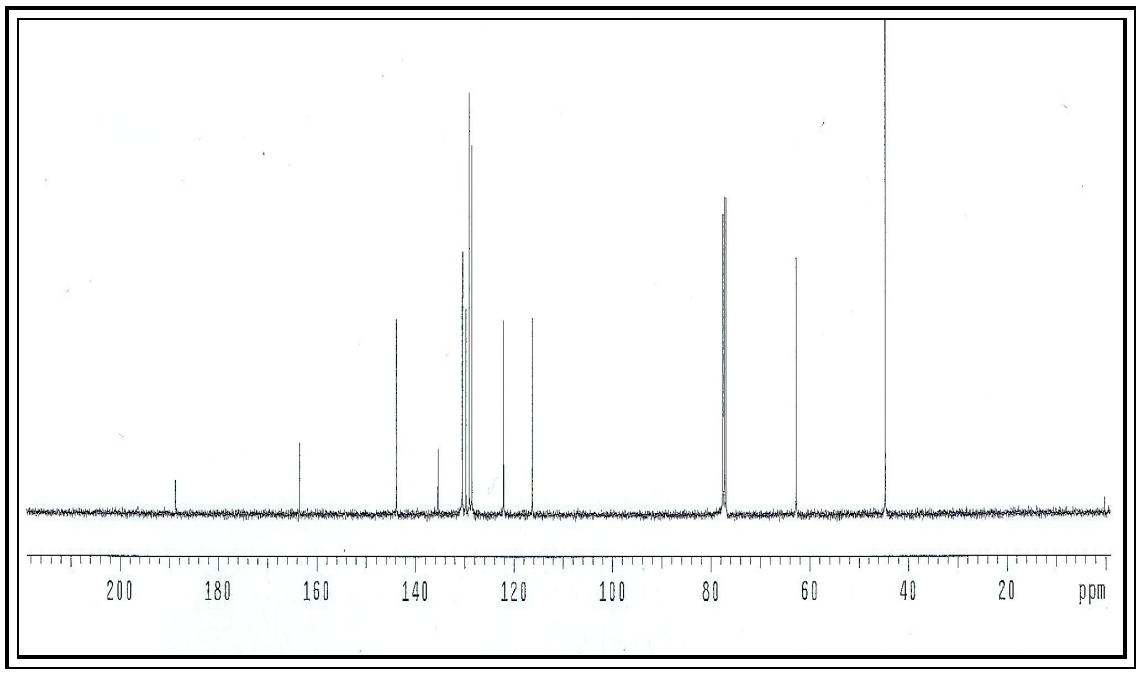
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (282.14), M^++2 (283.15).



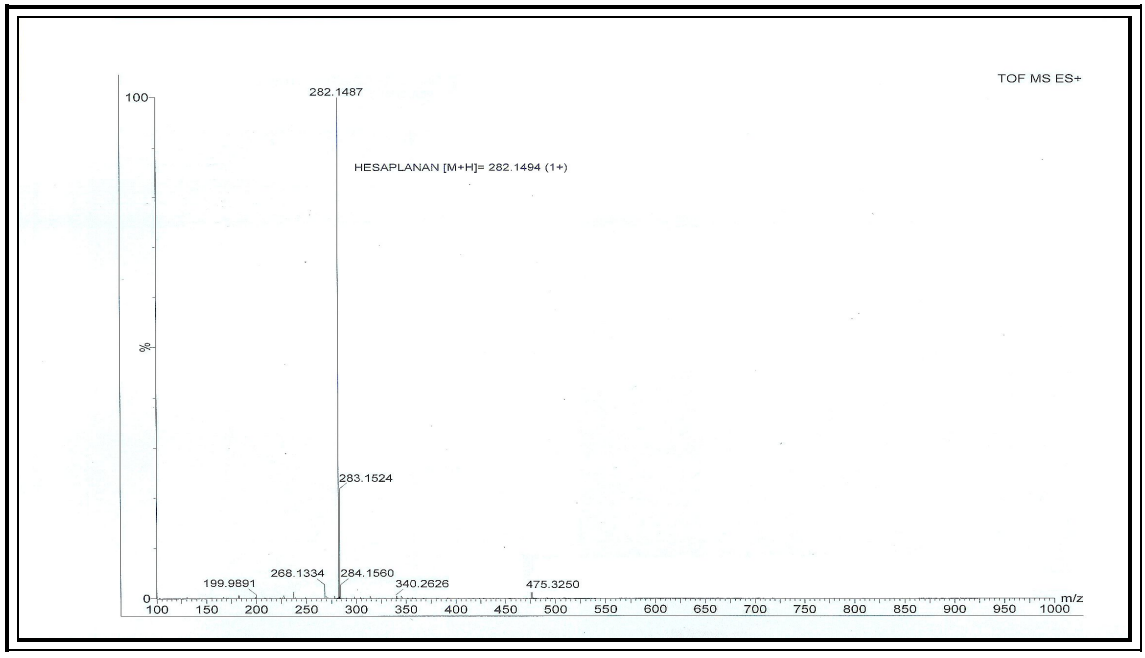
Spektrum No 76 E1 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 77 E1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



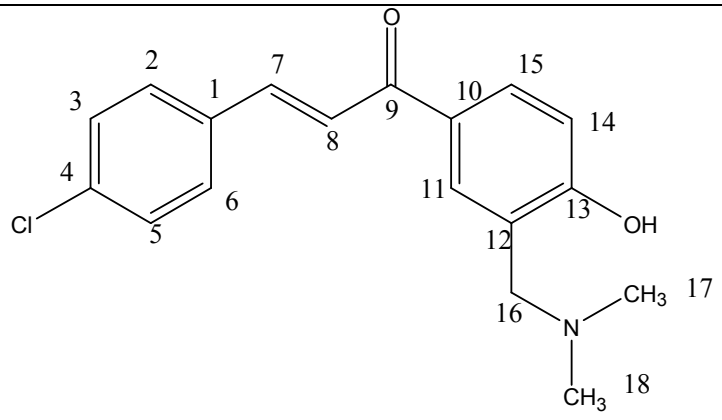
Spektrum No 78 E1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 79 E1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.4.2. E2: 3-(4-Kloro-fenil)-1-(3-dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.115 g, 3.9 mmol) ve dimetilaminin (0.175 g, 3.9 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-klorofenil)-2-propen-1-on (1 g, 3.9 mmol, A2) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de ısıtmaya başlandı. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A2 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak E2 bileşiği elde edildi (0.8 g, % 66).



3-(4-Kloro-fenil)-1-(3-dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 80)

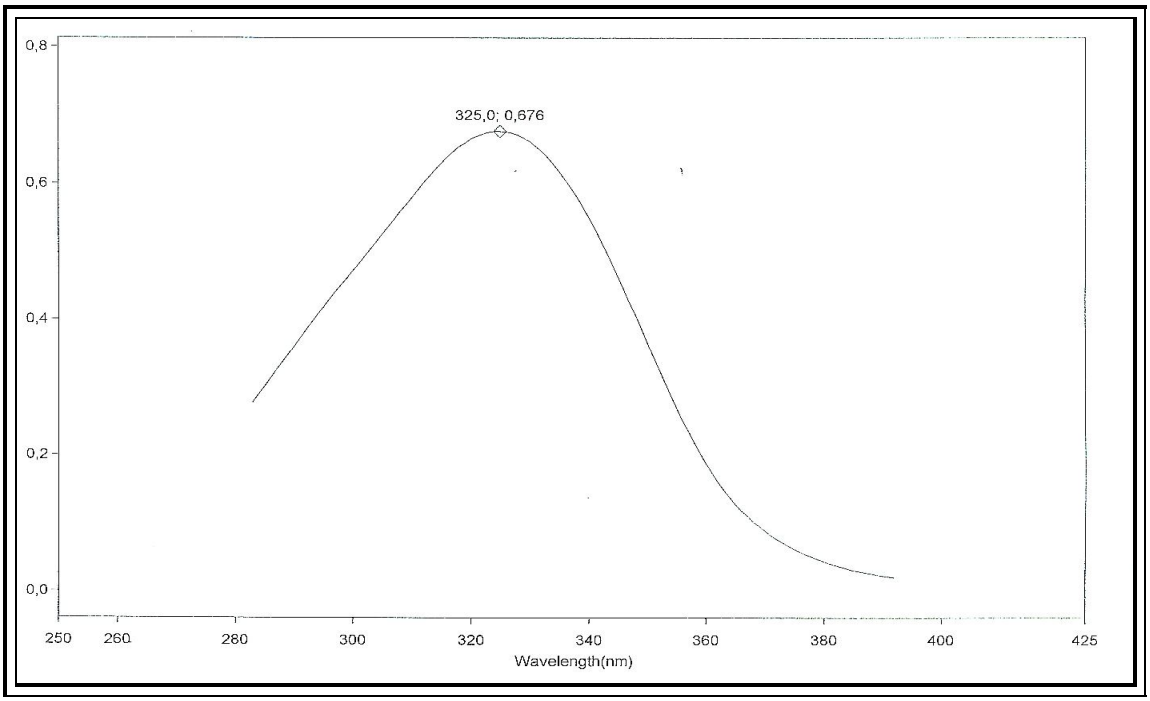
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 325 (4.47) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 81)

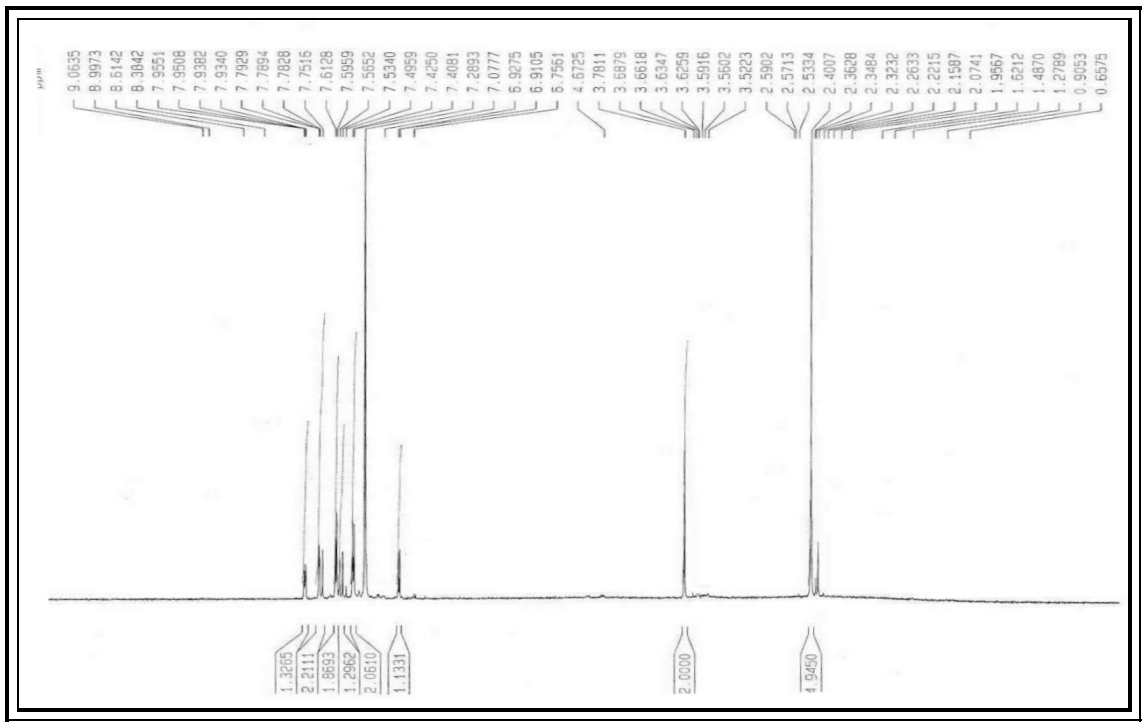
δ (ppm): 2.40 (s, 6H, C17-H, C18-H); 3.78 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.91 (d, 1H, C14-H); 7.42- 7.40 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.56 - 7.53 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.6 Hz); 7.61 - 7.59 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.78 - 7.75 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.6 Hz); 7.79 - 7.78 (d, 1H, C11-H); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 82)

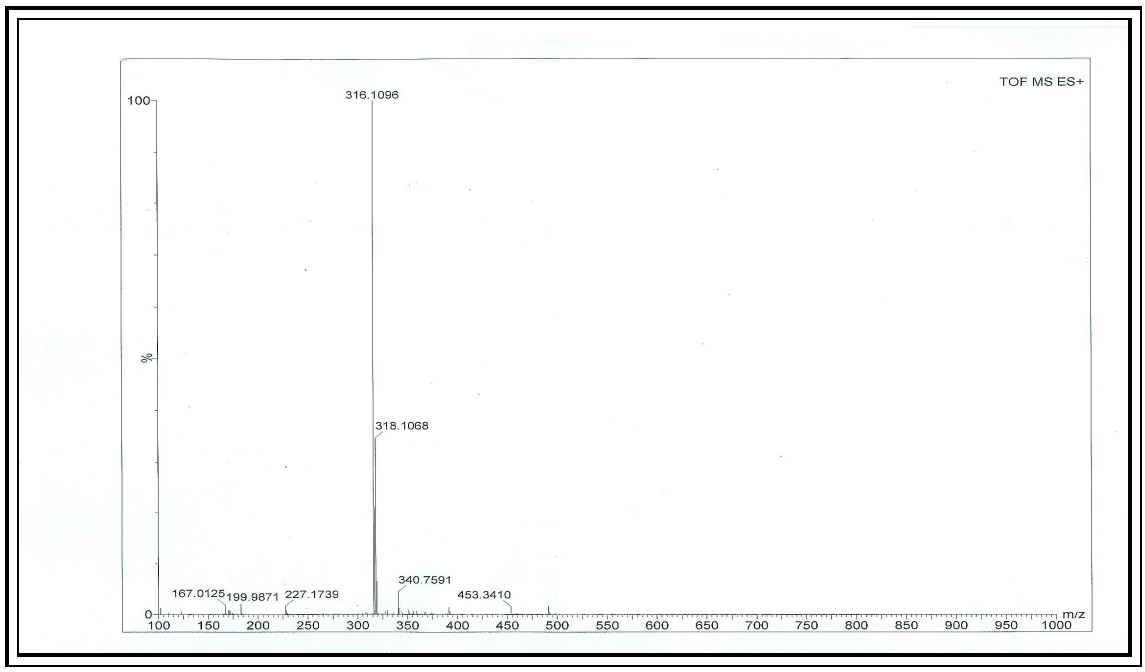
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (316.10), M^++2 (317.10).



Spektrum No 80 E2 Bileşiğinin UV Spektrumu



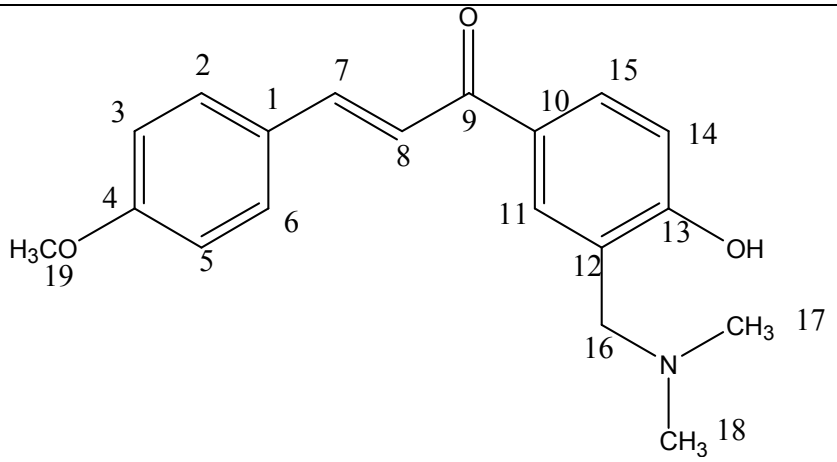
Spektrum No 81 E2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 82 E2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.4.3. E3: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.2 mmol) ve dimetilaminin (0.054 g, 1.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.2 mmol, A3) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de ısıtmaya başlandı. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A3 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak E3 bileşiği elde edildi (0.12 g, % 32).



1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 83)

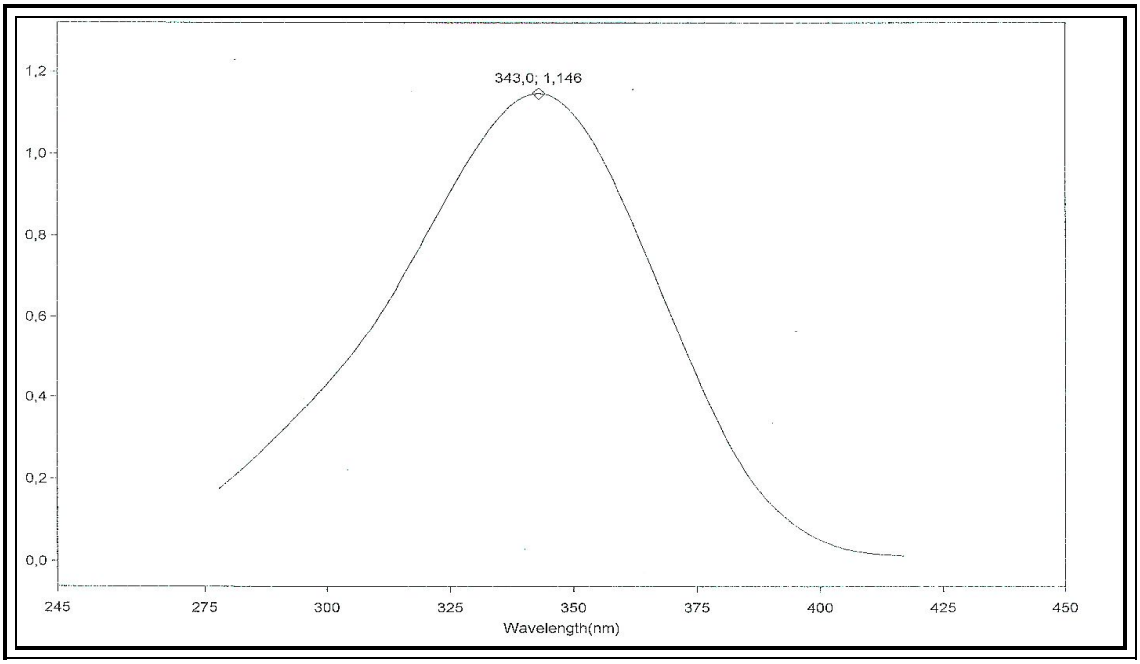
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 343 (4.51) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 84)

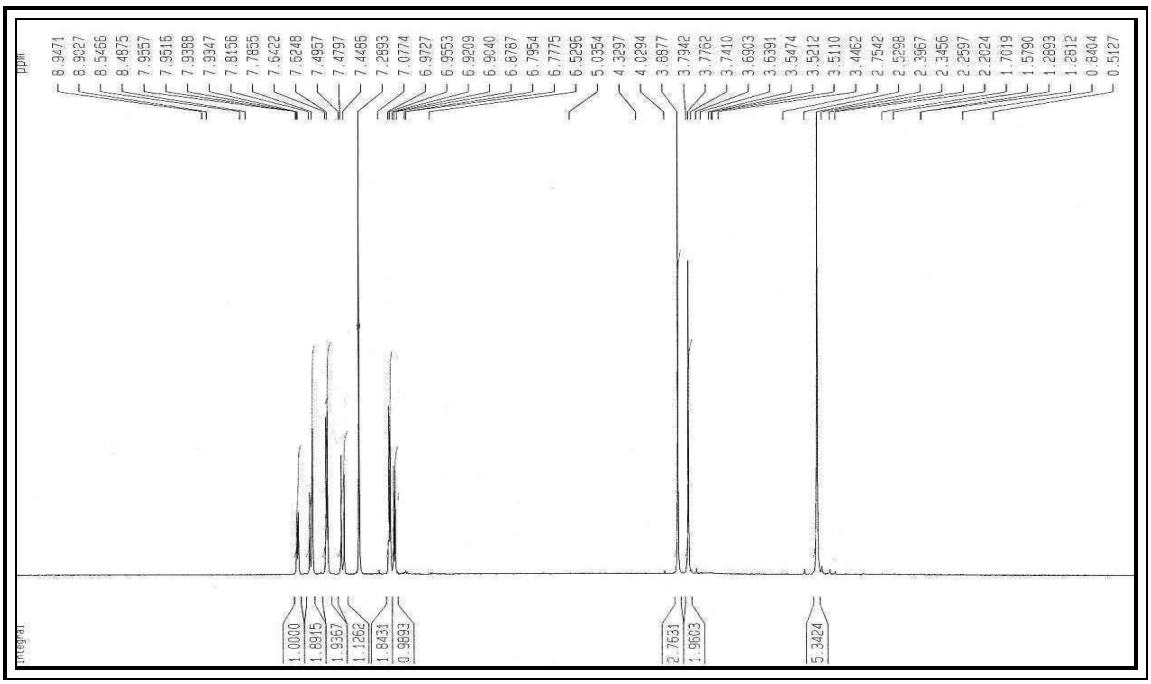
δ (ppm): 2.39 (s, 6H, C17-H, C18-H); 3.79 (s, 2H, C16-H); 3.88 (s, 3H, C19-H); 6.79 - 6.77 (d, 1H, C14-H); 6.97 - 6.95 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.47 - 7.44 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.6 Hz); 7.64 - 7.62 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.81 - 7.78 (d, 2H, C11-H, C7-H, *J* = 15.05 Hz); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 85)

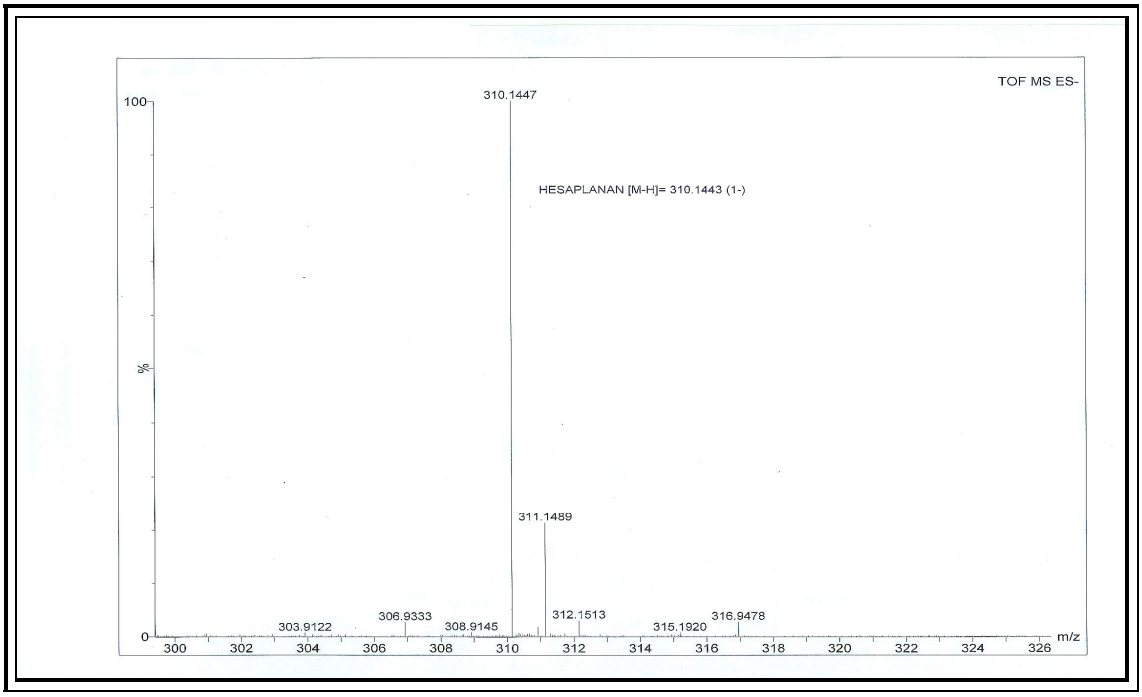
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (311.14), M^+-1 (310.14).



Spektrum No 83 E3 Bileşiğinin UV Spektrumu



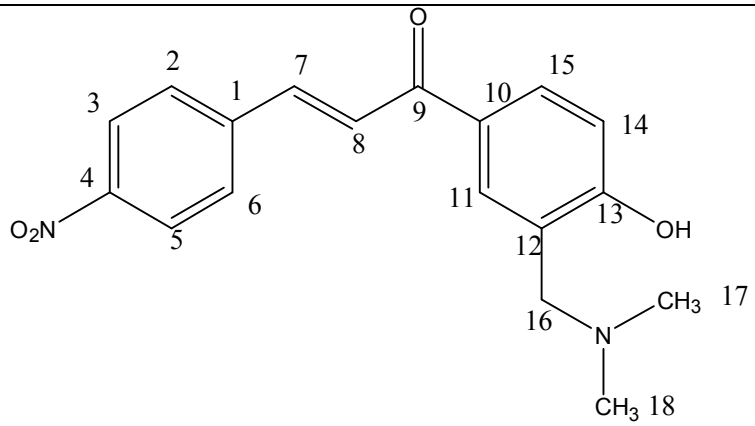
Spektrum No 84 E3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 85 E3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.4.4. E4: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.033 g, 1.1 mmol) ve dimetilaminin (0.05 g, 1.1 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.1 mmol, A4) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de ısıtmaya başlandı. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 11 saat sonra reaksiyon ortamında A4 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak E4 bileşiği elde edildi (0.1 g, % 17).



1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 86)

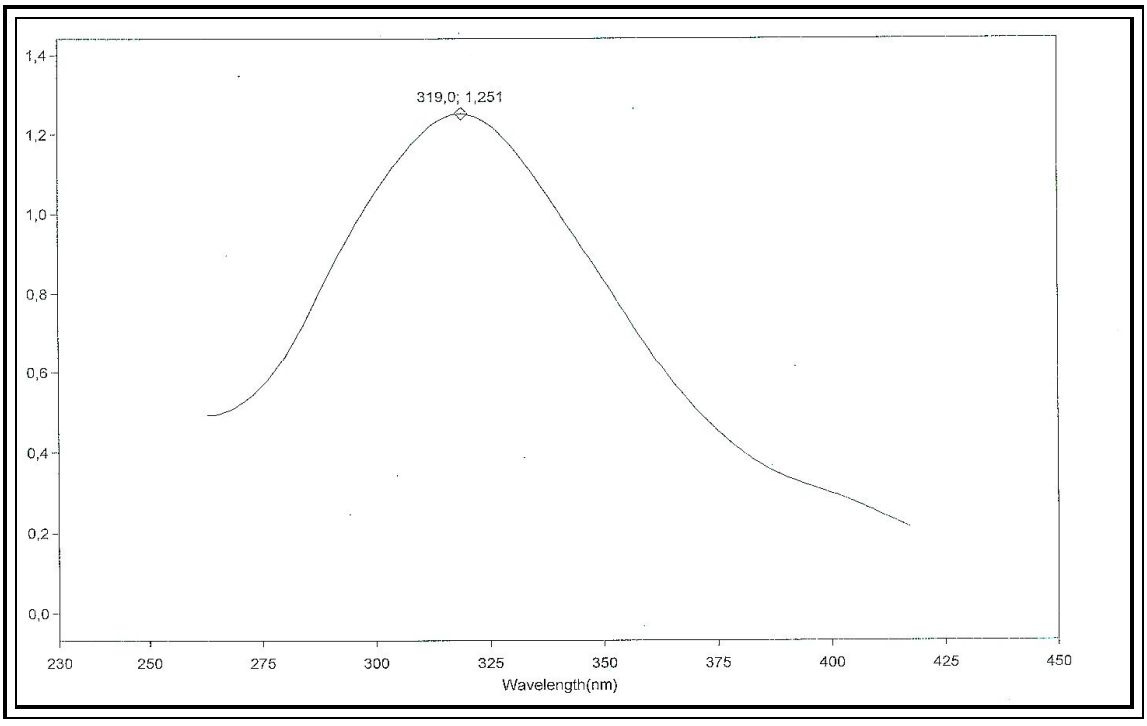
λ_{maks}^{MeOH} (log ε) 319 (4.43) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 87)

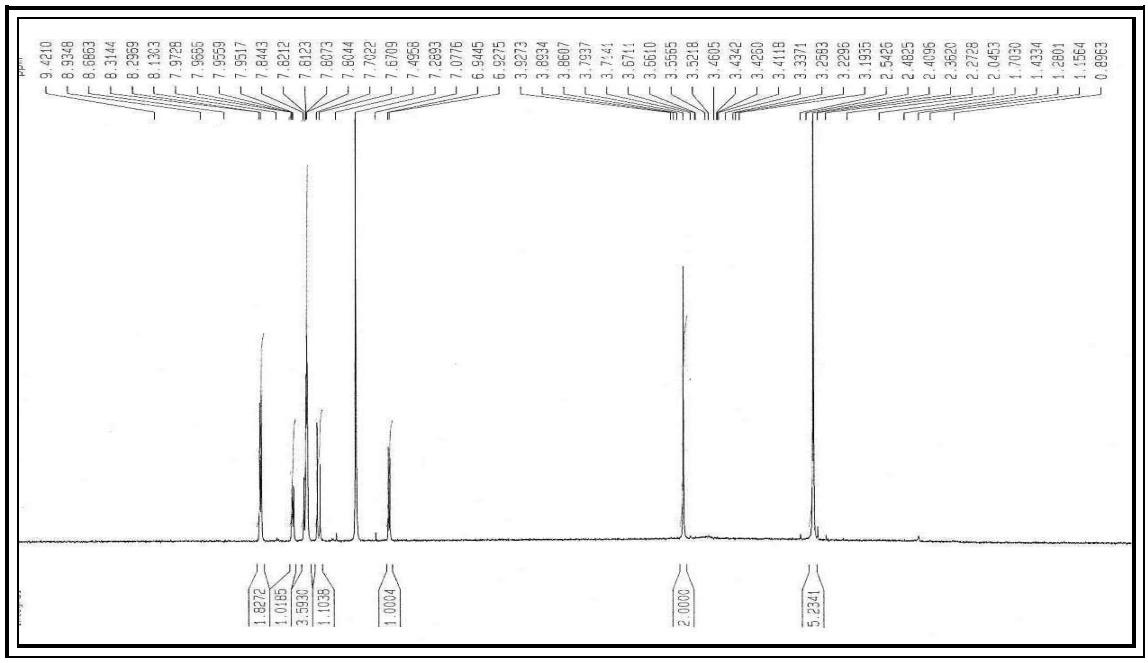
δ (ppm): 2.40 (s, 6H, C17-H, C18-H); 3.79 (s, 2H, C16-H); 6.94 - 6.92 (d, 1H, C14-H); 7.70 - 7.67 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.65 Hz); 7.84 - 7.80 (m, 4H, C2-H, C6-H, C11-H, C7-H, *J* = 16 Hz); 7.97 - 7.95 (dd, 1H, C15-H); 8.31 - 8.29 (d, 2H, C3-H, C5-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 88)

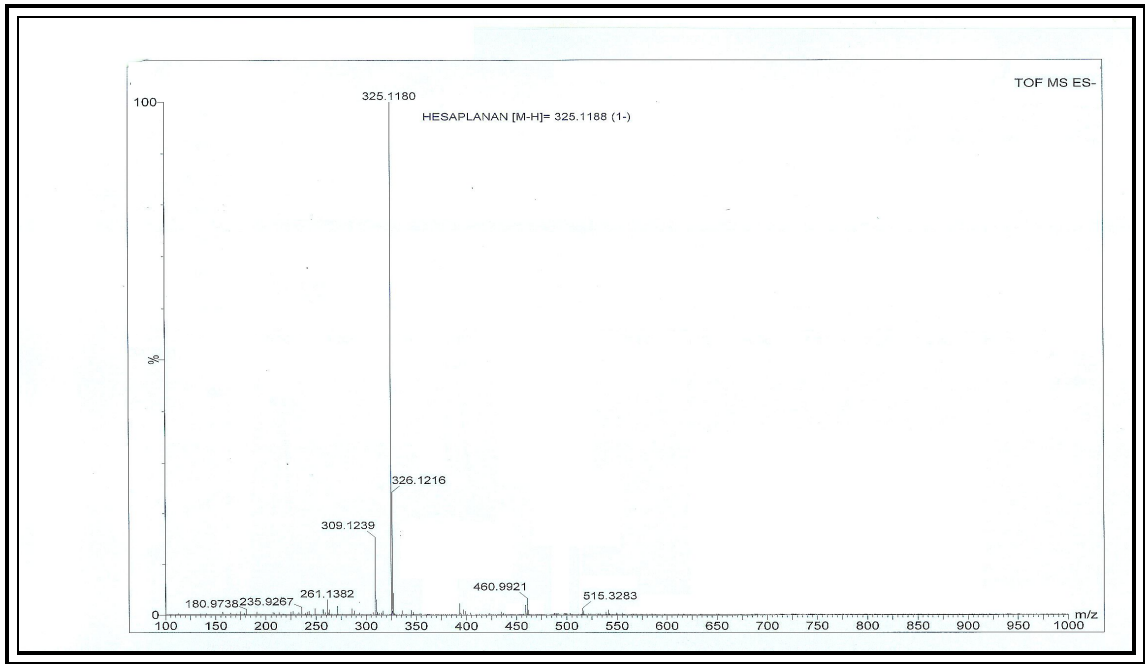
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (326.12), M^+-1 (325.12).



Spektrum No 86 E4 Bileşiğinin UV Spektrumu



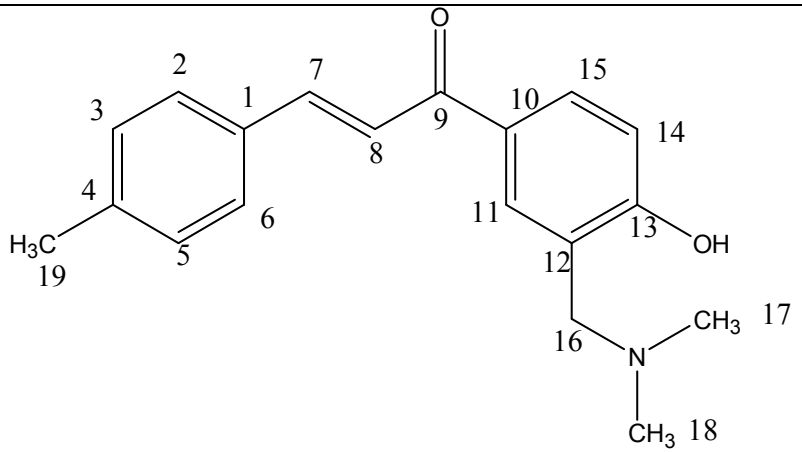
Spektrum No 87 E4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 88 E4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.4.5. E5: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.126 g, 4.2 mmol) ve dimetilaminin (0.189 g, 4.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on (1 g, 4.2 mmol, A5) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de ısıtmaya başlandı. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 8 saat sonra reaksiyon ortamında A5 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak E5 bileşiği elde edildi (0.53 g, % 43).



1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 89)

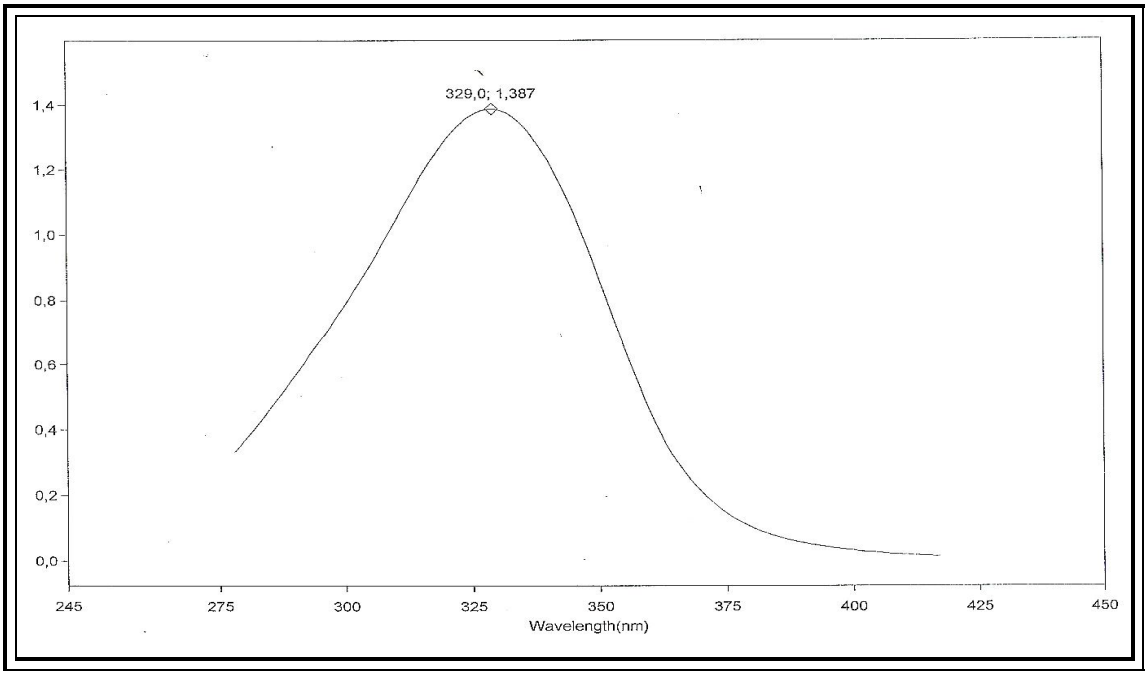
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 329 (4.44) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 90)

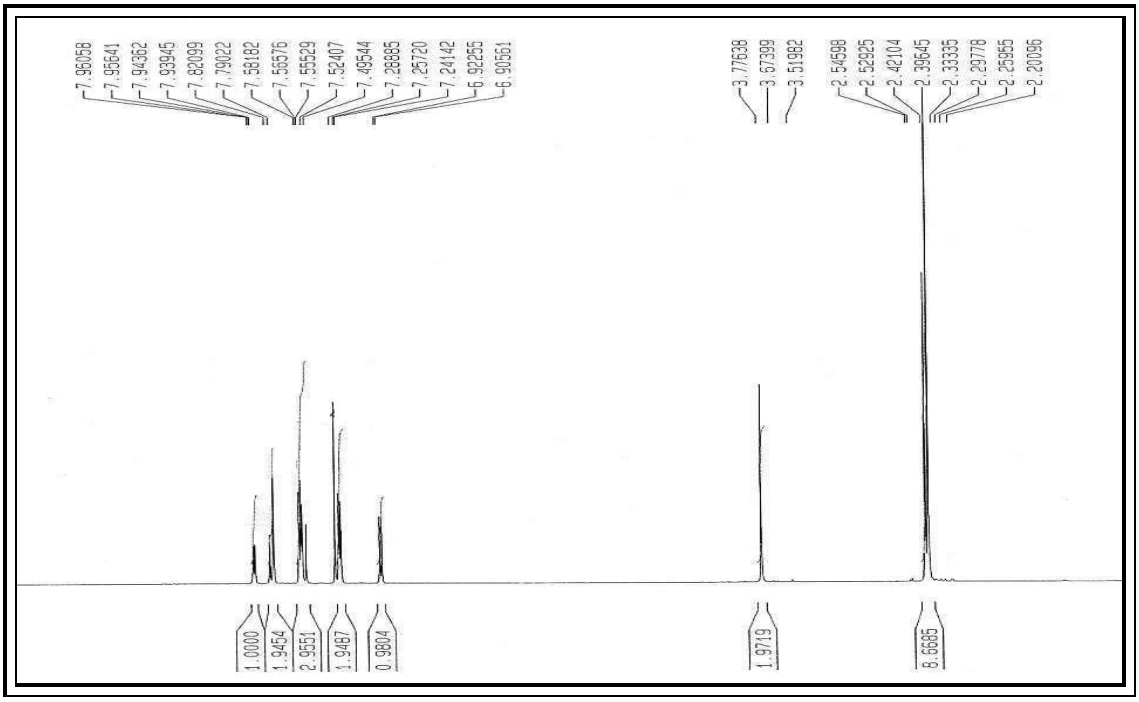
δ (ppm): 2.39 (s, 6H, C17-H, C18-H); 2.42 (s, 3H, C19-H); 3.67 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C14-H); 7.25 - 7.24 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.55 - 7.52 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.61 Hz); 7.58 - 7.56 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.82 - 7.79 (d, 2H, C11-H, C7-H, *J* = 15.38 Hz); 7.96 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 91)

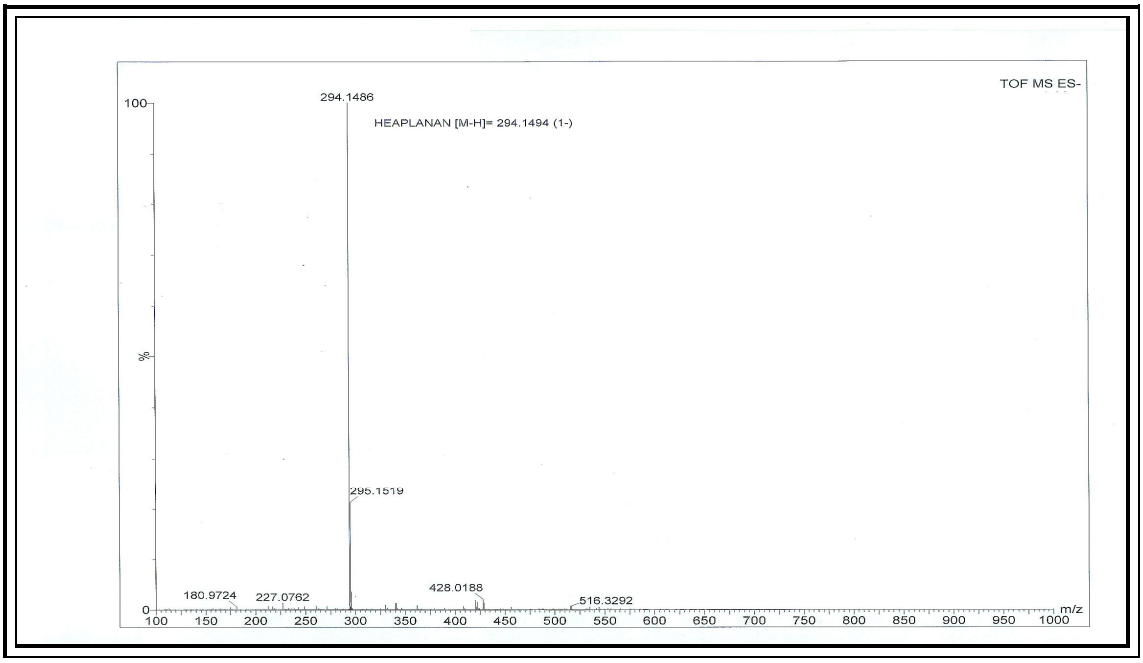
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (295.15), M^+-1 (294.15).



Spektrum No 89 E5 Bileşiğinin UV Spektrumu



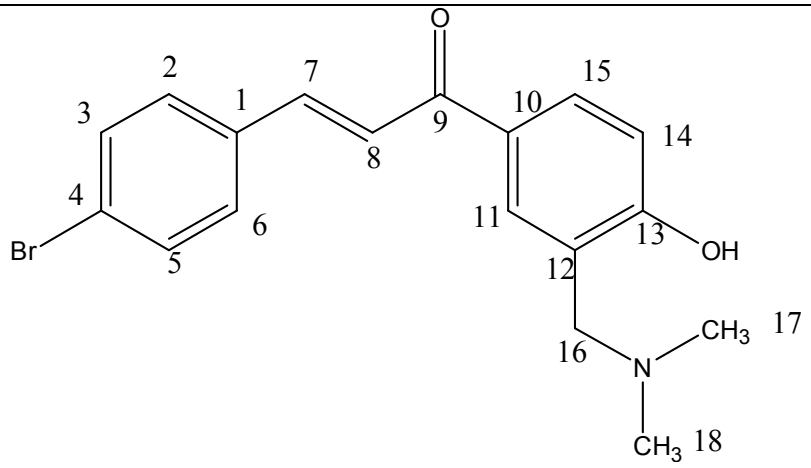
Spektrum No 90 E5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 91 E5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.4.6. E6: 3-(4-Bromofenil)-1-(3-dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.03 g, 0.98 mmol) ve dimetilaminin (0.045 g, 0.98 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 0.98 mmol, A6) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de ısıtmaya başlandı. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 15 saat sonra reaksiyon ortamında A6 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak E6 bileşiği elde edildi (0.15 g, % 43).



3-(4-Bromofenil)-1-(3-dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 92)

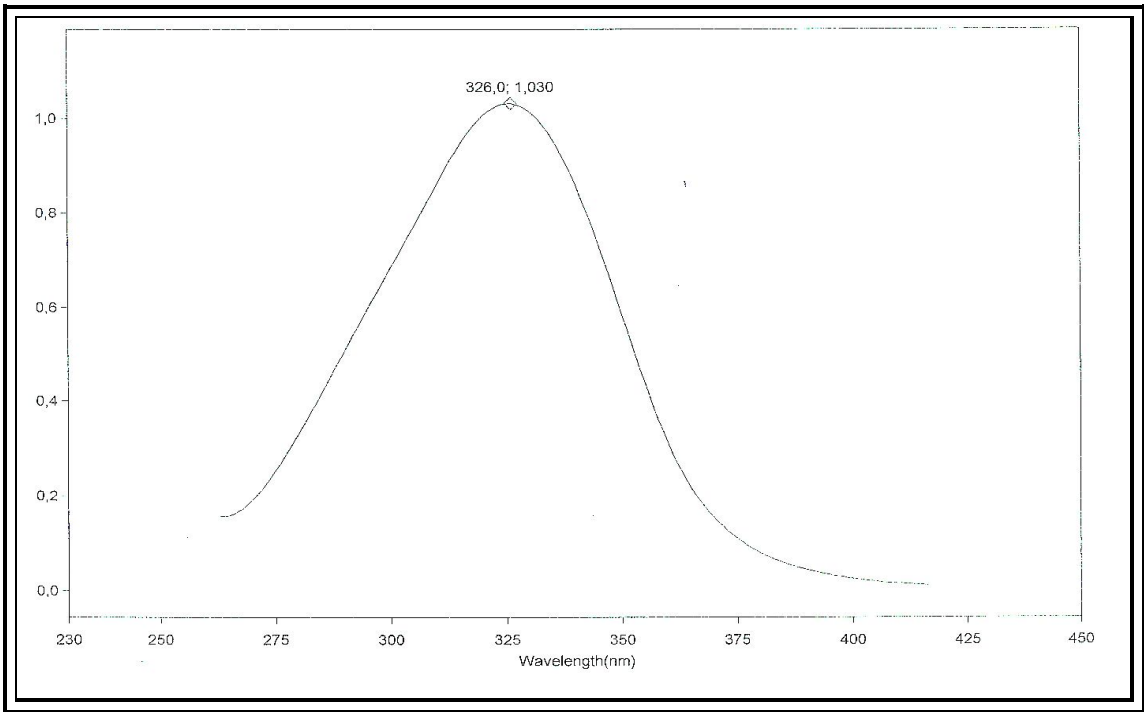
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 326 (4.49) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 93)

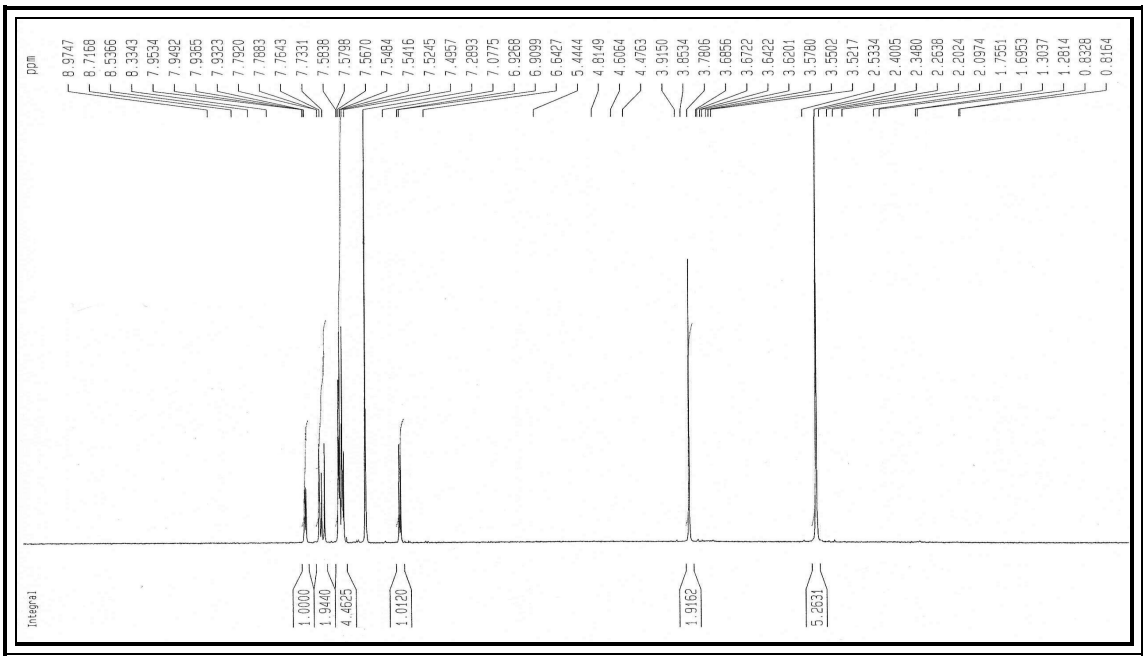
δ (ppm): 2.40 (s, 6H, C17-H, C18-H); 3.85 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.91 (d, 1H, C14-H); 7.54 - 7.52 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.57 - 7.54 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.7 Hz); 7.58 - 7.56 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.76 - 7.73 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.6 Hz); 7.79 - 7.78 (d, 1H, C11-H); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 94)

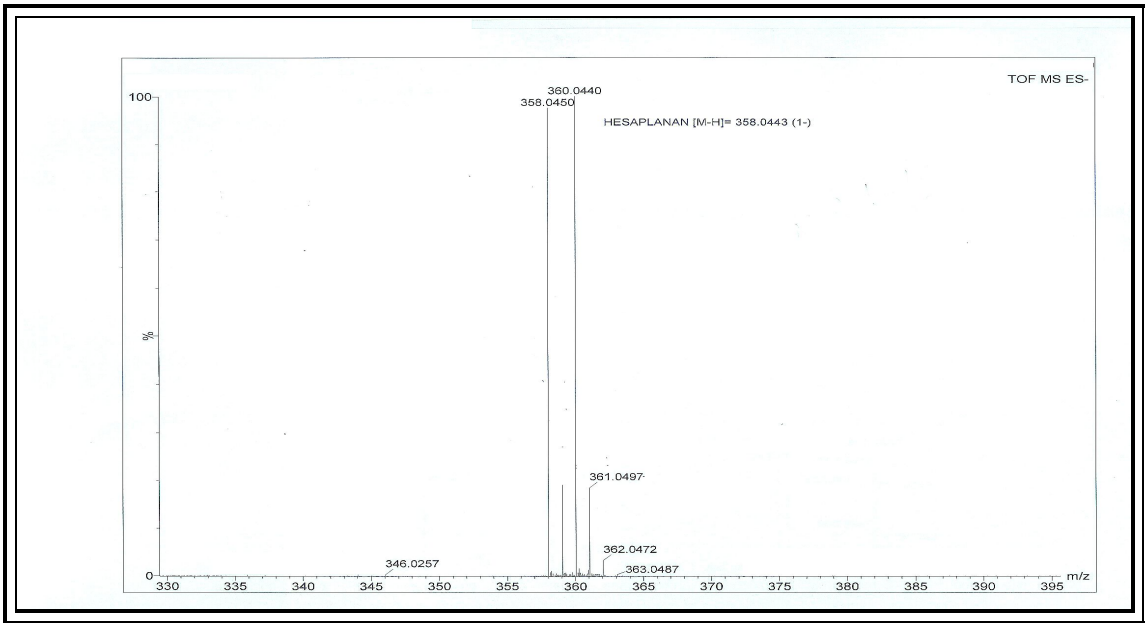
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (359.05), M^+-1 (358.05), M^++1 (360.04), M^++2 (361.04).



Spektrum No 92 E6 Bileşiğinin UV Spektrumu



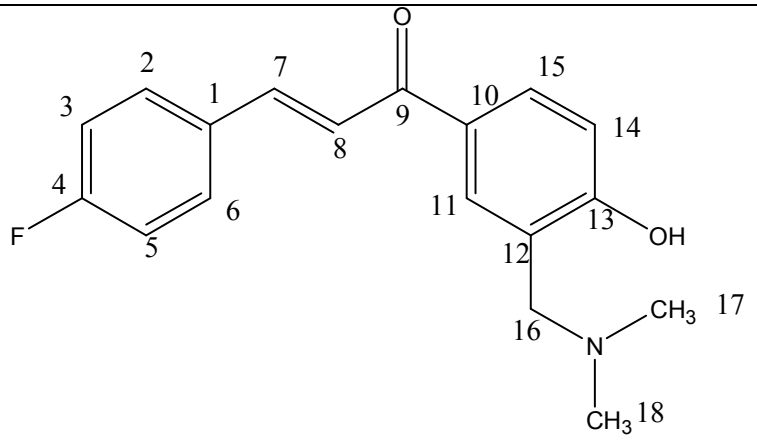
Spektrum No 93 E6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 94 E6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.4.7. E7: 1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.25 g, 8.3 mmol) ve dimetilaminin (0.37 g, 8.3 mmol) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on (2 g, 8.3 mmol, A7) asetonitrildeki (50 ml) çözeltisi eklenerek geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de ısıtmaya başlandı. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A7 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak E7 bileşiği elde edildi (1.45 g, % 59).



1-(3-Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 95)

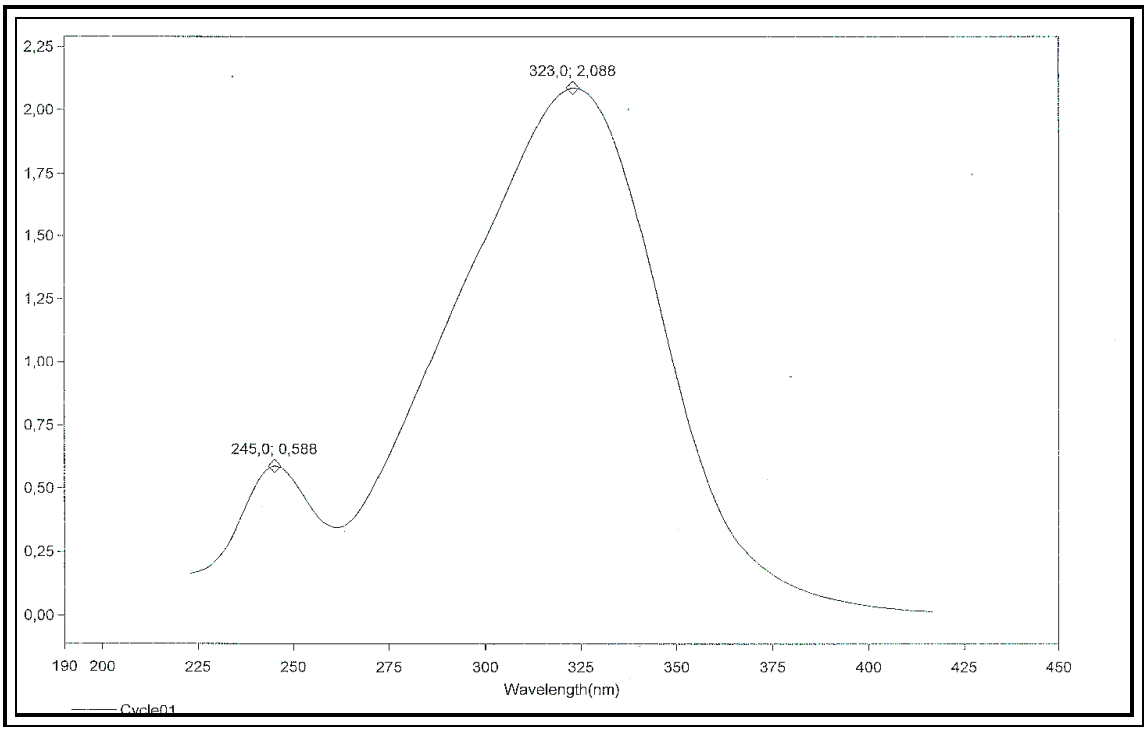
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.89), 323 (4.44) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 96)

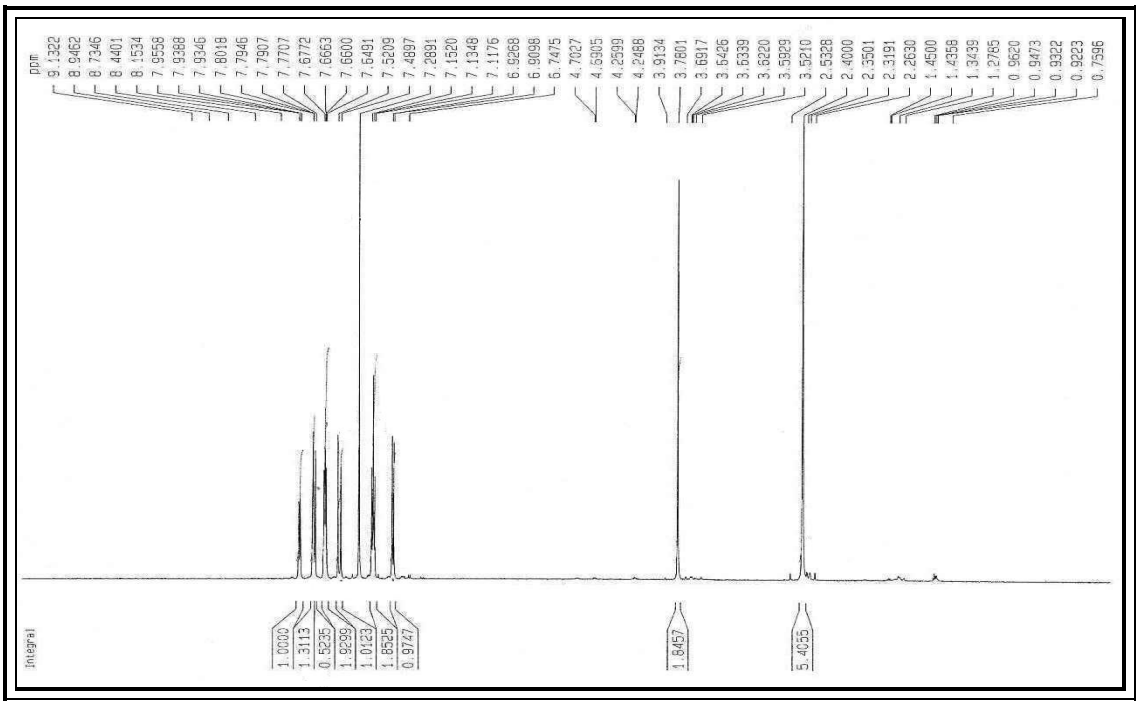
δ (ppm): 2.40 (s, 6H, C17-H, C18-H); 3.78 (s, 2H, C16-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C14-H); 7.15 - 7.11 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.52 - 7.48 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.6 Hz); 7.67 - 7.64 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.79 - 7.78 (d, 1H, C11-H); 7.80 - 7.77 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.6 Hz); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 97)

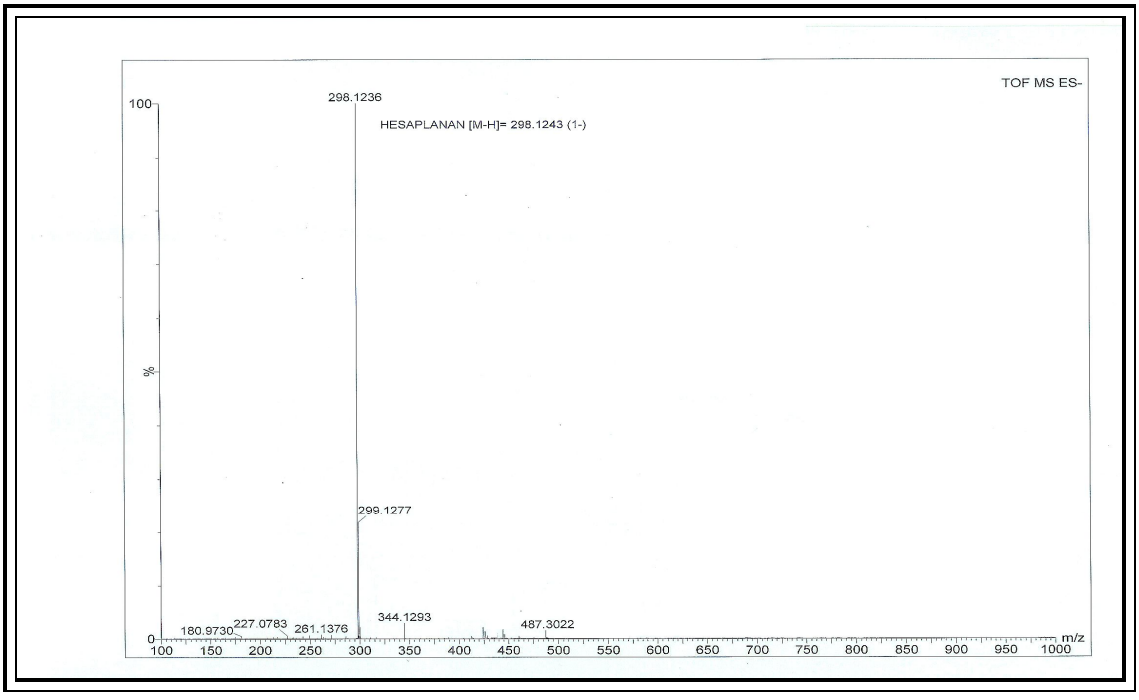
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (299.12), M^+-1 (298.12).



Spektrum No 95 E7 Bileşiğinin UV Spektrumu



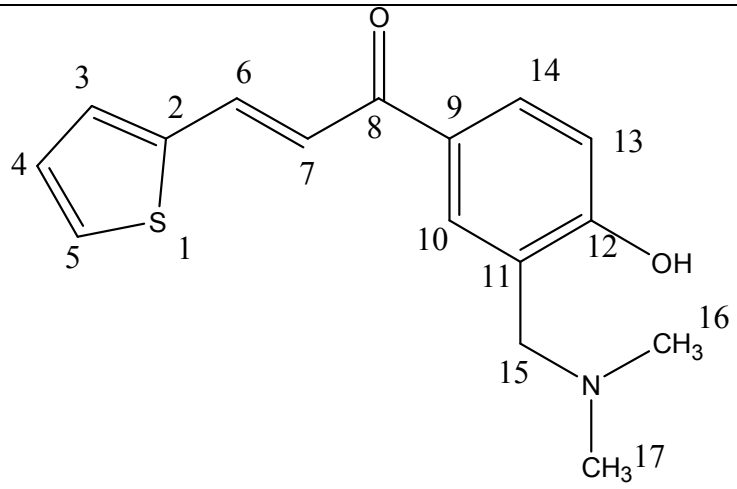
Spektrum No 96 E7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 97 E7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.4.8. E8: 1-(3- Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.039 g, 1.3 mmol) ve dimetilaminin (0.056 g, 1.3 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.3 mmol, A8) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de ısıtmaya başlandı. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A8 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak E8 bileşiği elde edildi (0.17 g, % 46).



1-(3- Dimetilaminometil-4-hidroksifenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 98)

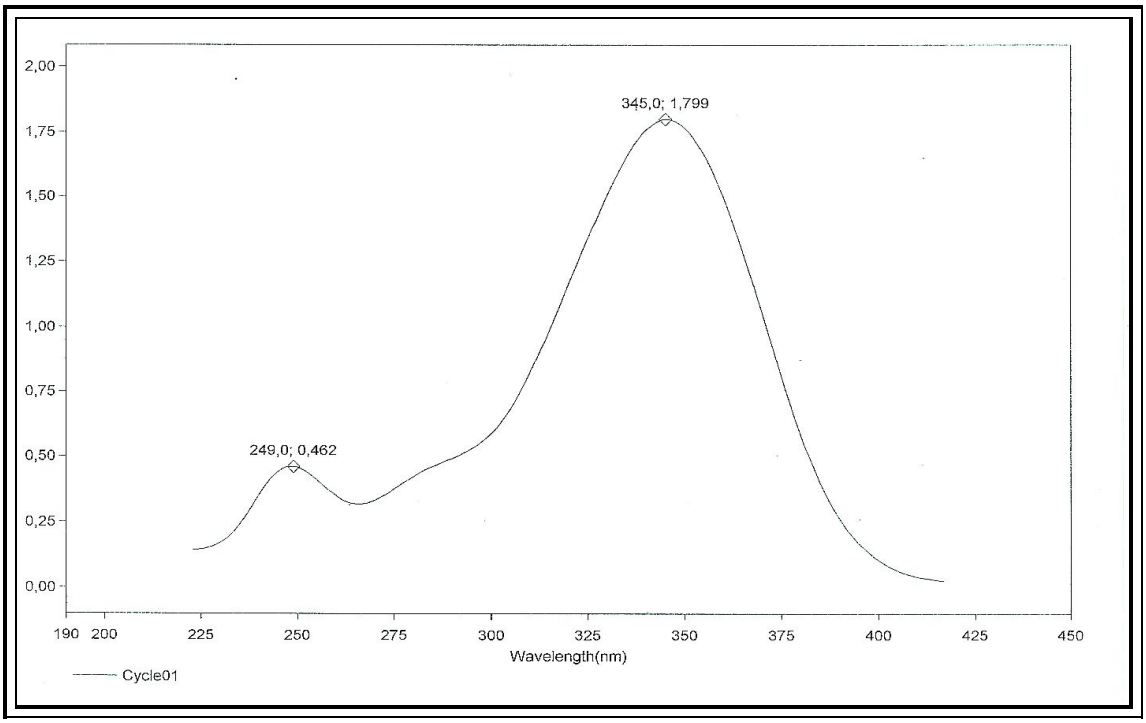
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 249 (3.97), 345 (4.56) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 99)

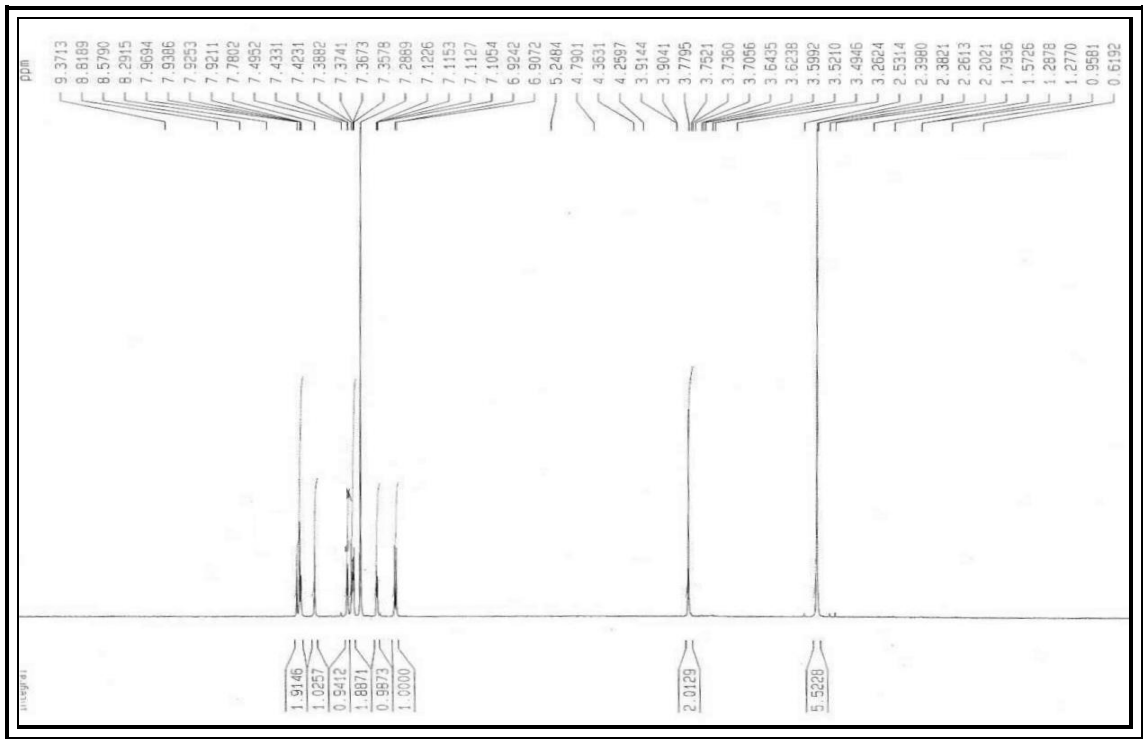
δ (ppm): 2.39 (s, 6H, C16-H, C17-H); 3.77 (s, 2H, C15-H); 6.92 - 6.90 (d, 1H, C13-H); 7.12 - 7.10 (dd, 1H, C4-H); 7.38 - 7.35 (m, 2H, C3-H, C7-H, J = 15.2 Hz); 7.43 - 7.42 (d, 1H, C5-H); 7.78 (s, 1H, C10-H); 7.93 - 7.92 (d, 1H, C14-H); 7.96 - 7.93 (d, 1H, C6-H, J = 15.4 Hz).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 100)

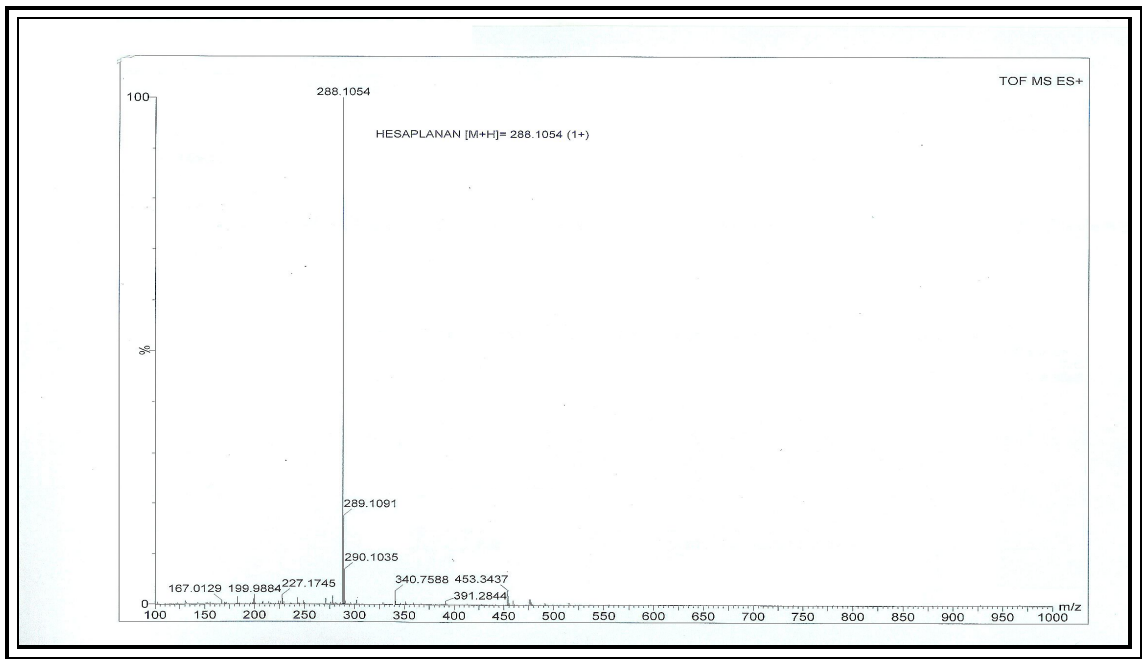
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (288.10), M^++2 (289.10).



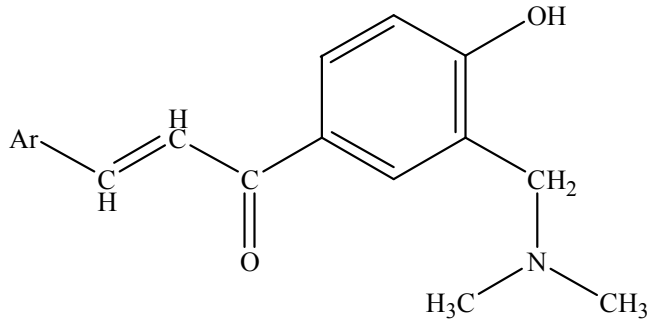
Spektrum No 98 E8 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 99 E8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 100 E8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 37. Sentezlenen Dimetilaminli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 8. Dimetilaminli Mannich Bazlarının (E1-E8) Deneysel Verileri

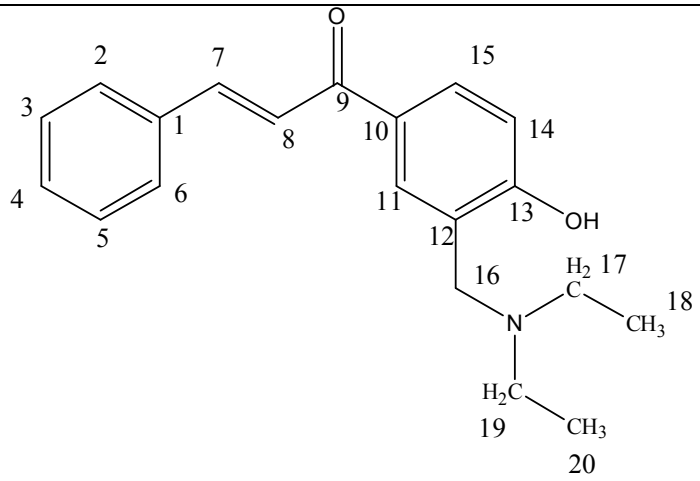
Bileşik No	Aril	Kapalı Formül	M.A	Mol Oranı (şalkon:paraformaldehit: amin)	Verim %	Rxn Süresi	Çözücü	Erime derecesi (^{0}C)	Sütun Kromatografisi	
									Mobil Faz	Adsorban
E1	**C_6H_5**	**$C_{18}H_{19}NO_2$**	**281.14**	**1:1:1**	**32**	**7**	**CH_3CN**	**118-121**	**$CHCl_3$/MeOH (9:1)**	**SiO_2**
E2	**4-Cl C_6H_4**	**$C_{18}H_{18}ClNO_2$**	**315.10**	**1:1:1**	**66**	**7**	**CH_3CN**	**125-128**	**$CHCl_3$/MeOH (1:1)**	**SiO_2**
E3	**4-CH_3O C_6H_4**	**$C_{19}H_{21}NO_3$**	**311.15**	**1:1:1**	**47**	**7**	**CH_3CN**	**94-96**	**$CHCl_3$/MeOH (7:3)**	**SiO_2**
E4	**$4NO_2C_6H_5$**	**$C_{18}H_{18}N_2O_4$**	**326.13**	**1:1:1**	**17**	**11**	**CH_3CN**	**184-187**	**$CHCl_3$/MeOH (8:2)**	**SiO_2**
E5	**4-CH_3 C_6H_4**	**$C_{19}H_{21}NO_2$**	**295.16**	**1:1:1**	**43**	**8**	**CH_3CN**	**117-120**	**$CHCl_3$/MeOH (1:1)**	**SiO_2**
E6	**4-Br C_6H_5**	**$C_{18}H_{18}BrNO_2$**	**359.05**	**1:1:1**	**43**	**15**	**CH_3CN**	**133-136**	**$CHCl_3$/MeOH (7:3)**	**SiO_2**
E7	**4-F C_6H_5**	**$C_{18}H_{18}FNO_2$**	**299.13**	**1:1:1**	**59**	**7**	**CH_3CN**	**121-123**	**$CHCl_3$/MeOH (7:3)**	**SiO_2**
E8	**2-C_4H_3S**	**$C_{16}H_{17}NO_2S$**	**289.09**	**1:1:1**	**46**	**8**	**CH_3CN**	**125-127**	**$CHCl_3$/MeOH (7:3)**	**SiO_2**

4.2.3.5. Şalkonların Dietilaminli Mannich Bazlarının Sentezi (F1-F8)

Tez kapsamında sentez edilen dietilaminli Mannich bazlarına (F1-F8) ilişkin deneysel veriler Tablo 9'de özetlenmiştir.

4.2.3.5.1. F1: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.039 g, 1.3 mmol) ve dietilaminin (0.095 g, 1.3 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on (0.3 g, 1.3 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 5.5 saat sonra reaksiyon ortamında A1 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak F1 bileşiği elde edildi (0.2 g, % 49).



1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 101)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 244 (3.90), 323 (4.40) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 102)

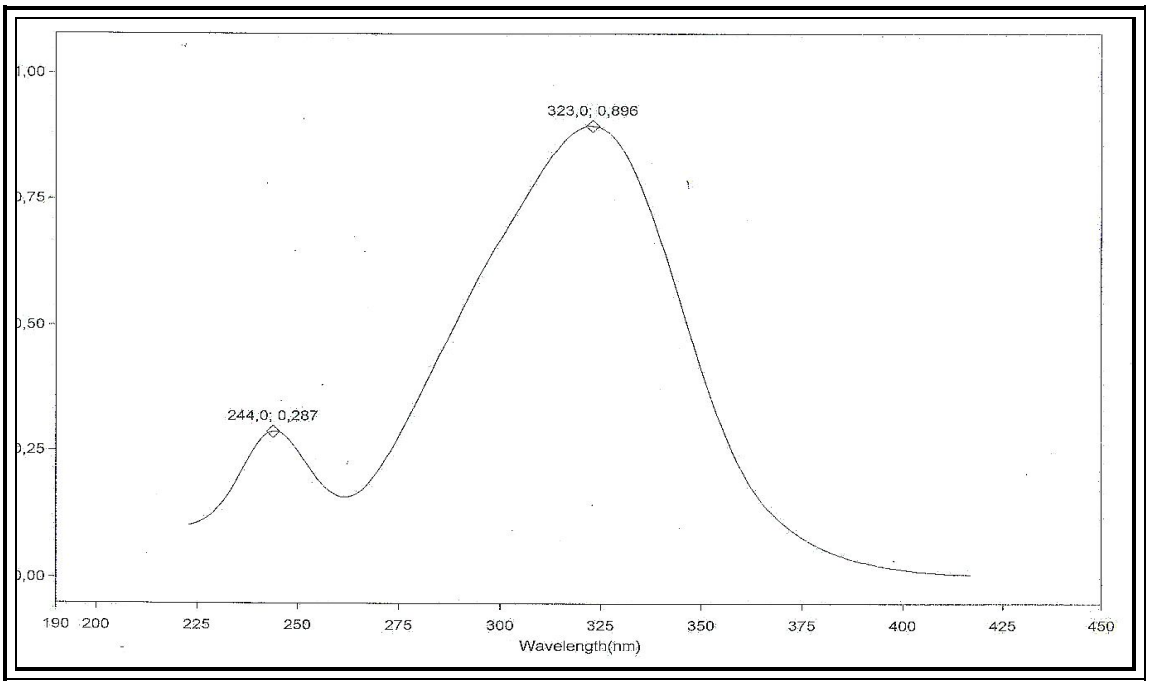
δ (ppm): 1.83- 1.55 (t, 6H, C18-H, C20-H); 2.72 - 2.67 (q, 4H, C17-H, C19-H); 3.90 (s, 2H, C16-H); 6.90 - 6.88 (d, 1H, C14-H); 7.44 - 7.41 (m, 3H, C3-H, C4-H, C5-H); 7.59 - 7.56 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.6 Hz); 7.68 - 7.66 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.83 - 7.80 (d, 2H, C11-H, C7-H, *J* = 15.56 Hz); 7.95 - 7.93 (dd, 1H, C15-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 103)

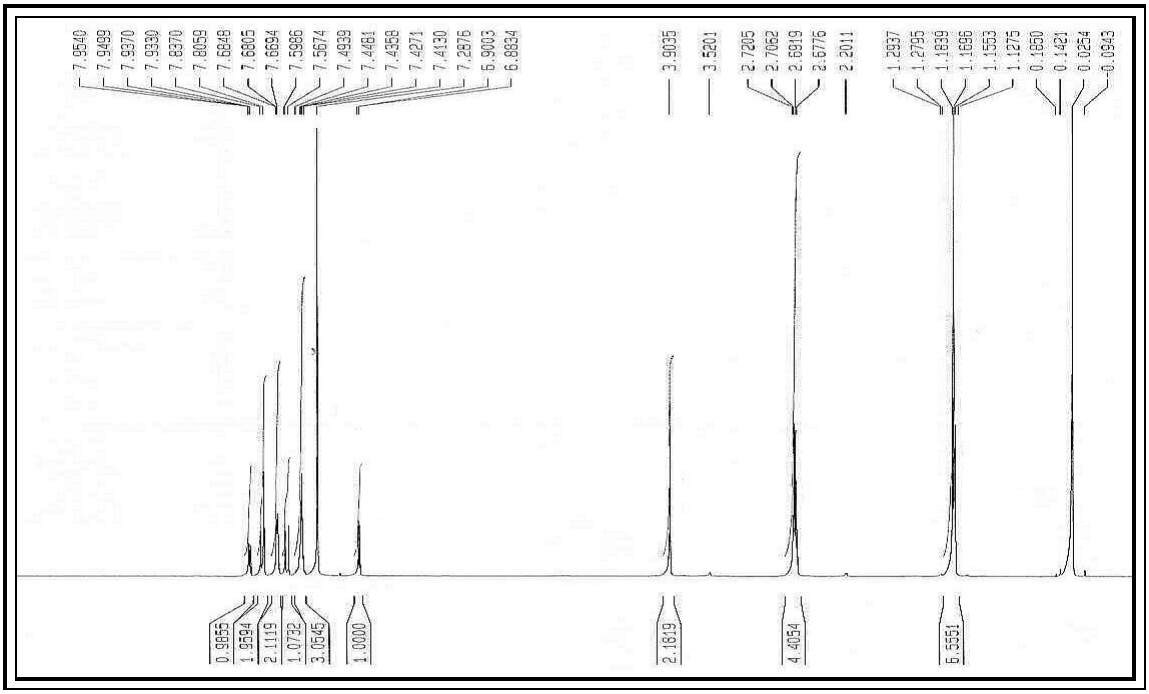
δ (ppm): 188.73 (C9), 163.98 (C13), 143.71 (C7), 135.45 (C1), 130.41 (C11), 130.33 (C15), 129.67 (C10), 129.59 (C3, C5), 129.11 (C4), 128.54 (C2, C6), 122.33 (C12), 122.17 (C8), 116.25 (C14), 56.98 (C16), 46.53 (C17, C19), 11.30 (C18, C20).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 104)

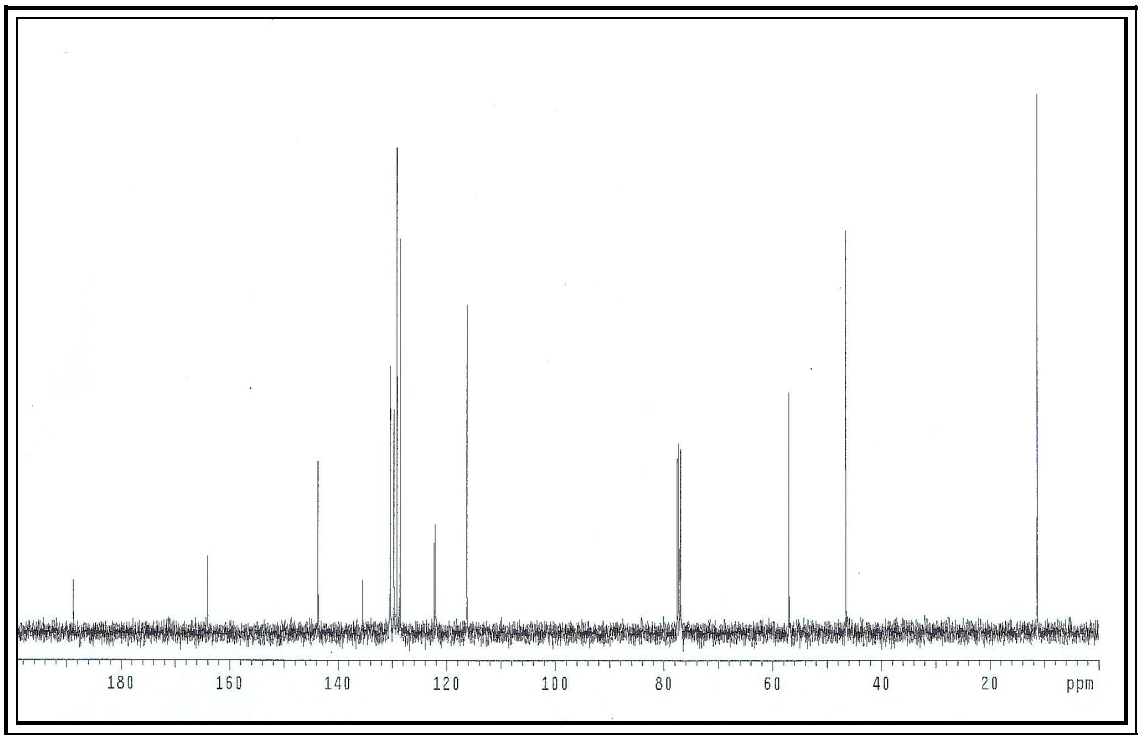
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (309.16), M^+-1 (308.16).



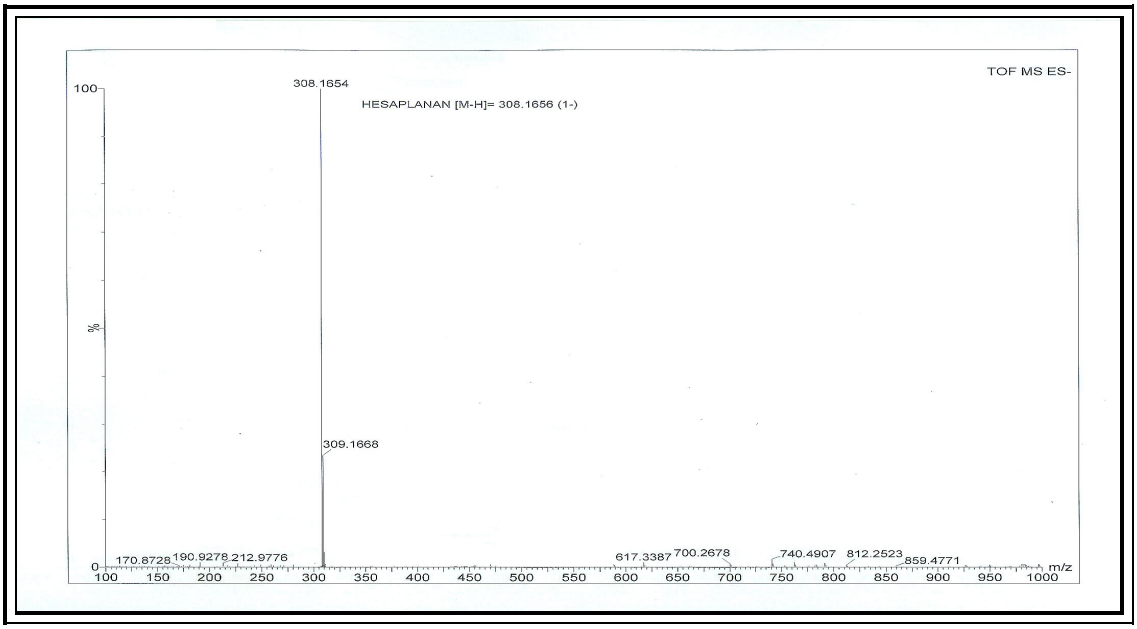
Spektrum No 101 F1 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 102 F1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



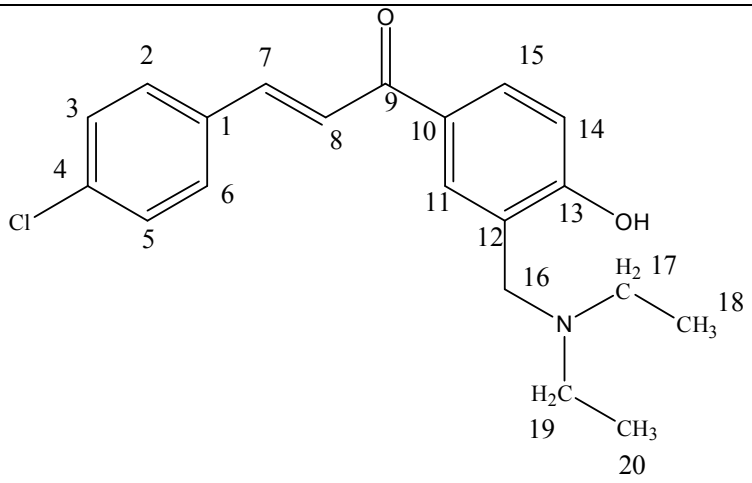
Spektrum No 103 F1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 104 F1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.5.2. F2: 3-(4-Kloro-fenil)-1-(3-dietilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.2 mmol) ve dietilaminin (0.087 g, 1.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-klorofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.2 mmol, A2) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 5 saat sonra reaksiyon ortamında A2 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak F2 bileşiği elde edildi (0.26 g, % 65).



3-(4-Kloro-fenil)-1-(3-dietilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 105)

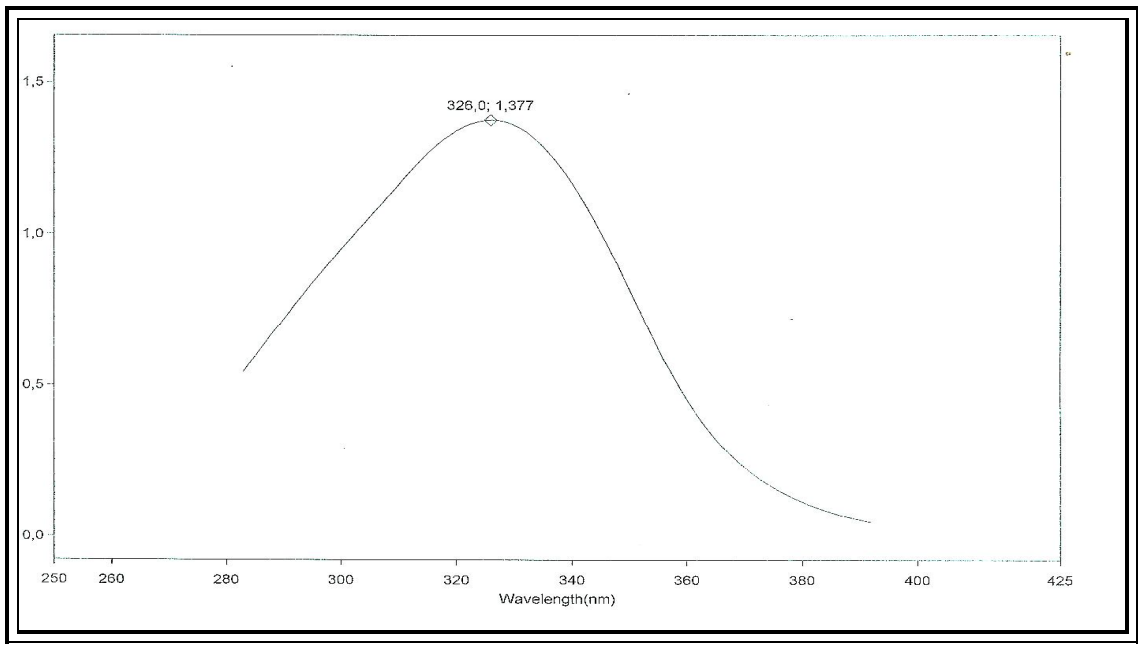
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 326(4.39) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 106)

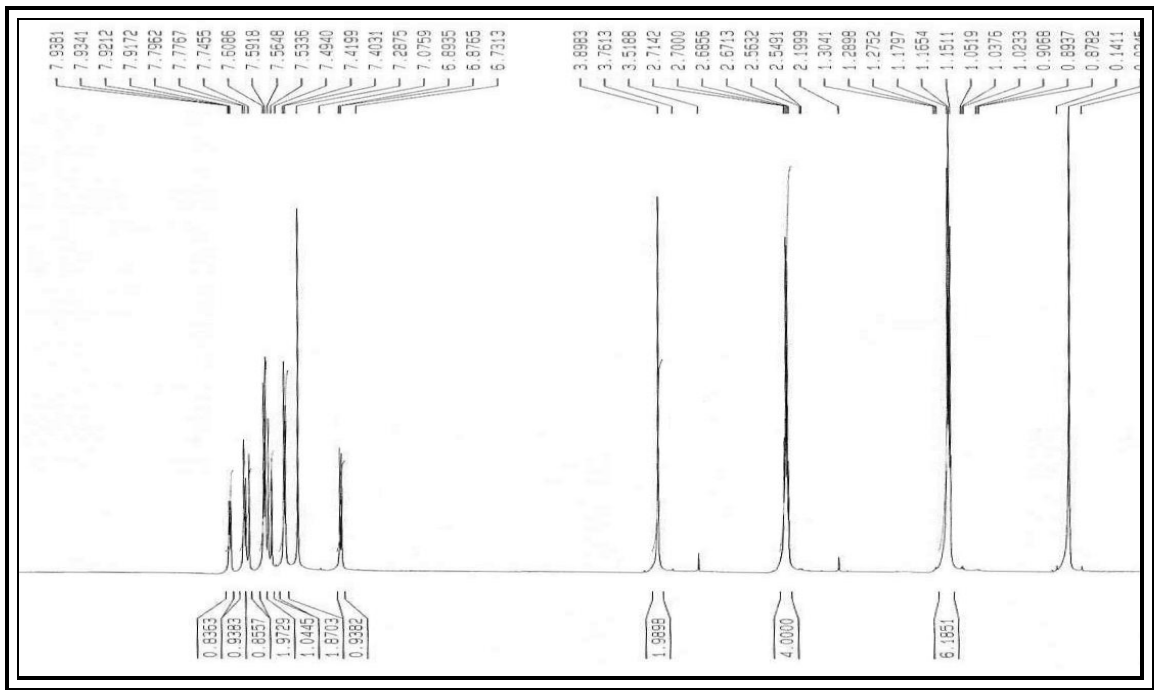
δ (ppm): 1.17 - 1.15 (t, 6H, C18-H, C20-H); 2.71 - 2.67 (q, 4H, C17-H, C19-H); 3.89 (s, 2H, C16-H); 6.89 - 6.87 (d, 1H, C14-H); 7.41 - 7.40 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.56 - 7.53 (d, 1H, C8-H, J = 15.61 Hz); 7.60 - 7.59 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.77 - 7.74 (d, 1H, C7-H, J = 15.61 Hz); 7.79 (s, 1H, C11-H); 7.93 - 7.91 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 107)

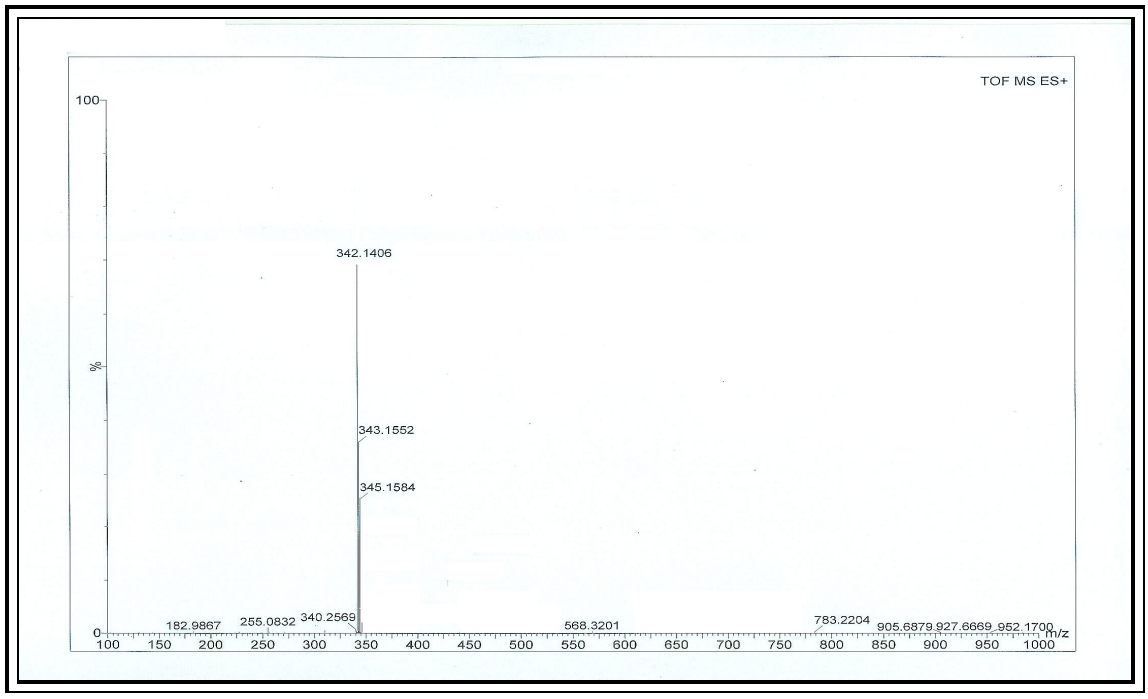
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (343.15), M^+-1 (342.14), M^++1 (344.15), M^++2 (345.15).



Spektrum No 105 F2 Bileşiğinin UV Spektrumu



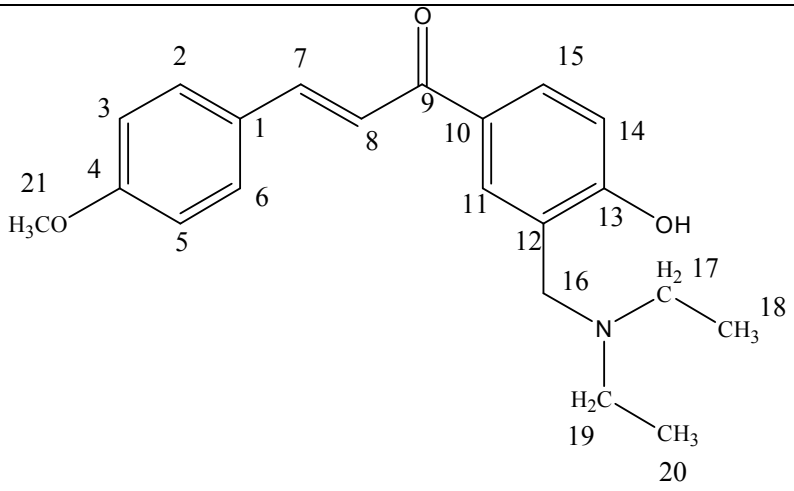
Spektrum No 106 F2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 107 F2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.5.3. F3: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.117 g, 0.0039 mol) ve dietilaminin (0.287 g, 0.0039 mol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on (1 g, 0.0039 mol) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A3 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak F3 bileşiği elde edildi (0.35 g, % 26).



1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 108)

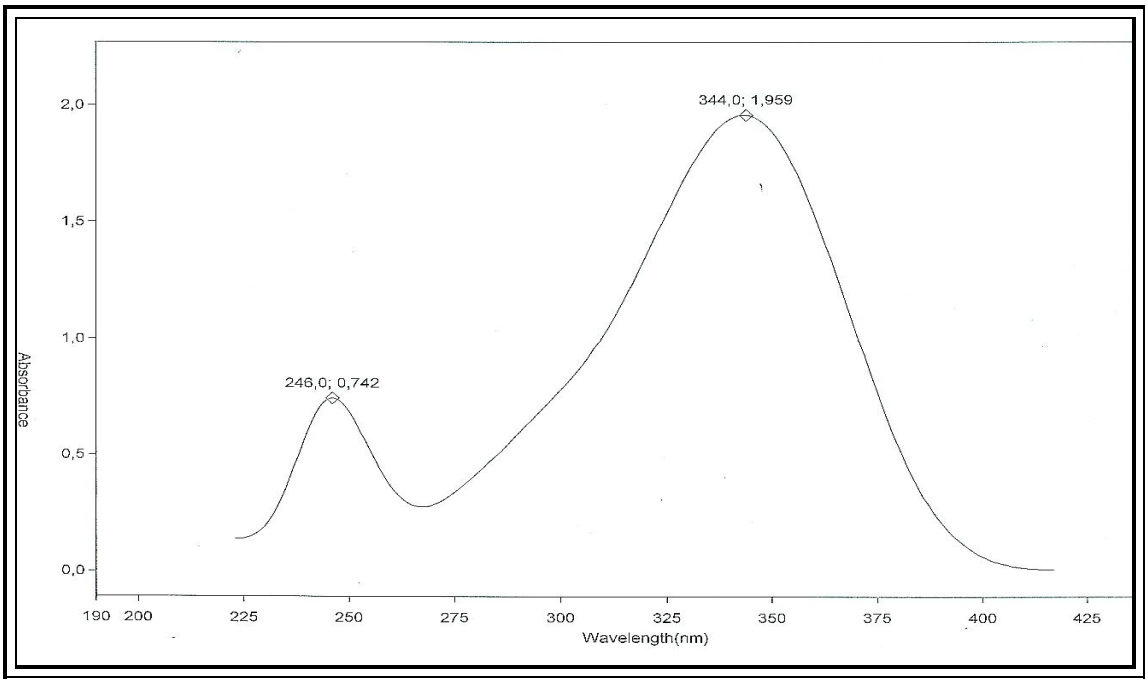
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 246 (4.22), 344 (4.64) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 109)

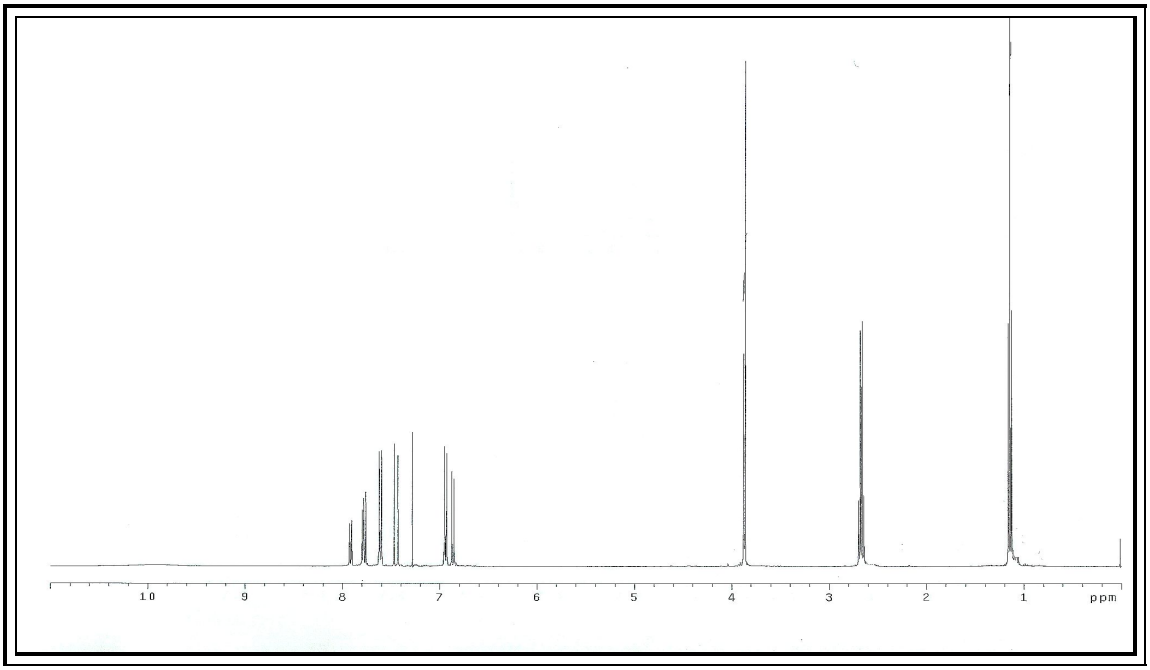
δ (ppm): 1.16 - 1.12 (t, 6H, C18-H, C20-H); 2.69 - 2.64 (q, 4H, C17-H, C19-H); 3.85 (s, 3H, C21-H); 3.87 (s, 2H, C16-H); 6.87 - 6.85 (d, 1H, C14-H); 6.95 - 6.92 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.46- 7.43 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.7 Hz); 7.62 - 7.59 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.78 - 7.77 (d, 1H, C11-H); 7.79 - 7.75 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.7 Hz); 7.93 - 7.90 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum 110)

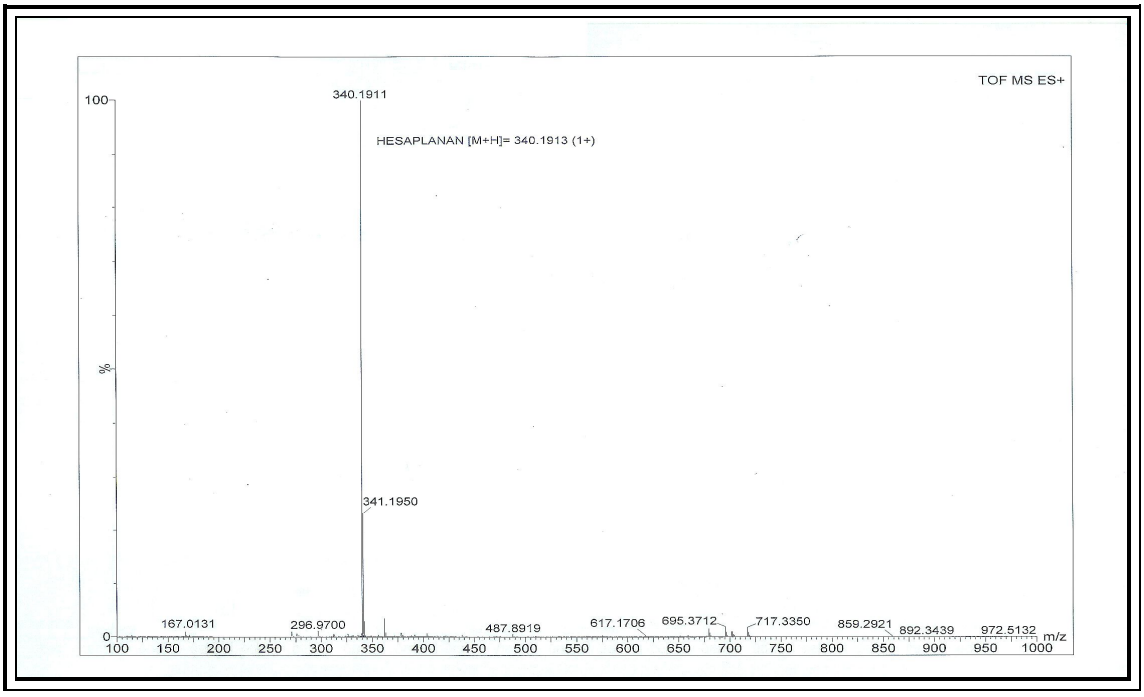
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (340.19).



Spektrum No 108 F3 Bileşiğinin UV Spektrumu



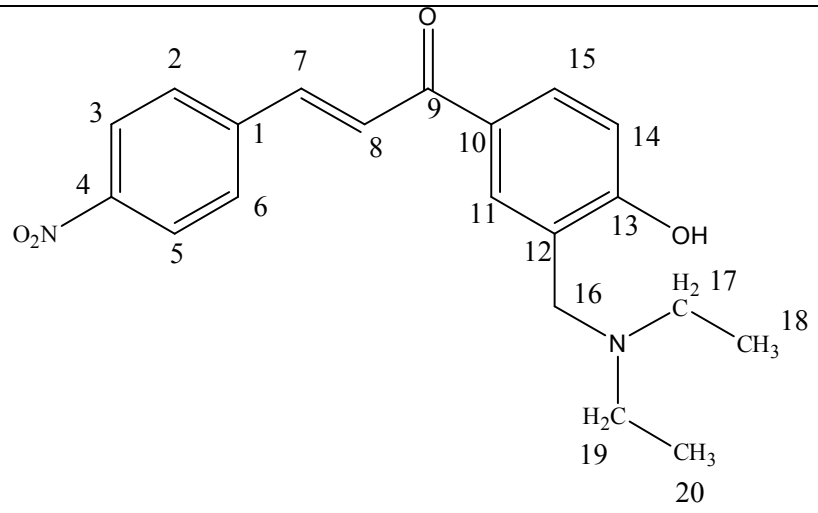
Spektrum No 109 F3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 110 F3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.5.4. F4: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.033 g, 1.1 mmol) ve dietilaminin (0.08 g, 1.1 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.1 mmol, A4) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 4 saat sonra reaksiyon ortamında A4 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı MeOH'den kristallendirildi (0.19 g, %51).



1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 111)

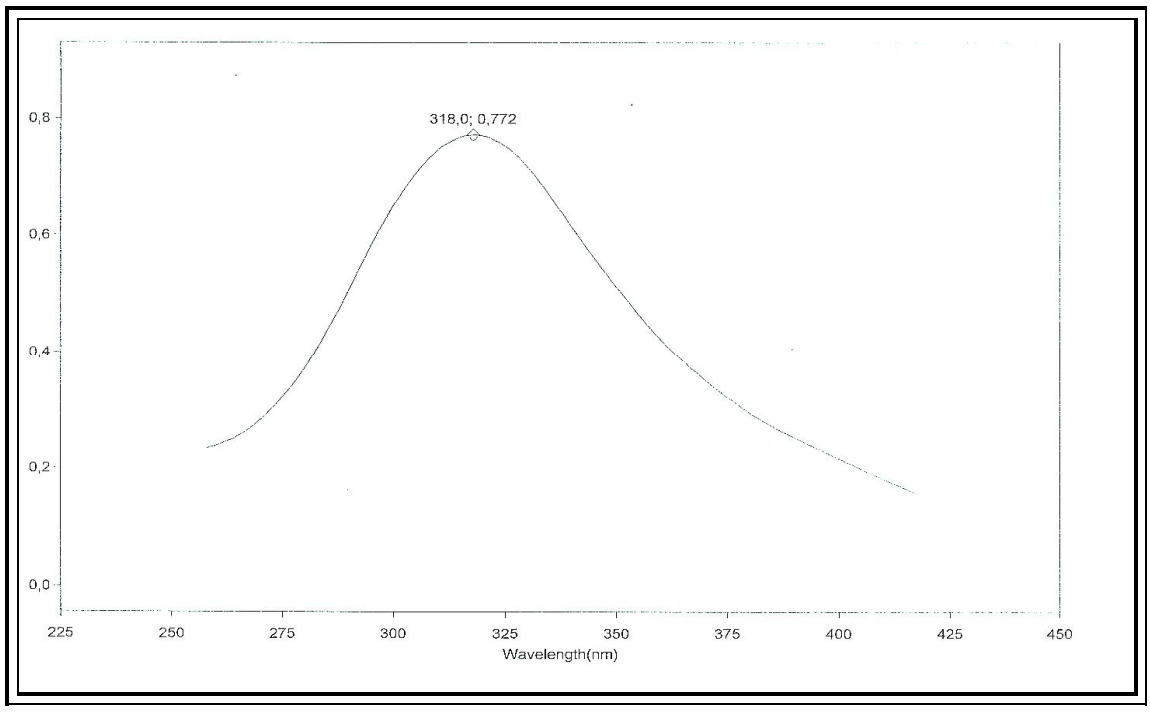
λ_{maks}^{MeOH} (log ε) 318 (4.39) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 112)

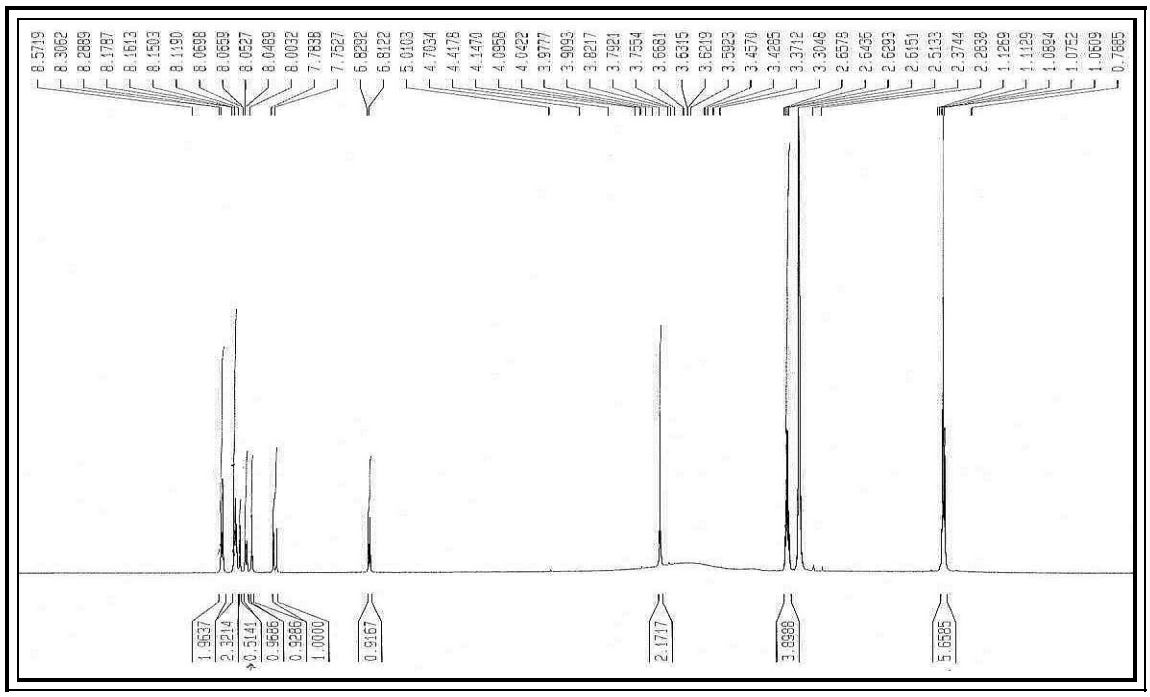
δ (ppm): 1.08 - 1.06 (t, 6H, C18-H, C20-H); 2.65 - 2.61 (q, 4H, C17-H, C19-H); 3.90 (s, 2H, C16-H); 6.82 - 6.81 (d, 1H, C14-H); 7.78 - 7.75 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.55 Hz); 8.00 (s, 1H, C11-H); 8.06 - 8.04 (dd, 1H, C15-H); 8.15 - 8.11 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.65 Hz); 8.17 - 8.16 (d, 2H, C2-H, C6-H); 8.30 - 8.28 (d, 2H, C3-H, C5-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 113)

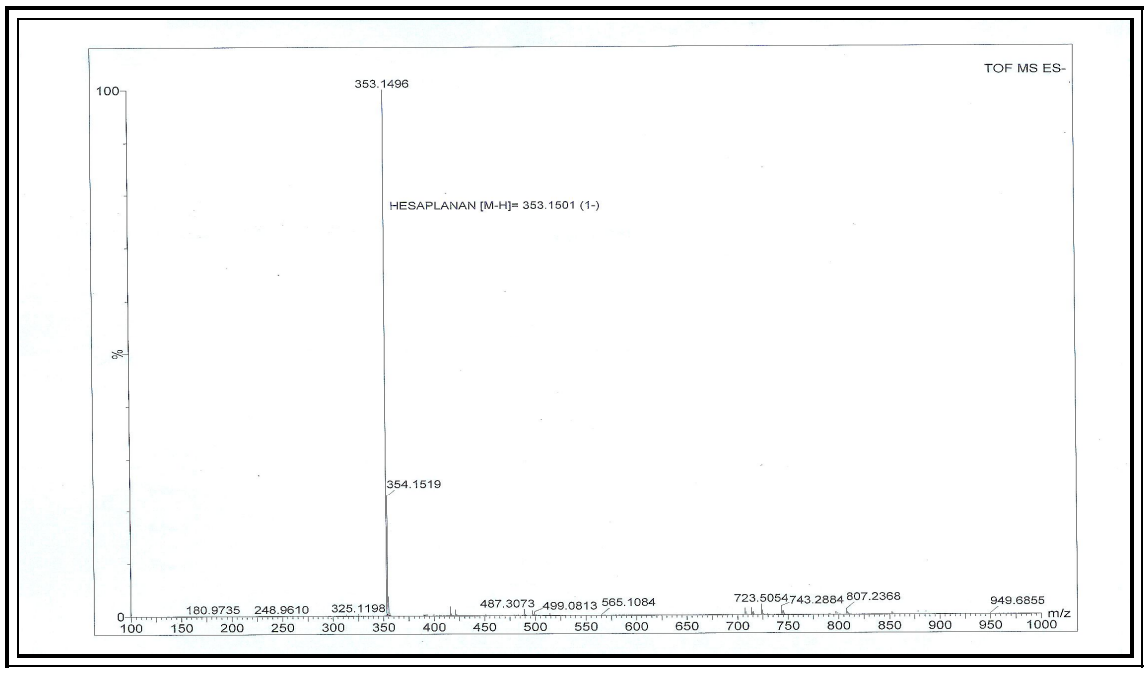
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (354.15), M^+-1 (353.15).



Spektrum No 111 F4 Bileşiğinin UV Spektrumu



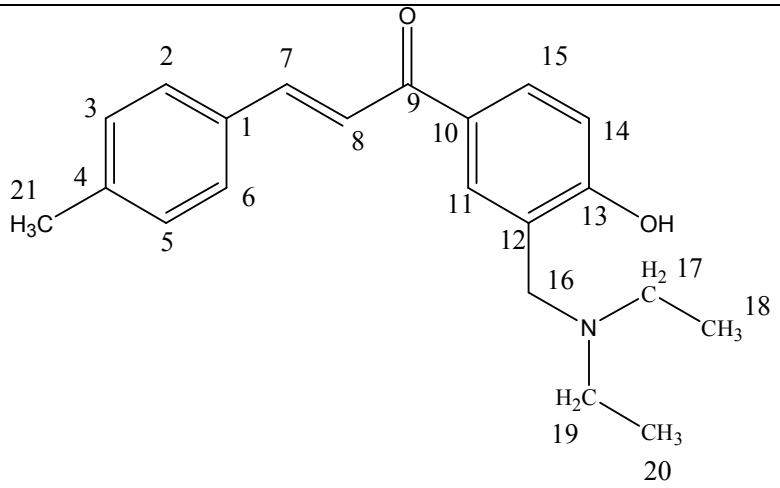
Spektrum No 112 F4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 113 F4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.5.5. F5: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.2 mmol) ve dietilaminin (0.087 g, 1.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.2 mmol, A5) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 5 saat sonra reaksiyon ortamında A5 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak F5 bileşiği elde edildi (0.2 g, % 50).



1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 114)

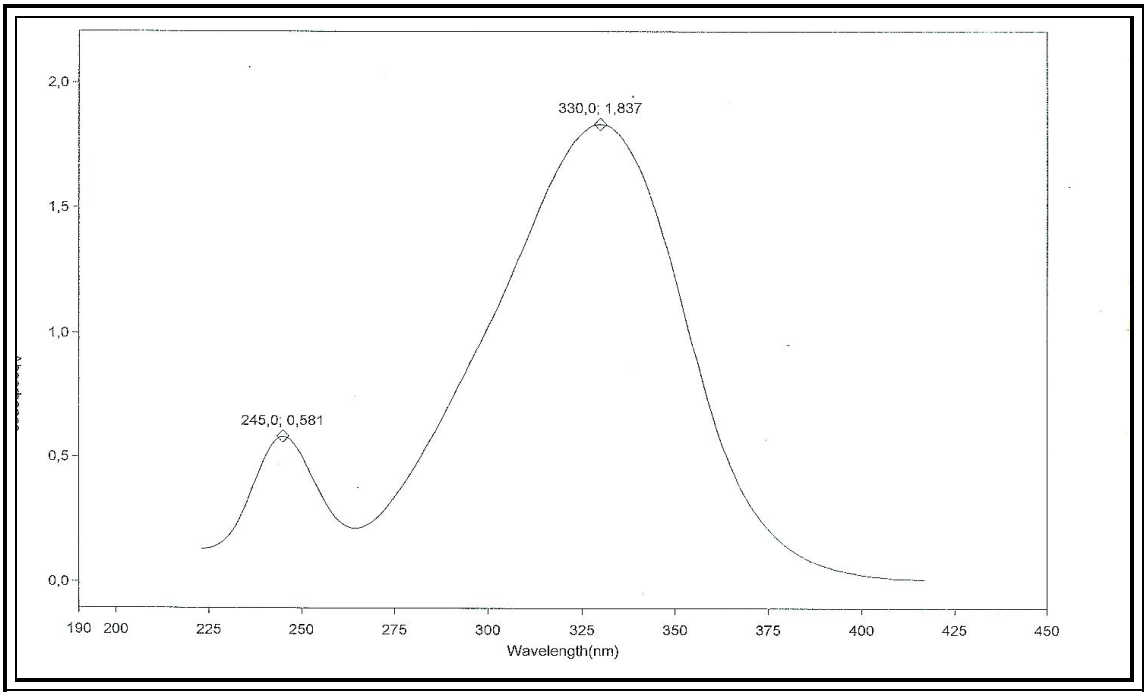
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.89), 330 (4.39) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 115)

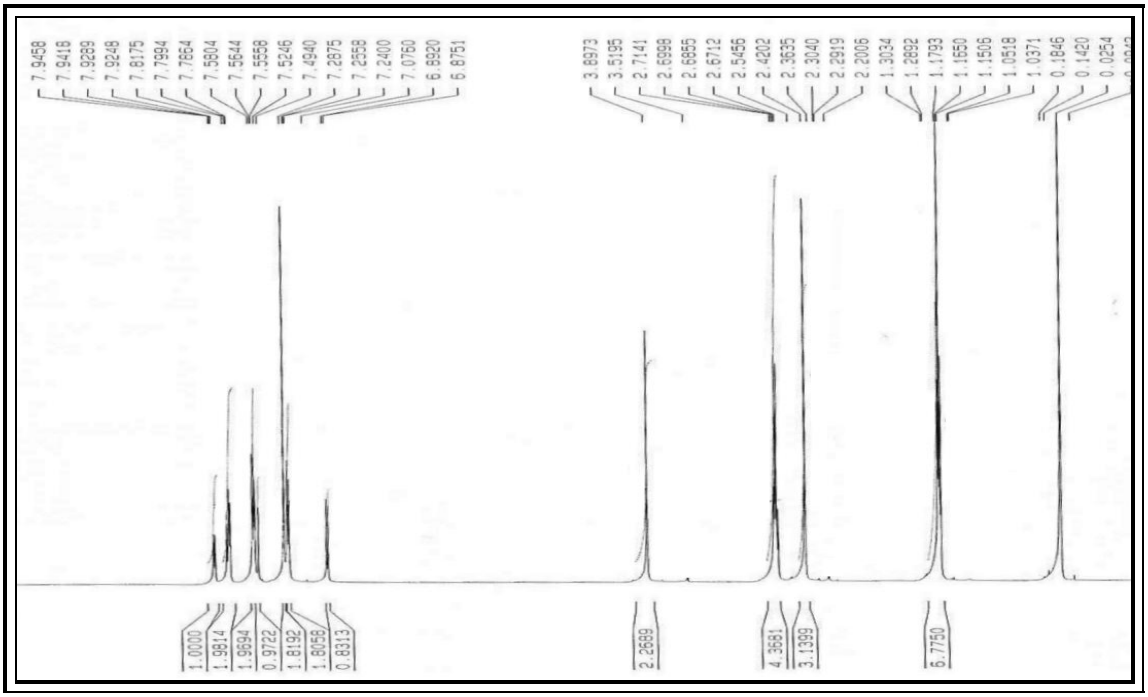
δ (ppm): 1.17 - 1.15 (t, 6H, C18-H, C20-H); 2.30 (s, 3H, C21-H); 2.71 - 2.67 (q, 4H, C17-H, C19-H); 3.89 (s, 2H, C16-H); 6.89 - 6.87 (d, 1H, C14-H); 7.25 - 7.24 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.52 - 7.49 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.3 Hz); 7.58 - 7.56 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.79 (s, 1H, C11-H); 7.81 - 7.78 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.55 Hz); 7.94 - 7.92 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 116)

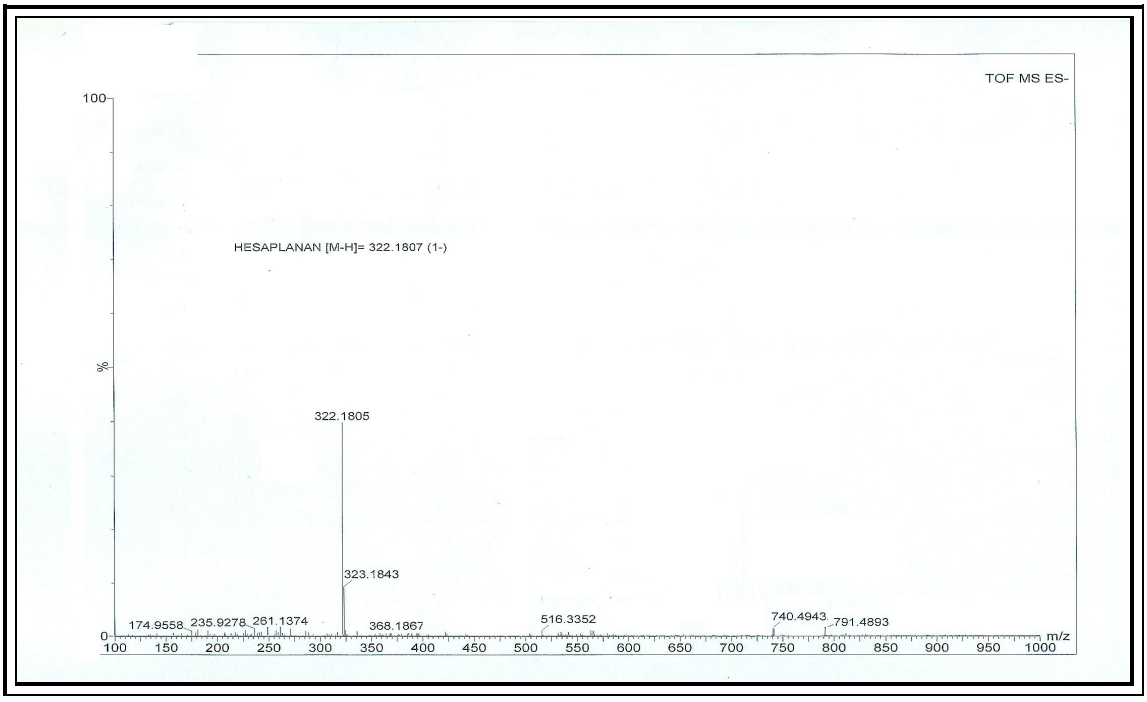
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (323.18), M^+-1 (322.18).



Spektrum No 114 F5 Bileşiğinin UV Spektrumu



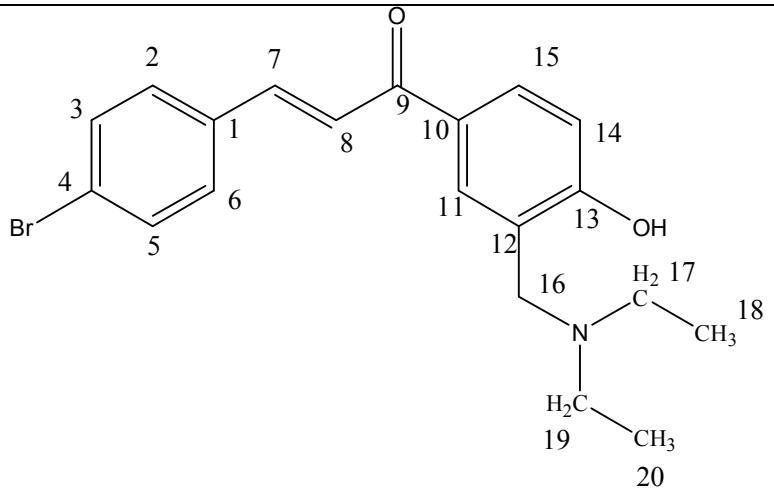
Spektrum No 115 F5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 116 F5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.5.6. F6: 3-(4-Bromofenil)-1-(3-dietilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.03 g, 0.98 mmol) ve dietilaminin (0.07 g, 0.99 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 0.99 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 10.5 saat sonra reaksiyon ortamında A6 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak F6 bileşiği elde edildi (0.13 g, % 34).



3-(4-Bromofenil)-1-(3-dietilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 117)

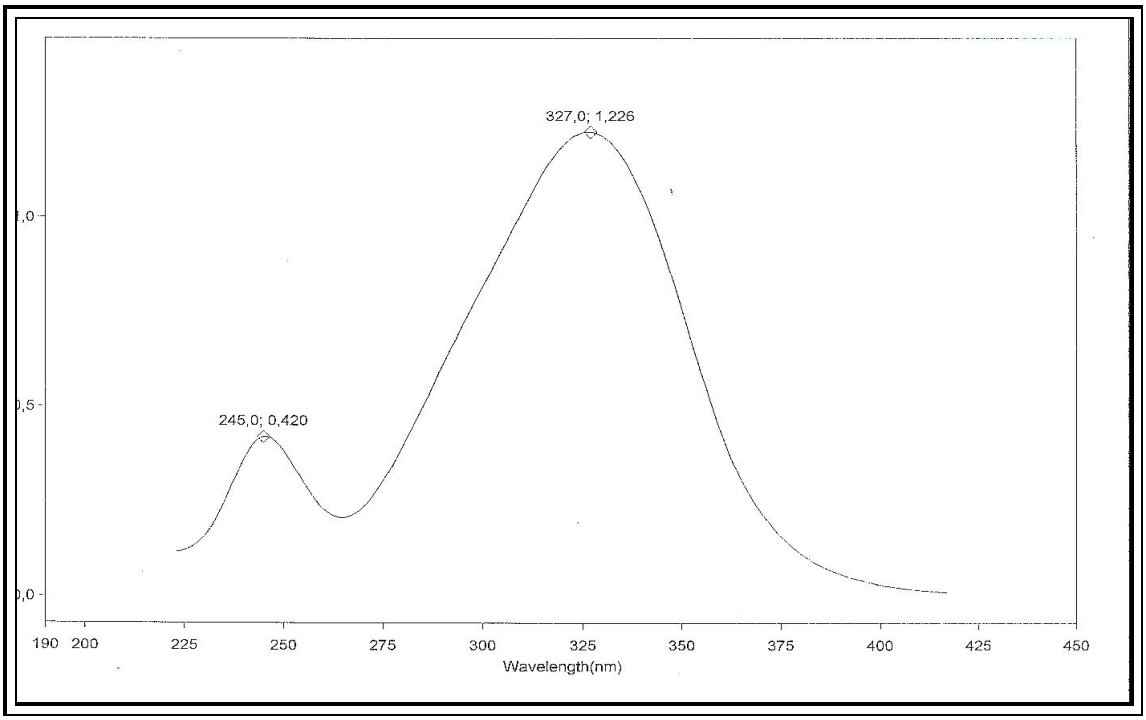
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.98), 327 (4.44) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 118)

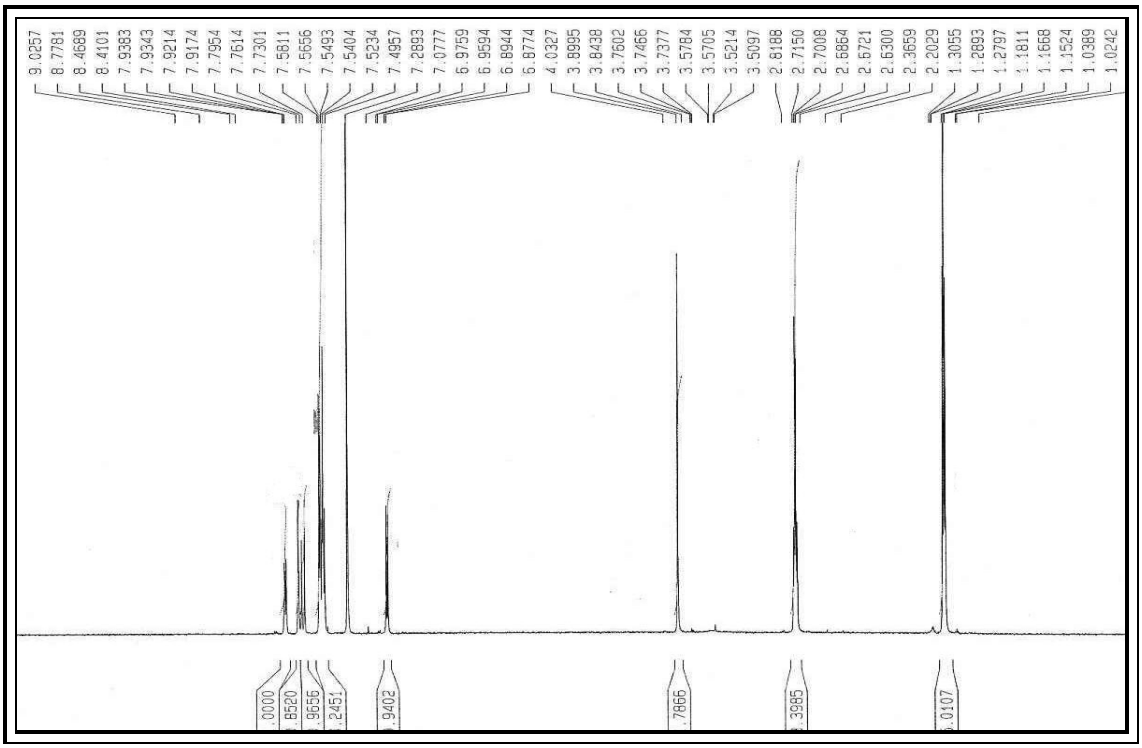
δ (ppm): 1.18 - 1.15 (t, 6H, C18-H, C20-H); 2.71 - 2.67 (q, 4H, C17-H, C19-H); 3.89 (s, 2H, C16-H); 6.89 - 6.87 (d, 1H, C14-H); 7.54 - 7.52 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.58 - 7.54 (m, 3H, C-3-H, C5-H, C8-H); 7.76 - 7.73 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.65 Hz); 7.79 (s, 1H, C11-H); 7.93 - 7.91 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 119)

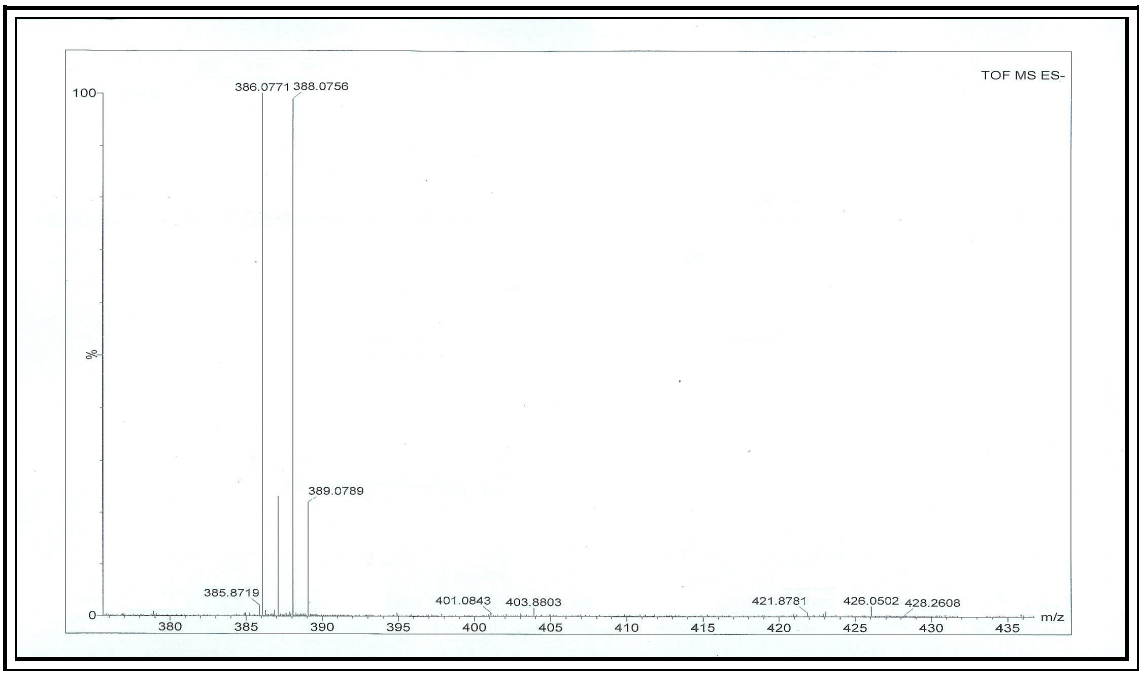
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (387.07), M^+-1 (386.07), M^++1 (388.07), M^++2 (389.07).



Spektrum No 117 F6 Bileşiğinin UV Spektrumu



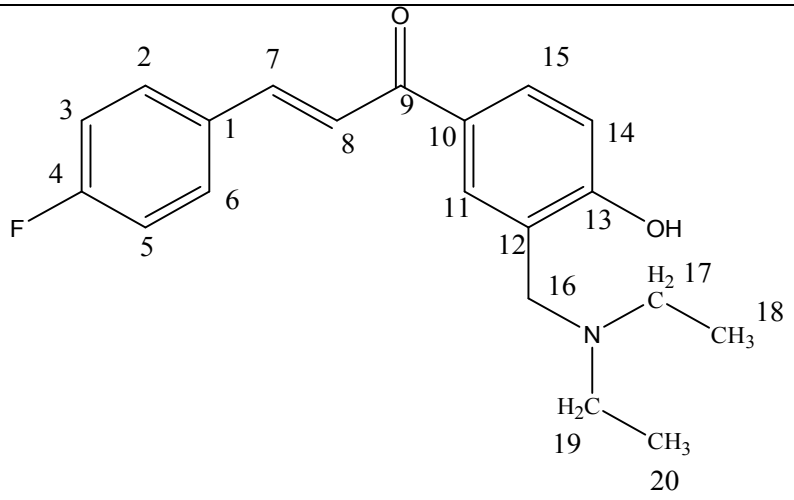
Spektrum No 118 F6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 119 F6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.5.7. F7: 1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.2 mmol) ve dietilaminin (0.09 g, 1.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on (0.3 g, 1.2 mmol, A7) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 12.5 saat sonra reaksiyon ortamında A7 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak F7 bileşiği elde edildi (0.13 g, % 32).



1-(3-Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 120)

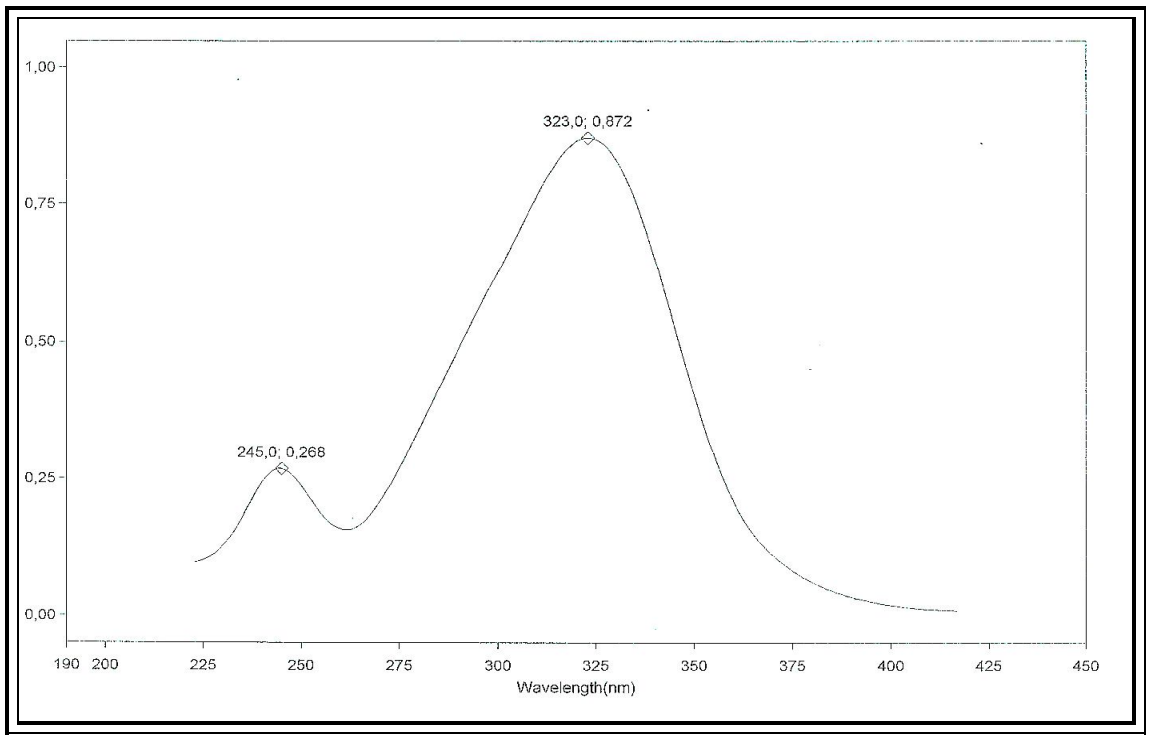
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.86), 323 (4.37) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 121)

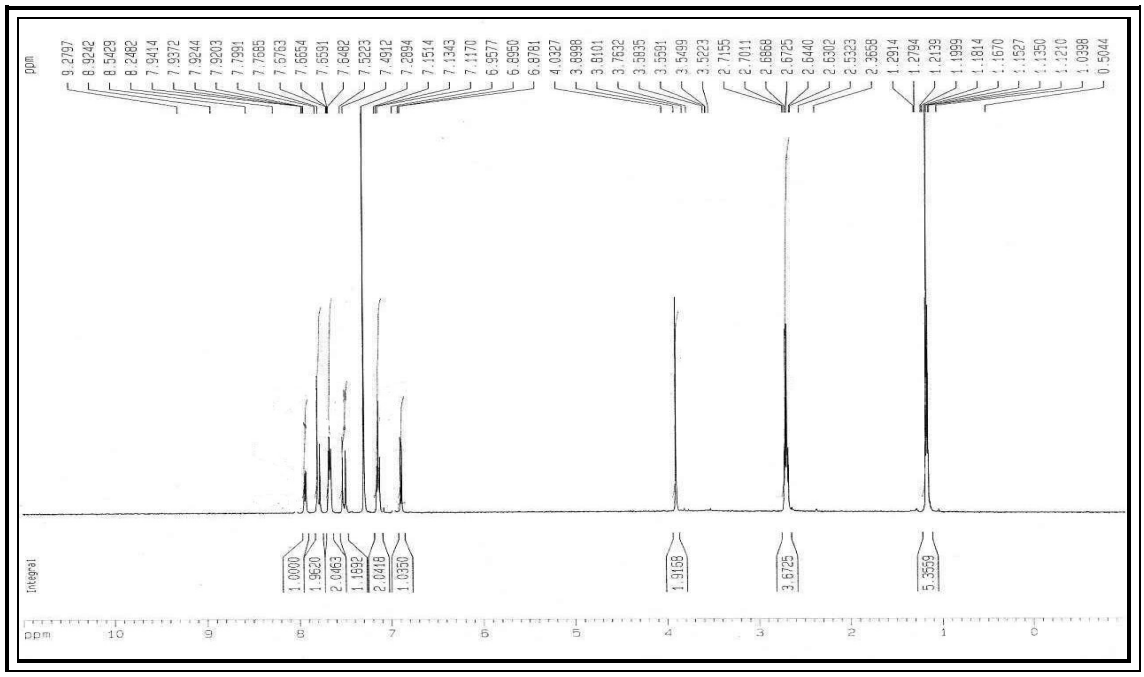
δ (ppm): 1.18 - 1.13 (t, 6H, C18-H, C20-H); 2.71 - 2.67 (q, 4H, C17-H, C19-H); 3.89 (s, 2H, C16-H); 6.89 - 6.87 (d, 1H, C14-H); 7.13 - 7.11 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.52 - 7.49 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.55 Hz); 7.66 - 7.64 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.79 - 7.76 (d, 2H, C11-H, C7-H, *J* = 15.3 Hz); 7.94 - 7.92 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 122)

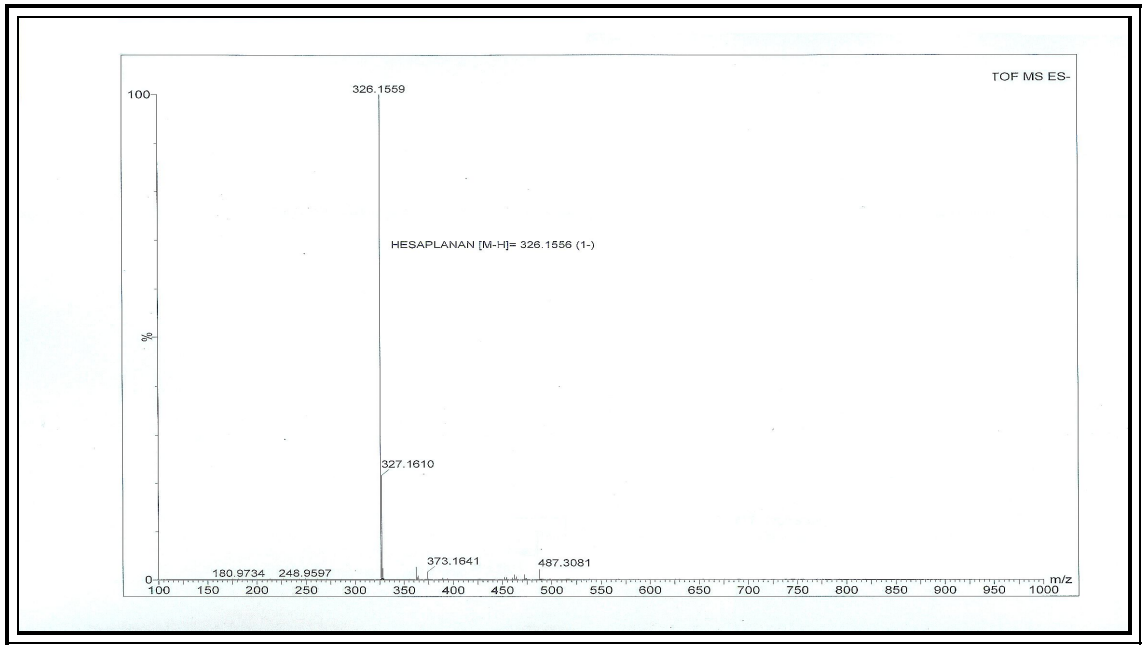
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (327.16), M^+-1 (326.16).



Spektrum No 120 F7 Bileşiğinin UV Spektrumu



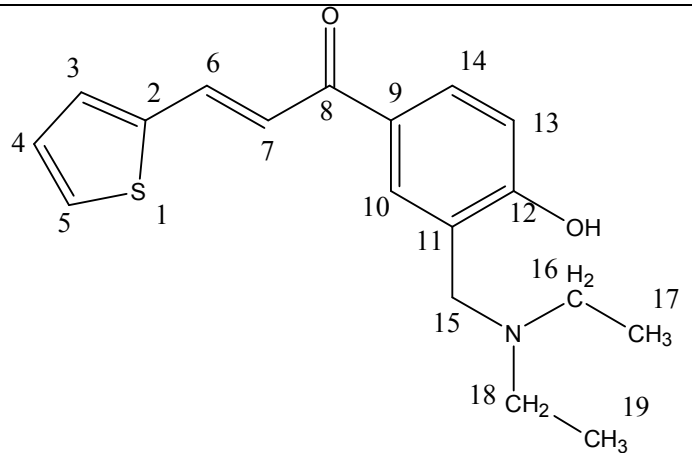
Spektrum No 121 F7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 122 F7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.5.8. F8: 1-(3- Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.13 g, 4.3 mmol) ve dietilaminin (0.315 g, 4.3 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on (1 g, 4.3 mmol, A8) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A8 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak F8 bileşiği elde edildi (0.3 g, % 24).



1-(3- Dietilaminometil-4-hidroksifenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 123)

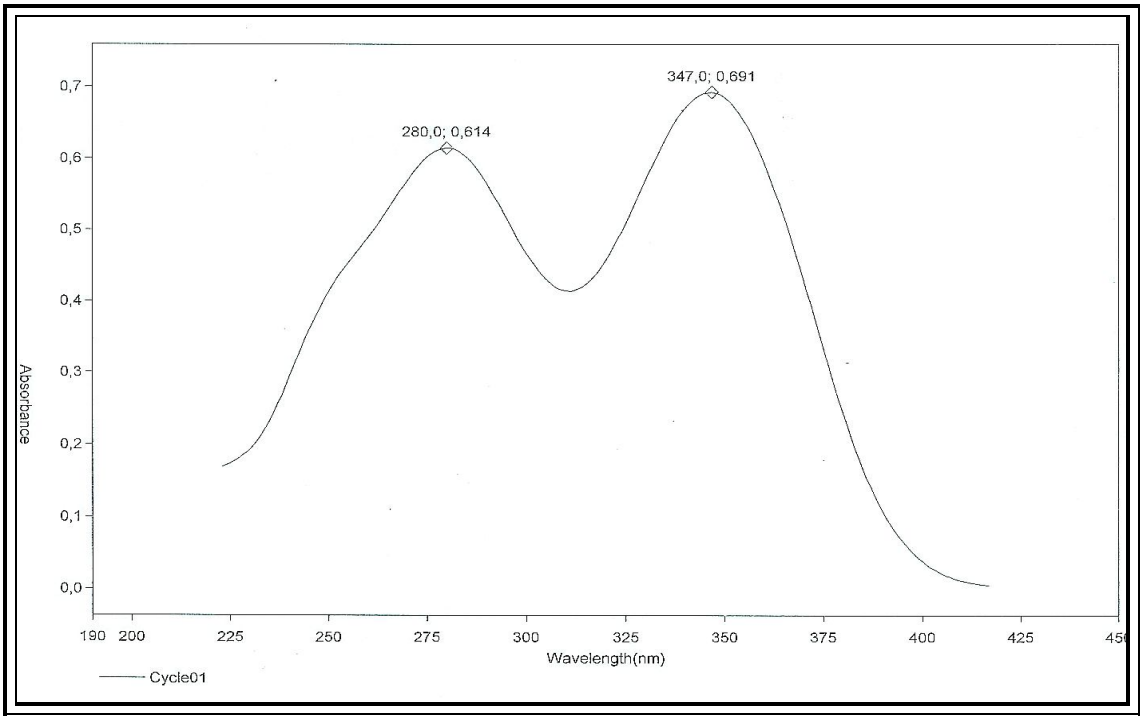
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 280 (4.24), 330 (4.29) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 124)

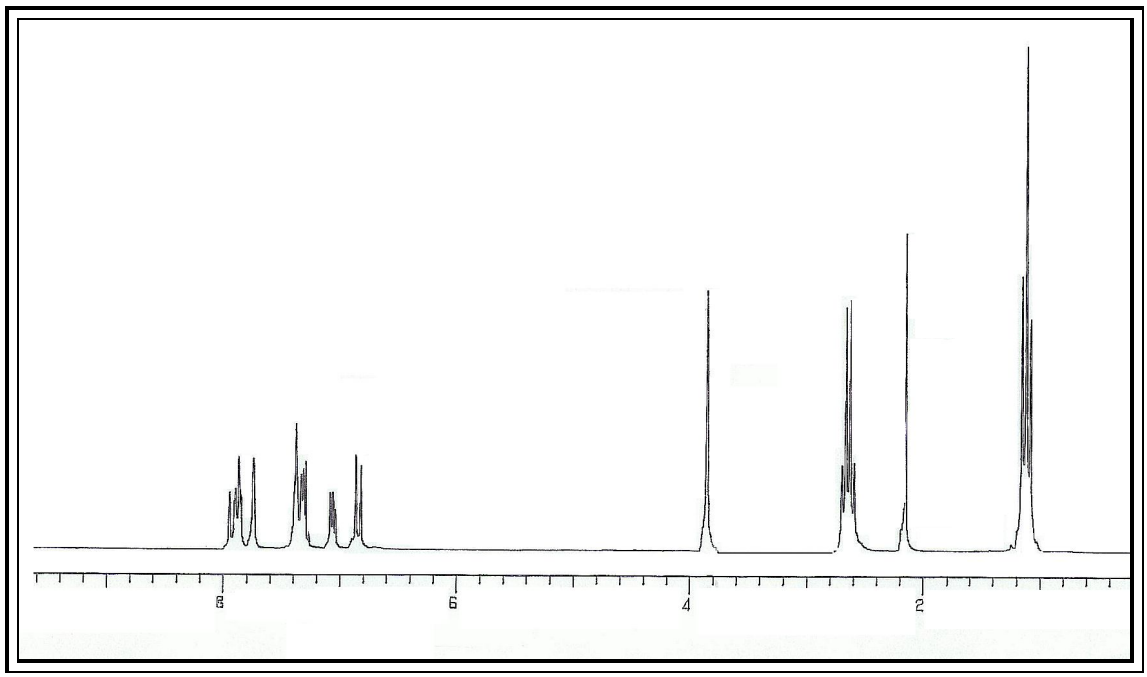
δ (ppm): 1.15 - 1.08 (t, 6H, C17-H, C19-H); 2.69 - 2.59 (q, 4H, C6-H, C18-H); 3.85 (s, 2H, C15-H); 6.86 - 6.82 (d, 1H, C13-H); 7.08 - 7.03 (dd, 1H, C4-H); 7.38 - 7.29 (m, 3H, C3-H, C5-H, C7-H, *J* = 16.06 Hz); 7.74 (s, 1H, C10-H); 7.94 - 7.85 (m, 2H, C14-H, C6-H, *J* = 15.39 Hz).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 125)

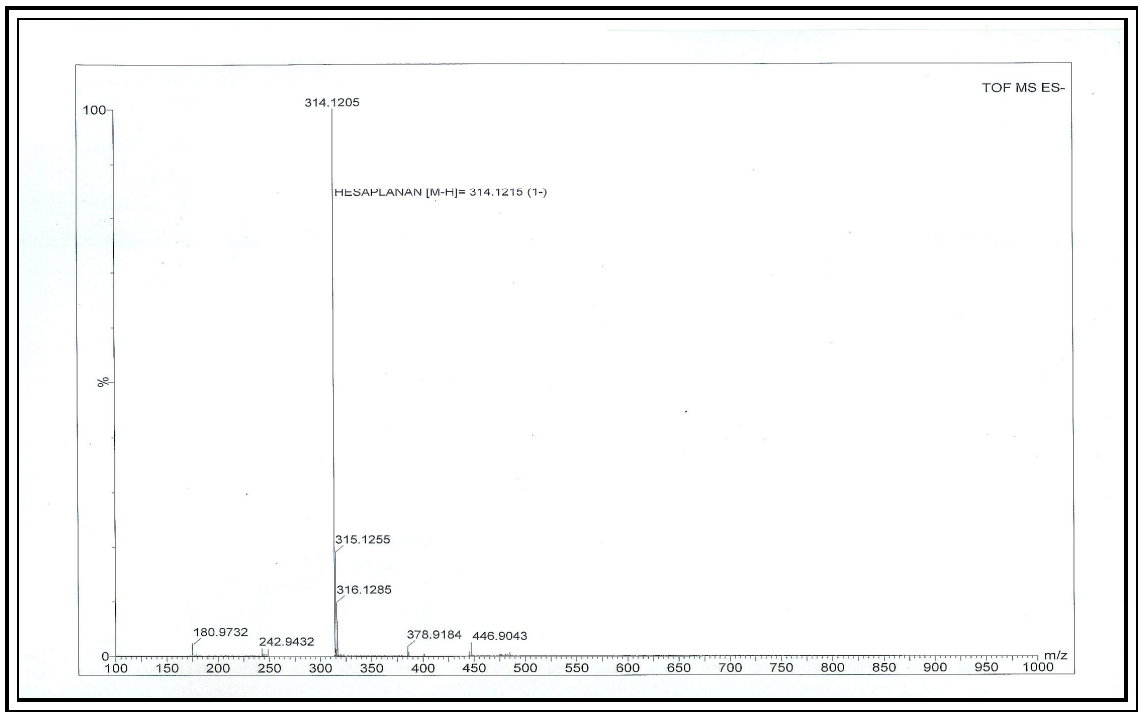
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (315.12), M^+-1 (314.12).



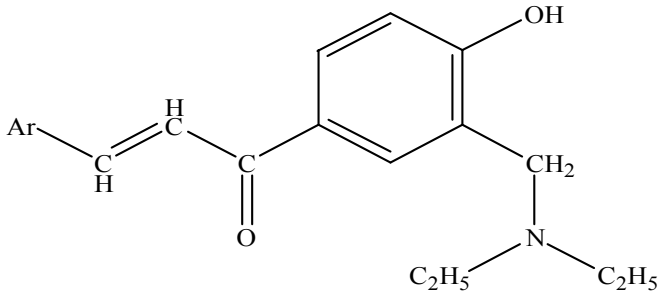
Spektrum No 123 F8 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 124 F8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 125 F8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 38. Sentezlenen Dietilaminli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 9. Dietilaminli Mannich Bazlarının (F1-F8) Deneysel Verileri

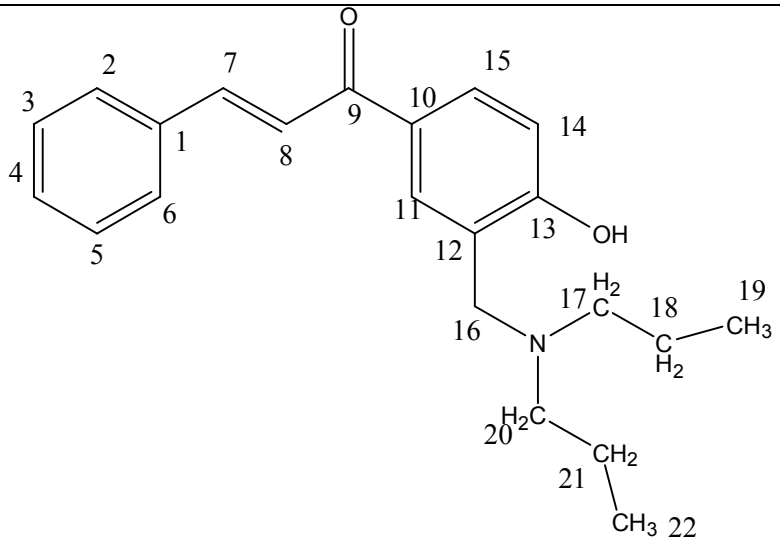
Bileşik No	Aril	Kapalı Formül	M.A	Mol Oranı (şalkon:paraformaldehit:amin)	Verim %	Rxn Süresi	Çözücü	Erime derecesi (^{0}C)	Sütun Kromatografisi	
									Mobil faz	Adsorban
F1	C_6H_5	$C_{20}H_{23}NO_2$	309.17	1:1:1	49	5.5	CH_3CN	78-81	Etilasetat/MeOH (1:1)	SiO_2
F2	4-Cl C_6H_4	$C_{20}H_{22}ClNO_2$	343.13	1:1:1	65	5	CH_3CN	111-113	Etilasetat/MeOH (1:1)	SiO_2
F3	4-CH_3O C_6H_4	$C_{21}H_{25}NO_3$	339.18	1:1:1	26	7	CH_3CN	Viskoz	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
F4	4$NO_2C_6H_5$	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	354.16	1:1:1	49	4	CH_3CN	172-174	-	-
F5	4-CH_3 C_6H_4	$C_{21}H_{25}NO_2$	323.19	1:1:1	50	5	CH_3CN	97-100	Etilasetat/MeOH (1:1)	SiO_2
F6	4-Br C_6H_5	$C_{20}H_{22}BrNO_2$	387.08	1:1:1	34	10.5	CH_3CN	114-116	$CHCl_3$/MeOH (1:1)	SiO_2
F7	4-F C_6H_5	$C_{20}H_{22}FNO_2$	327.16	1:1:1	32	12.5	CH_3CN	87-90	$CHCl_3$/MeOH (1:1)	SiO_2
F8	2-C_4H_3S	$C_{18}H_{21}NO_2S$	315.13	1:1:1	24	7	CH_3CN	Viskoz	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3

4.2.3.6. Şalkonların Dipropilaminli Mannich Bazlarının Sentezi (G1-G8)

Tez kapsamında sentez edilen dipropilaminli Mannich bazlarına (G1-G8) ilişkin deneysel veriler Tablo 10'de özetlenmiştir.

4.2.3.6.1. G1: 1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.132 g, 4,4 mmol) ve dipropilaminin (0.451 g, 4,4 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on (1 g, 4,4 mmol, A1) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 9 saat sonra reaksiyon ortamında A1 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak G1 bileşiği elde edildi (0.25 g, % 17).



1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 126)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 323 (4.42) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 127)

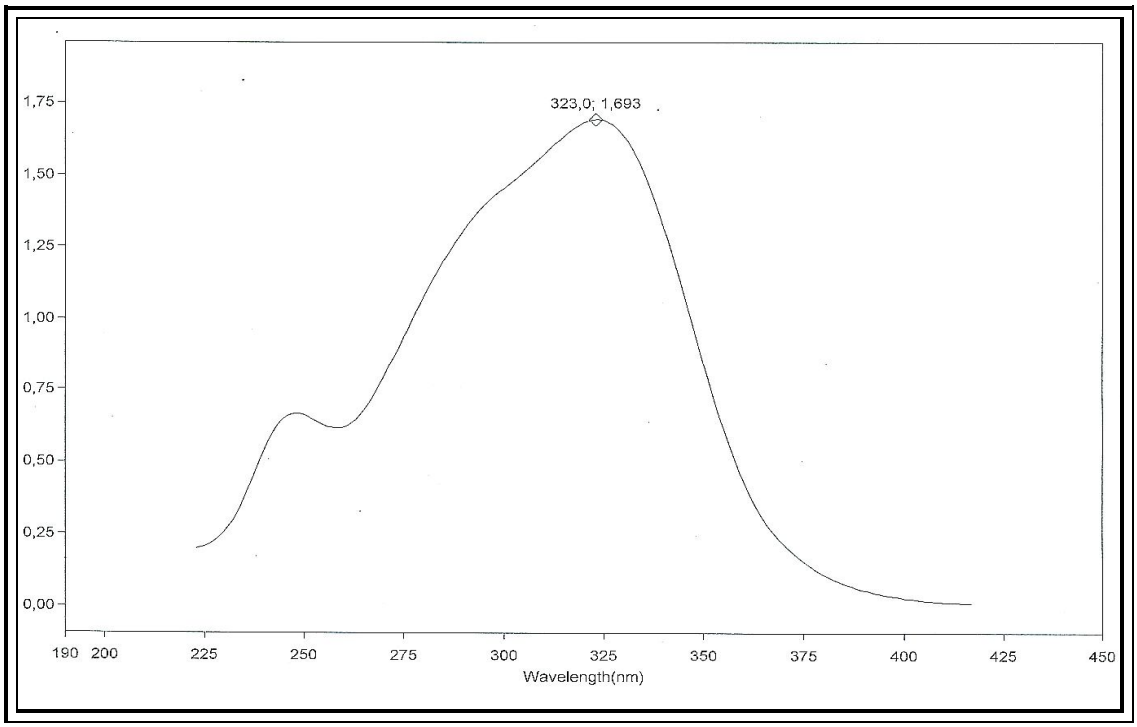
δ (ppm): 0.94 - 0.87 (t, 6H, C19-H, C22-H); 1.64 - 1.53 (m, 4H, C18-H, C21-H); 2.55 - 2.48 (m, 4H, C17-H, C20-H); 3.85 (s, 2H, C16-H); 6.89 - 6.84 (d, 1H, C14-H); 7.42 - 7.38 (m, 3H, C3-H, C4-H, C5-H); 7.59 - 7.51 (d, 1H, C8-H, *J* = 15.66 Hz); 7.67 - 7.63 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.77 (s, 1H, C11-H); 7.83 - 7.76 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.54 Hz); 7.94 - 7.88 (dd, 1H, C15-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 128)

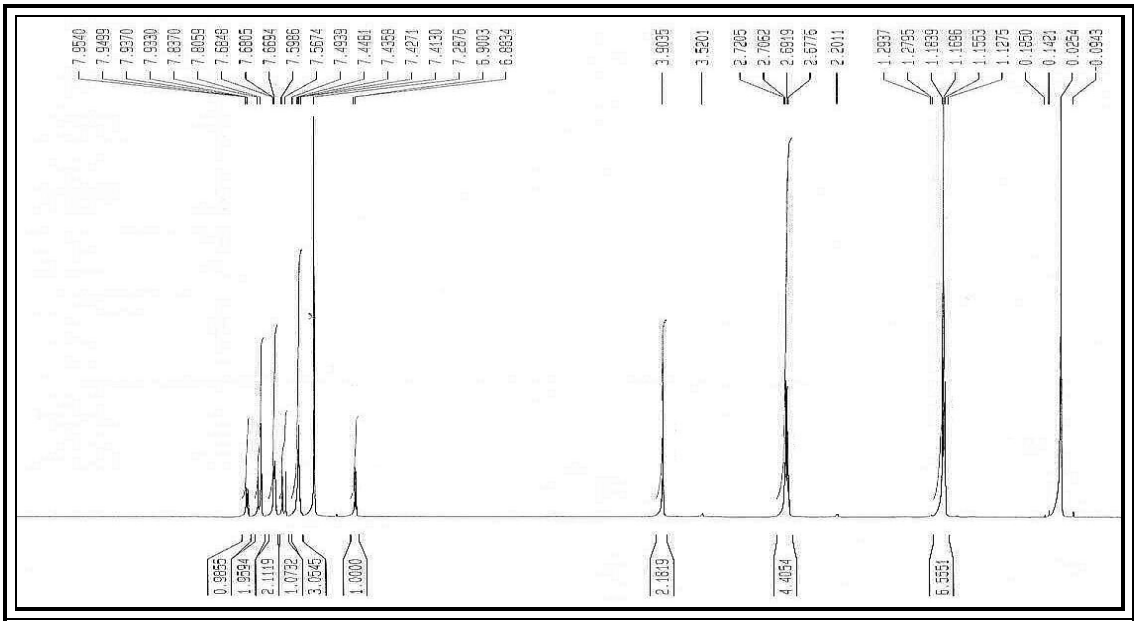
δ (ppm): 188.76 (C9), 163.83 (C13), 143.72 (C7), 135.43 (C1), 130.43 (C11), 130.38 (C15), 129.68 (C10), 129.61 (C3, C5), 129.12 (C4), 128.54 (C2, C6), 122.51 (C12), 122.15 (C8), 116.20 (C14), 58.24 (C16), 55.56 (C17, C20), 19.57 (C18, C21), 11.97 (C19, C22).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 129)

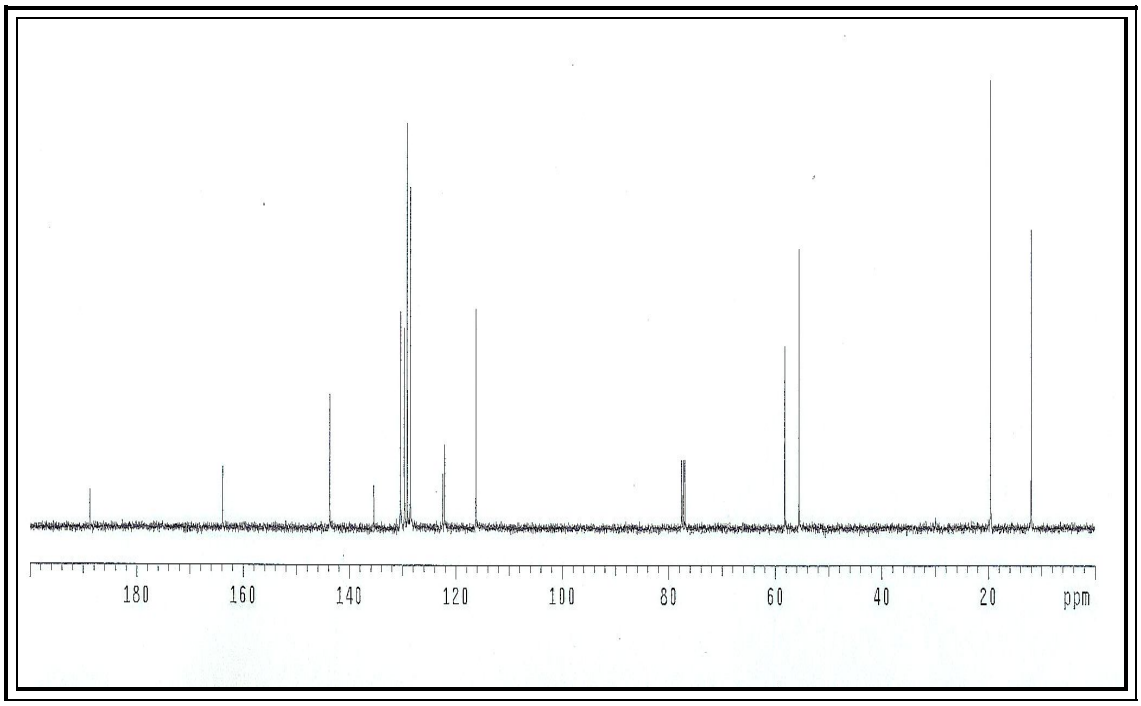
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (337.20), M^+-1 (336.20).



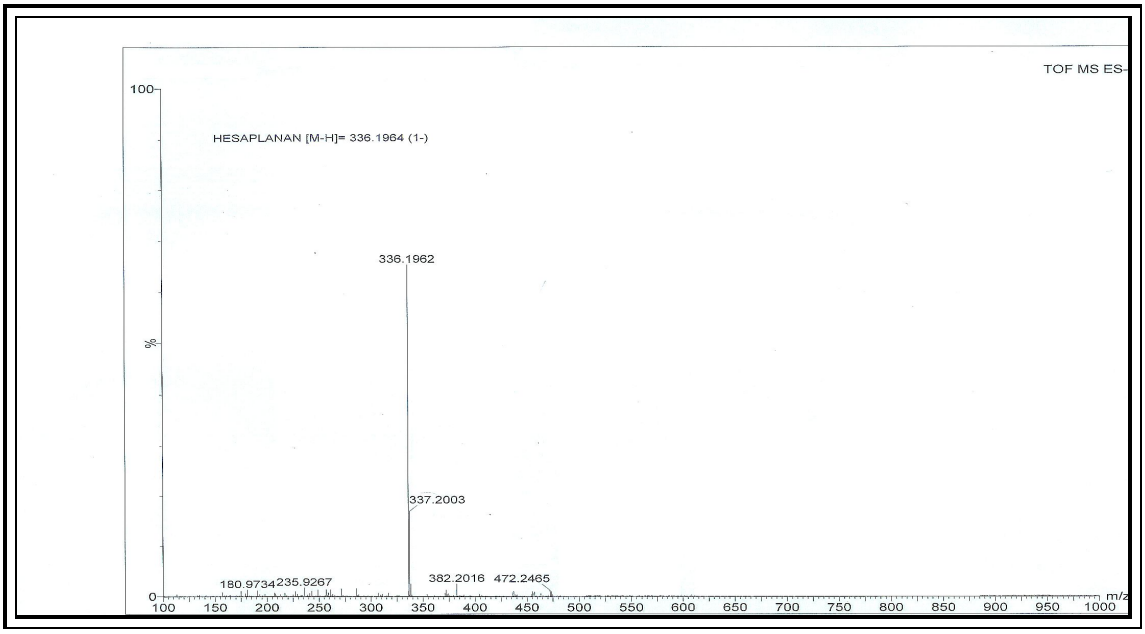
Spektrum No 126 G1 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 127 G1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



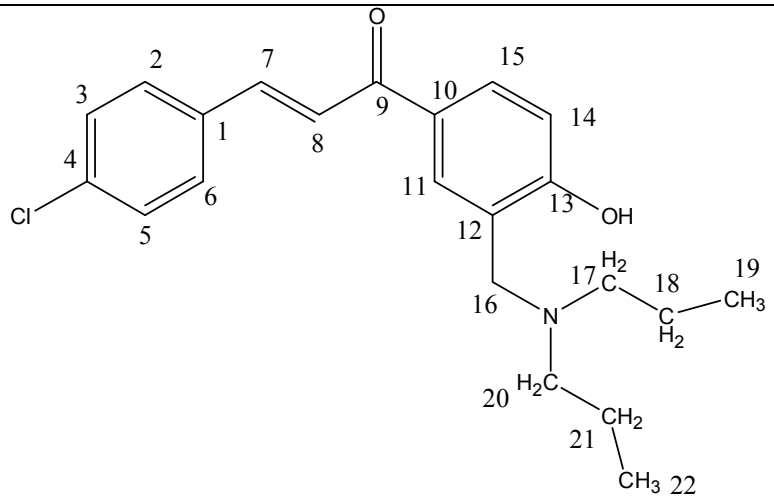
Spektrum No 128 G1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 129 G1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.6.2. G2: 3-(4-Kloro-fenil)-1-(3-dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.114 g, 3.8 mmol) ve dipropilaminin (0.392 g, 3.8 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-klorofenil)-2-propen-1-on (1 g, 3.8 mmol) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 8 saat sonra reaksiyon ortamında A2 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak G2 bileşiği elde edildi (0.17 g, % 12).



3-(4-Kloro-fenil)-1-(3-dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 130)

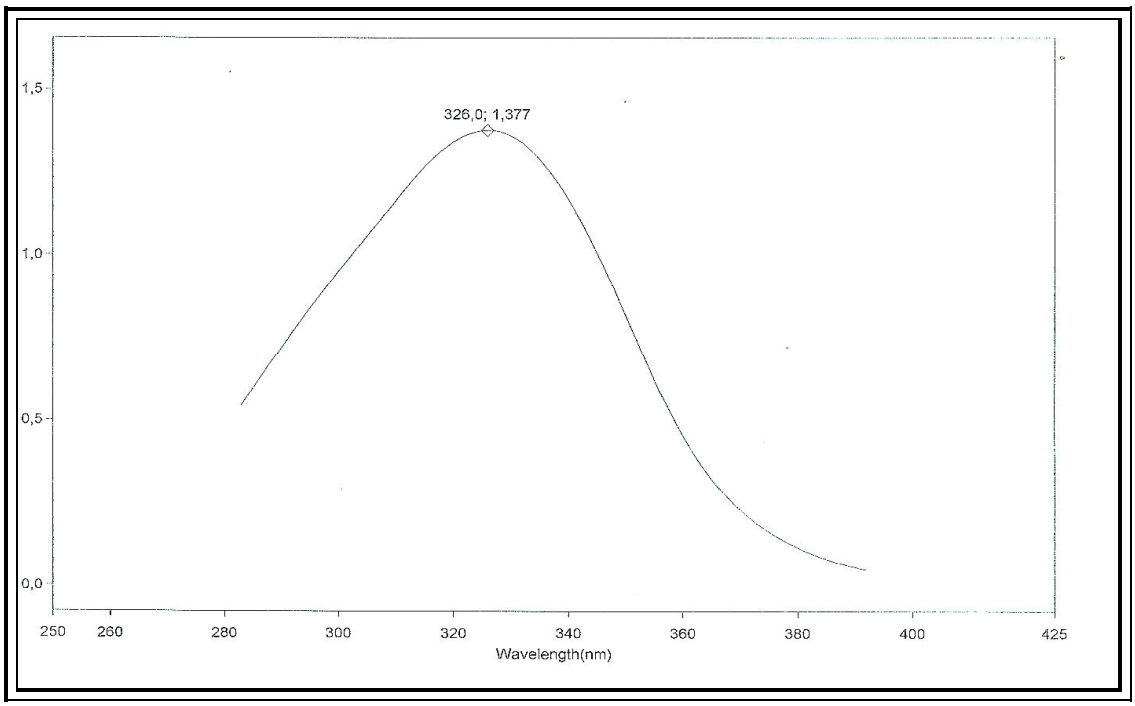
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 326 (4.39) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 131)

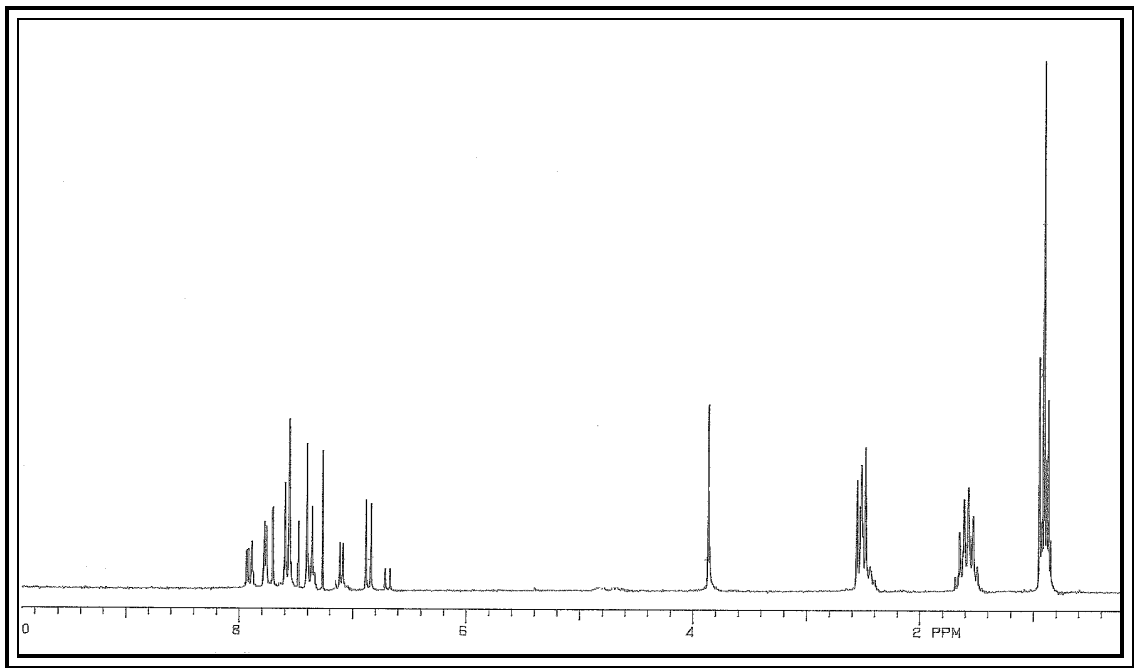
δ (ppm): 0.92 - 0.88 (t, 6H, C19-H, C22-H); 1.68 - 1.49 (m, 4H, C18-H, C21-H); 2.55 - 2.47 (m, 4H, C17-H, C20-H); 3.85 (s, 2H, C16-H); 6.71 - 6.67 (d, 1H, C14-H); 7.40 - 7.35 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.55 - 7.48 (d, 1H, C8-H, *J* = 14.4 Hz); 7.59 - 7.56 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.76 - 7.75 (d, 1H, C11-H); 7.78 - 7.70 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.66 Hz); 7.93 - 7.88 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 132)

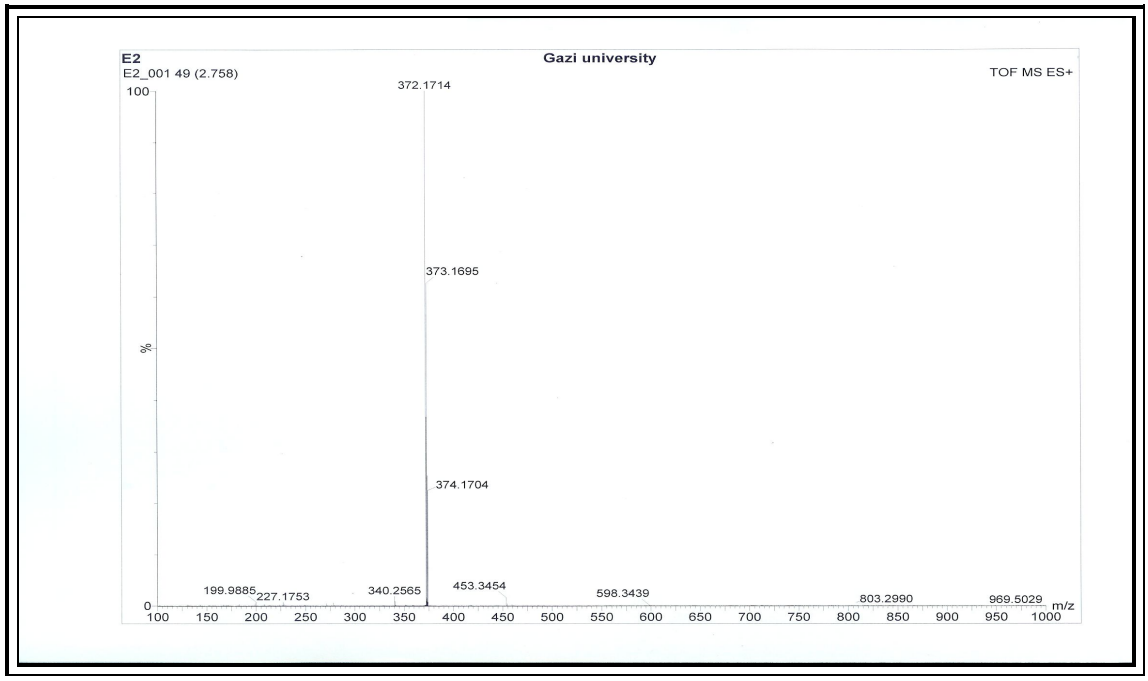
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^++1 (372.17), M^++2 (373.17).



Spektrum No 130 G2 Bileşiğinin UV Spektrumu



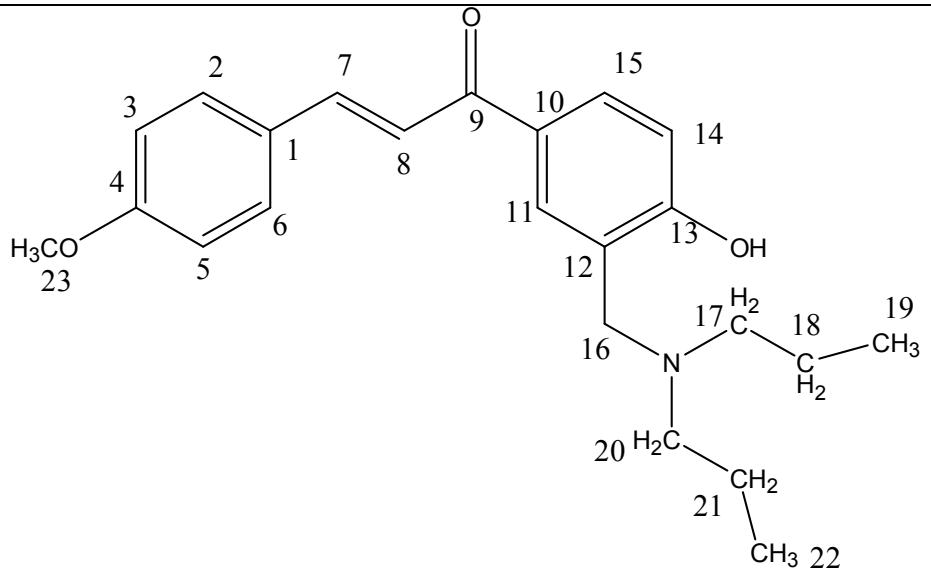
Spektrum No 131 G2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 132 G2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.6.3. G3: 1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.117 g, 3.9 mmol) ve dipropilaminin (0.398 g, 3.9 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on (1 g, 3.9 mmol, A3) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 8 saat sonra reaksiyon ortamında A3 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak viskoz yapıda olan G3 bileşiği elde edildi (0.25 g, % 17).



1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 133)

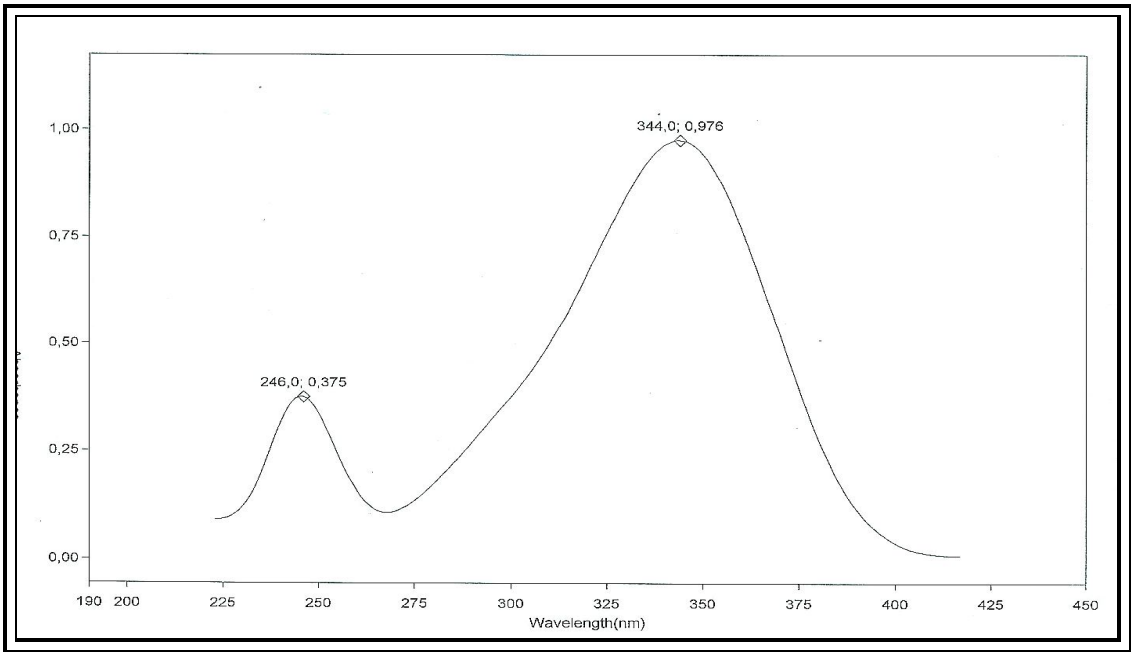
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 246 (4.13), 344 (4.55) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 134)

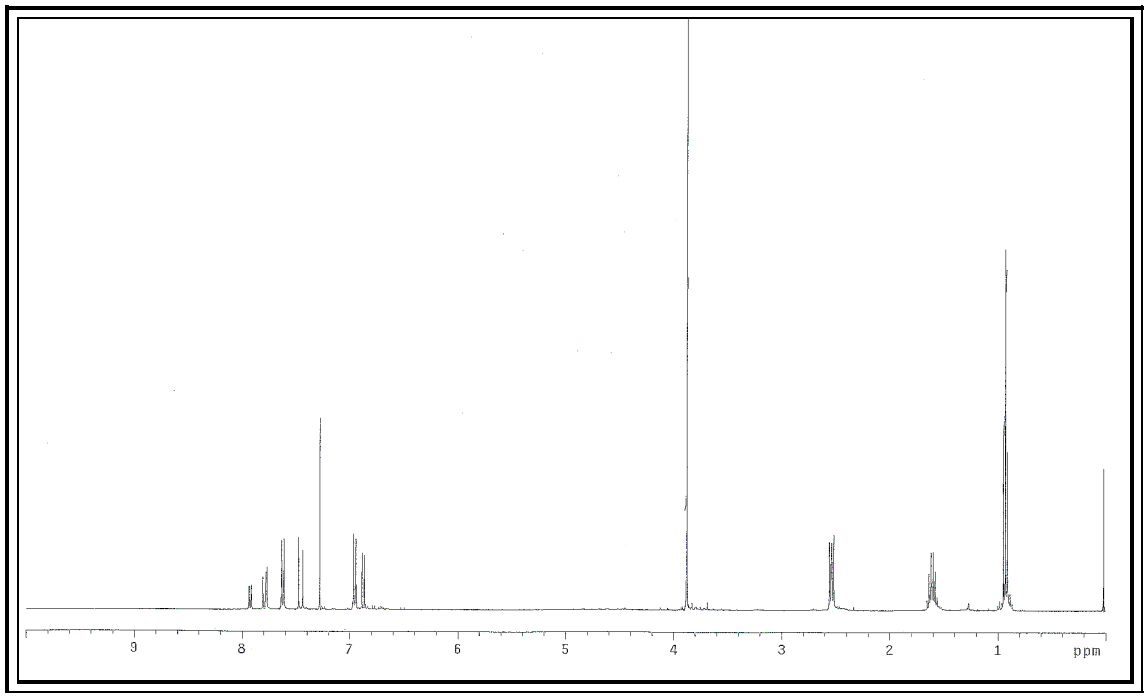
δ (ppm): 0.94 - 0.91 (t, 6H, C19-H, C22-H); 1.65 - 1.56 (m, 4H, C18-H, C21-H); 2.55 - 2.51 (m, 4H, C17-H, C20-H); 3.87 (s, 5H, C16-H, C23-H); 6.88 - 6.86 (d, 1H, C14-H); 6.96 - 6.94 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.47 - 7.43 (d, 1H, C8-H, J = 15.73 Hz); 7.63 - 7.61 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.78 - 7.77 (d, 1H, C11-H); 7.80 - 7.77 (d, 1H, C7-H, J = 15.37 Hz), 7.93 - 7.91 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 135)

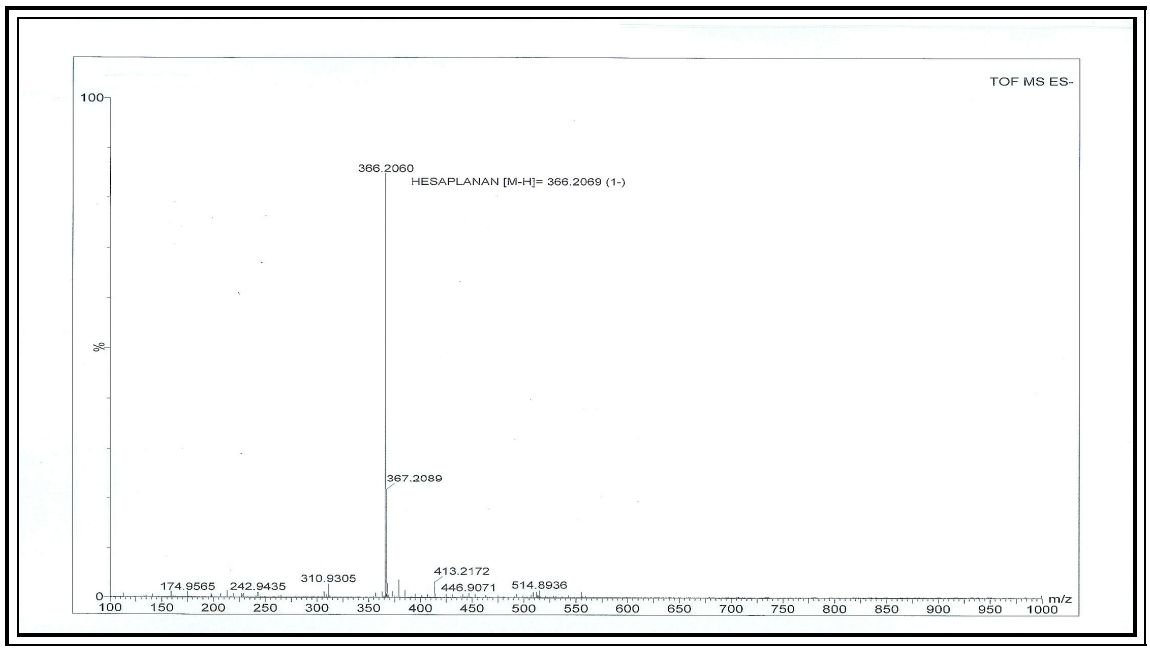
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (367.20), M^+-1 (366.20).



Spektrum No 133 G3 Bileşiğinin UV Spektrumu



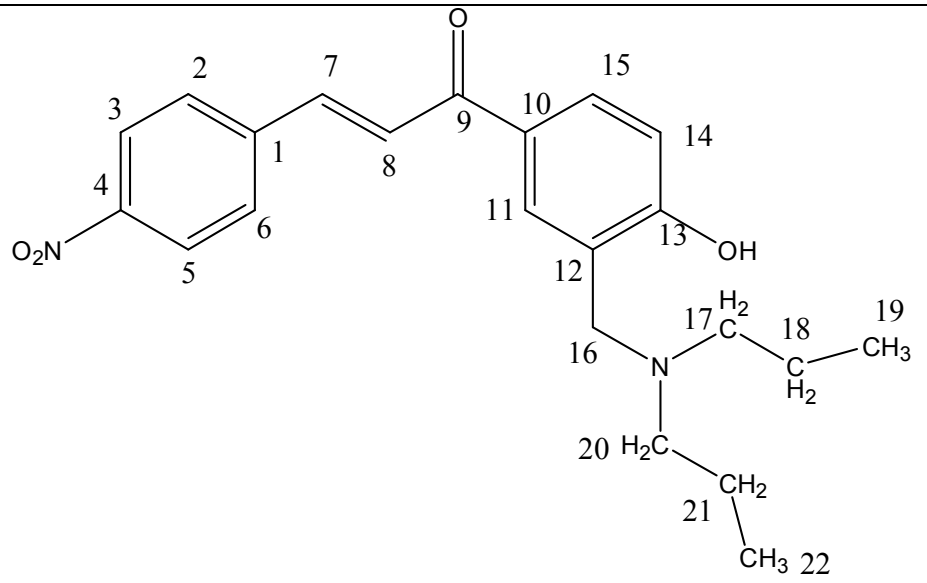
Spektrum No 134 G3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 135 G3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.6.4. G4: 1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.054 g, 1.8 mmol) ve dipropilaminin (0.182 g, 1.8 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on (0.5 g, 1.8 mmol, A4) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 4.5 saat sonra reaksiyon ortamında A4 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Çözelti kendi halinde oda koşullarında beklerken oluşan çökelti süzüldü ve MeOH' den kristallendirildi. (0.12 g, % 17).



1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 136)

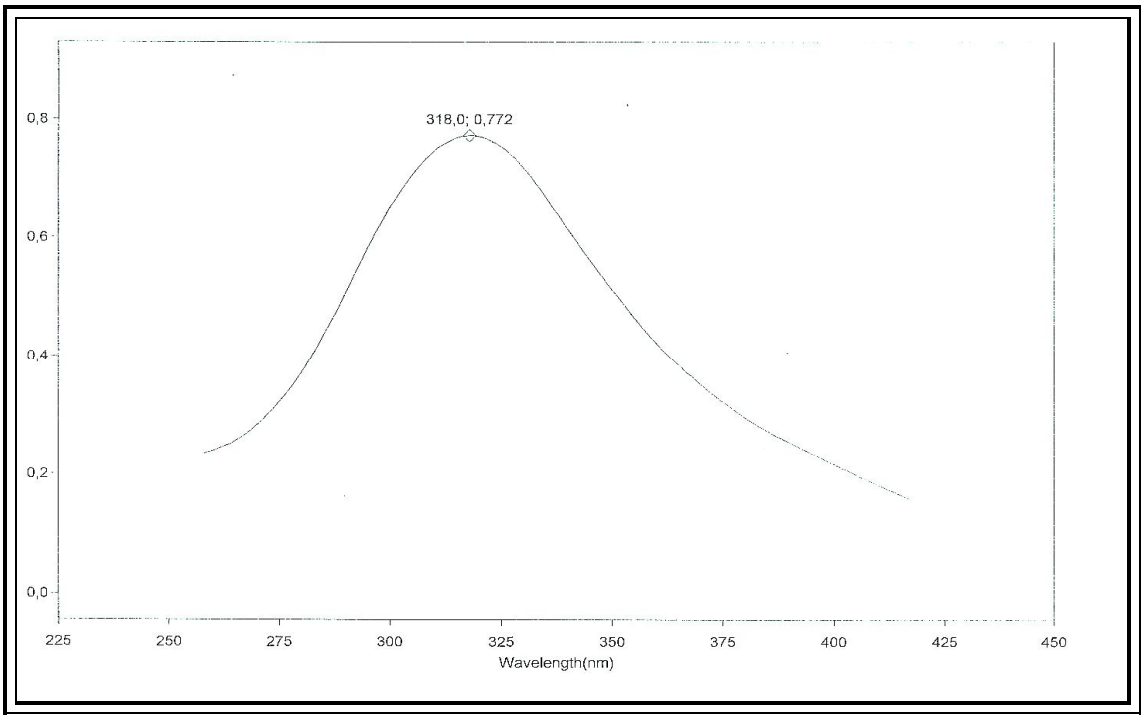
λ_{maks}^{MeOH} (log ε) 318 (4.39) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 137)

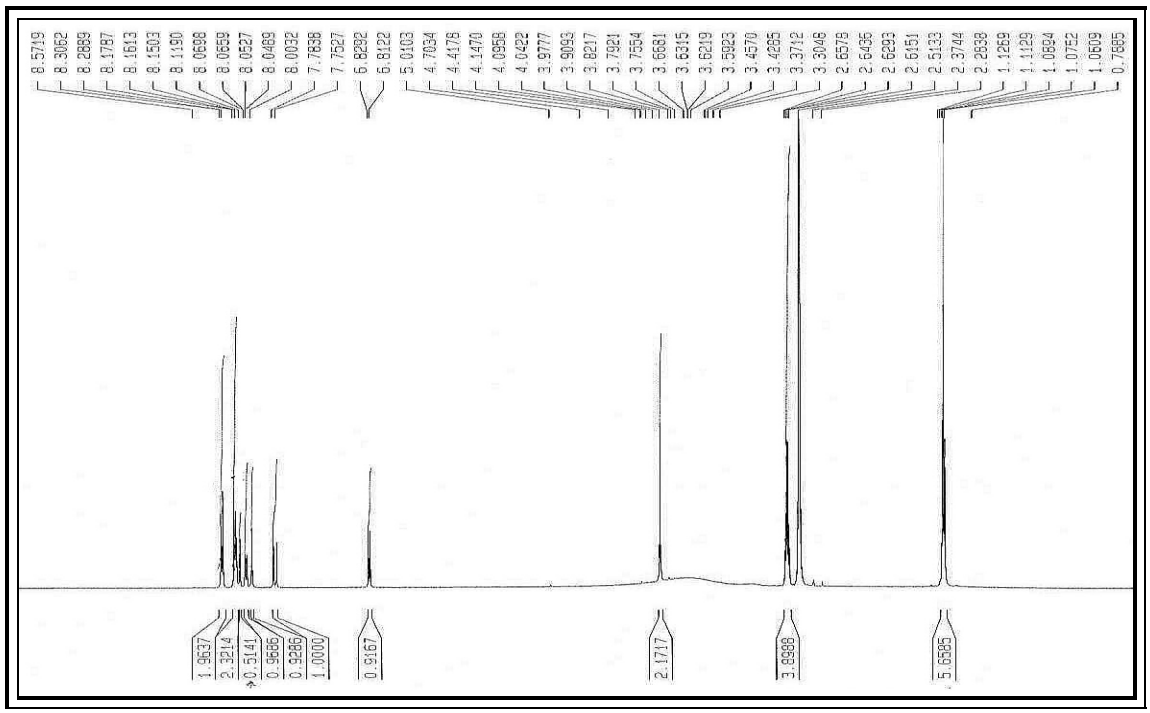
δ (ppm): 0.95 - 0.92 (t, 6H, C19-H, C22-H); 1.65 - 1.58 (m, 4H, C18-H, C21-H); 2.68 - 2.53 (m, 4H, C17-H, C20-H); 4.03 (s, 2H, C16-H); 6.91 - 6.89 (d, 1H, C14-H); 7.70 - 7.67 (d, 1H, C8-H, J = 15.7 Hz); 7.86 - 7.80 (m, 4H, C2-H, C6-H, C11-H, C7-H, J = 16.2 Hz); 7.96 - 7.93 (dd, 1H, C15-H); 8.31 - 8.29 (d, 2H, C3-H, C5-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 138)

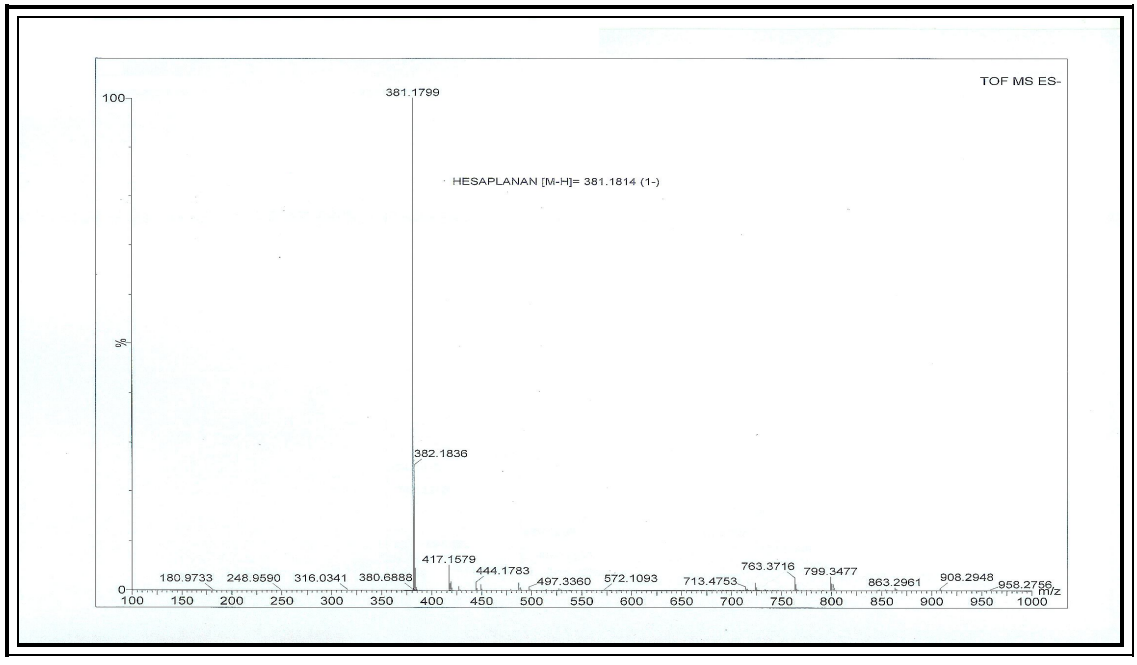
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (382.18), M^+-1 (381.18).



Spektrum No 136 G4 Bileşiğinin UV Spektrumu



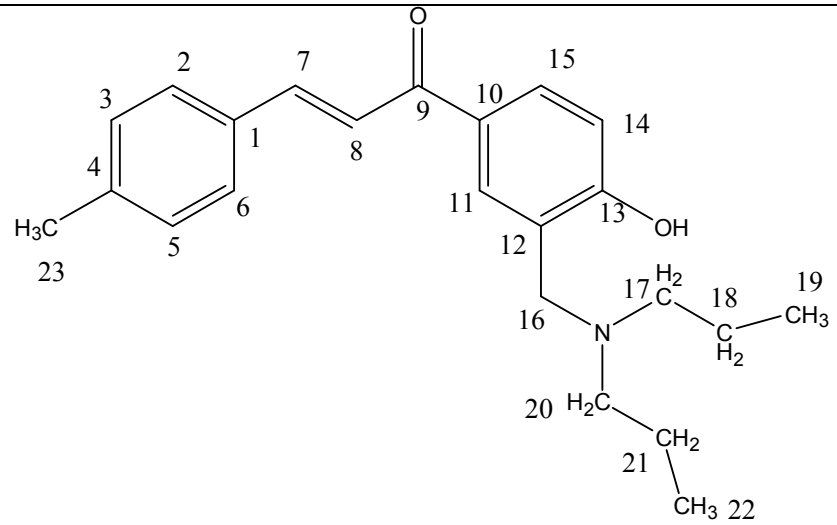
Spektrum No 137 G4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 138 G4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.6.5. G5: 1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.126 g, 4.2 mmol) ve dipropilaminin (0.425 g, 4.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on (1 g, 4.2 mmol, G5) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 8 saat sonra reaksiyon ortamında A5 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak G5 bileşiği elde edildi (0.13 g, % 9).



1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-p-tolil-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 139)

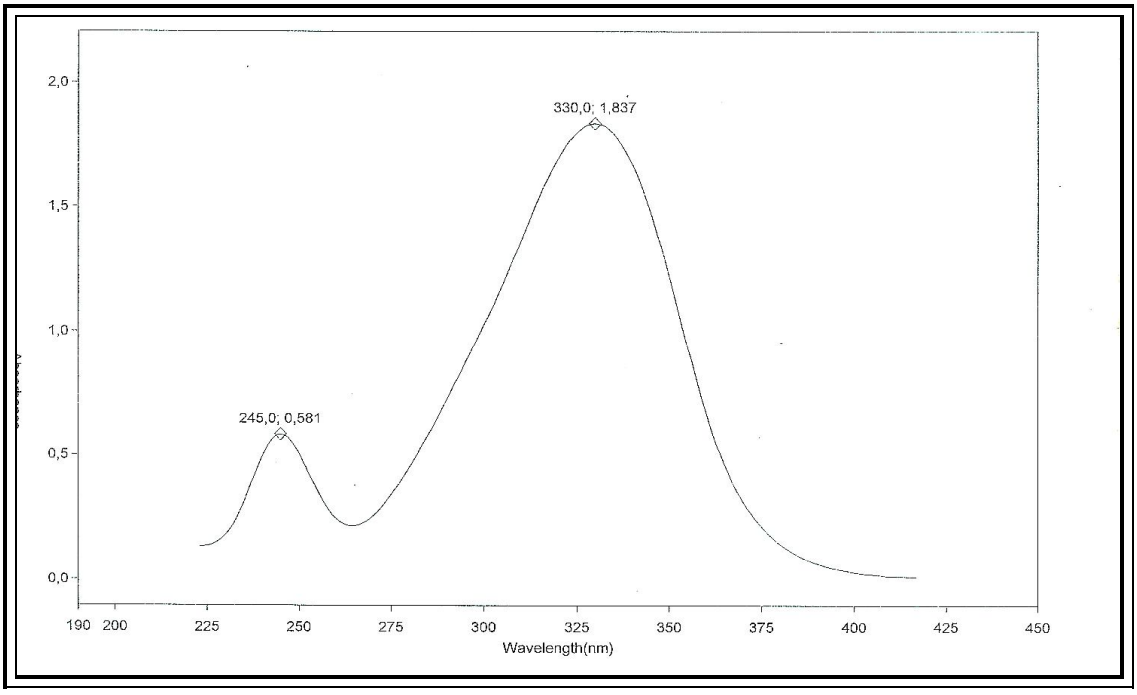
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.89), 330 (4.39) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 140)

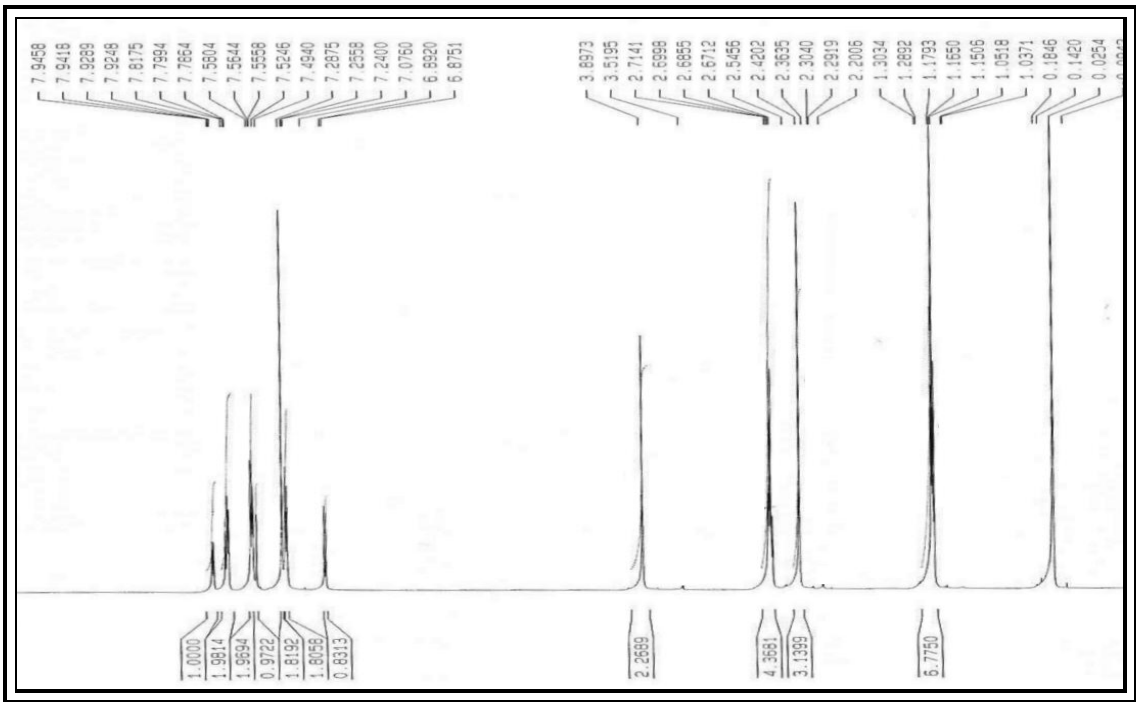
δ (ppm): 0.92 - 0.88 (t, 6H, C19-H, C22-H); 1.61 - 1.55 (m, 4H, C18-H, C21-H); 2.38 (s, 3H, C23-H); 2.52 - 2.49 (m, 4H, C17-H, C20-H); 3.85 (s, 2H, C16-H); 6.86 - 6.84 (d, 1H, C14-H); 7.22 - 7.20 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.55 - 7.49 (m, 3H, C2-H, C6-H, C8-H, J = 15.76 Hz); 7.76 (s, 1H, C11-H); 7.79 - 7.75 (d, 2H, C7-H, J = 15.03 Hz); 7.92 - 7.89 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 141)

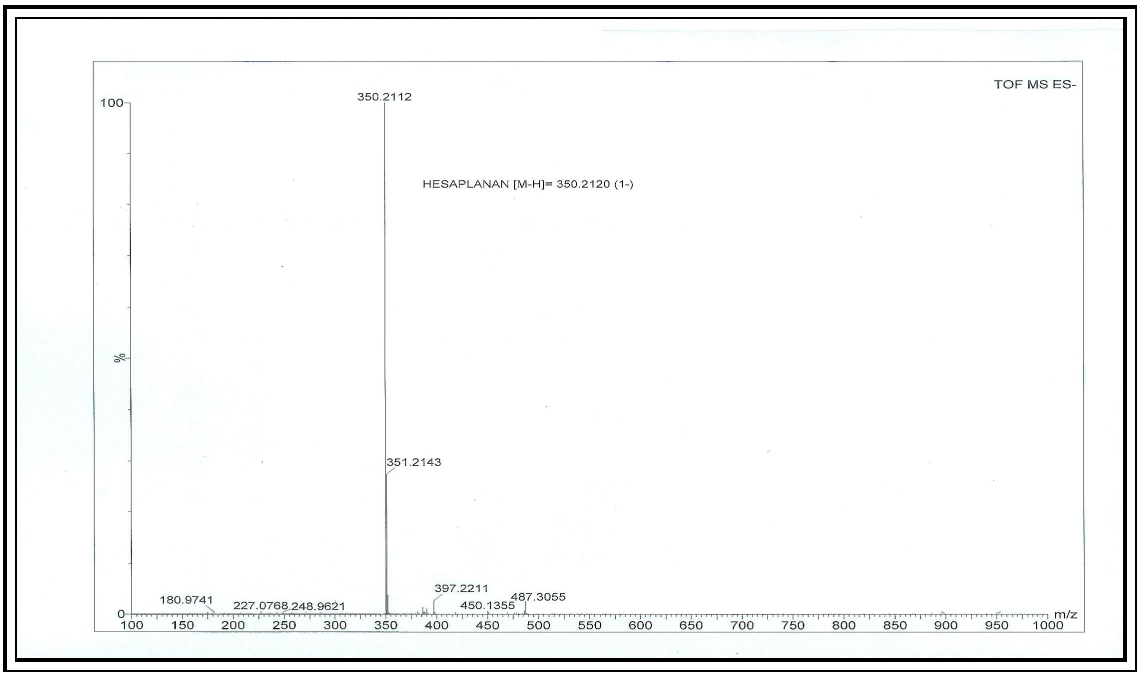
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (351.21), M^+-1 (350.21).



Spektrum No 139 G5 Bileşiğinin UV Spektrumu



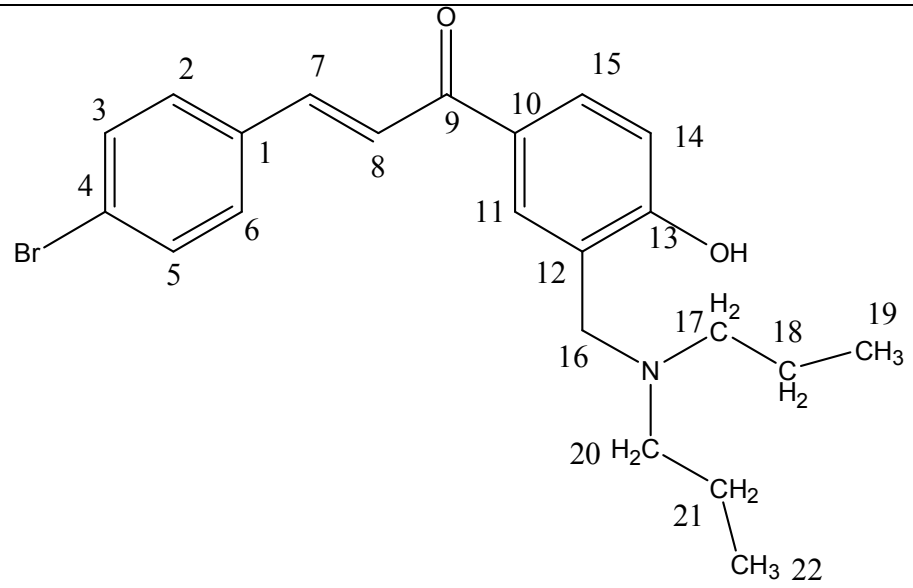
Spektrum No 140 G5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 141 G5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.6.6. G6: 3-(4-Bromofenil)-1-(3-dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.099 g, 3.3 mmol) ve dipropilaminin (0.33 g, 3.3 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-on (1 g, 3.3 mmol, A6) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 9 saat sonra reaksiyon ortamında A6 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Oluşan çökelti EtOH'den kristallendirildi (0.5 g, % 37).



3-(4-Bromofenil)-1-(3-dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 142)

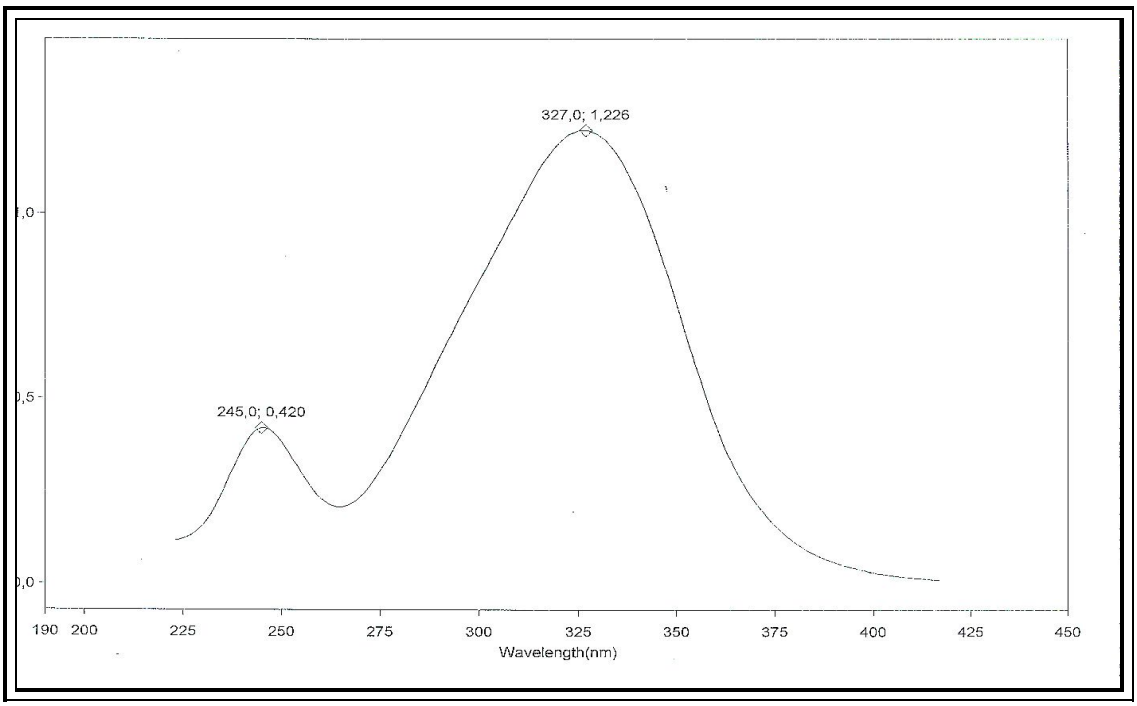
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.98), 327 (4.44) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 143)

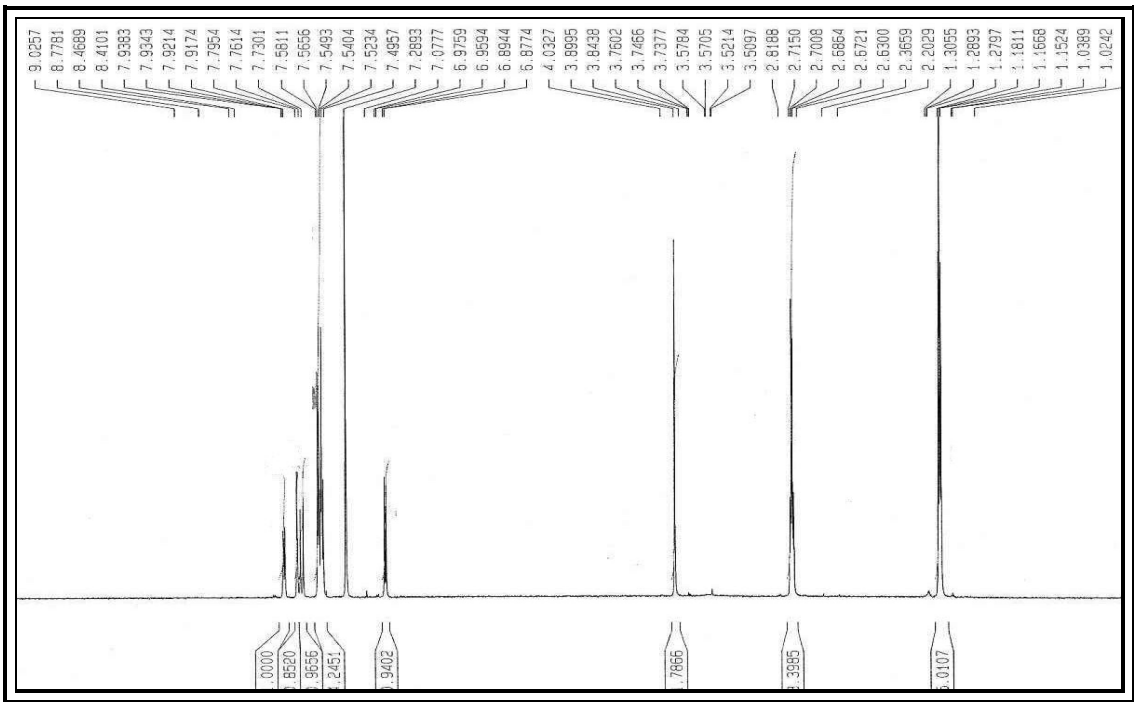
δ (ppm): 0.92 - 0.88 (t, 6H, C19-H, C22-H); 1.61 - 1.53 (m, 4 H, C18-H, C21-H); 2.51 - 2.50 (m, 4H, C17-H, C20-H); 3.85 (s, 2H, C16-H); 6.86 - 6.84 (d, 1H, C14-H); 7.51 - 7.48 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.55 - 7.51 (m, 3H, C2-H, C6-H, C8-H, *J* = 15.76 Hz); 7.73 - 7.69 (d, 1H, C7-H, *J* = 15.39 Hz); 7.76 - 7.75 (d, 1H, C11-H); 7.91 - 7.88 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 144)

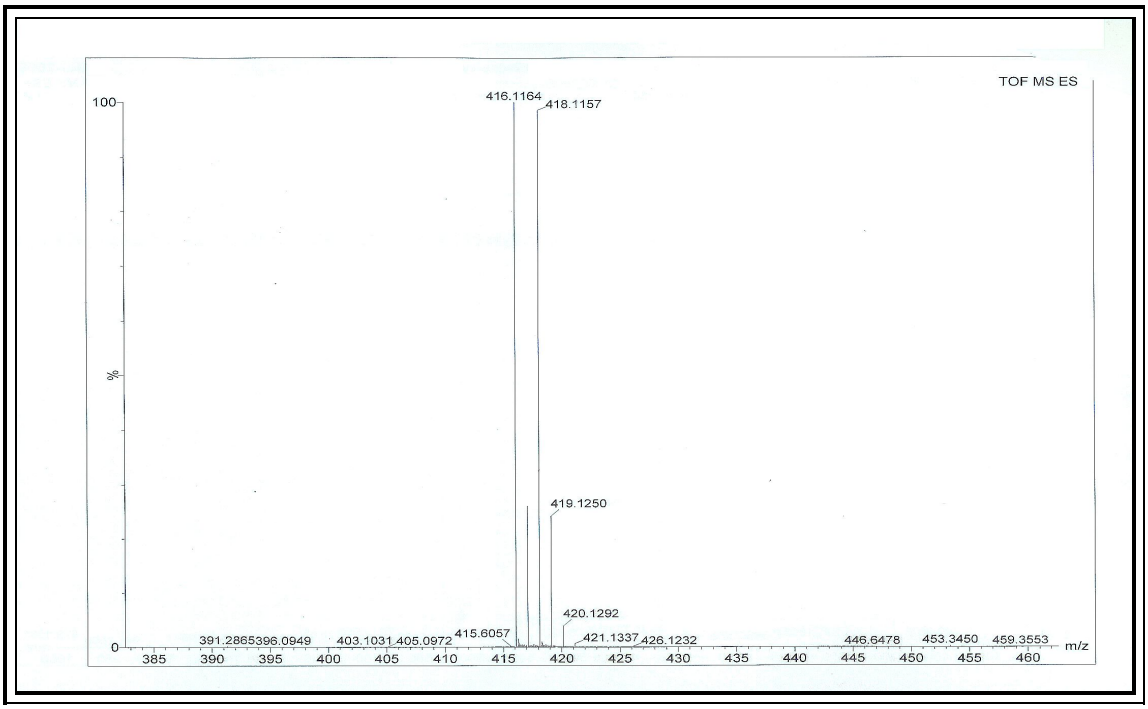
TOF MS [ES(+)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (417.11), M^+-1 (416.11), M^++1 (418.11), M^++2 (419.11).



Spektrum No 142 G6 Bileşiğinin UV Spektrumu



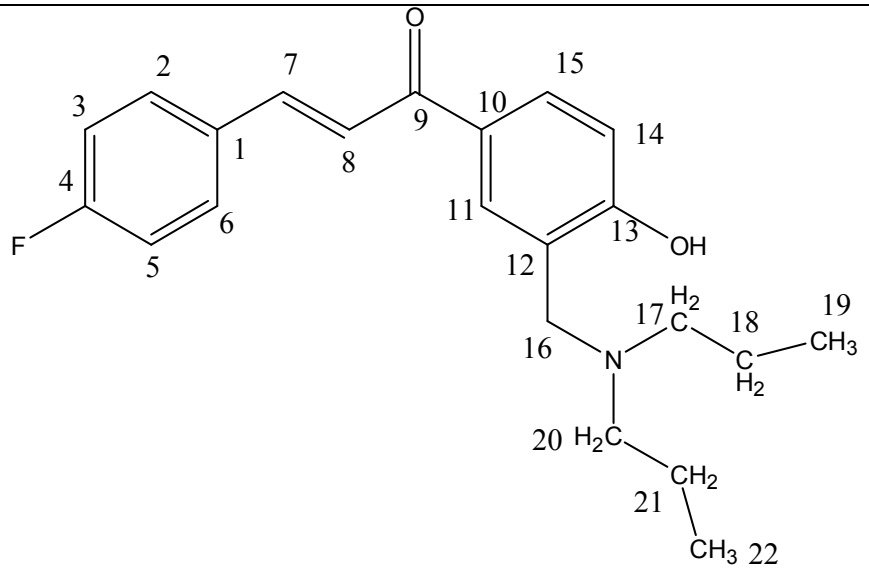
Spektrum No 143 G6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 144 G6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.6.7. G7: 1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.123 g, 4.1 mmol) ve dipropilaminin (0.41 g, 4.1 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisine geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiğinin 1-(4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on (1 g, 4.1 mmol, A7) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 9 saat sonra reaksiyon ortamında A7 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak G7 bileşiği elde edildi (0.16 g, % 11).



1-(3-Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 145)

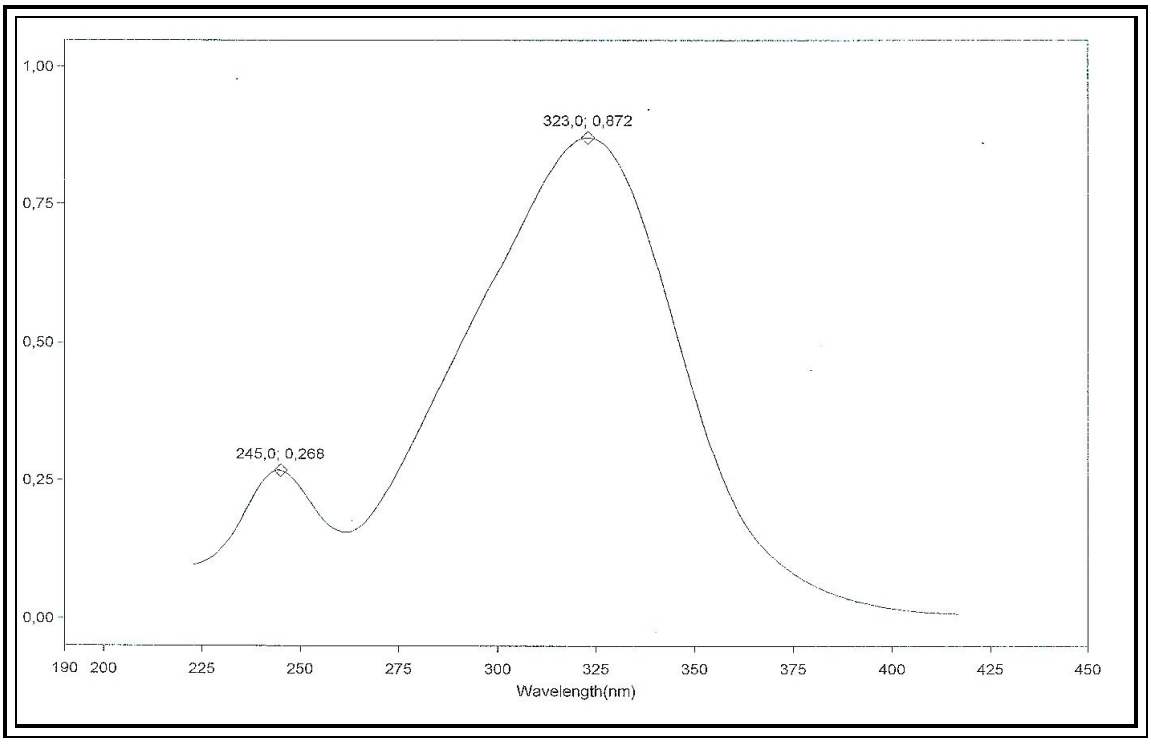
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 245 (3.86), 323 (4.37) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 146)

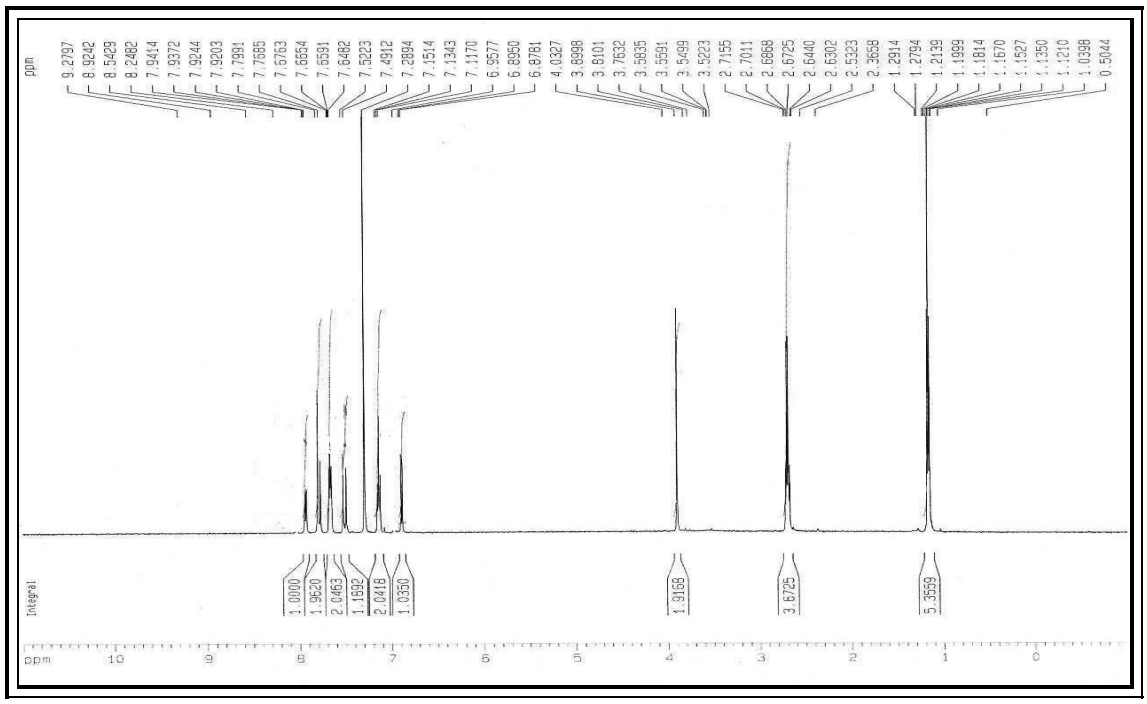
δ (ppm): 0.92 - 0.88 (t, 6H, C19-H, C22-H); 1.61 - 1.55 (m, 4H, C17-H, C20-H); 2.53 - 2.49 (m, 4H, C18-H, C21-H); 3.85 (s, 2H, C16-H); 6.86 - 6.84 (d, 1H, C14-H); 7.12 - 7.10 (d, 2H, C3-H, C5-H); 7.49 - 7.45 (d, 1H, C8-H, J = 15.4 Hz); 7.64 - 7.62 (d, 2H, C2-H, C6-H); 7.76 - 7.75 (d, 1H, C7-H, J = 15.39 Hz); 7.91 - 7.88 (dd, 1H, C15-H).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 147)

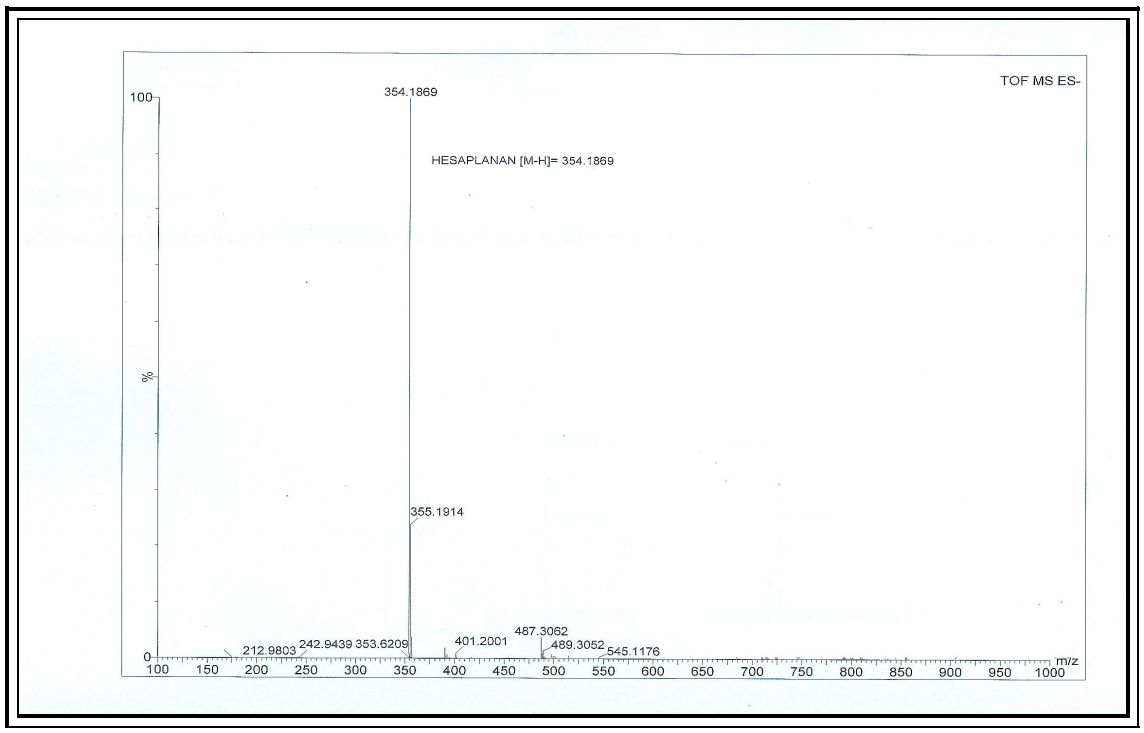
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (355.19), M^+-1 (354.19).



Spektrum No 145 G7 Bileşiğinin UV Spektrumu



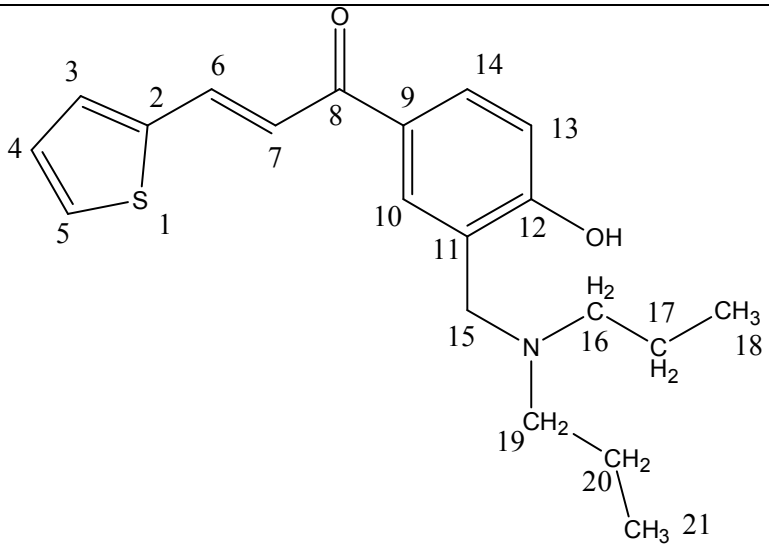
Spektrum No 146 G7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 147 G7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.6.8. G8: 1-(3- Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

Paraformaldehit (0.129 g, 4.3 mmol) ve dipropilaminin (0.439 g, 4.3 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna şalkon bileşiği 1-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on (1g, 4.3 mmol, A8) asetonitrildeki (25 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 9 saat sonra reaksiyon ortamında A8 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak G8 bileşiği elde edildi (0.21 g, % 14).



1-(3- Dipropilaminometil-4-hidroksifenil)-3-tiyofen-2-il-2-propen-1-on

UV (Spektrum No 148)

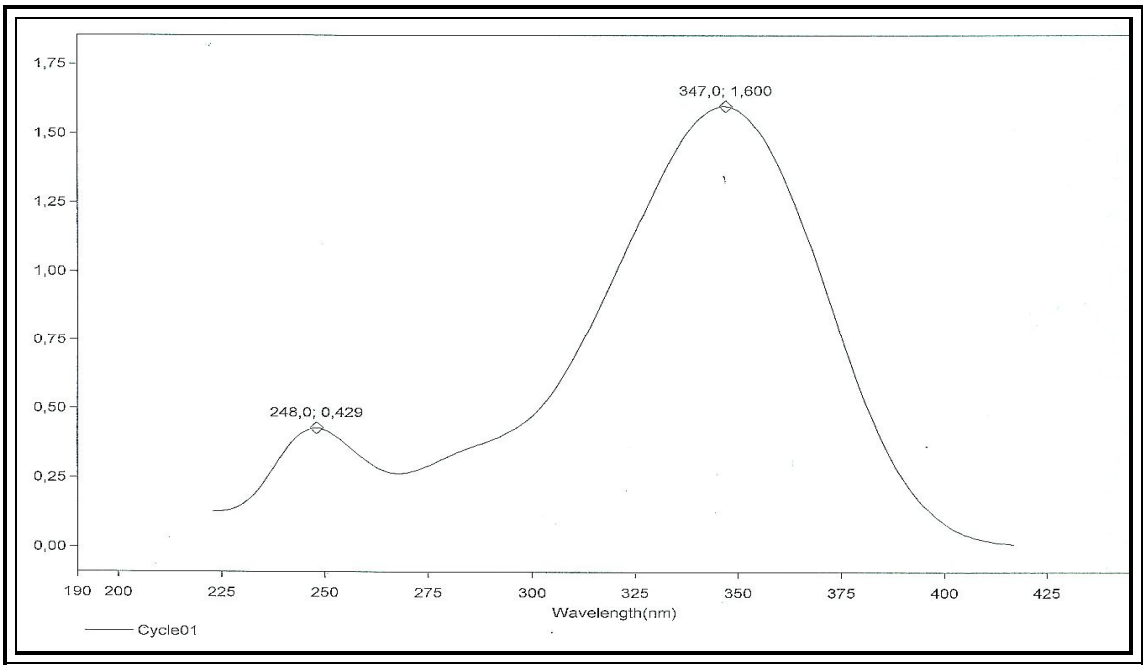
λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 248 (3.91), 347 (4.48) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 149)

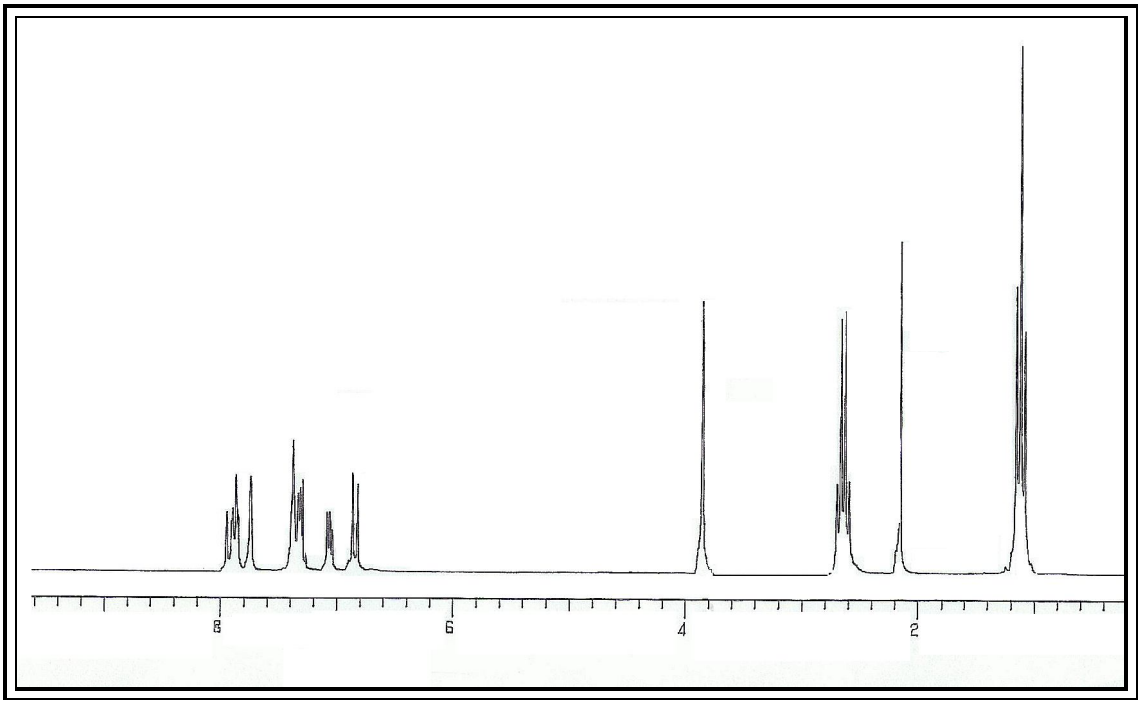
δ (ppm): 0.93 - 0.86 (t, 6H, C18-H, C21-H); 1.63 - 1.52 (m, 4H, C17-H, C20-H); 2.54 - 2.49 (m, 4H, C16-H, C19-H); 3.84 (s, 2H, C15-H); 6.87 - 6.83 (d, 1H, C13-H); 7.09 - 7.04 (dd, 1H, C4-H); 7.38 - 7.30 (m, 3H, C3-H, C5-H, C7-H, *J* = 15.1 Hz); 7.74 (s, 1H, C10-H); 7.95- 7.85 (m, 2H, C14-H, C6-H, *J* = 15.7 Hz).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 150)

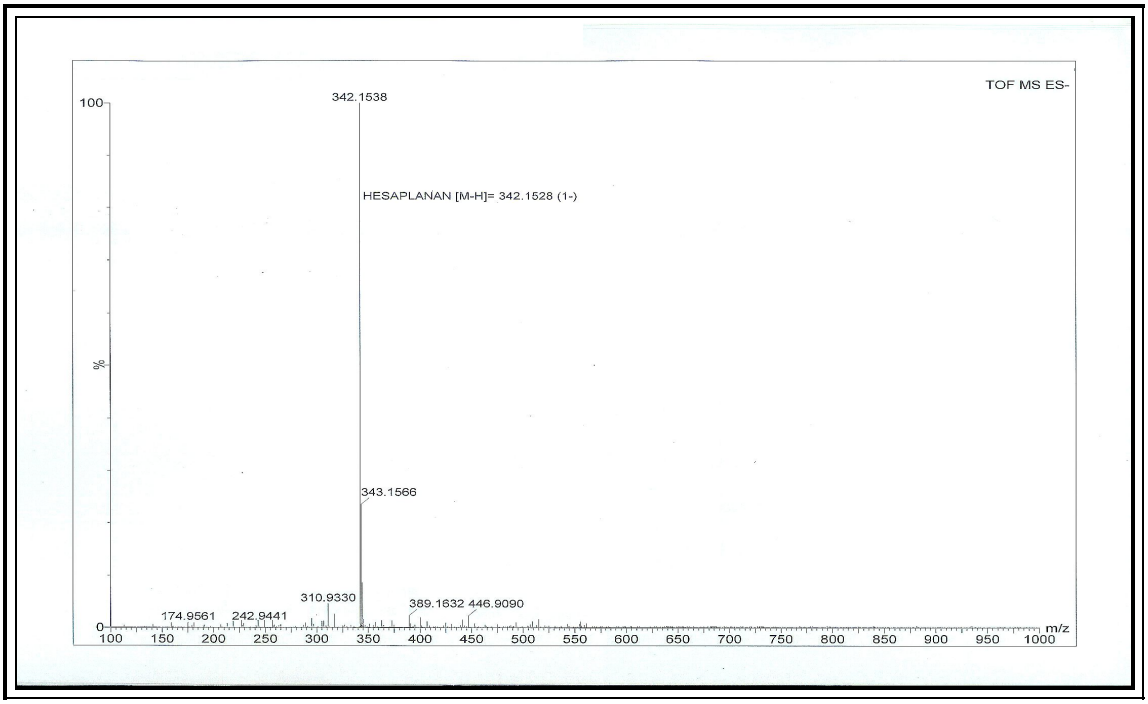
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (343.15), M^+-1 (343.14).



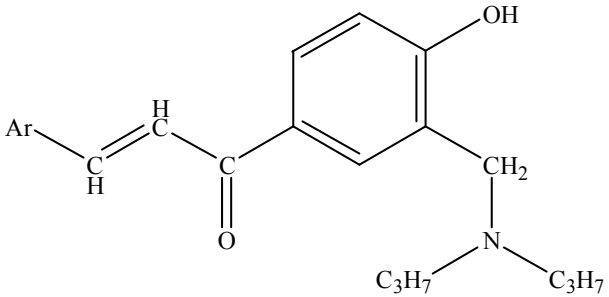
Spektrum No 148 G8 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 149 G8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 150 G8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 39. Sentezlenen Dipropilaminli Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 10. Dipropilaminli Mannich bazlarının (G1-G8) deneysel verileri

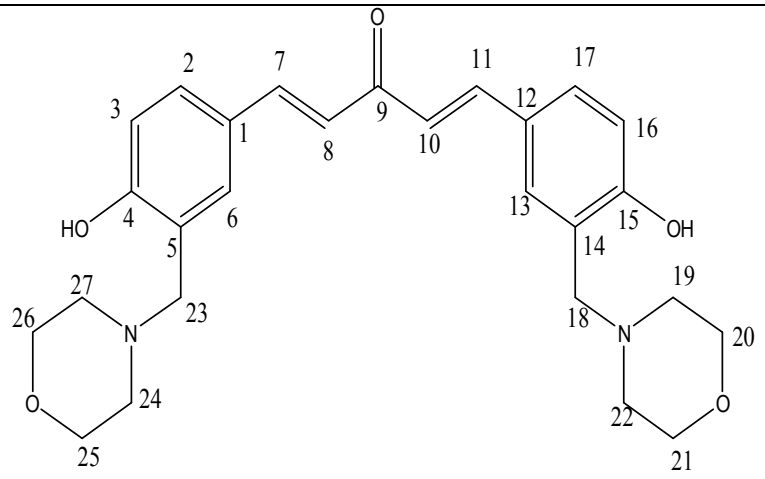
Bileşik No	Aril	Kapalı Formül	M.A	Mol Oranı (şalkon:paraformaldehit:amin)	Verim %	Rxn Süresi	Çözücü	Erime derecesi (^{0}C)	Sütun Kromatografisi	
									Mobil faz	Adsorban
G1	C_6H_5	$C_{22}H_{27}NO_2$	337.20	1:1:1	17	9	CH_3CN	Viskoz	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
G2	4-Cl C_6H_4	$C_{22}H_{26}ClNO_2$	371.17	1:1:1	12	8	CH_3CN	105-110	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
G3	4-CH_3O C_6H_4	$C_{23}H_{29}NO_3$	367.21	1:1:1	17	8	CH_3CN	Viskoz	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
G4	$4NO_2C_6H_5$	$C_{22}H_{26}N_2O_4$	382.19	1:1:1	17	4.5	CH_3CN	150-153	-	-
G5	4-CH_3 C_6H_4	$C_{23}H_{29}NO_2$	351.22	1:1:1	9	8	CH_3CN	70-74	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
G6	4-Br C_6H_5	$C_{22}H_{26}BrNO_2$	417.11	1:1:1	37	9	CH_3CN	109-111	-	-
G7	4-F C_6H_5	$C_{22}H_{26}FNO_2$	355.19	1:1:1	11	9	CH_3CN	84-86	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3
G8	2-C_4H_3S	$C_{20}H_{25}NO_2S$	343.48	1:1:1	14	9	CH_3CN	Viskoz	$CHCl_3$/MeOH (9:1)	Al_2O_3

4.2.3.7. 1,5-Diaril-penta-1,4-dien-3-on Yapısındaki Kurkumin Analoglarının Mannich Bazları

Tez kapsamında sentez edilen A9 bileşiğinin Mannich bazlarına (H1-H5) ilişkin deneysel veriler Tablo 11'de, A10 ileşiğinin Mannich bazlarına (J1-J5) ilişkin deneysel veriler Tablo 12'de özetlenmiştir.

4.2.3.7.1. H1: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.066 g, 2.2 mmol) ve morfolinin (0.191 g, 2.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna 1,5-bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (0.3g, 1.1 mmol, A9) ve asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 24 saat sonra reaksiyon ortamında A9 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak H1 bileşiği elde edildi (0.07 g, % 13).



1,5-Bis-(4-hidroksi-3-morfolin-4-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 151)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 376 (4.61) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 152)

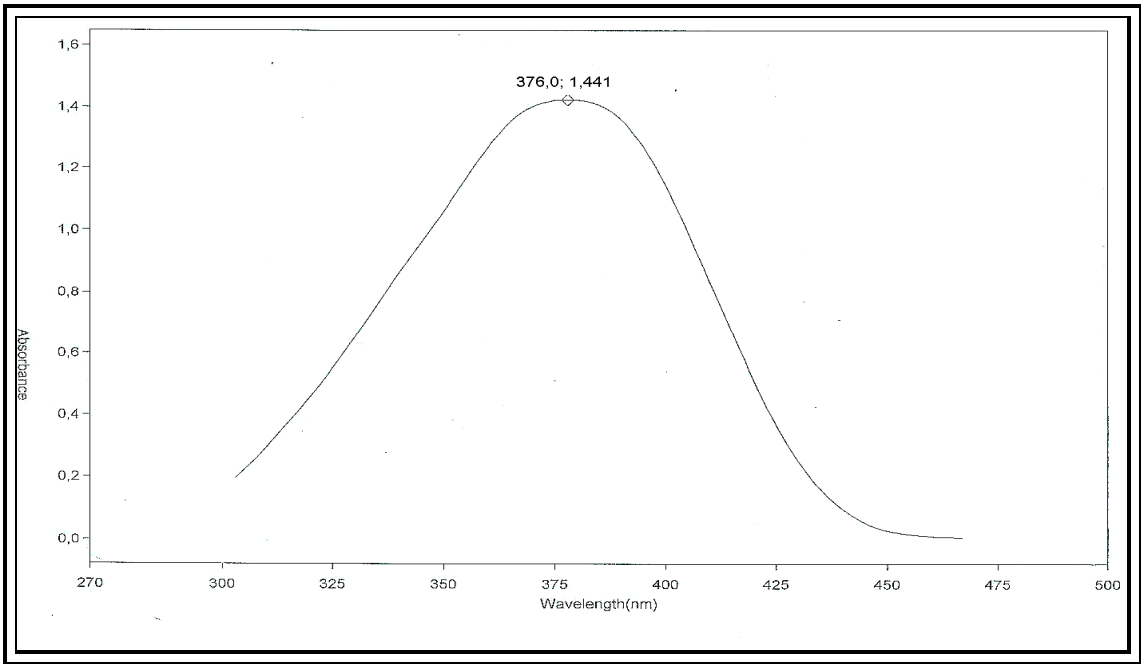
δ (ppm): 2.59 (br s, 8H, C19-H, C22-H, C24-H, C27-H); 3.74 (br s, 8H, C20-H, C21-H, C25-H, C26-H); 3.76 (s, 4H, C18-H, C23-H); 6.86 - 6.83 (d, 2H, C3-H, C16-H, *J* = 8.43 Hz); 6.91 - 6.87 (d, 2H, C8-H, C10-H, *J* = 15.76); 7.26 (s, 2H, C6-H, C13-H); 7.48 - 7.45 (dd, 2H, C2-H, C17-H, *J* = 8.43 Hz); 7.65 - 7.61 (d, 2H, C7-H, C11-H, *J* = 15.76 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 153)

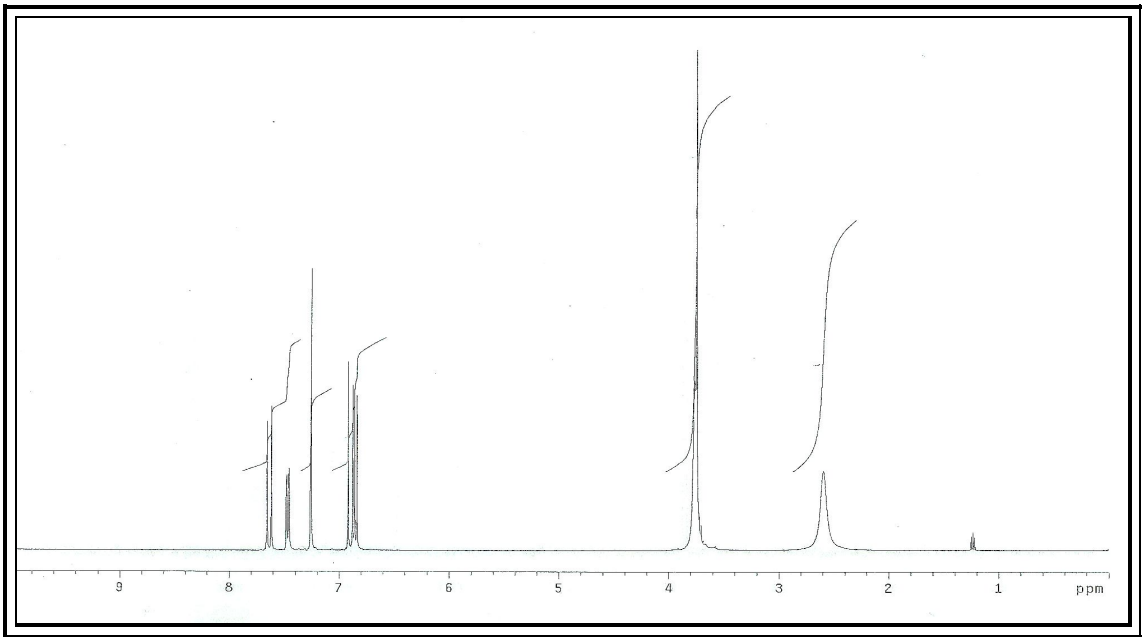
δ (ppm): 188.91 (C9), 160.38 (C4, C15), 142.92 (C7, C11), 129.83 (C8, C10), 129.57 (C6, C13), 126.66 (C1, C12), 123.23 (C2, C17), 121.32 (C5, C14), 117.11 (C3, C16), 66.93 (C18, C23), 61.91 (C20, C21, C25, C26), 53.12 (C19, C22, C24, C27).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 154)

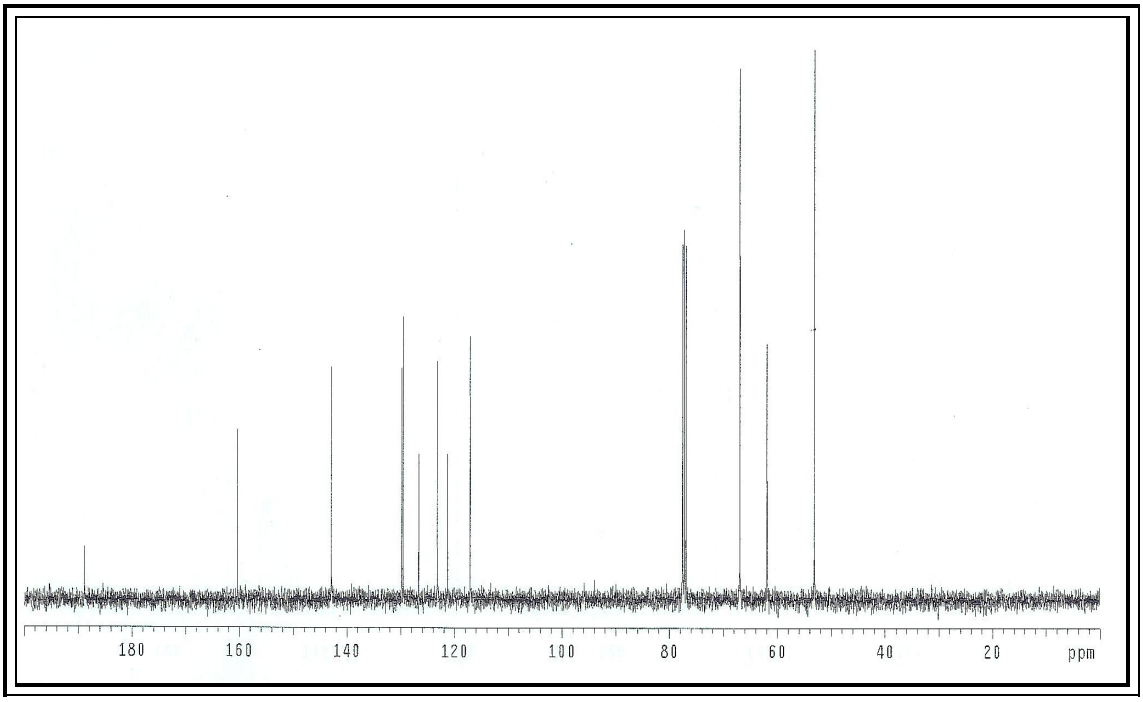
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (464.22), M^+-1 (463.22).



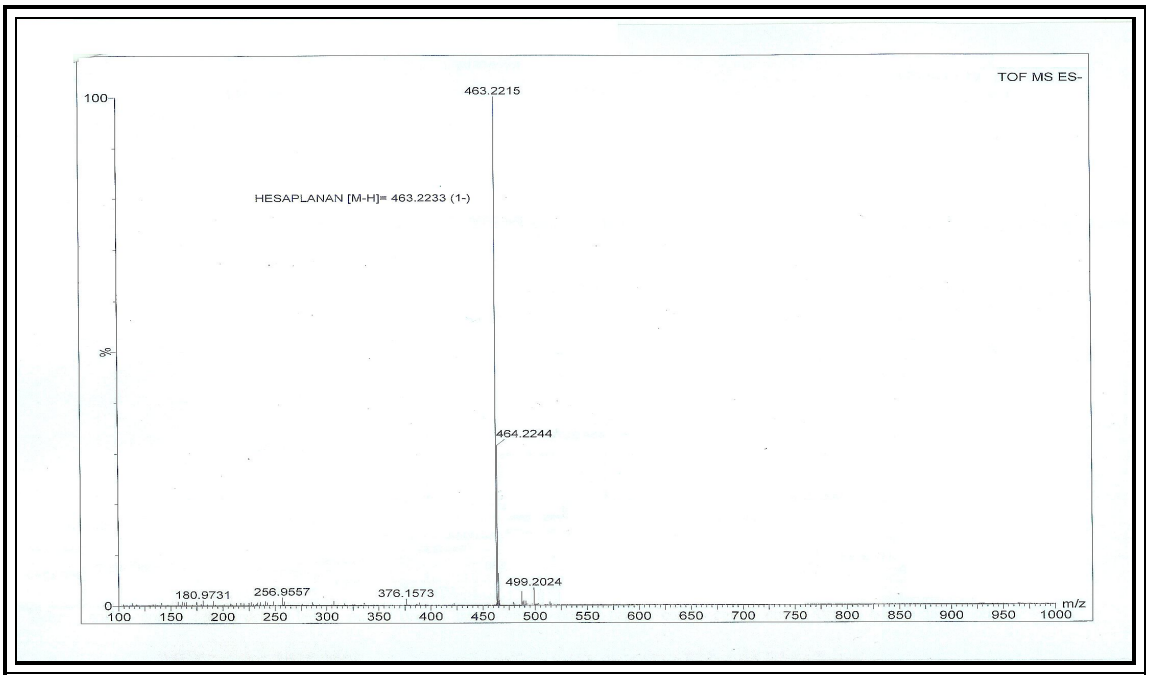
Spektrum No 151 H1 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 152 H1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



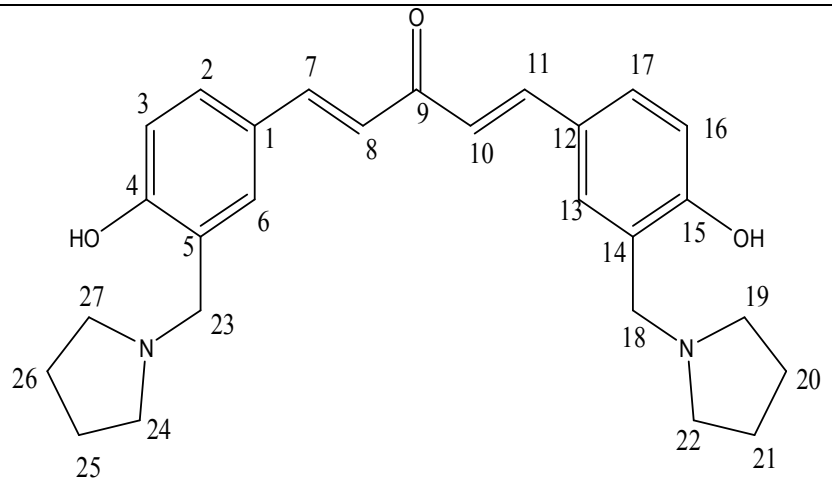
Spektrum No 153 H1 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



Spektrum No 154 H1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.7.2. H2: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.0676 g, 2.2 mmol) ve pirolidinin (0.16 g, 2.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna 1,5-bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on bileşiği (0.3g, 1.1 mmol, A9) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 22 saat sonra reaksiyon ortamında A9 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak H2 bileşiği elde edildi (0.09 g, % 19).



1,5-Bis-(4-hidroksi-3-pirolidin-1-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 155)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 371 (4.70) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 156)

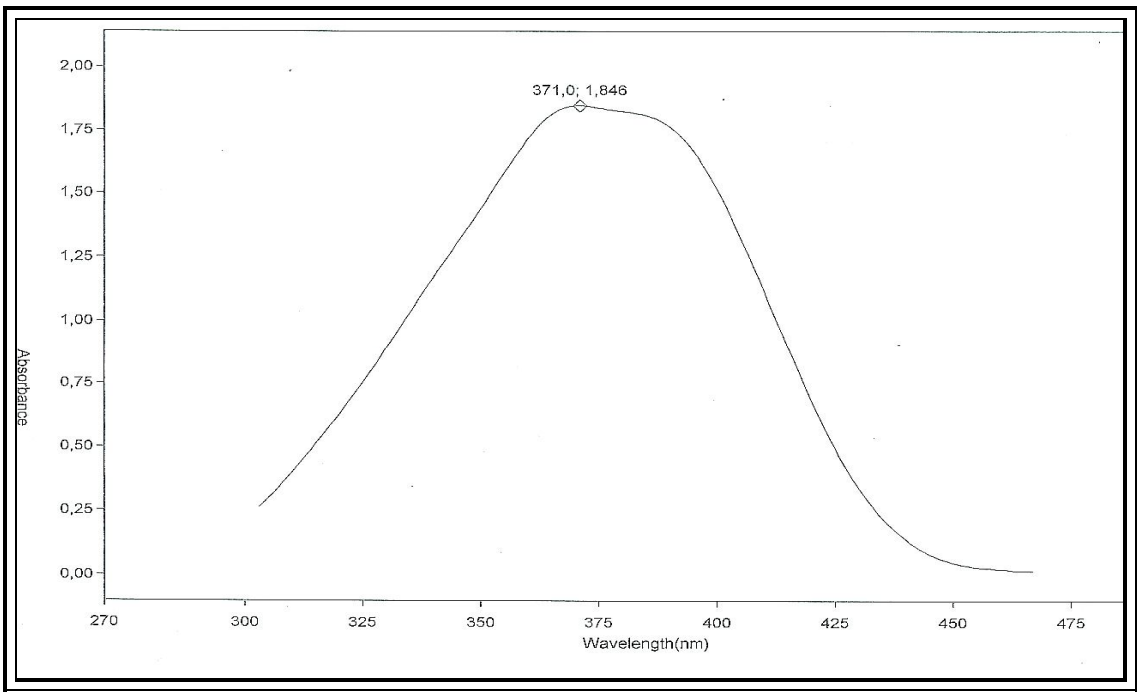
δ (ppm): 1.87 (br s, 8H, C20-H, C21-H, C25-H, C26-H); 2.66 (br s, 8H, C19-H, C22-H, C24-H, C27-H); 3.86 (s, 4H, C18-H, C23-H); 6.86 - 6.81 (d, 2H, C3-H, C16-H, *J* = 9.1 Hz); 6.94 - 6.86 (d, 2H, C8-H, C10-H, *J* = 16.34 Hz); 7.26 (s, 2H, C6-H, C13-H); 7.49 - 7.43 (dd, 2H, C2-H, C17-H); 7.69 - 7.61 (d, 2H, C7-H, C11-H, *J* = 15.7 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 157)

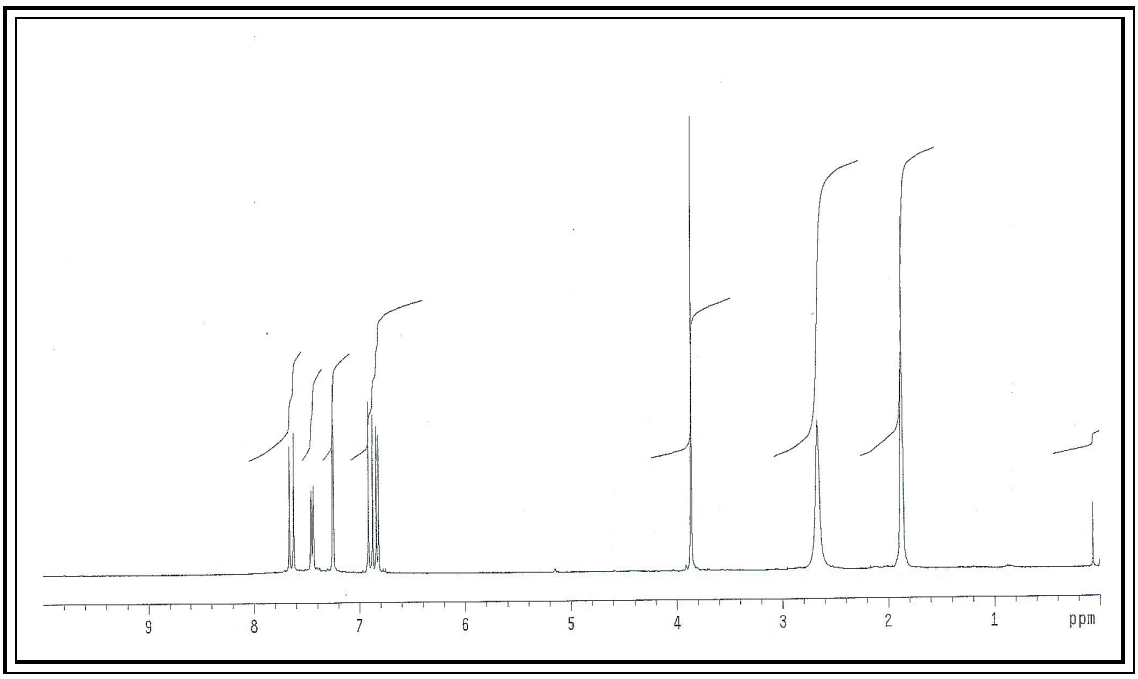
δ (ppm): 189.05 (C9), 161.10 (C4, C15), 143.11 (C7, C11), 129.51 (C8, C10), 128.66 (C6, C13), 126.19 (C1, C12), 122.99 (C2, C17, C5, C14), 116.94 (C3, C16), 58.23 (C18, C23), 53.71 (C20, C21, C25, C26), 23.88 (C19, C22, C24, C27).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 158)

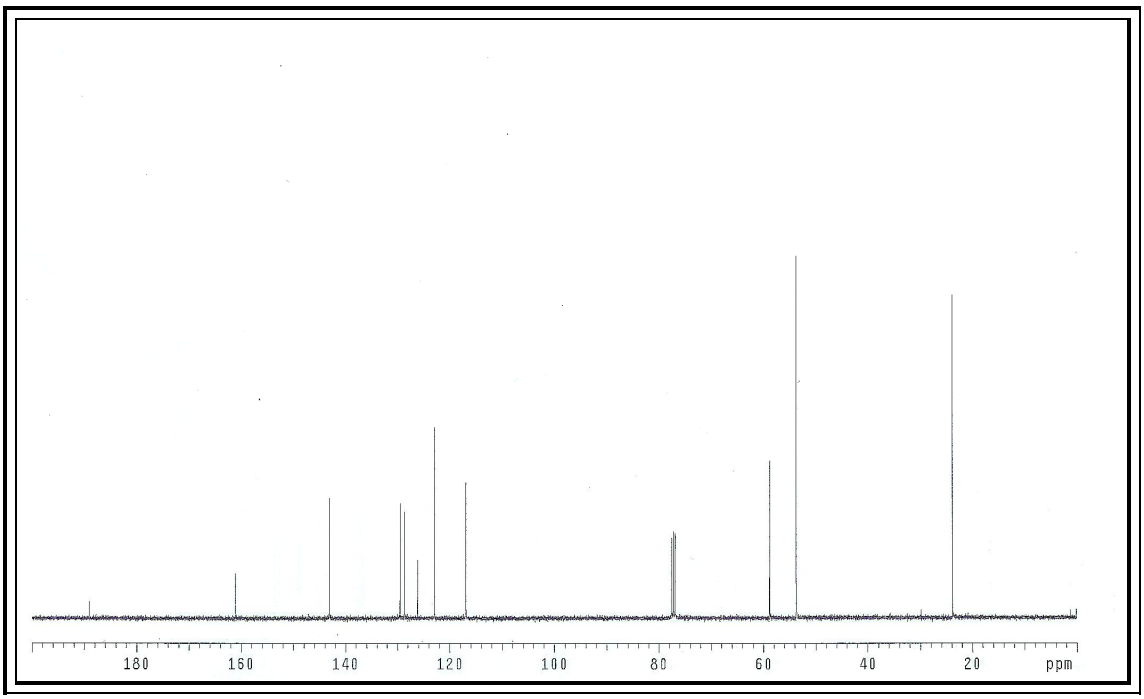
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (432.39), M^+-1 (431.23).



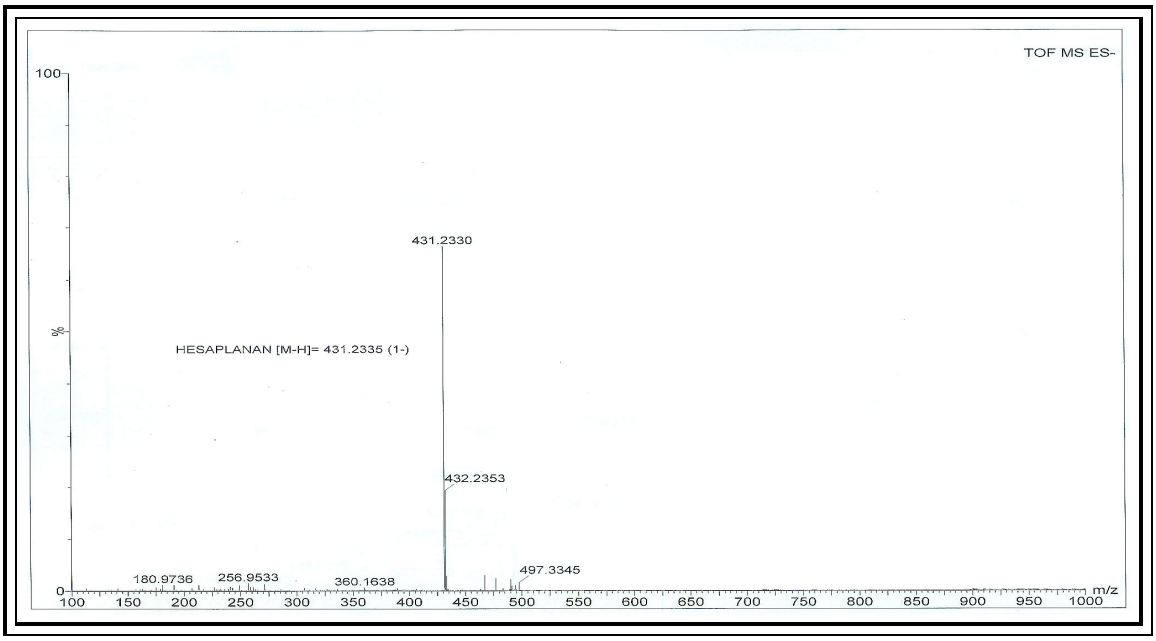
Spektrum No 155 H2 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 156 H2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



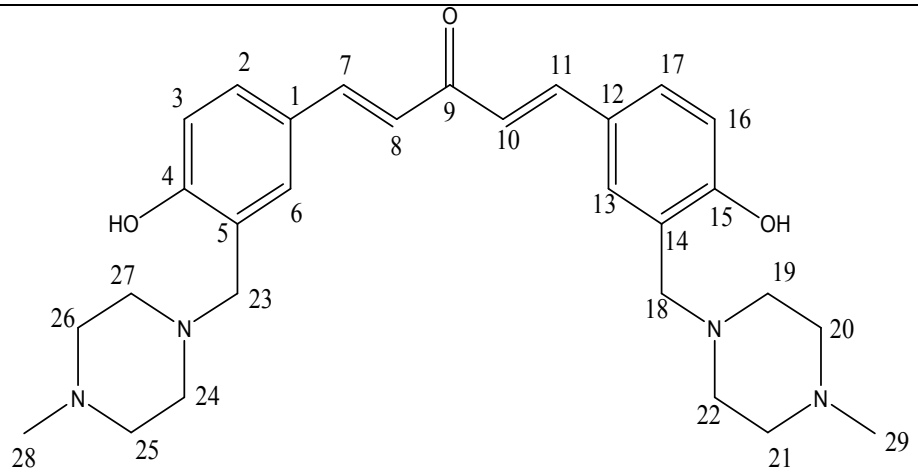
Spektrum No 157 H2 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 158 H2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.7.3. H3: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.0675 g, 2.2 mmol) ve N-metilpiperazinin (0.225 g, 2.2 mol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna 1,5-bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (0.3g, 1.1 mmol, A9) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 24 saat sonra reaksiyon ortamında A9 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak H3 bileşiği elde edildi (0.104 g, % 19).



1,5-Bis-(4-hidroksi-3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 159)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 275 (5.14) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 160)

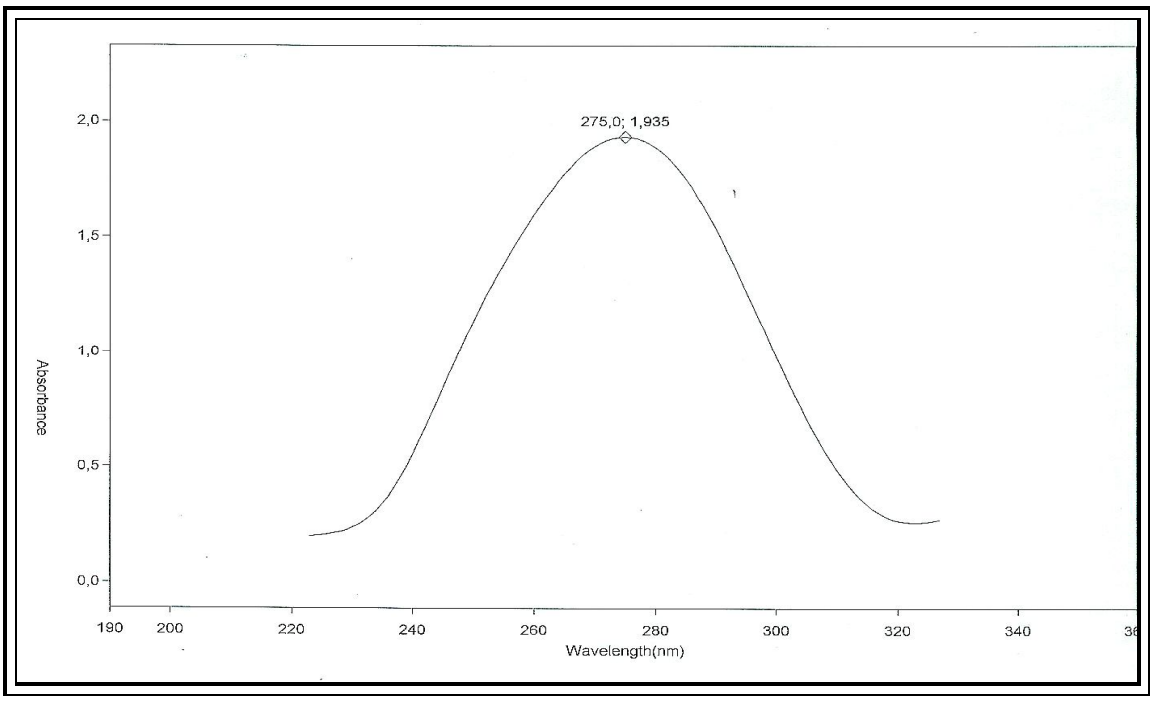
δ (ppm): 2.31 (s, 6H, C28-H, C29-H); 2.61 - 2.47 (br s, 16H, C19-H, C20-H, C21-H, C22-H, C24-H, C25-H, C26-H, C27-H); 3.75 (s, 4H, C18-H, C23-H); 6.86 - 6.81 (d, 2H, C3-H, C16-H, *J* = 8 Hz); 6.93 - 6.86 (d, 2H, C8-H, C10-H, *J* = 15 Hz); 7.26 (s, 2H, C6-H, C13-H); 7.48 - 7.43 (dd, 2H, C2-H, C17-H); 7.58 - 7.50 (d, 2H, C7-H, C11-H, *J* = 15 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 161)

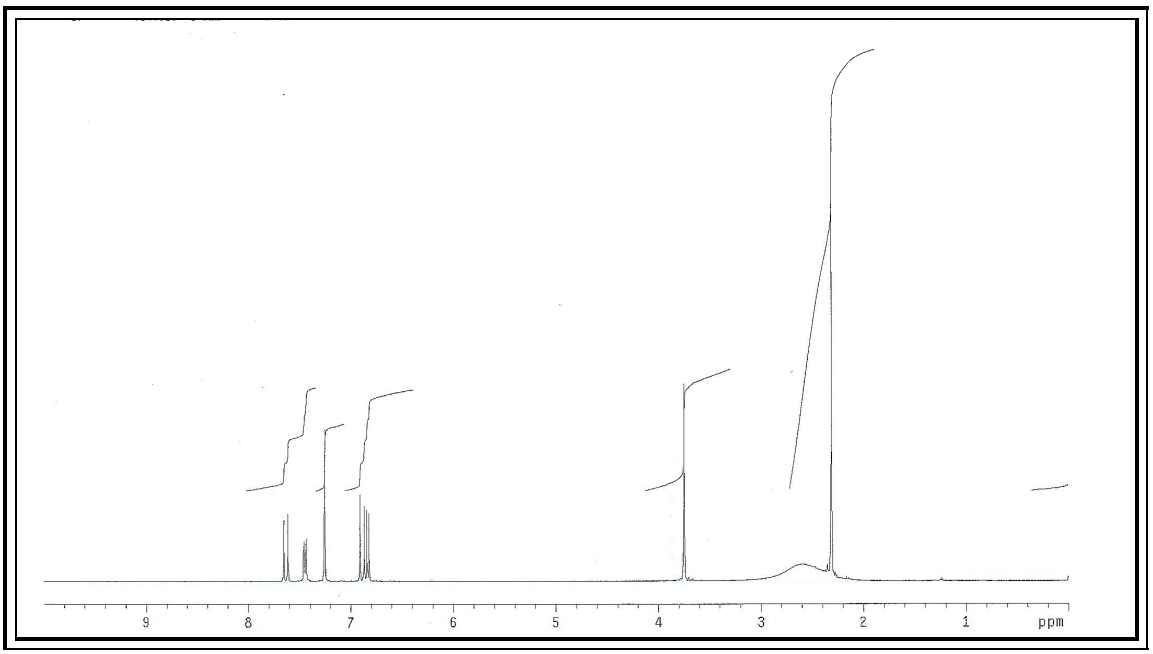
δ (ppm): 188.91 (C9), 160.65 (C4, C15), 142.93 (C7, C11), 129.74 (C8, C10), 129.29 (C6, C13), 126.52 (C1, C12), 123.16 (C2, C17), 121.78 (C5, C14), 117.04 (C3, C16), 61.41 (C18, C23), 55.05 (C20, C21, C25, C26), 52.74 (C19, C22, C24, C27), 46.06 (C28, C29).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 162)

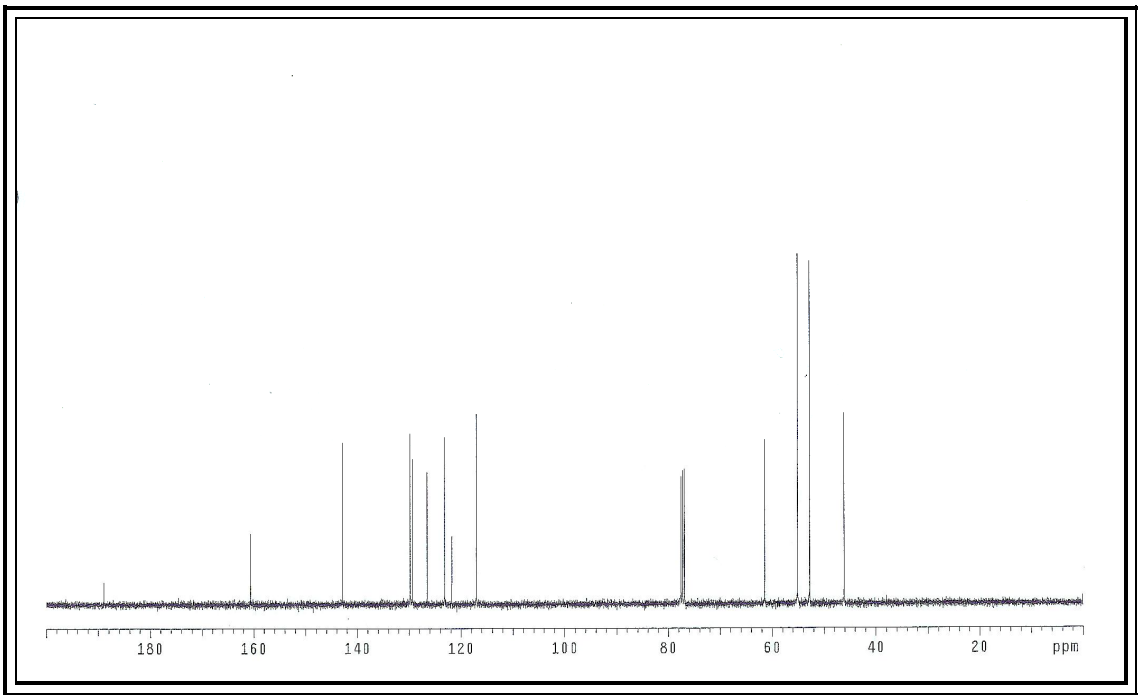
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (490.29), M^+-1 (489.28).



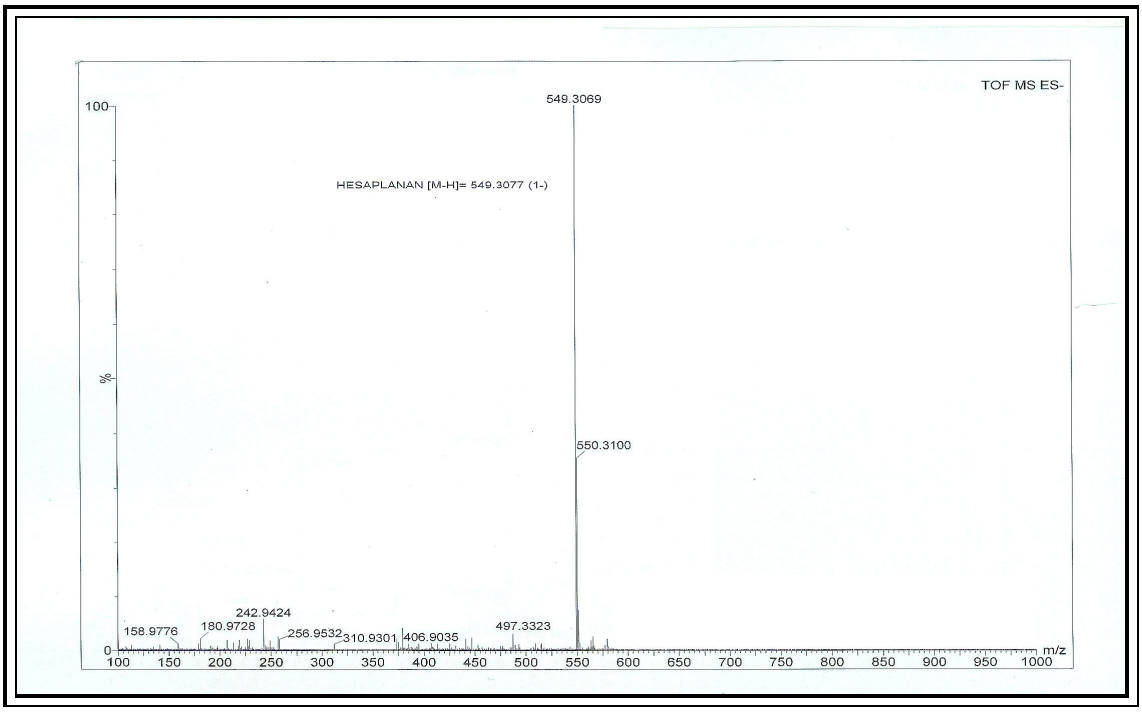
Spektrum No 159 H3 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 160 H3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



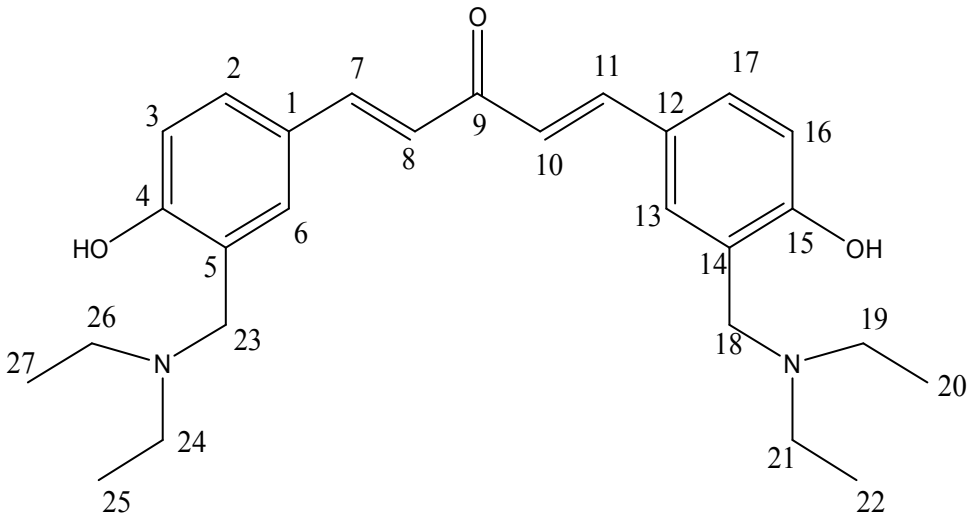
Spektrum No 161 H3 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 162 H3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.7.4. H4: 1,5-Bis-(3-dietilaminometil-4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.0675 g, 2.2 mmol) ve dietilaminin (0.164 g, 2.2 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C' de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna 1,5-bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (0.3g, 1.1 mmol, A9) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 24 saat sonra reaksiyon ortamında A9 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak H4 bileşiği elde edildi (0.1 g, % 20).



1,5-Bis-(3-dietilaminometil-4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 163)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 378 (4.79) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 164)

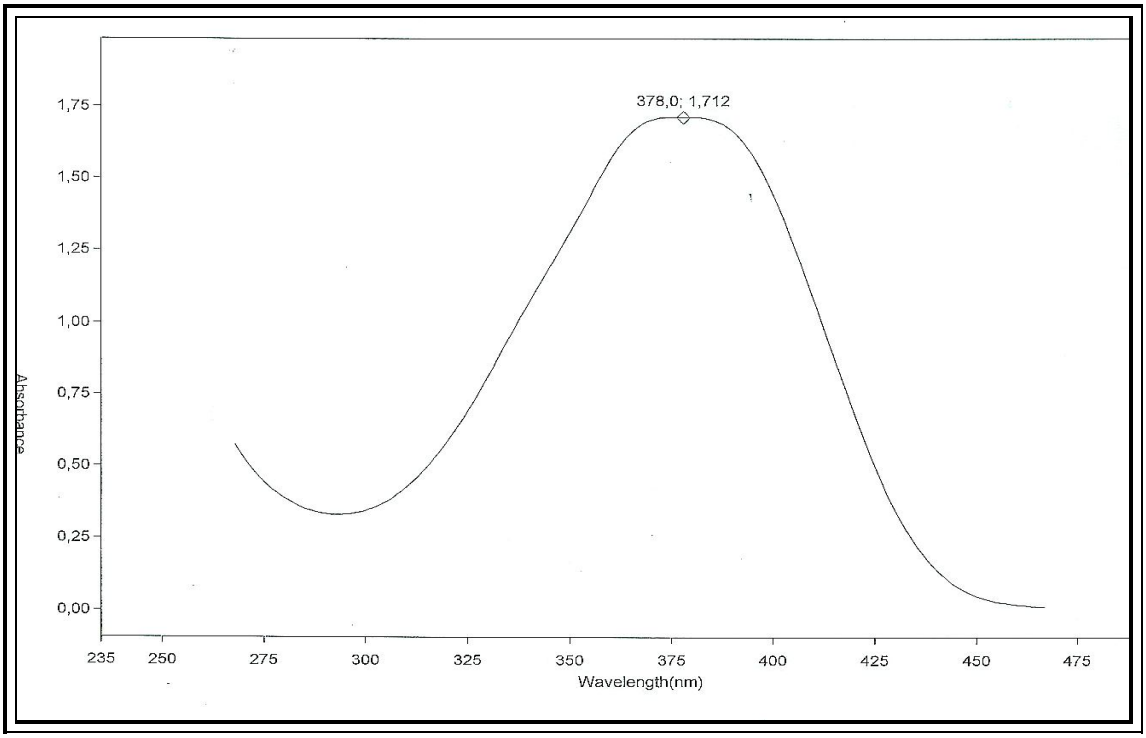
δ (ppm): 1.16 - 1.09 (t, 12H, C20-H, C21-H, C25-H, C27-H); 2.70 - 2.59 (q, 8H, C19H, C22H, C24-H, C26-H); 3.81 (s, 4H, C18-H, C23-H); 6.84 - 6.80 (d, 2H, C3-H, C16-H, *J* = 8 Hz); 6.86 - 6.83 (d, 2H, C8-H, C10-H, *J* = 16 Hz); 7.24 (s, 2H, C6-H, C13-H); 7.48 - 7.42 (dd, 2H, C2-H, C17-H); 7.69 - 7.61 (d, 2H, C7-H, C11-H, *J* = 16 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 165)

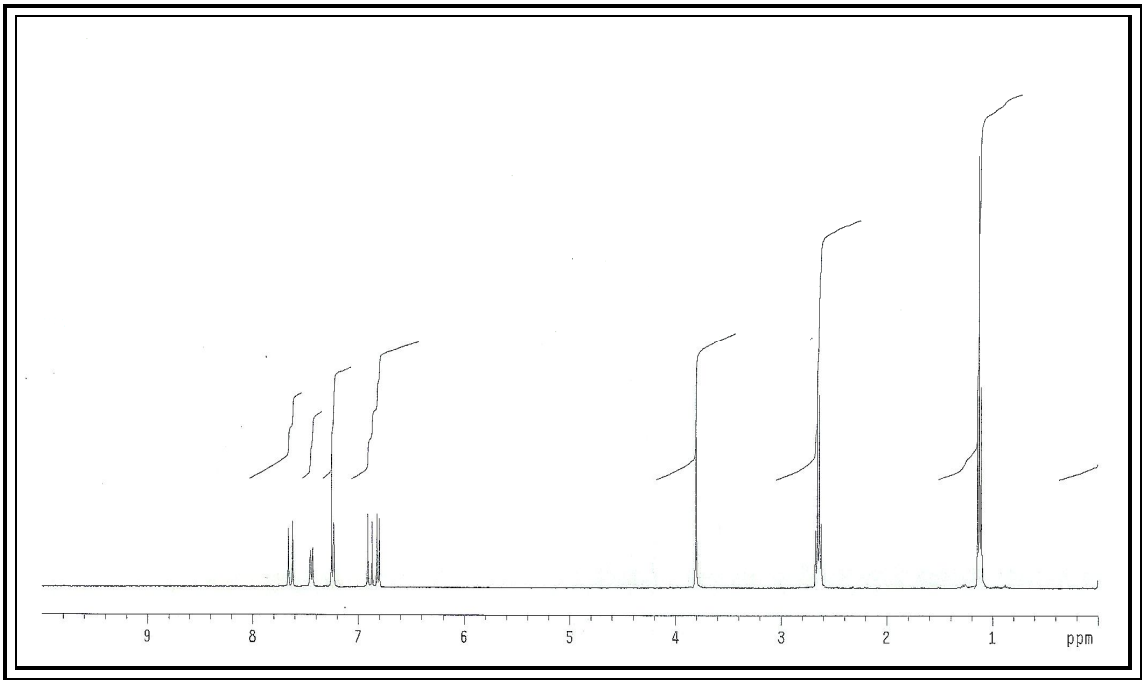
δ (ppm): 189.04 (C9), 161.45 (C4, C15), 143.09 (C7, C11), 129.42 (C8, C10), 129.09 (C6, C13), 126.20 (C1, C12), 122.93 (C2, C17), 122.68 (C5, C14), 117.04 (C3, C16), 57.07 (C18, C23), 46.58 (C19, C21, C24, C26), 11.32 (C20, C22, C25, C27).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 166)

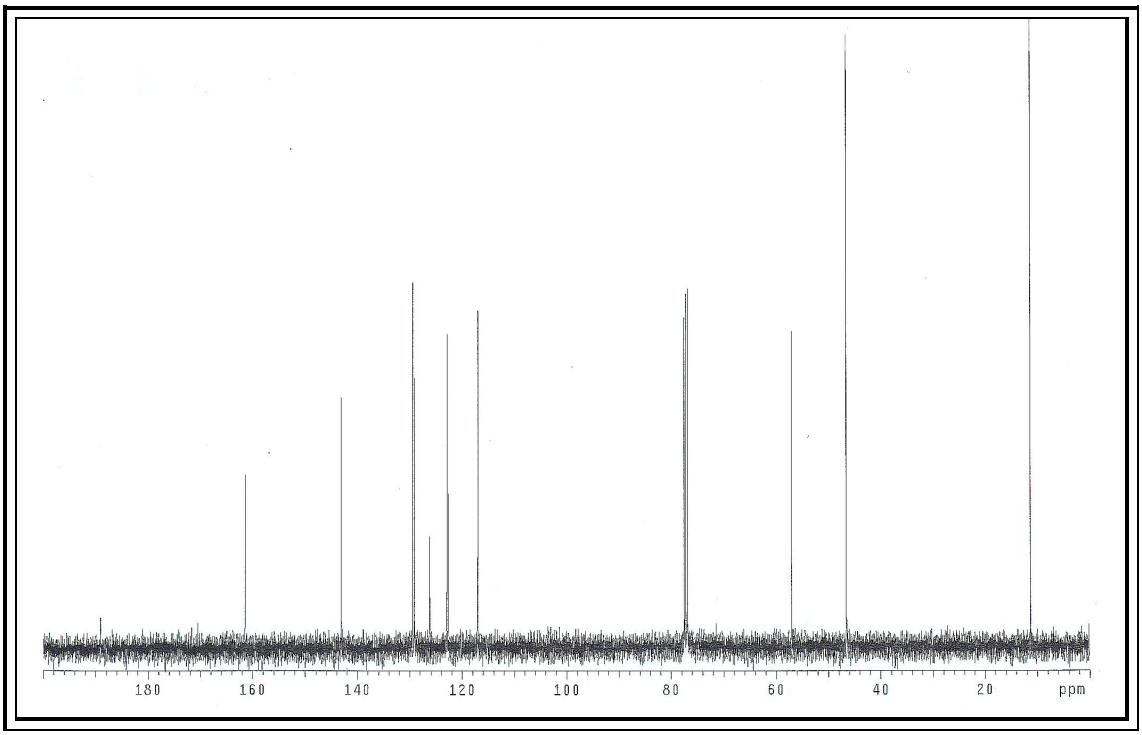
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (436.26), M^+-1 (435.26).



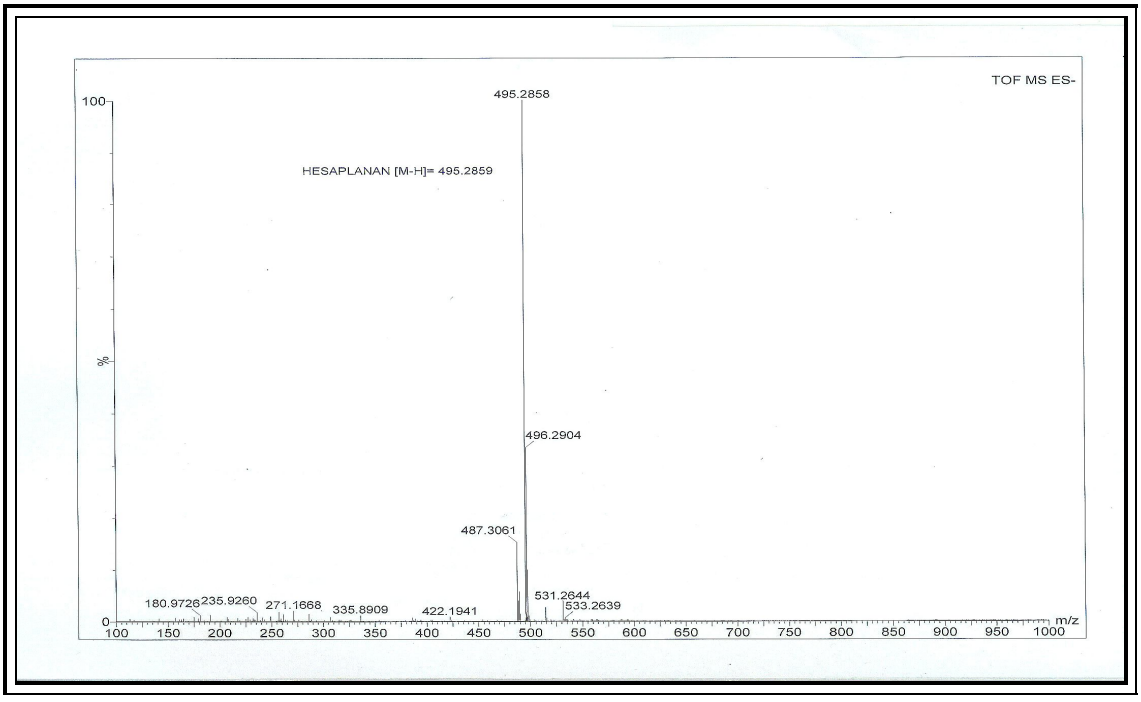
Spektrum No 163 H4 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 164 H4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



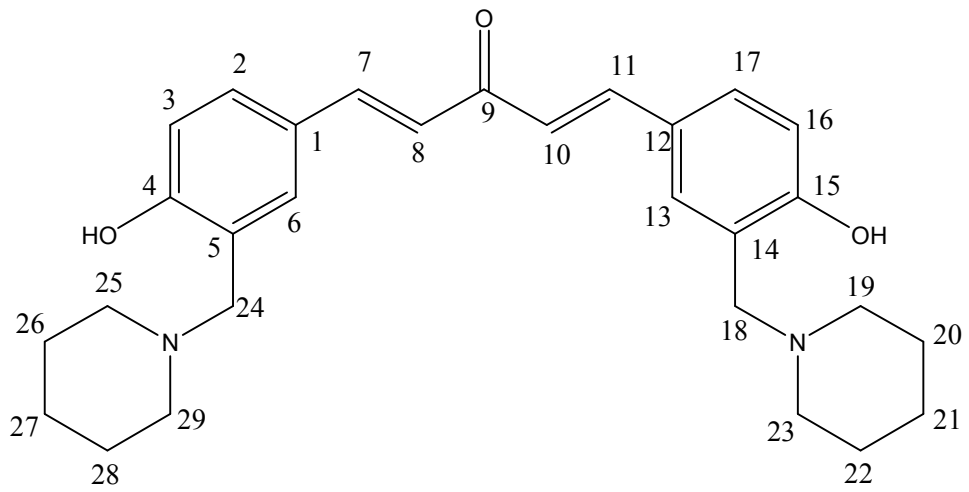
Spektrum No 165 H3 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 166 H4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.7.5. H5: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-piperidin-1-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.045 g, 1.5 mmol) ve piperidinin (0.127 g, 1.5 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna 1,5-bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (0.2 g, 0.75 mmol) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 8 saat sonra reaksiyon ortamında A9 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak H5 bileşiği elde edildi (0.14 g, % 35).



1,5-Bis-(4-hidroksi-3-piperidin-1-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 167)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 378 (4.61) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 168)

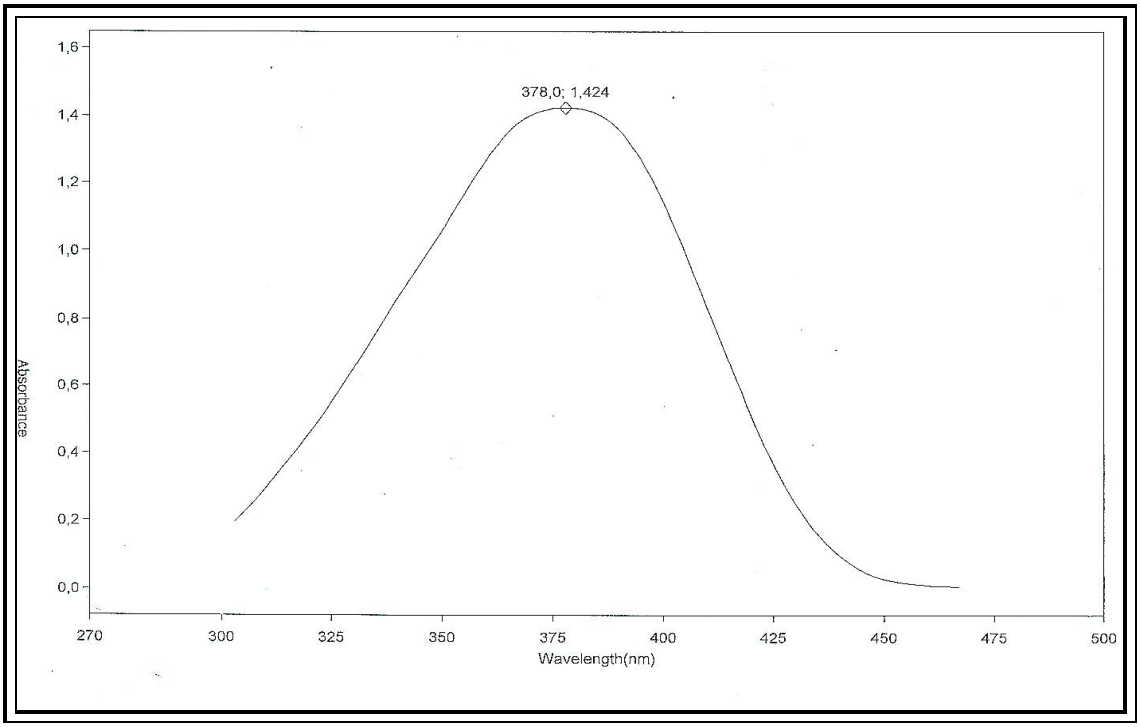
δ (ppm): 1.69 (br s, 12H, C20-H, C21-H, C22-H, C26-H, C27-H, C28-H); 2.70 - 2.42 (br s, 8H, C19-H, C23-H, C25-H, C29-H); 3.71 (s, 4H, C18-H, C24-H); 6.86 - 6.81 (d, 2H, C3-H, C16-H, *J* = 8.1 Hz); 6.94 - 6.86 (d, 2H, C8-H, C10-H, *J* = 16.52 Hz); 7.24 (s, 2H, C6-H, C13-H); 7.47 - 7.43 (dd, 2H, C2-H, C17-H); 7.69 - 7.61 (d, 2H, C7-H, C11-H, *J* = 15.83 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 169)

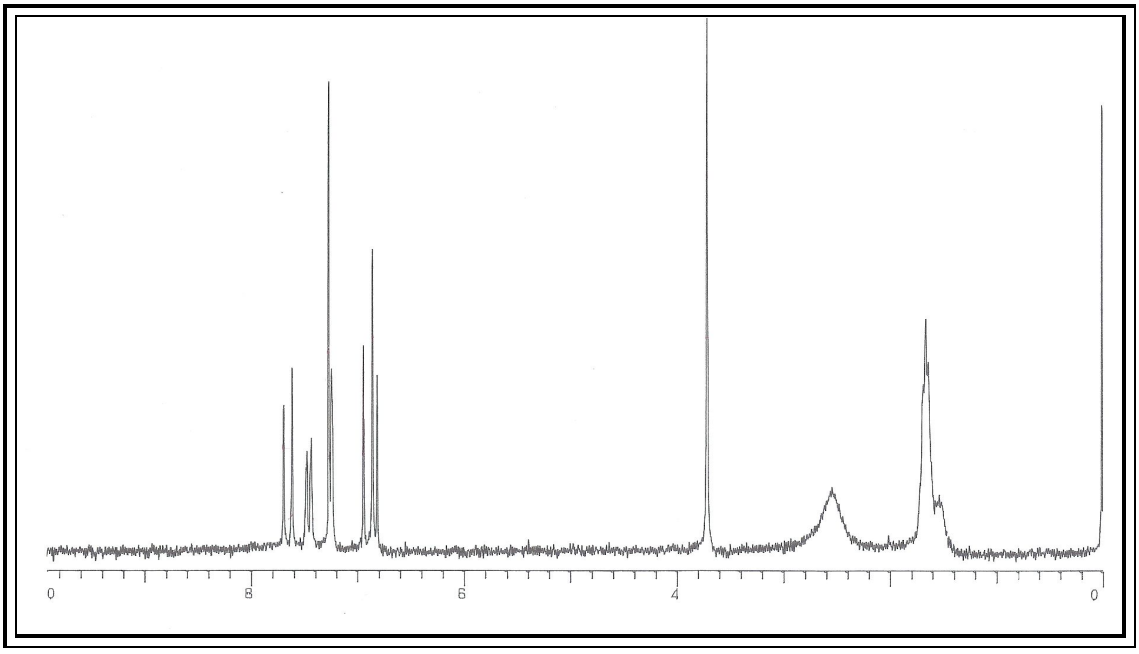
δ (ppm): 189.03 (C9), 161.14 (C4, C5), 143.07 (C7, C11), 129.47 (C8, C10), 129,20 (C6, C13), 126.26 (C1, C12), 122.97 (C2, C17), 122.20 (C5, C14), 116.96 (C3, C16), 62.17 (C18, C24), 54.11 (C19, C23, C25, C29), 25.98 (C20, C22, C26, C28), 24.09 (C21, C27).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 170)

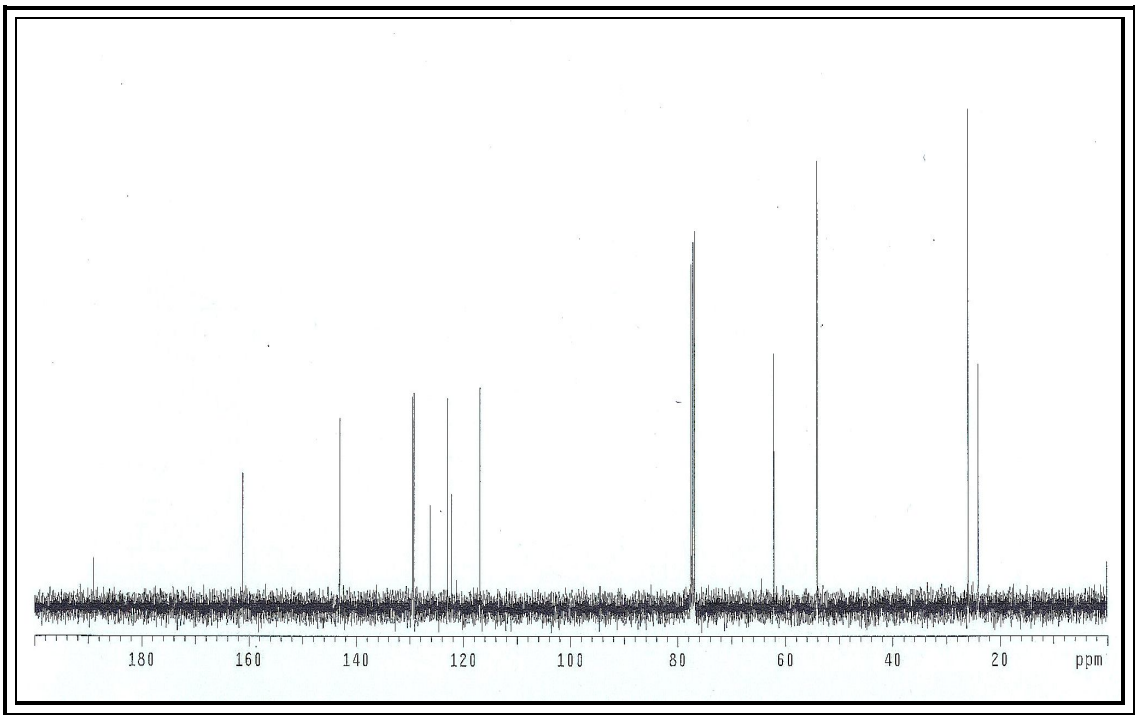
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (460.26), M^+-1 (459.26).



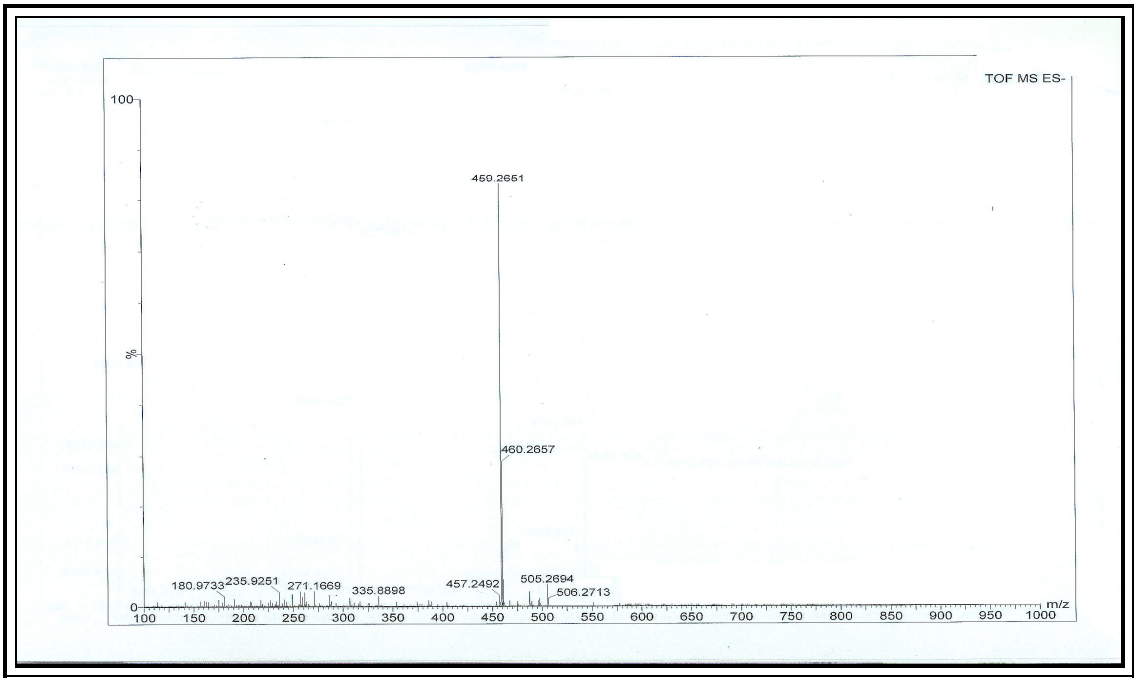
Spektrum No 167 H5 Bileşiğinin UV Spektrumu



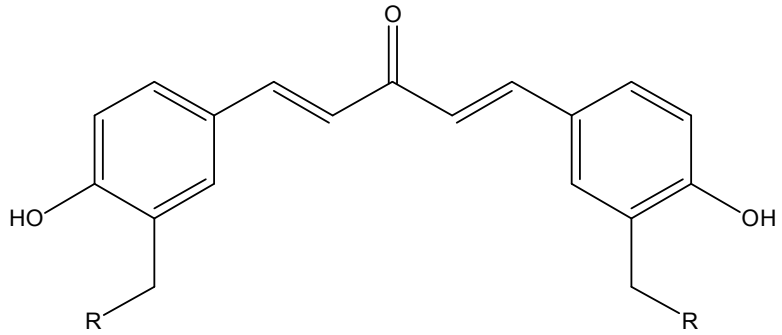
Spektrum No 168 H5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 169 H5 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 170 H5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



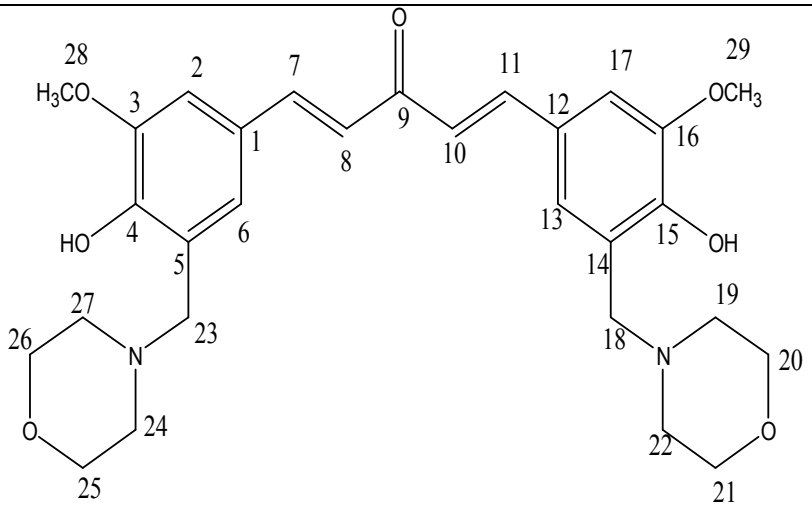
Şekil 40. 1,5-(4-Hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 11. H1-H5 Mannich Bazlarının Deneysel Verileri

Bileşik No	**R**	**Kapalı Formül**	**M.A**	**Mol Oranı** (A9: paraformaldehit: amin)	**Verim** %	**Rxn Süresi**	**Çözücü**	**Erime derecesi (^{0}C)**	**Sütun Kromatografisi**	
									Mobil Faz	**Adsorban**
H1	**Morfolin**	**$C_{27}H_{32}N_2O_5$**	**464.55**	**1:2:2**	**13**	**24**	**CH_3CN**	**215-218**	**$CHCl_3$/MeOH (8:2)**	**Al_2O_3**
H2	**Pirolidin**	**$C_{27}H_{32}N_2O_3$**	**432.55**	**1:2:2**	**18.5**	**22**	**CH_3CN**	**165-168**	**$CHCl_3$/MeOH (9:1)**	**Al_2O_3**
H3	**N-Metil Piperazin**	**$C_{29}H_{38}N_4O_3$**	**490.64**	**1:2:2**	**19**	**24**	**CH_3CN**	**203-205**	**$CHCl_3$/MeOH (1:1)**	**SiO_2**
H4	**Dietilamin**	**$C_{27}H_{36}N_2O_3$**	**436.59**	**1:2:2**	**20**	**24**	**CH_3CN**	**114-117**	**$CHCl_3$/MeOH (1:1)**	**SiO_2**
H5	**Piperidin**	**$C_{29}H_{36}N_2O_3$**	**460.61**	**1:2:2**	**8**	**35**	**CH_3CN**	**223-225**	**$CHCl_3$/MeOH (1:1)**	**SiO_2**

4.2.3.7.6. J1: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-morfolin-4-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.055 g, 1.8 mmol) ve morfolinin (0.16 g, 1.8 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna 1,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (0.3 g, 0.9 mmol, A10) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 27 saat sonra reaksiyon ortamında A10 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak J1 bileşiği elde edildi (0.255 g, % 53).



1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-morfolin-4-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 171)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 391 (4.48) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 172)

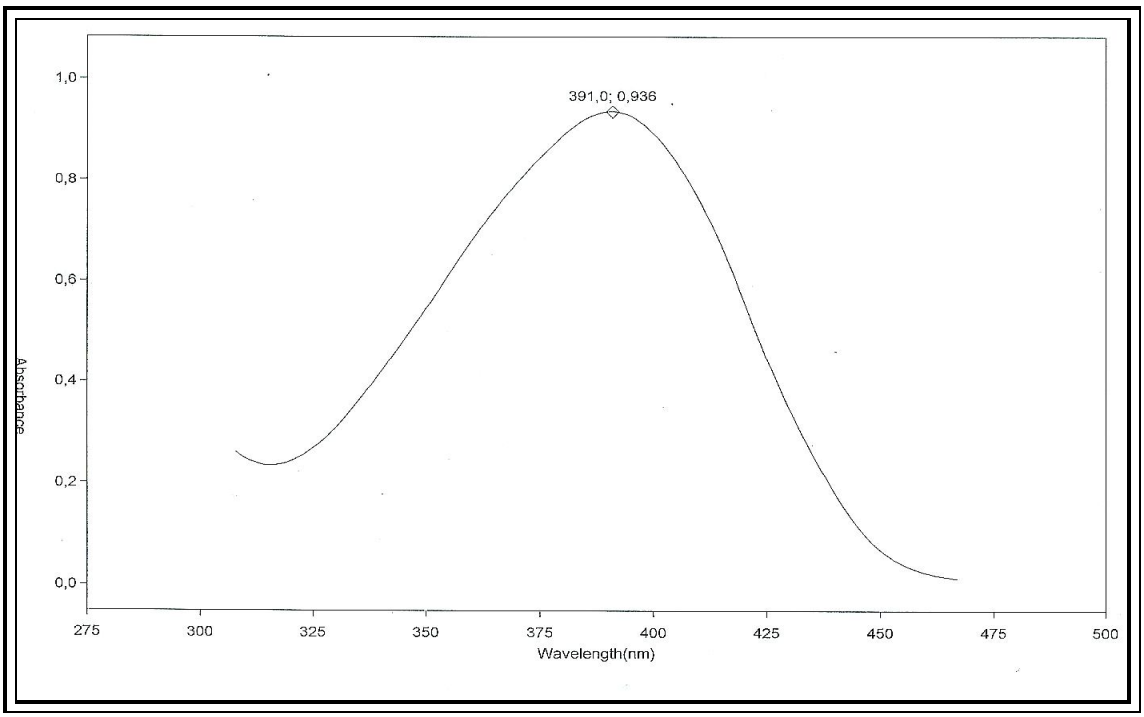
δ (ppm): 2.61 (br s, 8H, C19-H, C22-H, C24-H, C27-H); 3.75 (br s, 12H, C20-H, C21-H, C25-H, C26-H, C18-H, C23-H); 3.93 (s, 6H, C28-H, C29-H); 6.91 (s, 2H, C2-H, C17-H); 6.92 - 6.88 (d, 2H, C8-H, C10-H, *J* = 15.75 Hz); 7.25 (s, 2H, C6-H, C13-H); 7.65 - 7.61 (d, 2H, C7-H, C11-H, *J* = 15.75 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 173)

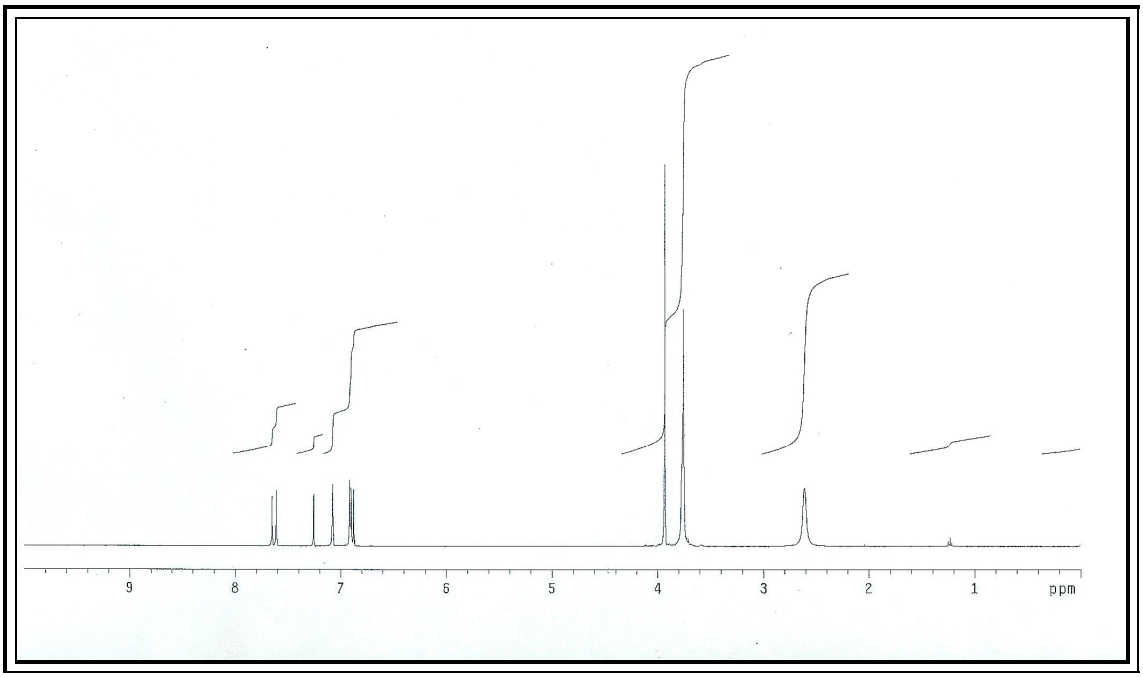
δ (ppm): 188.69 (C9), 150.05 (C7, C11), 148.58 (C3, C16), 143.25 (C4, C15), 126.44 (C8, C10), 123.38 (C1, C12), 122.82 (C5, C14), 121.14 (C6, C13), 110.42 (C2, C17), 66.93 (C20, C21, C25, C26), 61.65 (C28, C29), 56.22 (C18, C23), 53.09 (C19, C22, C24, C27).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 174)

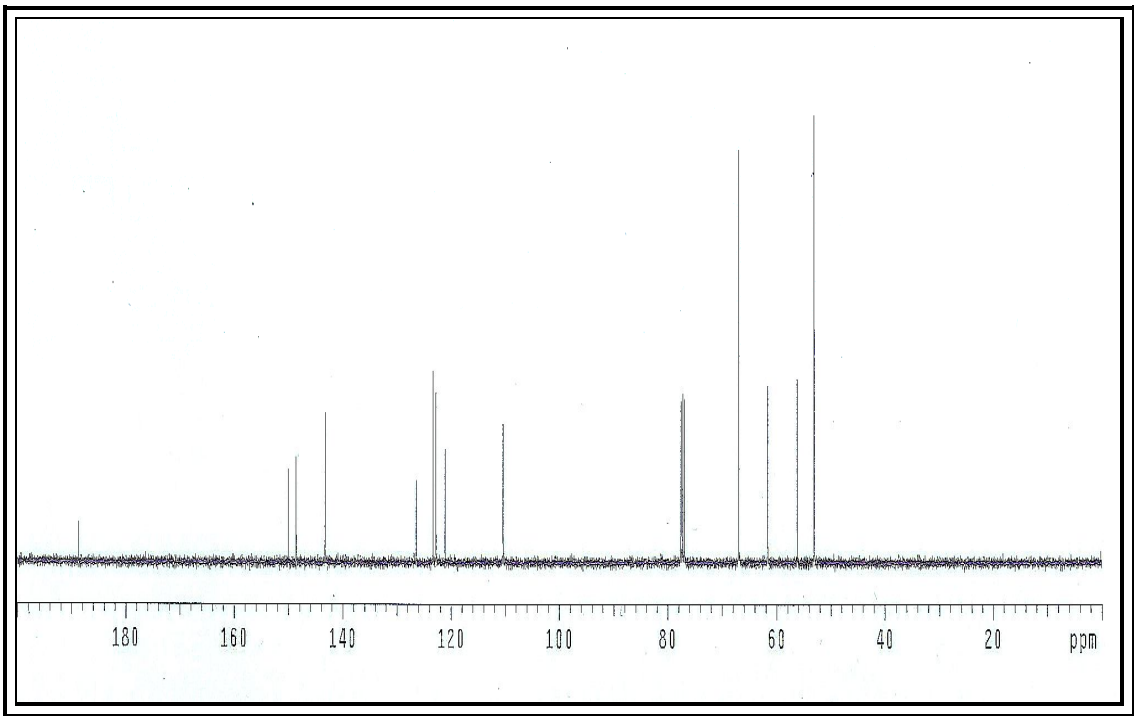
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (524.24), M^+-1 (523.24).



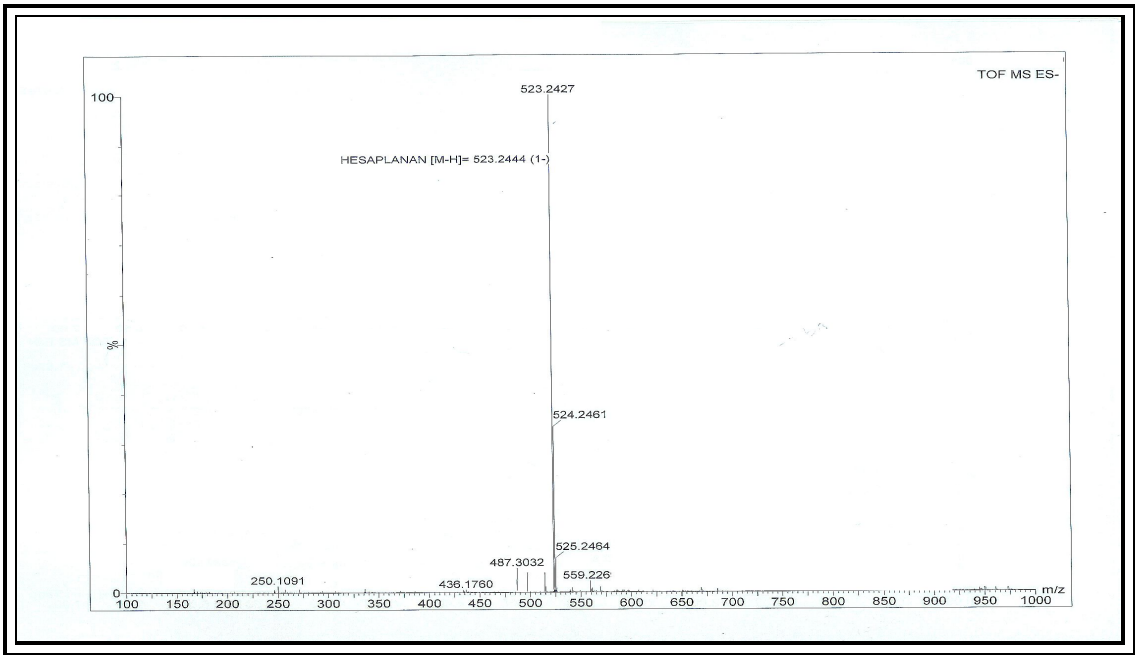
Spektrum No 171 J1 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 172 J1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



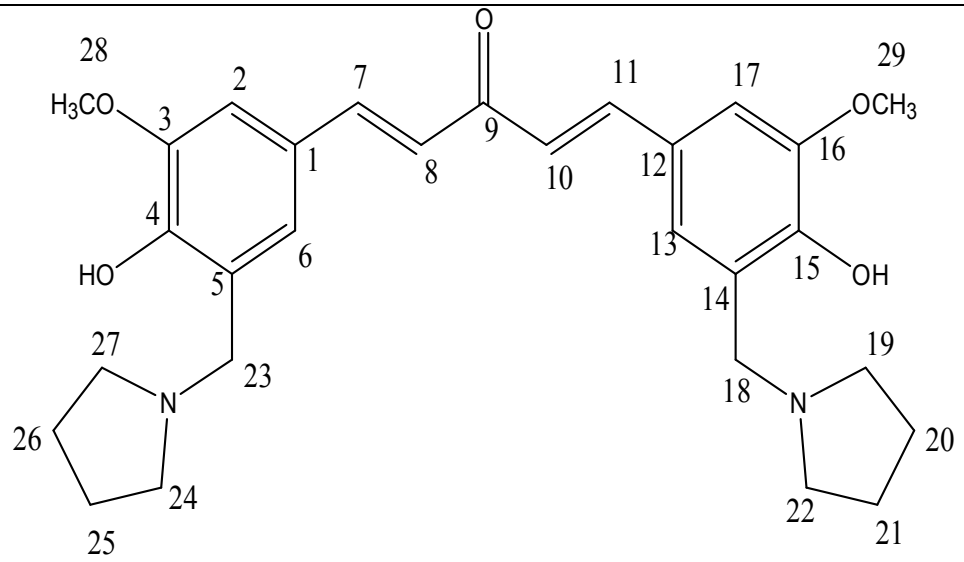
Spektrum No 173 J1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 174 J1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.7.7. J2: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-pirolidin-1-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.0551 g, 1.83 mmol) ve pirolidinin (0.13 g, 1.83 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 10 dakika ısıtıldı. 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (0.3 g, 0.9 mmol, A10) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A10 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı etanolden kristallendirilerek J2 bileşiği elde edildi (0.16 g, % 36).



1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-pirolidin-1-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 175)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 396 (4.61) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 176)

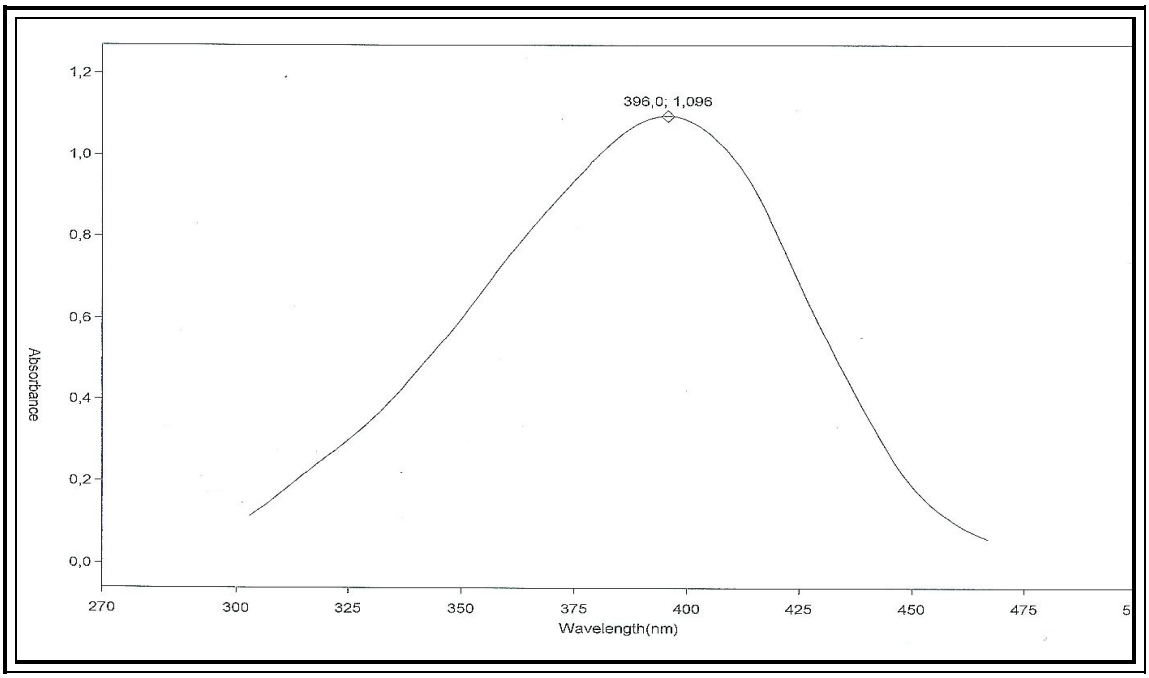
δ (ppm): 1.87 - 1.85 (br s, 8H, C20-H, C21-H, C25-H, C26-H); 2.57 - 2.55 (br s, 8H, C19-H, C22-H, C24-H, C27-H); 3.87 (s, 4H, C18-H, C23-H); 3.93 (s, 6H, C28-H, C29-H); 6.90 (s, 2H, C2-H, C17-H); 6.94 - 6.86 (d, 2H, C8-H, C10-H, *J* = 15.76 Hz); 7.07 (s, 2H, C6-H, C13-H); 7.68 - 7.60 (d, 2H, C7-H, C11-H, *J* = 15.75 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 177)

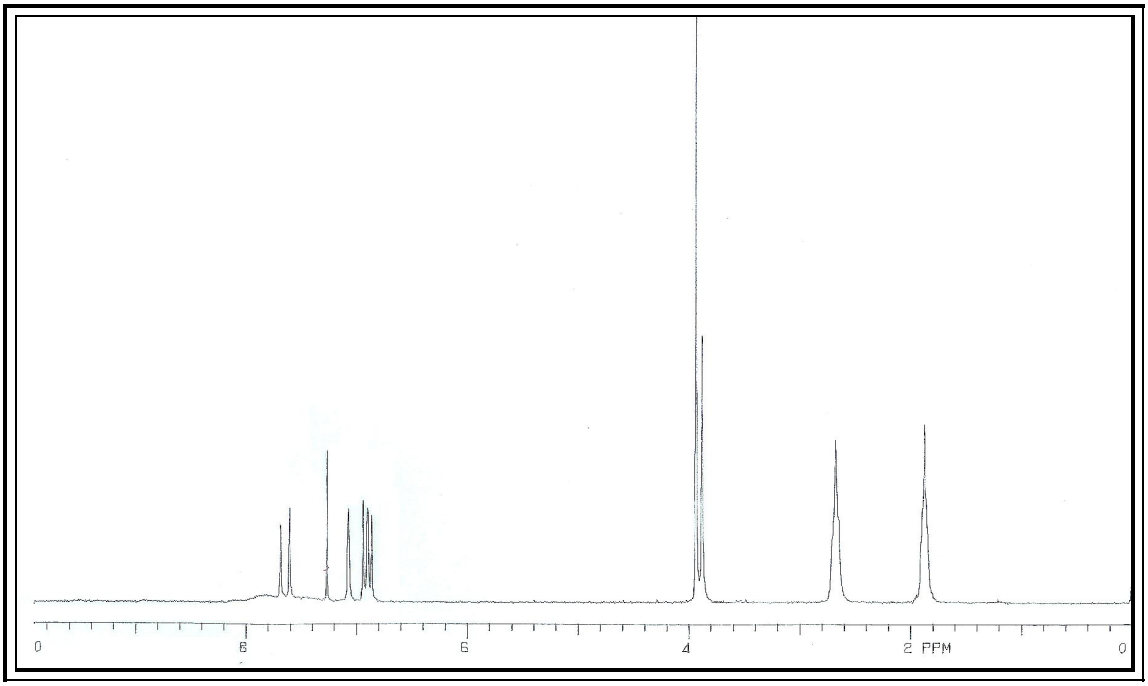
δ (ppm): 188.82 (C9), 150.93 (C7, C11), 148.52 (C3, C16), 143.44 (C4, C15), 128.84 (C8, C10), 123.09 (C1, C12), 122.71 (C5, C14), 122.17 (C6, C13), 110.14 (C2, C17), 58.60 (C28, C29), 56.20 (C18, C23), 53.66 (C19, C22, C24, C27), 23.86 (C20, C21, C25, C26).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 178)

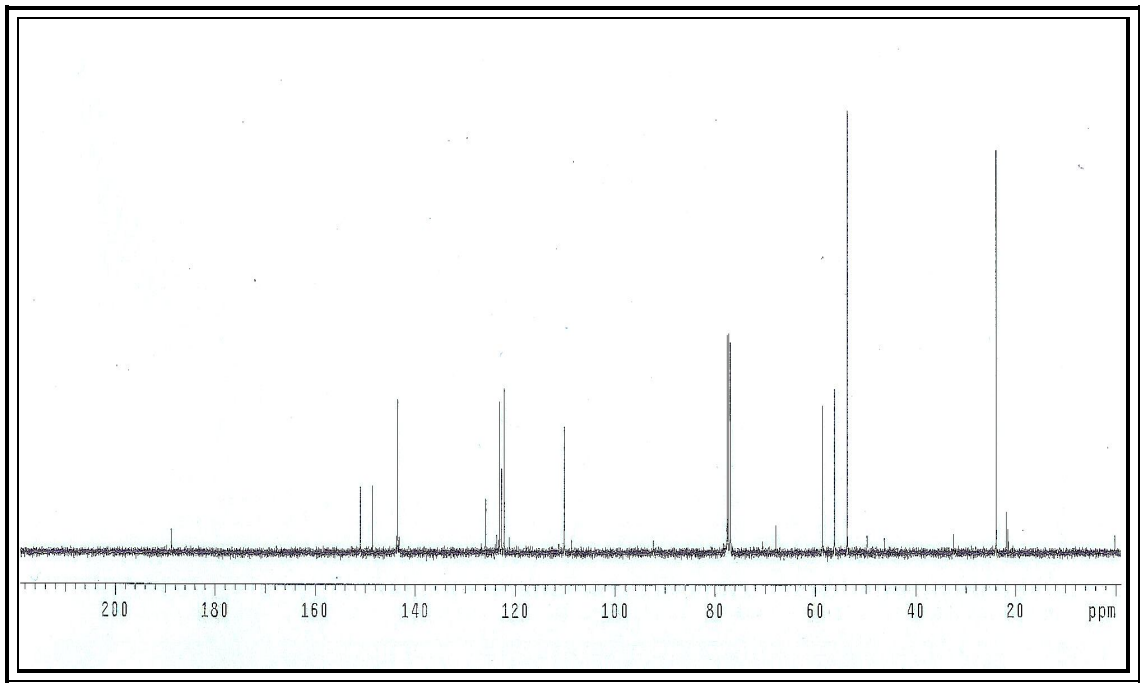
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (492.25), M^+-1 (491.25).



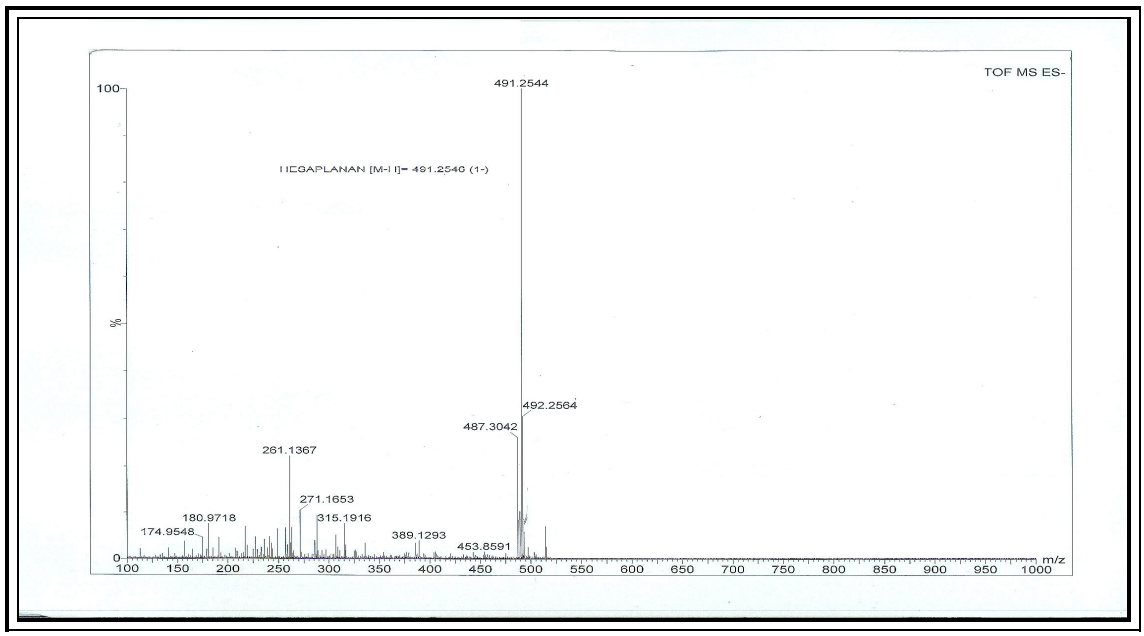
Spektrum No 175 J2 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 176 J2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



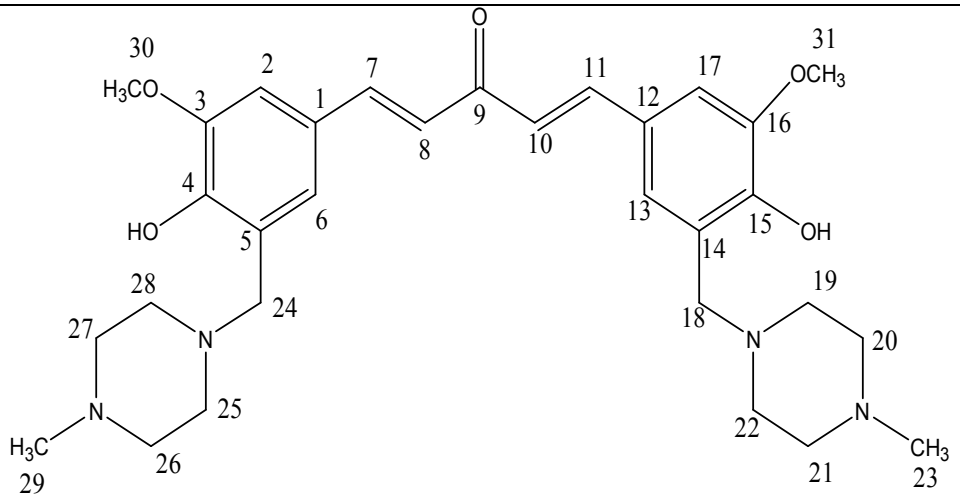
Spektrum No 177 J2 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 178 J2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.7.8. J3: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.055 g, 1.8 mmol) ve N-metil piperazinin (0.184 g, 1.8 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C' de 10 dakika ısıtıldı. 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (0.3 g, 0.9 mmol, A10) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 5,5 saat sonra reaksiyon ortamında A10 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak J3 bileşiği elde edildi (0.229 g, % 45).



1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 179)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 393 (4.67) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 180)

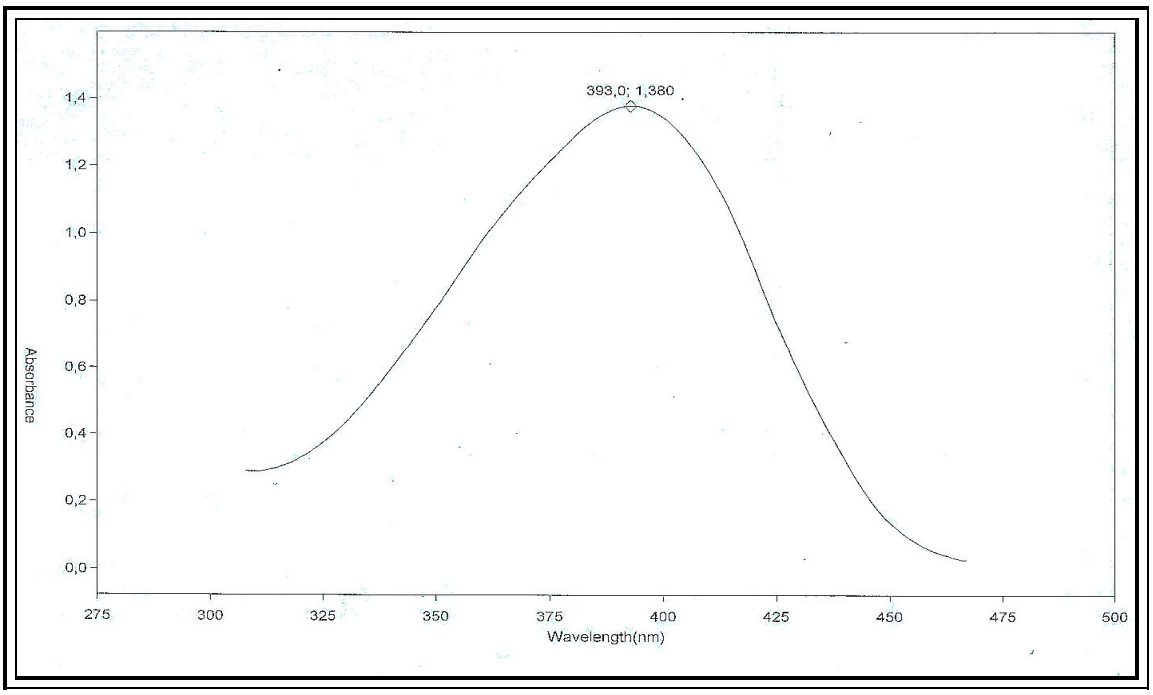
δ (ppm): 2.29 (s, 6H, C23-H, C29-H); 2.63 - 2.42 (br s, 16H, C19-H, C20-H, C21-H, C22-H, C25-H, C26-H, C27-H, C28-H); 3.75 (s, 4H, C18-H, C24-H); 3.92 (s, 6H, C30-H, C31-H); 6.90 (s, 2H, C2-H, C17-H); 6.91 - 6.87 (d, 2H, C8-H, C10-H, J = 15.76 Hz); 7.06 (s, 2H, C6-H, C13-H); 7.64 - 7.60 (d, 2H, C7-H, C11-H, J = 15.76 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 181)

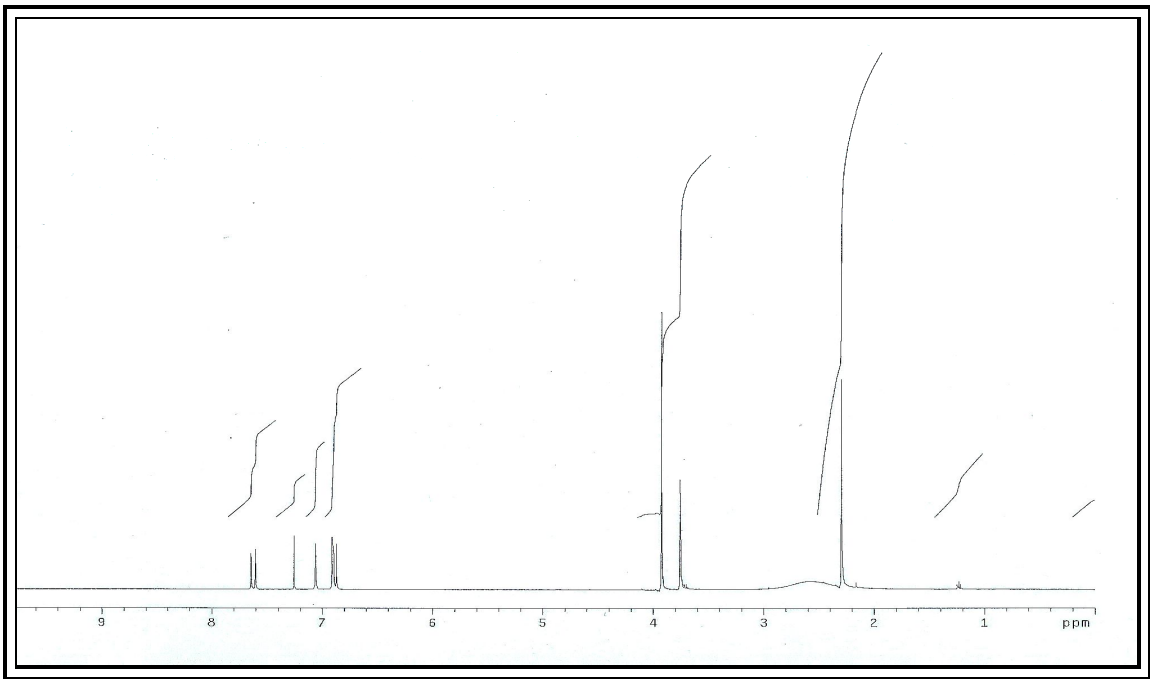
δ (ppm): 188.72 (C9), 150.40 (C7, C11), 148.57 (C3, C16), 143.29 (C4, C15), 126.21 (C8, C10), 123.26 (C1, C12), 122.62 (C5, C14), 121.54 (C6, C13), 110.39 (C2, C17), 61.20 (C30, C31), 56.20 (C18, C24), 55.04 (C20, C21, C26, C27), 52.69 (C19, C22, C25, C28), 46.08 (C23, C29).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 182)

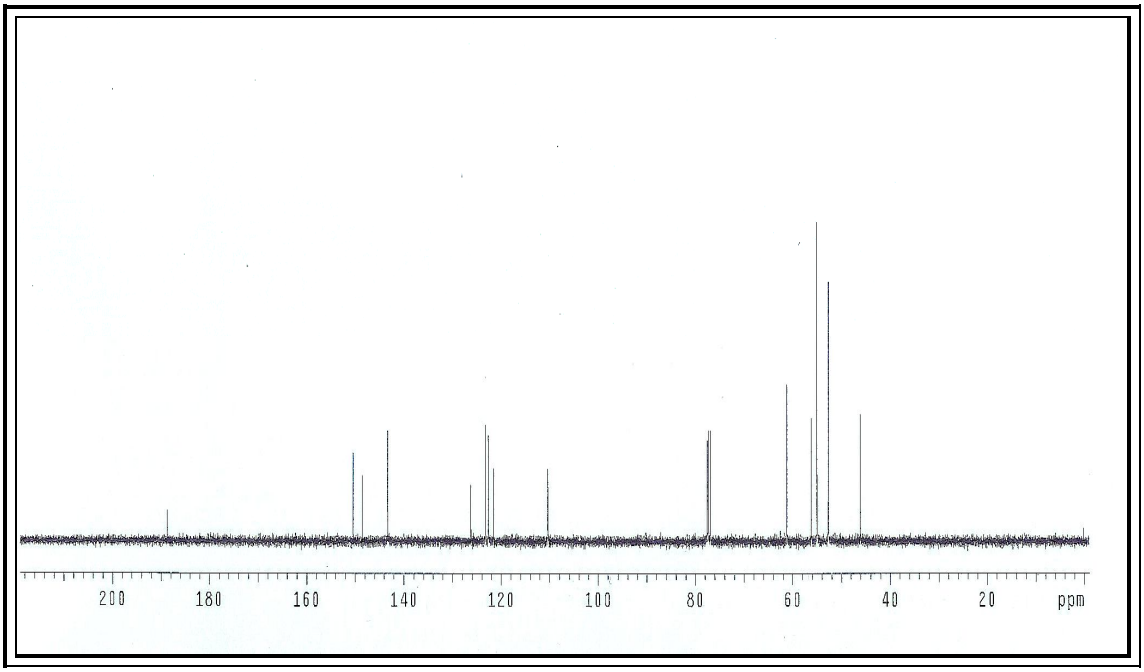
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (550.31), M^+-1 (549.30).



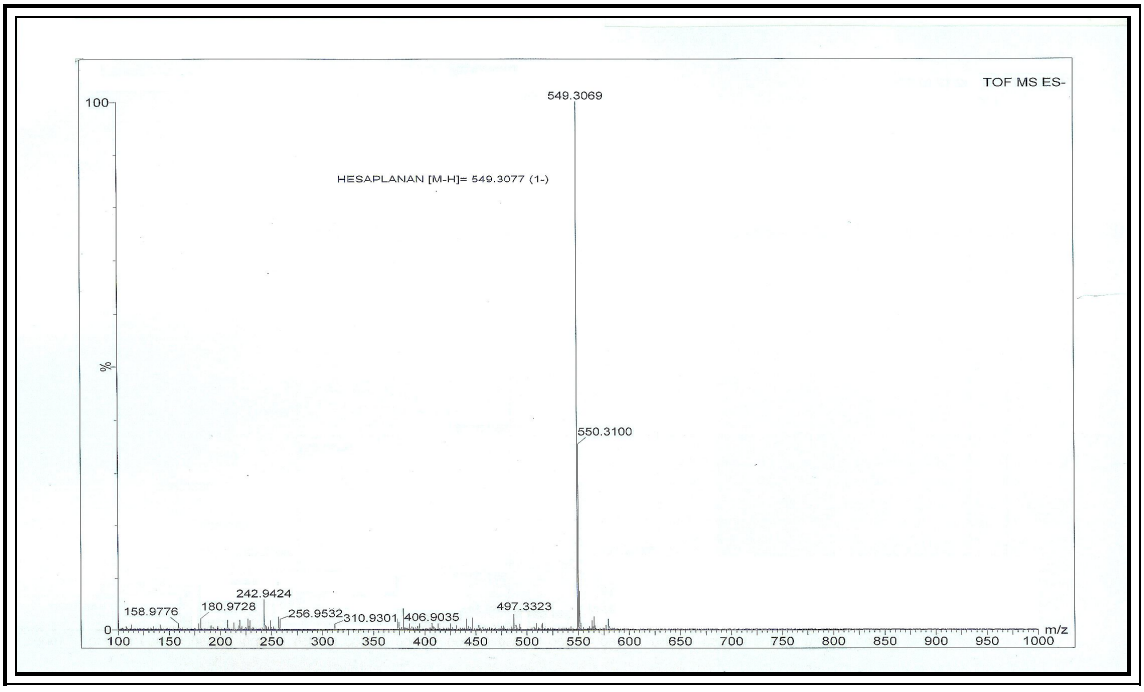
Spektrum No 179 J3 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 180 J3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



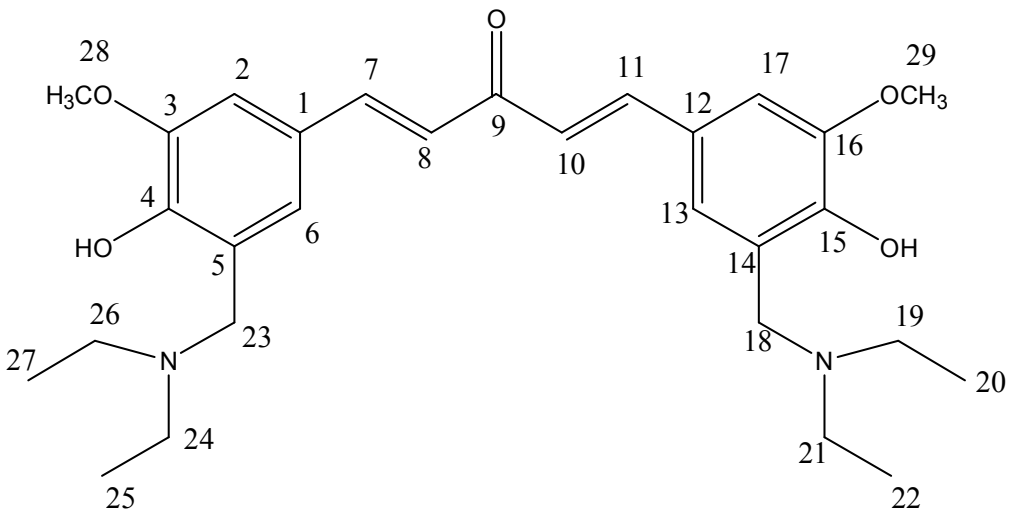
Spektrum No 181 J3 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 182 J3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.7.9. J4: 1,5-Bis-(3-dietilaminometil-4-hidroksi-5-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.03 g, 1 mmol) ve dietilamin (0.075 g, 1 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna 1,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (0.167 g, 0.5 mmol) asetonitrildeki (7 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 7 saat sonra reaksiyon ortamında A10 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak J4 bileşiği elde edildi (0.04 g, % 17).



1,5-Bis-(3-dietilaminometil-4-hidroksi-5-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 183)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 398 (4.31) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 184)

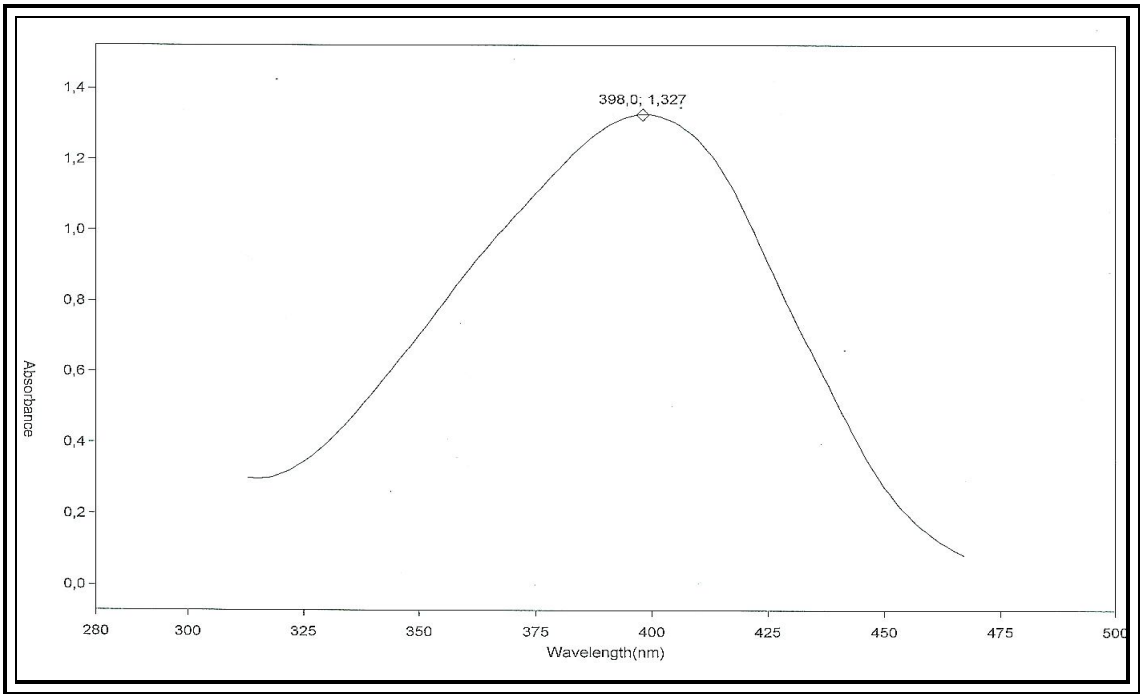
δ (ppm): 1.17 - 1.10 (t, 12H, C20-H, C22-H, C25-H, C27-H); 2.71 - 2.61 (q, 8H, C19-H, C21-H, C24-H, C26-H); 3.82 (s, 4H, C18-H, C23-H); 3.85 (s, 6H, 28-H, C29-H); 6.90 (s, 2H, C2-H, C17-H); 6.94 - 6.85 (d, 2H, C8-H, C10-H, J = 15.75 Hz); 7.05 (s, 2H, C6-H, C13-H); 7.67 - 7.59 (d, 2H, C7-H, C11-H, J = 15.93 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 185)

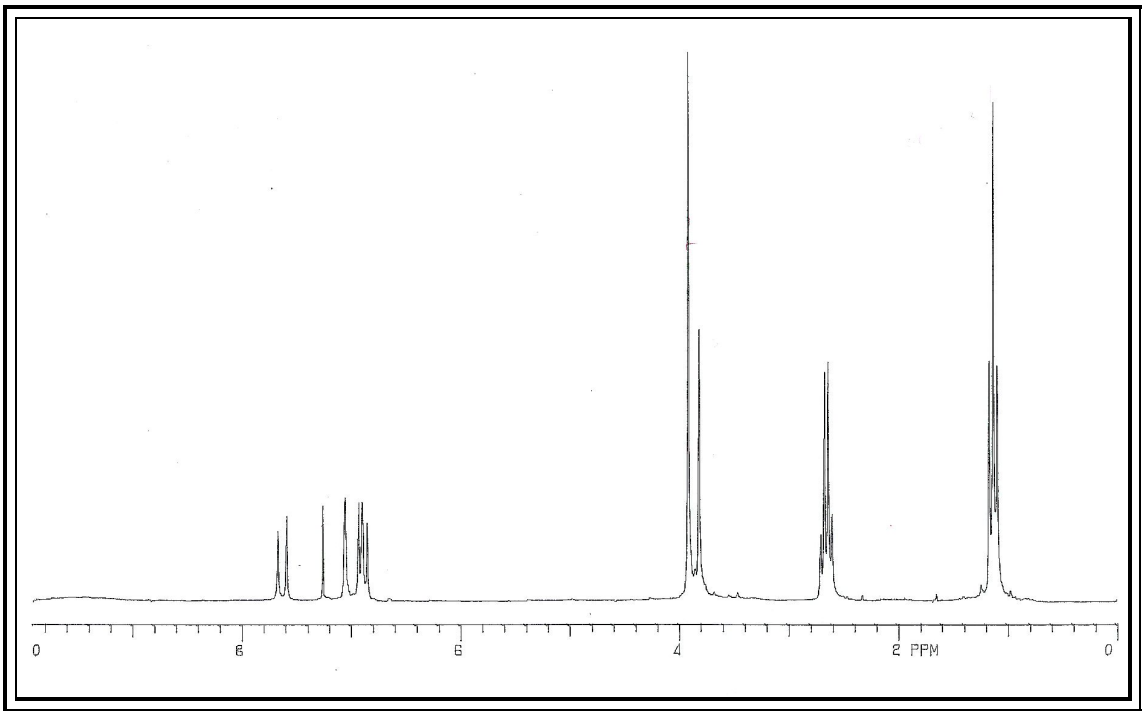
δ (ppm): 188.84 (C9), 151.28 (C7, C11), 148.60 (C3, C16), 143.44 (C4, C15), 125.83 (C8, C10), 123.05 (C1, C12), 122.62 (C5, C14), 121.90 (C6, C13), 110.08 (C2, C17), 56.81 (C28, C29), 56.19 (C18, C23), 46.63 (C19, C21, C24, C26), 11.31 (C20, C22, C25, C27).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 186)

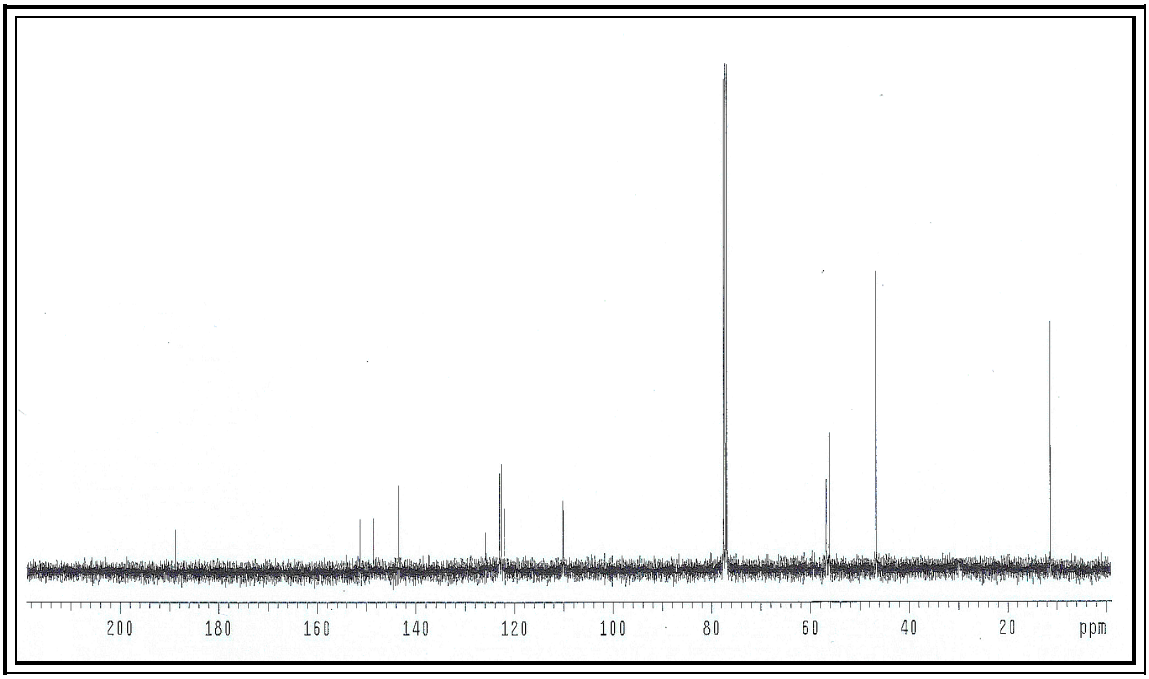
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (496.29), M^+-1 (495.28).



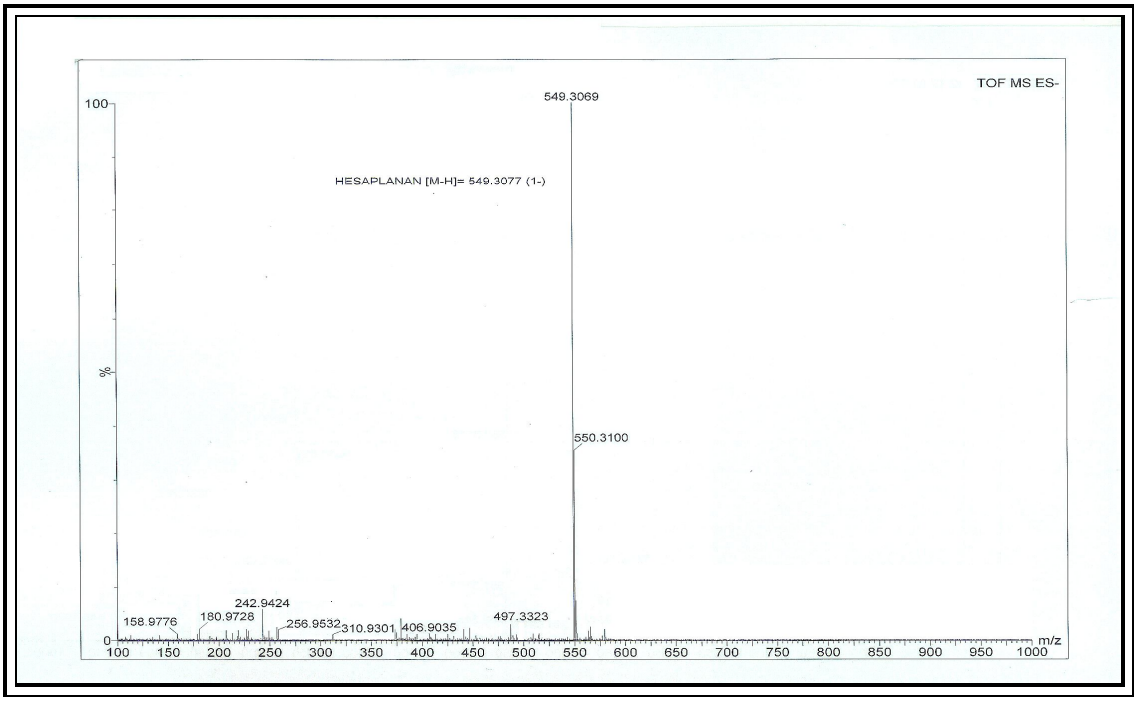
Spektrum No 183 J4 Bileşiğinin UV Spektrumu



Spektrum No 184 J4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



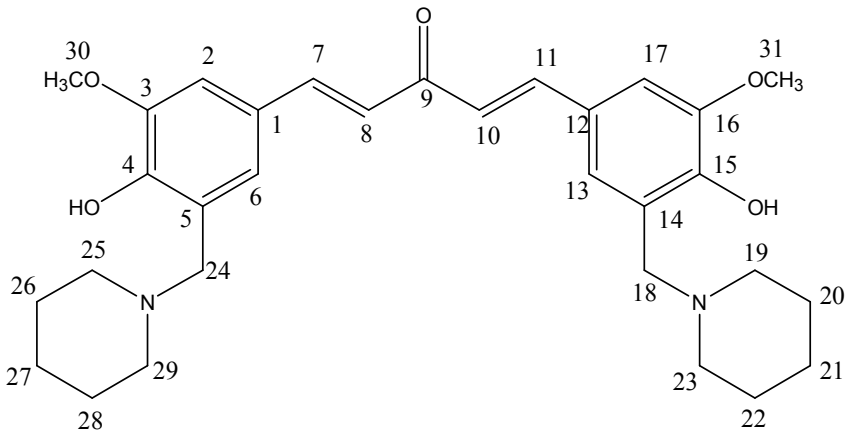
Spektrum No 185 J4 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 186 J4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

4.2.3.7.10 J5: 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-piperidin-1-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

Paraformaldehit (0.036 g, 1.22 mmol) ve piperidinin (0.103 g, 1.22 mmol) asetonitrildeki (5 ml) çözeltisi geri çeviren soğutucu altında 80 ^{0}C'de 10 dakika ısıtıldı. Reaksiyon balonuna 1,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (0.2 g, 0.0006 mol) asetonitrildeki (10 ml) çözeltisi eklenerek ısıtmaya devam edildi. Tepkimenin yürüyüşü 2 saatte bir İ.T.K alınarak izlendi. 5 saat sonra reaksiyon ortamında A10 bileşiğinin tükenmesi ile ısıtmaya son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Reaksiyon kalıntısı sütun kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak J5 bileşiği elde edildi (0.13 g, % 41).



1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksi-5-piperidin-1-il-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on

UV (Spektrum No 187)

λ_{maks}^{CHCl3} (log ε) 398 (4.53) nm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 188)

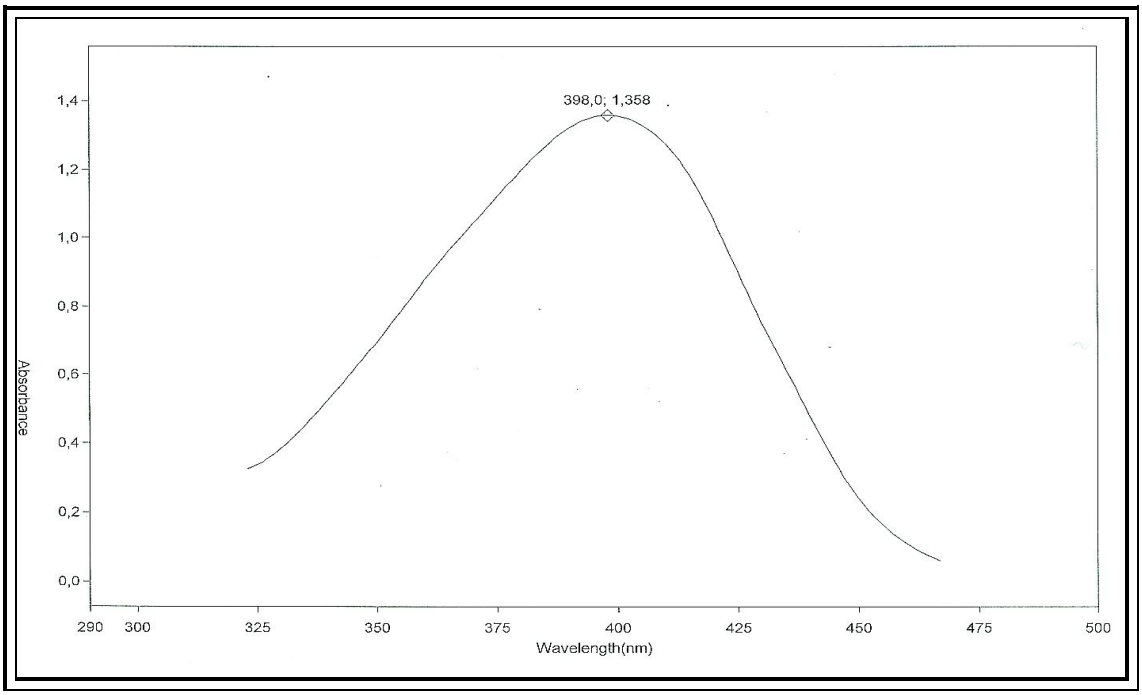
δ (ppm): 1.68 - 1.49 (br s, 12H, C20-H, C21-H, C22-H, C26-H, C27-H, C28-H); 2.56 - 2.55 (br s, 8H, C19-H, C23-H, C25-H, C29-H); 3.72 (s, 4H, C18-H, C24-H); 3.93 (s, 6H, C30-H, C31-H); 6.89 - 6.88 (d, 2H, C2-H, C17-H); 6.93 - 6.86 (d, 2H, C8-H, C10-H, J = 15.75 Hz); 7.07 - 7.06 (d, 2H, C6-H, C13-H); 7.68 - 7.60 (d, 2H, C7-H, C11-H, J = 15.75 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) (Spektrum No 189)

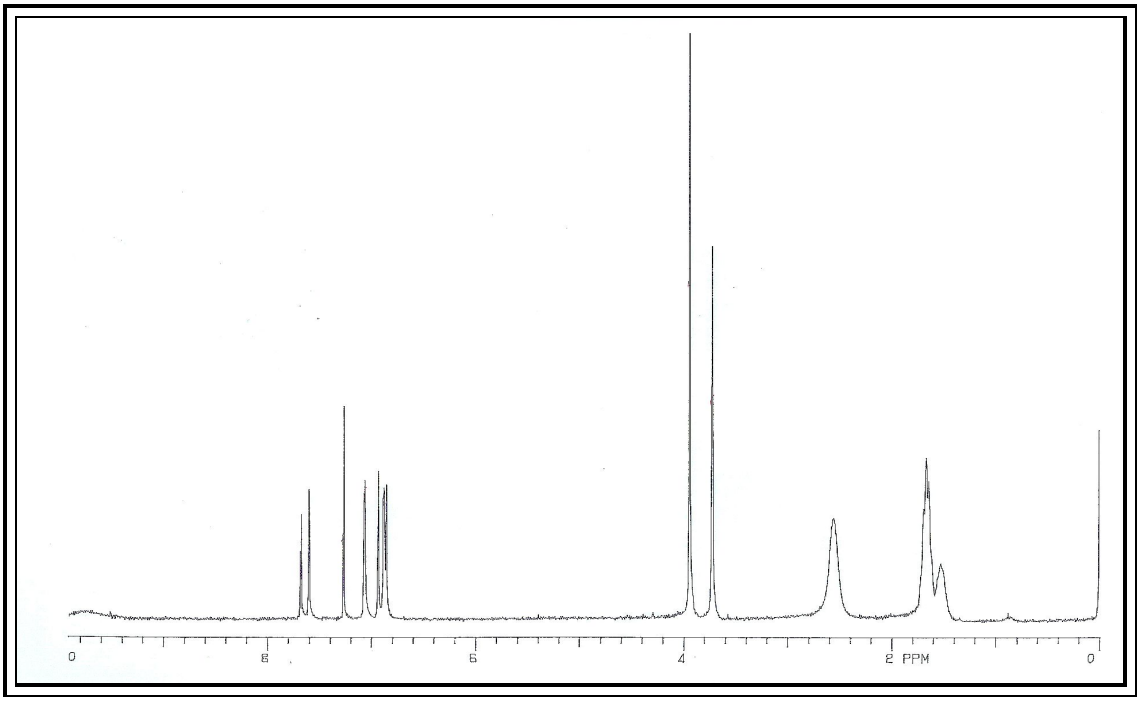
δ (ppm): 188.80 (C9), 151.02 (C7, C11), 148.56 (C3, C16), 143.42 (C4, C15), 125.87 (C8, C10), 123.05 (C1, C12), 122.65 (C5, C14), 121.85 (C6, C13), 110.08 (C2, C17), 62.02 (C30, C31), 56.19 (C18, C24), 54.08 (C19, C23, C25, C29), 25.98 (C20, C22, C26, C28), 24.06 (C21, C27).

Kütle Spektrumu (Spektrum No 190)

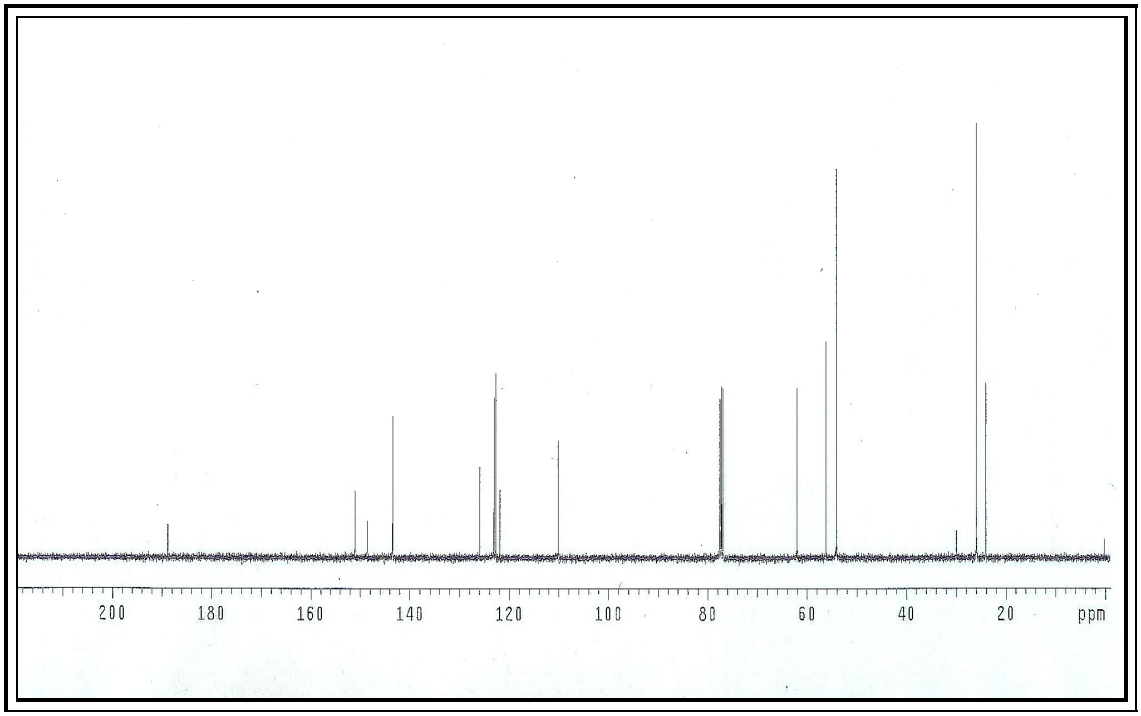
TOF MS [ES(-)] ($CHCl_3$) m/z: M^+ (520.29), M^+-1 (519.28).



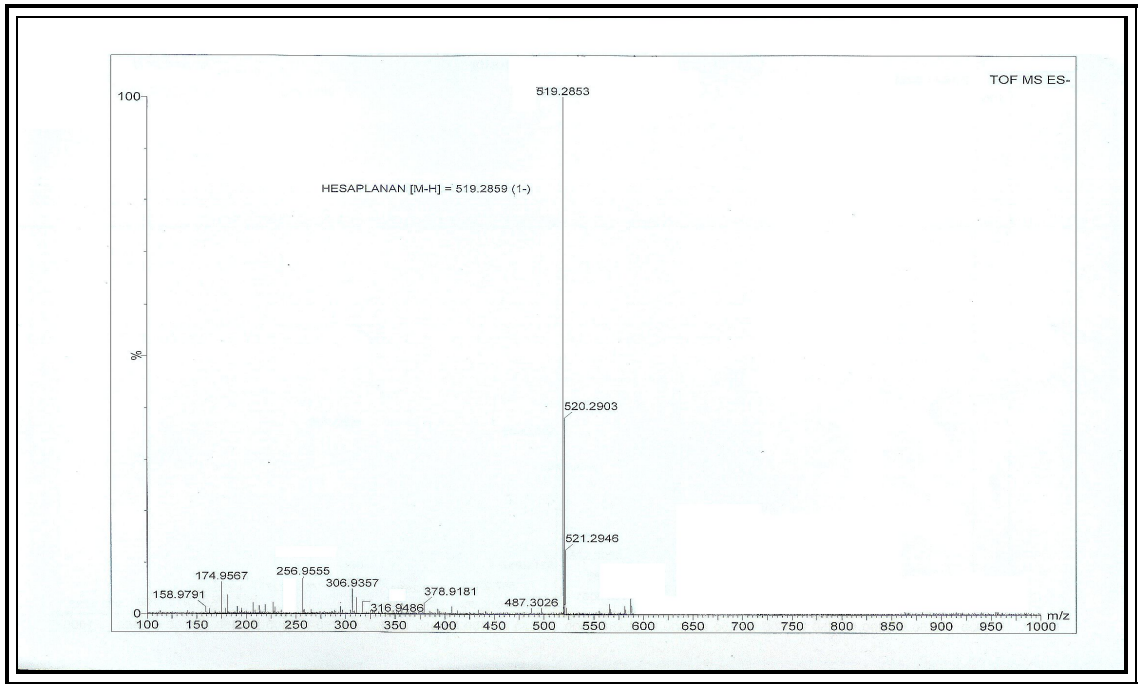
Spektrum No 187 J5 Bileşiğinin UV Spektrumu



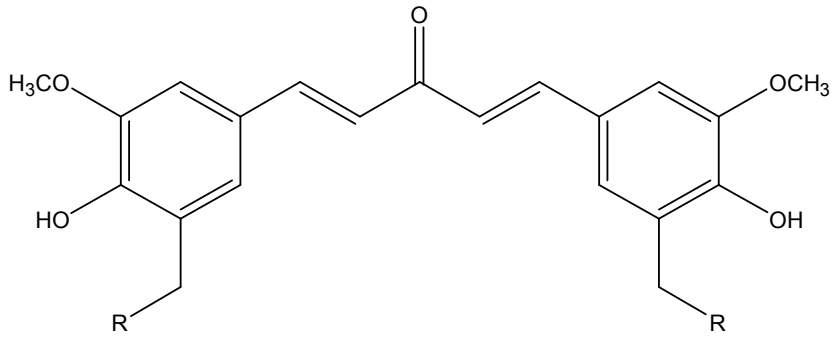
Spektrum No 188 J5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



Spektrum No 189 J5 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



Spektrum No 190 J5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



Şekil 41. 1,5-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on Mannich Bazlarının Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 12. J1-J5 Mannich Bazlarının Deneysel Verileri

Bileşik No	**R**	**Kapalı Formül**	**M.A**	**Mol Oranı** (A10: paraformaldehit: amin)	**Verim %**	**Rxn Süresi**	**Çözücü**	**Erime derecesi (^{0}C)**	**Sütun Kromatografisi**	
									Mobil Faz	**Adsorban**
J1	**Morfolin**	**$C_{29}H_{36}N_2O_7$**	**524.61**	**1:2:2**	**53**	**27**	**CH_3CN**	**135-138**	**$CHCl_3$/MeOH (8:2)**	**Al_2O_3**
J2	**Pirolidin**	**$C_{29}H_{36}N_2O_5$**	**492.61**	**1:2:2**	**36**	**6**	**CH_3CN**	**130-132**	**$CHCl_3$/MeOH (9:1)**	**Al_2O_3**
J3	**N-Metil Piperazin**	**$C_{31}H_{42}N_4O_5$**	**550.69**	**1:2:2**	**45**	**5,5**	**CH_3CN**	**224-226**	**$CHCl_3$/MeOH (1:1)**	**SiO_2**
J4	**Dietilamin**	**$C_{29}H_{40}N_2O_5$**	**496.64**	**1:2:2**	**17**	**7**	**CH_3CN**	**80-82**	**$CHCl_3$/MeOH (1:1)**	**SiO_2**
J5	**Piperidin**	**$C_{31}H_{40}N_2O_5$**	**520.66**	**1:2:2**	**41**	**5**	**CH_3CN**	**180-182**	**$CHCl_3$/MeOH (1:1)**	**SiO_2**

4.3. Biyolojik Aktivite

4.3.1. Sitotoksik Aktivite Testi

Bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri, T47D (meme kanseri) ve Huh7 (karaciğer kanseri) hücre hatlarına karşı Sülforodamin B aktivite yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir. Bileşiklerin sitotoksisite sonuçları Tablo 18 ve Tablo 19'da verilmiştir.

Materyal

Sülforodamin B (SRB) (Sigma-Aldrich, M2128, ST. Louis, U.S.A), %50 Trikloroasetik asit (TCA) (Sigma-Aldrich, ST. Louis, U.S.A), Tris-base solüsyonu (Sigma-Aldrich, ST. Louis, U.S.A) kullanılmıştır.

Yöntem ve Hazırlama

T47D (meme kanseri) ve Huh7 (karaciğer kanseri) hücreleri test edilecek bileşiklerle muameleden 24 saat önce her bir kuyucukta 100 µl standart besi ortamı bulunan 96 kuyucuklu pleytlere (5000- 10000) hücre/kuyucuk olacak şekilde ekilmiştir. Hazırlanan bileşikler 40-2.5 µM arası değişen konsantrasyonlarda olacak şekilde hücre kültür ortamına ilave edilmiştir. Test bileşikleri ile hücreler 72 saat temasta bırakıldıktan sonra, yavaşça %50'lik soğuk TCA (Trikloroasetik asit) eklendikten sonra 4^{o}C'de 60 dakika tutularak fikse edilmişlerdir.. Bu fiksasyon (tespit) işleminin ardından medium uzaklaştırılmış, pleytler distile suyla birkaç kez yıkanıp açık havada kurutulmuştur. Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µl % 0.4'lük sülforodamin B (SRB) çözeltisi eklenmiş ve 10 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin bitiminde hücrelere nüfuz etmemiş olan fazla Sulforodamin B'yi ortamdan uzaklaştırmak için pleyt 5 defa 200 µl % 1'lik asetik asitle yıkanmış ve açık havada iyice kurutulmuştur.

Hücrelere nüfuz etmiş Sulforodamin B'yi çözmek için kuyucuklara 200 µl Tris-base (10 mM) eklenerek 5 dakika oda koşullarında bekletilmiş ve ardından çalkalayıcı kullanılarak yavaşça karıştırılmıştır. Pleyt absorbans değerleri 515 nm'de ölçülmüştür. IC_{50} (%50 Inhibisyon konsantrasyonu) değerleri referans literatürde açıklandığı gibi hesaplanmıştır[199].

5. BULGULAR

5.1. Şalkonların (A1-A8), Kurkumin Analoglarının (A9-A10) ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksik Aktivite Sonuçları

Tablo 13. Şalkonların (A1-A8) Onların Mannich Bazlarının Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Sitotoksik Aktivite Sonuçları (IC_{50}, µM)

		A SERİSİ		B SERİSİ		C SERİSİ		D SERİSİ		E SERİSİ		F SERİSİ		G SERİSİ	
Sübs.		**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**
H	**1**	**22.74**	**8.96**	**-**	**15.15**	**14.31**	**12.68**	**13.10**	**15.45**	**14.03**	**5.04**	**11.47**	**4.42**	**14.96**	**6.51**
Cl	**2**	**17.39**	**15.30**	**-**	**-**	**0.58**	**3.65**	**25.6**	**10.78**	**13.93**	**6.17**	**4.65**	**3.19**	**8.14**	**4.30**
OCH3	**3**	**17.69**	**16.12**	**-**	**-**	**90.39**	**6.22**	**10.36**	**11.73**	**15.09**	**15.89**	**22.92**	**11.90**	**9.79**	**3.23**
NO2	**4**	**8.91**	**5.75**	**10.04**	**11.12**	**5.81**	**4.68**	**1.54**	**2.75**	**2.63**	**3.83**	**3.44**	**6.34**	**5.12**	**7.81**
CH3	**5**	**21.40**	**22.82**	**-**	**10.37**	**12.75**	**0.90**	**0.0057**	**4.30**	**10.83**	**11.84**	**42.00**	**8.96**	**6.23**	**8.33**
Br	**6**	**14.84**	**12.93**	**-**	**-**	**8.02**	**8.93**	**5.05**	**6.13**	**7.07**	**5.96**	**18.54**	**34.76**	**5.16**	**6.19**
F	**7**	**18.57**	**8.66**	**-**	**229.94**	**12.29**	**3.99**	**10.72**	**0.0056**	**16.36**	**7.88**	**7.33**	**10.69**	**6.33**	**7.76**
Tiyofen*	**8**	**32.57**	**16.50**	**-**	**-**	**13.72**	**14.03**	**11.53**	**12.11**	**15.31**	**14.26**	**34.46**	**16.26**	**21.22**	**22.65**
FU		**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**

SERİLER: A SERİSİ (A1-A8) Şalkonlar; B SERİSİ (B1-B8) Morfolinli Mannich Bazları; C SERİSİ (C1-C8) Pirolidinli Mannich Bazları; D SERİSİ (D1-D8) N-Metilpiperazinli Mannich Bazları; E SERİSİ (E1-E8) Dimetilaminli Mannich Bazları; F SERİSİ (F1-F8) Dietilaminli Mannich Bazları; G SERİSİ (G1-G8) Dipropilaminli Mannich Bazları

Sübs: 1-7 nolu bileşikler için fenil halkasının p-konumundaki sübstitüentler; **Tiyofen*:** Aromatik halkanın fenil yerine tiyofen olduğu bileşik

Tablo 14. Kurkumin Analoglarının (A9-A10) ve Onların Mannich Bazlarının Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Sitotoksik Aktivite Sonuçları (IC_{50}, μM)

	KURKUMİN ANALOĞLARI		MORFOLİNLİ M.B. H1, J1		PİROLİDİNLİ M.B. H2, J2		N-METİL PİPERAZİNLİ M.B. H3, J3		DİETİLAMİNLİ M.B. H4, J4		PİPERİDİNLİ M.B. H5, J5	
Sübstitüent	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**	**Huh7**	**T47D**
4-OH	**9.57**	**4.88**	**9.21**	**3.42**	**2.59**	**2.14**	**3.39**	**1.02**	**4.94**	**3.39**	**365.03**	**32.82**
4-OH, 3-OCH_3	**10.72**	**2.05**	**3.91**	**2.48**	**5.20**	**5.39**	**7.42**	**6.33**	**7.49**	**7.93**	**6.98**	**5.17**
5-FU	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**	**42.12**	**7.00**

Kurkumin bileşiğinin (Firma, Ülke) Huh7 ve T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitesi sırasıyla 12.37 ve 42.12 μM' dır.

M.B = Mannich Bazları

Tablo 15. Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri (IC_{50} değerleri) ile Bileşiklerin Taşıdıkları Sübstitüentlerin Hammett Değerleri (σ) Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)

	Huh7		**T47D**	
	r	**p**	**r**	**p**
A1-A7	-0.84	0.02	-0.66	0.11
B1-B7	-	-	-0.18	0.82
C1-C7	-0.57	0.18	-0.01	0.98
D1-D7	-0.12	0.80	-0.36	0.42
E1-E7	-0.77	0.04	-0.79	0.04
F1-F7	-0.65	0.11	-0.02	0.98
G1-G7	-0.43	0.34	0.32	0.49

(Kod, Sübstitüent): (1, H); (2, Cl); (3, OCH_3); (4, NO_2); (5, CH_3); (6, Br); (7, F).

Tablo 16. Şalkonların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri (IC_{50} değerleri) ile Kullanılan Aminlerin pKa Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)

	Huh7			**T47D**	
	r	**p**		**r**	**p**
C1, D1, E1, F1, G1	0.22	0.72	**B1, C1, D1, E1, F1, G1**	-0.68	0.14
C2, D2, E2, F2, G2	-0.89	0.04	**B2, C2, D2, E2, F2, G2**	-0.94	0.02
C3, D3, E3, F3, G3	0.38	0.53	**B3, C3, D3, E3, F3, G3**	-0.26	0.67
C4, D4, E4, F4, G4	0.74	0.16	**B4, C4, D4, E4, F4, G4**	0.24	0.64
C5, D5, E5, F5, G5	0.48	0.42	**B5, C5, D5, E5, F5, G5**	0.19	0.72
C6, D6, E6, F6, G6	0.35	0.56	**B6, C6, D6, E6, F6, G6**	0.26	0.67
C7, D7, E7, F7, G7	-0.02	0.98	**B7, C7, D7, E7, F7, G7**	-0.13	0.81
C8, D8, E8, F8, G8	0.44	0.46	**B8, C8, D8, E8, F8, G8**	0.50	0.39

*Huh7 hücre hattına karşı morfolinli Mannich bazları (B1-B8), B4 bileşiği hariç sitotoksik aktivite göstermediğinden değerlendirmeye alınmamıştır.

(Kod, Kullanılan Amin): (B, morfolin); (C, pirolidin); (D, N-metilpiperazin); (E, dimetilamin); (F, dietilamin); (G, dipropilamin).

Tablo 17. Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri (IC_{50} değerleri) ile Bileşiklerin Dağılım Katsayıları (log P) Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)

	Log P			
	Huh7		**T47D**	
	r	**p**	**r**	**p**
A1-A8	-0.05	0.91	0.43	0.29
B1-B8	-	-	0.23	0.77
C1-C8	-0.32	0.44	-0.19	0.65
D1-D8	0.36	0.38	0.25	0.55
E1-E8	-0.01	0.10	-0.16	0.71
F1-F8	0.21	0.61	0.50	0.21
G1-G8	-0.26	0.54	-0.19	0.66

Tablo 18. Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri (IC_{50} değerleri) ile Bileşiklerin Taşıdıkları Sübstitüentlerin Hansch Sabiti Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)

	Huh7		**T47D**	
	r	**p**	**r**	**p**
A1-A7	0.18	0.70	0.52	0.23
B1-B7	-	-	0.08	0.92
C1-C7	-0.35	0.45	-0.12	0.81
D1-D7	0.25	0.60	0.02	0.97
E1-E7	0.04	0.93	-0.05	0.92
F1-F7	0.26	0.58	0.54	0.21
G1-G7	-0.30	0.52	-0.15	0.74

Tablo 19. Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri (IC_{50} değerleri) ile Bileşiklerin Molar Refraktivite (CMR) Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)

	CMR			
	Huh7		**T47D**	
	r	**p**	**r**	**p**
A1-A8	-0.81	0.01	0.13	0.76
B1-B8	-	-	-0.56	0.44
C1-C8	0.19	0.66	-0.56	0.15
D1-D8	-0.25	0.55	-0.28	0.51
E1-E8	-0.62	0.10	-0.22	0.60
F1-F8	-0.18	0.67	0.24	0.57
G1-G8	-0.80	0.02	-0.73	0.04

Tablo 20. Kurkumin Analoğu Bileşiklerin (A9, A10) ve Onların Mannich Bazlarının H1-H5 ve J1-J5 Sitotoksisiteleri (IC_{50} değerleri) ile Dağılım Katsayıları (log P) Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)

	Log P			
	Huh7		**T47D**	
	r	**p**	**r**	**p**
A9-(H1-H5)	0.56	0.25	0.58	0.23
A10-(J1-J5)	-0.56	0.25	0.54	0.27

Tablo 21. Kurkumin Analoğu Bileşiklerin (A9, A10) ve Onların Mannich Bazlarının H1-H5 ve J1-J5 Sitotoksisiteleri (IC_{50} değerleri) ile CMR Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)

	CMR			
		Huh7	**T47D**	
	r	**p**	**r**	**p**
A9-(H1-H5)	0.22	0.67	0.15	0.78
A10-(J1-J5)	-0.68	0.14	0.65	0.17

*Bileşiklerin log P ve CMR değerleri Chemdraw Ultra 7.0 programı yardımıyla hesaplanmıştır.

Tablo 22. Kurkumin Analoğu Bileşiklerin Mannich Bazlarının Sitotoksisiteleri (IC_{50} değerleri) ile Kullanılan Aminlerin pKa Değerleri Arasındaki Korelasyonlar (r) ve İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri (p)

	pKa			
	Huh7		**T47D**	
	r	p	r	p
H1-H5	0.36	0.55	0.41	0.50
J1-J5	-0.16	0.80	0.04	0.95

(Kod, Kullanılan Amin): (1, morfolin); (2, pirolidin); (3, N-metilpiperazin); (4, dietilamin); (5, piperidin).

5.3. Bazı Mannich Bazlarının Sentezinde Reaksiyon Çözücüsü ve Reaksiyon Verimleri Karşılaştırması

Tablo 23. Reaksiyon Çözücüsü ve Reaksiyon Verimleri Karşılaştırması

	Reaksiyon Çözücüsü			
Bileşik	**EtOH**		**CH_3CN**	
	Reaksiyon Süresi (saat)	Reaksiyon Verimi (%)	Reaksiyon Süresi (saat)	Reaksiyon Verimi (%)
B1	20	18	8	21
B2	21	24	8	43
B3	11	65	8	62
B8	28	28	8	32
C1	18	29	7.5	44
C5	15	19	7.5	44

6. TARTIŞMA

6.1. Şalkon Bileşikleri (A1-A10)

Tez kapsamında biyolojik olarak aktif α,β-doymamış keton artığını içeren 8 adet hidroksi şalkon bileşiği (A1-A8) Bölüm 4.2.1'de belirtilen genel sentez yöntemiyle %15-90 verimle sentezlenmiştir. Bileşiklerin deneysel verileri Tablo 8'de özetlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^{1}H-NMR ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin erime dereceleri literatürde[135,197,198] bu bileşikler için verilen erime dereceleriyle büyük bir uyum içinde bulunmuştur (Tablo 8). Sentezlenen bileşikler literatürde kayıtlı bileşikler olduğundan ve erime dereceleriyle doğrulandığından tez kapsamında bu bileşiklerin NMR spektrumları ve analizleri verilmemiştir. Sentezlenen hidroksi şalkonlar (A1-A8) hem karşılık gelen Mannich bazlarının sentezlenmesinde hem de biyoaktivite çalışmalarında kullanılmıştır.

Sentezler, uygun bir aril aldehit ve p-hidroksi-asetofenon arasında Claisen-Schmidt kondensasyonu kullanılarak bazik ortamda gerçekleştirilmiştir.

6.2. Kurkumin Analoğu Bileşikler (A9, A10), 1,5-Bis-(4-hidroksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A9), 1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on (A10)

İki aril halkası arasındaki ara zincirin yapısı biyolojik aktivitede önem arz eder. Şalkonlar tiyol alkilleyici bileşiklerdir. Kimyasal yapılarında enon yapısı içerirler. Ara zincire bir çifte bağ daha eklenmesi ile elde edilen dienonlarda (A9, A10) karşılık gelen şalkonlardan (A1-A8) kimyasal açıdan daha reaktif, sitotoksik aktivite potansiyelinin daha fazla olması beklenir. Ara zincirin sitotoksik aktivitedeki rolünü anlamak için kurkumin analoğu A9 ve A10 bileşikleri sentezlenmiş ve şalkonlarla (A1-A8) birlikte Huh7 ve T47-

D kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri test edilmiştir.

Bu amaçla; 1,5-Diaril-3-okso-1,4-pentadien iskeletine sahip A9, A10 bileşiklerinde aril halkası A9 bileşiği için 4-hidroksi, A10 bileşiği için 4-hidroksi ve 3-metoksi sübstitüentlerini taşır. A9 bileşiğinin sentezi için 4-hidroksi benzaldehit (2 mol), A10 bileşiğinin sentezi için 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit (2 mol) ile aseton (1 mol) arasında Claisen-Schmidt kondensasyonu kullanılarak bazik ortamda (%10 NaOH sudaki çözeltisi) modifiye edilmiş mikrodalga cihazı ile 260 Watt'da 20 dakikada gerçekleştirilmiştir.

Bu tez kapsamında A9 ve A10 bileşiklerinin sentezi için ilk önce yukarıda bahsedilen mol oranlarında konvansiyonel ısıtmanın uygulandığı reaksiyonlar kurulmuştur. Bu reaksiyonlarda reaksiyon içeriği 50 saat ısıtılmasına rağmen istenen reaksiyon ürünleri oluşmamıştır. Sentezin başarı ile gerçekleştirildiği mikrodalga cihazı, modifiye edilmiş ev tipi mikrodalga fırın olduğundan, ayarlanabilir laboratuvar mikrodalga fırını olmadığından, reaksiyon koşulları bileşik verimlerini artırmaya yönelik olarak değiştirilememiştir.

A9 maddesinin ilk kez sentezi Sardjiman ve arkadaşları[101] tarafından 1996 yılında yayınlanmıştır. Sardjiman asidik ortamda karıştırma yöntemiyle yaptığı reaksiyonla 11 günde A9 bileşiğini elde etmiştir. A10 bileşiği ise ilk kez Ramanan tarafından 1989 yılında sentezlenmiştir[126]. Ramanan reaksiyonu basamaklandırmış ve ilk önce 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit' in hidroksil grubunu metoksimetil ile koruyarak (MOM protection) oda koşullarında 4-O-metoksimetilvanilin bileşiğini oluşturmuştur. Ardından 4-O-metoksimetilvanilin ile asetonun bazik ortamda kondensasyonu sonucu oluşan A10

bileşiğini silikajel bazlı preparatif İ.T.K ile saflaştırarak elde etmiştir. Sonraki yıllarda Sardjiman ve arkadaşları A10 bileşiğinin sentezini asidik ortamda 8 günde sentezlemeyi başarmışlardır. Bu tez kapsamında sentezlenen A9 ve A10 bileşiklerinin sentez yöntemi literatürde kayıtlı sentez yöntemleriyle karşılaştırıldığında tez kapsamında uygulanan mikrodalga yönteminin süre açısından büyük bir avantaj sağladığı görülmüştür. Bu bileşikler daha önceden sentezlenmiş bileşikler olsalar da mikrodalga yöntemi kullanılarak ilk kez sentezlenmişlerdir.

A9 bileşiğinin sitotoksik[200], antioksidan[201], antienflamatuar[114,202] ve antibakteriyel aktiviteleri[123] bildirilmiştir. A10 bileşiğinin de prostat kanseri (PC-3) hücre hattına karşı önemli sitotoksik aktivite gösterdiği[124] ve aynı zamanda antienflamatuar[114,203] ve antibakteriyel aktivitesinin[123] bulunduğu değişik çalışmalarda rapor edilmiştir.

A9 ve A10 bileşiklerinin reaksiyon mekanizması 4-hidroksi şalkonların sentez mekanizması ile aynıdır. Fenollerin aminometilasyonu genellikle *para* pozisyonundan, *para* konumu kapalı olduğu takdirde *orto* pozisyonundan gerçekleşir[135,204]. Sentez başlangıç maddeleri olan hem şalkonların (A1-A8) hem de kurkumin analoglarının (A9, A10) sahip oldukları fenollerin *para* pozisyonları kapalı olduğundan aminometilasyon işleminin gerçekleşmesi için en uygun konumun *orto* pozisyonu olacağı açıktır.

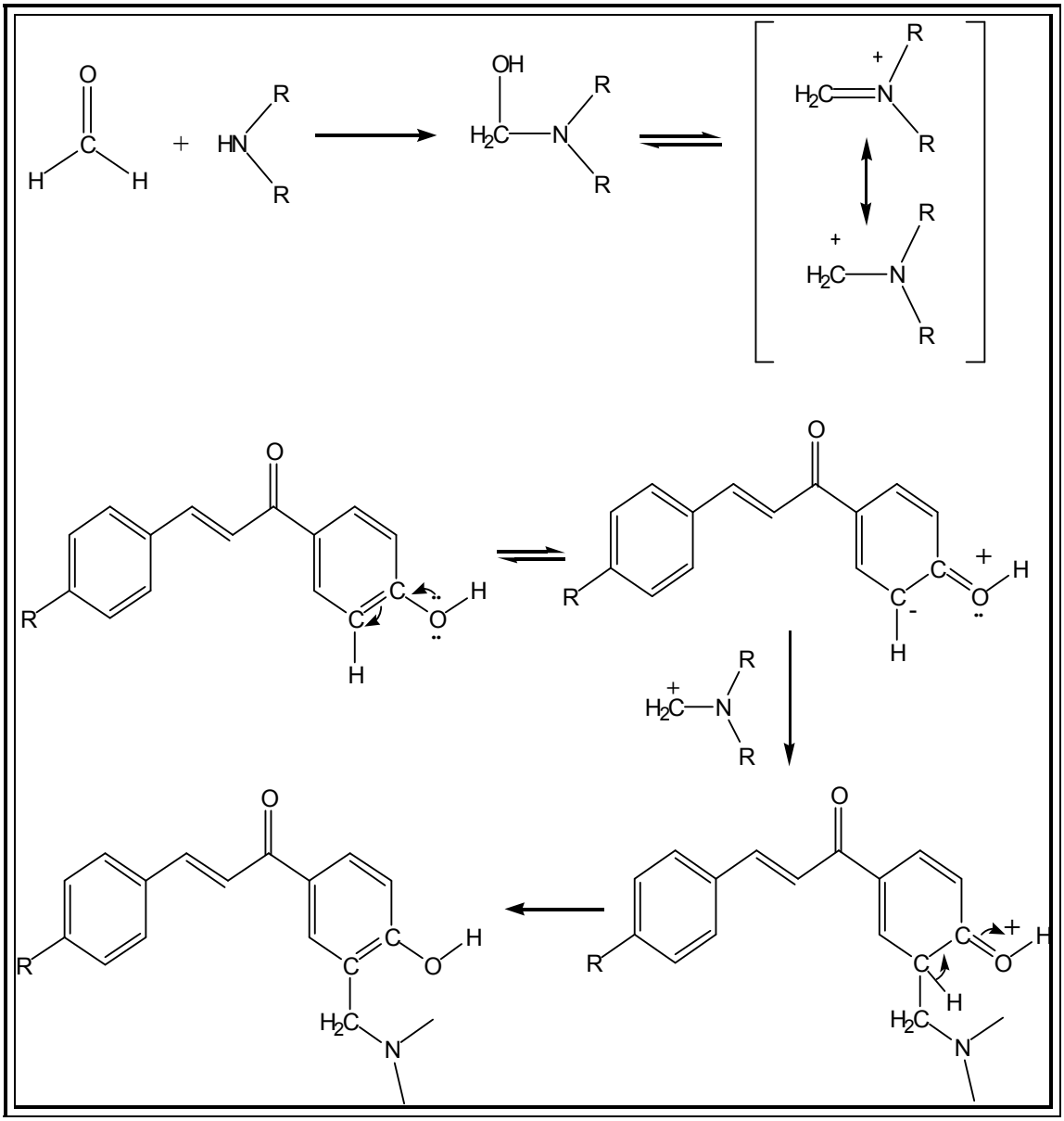
6.3. Mannich Bazları

Tez kapsamında ana iskelet olarak iki farklı α,β-doymamış keton artığı içeren şalkon ve Kurkumin analoğu bileşikler kullanılarak Mannich bazları sentezlenmiştir. 1,3-Diaril-2-propen-1-on yapısındaki hidroksi şalkonların (A1-A8), morfolinli (B1-B8), pirolidinli (C1-C8), N-metilpiperazinli (D1-D8), dimetilaminli (E1-E8), dietilaminli (F1-F8) ve dipropilaminli (G1-G8) olmak üzere 48 adet Mannich bazı sentezlenmiştir. 1,5 Diaril-3-okso-1,4-pentadien ana iskelet yapısındaki Kurkumin analoglarının (A9, A10) ise, morfolinli (H1, J1), pirolidinli (H2, J2), N-metilpiperazinli (H3, J3), dietilaminli (H4, J4) ve piperidinli (H5, J5) olmak üzre 10 adet Mannich bazı sentezlenmiştir. Bu tez kapsamında sentezlenen 57 adet Mannich bazının hepsi ilk kez bu çalışma ile rapor edilmiştir.

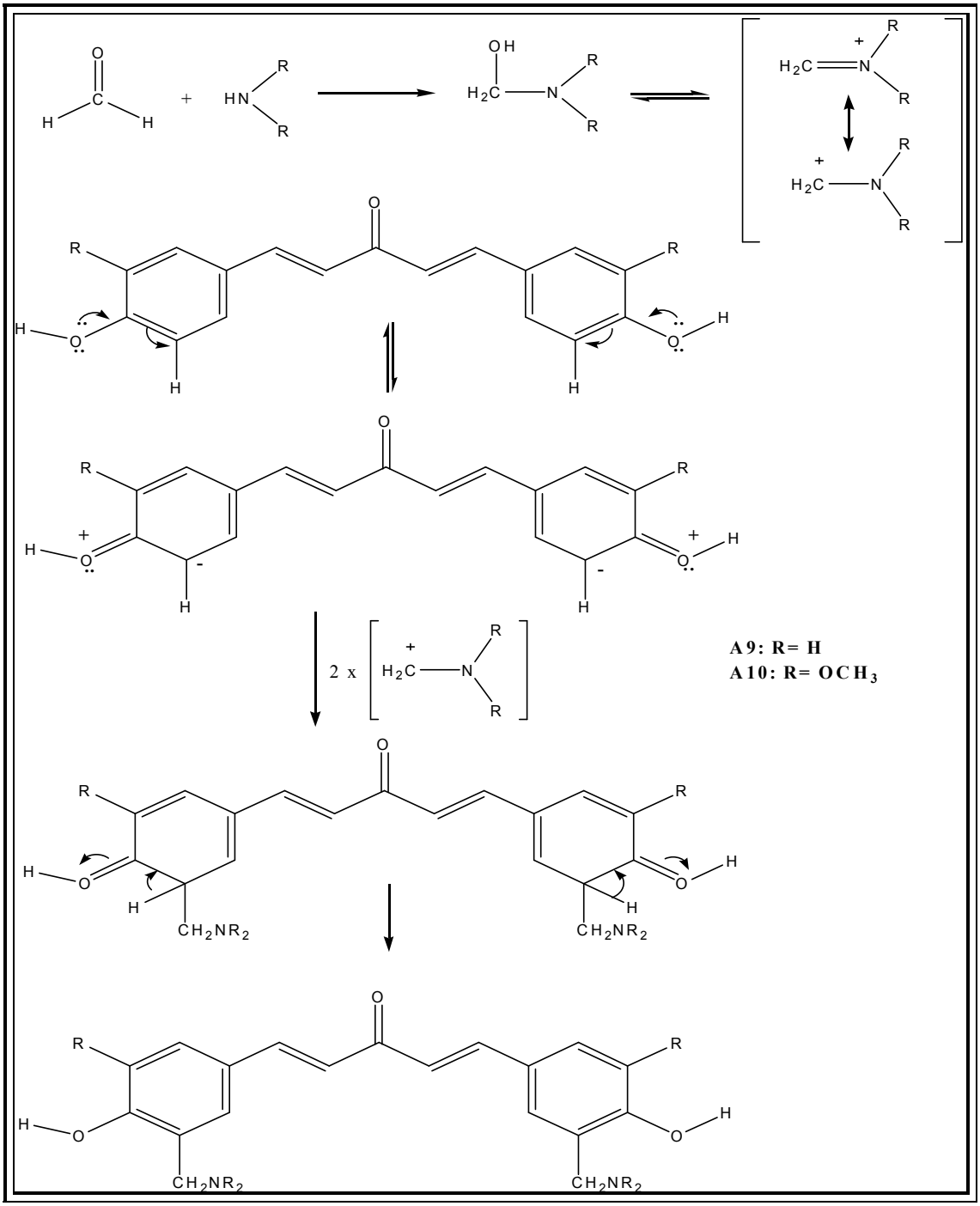
Şalkonların Mannich bazlarının sentezinde şalkon: paraformaldehit: amin hem [1:1:1] hemde [1:2:2] mol oranlarında çalışılmıştır. Reaksiyon sonucunda elde edilen Mannich ürünleri hep mono ürünler olmuştur. Bis Mannich bazı elde edilememiştir.

Tez kapsamında B serisinden B1, B2, B3 ve B8 ve C serisinden C1 ve C5 bileşikleri için reaksiyon çözücüsü olarak EtOH ve CH_3CN gibi 2 farklı çözücü kullanılarak reaksiyonlar kurulmuş, madde verimleri ve reaksiyon süreleri karşılaştırılmıştır (Tablo 15). Bu karşılaştırma sonucunda reaksiyon çözücüsü olarak CH_3CN kullanılması, reaksiyon verimlerinde az bir miktar artış sağlarken, reaksiyon sürelerini yarı yarıya kısaltmıştır. Bu sonuçtan hareketle diğer serilerdeki bileşiklerin Mannich bazlarının sentezlerinde reaksiyon çözücüsü olarak asetonitril kullanılmıştır.

Şalkonların ve Kurkumin analoğu bileşiklerin Mannich bazlarının sentez mekanizması Şekil 42 ve Şekil 43'de gösterilmiştir.



Şekil 42. Şalkonların (A1-A8) Mannich Bazlarının Oluşum Mekanizması



Şekil 43. Kurkumin Analoğu Bileşiklerin (A9, A10) Mannich Bazlarının Oluşum Mekanizması

6.4. Bileşiklerin Spektral Analizleri

Tez kapsamında sentezlenen şalkonların (A1-A8) Mannich bazlarının tamamının UV, ^{1}H-NMR ve MS spektrumları alınmıştır. ^{13}C-NMR spektrumları ise sadece serideki non-sübstitüe fenil bileşikleri için serilerin temsilcisi olarak alınmış ve rapor edilmiştir.

Kurkumin analoğu bileşiklerin (A9, A10) Mannich bazlarının (H1-H5 ve J1-J5) tümünün UV, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve MS spektrumları alınmış ve rapor edilmiştir.

6.4.1. Şalkonların Morfolinli Mannich Bazları (B1-B8)

Bu gruptaki bileşiklerin (B1-B8) UV, ^{1}H-NMR, MS spektrumları açıklanan kimyasal yapılarla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında gözlenen proton sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tamamen örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen şalkon bileşiğinden morfolinli Mannich bazı yapısındaki bileşiklerin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller morfolinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

B1 bileşiği örnek olarak ele alındığında ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 2) morfolin halkasına ait protonlar δ 2.62 ppm'de 4 proton ve δ 3.77 ppm'de 4 proton olmak üzere broad singlet pikler gözlenmiştir. Metilen grubuna ait 2 proton değerindeki singlet δ 3.82 ppm'de gözlenmiştir. B1 bileşiğindeki şalkon bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 7.57 - 7.51 ve δ 7.82 - 7.78 ppm'de birer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* (jiromanyetik etkileşme sabiti) 15.70 Hz olarak bulunmuştur. Bu değer bileşiklerden beklenen E ve Z izomerlerinden E izomerinin

oluştuğunu gösterir ve bu durum Dimmock ve arkadaşları tarafından sentezlenen *bis*-Mannich bazlarından elde edilen *J* değerleriyle uyumludur[135].

B1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 3) Mannich bazı yapısına ait morfolinometil grubu için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri morfolin halkası için δ 61.79 ve 53.08 ppm'de, metilen karbonu için δ 66.89 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. B1 bileşiğindeki karbonil karbonuna ait sinyal 188.71 ppm'de, olefinik gruba ait karbon sinyalleri ise δ 144.08 ve δ 120.98 ppm'de gözlenmiştir.

B serisi bileşiklerin UV spektrumlarında 225 - 375 nm aralığındaki pikler stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. Bu bantlar α,β-doymamış ketonların alkilleyici antineoplastik aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla yapılan katılma tepkimelerinin izlenmesinde ve katılma-eliminasyon oranlarının belirlenmesinde, NMR spektrumundaki olefinik proton sinyalleri kadar önemlidir. B1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 1) 305 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge α,β-doymamış keton yapısını doğrular niteliktedir.

6.4.2. Şalkonların Pirolidinli Mannich Bazları (C1- C8)

Bu gruptaki bileşiklerin (C1-C8) UV, ^{1}H-NMR, MS spektrumları açıklanan kimyasal yapılarla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında gözlenen proton sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen şalkon bileşiğinden pirolidinli Mannich bazı yapısındaki bileşiklerin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller pirolidinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

C1 bileşiği örnek olarak ele alındığında ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 27) pirolidin halkasına ait protonlar δ 1.89 - 1.86 ppm'de 4 protonluk multiplet ve δ 2.67 ppm'de 4 protonluk broad singlet pikler gözlenmiştir. Metilen grubuna ait 2 proton değerindeki singlet δ 3.90 ppm'de gözlenmiştir. C1 bileşiğindeki şalkon bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 7.56 - 7.53 ve δ 7.80 - 7.76 ppm'de birer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değeri 15.40 Hz olarak bulunmuştur. Bu değer bileşiklerden beklenen E ve Z izomerlerinden E izomerinin oluştuğunu gösterir.

C1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 28) Mannich bazı yapısına ait pirolidinometil grubu için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri pirolidin halkası için δ 53.69 ve 23.88 ppm'de, metilen karbonu için δ 50.80 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. C1 bileşiğindeki karbonil karbonuna ait sinyal 188.82 ppm'de, olefinik gruba ait karbon sinyalleri ise δ 143.77 ve δ 122.16 ppm'de gözlenmiştir.

C serisi bileşiklerin UV spektrumlarında 225 - 375 nm aralığındaki pikler stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. C1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 26) 323 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge α,β-doymamış keton yapısını doğrular niteliktedir.

6.4.3. Şalkonların N-Metilpiperazinli Mannich Bazları (D1- D8)

Bu gruptaki bileşiklerin (D1-D8) UV, ^{1}H-NMR, MS spektrumları açıklanan kimyasal yapılarla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.3' de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında gözlenen proton sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen şalkon bileşiğinden N-metilpiperazinli Mannich bazı yapısındaki bileşiklerin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller metilpiperazinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

D1 bileşiği örnek olarak ele alındığında ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 52) N-Metilpiperazin halkasına ait protonlar δ 3.02 - 2.48 ppm aralığında 8 protonluk broad singlet pik olarak gözlenmiştir. N-Metilpiperazin' in 4 numaralı azotuna bağlı CH_3 grubuna ait 3 proton değerinde singlet δ 2.35 ppm' de, metilen grubuna ait 2 proton değerindeki singlet δ 3.84 ppm'de gözlenmiştir. D1 bileşiğindeki şalkon bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 7.58 - 7.55 ve δ 7.84 - 7.81 ppm'de birer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.60 ve 15.35 Hz olarak bulunmuştur. Bu değerler bileşiklerden E izomerinin oluştuğunu gösterir.

D1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 53) Mannich bazı yapısına ait N-metilpiperazinometil grubu için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri N-metilpiperazin halkası için δ 55.02 ve 52.72 ppm, N-metil grubu için 46.07 ppm' de, metilen karbonu için δ 61.34 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. D1 bileşiğindeki karbonil karbonuna ait sinyal 188.710 ppm'de, olefinik gruba ait karbon sinyalleri ise δ 143.91 ve δ 121.42 ppm'de gözlenmiştir.

D serisi bileşiklerin UV spektrumlarında 225 - 375 nm aralığındaki pikler stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. D1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 51) 321 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge α,β-doymamış keton yapısını doğrular niteliktedir.

6.4.4. Şalkonların Dimetilaminli Mannich Bazları (E1- E8)

Bu gruptaki bileşiklerin (E1-E8) UV, ^{1}H-NMR, MS spektrumları açıklanan kimyasal yapılarla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.4' de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında gözlenen proton sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen şalkon bileşiğinden dimetilaminli Mannich bazı yapısındaki bileşiklerin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller dimetilaminometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

E1 bileşiği örnek olarak ele alındığında ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 77) dimetilamine ait protonlar δ 2.40 ppm'de 6 protonluk singlet olarak gözlenmiştir. Metilen grubuna ait 2 proton değerindeki singlet δ 3.74 ppm'de gözlenmiştir. E1 bileşiğindeki şalkon bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 7.59 - 7.56 ve δ 7.84 -

7.80 ppm'de birer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.65 ve 16.00 Hz olarak bulunmuştur. Bu değerler bileşiklerden E izomerinin oluştuğunu gösterir.

E1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 78) Mannich bazı yapısına ait dimetilaminometil grubu için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri dimetilamin karbonları için δ 44.60 ppm'de, metilen karbonu için δ 62.74 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. E1 bileşiğindeki karbonil karbonuna ait sinyal 188.76 ppm'de, olefinik gruba ait karbon sinyalleri ise δ 143.81 ve δ 122.07 ppm'de gözlenmiştir.

E serisi bileşiklerin UV spektrumlarında 250 - 375 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. E1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 76) 322 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge α,β-doymamış keton yapısını doğrular niteliktedir.

6.4.5. Şalkonların Dietilaminli Mannich Bazları (F1- F8)

Bu gruptaki bileşiklerin (F1-F8) UV, ^{1}H-NMR, MS spektrumları açıklanan kimyasal yapılarla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.5' de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında gözlenen proton sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen şalkon bileşiğinden dietilaminli Mannich bazı yapısındaki bileşiklerin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller dietilaminometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

F1 bileşiği örnek olarak ele alındığında ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 102) dietilamine ait protonlar δ 1.83 - 1.55 ppm'de 6 protonluk triplet, δ 2.72 - 2.67 ppm'de 4

protonluk quartet olarak gözlenmiştir. Metilen grubuna ait 2 proton değerindeki singlet δ 3.90 ppm'de gözlenmiştir. F1 bileşiğindeki şalkon bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 7.59 - 7.56 ve δ 7.83 - 7.80 ppm'de birer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.60 ve 15.56 Hz olarak bulunmuştur. Bu değerler bileşiklerden E izomerinin oluştuğunu gösterir.

F1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 103) Mannich bazı yapısına ait dietilaminometil grubu için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri dietilamin karbonları için δ 46.53 ve 11.30 ppm'de, metilen karbonu için δ 56.98 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. F1 bileşiğindeki karbonil karbonuna ait sinyal 188.73 ppm'de, olefinik gruba ait karbon sinyalleri ise δ 143.71 ve δ 122.17 ppm'de gözlenmiştir.

F serisi bileşiklerin UV spektrumlarında 225 - 375 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. F1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 101) 323 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge α,β-doymamış keton yapısını doğrular niteliktedir.

6.4.6. Şalkonların Dipropilaminli Mannich Bazları (G1- G8)

Bu gruptaki bileşiklerin (G1-G8) UV, ^{1}H-NMR, MS spektrumları açıklanan kimyasal yapılarla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.6'da ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında gözlenen proton sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen şalkon bileşiğinden dipropilaminli Mannich bazı yapısındaki bileşiklerin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller dipropilaminometil grubuna ait proton ve

karbon sinyalleridir.

G1 bileşiği örnek olarak ele alındığında ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 127) dipropilamine ait protonlar δ 0.94 - 0.87 ppm'de 6 protonluk triplet, 1.64 - 1.53 ppm'de 4 protonluk multiplet, δ 2.55 - 2.48 ppm'de 4 protonluk multiplet olarak gözlenmiştir. Metilen grubuna ait 2 proton değerindeki singlet δ 3.85 ppm'de gözlenmiştir. G1 bileşiğindeki şalkon bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 7.59 - 7.51 ve δ 7.83 - 7.76 ppm'de birer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.66 ve 15.54 Hz olarak bulunmuştur. Bu değerler bileşiklerden E izomerinin oluştuğunu gösterir.

G1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 128) Mannich bazı yapısına ait dipropilaminometil grubu için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri dipropilamin için δ 55.56, 19.57 ve 11.97 ppm' de, metilen karbonu için δ 58.24 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. G1 bileşiğindeki karbonil karbonuna ait sinyal 188.76 ppm'de, olefinik gruba ait karbon sinyalleri ise δ 143.72 ve δ 122.15 ppm'de gözlenmiştir.

G serisi bileşiklerin UV spektrumlarında 225-375 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. F1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 126) 323 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge α,β-doymamış keton yapısını doğrular niteliktedir.

6.4.7. Kurkumin Analoğu (H Serisi) Mannich Bazları (H1- H5)

6.4.7.1. H1 Mannich Bazı

H1 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A9) bileşiğinden bis-morfolinli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-morfolinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

H1 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 152) bis morfoline ait protonlar δ 2.59 ppm'de 8 protonluk broad singlet pik ve 3.74 ppm'de 8 protonluk broad singlet pik olarak gözlenmiştir. Metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.76 ppm'de gözlenmiştir.

H1 bileşiğindeki A9 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 6.91 - 6.87 ve δ 7.65 - 7.61 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.76 Hz olarak bulunmuştur. Dolayısıyla kimyasal yapı E izomeri halindedir.

H1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 153) Mannich bazı yapısına ait bis-morfolinometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri morfolin halkası için δ 61.91 ve 53.12 ppm' de, metilen karbonları için δ 66.93 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. H1 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 142.92 ve δ 129.83 ppm'de gözlenmiştir.

H1 bileşiğinin UV spektrumunda 350 - 475 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. H1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 151) 376 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.4.7.2. H2 Mannich Bazı

H2 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A9) bileşiğinden bileşiğinden bis-pirolidinli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-pirolidinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

H2 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 156) bis pirolidine ait protonlar δ 1.87 ppm'de 8 protonluk broad singlet pik, 2.66 ppm'de 8 protonluk broad singlet pik olarak gözlenmiştir. Metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.86 ppm'de gözlenmiştir.

H2 bileşiğindeki A9 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 6.94 - 6.86 ve δ 7.69 - 7.61 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 16.34 ve 15.70 Hz olarak bulunmuştur.

H2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 157) Mannich bazı yapısına ait bis-pirolidinometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri pirolidin halkası için δ 53.71 ve 23.88 ppm' de, metilen karbonları için δ 58.23 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. H2 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 143.11 ve δ 129.51 ppm'de gözlenmiştir.

H2 bileşiğinin UV spektrumunda 300 - 450 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. H2 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 155) 371 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.4.7.3. H3 Mannich Bazı

H3 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.3'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A9) bileşiğinden bis-N-metilpiperazinli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-metilpiperazinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

H3 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 160) bis N-metilpiperazine ait protonlar δ 2.61 - 2.47 ppm aralığında 16 protonluk broad singlet pik olarak gözlenmiştir. N-Metilpiperazin' lerin 4 numaralı azotlarına bağlı CH_3 gruplarına ait 6 proton değerinde singlet δ 2.31 ppm'de, metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.75 ppm'de

gözlenmiştir. H3 bileşiğindeki A9 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 6.93 - 6.86 ve δ 7.58 - 7.50 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.00 Hz olarak bulunmuştur.

H3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 161) Mannich bazı yapısına ait bis-metilpiperazinometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri metilpiperazin halkası için δ 55.05 ve 52.74 ppm'de, metilpiperazin'lerin 4 numaralı azotlarına bağlı CH_3 grupları için 46.06 ppm'de, metilen karbonları için δ 61.41 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. H3 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 142.93 ve δ 129.74 ppm'de gözlenmiştir.

H3 bileşiğinin UV spektrumunda 220 - 320 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. H3 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 159) 275 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.4.7.4. H4 Mannich Bazı

H4 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.4'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A9) bileşiğinden bis-dietilaminli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-dietilaminometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

H4 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 164) bis dietilamine ait protonlar δ 1.16 - 1.09 ppm aralığında 12 protonluk triplet, δ 2.70 - 2.59 ppm aralığında 8 protonluk quartet pik olarak gözlenmiştir. Metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.81 ppm'de gözlenmiştir. H4 bileşiğindeki A9 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 6.86 - 6.83 ve δ 7.69 - 7.61 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 16.00 Hz olarak bulunmuştur.

H4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 165**)** Mannich bazı yapısına ait bis dietilaminometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri, bis-dietilamin için δ 46.58 ve 11.32 ppm'de, metilen karbonları için δ 57.07 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. H4 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 143.09 ve δ 129.42 ppm'de gözlenmiştir.

H4 bileşiğinin UV spektrumunda 275 - 475 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^{*}$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. H4 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 163) 378 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.4.7.5. H5 Mannich Bazı

H5 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.5'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A9) bileşiğinden bis-piperidinli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-

piperidinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

H5 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 168) bis piperidine ait protonlar δ 1.69 ppm'de 12 protonluk broad singlet pik ve 2.70 - 2.42 ppm'de 8 protonluk broad singlet pik olarak gözlenmiştir. Metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.71 ppm'de gözlenmiştir. H5 bileşiğindeki A9 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 6.94 - 6.86 ve δ 7.69 - 7.61 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 16.52 Hz ve 15.83 Hz olarak bulunmuştur.

H5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 169) Mannich bazı yapısına ait bis-piperidinometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri piperidin halkası için δ 54.11, 25.98 ve 24.09 ppm' de, metilen karbonları için δ 62.17 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. H5 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 143.07 ve δ 129.47 ppm'de gözlenmiştir.

H5 bileşiğinin UV spektrumunda 300 - 475 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. H5 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 167) 378 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.4.8. Kurkumin Analoğu (J Serisi) Mannich Bazları (J1- J5)

6.4.8.1. J1 Mannich Bazı

J1 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.6'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A10) bileşiğinden bis-morfolinli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-morfolinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

J1 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 172) bis morfoline ait protonlar δ 2.61 ppm'de 8 protonluk broad singlet pik ve 3.75 ppm'de 8 protonluk broad singlet pik olarak gözlenmiştir. Metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.93 ppm'de gözlenmiştir.

J1 bileşiğindeki A10 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 6.92 - 6.88 ve δ 7.65 - 7.61 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.75 Hz olarak bulunmuştur.

J1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 173) Mannich bazı yapısına ait bis-morfolinometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri morfolin halkası için δ 66.93 ve 53.09 ppm'de, metilen karbonları için δ 56.22 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. J1 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 150.05 ve δ 126.44 ppm'de gözlenmiştir.

J1 bileşiğinin UV spektrumunda 300-475 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. J1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 171) 391 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.4.8.2. J2 Mannich Bazı

J2 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.7'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A10) bileşiğinden bis-pirolidinli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-pirolidinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

J2 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 176) bis pirolidine ait protonlar δ 1.87 - 1.85 ppm aralığında 8 protonluk broad singlet pik ve 2.57 - 2.55 ppm'de 8 protonluk broad singlet pik olarak gözlenmiştir. Metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.87 ppm'de gözlenmiştir. J2 bileşiğindeki A10 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 6.94 - 6.86 ve δ 7.68 - 7.60 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.76 ve 15.75 Hz olarak bulunmuştur.

J2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 177) Mannich bazı yapısına ait bis-pirolidinometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri pirolidin halkası için δ 53.66 ve 23.86 ppm'de, metilen karbonları için δ 56.20 ppm'de gözlenmiştir

ve yapı ile uyumludur. H2 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 148.52 ve δ 128.84 ppm'de gözlenmiştir.

J2 bileşiğinin UV spektrumunda 300 - 475 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. J2 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 175) 396 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.4.8.3. J3 Mannich Bazı

J3 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.8'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A10) bileşiğinden bis-N-metilpiperazinli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-N-metilpiperazinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

J3 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 180) bis N-metilpiperazine ait protonlar δ 2.63- 2.42 ppm aralığında 16 protonluk broad singlet pik olarak gözlenmiştir. N-Metilpiperazin' lerin 4 numaralı azotlarına bağlı CH_3 gruplarına ait 6 proton değerinde singlet δ 2.29 ppm'de, metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.75 ppm'de gözlenmiştir. J3 bileşiğindeki A10 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 6.91 - 6.87 ve δ 7.64 - 7.60 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.76 Hz olarak bulunmuştur.

J3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 181) Mannich bazı yapısına ait bis-metilpiperazinometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri metilpiperazin halkası için δ 55.04 ve 52.69 ppm'de, metilpiperazin'lerin 4 numaralı azotlarına bağlı CH_3 grupları için 46.08 ppm'de, metilen karbonları için δ 56.20 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. J3 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 150.40 ve δ 126.21 ppm'de gözlenmiştir.

J3 bileşiğinin UV spektrumunda 300 - 475 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. J3 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 179) 393 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.4.8.4. J4 Mannich Bazı

J4 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.9'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A10) bileşiğinden bis-dietilaminli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-dietilaminometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

J4 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 184) bis dietilamine ait protonlar δ 1.17 - 1.10 ppm aralığında 12 protonluk triplet, δ 2.71 - 2.61 ppm aralığında 8 protonluk quartet pik olarak gözlenmiştir. Metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.82 ppm'de gözlenmiştir. J4 bileşiğindeki A10 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla

uyumlu olarak δ 6.94 - 6.85 ve δ 7.67 - 7.59 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.75 ve 15.93 Hz olarak bulunmuştur.

J4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 185) Mannich bazı yapısına ait bis dietilaminometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri, bis-dietilamin için δ 46.63 ve 11.31 ppm'de, metilen karbonları için δ 56.19 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. J4 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 151.28 ve δ 125.83 ppm'de gözlenmiştir.

J4 bileşiğinin UV spektrumunda 300 - 475 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. J4 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 183) 398 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.4.8.5. J5 Mannich Bazı

J5 bileşiğinin UV, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ve MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 4.2.3.7.10'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumlarında gözlenen proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür. NMR spektrumlarında karşılık gelen kurkumin analoğu (A10) bileşiğinden bis-piperidinli Mannich bazı yapısındaki bileşiğin sentezlendiğini doğrulayan en önemli sinyaller bis-piperidinometil grubuna ait proton ve karbon sinyalleridir.

J5 bileşiği ^{1}H-NMR spektrumunda (Spektrum No 188) bis piperidine ait protonlar δ 1.68 - 1.49 ppm'de 12 protonluk broad singlet pik, 2.56- 2.55 ppm'de 8 protonluk broad

singlet pik olarak gözlenmiştir. Metilen gruplarına ait 4 proton değerindeki singlet δ 3.72 ppm'de gözlenmiştir. J5 bileşiğindeki A10 bileşiğinden gelen olefinik protonlar yapıyla uyumlu olarak δ 6.93 - 6.86 ve δ 7.68 - 7.60 ppm'de ikişer proton değerinde dubletler halinde gözlenmiştir. Bu protonlara ait *J* değerleri 15.75 Hz olarak bulunmuştur.

J5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda (Spektrum No 189) Mannich bazı yapısına ait bis-piperidinometil grupları için gözlenen karbon kimyasal kayma değerleri piperidin halkası için δ 54.08, 25.98 ve 24.06 ppm'de, metilen karbonları için δ 62.02 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur. J5 bileşiğindeki olefinik gruplara ait karbon sinyalleri ise δ 151.02 ve δ 125.87 ppm'de gözlenmiştir.

J5 bileşiğinin UV spektrumunda 325-475 nm aralığındaki pik stiril keton kromoforunun $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. J5 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 187) 398 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorbsiyon konjuge pentadienon keton yapısını doğrulamaktadır.

6.5. Biyoaktivite Çalışmaları

6.5.1. Sitotoksik Aktivite

Sentezlenen şalkonların (A1-A8) ve onların morfolinli (B1-B8), pirolidinli (C1-C8), N-metilpiperazinli (D1-D8), dimetilaminli (E1-E8), dietilaminli (F1-F8), dipropilaminli (G1-G8), Kurkumin analoğu bileşiklerin (A9-A10) ve onların morfolinli (H1, J1), pirolidinli (H2, J2), N-metilpiperazinli (H3, J3), dietilaminli (H4, J4) ve piperidinli Mannich bazlarının (H5, J5) sitotoksik aktiviteleri karaciğer kanseri (Huh7) ve meme kanseri (T47D) hücre hatlarına karşı test edilmiştir. Bileşiklerin sitotoksik aktivite sonuçları IC_{50} mikromolar (μM) cinsinden Tablo 13 ve Tablo 14'de verilmiştir.

6.5.1.1. Şalkonların Huh7 Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri

Şalkonların fenil halkasının para konumundaki sübstitüent H (A1), Cl (A2), OCH_3 (A3), NO_2 (A4), CH_3 (A5), Br (A6) ve F (A7) olarak değiştirilmiştir. A1-A7 bileşikleri için aril halkası fenil iken, A8 şalkonunda aril halkası tiyofendir.

Sentezlenen şalkonların (A serisi) tümü Huh7 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Sitotoksik aktivitesi en yüksek NO_2 sübstitüentli A4 bileşiğidir. Sentezlenen şalkonların (A1-A8), Huh7 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri referans bileşik 5-FU'e kıyasla 1.29 – 4.72 kat daha güçlü bulunmuştur. Bu bileşikler ve 5-FU'e göre etki güçleri şu şekilde özetlenebilir: A1 (1.85 kat), A2 (2.42 kat), A3 (2.38 kat), A4 (4.72 kat), A5 (1.96 kat), A6 (2.83 kat), A7 (2.26 kat) ve A8 şalkonu (1.29 kat)'dır.

6.5.1.2. Şalkonların Mannich Bazlarının Huh7 Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri

Şalkonların ilk kez bu çalışma ile sentezlenip rapor edilen morfolinli (B serisi), pirolidinli (C serisi), N-metilpiperazinli (D serisi), dimetilaminli (E serisi), dietilaminli (F serisi) ve dipropilaminli (G serisi) Mannich bazları Huh7 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite açısından değerlendirilmiştir. Mannich bazları serilerindeki sübstitüentler yukarıda şalkonlar (A1-A8) için belirtilenler ile aynıdır. Şalkon ve Mannich bazında aynı sübstitüent için aynı numara verilmiştir.

Morfolinli Mannich bazlarından (B serisi) sadece NO_2 sübstitüentli B4 bileşiği Huh7 hücre hatlarına karşı 5-FU'den 4.19 kat daha aktif bulunmuştur. B serisindeki diğer bileşikler ise aktivite göstermemişlerdir.

Pirolidinli Mannich bazlarından (C serisi) klor sübstitüenti taşıyan C2 serideki en etkili, NO_2 sübstitüentli C4 ise en yüksek etkili ikinci bileşiktir. C serisi bileşiklerden; C1 (2.94 kat), C4 (7.24 kat), C5 (3.30 kat), C6 (5.25 kat), C7 (3.42 kat) ve C8 (3.07 kat) 5-FU'den 2.94 – 7.24 kat daha güçlü sitotoksik aktivite gösterirken, C2 bileşiği 5-FU'den 72.62 kat daha güçlü etki göstermiştir.

N-metilpiperazinli Mannich bazlarından (D serisi) Huh7 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitesi en güçlü bileşik CH_3 sübstitüenti taşıyan D5, ikinci en etkili bileşik ise NO_2 sübstitüenti taşıyan D4 bileşiği olmuştur. D serisi bileşiklerden; D1 (3.21 kat), D2 (1.64 kat), D3 (4.06 kat), D4 (27.35 kat), D6 (8.34 kat), D7 (3.92 kat) ve D8 (3.65 kat) 5-FU'den 1.64 –27.35 kat daha fazla sitotoksik aktivite gösterirken, D5 bileşiği 5-FU'den 7389 kat daha güçlü etki göstermiştir.

Dimetilaminli Mannich bazlarından (E serisi) Huh7 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitesi en güçlü bileşik NO_2 sübstitüentli E4 bileşiği bulunmuştur. E serisi bileşiklerden; E1 (3.00 kat), E2 (3.02 kat), E3 (2.79 kat), E4 (16.01 kat), E5 (3.89 kat), E6 (5.95 kat), E7 (2.57 kat) ve E8 (2.75 kat) 5-FU'den 2.57 – 16.01 kat daha fazla sitotoksik aktivite göstermiştir.

Dietilaminli Mannich bazlarından (F serisi) Huh7 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitesi en güçlü bileşik NO_2 sübstitüentli F4 bileşiği olmuştur. F serisi bileşiklerden; F1 (3.67 kat), F2 (9.05 kat), F3 (1.83 kat), F4 (12.24 kat), F6 (2.27 kat), F7 (5.74 kat) ve F8 (1.22 kat) 5-FU'den 1.22 – 12.24 kat daha fazla sitotoksik aktivite gösterirken, F5 bileşiği, 5-FU'e hemen hemen eşit aktivite göstermiştir.

Dipropilaminli Mannich bazlarından (G serisi) Huh7 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitesi en güçlü bileşik NO_2 sübstitüentli G4 bileşiği olmuştur. G serisi bileşiklerden; G1 (2.81 kat), G2 (5.17 kat), G3 (4.30 kat), G4 (8.22 kat), G5 (6.76 kat), G6 (8.16 kat), G7 (6.65 kat) ve G8 (1.98 kat) 5-FU'den 1.98 – 8.22 kat daha fazla sitotoksik aktivite göstermiştir.

Şalkonların Mannich bazlarının hazırlanması ile C1 (1.59 kat), D1 (1.73 kat), E1 (1.62 kat), F1 (1.98 kat) ve G1 (1.52 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A1 şalkonundan; C2 (30 kat), E2 (1.24 kat), F2 (3.74 kat) ve G2 (2.14 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A2 şalkonundan; D3 (1.70 kat), E3 (1.17 kat) ve G3 (1.80 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A3 şalkonundan; C4 (1.53 kat), D4 (5.79 kat), E4 (3.39 kat), F4 (2.59 kat) ve G4 (1.74 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A4 şalkonundan; C5 (1.68 kat), D5 (3754 kat), E5 (1.98 kat) ve G5 (3.45 kat) Mannich bazı

bileşiklerinin karşılık gelen A5 şalkonundan; C6 (1.85 kat), D6 (2.94 kat), E6 (2.10 kat) ve G6 (2.88 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A6 şalkonundan; C7 (1.51 kat), D7 (1.73 kat), E7 (1.13 kat), F7 (2.54 kat) ve G7 (2.94 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A7 şalkonundan; C8 (2.37 kat), D8 (2.82 kat), E8 (2.13 kat) ve G8 (1.53 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A8 şalkonundan Huh7 hücre hatlarına karşı daha fazla sitotoksik aktivite gösterdikleri görülmüştür.

6.5.1.3. Kurkumin Analoglarının Huh7 Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri

Sentezlenen Kurkumin analoğu bileşiklerin Huh7 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri referans bileşik 5-FU'e kıyasla A9 için 4.4 kat ve A10 için 3.92 kat daha güçlü bulunmuştur.

6.5.1.4. Kurkumin Analoglarının Mannich Bazlarının Huh7 Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri

Kurkumin analoğu A9 bileşiğinin morfolinli (H1), pirolidinli (H2), N-metilpiperazinli (H3), dietilaminli (H4) ve piperidinli (H5) Mannich bazlarının tümü ilk kez rapor edilmiş ve Huh7 hücre hatlarına karşı etkili bulunmuştur. Seri içerisinde en aktif bileşik pirolidinli Mannich bileşiği (H2) olmuştur. H serisi Mannich bazı bileşiklerinden H1 (4.57 kat), H2 (16.26 kat), H3 (12.42 kat), H4 (8.52 kat) 5-FU'den 4.57 – 16.26 kat daha fazla sitotoksik aktivite göstermiştir.

Kurkumin analoğu A9 bileşiğinin Mannich bazlarının hazırlanması ile H1 (1.03 kat),

H2 (3.70 kat), H3 (2.82 kat) ve H4 (1.94 kat) bileşiklerinde karşılık gelen dienona (A9) kıyasla sitotoksisite 1.03 – 3.70 kat artmıştır.

Kurkumin analoğu A10 bileşiğinin morfolinli (J1), pirolidinli (J2), N-metilpiperazinli (J3), dietilaminli (J4) ve piperidinli (J5) Mannich bazları hazırlanmıştır. Seri içerisinde Huh7 hücre hatlarına karşı en etkili bileşik morfolinli Mannich bileşiği (J1) olmuştur. J serisi bileşiklerden; J1 (10.77 kat), J2 (8.10 kat), J3 (5.67 kat), J4 (5.62 kat) ve J5 (6.03 kat) Huh7 hücre hatlarına karşı 5-FU'den 5.62 – 10.77 kat daha fazla sitotoksik aktivite göstermiştir.

Kurkumin analoğu A10 bileşiğinin Mannich bazlarının hazırlanması ile Mannich bazları J1 (2.74 kat), J2 (2.06 kat), J3 (1.44 kat), J4 (1.43 kat) ve J5 (1.54 kat) Huh7 hücre hatlarına karşı karşılık gelen A10 analoğuna kıyasla daha yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir.

Genel olarak bileşiklerin Huh7 hücre hatlarına karşı sitotoksisiteleri değerlendirildiğinde; dienon yapısındaki Kurkumin analoğu bileşiklerin (A9, A10), enon yapısındaki şalkonların neredeyse tümünden (A4 hariç) daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür. Bu durum Bölüm 2.5.2'de açıklanan ardışık sitotoksisite kavramıyla açıklanabilir. Tiyol alkilleyici özelliğinden ötürü sitotoksik bileşikler olarak kabul edilen α,β-doymamış keton yapısı içeren şalkonlar, kimyasal yapılarından ötürü bir tiyol alkilasyonu gerçekleştirebilir iken; dienon tipi Kurkumin analoğu bileşikler yapılarında şalkonlardakine ilaveten içerdikleri fazladan bir doymamış merkez ile artmış tiyol alkilasyonu gerçekleştirebileceği ya da gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Dimmock ve arkadaşları A9 ve A10 bileşiklerinin ana iskelet yapısı olan 1,5-diaril-3-okso-1,4-

pentadien farmakoforunun hücresel tiyollerle başarılı iki alkilasyon yapabildiğini (Şekil 18) daha önceki çalışmalarında göstermiştir[92-94].

Sentezlenen Mannich bazlarının genel olarak karşılık geldikleri şalkonlardan ve Kurkumin analoğu bileşiklerden daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği de bu tez kapsamında rapor edilmiştir. Mannich bazlarında karşılık gelen başlangıç maddelerine kıyasla gözlenen artmış sitotoksisitenin nedeni de yine ardışık sitotoksisite kavramıyla açıklanabilir. Sentezlenen şalkonların ve Kurkumin analoğu bileşiklerin Mannich bazları kimyasal yapılarında mevcut olan α,β-doymamış keton ya da dienon yapısıyla tiyol alkilasyonu yaparak sitotoksik etki meydana getirir. Ayrıca Mannich bileşikleri hücresel metabolizasyon sonrası deaminasyona uğrayarak siklohekzadienon yapısını üretirler. Bu yapı da ilave tiyol alkilasyonu yapabilme kabiliyetine sahiptir. Artan tiyol alkilleme kapasitesi Mannich bazlarının karşılık gelen şalkonlara ve Kurkumin analoğu bileşiklere kıyasla artmış sitotoksisitesine neden olabilir (Şekil 26).

6.5.1.5. Şalkonların T47D Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri

Sentezlenen şalkonların (A serisi) tümü T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. T47D hücre hatlarına karşı en etkili şalkon bileşiği NO_2 sübstitüentli A4'dür. A4 bileşiği 5-FU'e kıyasla 1.21 kat daha güçlü sitotoksisite göstermiştir. Serideki diğer şalkonlar ise 5-FU'e kıyasla daha düşük sitotoksik aktiviteye sahiptir.

6.5.1.6. Şalkonların Mannich Bazlarının T47D Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri

Huh7 hücrelerine karşı test edilen şalkonların Mannich bazları (B, C, D, E, F ve G serisi) T47D hücre hatlarına karşı da sitotoksik aktivite açısından test edilmiştir.

Morfolinli Mannich bazlarından (B serisi); B1, B4, B5 ve B7 bileşikleri T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Serideki en sitotoksik bileşik CH_3 sübstitüentli B5 bileşiği olmuştur. Seride sitotoksik aktivite gösteren bileşikler, referans bileşik 5-FU'den daha az etkili bulunmuştur.

Pirolidinli Mannich bazlarının (C serisi) tümü T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Seride sitotoksisitesi en güçlü bileşik CH_3 sübstitüentli C5 bileşiği olmuştur. C serisi bileşiklerden; C2 (1.91 kat), C3 (1.12 kat), C4 (1.49 kat), C5 (7.77 kat) ve C7 (1.75 kat) 5-FU'e kıyasla 1.12 – 7.77 kat daha güçlü sitotoksik aktivite göstermiştir.

N-metilpiperazinli Mannich bazlarının (D serisi) tümü T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. T47D hücre hattına karşı sitotoksisitesi en güçlü bileşik flor sübstitüenti taşıyan D7, ikinci en etkili bileşik ise NO_2 sübstitüentli D4 bileşiği olmuştur. D serisi bileşiklerden; D4 (2.54 kat), D5 (1.62 kat) ve D6 (1.14 kat) 5-FU'e kıyasla 1.14 – 2.54 kat daha fazla sitotoksik aktivite göstermiştir. D7 bileşiği ise 5-FU'den 1250 kat daha güçlü etki göstermiştir.

Dimetilaminli Mannich bazlarının (E serisi) tümü T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Serideki en aktif bileşik NO_2 sübstitüentli E4 bileşiği olmuştur. E serisi bileşiklerden; E1 (1.38 kat), E2 (1.13 kat), E4 (1.82 kat) ve E6 (1.17 kat)

5-FU'den 1.17 – 1.82 kat daha fazla sitotoksik aktivite göstermiştir.

Dietilaminli Mannich bazlarının (F serisi) tümü T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Serideki en aktif bileşik Cl sübstitüentli F2 bileşiği olmuştur. F serisi bileşiklerden; F1 (1.58 kat), F2 (2.19 kat) ve F4 (1.10 kat) 5-FU'den 1.10 – 2.19 kat daha fazla sitotoksik aktivite göstermiştir.

Dipropilaminli Mannich bazlarının (G serisi) tümü T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Serideki en aktif bileşik OCH_3 sübstitüentli G3 bileşiği olmuştur. G serisi bileşiklerden G1 (1.07 kat), G2 (1.62 kat), G3 (2.16 kat) ve G6 (1.13 kat) 5-FU'den 1.07 – 2.16 kat daha fazla sitotoksik aktivite göstermiştir.

Şalkonların Mannich bazlarının hazırlanması ile E1 (1.77 kat), F1 (2.02 kat) ve G1 (1.38 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A1 şalkonundan; C2 (4.19 kat), D2 (1.42 kat), E2 (2.48 kat), F2 (4.79 kat) ve G2 (3.56 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A2 şalkonundan; C3 (2.59 kat), D3 (1.37 kat), E3 (1.03 kat), F3 (1.35 kat) ve G3 (4.99 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A3 şalkonundan; C4 (1.29 kat), D4 (2.09 kat) ve E4 (1.50 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A4 şalkonundan; C5 (25.35 kat), D5 (5.30 kat), E5 (1.93 kat), F5 (2.55 kat) ve G5 (2.74 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A5 şalkonundan; C6 (1.45 kat), D6 (2.11 kat), E6 (2.17 kat) ve G6 (2.08 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A6 şalkonundan; C7 (4.95 kat), D7 (1546 kat), E7 (1.10 kat) ve G7 (1.13 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A7 şalkonundan; D8 (1.36 kat), E8 (1.16 kat) ve F8 (1.01 kat) Mannich bazı bileşiklerinin karşılık gelen A8 şalkonundan T47D hücre hattına karşı daha fazla sitotoksik aktivite gösterdikleri görülmüştür.

A serisi şalkonların morfolinli Mannich bazlarının hazırlanması sitotoksisiteyi T47D hücre hattına karşı karşılık gelen şalkon analoglarına kıyasla genellikle azaltmış ya da ortadan kaldırmıştır. Bunun nedeni optimum düzeyden fazla deaminasyon ya da hedef yörede bu veya başka nedenlerle yeterli ilaç konsantrasyonuna ulaşılamamasıdır. Mannich bazlarında şalkon analoglarına kıyasla T47D hücre hattına karşı gözlenen artmış sitotoksisite ise daha önce detaylı bir şekilde açıklandığı üzere ardışık sitotoksisite teorisine atfedilebilir.

6.5.1.7. Kurkumin Analoglarının T47D Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri

Sentezlenen Kurkumin analoğu bileşiklerin (A9, A10) T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri referans bileşik 5-FU'e göre sırasıyla 1.43 kat ve 3.41 kat daha güçlü bulunmuştur.

6.5.1.8. Kurkumin Analoglarının Mannich Bazlarının T47D Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri

Kurkumin analoğu A9 bileşiğinin morfolinli (H1), pirolidinli (H2), N-metilpiperazinli (H3), dietilaminli (H4) ve piperidinli (H5) Mannich bazlarının tümü T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Seri içerisinde en etkili bileşik N-metilpiperazinli Mannich bileşiği (H3) olmuştur. H serisi Mannich bazı bileşiklerinden H1 (2.04 kat), H2 (3.27 kat), H3 (6.86 kat) ve H4 (2.06 kat) 5-FU'den 2.04 – 6.86 kat daha fazla sitotoksik etki göstermiştir. Piperidinli Mannich bileşiği (H5) ise 5-FU'den daha düşük aktivite göstermiştir.

Kurkumin analoğu A9 bileşiğinin Mannich bazlarının hazırlanması ile H1 (1.42 kat), H2 (2.29 kat), H3 (4.80 kat) ve H4 (1.44 kat) bileşiklerinde karşılık gelen dienona (A9) kıyasla sitotoksisite 1.42 – 4.80 kat artmıştır. Bu da beklentilerimize uygundur ve ardışık sitotoksisite teorisiyle açıklanabilir.

Kurkumin analoğu A10 bileşiğinin morfolinli (J1), pirolidinli (J2), N-metilpiperazinli (J3), dietilaminli (J4) ve piperidinli (J5) Mannich bazları hazırlanmıştır. Seri içerisinde T47D hücre hatlarına karşı en etkili bileşik morfolinli Mannich bileşiği (J1) olmuştur. J serisi bileşiklerden J1 (2.82 kat), J2 (1.29 kat), J3 (1.10 kat) ve J5 (1.35 kat) 5-FU'e göre 1.10 – 2.82 kat daha fazla sitotoksik aktivite gösterirken, J4 bileşiği 5-FU'e kıyasla eşit aktivite göstermiştir. Kurkumin analoğu A10 bileşiğinin Mannich bazlarının hazırlanması sitotoksisiteyi karşılık gelen A10 analoğuna kıyasla azaltmıştır. Bu durum test edilen hücrenin hücresel özelliklerine, bileşiklerin optimum düzeyden fazla ya da az deaminasyonuna atfedilebilir.

Genel olarak bileşiklerin T47D hücre hatlarına karşı sitotoksisiteleri değerlendirildiğinde; dienon yapısındaki Kurkumin analoğu bileşiklerin (A9, A10), enon yapısındaki şalkonların tümünden daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür. Sentezlenen Mannich bazlarının (C, D, E, F ve G serisi) karşılık gelen şalkonlardan (A1-A7) ve H serisi Mannich bazlarının da karşılık gelen Kurkumin analoğu A9 bileşiğinden daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür. Sitotoksik aktivitedeki bu artış daha önce açıklandığı gibi muhtemelen Mannich bazlarının konjuge dienon yapısı ve deaminasyonu sonucu oluşan siklohekzadienon yapısı oluşturabilmelerinden kaynaklanmaktadır. Bu durum da ardışık sitotoksisite teorisiyle örtüşür.

6.5.1.9. Şalkonların ve Onların Mannich Bazlarının Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Gösterdikleri Sitotoksik Aktivitelerinin Fizikokimyasal Parametrelerle İlişkisi

Şalkonların ve onların Mannich bazlarının IC_{50} değerleri ile bileşiklerin taşıdıkları sübstitüentlerin Hammett değerleri arasındaki ilişki SPSS 11.5 programı ile analiz edilmiştir. Buna göre şalkonların (A1-A7) Huh7 hücre hattına karşı ($r = -0.84$, $p = 0.02$), dimetilaminli Mannich bazlarının (E1-E7) hem Huh7 hücre hattına karşı ($r = -0.77$, $p = 0.04$) hem de T47D hücre hattına karşı ($r = -0.79$, $p = 0.04$) IC_{50} değeri ile Hammett değeri arasında anlamlı negatif korelasyonlar gösterdiği saptanmıştır. Azalan IC_{50} değeri (μM) artan sitotoksik aktiviteyi ifade etmektedir. Dolayısıyla sitotoksik aktivite ile Hammett değerleri arasında söz konusu serilerde doğrusal bir ilişki söz konusudur. Yani Huh7 hücre hattına karşı şalkonların (A1-A7) ve dimetilaminli Mannich bazlarının (E1-E7), T47D hücre hattına karşı dimetilaminli Mannich bazlarının (E1-E7) taşıdıkları sübstitüentlerin Hammett değeri arttıkça (elektron çekici özellik arttıkça) sitotoksik aktivitenin de arttığı gözlenmiştir. Bu sebeple Huh7 hücre hattına karşı şalkonlar ve onların dimetilaminli Mannich bazlarında, T47D hücre hattına karşı dimetilaminli Mannich bazlarında Hammett değerinin, yani sübstitüentlerin elektronik özelliklerinin, sitotoksisiteyi yönlendiren belirleyici bir fizikokimyasal parametre olduğu söylenebilir. Bileşiklere ait korelasyonlar ve anlamlılık düzeyleri Tablo 16'da verilmiştir.

Aynı aril halkasını taşıyan farklı aminlerle oluşturulmuş şalkonların Mannich bazlarında aminlerin pKa değerleri ile IC_{50} değeri arasında bir ilişkinin olup olmadığına SPSS programı kullanılarak bakılmıştır. A2 şalkonu ile hazırlanan Mannich bazlarının (B2, C2, D2, E2, F2, G2) IC_{50} değerleri ile Mannich bazlarının hazırlanmasında kullanılan

sekonder aminlerin pKa değerleri arasında hem Huh7 hücre hattına karşı (r= -0.89, p = 0.04) hem de T47D hücre hattına karşı (r= -0.94, p = 0.02) anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır. Yani, A2 şalkonundan hazırlanan Mannich bazlarının gösterdiği sitotoksik aktivite ile kullanılan sekonder aminlerin pKa değerleri arasında her iki hücre hattına karşı doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yani kullanılan aminin pKa'sı arttıkça (baziklik arttıkça) sitotoksik aktivite de artmıştır. Dolayısıyla A2 şalkonundan hazırlanan Mannich bazlarında pKa değerinin aktiviteyi belirleyen diğer bir fizikokimyasal parametre olduğu söylenebilir. Bileşiklere ait korelasyonlar ve anlamlılık düzeyleri Tablo 17'de verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin logP değerleri ile sitotoksik aktiviteleri arasında bir ilişki olup olmadığı analiz edilmiş ancak her iki hücre hattına karşı herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bu durum bileşiklerin yağda çözünürlüğünün (log P) artıp azalmasının kullanılan hücre hatlarına karşı sitotoksisiteyi belirleyen bir parametre olmadığını düşündürmüştür. IC_{50} değerleri ile dağılım katsayıları arasındaki korelasyonlar ve anlamlılık düzeyleri Tablo 18' de verilmiştir. Bileşiklerin IC_{50} değerleri ile sübstitüentlerin Hansch hidrofobik sabiti (π) değerleri arasındaki ilişki de araştırıldığında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. IC_{50} değerleri ile sübstitüentlerin Hansch hidrofobik sabitleri arsındaki korelasyon ve anlamlılık düzeyleri Tablo 19'da verilmiştir.

Bileşiklerin aril halkasında taşıdıkları sübstitüentlerin molar refraktivite (MR) değerleri Chemdraw Ultra 7.0 bilgisayar programı yardımıyla hesaplanmıştır. Molar refraktivite değerleri ile Huh7 ve T47D hücre hatlarına karşı IC_{50} değerleri arasındaki ilişki SPSS programı ile incelenmiştir. Buna göre Huh7 hücre hattına karşı şalkonların (A1-A8) ve dipropilaminli Mannich bazlarının (G1-G8) IC_{50} değerleri ile MR değerleri arasında

sırasıyla (r = -0.81, p = 0,01) ve (r = -0.80, p = 0,02) gibi anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur. T47D hücre hattına karşı ise dipropilaminli Mannich bazlarının (G1-G8) IC_{50} değerleri ile MR değerleri arasında (r= -0.73, p = 0,04) anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Yani Huh7 hücre hattına karşı şalkonlardaki ve dipropilaminli Mannich bazlarındaki, T47D hücre hattına karşı ise sadece dipropilaminli Mannich bazlarındaki sübstitüentlerin sterik hacimlerinin artması yani MR'nin artması sitotoksik aktivitede artışa neden olmuştur. Dolayısıyla bu sonuçlar molar refraktivitenin şalkonlarda ve dipropilaminli Mannich bazlarında aktiviteyi belirleyen bir parametre olduğunu düşündürür. Molar refraktivite değerleri ile IC_{50} değerleri arasındaki diğer korelasyonlar ve anlamlılık düzeyleri Tablo 20' de verilmiştir.

6.5.1.10. Kurkumin Analoglarının ve Onların Mannich Bazlarının Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Gösterdikleri Sitotoksik Aktivitelerinin Fizikokimyasal Parametrelerle İlişkisi

Kurkumin analoğu bileşiklerin (A9, A10) ve onların morfolinli (H1, J1), pirolidinli (H2, J2), N-metilpiperazinli (H3, J3), dietilaminli (H4, J4) ve piperidinli (H5, J5) Mannich bazlarının IC_{50} değerleri ile bileşiklerin log P, molar refraktivite ve kullanılan sekonder aminlerin pKa değerleri arasındaki ilişki SPSS 11.5 istatistik programı ile analiz edilmiş ve her iki hücre hattına karşı anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu korelasyonlar ve anlamlılık düzeylerine ait veriler Tablo 21, Tablo 22 ve Tablo 23'de verilmiştir.

7. SONUÇ

Sitotoksik aktivite sonuçları genel olarak yorumlandığında, şalkonların (A1-A8) morfolinli Mannich bazlarının hazırlanması hem Huh7 hem de T47D hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteyi karşılık gelen şalkonlara kıyasla ya azaltmış ya da tamamen ortadan kaldırmıştır. A8 bileşiğinin Mannich bazlarının (B8-G8) ve A10 Kurkumin analoğunun Mannich bazlarının (J1-J5) hazırlanması da T47D hücre hattına karşı sitotoksik aktiviteyi karşılık gelen A10'a kıyasla azaltmıştır. Bu durum ilgili Mannich bazlarının fizikokimyasal özelliklerine atfedilebileceği gibi, üretilen aktif metabolitlerin hedef dokuya ulaşmadan atılmış olmasına ve / veya aktif metabolitin hedef dokuda istenilen konsantrasyonda bulunamamasına da atfedilebilir.

Öte yandan Mannich bazlarının hazırlanması ile türevlendirildikleri başlangıç maddelerine göre hem Huh7 hem T47D hücre hatlarına karşı gözlenen artmış sitotoksisite şalkonların ve dienonların Mannich bazlarının hazırlanmasının biyoaktivite açısından faydalı bir modifikasyon olduğunu düşündürmekte ve başlangıçtaki beklentilerimizi karşılamaktadır. Genelde sentezlenen bileşiklerin Huh7 hücre hattına karşı çok başarılı, T47D hücre hattına karşı kısmen başarılı bulunmuştur. Öte yandan fenil ile tiyofen halkası yer değişimi sitotoksisiteyi bazen artırmış bazen azaltmıştır. Tez kapsamındaki bu bileşikler yeni antikanser bileşiklerin dizaynın da ileriki sentez çalışmaları için model bileşikler olarak kullanılabilirler.

8. KAYNAKLAR

1. Palaska E. Antikanser ilaçlar. 2 ed. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2004.
2. Dimmock JR, Kumar, P. Anticancer and cytotoxic properties of mannich bases. Curr Med Chem 1997;4:1-22.
3. Kandepu NM. Mannich bases of chalcones and cyclohexanones as candidate cytotoxic agents. Ottawa: University of Saskatchewan; 1999.
4. Dollinger M, Rosenbaum EH, Tempero M, Mulvıhıll SJ. Everyone's guide to cancer therapy. Fourth ed. Bethesda, Maryland: Andrews McMeel; 2002.
5. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara A, Aggarwal B. Curcumin and cancer: An "old-age" disease with an "age-old" solution. Cancer Letters 2008;267:133-64.
6. Turker FA, Kayaalp SO. Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. Kayaalp SO, editor. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2002.
7. Gate L, Tew, K.D. Glutathione S-transferases as emerging targets. Expert Opin Ther Targets 2001;5(4):477-89.
8. Cavalli DF. Cancer. Geneva; 2008 [updated 2008; cited 2008 28 August]; Available from: www.uicc.org.
9. Kanserle Savaş Dairesi B. Türkiye' de yıllara göre kanser vakaları. Ankara; 2004 [updated 2004; cited]; Available from: www. saglik.gov.tr.
10. TUBA. Çağın hastalığı kanser. Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi; 2008 [updated 2008; cited]; Available from: www.tuba.gov.tr.
11. Alteri R, Bandi P, Calle J, Cokkinides V, Doyle C, Gansler T, et al. Cancer: Basic facts. Georgia, Atlanta; 2008 Contract No.: Document Number|.
12. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Farmakoloji ders kitabı. Ankara: Hacettepe Taş; 2000.
13. Tozkoparan B, Aytac SP. Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon S-transferazlar. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi 2007;27:139-64.

14. Adair F, Bogg H. Experimental and clinical studies on the treatment of cancer by dichloroethylsulphide (mustard gas). Annals of Surgery 1931;93:190-9.
15. Berenblum I. Established principles and unresolved problems in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 1978;60:723.
16. Salmon SE, Sartorelli AC. Cancer chemotherapy. Katzung BG, editor. Norwalk: Appleton and Lange; 1989.
17. House HO. Organic compunds and synthesis. WA B, editor. California: Menlo Park; 1972.
18. Tannock IF. Cell kinetics and chemotherapy: a critical review. Cancer Treat Rep 1978;62:1117-33.
19. Ludlum DB. Cancer: A comprehensive treatise. New York: Plenum Press; 1977.
20. Peterfalvi A, Molnar T, Banati M, Pusch G, Miko E, Bogar L, et al. Impaired Function of Innate T Lymphocytes and NK Cells in the Acute Phase of Ischemic Stroke. Cerebrovascular Disease 2009;28:490-8.
21. Lawley PD, Brookes, P. Molecular mechanism of the cytotoxic action of difunctional alkylating agents and of resistance to this action. Nature 1965;206(4983):480-3.
22. Crook TR, Souhami RL, Whyman GD, McLean AEM. Glutathione depletion as a determinant of sensitivity of human leukemia cells to cyclophosphamide. Cancer Res 1986;46:5035–8.
23. Ludlum DB. Antineoplastic and immunosuppressive agents. Sartorelli ACaJ, D.G., editor. New York: Springer-Verlag; 1978.
24. Calabresi P, Parks J. Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppression. 6 ed. Goodman A, Goodman L, Gilman A, editors. New York: Macmillan and Co.; 1980.
25. Russo A, DeGraff W, Friedman F, Mitchell JB. Selective modulation of glutathione levels in human normal versus tumor cells and subsequent differential response to chemotherapy drugs. Cancer Res 1986;46:2845-8.

26. Mitchell JB, Cook, J. A., DeGraff, W., Glaststein, E., Russo, A. Glutathione modulation in cancer treatment: will it work? . Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16(5):1289-95.
27. Batist G, Behrens BC, Makuch R, Hamilton TC, Katki AG, Louie KG, et al. Serial determinations of glutathione levels and glutathion-related enzyme activities in human tumor cells in vitro. Biochem Pharmacol 1986;35:2257-9.
28. Meister A, Anderson, M.E. Glutathione. Annu Rev Biochem 1983;52:711-60.
29. Tew KD. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. Cancer Res 1994;54:4313-20.
30. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. Annu Rev Pharmacol 2005;45:51-88.
31. Armstrong RN. Enzyme-catalyzed detoxification reactions, mechanisms and stereochemistry. CRC Crit Rev Biochem 1987;22:39-88.
32. Armstrong RN. Glutathione S-transferase: reaction mechanism, structure and function. Chem Res 1991;4:131-40.
33. Armstrong RN. Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. Chem Res Toxicol 1997;10:2-18.
34. Waxman DJ. Glutathione S-transferase: role in alkylating agent resistance and possible target for modulation chemotherapy-a review. Cancer Res 1990;50:6449-54.
35. Pickett CB, Lu AYH. Glutathione S-transferase: gene structure, regulation and biological function. Annu Rev Biochem 1989;58:743-64.
36. Mannervik B, Danielson U. Glutathione transferases-structure and catalytic activity. CRC Crit Rev Biochem 1988;23:283-337.
37. Mosley AA, Liotta, A. C., Synder, J. P. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and diseas. Aggarwal BB, Surh, J., Shishodia, S., editor.: Springer U.S; 2007.
38. Ashby J. Chem Brit. 1978;14:595.

39. Dimmock JR, Raghavan, S. K., Bigam, G. E. Evaluation of mannich bases of 2-arylidene-1,3-diketones versus murine P388 leukemia. Eur J Med Chem 1988;23:111-7.
40. Farmer PB. Monitoring for human exposure to carcinogens. Chem Brit 1982;18:790-4.
41. Cairns J. Efficiency of the adaptive response of escherichia coli alkylating agents. Nature 1980;286:176-8.
42. Waddell TG, Gebert PH, Tait DL. Michael type reactionsof tenulin , a biologically active sesquiterpene lactone. J Pharm Sci 1983;72:1474-6.
43. Baluja G, Municio AM, Vega S. Reactivity of some α,β-unsaturated ketones towards sulphydryl compounds and their antifungal activity. Chem Ind 1964;3:2053-4.
44. Stern H. Sulphydryl groups and cell division. Science 1956;124:1292-3.
45. Knock FE, Galt, R. M., Oester, Y. T. Preferential attack on cancer by selected SH inhibitors. J Amer Med Assoc 1970;214:146.
46. Mitchell JB, Russo, A. The role of glutathione in radiation and drug induced cytotoxicity. British Journal of Cancer 1987;55(8):96–104.
47. Reddy MVB, Su CR, Chiou WF, Liu YN, Chen RYH, Bastow KF, et al. Design, synthesis and biological evaluation of Mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents. Bioorganic and Medicinal Chemistry 2008;16:7358-70.
48. Kostanecki SV, Tambor J. Chem Ber 1899;32:1921-5.
49. Dimmock JR, Elias, D. W., Beazely, M. A., Kandepu, N. M. Bioactivities of chalcones. Curr Med Chem 1999;6:1125-49.
50. Ni L, Meng CQ, Sikorski JA, inventors; Recent advances in therapeutic chalcones. USA. 2004.
51. Wegener JW, Nawrath H. Cardiac effects of isoliquiritigenin. Eur J Pharmacol 1997;326:37-44.

52. Satyanarayana K, Rao MNA. Anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of 3-(4-(3-(4-dimetilaminophenyl)-1-oxo-2-propenyl)phenyl) sydnone. Indian Drugs 1993;30:313-8.

53. Ballesteros JF, Sanz MJ, Ubeda A, Miranda MA, Iborra S, Paya M, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of 2'-hydroxychalcones and flavones as inhibitors of inflammatory mediators generation. J Med Chem 1995;38:2794-7.

54. Hsieh HK, Tsao, L. T., Wang, J. P., Lin, C. N. Synthesis and anti-inflammatory effect of chalcones. J Pharm Pharmacol 2000;52(2):163-71.

55. Baba M, Asano R, Takigami I, Takahashi T, Ohmura M, Okada Y, et al. Studies on cancer chemoprevention by traditional folk medicines XXV. Inhibitory effect of isoliquiritigenin on azoxy-methane-induced murinecolon aberrant crypt focus formation and carcinogenesis. Biol Pharm Bull 2002;25:247-50.

56. Wattenberg LW, Coccia JB, Galbraith AR. Inhibition of carcinogen-induced pulmonary and mammary carcinogenesis by chalcone administered subsequent to carcinogen exposure. Cancer Lett 1994;83:165-9.

57. Makita H, tanaka, T., Fujitsuka, H., tatematsu, N., Satoh, K., Hara, A., Mori, H. Chemoprevention of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat oral carcinogenesis by the dietary flavanoids chalcone, 2-hydroxychalcone and quercetin. Cancer Res 1996;56:4904-9.

58. Lawrence NJ, McGown, A. T. The chemistry and biology of antimitotic chalcones and related enone systems. Curr Pharm Des 2005;11(13):1679-93.

59. Go ML, Wu, X., Liu, X. L. Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. Curr Med Chem 2005;12(4):481-99.

60. Claude-Alain C, Jean-Chritophe L, Patrick T, Christelle P, Gerard H, Albert-Jose C, et al. Chalcones: structural requirements for antioxidant, estrogenic and antiproliferative activities. Anticancer Res 2001;21:3949-56.

61. Ezio B, Salvatore M, Franco DM, inventors; Chalcones and esters thereof with antiproliferative activity in uterus, ovary and breast tumors. United States. 1996.

62. Lopez SN, Castelli, M. V., Zacchino, S. A., Dominguez, J. N., Lobo, G., Jaime, C. C., Cortes, J. C. G., Ribas, J. C., Devia, C., Ana, M. R., Ricardo, D. E., . In vitro antifungal evaluation and structure–activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall. Bioorg Med Chem 2001;9(8):1999-2013.

63. Lin YM, Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W., Chen, F. C. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. Bioorg Med Chem 2002;10(8):2795-802.

64. Torigoe T, Arisawa M, Iloch S, Fujiu M, Mayuyama HB. Antimutagenic chalcones: antagonizing the mutagenicity of benzo(a)pyrene in Salmonella typhymurium. Biochem Biophys Res Commun 1983;112:833.

65. Won SJ, Liu CT, Tsao LT, Weng JR, Ko HH, Wang JP, et al. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. Eur J Med Chem. 2005;40:103-12.

66. Cabrera M, Simoens M, Falchi G, Lavaggi ML, Piro OE, Castellano EE, et al. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure–activity relationships Bioorg Med Chem 2007;15:3356-67.

67. Vogel S, Ohmayer S, Brunner G, Heilmann J. Natural and non-natural prenylated chalcones: Synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity. Bioorg Med Chem 2008;16:4286-93.

68. Vogel S, Heilmann, J. Synthesis, Cytotoxicity, and Antioxidative Activity of Minor Prenylated Chalcones from Humulus lupulus. J Nat Prod 2008;71(7):1237-41.

69. Barnard DL, Smee DF, Huffman JH, Meyerson LR, Sidwell RW. Antiherpesvirus activity and mode of action of SP-303 a novel plant flavonoid. Chemotherapy 1993;39:203.

70. De Meyer N, Haemers A, Mishra L, Pandey HK, Pieters LA, Vanden Berghe DA, et al. 4′-Hydroxy-3-methoxyflavones with potent antipicornavirus activity. J Med Chem 1991;34:736-46.

71. Alam S, Mostahar S. Studies of antimicrobial activity of two synthetic 2',4', 6'-trioxygenated flavones. J Appl Sci 2005;5:327-33.

72. Ohemeng KA, Schwender CF, Fu KP, Barrett JF. DNA gyrase inhibitory and antibacterial activity of some flavones(1) Bioorg Med Chem Lett 1993;3:225-30.

73. Ram VJ, Saxena AS, Srivastava S, Chandra S. Oxygenated chalcones and bischalcones as potential antimalarial agents. Bioorg Med Chem Lett 2000;10:2159.

74. Nielsen SF, Christensen SB, Cruciani G, Kharazmi A, Liljefors T. Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure−activity relationship analysis. J Med Chem 1998;41:4819-32.

75. Daskiewicz JB, Depeint F, Viornery L, Bayet C, Comte-Sarrazin G, Comte G, et al. Effects of flavonoids on cell proliferation and caspase activation in a human colonic cell line HT29: an SAR study. J Med Chem 2005;48:2790-804.

76. Modzelewska A, Pettit, C., Achanta, G., Davidson, N. E., Huang, P., Khan, S. R. Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. Bioorg Med Chem 2006;14(10):3491-5.

77. Romagnoli R, Baraldi PG, Carrion MD, Cruz-Lopez O, Cara CL, Balzarini J, et al. Hybrid alpha-bromoacryloylamido chalcones. Design, synthesis and biological evaluation. Bioorg Med Chem Lett 2009;19:2022-8.

78. Liu X, Go, M. L. Antiproliferative properties of piperidinylchalcones. Bioorg Med Chem 2006;14(1):153-63.

79. Edwards ML, Stemerick DM, Sunkara PS. Chalcones: a new class of antimitotic agents. J Med Chem 1990;33:1948-54.

80. Boumendjel A, Boccard J, Carrupt PA, Nicolle E, Blanc M, Geze A, et al. Antimitotic and antiproliferative activities of chalcones: forward structure-activity relationship. J Med Chem 2008;51:2307-10.

81. Iwata S, Nishino, T., Satomi, Y., Nishino, H., Shibata, S. Antitumorigenic activities of chalcones. Biol Pharm Bull 1995;18(12):1710-3.

82. Yit CC, Das NP. Cytotoxic effect of butein on human colon adenocarcinoma cell proliferation. Cancer Letters 1994;82:65-72.

83. Post JFM, Varma RS. Growth inhibitory effects of bioflavonoids and related compounds on human leukemic CEM-Cl and CEM-C7 cells. Cancer Letters 1992;67:207-13.

84. Dimmock JR, Sidhu KK, Chen M, Reid RS, Allen TM, Kao GY, et al. Evaluation of some Mannich bases of cycloalkanones and related compounds for cytotoxic activity. Eur J Med Chem 1993;28:313-22.

85. Green JA, Vistica, D. T., Young, R. C., Hamilton, T. C., Rogan, A. M., Ozois, R. F. Potentiation of melphalan cytotoxicity in human ovarian cancer cell lines by glutathione depletion. Cancer Res 1984;44(11):5427-31.

86. Kramer RA, Greene, K., Ahmad, S., Vistica, D. T. Chemosensitization of 1-phenylalanine mustard by the thiol-modulating agent buthionine sulfoximine. Cancer Res 1987;47:1593-7.

87. Ozols RF, Louie KG, Plowman J, Behrens BC, Fine RL, Dykes D, et al. Enhanced melphalan cytotoxicity in human ovarian cancer in vitro and in tumor bearing mice by buthionine sulfoximine depletion of glutathione. Biochem Pharmacol 1987;36:147-53.

88. Skov KA, MacPhail HS. Effect of BSO on the radiation response at low (0-4 Gy)doses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;22:533-6.

89. Ozols RF, Hamilton, T. C., Masuda, H., Young, R. C. Mechanisms of drug resistance in neoplastic cells. Woolley PV, Tew, K. D., editor. New York: Academic Press; 1988.

90. Behrens BC, Hamilton TC, Masuda H, Grotzinger KR, Wang-Peng J, Lonie KG, et al. Characterization of a cis-diamminedichloroplatinum(II)-resistant human ovarian cancer cell line and its use in evaluation of platinum analogues. Cancer Res 1987;47 414-8.

91. Wolf CR, Lewis AD, Carmichael J, Ansell J, Adams DJ, Hickson IJ, et al. Glutathione S-Transferases and carcinogenesis. Mantle TJ, Pickett CB, Hayes JD, editors. London: Taylor and Francis; 1987.

92. Dimmock JR, Padmanilayam, M. P., Zello, G. A., Nienaber, K. H., Allen, T. M., Santos, C. L., Clerq, E. D., Balzarini, J., Manavathu, E. K., Stables, J. P. Cytotoxic analogues of 2,6-bis(arylidene)cyclohexanones. Eur J Med Chem 2003;38(2):169-77.

93. Dimmock JR, Padmanilayam, M. P., Puthucode, R. N., Nazarali, A. J., Motaganahalli, N. L., Zello, G. A., Quail, J. W., Oloo, E. O., Kraatz, H. B., Prisciak, J. S., Allen, T. M., Santos, C. L., Balzarini, J., Clerq, E. D., Manavathu, E. K. A conformational and structure-activity relationship study of cytotoxic 3,5-bis(arylidene)-4-piperidones and related N-acryloyl analogues. J Med Chem 2001;44(4):586-93.

94. Dimmock JR, Padmanilayam, M. P., Zello, G. A., Quail, J. W., Oloo, E. O., Prisciak, J. S., Kraatz, H. B., Cherkasov, A., Lee, J. S., Allen, T. M., Santos, C. L., Manavathu, E. K., Clerq, E. D., Balzarini, J., Stables, J. B. Cytotoxic 1,3-diarylidene-2-tetralones and related compounds. Eur J Med Chem 2002;37:813-24.

95. Iersel ML, Ploeman, J. P., Struik, I., Amersfoort, C. V., Keyzer, A. E., Schefferlie, J. G., Van Bladeren, P. J. Inhibition of glutathione S-transferase activity in human melanoma cells by alpha,beta-unsaturated carbonyl derivatives: Effects of acrolein, cinnamaldehyde, citral, crotonaldehyde, curcumin, ethacrynic acid, and trans-2-hexenal. Chem Biol Interact 1996;102:117-32.

96. O'Dwyer PJ, LaCreta F, Nash S, Tinsley PW, Schilder R, Clapper ML, et al. Phase I study of thiotepa in combination with the glutathione transferase inhibitor ethacrynic acid. Cancer Res 1991;51:6059-65.

97. Balendiran GK, Dabur R, Fraser D. The role of glutathione in cancer. Cell Biochem Funct 2004;22:343-52.

98. Garcia-Ruiz C, Mari, M., Morales, A., Colell, A., Ardite, E., Fernandez-Checa, J. C. Human placenta sphingomyelinase, an exogenous acidic pH-optimum sphingomyelinase, induces oxidative stress, glutathione depletion, and apoptosis in rat hepatocytes. Hepatology 2000;32(1):56-65.

99. Pati HN, Das, U., Quail, J. W., Kawase, M., Sakagami, H., Dimmock, J. R. Cytotoxic 3,5-bis(benzylidene)piperidin-4-ones and N-acyl analogs displaying selective toxicty for malinant cells. Eur J Med Chem 2008;43:1-7.

100. Tonnesen HH. Chemistry, Stability and Analysis of Curcumin, a Naturally Occurring Drug Molecule Oslo: University Oslo; 1986.

101. Sardjiman SS, Reksohadiprodjo MS, Hakim L, Van der Goot H, Timmerman H. 1,5-diphenyl-1,4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure-activity relationship. Eur J Med Chem 1997;32:625-30.

102. Venkateswarlu S, Ramachandra MS, Subbaraju GV. Synthesis and biological evaluation of polyhydroxycurcuminoids. Bioorg Med Chem 2005;13:6374-80.

103. Lim GP, Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S. A.,Cole, G. M. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. J Neurosci 2001;21:8370-7.

104. Goel A, Boland, C. R., Chauhan, D. P. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. Cancer Lett 2001;172(2):111-8.

105. Lev-Ari S, Strier, L., Kazanov, D., Madar-Shapiro, L., Dvory-Sobol, H., Pinchuk, I., Marian, B., Lichtenberg, D., Arber, N. Celecoxib and curcumin synergistically inhibit the growth of colorectal cancer cells. Clin Cancer Res 2005;11(18):6738-44.

106. Joe B, Vijaykamur, N., Lokesh, B. R. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action Crit Rev Food Sci Nutr 2004;44(2):97-111.

107. Kawamori T, Lubet, R., Steele, V. E., Kelloff, G. J., Kaskey, R. B. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/ progression stages of colon cancer. Cancer Res 1999;59(3):597-601.

108. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: The story so far. Eur J Cancer 2005;41:1955-68.

109. De Clercq E. Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Eur Med Res Rev 2000;20:323-49.

110. Mazumder A, Neamati, N., Sunder, S., Schulz, J., Pertz, H., Eich, E., Pommier, Y. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. J Med Chem 1997;40(19):3057-63.

111. Bharti AC, Donato N, Singh S, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor-B and IB kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis Blood 2003;101:1053.

112. Menon LG, Kuttan, R., Kuttan, G. Anti-metastatic activity of curcumin and catechin. Cancer Lett 1999;141(1-2):159-65.

113. Shim JS, Kim JH, Cho HY, Yum YN, Kim SH, Park HJ, et al. Irreversible inhibition of CD13/aminopeptidase N by the antiangiogenic agent curcumin. Chem Biol 2003;10:695-704.

114. Liang G, Yang, S., Zhou, H., Shao, L., huang, K., Xiao, J., Huang, Z., Li, X. Synthesis, crystal structure and anti-inflammatory properties of curcumin analogues. Eur J Med Chem 2009;44:915-9.

115. Kopani M, Celec, P., Danisovic, L., Michalka, P., Biro, C. Oxidative stress and electron spin resonance. Clin Chim Acta 2006;364(1-2):61-6.

116. Ammon HP, Wahl M. Pharmacology of curcuma longa. Plant Med. 1991;57:1-7.

117. Thangapazham RL, Sharma A, Maheshwari RK. Multiple molecular targets in cancer chemoprevention by curcumin. AAPSJ 2006;8:443-9.

118. Negi PS, Jayaprakasha GK, Rao JM, Sakariah KK. Antibacterial activity of turmeric oil: a by product from curcumin manifacture. J Agric Food Chem 1999;47:4297-300.

119. Jovanovic SV, Boone, C. W., Steenken, S., Trinoga, M., Kaskey, R. B. How curcumin works preferentially with water soluble antioxidants. J Am Chem Soc 2001;123(13):3064-8.

120. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: Getting back to the roots. Ann New York Acad Sci. 2005;1056:206-17.

121. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Ho YF, Shen TS, Ko JK, et al. Phase I clinical trials of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malinant lesions. Anticancer Res 2001;21:2895-900.

122. Handler N, Jaeger, W., Puschacher, H., Leisser, K., Erker, T. Synthesis of novel curcumin analogues and their evaluation as selective cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors. Chem Pharm Bull 2007;55(1):64-71.

123. Liang G, Yang, S., Jiang, L., Yu, Z., Shao, L., Xiao, J., Ye, F., Li, Y., Li, X. Synthesis and antibacterial properties of mono-carbonyl analogues of curcumin. Chem Pharm Bull 2008;56(2):162-7.

124. Lin L, Shi, Q., Nyarko, A. K., Bastow, K. F., Wu, C. C., Su, C. Y., Shih, C. C., Lee, K. H. Antitumor agents. 250. design and synthesis of new curcumin analogues as potential anti-prostate cancer agents. J Med Chem. 2006;49:3963-72.

125. Lin L, Shi, Q., Su, C. Y., Shih, C. C., Lee, K. H. Antitumor Agents 247. new 4-ethoxycarbonylethyl curcumin analogs as potential antiandrogenic agents. Bioorg Med Chem 2006;14(8):2527-34.

126. Ramanan PN, Rao MNA. Synthesis and evaluation of 1,5-diphenyl penta-1,4-dien-3-ones as antiinflammatory agents. Indian J Pharm Sci 1989;51:207-8.

127. Das U, Gul HI, Alcorn J, Shrivastav A, George T, Sharma RK, et al. Cytotoxic 5-aryl-1-(4-nitrophenyl)-3-oxo-1,4-pentadienes mounted on alicyclic scaffolds. Eur J Med Chem 2006;41:577-85.

128. Sharma RA, Steward, W. P., Gescher, A. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin. Adv Exp Med Biol 2007;595:453-70.

129. Maheshwari RK, Singh, A. K., Gaddipati, J., Srimal, R. C. Multiple biological activities of curcumin: a short review. Life Sci 2006;78(18):2081-7.

130. Zambre AP, Kulkarni VM, Padhye S, Sandur SK, Aggarwal BB. Novel curcumin analogs targeting TNF-induced NF-κB activation and proliferation in human leukemic KBM-5 cells. Bioorg Med Chem 2006;14:7196-204.

131. Ohtsu H, Xiao Z, Ishida J, Nagai M, Wang HK, Itokawa H, et al. Antitumor agents. 217. Curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents. J Med Chem 2002;45:5037-42.

132. Dimmock JR, Jha, A., Zello, G. A., Quail, J. W., Oloo, E. O., Nienaber, K. H., Kowalczyk, E. S., Allen, T. M., Santos, C. L., Clerq, E. D., Balzerini, J., Manavathu, E. K., Stables, J. P. Cytotoxic N-[4-(3-aryl-3-oxo-1-propenyl)phenylcarbonyl]-3,5-bis(phenylmethylene)-4-piperidones and related compounds. Eur J Med Chem 2002;37(12):961-72.

133. El-Subbagh HI, Abu-Zaid SM, Mahran MA, Badria FA, Al-Obaid AM. Synthesis and biological evaluation of certain α,β-unsaturated ketones and their corresponding fused pyridines as antiviral and cytotoxic agents. J Med Chem 2000;43:2915-21.

134. Dimmock JR, Das, U., Gul, H. I., Kawase, M., Sakagami, H., Barath, Z., Ocvovsky, I., Molnar, J. 3-Arylidene-1(4-nitrophenylmethylene)-3,4-dihydro-1H-naphtalen-2-ones and related compounds displaying selective toxicity and reversal of multidrug resistance in neoplastic cells. Bioorg Med Chem Lett 2005;15:1633-6.

135. Dimmock JR, Kandepu, N. M., Hetherington, M., Quail, J. W., Pugazhenthi, U., Sudom, A. M., Chamankhah, M., Rose, P., Pass, E., Allen, T. M., Halleran, S., Szydlowski, J., Mutus, B., Tannous, M., Manavathu, E. K., Meyers, T. G., Clerq, E. D., Balzarini, J. Cytotoxic activities of mannich bases of chalcones and related compounds. J Med Chem 1998;41(7):1014-26.

136. Markaverich BM, Schauweker, T. H., Gregory, R. R., Varma, M., Kittrell, F. S., Medina, D., Rajender, R. S. Nuclear type II sites and malinant cell proliferation: inhibition by 2,6-bisbenzylidenecyclohexanones. Cancer Res 1992;52(9):2482-8.

137. Mutus B, Wagner, J. D., Talpas, C. J., Dimmock, J. R., Phillips, O. A., Reid, R. S. 1-p-chlorophenyl-4,4-dimethyl-5-ethylamino-1-penten-3-one hydrobromide, a

sulfhydryl-specific compund which reacts irreversibly with protein thiols but reversibly with small molecular weight thiols. Anal Biochem 1989;177(2):237-43.

138. Mathews S, Rao, M. N. A. Interaction of curcumin with glutathione. Int J Pharm 1991;76(3):257-9.
139. Awasthi S, Pandya U, Singhal S, Lin J, Thiviyanathan V, Seifert W, et al. Curcumin-glutathione interactions and the role of human glutathione S-transferase P1-1. Chemico-Biol Interact 2000;128:19-38.
140. Wortelboer HM, Usta M, Van der Velde, A. E., , Boersma MG, Spenkelink B, Var Zanden JJ, Jelmer J, et al. Interplay between MRP inhibition and metabolism of MRP inhibitors: The case of curcumin. Chem Res Toxicol 2003;16:1642-51.
141. Artico M, Santo R, Costi R, Novellino E, Greco G, Massa S, et al. Geometrically and conformationally restrained cinnamoyl compounds as inhibitors of HIV-1 integrase: synthesis, biological evaluation and molecular modeling. J Med Chem 1998;41:3948-60.
142. Pati HN, Das U, Sharma RK, Dimmock JR. Cytotoxic thiol alkylators Mini Rev Med Chem 2007;7:131-9.
143. Das U, Kawase, M., Sakagami, H.,Ideo, A., Shimada, J., Molnar, J., Barath, Z., Bata, Z., Dimmock, J. R. 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-oxo-2-propene: A novel pharmacophore displaying potent multidrug resistance reversal and selective cytotoxicity Bioorg Med Chem 2007;15(10):3373-80.
144. Blicke FF, editor. Mannich reaction. New York: John Wiley and Sons; 1942.
145. Mannich C, Krosche, W. Ueber ein kondensations produkt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin. Archiv der Pharmazie 1912;250(1):647–67.
146. Davioud-Charvet E, McLeish MJ, Veine DM, Giegel D, Arscott D, Andricopulo AD, et al. Mechanism-based inactivation of thioredoxin reductase from plasmodium falciparum by mannich bases. Implication for cytotoxicity. Biochemistry 2003;42:13319-30.
147. Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the mannich reaction. Angew Chem Int Edit 1998;37:1045-70.

148. Gul HI, Yerdelen, K. O., Das, U., Gul, M., Pandit, B., Li, P. K., Dimmock, J. R. Synthesis and cytotoxicity of novel 3-aryl-1-(3'-dibenzylaminomethyl-4'-hydroxyphenyl)-propenonesand related compounds. Chem Pharm Bull 2008;56(12):1675-81.

149. Gul HI, Yerdelen, K. O., Gul, M., Das, U., Pandit, B., Li, P. K., Secen, H., Sahin, F. Synthesis of 4'-hydroxy-3'-piperidinomethylchalcone derivatives and their cytotoxicity against PC-3 cell lines. Arch Pharm Chem Life Sci 2007;340(4):195-201.

150. Gul HI, Vepsalainen, J., Gul, M., Erciyas, E., Hanninen, O. Cytotoxic activities of mono and bis mannich bases derived from acetophenone against renca and jurkat cells. Pharm Acta Helv 2000;74:393-8.

151. Gul HI, Gul, M., Erciyas, E. Synthesis and stability studies of some mannich bases of acetophenones and evaluation of their cytotoxicity against jurkat cells. Arzneimittelforschung 2002;52:628-35.

152. Gul HI, Gul, M., Hanninen, O. Cytotoxic activities of some mono and bis mannich bases derived from acetophenone in brine shrimp bioassay. Arzneimittelforschung 2002;52:840-3.

153. Gul HI, Gul, M., Hanninen, O. Effects of mannich bases on cellular glutathione and related enzymes of jurkat cells in culture conditions. Toxicology in Vitro 2002;16:107-12.

154. Gul HI, Gul, M., Erciyas, E. Toxicity of some bis mannich bases and corresponding piperidinols in the brine shrimp (artemia salina) bioassay. J Appl Toxicol 2003;23:53-7.

155. Gul HI, Gul, M., Vepsalainen, J., Erciyas, E., Hanninen, O. Cytotoxicity of some azines of acetophenone derived mono mannich bases against jurkat cells. Biol Pharm Bull 2003;26(5):631-7.

156. Gul M, Gul, H. I., Hanninen, O. Effects of mannich bases on cellular glutathione and related enzymes of jurkat cells in culture conditions. Toxicology in Vitro 2002;16:107-12.

157. Gul M, Mete E, Atalay M, Arik M, Gul HI. Cytotoxicity of 1-aryl-3-buthylamino-1-propanone hydrochlorides against Jurkat and L6 cells. Arzneimittelforschung 2009;59:364-9.

158. Siatra-Papastaikoudi T, Tsotinis A, Chinou I, Roussakis C. Synthesis and anticancer activity of new phenyl-ring substituted 4-morpholino-1-phenylthio-2-butanones [Mannich bases]. Pharmaco 1994;49:221-3.

159. Pilli G, Erdogan H, Safak C, Calis U, Sunal R. Some N-mannich bases of 2-benzoxazolinones and their analgesic activities. Arc Pharm Weinheim 1992;325:537-40.

160. Suleyman H, Gul HI, Asoglu M. Antiinflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-4-piperidinol hydrochloride. Pharmacol 2003;47:471-5.

161. Suleyman H, Gul HI, Gul M, Alkan M, Gocer F. Anti-inflammatory activity of bis(3-aryl-3-oxo-propyl)methylamine hydrochloride in rat. Biol Pharm Bull 2007;30:63-7.

162. Lee CM, Plattner, J. J., Ours, C. W., Horrom, B. W., Smital, J. R., Pernet, A. G., Bunnell, P. R., El-Masry, S. E., Dodge, P. W. [(Aminomethyl)aryloxy]acetic acid esters. A new class of high-ceiling diuretics. 1. effect of nitrogen and aromatic nuclear substitution. J Med Chem 1984;27:1579-87.

163. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some stryl ketone derivatives and related thiol adducts. J Pharm Sci. 1984;83:545-8.

164. Gul HI, Denizci, A. A., Erciyas, E. Antimicrobial evaluation of some mannich bases of acetophenones and their representative quaternary derivatives. Arzneimittelforschung 2002;52:840-3.

165. Gul HI, Ojanen, T., Hanninen, O. Antifungal evaluation of some bis mannich bases derived from acetophenone and their corresponding piperidinols adn stability studies. Biol Pharm Bull 2002;25:1307-10.

166. Gul HI, Ojanen, T., Vepsalainen, J., Gul, M., Erciyas, E., Hanninen, O. Antifungal activity of some mono, bis and quaternary mannich bases derived from acetophenone. Arzneimittelforschung 2001;51:72-5.

167. Dimmock JR, Jonnalagadda, S. S., Phillips, O. A., Erciyas, E., Shyam, K., Semple, H. A. Anticonvulsant properties of some mannich bases of conjugated arylidene ketones. J Pharm Sci 1992;81:439-40.

168. Gul HI, Calis, U., Vepsalainen, J. Synthesis and evaluation of anticonvulsant activities of some bis-mannich bases and corresponding piperidinols. Arzneimittelforschung 2002;52:863-9.

169. Gul HI, Calis, U., Vepsalainen, J. Synthesis of some mono mannich bases and corresponding azine derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity Arzneimittelforschung 2004;54:359-64.

170. Gul HI, Calis U, Ozturk Z, Tutar E, Calikiran L. Evaluation of anticonvulsant activities of bis(3-aryl-3-oxo-propyl) ethylamine hydrochlorides and 4-aryl-3-arylcarbonyl 1-ethyl-4-piperidinol hydrochlorides. Arzneimittelforschung 2007;340:195-201.

171. Dimmock JR, Raghavan, S. K., Logan, B. M., Bigham, G. E. Antileukemic evaluation of some mannich bases derived from 2-arylidene-1,3-diketones. Eur J Med Chem 1983;18(3):248-54.

172. Benvenuto JA, Connor TH, Monteith DK, Laidlaw JA, Adams SC, Matney TS, et al. Degradation and inactivation of antitumor drugs. J Pharm Sci 1993;82:988-91.

173. Dimmock JR, Kumar, P., Quail, J. W., Pugazhenthi, U., Yang, J., Chen, M., Reid, R. S., Allen, T. M., Kao, G. Y., Cole,S. P. C., Batist, G., Balzarini, J., De Clercq, E. Synthesis and cytotoxic evaluation of some styryl ketones and related compounds Eur J Med Chem 1995;30:209-17.

174. Hamon NW, Bassendowski, D. L., Wright, D. E., Dimmock, J. R., Noble, L. M. Effect of antineoplastic and cytotoxic mannich bases derived from conjugated styryl ketones on mitochondrial respiration in rat liver cells J Pharm Sci 1978;57:1539-42.

175. Dimmock JR, Smith LM, Smith PJ. The reaction of some nuclear substituted acyclic conjugated styryl ketones and related mannich bases with ethanethiol. Can J Chem 1980;58:984-91.

176. Tute MS. Quantitative drug design. Hansch C, Sammes, P. G., Taylor, J. B., editor. New York: Pergamon Press; 1990.
177. Hansch C. The physicochemical approach to drug design and discovery (QSAR). Drug Dev Res 1981;1:267-309.
178. Hansch C. On the state of QSAR. Drug Inf J 1984;18:115-22.
179. Craig PN. QSAR-Origins and present Status: A historical perspective. Drug Inf J 1984;18:123-30.
180. Overton E. Osmotic properties of cells in the bearing on toxicology and pharmacology. Z Phys Chem 1897;22:189-209.
181. Meyer H. Theorie der alkoholnarkose. Arch Exp Pathol Pharmacol 1899;42:109-18.
182. Hansch C, Maloney, P. P., Fujita, T., Muir, R. M. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. Nature 1962;194:178-80.
183. Hansch C, Fujita, T. p-Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. J Am Chem Soc 1964;86:1616-26.
184. Foye WO, editor. Principles of Medicinal Chemistry. 3 ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1989.
185. Hammett LP. New York: McGraw-Hill; 1940.
186. Topliss JG. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. J Med Chem 1972;15:1006-11.
187. Quintero A, Pelcastre A, Solano JD. Antitumoral activity of new pyrimidine derivatives of sesquiterpene lactones. J Pharm Sci 1999;2:108-12.
188. Hoffman R. In vitro sensitivity assays in cancer: a review, analysis, and prognosis. J Clin Lab Anal 1991;5:133-43.
189. Hollingshead M, Alley M, Camalier R, Abott B, Mayo J, Malspeis L. In vivo cultivation of tumor cells in hollow fibers. Life Sci 1995;57:131-41.

190. Onda M, Wang Q, Guo H, Cheung N, Pastan L. İn vitro and in vivo cytotoxic activities of recombinant immunotoxin 8H9(fV)-PE38 against breast cancer, osteosarcoma and neuroblastoma. Cancer Res 2004;64:1419-24.
191. Brindley GW, Tsunashima A. Montmorillonite complexes with dioxane, morpholine and piperidine: mechanisms of formation. Clays and Clay Minerals 1972;20:233-40.
192. Joule JA, Mills K. Heterocyclic Chemistry. 4 ed. Joule JA, editor. Padstow, Cornwall: Blackwell Science; 2000.
193. Khalili F, Henni A, East ALL. pKa Values of Some Piperazines at (298, 303, 313, and 323) K. J Chemical and Engineering Data 2009;54(10):2914-7.
194. Corbin DR, Schwarz S, Sonnichsen GC. Methylamines synthesis: A review. Catalysis Today 1998;37:71-102.
195. Bryantsev VS, Diallo MS, Goddard WA. pKa Calculations of Aliphatic Amines, Diamines, and Aminoamides via Density Functional Theory with a Poisson−Boltzmann Continuum Solvent Model. J Phys Chem A 2007;111:4422-30.
196. King FD. Medicinal Chemistry Principles and Practice. King F, editor. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 1994.
197. Dimmock JR, Kirkpatrick, D. L., Negrave, L. E., Russel, K. L., Pannekoek, W. J. Preparation of some hydrazones of conjugated styryl ketones and related compounds for evaluation principally as antineoplastic agents. Can J Pharm Sci 1981;16:1-7.
198. Sahin F, Safak C, Yegen O, Bilgin AA. Synthesis of some chalcone derivatives and their antifungal effects against Candida albicans FABAD 1984;9:124-32.
199. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. Nat Rev Cancer 2006;6:813-23.
200. Adams B, Ferstl E, Davis M, Herold M, Kurtkaya S, Camalier R, et al. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents. Bioorg Med Chem 2004;12:3871-83.

201. Weber WM, Hunsaker LA, Abcouwer SF, Deck LM, Vander Jagt DL. Antioxidant activities of curcumin and related enones. Bioorg Med Chem 2005;13:3811-20.
202. Papadakis KA, Targan SR. The role of chemokines and chemokine receptors in mucosal inflammation. Inflamm Bowel Dis 2000;6:303-13.
203. Krishnamoorthy S, Honn, K. V. Inflammation and disease progression. Cancer Metastasis Rev 2006;25:481-91.
204. Tramontini M, Angiolini L. in Mannich Bases Boca Raton: CRS Press; 1994.

9. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Erzurum'da doğdum. İlk öğrenimimi Erzurum 50. Yıl İlkokulu' nda, orta ve lise öğrenimimi Erzurum Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni 2001 yılında bitirdim. Aynı yıl girdiğim Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilimdalı' da yüksek lisans programını başarıyla tamamlayarak 2005 yılında uzman eczacı ünvanını aldım. Halen Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.