

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ANTRASEN VE PİREN HALKALI KALKON BİLEŞİKLERİNİN  
SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Yüksel YAŞAR**

Yüksek Lisans Tezi

KİMYA ANABİLİM DALI

ŞUBAT 2025

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**ANTRASEN VE PİREN HALKALI KALKON BİLEŞİKLERİNİN  
SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Tez Yazarı  
**Yüksel YAŞAR**

Danışman  
Doç. Dr. Demet COŞKUN

ŞUBAT 2025  
ELAZIĞ

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

---

Başlığı: Antrasen ve Piren Halkalı Kalkon Bileşiklerinin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Yazarı: Yüksel YAŞAR

İlk Teslim Tarihi: 14.01.2025

Savunma Tarihi: 14.02.2025

---

**TEZ ONAYI**

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına göre hazırlanan bu tez aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından değerlendirilmiş ve akademik dinleyicilere açık yapılan savunma sonucunda OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Danışman:	Doç. Dr. Demet COŞKUN Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi	<i>İmza</i> Onayladım
Başkan:	Doç. Dr. Eray ÇALIŞKAN Bingöl Üniversitesi, Fen Fakültesi	Onayladım
Üye:	Doç. Dr. Mustafa Ersin PEKDEMİR Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi	Onayladım

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun ...../...../20..... tarihli toplantısında tescillenmiştir.

*İmza*

Prof. Dr. Burhan ERGEN  
Enstitü Müdürü

## BEYAN

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım “Antrasen ve Piren Halkalı Kalkon Bileşiklerinin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi ” Başlıklı Yüksek Lisans Tezimin içindeki bütün bilgilerin doğru olduğunu, bilgilerin üretilmesi ve sunulmasında bilimsel etik kurallarına uygun davrandığımı, kullandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi, maddi ve manevi desteği olan tüm kurum/kuruluş ve kişileri belirttiğimi, burada sunduğum veri ve bilgileri unvan almak amacıyla daha önce hiçbir şekilde kullanmadığımı beyan ederim.

14.02.2025

**Yüksel YAŞAR**



# ÖNSÖZ

Bu araştırmanın planlanmasında ve yürütülmesinde, çalışmalarım süresince benden destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve hoşgörülerinden yararlandığım çok kıymetli Hocam Sayın Doç. Dr. Demet COŞKUN'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Aynı laboratuvarı paylaştığım değerli arkadaşlarıma, Kimya Bölümü'ndeki hocalarıma ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Benden hiçbir zaman destek ve ilgisini esirgemeyen bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışması, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından **FF.24.20** protokol numaralı proje ile desteklenmiştir.

**Yüksel YAŞAR**  
ELAZIĞ, 2025

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	İV
İÇİNDEKİLER .....	V
ÖZET .....	viİ
ABSTRACT .....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
TABLolar LİSTESİ .....	İX
<b>1. Giriş .....</b>	<b>1</b>
1.1. Literatür Çalışmaları.....	2
<b>2. MATERYAL ve METOT .....</b>	<b>9</b>
2.1. Cihazlar ve Kimyasallar .....	9
2.2. 1,1'-(6-hidroksi-1-benzofuran-2,7-diil)dietanon Sentezi .....	9
2.3. 1,1'-(7-etoksi-1-benzofuran-2,4-diil)dietanon Sentezi .....	9
2.4. 1-(6-metoksi-1-benzofuran-2-il)etanon Sentezi .....	10
2.5. 1-(7-asetil-6-hidroksi-1-benzofuran-2-il)-3-(9-antril)prop-2-en-1-on Sentezi .....	10
2.6. 1-(7-asetil-6-hidroksi-1-benzofuran-2-il)-3-(4,8-dihidropiren-1-il)prop-2-en-1-on Sentezi .....	10
2.7. 1-(4-asetil-7-etoksi-1-benzofuran-2-il)-3-(4,8-dihidropiren-1-il)prop-2-en-1-on Sentezi .....	11
2.8. 3-(4,8-dihidropiren-1-il)-1-(6-metoksi-1-benzofuran-2-il)prop-2-en-1-on Sentezi .....	11
2.9. 1-(4-asetil-7-etoksi-1-benzofuran-2-il)-3-(9-antril)prop-2-en-1-on Sentezi .....	12
2.10. Biyolojik Çalışmalar .....	12
2.10.1. Mikroorganizmalar ve Kültürleme .....	13
2.10.2. Agar Kuyu Yöntemi .....	13
2.10.3. Stotoksik Aktivite Tayini .....	14
<b>3. SONUÇLAR.....</b>	<b>15</b>
3.1. GP-155 Bileşiğinin Karakterizasyonu .....	15
3.2. GP-157 Bileşiğinin Karakterizasyonu .....	16
3.3. GP-158 Bileşiğinin Karakterizasyonu .....	17
3.4. GP-163 Bileşiğinin Karakterizasyonu .....	18
3.5. GP-167 Bileşiğinin Karakterizasyonu .....	19
3.6. Antimikrobiyal Sonuçlar .....	20
3.7. Sitotoksikite Sonuçları .....	21
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>24</b>
KAYNAKLAR.....	28
ÖZGEÇMİŞ	

## ÖZET

---

### Antrasen ve Piren Halkalı Kalkon Bileşiklerinin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

**Yüksel YAŞAR**

Yüksek Lisans Tezi

FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Şubat 2025, Sayfa: ix + 30

---

Bu tez çalışmasında, farklı salisil aldehit türevleri ve monoklor aseton etkileştirilerek asetil benzofuran türevleri, başlangıç maddeleri olarak sentezlenmiştir. Sentezlenen asetil benzofuran türevleri ile piren ve antrasen bağlı aldehit türevlerinin claisen-schmidt kondenzasyon reaksiyonu sonucu yeni kalkon türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve bu bileşiklerin biyolojik özelliklerinin araştırılması yapılmıştır. Bu amaçla orjinal 6 madde sentezlenmiştir. Bileşiklerin karakterizasyonlarında <sup>1</sup>H-NMR, FT-IR ve elementel analiz teknikleri kullanılmıştır.

Sentezlenen kalkon bileşiklerinin biyolojik özellikleri incelenmiştir. Bu amaç için, antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Antimikrobiyal aktiviteler incelenirken Agar Kuyu Metodu kullanılmıştır. Daha sonra sentezlenen bileşenlerin sitotoksik etkileri incelenmiştir. Bunun için, insan adenokarsinoma (A-549) ve insan kolorektal karsinoma (HCT-116) hücre hatları kullanılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalkon, Antimikrobiyal Aktivite, Sitotoksik Etki.

## ABSTRACT

---

### Synthesis of Anthracene and Pyrene Ring Chalcone Compounds and Investigation of Their Biological Properties

**Yüksel YAŞAR**

Master's Thesis

FIRAT UNIVERSITY  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

February 2025, Pages: ix + 30

---

In this thesis, different salicyl aldehyde derivatives and monochloroacetone were reacted to synthesize acetyl benzofuran derivatives as starting materials. As a result of the claisen-schmidt condensation reaction of synthesized acetyl benzofuran derivatives with pyrene and anthracene-linked aldehyde derivatives, synthesis, characterization and investigation of biological properties of these compounds were carried out. For this purpose, original 6 substances were synthesized. <sup>1</sup>H-NMR, FT-IR and elemental analysis techniques were used in the characterization of the compounds.

Biological properties of synthesized chalcone compounds were investigated. For this purpose, antimicrobial activities were investigated. Agar Well Method was used while investigating antimicrobial activities. Then, cytotoxic effects of synthesized compounds were investigated. For this purpose, human adenocarcinoma (A-549) and human colorectal carcinoma (HCT-116) cell lines were used.

**Keywords:** Chalcone, Antimicrobial Activity, Cytotoxic Effect.

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1.	Y-1 sentezi ..... 9
Şekil 2.2.	Y-2 sentezi ..... 9
Şekil 2.3.	Y-3 sentezi ..... 10
Şekil 2.4.	GP-155 kodlu maddenin sentezi ..... 10
Şekil 2.5.	GP-157 kodlu maddenin sentezi ..... 11
Şekil 2.6.	GP-158 kodlu maddenin sentezi ..... 11
Şekil 2.7.	GP-163 kodlu maddenin sentezi ..... 12
Şekil 2.8.	GP-167 kodlu maddenin sentezi ..... 12
Şekil 3.1.	GP-155'in IR spektrumu ..... 15
Şekil 3.2.	GP-155'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu ..... 15
Şekil 3.3.	GP-157'nin IR spektrumu ..... 16
Şekil 3.4.	GP-157'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu ..... 16
Şekil 3.5.	GP-158'in IR spektrumu ..... 17
Şekil 3.6.	GP-158'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu ..... 17
Şekil 3.7.	GP-163'ün IR spektrumu ..... 18
Şekil 3.8.	GP-163'ün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu ..... 18
Şekil 3.9.	GP-167'nin IR spektrumu ..... 19
Şekil 3.10.	GP-167'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu ..... 20
Şekil 3.11.	Pozitif Kontrol: Doxorubicin, Negatif Kontrol: Hücre + DMEM, Grafikte yer alan kimyasal örnekler GP-155, GP-156, GP-157, GP-158, GP-163 ve GP-167 olup, her biri 50 µM, 100 µM, 200 µM ve 400 µM konsantrasyonlarında değerlendirilmiştir..... 22
Şekil 3.12.	Pozitif Kontrol: Doxorubicin, Negatif Kontrol: Hücre + DMEM, Grafikte yer alan kimyasal örnekler GP-155, GP-156, GP-157, GP-158, GP-163 ve GP-167 olup, her biri 50 µM, 100 µM, 200 µM ve 400 µM konsantrasyonlarında değerlendirilmiştir..... 23

## TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
<b>Tablo 3.1.</b> Sentezlenen bileşenlerin antimikrobiyal etkisi (zon çapları mm).....	21
<b>Tablo 3.2.</b> Sentezlenen bileşenlerin DMSO çözücüsünde A-549 ve HCT-116 kanser hücre hatları üzerindeki IC <sub>50</sub> (50% inhibisyon konsantrasyonu) değerleri .....	23



# 1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesinden kaynaklanır ve dünya çapında her yıl milyonlarca insanın hayatına mal olan çok faktörlü bir hastalıktır. Doğuşu ve ilerlemesi son derece karmaşıktır. Antikanser tedavilerinde tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi dahil olmak üzere çeşitli stratejiler uygulanır. Ancak çoklu ilaç direnci (MDR) ve yan etkiler, etkili kanser tedavisinin önünde büyük engeller oluşturmaktadır [1]. Kalkonlar gibi fitokimyasalların ucuz, kolayca elde edilebilir ve nispeten toksik olmadığı gösterilmiştir. Bazı kalkonlar, kanserin oluşumunu ve ilerlemesini tetikleyebilecek temel moleküler reaksiyonları hedefleyebilir [2]. Bu nedenle bilim adamları, farklı moleküler mekanizmalardan yararlanarak yeni, daha güçlü ve etkili terapötik antitümör ilaçları sentezlemek için şifalı bitkilere ilişkin geleneksel bilgileri ve denizdeki doğal ürünlerin sürdürülebilir kullanımını kullanıyorlar [3-5]. Kalkon, baharatlar, sebzeler, meyveler ve çaylar da dahil olmak üzere birçok doğal bitki ürününde bulunan basit bir kimyasal yapı iskelesidir [6-9]. Flavonoid familyasına ait olan ve flavonoidlerin biyosentezinde ara madde olarak görev yapan kalkonlar, yapısal heterojenlik sergiler ve çeşitli ilaç hedefleri üzerinde etkili olabilir. Chalcone familyası üyeleri, yalnızca sentetik ve biyosentetik üretim olasılıkları nedeniyle değil aynı zamanda antikanser [10], antiinflamatuvar [11], antidiyabetik [12] dahil olmak üzere biyolojik aktivitelerinin kapsamı nedeniyle de büyük ilgi görmüştür. kanser kemopreventif [13], antioksidan [14], antimikrobiyal [15], antileishmanial [16] ve antimalaryal aktiviteler [17]. Daha da önemlisi, çeşitli kalkon bileşikleri, çeşitli sağlık durumlarında [örneğin, metokalkon-koleretik/diüretikler (1) olarak] pazar ve klinik kullanım için onaylanmıştır; sofalcone bazlı anti-ülser/mukoprotektifler (2); ve hesperidin metilkalkon-vasküler koruyucular (3)], kalkonların klinik potansiyelini örneklendirmektedir [2,8,9,18]. Kalkon bileşikleri, 1,3-diaril-2-propen-1-on'dan oluşan bir kimyasal iskeleye sahiptir ve bu moleküller, bu moleküllerin biyolojik aktivitelerini değiştirmek üzere uygun şekilde modifiye edilebilir. Kalkonların farklı moleküler hedeflerle bağlanmasını ve bileşikler olarak diğer moleküllerle etkileşimi mümkün kılan çeşitli fonksiyonel grupların (ariller, halojenler, hidroksiller, karboksiller, fenil vb.) [18] eklenmesiyle, kalkonlar geniş bir biyolojik aktivite spektrumu sergiler. Bu nedenle kalkonlar, yeni antikanser ajanlarının geliştirilmesi için faydalı şablonlardır. Ayrıca, kalkon kısmının diğer antikanser farmakoforlarıyla hibridizasyonu, ilaç direncinin üstesinden gelme ve terapötik özgülüğü geliştirme potansiyeline sahip hibritler üreterek bunu yeni antikanser ajanlarının geliştirilmesi için umut verici bir strateji haline getirir.

## 1.1. Literatür Çalışmaları

Claisen-Schmidt metodu ile sentezlenen yeni piren bazlı kalkon malzemeleri serisi, katı hal lüminesansının yanı sıra çözeltide agregasyonla indüklenen geliştirilmiş emisyon (AIEE) gibi ikili özellikler sergiler. Yapılan çalışmada, malzemelerin solvent etkisi, kuantum verimi ve ömrü gibi fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. THE/H<sub>2</sub>O karışımındaki farklı su fraksiyonlarında yeşilden turuncuya doğru geniş renk değişimleri ile topaklanmanın neden olduğu arttırılmış emisyon (AIEE) gösterilmiştir. Vinilen keto heterosiklik kısmına bağlanan hacimli piren grubu, pirenin polaritesini bozar, pi-pi istiflenmesini önler ve toplanmış durumda molekül içi rotasyonun (RIR) kısıtlanması, emisyon artışının olası nedenidir. Amorf durumdan kristal durumuna morfolojik değişikliklere bağlı olarak THE'da su hacmi %80'i aştığında, toplu haldeki önemli olağandışı mavi kayma gözlemlenmiştir. Malzemelerin enerji seviyesi teorik hesaplamaların yanı sıra deneysel olarak da elde edilmiştir. Kalkon'un büyüleyici özelliklerinden biri, düşük maliyetli, sorunsuz sentetik prosedürü, toksik olmaması ve emisyon özelliklerinin ayarlanmasıdır. Elde edilen sonuçlar organik ışıldayan ve yarı iletken malzemeler açısından ümit vericidir [19].

Yeni ışınlama düzeneklerinin hızla gelişmesinin yanı sıra 3D baskıya olan ilginin devam etmesiyle birlikte, fotopolimerizasyon son yıllarda kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Fotopolimerizasyonda, bir foto başlatıcı ve/veya ışığa duyarlı hale getirici, foto başlatma aşamasında çok önemli bir rol oynar, çünkü bu bileşen ışığı emer ve böylece başlatıcı türleri oluşturur. Yapılan bir çalışmada, piren kromoforunu içeren bir dizi 17 kalkon bazlı oksim ester (OXE) tasarlanmış, sentezlenmiş ve görünür ışıkla ışınlama üzerine fotobaşlatma özellikleri açısından incelenmiştir. Bunların fotobaşlatma yetenekleri, 405 nm'de ışık yayan diyotun (LED) ışınlanması altında akrilatların serbest radikal fotopolimerizasyonu sırasında incelenmiştir. Oksim ester serisinden beşinin mükemmel fotobaşlatma yetenekleri sergilediği rapor edilmiştir. Termal başlatma yetenekleri de incelenmiştir. Foto-başlatma yeteneklerini geliştirmek için, bu tip I foto-başlatıcılar ayrıca katkı maddesi olarak bis-(4-tert-butilfenil)iyodonyum veya etil 4-(dimetilamino)benzoat kullanan iki bileşenli foto-başlatıcı sistemlerde tip II foto başlatıcılar olarak test edilmiştir. Bu süreçte OXE-B/iyodonyum sistemi en iyi fotopolimerizasyonu gösterdiği bulunmuştur. Bu kalkon bazlı oksim esterlerin kullanımını geliştirmek için, 405 nm'de 2D lazer yazımında tek bileşenli foto-başlatma sistemi olarak en iyi OXE kullanılır. Dolgu maddesi olarak cam elyafı veya karbon elyafı kullanan kompozitlerin tasarımı da incelenmektedir. Fotopolimerizasyonda, bir foto başlatıcı ve/veya ışığa duyarlılaştırıcı çok önemli bir rol oynamaktadır. Piren kromoforunu içeren 17 yeni kalkon bazlı oksim ester (OXE) serisi tasarlanmış, sentezlenmiş ve yakın UV veya görünür ışıkla ışınlama üzerine fotobaşlatma özellikleri açısından incelenmiştir. 3 boyutlu baskı veya kompozit uygulamaları sunulmaktadır [20].

Yapılan bir çalışmada, donör olarak piren içeren kalkon boyalarının sentezi ve optik özellikleri hem çözelti hem de katı halde çalışılmıştır. Bu tür moleküllerle, temel durum dipol momentinin neredeyse sıfır olmasına rağmen uyarılmış durumun oldukça polar olduğunu ve bunun molekül içi yük aktarımı uyarılmış duruma yol açtığı vurgulanmıştır. Tüm kalkon moleküllerinin katı halde salımsal olduğu gösterilmiştir ancak davranış, kalkonun karbonil fonksiyonuna bağlı aril grubuna eklenen ikame edicinin bir fonksiyonu olarak farklıdır. Çözeltiye kıyasla katı haldeki emisyon kuantum veriminde bir artış sağlayan bir metoksi fonksiyonunun toplanma üzerindeki yararlı etkisini kanıtlanmıştır [21].

Glutasyon (GSH), organizmada önemli bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicidir. GSH'nin in vivo düzeyi birçok hastalıkla ilişkilidir ve GSH'nin spesifik olarak tanınması çok önemlidir. Yapılan çalışmada, GSH için spesifik prob olarak bir piren kalkon türevi 11-(2-hidroksifenil)-3-(1-pirenil)-2-propen-1-on geliştirilmiştir. Prob, yüksek hassasiyet, hızlı yanıt oranı ve yüksek özgülük ile saf PBS çözeltisindeki Michael ekleme reaksiyonuna dayalı olarak GSH için hızlı mavi floresans artışına yol açabilir. Bileşik ayrıca HeLa hücrelerinde GSH tespiti için de uygulanabilir. Eş zamanlı olarak bileşik, metanol-su (1:1, v/v) çözeltisinde mavi floresans emisyon artışı sergiler ve floresans kuantum verimi, su moleküllerinin hidroksil ve karbonil arasındaki hidrojen bağları için rekabeti ve yapısal olarak düzenli çubuk benzeri oluşumlar nedeniyle 0,45 olduğu bulunmuştur [22].

Hidrazin toksik bir madde olarak insan sağlığını ve çevreyi ciddi şekilde tehlikeye atmaktadır. Yapılan çalışmada, piren türevlerinin mükemmel lüminesans özelliklerine ve düşük biyolojik toksisitesine dayanarak, nükleofilik grup tarafından kolayca saldırıya uğrayan kalkon türevleriyle birleşerek, hidrazin için floresan prob olarak akrilol terminal grubu tarafından dekore edilmiş bir piren türevi PCA geliştirilmiştir. Bileşik, heksandan (459 nm) metanole (561 nm) artan solvent polaritesi ile floresan tepe kırmızıya kayma ve yoğunluk artışı gösterdiği görülmüştür. Spektral tanıma deneylerinde metanoldeki güçlü floresans emisyonuna dayanarak çözücü olarak metanol-HEPES karışımı solüsyonu kullanılmıştır. Prob, hidrazin ile reaksiyondan sonra 800 kat oranmetrik floresans artışı (I-393nm/I-576nm) ile sarı floresanstan (576 nm) mavi floresana (393 nm) floresan değişimi göstermiştir. Prob,  $2,7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  olarak hesaplanan kinetik sabit ve yanıt süresi olarak 15 dakika ile hızlı yanıt oranında hidrazini tanıyabildiği ayrıca gerçek su örneklerinde ve çeşitli topraklarda hidrazini de tanıyabileceğini öngörmüşlerdir [23].

Yapılan çalışmada, piren kromoforu içeren üç kalkon türevi termal, fotofiziksel ve elektrokimyasal özellikleri açısından tasarlanmış, sentezlenmiş ve incelenmiştir. 414 nm'den 421 nm'ye kadar değişen bir maksimum absorpsiyon zirvesi ve camgöbeği bölgesinde emisyon sergilemiştir. Nitro ikame edicisi içeren bir kalkon, metoksi grubu içeren benzer bir bileşiğe kıyasla molekül içi yük aktarımı sergilemiştir. Kalkonların solvatokromizmi, molekül içi yük transferinde oksokromun etkisini ortaya çıkarmıştır. Tüm kalkonlar, kısıtlı rotasyon ve H-toplanması nedeniyle

topaklanmanın neden olduğu maviye kayan emisyonu sergilemiştir. Yoğunluk fonksiyonel teorik hesaplama sonuçları ayrıca bileşiklerin yük transfer özelliğini doğrulamıştır [24].

Yapılan çalışmada, iki yeni izomerik piren bazlı kalkon türevi (E)-3-(3,4-dimetoksi-5-(metoksi-metil)fenil)-1-(piren-1-il)prop-2-en-1-on ve (E)-1-(3,4-dimetoksi-5-(metoksi-metil)fenil)-3-(piren-1-il)prop-2-en-1-on sentezlenmiştir. Regioizomerin doğrusal olmayan optik üzerindeki farklılıklarını araştırmak için Z taraması ve geçici iletim ölçümleri yapılmıştır. Her iki türev de iki fotonlu absorpsiyonun (TPA) bir sonucu olarak ters doyurulabilir absorpsiyon sergilemiştir. Hem pi-elektron delokalizasyonunun hem de molekül içi yük transferinin TPA'ya katkıda bulunduğu ve dolayısıyla doğrusal olmayan özellikleri etkilediği bulunmuştur. Dahası, orta durum rezonans iyileştirmesinin (ISRE) bir sonucu olarak 2'de TPA kesitinde (2400 GM) dikkate değer bir artış gözlemlenmiştir. Tüm çalışmalar bu türevlerin optik veri depolama ve optik sınırlama potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada ISRE'nin doğrusal olmayan malzemelerin TPA'sını arttırmadaki üstünlüğünü de kanıtlamıştır [25].

Yapılan çalışmada, (E)-1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(piren-1-il)prop-2-en-1-on yeni piren bazlı kalkon bileşiği, optik sınırlama cihazlarının imalatında kalkonların uygulanmasını geliştirmek için sentezlenmiştir. BDP piren bazlı kalkonun moleküler ve optik özellikleri, farklı solventler (toluen, diklorometan (DCM) için FTIR, DFT, UV-Vis absorpsiyonu, Z-taraması, optik sınırlama (OL) ve Fotoluminesans (PL) kullanılarak deneysel ve teorik olarak araştırılmıştır. Çözünmenin molekülün optik özellikleri üzerindeki etkisi, deneysel olarak UV-Vis absorpsiyonu ve teorik olarak CAM-B3LYP değişim enerjisinde IEFPCM modeliyle yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, BDP piren bazlı kalkonun doğrusal ve doğrusal olmayan optik özelliklerinin büyük ölçüde solvent polaritesine bağlı olduğunu göstermektedir. Toluen haricinde, piren bazlı BDP kalkonun doğrusal olmayan kırılma (NLR) karakteri, muhtemelen güçlü delokalize pi-elektronlar, pi-pi etkileşimlerinden dolayı DCM > Aseton > DMSO sırasına göre solvent polaritesindeki artışla ve kalkon bileşiklerindeki H bağları ile arttığı raporlanmıştır. Genel olarak BDP kalkon, pirenil kalkonların güçlü pi...pi etkileşimlerinin yanı sıra BDP'nin daha uzun konjugasyon aralığının bir sonucu olarak DMDN, CPDAPP ve 2AT4C bileşiklerine kıyasla üstün optik özellikler sergilediği görülmüştür [26].

Yapılan çalışmada, pirenil donörü ve farklı halopiridil alıcılarına dayanan dört kalkon türevi başarıyla sentezlenmiştir. Ortaya çıkan kromoforlar, nükleer manyetik rezonans (NMR), yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları (HR-MS) ve ultraviyole (UV) spektrumları ile karakterize edilmiş, malzemelerinin teorik hesaplamaları ve termal özellikleri, yapı-performans ilişkisini göstermek için sistematik olarak incelenmiştir. Ayrıca, 460 nm'de 4 ns lazer darbeleriyle üçüncü dereceden doğrusal olmayan optik özelliklerini araştırmak için yeni ve benzersiz bir yöntem olan 4f faz uyumlu görüntüleme teknolojisi tanıtılmıştır. Termal özellikler, teorik hesaplamalar ve deneysel

sonuçlar tutarlı bir şekilde 3-(5-bromopiridin-2-il)-1-(piren-1-il) prop-2-en-1-on'un, optoelektronik ve doğrusal olmayan optik cihazlar için daha umut verici bir aday olduğu sonucuna varılmıştır [27]. Yapılan çalışmada, bir fenol molekülü taşıyan bir piren iskelesi tasarlanmış ve aldol tipi bir yoğunlaşma reaksiyonu ile bir kemosensör L1 olarak sentezlenmiştir. Sensör, floresan yoğunluğunun artırılmasıyla Al<sup>3+</sup> iyonları için yüksek hassasiyet ve seçicilik göstermiş ve potansiyel olarak rakip olan diğer metal iyonlarından ayırt edilmiştir. pH'ın etkisi, zaman ve sensörün tersinirliği incelenmiştir. Floresan deneyleri, L1 ve Al<sup>3+</sup> iyonunun önerilen bağlanmasının 1:1 stokiometriye olduğunu göstermiştir. Kemosensörün Al<sup>3+</sup> iyonunun elektrosorptif uzaklaştırılmasındaki doğrudan uygulaması ve bakteri hücrelerinin biyogörüntülemesi de dahil olmak üzere diğer birçok biyolojik uygulama incelenmiştir [28].

Bir çalışmada, fotopolimerizasyonda güvenli, düşük maliyetli ve uzun emisyon dalga boylarına sahip ışınlama kaynakları olarak kullanılan ışık yayan diyotlar (LED'ler) uygulanmıştır. Yedi yeni antrasen türevi ışığa duyarlı sistemlerde önerilmiş ve değerlendirilmiştir. Bunlardan üçü daha önce hiç sentezlenmemiş ve diğer türevleri başka alanlarda değerlendirilmiştir. Moleküler modelleme yoluyla moleküler yapının siliko tasarımı nedeniyle, önerilen kalkon-antrasenlerin görünür bölgede uygun molar yok olma katsayıları ile geniş bir soğurma bandı gösterdiği görülmüştür. Farklı foto-başlatma sistemlerinin foto-başlatma yetenekleri, Gerçek Zamanlı Fourier Dönüştürülmüş Kızılötesi Spektroskopisi ile incelenmiştir. Laminatta LED405 nm ışınlama altında akrilatların serbest radikal polimerizasyonu değerlendirilmiş ve kalkon-antrasen/iyodonyum tuzu/amin bazlı üç bileşenli foto-başlatıcı sistemlerin varlığında yüksek nihai fonksiyon dönüşümleri (FC'ler) elde edilmiştir. Bu arada kalkon-antrasen türevleri, LED405 nm ışınlama altında bir iyodonyum tuzu ile kombinasyon halinde epoksitlerin katyonik fotopolimerizasyonunda yüksek fotobaşlatma yetenekleri sergilediği bulunmuştur. Bazı antrasen/iyodonyum tuzu sistemleri kullanılarak epoksinin nihai fonksiyon dönüşümleri, köklü dibutoksiantrasen (DBA)/iyodonyum tuzu kıyaslama sisteminden bile daha yüksektir. Ek olarak, iyi ışık soğurma özelliklerinden dolayı katyonik fotopolimerizasyon, kalkon-antrasen/iyodonyum tuzu sistemlerinin varlığında, 470 nm'de LED veya 447 nm'de lazer diyot ışınımı altında gerçekleştirilmiştir. Belirgin bir şekilde bu türevler aynı zamanda sülfonyum tuzlarını da hassaslaştırdığı gözlenmiştir. Antrasen türevlerinin fotokimyasal reaktivitesi, kararlı durum fotolizi ve floresans söndürme deneyleri yoluyla araştırılmıştır. Ayrıca kalkon-antrasen türevleri ve katkı maddelerinin (iyodonyum tuzu ve amin) önerilen etkileşim mekanizmaları, elektron transfer reaksiyonlarının serbest enerji değişimleri kullanılarak tartışılmıştır. İlginç bir şekilde, A5/iyodonyum tuzu sisteminin katyonik fotopolimerizasyonu 3 boyutlu baskıda uygulandı ve 3 boyutlu desenler iyi bir uzaysal çözünürlük gösterdiği raporlanmıştır [29].

Yapılan çalışmada, yeni sentezlenen antrasen bazlı kalkon tek kristalinin (2 E )-1-(antrasen-9-il)-3-[4-(dimetilamino)fenil] yapısal, termal, doğrusal ve doğrusal olmayan optik (NLO) özellikleri

incelenmiştir. Kalkon, Claisen-Schmidt yoğunlaşma reaksiyonuyla sentezlenmiş ve tek kristaller, çözelti büyütme tekniğinin yavaş buharlaştırılmasıyla büyütülmüştür. Kristalleri karakterize etmek için tek kristal XRD, NMR ( $^1\text{H}$  &  $^{13}\text{C}$ ), FT-IR, UV-Vis-NIR spektroskopileri, TG/DTA ve hesaplamalı DFT çalışmaları yapılmıştır. Moleküller arası etkileşimler Hirshfeld yüzey analizi (HSA) ile tanımlanmıştır. DA-ANC'nin üçüncü dereceden NLO özellikleri, 532 nm'de CW-DPSS lazer kullanılarak Z-tarama tekniği ile incelenmiştir. Açık açıklıklı Z-taraması, iki fotonlu absorpsiyon (TPA) katsayısı ( $\beta$ )  $6.9 \times 10^{-5} \text{ cm}^2\text{W}^{-1}$  ile güçlü iki foton destekli ters doyumluk absorpsiyonu (RSA) sergilemiştir. Kapalı açıklık Z taraması, doğrusal olmayan kırılma indisi ( $n_2$ ) katsayısı  $-1.31 \times 10^{-8} \text{ cm}^2\text{W}^{-1}$  ile kendi kendine odaklanma etkisi nedeniyle ortaya çıkan negatif doğrusal olmayan kırılmayı ortaya çıkarır. TPA'ya dayalı optik sınırlama davranışı gerçekleştirilmiş ve sınırlama eşiği  $6,47 \text{ kJ cm}^{-2}$  olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bir fotonlu ve iki fotonlu değer rakamları, tamamen optik anahtarlama koşullarını karşılamıştır. Sonuçlar DA-ANC'nin NLO uygulamaları için potansiyel bir aday olabileceğini göstermektedir [30].

Yapılan çalışmada, sulu ortamda  $\text{Pb}^{2+}$ 'yı tespit edebilen, floresan kemosenör olarak basit bir antrasen bazlı kalkon, piridin 2-karboksaldehit ve 9-asetil antrasen arasındaki reaksiyonla sentezlenmiştir.  $\text{Pb}^{2+}$  tanıma süreçleri foto indüklü elektron transferi (PET) mekanizmasını takip eder ve bir arada bulunan diğer metal iyonlarından pek etkilenmez. Ayrıca çeşitli örneklerde kurşun tayini de belirlenmiştir [31].

Yapılan çalışmada, üç antrasen kalkon türevinin ve kalkon katkılı PMMA'nın doğrusal optik ve üçüncü dereceden doğrusal olmayan optik (NLO) özellikleri incelenmiştir. Kalkon katkılı PMMA ince filmleri, ağırlıkça %10, ağırlıkça %20 ve ağırlıkça %30 katkılama konsantrasyonlarında kimyasal sprey piroliz tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. Filmlerin doğrusal absorpsiyonu, geçirgenliği ve kırılma indeksi, UV-vis-NIR spektrumları kullanılarak ölçülmüştür. Filmlerin yüzey pürüzlülüğü atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ile incelenmiştir. Filmlerin NLO özellikleri, 532 nm dalga boyunda çalışan sürekli dalga (CW) lazer kullanılarak Z-tarama tekniği ile araştırılmıştır. Açık ve kapalı açıklık Z-tarama eğrilerinden sırasıyla doyurulabilir bir soğurma ve kendi kendine odaklanma etkileri gözlemlenmiştir. Hesaplanan doğrusal olmayan kırılma indisi ( $n_2$ )  $10^{-9} \text{ cm}^2/\text{W}$ 'ye benzer), doğrusal olmayan soğurma katsayısı ( $\beta$ )  $10^{-3} \text{ cm}^2/\text{W}$ 'ye benzer ve üçüncü dereceden doğrusal olmayan optik duyarlılık ( $\chi^{(3)}$  Filmlerin  $10^{-7}$  esu)'suna benzer kalkonların katkı konsantrasyonunun artmasıyla arttığı görülmüş ayrıca, N-ANC katkılı PMMA ince filmleri için Br-ANC ve Cl-ANC'ye göre nispeten daha yüksek doğrusal olmama durumu gözlemlenmiştir. Bu, basit yapısal değişikliklerle optik doğrusal olmamalarda bir artış olduğunu gösterir. Daha büyük büyüklük ve daha düşük doyumluk yoğunluğuna sahip kalkon katkılı PMMA ince filmlerin gözlemlenen ayarlanabilir doyurulabilir absorpsiyon davranışı, onları mod kilitleme, Q-anahtarlama ve lazer boşluğu uygulamaları için uygun adaylar haline getirir [32].

Yapılan çalışmada, dört yeni antrasen bazlı kalkon türevi, (E)-1-(antrasen-9-il)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on, (E)-1-(antrasen-9-il)-3-(3-klorofenil)prop-2-en-1-on, (E)-1-(antrasen-9-il)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on ve (E)-1-(antrasen-9-il)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on sentezlenmiştir [33].

Yapılan çalışmada antrasen bazlı kalkonun sentezi basit yoğunlaştırma yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezi yapılan kalkonun çözeltide toplanmanın neden olduğu emisyon ve katı halde mekanokromik davranış gibi benzersiz özellikler sergilediği bulunmuştur. Sulu bir çözelti içinde elektron eksikliği olan pikrik asit (PA) ve 2,4-dinitrofenol'ü (2,4-DNP) algılamak için bir floresan agrega uygulanmıştır. Fotofiziksel analiz, elektron bakımından zengin kalkondan elektron eksikliği olan nitro bileşiklerine bir elektron transferinin meydana geldiğini ortaya koymuştur; bu, yoğunluk fonksiyonel teorisi ve H-1-nükleer manyetik rezonans çalışmaları kullanılarak doğrulanmıştır. Ek olarak, gözlemlenen sonuçlar, toksik ve patlayıcı aromatik nitro moleküllerinin tespiti için test şeridi bazlı sensör cihazlarının geliştirilmesi için umut verici bir malzeme olarak kalkonun basit sentezini doğrulamıştır [34].

Yapılan bir çalışmada, yeni bir kalkon türevi olan (2E)-1-(Antrasen-9-il)-3-(bifenil-4-il)prop-2-en'in doğrusal olmayan optik özelliklerine ilişkin teorik ve deneysel çalışmalara ilişkin ikili bir yaklaşımı rapor edilmektedir. FT-IR, FT-Raman ve UV-görünür absorpsiyon spektrumları kaydedilmiş ve analiz edilmiştir. Yapısal, elektronik ve yük transfer analizleri, 6-311++G(d,p) temel seti ile B3LYP teori düzeyine göre hesaplanmıştır. İkinci dereceden hiperpolarizasyon, B3LYP ve CAM-B3LYP hibrid fonksiyonel kullanılarak teorik olarak tahmin edilmiştir. Üçüncü dereceden doğrusal olmayan optik özellikler, bifenil-ANC'nin polar ve polar olmayan çözücülerdeki optik sınırlama çalışmaları ile birlikte, 532 nm'de 5 ns darbeli Q-anahtarlı Nd:YAG lazer kullanılarak z-tarama tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Z-taraması sonuçları, bileşiğin fotonik ve optoelektronik uygulamalar için umut verici bir aday olarak hareket edebileceğini ortaya koymaktadır [35].

Kalkon türevleri, doğrusal olmayan optik (NLO) ve optik sınırlama (OL) özelliklerinden dolayı artan ilgiyi çekmektedir. Bu çalışmada, basit bir antrasen bazlı kalkon, (E)-1-(9-antril)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on sentezlenmiştir. Tek kristal X-ışını kırınımı, TGA/DTA, NMR (H-1 ve C-13), FT-IR ve UV-Vis-NIR spektroskopileri ve DFT çalışmaları yapılmıştır. Moleküller arası etkileşimler Hirshfeld yüzey analizi (HSA) ile tanımlanmıştır. Ayrıca DFT hesaplamalarıyla statik dipol momenti ( $\mu$ ) ve polarize edilebilirlik ( $\alpha$ ) da hesaplanmıştır. Deneysel olarak, N-ANC'nin üçüncü dereceden NLO özellikleri, Z-tarama tekniği ile iki konsantrasyona (1 ve 5 mM) yönelik çözeltilerde araştırılmıştır. Kapalı açıklık Z taraması, N-ANC'nin, 10(-8) cm<sup>2</sup>W(-1)'e benzer doğrusal olmayan kırılma indeksi  $n^{(2)}$  ile negatif tipte doğrusal olmayanlığa (kendi kendine odaklanma) sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Açık açıklıklı Z taramasında N-ANC, 10(-5) cm<sup>2</sup>W(-1)'e benzer TPA katsayısı  $\beta$  ile güçlü iki foton absorpsiyonu (TPA) sergiler. N-ANC'nin

değerlendirilen bir fotonlu ve iki fotonlu değerleri, tüm optik anahtarlama uygulamalarına yönelik koşulları karşılar. Ayrıca TPA'ya dayalı optik sınırlama yapısı gerçekleştirilmiş ve sınırlama eşiği değerlendirilmiştir. Sonuçlar, N-ANC'nin güçlü ters doyurulabilir absorpsiyon (RSA) tepkisi nedeniyle iyi sınırlayıcı özellikler sergilediğini ve dolayısıyla NLO cihazları için umut verici bir malzeme olduğunu göstermektedir [36].



Bu satırın altında “Bölüm Sonu (Sonraki Sayfa)” gizli bilgisi bulunmaktadır

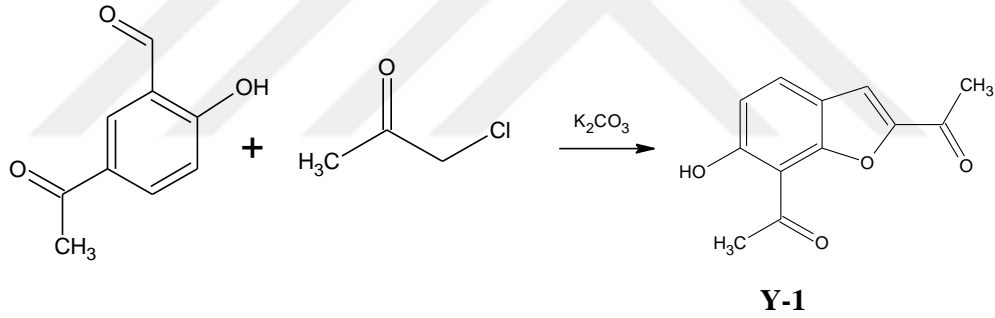
## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Cihazlar ve Kimyasallar

- Tartım, Chyo J.L. 180
- NMR, AVENCE III Bruker 400 MHz
- IR, Perkin Elmer Spectrum One
- Kurutma, Nuve EV-018
- Karıştırma, Jubbo ET 401
- Süzgeç kağıdı, beher, baget, reaksiyon balonu, termometre, geri soğutucu, mezür, erlen, pipet, huni, piset, damlalık, havan ve küçük numune şişeleri
- $K_2CO_3$ , 4-Hidroksi benzaldehit, Salisil aldehit,  $BF_3 \cdot Et_2O$ , Monoklor aseton, Klorasetil klorür,  $CuBr$ , 2-2' bipyridin, Trietilen amin, Bromasetil bromür

### 2.2. 1,1'-(6-hidroksi-1-benzofuran-2,7-diil)dietanon Sentezi

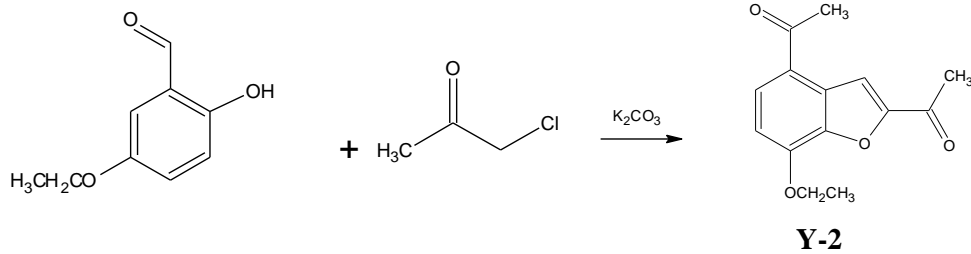
Literatüre uygun şekilde sentez gerçekleştirilmiştir [37]. Reaksiyon özeti şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1. Y-1 sentezi

### 2.3. 1,1'-(7-etoksi-1-benzofuran-2,4-diil)dietanon Sentezi

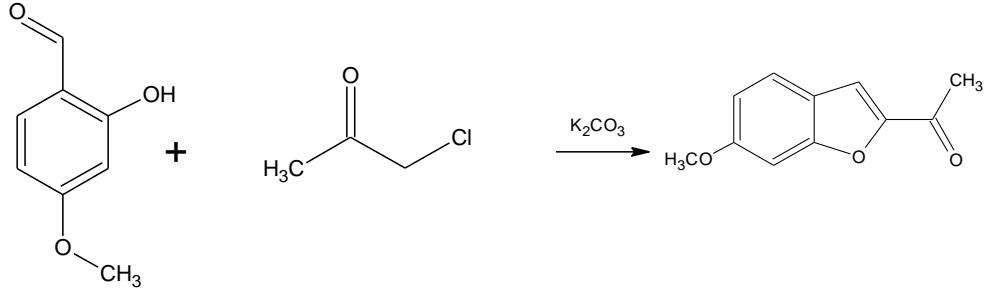
Literatüre uygun şekilde sentez gerçekleştirilmiştir [38]. Reaksiyon özeti şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2. Y-2 sentezi

#### 2.4. 1-(6-metoksi-1-benzofuran-2-il)etanon Sentezi

Literatüre uygun şekilde sentez gerçekleştirilmiştir [39]. Reaksiyon özeti şekil 2.3’de verilmiştir.

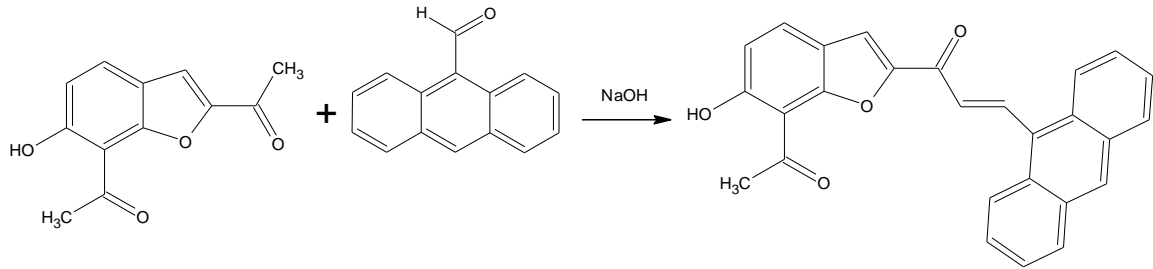


Y-3

Şekil 2.3. Y-3 sentezi

#### 2.5. 1-(7-asetil-6-hidroksi-1-benzofuran-2-il)-3-(9-antril)prop-2-en-1-on Sentezi (GP-155)

2 ağızlı 100 ml lik reaksiyon balonuna (Y-1) maddesinden 0,01 mol, 9-antrasen karbaldehitten 0,01 mol ve 25 ml metanol ilave edildi. Elde edilen karışım 0 °C ye soğutuldu. Daha sonra 1 M NaOH çözeltisinden 10 ml damla damla ilave edilerek karıştırıldı. NaOH ilavesi bittikten sonra karışım, oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda 250 ml suda çöktürüldü ve % 5 lik HCl ile nötrleştirildi. Çöken katı süzülüp kurutulduktan sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyon özeti şekil 2.4’de verilmiştir.

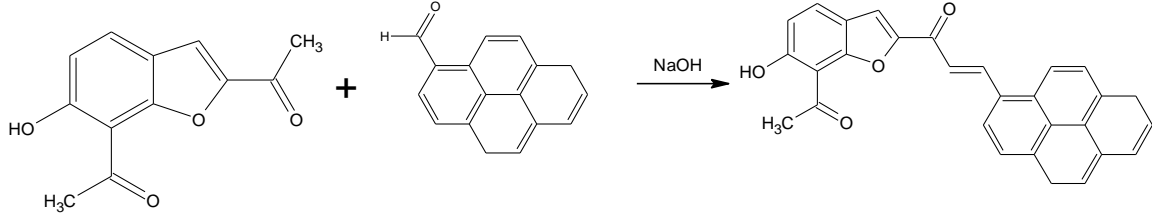


Şekil 2.4. GP-155 kodlu maddenin sentezi

#### 2.6. 1-(7-asetil-6-hidroksi-1-benzofuran-2-il)-3-(4,8-dihidropiren-1-il)prop-2-en-1-on Sentezi (GP-157)

2 ağızlı 100 ml lik reaksiyon balonuna (Y-1) maddesinden 0,01 mol, 1-piren karboksadehitten 0,01 mol ve 25 ml metanol ilave edildi. Elde edilen karışım 0 °C ye soğutuldu.

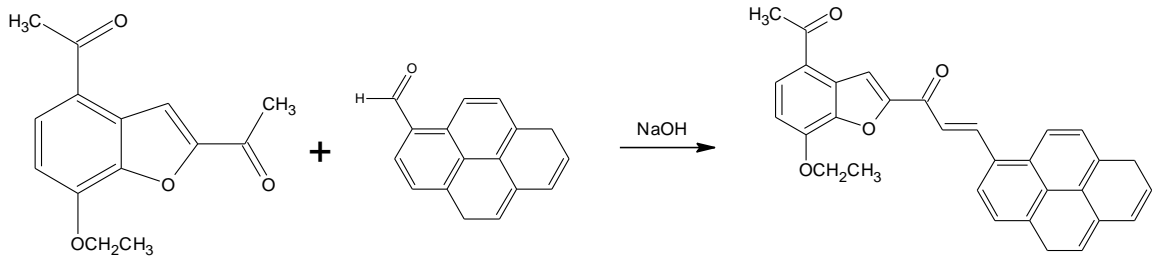
Daha sonra 1 M NaOH çözeltisinden 10 ml damla damla ilave edilerek karıştırıldı. NaOH ilavesi bittikten sonra karışım, oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda 250 ml suda çöktürüldü ve % 5 lik HCl ile nötrleştirildi. Çöken katı süzülüp kurutulduktan sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyon özeti şekil 2.5’de verilmiştir.



Şekil 2.5. GP-157 kodlu maddenin sentezi

## 2.7. 1-(4-asetil-7-etoksi-1-benzofuran-2-il)-3-(4,8-dihidropiren-1-il)prop-2-en-1-on Sentezi (GP-158)

2 ağızlı 100 ml lik reaksiyon balonuna (Y-2) maddesinden 0,01 mol, 1-piren karboksaldehitten 0,01 mol ve 25 ml metanol ilave edildi. Elde edilen karışım 0 °C ye soğutuldu. Daha sonra 1 M NaOH çözeltisinden 10 ml damla damla ilave edilerek karıştırıldı. NaOH ilavesi bittikten sonra karışım, oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda 250 ml suda çöktürüldü ve % 5 lik HCl ile nötrleştirildi. Çöken katı süzülüp kurutulduktan sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyon özeti şekil 2.6’de verilmiştir.

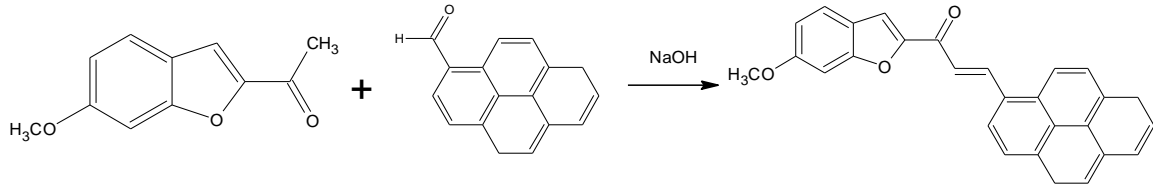


Şekil 2.6. GP-158 kodlu maddenin sentezi

## 2.8. 3-(4,8-dihidropiren-1-il)-1-(6-metoksi-1-benzofuran-2-il)prop-2-en-1-on Sentezi (GP-163)

2 ağızlı 100 ml lik reaksiyon balonuna (Y-3) maddesinden 0,01 mol, 1-piren karboksaldehitten 0,01 mol ve 25 ml metanol ilave edildi. Elde edilen karışım 0 °C ye soğutuldu. Daha sonra 1 M NaOH çözeltisinden 10 ml damla damla ilave edilerek karıştırıldı. NaOH ilavesi bittikten sonra karışım, oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda 250 ml suda

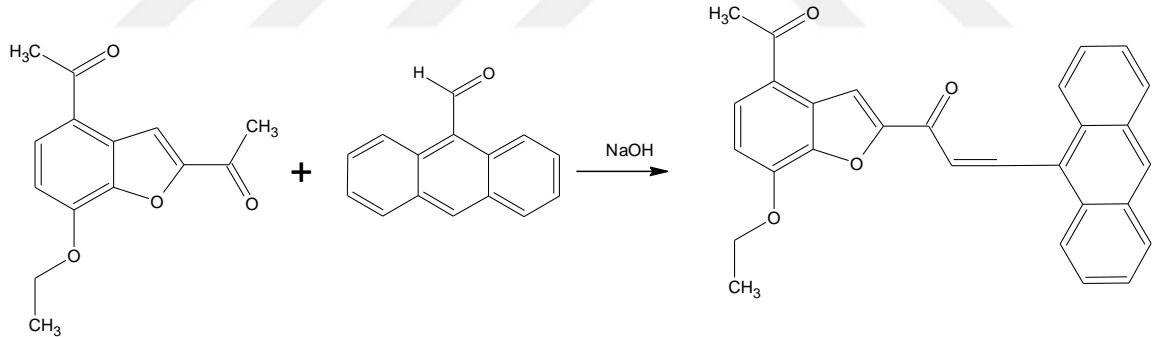
çöktürüldü ve % 5 lik HCl ile nötrleştirildi. Çöken katı süzülüp kurutulduktan sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyon özeti şekil 2.7’de verilmiştir.



Şekil 2.7. GP-163 kodlu maddenin sentezi

## 2.9. 1-(4-asetil-7-etoksi-1-benzofuran-2-il)-3-(9-antril)prop-2-en-1-on Sentezi (GP-167)

2 ağızlı 100 ml lik reaksiyon balonuna (Y-2) maddesinden 0,01 mol, 9-antralen karbaldehitten 0,01 mol ve 25 ml metanol ilave edildi. Elde edilen karışım 0 °C ye soğutuldu. Daha sonra 1 M NaOH çözeltisinden 10 ml damla damla ilave edilerek karıştırıldı. NaOH ilavesi bittikten sonra karışım, oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda 250 ml suda çöktürüldü ve % 5 lik HCl ile nötrleştirildi. Çöken katı süzülüp kurutulduktan sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyon özeti şekil 2.8’de verilmiştir.



Şekil 2.8. GP-167 kodlu maddenin sentezi

## 2.10. Biyolojik Çalışmalar

Deneylede çözücü olarak Dimetilsülfoksit (DMSO) tercih edilmiştir. DMSO'nun moleküler yapısı (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, organik ve inorganik bileşenleri çözme yeteneğine sahiptir [40]. Sentezlenen bileşenler, DMSO içinde yüksek çözünürlük göstermiş ve homojen çözeltiler elde edilmiştir. Çalışmanın güvenilirliği açısından, DMSO'nun biyolojik testlerde herhangi bir inhibisyon etkisine sahip olmadığından emin olunmuş ve kontrol gruplarında bu özellik doğrulanmıştır. Ayrıca, DMSO’da

çözünmüş bileşenler, deneyler tamamlanana kadar +4 °C'de saklanarak fizikokimyasal özelliklerinin korunması sağlanmıştır.

### **2.10.1. Mikroorganizmalar ve Kültürleme**

Bu çalışmada, tüm hedef bileşikler, 5 yaygın patojenik mikroorganizma suşuna karşı antimikrobiyal aktiviteleri açısından seçilmiş ve detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bu mikroorganizmalar arasında, 2 gram-negatif bakteriler (*Escherichia coli* ATCC 25322 ve *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603), 2 gram-pozitif bakteriler (*Bacillus megaterium* DSM 32 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) ve bir mantar türü (*Candida albicans* FMC 17) bulunmaktadır. Çalışmada kullanılan tüm mikroorganizmalar, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarı'ndan sağlanmış olup, güvenilir ve standart suşlar kullanılarak deneysel çalışmaların doğruluğu ve tekrarlanabilirliği artırılmıştır. Tüm deneysel aşamalardan önce, bakteriler ve mantarlar uygun büyüme koşullarını sağlamak için uygun besiyerlerinde kültürlenmiştir. Mikroorganizmaların optimum büyüme ve üreme koşullarını sağlamak için inkübasyon süreleri ve sıcaklıkları, her suşa özgü olacak şekilde ayarlanmıştır [41-42].

### **2.10.2. Agar Kuyu Yöntemi**

Agar kuyu difüzyon yöntemi, kimyasal bileşenlerin bakteri suşları üzerindeki antimikrobiyal etkilerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan güvenilir ve etkili bir yöntemdir. İlk olarak, her bir bakteri suşu aseptik koşullarda, steril bir öze kullanılarak Nutrient Broth'a (Difco-Biolife Lot: HE2602) inoküle edilmiştir. Bakteri kültürlerinin optik yoğunluğu McFarland standardına göre 0,5 bulanıklığa ayarlanmıştır; bu, yaklaşık olarak  $1 \times 10^7$  CFU/mL oranında bir hücre yoğunluğuna denk gelmektedir. Daha sonra elde edilen bakteri kültürleri, 25 mL Mueller-Hinton Agar (Merck Lot: VM779137-0xoid) içeren steril petri kaplarına aseptik koşullarda eşit bir şekilde eklenmiştir. Hazırlanan agar plakalarının yüzeyine 100 µl bakteri süspansiyonu dökülmüş ve tüm agar yüzeyine steril bir spatül veya cam yayma çubuğu kullanılarak eşit bir şekilde yayılmıştır. Daha sonra, steril cork-borer kullanılarak, her bir agar plakasında 6 ila 8 mm çapında kuyular oluşturulmuştur. Deneyin devamında, kimyasal bileşenler farklı konsantrasyonlarda hazırlanmıştır (125 µM, 250 µM ve 500 µM) ve her kuyunun içerisine 100 µl bileşen çözeltisi eklenmiştir. Pozitif kontrol grubu olarak Klindamisin (2 mcg; Bioanalyse Lot: 171127A) kullanılmıştır. Negatif kontrol olarak ise DMSO kullanılmıştır. Bakteriler için plakalar, 37°C'de 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin ardından, inhibisyon zonları milimetre(mm) cinsinden ölçülmüştür [43-44].

### 2.10.3. Stotoksik Aktivite Tayini

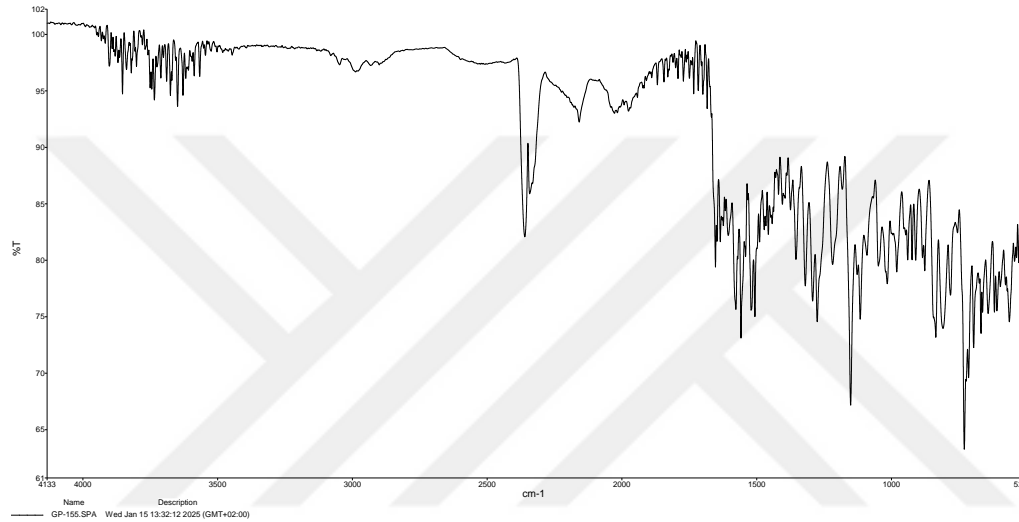
Sentezlenen bileşenlerin sitotoksik etkisi, insan adenokarsinoma (A-549) ve insan kolorektal karsinoma (HCT-116) hücre hatlarına karşı değerlendirilmiştir. Hücre hatları, 2 mM L-Glutamin, %1 Penisilin-Streptomisin ve %10 Fetal Sığır Serumunu içeren RPMI ortamında, 75 cm<sup>2</sup> flasklarda 37 ± 0.1 °C ve %5 CO<sub>2</sub> koşullarında büyütülmüştür. Canlı hücre sayısını belirlemek amacıyla MTT testi uygulanmıştır. Hücreler, 96 kuyulu plate'e ekilmiştir. Her kuyuya yaklaşık 5.000 hücre ve 100 µl Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) ortamı eklenmiştir. Plate, bir CO<sub>2</sub> inkübatöründe bir gece inkübe edilmiştir. Bir gece inkübasyonun ardından, farklı konsantrasyonlarda (50, 100, 200, 400 µM) kimyasal bileşen eklenmiştir. Plate, CO<sub>2</sub> inkübatöründe 37 °C'de 72 saat daha inkübe edilmiştir. Pozitif kontrol olarak 2.5 µg/ml doksorubisin kullanılmış olup, inkübasyon sonrasında 20 µl MTT solüsyonu eklenmiş ve 37 ± 0.1 °C, %5 CO<sub>2</sub> içeren etüvde 4 saat inkübe edilmiştir. Absorbans değeri, bir plate okuyucusunda 450 nm'de ölçülmüştür [45].

Cytotoxic activity (%)= (Sample Absorbance)/(Control Absorbance) x 100

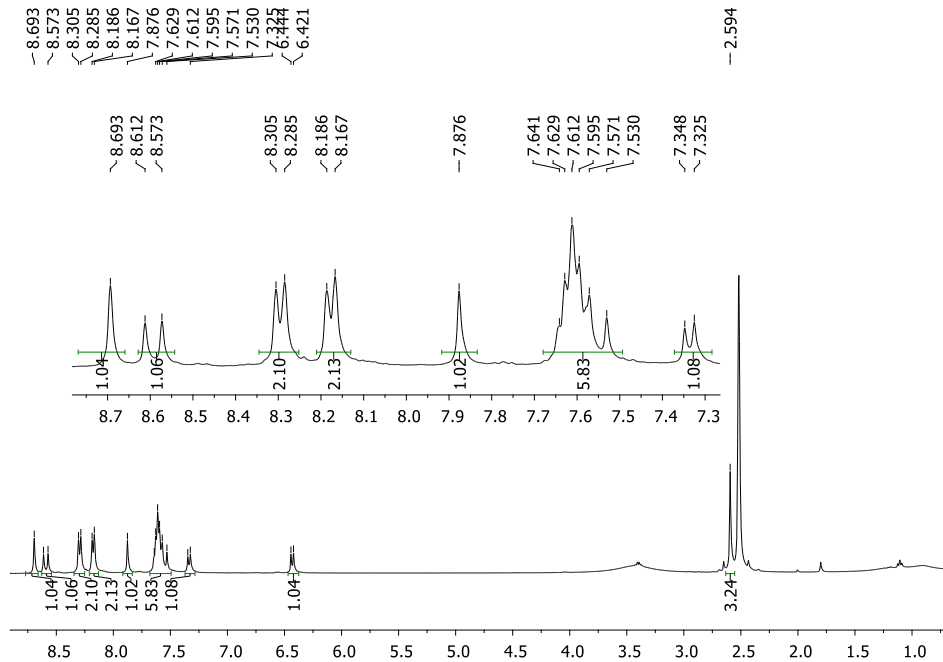
### 3. SONUÇLAR

#### 3.1. GP-155 Bileşiğinin Karakterizasyonu

GP-155 kodlu bileşiğin IR Spektrumu Şekil 3.1.'de, <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 3.2.'de verilmiştir. FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3100 (Alifatik=CH), 2950 (Aromatik =CH), 1652-1634 (C=O) 1620 (Alifatik C=C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) ppm: δ 8.69 (s, 1H, -C=C-H), 8.59 (d, 1H, J= 15.6 Hz, β-H), 8.29 (d, 2H, J = 8.0 Hz, -C=C-H), 8.17 (d, 2H, J = 7.6 Hz, -C=C-H), 7.87 (s, 1H, 3-H), 7.64–7.53 (m, 5H, -C=C-H ve α-H), 7.33 (d, 1H, J = 9.2 Hz, 4-H), 6.43 (d, 1H, J = 9.2, 5-H), 2.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).



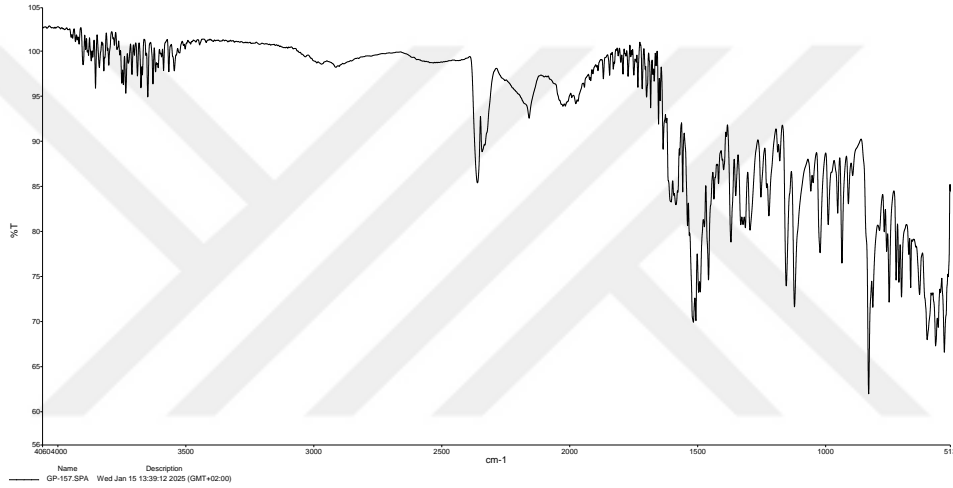
Şekil 3.1. GP-155'in IR spektrumu



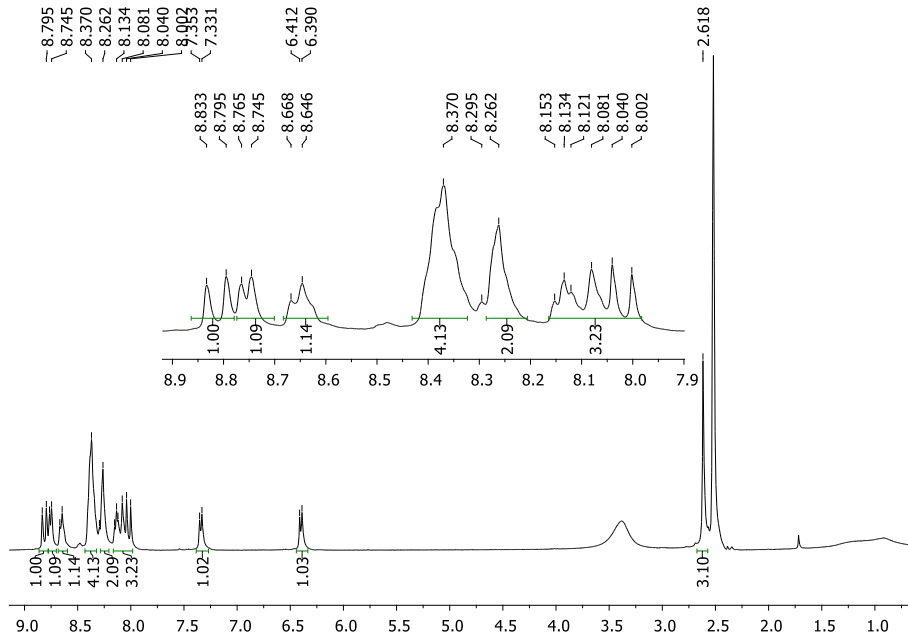
Şekil 3.2. GP-155'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### 3.2. GP-157 Bileşiminin Karakterizasyonu

GP-157 kodlu bileşimin IR Spektrumu Şekil 3.3.'de, <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 3.4.'de verilmiştir. FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3109 (Alifatik=CH), 2934 (Aromatik =CH), 1655-1630 (C=O), 1606 (Alifatik C=C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) ppm: δ 8.81 (d, 1H, J= 15.2 Hz, β-H), 8.75 (d, 2H, J = 8.0 Hz, -C=C-H), 8.65 (d, 2H, J = 8.8 Hz, -C=C-H), 8.43–8.20 (m, 6H, -C=C-H), 8.13 (t, 1H, J = 7.6 Hz, -C=C-H), 8.08 (s, 1H, 3-H), 8.02 (d, 1H, J= 15.2 Hz, α-H), 7.34 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 4-H), 6.40 (d, 1H, J = 8.8, 5-H), 2.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 196.10, 178.54, 174.81, 161.17, 150.27, 136.00, 132.46, 131.39, 130.76, 129.72, 129.23, 129.11, 128.84, 127.89, 127.07, 126.63, 126.53, 126.27, 126.05, 125.78, 125.07, 124.68, 124.36, 122.93, 118.87, 112.02, 111.33, 32.94; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):



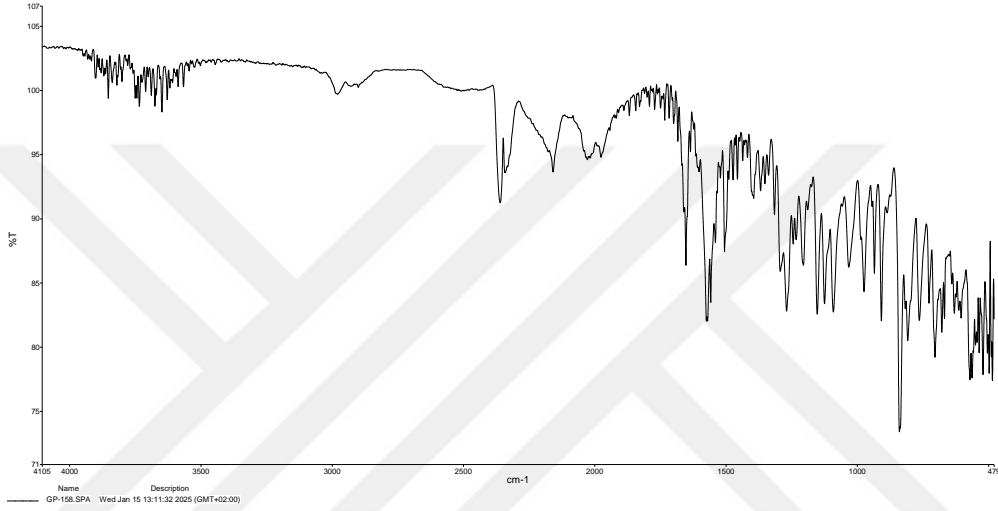
Şekil 3.3. GP-157'nin IR spektrumu



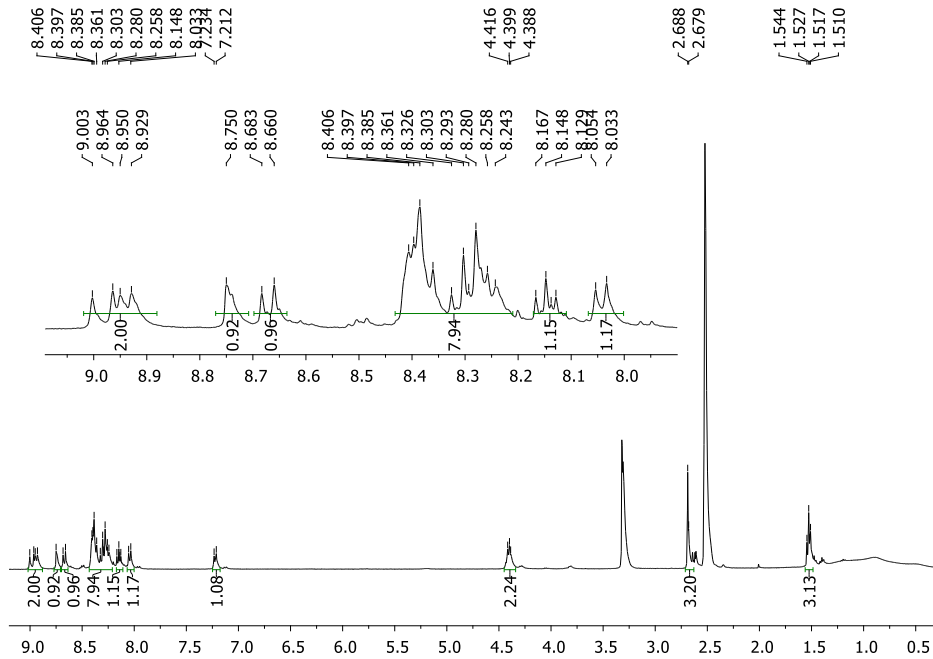
Şekil 3.4. GP-157'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### 3.3. GP-158 Bileşiminin Karakterizasyonu

GP-158 kodlu bileşimin IR Spektrumu Şekil 3.5.'de, <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 3.6.'da verilmiştir. FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3050 (Alifatik=CH), 2983 (Aromatik =CH), 1662-1652 (C=O) 1575 (Alifatik C=C);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) ppm: δ 8.98 (d, 1H, J= 15.6 Hz, β-H), 8.94 (d, 2H, J= 8.4 Hz, -C=C-H), 8.75 (s, 1H, 3-H), 8.67 (d, 1H, J= 9.2 Hz, -C=C-H), 8.40-8.24 (m, 7H, -C=C-H ve α-H), 8.14 (t, 1H, J= 7.6 Hz, -C=C-H), 8.04 (d, 1H, J = 8.4 Hz, 5-H), 7.22 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 6-H), 4.39 (q, 2H, J= 6.8 Hz, -CH<sub>2</sub>), 2.68 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.52(t, 3H, J= 6.8 Hz, CCH<sub>3</sub>).



Şekil 3.5. GP-158'in IR spektrumu

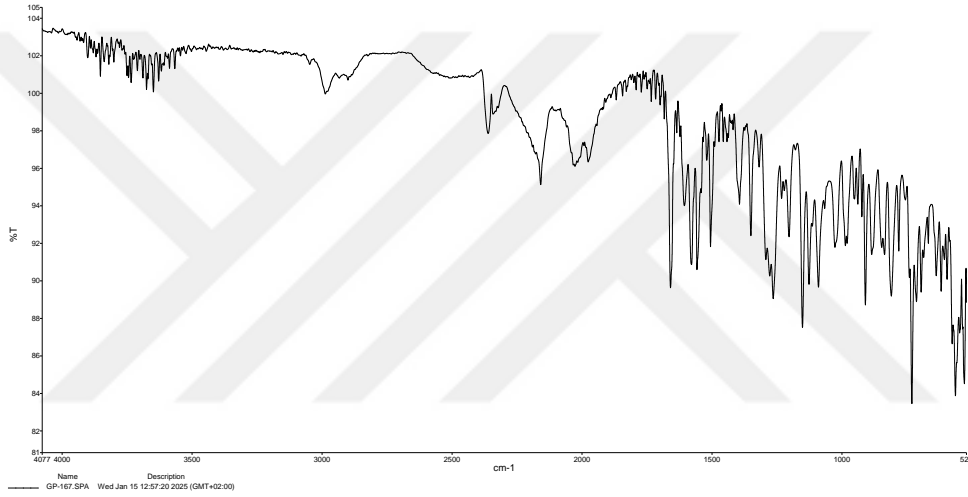


Şekil 3.6. GP-158'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

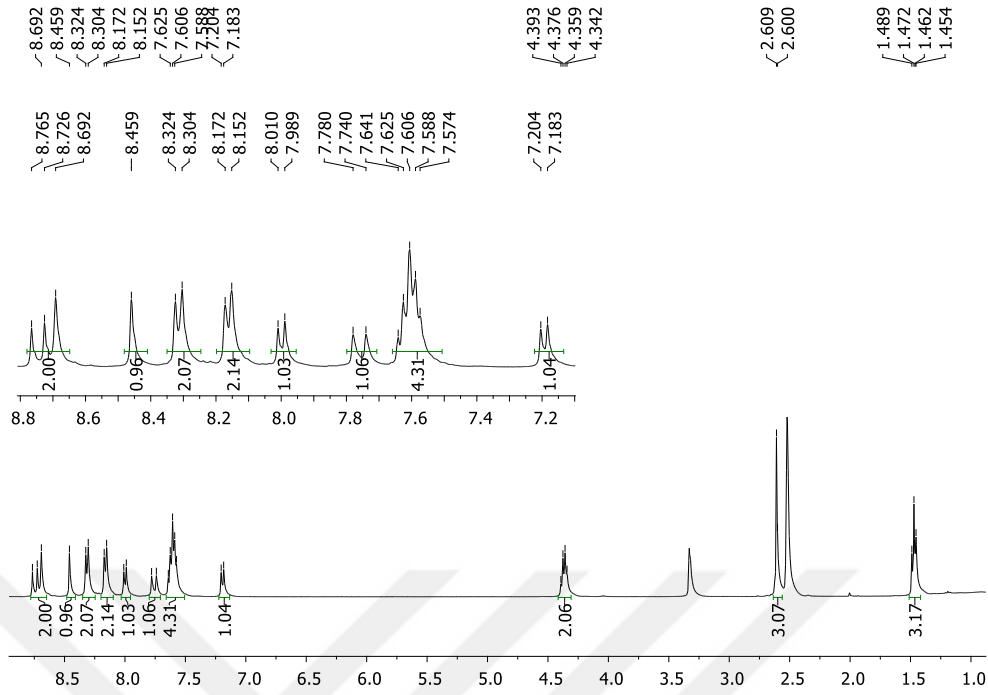


### 3.5. GP-167 Bileşiminin Karakterizasyonu

GP-167 kodlu bileşimin IR Spektrumu Şekil 3.9.'de, <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 3.10.'da verilmiştir. FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3042 (Alifatik=CH), 2904 (Aromatik =CH), 1659-1603 (C=O) 1660 (Alifatik C=C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) ppm: δ 8.74 (d, 1H, J= 15.6 Hz, β-H), 8.69 (s, 1H, -C=C-H), 8.45 (s, 1H, 3-H), 8.31 (d, 2H, J= 8.0 Hz, -C=C-H), 8.16 (d, 2H, J= 8.0 Hz, -C=C-H), 7.99 (d, 1H, J= 8.4 Hz, 5-H), 7.76 (d, 1H, J= 16.0 Hz, α-H), 7.64-7.53 (m, 4H, -C=C-H), 7.19 (d, 1H, J = 8.4 Hz, 6-H), 4.36 (q, 2H, J= 6.8 Hz, -CH<sub>2</sub>), 2.60 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.46 (t, 3H, J= 6.8 Hz, CCH<sub>3</sub>).



Şekil 3.9. GP-167'nin IR spektrumu



Şekil 3.10. GP-167'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### 3.6. Antimikrobiyal Sonuçlar

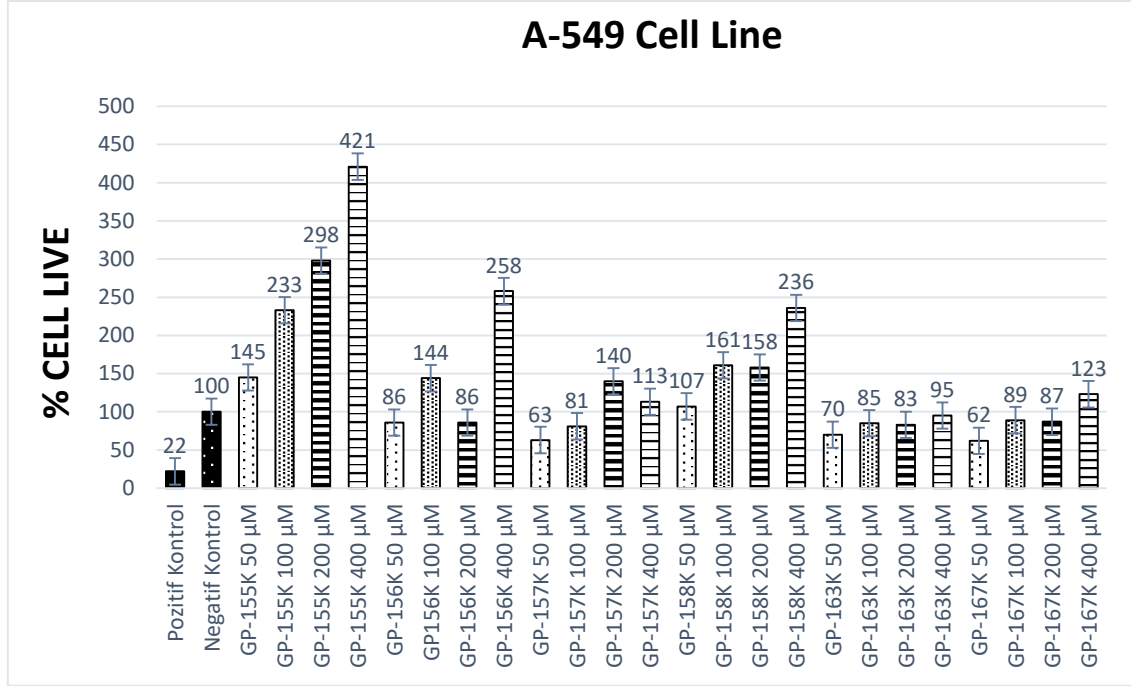
Sentezlenen bileşenler DMSO çözücüsünde hazırlanmış ve Tablo 3.1'de gösterildiği gibi beş farklı mikroorganizma üzerindeki antimikrobiyal etkinlikleri zon çapları (mm) cinsinden değerlendirilmiştir. Klindamisin ise pozitif kontrol olarak kullanılmış olup negatif kontrol olarak DMSO kullanılmıştır.

**Tablo 3.1.** Sentezlenen bileşenlerin antimikrobiyal etkisi (zon çapları mm)

Konsantrasyonlar ( µM) Zon Çapları (mm)															
Mikroorganizma	<i>B. megaterium</i>			<i>C. albicans</i>			<i>S. aureus</i>			<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
Bileşenler	500 µM	250 µM	125 µM	500 µM	250 µM	125 µM	500 µM	250 µM	125 µM	500 µM	250 µM	125 µM	500 µM	250 µM	125 µM
GP-155K	8	8	8	10±0.4	10±0.4	9±0.6	9±0.6	10±0.4	10±0.4	9±0.3	10±0.7	9±0.3	10±0.3	11±0.7	10±0.3
GP-156K	9±1	11±1	10	11±1.4	9±0.6	9±0.6	10±0.6	11±0.4	11±0.4	11	13±2	9±2	11±1	10	9±1
GP-157K	10±0.7	9±0.3	9±0.3	8	8	8	9±0.3	9±0.3	10±0.7	11±1	13±1	12	11±0.7	10±0.3	10±0.3
GP-158K	11±0.4	10±0.6	11±0.4	10±1	9	8±1	11±0.4	12±1.4	9±1.6	11±1.3	14±1.7	12±0.3	8	8	8
GP-163K	8±1.6	10±0.4	11±1.4	9±0.3	10±0.7	9±0.3	9±1.3	10±0.3	12±1.7	10±0.7	9±0.3	9±0.3	11±0.7	10±0.3	10±0.3
GP-167K	8±0.6	9±0.4	9±0.4	9	9	9	8	8	8	11±0.4	12±0.4	9±1.6	8	8	8
Klindamisin (2 mcg)	22±0.6			20±1.4			23±1.6			20±1.4			22±0.6		

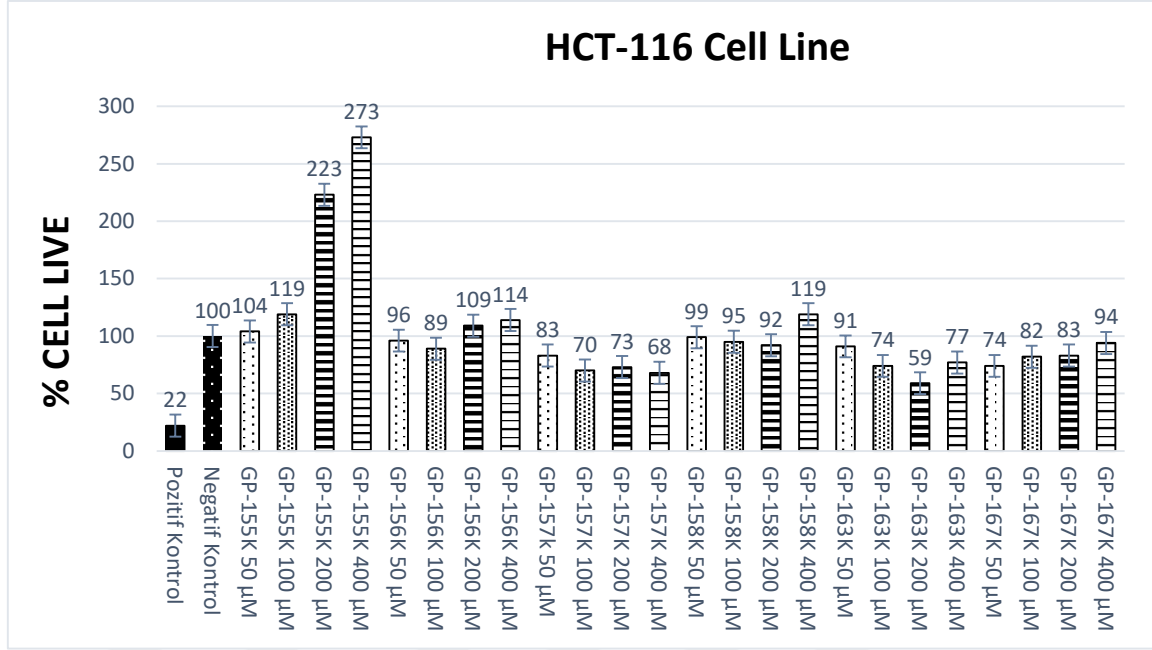
### 3.7. Sitotoksisite Sonuçları

A-549 hücre hattında (Şekil 3.11) ve HCT-116 hücre hattında (Şekil 3.12) kimyasal bileşenlerin farklı konsantrasyonlarının sitotoksik etkileri MTT testi kullanılarak değerlendirilmiştir.



**Şekil 3.11.** Pozitif Kontrol: Doxorubicin, Negatif Kontrol: Hücre + DMEM, Grafikte yer alan kimyasal örnekler GP-155, GP-156, GP-157, GP-158, GP-163 ve GP-167 olup, her biri 50 µM, 100 µM, 200 µM ve 400 µM konsantrasyonlarında değerlendirilmiştir.

\* A-549 hücre hattında GP-163K bileşeni IBM SPSS Statistics 2022 programının Anova One-Way yöntemi ile analiz edilmiş ve p değeri anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).



**Şekil 3.12.** Pozitif Kontrol: Doxorubicin, Negatif Kontrol: Hücre + DMEM, Grafikte yer alan kimyasal örnekler GP-155, GP-156, GP-157, GP-158, GP-163 ve GP-167 olup, her biri 50 µM, 100 µM, 200 µM ve 400 µM konsantrasyonlarında değerlendirilmiştir.

\*HCT-116 hücre hattında GP-157 ve GP-163 bileşenleri IBM SPSS Statistics 2022 programının Anova One-Way yöntemi ile analiz edilmiş ve p değeri anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 3.2.** Sentezlenen bileşenlerin DMSO çözücüsünde A-549 ve HCT-116 kanser hücre hatları üzerindeki  $IC_{50}$  (50% inhibisyon konsantrasyonu) değerleri

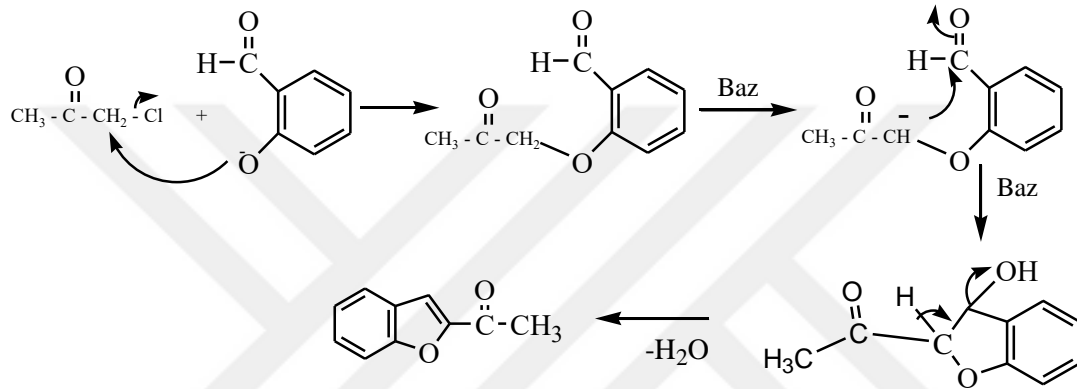
	$IC_{50}$ Değeri
A-549 Hücre Hattı	1756.52 µg/mL
HCT-116 Hücre Hattı	92.13 µg/mL

$IC_{50}$  değeri, hücre canlılığını %50 oranında azaltmak için gereken bileşen konsantrasyonunu ifade eder. Bu bulgulara göre A-549 hücre hattında  $IC_{50}$  değeri 1756.52 µg/mL, HCT-116 hücre hattı için ise 92.13 µg/mL olarak bulunmuştur. (Tablo 3.2)

## 4. TARTIŞMA

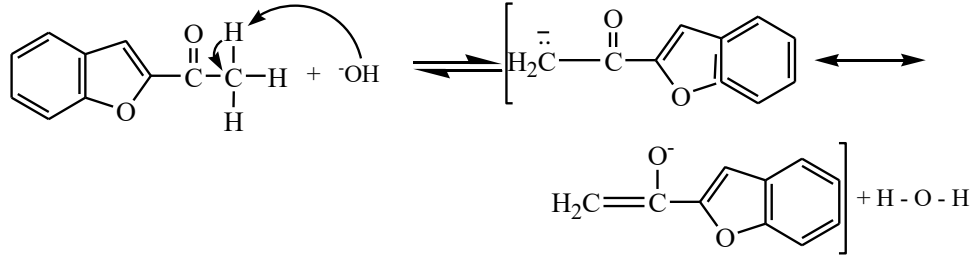
Bu tez çalışmasında, değişik salisil aldehit türevleri ve monoklor aseton etkileştirilerek asetil benzofuran türevleri, başlangıç maddeleri olarak sentezlenmiştir. Sentezlenen asetil benzofuran türevleri ile piren ve antrasen bağlı aldehit türevlerinin claisen-schmidt kondenzasyon reaksiyonu sonucu yeni kalkon türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve bu bileşiklerin biyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla orijinal 5 madde sentezlenmiştir. Bileşiklerin 1H-NMR, FT-IR, elementel analiz ve bir tanesinin de 13C-NMR sonuçları tezde mevcuttur.

Asetil benzofuran türevlerinin oluşum mekanizması aşağıdaki gibidir:

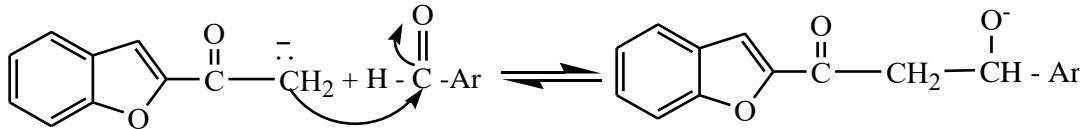


Kalkon türevlerinin oluşumunu gösteren, Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.

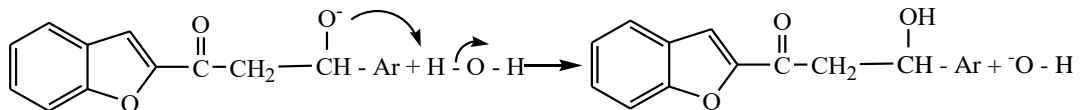
1. Basamak



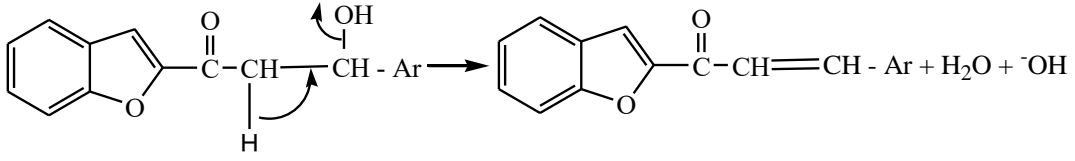
2. Basamak



3. Basamak



#### 4.Basamak



Asetil benzofuran türevlerine ait 2 (a-c), 1670-1690 cm<sup>-1</sup> aralığındaki C=O gerilme titreşiminin daha düşük dalga sayısına (1640-1660) kayması, 1540-1550 cm<sup>-1</sup> aralığında C=C gerilme titreşiminin oluşması, genel olarak kalkon bileşiklerinin oluştuğuna dair FT-IR' de gözlenen önemli bulgulardır.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, asetil benzofuran türevlerine ait 2.63-2.55 ppm aralığındaki COCH<sub>3</sub> protonlarına ait tekli sinyalin kaybolması, 8.98- 8.59 ppm aralığında (β protonu) ve 8.24- 7.55 ppm aralığında (α protonu) iki tane ikili sinyalin görülmesi, kalkon yapılarının oluştuğunu gösteren en önemli bulgulardır. Molekülün kalkon kısmındaki, β protonunun kimyasal kayma değerinin α protonundan daha büyük olması, π-bağı elektronlarının rezonansı sonucu bu protonun çevresinin pozitifleşmesinden kaynaklanmaktadır. Bu ikili sinyallerdeki etkileşme sabitlerinin de 15- 16 Hz civarında olması, yapıların trans konfigürasyonda olduğunu göstermektedir.

<sup>13</sup>C-NMR' da, asetil benzofuran türevine ait 187 ppm aralığındaki C=O pikinin, kalkon bileşiminde, konjugasyon sonucu 178 ppm' e kaydığı görülmektedir. Bu gözlem, kalkon moleküllerindeki CH=CH-C=O grubunun varlığını doğrulamaktadır.

Bu çalışmada kimyasal bileşenlerin üç farklı konsantrasyonda (500, 250 ve 125 µM) *B. megaterium*, *C. albicans*, *S. aureus*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, bileşenlerin etkinliğinin hem mikroorganizma türüne hem de konsantrasyona bağlı olarak değiştiğini göstermektedir.

Gram pozitif bakteriler üzerinde değerlendirildiğinde, *B. megaterium*'da GP-155 bileşeni tüm konsantrasyonlarda (500, 250 ve 125 µM) zon çapı 8 mm olarak ölçülmüştür. GP-156 bileşeninde en iyi zon çapı 125 µM konsantrasyonunda gözlenmiştir (10 mm). GP-157 bileşeninde 500 µM konsantrasyonunda zon çapı 10 mm olarak ölçülmüştür. GP-158 bileşeninde 125 ve 500 µM konsantrasyonlarında 11 mm'lik zon çapları ile en yüksek inhibisyon etkisi gözlenmiştir. GP-163 bileşeni en iyi inhibisyon etkisini 125 µM konsantrasyonunda gösterirken (11 mm); 500 µM konsantrasyonunda bu değer 8 mm'ye düşerek inhibisyon etkisinin azaldığını ortaya koymuştur. GP-167 bileşeninin 125 ve 250 µM konsantrasyonlarında 9 mm, 500 µM konsantrasyonunda 8 mm olarak gözlemlenmiştir. *S. aureus* üzerinde ise GP-155 bileşeni 125 ve 250 µM konsantrasyonlarında zon çapları artmışken 500 µM konsantrasyonunda azalmıştır. GP-158 bileşeni inhibisyon için en yüksek etkisini 250 µM konsantrasyonunda göstermiştir (12 mm). GP-163 ise 125 µM konsantrasyonunda *S. aureus* üzerinde en etkili inhibisyon etkisini göstermiştir (12 mm). Konsantrasyon arttıkça GP-163'ün etkinliğinin azaldığı gözlemlenmiştir. GP-167 bileşeni

tüm konsantrasyonlarda (500, 250 ve 125  $\mu\text{M}$ ) zon çapı 9 mm olarak ölçülmüş ve konsantrasyon değişimine bağlı herhangi bir değişim gözlenmemiştir.

Gram negatif bakteriler incelendiğinde, *E. coli*' ye karşı tüm kimyasal bileşenlerin 250  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlarında diğer konsantrasyonlara kıyasla daha iyi inhibisyon çapı göstermiştir. Bu bileşenlerden GP-158, 250  $\mu\text{M}$  konsantrasyonunda 14 mm'lik zon çapı oluşturarak *E. coli*' ye karşı en yüksek inhibisyon etkisi göstermiştir. GP-163 diğer bileşenlerden farklı olarak en yüksek inhibisyon etkisi 500  $\mu\text{M}$  konsantrasyonunda gözlemlenmiştir (10 mm). *K. pneumoniae*' ya karşı ise GP-156, GP-157 ve GP-163 bileşenleri 500  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda her biri 11 mm inhibisyon zon çapı ile en etkili bileşenler olarak belirlenmiştir. GP-158 ve GP-167 bileşenlerinde ise en düşük inhibisyon 8 mm olarak gözlemlenmiştir. GP-155 ise 125 ve 500  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlarında 10 mm inhibisyon zon çapı değişkenlik göstermezken 250  $\mu\text{M}$  konsantrasyonunda 11 mm olarak saptanmıştır. *C. albicans* üzerinde ise özellikle GP-155, GP-156 ve GP-158 bileşenleri, 500  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlarında sırasıyla 10, 11 ve 10 mm zon çaplarına sahip olup en yüksek antifungal etkiyi göstermiştir. Diğer bileşenlerde ise zon çapları 9 mm olarak ölçülmüştür. GP-157 ve GP-167 bileşenlerinde ise her konsantrasyonunda zon çapları sırasıyla 8 ve 9 mm inhibisyon çapı gözlemlenmiştir. GP-163 bileşeninde en iyi zon çapı 250  $\mu\text{M}$  konsantrasyonunda 10 mm olarak saptanmıştır.

A-549 hücre hattında GP-157 bileşeni, 50  $\mu\text{M}$  konsantrasyonunda %37'lik bir hücre ölümüne neden olmuş, ancak konsantrasyon arttıkça bu etkinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, GP-157'nin düşük dozlarda daha etkili olduğunu ve doza bağlı olarak hücre canlılığı üzerinde azalan bir etki gösterdiğini düşündürmektedir. GP-163 bileşeni ise test edilen konsantrasyonlar arasında özellikle 200  $\mu\text{M}$  konsantrasyonunda %30'luk bir hücre ölümüne yol açarak dikkat çekici bir sitotoksik etki sergilemiştir. Bu durum, GP-163'nin orta düzey konsantrasyonda hücre canlılığını önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Tüm test edilen bileşenler arasında en yüksek hücre ölüm oranı GP-167 bileşeniyle elde edilmiştir. 50  $\mu\text{M}$  konsantrasyonunda %38'lik bir hücre ölümüne neden olan GP-167, düşük konsantrasyonda dahi güçlü bir sitotoksik etki göstermiştir.

GP-157 bileşeni, 400  $\mu\text{M}$  konsantrasyonunda %32 oranında hücre ölümüne yol açmış ve bu etkinin doz azaldıkça düştüğü gözlemlenmiştir. Bu durum, GP-157'nin yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etki gösterirken, daha düşük dozlarda bu etkinin kademeli olarak azaldığını ortaya koymaktadır. Bu da bileşiğin hücre canlılığı üzerindeki etkisinin doz bağımlı olduğunu göstermektedir. HCT-116 kanser hücre hattında en yüksek hücre ölüm oranına yol açan bileşik GP-163K olarak belirlenmiş olup, 200  $\mu\text{M}$  konsantrasyonunda %41 oranında hücre ölümüne neden olmuştur. Bu bulgu, GP-163'nin orta dozda güçlü bir sitotoksik etkiye sahip olduğunu ve HCT-116 hücrelerinin canlılığını azalttığını ortaya koymaktadır. Diğer test edilen bileşiklerden biri olan GP-167, en düşük konsantrasyon olan 50  $\mu\text{M}$ 'de %26'lık bir hücre ölümüne neden olmuş, ancak doz

arttıkça bu etkinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu sonuç, GP-167'nin düşük konsantrasyonlarda daha etkili olduğunu ve doza bağı olarak sitotoksik etkinliğinin azaldığını ortaya koymaktadır.



## KAYNAKLAR

- [1] S. Hussain, A. Singh, S.U. Nazir, S. Tulsyan, A. Khan, R. Kumar, N. Bashir, P. Tanwar, R. Mehrotra, (2019). Cancer drug resistance: A fleet to conquer. *J. Cell. Biochem.* 120, 14213–14225.
- [2] D.D. Jandial, C.A. Blair, S. Zhang, L.S. Krill, Y.B. Zhang, X. Zi, (2014). Molecular targeted approaches to cancer therapy and prevention using chalcones. *Curr. Cancer Drug Targets*, 14, 181–200.
- [3] P. Aiello, M. Sharghi, S.M. Mansourkhani, A.P. Ardekan, L. Jouybari, N. Daraei, K. Peiro, S. Mohamadian, M. Rezaei, M. Heidari, (2019). Medicinal Plants in the Prevention and Treatment of Colon Cancer, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019, 2075614.
- [4] Imperatore, C.; Della Sala, G.; Casertano, M.; Luciano, P.; Aiello, A.; Laurenzana, I.; Piccoli, C.; Menna, M. In Vitro Antiproliferative Evaluation of Synthetic Meroterpenes Inspired by Marine Natural Products. *Mar. Drugs* 2019, 17, 684.
- [5] E. Manzo, (2021). Synthesis of Marine Natural Products and Molecules Inspired by Marine Substances. *Mar. Drugs*, 19, 208.
- [6] C. Karthikeyan, N.S.H.N. Moorthy, S. Ramasamy, U. Vanam, E. Manivannan, D. Karunagaran, P. Trivedi, (2015). Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 10, 97–115.
- [7] P. Singh, A. Anand, V. Kumar, (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *Eur. J. Med. Chem.* 85, 758–777.
- [8] B. Zhou, (2015) Diverse Molecular Targets for Chalcones with Varied Bioactivities. *Med. Chem.*, 5, 388–404.
- [9] C. Zhuang, W. Zhang, C. Sheng, W. Zhang, C. Xing, Z. Miao, (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.*, 117, 7762–7810.
- [10] F. Gao, G. Huang, J. Xiao, (2020). Chalcone hybrids as potential anticancer agents: Current development, mechanism of action, and structure-activity relationship. *Med. Res. Rev.* 40, 2049–2084.
- [11] D.K. Mahapatra, S.K.; Bharti, V. Asati, (2017). Chalcone Derivatives: Anti-inflammatory Potential and Molecular Targets Perspectives. *Curr. Top. Med. Chem.* 17, 3146–3169.
- [12] S. Rocha, D. Ribeiro, E. Fernandes, M.A. Freitas, (2020). Systematic Review on Anti-diabetic Properties of Chalcones. *Curr. Med. Chem.* 27, 2257–2321.
- [13] S. Xu, M. Chen, W. Chen, J. Hui, J. Ji, S. Hu, J. Zhou, Y. Wang, G. Liang, (2015). Chemopreventive effect of chalcone derivative, L2H17, in colon cancer development. *BMC Cancer*, 15, 870.
- [14] Y. Lin, M. Zhang, Q. Lu, J. Xie, J. Wu, C.A. Chen, (2019). Novel chalcone derivative exerts anti-inflammatory and anti-oxidant effects after acute lung injury. *Aging* 11, 7805–7816.
- [15] E.J. Henry, S.J. Bird, P. Gowland, M. Collins, J.P. Cassella, (2020). Ferrocenyl chalcone derivatives as possible antimicrobial agents. *J. Antibiot.* 73, 299–308.
- [16] M.V.P. de Mello, B.A. Abraham-Vieira, F.F.S. Domingos, J.B. de Jesus, A.C.C. de Sousa, C.R. Rodrigues, A.M.T. Souza, (2018). A comprehensive review of chalcone derivatives as antileishmanial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 150, 920–929.
- [17] P. Cheng, L. Yang, X. Huang, X. Wang, M. Gong, (2020). Chalcone hybrids and their antimalarial activity. *Arch. Pharm.* 353, e1900350.
- [18] M.N. Gomes, E.N. Muratov, M. Pereira, J.C. Peixoto, L.P. Rosseto, P.V.L. Cravo, C.H. Andrade, B.J. Neves, Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. *Molecules*, 22, 1210.

- [19] A. Karuppusamy, T. Vandana, P. Kannan, (2017). Pyrene based chalcone materials as solid state luminogens with aggregation-induced enhanced emission properties, *J. Photochem.*, 345, 11-20.
- [20] X.X. Zhang, Z. Liu, D. Zhu, X.T. Peng, D. Gigmes, M. Schmitt, P. Xiao, F. Dumur, J. Lalevée, (2023). Photoinitiating Ability of Pyrene-Chalcone-Based Oxime Esters with Different Substituents, *Macp.*, 224(10), 2300293.
- [21] A. D'Aléo, A. Karapetyan, V. Heresanu, M. Giorgi, F. Fages, (2015). Tuning solid-state emission properties of pyrene-containing chalcone derivatives, *Tetrahedron*, 71(15), 2255-2259.
- [22] X.Y. Yu, K.N. Wang, M.M. Xing, Y.N. Sun, M.Y. Li, Y.T. Sun, D.X. Cao, S.F. Zhao, Z.Q. Liu, (2019). Structurally regular arrangement induced fluorescence enhancement and specific recognition for glutathione of a pyrene chalcone derivative, *Anal. Chi. Acta*, 1082, 146-151.
- [23] L. Liu, M.M. Xing, Y.Y. Han, X.Y. Zhang, P.P. Li, D.X. Cao, S.F. Zhao, L.L. Ma, Z.Q. Liu, (2022). Sensing for hydrazine of a pyrene chalcone derivative with acryloyl terminal group, *Spec. Chi. Acta*, 264, 120272.
- [24] A. Karuppusamy, A. Sharma, K.R.J. Thomas, P. Kannan, (2022). Experimental and theoretical investigations on chalcones containing pyrene, *J. Mol. Struc.*, 1268, 133532.
- [25] S.T. Shi, Y. Fang, J.Y. Yang, Y.B. Han, Y.L. Song, (2018). The remarkable enhancement of two-photon absorption in pyrene based chalcone derivatives, *J. Op. Mat.*, 86, 331-337.
- [26] S.K. Alsaee, E. Mzwd, M.A. Abu Bakar, S.A.M. Samsuri, N.M. Ahmed, M. Abdullah, I.A. Razak, S. Arshad, (2023). Comprehensive study of solvent effects on optical characteristics for novel pyrene-based chalcone compound: (E)-1-(benzo[d][1,3] dioxol-5-yl)-3-(pyren-1-yl)prop-2-en-1-one, *Optik*, 272, 170384.
- [27] J.Y. Sun, G.L. Wang, C.Q. Liu, Y.F. Shi, M.G. Zhao, (2019). Synthesis of four pyrene-containing chalcone derivatives: Achieving excellent third-order nonlinear optical properties by optimizing halopyridines, *Optics Laser Tech.*, 109, 600-607.
- [28] S. Suresh, N. Bhuvanesh, J. Prabhu, A. Thamilselvan, S.R.J. Rajkumar, K. Kannan, V.R. Kannan, R. (2018). Pyrene based chalcone as a reversible fluorescent chemosensor for Al<sup>3+</sup> ion and its biological applications, *J. Phot. Chem.*, 359, 172-182.
- [29] S.H. Liu, Y.J. Zhang, K. Sun, B. Graff, P. Xiao, F. Dumur, J. Lalevée, (2021). Design of photoinitiating systems based on the chalcone-anthracene scaffold for LED cationic photopolymerization and application in 3D printing, *Eup. Poly. J.*, 147, 110300.
- [30] J.R. Jahagirdar, S.R. Maidur, P.S. Patil, T.S. Chia, C.K. Quah, (2023). Growth, characterizations and nonlinear optical studies of dimethylamine substituted anthracene chalcone single crystals, *J. Mol. Struc.*, 1278, 134897.
- [31] J. Prabhu, K. Velmurugan, R. Nandhakumar, (2015). Development of fluorescent lead II sensor based on an anthracene derived chalcone, *Spec. Chi. Acta*, 144, 23-28.
- [32] S.R. Maidur, P.S. Patil, (2019). Linear optical and third-order nonlinear optical properties of anthracene chalcone derivatives doped PMMA thin films, *Optik*, 190, 54-67.
- [33] T. Merry, P. Maddela, C.P. Pradeep, R. Singh, S. Basavoju, (2019). Synthesis and Novel Crystal Structure Analysis of Anthracene-Based Chalcone Derivatives, *Mol Cryst. Liq. Cryst.*, 692, 13-24.
- [34] K. Duraimurugan, M. Hari Krishnan, J. Madhavan, A. Siva, S.J. Lee, J. Theerthagiri, M.Y. Choi, (2021). Anthracene-based fluorescent probe: Synthesis, characterization, aggregation-induced emission, mechanochromism, and sensing of nitroaromatics in aqueous media, *Environ Res.*, 194, 110741.

- [35] E. Mathew, V.V. Salian, B. Narayana, I.H. Joe, (2022). Experimental and theoretical approach on third-order optical nonlinearity of a highly efficient anthracene-based chalcone derivative for optical power limiting, *J. Mol. Struct.*, 1250, 131704.
- [36] P.S. Patil, S.R. Maidur, J.R. Jahagirdar, T.S. Chia, C.K. Quah, M., (2019). Crystal structure, spectroscopic analyses, linear and third-order nonlinear optical properties of anthracene-based chalcone derivative for visible laser protection, *App. Phys. B.*, 125(9), 163.
- [37] I. Alioglu, S. Cinar-Asa, D. Coskun, F. Ari, (2023). Benzofuran Substituted Chalcone Derivatives Trigger Apoptotic Cell Death Through Extrinsic Pathway in Human Lung and Breast Cancer Cells, *Iran. J. Sci.*, 47, 1057-1069.
- [38] S. Cinar-Asa, D. Coskun, O. Akgun, H. Akgun, M.F. Coskun, F. Ari, (2023). Design, Synthesis and Anticancer Activity of New Benzofuran-Chalcone Hybrids and Their Water Soluble Sodium Salts, *ChemistrySelect*, 8, e202204402.
- [39] D. Coskun, S. Dalkilic, L. Kadioglu Dalkilic, M.F. Coskun., (2021). The Synthesis, Characterization, and Anticancer Activity of New 2-acetylbenzofuran-Chalcone Hybrids, *Iran. J. Sci. Technol. Trans. Sci.*, 45, 1561-1569.
- [40] M. Verheijen, M. Lienhard, Y. Schrooders, O. Clayton, R. Nudischer, S. Boerno, B. Timmermann, N. Selevsek, R. Schlapbach, H. Gmuender, S. Gotta, J. Geraedts, R. Herwig, J. Kleinjans, F. Caiment, (2019). DMSO induces drastic changes in human cellular processes and epigenetic landscape in vitro. *Scientific Reports*, 9, 4641.
- [41] H.A. Al-Ghamdi, F.A. Almughem, M.A. Alshabibi, A.A., Bakr, A. A. Alshehri, A.H. Aodah, N.A. Al Zahrani, E.A. Tawfik, L.A. Damiati, (2024). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Imidazole Derivatives as Antimicrobial Agents. *Biomolecules*, 14(9), 1198.
- [42] H. Huang, Y. Zhang, Q. Du, C. Zheng, C. Jin, S. Li, (2024). Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-Alkylidene-2-Indolone Derivatives. *Molecules*, 29(22), 5384.
- [43] M. Balouiri, M. Sadiki, S.K. Ibsouda, (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71-79.
- [44] H. Fidan, G. Stefanova, I. Kostova, S. Stankov, S. Damyanova, A. Stoyanova, V.D. Zheljazkov, (2019). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Laurus nobilis* L. Essential Oils from Bulgaria. *Molecules*, 24(4), 804.
- [45] R. Patil, R. Nadaf, V. Kumbar, S. Dodamani, S. Ghagane, (2024). In vitro Evaluation of Anti-obesity Potential of *Phyllanthus Fraternalis* Leaves. *Archives of Razi Institute*, 79(2), 395-402.

