

Yeni Azakalkon-Şeker Hibrit Bileşiklerinin Sentezi *Synthesis of Novel Azachalcone-Sugar Hybrid Compounds*

Nuran KAHRİMAN*^a, Vildan SERDAROĞLU^b

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 61080, Trabzon

• Geliş tarihi / Received: 07.02.2018 • Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form: 06.05.2018 • Kabul tarihi / Accepted: 22.05.2018

Öz

Doğada bulunan ve bitkilerin sentezledikleri biyoaktif bileşiklerin pek çoğu flavonoid türü bileşiklerdir. Flavonoid ailesinin önemli üyelerinden olan kalkon sınıfı bileşikler ve bunların alternatif türevleri olan azakalkon bileşikler sahip oldukları geniş biyolojik, farmakolojik (antibakteriyal, sitotoksik, antimalaryal, enzim inhibisyonu, antitüberklostatik, antioksidan vb.) ve boya özelliklerinden ötürü son yılların ilgi odağı haline gelmişlerdir. Diğer taraftan karbohidrat bileşiklerinin biyolojik sistemlerde bağışıklık sistemi, iltihap oluşumu, hücre büyümesi ve adezyon üzerine etkileri bilinmektedir. Şekerlerin heterosikliklerle bir araya geldiği glikohibrit bileşikler ise antikanser ve antitümör ilaçlarında önemli etkiye sahiptirler ve enzim aktivitesinin inhibisyonunda iyi bir glikozil verici olarak davranmaktadırlar. Bu çalışmada amino süstitüe azakalkon bileşiklerinden (1-3) N-β-D-glikopiranosit (4-6) ve N-glikozidik 2,3,4,6-tetra-O-asetil-β-D-glikopiranosit (7-9) türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Azakalkon, β-Anomer, Glikohibrit, N-Glikozidik bağ

Abstract

Many of the bioactive compounds found in nature and synthesized by plants are flavonoid-type compounds. Chalcones and their alternative derivatives azachalcones, which are important members of the flavonoid family, have become the focus of attention in recent years due to their wide range of biological, pharmacological (antibacterial, cytotoxic, antimalarial, enzyme inhibition, antitubercostatic, antioxidant etc.) and dye properties. On the other hand, it is known that carbohydrate compounds in biological systems have effects on inflammation, immune responses, cell growth, and adhesion. Glycohybrid heterocyclic compounds, a heterocyclic and sugar combination, have significant effect in anticancer and antitumor drugs, and behave as a good glycosyl donor on the inhibition of enzyme activity. In this study, synthesis of N-β-D-glucoopyranoside (4-6) and N-glycosidic 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucoopyranoside (7-9) derivatives were performed via amino substituted azachalcones.

Keywords: Azachalcone, β-Anomer, Glycohybrid, N-Glycosidic bond

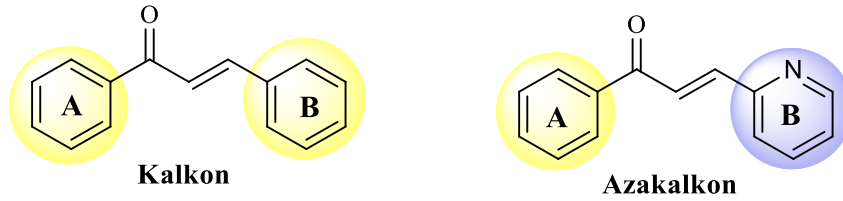
*^a Nuran KAHRİMAN; nuran_yayli@hotmail.com; Tel: (0462) 377 42 76; orcid.org/0000-0001-9729-433X

^b orcid.org/0000-0002-0487-1597

1. Giriş

Kalkonlar (1,3-diaril-2-propen-1-on) flavonoidlerin öncü bileşikleri olup bitkilerde yaygın olarak bulunmaktadır (Li vd., 2017). Sergiledikleri oldukça geniş biyolojik, farmakolojik ve endüstriyel özellikleri ile son yıllarda bilim adamlarının ilgisini çekmiş ve böylelikle hem doğal hem de sentetik kalkonlara ilgi artmıştır (Usta vd., 2014; Li vd., 2017). Bu bileşiklerin içerdikleri fonksiyonel α,β -doymamış karbonil grubu ve süstitüe aromatik halkalar biyolojik aktivitelerinde oldukça önemli role sahiptirler (Li vd., 2017) (Şekil 1). Kalkonların taşıdıkları bu fonksiyonel gruplar, onların antikanser (Mokale

vd., 2015), anti-HIV (Wu vd., 2003), antilayşmanyal (Zhai vd., 1999), antimalaryal (Liu vd., 2001), antifungal (Latchev vd., 2008), antibakteriyal (Ventura vd., 2015), antihiperglisemik (Satyanarayana vd., 2004), antioksidan (Vogel vd., 2008) ve anti-inflamatuvar (Ventura vd., 2015) gibi biyolojik aktiviteleri göstermelerine olanak sağlarlar (Albay vd., 2011; Li vd., 2017). Bu bileşiklerin pestisit, plastiklerde fotokoruyucu, güneş kremi ve gıda katkı maddesi olarak ta kullanımları söz konusudur (Usta vd., 2014). Aromatik halkalarda halka karbonlarının azot atomu(ları) ile yer değiştirdiği azakalkonlar da (Şekil 1) önemli özelliklere sahiptirler (Dhar vd., 2015).



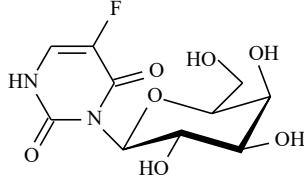
Şekil 1. Kalkon ve azakalkon yapıları

Azokalkonlar organik çözücülerdeki su içeriğinin tayini ve sakkarit belirlenmesinde fluorojenik kemosensör olarak kullanılmalarının dışında, molekül içi yük transferini sağlayan donör-alıcı gruplarından dolayı geniş pozitif solvato-kromik etkiye de sahiptirler. Bu özellikleriyle optik sınırlandırıcı (Shettigar vd., 2006), doğrusal olmayan optik (NLO) (Shettigar vd., 2008), elektrokimyasal algılama (Delavaux-Nicot vd., 2007), Langmuir-Blodgett filmler (Gasull vd., 2007) ve foto-reaktif materyaller gibi bir çok alanda kullanımları oldukça yaygınlaşmıştır (Dhar vd., 2015). Azakalkonların kompleksleri çok yaygın olmamakla birlikte, yapılarındaki piridil ve enon fonksiyonel gruplarından dolayı uygun koordinat alanlarına sahip olmaları çeşitli metal iyonlarıyla kompleks oluşturabilmelerine de ayrıca olanak sağlamaktadır (Dhar vd., 2015; Radhakrishnan vd., 2015). Bu özelliklerinden dolayı kalkonlar ve azakalkonlar organik kimyacılar için sentez alanında önemli bir yer tutmaktadır (Yaylı vd., 2006, 2010; Albay vd., 2011). (Aza)Kalkonlar için çok sayıda sentez yöntemi mevcut olmakla birlikte en yaygın olanı bazik ortamda keton ve aldehidin kondenzasyonundan oluşan Claisen-Schmidt reaksiyonudur. Diğer taraftan karbohidrat bileşiklerinin biyolojik sistemlerde bağışıklık sistemi, iltihap oluşumu, hücre büyümesi ve adezyon üzerine etkileri bilinmektedir. Şekerlerin heterosikliklerle bir araya geldiği glikohibrit bileşikler ise antikanser ve antitümör ilaçlarında

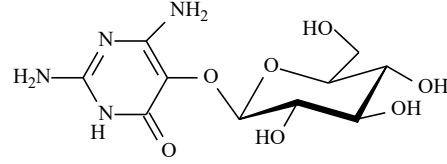
önemli etkiye sahiptirler ve enzim aktivitesinin inhibisyonunda iyi bir glikozil verici olarak davranmaktadırlar. Son yıllarda glikohibrit bileşiklerin kimyası üzerine yapılan çalışmalar ve bu bileşiklerdeki şeker gruplarının biyolojik olaylardaki öneminin incelenmesi bilim adamlarının bu bileşikler üzerine ilgisini giderek artırmıştır (Liu vd., 2012). 5-Florourasil meme, mide ve bağırsak kanseri gibi önemli hastalıkların tedavisinde kullanılan bir antikanser ilacı olup, bu bileşik şekerle birleştirildiğinde oluşan *N*- ve *O*-galaktopiranozid türevlerinin meme hücresinde oluşturduğu toksisitesinin 5-florourasil'den daha az ve tümör gelişimini durdurucu etkisinin ise daha fazla olduğu belirlenmiştir (Liu vd., 2012).

Morfin ve kodein de *O*-glikozit türevleri sentezlenen bileşikler olup, bu türevlerin de önemli derecede analjezik oldukları bilinmektedir (Varadi vd., 2012). Doğadan izole edilen terfestatin de *O*- β -D-glikopiranosil süstitüe bir başka bileşik olup spesifik bir enzim inhibitörüdür (Yamazoe vd., 2004). Bir flavanol olan kuersetinin glikozit türevi olan kuersetin 3-*O*- β -glikozit ise bir diğer şeker bağlı molekül olup önemli bir antialerjiktir (Makino vd., 2013). Guanidin bağlı birçok şeker bileşiği ise antibakteriyal, antidiyabetik, glikozidaz ve trombin enzim inhibitörü aktivitesi göstermektedir (Srivastava vd., 2013).

Bleomisin ve fleomisin antitümör özelliği gösteren önemli glikopeptitler olup şeker bağlı biyoaktif bileşiklerdir (Lagoja, 2005). Visin, konvisin, gougerotin, amisetin, bamisetin, oksamisetin ve plisasetin ise literatüre girmiş heterosiklik halka-şeker hibridi olan sayısız antibakteriyal antibiyotiklerden sadece bir kaçıdır

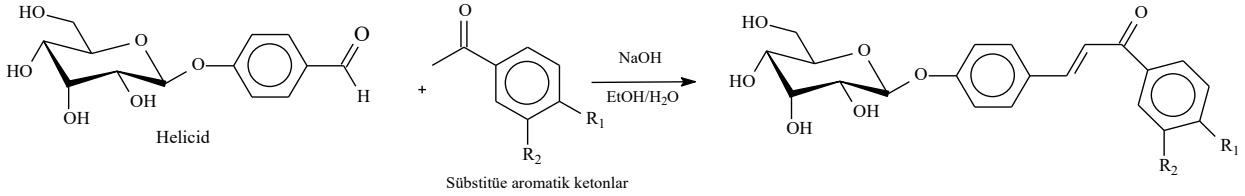


5-Fluorourasil *N*-galaktapiranozit (Antikanser)



Visin (Antibakteriyal antibiyotik)

Şekil 2. Bazı biyoaktif heterohalka-şeker hibritleri



Şekil 3. Bazı glikohibrid kalkan bileşiklerinin sentez şeması (Yin vd., 2010)

2. Amaç

Kalkan bileşikleri biyoaktif sistemlerin yapıtaşları olmalarının yanında kendilerinin de biyolojik ve endüstriyel öneme sahip olmaları, bu bileşiklerin hem izolasyonlarına hem de sentetik türevlerinin sentezine ilgiyi oldukça artırmıştır. Azakalkan bileşikleri de bu amaçla sentezi gerçekleştirilen türevler olup sergiledikleri birçok özellikleriyle önemli çalışma konularından birisi olmuştur. Diğer taraftan karbohidrat bileşiklerinin de biyolojik olaylardaki önemi son yıllarda yapılan birçok araştırmayla ortaya konmuş ve bu bileşikleri içeren yeni glikohibrit bileşiklerin sentezine de oldukça önem verilmiş ve değişik metotlar geliştirilmiştir. Literatür araştırması, bir biyodinamik heterosiklik sistemin bir diğeri ile birleştirildiğinde elde edilen molekülün daha gelişmiş bir aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Colotta vd., 1996). Bu amaçla bu çalışmada biyoaktif bir sistem olan azakalkanlardan (1-3) yola çıkarak literatürde bulunmayan *N*- β -D-glikopiranosit (4-6) ve *N*-glikozidik 2,3,4,6-tetra-O-asetil- β -D-gliko-piranosit (7-9) türevlerinin sentezi ilk kez gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmayla birlikte potansiyel biyoaktif bileşikler elde edilmiş ve bu alanda yapılacak çalışmalara da örnek teşkil etmiştir.

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Çözücüler ve Kimyasallar

Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan 4'-aminoasetofenon, 2/3/4-piridinkarboksialdehit, sodyum hidroksit, D-(+)-glukoz monohidrat, asetik asit, sülfürik asit ve asetik anhidrit Merck ve Sigma-Aldrich marka olup analitik saflıktadır. Sentezde, saflaştırmada ve diğer enstrümental cihazlarda analiz yapılırken kullanılan etanol, metanol, kloroform, dietil eter, etil asetat, hegzan, aseton, DMSO gibi çözücüler Merck ve Sigma-Aldrich marka olup analitik saflıktadır. Yine NMR alınırken kullanılan $CDCl_3$, CD_3OD , D_2O ve $DMSO-d_6$ da Sigma-Aldrich marka olup % 99.8 saflıktadır.

3.2. Enstrümantasyon

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Bruker marka 400 MHz NMR cihazında alınmıştır. IR spektrumları Perkin-Elmer 1600 FT-IR ($4000-400\text{ cm}^{-1}$) spektrofotometre cihazı, kütle spektrumları Micromass Quattro LC-MS/MS spektrofotometre cihazı kullanılarak alınmıştır. Reaksiyon ilerleyişinde ince tabaka kromatografisi kullanılmış (İTK), saflaştırma

aşamasında ise kristallendirme ve ekstraksiyon kullanılmıştır. Erime noktaları Stuart marka SMP10 model erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlenmiştir. ¹H ve COSY NMR spektrumları TMS pikine göre, APT NMR spektrumları ise CDCl₃ (δ 77.0 ppm) ve DMSO-d₆ (δ 39.7 ppm) çözücü piklerine göre ayarlanmıştır. Kütle spektrumları elektron sprej (ES) yöntemi kullanılarak alınmıştır. İnce tabaka kromatografisinde (İTK) normal faz silikajel 60 F₂₅₄ kullanılmıştır. İnce tabakadaki ayrılmaların kontrolü için kabin içinde bulunan 254 nm' lik UV lamba kullanıldı. UV aktif olmayan bileşiklerin kontrolü için ise İTK plakasına asit püskürtülme ve devamında sıcak plaka üzerinde yakma işlemi uygulanmıştır. NMR spektrumları alınırken çözücü olarak CDCl₃, D₂O ve DMSO-d₆ kullanılmıştır. Numuneler kuartz NMR tüplerine konularak ölçümler yapılmıştır. FT-IR spektrumları katı numuneler üzerinden ve 400-4000 cm⁻¹ bölgesinde ölçümler yapılarak alınmıştır.

3.3. Bileşiklerin Sentezi

3.3.1. 1-3 Nolu Bileşiklerin Sentezi

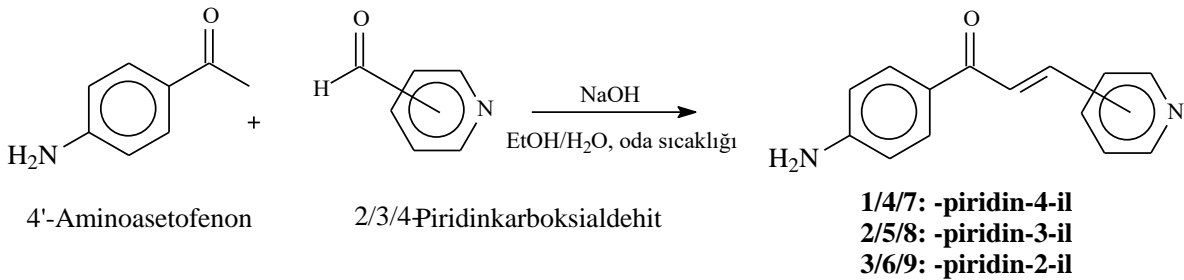
1-3 nolu bileşiklerin sentezinde Claisen-Schmidt kondenzasyonu kullanılmıştır (Şekil 4). Bu amaçla 4'-aminoasetofenon ile 2/3/4-piridinkarboksialdehitlerle ayrı ayrı baz olarak NaOH ve çözücü olarak su-etanol karışımının kullanıldığı ortamda reaksiyona sokulmuştur. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edilmiş ve tamamlanan reaksiyonlar süzölmüştür. Elde edilen sarı katılar

bol su ile yıkandıktan sonra kurutulmuş ve spektroskopik olarak yapıları aydınlatılmıştır. Bu bileşikler bilinen bileşikler olup asit detaylı sentezleri literatürde mevcuttur (Kahriman vd., 2012, 2013).

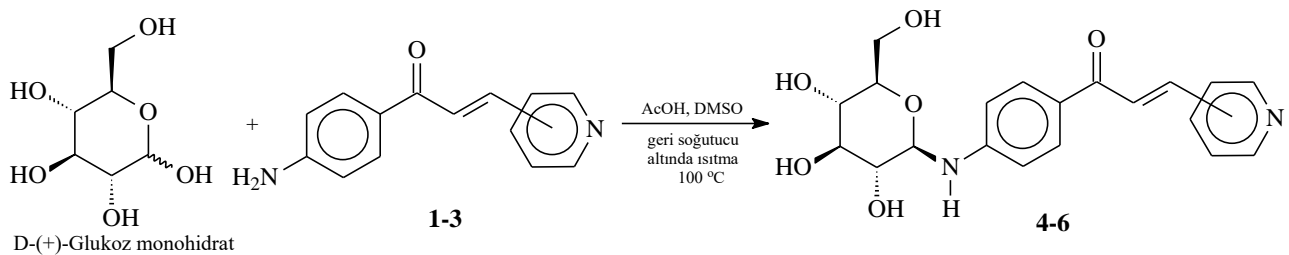
3.3.2. 4-6 Nolu Bileşiklerin Sentezi

4-6 Nolu bileşiklerin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan amino sübstitüe azakalkon bileşiklerinden alınan 15 mmol'lük kısımlar (~3.4 g) ayrı ayrı D-glikoz monohidrat (15 mmol, 2.97 g) ve glasiyel asetik asit (15 mmol, 0.85 mL) ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırılmıştır (Chamberlain vd., 1994) (Şekil 5). Reaksiyon karışımı 100 °C' de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılmış ve reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edilmiştir. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına asit püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapılmıştır. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalanmış sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edilmiştir.

Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında da çökelek oluşumu gözlenmiştir. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen azakalkon ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışılmıştır. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilmiş ve liyofilizatörde kurutulmuştur.



Şekil 4. 1-3 Nolu bileşiklerin sentez şeması



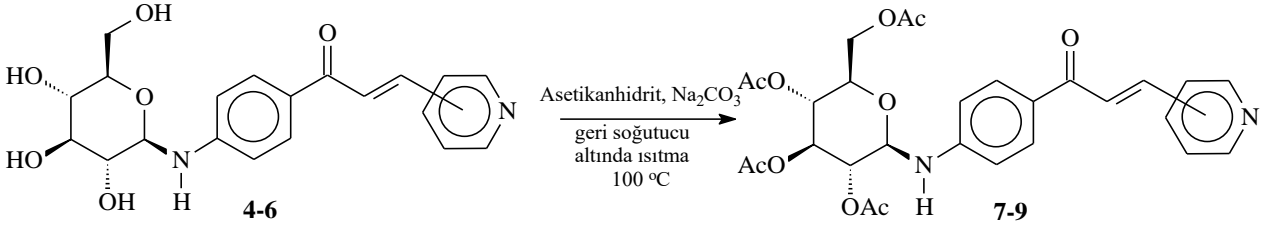
Şekil 5. 4-6 Nolu bileşiklere (azakalkon N-β-D-glikopiranosit türevleri) ait sentez şeması

Ayrıca bileşiklerin genel olarak metanolde çözüldüğü belirlenmiştir. Saflık kontrolü İTK ile yapılmış ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

3.3.3. 7-9 Nolu Bileşiklerin Sentezi

7-9 Nolu bileşiklerin sentezi için ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-6 nolu

bileşiklerin her birinden alınan ayrı ayrı 3 mmol'lük kısımlar (~0.7 g), 12 mmol asetik anhidrit (1.2 g) ve 12 mmol Na₂CO₃ (1.1 g) reaksiyon kabında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımları 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında 100 °C' de ısıtılmış ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edilmiştir (Lugemwa vd., 2013, Şekil 6).



Şekil 6. 7-9 nolu bileşiklere (azakalkon 2,3,4,6-tetra-O-asetil-*N*- β -D-glikopiranosit türevleri) ait sentez şeması

Tamamlanan reaksiyonlara önce saf su ve ardından da kloroform ilave edilmiştir. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanmış, dinlendirilmiş ve faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırılmıştır. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutulmuştur. Bu sınıf bileşik-lerin kloroformda çözüldüğü belirlenmiştir. Bileşiklerin saflık kontrolü İTK ile yapılmış ve yapıları spektros-

kopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

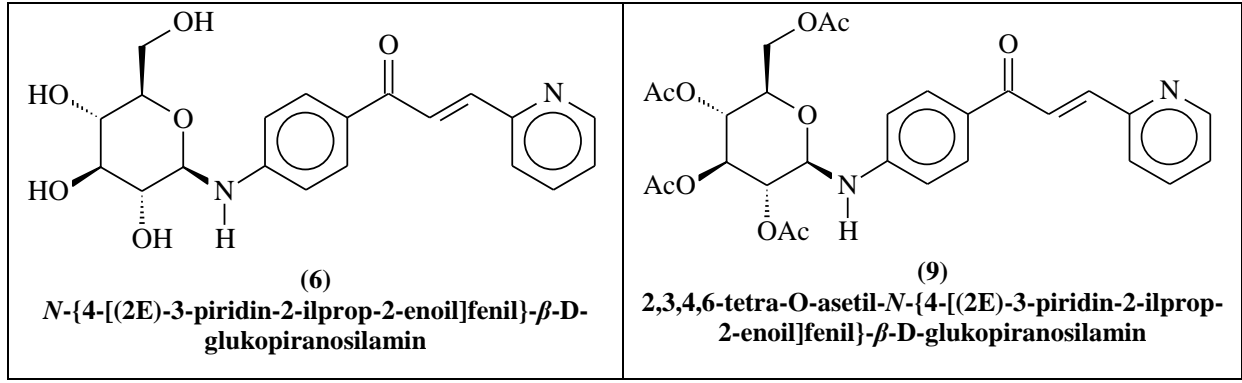
4. Bulgular

Yapılan bu çalışmada 9 adet bileşik sentezlenmiş olup bunların 6 tanesi (4-9) literatürde bulunmayan yeni bileşiklerdir. Bu bileşiklerin yapıları (Tablo 1), erime Noktası, Rf, NMR, FT-IR ve LC-MS/MS değerleri aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. Sentezlenen 4-9 nolu azakalkon-şeker hibrit bileşiklerinin yapıları

<p>(4) N-{4-[(2E)-3-piridin-4-ilprop-2-enoil]fenil}-β-D-glukopiranosilamin</p>	<p>(7) 2,3,4,6-tetra-O-asetil-N-{4-[(2E)-3-piridin-4-ilprop-2-enoil]fenil}-β-D-glukopiranosilamin</p>
<p>(5) N-{4-[(2E)-3-piridin-3-ilprop-2-enoil]fenil}-β-D-glukopiranosilamin</p>	<p>(8) 2,3,4,6-tetra-O-asetil-N-{4-[(2E)-3-piridin-3-ilprop-2-enoil]fenil}-β-D-glukopiranosilamin</p>

Tablo 1'in devamı.



4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, R_f, NMR, FT-IR ve LC-MS/MS Değerleri

4.1.1. N-{4-[(2E)-3-piridin-4-ilprop-2-enoil]fenil}-β-D-glukopiranosilamin (4)

Renk: Limon sarısı; **Verim (%)**: 82; **Erime noktası (°C)**: 193-195; **R_f**: 0.58 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm⁻¹): 3417, 3327, 3225, 2931, 2920, 2840, 1657, 1577, 1420, 1072, 1014, 812, 654.

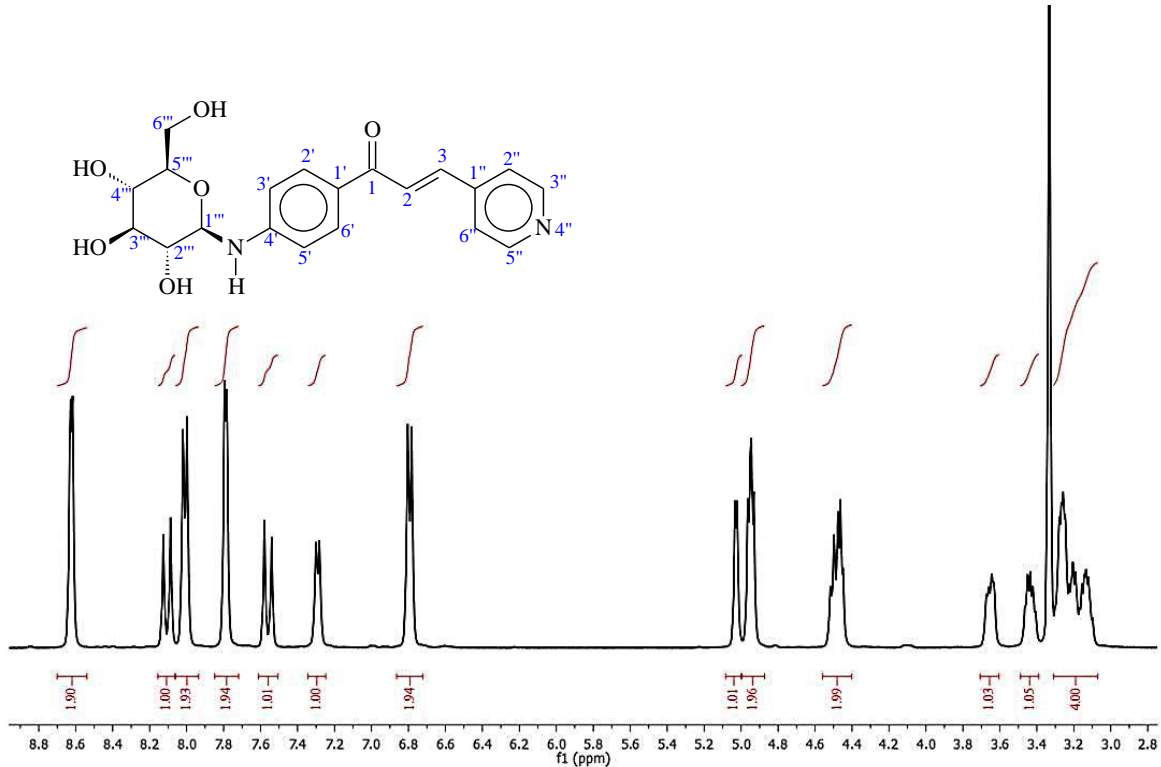
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ=7.6 (AB, *J*= 16.0 Hz, 1H, H-2); δ= 8.1 (AB, *J*= 16.0 Hz, 1H, H-3); δ= 8.0 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 6.9 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, H-3'/5');

δ= 5.2 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 8.6 (d, *J*= 5.2 Hz, 2H, H-3''/5''); δ=4.5 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-1'''); δ= 3.3-3.1 (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/H-5'''); δ= 3.7 (dd, *J*= 12.0/4.0, 1H, H-6a'''); δ=3.4 (m, 1H, H-6b'''); δ=7.3 (d, *J*= 8.0 Hz, NH); 5.0- 4.5 (m, 4 OH).

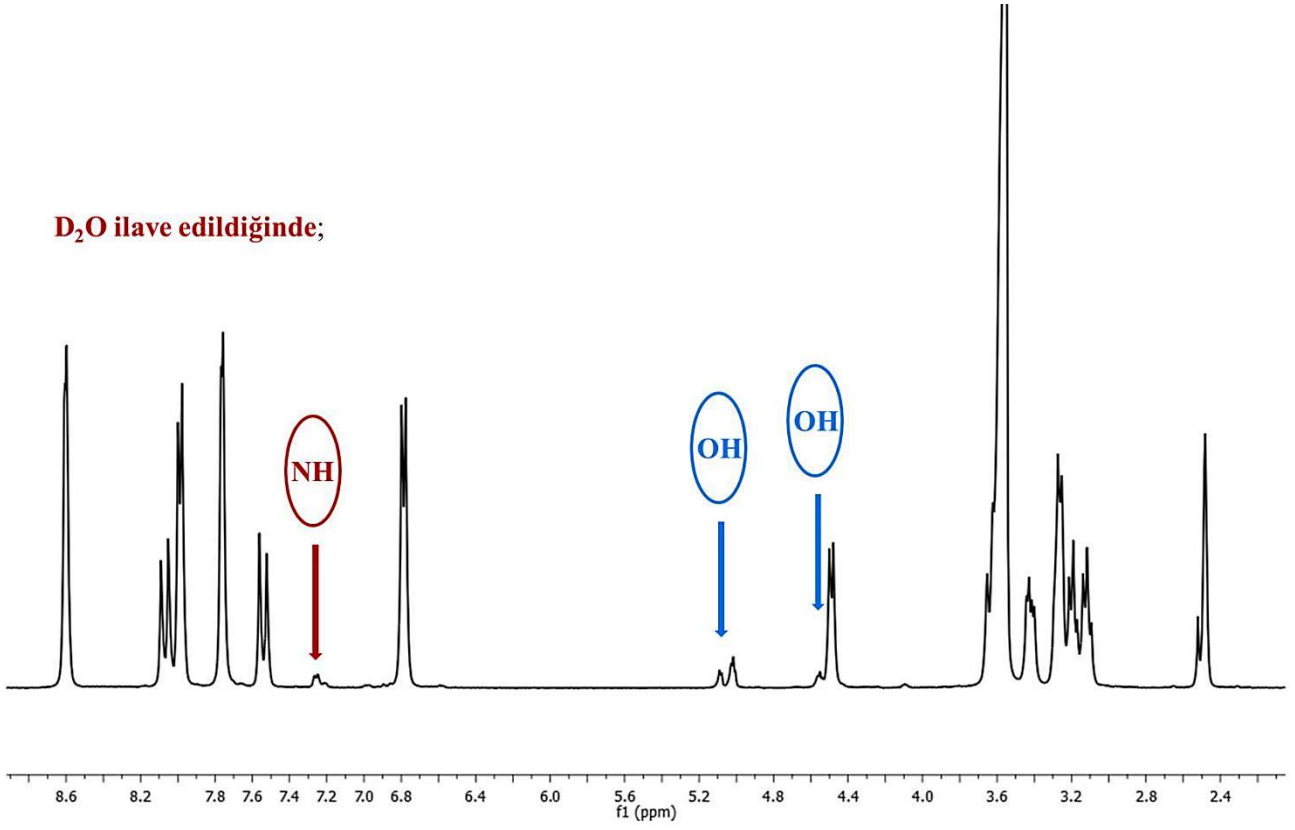
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): 186.4 (C-1), 127.2 (C-2), 139.4 (C-3), 126.8 (C-1'), 131.4 (C-2'), 123.0 (C-3'), 152.8 (C-4'), 123.0 (C-5'), 131.4 (C-6'), 147.2 (C-1''), 122.8 (C-2''), 150.7 (C-3''), 150.7 (C-5''), 122.8 (C-6''), 84.2 (C-1'''), 73.4 (C-2'''), 78.1 (C-3'''), 70.5 (C-4'''), 78.1 (C-5'''), 61.3 (C-6''').

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): 387 (100) [M+1]⁺.

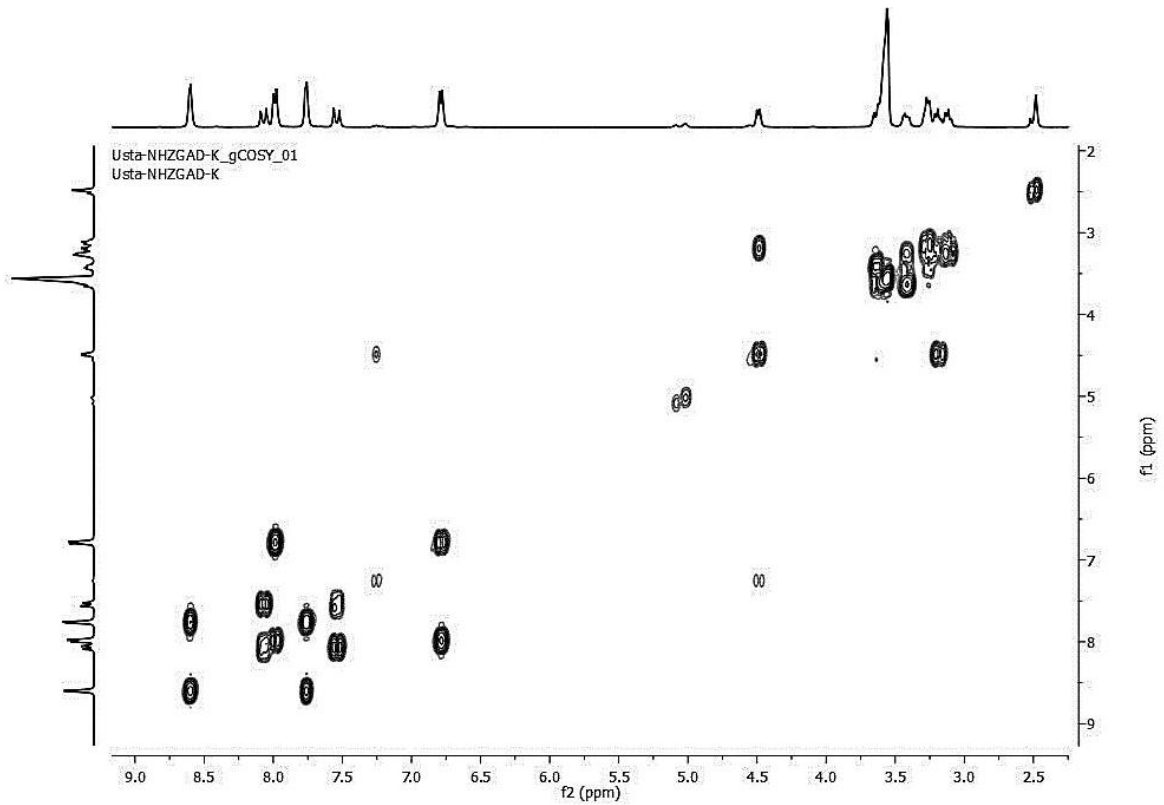
Bu bileşiğe ait NMR spektrumları Şekil 7-10'da verilmiştir.



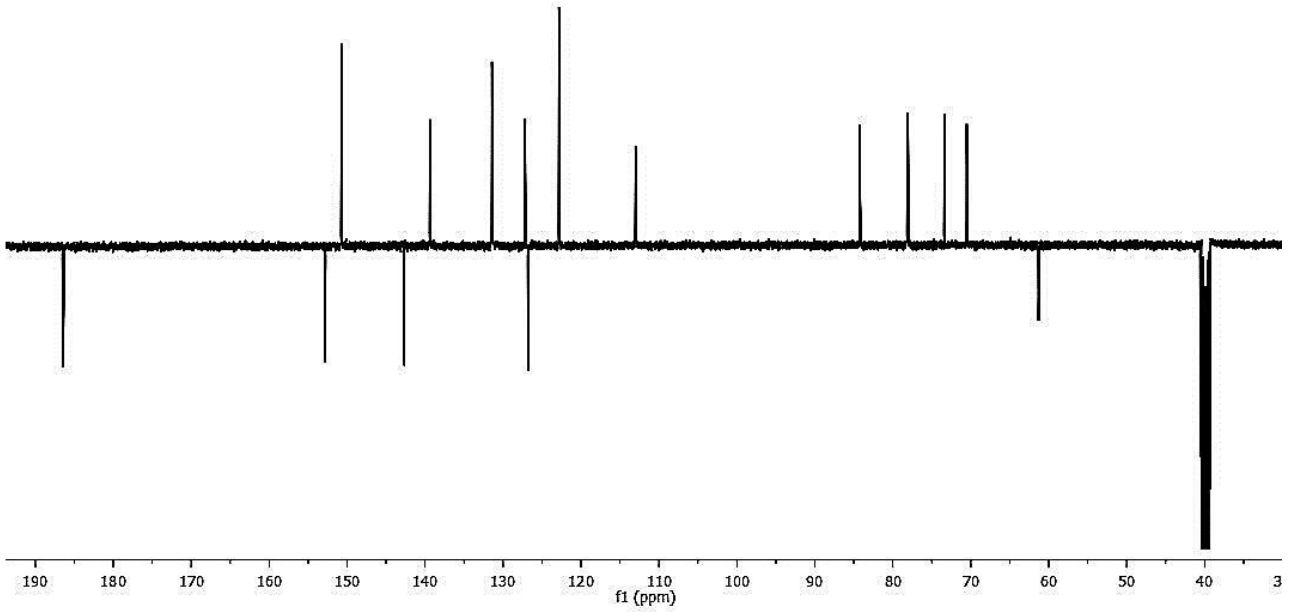
Şekil 7. 4 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 8. 4 Nolu bileşiğin D₂O değişiminin olduğu ¹H-NMR spektrumu



Şekil 9. 4 Nolu bileşiğin ¹H-¹H COSY NMR spektrumu



Şekil 10. 4 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu

4.1.2. *N*-{4-[(2*E*)-3-piridin-3-ilprop-2-enoil]fenil}-β-*D*-glukopiranosilamin (5)

Renk: Sarı; **Verim (%)**: 71; **Erime noktası (°C)**: 157-159; **R_f**: 0.63 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm⁻¹): 3422, 3292, 1656, 1614, 1599, 1581, 1077, 1021, 981, 805, 610.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ=7.7 (AB, *J*= 15.6 Hz, 1H, H-2); δ= 8.1 (AB, *J*= 16.0 Hz, 1H, H-3); δ= 8.0 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 6.8 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 9.0 (s, 1H, H-2''); δ= 8.6 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.5 (dd, *J*=8.0/ 4.0 Hz, 1H, H-5''); δ= 8.3 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-6''); δ=4.5 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-1'''); δ= 3.3-3.1 (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/H-5'''); δ= 3.7 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H, H-6a'''); δ=3.4 (m, 1H, H-6b'''); δ=7.3 (d, *J*= 8.0 Hz, NH); 5.0- 4.5 (m, 4 OH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): 187.5 (C-1), 127.5 (C-2), 140.1 (C-3), 126.9 (C-1'), 131.4 (C-2'), 123.0 (C-3'), 152.8 (C-4'), 123.0 (C-5'), 131.4 (C-6'), 130.2 (C-1''), 149.1 (C-2''), 150.6 (C-4''), 125.0 (C-5''), 129.1 (C-6''), 84.2 (C-1'''), 73.1 (C-2'''), 78.0 (C-3'''), 70.5 (C-4'''), 78.0 (C-5'''), 61.0 (C-6''').

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): 410 (100) [M+Na+1]⁺.

4.1.3. *N*-{4-[(2*E*)-3-piridin-2-ilprop-2-enoil]fenil}-β-*D*-glukopiranosilamin (6)

Renk: Koyu sarı; **Verim (%)**: 75; **Erime noktası (°C)**: 190-192; **R_f**: 0.67 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm⁻¹): 3434, 3323, 3203, 2903, 1647, 1612, 1588, 1571, 1347, 1190, 1085, 1024, 778.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ=7.6 (AB, *J*= 16.0 Hz, 1H, H-2); δ= 8.1 (AB, *J*= 16.0 Hz, 1H, H-3); δ= 8.0 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 6.8 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 8.7 (d, *J*=4.4 Hz, 1H, H-3''); δ= 7.4 (dd, *J*= 8.0/4.0 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.9 (dd, *J*= 8.0/4.0 Hz, 1H, H-5''); δ= 7.9 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H, H-6''); δ=4.5 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H, H-1'''); δ= 3.5-3.2 (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/H-5'''); δ= 3.7 (dd, *J*= 12.0/4.0 Hz, 1H, H-6a'''); δ=3.5 (dd, *J*= 12.0/4.0 Hz, 1H, H-6b'''); δ=7.3 (d, *J*= 8.0 Hz, NH); 5.1- 4.5 (m, 4 OH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): 187.0 (C-1), 127.0 (C-2), 139.2 (C-3), 126.8 (C-1'), 131.3 (C-2'), 123.0 (C-3'), 152.3 (C-4'), 123.0 (C-5'), 131.3 (C-6'), 153.4 (C-1''), 150.0 (C-3''), 126.7 (C-4''), 134.6 (C-5''), 124.0 (C-6''), 84.2 (C-1'''), 73.4 (C-2'''), 78.2 (C-3'''), 70.5 (C-4'''), 78.1 (C-5'''), 61.2 (C-6''').

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): 388 (100) [M+2]⁺.

4.1.4. 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-{4-[(2*E*)-3-piridin-4-ilprop-2-enoil]fenil}-β-*D*-glukopiranosilamin (7)

Renk: Sarı; **Verim (%)**: 81; **Erime noktası (°C)**: 135-137; **R_f**: 0.59 (Eter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR (cm⁻¹): 3414, 2955, 1746, 1655, 1597, 1528, 1367, 1217, 1031, 809.

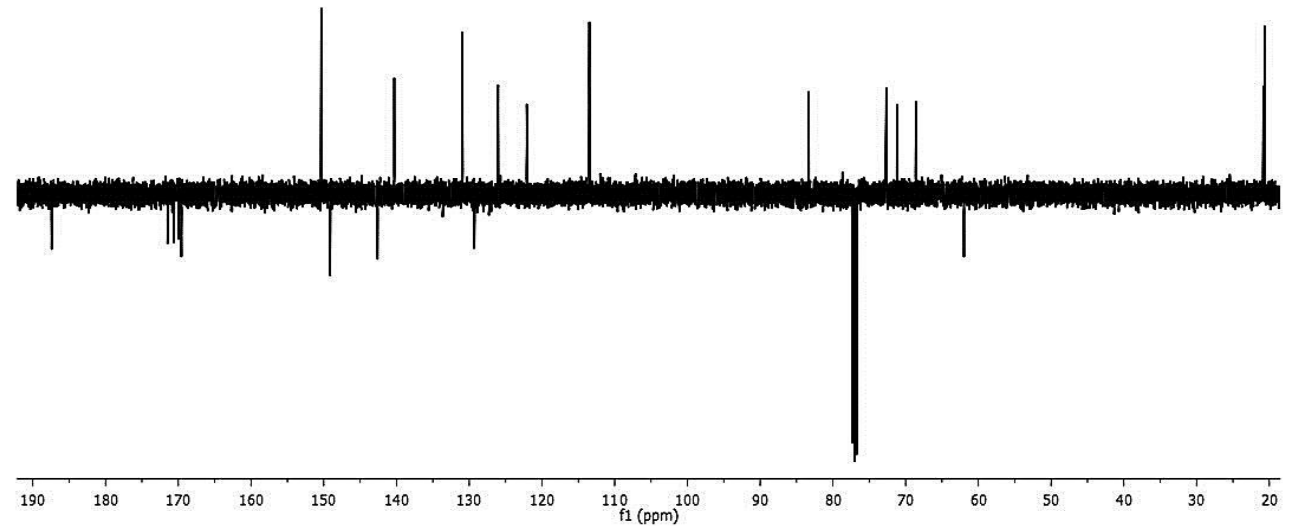
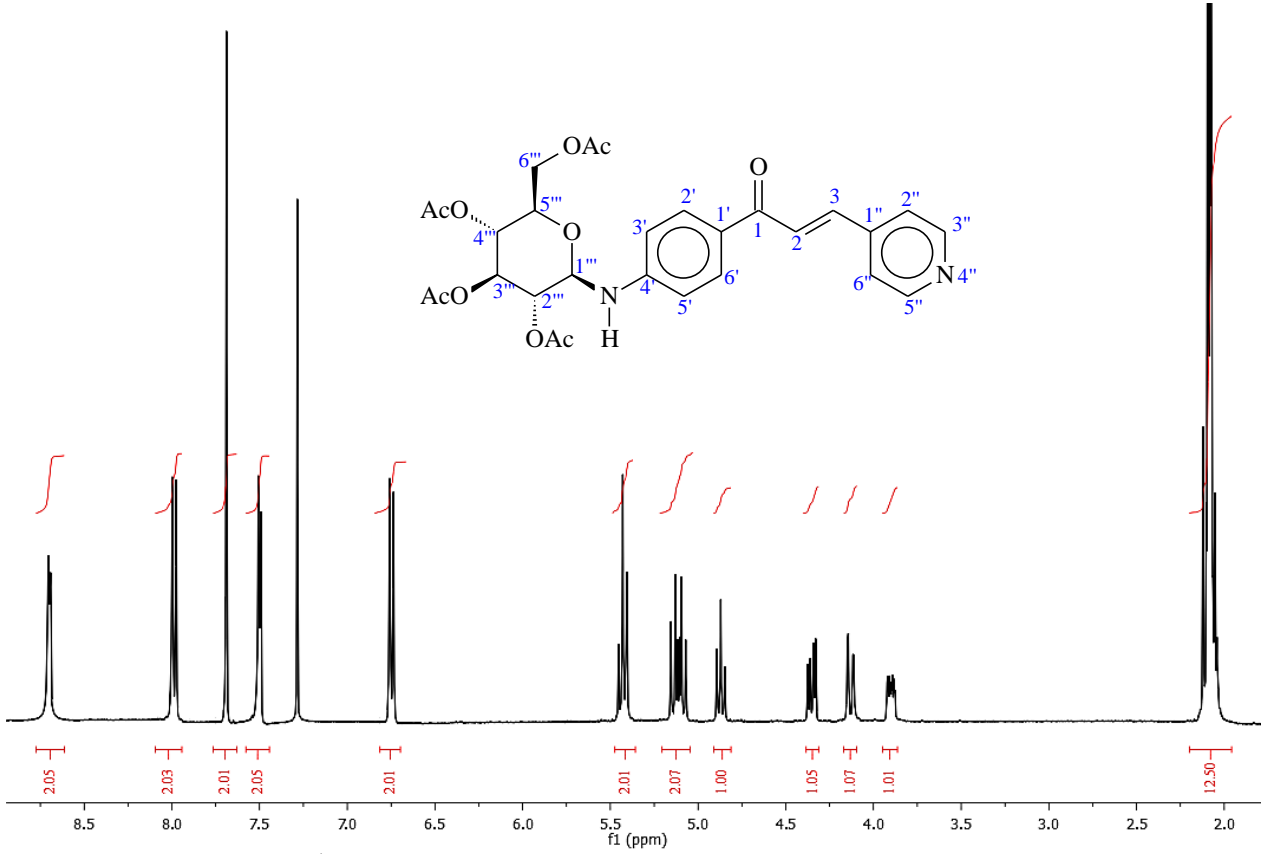
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.7 (s, 2H, H-2/3); δ= 8.0 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 6.7 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 7.5 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 8.7 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, H-3''/5'');

$\delta=5.4$ (d, $J= 8.0$ Hz, 1H, H-1'''); $\delta= 5.4$ (t, $J= 8.0$ Hz, 1H, H-2'''); $\delta= 4.9$ (t, $J= 8.0$ Hz, 1H, H-3'''); $\delta= 5.2-5.1$ (m, 2H, H-4'''/H-5'''); $\delta= 4.4$ (dd, $J= 12.0/4.0$ Hz, 1H, H-6a'''); $\delta=4.1$ (dd, $J= 12.0/4.0$ Hz, 1H, H-6b'''); $\delta=3.9$ (m, NH); $\delta=2.1$ (m, 12H; Asetil CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 187.4 (C-1), 126.0 (C-2), 140.3 (C-3), 129.3 (C-1'), 131.0 (C-

2'), 113.5 (C-3'), 149.1 (C-4'), 113.5 (C-5'), 131.0 (C-6'), 142.6 (C-1''), 122.1(C-2''), 150.3 (C-3''), 150.3 (C-5''), 122.1 (C-6''), 83.3 (C-1'''), 71.2 (C-2'''), 72.6 (C-3'''), 68.6 (C-4'''), 72.7 (C-5'''), 62.0 (C-6'''), 20.8- 20.6 (Asetil CH₃), 171.5, 170.6, 170.0, 169.6 (Asetil C=O).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): 577(100) [M+Na]⁺, 555(82) [M+1]⁺.



4.1.5. 2,3,4,6-tetra-O-asetil-N-{4-[(2E)-3-piridin-3-ilprop-2-enoil]fenil}-β-D-glukopiranosilamin (8)

Renk: Sarı; **Verim (%)**: 79; **Erime noktası (°C)**: 170-172; **R_f**: 0.41 (Eter).

FT-IR (cm⁻¹): 3391, 2946, 1744, 1725, 1659, 1610, 1598, 1531, 1217, 1033, 801.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.8 (s, 2H, H-2/3); δ= 8.1 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 6.7 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 9.1 (s, 1H, H-2''); δ= 8.7 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.5 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-5''); δ= 8.3 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-6''); δ=5.5 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-1'''); δ= 5.5 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-2'''); δ= 4.9 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-3'''); δ= 5.2-5.1 (m, 2H, H-4'''/H-5'''); δ= 4.5 (dd, *J*= 12.0/4.0 Hz, 1H, H-6a'''); δ=4.2 (dd, *J*= 12.0/4.0 Hz, 1H, H-6b'''); δ=4.0 (m, NH); δ=2.2 (m, 12H; Asetil CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 187.6 (C-1), 126.3 (C-2), 140.3 (C-3), 129.0 (C-1'), 131.2 (C-2'), 115.2 (C-3'), 150.7 (C-4'), 115.2 (C-5'), 131.2 (C-6'), 130.2 (C-1''), 150.1(C-2''), 151.3 (C-4''), 124.2 (C-5''), 130.0 (C-6''), 83.1 (C-1'''), 71.0 (C-2'''), 72.6 (C-3'''), 68.6 (C-4'''), 72.8 (C-5'''), 62.0 (C-6'''), 20.8- 20.6 (Asetil CH₃), 171.5, 170.6, 169.9, 169.6 (Asetil C=O) .

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): 577(100) [M+Na]⁺.

4.1.6. 2,3,4,6-tetra-O-asetil-N-{4-[(2E)-3-piridin-2-ilprop-2-enoil]fenil}-β-D-glukopiranosilamin (9)

Renk: Sarı; **Verim (%)**: 78; **Erime noktası (°C)**: 94-96; **R_f**: 0.59 (Eter).

FT-IR (cm⁻¹): 3377, 2947, 1744, 1657, 1597, 1529, 1216, 1031, 781.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.8 (s, 2H, H-2/3); δ= 8.0 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 6.7 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 8.9 (s, 1H, H-3''); δ= 7.5 (dd, *J*=8.0/4.0 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.9 (dd, *J*=8.0/4.0 Hz, 1H, H-5''); δ= 7.4 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H, H-6''); δ=5.4 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-1'''); δ= 5.4 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-2'''); δ= 4.9 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-3'''); δ= 5.2-5.1 (m, 2H, H-4'''/H-5'''); δ= 4.5 (dd, *J*= 12.0/4.0 Hz, 1H, H-6a'''); δ=4.2 (dd, *J*= 12.0/4.0 Hz, 1H, H-6b'''); δ=4.0 (m, NH); δ=2.1 (m, 12H; Asetil CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 187.1 (C-1), 126.8 (C-2), 139.3 (C-3), 127.0 (C-1'), 131.3 (C-2'), 123.1 (C-3'), 152.1 (C-4'), 123.1 (C-5'), 131.3 (C-6'), 154.0 (C-1''), 150.1(C-3''), 126.5 (C-4''), 134.8 (C-5''), 124.0 (C-6''), 82.9 (C-1'''), 71.0 (C-2'''), 72.6 (C-3'''), 68.7 (C-4'''), 72.5 (C-5'''), 62.0 (C-6'''), 20.8- 20.6 (Asetil CH₃), 171.4, 170.6, 170.0, 169.5 (Asetil C=O) .

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): 577(100) [M+Na]⁺, 555(50) [M+1]⁺.

5. Tartışma ve Sonuç

Çalışmanın birinci kısmında Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile 3 adet amino sübtitüe azakalkon bileşiği sentezlenmiştir (Kahriman vd., 2012, 2013). Çalışmanın ikinci kısmında azakalkon bileşiklerinin asit katalizli ortamda D(+)-glukoz monohidrat ile vermiş olduğu bimoleküler nükleofilik sübtitüsyon reaksiyonundan 3 adet *N*-β-D-glikopiranosit türevlerinin (4-6) ve bunlarında asetik anhidrit ile nükleofilik açil sübtitüsyon reaksiyonu sonucu 3 adette 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-glikopiranosit (7-9) türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Azakalkonların *N*-β-D-glikopiranosit türevlerinin (4-6) spektral sonuçlarına bakıldığında ¹H-NMR spektrumlarında 4.5 ppm civarında bir -OH protonu ile girişmiş halde bulunan, dublet yarılma ile çıkan ve etkileşme sabiti *J*=8.0 Hz olan pik anomerik karbon protonuna (H-1''') ait olup bu karbon atomu üzerinden kalkonun amino grubuna bağlanma gerçekleşmiştir. Anomerik karbona bağlı protona ait etkileşme sabitinin *J*=8.0 Hz civarında olması, elde edilen ürünlerin β-anomeri olduğunu göstermektedir (Chamberlain vd., 1994; Bubb, 2003; Chen vd., 2008; Yaylı, 2016). Hacimli grubun ekvatoryal pozisyonda olduğu β anomeri kararlılık sebebiyle ana ürün olarak oluşur (Chamberlain vd.,1994; Bubb vd., 2003; Chen vd., 2008; Yaylı, 2016). Bileşiklerin izolasyonu sonucu muhtemel diastereomerlerden hep β-anomeri saf olarak elde edilmiştir. Glikopiranosil halkasına ait diğer halka protonları 3.1-3.7 ppm arasında sinyal verirken, halka -OH grupları ise 4.5-5.1 ppm arasında sinyal vermiştir. Yine yapıdaki -NH protonları 7.3 ppm'de çıkmıştır. Hem -OH, hem de -NH protonlarının yerlerinin tayininde D₂O ilavesi ile döteryum değişimi yapılmış ve azalan integrallerle pikler analiz edilmiştir. Ayrıca ¹H-¹H COSY NMR spektrumları da piklerin kimlik analizlerinde katkı sağlamıştır. Bileşiklerin ¹³C-NMR (APT) spektrumuna bakıldığında 84 ppm civarında çıkan pik anomerik karbona aitken, 61-78 ppm arasında çıkan pikler de glikopiranosil halka karbonlarına aittir. LC-MS/MS spektrumlarına bakıldığında ise temel pik olarak genellikle ya [M+1]⁺ ya da [M+Na]⁺ iyonlarına ait pikler çıkmıştır. Yine bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında 3205-3422 cm⁻¹ arasında geniş bir pik mevcut olup bu hem -OH, hem de -NH gerilmelerini göstermektedir. Kalkon iskeletine ait C=O piki ise yaklaşık 1656 cm⁻¹'de pik vermiştir. 4-6 Nolu bileşiklerin asetillenmesi sonucu oluşan 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-

glikopiranosit (7-9) türevlerinin spektral verilerine bakıldığında yapılarına eklenen asetil gruplarının mezomerik olarak elektron çekmesinden dolayı glikopiranosil halka protonlarını çıkış bileşiklerinden farklı olarak ¹H-NMR spektrumunda daha aşağı alana kaydırmıştır. Bu halka protonlarına ait pikler 4.1-5.4 ppm'lik alanda çıkmıştır. Asetil gruplarına ait metil protonları 2 ppm civarında çıkarken, ¹³C-NMR spektrumunda metil karbonları 20 ppm, karboniller ise 170 ppm civarında dört kuaternerik pik olarak çıkmıştır. Asetil türevlerinde diğerlerinden farklı olarak kalkon iskeletine ait 2 ve 3 nolu protonların AB spin sisteminden farklı olarak tekli pik olarak aynı ppm'de çıktığı görülmüştür. LC-MS/MS spektrumlarına bakıldığında temel pik olarak genellikle ya [M+1]⁺ ya da [M+Na]⁺ iyonlarına ait pikler çıkmış olup, FT-IR spektrumlarında başlangıçtan farklı olarak -OH soğurmaları kaybolmuş, sadece -NH soğurması küçük sivri bir pik olarak 3400 cm⁻¹ civarında, kalkon karboniline ek olarak asetil karbonilleride yaklaşık 1740 cm⁻¹'de keskin bir pik olarak görülmüştür. Asetilleme sonucu oluşan O-C bağlarına ait gerilmelerde kuvvetli bir pik olarak 1217 cm⁻¹ civarında gözlenmiştir. Bütün bu spektroskopik sonuçlar yapıların önerildiği şekilde olduğunu doğrulamaktadır. Sentezlenen 4-9 nolu bileşiklere literatürde rastlanmamış olup, bu çalışmayla potansiyel biyoaktif bileşik türevleri sentezlenmiştir.

Kaynaklar

- Albay, C., Kahriman, N., Yılmaz İskender, N., Alpay Karaoğlu, Ş. ve Yaylı, N., 2011. Synthesis and antimicrobial activity of methoxy azachalcones and N-alkyl substituted methoxy azachalconium bromides. *Turkish Journal of Chemistry*, 35, 441-454.
- Bubb, W.A., 2003. NMR Spectroscopy in the study of carbohydrates: characterizing the structural complexity. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 19A (1), 1-19.
- Chamberlain, S.D., Moorman, A.R., Burnette, T.C., de Miranda, P. ve Krenitsky, T.A., 1994. Novel carbohydrate conjugates as potential prodrugs of acyclovir. *Antiviral Chemistry&Chemotherapy*, 5 (2), 64-73.
- Chen, B., Liu, Y., Liu, H.W., Wang, N.L., Yang, B.F. ve Yao, X.S., 2008. Iridoid and aromatic glycosides from *Scrophularia ningpoensis* HEMSL and their inhibition of [Ca²⁺]_i increase induced by KCl. *Chemistry & Biodiversity*, 5, 1723-1735.
- Colotta, V., Catarzi, D., Varano, F., Filacchioni, G., Cecchi, L., Galli, A., Costagli, C., 1996. Synthesis and binding activity of some pyrazolo[1,5-c]quinazolines as tools to verify an optional binding site of a benzodiazepine receptor ligand. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 2915-2921.
- Delavaux-Nicot, B., Maynadie, J., Lavabre, D. ve Fery-Forgues, S., 2007. Ca²⁺ vs Ba²⁺ electrochemical detection by two disubstituted ferrocenyl chalcone chemosensors. Study of the ligand-metal interactions in CH₃CN. *Journal of Organometallic Chemistry*, 692, 874-886.
- Dhar, P.C., Pal, A., Mohanty, P. ve Bag, B., 2015. Colorimetric detection of Cu(II) ion with a 1,3-bis-azachalcone derivative. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 219, 308-314.
- Gasull, E.I., Blanco, S.E. ve Ferretti, F.H., 2002. A theoretical and experimental study of adsorption from dilute cyclohexane solutions of non-electrolytes: 4-X-chalcones on silica gel. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 579, 121-137.
- Kahriman, N., Yılmaz İskender, N., Yücel, M., Yaylı, N., Demir, E. ve Demirbağ, Z., 2012. Microwave- assisted synthesis of 1,3'-diazafavanone/flavones and their alkyl derivatives with antimicrobial activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 49(1), 71-79.
- Kahriman, N., Yaylı, B., Aktaş, A., İskefiyeli, Z., Beriş, F.Ş. ve Yaylı, N., 2013. Synthesis, antibacterial and antioxidant activities of new 1-alkyl-4-(1-alkyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-2-yl)pyridinium bromides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 348-355.
- Lagoja, I.M., 2005. Pyrimidine as constituent of natural biologically active compounds. *Chemistry & Biodiversity*, 2, 1-50.
- Lahtchev, K.L., Batovska, D.I., Parushev, St.P., Ubiyovk, V.M. ve Sibirny, A.A., 2008. Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast

- strains. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (10), 2220-2228.
- Li, C.W., Shen, T.H. ve Shih T.L., 2017. Reinvestigation of synthesis of halo-substituted 3-phenyl-1-(2-pyridyl)-2-propen-1-ones (azachalcones). A tandem reaction for formation of penta-substituted cyclohexanols. *Tetrahedron*, 73, 4644-4652.
- Liu, M., Wilairat, P. ve Go, M.L., 2001. Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones: structure-activity relationship analysis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (25), 4443-4452.
- Liu, Y.Y., Shi, H., He, G.K., Song, G.L., Zhu, H.J. 2012. Synthesis, crystal structures, and fungicidal activity of novel 1,5-diaryl-3-(glucopyranosyloxy)-1H-pyrazoles. *Helvetica Chimica Acta*, 95, 1645-1656.
- Lugemwa, F.N., Shaikh, K. ve Hochstedt, E., 2013. Facile and efficient acetylation of primary alcohols and phenols with acetic anhydride catalyzed by dried sodium bicarbonate. *Catalysts*, 3, 954-965.
- Makino, T., Kanemaru, M., Okuyama, S., Shimizu, R., Tanaka, H. ve Mizukami, H., 2013. Anti-allergic effects of enzymatically modified isoquercitrin (a-oligoglucosyl quercetin 3-O-glucoside), quercetin 3-O-glucoside, a-oligoglucosyl rutin, and quercetin, when administered orally to mice. *Journal of Natural Medicines*, 67, 881-886.
- Mokale, S.N., Dube, P.N., Bhavale, S.A., Sayed, I., Begum, A., Nevase, M.C., Shelke, V.R. ve Mujaheed, A., 2015. Synthesis, in-vitro screening, and docking analysis of novel pyrrolidine and piperidine-substituted ethoxy chalcone as anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research*, 24 (5), 1842-1856.
- Radhakrishnan, S.K., Shimmon, R. G., Conn C., ve Baker, A.T., 2015. Azachalcones: A new class of potent polyphenol oxidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 1753-1756.
- Satyanarayana, M., Tiwari, P., Tripathi, B.K., Srivastava, A.K. ve Pratap, R., 2004. Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12 (5), 883-889.
- Shettigar, S., Chandrasekharan, K., Umesh, G. ve Sarojini, B.K., 2006. Studies on nonlinear optical parameters of bis-chalcone derivatives doped polymer. *Polymer*, 47, 3565-3567.
- Shettigar, S., Umesh, G., Chandrasekharan, K. ve Sarojini, B.K., 2008. Studies on third-order nonlinear optical properties of chalcone derivatives in polymer host. *Optical Materials*, 30, 1297-1303.
- Srivastava, A. ve Loganathan, D., 2013. Synthesis of guanidino sugar conjugates as Glc β Arg analogs. *Glycoconjugate Journal*, 30, 769-780.
- Usta, A., Öztürk, E. ve Beriş, F.Ş., 2014. Microwave-assisted preparation of azachalcones and their *N*-alkyl derivatives with antimicrobial activities. *Natural Product Research*, 28 (7), 483-487.
- Varadi, A., Levai, D., Toth, G., Horvath, P., Noszal, B. ve Hosztafi, S., 2012. Glucosides of morphine derivatives: synthesis and characterization. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 144, 255-262.
- Ventura, T.L.B, Calixto, S.D., de Azevedo Abraham-Vieira, B., de Souza A.M.T., Mello, M.V.P., Rodrigues, C.R., de Mariz e Miranda, L.S., Alves de Souza, R.O.M., Leal, I.C.R., Lasunskaja, E.B. ve Muzitano, M.F., 2015. Antimycobacterial and anti-inflammatory activities of substituted chalcones focusing on an anti-tuberculosis dual treatment approach. *Molecules*, 20(5), 8072-8093.
- Vogel, S., Ohmayer, S., Brunner, G. ve Heilmann, J., 2008. Natural and non-natural prenylated chalcones: Synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(8), 4286-4293.
- Wu, J.H., Wang, X.H., Yi, Y.H. ve Lee, K.H., 2003. Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus *Desmos*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13 (10), 1813-1815.

- Yamazoe, A., Hayashi, K., Kuboki, A., Ohira, S. ve Nozaki, H., 2004. The isolation, structural determination, and total synthesis of terfestatin A, a novel auxin signaling inhibitör from *Streptomyces* sp. *Tetrahedron Letters*, 45, 8359–8362.
- Yaylı, N., Üçüncü, O., Yaşar, A., Küçük, M., Yaylı, N., Akyüz, E. ve Karaoğlu, Ş.A., 2006. Synthesis and biological activities of N-alkyl derivatives of o-, m-, and p-nitro (E)-4-azachalcones and stereoselective photochemistry in solution, with theoretical calculations. *Turkish Journal of Chemistry*, 30, 505-514.
- Yaylı, N., Mısır, G., Yaylı, N., Yaşar, A., Demir, E. ve Demirbağ, Z., 2010. Synthesis and antimicrobial activity of N-alkyl substituted p-methyl (E)-3- and 4-azachalconium bromides. *Turkish Journal of Chemistry*, 34, 219-228.
- Yaylı, B., 2016. *Scrophularia kotschyana* Benth. üzerinde farmakognozik çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Yin, X.J., Zheng, L., Li, Y. ve Yin, S.F., 2010. Synthesis and calming activity of 2-amino-4-(4-β-D-allopyranoside-phenyl)-6-3(4)-substituted phenylpyrimidines. *Chemistry of Natural Products*, 46(5), 779-782.
- Zhai, L., Chen, M., Blom, J., Theander, T.G., Christensen, S.B. ve Kharazmi, A., 1999. The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 43 (6), 793-803.