T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİK AKTİVİTELİ KURKUMİN ANALOGLARININ SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

Nazlıhan Dilan ELİTAŞ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nihal ONUL
II. DANIŞMAN
Dr. Funda ÖZKÖK

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Temmuz, 2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Nazlıhan Dilan ELİTAŞ tarafından, **Prof. Dr. Nihal ONUL** danışmanlığında hazırlanan **"BİYOLOJİK AKTİVİTELİ KURKUMİN ANALOGLARININ SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU"**başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **07/07/2023** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	**Sonuç**
DANIŞMAN	Prof. Dr. Nihal ONUL İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Nahide Gülşah DENİZ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Yeşim Müge ŞAHİN İstanbul Arel Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret

Aileme ithaf ediyorum…

BÜTÇE DESTEKLERİ

BİYOLOJİK AKTİVİTELİ KURKUMİN ANALOGLARININ SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.

TEŞEKKÜR

Lisans hayatım boyunca ve yüksek lisans çalışmalarında desteğini esirgemeyen kıymetli öğretmenim ve yüksek lisans tez danışmanım Prof. Dr. Nihal ONUL'a ve her zaman bilgisiyle ve desteğiyle yanımda olan ikinci tez danışmanım Dr. Funda ÖZKÖK'e teşekkür ederim. Yüksek lisans çalışmalarımda maddi manevi destekleri için WORLD MEDICINE İLAÇ ŞİRKETİNE çok teşekkür ederim. Ve bana destek olan aileme teşekkür ederim.

Haziran 2023 **Nazlıhan Dilan ELİTAŞ**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ii
BEYAN iii
BÜTÇE DESTEKLERİ v
TEŞEKKÜR vi
İÇİNDEKİLER vii
ŞEKİL LİSTESİ ix
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ xii
ÖZET xiii
ABSTRACT xvi
1. GİRİŞ 19
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE 21
2.1. KURKUMİN 21
2.1.1. Kurkuminin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 22
2.1.2. Kurkuminin Sentez Yöntemleri 23
2.1.3. Kurkumin Analoglarının Sentez Yöntemleri 24
2.1.4. Kurkuminin Kullanım Alanları 26
2.2. AÇİL HALOJENÜRLER 28
2.2.1. Hekzanoil Klorür 30
2.2.2. Propanoil Klorür 30
2.2.3. Miriştoil Klorür 30
2.3. KİNONLAR 31
2.3.1. Tetrakloro 1,4-Benzokinon 32
3. YÖNTEM 33
3.1. KURKUMİN ANALOGLARININ SENTEZ YÖNTEMLERİ 33
3.2 DENEYSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN ALETLER ve KİMYASAL MADDELER 34
3.3. ÇALIŞMA METODU 34
3.4. SENTEZLENEN KURKUMİN ANALOGLARI ve SPEKTRUMLARI 34

3.4.1. Kurkumin Bileşiği ve Hekzanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu 34
3.4.2. Kurkumin Bileşiği ile Propanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu 39
3.4.3. Kurkumin Bileşiği ile Propanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu 44
3.4.4. 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta1,6dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat (3) Bileşiği ile Tetrakloro-1,4-Benzokinon Bileşiğinin Reaksiyonu 48
3.4.5. 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilhekzanoat (2) Bileşiği ile Tetradekanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu 53
3.4.6. 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat (3) Bileşiği ile Tetradekanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu ... 57
3.4.7. Kurkumin (1) Bileşiği ile Tetradekanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu 62
3.4.8. Kurkumin Bileşiği ve Hekzanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu 67
4. BULGULAR 72
4.1. SENTEZLENEN KURKUMİN ANALOGLARININ HAZIRLANMALARI 72
4.1.1. Deneme 1: 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilhekzanoat (2) Bileşiği eldesi: 72
4.1.2. Deneme 2: 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat (3) Bileşiği eldesi: 72
4.1.3. Deneme 3: (1*E*,6*E*)-3,5dioksohepta-1,6dien-1,7diil) bis(2-metoksi-4,1-fenilen) dipropiyonat (4) Bileşiği eldesi: 73
4.1.4. Deneme 4: 2-metoksi-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-metoksi-4-((2,4,5-trikloro-3,6-dioksosiklohek-1-en-1-il) oksi)fenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)fenil propiyonat (5) Bileşiği eldesi: 73
4.1.5. Deneme 6: 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-(hekzanoiloksi)-3-metoksifenil-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil-tetradekanoat (6) Bileşiği eldesi: 74
4.1.6. Deneme 7: 2-metoksi-4-((1E,6E)-7-(3-metoksi-4-(propioniloksi)fenil)-3,5-dioksoohepta-1,6-dien-1-yl)feniltetradekanoat (7) Bileşiği eldesi: 74
4.1.7. Deneme 8: 4-((1E,6E)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil tetradekanoat (8) Bileşiği eldesi: 75
4.1.8. Deneme 9: ((1E,6E)-3,5-dioksahepta-1,6-dien-1,7-di-il)bis(2-metoksi-1,4-fenilendihekzanoat (9) Bileşiği eldesi: 75
5. TARTIŞMA 76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 82
KAYNAKLAR 86
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 91
ETİK KURUL İZİN YAZISI 93
KURUM İZNİ YAZILARI 94
ÖZGEÇMİŞ 95

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 3. 1: Kurkumin ile açil klorürler arasındaki reaksiyon yöntemi.....33

Şekil 3. 2: 2 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR). 35

Şekil 3. 3:2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu 36

Şekil 3. 4:2 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 37

Şekil 3. 5:2 Bileşiğinin MS [+ESI] spektrumu.....19

Şekil 3. 6: 2 Bileşiğinin UV-Vis (asetonitril) spektrumu. 38

Şekil 3. 7: 3 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR). 40

Şekil 3. 8: 3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 41

Şekil 3. 9:3 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 42

Şekil 3. 10:3 Bileşiğinin MS [+ESI] spektrumu.....43

Şekil 3. 11: 3 Bileşiğinin UV-Vis (asetonitril) spektrumu. 45

Şekil 3. 12: 4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 45

Şekil 3. 14: 4 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (CDCl3) spektrumu.....46

Şekil 3. 15: 4 Bileşiğinin MS [+ESI] spektrumu.....30

Şekil 3. 16:4 Bileşiğinin UV-Vis (asetonitril) spektrumu. 30

Şekil 3. 17:5 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR). 32

Şekil 3. 18: 5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 33

Şekil 3. 19: 5 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 33

Şekil 3. 20: 5 Bileşiğinin MS [+ESI] spektrumu.....514

Şekil 3. 21: 5 Bileşiğinin UV-Vis (asetonitril) spektrumu. 35

Şekil 3. 22: 6 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR). 54

Şekil 3. 23: 6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 54

Şekil 3. 24:6 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 55

Şekil 3. 25: 6 Bileşiğinin MS [+ESI] spektrumu.....56

Şekil 3. 26: 6 Bileşiğinin UV-Vis (asetonitril) spektrumu. 56

Şekil 3. 27: 7 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR). 41
Şekil 3. 28: 7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 42
Şekil 3. 29: 7 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (CDCl3) spektrumu. 43
Şekil 3. 30: 7 Bileşiğinin MS [+ESI] spektrumu. 44
Şekil 3. 31:7 Bileşiğinin UV-Vis (asetonitril) spektrumu. 44
Şekil 3. 32: 8 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR). 46
Şekil 3. 33: 8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu. 47
Şekil 3. 34: 8 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (CDCl3) spektrumu. 65
Şekil 3. 35: 8 Bileşiğinin MS [+ESI] spektrumu. 66
Şekil 3. 36: 8 Bileşiğinin UV-Vis (asetonitril) spektrumu. 66
Şekil 3. 37: 9 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR). 51
Şekil 3. 38: 9 Bileşiğinin MS [+ESI] spektrumu. 51
Şekil 3. 39: 9 Bileşiğinin UV-Vis (asetonitril) spektrumu. 52

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler **Açıklama**

R_f : Retention Faktör
g : gram
mg : Miligram
mL : Mililitre
mmol : Milimol
nm : nanometre

Kısaltmalar **Açıklama**

NMR : Nükleer Manyetik Rezonans
FTIR : Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
TLC : İnce Tabaka Kromatografisi
$CDCl_3$: Dötorlenmiş Kloroform
ATR : Attenuated Total Reflectance (Zayıflatılmış Toplam Yansıma)
ESI : Elektrosprey İyonizasyon
E.n. : Erime noktası
Na_2CO_3 : Sodyum karbonat

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİK AKTİVİTELİ KURKUMİN ANALOGLARININ SENTEZLENMESİ ve KARAKTERİZASYONU

Nazlıhan Dilan ELİTAŞ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman: Prof. Dr.Nihal ONUL
II. Danışman: Dr. Funda ÖZKÖK

Bu tez çalışmasında, *Curcuma longa* bitkisinin kök kısmından ektrakte edilen zerdeçal tozunun ana bileşeni olan, saflaştırılmış kurkumin (**1**) bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Kurkumin'in geniş bir biyolojik aktivite etkisine sahip olduğu bilinmektedir. Bu sebeple kurkumin (**1**) bileşiği türevleri sentezlenmiştir.

Kurkumin (**1**) bileşiğinin çeşitli açil klorür bileşikleri ile reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar sonucunda kurkumin analogları sentezlenmiştir.

Tez çalışmamızın ilk aşamasında, kurkumin (**1**) bileşiğinin, hekzanoil klorür ile bir balonda, aseton ile çözelti haline getirilerek, sodyum karbonat ilavesi ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilhekzanoat (**2**) bileşiği sentezlenmiştir.

Kurkumin (**1**) bileşiğinin, propanoil klorür ile bir balonda, aseton ile çözelti haline getirilerek, sodyum karbonat ilavesi ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilpropiyonat (**3**) bileşiği sentezlenmiştir.

Kurkumin (**1**) bileşiğinin, tetradekanoil klorür ile bir balonda, aseton ile çözelti haline getirilerek, sodyum karbonat ilavesi ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifeniltetradekanoat (**8**) bileşiği sentezlenmiştir.

Tez çalışmamızın ikinci aşamasında, kurkumin (**1**) bileşiğinin ekimolar oranda propanoil klorür ile bir balonda, aseton ile çözelti haline getirilerek, sodyum karbonat ilavesi ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan (1*E*,6*E*)-3,5dioksohepta-1,6-dien-1,7diil)bis(2-metoksi-4,1-fenilen) dipropiyonat (**4**) bileşiği sentezlenmiştir.

4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilpropiyonat **(3)** bileşiğinin ekimolar oranda tetrakloro-1,4-benzokinon ile bir balonda, aseton ile çözelti haline getirilerek, sodyum karbonat ilavesi ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan 2-metoksi-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-metoksi-4-((2,4,5-trikloro-3,6-dioksosiklohek-1-en-1-il)oksi)fenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)fenilpropiyonat (**5**) bileşiği sentezlenmiştir.

4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilhekzanoat **(2)** bileşiğinin ekimolar oranda tetradekanoil klorür ile bir balonda, aseton ile çözelti haline getirilerek, sodyum karbonat ilavesi ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-(hekzanoiloksi)-3-metoksifenil-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil-tetradekanoat (**6**) bileşiği sentezlenmiştir.

4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilpropiyonat **(3)** bileşiğinin ekimolar oranda tetradekanoil klorür ile bir balonda, aseton ile çözelti haline getirilerek, sodyum karbonat ilavesi ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan 2-metoksi-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-metoksi-4-(propioniloksi)fenil)-3,5-dioksoohepta-1,6-dien-1-il)feniltetradekanoat (7) bileşiği sentezlenmiştir.

Kurkumin **(1)** bileşiğinin ekimolar oranda hekzanoil klorür klorür ile bir balonda, aseton ile çözelti haline getirilerek, sodyum karbonat ilavesi ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan ((1E,6E)-3,5-dioksahepta-1,6-dien-1,7-di-il)bis(2-metoksi-1,4-fenilendihekzanoat (**9**) bileşiği sentezlenmiştir.

Elde edilen sentez ürünleri kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Sentezlenen kurkumin analogları FTIR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR, UV ve Kütle Spektroskopisi ile karakterize edilerek

yapıları aydınlatılmıştır. Tez çalışmamızda yapılan reaksiyonlar sonucu elde edilen sekiz adet yeni bileşik kimyanın çeşitli alanlarında kullanım alanı bulabilecek organik bileşikler olup, organik kimya alanında katkı sağlayacağı kanısındayız.

Temmuz 2023 , 94sayfa.

Anahtar kelimeler: Kurkumin, biyoaktif bileşikler, zerdeçal, açil klorür.

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION of BIOLOGICALY ACTIVE CURCUMIN ANALOGUES

Nazlıhan Dilan ELİTAŞ

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Organic Chemistry

Supervisor: Prof. Dr.Nihal ONUL
Co-Supervisor: Dr. Funda ÖZKÖK

In this thesis, purified curcumin (**1**), the main component of turmeric powder extracted from the root part of *Curcuma longa* plant, was used as the starting material. Curcumin is known to have a wide range of biological activity effects. For this reason, derivatives of curcumin (**1**) compound were synthesized.

The reactions of curcumin (**1**) with various acyl chloride compounds were carried out. As a result of the reactions, curcumin analogues were synthesized.

In the first stage of our thesis study, 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenyl hexanoate (**2**) compound was synthesized from the reaction of curcumin (**1**) compound in a round-bottom flask with hexanoyl chloride, dissolved in acetone and reacted at room temperature with the addition of sodium carbonate.

The compound 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenyl propionate (**3**) compound was synthesized from the reaction of curcumin (**1**)

compound in a round-bottom flask with propanoyl chloride, dissolved in acetone, and reacted at room temperature with the addition of sodium carbonate.

The compound 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenyl tetradecanoate (**8**) was synthesized from the reaction of curcumin (**1**) compound in a round-bottom flask with tetradecanoyl chloride, dissolved in acetone, and reacted at room temperature with the addition of sodium carbonate.

In the second stage of our thesis study, the compound (1*E*,6*E*)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1,7-diyl) bis(2-methoxy-4,1-phenylene) dipropionate (**4**) was synthesized from the reaction of curcumin (**1**) compound in equimolar amounts with propanoyl chloride, dissolved in acetone, and reacted at room temperature with the addition of sodium carbonate in a round-bottom flask.

The compound 2-methoxy-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-methoxy-4-((2,4,5-trichloro-3,6-dioxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)phenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)phenylpropionate (**5**) was synthesized from the reaction of 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenylpropionate (**3**) compound in equimolar amounts with tetrachloro-1,4-benzoquinone, dissolved in acetone, and reacted at room temperature with the addition of sodium carbonate in a round-bottom flask.

The compound 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-(hexanoyloxy)-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenyltetradecanoate (**6**) was synthesized by the reaction of 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenylhexanoate (**2**) compound in equimolar amounts with tetradecanoyl chloride, dissolved in acetone, and reacted at room temperature with the addition of sodium carbonate in a round-bottom flask.

The compound 2-methoxy-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-methoxy-4-(propionyloxy)phenyl)-3,5-dioxo-hepta-1,6-dien-1-yl)phenyltetradecanoate (**7**) was synthesized by the reaction of 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenylpropionate (**3**) compound in equimolar amounts with tetradecanoyl chloride, dissolved in acetone, and reacted at room temperature with the addition of sodium carbonate in a round-bottom flask.

The compound ((1*E*,6*E*)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1,7-diyl)bis(2-methoxy-1,4-phenylenedi-hexanoate) (**9**) was synthesized by the reaction of curcumin (**1**) compound in equimolar

amounts of hexanoyl chloride, dissolved in acetone, and reacted at room temperature with the addition of sodium carbonate in a round-bottom flask.

The obtained synthesis products were purified by column chromatography. The synthesized curcumin analogues were characterized by FTIR, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR, UV and Mass Spectroscopy and their structures were elucidated. Eight new compounds obtained as a result of the reactions in our thesis study are organic compounds that can find use in various fields of chemistry, and we believe that they will contribute to the field of organic chemistry.

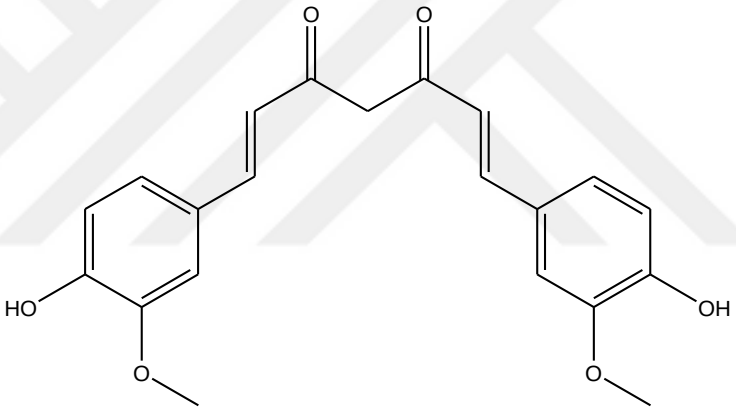
July 2023, 94 pages.

Keywords: Curcumin, bioactive compounds, turmeric, acyl chloride.

1. GİRİŞ

Zerdeçal, ilk olarak Farsça “Zerd” (sarı) ve “çup” (çöp-odun) kelimesinden Türkçe’ye “Zerdeçop” olarak girmiş daha sonra zerdeçal ismine dönüşmüştür. Kurkumin, 4000 yıldan uzun süredir tıbbi kullanımları bilinen doğal bir bitki olan zerdeçalın (*Curcuma longa*) rizom (kök) larından ekstrakte edilen doğal bir bileşendir. Zerdeçal bitkisinin terapötik etkilerinin çoğu esas bileşeni olan kurkumin bileşiğine atfedilmektedir [1].

Kurkumin, diarilheptanoid, (1*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)hepta-1,6-dien-3,5-dion, *Curcuma longa* bitkisinin, sarı renginden sorumlu fenolik pigmentlerden biridir [2].



Kurkuminin esas biyolojik aktivitesi; apoptozu ve antioksidasyonu teşvik eden aktif keton, metoksi ve fenol fonksiyonel grupları ile bağlantılıdır. Bununla birlikte oksidasyona, geri dönüşümsüz ve geri dönüşümlü nükleofilik reaksiyonlara (Michael reaksiyonu), enzimatik ve hidroliz reaksiyonları için uygun bir hidrojen donörü görevi görebilmektedir. Kurkumin 300-500 nm arasında geniş bir absorbansa sahip fitokimyasal bir maddedir. Absorbans spektrumu çözücü seçimine göre değişkenlik göstermektedir. Kurkumin, kısa bir zaman ölçeğinde (nanosaniyenin altında) hidrojen atomlarının aktarılmasıyla ışıkla uyarılabilmektedir. Hidrojen atomlarının bu transferi ultra hızlı bir şekilde gerçekleşir ve konformasyondaki ilgili değişiklikler, kurkuminin genel farmakolojik özellikleri için önem taşımaktadır [3].

Yapısında bulunan keton ve ester grubu ve hidrojen donörü özelliği sayesinde farmakolojik, gıda, nanoformülasyonlarda aktif olarak kullanılmaktadır. Farmakolojik olarak antikanser, antitümör, antidiyabetik, apoptoz önleyici birçok aktivitesi bulunmaktadır. Gıda sektöründe ise

renklendirici antioksidan ajan olarak kullanılmaktadır. Fizikokimyasal yapısından dolayı biyoyararlanımını arttırmak için nanoformülasyonları geliştirilmektedir. Yüksek absorbans spektrumuna sahip olduğundan fototoksisitesi ve floresans aktivitesi sayesinde kanser tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar artmaktadır [4-6].

Kurkumin bileşiği ve analogları farmasötik uygulama alanları olarak önemi artmakta olan organik bileşiklerdir. Yapılan çalışmalar ışığında yüksek lisans tezimizde kurkumin bileşiklerinin analoglarını sentezlemeyi amaçladık. Açil klorürleri seçerken özellikle biyolojik aktivite gösterebilecek bileşikleri tercih etmeye çalıştık. Tez çalışmamızın sonunda çeşitli ester grupları içeren yeni kurkumin analogları elde edildi. Sentezlenen bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Saf hale gelen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle (IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, MS, UV) karakterize edildi. Sentezlenen bileşikler ile biyolojik aktivite özelliğinin araştırılması için çeşitli üniversiteler ile çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar halen devam etmekte olup, elde edilen sonuçlar ile sentezlediğimiz kurkumin analoglarının kimya literatürüne katkı sağlayacağı kanısındayız.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. KURKUMİN

Kurkumin diferuloilmetan (DFM), rizomları zerdeçal baharatı sağlayan *Curcuma longa L*. dahil olmak üzere 31 zerdeçal bitkisi türünde mevcuttur. Kurkuminin kelime anlamı safranın orijinal adı olan Arapça Kourkoum kelimesinden türemiştir. Tarihçesine bakıldığında Marco Polo 1280 yıllarında Çin ve Hindistan ile ilgili seyahat günlüklerinde zerdeçaldan bahsetmiştir. 13. yüzyılda Arap tüccarlar zerdeçalı Hindistan'dan Avrupa pazarına getirmişlerdir. 15. yüzyılda Hindistan'ın İngiliz yönetimi sırasında zerdeçal köri tozu oluşturmak için diğer birkaç baharatla birleştirilmiştir. Zerdeçal, altın rengi ve tadı nedeniyle Avrupa'da "Hint Safranı" olarak tanınmaya başlanmıştır. Endonezyalılar, düğün ritüellerinin bir parçası olarak vücutlarını boyamak için zerdeçal kullanmaktadırlar. Zerdeçal Asya'da tıbbi olarak mide ve karaciğer rahatsızlıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Harici olarak yaraların iyileşmesine yardımcı olmak için uygulanmıştır. Hala çiçek hastalığı ve suçiçeği hastalığı lekelerine, zonalara, küçük kesiklere ve yanıklara kadar her tür cilt koşulunda uygulanmaktadır. Çin'de zerdeçal ağızdan alınmakta ve ayrıca üritiker, eklem iltihabı durumları ve cilt alerjilerini tedavi etmek için topikal olarak uygulanmaktadır. Ayurveda ilacı olarak, akne, egzama, parazitik enfeksiyonlar ve herpes zoster ve pemfigus gibi birçok cilt hastalığının tedavisinde oral, topikal ve inhalasyon yoluyla da verilebilmektedir. Kuzey Hindistan'da Hintli kadınlara doğumdan sonra günde iki kez içmeleri için bir bardak sıcak sütte kurutulmuş zencefil kökü tozu ve bal ile taze zerdeçal ezmesinden yapılmış bir tonik verilmektedir [7,8].



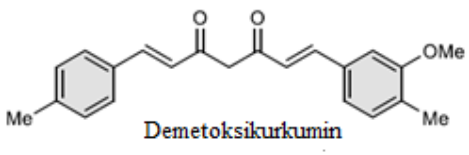


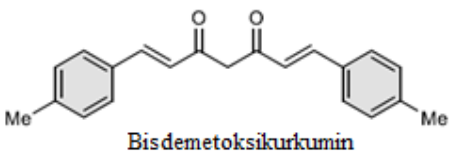
Kurkumin (1*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)hepta-1,6-dien-3,5-dion, diferuloilmetan, belirli bir lezzet sağlamak için günlük baharat olarak ve geleneksel bitki tıbbında bir bileşen olarak kullanılmaktadır [7]. Kurkumin zerdeçaldan elde edilen doğal olarak biyoaktif polifenolik bileşenlerdir. Kurkuminoidler, baharat olarak kullanımın yanı sıra antioksidan aktivite, nöroprotaktif aktivite, antiinflamatuvar aktivite, aniviral, antiproliferatif ve antimikrobiyal aktivitelere sahiptir [9]. Bunun yanında kurkumin çeşitli oksidatif ve inflamatuvar koşullara etki gösterebilen doğal bir hedef molekül olarak kullanılmaktadır [10]. Kurkuminin romatoit artrit, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda farmakolojik etkisi son zamanlarda sıkça değerlendirilmektedir [11]. Kurkuminin yaşlanmaya bağlı oksidatif hasara karşı koruma ve kronik inflamasyon için düzenleyici role sahip olduğu belirtilmiştir [12].

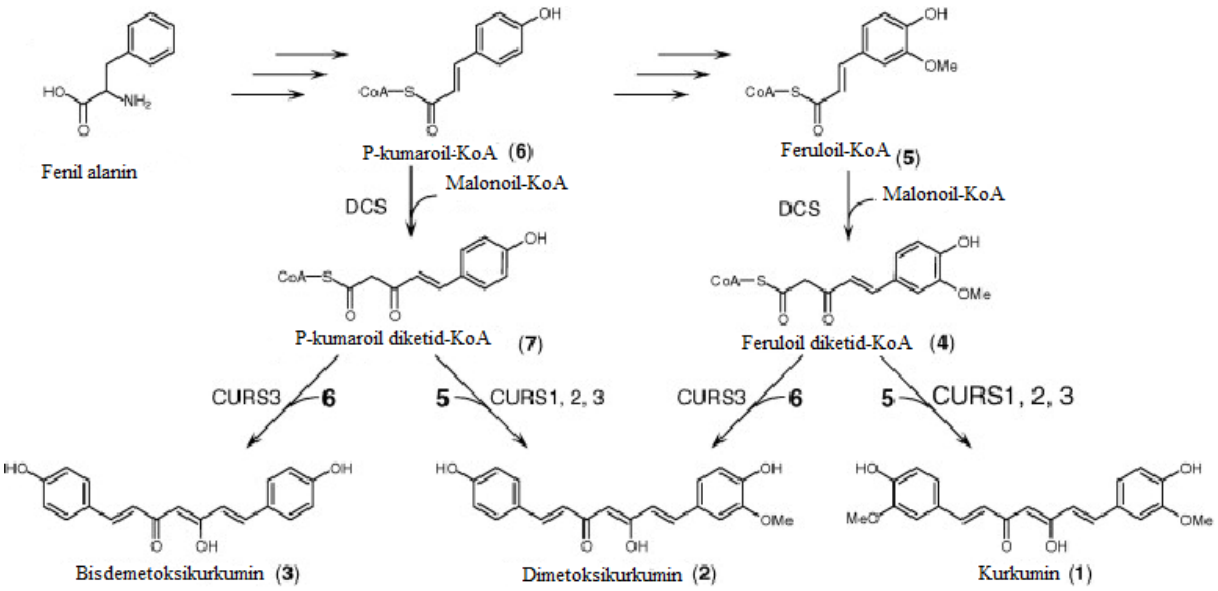
2.1.1. Kurkuminin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kurkumin diarilhepanoid polifenolik bir bileşiktir ve hidrofobik bir yapıya sahiptir. Kurkuminin zerdeçaldaki biyosentetik yolu, DCS'nin feruloildiketid-CoA'yı sentezlediği ve CURS'nin diketid-CoA esterlerini bir kurkuminoid yapı iskelesine dönüştürdüğü yolu içermektedir. Kurkuminin kimyasal yapısında bir adet metilen karbonu ve enol keto tautomerizmine bağlı olan iki adet feruloil grubu bulunmaktadır. Nötr ve asidik çözeltilerde baskın bir keto formuyla keto-enol tautomerizmi gösterirken, alkali ortamlarda kararlı bir enol formu oluşturur [13].









Kurkumin suda az çözünürlüğü olan, ancak alkali veya yüksek oranda asidik polar çözücülerde çözünebilen bir moleküldür. Kurkumin için 3 farklı pKa değeri belirtilmiştir. Birinci ve ikinci asitlik değeri fenolik hidroksillerdeki hidrojenlere aittir. Diğer asitlik değeri ise enolik karbona aittir. pKa1: 8.38, pKa2: 9.30, pKa3: 10.51 değerleri HCl ile titrasyonu sonucunda elde edilen değerlerdir. Kurkumin çözelti asitliğine bağlı olarak keto-enol tautomerizmi sergilemektedir. Asidik ve nötral ortamda keto formu baskınken, alkali ortamda enol formunda bulunur. Kurkuminin stabilitesi çeşitli pH değerlerinde kurkumin çözeltisinin renginin değişmesiyle kanıtlanmış olan pH'a bağlıdır. pH<1'de, kurkumin çözeltileri, protonlanmış formun varlığından dolayı kırmızı renktedir. pH 1-7'de, kurkumin çözeltileri sarıdır ve moleküllerin çoğu nötr formdadır. 7.5'ten yüksek pH değerlerinde, kurkumin çözeltileri turuncu kırmızıya renk değişimi gösterir. Ayrıca, kullanılan tampon sistemi için kurkumin borat, sitrat ve ftalat ile kompleksler oluştururken KCl, KH_2PO_4 ve $NaHCO_3$'a karşı inerttir. Kurkumin aseton bikarbonat tamponunda (pH:11.0) 520 nm'de absorbans maksimumu göstermektedir. DMSO, metanol gibi çözücüler ile parlak sarı bir renk oluşturur 430 (π-π^* doymamış bileşikler) ve 426 nm'de (n-π^* bağ yapmamış elektronlarda) absorbans maksimumu sağlamaktadır [14].

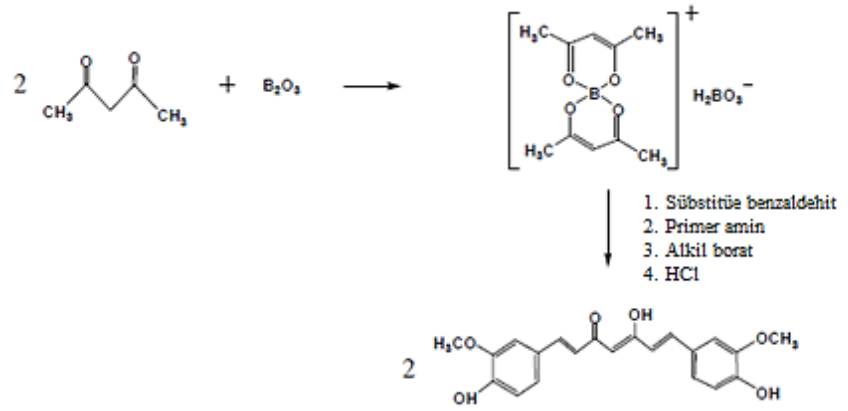
2.1.2. Kurkuminin Sentez Yöntemleri

Kurkuminin zerdeçal tozundan ekstraksiyonu ve ayrılması 1815'te bildirilmiş olsa da 200 yıl sonra bile daha gelişmiş ve gelişmiş ekstraksiyon yöntemleri hala rapor edilmektedir.

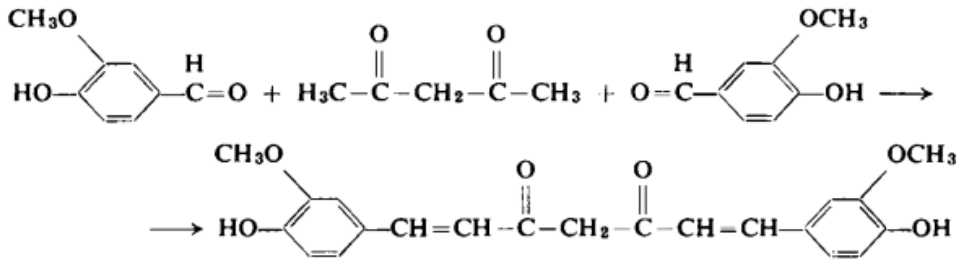
Solvent ekstraksiyonu ve ardından kolon kromatografisi, kurkumini zerdeçaldan ayırmak için bildirilen en yaygın kullanılan yöntem olmuştur ve heksan, etilasetat, aseton, metanol vb. dahil

olmak üzere birkaç polar ve polar olmayan organik solvent kullanılmıştır. Kullanılan organik solventlerden, etanolün kurkumin ekstraksiyonu için en çok tercih edilen çözücü olduğu bulunmuştur.

Kurkuminin izolasyonunun ardından, ilk Kurkumin sentezi 1918 yılında Lampe tarafından bildirilmiştir. Yöntem, karbometoksiferuloil klorür ve etil asetoasetattan başlayan beş adım içermektedir. Daha sonra Pabon, boron trioksit (B_2O_3), trialkil borat ve n-bütilamin varlığında asetil aseton ve sübstitüe aromatik aldehitler kullanarak yüksek verimde Kurkumin sentezi için basit bir yöntem bildirilmiştir [15].



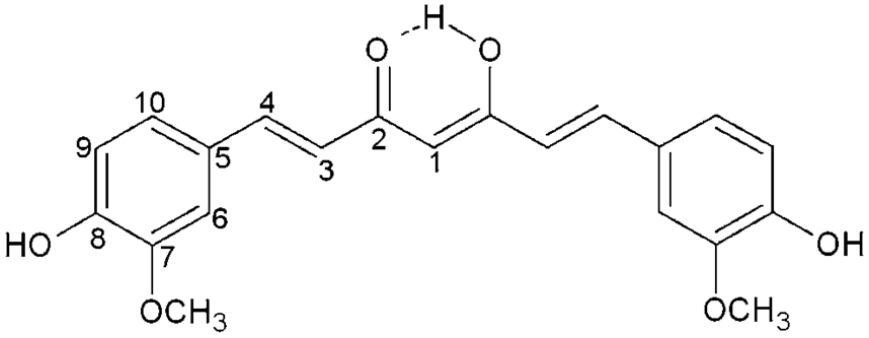
Kurkuminin vanilin üzerinden eldesi ise Pavolini ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Reaksiyon, vanilin, asetilaseton ve borik anhidrit (2: 1: 2) kullanılarak serbest alev üzerinde 30 dakika süreyle gerçekleştirilmiştir ve %10 verimle kurkumin elde edilmiştir [16].



2.1.3. Kurkumin Analoglarının Sentez Yöntemleri

Kurkumin analoglarının kimyası, farmakolojisi, biyolojik aktivitesi, fizikokimyasal özellikleri ve etki mekanizması hakkında son zamanlarda literatür bilgisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kurkuminler ve siklik C5-kurkuminoidler hakkında en önemli araştırma sonuçlarını yansıtan 300'den fazla değerli referans vardır. Bu alt grubun üyeleri, yapılarında merkezi bir halka içerir. Bu halka karbosiklik veya heterosikliktir. Genellikle siklopentanon,

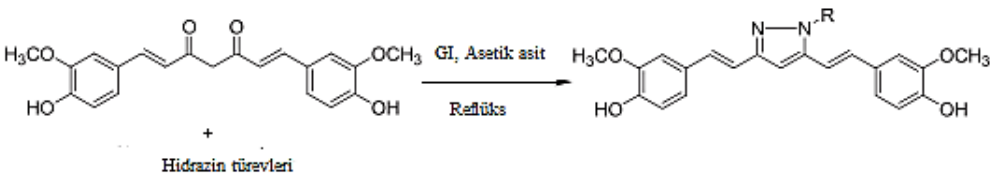
sikloheksanon, 4-hidroksisikloheksanon, 4-piperidon, 4-piranon olup, her ikisi de keton karbonil fonksiyonuna bitişik iki benziliden grubu tutar. Sentez için kullanılan yöntem Claisen Schimdt kondensasyonudur one pot reaksiyon olarak adlandırılmaktadır [17].



Kurkuminin C_1-C_8 karbonlarının pirazol-tiyazol analoglarının sentezlendiği bir çalışmada, asetik asit ile 70°C'de 7 saat geri soğutucu altında reaksiyon uygulanmıştır. Etil asetat ile kristalize edilerek elde edilmiştir. Çalışmada Kurkumin analoglarının epidermal büyüme faktörü üyesi EGFR reseptörleri (kinaz inhibitörleri) üzerine etkileri incelenmiştir [18].

Kurkuminin mono karbonil türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada, NaOH ve aseton 1 saat boyunca oda koşullarında karıştırılmıştır. Üzerine etil alkolde bulunan vanilik aldehit çözeltisi eklenmiştir. Reaksiyon 40°C'de 2 gün boyunca devam ettirilmiştir. Reaksiyon HCl çözeltisi ile nötralize edilerek kolon kromatografisi ile ayrılmıştır. Çalışmada amiloid fibrillerine olan etkisi incelenmiştir. Amiloid fibrillerin formasyonunun inhibisyonuna etkisi olduğu belirtilmiştir [19]. Mono karbonil analoglarının oksidatif stres kaynaklı nörodejeneratif Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılabilecek teraöpotik ilaç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [20].

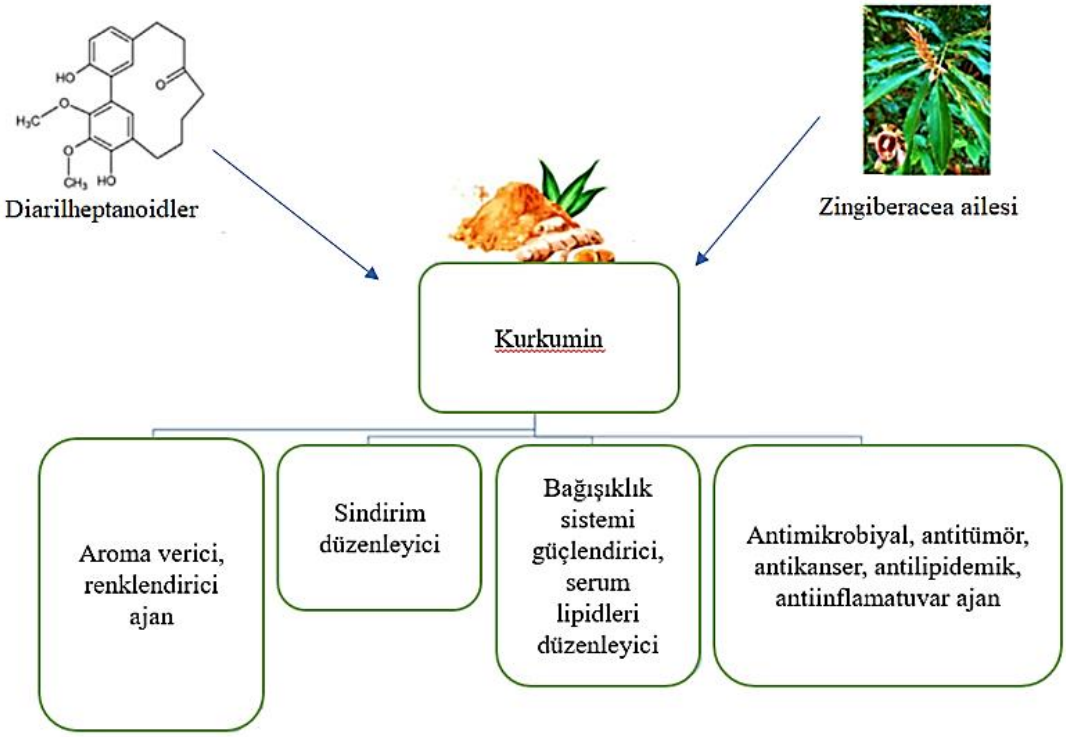
Kurkuminin izoksazol ve pirazol analoglarını elde etmek amacıyla diketo kısmının modifiye edildiği bir çalışmada, asetik asit ile reflüks yöntemi uygulanmıştır [21].



Kurkuminin aldol kondensasyonu ile elde edilen analoglarının antiparazit ve antiviral aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [22]. Claisen-Schmidt kondensasyonu kullanılarak, fenillhidrazin ile siklize edilen mono-keton kurkumin analoglarının antiinflamatuvar potansiyeli olduğu

belirtilmiştir [23]. Kurkumin iskelesinin değiştirildiği bir kurkumin analoğunda yapılan çalışma sonucunda, H460 ve H1650 dahil olmak üzere akciğer kanseri hücrelerine karşı güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiği belirtilmiştir [24]. Monokarbonil kurkumin analoglarının, kolon kanseri için terapotik özellikte olduğu belirtilmiştir [25]. Kurkuminin ester analoğu için yapılan bir çalışmada, biyoyararlanımının yüksek olduğu ve MMP-9 gen ekspresyonunu baskıladığı ve dolayısıyla antikanser aktivite gösterildiği belirtilmiştir [26].

2.1.4. Kurkuminin Kullanım Alanları



Curcuma longa'nın aktif bir bileşeni olan kurkumin renklendirici ajan olarak, gıdalarda, sindirimi düzenlemesi nedeniyle ve modern tıpta pek çok aktivitesi nedeni ile kullanılmaktadır.



Yara iyileştirici aktivitesi nedeniyle kullanımı son zamanlarda arttığı belirtilmektedir [27]. Kurkuminin, leptinin neden olduğu karaciğer fibrozunu inhibe edebileceği ve insanlarda özellikle obez hastalarında leptin ekspresyonunu yükselterek karaciğer fibrozunu tedavi etme potansiyeline sahip olabileceği belirtilmiştir [28]. Kurkuminin, mikroemülsiyonları için yapılan bir çalışmada, biyokimyasal analiz sonucunda oksidatif stresin azaldığını ve nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir [29]. Kurkuminin radyasyona karşı koruyucu etkisi olduğu belirlenmiştir [30]. Nano-kurkuminin COVID-19, nörolojik bozukluklar, kronik hastalık, ağız hastalıkları, osteoartrit, metabolik sendrom ve diğer hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıkları iyileştirmedeki potansiyeli belirtilmiştir [31]. Kurkumin yüklü nanoformülasyonların meme kanseri tedavisinde terapötik potansiyelini artırdığı belirtilmiştir ve kurkuminin, meme kanseri üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada TNBC Hs578T hücrelerinin mTOR sinyal yolu yoluyla çoğalmasını ve hücre mobilitesini ve EMT yoluyla Hs578T hücrelerinin göçünü ve istilasını engelleyebileceğini doğrulanmıştır [32,33]. Kurkuminin farklı kemokinlerin ekspresyonunu modüle ettiği ve bu hücrelerin nöro

inflamasyonuyla ilişkili dejenerasyonu, yaralanmaları ve eksiklikleri azalttığı belirtilmiştir [34]. Kurkumin için geliştirilmiş yeni formülasyonunun, aS proteininin toplanmasını baskıladığını ve nöronal hücre ölümünü kurtardığını göstermiştir [35].

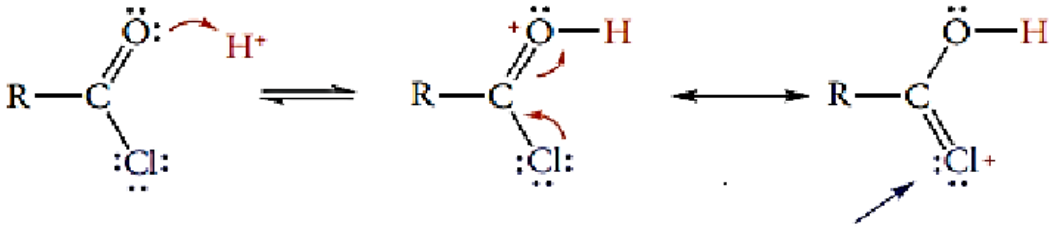
Kurkumin tek başına yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan bir polifenoldür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda antikanser aktivitesi sıklıkla incelenmektedir. Kurkumini mutajenez, onkojen ekspresyonu, hücre döngüsü düzenlemesi, apoptoz, tümör oluşumu ve metastaz ile ilgili çeşitli biyolojik yollar üzerindeki etkisi yoluyla anti-kanser aktivitelerine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca çoklu kanserlerde anti-proliferatif etki göstermiştir ve transkripsiyon faktörü NF-B'nin ve aşağı akış gen ürünlerinin (c-myc, Bcl-2, COX-2, NOS, Cyclin D1, TNF-a, interlökinler) inhibitörü olduğu belirtilmiştir [36]. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, kurkuminin, anjiyogenez ve tümör büyümesi iki ana süreci etkileyerek karsinojenezi önlediğini göstermiştir [37]. Kurkuminin, hücre döngüsü ilerlemesini inhibe ederek veya apoptozu indükleyerek tümör büyümesini inhibe ettiği çalışmalarda belirtilmiştir [38]. Seçici tümörlerin inhibisyonunda kurkuminin olumlu etki gösterdiği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [39]. Kemoterapi ilaçlarının yan etkilerine karşılık olarak, kurkumin terapotik ajan olarak karmaşık kanser türlerinde kullanımının koruyucu etkileri olduğu belirtilmiştir [40]. Kurkuminin, kanser tedavisinde kullanılan Cis-Platin'in duyarlılığını artırmak ve ilaç direncini önlemek için STAT3 ve NF-κB'yi tümör teşvik edici yollar olarak baskıladığı belirtilmiştir [41]. Kötü huylu beyin kanseri olan ileri dereceli glioblastoma için kurkuminin, antitümör aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir [42].

Kurkumin, aynı zamanda yüksek floresans aktivitesi sayesinde yakın zamanda sıklıkla kullanılan bir moleküldür. Nanoteknolojide, foto duyarlaştırıcı özelliği sayesinde, polimerik nanopartiküllerin sentezinde kullanılmaktadır [43]. Kanser tanısında, telomeraz inhibitör aktivitesi nedeniyle kurkumin nanopartiküllerinin biyosensör aktivite gösterildiği belirtilmiştir [44]. Kurkumin nanohibritlerinin, yeni çift modlu biyosensörlerin geliştirilmesinde kullanıldığı verilmiştir [45]. Patogenezi yüksek düzeyde inflamatuar biyobelirteçlerle ilişkili olan hastalıklarda, inflamasyonu azaltmada yeni bir ajan olarak kurkumin önerilmektedir [46].

2.2. AÇİL HALOJENÜRLER

Açil halojenürler karboksilik asitlerin türevidir. Açil kısmı ''R-CO'' olarak adlandırılmaktadır. Bir asit halojenürde, bir açil grubuna bir halojen atomu eklenir. Asit halojenürlerin IUPAC isimlerinde, -oil halojenür ekini, karboksilik asitlerin -oik asidinin ekinin yerini alır.

Halojenür ismi ayrı bir kelime olarak eklenmiştir. Benzoil klorür gibi asit halojenürler kimyasal reaksiyonlarda reaktif olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Asit halojenürler yapısında hidrojen bağı bulundurmadığından dolayı kaynama noktaları yapısal olarak benzer karbonil bileşiklerine benzemektedir. Açil klorürler, karboksilik asitler veya esterlerden çok daha az baziktir, çünkü klor atomu eşlenik asidi rezonans yoluyla stabilize etmemektedir. İndüktif bir etki konjuge asidin dengesini bozmaktadır. Asitler ve esterler benzer reaktivitelere sahip olduklarından denge süreçlerinde kolayca birbirlerine dönüştürülebilirler. Örneğin reaksiyon koşulları bir asidin esterleştirilmesini veya bir esterin hidrolizini destekleyecek şekilde seçilebilir. Asit klorürlerin alkollerle reaksiyonu kolayca ester reaksiyonu vermektedir. Açil klorürler hem alkollerle hemde fenollerle reaksiyona girerek ester reaksiyonu verebilmektedir. Bununla birlikte açil klorürlerin rezonans stabilitesi etkili olmadığından yüksek reaktiviteye sahiptirler bu sayede nükleofil ataklarına karşı oldukça açıktırlar ve kimyasal reaksiyonlarda sıklıkla kullanılmaktadırlar [47].



zayıf rezonans stabilizasyonu

Açil klorürlerin sentezi, tiyonil klorür veya fosfor klorürlerin asit üzerindeki etkisiyle oluşturulmaktadır. Distilasyon yöntemi ile saflaştırılarak elde edilmektedir [48].

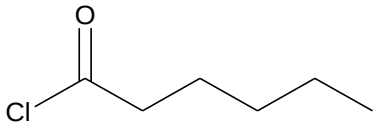
$$R \cdot CO_2H + SOCl_2 \rightarrow R \cdot COCl + SO_2 + HCl$$

$$3R \cdot CO_2H + PCl_3 \rightarrow 3R \cdot COCl + H_3PO_3$$

$$R \cdot CO_2H + PCl_5 \rightarrow R \cdot COCl + POCl_3 + HCl$$

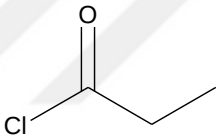
2.2.1. Hekzanoil Klorür

Hekzanoil klorür, altı karbonlu, renksiz veya çok açık sarı renkli açil klorürdür. Organik sentezlerde kullanılmaktadır. Friedel Crafts alkilasyonu ve çeşitli yer değiştirme reaksiyonlarında sıklıkla kullanılan bir reaktiftir [49,50,51].



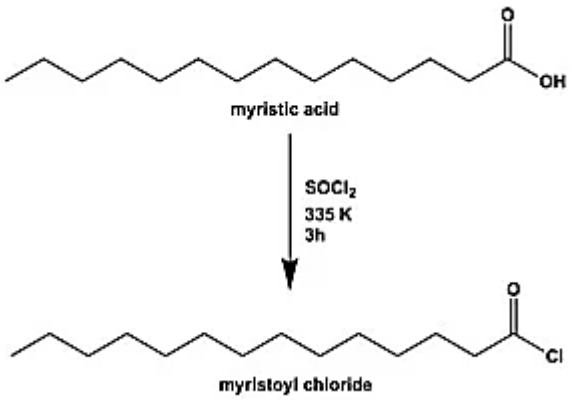
2.2.2. Propanoil Klorür

Propanoil klorür, renksiz, uçucu ve kolaylıkla tutuşabilen bir sıvıdır ve buharları hidrolize olur. Aşındırıcı, göz yaşartıcı ve çok keskin bir kokusu volan bir reaktiftir. Propiyonil klorür, propiyonik asidin fosgen veya tiyonil klorürle reaksiyonu ile endüstriyel olarak üretilmektedir. Ürün daha sonra distilasyon yoluyla ayrılır. Propiyonil klorür, yüksek reaktivitesi nedeniyle propiyonil grubunun eklenmesi ve propiyonat esterlerin sentezi için kullanılmaktadır [52].



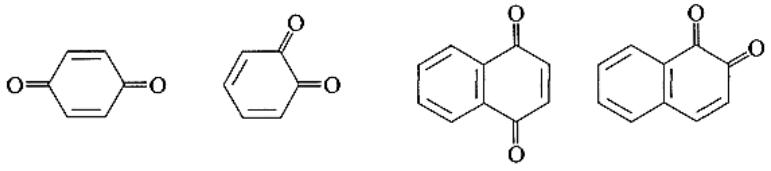
2.2.3. Miriştoil Klorür

Miriştoil klorür, açık sarımsı renkte aşındırıcı özellikte bir sıvıdır. Miriştik asidin tiyonil klorür ile reaksiyonundan elde edilmektedir. Miriştoil klorür esterifikasyon reaksiyonlarında reaktant olarak kullanılmaktadır [53].



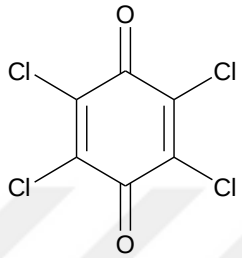
2.3. KİNONLAR

Kinonlar, çeşitli organizmalarda bulunan biyolojik aktiviteye sahip pigmentlerdir. Kinonlar, doğada benzokinonlar, naftokinonlar, antrakinonlar ve polisiklik gibi birçok formda bulunmaktadır. Örneğin, K vitaminleri (fillokinon) naftokinonlardır. Kinonlar, genellikle asitlik veya alkaliliğin bazı kimyasal göstergeleri ve renklendirmek için kullanılan çeşitli boyalar gibi, kimyasal bir titrasyonun bitiş noktasında, örneğin asitlik ve alkalilik arasındaki geçişte, renkte, fiziksel görünümde değişiklik gösteren göstergeler olarak kullanılmaktadır. Kinon sarı kristal bir görünüme sahiptir ve klorunkine benzer karakteristik bir tahriş edici kokuya sahiptir. Su, alkol, eter, sıcak petrol eteri ve alkalilerde zor çözünmektedir. Kinon güçlü bir oksitleyici ajandır ve genellikle hidrokinona indirgenir. Kinon, kimyasal ara ürün, polimerizasyon inhibitörü, oksitleyici madde, fotoğrafik kimyasal, tabaklama maddesi ve kimyasal reaktif olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kinon, hidrokinon üretiminde, fungisitlerde, analitik reaktif olarak, fotoğrafçılıkta, kimyasal bir ara ürün olarak ve oksitleyici ajan olarak kullanılmaktadır [54]. Kinonlar dihidroksiarenlerin oksidasyonu ile türetilen diketonlardır. Redoks sistemleri kinon/difenol (veya kinol) doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar, ökaryotik hücrelerin ve bakterilerin elektron transfer zincirlerine katılırlar ve hücrenin antioksidan savunmasında önemli rol oynamaktadır [55]. Kinonlar bakterilerde, ftingilerde, kapalı tohumlarda bulunmaktadır. Hayvanlar aleminde kinonlar, deniz kestaneleri gibi deridikenlilerde görülür. Eklembacaklılarda da. kokineal izoprenid kinonlar bulunmaktadır. Böceklerde antrakinonlar. plastokinonlar, atokoferolkinonlar ve filokinon, muhtemelen birincil metabolitler olarak bulunmaktadır. Kinonlar, eczacılık ve tıbbın geniş alanındaki farklı uygulamaların temelini oluşturmaktadır ve çok çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Tüm dünyada geleneksel tıpta kinon bakımından zengin olan bitkiler çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [56].



2.3.1. Tetrakloro 1,4-Benzokinon

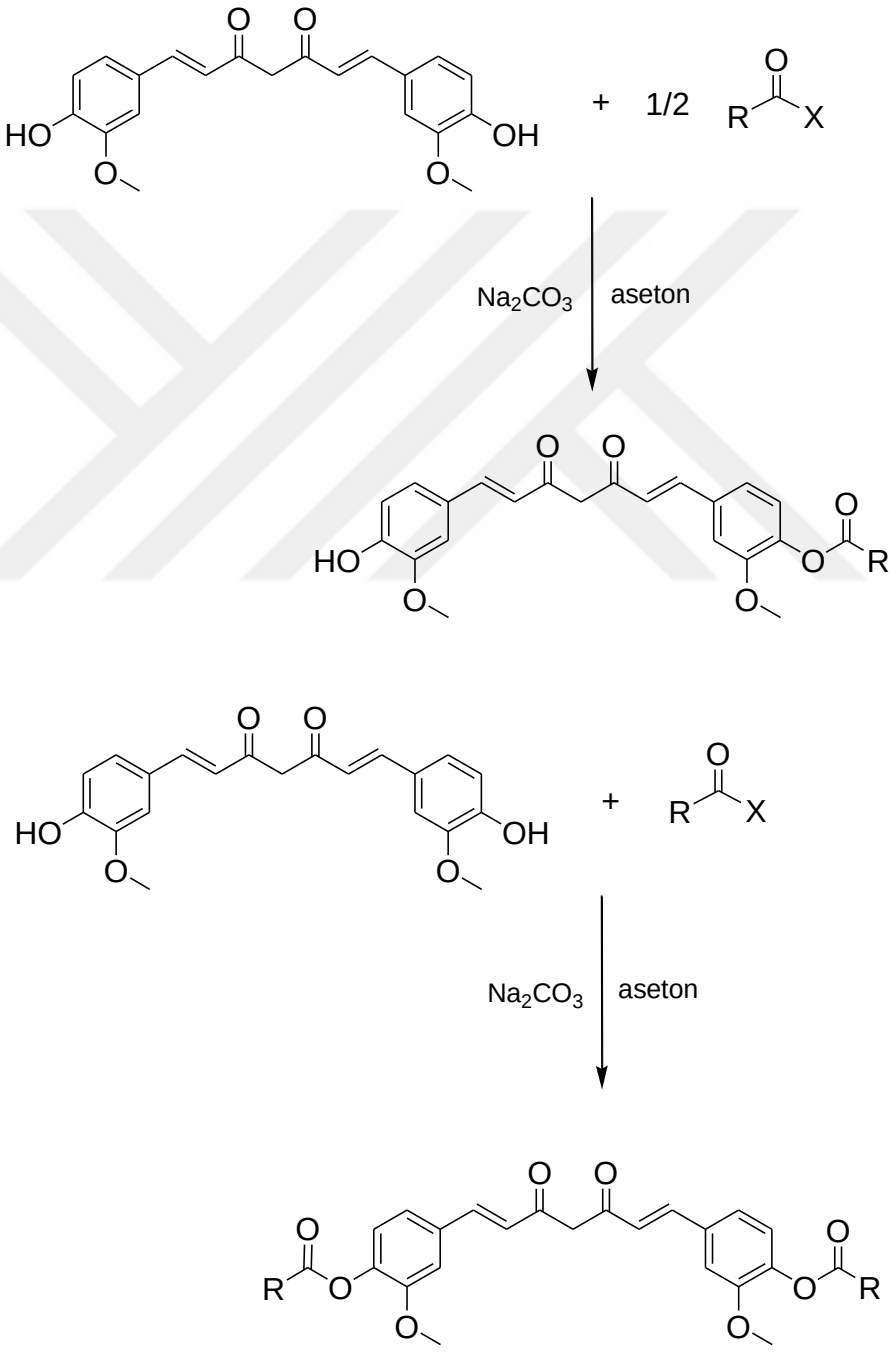
Tetrakloro-1,4-benzokinon veya parakloroanilin sarı bir katıdır. Benzokinon gibi, hafif bir oksidan olarak işlev gören düzlemsel bir moleküldür. Tetrakloro-1,4-benzokinon, her zaman elektron için etkin bir alıcı olan halobenzokinondur. Genel olarak Tetrakloro 1,4-Benzokinon, yaygın olarak kullanılan bir ahşap koruyucu olan pentaklorofenolün (PCP) oksidasyonundan oluşmaktadır [57].



3. YÖNTEM

3.1. KURKUMİN ANALOGLARININ SENTEZ YÖNTEMLERİ

Kurkuminin bileşiğinin çeşitli reaktiflerle reaksiyonlarından yeni Kurkumin analogları sentezlenmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3. 1: Kurkumin ile açil klorürler arasındaki reaksiyon yöntemi.

3.2 DENEYSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN ALETLER ve KİMYASAL MADDELER

FTIR spektrometrisi: JASCO 6600.

NMR spektrometrisi: JEOL $ECZ_{500}R$ (11.75 Tesla) [$CDCl_3$, DMSO-d6 çözücü, TMS ($\delta = 0$) internal standart].

Erime noktası cihazı: Büchi SMP20 (B-540).

UV lambası: CAMAG Muttenz-Schweiz 29200.

İnce tabaka kromatografisi: DC-AlufolienKieselgel $60F_{254}$ (merck).

Silicagel 60 (0.063-0.2mm) (Fluka).

Rotavapor Büchi Heatig Bath B-490.

Kurutma cihazı: Chem-Dry-Laboratory Devices Inc., U.S.A.

Kütle spektrometresi: Shimadzu LC-MS 8045 Triple Quadrupole Mass spektrometresi.

Na_2SO_4 (Merck), Na_2CO_3 (Merck), Petrol eteri (Teknik), $CHCl_3$ (Teknik), Aseton (Merck), Kurkumin (Merck), Hekzanoil klorür (Merck), Miristoil Klorür (Merck), Propanoil klorür (Merck), %37 Hidroklorik Asit (Merck), 2,3,4,5-Tetrakloro Benzokinon (Merck).

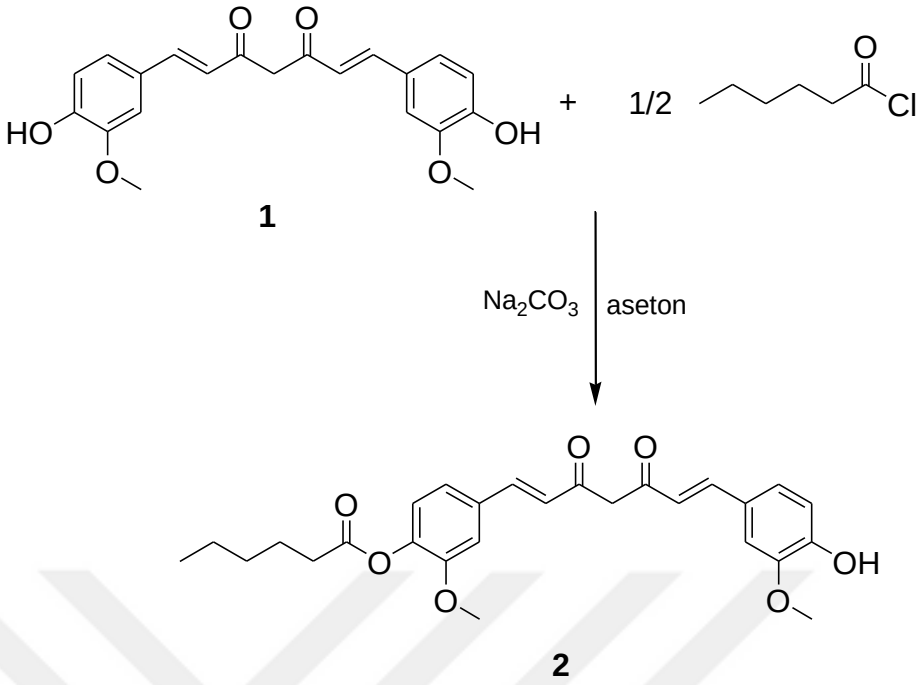
3.3. ÇALIŞMA METODU

Kurkumin bileşiği 250 mL bir balona alınır ve 25 mL aseton ilave edilir. Çözelti haline geldiğinde ekimolar oranda reaktif ve sodyum karbonat (Na_2CO_3) ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırılır. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile kontrol edilerek, reaksiyon sonlandırılır. Reaksiyon ham ürünü kloroform ile ekstrakte edilir. Organik faz 0.1 N HCl (3x50 mL) ile yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü evaporatörde geri kazanılır. Ham ürünler kolon kromatografisi ile fraksiyonlanarak saflaştırılır. Ürünler vakumlu kurutma cihazında kurutulur.

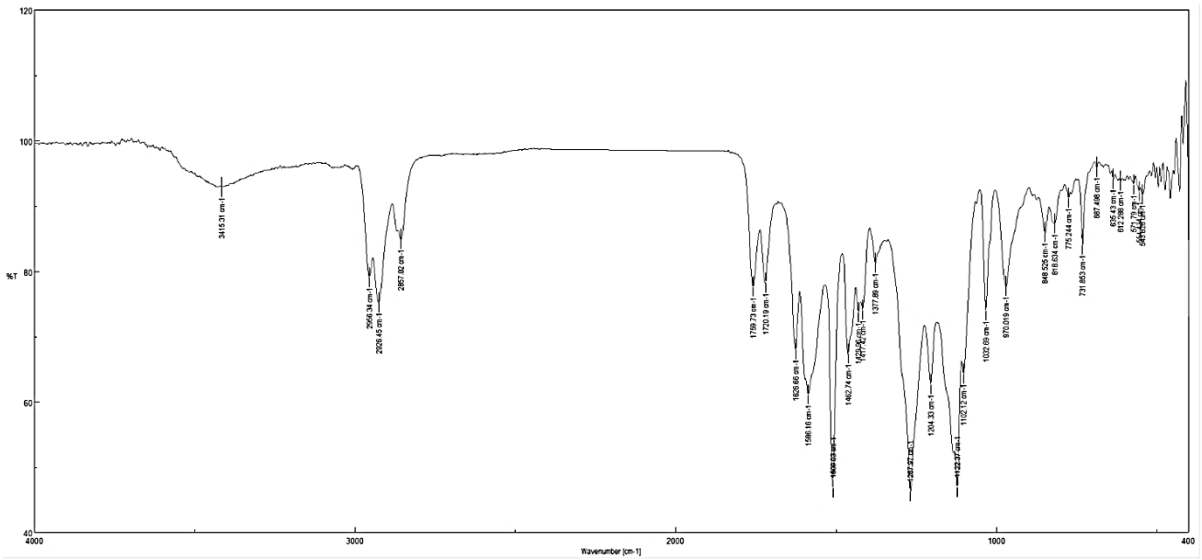
3.4. SENTEZLENEN KURKUMİN ANALOGLARI ve SPEKTRUMLARI

3.4.1. Kurkumin Bileşiği ve Hekzanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu

Kurkumin **(1)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki hekzanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil hekzanoat **(2)** bileşiği elde edildi.

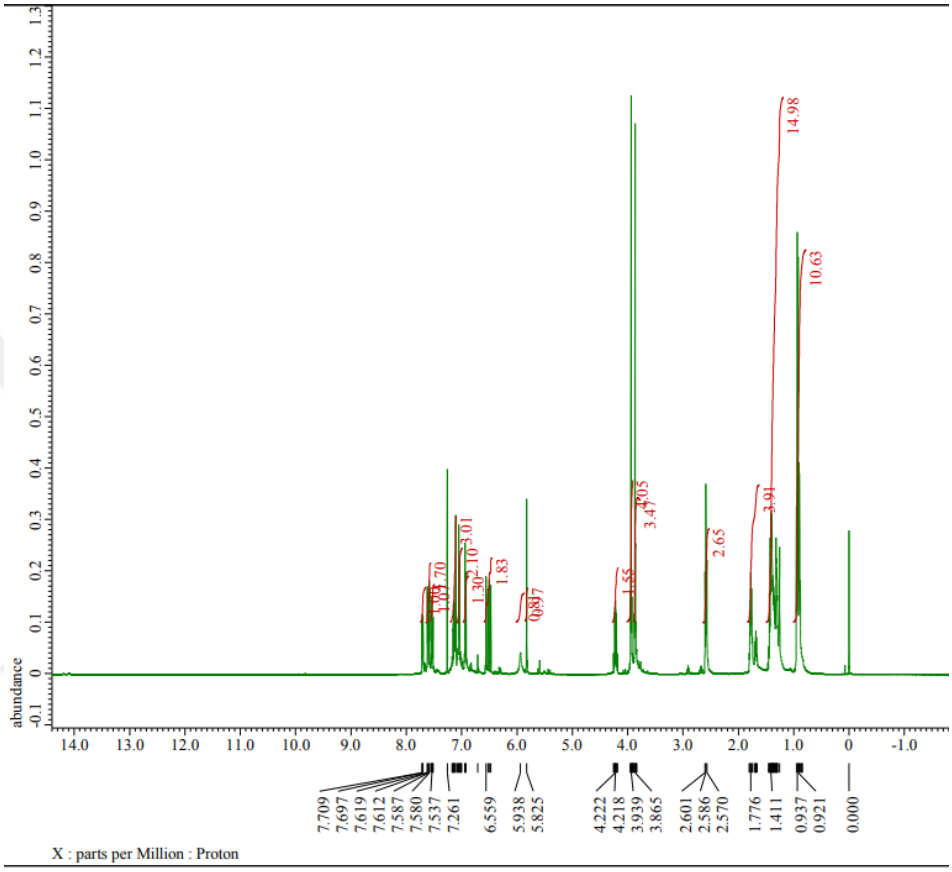


2 Bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumunda, υ=3415 cm^{-1} de karakteristik OH gerilme bandı gözlenmiştir. υ=2956 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ=2926, 2857 alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları, υ=1626 cm^{-1} de keto grubu (C=O) ve υ=1759 cm^{-1} de ester grubu (C=O) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. 1586, 1509 cm^{-1} de kurkumin aromatik halkasında bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları ve υ=1267, 1122 cm^{-1} de C-O-C asimetrik ve simetrik gerilme bantları gözlenmiştir (Şekil 3.2).



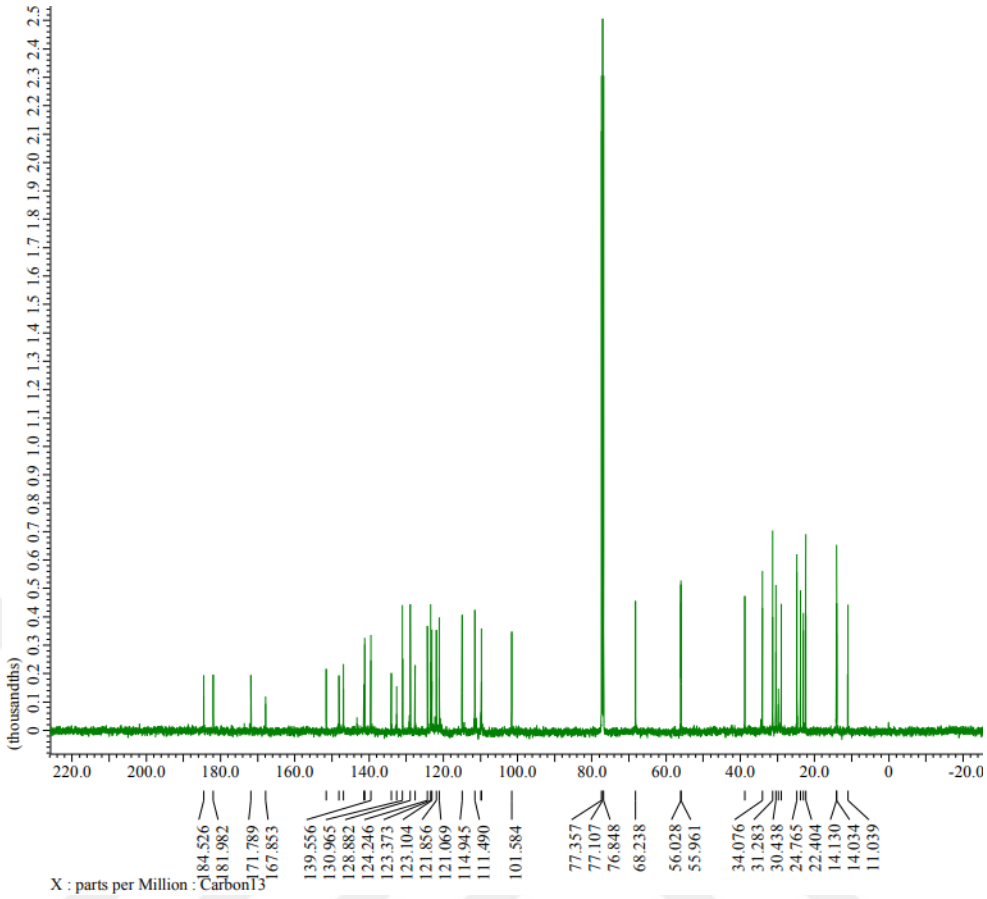
Şekil 3. 2: 2 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR).

2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde kurkumin ana iskeletinde fenolik halkadaki aromatik CH hidrojenleri δ = 7.71-7.26 ppm arasında multiplet, fenolik halkadaki OH hidrojeni δ = 3.86-4.22 ppm'de multiplet, CH_2 ve metoksi (–OCH_3) grubu hidrojenleri δ= 2.60-2.57 ppm'de multiplet ve CH_3 grubu hidrojenleri δ = 1.41-1.77 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir (Şekil 3.3).



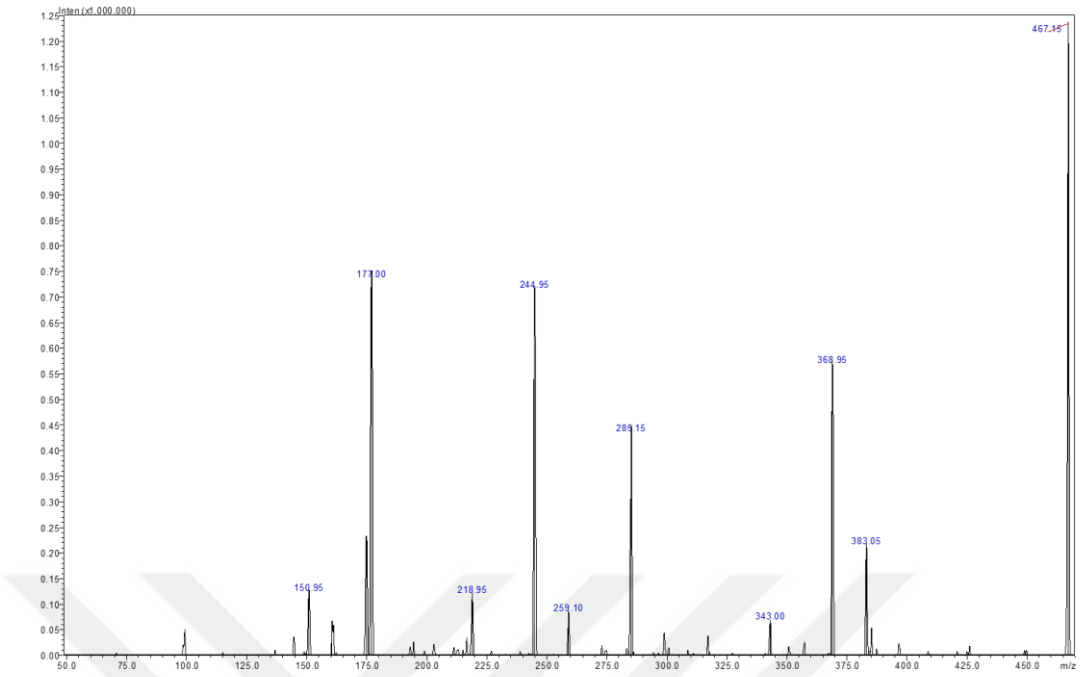
Şekil 3. 3: 2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu

2 Bileşiğinin^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumun incelendiğinde kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu karbonları (C=O) δ=184.5, 181.9 ppm'de görülmüştür. Fenolik halkadaki karbonlar ve kurkumin ana iskeleti karbonları δ= 139.5, 130.9, 128.8, 124.2, 123.3, 121.8, 121.0, 114.7, 111.4 ppm'de gözlenmiştir. Fenolik halkaya bağlı metoksi (-OCH_3) grubundaki hidrojenler δ= 56.0, 55.9 ppm'de ve CH_2 grubu karbonları δ=34.0, 31.2, 30.4, 24.2 ppm'de görülürken CH_3 grubu hidrojenleri de δ= 14.1 ppm'de belirlenmiştir (Şekil 3.4).



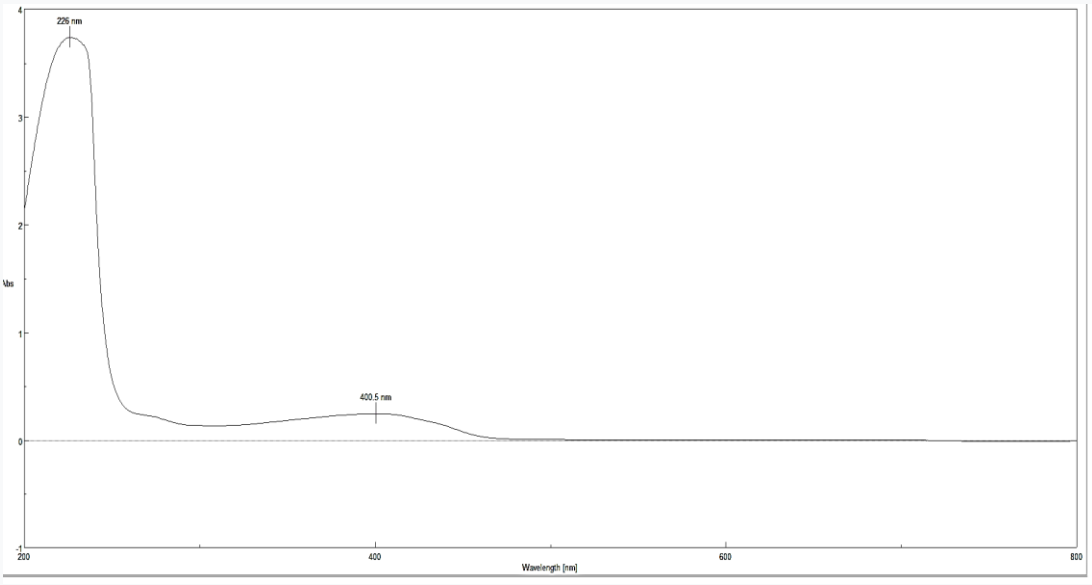
Şekil 3. 4: 2 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

2 Bileşiğinin ($C_{27}H_{30}O_7$, M= 466.52 g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*=467.15 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*=368.95 $[M\text{-}CH_3(CH_2)_4CO]^+$ parçalanma iyonu gözlenmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3. 5: 2 Bileşiğinin Kütle spektrumu.

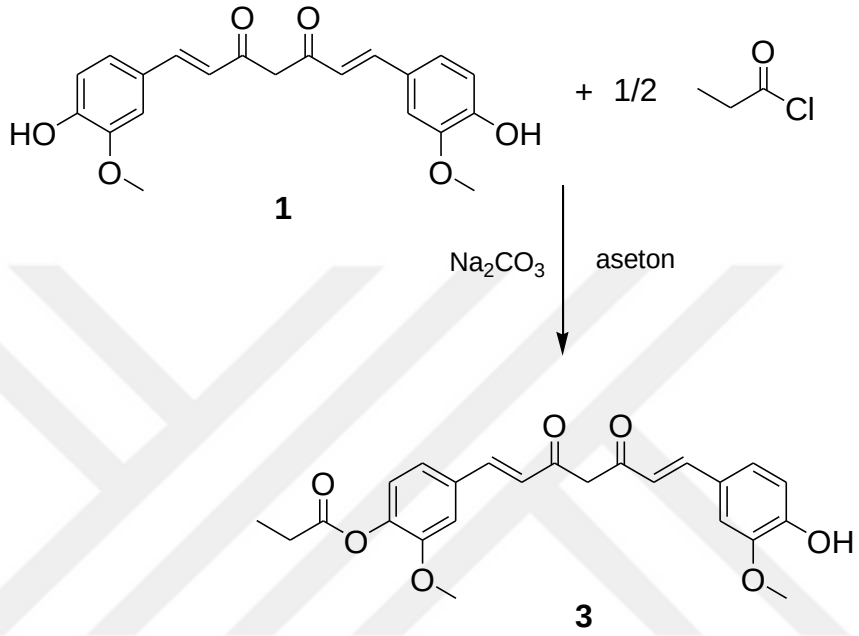
2 Bileşiğinin UV-Vis (kloroform): λmax= 400, 226 nm olarak gözlendi (Şekil 3.6).



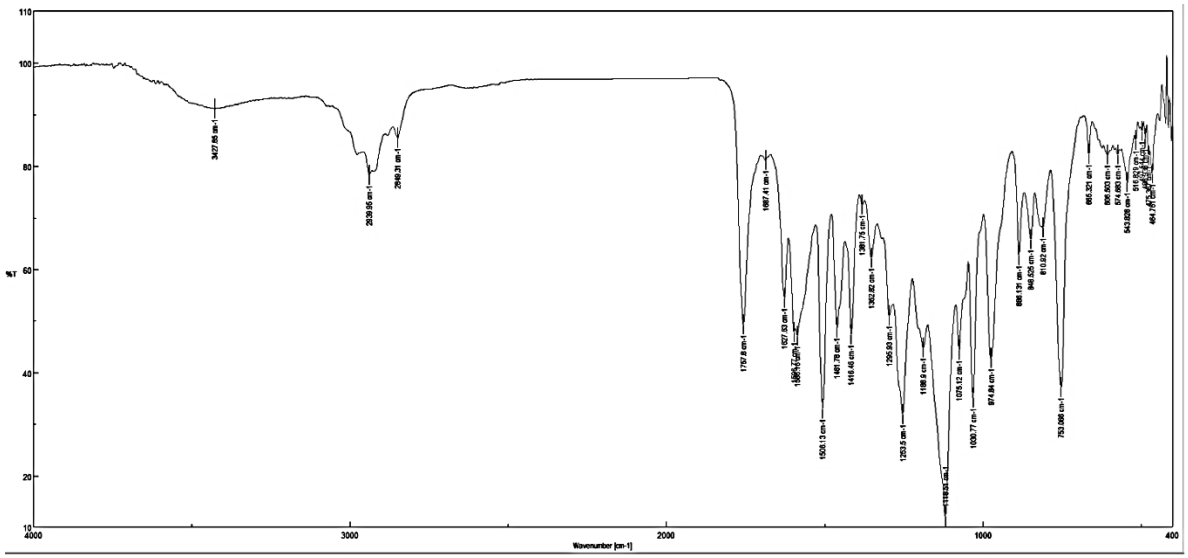
Şekil 3. 6: 2 Bileşiğinin UV spektrumu.

3.4.2. Kurkumin Bileşiği ile Propanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu

Kurkumin (**1**) bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki propanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilpropiyonat (**3**) bileşiği elde edildi.

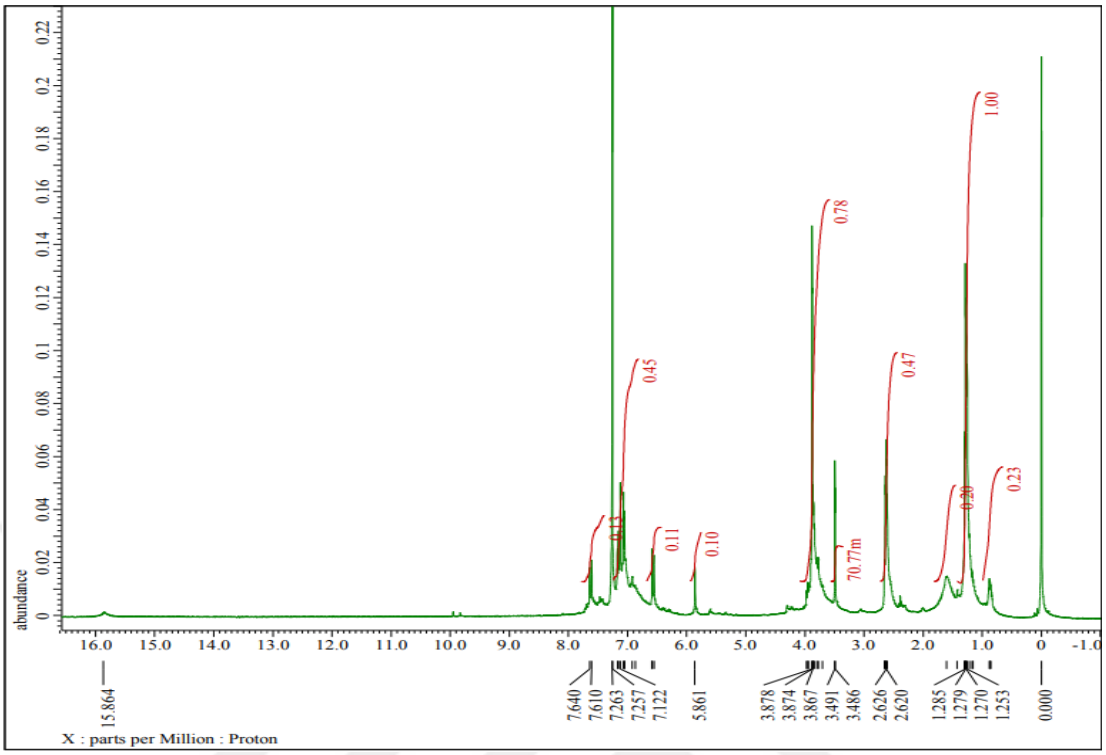


3 Bileşiğinin FTIR(ATR) spektrumunda, OH grubuna ait karakteristik gerilme bandı υ= 3427 cm^{-1} de, υ=2939 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait ve υ=2849 cm^{-1} de alifatik (CH) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağları υ= 1757 cm^{-1} de ve keto grubuna ait (C=O) gerilme bandı υ= 1627 cm^{-1} de gözlenmiştir. υ= 1596, 1506 cm^{-1} de kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları ve υ=1253, 1118 cm^{-1} de C-O-C asimetrik ve simetrik gerilme bantları görülmüştür (Şekil 3.7).



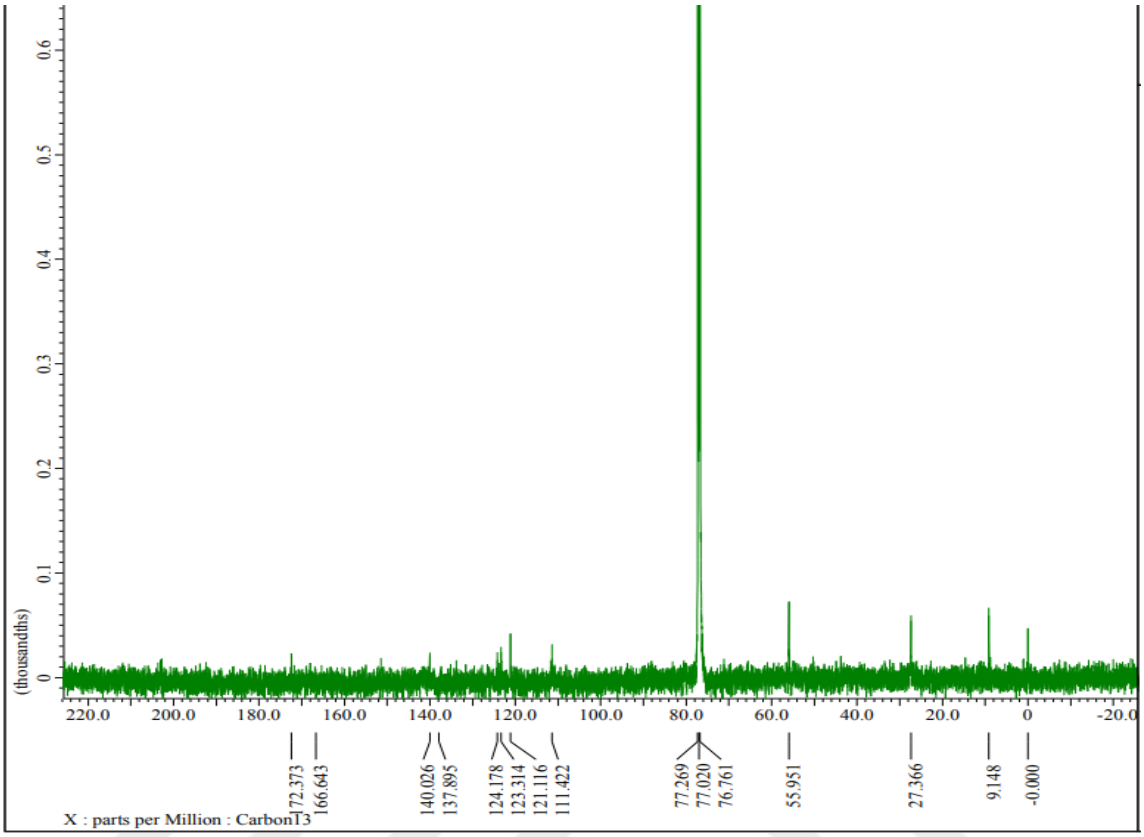
Şekil 3. 7: 3 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR).

3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; kurkumin ana iskeletinde fenolik halkadaki aromatik CH hidrojenleri δ = 7.12-7.64 ppm arasında multiplet, fenolik halkadaki OH hidrojeni δ = 5.86 ppm'de singlet, CH_2 ve metoksi ($–OCH_3$) grubu hidrojenleri δ= 2.62-.87 ppm'de multiplet ve CH_3 grubu hidrojenleri δ = 1.25-1.28 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir (Şekil 3.8).



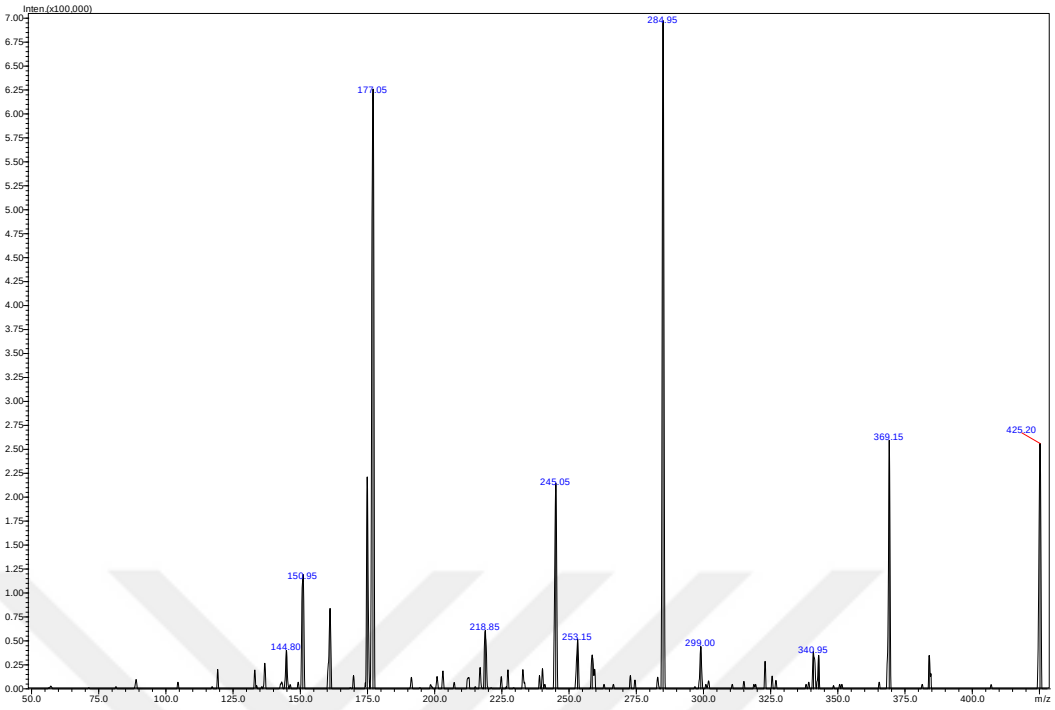
Şekil 3. 8: 3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

3 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu karbonları (C=O) δ=172.3, 166.6 ppm'de görülmüştür. Fenolik halkadaki karbonlar ve kurkumin ana iskeleti karbonları δ= 140 137.9, 124.2, 123.3, 121.1, 111.4 ppm'de gözlenmiştir. Fenolik halkaya bağlı metoksi (-OCH_3) grubundaki hidrojenler δ= 55.9 ppm'de ve CH_2 grubu karbonları δ=27.4 ppm'de görülürken CH_3 grubu hidrojenleri de δ= 9.1 ppm'de belirlenmiştir (Şekil 3.9).



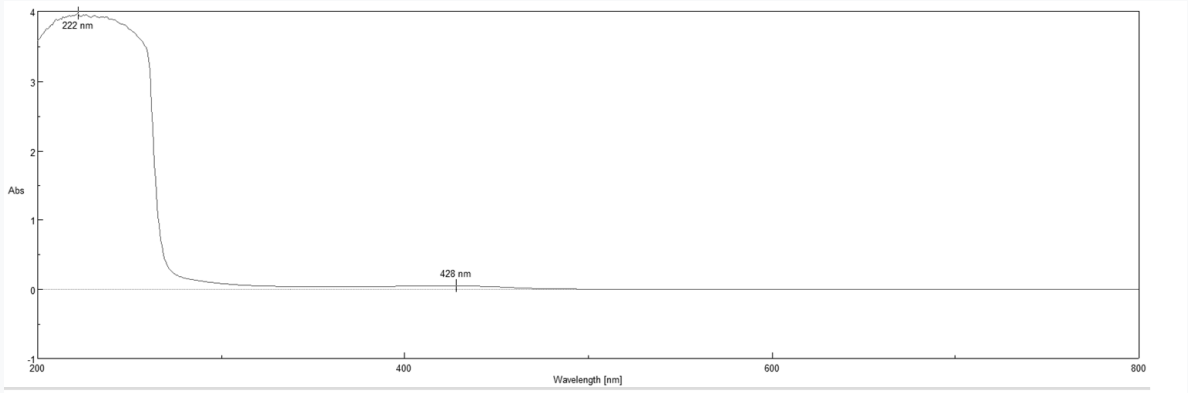
Şekil 3. 9: 3 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

3 Bileşiğinin ($C_{24}H_{24}O_7$), (M=424.44 g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*=425.20 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*=369.10 $[M-CH_3CH_2CO]^+$, *m/z*=340.95 $[M-2CH_3]^+$ parçalanma iyonları gözlenmiştir (Şekil 3.10).



Şekil 3. 10: 3 Bileşiğinin Kütle spektrumu.

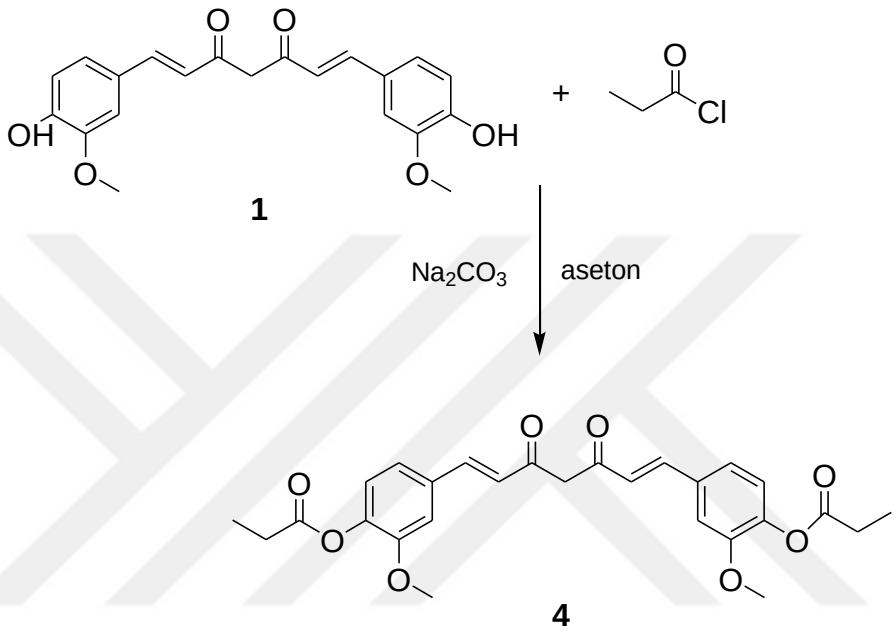
3 Bileşiğinin UV-Vis (kloroform): λ_{max}= 428, 222 nm olarak gözlendi (Şekil 3.11).



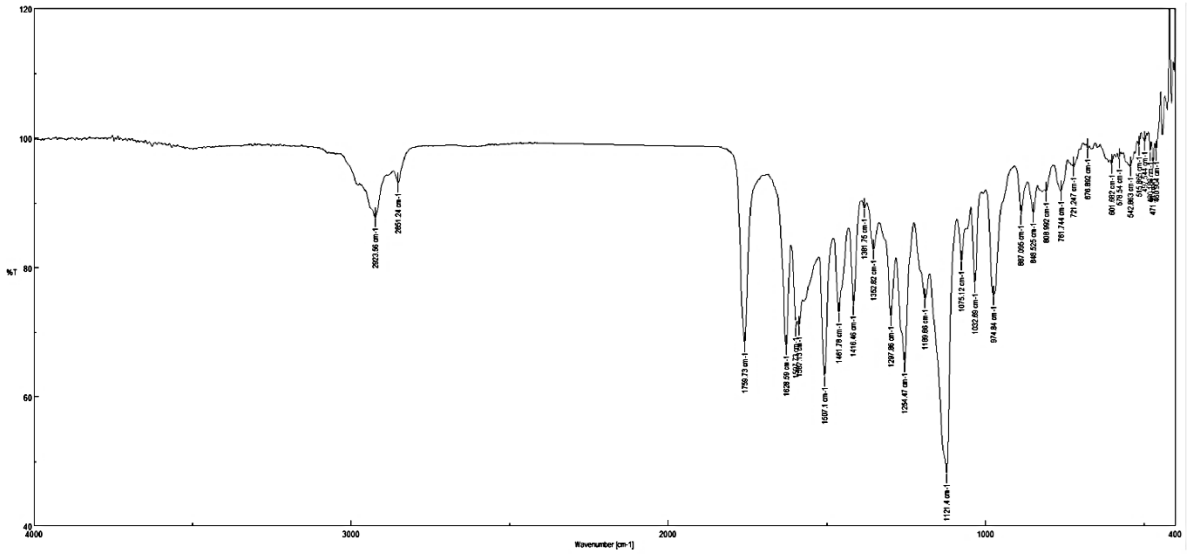
Şekil 3. 11: 3 Bileşiğinin UV spektrumu.

3.4.3. Kurkumin Bileşiği ile Propanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu

Kurkumin **(1)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki propanoil klorür ile reaksiyonundan, bilinen (1*E*,6*E*)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1,7diil)bis(2-metoksi-4,1-fenilen) dipropiyonat **(4)** bileşiği elde edildi [58].

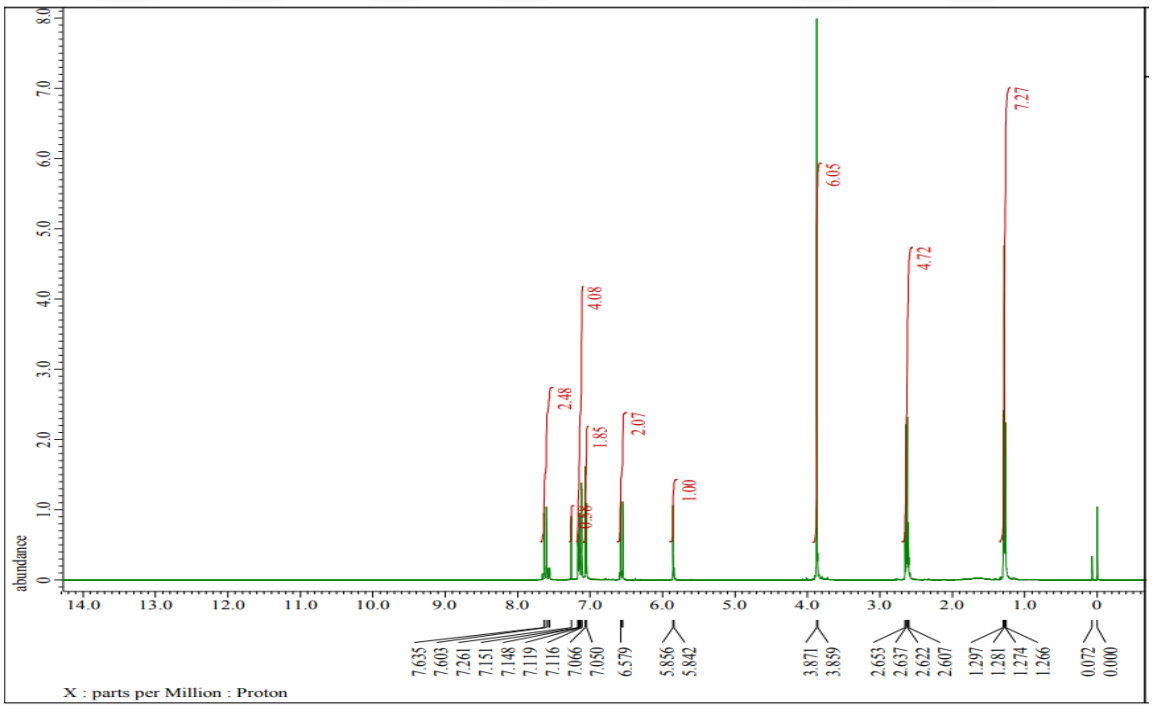


4 Bileşiğinin FTIR(ATR) spektrumunda, υ=2923 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ=2851cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1723 cm^{-1} de ve keto grubuna ait (C=O) gerilme bantları υ= 1678, 1625 cm^{-1} de, kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1588, 1509 cm^{-1} görülmüştür. υ=1230, 1120 cm^{-1} de C-O-C asimetrik ve simetrik gerilme bantları görülmüştür (Şekil 3.12).



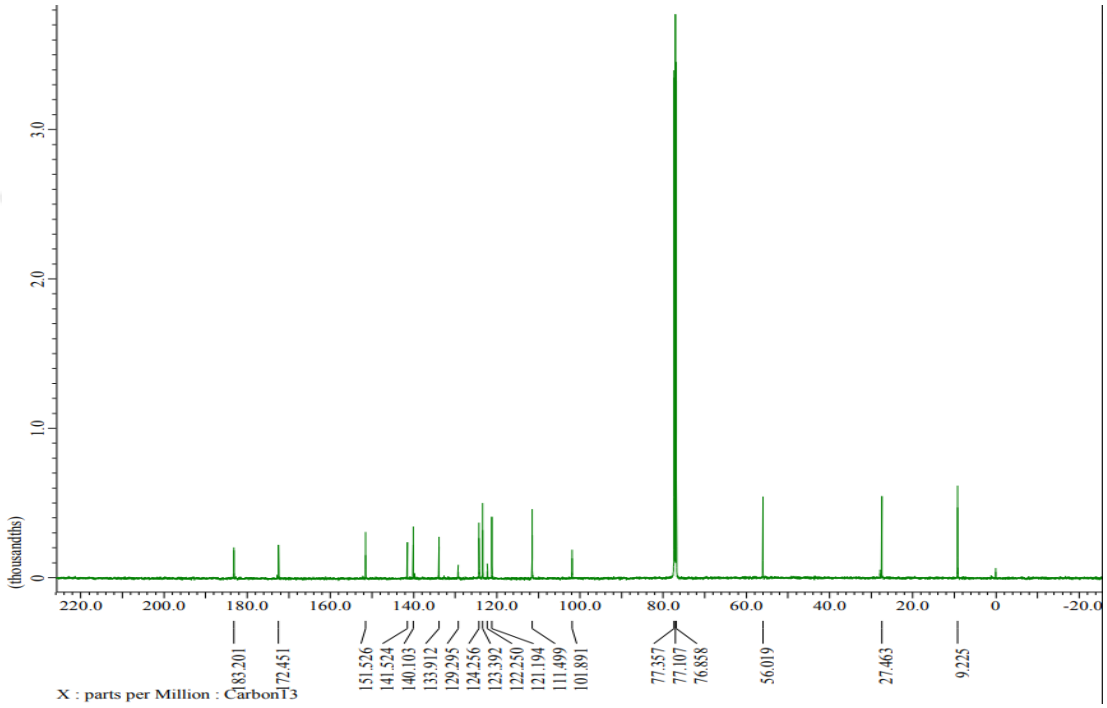
Şekil 3. 12: 4 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR).

4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kurkumin ana iskeletindeki iki karbonil grubu arasındaki CH_2 grubu hidrojenleri δ= 3.48-3.49 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir. CH_3 grubu ve diğer CH_2 grubu hidrojenleri δ= 0.83-1.55 ppm'de multiplet olarak görülmüştür. (Şekil 3.13).



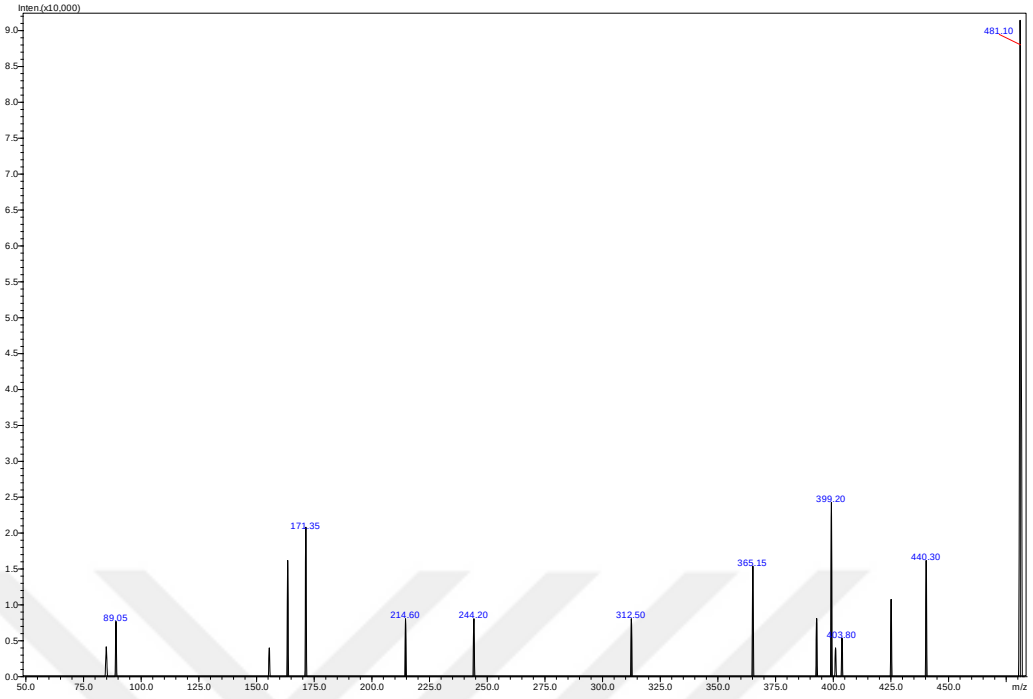
Şekil 3. 13: 4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

4 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu karbonları (C=O) δ=183.2, 172.4 ppm'de görülmüştür. Fenolik halkadaki karbonlar ve kurkumin ana iskeleti karbonları δ= 151.5, 140.1, 133.9, 129.3, 124.3, 123.4, 122.3, 121.2, 111.5, 101.9 ppm'de, metoksi (-OCH_3) karbonları δ= 56 ppm'de ve CH_2 karbonları δ= 27.6 ppm'de gözlenmiştir. CH_3 grubu karbonları ise δ= 9.2 ppm'de belirlenmiştir (Şekil 3.14).



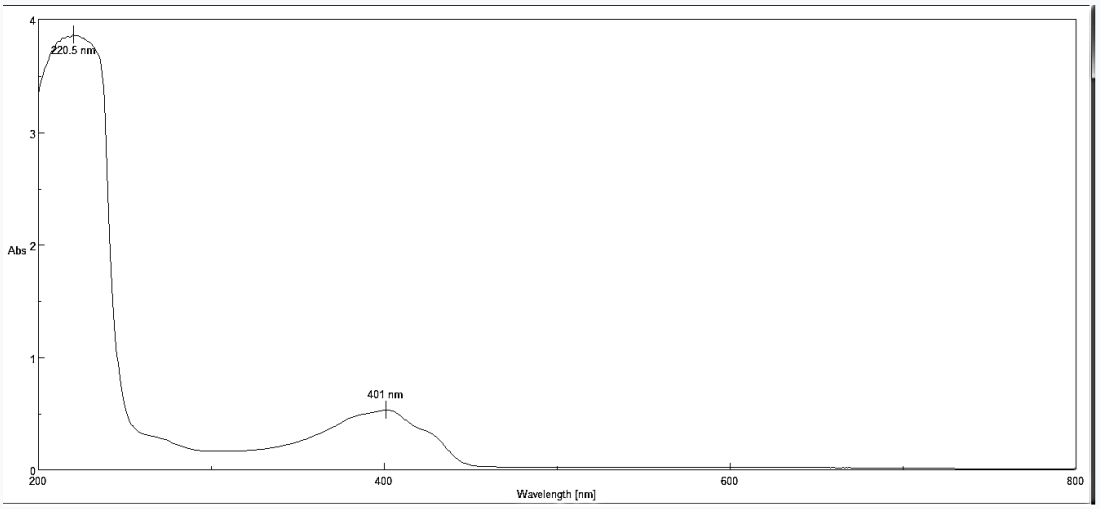
Şekil 3. 14: 4 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

4 Bileşiğinin ($C_{24}H_{28}O_8$), (M=480.52g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*=481.10 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 365.10 $[M-2CH_3CH_2CO]^+$ parçalanma iyonu gözlenmiştir (Şekil 3.15).



Şekil 3. 15: 4 Bileşiğinin Kütle spektrumu.

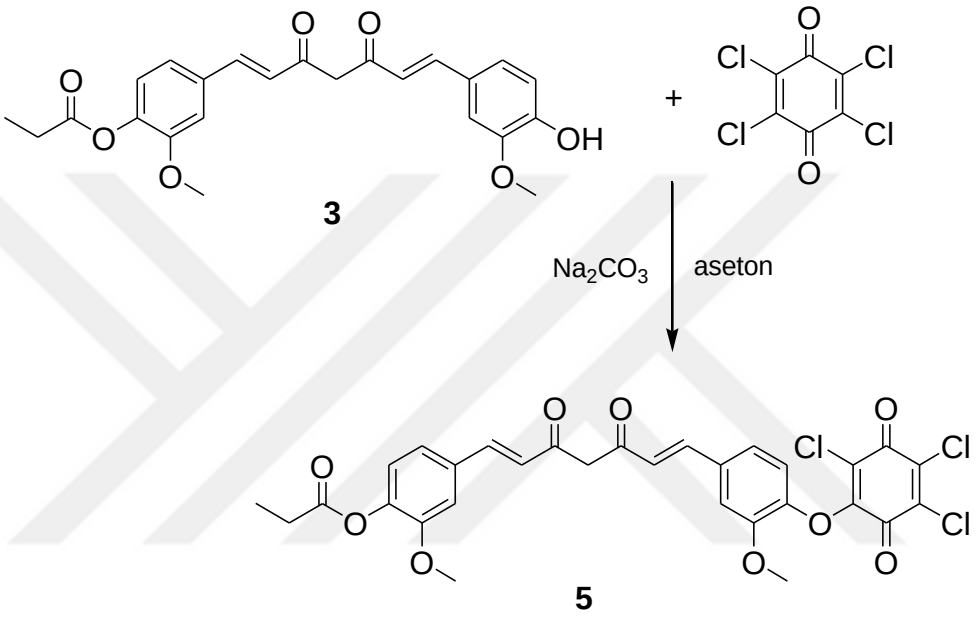
4 Bileşiğinin UV-Vis (klororfom): λmax= 401, 220 nm olarak gözlendi (Şekil 3.16).



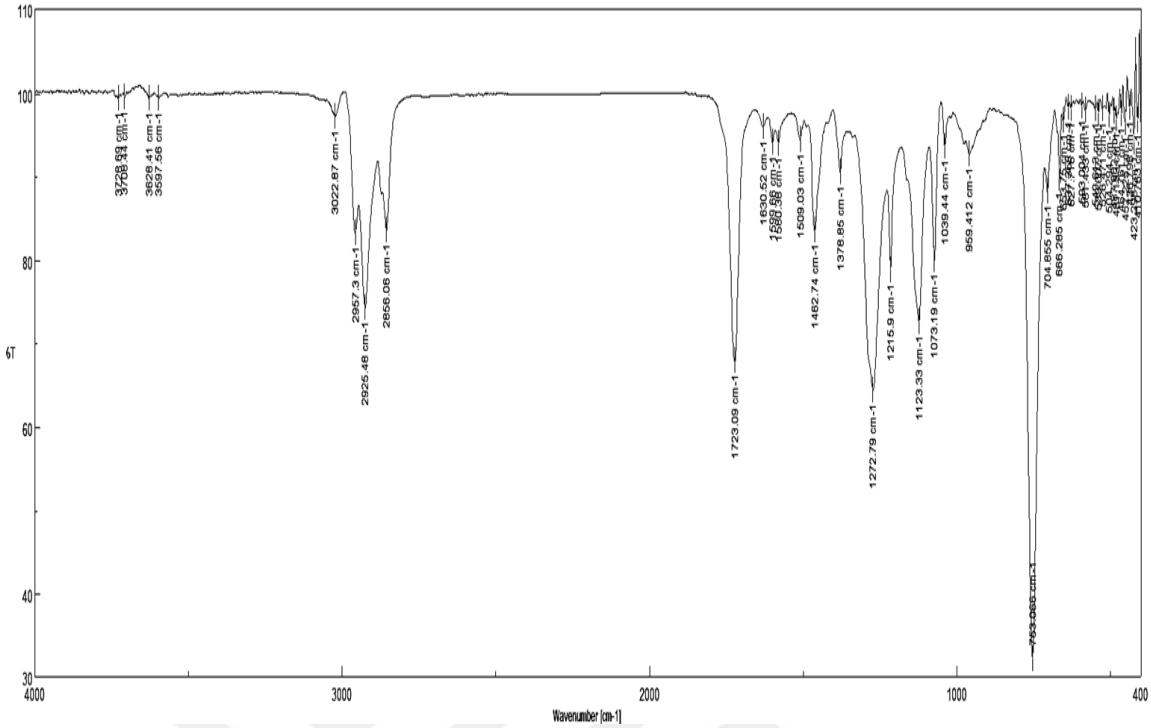
Şekil 3. 16: 4 Bileşiğinin UV spektrumu.

3.4.4. 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta1,6dien-1-il)-2- metoksi-fenil propiyonat (3) Bileşiği ile Tetrakloro-1,4-Benzokinon Bileşiğinin Reaksiyonu

4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat **(3)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki tetraklor-1,4-benzokinon ile reaksiyonundan, yeni 2-metoksi-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-metoksi-4-((2,4,5-trikloro-3,6-dioksosiklohek-1-en-1-il)oksi)fenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)fenil propiyonat **(5)** bileşiği elde edildi.

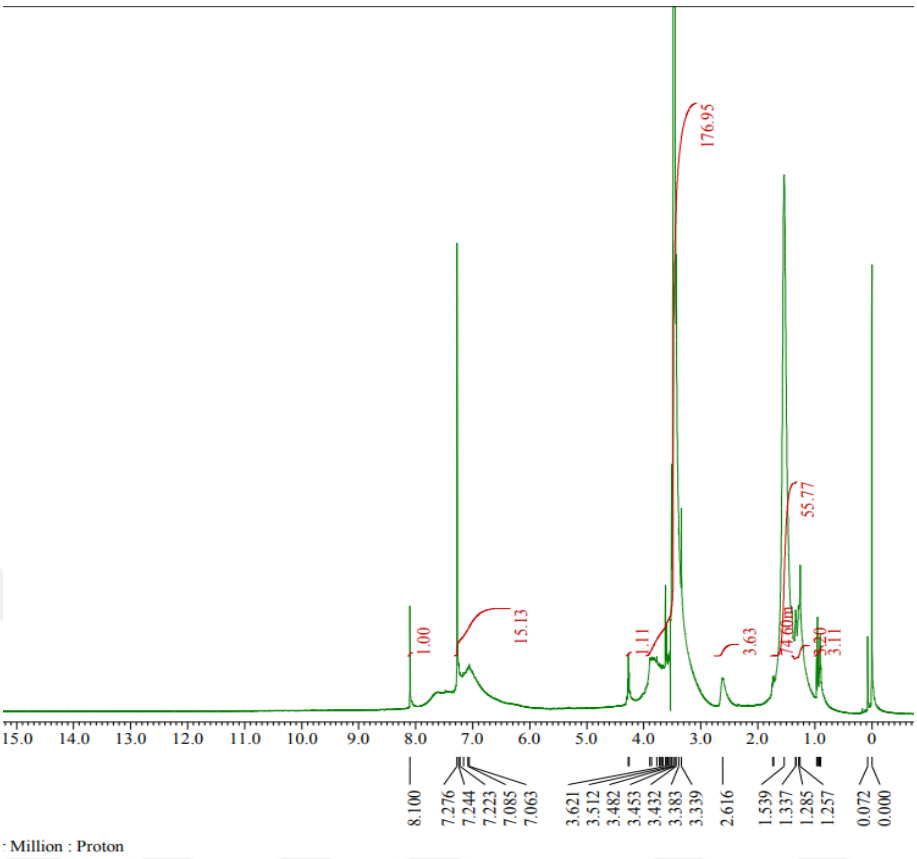


5 Bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumunda, υ=3022 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2925, 2856 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1723 cm^{-1} de ve keto grubuna ait (C=O) gerilme bandı υ= 1630 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1580, 1509 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1272, 1123 cm^{-1} de gözlenmiştir (Şekil 3.17).



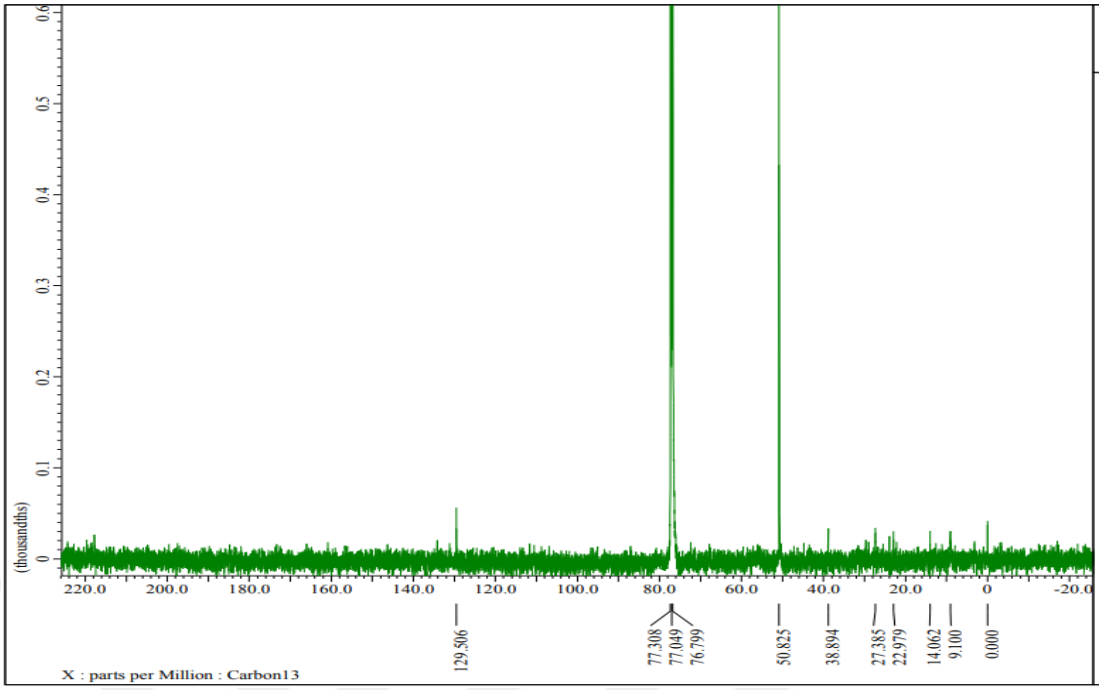
Şekil 3.17: 5 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR).

5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda ($CDCl_3$), aromatik halka ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu hidrojenleri δ= 7.06-8.10 ppm'de multiplet olarak görülmüştür. Benzokinon halkasındaki hidrojenler δ= 4.25-4.26 ppm'de multiplet ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grupları arasında yer alan metilen grubu hidrojenleri de δ= 2.61-3.51 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir. CH_3 grubu hidrojenleri ise δ= 0.90-0.95 ppm'de multiplet olarak belirlenmiştir (Şekil 3.18).



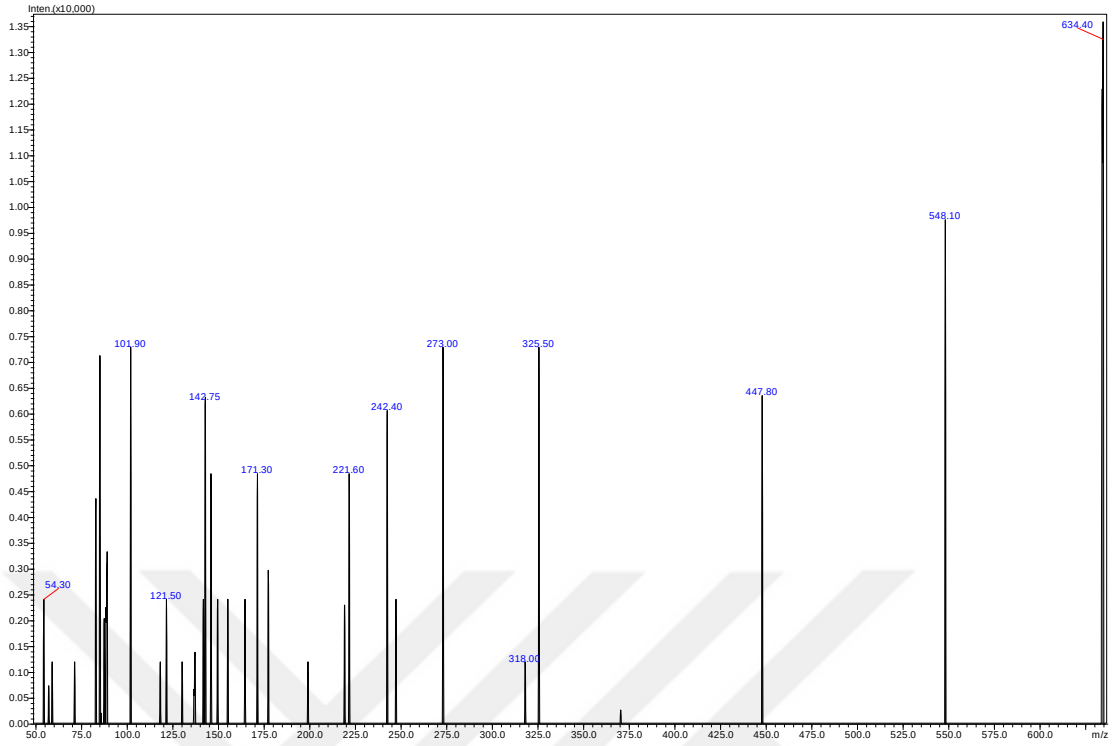
Şekil 3.18: 5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda ($CDCl_3$), kurkumin ana iskeletindeki karbonlar, aromatik halka karbonları ve benzokinon halkasına ait karbonlar δ= 129.5 ppm'de gözlenmiştir. Metoksi (-OCH_3) karbonları δ= 50.8 ppm'de ve CH_2 karbonları δ= 38.9, 27.4, 22.9 ppm'de görülmüştür. CH_3 karbonları ise δ= 14.1 ppm'de tespit edilmiştir (Şekil 3.19).



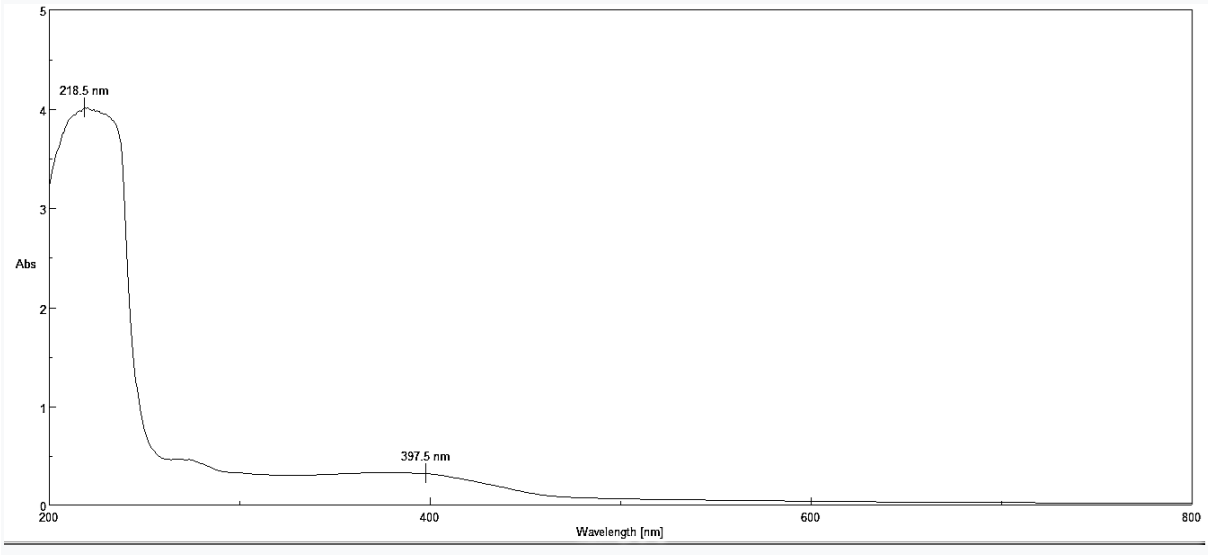
Şekil 3.19: 5 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

5 Bileşiğinin ($C_{30}H_{25}Cl_3O_9$), (M=635.87 g/mol), ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 634.40 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 548.10 $[M\text{-}CH_3CH_2CO, 2\ CH_3]^+$ parçalanma iyonu gözlenmiştir (Şekil 3.20).



Şekil 3. 20: 5 Bileşiğinin Kütle spektrumu.

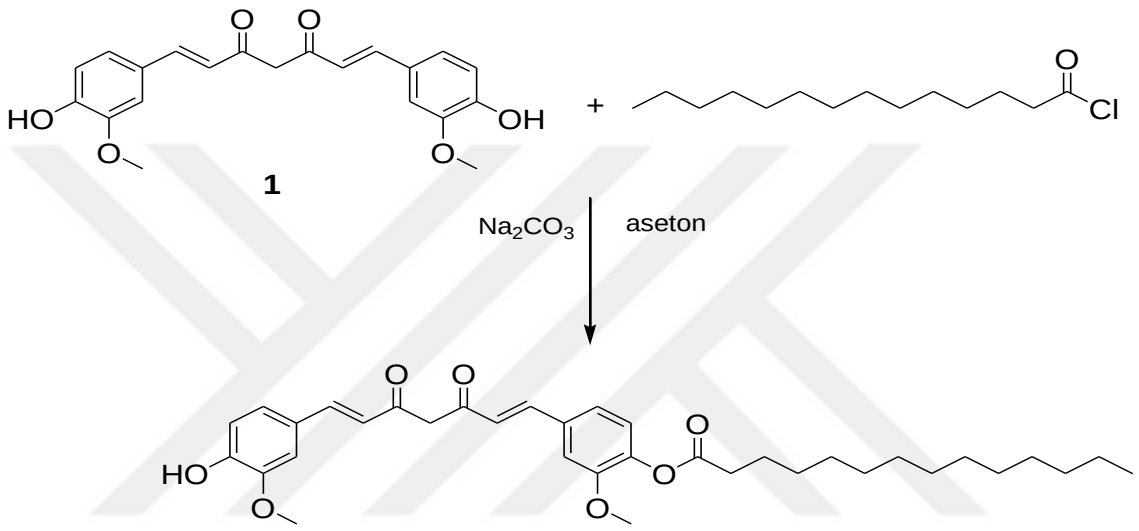
5 Bileşiğinin UV-Vis (kloroform): λmax= 397, 218 nm olarak gözlendi (Şekil 3.21).



Şekil 3. 21: 5 Bileşiğinin UV spektrumu.

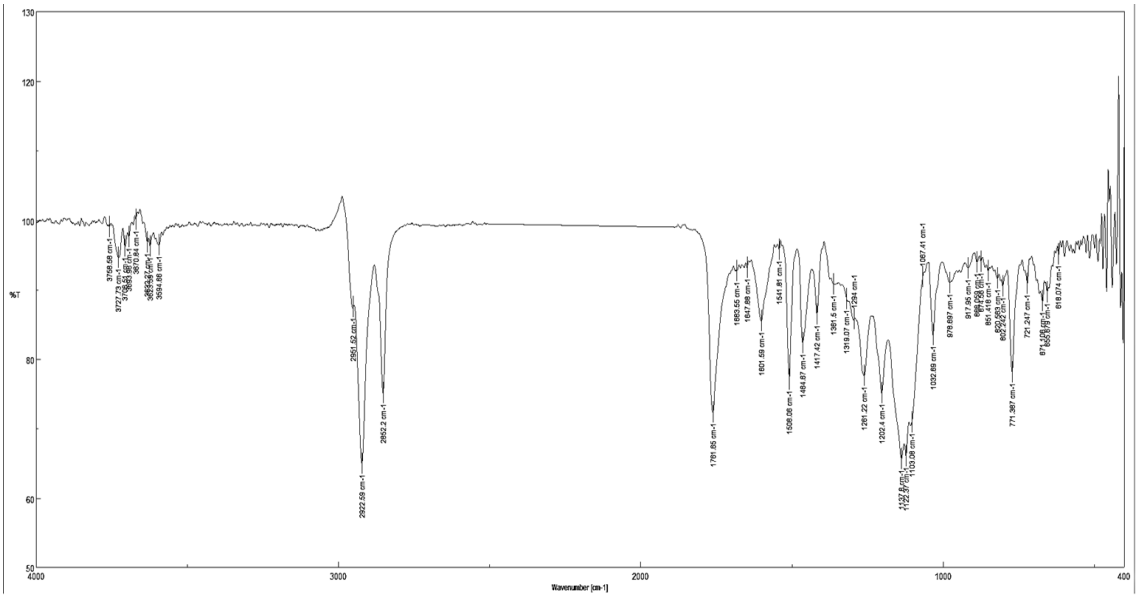
3.4.5. 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksi-fenilhekzanoat (2) Bileşiği ile Tetradekanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu

4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil hekzanoat **(2)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki tetradekanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-(hekzanoiloksi)-3-metoksifenil-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifeniltetradekanoat **(6)** bileşiği elde edildi.



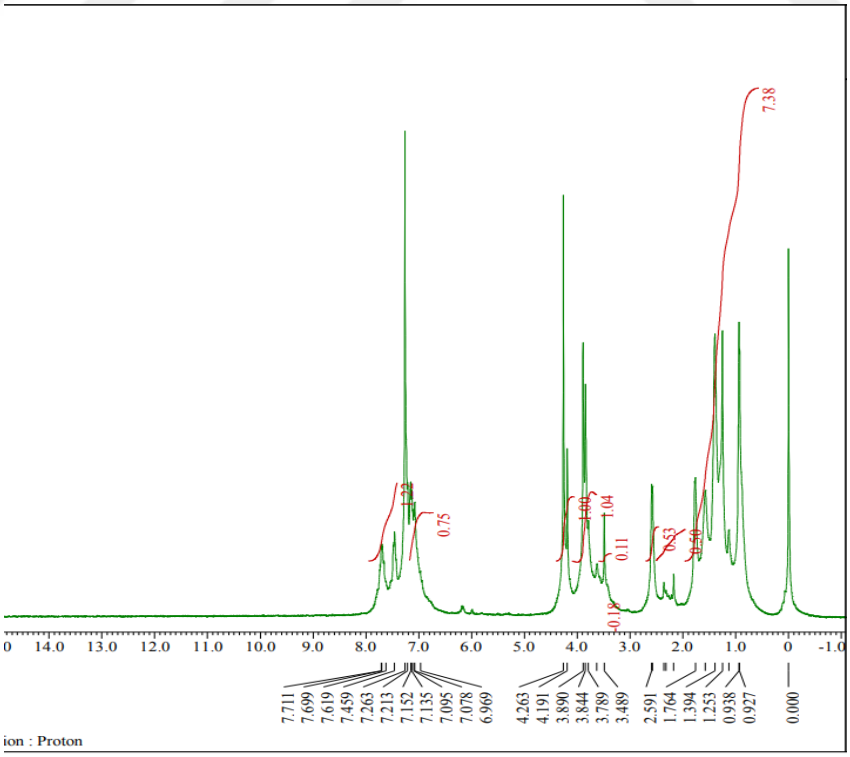
8

6 Bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumunda, υ= 2951 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2992, 2852 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1761 cm^{-1} de ve keto grubuna ait (C=O) gerilme bandı υ= 1647 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1580, 1601 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1261, 1122 cm^{-1} de gözlenmiştir (Şekil 3.22).



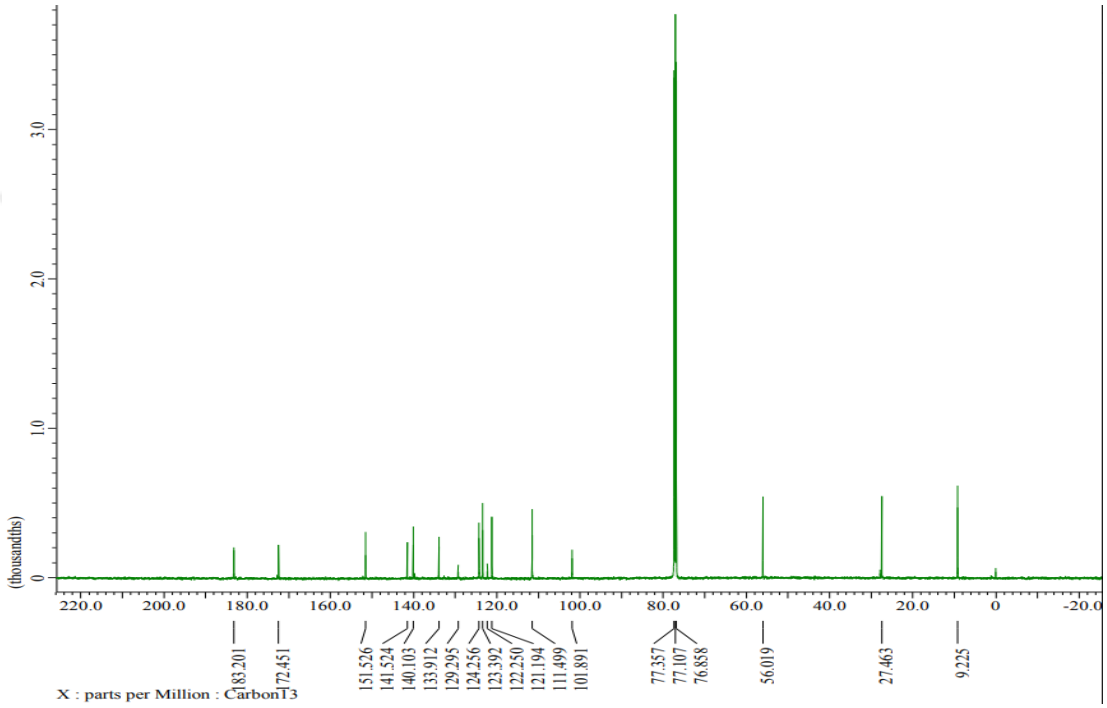
Şekil 3. 22: 6 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR).

6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kurkumin ana iskeletindeki iki karbonil grubu arasındaki CH_2 grubu hidrojenleri δ= 3.48-3.49 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir. CH_3 grubu ve diğer CH_2 grubu hidrojenleri δ= 0.83-1.55 ppm'de multiplet olarak görülmüştür. (Şekil 3.23).



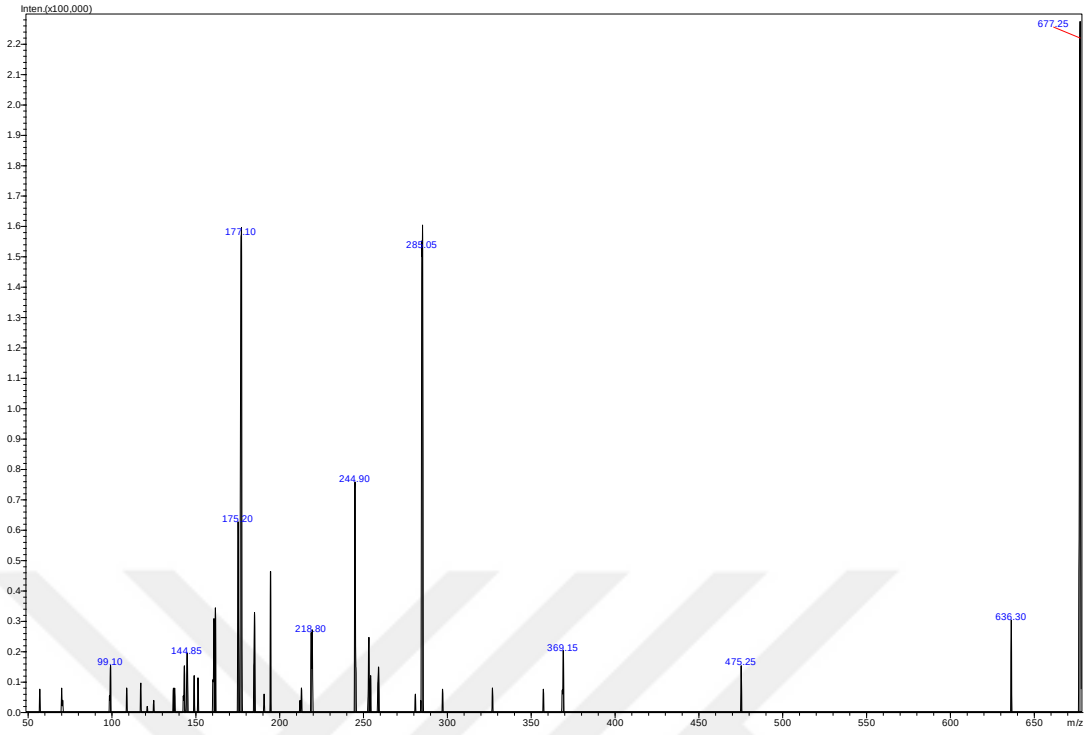
Şekil 3. 23: 6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

6 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu karbonları (C=O) δ=183.2, 172.4 ppm'de görülmüştür. Fenolik halkadaki karbonlar ve kurkumin ana iskeleti karbonları δ= 151.5, 140.1, 133.9, 129.3, 124.2, 123.4, 122.2, 121.2, 111.5, 101.9 ppm'de, metoksi (-OCH_3) karbonları δ= 56 ppm'de ve CH_2 karbonları δ= 27.6 ppm'de gözlenmiştir. CH_3 grubu karbonları ise δ= 9.2 ppm'de belirlenmiştir (Şekil 3.24).



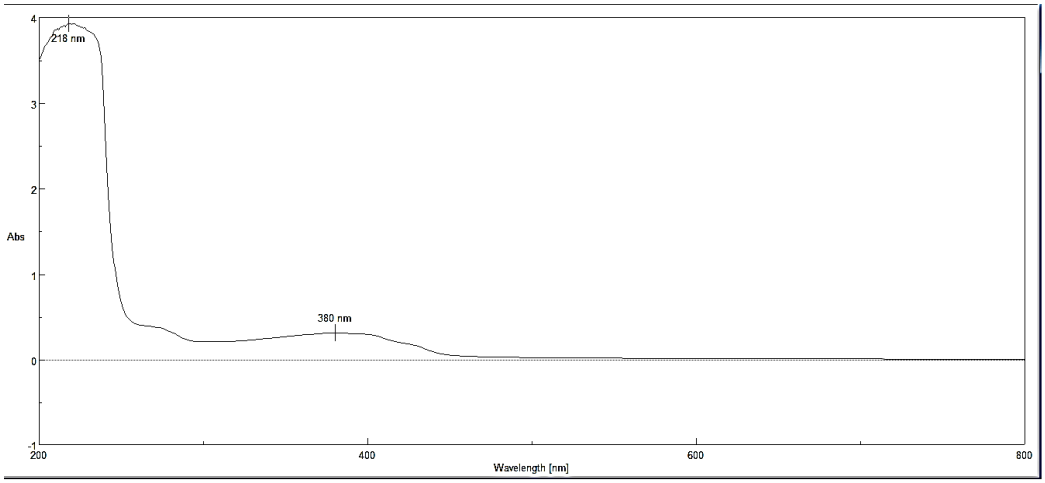
Şekil 3. 24: 6 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

6 Bileşiğin ($C_{41}H_{56}O_8$), (M=676.88 g/mol), ESI (+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 677.25 $[M+H]^+$ moleküler iyonu gözlenmiştir (Şekil 3.25).



Şekil 3.25: 6 Bileşiğinin Kütle spektrumu.

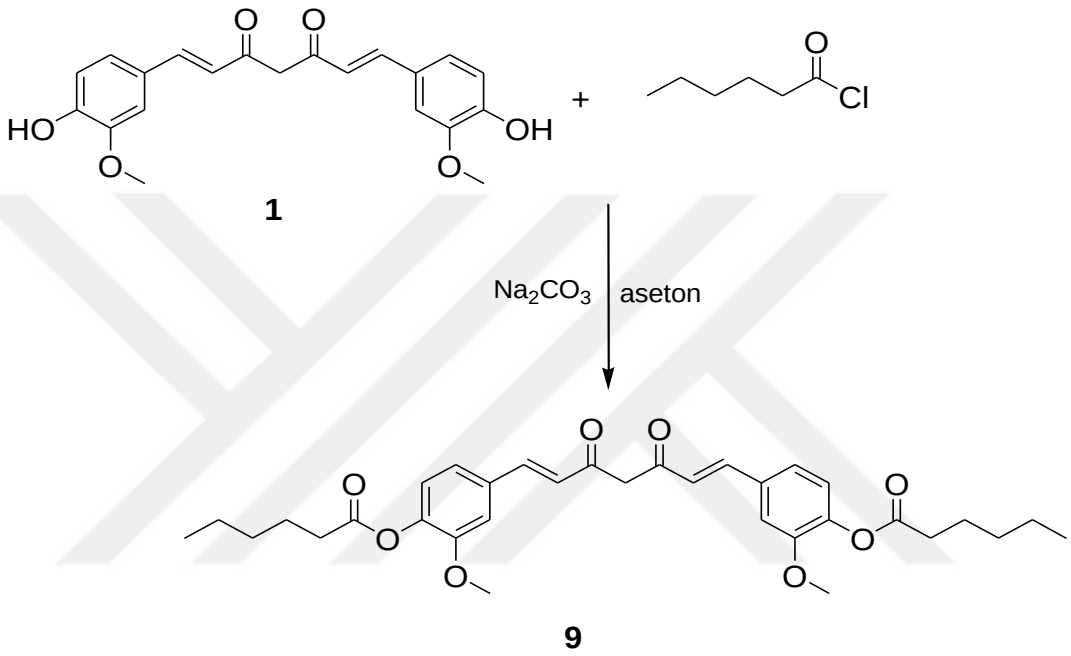
6 Bileşiğinin UV-Vis (klorofrom) spektrumunda; λ= 380, 218 nm olarak bulundu (Şekil 3.26).



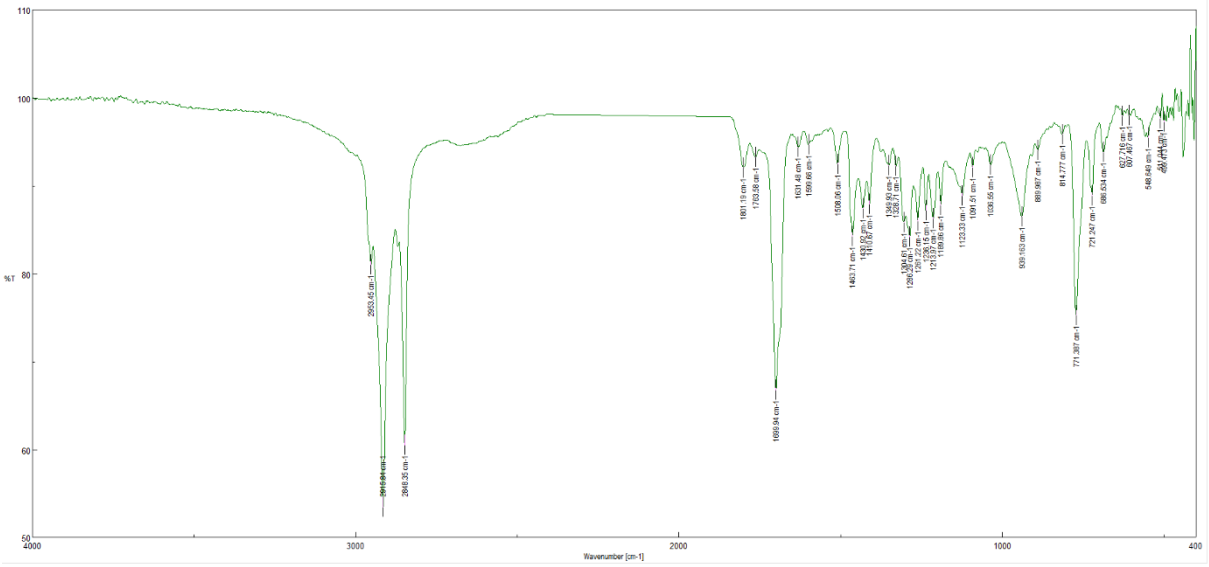
Şekil 3.26: 6 Bileşiğinin UV spektrumu.

3.4.6. 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat (3) Bileşiği ile Tetradekanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu

4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat **(3)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki tetradekanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 2-metoksi-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-metoksi-4-(propiyoniloksil)fenil-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)feniltetradekanoat **(7)** bileşiği elde edildi.

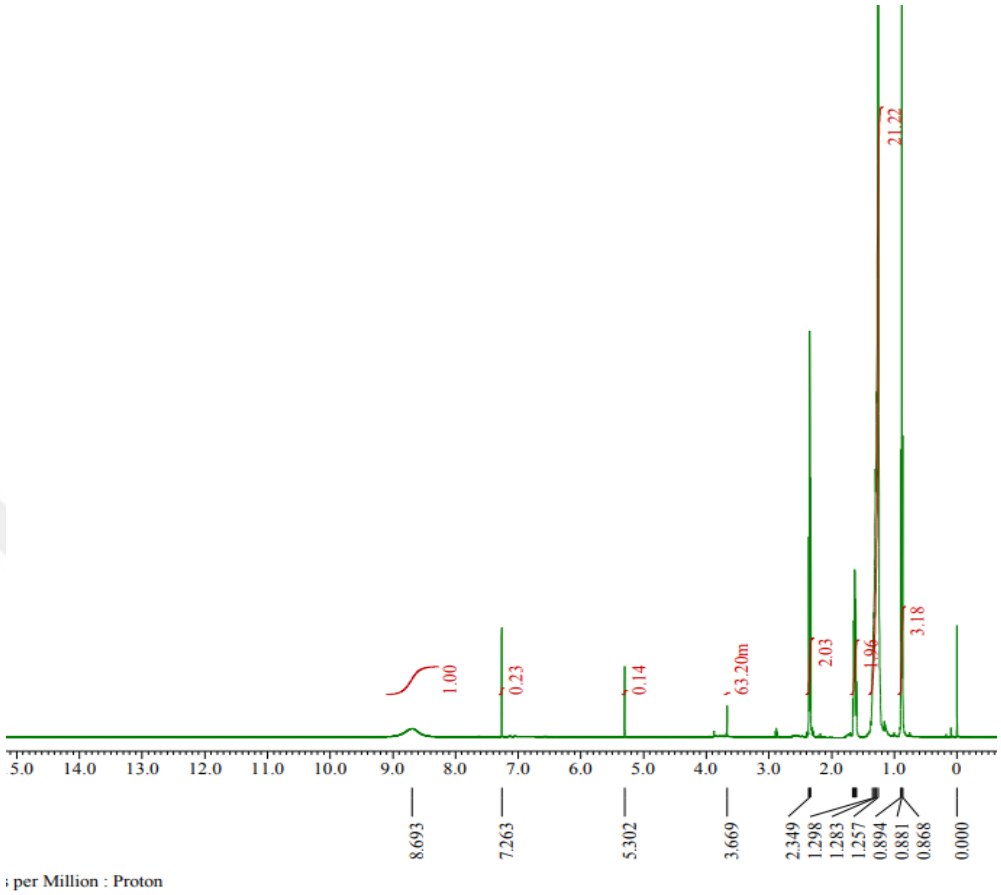


7 Bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumunda, υ= 2920 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2820 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1720 cm^{-1} de ve keto grubuna ait (C=O) gerilme bandı υ= 1630 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1501, 1590 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1280, 1130 cm^{-1} de gözlenmiştir (Şekil 3.27).



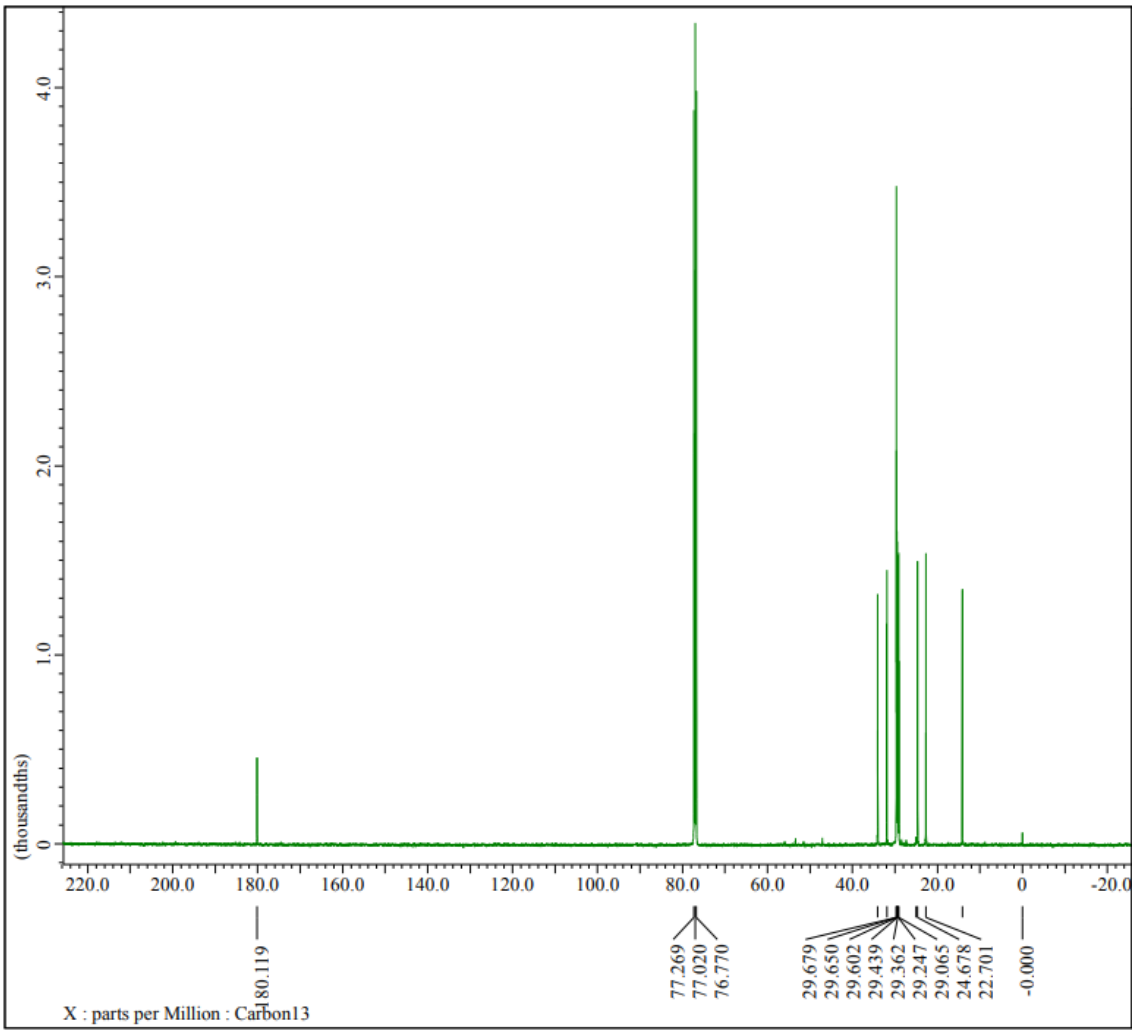
Şekil 3. 27: 7 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR).

7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde, aromatik halka ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu hidrojenleri δ= 7.10-8.69 ppm'de görülmüştür. Kurkumin ana iskeletindeki karbonil grupları arasında yer alan CH_2 grubuna ait hidrojenler δ= 5.30 ppm'de singlet olarak gözlenirken, diğer CH_2 grupları ve fenolik halkada bulunan metoksi (-OCH_3) gruplarına ait hidrojenler 1.25-3.66 ppm aralığında multiplet olarak gözlendi. CH_3 grubu hidrojenleri ise δ= 0.86-0.89 ppm arasında multiplet olarak tespit edilmiştir (Şekil 3.28).



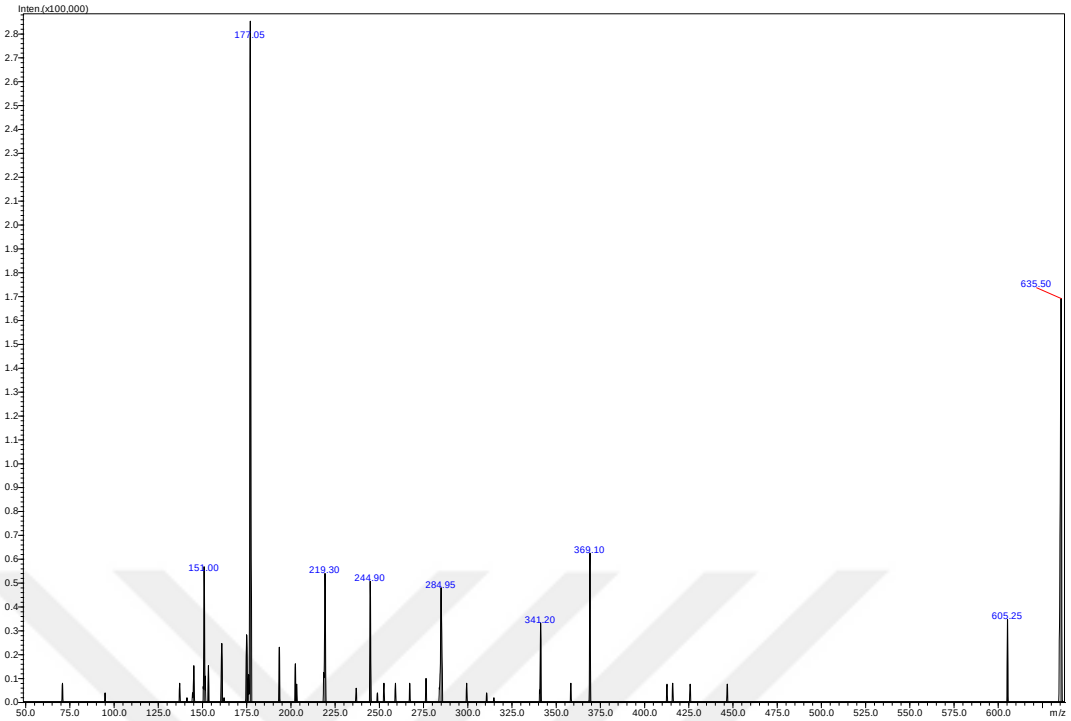
Şekil 3.28: 7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

7 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu (-C=O) piki 180.1 ppm'de görülmüştür. CH_2 ve metoksi (-OCH_3) grubu karbonları δ= 29.7, 29.6, 29.60, 29.4, 29.4, 29.2, 29, 24.7, 22.7 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 3.29).



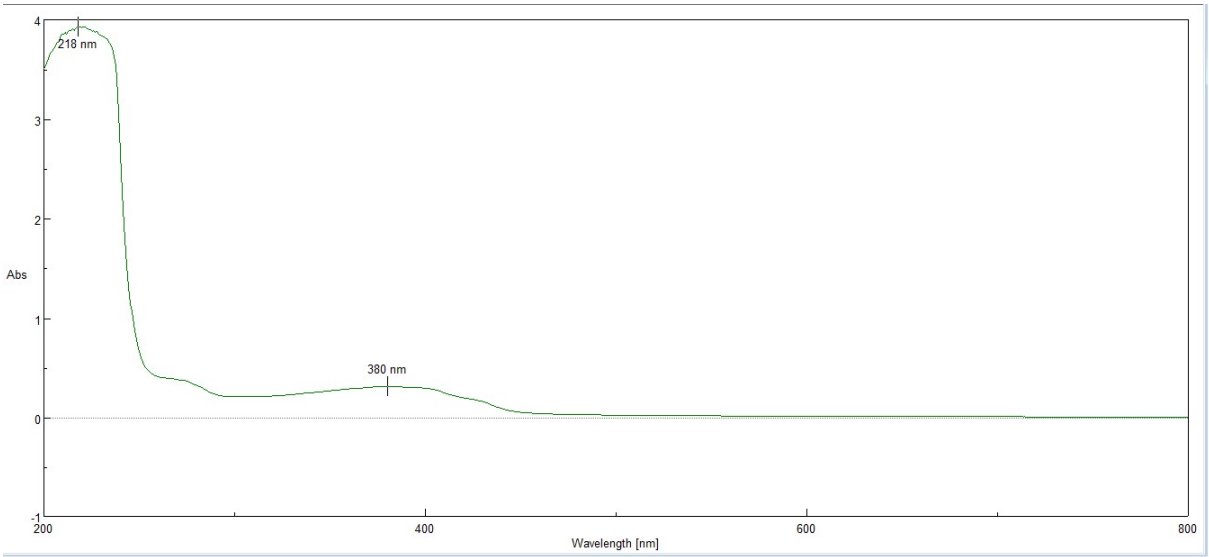
Şekil 3.29: 7 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

7 Bileşiğinin ($C_{38}H_{38}O_8$), (M= 634.80 g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 635.50 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 605.25 $[M-2CH_3]^+$, *m/z*= 369.1 [M-tetradekanoat-CH_2-CH_3]$^+$, *m/z*= 341.2 [M-tetradekanoat-propanoat]$^+$ parçalanma iyonları gözlenmiştir (Şekil 3.30).



Şekil 3.30: 7 Bileşiğinin Kütle spektrumu.

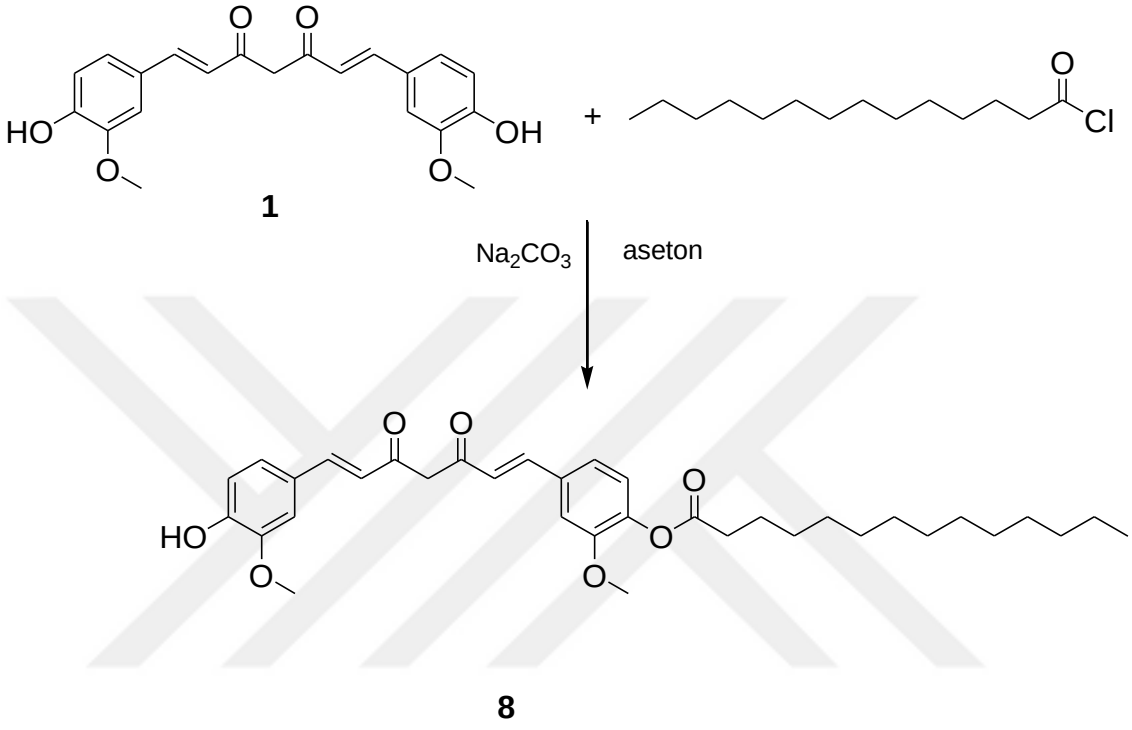
7 Bileşiğinin UV-Vis (kloroform) spektrumunda ; λ(logε)= 380, 218 nm olarak bulundu (Şekil 3.31).



Şekil 3. 31: 7 Bileşiğinin UV spektrumu.

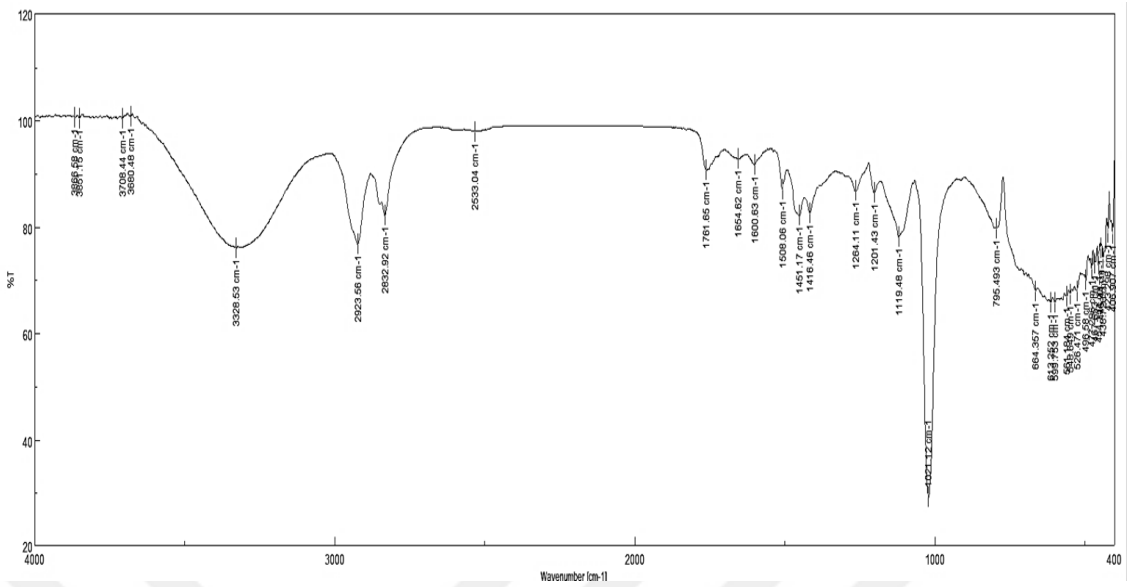
3.4.7. Kurkumin (1) Bileşiği ile Tetradekanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu

Kurkumin **(1)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki tetradekanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dienil)-2-metoksifeniltetradekanoat **(8)** bileşiği elde edildi.



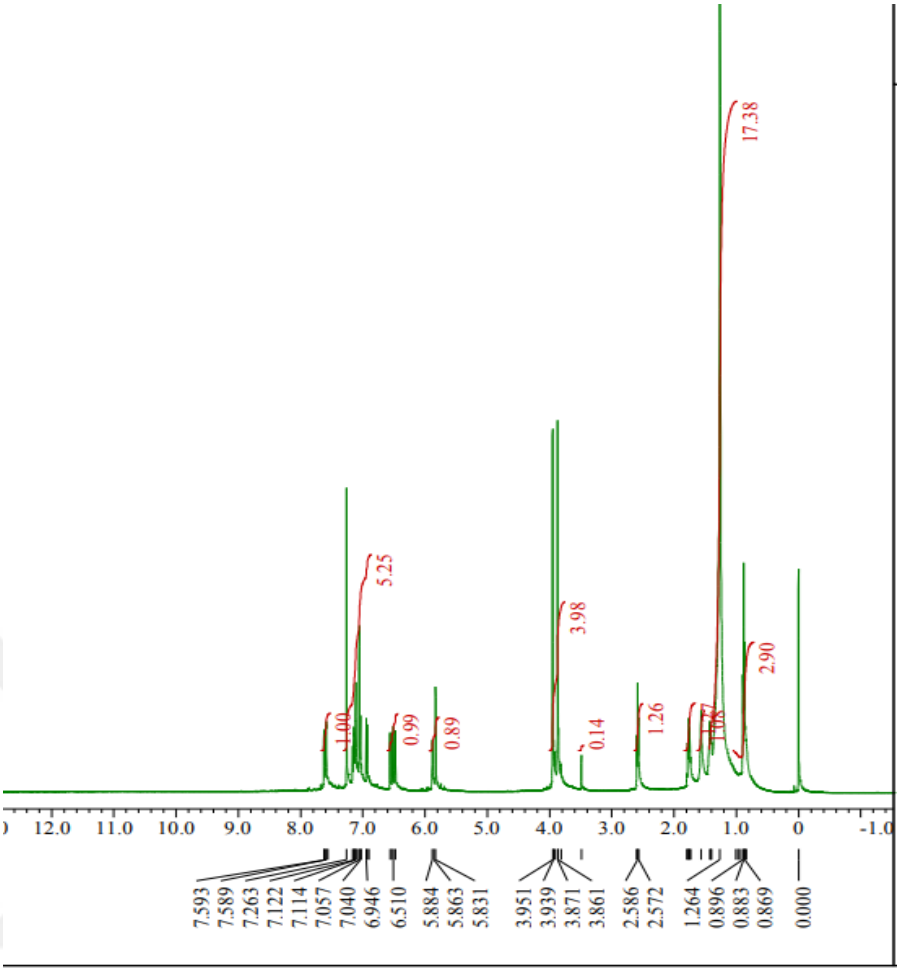
1 **8**

8 Bileşiğinin FTIR(ATR) spektrumunda, karakteristik OH bandı υ= 2920 cm^{-1} de vermiştir. υ= 2923 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2832 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1761 cm^{-1} de ve keto grubuna ait (C=O) gerilme bandı υ= 1654 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1508, 1600 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1119, 1021 cm^{-1} de gözlenmiştir (Şekil 3.32).



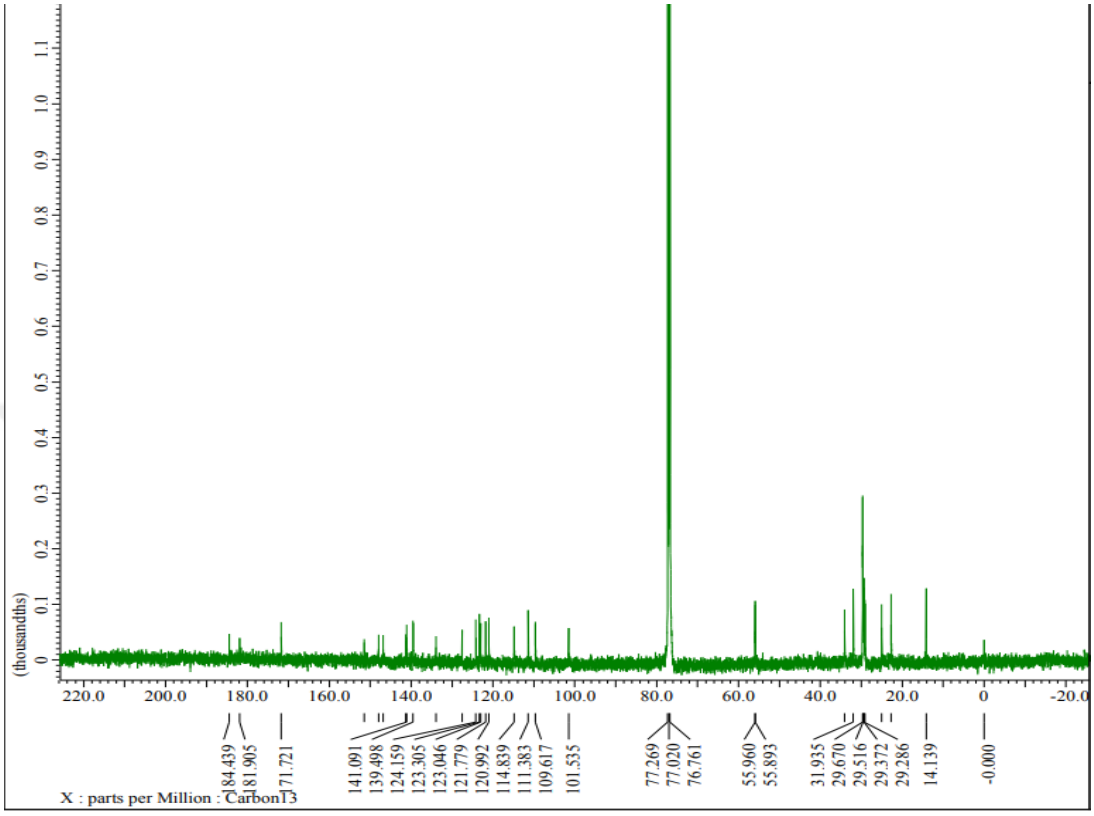
Şekil 3. 32: 8 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR).

8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde, aromatik halka ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu hidrojenleri δ= 6.51-7.59 ppm arasında multiplet olarak görülmüştür. Kurkumin iskeletindeki fenolik halkaya bağlı olan hidroksil (-OH) hidrojenleri δ= 5.83-5.88 ppm aralığında olarak gözlenirken CH_2 ve metoksi (-OCH_3) grubu hidrojenleri δ= 1.26-3.95 ppm aralığında belirlenmiştir. CH_3 grubu hidrojenleri ise δ= 0.86-0.89 ppm aralığında multiplet olarak görülmüştür (Şekil 3.33).



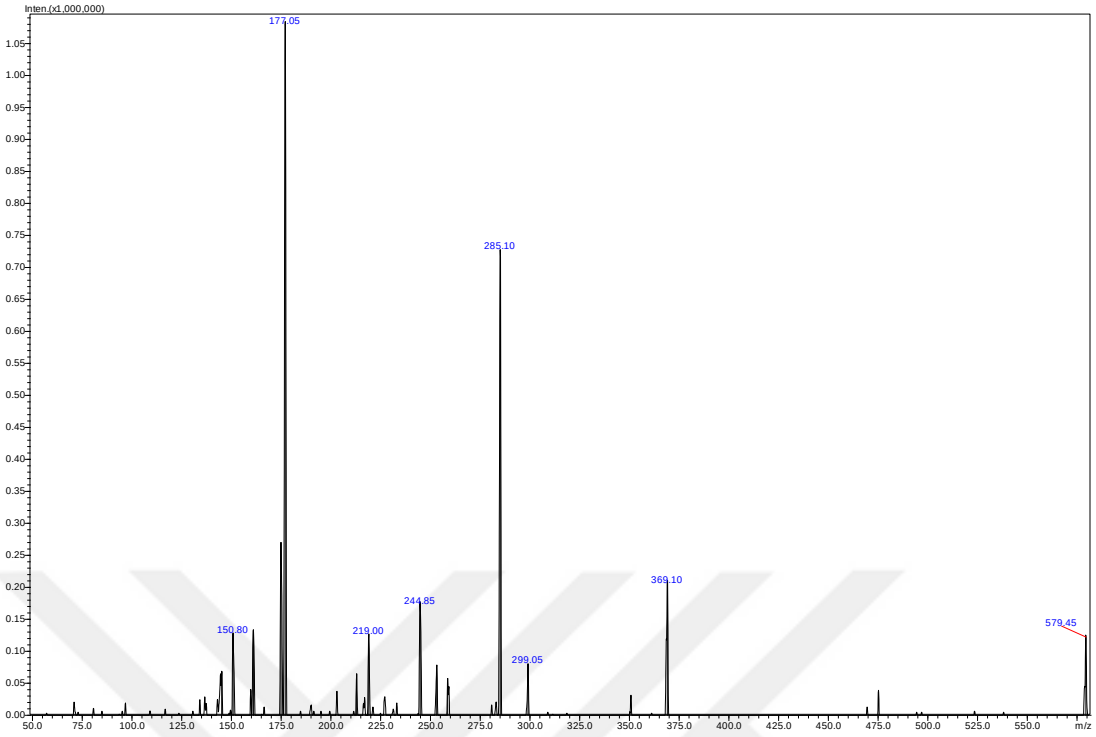
Şekil 3. 33: 8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

8 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, karbonil grubu karbonları (C=O) δ= 184.4, 181.9, 171.7 ppm'de görülmüştür. Aromatik halka ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu karbonları δ= 141.1, 139.5, 124.1 123.3, 123, 121.7, 120.9, 114.8, 111.4, 109.6, 101.5 ppm'de gözlenmiştir. Fenolik halkada yer alan metoksi (-OCH_3) grubu karbonları δ= 55.9 ppm'de ve kurkumin ana iskeletindeki iki karbonil grubu arasındaki CH_2 grubuna ait karbonlar 55.8 ppm'de belirlenmiştir. Diğer CH_2 grubu karbonları δ= 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2 ppm'de görülmüştür. CH_3 grubu karbonu ise 14.1 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 3.34).



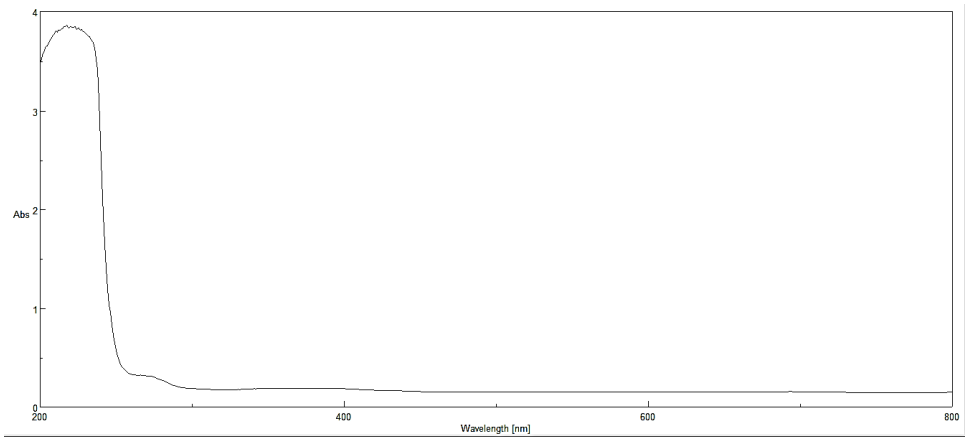
Şekil 3. 34: 8 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

8 Bileşiğinin ($C_{35}H_{46}O_7$), (M=578.74 g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 579.45 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 369.1 $[M\text{-tetradekanoat}]^+$ parçalanma iyonu gözlenmiştir (Şekil 3.35).



Şekil 3. 35: 8 Bileşiğinin Kütle spektrumu.

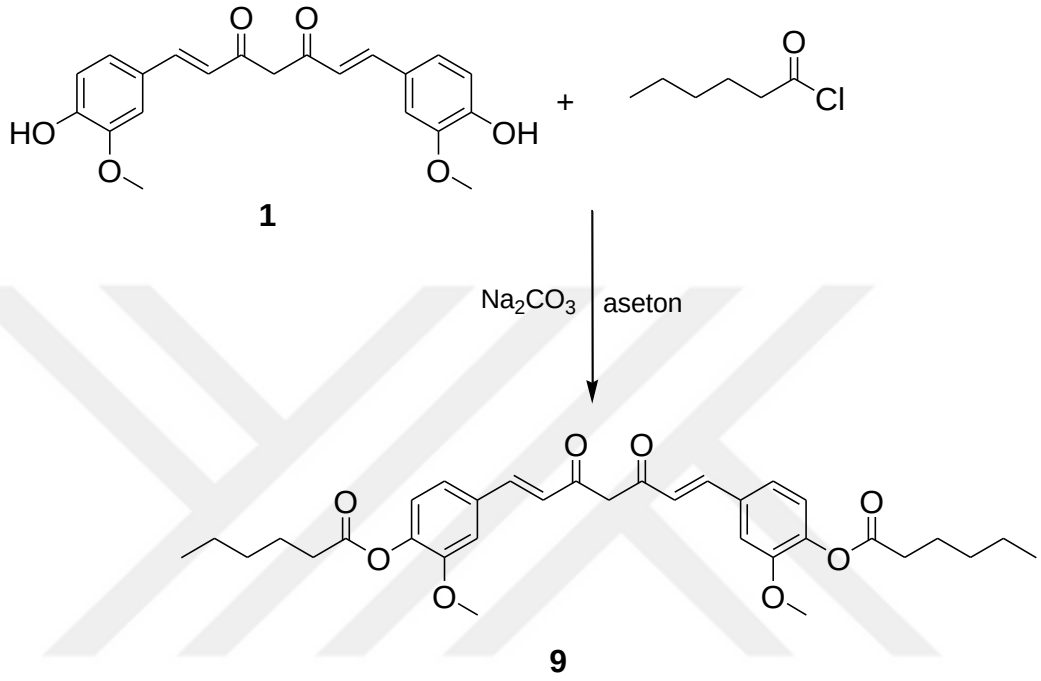
8 Bileşiğinin UV-Vis (kloroform) spektrumunda ; λ= 217, 400 nm olarak bulundu (Şekil 3.36).



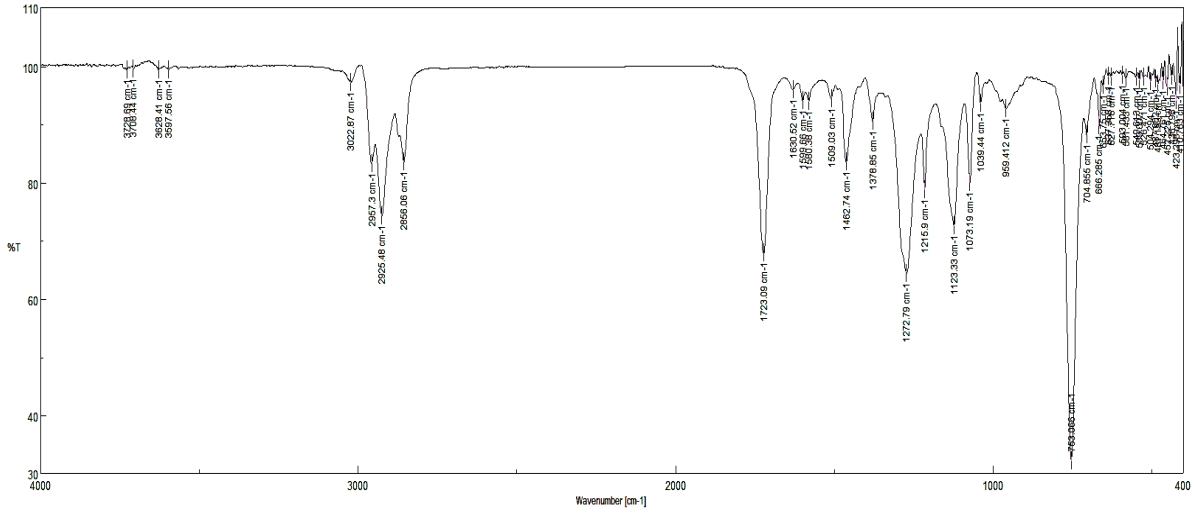
Şekil 3. 36: 8 Bileşiğinin UV spektrumu.

3.4.8. Kurkumin Bileşiği ve Hekzanoil Klorür Bileşiğinin Reaksiyonu

Kurkumin **(1)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki hekzanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni ((1*E*,6*E*)-3,5-dioksahepta-1,6-dien-1,7-diil)bis(2-metoksi-1,4-fenilendihekzanoat **(9)** bileşiği elde edildi.

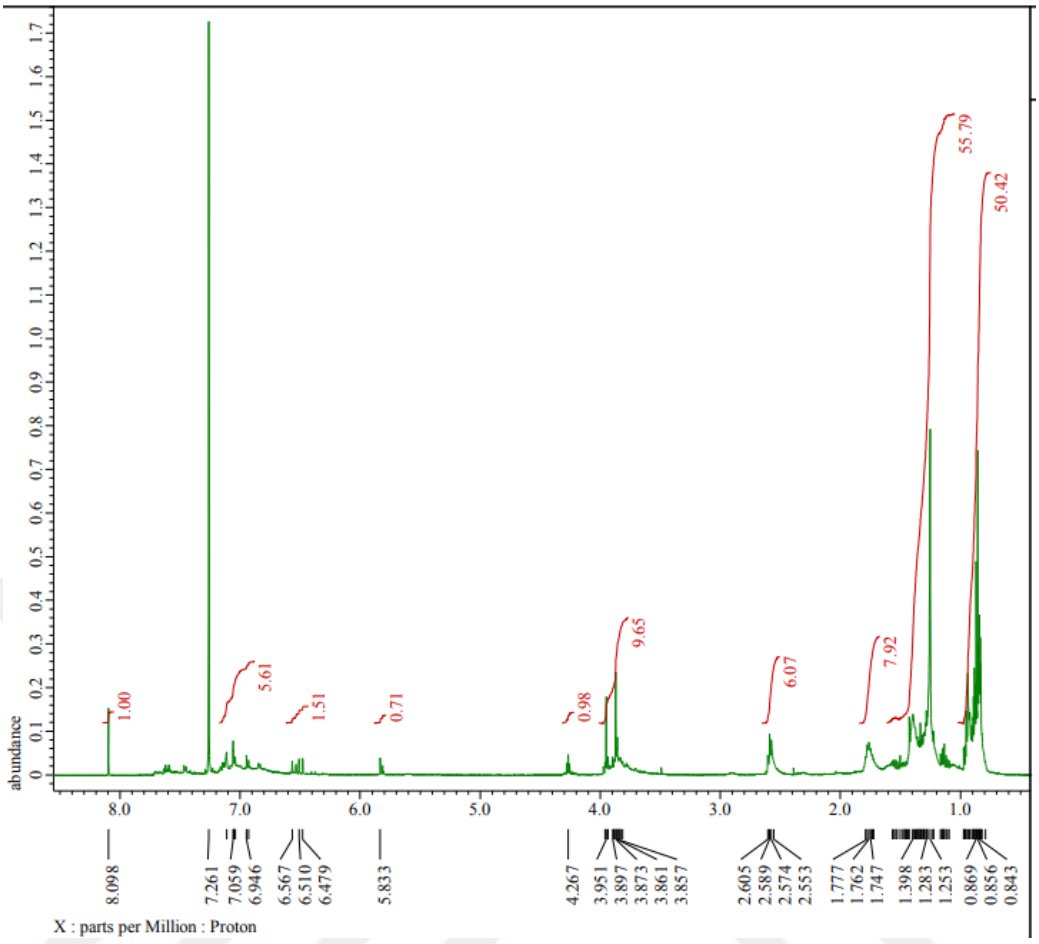


9 Bileşiğinin FTIR(ATR) spektrumunda, υ= 3022 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2925, 2856 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1723 cm^{-1} de ve keto grubuna ait (C=O) gerilme bandı υ= 1630 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1462, 1590 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1272, 1123 cm^{-1} de gözlenmiştir (Şekil 3.37).



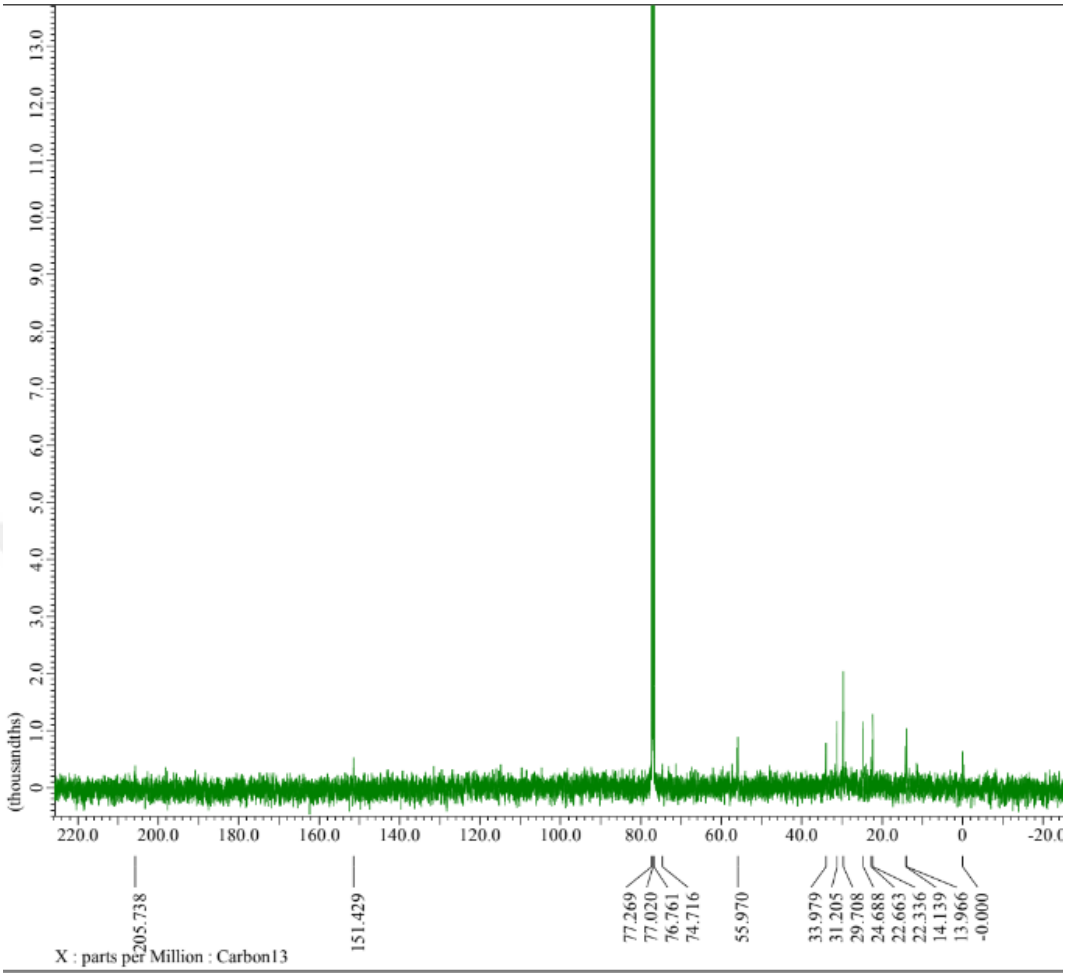
Şekil 3. 37: 9 Bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR).

9 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kurkumin ana iskeletindeki iki karbonil grubu arasındaki CH_2 grubu hidrojenleri δ= 4.26 ppm'de multiplet olarak ve -OCH_3 hidrojenleri δ= 3.85-3.95 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir. Aromatik hidrojenleri δ= 6.47-7.72 ppm'de multiplet ve kurkumin iskeletinden karbon grubuna komşu CH hidrojenleri δ= 8.09 ppm'de multiplet vermiştir. Yapıdaki CH_3 grubu hidrojenleri δ= 0.84-0.86 ppm'de ve diğer CH_2 grubu hidrojenleri δ= 1.74-1.77 ppm ve δ= 2.55-2.60 ppm'de multiplet olarak görülmüştür. (Şekil 3.38).



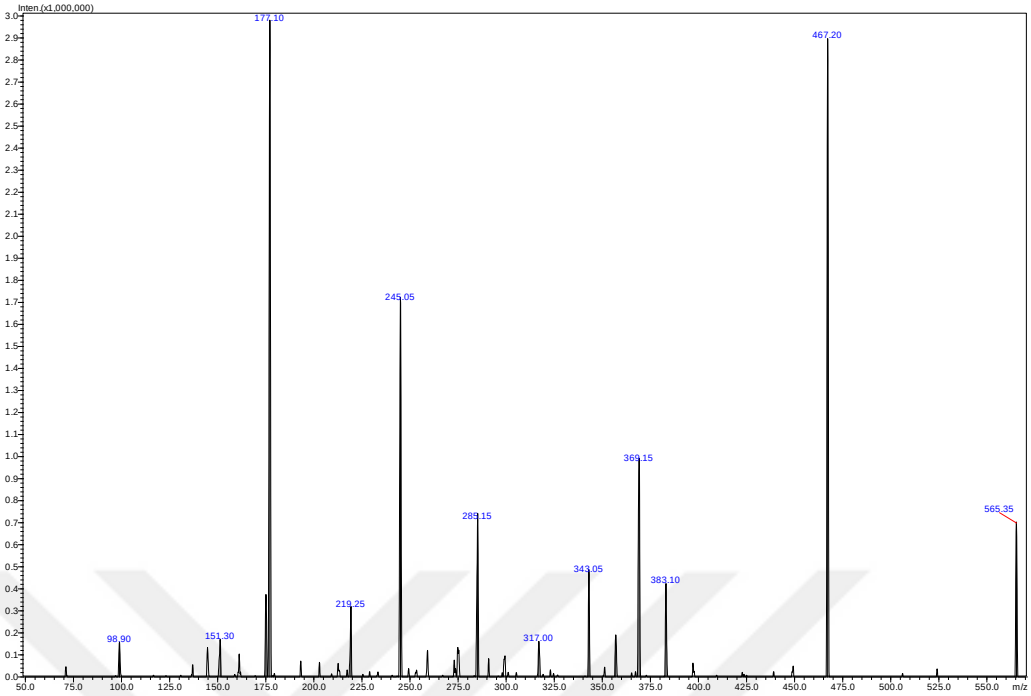
Şekil 3. 38: 9 Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

9 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, karbonil grubu karbonları (C=O) δ=205.7 ppm'de görülmüştür. Fenolik halkadaki karbonlar ve kurkumin ana iskeleti karbonları δ= 151.4 ppm'de, metoksi (-OCH_3) karbonları δ= 55.9 ppm'de ve CH_2 karbonları δ= 33.9, 31.2, 29.7, 22.6, 22,3 ppm'de gözlenmiştir. CH_3 grubu karbonları ise δ= 14.1, 13.9 ppm'de belirlenmiştir (Şekil 3.39).



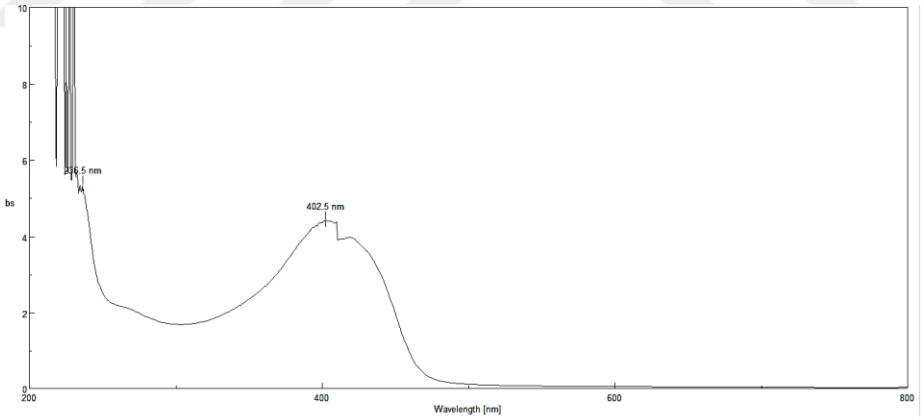
Şekil 3. 39: 9 Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu.

9 Bileşiğinin ($C_{33}H_{40}O_8$), (M=564.67 g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 565.35 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 467.2 $[M\text{-hekzanoat}]^+$, *m/z*= 369.15 $[M\text{-2hekzanoat}]^+$, parçalanma iyonları gözlenmiştir (Şekil 3.40).



Şekil 3. 40: 9 Bileşiğinin Kütle spektrumu.

9 Bileşiğinin UV-Vis (kloroform) spektrumunda ; λ= 402, 236 nm olarak bulundu (Şekil 3.41).



Şekil 3. 41: 9 Bileşiğinin UV spektrumu.

4. BULGULAR

4.1. SENTEZLENEN KURKUMİN ANALOGLARININ HAZIRLANMALARI

4.1.1. Deneme 1: 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilhekzanoat (2) Bileşiği eldesi:

1 g (2.71 mmol) Kurkumin **(1)** ve 0.18 g (1.35 mmol) Hekzanoil klorür alınarak Çalışma Metodu'na göre sentezlendi.

2: Sarı katı. 0.11 g (%11), e.n: 190-195 °C. R*f* : 0.50 (Kloroform). FT-IR (ATR): υ (cm^{-1})= 3415 (OH), υ=2956 (CH_{arom}), υ=2926, 2857 (CH_{alif}), υ=1626 (C=O), υ=1759 (C=O), 1586, 1509 (C=C) ve υ=1267, 1122 (C-O-C). UV-Vis (Kloroform): λ_{max}= 400, 226 nm. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.71-7.26 (m, 10H, H_{arom}, $H_{kurkumin}$), 2.60-2.57 (m, 10H, -O=C-***CH*$_2$**-C=O-, -O-CO-***CH*$_2$**-CH_3, -OCH_3), 1.41-1.77 (m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 184.5, 181.9 (-C=O), 139.5, 130.9, 128.8, 124.2, 123.3, 121.8, 121.0, 114.7, 111.4 (C_{arom} ve $C_{kurkumin}$), 56.0, 55.9 (-OCH_3), 34.0, 31.2, 30.4, 24.2 (-CH_2), 14.1 (CH_3). ESI (+): *m/z*= 467.15 $[M+H]^+$, 368.95 $[M-CH_3(CH_2)_4CO]^+$, $C_{27}H_{30}O_7$, (M= 466.52 g/mol).

4.1.2. Deneme 2: 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat (3) Bileşiği eldesi:

1 g (2.71 mmol) Kurkumin **(1)** ve 0.12 g (1.35 mmol) Propanoil Klorür alınarak Çalışma Metodu`na göre sentezlendi:

3: Sarı katı. 0.10 g (%10), e.n: 190-195 °C. R*f* :0.40 (Kloroform); FT-IR (ATR): υ (cm^{-1}) = 3415 (OH), υ=2956 (CH_{arom}), υ=2926 (C_{alif}) υ=1626 (C=O), υ=1759 (C=O), 1586, 1509 (C=C) ve υ=1267, 1122 (C-O-C). UV-Vis (Kloroform): λ_{max}= 428, 222 nm. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.12-7.64 (m, 10H, H_{arom}, $H_{kurkumin}$),5.86 (s, 1H, 10H), 2.62-3.87 (m, 10H, -O=C-***CH*$_2$**-C=O-, -O-CO-***CH*$_2$**-CH_3, -OCH_3), 1.25-1.28 (m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 172.37, 166.64 (-C=O), 140.02, 137.89, 124.17, 123.31, 121.11, 111.42 (C_{arom} ve $C_{kurkumin}$), 55.95 (-OCH_3), 27.36 (-CH_2), 9.14 (-CH_3). ESI(+): *m/z*=467.15 $[M+H]^+$, 368.95 $[M-CH_3CH_2CO]^+$, $C_{27}H_{30}O_7$, (M= 446.52 g/mol).

4.1.3. Deneme 3: (1*E*,6*E*)-3,5dioksohepta-1,6dien-1,7diil) bis(2-metoksi-4,1-fenilen) dipropiyonat (4) Bileşiği eldesi:

1 g (2.71 mmol) Kurkumin **(1)** ve 0.24 g (2.71 mmol) Propanoil Klorür alınarak Çalışma Metodu`na göre sentezlendi:

4: Açık Sarı katı. 0.11 g (%11), e.n: 190-195°C. R*f* :0.76 (Kloroform). FTIR (ATR): υ=2923 (CHarom.), υ=2851(Calif) υ=1723 (C=O), υ=1678, 1625(C=O), 1588, 1509 (C=C) ve υ=1230, 1120 (C-O-C). UV-Vis (Kloroform): λ_{max}= 401, 220 nm. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 3.48-3.49 (m, 2H, -O=C-***CH₂***-C=O-), 083-1.55 (m, 10H, -CH_3, -CH_3-***CH₂***-). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 183.20, 172.45 (-C=O), 151.52, 141.52, 140.10, 133.91, 129.29, 124.25, 123.39, 122.25, 121.19, 111.49 (C_{arom} ve $C_{kurkumin}$), 56.01 (-OCH_3), 27.63 (-CH_2), 9.22 (-CH_3). ESI(+): *m/z*=481.52 $[M+H]^+$, 368.95 $[M-2CH_3CH_2CO]^+$, $C_{24}H_{28}O_8$, (M= 480.52 g/mol).

4.1.4. Deneme 4: 2-metoksi-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-metoksi-4-((2,4,5-trikloro-3,6-dioksosiklohek-1-en-1-il) oksi)fenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)fenil propiyonat (5) Bileşiği eldesi:

0.1 g (0.22 mmol) 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta1,6dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat **(3)** bileşiği ve 0.054g (0.22 mmol) Tetrakloro 1,4-Benzokinon alınarak Çalışma Metodu`na göre sentezlendi:

5: Kırmızı katı. 0.57 g (%57), e.n: 195-200 °C. R*f* :0.36 (Kloroform); FTIR (ATR): υ=3022 (CHarom.), 2925, 2856 (Calif) υ=1723 (C=O), υ=1630(C=O), 1580, 1509 (C=C) ve υ=1272, 1123 (C-O-C). UV-Vis (Kloroform): λ_{max}= 397, 218 nm. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.06-8.10 (m, 10H, H_{arom}, $H_{kurkumin}$), 2.61-3.51 (m, 10H, -CH_2, -O=C-***CH₂***-C=O-, -OCH_3), 0.90-0.95 (m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 129.50 (C_{arom}, $C_{kurkumin,}$ $C_{benzokinon}$), 50.82 (-OCH_3), 38.89, 27.38, 22.97 (-CH_2), 14.06 (-CH_3). ESI(+): *m/z*=634.40 $[M+H]^+$, 548.10 [M-CH_3CH_2CO, $2CH_3]^+$, $C_{30}H_{25}Cl_3O_9$, (M= 635.87 g/mol).

4.1.5. Deneme 6: 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-(hekzanoiloksi)-3-metoksifenil-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil-tetradekanoat (6) Bileşiği eldesi:

0.1 g (0.22 mmol) 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil hekzanoat **(2)** bileşiği ve 0.05g (0.20 mmol) tetradekanoil klorür alınarak Çalışma metoduna göre sentezlendi:

6: Koyu sarı viskoz sıvı. 0.20 g (%20), R*f* :0.80 (Kloroform); FTIR (ATR): υ=2951 (CHarom.), 2992, 2852 (Calif) υ=1761 (C=O), υ=1647(C=O), 1580, 1601 (C=C), υ=1261, 1122 cm^{-1} (C-O-C). UV-Vis (Kloroform): λ_{max}= 380, 218 nm. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.06-8.10 (m, 10H, H_{arom}, $H_{kurkumin}$), 2.61-3.51 (m, 10H, -CH_2, -O=C-***CH₂***-C=O-, -OCH_3), 0.90-0.95 (m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 129.50 (C_{arom}, $C_{kurkumin,}$ $C_{benzokinon}$), 50.82 (-OCH_3), 38.89, 27.38, 22.97 (-CH_2), 14.06 (-CH_3). ESI(+): *m/z*=676.88 $[M+H]^+$, $C_{41}H_{56}O_8$,(M=677.25g/mol).

4.1.6. Deneme 7: 2-metoksi-4-((1E,6E)-7-(3-metoksi-4-(propioniloksi)fenil)-3,5-dioksoohepta-1,6-dien-1-yl)feniltetradekanoat (7) Bileşiği eldesi:

0.1g (0.20mmol) 4-((1E,6E)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat **(3)** bileşiği ve 0.05g (0.20 mmol) tetradekanoil klorür alınarak Çalışma metoduna göre sentezlendi:

7: Koyu sarı viskoz sıvı. 0.34 g (%34), R*f* :0.86 (Kloroform); FTIR (ATR): υ=2920 (CHarom.), 2820 (Calif) υ=1720 (C=O), υ=1630 (C=O), 1590, 1501 (C=C), υ=1280, 1130 (C-O-C). UV-Vis (Kloroform): λ_{max}= 380, 218 nm. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.10-8.69 (m, 10H, H_{arom}, $H_{kurkumin}$), 5.30 (s, 2H, -O=C-***CH₂***-C=O-), 1.25-3.66 (m, 32H, -CH_2 ve –OCH_3), 0.86-0.89 (m, 6H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 180.11 (-C=O), 29.67, 29.65, 29.60, 29.43, 29.36, 29.24, 29.06, 24.67, 22.70 (-CH_2 ve –OCH_3). ESI(+): m/z=635.50 $[M+H]^+$, 369.1 [M-tetradekanoat-CH_2-CH_3]$^+$, *m/z*= 341.2 [M-tetradekanoat-propanoat]$^+$, $C_{38}H_{38}O_8$, (M= 634.80 g/mol).

4.1.7. Deneme 8: 4-((1E,6E)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil tetradekanoat (8) Bileşiği eldesi:

1 g (2.71 mmol) Kurkumin **(1)** ve 0.66 g (2.71 mmol) Tetradekanoil Klorür alınarak Çalışma Metodu`na göre sentezlendi:

8: Turuncu viskoz sıvı. 0.24 g (%24), R*f* :0.78 (Kloroform); FT-IR (ATR): υ=2920 (OH), 2923 ($CH_{arom.}$) 2832 ($C_{alif.}$) υ=1761 (C=O), υ=1654 (C=O), 1508, 1600 (C=C), υ=1119, 1021 (C-O-C). UV-Vis (Kloroform): λ_{max}= 400, 217 nm. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 6.51-7.59 (m, 10H, H_{arom}, $H_{kurkumin}$), 5.83-5.88 (m, 1H, OH), 1.26-3.95 (m, 32H, -O=C-***CH₂***-C=O-, $-CH_2$ ve $–OCH_3$). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 184.43, 181.90, 171.72 (-C=O), 141.09, 139.49, 124.15, 123.30, 123.04, 121.77, 120.99, 114.83, 111.38, 109.61, 101.53 (C_{arom}, $C_{kurkumin}$), 55.96 ($-OCH_3$), 55.89 (-O=C-***C***H_2-C=O-), 31.93, 29.67, 29.51, 29.37, 29.28 ($-CH_2$), 14.13 ($-CH_3$). ESI(+): m/z=579.45 $[M+H]^+$, *m/z*= 369.1 [M-tetradekanoat-propanoat]$^+$, $C_{35}H_{46}O_7$ (M= 578.74 g/mol).

4.1.8. Deneme 9: ((1E,6E)-3,5-dioksahepta-1,6-dien-1,7-di-il)bis(2-metoksi-1,4-fenilendihekzanoat (9) Bileşiği eldesi:

1 g (2.71 mmol) Kurkumin **(1)** ve 0.36 g (2.71 mmol) Hekzanoil klorür alınarak Çalışma Metodu'na göre sentezlendi.

9: Turuncu viskoz sıvı. 0.12g (%12), R*f* :0.77 (Kloroform); FTIR (ATR): υ= 3022 (CHarom.) 2925, 2856 (Calif.) υ=1723 (C=O), υ=1630 (C=O), 1462, 1590 (C=C) ve υ=1272, 1123 (C-O-C). UV-Vis (Kloroform): λ_{max}= 402, 236 nm. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 6.47-7.72 (m, 10H, H_{arom}, $H_{kurkumin}$), 0.84-4.25 (m, 32H, -O=C-***CH₂***-C=O-, $-CH_2$ ve $–OCH_3$). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 205.7 (-C=O), 151.4 (C_{arom}, $C_{kurkumin}$), 55.9 ($-OCH_3$), 33.9, 31.2, 29.7, 22.6, 22.3 ($-CH_2$), 14.1, 13.9 ($-CH_3$). . ESI(+): m/z=565.35 $[M+H]^+$, *m/z*= 467.2 [M-hekzanoat]$^+$, m/z= 369.15 [M-2hekzanoat]$^+$, $C_{35}H_{46}O_7$ (M= 564.67 g/mol).

5. TARTIŞMA

Literatürde yer alan çalışma sonuçları kurkuminin kolon, yumurtalık, karaciğer, pankreas, göğüs, deri, beyin vb. kanser türlerinde çok etkili bir anti-tümör ajan olduğunu göstermektedir. Zerdeçalin etken maddesi kurkuminin anti-tümör etkileri yanında antimikrobiyal, antifungal, anti-HIV, anti-diyabetik vb. özellikleri bu molekülün tıp, kimya, eczacılık ve biyomalzeme alanlarında geniş kullanımı alanı bulmasına imkân tanır. Düşük biyoyararlanımı sebebiyle insan vücudunda kan-beyin bariyeri geçişinde problem oluşturan kurkumin ve türevlerinin çeşitli kaplama ajanları ile enkapsülasyon sonucu elde edilen nano-kurkumin formülasyonları ilaç keşfi ve kanser tedavisinde ümit vericidir. Kurkuminin toksik özellik göstermeyişi, seçici olarak kanserli hücreyi hücre ölümüne (apoptoz) götürmesi ve kemotöropatik ilaçlarla yan etki oluşturmaması bu molekülü ilaç etken madde sentezi için odak noktası haline getirmiştir. Aynı zamanda ticari kemotöropatik ilaçların insan vücudu üzerindeki ağır yan etkileri kurkumin ve türevleri benzeri toksik etki göstermeyen anti-tümör ajanlarını değerli kılmaktadır. Kurkumin ana iskeleti hem fenolik gruplara sahip olması hem de enolik yapı içermesi sebebiyle yüksek antioksidan kapasitesine sahiptir. Kurkuminin antioksidan etkisiyle serbest radikalleri yakalayarak anitikanser özellik gösterdiği bilinmektedir. Kurkumin ve türevlerinin yüksek floresans özellikleri bu grup moleküllerin hem floresans sensörü olarak işlev görmesine hem de kanserli noktaların tespiti için teşhis/tedavide kullanımlarına olanak sağlar.

Tez çalışmamızda yüksek biyolojik aktivite özellikleri ile tanınan kurkumin **(1)** molekülüne asit klorürlerinin sübstitüsyonu sonucu özgün kurkumin-ester analogları sentezlenmiştir.

Çalışmamızın ilk adımında kurkumin **(1)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki hekzanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilhekzanoat **(2)** bileşiği elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ester analoğunun kimyasal yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulandı.

Kurkumin (**1**) bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki propanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenilpropiyonat (**3**) bileşiği elde edildi. **3** Bileşiğinin FTIR(ATR) spektrumunda, OH grubuna ait karakteristik gerilme bandı υ= 3427 cm^{-1} de, υ=2939 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait ve υ=2849 cm^{-1} de alifatik (CH) bağlarına ait gerilme

bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağları υ= 1757 cm^{-1} de ve keto grubuna ait (C=O) gerilme bandı υ= 1627 cm^{-1} de gözlenmiştir. **3** Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; kurkumin ana iskeletinde fenolik halkadaki aromatik CH hidrojenleri δ = 7,12-7,64 ppm arasında multiplet, fenolik halkadaki OH hidrojeni δ = 5.86 ppm'de singlet, CH_2 ve metoksi (–OCH_3) grubu hidrojenleri δ= 2.62-3.87 ppm'de multiplet ve CH_3 grubu hidrojenleri δ = 1.25-1.28 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir. **3** Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu karbonları (C=O) δ=172.37, 166.64 ppm'de görülmüştür. Fenolik halkadaki karbonlar ve kurkumin ana iskeleti karbonları δ= 140.02, 137.89, 124.17, 123.31, 121.11, 111.42 ppm'de gözlenmiştir. Fenolik halkaya bağlı metoksi (-OCH_3) grubundaki hidrojenler δ= 55.95 ppm'de ve CH_2 grubu karbonları δ=27.36 ppm'de görülürken CH_3 grubu hidrojenleri de δ= 9.14 ppm'de belirlenmiştir. **3** Bileşiğinin ($C_{24}H_{24}O_7$), (M=424.44 g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*=425.20 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*=369.10 $[M-CH_3CH_2CO]^+$, *m/z*=340.95 $[M-2CH_3]^+$ parçalanma iyonları gözlenmiştir. **3** Bileşiğinin UV-Vis (kloroform): λ_{max}= 401, 230 nm olarak gözlendi. Reaksiyon sonucunda oluşan ester analoğunun kimyasal yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulandı.

Kurkumin **(1)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki propanoil klorür ile reaksiyonundan, bilinen (1*E*,6*E*)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1,7diil)bis(2-metoksi-4,1-fenilen)dipropiyonat **(4)** bileşiği elde edildi [58]. **4** Bileşiğinin FTIR(ATR) spektrumunda, υ=2923 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ=2851cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1723 cm^{-1} de ve keto grubuna ait ait (C=O) gerilme bantları υ= 1678, 1625 cm^{-1} de, kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1588, 1509 cm^{-1} görülmüştür. υ=1230, 1120 cm^{-1} de C-O-C asimetrik ve simetrik gerilme bantları görülmüştür. **4** Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kurkumin ana iskeletindeki iki karbonil grubu arasındaki CH_2 grubu hidrojenleri δ= 3.48-3.49 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir. CH_3 grubu ve diğer CH_2 grubu hidrojenleri δ= 0.83-1.55 ppm'de multiplet olarak görülmüştür. **4** Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu karbonları (C=O) δ=183.20, 172.45 ppm'de görülmüştür. Fenolik halkadaki karbonlar ve kurkumin ana iskeleti karbonları δ= 151.52, 140.10, 133.91, 129.29, 124.25, 123.39, 122.25, 121.19, 111.49, 101.89 ppm'de, metoksi (-OCH_3) karbonları δ= 56.01 ppm'de ve CH_2 karbonları δ= 27.63 ppm'de gözlenmiştir. CH_3 grubu karbonları ise δ= 9.22 ppm'de

belirlenmiştir. **4** Bileşiğinin ($C_{24}H_{28}O_8$), (M=480.52g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*=481.10 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 365.10 $[M\text{-}2CH_3CH_2CO]^+$ parçalanma iyonu gözlenmiştir. **4** Bileşiğinin UV-Vis (klororfom): λmax= 401, 220.5 nm olarak gözlendi. Reaksiyon sonucunda oluşan ester analoğunun kimyasal yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulandı.

4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi,3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat **(3)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki tetraklor-1,4-benzokinon ile reaksiyonundan, yeni 2-metoksi-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-metoksi-4-((2,4,5-trikloro-3,6-dioksosiklohek-1-en-1-il)oksi)fenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)fenil propiyonat **(5)** bileşiği elde edildi. **5** Bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumunda, υ=3022 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2925, 2856 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1723 cm^{-1} de ve keto grubuna ait ait (C=O) gerilme bandı υ= 1630 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1580, 1509 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1272, 1123 cm^{-1} de gözlenmiştir. **5** Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda ($CDCl_3$), aromatik halka ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu hidrojenleri δ= 7.06-8.10 ppm'de multiplet olarak görülmüştür. Benzokinon halkasındaki hidrojenler δ= 4.25-4.26 ppm'de multiplet ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grupları arasında yer alan metilen grubu hidrojenleri de δ= 2.61-3.51 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir. CH_3 grubu hidrojenleri ise δ= 0.90-0.95 ppm'de multiplet olarak belirlenmiştir. **5** bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda ($CDCl_3$), kurkumin ana iskeletindeki karbonlar, aromatik halka karbonları ve benzokinon halkasına ait karbonlar δ= 129.50 ppm'de gözlenmiştir. Metoksi ($-OCH_3$) karbonları δ= 50.82 ppm'de ve CH_2 karbonları δ= 38.89, 27.38, 22.97 ppm'de görülmüştür. CH_3 karbonları ise δ= 14.06 ppm'de tespit edilmiştir. **5** Bileşiğinin ($C_{30}H_{25}Cl_3O_9$), (M=635.87 g/mol), ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 634.40 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 548.10 $[M\text{-}CH_3CH_2CO, 2\ CH_3]^+$ parçalanma iyonu gözlenmiştir. **5** Bileşiğinin UV-Vis (kloroform): λmax= 397, 218 nm olarak gözlendi. Reaksiyon sonucunda oluşan ester analoğunun kimyasal yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulandı.

4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil hekzanoat **(2)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki tetradekanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-(hekzanoiloksi)-3-metoksifenil-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifeniltetradekanoat **(6)** bileşiği elde edildi. **6**

Bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumunda, υ= 2951 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2992, 2852 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1761 cm^{-1} de ve keto grubuna ait ait (C=O) gerilme bandı υ= 1647 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1580, 1601 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1261, 1122 cm^{-1} de gözlenmiştir. **6** Bileşiğin ($C_{41}H_{56}O_8$), (M=676.88 g/mol), ESI (+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 677.25 $[M+H]^+$ moleküler iyonu gözlenmiştir. Reaksiyon sonucunda oluşan ester analoğunun kimyasal yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulandı.

4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)-2-metoksifenil propiyonat **(3)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki tetradekanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 2-metoksi-4-((1*E*,6*E*)-7-(3-metoksi-4-(propiyoniloksil)fenil-3,5-dioksohepta-1,6-dien-1-il)feniltetradekanoat **(7)** bileşiği elde edildi. **7** Bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumunda, υ= 2920 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2820 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1720 cm^{-1} de ve keto grubuna ait (C=O) gerilme bandı υ= 1630 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1501, 1590 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1280, 1130 cm^{-1} de gözlenmiştir. **7** Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde, aromatik halka ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu hidrojenleri δ= 7.10-8.69 ppm'de görülmüştür. Kurkumin ana iskeletindeki karbonil grupları arasında yer alan CH_2 grubuna ait hidrojenler δ= 5.30 ppm'de singlet olarak gözlenirken, diğer CH_2 grupları ve fenolik halkada bulunan metoksi ($-OCH_3$) gruplarına ait hidrojenler 1.25-3.66 ppm aralığında multiplet olarak gözlendi. CH_3 grubu hidrojenleri ise δ= 0.86-0.89 ppm arasında multiplet olarak tespit edilmiştir. **7** Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu (-C=O) piki 180.11 ppm'de görülmüştür. CH_2 ve metoksi ($-OCH_3$) grubu karbonları δ= 29.67, 29.65, 29.60, 29.43, 29.36, 29.24, 29.06, 24.67, 22.70 ppm'de gözlenmiştir. **7** Bileşiğinin ($C_{38}H_{38}O_8$), (M= 634.80 g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 635.50 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 605.25 $[M-2CH_3]^+$, *m/z*= 369.1 $[M\text{-tetradekanoat-}CH_2\text{-}CH_3]^+$, *m/z*= 341.2 [M-tetradekanoat-propanoat]$^+$ parçalanma iyonları gözlenmiştir. **7** Bileşiğinin UV-Vis (kloroform) spektrumunda; λ(logε)= 380, 218 nm olarak bulundu. Reaksiyon sonucunda oluşan ester analoğunun kimyasal yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulandı.

Kurkumin **(1)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki tetradekanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni 4-((1*E*,6*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5-dioksohepta-1,6-dienil)-2-metoksifeniltetradekanoat **(8)** bileşiği elde edildi. **8** Bileşiğinin FTIR(ATR) spektrumunda, karakteristik OH bandı υ= 2920 cm^{-1} de vermiştir. υ= 2923 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2832 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1761 cm^{-1} de ve keto grubuna ait ait (C=O) gerilme bandı υ= 1654 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1508, 1600 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1119, 1021 cm^{-1} de gözlenmiştir. **8** Bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde, aromatik halka ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu hidrojenleri δ= 6.51-7.59 ppm arasında multiplet olarak görülmüştür. Kurkumin iskeletindeki fenolik halkaya bağlı olan hidroksil (-OH) hidrojenleri δ= 5.83-5.88 ppm aralığında olarak gözlenirken CH_2 ve metoksi (-OCH_3) grubu hidrojenleri δ= 1.26-3.95 ppm aralığında belirlenmiştir. CH_3 grubu hidrojenleri ise δ= 0.86-0.89 ppm aralığında multiplet olarak görülmüştür. **8** Bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, karbonil grubu karbonları (C=O) δ= 184.43, 181.90, 171.72 ppm'de görülmüştür. Aromatik halka ve kurkumin ana iskeletindeki karbonil grubu karbonları δ= 141.09, 139.49, 124.15 123.30, 123.04, 121.77, 120.99, 114.83, 111.38, 109.61, 101.53 ppm'de gözlenmiştir. Fenolik halkada yer alan metoksi (-OCH_3) grubu karbonları δ= 55.96 ppm'de ve kurkumin ana iskeletindeki iki karbonil grubu arasındaki CH_2 grubuna ait karbonlar 55.89 ppm'de belirlenmiştir. Diğer CH_2 grubu karbonları δ= 31.93, 29.67, 29.51, 29.37, 29.28 ppm'de görülmüştür. CH_3 grubu karbonu ise 14.13 ppm'de gözlenmiştir. **8** Bileşiğinin ($C_{35}H_{46}O_7$), (M=578.74 g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 579.45 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 369.1 $[M\text{-tetradekanoat}]^+$ parçalanma iyonu gözlenmiştir. **8** Bileşiğinin UV-Vis (kloroform) spektrumunda; λ= 217, 400 nm olarak bulundu. Reaksiyon sonucunda oluşan ester analoğunun kimyasal yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulandı.

Çalışmamızın son adımında kurkumin **(1)** bileşiğinin aseton içindeki çözeltisinin Na_2CO_3 varlığında ve oda sıcaklığındaki hekzanoil klorür ile reaksiyonundan, yeni ((1*E*,6*E*)-3,5-dioksahepta-1,6-dien-1,7-diil)bis(2-metoksi-1,4-fenilendihekzanoat **(9)** bileşiği elde edildi. **9** Bileşiğinin FTIR(ATR) spektrumunda, υ= 3022 cm^{-1} de ($CH_{arom.}$) bağına ait gerilme bandı ve υ= 2925, 2856 cm^{-1} de alifatik ($CH_{alif.}$) bağlarına ait gerilme bantları görülmüştür. Ester grubuna ait (C=O) bağlarına ait gerilme bandı υ= 1723 cm^{-1} de ve keto grubuna ait ait (C=O)

gerilme bandı υ= 1630 cm^{-1} de, gözlenmiştir. Kurkuminde bulunan (C=C) bağlarına ait gerilme bantları υ= 1462, 1590 cm^{-1} görülmüştür. C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri υ=1272, 1123 cm^{-1} de gözlenmiştir. **9** Bileşiğinin ($C_{33}H_{40}O_8$), (M=564.67 g/mol) ESI(+) polaritedeki kütle spektrumunda *m/z*= 565.35 $[M+H]^+$ moleküler iyonu ve *m/z*= 467.2 $[M\text{-hekzanoat}]^+$, *m/z*= 369.15 $[M\text{-2hekzanoat}]^+$, parçalanma iyonları gözlenmiştir. **9** Bileşiğinin UV-Vis (kloroform) spektrumunda; λ= 402, 236 nm olarak bulundu. Reaksiyon sonucunda oluşan ester analoğunun kimyasal yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulandı.

4 bileşiğinin Üsküdar Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde hücre canlılık analizleri yapıldı. ECV304 hücre soyu kullanılarak yürütülen hücre canlılık analizlerinde 0.4-8 mikrogram/mL konsantrasyon aralığında sitotoksik bir etki gözlenmemiştir. Çalışmanın ilerleyen aşamalarında **4** molekülü için fibroblast hücre soyunda oksidatif stres ortamında protektif etki çalışılacaktır.

4 bileşiğinin İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda ve Bezm-i Alem Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda *in-vitro* analizleri yapıldı. Molekül için sitotoksisite testleri yapıldı ve belirlenen dozlarda toksik etki gözlenmedi. Meme kanseri MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında yapılan çalışmada özgün kurkumin analoğunun **(4)** doz artışına bağlı olarak kanserli hücrelerde hücre ölümü (apoptoz) gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. Çalışmanın olumlu sonuçlarından yola çıkarak ilerleyen süreçlerde eczacılık formülasyon çalışmaları ve *in-vivo* deneyleri yapılması düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

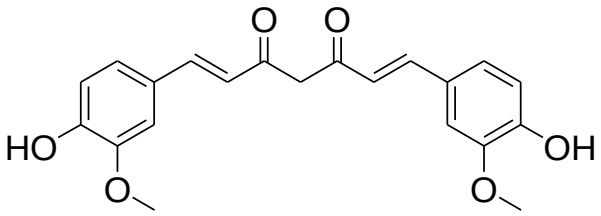
Bu çalışmada yüksek biyolojik aktivite özellikleri bilinen kurkuminin çeşitli açil klorürler ile reaksiyonlarından mono ve di-sübstitüe ester türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen 8 yeni bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve yapıları spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır.

Kurkumin bileşiklerinin sahip oldukları yüksek biyolojik aktiviteleri tez çalışması sonucu elde edilen bileşikler için umut verici olmuştur. Çalışma sonucunda elde edilen bileşiklerin kimyasal ve farmokolojik uygulamaları hâlihazırda devam etmektedir. *In-vitro* çalışmaları tamamlanan özgün moleküllerin *in-vivo* deneylerinin yapılması hedeflenmektedir.

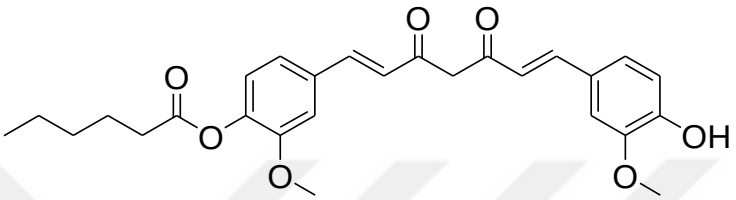
Çalışmanın ilerleyen süreçlerinde **1**, **8** ve **9** moleküllerinin bakır komplekslerinin yapılması planlanmıştır. **1**, **8** ve **9** molekülleri ve bunların bakır kompleksilerinin Alzheimer tedavisinde etkin oldukları bilinen *asetilkolinesteraz* ve *bütirilkolinesteraz* enzimleri üzerindeki etkisinin hem teorik hem de uygulamalı olarak incelenmesi hedeflenmektedir. Ayrıca sentezlenen moleküllerden *in-vitro* çalışmalarında yüksek aktivite gösteren bir kurkumin-ester analoğunun İstanbul Arel Üniversitesi-Arel POTKAM Araştırma Merkezi'nde nano-kurkumin formülasyonu oluşturulması ve oluşturulan nano-kurkumin türevinin kanser hücre hattında etkilerinin araştırılması hedeflenmektedir.

Tez çalışması kapsamında sentezlenen moleküllerin ilerleyen süreçlerde ilaç keşfi, ilaç salım sistemleri, biyomalzeme ve kanser tedavisi çalışmalarına ışık tutacağı öngörülmektedir.

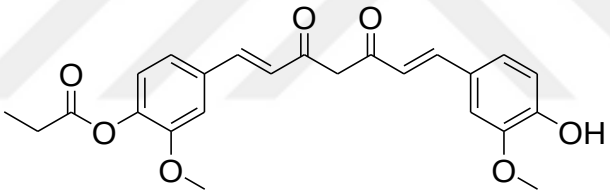
Aşağıda başlangıç maddemiz olan kurkuminin ve sentezlenen, yapıları aydınlatılan kurkumin analoglarının formülleri verilmiştir.



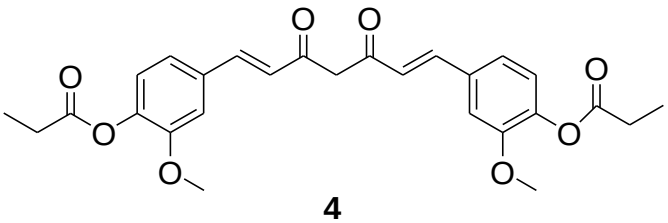
1



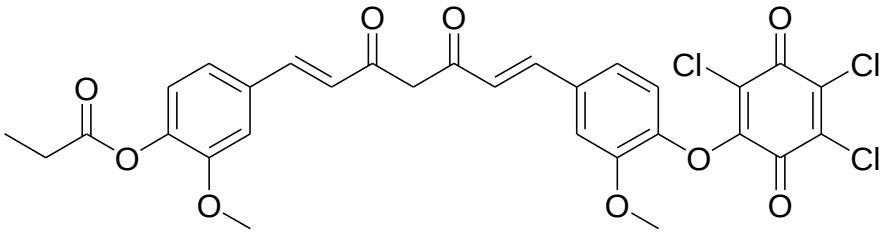
2



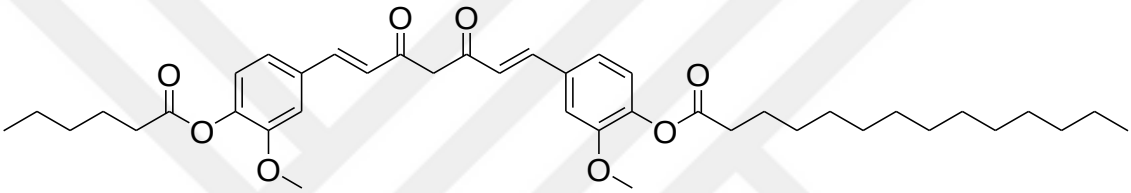
3



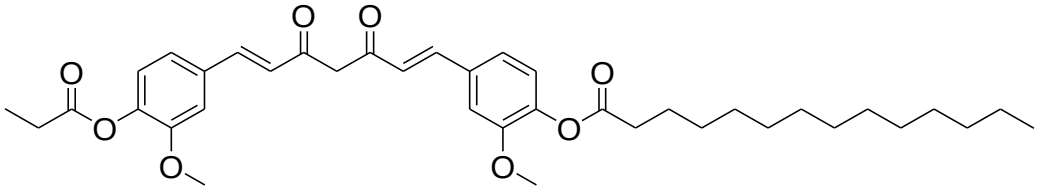
4



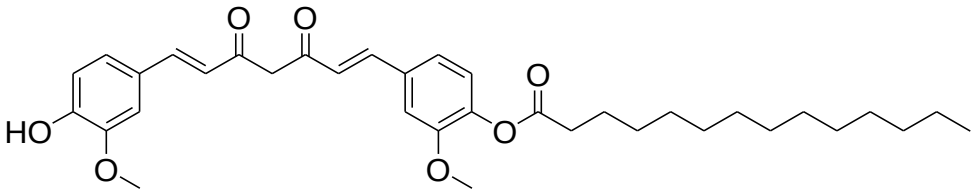
5



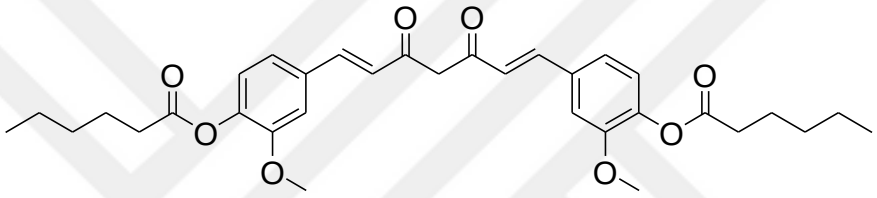
6



7



8



9

KAYNAKLAR

1. Obeid, M. A., Alsaadi, M., Aljabali, A. A., 2023, Recent updates in curcumin delivery, *Journal of Liposome Research*, *33*(1), 53-64
2. Mishra, A. P., Swetanshu, Singh, P., Yadav, S., Nigam, M., Seidel, V., Rodrigues, C. F., 2023, Role of the dietary phytochemical curcumin in targeting cancer cell signalling pathways., *Plants*, 12(9), 1782.
3. Kah, G., Chandran, R., Abrahamse, H., 2023, Curcumin a natural phenol and its therapeutic role in cancer and photodynamic therapy: a review, *Pharmaceutics*, 15(2), 639.,
4. Yan, S., Wu, S., Zhang, J., Zhang, S., Huang, Y., Zhu, H., Qi, B., 2023, Controlled release of curcumin from gelatin hydrogels by the molecular-weight modulation of an oxidized dextran cross-linker, *Food Chemistry*, 418, 135966.,
5. Gayathri, K., Bhaskaran, M., Selvam, C., Thilagavathi, R., 2023, Nano formulation approaches for curcumin delivery-a review, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 104326.,
6. Rudayni, H. A., Shemy, M. H., Aladwani, M., Alneghery, L. M., Abu-Taweel, G. M., Allam, A. A., Bellucci, S., 2023, Synthesis and Biological Activity Evaluations of Green ZnO-Decorated Acid-Activated Bentonite-Mediated Curcumin Extract (ZnO@ CU/BE) as Antioxidant and Antidiabetic Agents, *Journal of Functional Biomaterials*, 14(4), 198.
7. Esatbeyoglu, T., Huebbe, P., Ernst, I. M., Chin, D., Wagner, A. E., Rimbach, G., 2012, Curcumin from molecule to biological function, *Angewandte Chemie International Edition*, 51(22), 5308-5332.
8. Farooqui, T., Farooqui, A. A., 2019, Curcumin: Historical background, chemistry, pharmacological action, and potential therapeutic value. *Curcumin for Neurological and Psychiatric Disorders*, 23-44.
9. Hasan, A. A., Tatarskiy, V., Kalinina, E., 2022, Synthetic Pathways and the Therapeutic Potential of Quercetin and Curcumin, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14413.
10. Abu-Hijleh, H. M., Al-Zoubi, R. M., Zarour, A., Al-Ansari, A., Bawadi, H., 2023, The Therapeutic Role of Curcumin in Inflammation and Post-Surgical Outcomes, *Food Reviews International*, 1-16.

11. Singh, S., Pandey, P., Akhtar, M. Q., Negi, A. S., Banerjee, S., 2021, A new synthetic biology approach for the production of curcumin and its glucoside in Atropa belladonna hairy roots, *Journal of Biotechnology*, 328, 23–33.

12. Vaiserman, A. M., Lushchak, V., Zayachkivska, A., Koliada, A., 2023, Curcumin. In *Anti-Aging Pharmacology* (pp. 153-176). Academic Press.

13. Katsuyama, Y., Kita, T., Funa, N., Horinouchi, S., 2009, Curcuminoid biosynthesis by two type III polyketide synthases in the herb Curcuma longa. *Journal of Biological Chemistry*, *284*(17), 11160-11170.

14. Lestari, M. L., Indrayanto, G., 2014, Curcumin, *Profiles of drug substances, excipients and related methodology*, 39, 113-204.

15. Priyadarsini, K. I., 2014, The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091-20112.

16. Pabon, H. J. J., 1964, A synthesis of curcumin and related compounds. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, *83*(4), 379-386.

17. Huber, I., Pandur, E., Sipos, K., Barna, L., Harazin, A., Deli, M. A., Rozmer, Z., 2022, Novel cyclic C5-curcuminoids penetrating the blood-brain barrier: Design, synthesis and antiproliferative activity against astrocytoma and neuroblastoma cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 173, 106184.

18. Gao X., Wang S. Dong J., Li J., Zhang Y., Wu Y., Ba X. (2023), Effect of mono- and diketone group in curcumin analogues on amyloid fibrillation of hen egg white lysozyme, *Biophysical Chemistry*, 292,106913

19. Hussain H., Ahmad S., Shah, S., W. Ali, Ullah, A. Rahman, S.U. Ahmad, M., Almehmadi, M., Abdulaziz O., Allahyani M., Alsaiari A.A., 2022, Synthetic Mono-Carbonyl Curcumin Analogues Attenuate Oxidative Stress in Mouse Models. *Biomedicines*, 10, 2597.

20. Fernandez-Panchon, M.S.; Villano, D.; Troncoso, A.M.; Garcia-Parrilla, M.C., 2008, Antioxidant activity of phenolic compounds: From in vitro results to in vivo evidence. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 48, 649–671, 2008.

21. Rodrigues, F. C., Kumar, N. A., Thakur, G., 2021, The potency of heterocyclic curcumin analogues: An evidence-based review. Pharmacological Research, 166, 105489.

22. Serafim, M. S. M., Kronenberger, T., Oliveira, R. B., Kroon, E. G., Abrahão, J. S., Mota, B. E. F., Maltarollo, V. G., 2023, Synthetic Curcumin Analogues Present Antiflavivirus

Activity In Vitro with Potential Multiflavivirus Activity from a Thiazolylhydrazone Moiety., *Future Pharmacology*, 3(2), 364-378.

23. Mora, E., Teruna, H. Y., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., Herfindo, N., Zamri, A., 2023, Synthesis, molecular docking study, and in vivo biological evaluation of pyrazolopyridines derived from monocarbonyl curcumin analogues as potential anti-inflammatory agents. *Pharmacy Education*, 23(2), 200-206.

24. Yang, J. J., Chen, X. Y., Song, D. D., Huang, L. L., 2023, Design, synthesis and evaluation of novel curcumin analog as potential anti-lung cancer agent, *Journal of Asian Natural Products Research*, 25(5), 456-470.

25. Clariano, M., Marques, V., Vaz, J., Awam, S., Afonso, M. B., Jesus Perry, M., Rodrigues, C. M., 2023, Monocarbonyl Analogs of Curcumin with Potential to Treat Colorectal Cancer., *Chemistry & Biodiversity*, *20*(3), e202300222.

26. Su, S. C., Hsin, C. H., Lu, Y. T., Chuang, C. Y., Ho, Y. T., Yeh, F. L., Lin, C. W., 2023, EF-24, a Curcumin Analog, Inhibits Cancer Cell Invasion in Human Nasopharyngeal Carcinoma through Transcriptional Suppression of Matrix Metalloproteinase-9 Gene Expression., *Cancers*, 15(5), 1552.

27. Farhat, F., Sohail, S. S., Siddiqui, F., Irshad, R. R., Madsen, D. Ø., 2023, Curcumin in Wound Healing—A Bibliometric Analysis., *Life*, *13*(1), 143.

28. Limin, H., Feifan, X., 2023, Curcumin interrupts leptin-regulated microRNA-122 in hepatic stellate cells in vitro and in vivo., *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36(2).

29. More, S., Pawar, A., 2023, Brain Targeted Curcumin Loaded Turmeric Oil Microemulsion Protects Against Trimethyltin Induced Neurodegeneration in Adult Zebrafish: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Insight., *Pharmaceutical Research*, 40(3), 675-687.

30. Kostova, N., Staynova, A., Popova-Hadjiiska, L., Georgieva, D., Ivanova, I., Aneva, N., Hristova, R., 2023, Effect of curcumin on γ–ray-induced cell response., *Journal of Radiation Research.*, Volume 64, 471–479.

31. Hassanizadeh, S., Shojaei, M., Bagherniya, M., Orekhov, A. N., Sahebkar, A., 2023, Effect of nano-curcumin on various diseases: A comprehensive review of clinical trials. BioFactors., 22-65-00005.

32. Badran, A., Mesmar, J., Wehbe, N., Kurdi, R. E., Patra, D., Baydoun, E., 2023, Curcumin-based Nanoformulations to Target Breast Cancer: Current Trends and Challenges., *Current Nanomaterials*, 8(1), 3-22.

33. Chen, Z., Li, M., Zhang, Q., He, T., Gan, L., 2023, Curcumin regulates cell proliferation and invasion of human triple-negative breast cancer Hs578T cells via the mTOR signaling pathway., *Research Square*, 1-22.

34. Sadeghi, M., Dehnavi, S., Asadirad, A., Xu, S., Majeed, M., Jamialahmadi, T., Sahebkar, A., 2023, Curcumin and chemokines: mechanism of action and therapeutic potential in inflammatory diseases., *Inflammopharmacology*, 1-25.

35. Mobahat, M., Sadroddiny, E., Nooshabadi, V. T., Ebrahimi-Barough, S., Goodarzi, A., Malekshahi, Z. V., Ai, J., 2023, Curcumin-loaded human endometrial stem cells derived exosomes as an effective carrier to suppress alpha-synuclein aggregates in 6OHDA-induced Parkinson's disease mouse model., *Cell and Tissue Banking*, 24(1), 75-91.

36. Wilken, R., Veena, M. S., Wang, M. B., Srivatsan, E. S., 2011, Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma., *Molecular Cancer*, 10(1), 12.

37. Perrone, D., Ardito, F., Giannatempo, G., Dioguardi, M., Troiano, G., Lo Russo, L., Lo Muzio, L., 2015, Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin., *Experimental and therapeutic medicine*, 10(5), 1615-1623.

38. Panda, A. K., Chakraborty, D., Sarkar, I., Khan, T., Sag, G., 2017, New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin., *Journal of Experimental Pharmacology*, Volume 9, 31–45.

39. Akbar, M. U., Rehman, K., Zia, K. M., Qadir, M. I., Akash, M. S. H., Ibrahim, M., 2018, Critical review on curcumin as a therapeutic agent: From traditional herbal medicine to an ideal therapeutic agent. Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression, 28(1).

40. Gupta, M. K., Vadde, R., Sarojamma, V., 2019, Curcumin-a novel therapeutic agent in the prevention of colorectal cancer., *Current drug metabolism*, 20(12), 977-987.

41. Abadi, A. J., Mirzaei, S., Mahabady, M. K., Hashemi, F., Zabolian, A., Hashemi, F., Sethi, G., 2022, Curcumin and its derivatives in cancer therapy: Potentiating antitumor activity of cisplatin and reducing side effects., *Phytotherapy Research*, 36(1), 189-213.

42. Walker, B. C., Mittal, S., 2020, Antitumor Activity of Curcumin in Glioblastoma., *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9435.

43. Minhaco, V. M. T. R., Huacho, P. M. M., Imbriani, M. J. M., Tonon, C. C., Chorilli, M., de Souza Rastelli, A. N., Spolidorio, D. M. P., 2023, Improving antimicrobial activity against endodontic biofilm after exposure to blue light-activated novel curcumin nanoparticle., *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 42, 103322.

44. Hu, S., Liu, J., Wang, Y., Liang, Z., Hu, B., Xie, J., Peng, W., 2023, A new fluorescent biosensor based on inner filter effect and competitive coordination with the europium ion of non-luminescent Eu-MOF nanosheets for the determination of alkaline phosphatase activity in human serum., *Sensors and Actuators B: Chemical*, 133379.

45. Shang, H., Zhang, X., Ding, M., Zhang, A., 2023, Dual-mode biosensor platform based on synergistic effects of dual-functional hybrid nanomaterials., *Talanta*, 124584.

46. Naghsh, N., Musazadeh, V., Nikpayam, O., Kavyani Z., Moridpour, A. H., Golandam, F., Ostadrahimi, A., 2023. Profiling Inflammatory Biomarkers following Curcumin Supplementation: An Umbrella Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials., *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2023.

47. Ouellette, R. J., Rawn, J. D., 2014, *Carboxylic Acid Derivatives. Organic Chemistry, 699–745.*

48. Lacroix, C., Sultan, E., Fleury, E., Charlot, A., 2012, Functional galactomannan platform from convenient esterification in imidazolium-based ionic liquids., *Polymer Chemistry*, 3(2), 538-546

49. Goettmann, F., Fischer, A., Antonietti, M., Thomas, A., 2006, Chemical Synthesis of Mesoporous Carbon Nitrides Using Hard Templates and Their Use as a Metal-Free Catalyst for Friedel–Crafts Reaction of Benzene., *Angewandte Chemie International Edition*, 45(27), 4467–4471.

50. Reis, B., Gerlach, N., Steinbach, C., Haro Carrasco, K., Oelmann, M., Schwarz, S., Schwarz, D., 2021, A complementary and revised view on the N-Acylation of chitosan with hexanoyl chloride., *Marine drugs*, 19(7), 385.

51. Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., 2014, *Fundamental Aliphatic Chemistry: Organic Chemistry for General Degree Students*, Vol. 1, Elsevier.

52. Samel, U.-R., Kohler, W., Gamer, A. O., Keuser, U., 2000, Propionic Acid and Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry., Vol.1, 1-13.

53. Jumina, J., Mutmainah, M., Purwono, B., Kurniawan, Y. S., Syah, Y. M., 2019, Antibacterial and antifungal activity of three monosaccharide monomyristate derivatives., *Molecules*, 24(20), 3692.

54. Devi, S. S., Mehendale, H. M., 2014, Quinone., *Encyclopedia of Toxicology*, 26–28.

55. Lenaz, G., Genova, M. L., 2013, Quinones, *Encyclopedia of Biological Chemistry*, 722–729.

56. Martínez, M. J. A., Benito, P. B., 2005, Biological Activity of Quinones. Studies in Natural Products Chemistry, 303–366.

57. Gu, J., Yang, L., Jiang, J., Ma, J., Song, Y., Song, H., Tian, W. Q., 2019, UV photolysis of tetrachloro-p-benzoquinone (TCBQ) in aqueous solution: Mechanistic insight from quantum chemical calculations., *Chemical Engineering Journal*, 361, 812–819.

58. Pedersen, U., Rasmussen, P.B., Lawesson, S.O., 1985, Synthesis of naturally occurring curcuminoids and related compunds, *Liebigs Ann. Chem.*, 1985 (8), 1557-1569.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Nazlıhan Dilan ELİTAŞ

ORİJİNALLİK RAPORU

%10	%8	%5	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%1
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
3	www.freepatentsonline.com İnternet Kaynağı	%1
4	jurnal.radenfatah.ac.id İnternet Kaynağı	%1
5	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	%1
6	edge.rit.edu İnternet Kaynağı	%1
7	rgd.mcw.edu İnternet Kaynağı	<%1
8	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<%1
9	Min-Tsang Hsieh, Ling-Chu Chang, Hsin-Yi Hung, Hui-Yi Lin, Mei-Hui Shih, Chang-Hai Tsai,	<%1

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

☐**Kurum izni gerekmektedir.**

☒**Kurum izni gerekmemektedir.**

Nazlıhan Dilan ELİTAŞ