

FABAD Farm. Bil. Der.  
16, 81-87 1991

FABAD, J. Pharm. Sci.  
16, 81-87 1991

## Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezleri ve Antifungal Etkileri Üzerinde Çalışmalar

A. Altan BİLGİN (\*),  
Erhan PALASKA (\*),  
Ufuk ABBASOĞLU (\*\*)

**Özet:** Bu çalışmada benzaldehit ve süstitüe benzaldehitlerin asetofenon ve süstitüe asetofenonlarla Claisen-Schmidt kondenzasyonuna göre reaksiyona girmesi sonucu şalkon yapısında 19 bileşik elde edilmiş, UV, IR, NMR karakteristikleri belirlenmiş, *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* ve *Cryptococcus neoformans a* karşı fungusit ve fungustatik etkileri referans olarak oksikonazol ve klotrimazol kullanılarak tüpte sıvı dilüsyon yöntemi ile saptanmıştır.

4' - Hidroksi süstitüenti içeren türevin diğer türevlere nazaran daha aktif olduğu ve bu aktivitenin oksikonazol ve klotrimazole yakın olduğu görülmüştür.

### The Synthesis of Some Chalcones and Studies on Their Antifungal Activities

**Summary:** In this study, 19 chalcone derivatives have been synthesized by the reaction of benzaldehyde and substituted benzaldehydes with acetophenone and substituted acetophenones according to the conditions of the Claisen-Schmidt condensation reaction. UV, IR, NMR characteristics and the antifungal activities of these compounds have been determined against *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* and *Cryptococcus neoformans* by the tube dilution method, oxiconazole and clotrimazole as reference.

It has been observed that the compound having 4' hydroxy substituent (Compound XV) showed higher activity than the others and was approximately, as active as oxiconazole and clotrimazole.

**Key words:** Chalcones, synthesis, antifungal activity.

Başvuru tarihi : 14.11.1990

Kabul Tarihi : 3.1.1991

(\* ) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD Hacettepe - Ankara

(\*\*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD Etiler-Ankara

## GİRİŞ:

Birçok bitkinin yapısında serbest halde bulunan, ayrıca flavonoidlerin biyosentezinde önemli rol oynayan (1) şalkon yapısındaki bileşiklerin ilk sentezi 1881'de Claisen ve Claparède tarafından gerçekleştirilmiştir (2). Literatürde ve daha önceki çalışmalarımızda çok sayıda şalkon sentezi yapılmış, hidroksi (3-7) ve haloşalkonların (3, 8-11) antifungal ve antibakteriyel etkide oldukları gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda 19 şalkon bileşiğinin sentezi yapılmış ve bunların maya benzeri funguslar üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın kimyasal kısmında kullanılan asetofenon ve sübstütie asetofenonlar, benzaldehit ve sübstütie benzaldehitler, metanol, potasyum bromür, DMSO-d<sub>6</sub> Merck firmasının ürünüdür.

Bileşiklerin antifungal etkilerinin araştırılmasında Sabouraud Dextrose Medium (65 g/lit distile su, pH: 5.6) ve Sabouraud Liquid Medium (30 g/lit distile su, pH: 5.6) besiyerleri kullanılmış olup bunlar Oxoid firmasından sağlanmıştır.

Antifungal aktivite tayininde kullanılan *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* ve *Cryptococcus neoformans* suşları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı koleksiyonlarından temin edilmiştir.

Sentez edilen bileşiklerin erime dereceleri "Thomas Hoover Capillary Melting Point" cihazı ile saptanmış olup tashih edilmemiştir. Maddelerin UV

spektrumları "Hitachi 220S Spectrophotometer" (metanoldeki yaklaşık  $2.5 \times 10^{-5}$  M lik çözeltisi halinde), IR spektrumları "Perkin Elmer 457 IR Spectrophotometer" (KBr'deki yaklaşık %1'lik konsantrasyondaki tabletlere halinde), NMR spektrumları "Bruker AC 80" 80 MHz NMR Spektrometresinde DMSO-d<sub>6</sub> içinde ve TMS internal standart kullanılarak alınmış, literatürde kayıtlı olmayan bileşik XIV'ün elementer analizi TÜBİTAK-MAE'de (Gebze-Kocaeli) yapılmıştır.

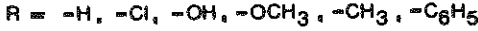
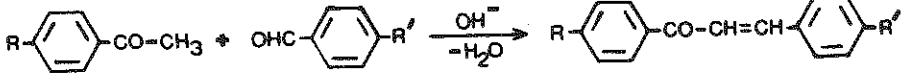
## Genel Sentez Yöntemi

5 ml sudaki 0.0128 mol NaOH ve 10 ml %95'lik alkol bir balonda karıştırıldı ve buz banyosuna yerleştirildi, üzerine 0.01 mol asetofenon bileşiği ilave edildi ve karıştırılırken 0.01 mol aldehit bir seferde bu balona boşaltıldı. Ortamın sıcaklığı 15-30 °C arasında tutularak karıştırmaya 3 saat devam edildi ve 10 saat bekletildi, süzüldü. Bileşik, süzüntüsü nötral oluncaya kadar su ile yıkandı ve oda ısısında kurutulduktan sonra uygun çözücülerden kristallendirildi.

## Antifungal Aktivite Tayini

Bileşiklerin antifungal aktivite tayini için kullanılan besiyerleri hazırlanıp pH'ı 5.6'ya ayarlandıktan sonra otoklavda 121 °C de 15 dakika tutularak sterilize edildi. Maddelerin asetondeki çözeltilerinin (800 µg/ml) tüp dilüsyon yöntemiyle (12), çift katlı sulandırılmaları yapılarak 400, 200, 100, ....., 6.25 µg/ml konsantrasyonları hazırlandı. Her tüpe Sabouraud Dextrose Medium'da üretilmiş fungus suşlarından Sabouraud Liquid Medium ile 1/100'e sulandırımından 0.05 ml ilave edilip 37

°C de 24 saat inkübe edildi. Bu süre sonunda fungus üremesi saptandı ve hiç bulanıklık göstermeyen tüplerdeki dilüsyonlar minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak belirlendi. MİK değeri saptanan tüplerden Sabouraud Dextrose Agar besi yerlerine öze ile pasajlar yapılarak, 37 °C de 24 saat inkübe edildi ve bileşiklerin fungusit etkileri de saptandı. Aynı işlemler test referans bileşikleri olarak seçilen klotrimazol ve oksikonazole de uygulanıp bu bileşiklerin de fungustatik özellikleri saptandı.



Sentezini yapıtığımız bileşiklerin erime dereceleri literatürde verilen değerlere uymaktadır.

UV spektrumlarında 220 - 270 ve 310 - 320 nm de iki absorpsiyon bandı gözlenirken, IR spektrumlarında 3400 - 3100  $\text{cm}^{-1}$  arasında O-H gerilim, 3290-3280  $\text{cm}^{-1}$  de N-H gerilim (Bileşik VII, XIV), 1650-1630  $\text{cm}^{-1}$  civarında C=O gerilim, 1600-1420  $\text{cm}^{-1}$  arasında alifatik ve aromatik C=C gerilim, bileşik II, IX ve XVI da 1170-1125  $\text{cm}^{-1}$  de C-O-C asimetric ve 1045-1020  $\text{cm}^{-1}$  de simetrik C-O-C gerilimleri, bileşik IV, VIII-XIV de 750-710  $\text{cm}^{-1}$  C-Cl, bileşik V ve XII de 590-505  $\text{cm}^{-1}$  de C-Br, 770-730 ve 710-690  $\text{cm}^{-1}$  de monosüstitüe benzen C-H deformasyon ve 835 - 810  $\text{cm}^{-1}$  civarında ise p-disüstitüe benzen C-H deformasyon pikleri gözlenmiştir.

## BULGULAR

Sentez edilen bileşikler, sentez verimleri, kristalizasyon çözücülerini erime dereceleri Tablo 1'de, antifungal aktivitesi araştırılan maddelerin MİK ve MFK değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

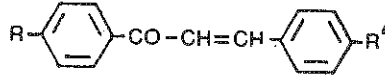
## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız kapsamındaki bileşiklerin sentezinde çeşitli asetofenon ve benzaldehit türevlerinin Claisen-Schmidt kondenzasyonundan faydalanılmıştır.

Bileşiklerin NMR spektrumlarında -NH<sub>2</sub> ve -OH grubu protonları 9.50 - 11.10, aromatik halka protonları ile -CH=CH- grubu protonları 6.50-8.30 ppm arasında pik vermektedirler. Bileşik VII ve XIV de -NH-CH<sub>3</sub> protonları 2.10 ppm de, bileşik II, IX ve XVI da -OCH<sub>3</sub> protonları 3.80-4.10 ppm, bileşik III, X, XVII de -CH<sub>3</sub> protonları ise 2.4 - 2.6 ppm arasında pik vermişlerdir. Spektral veriler literatür verileri ile uyum içindedir.

Çalışmamızın antifungal aktivite tayinleri kısmında ise tüpte sıvı dilüsyon yöntemi kullanılarak bileşiklerin *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* ve *Cryptococcus neformans*'a karşı minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK) ve minimal fungusidal konsantrasyonları

Tablo 1: Sentezi yapılan bileşikler, sentez verimleri ve erime dereceleri.



Bil. No (Lit.)	R	R'	%Verim	E.d. <sup>0C</sup>	Krist. Çöz.
I (13, 14)	-H	-H	90.43	57	Etanol - Su
II (14)	-H	-OCH <sub>3</sub>	71.54	74-5	Etanol - Su
III (14)	-H	-CH <sub>3</sub>	52.76	95-6	Etanol - Su
IV (15)	-H	-Cl	90.53	113-4	Etanol
V (15, 16)	-H	-Br	79.16	123-4	Etanol
VI (14, 17)	-H	-NO <sub>2</sub>	80.78	164-5	Etanol
VII (18)	-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	84.61	178	Etanol - Su
VIII (15, 19)	-Cl	-H	78.43	98-9	Etanol
IX (19, 20)	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	81.67	128	Etanol - Su
X (19, 20)	-Cl	-CH <sub>3</sub>	92.41	165-6	Etanol - Su
XI (19, 20)	-Cl	-Cl	87.66	156-7	Etanol
XII (19)	-Cl	-Br	76.49	173-4	Etanol - Su
XIII (20)	-Cl	-NO <sub>2</sub>	74.60	172-3	Etanol - Su
XIV*	-Cl	-NHCOCH <sub>3</sub>	89.46	203-4	Etanol
XV (21)	-OH	-H	84.33	172-3	Etanol - Su
XVI (14, 22)	-OCH <sub>3</sub>	-H	86.94	105-6	Etanol - Su
XVII (14)	-CH <sub>3</sub>	-H	61.17	74-5	Etanol - Su
XVIII (15, 23)	-Br	-H	95.75	112-3	Etanol - Su
XIX (24)	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	80.40	156-7	Etanol - Su

\* Bileşik XIV Elemanter analizi;

Hesaplanan % C: 68.12 H: 4.71 N: 4.67

Bulunan % C: 67.67 H: 4.68 N: 4.17

**Tablo 2:** Bileşiklerin maya benzeri funguslar üzerindeki fungusidal ve fungustatik aktiviteleri ( $\mu\text{g/ml}$  cinsinden).

<i>Bileşik No</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>
I	25**	25*	50**	25*
II	100*	50*	50*	50*
III	100*	100**	50**	100*
IV	50*	50**	50**	50*
V	100*	100*	50**	100*
VI	50*	100*	50**	200*
VII	50**	25**	50**	50*
VIII	100**	100**	100**	100*
IX	100*	200*	50**	50*
X	100*	100*	50**	100*
XI	50*	100**	50**	200*
XII	200**	100*	100*	100*
XIII	50*	50**	100*	100*
XIV	50**	200*	100*	50*
XV	25*	12.5*	50*	50*
XVI	100*	50*	100*	100*
XVII	50*	25*	50*	50*
XVIII	100*	100*	100**	200*
XIX	100*	100*	100**	200*
Oksikonazol	25*	12.5*	12.5*	12.5*
Klotrimazol	12.5*	6.25*	6.25*	6.25*

\* : Minimal fungusidal konsantrasyon

\*\* : Minimal inhibisyon (fungustatik) konsantrasyon

A: *Candida albicans*, B: *Candida parapsilosis*,  
C: *Candida pseudotropicalis*, D: *Cryptococcus neoformans*.

(MFK) saptanmış, kullanılan funguslara karşı en etkili bileşik 4'-hidroksi şalkon iken, bileşik I, VI, XI, XVII nin *C. albicans*'a, bileşik I, II, VII, XVI, XVII nin *C. parapsilosis*'e, bileşik II ve XVII'nin *C. pseudotropicalis*'e, bileşik I, II, IV, VII, IX, ve XVII'nin ise *C. neoformans*'a karşı antifungal etkileri dikkate değer görülmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Geisman, T.A., Clinton, O.R., "Flavonones and Related Compounds I", *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 697-700, 1946.
2. Claisen, L., Claparède, A., "Condensationen von Ketonen mit Aldehyden", *Chem Ber.*, 14, 2460-2468, 1881.
3. Schraufstätter, E., Deutsch, S., "Über Chalcone II. Die Bakteriostatische Wirkung Natürlicher und Synthetischer Chalcone", *Z. Naturforsch.*, 3b, 163-171, 1976.
4. Sallai, J., Gábor, M., Kallay, F., "Relations Between the Antibacterial Activity and Structure of Some Chalcones", *Acta Pharm. Hung.*, 46, 49-56, 1976.
5. Şafak, C., Şahin, M.F., Yuluğ, N., Bilgin, A.A., "Monohidroksişalkonların Bazı Maya Benzeri Funguslara Karşı Antifungal Etkileri", *GATA Bülteni*, 26, 551-556, 1984.
6. Bilgin, A.A., Yuluğ, N., Saraç, S., Tayhan, A., Berkman, D., "Bazı Hidroksi Şalkonların Sentezi ve Maya Benzeri Funguslara Karşı Aktivitelerinin İncelenmesi", *H.Ü. Ecz. Fak. Der.*, 7, 39-50, 1987.
7. Yuluğ, N., Bilgin, A.A., Tayhan, A., Saraç, S., "Antifungal Activity of Some Hydroxychalcones Against Molds", *Acta Pharm. Turc.*, 30, 75-78, 1988.
8. Gábor, M., Sallai, J., Széll, T., Sipos, Gy., "Relation of Antibacterial Activity and Chemical Structure of Chalcone Derivatives", *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.*, 14, 45-64, 1967.
9. Gasha, M., Tsuji, A., Sakurai, Y., Kurumi, M., Endo, T., Sato, S., Yamaguchi, K., "Antibacterial Activity of Chalcones", *Yakugaku Zasshi*, 92, 719-723, 1972.
10. Schraufstätter, E., Deutsch, S., "Über Chalcone III. Die Bacteriostatische Wirkung von 4'-Substituierten 2-Oxy - 5- bromchalkonen", *Z. Naturforsch.*, 36, 430-432, 1948.
11. Şahin, M.F., Şafak, C., Yeğen, O., İstanbullu, I., Bilgin, A.A., "Şalkonlar I: Bazı Şalkon Türlerinin Sentezi ve *Candida albicans*'a Karşı Antifungal Etkileri", *GATA Bülteni*, 25, 81-91, 1983.
12. Arda, M., "Genel Bakterioloji", *A.Ü. Basımevi*, Ankara 1981.
13. Kohler, E.P., Chadwell, H.M., "Benzalacetophenone", Gilman, H., Blatt, A.H., "Organic Syntheses", Kollektif Cilt I, 2. Baskı, John Wiley and Sons Inc., New York 1946.
14. Dawey, W., Tivey, D.J., "Chalcones and Related Compounds

- IV. Addition of Hydrogen Cyanide to Chalcones", *J. Chem. Soc.*, 1958, 1320-6, 1958.
15. Dawey, W., Gwilt, J.R., "Chalcones and Related Compounds I. Preparation of Nitro-, Amino-, and Halochalcones", *J. Chem. Soc.*, 1957, 1008-1014, 1957
  16. Kozlov, N.S., Pak, V.D., Simonova, E.V., "Formation of Chalcones in the Condensation of Schiff Bases with Acetophenone and its Derivatives", *Vestsi Akad. Navuk Belarus. SSR, Ser. Khim. Navuk*, 1968 (4), 111-114, 1968.
  17. Black, W.B., Lutz, R.E., "Evidence for the Cis- Trans Configurations and Effective Conjugations of  $\alpha$ -Phenylchalcones", *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5990-5997, 1953.
  18. Kauffmann, H., Burchardt, H., "Einfluß der Saurerdikale auf Halochromie-Erscheinungen", *Chem. Ber.*, 46, 3808-3816, 1913.
  19. Mehra, H.S., "Studies on  $\beta$ -(4-Chlorobenzoyl) acrylic Acid. Formation of Chalcones by Meerwein's Arylation Method and of Adduct with Various Amines", *J. Ind. Chem. Soc.*, 45(2), 178-181, 1968.
  20. Kanthi, R.B., Nargund, K.S., "Chalcones and Their Bromine Addition Products", *J. Karnatak Univ.*, 2(1), 8-13, 1957.
  21. Nakazawa, K., Matsuura, S., Kusuda, K., "Applications of Phosphoric Acid as a Condensing Agent. II. Nuclear Acylation of Phenol and Anisole by Means of Carboxylic Acids (Syntheses of 4-Hydroxy and 4-Methoxyacylophenones)", *J. Pharm. Soc. Japan*, 74, 495-497, 1954.
  22. Belton, J.G., Nawlan, N.V., Wheeler, T.S., "Sulfuric Acid as Catalyst in Acylations with Acyl Chlorides", *Sci. Prog. Roy. Dublin Soc.*, 25, 19-32, 1949.
  23. Buu-Hai, N.P., Michel, S., "The Thiosemicarbazones of Chalcones", *Bull. Soc. Chim. France*, 1958, 219-220, 1958.
  24. Cromwell, N.H., Cahoy, R.P., Franklin, W.E., Mercer, G.D., "Ethyleneimine Ketones. XI. Steric Controls in the Formation of Isomeric Ethyleneimine Ketones", *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 922-926, 1957.

Bilginin efendisi olmak için  
çalışmanın uşağı olmak şarttır.

**Balzac**