

Şalkonlar III: Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve *Candida albicans*'a Karşı Antifungal Etkileri

Fethi ŞAHİN (*),
Cihat ŞAFAK (*),
Oktay YEĞEN (**),
A. Altan BİLGİN (*)

Özet : Bu çalışma, aynı yapıda oniki bileşiğin sentezinin yapıpı antifungal aktivitelerinin incelendiği daha önce yaptığımız iki çalışmanın (1,2) devamıdır. Adı geçen çalışmalarımızda şalkon yapısı içeren bileşiklerin farmakolojik önemlerini vurgulamış ve 12 yeni yeni şalkon türevinin sentezini ve *C. albicans*'a karşı antifungal etkilerini bildirmiştik. Bu çalışmada benzer yöntemlerle 3-(4-hidroksifenil)-1-aril-prop-2-en-1-on yapısında 4 yeni şalkon türevinin sentezini yaptık. Bu türevlerden hareketle Williamson senteziyle etil 2-[4-(3-aril-2-propenoil)fenoksi] propanoat yapısında 4 yeni ester türevi madde elde edilmiştir (Bileşik V-VIII). Kazanılan bu 8 bileşiğin spektroskopik yöntemlerle yapıları kanıtlanmıştır. Ester yapısı içeren 4 bileşiğin *C. albicans*'a karşı antifungal etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak bunların arasında Bileşik VIII en aktif türev olarak tesbit edilmiştir.

CHALCONES III: SYNTHESIS OF SOME CHALCONE DERIVATIVES AND THEIR ANTIFUNGAL EFFECTS AGAINST *CANDIDA* *ALBICANS*

Summary : This study is an extension of our two previous studies in which twelve new compounds, which have similar structure, were synthesized and their antifungal activities were also investigated (1,2). In afore mentioned studies, we emphasized pharmacologic significance of chalcone derivatives and reported the synthesis and antifungal activities of twelve new chalcone derivatives against *C. albicans*. In this study, we have synthesized four new chalcone derivatives (Compounds I-IV). Starting with these chalcones, we have also synthesized this study, we have synthesized four new chalcone derivatives (Compounds V-VIII).

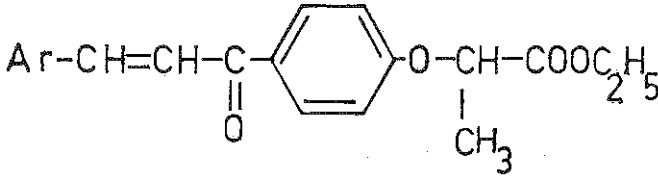
(*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara.

(**) A.Ü. Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü - Ankara.

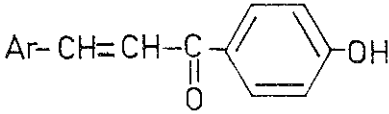
GİRİŞ

Önceki çalışmalarımızda (1,2) şalkon yapısındaki bileşiklerin farmakolojik önemlerine geniş olarak değinmiştik. Bu çalışmalarda etil 2-[4-(arilpropenoil)fenoksil]propanoat yapısında 6, 2-[4-(3-arilpropen-3-onil)fenoksi]propanoat yapısında 6 olmak üzere toplam 12 şalkon türevinin sentezini yapmış ve *C. albicans*a karşı antifungal etkilerini incelemiştik.

Bu iki çalışmanın devamı niteliğinde olan bu çalışmada da adı geçen çalışmalardaki bileşiklerle yapısal benzerlik gösteren etil 2-[4-(3-aril-2-propenoil)fenoksil]propanoat yapısında 4 yeni bileşiğin sentezi ve antifungal etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu türevlerin hazırlanmasında kullanılmak üzere literatürde kayıtlı olmayan 4 yeni monohidroksişalkon türevi de hazırlanmıştır.

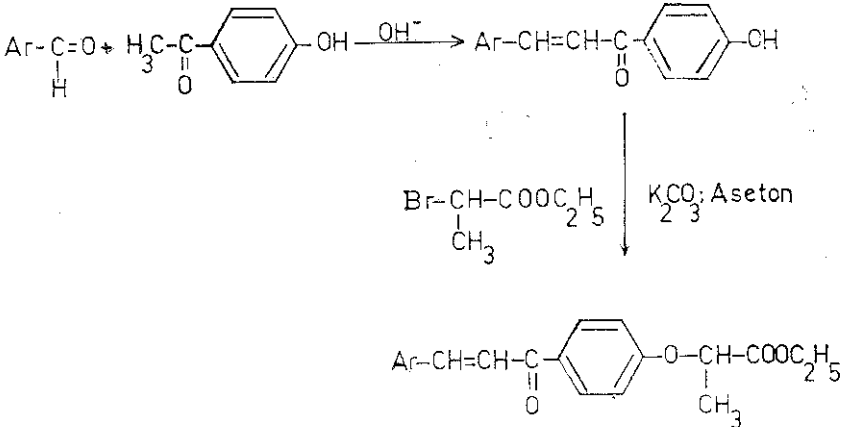


Ar: 4-Bromofenil (V), 4-Florofenil (VI), 2-Florofenil (VII), 2-Tiofenil (VIII)



Ar: 4-Bromofenil (I), 4-Florofenil (II), 2-Florofenil (III), 2-Tiofenil (IV)

Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile monohidroksi şalkonlar hazırlanmış daha sonra Williamson eter senteziyle ester yapısında maddeler hazırlanmıştır.



Elde edilen 8 yeni bileşimin UV, IR, NMR ve elementer analiz yardımıyla yapıları kanıtlanmıştır. Hazırlanan etil 2—4-(3-aril-2-propenoil)fenoksi]propanoat yapısında 4 bileşimin C. albicans'a karşı antifungal etkileri incelenerek üremeyi % 50 azaltan doz (MIC₅₀) saptanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasal Çalışma

Çalışmalarımızda kullanılan 4-bromobenzaldehit, 4-florobenzaldehit, 2-florobenzaldehit, tiofen-2-karboksialdehit, etil 2-bromopropanoat ve diğer kimyasal maddeler «Merck», 4-hidroksiasetofenon «Fluka» firmasından sağlanmıştır.

1—(4-Hidroksifenil)-3-aril-2-propen-1-on'lar

0.01 mol 4-hidroksiasetofenon ve 0.01 mol aromatik aldehit, 0.03 mol sodyum hidroksitle 12 ml alkol-su (1:3) karışımında 2 saat 70°C de ısıtıldı. Bu karışım 8 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Suyla 100 ml'ye seyreltilip 6N HCl ile asitlendirildi. Oluşan çökelti süzülüp suyla yıkandıktan sonra alkol-su karışımından kristallendirildi.

Etil 2—[4-(3-arilpropenoil)fenoksi]propanoatlar

0.01 mol 1—(4-hidroksifenil)-3-aril-2-propen-1-on bileşiği, 0.01 mol etil 2-bromopropanoat ve 0.02 mol susuz potasyum karbonat karışımı

aseton içerisinde geri çeviren soğutucu altında 18 saat ısıtıldı. Asetonu uçurulduktan sonra artık suyla alındı ve etil asetat ile ekstre edildi. Etil asetat ekstraları susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. Artık, petrol eteri (40-60°) ile yıkanarak saflaştırıldı.

Spektral Analizler :

Bileşiklerin UV spektrumları metanoldeki yaklaşık 5.10^{-5} M çözeltileriyle PYE Unicam SP 8-100 spektrofometresinde, IR spektrumları % 1-1.5 madde içeren potasyum bromürle hazırlanan disklerden Perkin Elmer Model 457 IR spektrofometresinde, NMR spektrumları kloroform-d₁-DMSO-d₆ karışımı içinde yaklaşık % 10'luk çözeltileriyle Varian H60-T 60MHz spektrofotometresinde alındı. Elementer analizler Schering (Almanya) ve Kansas Üniversitesi (ABD) de yaptırıldı.

Mikrobiyolojik Çalışma

Sentezi yapılan bileşiklerin antifungal etkilerinin saptanmasında daha önceki çalışmalarımızda (1,2) uygulanan yöntemden yararlanılmıştır. İnokülasyon için kullanılan C. albicans spor süspansiyonu, taze besi ortamında 25°C de 48 saat inkübasyon sonunda elde edilmiştir. Spor süspansiyonunun mikilitresinde 24.10^{-6} spor olduğu toma sayım lamıyla saptanmış ve bu süspansiyondan alınan 1 ml hacimdeki inokulumların uygulanmasından sonra kontrol ve madde içeren be-

si yerleri 25°C de 2 gün inkübe edilmiştir. Daha sonra bu besiyerlerinde oluşan üreme, toma sayım lamıyla saptanmıştır. Fungusun üremesiyle madde konsantrasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmış (3) ve üremeyi % 50 azaltan doz (MIC₅₀) saptanmıştır. Bu deneyde kullanılan *C. albicans* kültürü H.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim dalından sağlanmıştır.

BULGULAR

Kimyasal Çalışma

3 — (4-Bromofenil)-1-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on (I)

1.36 g (0.01 mol) 4-hidroksiase-tofenon ve 1.85 g (0.01 mol) 4-bromobenzaldehidin reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 2.25 g (% 74.25). Sarı, kristalize bir madde-dir, e.d. 192°C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, etil asetat ve kloroformda çö-

MeOH

zünür. UV λ 234 (log ϵ : maks 4.09) ve 325 nm (log ϵ : 4.44). IR 3090 (O-H gerilim), 1640 (C=O gerilim, keton), 1590, 1540 (C=C gerilim), 810 cm⁻¹ (1,4-disüstitüe benzen). NMR δ 6.76-8.24 ppm de (11H; m; fenil halkaları, etilenik hidrojenler ve fenolik H) pikleri görülmüştür. Analiz C₁₅H₁₁BrO₂ için hesaplanan C, 59.43; H, 3.66; Br, 26.36; bulunan C, 59.29; H, 3.60; Br, 26.01.

3—(4-Florofenil)-1-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on (II)

1.36 g (0.01 mol) 4-hidroksiase-tofenon ve 1.24 g (0.01 mol) 4-florobenzaldehidin reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 1.98 g (% 81.81). Sarı, kristalize bir maddedir, e.d. 174-6°C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, etil asetat ve kloroformda çözünür. UV MeOH

λ 233 (log ϵ : 3.94) ve 320 nm maks

(log ϵ : 4.29). IR 3125 (O-H gerilim), 1645 (C=O gerilim, keton), 1600, 1570, 1505 (C=C gerilim), 1160 (C-F gerilim, aromatik) 320 cm⁻¹ (1,4-disüstitüe benzen). NMR δ 6.66-8.30 ppm de (11H; m; fenil halkaları, etilenik hidrojenler ve fenolik H) pikleri görülmüştür. Analiz C₁₄H₁₁FO₂ için hesaplanan C, 74.37; H, 4.58; F, 84; bulunan C, 74.51; H, 4.60; F, 7.80.

(3 — (2-Florofenil)-1-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on (III)

1.36 g (0.01 mol) 4-hidroksiase-tofenon ve 1.24 g (0.01 mol) 2-florobenzaldehidin reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 2.19 g (% 90.49). Sarı, kristalize bir maddedir, e.d. 146-8°C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, etil asetat ve kloroformda çözünür.

MeOH

UV λ 233 (log ϵ : 3.92) ve maks

323 nm (log ϵ : 4.23). IR 3130 (O-H gerilim), 1640 (C=O gerilim, keton), 1600, 1560 (C=C gerilim),

1220, 1175 (C-F gerilim, aromatik), 835 (1.4-disübstitüe benzen, 760 cm^{-1} (1.2-disübstitüe benzen), NMR δ 7.10-8.84 ppm de (11H; m; fenil halkaları, etilenik hidrojenler ve fenolik H) pikleri görülür. Analiz $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}_2$ için hesaplanan C, 74.37; H, 4.58; F, 7.84; bulunan C, 74.49; H, 4.36; F, 7.61.

3-(2-Tiofenil)-1-(4-hidroksi-fenil)-2-propen-1-on (IV)

1.36 g (0.01 mol) 4-hidroksiase-tonon ve 1.12 (0.01 mol) tiofen-2-karboksialdehitin reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 1.63 g (% 70.86). Sarı, kristalize bir maddedir. e.d. 171°C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, etil esetat ve kloroformda çö-

MeOH

zünür. UV λ 234 (log ϵ : maks

3.71) ve 348 nm (log ϵ : 4.16). IR 3160 (O-H gerilim), 1630 (C=O gerilim, keton), 1600, 1580, 1540 (C=C gerilim), 825 cm^{-1} (1.4-disübstitüe benzen). NMR δ 7.19-8.56 ppm de (10H; m; fenil halkası, tiofen halkası, tiofen halkası, etilenik hidrojenler ve fenolik H) pikleri görülür. Analiz $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C, 67.60; H, 4.69; S, 13.88; bulunan C, 67.29; H, 4.56; S, 13.73.

Etil 2-[4-[3-(4-bromofenil) prop-2-enil] fenoksil] propanoal (V)

3.03 g (0.01 mol) Bileşik-I ve 1.81 g (0.01 mol) etil 2-bromopropoatın reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 3.50 g (% 86.84). Sarı,

kristalize bir maddedir. e.d. 64°C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, etil asetat ve kloroformda çözünür. UV MeOH

λ 228 (log ϵ : 4.24) ve 313 nm maks

(log ϵ : 4.55). IR 2970 (C-H gerilim, alifatik), 1730 (C=O gerilim, ester), 1650 (C=O gerilim, keton), 1590, 1500 (C=C gerilim), 1220, 1090 (C-O gerilim), 820 cm^{-1} (1.4-disübstitüe benzen). NMR δ 1.27 (3H; t; $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.73 (3H; d; CH_3), 4.43 (2H; k; $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.07 (1H; k; CH), 7, 12-8.57 ppm de (10H; m; benzen halkaları ve etilenik hidrojenler pikleri görülür. Analiz $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{Br}$ için hesaplanan C, 59.57; H, 4.75; O, 15.87; Br, 19.81; bulunan C, 59.48; H, 4.90; O, 15.63; Br, 19.82.

Etil 2-[4-[3-(4-florofenil)-prop-2-enil] fenoksi] propanoat (VI)

2.42 g (0.01 mol) Bileşik-II ve 1.81 g 0.01 mol) etil 2-bromopropoatın reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 2.09 g (% 61.11). Sarı, kristalize bir maddedir. e.d. 68°C. Su, benzen, petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, etil asetat ve MeOH

kloroformda çözünür. UV λ maks

228 (log ϵ : 4.24) ve 312 nm (log ϵ : 4.50). IR 2980 (C-H gerilim, alifatik), 1750 (C-O gerilim, ester), 1655 (C=O gerilim, keton), 1610, 1505 (C=C gerilim), 1220, 1190 (C-O gerilim), 820 cm^{-1} (1.4-disübstitüe benzen). NMR δ 1.30 (3H;

t; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.42 (2H; k; $-\text{COOCH}_2-$), 5.08 (1H; k; $-\text{CH}-$) 7.10-8.57 ppm de (10H; m; benzen halkaları ve etilenik hidrojenler) pikleri görülür. Analiz $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FO}_4$ için hesaplanan C, 70.16; H, 5.90; F, 5.55; O, 18.68; bulunan C, 69.25; H, 5.62; F, 4.81.

Etil 2—[4-[3-(2-florofenil)-prop-2-enoil]fenoksi]propanoat (VII)

2.42 g (0.01 mol) Bileşik-III ve 1.81 g (0.01 mol) etil 2-bromopropanoatın reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 1.88 g (% 54.98). Sarı, kristalize bir maddedir, e.d. 56° C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, etil asetat ve kloroformda çözünür. UV MeOH

λ 227 (log ϵ : 4.11) ve 313 maks nm (log ϵ : 4.45). IR 2980 (C-H gerilim, alifatik), 1720 (C=O gerilim, ester), 1655 C=O gerilim, keton), 1600, 1495 (C=C gerilim), 1225, 1090 (C-O gerilim), 830 cm^{-1} (1,4-disüstitüe benzen). NMR δ 1.29 (3H; t; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.72 (3H; d; $-\text{CH}_3$), 4.41 (2H; k; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.07 (1H; k; $-\text{CH}-$), 7, 14-8.55 ppm de (10H; m; benzen halkaları ve etilenik hidrojenler) pikleri görülür. Analiz $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FO}_4$ için hesaplanan C, 70.16; H, 5.90 F, 5.55; bulunan C, 69.93; H, 5.97; F, 5.32.

Etil 2 — [4-[3- (2-tifoenil) prop-2-enoil] fenoksi] propanoat (VIII)

2.30 g (0.01 mol) Bileşik-IV ve

1.81 g (0.01 mol) etil 2-bromopropanoatın reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 2.30 g (% 69.70). Sarı, kristalize bir maddedir, e.d. 67° C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, etil asetat ve MeOH

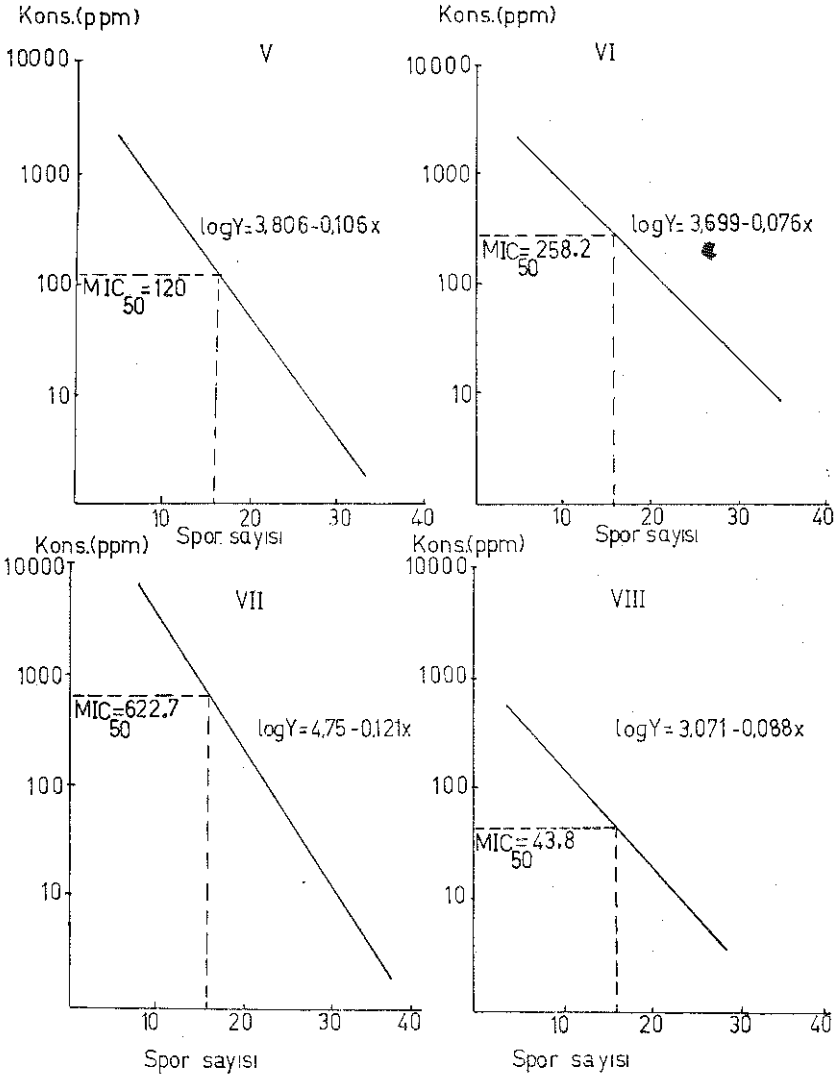
kloroformda çözünür. UV λ maks (log ϵ : 4.07 ve 343 nm (log ϵ : 4.55). IR 2980 (C-H gerilim, alifatik), 1740 (C=O gerilim, ester), 1630 (C=O gerilim, keton), 1600, 1520 (C=C gerilim), 1230, 1100 (C-O gerilim), 820 (1,4-disüstitüe benzen), 720 cm^{-1} (monosüstitüe benzen). NMR δ 1.27 (3H; t; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.71 (3H; d; $-\text{CH}_3$) 4.43 (2H; k; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.07 (1H; k; $-\text{CH}-$), 7.10-8.54 ppm de (9H; m; aromatik halkalar ve etilenik hidrojenler) pikleri görülür. Analiz $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ için hesaplanan C, 65.44; H, 5.49; O, 19.37; S, 9.70; bulunan C, 65.23; H, 5.74; O, 19.51; S, 9.98.

Mikrobiyolojik Çalışma

Toma sayım lamıyla mikroskopta yapılan spor sayım sonuçları Tablo 1'de, bileşiklerin konsantrasyonu ile spor sayısı arasındaki ilişkiler ve MIC_{50} değerleri Şekil 1-4'de gösterilmektedir. Şekil 1-4'de absis, 1/4000 mm^3 de spor sayısını; ordinat, bileşiklerin konsantrasyonlarının ppm cinsinden değerlerini logaritmik düzende göstermektedir.

Tablo 1. Değişik Konsantrasyonlarda Bileşik İçeren Sıvı Besi Yerlerinde İki Gün Sonra Meydana Gelen Calbicans Spor Sayısı

X,4,10 ⁶ -ml'deki spor sayısı		TEKERRÜR			Ortalama (x)	
		1	2	3		
Kontrol		31,4	31,4	34,2	32,3	
B İ L E Ş İ K	V	10 ppm	25,8	29,2	31,6	28,8
		100 "	17,0	17,4	21,4	18,6
		1000 "	6,6	6,6	7,0	6,7
	VI	10 "	24,0	26,0	50,0	33,3
		100 "	25,0	30,0	30,8	28,6
		1000 "	16,2	16,2	16,4	16,3
	VII	10 "	30,0	31,0	35,2	32,0
		100 "	20,0	27,0	34,0	27,0
		1000 "	12,0	17,0	19,0	16,0
	VIII	10 "	26,6	27,2	27,2	27,0
		100 "	7,4	7,6	7,6	7,5
		1000 "	3,8	4,0	4,2	4,0



ŞEKİL 1.4

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bileşiklerin sentezinde uyguladığımız yöntemler ve bu yapıdaki bileşiklere ait özellikler daha önceki çalışmalarımızda (1,2) ayrıntılı olarak tartışılmıştı. Bileşik V—VIII'in antifungal aktivitelerini MIC₅₀ değerlerinden hareketle, molekülerite yönünden değerlendirilmesiyle aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Bileşik V	: 3.00.10 ⁻⁴ molar
Bileşik VI	: 7.54.10 ⁻⁴ »
Bileşik VII	: 1.82.10 ⁻³ »
Bileşik VIII	: 7.54.10 ⁻⁴ »

Bu şekilde en güçlü antifungal etkiye sırasıyla Bileşik VIII ve V sahiptir. Bu türevlerin kimyasal yapıları gözönüne alındığında daha önceki çalışmalarda sentezini yaptığımız etil 2-[4-[3-(4-bromofenil)-prop-1-en-2-onil]fenoksi]propanoat ve etil 2-[4-[3-(2-tiofenil)-prop-1-en-3-onil] fenoksi]propanoat ve etil 2-[4-[3-(2-klorofenil) propenoil] fenoksi]propanoat ile benzerlik arz etmektedir. Sözü edilen bu 3 türev de incelendikleri gruplar içerisinde en etkin olarak bulunmuşlardır. Bu sonuçların ışığı altında ha-

lojen sübtitüenti içeren ve tiofen halkası taşıyan türevlerin aktivite açısından kayda değer olduğu görülmektedir. Bu seri çalışmanın bundan sonraki aşamasında halojen veya tiofen halkası içeren türevler üzerinde çalışmaların sürdürülmesinin gerekli olduğu kanısındayız.

(Geliş Tarihi : 12.12.1983)

KAYNAKLAR

1. Şafak, C., Şahin, M.F., İstanbullu, İ., Yeğen, O., Bilgin, A.A., «Şalkonlar I: Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida Albicans'a Karşı Antifungal Etkileri», **Fabad Farm. Bil. Der.** 8, 80-88, 1983.
2. Şahin, M.F., Şafak, C., Yeğen, O., İstanbullu, İ., Bilgin, A.A., «Şalkonlar II: Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida Albicans'a Karşı Antifungal Etkileri», **GATA Bülteni** 25(1), 81-91, 1983.
3. Düzgüneş, O., **Bilimsel Araştırmalarda İstatistik Prensipleri ve Metotlar**, İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 1963.