



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİRİDİN HALKASI TAŞIYAN BAZI YENİ ÜRE VE
KARBOHİDRAZİD TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPI
AYDINLATMASI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

FATİH TOK

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. BEDİA KAYMAKÇIOĞLU

2018-İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİRİDİN HALKASI TAŞIYAN BAZI YENİ ÜRE VE
KARBOHİDRAZİD TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPI
AYDINLATMASI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

FATİH TOK
DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. BEDİA KAYMAKÇIOĞLU

2018-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Fatih Tok
Tez Başlığı : Piridin halkası taşıyan bazı yeni üre ve karbohidrazid türevi bileşiklerin sentezi, yapı aydınlatması ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi : 22.03.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Bedia Kaymakçioğlu

Kurumu

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Ş.Güniz Küçükgülzel

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Prof.Dr. Gültaze Çapan

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

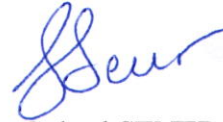
Prof.Dr. Nuray Güzeldemirci

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Yrd.Doç.Dr. Sevgi Karakuş

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 29/03/2018 tarih ve 28 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.

-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Fatih Tok

Eczacılık lisans eğitimime başladığım 2008 yılından itibaren danışman hocam olan, bu süreçte kullandığı her kelime ve gösterdiği her yolun yaşamıma kattığı önemi ömrüm boyunca unutmayacağım, bir an olsun kendi çocuklarından ayırt etmeyip değerli zamanını, bilgi ve tecrübesini iyi bir akademisyen olabilmem için benimle paylaşan, tüm akademik ve idari işleri arasında dahi önceliğini hep bana ayıran, öğrencisi ve asistanı olmaktan her zaman gurur duyduğum ve ileride de kendisi gibi bir akademisyen olmak istediğim değerli hocam Prof.Dr.Bedia Kaymakçıoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın Farmasötik Kimya Anabilim Dalı imkanlarıyla yürütülmesinde yardımcı olan sayın Prof.Dr.İlkay Küçükgüzel'e, akademisyenliğe başlamama vesile olan sayın Prof.Dr.Ş.Güniz Küçükgüzel'e, en ufak sorunlarımda bana yol gösteren Yrd.Doç.Dr.Sevgi Karakuş'a ve tüm anabilim dalı ailemize şükranlarımı sunarım.

Memleketten okuyabilmem için benimle beraber İstanbul'a gelen ve tüm eğitim hayatım boyunca ellerini omuzlarımda hissettiğim aileme, yani yaşadığım tüm güzel anların ve başarıların sahiplerine bu tezi armağan etmek isterim.

Tez kapsamında moleküler modelleme çalışmalarını istekle yapan Gaziantep Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Doç.Dr.Tuğba Taşkın-Tok ve biyolojik aktivite çalışmalarını özveriyle yapan Ege Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Petek Ballar-Kırmızıbayrak hocalarıma ayrı ayrı teşekkürleri bir borç bilirim.

Tezimin hedeflenen sonuçlara ulaşılmasındaki katkılarından dolayı, 215S112 nolu proje ile destekleyen TÜBİTAK'a ve SAG-C-DRP-100616-0260 nolu proje ile destekleyen Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim. Doktora eğitimimi, 2014-2018 yılları arasında 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Bursu kapsamında destekleyen TÜBİTAK-BİDEB'e ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ve SİMGELER	vi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	viii
TABLOLARIN LİSTESİ.....	xv
1.ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1.Antikanser İlaç Araştırma Geliştirme Çalışmaları.....	7
4.2.Üre Türevi Bileşiklerin Biyolojik Etkileri ve Antikanser Etkinlikteki Yeri	9
4.3.Karbohidrazit Türevi Bileşiklerin Biyolojik Etkileri ve Antikanser Etkinlikteki Yeri.....	20
4.4.Poli (ADP-Riboz) Polimeraz Enzimi ve Önemi	22
4.4.1 PARP enzimi üzerinde yapılan antikanser çalışmalar	26
4.4.2 PARP inhibitörlerinin klinikte kullanım alanları	38
4.5.Antiproliferatif Aktivite Tayini.....	41
4.6.PARP Enzimi ve İnhibitörleri Üzerinde Yapılan Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	42
4.6.1 Moleküler kenetlenme (Docking)	43
4.6.2 Farmakofor analizi.....	43
4.6.3 PARP-1 enziminin üç boyutlu yapısı ve ligand bağlama ilişkisi.....	43
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	48
5.1.Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	48
5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	48
5.1.2 Kullanılan Elektronik Cihazlar	48
5.2.Genel Sentez Yöntemleri.....	49
5.2.1 Metil 6-[süstitüe(karbamoilamino)]piridin-3-karboksilat sentezi [I]	49
5.2.2 3-Süstitüe-1-[(hidrazinilkarbonil)piridin-2-il]üre sentezi [II].....	49
5.2.3 3-Süstitüe-1-[açıl(hidrazinilkarbonil)piridin-2-il]üre sentezi [III]	49
5.3.Kromatografik Çalışmalar	50
5.3.1 İnce Tabaka Kromatografisi.....	50
5.3.2 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi	51
5.4.Aktivite Çalışmaları	51
5.4.1 Hücre içi PARilasyonun değerlendirilmesi için optimizasyon çalışmaları	51
5.4.1.1 İmmünoblotlama.....	51

5.4.1.2 İmmünofloresan görüntüleme	53
5.4.1.3 Fluorometrik değerlendirme.....	56
5.4.2 Hücre kültürü	58
5.4.3 WST-1 sitotoksosite denemeleri	59
5.5.Moleküler Modelleme Çalışması	60
5.5.1 Moleküler Docking.....	60
5.5.2 Protein- ligand docking metodu	61
5.5.3 Moleküler Mekanik	61
5.5.4 Moleküler Dinamik	61
5.5.5 Kuantum Mekanik	61
5.5.6 Moleküler Örtüşürme protokolü	62
6. BULGULAR	63
6.1.Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bilgiler	63
6.1.1 Metil 6-(3-(4-florofenil)üreido)piridin-3-karboksilat (FT100).....	63
6.1.2 1-(4-Florofenil)-3-(5-(hidrazinokarbonil)piridin-2-il)üre (FT101).....	66
6.1.3 1-(5-(2-(4-Florobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT102).....	70
6.1.4 1-(5-(2-(4-Klorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT103).....	74
6.1.5 1-(5-(2-(4-Triflorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT105).....	78
6.1.6. 1-(5-(2-(4-Metilbenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT107).....	82
6.1.7 1-(5-(2-(4-Metoksibenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT108).....	87
6.1.8 1-(5-(2-Benzoilhidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT109).....	90
6.1.9 Metil 6-(3-(4-(metiltiyo)fenil)üreido)piridin-3-karboksilat (FT180).....	94
6.1.10 1-5-(Hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT181).....	97
6.1.11 1-(5-(2-(4-Florobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT182).....	100
6.1.12 1-(5-(2-(4-Klorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT183).....	104
6.1.13 1-(5-(2-(4-Nitrobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT184).....	108
6.1.14 1-(4-(Metiltiyo)fenil)-3-(5-(2-(4-(triflorometil)benzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)üre (FT185).....	112

6.1.15 1-(5-(2-(4-(Metiltiyo)benzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT186)	116
6.1.16 1-(5-(2-(4-(Metil)benzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT187).....	120
6.1.17 1-(5-(2-(4-(Metoksi)benzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT188)	125
6.1.18 1-(5-(Metoksikarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT200)	129
6.1.19 1-(5-(Hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT201).....	132
6.1.20 1-(5-(2-(4-Florobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT202).....	135
6.1.21 1-(5-(2-(4-Klorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT203).....	139
6.1.22 1-(5-(2-(4-Nitrobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT204).....	143
6.1.23 1-(5-(2-(4-Triflorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT205).....	147
6.1.24 1-(5-(2-(4-Metilbenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT207).....	151
6.1.25 1-(5-(2-(4-Metoksibenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT208).....	156
6.1.26 1-(5-(2-Benzoilhidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT209).....	159
6.1.27 1-(5-(Metoksikarbonil)piridin-2-il)-3-(p-metoksifenil)üre (FT220)	163
6.1.28 1-(5-(Hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT221) .	166
6.1.29 1-(5-(2-(4-Florobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT222)	170
6.1.30 1-(5-(2-(4-Klorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT223)	174
6.1.31 1-(5-(2-(4-Nitrobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT224)	178
6.1.32 1-(5-(2-(4-Triflorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT225)	182
6.1.33 1-(5-(2-(4-Metilbenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT227)	186
6.1.34 1-(5-(2-(4-Metoksibenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT228)	191
6.1.35 1-(5-(2-Benzoilhidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT229).....	195
6.2.Biyolojik Bulgular.....	199
6.2.1. PARP inhibitör aktivite bulguları.....	199

6.2.2 Sitotoksosite Sonuçları	203
6.3.Moleküler Modelleme Bulguları.....	204
7. TARTIŞMA.....	212
7.1.Kromatografik Bulgular	221
7.1.1 İnce Tabaka Kromatografisi sonuçlarının değerlendirilmesi.....	221
7.1.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi sonuçlarının değerlendirilmesi ...	222
7.2.IR bulguları.....	225
7.2.1 Üre türevleri için IR bulgularının değerlendirilmesi	225
7.2.2 Karbohidrazit türevleri için IR bulgularının değerlendirilmesi	231
7.3. ¹ H-NMR bulguları.....	238
7.3.1 Üre türevleri için ¹ H-NMR bulgularının değerlendirilmesi.....	238
7.3.2 Karbohidrazit türevleri için ¹ H-NMR bulgularının değerlendirilmesi ...	248
7.4. ¹³ C-NMR bulguları.....	264
7.4.1 Karbohidrazit türevleri için ¹³ C-NMR bulgularının değerlendirilmesi ...	265
7.5.HSQC (Heteronükleer Çoklu Kuantum Korelasyon) Bulgularının Değerlendirilmesi.....	278
7.6.Kütle Bulgularının Değerlendirilmesi	284
7.7.Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi	295
7.8.Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi	296
7.8.1 Farmakofor Model Yöntemi	296
7.8.2 Araştırma Bulguları	297
8. SONUÇ	308
9. KAYNAKLAR	310
ÖZGEÇMİŞ.....	330

KISALTMALAR ve SİMGELER

Ar	:Aromatik
Ark.	:Arkadaşları
¹³ C-NMR	:Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
d	:Dublet
dk.	:Dakika
DAPI	:4',6-diamidino-2-fenilindol
DMSO- <i>d</i> 6	:Döterodimetilsulfoksit
DNA	:Deoksiribonükleik asit
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
e.b.	:Eğilme bandı
E.n.	:Erime noktası
ESI	:Elektrosprey İyonizasyon
gr	:Gram
g.b.	:Gerilme bandı
HPLC	:Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
HSQC	:Heteronükleer Çoklu Kuantum Korelasyonu
Hz	:Hertz
¹ H-NMR	:Proton Nükleer Manyetik Rezonans
IC ₅₀	:%50 İnhibitör etki gösteren konsantrasyon
İTK	:İnce Tabaka Kromatografisi
IR	:İnfrared
<i>J</i>	:Etkileşme sabiti
kDa	:Kilo dalton
m	:Multiplet
mL	:Mililitre
m/z	:Kütle/yük
M.A.	:Molekül Ağırlığı
MHz	:Megahertz
MTT	:Metiltiazoldifenil Tetrazolyum
OLA	:Olaparib
PAR	:Parilasyon

PBS	:Fosfat tamponu
PARP	:Poli ADP-Riboz Polimeraz
Ppm	:Parts per million (milyonda bir)
RPB	:Rukaparib
Rf	:Alıkonma faktörü
Rt	:Alıkonma zamanı
s	:Singlet
t	:Triplet
TMS	:Tetrametilsilan
UV	:Ultraviyole
ν_{maks}	:Maksimum absorpsiyon gösteren dalga boyu
y.s.	:Yaygın singlet
δ	:Kimyasal kayma

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1: Moleküler hibridizasyon yaklaşımıyla tasarlanan moleküller	14
Şekil 2: PARP enzimi ve inhibitörlerinin etki mekanizması	23
Şekil 3: Tek ve çift zincir DNA kırıklarının tamir mekanizması	24
Şekil 4: Xie ve arkadaşları tarafından sentezlenen molekülün PARP-1 enzimiyle etkileşimi	32
Şekil 5: WST-1'in formazon yapısına dönüşümü	41
Şekil 6: PARP-1 enziminin aktif bölgesi	44
Şekil 7: Dört molekülün PARP-1 in katalitik bölgesiyle etkileşimi (renkli oklar bağ çeşitlerini göstermektedir).....	45
Şekil 8: PARP-1'in katalitik bölgesiyle moleküllerin etkileşimi. A. NSC86342 B. NSC121848 C. (R)-NSC131753 D. (S)-NSC131753	47
Şekil 9: Genel sentez şeması	50
Şekil 10: Farklı doz veya sürelerde H ₂ O ₂ uygulanmış hücrelerde hücre içi PARilasyonun immünoiblota ile değerlendirilmesi	52
Şekil 11: H ₂ O ₂ -ile indüklenmiş PAR ve p-ATM'in paraformaldehit fiksasyonu ve iki farklı anti-PAR antikor kullanılmış immünofloresans çalışma ile değerlendirilmesi	53
Şekil 12: Farklı dozlarda H ₂ O ₂ -ile indüklenmiş PAR oluşumunun immünofloresans değerlendirilmesi	54
Şekil 13: 1 mM H ₂ O ₂ -ile indüklenmiş PAR oluşumunun immünofloresans değerlendirilmesi	55
Şekil 14: Olaparib ve 3-ABA ile önmuamale edilmiş/ edilmemiş hücrelerde PARP aktivitesinin (1 mM H ₂ O ₂ -ile indüklenmiş PAR oluşum miktarının) immünofloresans olarak değerlendirilmesi.....	56
Şekil 15: Üç farklı fiksasyon yöntemi kullanılarak farklı doz H ₂ O ₂ ile 5, 10 ve 15 dk muamele edilmiş hücrelerde oluşan PAR miktarının fluorometrik olarak kantite edilmesi.	57
Şekil 16: Bilinen PARP inhibitörlerinin aktivitelerinin hücre içi PAR oluşum miktarı ile değerlendirilmesi.....	58
Şekil 17: FT100'ün HPLC kromatogramı.....	64
Şekil 18: Bileşik FT100'ün IR spektrumu	65
Şekil 19: Bileşik FT100'ün ¹ H-NMR spektrumu	66
Şekil 20: FT101'in HPLC kromatogramı	67
Şekil 21: Bileşik FT101'in IR spektrumu	68
Şekil 22: Bileşik FT101'in ¹ H-NMR spektrumu	69
Şekil 23: Bileşik FT101'in ¹³ C-NMR spektrumu.....	70
Şekil 24: FT102'nin HPLC kromatogramı.....	71
Şekil 25: Bileşik FT102'nin IR spektrumu	72

Şekil 26: Bileşik FT102'nin ¹ H-NMR spektrumu	73
Şekil 27: Bileşik FT102'nin ¹³ C-NMR spektrumu	74
Şekil 28: FT103'ün HPLC kromatogramı.....	75
Şekil 29: Bileşik FT103'ün IR spektrumu	76
Şekil 30: Bileşik FT103'ün ¹ H-NMR spektrumu	77
Şekil 31: Bileşik FT103'ün ¹³ C-NMR spektrumu	78
Şekil 32: FT105'in HPLC kromatogramı	79
Şekil 33: Bileşik FT105'in IR spektrumu	80
Şekil 34: Bileşik FT105'in ¹ H-NMR spektrumu	81
Şekil 35: Bileşik FT105'in ¹³ C-NMR spektrumu	82
Şekil 36: FT107'nin HPLC kromatogramı.....	83
Şekil 37: Bileşik FT107'nin IR spektrumu	84
Şekil 38: Bileşik FT107'nin ¹ H-NMR spektrumu	85
Şekil 39: Bileşik FT107'nin ¹³ C-NMR spektrumu	86
Şekil 40: Bileşik FT107'nin kütle spektrumu	86
Şekil 41: FT108'in HPLC kromatogramı	87
Şekil 42: Bileşik FT108'in IR spektrumu	88
Şekil 43: Bileşik FT108'in ¹ H-NMR spektrumu	89
Şekil 44: Bileşik FT108'in ¹³ C-NMR spektrumu	90
Şekil 45: FT109'un HPLC kromatogramı.....	91
Şekil 46: Bileşik FT109'un IR spektrumu	92
Şekil 47: Bileşik FT109'un ¹ H-NMR spektrumu	93
Şekil 48: Bileşik FT109'un ¹³ C-NMR spektrumu	94
Şekil 49: FT180'in HPLC kromatogramı	95
Şekil 50: Bileşik FT180'in IR spektrumu	96
Şekil 51: Bileşik FT180'in ¹ H-NMR spektrumu	97
Şekil 52: FT181'in HPLC kromatogramı	98
Şekil 53: Bileşik FT181'in IR spektrumu	99
Şekil 54: Bileşik FT181'in ¹ H-NMR spektrumu	100
Şekil 55: FT182'nin HPLC kromatogramı.....	101
Şekil 56: Bileşik FT182'nin IR spektrumu	102
Şekil 57: Bileşik FT182'nin ¹ H-NMR spektrumu	103
Şekil 58: Bileşik FT182'nin ¹³ C-NMR spektrumu	104
Şekil 59: FT183'ün HPLC kromatogramı.....	105
Şekil 60: Bileşik FT183'ün IR spektrumu	106
Şekil 61: Bileşik FT183'ün ¹ H-NMR spektrumu	107

Şekil 62: Bileşik FT183'ün ¹³ C-NMR spektrumu	108
Şekil 63: FT184'ün HPLC kromatogramı.....	109
Şekil 64: Bileşik FT184'ün IR spektrumu	110
Şekil 65: Bileşik FT184'nin ¹ H-NMR spektrumu	111
Şekil 66: Bileşik FT184'ün ¹³ C-NMR spektrumu	112
Şekil 67: FT185'in HPLC kromatogramı	113
Şekil 68: Bileşik FT185'in IR spektrumu	114
Şekil 69: Bileşik FT185'in ¹ H-NMR spektrumu	115
Şekil 70: Bileşik FT185'in ¹³ C-NMR spektrumu.....	116
Şekil 71: FT186'nin HPLC kromatogramı.....	117
Şekil 72: Bileşik FT186'nin IR spektrumu	118
Şekil 73: Bileşik FT186'nin ¹ H-NMR spektrumu	119
Şekil 74: Bileşik FT186'nin ¹³ C-NMR spektrumu	120
Şekil 75: FT187'nin HPLC kromatogramı.....	121
Şekil 76: Bileşik FT187'nin IR spektrumu	122
Şekil 77: Bileşik FT187'nin ¹ H-NMR spektrumu	123
Şekil 78: Bileşik FT187'nin ¹³ C-NMR spektrumu	124
Şekil 79: Bileşik FT187'nin kütle spektrumu	125
Şekil 80: FT188'in HPLC kromatogramı	126
Şekil 81: Bileşik FT188'nin IR spektrumu	127
Şekil 82: Bileşik FT188'ün ¹ H-NMR spektrumu	128
Şekil 83: Bileşik FT188'nin ¹³ C-NMR spektrumu	129
Şekil 84: FT200'ün HPLC kromatogramı.....	130
Şekil 85: Bileşik FT200'ün IR spektrumu	131
Şekil 86: Bileşik FT200'ün ¹ H-NMR spektrumu	132
Şekil 87: FT201'in HPLC kromatogramı	133
Şekil 88: Bileşik FT201'in ¹ IR spektrumu.....	134
Şekil 89: Bileşik FT201'in ¹ H-NMR spektrumu	135
Şekil 90: FT202'nin HPLC kromatogramı.....	136
Şekil 91: Bileşik FT202'nin IR spektrumu	137
Şekil 92: Bileşik FT202'nin ¹ H-NMR spektrumu	138
Şekil 93: Bileşik FT202'nin ¹³ C-NMR spektrumu	139
Şekil 94: FT203'ün HPLC kromatogramı.....	140
Şekil 95: Bileşik FT203'ün IR spektrumu	141
Şekil 96: Bileşik FT203'ün ¹ H-NMR spektrumu	142
Şekil 97: Bileşik FT203'ün ¹³ C-NMR spektrumu	143

Şekil 98: FT204'ün HPLC kromatogramı.....	144
Şekil 99: Bileşik FT204'ün IR spektrumu	145
Şekil 100: Bileşik FT204'ün ¹ H-NMR spektrumu	146
Şekil 101: Bileşik FT204'ün ¹³ C-NMR spektrumu	147
Şekil 102: FT205'in HPLC kromatogramı.....	148
Şekil 103: Bileşik FT205'in IR spektrumu	149
Şekil 104: Bileşik FT205'in ¹ H-NMR spektrumu	150
Şekil 105: Bileşik FT205'in ¹³ C-NMR spektrumu	151
Şekil 106: FT207'nin HPLC kromatogramı.....	152
Şekil 107: Bileşik FT207'nin IR spektrumu	153
Şekil 108: Bileşik FT207'nin ¹ H-NMR spektrumu	154
Şekil 109: Bileşik FT207'nin ¹³ C-NMR spektrumu	155
Şekil 110: Bileşik FT207'nin kütle spektrumu	155
Şekil 111: FT208'in HPLC kromatogramı.....	156
Şekil 112: Bileşik FT208'in IR spektrumu	157
Şekil 113: Bileşik FT208'in ¹ H-NMR spektrumu	158
Şekil 114: Bileşik FT208'in ¹³ C-NMR spektrumu	159
Şekil 115: FT209'un HPLC kromatogramı.....	160
Şekil 116: Bileşik FT209'un IR spektrumu	161
Şekil 117: Bileşik FT209'un ¹ H-NMR spektrumu	162
Şekil 118: Bileşik FT209'un ¹³ C-NMR spektrumu	163
Şekil 119: FT220'nin HPLC kromatogramı.....	164
Şekil 120: Bileşik FT220'nin IR spektrumu	165
Şekil 121: Bileşik FT220'nin ¹ H-NMR spektrumu	166
Şekil 122: FT221'in HPLC kromatogramı.....	167
Şekil 123: Bileşik FT221'in IR spektrumu	168
Şekil 124: Bileşik FT221'in ¹ H-NMR spektrumu	169
Şekil 125: Bileşik FT221'in ¹³ C-NMR spektrumu.....	170
Şekil 126: FT222'nin HPLC kromatogramı.....	171
Şekil 127: Bileşik FT222'nin IR spektrumu	172
Şekil 128: Bileşik FT222'nin ¹ H-NMR spektrumu	173
Şekil 129: Bileşik FT222'nin ¹³ C-NMR spektrumu	174
Şekil 130: FT223'ün HPLC kromatogramı.....	175
Şekil 131: Bileşik FT223'ün IR spektrumu	176
Şekil 132: Bileşik FT223'nin ¹ H-NMR spektrumu	177
Şekil 133: Bileşik FT223'ün ¹³ C-NMR spektrumu	178

Şekil 134: FT224'ün HPLC kromatogramı.....	179
Şekil 135: Bileşik FT224'nin IR spektrumu	180
Şekil 136: Bileşik FT224'nin ¹ H-NMR spektrumu	181
Şekil 137: Bileşik FT224'ün ¹³ C-NMR spektrumu	182
Şekil 138: FT225'in HPLC kromatogramı.....	183
Şekil 139: Bileşik FT225'in IR spektrumu	184
Şekil 140: Bileşik FT225'in ¹ H-NMR spektrumu	185
Şekil 141: Bileşik FT225'in ¹³ C-NMR spektrumu	186
Şekil 142: FT227'nin HPLC kromatogramı.....	187
Şekil 143: Bileşik FT227'nin IR spektrumu	188
Şekil 144: Bileşik FT227'nin ¹ H-NMR spektrumu	189
Şekil 145: Bileşik FT227'nin ¹³ C-NMR spektrumu	190
Şekil 146: Bileşik FT227'nin kütle spektrumu	191
Şekil 147: FT228'in HPLC kromatogramı.....	192
Şekil 148: Bileşik FT228'in IR spektrumu	193
Şekil 149: Bileşik FT228'in ¹ H-NMR spektrumu	194
Şekil 150: Bileşik FT228'in ¹³ C-NMR spektrumu	195
Şekil 151: FT229'un HPLC kromatogramı.....	196
Şekil 152: Bileşik FT229'un IR spektrumu	197
Şekil 153: Bileşik FT229'un ¹ H-NMR spektrumu	198
Şekil 154: Bileşik FT229'un ¹³ C-NMR spektrumu	199
Şekil 155: H ₂ O ₂ ile indüklenmiş hücre içi PARilasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe eden maddeleri Olaparib ile birlikte grafiksel olarak incelenmesi....	202
Şekil 156: PARP-1 ile referans bileşik, Rukaparib (açık mavi renkli) arasındaki hidrojen bağı ve diğer uzak bağ etkileşimleri. A) Moleküler docking sonucundaki etkileşim B) Literatürde mevcut olan etkileşim (Stierand ve Rarey, 2010).....	206
Şekil 157: RPB referans bileşiğin PARP-1 enziminin aktif bölgesindeki üç boyutlu görünümü ve etkileşimleri.....	207
Şekil 158: Tüm sentezlenen bileşiklerin PARP-1 enziminin aktif bölgesindeki üç boyutlu görünümü ve etkileşimler	207
Şekil 159: Genel sentez yöntemi	212
Şekil 160: Üre genel sentez mekanizması.....	218
Şekil 161: Hidrazit genel sentez mekanizması.....	219
Şekil 162: Karbohidrazit genel sentez mekanizması	220
Şekil 163: Sentezlenen bileşiklerin temsili İTK plağı görüntüleri	222
Şekil 164: FT100-FT109 kodlu bileşiklerin UV spektrumlarının üst üste çakıştırılması.....	224

Şekil 165: FT180-FT188 kodlu bileşiklerin UV spektrumlarının üst üste çakıştırılması.....	224
Şekil 166: FT200-FT209 kodlu bileşiklerin UV spektrumlarının üst üste çakıştırılması.....	225
Şekil 167: FT220-FT229 kodlu bileşiklerin UV spektrumlarının üst üste çakıştırılması.....	225
Şekil 168: FT105'e ait IR spektrumu.....	232
Şekil 169: FT183'e ait IR spektrumu.....	233
Şekil 170: FT203'e ait IR spektrumu.....	234
Şekil 171: FT227'e ait IR spektrumu.....	234
Şekil 172: FT100 ve FT101'in ¹ H-NMR spektrumlarının karşılaştırılması	239
Şekil 173: FT180 ve FT181'in ¹ H-NMR spektrumlarının karşılaştırılması	240
Şekil 174: FT200 ve FT201'in ¹ H-NMR spektrumlarının karşılaştırılması	241
Şekil 175: FT220 ve FT221'in ¹ H-NMR spektrumlarının karşılaştırılması	242
Şekil 176: FT102'nin ¹ H-NMR spektrumunda florun etkisiyle gözlenen triplet pikler	249
Şekil 177: FT184'ün ¹ H-NMR bulgularının değerlendirilmesi	253
Şekil 178: FT203'ün 7-9 ppm arası genişletilmiş ¹ H-NMR spektrumu bulgularının değerlendirilmesi	256
Şekil 179: FT227'nin 7-11 ppm arası genişletilmiş ¹ H-NMR spektrumu bulgularının değerlendirilmesi	259
Şekil 180: FT107'nin 110-165 ppm arası ¹³ C-NMR spektrumunun değerlendirilmesi	267
Şekil 181: FT184'ün 115-165 ppm arası ¹³ C-NMR spektrumunun değerlendirilmesi	269
Şekil 182: FT205'in 110-165 ppm arası ¹³ C-NMR spektrumunun değerlendirilmesi	271
Şekil 183: FT227'nin ¹³ C-NMR spektrumunun değerlendirilmesi	273
Şekil 184: ¹ H-NMR(a), ¹³ C-NMR (b), HSQC-NMR (c) spektrumları.....	279
Şekil 185: Kitosan bis(3,5-dimetilfenilkarbamat)-benzilüre bileşiğinin HSQC-NMR spektrumu	280
Şekil 186: FT184'ün HSQC-NMR spektrumu.....	281
Şekil 187: FT184'ün yedi numaralı proton ve karbonunun eşleşmesi	282
Şekil 188: FT184'ün onaltı numaralı proton ve karbonunun eşleşmesi	283
Şekil 189: FT184'ün onyeddi numaralı proton ve karbonunun eşleşmesi	283
Şekil 190: FT184'ün aromatik proton ve karbonlarının eşleşmesi.....	284
Şekil 191: Hidrazit türevlerinin parçalanma yolları	286
Şekil 192: Bazı ödevli grupların parçalanma yolları	287

Şekil 193: Nikotinic asit hidrazit-hidrazonlarının parçalanma yolları	288
Şekil 194: Karbohidrazit yapılarının parçalanma yolları	289
Şekil 195: FT107’de temek pik oluşumu	289
Şekil 196: FT107’nin olası parçalanma yolları	290
Şekil 197: FT187’nin olası parçalanma yolları	291
Şekil 198: FT207’nin temek pik oluşum yolu	292
Şekil 199: FT207’nin olası parçalanma yolları	292
Şekil 200: FT227’nin temek pik oluşum yolu	293
Şekil 201: FT227’nin olası parçalanma yolları	294
Şekil 202: H ₂ O ₂ ile indüklenmiş hücre içi PARilasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe eden maddeleri Olaparib ile birlikte grafiksel olarak incelenmesi....	295
Şekil 203: Etkinliği yüksek 3 bileşiğin PARP-1 enziminin aktif bölgesindeki konformasyonları.	297
Şekil 204: FT182, FT184 ve FT187 bileşiğinin PARP-1 enziminin aktif bölgesindeki en iyi farmakofor model ve özellikleri.....	298
Şekil 205: PARP-1 enziminin aktif bölgesinin Ludi etkileşim haritası.....	301
Şekil 206: PARP-1 enziminin etkin bölgesinin yüzey analizi	301
Şekil 207: FT182 bileşiğinin PARP-1 enzimi ile örtüşmesinden oluşturulan farmakofor modelinin özellikleri.	303
Şekil 208: FT187 bileşiğinin PARP-1 enzimi ile örtüşmesinden oluşturulan farmakofor modelinin özellikleri.	305

TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1: Üre fonksiyonel grubuna sahip farklı terapötik etkide ilaç etken maddeleri 9	
Tablo 1 (devam): Üre fonksiyonel grubuna sahip farklı terapötik etkide ilaç etken maddeleri.....	10
Tablo 2: Dihidropirimidin-2(1H)-on yapısı taşıyan üre bileşikleri ve antiinflamatuvar etkinlikleri	13
Tablo 3: <i>N, N'</i> -diarilüre yapısındaki üre bileşikleri ve IC ₅₀ değerleri	13
Tablo 4: Pirolo[3,2-c]piridin yapısına sahip bir grup üre bileşiği ve IC ₅₀ değerleri ..	15
Tablo 5: Diaril üre yapısı taşıyan bir grup bileşik ve antitumor aktiviteleri.....	16
Tablo 6: Pirimidin ve piperazin yapıları taşıyan üre bileşikleri ve IC ₅₀ değerleri.....	19
Tablo 7: Piridin halkası taşıyan karbohidrazit yapıları ve IC ₅₀ değerleri	20
Tablo 8: Kumarin yapısı taşıyan karbohidrazit yapıları ve IC ₅₀ değerleri	21
Tablo 9: Biskumarin yapıları içeren amit türevleri ve IC ₅₀ değerleri.....	21
Tablo 10: Semikarbazid yapısındaki antikanser moleküller ve sitotoksik aktivite verileri	22
Tablo 11: İnsanda bulunan PARP'lar	26
Tablo 12: Klinik çalışmaları devam eden PARP inhibitörleri	28
Tablo 13: Pirolopirazin-1-on yapısındaki PARP inhibitörleri ve IC ₅₀ değerleri.....	34
Tablo 14: Olaparib tedavisinde yan etki insidansı.....	35
Tablo 15: İzokinazolinon yapısındaki PARP inhibitörleri.....	36
Tablo 16: Benzimidazol yapısındaki PARP inhibitörleri	36
Tablo 17: Tetrahidropiridazinon yapısındaki PARP inhibitörleri.....	37
Tablo 18: Protein veri bankasından alınan moleküller	45
Tablo 19: Yeni geliştirilen moleküllerin PARP-1 inhibitör aktiviteleri	46
Tablo 20: Kullanılan besiyerleri ve ortamları	59
Tablo 21: Sentezlenen yapıların %PARilasyon değerleri.....	201
Tablo 22: Sentezlenen bileşiklerin sitotoksosite sonuçları	203
Tablo 22 (devam): Sentezlenen bileşiklerin sitotoksosite sonuçları	204
Tablo-23: RPB referans bileşiğinin PARP-1 enzimi ile uzak bağ etkileşimleri	208
Tablo-24: Sentezlenen her bir bileşiğin, 10 farklı konformasyonunun PARP-1 enzimi ile ısıl etkileşim haritası	209
Tablo-25: Her bir bileşiğin etkileşim histogramı	210
Tablo 26: 1. ve 2. Sentez basamağı sonucunda elde edilen moleküllerin yapıları, fizikokimyasal özellikleri ve elemental analiz verileri	213
Tablo 27: 3. Sentez basamağı sonucunda elde edilen moleküllerin yapıları, fizikokimyasal özellikleri ve elemental analiz verileri	215

Tablo 27 (devam): 3. Sentez basamağı sonucunda elde edilen moleküllerin yapıları, fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları	216
Tablo 28. Bileşiklerin HPLC çalışması sonucunda tespit edilen alıkonma zamanları	223
Tablo 29: 1. ve 2. Sentez basamağı sonucunda elde edilen N-H ve C=O gerilme bantları	227
Tablo 30: Karbohidrazit yapılarının IR bulguları	235
Tablo 31: FT102-FT109 kodlu bileşiklerde piridin ve NH protonlarının kimyasal kayma değerleri(ppm)	250
Tablo 32: FT102-FT109 kodlu bileşiklerde benzene ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm)	251
Tablo 33: FT182-FT188 kodlu bileşiklerde piridin ve NH protonlarının kimyasal kayma değerleri	254
Tablo 34: FT182-FT188 kodlu bileşiklerde benzene ait protonların kimyasal kayma değerleri.....	255
Tablo 35: FT202-FT209 kodlu bileşiklerde piridin ve NH protonlarının kimyasal kayma değerleri (ppm)	257
Tablo 36: FT202-FT209 kodlu bileşiklerde benzene ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm)	258
Tablo 37: FT222-FT229 kodlu bileşiklerde piridin ve NH protonlarının kimyasal kayma değerleri (ppm)	261
Tablo 38: FT222-FT229 kodlu bileşiklerde benzene ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm)	262
Tablo 39: Flor taşıyan bileşiklerin ¹³ C-NMR spektrumunda halka karbonlarının kimyasal kayma değerleri ve etkileşme sabitleri	266
Tablo 40: FT102-FT109'un piridin halkası ve karbonil karbonlarına ait kimyasal kayma (ppm) değerleri	267
Tablo 41: FT102-FT109'un diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma (ppm) değerleri	268
Tablo 42: FT182-FT189'un piridin halkası ve karbonil karbonlarına ait kimyasal kayma (ppm) değerleri	269
Tablo 43: FT182-FT188'un diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma (ppm) değerleri	270
Tablo 44: FT202-FT209'un piridin halkası ve karbonil karbonlarına ait kimyasal kayma(ppm) değerleri	272
Tablo 45: FT202-FT209'un diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma(ppm) değerleri	272
Tablo 46: FT222-FT229'un piridin halkası ve karbonil karbonlarına ait kimyasal kayma(ppm) değerleri	274
Tablo 47: FT222-FT229'un diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma (ppm) değerleri	274

Tablo 48: Piridin ve benzenin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR'da kimyasal kayma değerleri	277
Tablo 49: Potansiyel PARP-1 inhibitör etkinliği gösterebilecek dört bileşiğin (FT182, FT184 ve FT187) en iyi konformasyonları.	297
Tablo 50: FT180-FT188 kodlu bileşiklerin Moleküler Docking sonuçları.	299
Tablo 50 (devam): FT180-FT188 kodlu bileşiklerin Moleküler Docking sonuçları.	300
Tablo 51: FT182 ile PARP-1 enziminin etkileşimi sonucunda belirtilen 10 adet farmakofor modeli (A: Hidrojen alıcısı; D: Hidrojen vericisi; H:Hidrofobiklik; R: aromatik özelliği ifade etmektedir.).....	302
Tablo 52: FT187 ile PARP-1 enziminin etkileşimi sonucunda belirtilen 10 adet farmakofor modeli.	304
Tablo 53: Modelin aktivite çalışması yapılan bileşikler üzerinde test edilmesi.	306
Tablo 54: En iyi farmakofor modeli ile eşleşen ilk yedi yapı.	307

Piridin halkası taşıyan bazı yeni üre ve karbohidrazid türevi bileşiklerin sentezi, yapı aydınlatması ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi

Öğrencinin Adı: Fatih Tok

Danışmanı: Prof. Dr. Bedia Kaymakçoğlu

Anabilim Dalı: Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

1.ÖZET

Amaç: Bu çalışmada PARP (Poli ADP-Riboz Polimeraz) enzim inhibitörü olması düşünülen yeni moleküller tasarlanmış, sentezlenmiş ve çeşitli kanser hücre hatlarına karşı etkinliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: *Metil 6-aminopiridin-3-karboksilat*, ilk basamakta sübtitüe izosiyanatlarla aseton içinde ısıtılarak üre bileşiği elde edilmiştir. İkinci basamakta etanollü ortamda geri çeviren soğutucu altında ester yapısı hidrazit yapısına dönüştürülmüştür. Son basamakta ise bu hidrazit yapılarının sübtitüe benzoil klorürlerle diklorometanlı ortamda reaksiyonu sonucu karbohidrazit yapıları kazanılmıştır.

Bulgular: Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC ve MS ile kanıtlanmış, saflıkları ise İTK, HPLC ve elemental analiz ile tespit edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin hücre içi PARP inhibisyon aktivitesinin değerlendirilmesi fluorometrik yöntem kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca bileşiklerin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesinde BRCA1 mutasyonlu HCC1937, BRCA2 mutasyonlu Capan-1, MCF7, HeLa kanser hücreleri ve MRC5 insan akciğer fibroblast hücresi kullanılmıştır.

Sonuçlar: Yapılan aktivite çalışma sonuçları incelendiğinde, **FT180-FT188** (tiyometil sübtitüenti taşıyan bileşik grubu) kodlu bileşikler test edilen tüm bileşikler arasında kaydadeğer PARP inhibisyonu göstermişlerdir.

Anahtar Sözcükler: Kanser, PARP-1 inhibitörleri, karbohidrazit, üre

Synthesis, structural elucidation and biological evaluation of some new urea and carbohydrazide derivatives carrying pyridine ring

Name of the Student: Fatih Tok

Supervisor: Prof.Dr. Bedia Kaymakçioğlu

Department: Pharmaceutical Chemistry

2. SUMMARY

Purpose: In this study, it was aimed that potential PARP (Poly ADP-ribose polymerase) enzyme inhibitors were designed and synthesized. Synthesized compounds were evaluated their possible anticancer activities on different cancer cell lines.

Materials and Methods: In the first step, *methyl 6-aminopyridine-3-carboxylate* were solved in acetone and urea compounds were synthesized with substituted isocyanates. In the second step, ester functional group was converted to the hydrazide group in ethanol with reflux. In the last step, carbohydrazide structures were obtained by reacting these hydrazide compounds with substituted benzoyl chloride in dichloromethane.

Findings: The synthesized compounds were elucidated by FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC, MS and their purity were checked with ITK, HPLC and elemental analysis. PARP inhibition of synthesized compounds was determined by fluorometric method. Evaluation of anticancer activity of synthesized compounds was used with BRCA1 mutated HCC1937, BRCA2 mutated Capan-1, MCF7, HeLa cancer cell lines and MRC5 human lung fibroblast cell.

Results: According to activity results, compounds **FT180-FT188** (bearing thiomethyl substituent) were demonstrated remarkable PARP inhibition among the tested compounds.

Keywords: Cancer, PARP-1 inhibitors, carbohydrazide, urea

3. GİRİŞ VE AMAÇ

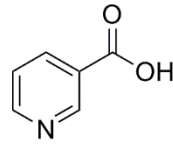
Kanser, günümüzde en önemli sağlık sorunlarından bir tanesidir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre her yıl 25 milyon insan kanser teşhisi almakta ve her yıl 7 milyon insan kanserden dolayı yaşamını yitirmektedir. Ülkemizde kanser hastalığı, hem erkek hem de kadınlarda en fazla ölüme sebep olan ikinci hastalık grubudur. Uzun süreli tedavi gerektiren bu süreç oldukça da maliyetlidir. Ülkemizde yılda 160 000 civarında yeni kanser teşhisi konulduğu düşünülmektedir (Bağ, 2013).

Hem normal hücreler hem de tümörlü hücreler için bir gelişim evresi vardır. Kemoterapötik ilaçlar çeşitli evrelerde devreye girerek tedavi şansı doğururlar. Antimetabolitler, mikrotübül inhibitörleri, alkilleyici ajanlar, steroid hormonlar ve antagonistleri, antibiyotikler, anjiogenez inhibitörleri kemoterapötik ilaç sınıflarına örnek olarak verilebilir. Bu ilaçların sadece tümörlü hücreyi etkilemesi istenir. Ancak kemoterapötik ilaçların normal hücreler üzerine de az ya da ciddi etkileri söz konusudur.

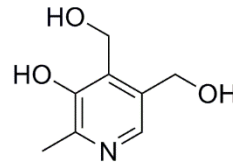
Kanser tedavisinde radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi operasyon tedavi seçenekleri arasındadır. Önce tümörlü hücre ışın tedavisi ya da cerrahi müdahale ile azaltılır, devamında immunoterapi ya da kemoterapiye geçilir. Mevcut yöntemlere rağmen, varolan tedavi yöntemlerinin yeterli olmaması, ciddi yan etkiler göstermesi veya tedaviye direnç kazanılması yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç doğurmuştur (Ölgen ve ark., 2002).

Medisinal kimyada önemli heterosiklik yapılardan biri piridin halkasıdır. Piridin halkası, benzendeki gibi altı adet π elektronlu konjuge bir sisteme sahiptir ve halka üzerinde delokalize olmuştur. Antimikrobiyal, antiviral, antioksidan, antidiyabetik, anti-inflamatuvar, analjezik, antimalaryal, antikanser aktiviteleri yanısıra ve H^+/K^+ -ATPaz enzimi ile kolesterol açıltransferaz enzimini inhibe ettiğini gösteren literatür bulguları da mevcuttur (Altaf ve ark., 2015).

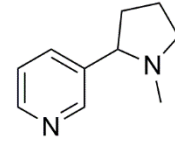
Piridin yapısı vitamin B3 (nikotinik asit) ve vitamin B6 (piridoksin) gibi doğal bileşiklerin yapısında bulunur. Nikotin adenin dinükleotid (NAD+) biyosentezinde, transaminazların koenzimi olarak vücutta görev alır (Joule ve Mills, 2000). Nikotinik asit uzun yıllardır bilinen bir molekül olup yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesini artırıp kardiyovasküler riski azaltır (Gille ve ark., 2008). Piridin yapısı taşıyan nikotin ise, zararlı bir madde olmasına karşın sigara bıraktırmada kullanılır (Steppuhn ve ark., 2004).



Nikotinik asit

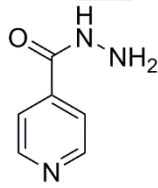


Piridoksin

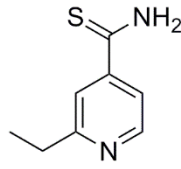


Nikotin

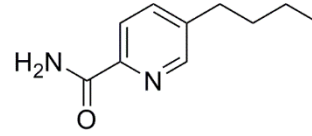
Piridin; izoniazid ve etiyonamid gibi antitüberküloz, bupikomid gibi antihipertansif, torasemid gibi diüretik, omeprazol gibi antiülser, sülfapiridin gibi antibakteriyel ilaçlarının yapısında da bulunur.



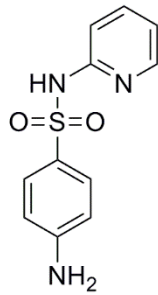
Izoniiazid



Etiyonamid



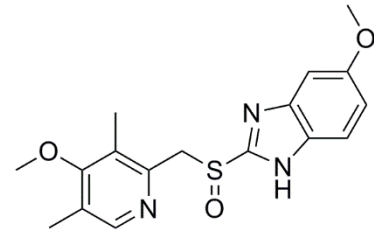
Bupikomid



Sülfapiridin



Torasemid

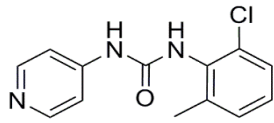


Omeprazol

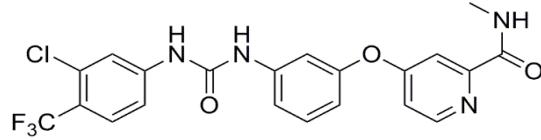
Üre fonksiyonel grubu ilaç sentezinde çok karşılaşılan pek çok farmakolojik ve biyolojik etkiden sorumludur. Üre türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antikonvülsan, antikanser, antiinflamatuvar, antimalarial gibi farklı biyolojik aktivitelere sahip olduğu literatürlerde gösterilmiştir. Üre fonksiyonel grubu ve piridin

halkası taşıyan CI-953 kodlu bileşiğin antikonvülsan etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir (Heinisch ve ark., 1997). Yine üre ve piridin yapısı taşıyan sorafenib, ilerlemiş hepatoselüler karsinoma tedavisinde FDA tarafından onay almıştır (Hwang ve ark., 2013).

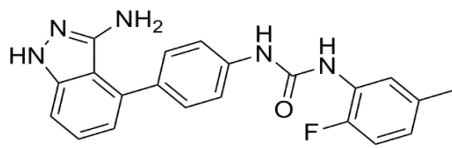
Üre bileşikleri pek çok enzim yapısının inhibe edilmesi amacıyla denenmiştir. HIV-proteaz inhibisyonu, tirozin kinaz inhibisyonu, g-sekretaz ve açıl-koenzim-A-kolesterol açıltransferaz inhibisyonu tespit edilmiştir (Doğan, 2016). Üre yapısına sahip reseptör tirozin kinaz enzim inhibitörü olan linifanib hepatoselüler karsinomada antikanser etkinliğe sahiptir (Hernandez-Davies ve ark., 2011), tivozanib ise renal hücre karsinomunun tedavisinde onay almıştır (Cowey, 2013). Ayrıca üre yapısına sahip GK00687 ve BIRB-796 otoimmün bir hastalık olan romatoid artrit tedavisinde son derece etkili olduğu tespit edilmiş ve bu moleküllerin faz çalışmaları devam etmektedir (Millan ve ark., 2011; Lopes ve ark., 2012). Bahsedilen moleküllerin kimyasal yapıları aşağıda verilmiştir.



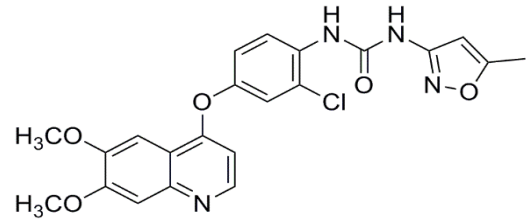
CI-953



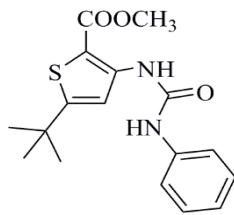
Sorafenib



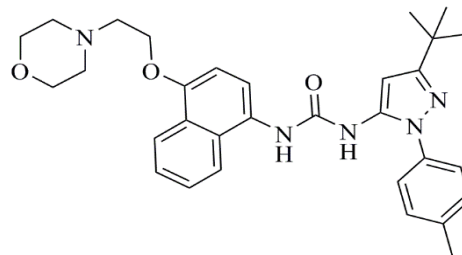
Linifanib



Tivozanib



GK00687



BIRB-796

Poli (ADP-Riboz) polimeraz (PARP-1) enzimi, DNA hasarı olduğunda buna son derece duyarlı ve kritik bir rol oynayan endojen bir maddedir. 18 üyeden oluşan bu enzim ailesinin en çok bilinen üyeleri PARP-1 ve PARP-2 enzimleridir. PARP enzim ailesi DNA hasarının tamiri, hücre çoğalması, hücre ölümü gibi süreçlerden doğrudan sorumludur. PARP enziminin etkinliğini kanıtlamak için yapılan bir çalışmada, radyasyona bağlı olarak DNA lezyonları oluşturulan bir hücrede PARP enzim miktarının anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir (Morales ve ark., 2014).

PARP enziminin hücrenin yaşamı için hayati role sahip olması bazı hastalıkların tedavisi için yeni bir hedef olmuştur. İskemi, felç, diyabet hastalığı, inflamasyon ve kanser gibi pek çok farklı alanda terapötik hedef haline gelmiştir.

PARP-1, kemoterapötikler, radyasyon gibi dış faktörlerin etkisiyle DNA zincirinde oluşan hasarı onarır (Yuan ve ark., 2017). PARP enziminin çalışması bloke edilerek bazı kanser türlerinin tedavisinde başarı amaçlanmıştır. Özellikle BRCA1/2 mutasyonu bulunan göğüs ya da over kanserinde yapılan çalışmalar son derece umut vadedicidir. Ayrıca dirençli bazı tümörlerde radyoterapi, kemoterapi ve immunoterapi ile beraber kombine kullanılabileceği rapor edilmiştir. Kanser tedavisinde yeni çalışmalara sürekli ihtiyaç duyulan bir dünyada PARP inhibitörleri tedavide yeni bir strateji oluşturacaktır (Ang ve ark., 2017).

Literatür verilerinden hareketle üre ve karbohidrazit yapılarını aynı molekül üzerinde bulunduran PARP inhibitörü moleküller tasarlanmış, bu kapsamda *metil 6-aminopiridin-3-karboksilat* bileşiği başlangıç maddesi olarak seçilmiş ve bu bileşikten hareketle öncelikle üre bileşikleri sentez edilmiştir. İkinci basamakta ester grubundan hareketle hidrazit bileşikleri elde edilmiştir. Bu hidrazit yapılarının son basamakta çeşitli benzoil klorürlerle reaksiyonu sonucunda karbohidrazit yapıları kazanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin saflığı İTK, HPLC ve elementel analiz yöntemleriyle yapıları ise IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC ve MS spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Tez kapsamında yapıları aydınlatılan bu üre ve karbohidrazit bileşiklerinin hücre içi parilasyon çalışmaları ve çeşitli kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Antikanser İlaç Araştırma Geliştirme Çalışmaları

Kanser, kontrolsüz büyüyen ve yayılan anormal hücrelerle karakterize bir hastalıktır. Kanser, kalp hastalıklarından sonra dünyada en çok görülen ölüm sebebidir. 2017 yılında Amerika'da iki milyona yakın kanser olgusu tespit edildiği tahmin edilmektedir. Her gün 1650 insan ise kanserden dolayı yaşamını kaybetmektedir. Kanser teşhisi almış insanların %87'si elli yaş ve üzeri hastalardır. Günlük alışkanlıklar (sigara tüketimi, sağlıksız beslenme) bu riski artırmaktadır. Erkeklerde en çok akciğer ve prostat kanseri, bayanlarda ise akciğer ve göğüs kanseri görülmektedir. Kanserle mücadele son derece uzun ve maliyetli bir süreçtir. 2014 yılında Amerika'nın kanser tedavisi için yaptığı sağlık harcamaları 87,8 milyar doları bulmuştur (Amerikan kanser topluluğu, 2017).

Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi operasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Tümörün büyüklüğü ya da lokalizasyonu hangi yöntemin kullanılacağına karar vermeyi sağlar. Kemoterapide sitotoksik ya da sitostatik etkisi ispatlanmış ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlardan alkilleyici ajanlar ile DNA'ya bağlanarak DNA hasarı oluşturulmaya çalışılır. Doksorubisin ve irinotekan gibi topoizomerez inhibitörleriyle DNA replikasyonu durdurulmaya çalışılır. Paklitaksel gibi tubulin inhibitörleriyle ise mitoz durdurulmaya çalışılır. Metotreksat gibi antimetabolitler ise nükleik asit sentezini durdurur. Bazı yeni spesifik hedefler kanser tedavisi için belirlenmiştir. Bevacizumab gibi endotelial büyüme faktör inhibitörleri metastatik kanserlerin tedavisinde; rituksimab spesifik CD20 transmembran antijenine bağlanan kimerik monoklonal antikor olup lenfomanın tedavisinde; bortezomib ise proteozom inhibitörü olarak multipl miyeloma tedavisi için piyasaya sürülmüştür. Ancak bu ilaçlar ve tedavi yöntemleri yeterli olmamıştır. Çünkü bu yöntemler yeteri kadar seçici olamamakta ya da yan etkileri ciddi olmaktadır. Vücudumuzdaki bazı hücreler (kemik iliği hücresi, saç folikülleri) normal hücre döngüsüne göre daha hızlı bölünme yeteneğine sahiptir. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların bu hücreler üzerinde ciddi

yan etkileri vardır (miyelosupresyon, alopesi). Ayrıca tedavide görülen diğer önemli bir sorun ise kanser hücrelerinin zaman içinde tedaviye direnç kazanmalarındır. Bu tür hücreler mutasyona sürekli uğrayarak tedaviye cevap vermemektedir. Dolayısıyla seçici, etkin ve yan etkileri azaltılmış antikanser ilaçlara hala ihtiyaç vardır. Bu yüzden ilaç araştırma geliştirme çalışmaları hızlı bir şekilde devam etmektedir (Singh ve ark., 2016).

Yeni ilaç geliştirme çalışmalarında ise heterosiklik bileşikler önemli yer tutmaktadır. Heterosiklik bileşikler özgün yapılarından dolayı pek çok kullanım alanı bulmaktadır. Kanser tedavisine yönelik etkili molekül bulma çalışmalarında bu tür halka sistemlerine kolaylıkla rastlanılmaktadır. Biyoisosterik değişimler sayesinde heterosiklik bileşikler kullanılarak; polarite, potens, seçicilik gibi hedeflenen ajanları elde etmek için farmasötik ilaçların olası etki mekanizmalarını değiştirme ve şartlandırma noktasında yeni moleküler tasarımlar yapılabilmektedir (Martins ve ark., 2015).

Piridin, heterosiklik bir bileşik olup, bir türevi olan pikolin (2-metilpiridin) ilk kez 1846 yılında Anderson tarafından keşfedilmiştir. 1869 yılında Wilhelm Körner, 1871 yılında ise James Dewar birbirinden habersiz olarak piridinin yapısını belirlemişlerdir. 1876 yılında William Ramsay, hidrojen siyanür ve asetilen kullanarak ilk kez sentez etmiştir. Bir piridin türevi olan niyasin (piridin-2-karboksamid), ilk kez 1930 da demans ve dermatit tedavisinde denenmiştir. Piridin türevleri, enzimle, proteinle ve DNA ile kolaylıkla etkileşerek pek çok farklı biyolojik etki göstermektedir (Altaf ve ark., 2015).

Önemli bir heterosiklik bileşik olan piridin halkası DNA'da bulunan nükleik asitlerin yapısına benzerliğinden dolayı ilaç araştırma geliştirme çalışmalarında önemli yer tutmaktadır. Yapıdaki azot atomu, DNA ile kolaylıkla hidrojen bağı oluşturularak antikanser etki gösterir (Akhtar ve ark., 2017).

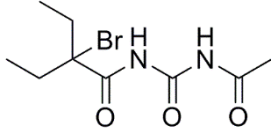
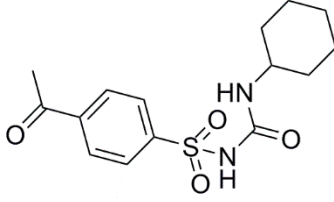
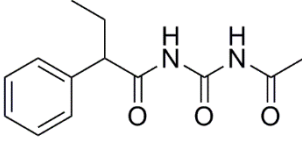
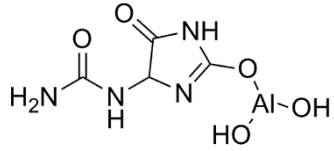
Piridin halkasının iyonoforik potansi artırarak membranlara seçici davrandığı bilinmektedir. Amr ve arkadaşları tarafından piridin halkası taşıyan bir grup bileşiğin 59 farklı kanser hücre hattına (akciğer, kolon, deri, böbrek, prostat, göğüs vb.) karşı etkinliğine bakılmıştır. Aromatik halka üzerindeki sübstitüentlerin aktiviteyi

etkilemesine rağmen piridin, pirimidin gibi azot taşıyan heterosiklik bileşiklerin aktivite için önemli olduğunu belirlemişlerdir (Amr ve ark., 2006).

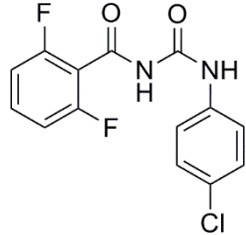
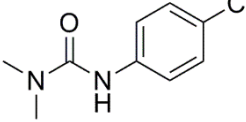
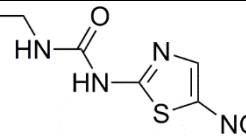
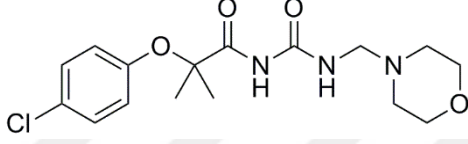
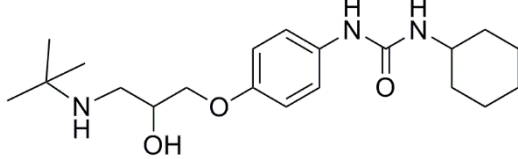
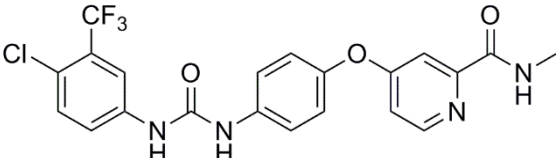
4.2.Üre Türevi Bileşiklerin Biyolojik Etkileri ve Antikanser Etkinlikteki Yeri

Önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı üre bileşikleri araştırmacıların her zaman ilgisini çekmiştir. Fransız kimyacı H. Rouelle, ilk kez 1773 yılında insan idrarında üreyi keşfetmiştir. Alman kimyacı Friedrich Wohler, inorganik başlangıç maddesinden (gümüş izosiyanat ve amonyum klorür) hareketle 1828 yılında ilk kez organik bir bileşik olan üreyi sentez etmiştir. 1922 yılında Bosch-Meiser tarafından karbondioksit (CO₂) ve amonyak (NH₃) gibi iki gaz karışımının basınç altında ısıtılmasıyla üre elde edilmiştir. Üre fonksiyonel grubu taşıyan bileşikler gösterdikleri farklı biyolojik aktivitelerden dolayı pek çok ilaç etken maddesi olarak piyasaya sürülmüştür (Tablo 1) (Usharani, 2012).

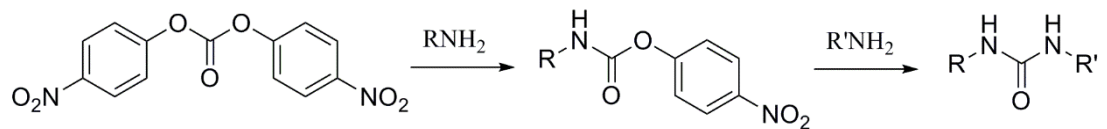
Tablo 1: Üre fonksiyonel grubuna sahip farklı terapötik etkide ilaç etken maddeleri

Kimyasal yapı	Genel isim	Aktivite
	Asekarbromal	Sedatif
	Asetohegzamid	Antidiyabetik
	Krampol	Antikonvülsan
	Aldioksa	Antiülseratif

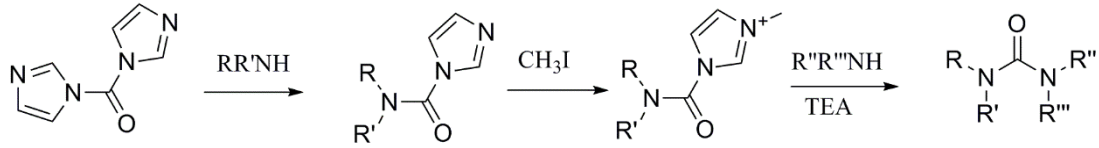
Tablo 1 (devam): Üre fonksiyonel grubuna sahip farklı terapötik etkide ilaç etken maddeleri

Kimyasal yapı	Genel isim	Aktivite
	Diflubenzuron	İnsektisit
	Monuron	Herbisit
	Nithiyazid	Antiprotozoal
	Plafibrin	Antitrombotik
	Talinolol	Antihipertansif
	Sorafenib	Antineoplastik

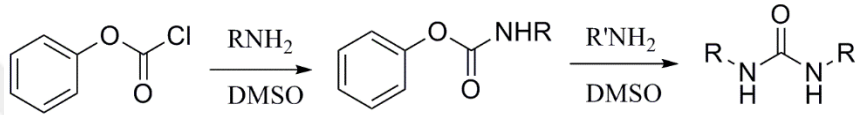
Üre fonksiyonel grubunun sentezi için literatürde farklı yöntemler mevcuttur. Izdebski ve Pawlak, bis(4-nitrofenil)karbonatı diklorometanlı ortamda 2 saat boyunca primer aromatik ya da alifatik aminlerle reaksiyona tabi tutarak yüksek verimle üre bileşiklerini elde etmişlerdir (Izdebski ve Pawlak, 1989).



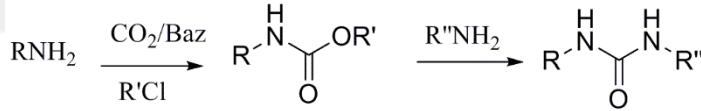
Batey ve arkadaşları, üre sentezi için *N,N'*-karbonildiimidazol başlangıç maddesini ve çeşitli aminleri kullanmışlardır (Batey ve ark., 1998).



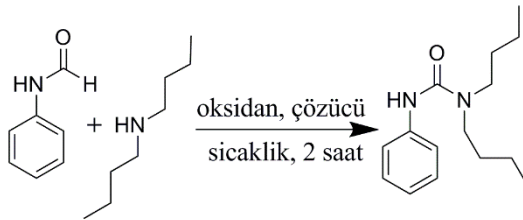
Thavonekham, fenilkloroformattan hareketle aminlerle reaksiyonundan ilk basamakta karbamat, ikinci basamakta ise üre türevlerini sentezlemiştir (Thavonekham, 1997).



McGhee ve arkadaşları, aminlerden hareketle ilk basamakta karbondioksit ve alkil halojenürlerin bazik ortamda reaksiyonundan karbamat, ikinci basamakta ise süstitüe aminlerle üre türevleri elde etmişlerdir (McGhee ve ark., 1995).



Reddy ve arkadaşları, *N*-fenilformamit ve dibütil amin bileşiklerinden hareketle çeşitli reaksiyon koşullarında farklı verimlerle fenilüre bileşikleri elde etmişlerdir (Reddy ve ark., 2015).

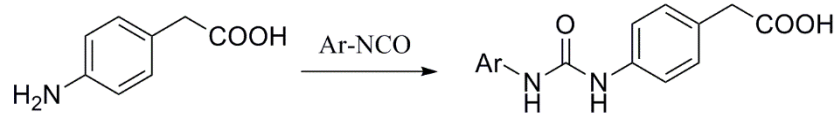


PhI(OAc)₂: [bis(asetoksi)iyodo]benzen
 PhI(OCOCF₃)₂: [bis(trifloroasetoksi)iyodo]benzen
 TBHP: tert-butilhidroperoksit, Cu(OAc)₂: bakir (II) asetat
 DCM: diklorometan, DCE: dikloroetan

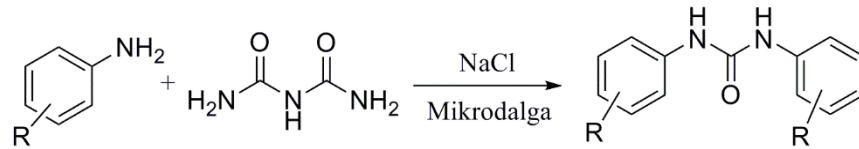
OKSIDAN	ÇÖZÜCÜ	SICAKLIK	VERİM (%)
PhI(OAc) ₂	DCM	40 °C	10
PhI(OCOCF ₃) ₂	DCE	90 °C	85
TBHP, Cu(OAc) ₂	DCE	90 °C	20

Bir başka çalışmada Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve arkadaşları, üre sentezi için başlangıç maddesi olarak 4-(aminofenil)asetik asiti kullanmışlardır. Başlangıç

maddesini asetonunda çözüp üzerine asetonunda seyreltilmiş izosiyanatı üç porsiyon halinde eklemiştir. Karışım 6-8 saat geri çeviren soğutucu altında su banyosunda ısıtıldığında üre türevleri elde edilmiştir (Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark., 2013).



Günümüzde kimyasal reaksiyonlar yerine bazı çevreye uygun sentez yöntemleri denenmektedir. Örneğin; iyonik sıvılar ve çözücü içermeyen kuru reaksiyon ortamları bazı sentez çalışmalarında denenmektedir. Kuru ortam ve iyonik sıvıların potansiyelini artırmak için mikrodalga yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemler pek çok kimyasal sentez yöntemi için örneğin; Friedel-Crafts veya Diels-Alder reaksiyonlarında tercih edilmektedir. Bu yöntemlerle daha yüksek verimle saf ürün elde edilebilmektedir. Ayrıca reaksiyon süresini günler veya saatlerden birkaç dakika veya saniyeye düşürebilmektedir. Heterojen katalizör denilen bazı kimyasal maddeler bu tür mikrodalga yardımcı kimyasal proseslerde belirgin hız artışlarına neden olmaktadır. Örneğin Singh ve Kumar, mikrodalga yöntemiyle üre sentezi gerçekleştirmişlerdir. Bu amaçla biüre ve süstitüe anilin bileşiklerini sodyum klorür gibi heterojen bir katalizörle oda sıcaklığında bir süre karıştırıp daha sonra 140 °C'deki mikrodalga yöntemiyle simetrik üre türevlerini kazanmışlardır (Singh ve Kumar, 2015).

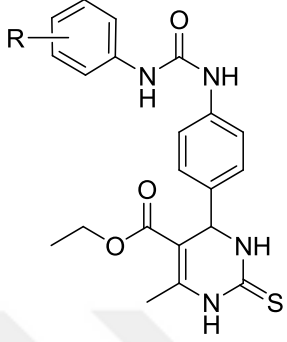


R: H, 4-CH₃, 4-OCH₃, 2-Cl, 4-NO₂

Günümüzde etkili molekül bulma çalışmaları sonucunda, üre ödevli grubunun pek çok aktiviteden sorumlu olduğu saptanmıştır. Bu kapsamda; Tale ve arkadaşları (Tale ve ark., 2011) bazı yeni 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on yapısı taşıyan üre bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin antiinflamatuvar ve antimikrobiyal aktiviteleri taranmıştır. 2-Kloro-5-trifloro türevinin belirgin antiinflamatuvar etkisi gözlenmiştir (%86-92 İnterlökin-6 (IL-6) inhibisyonu için gerekli konsantrasyon 10 µM). Aynı

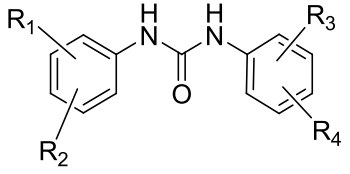
bileşğin patojenik bakterilere karşı 10-30 μM aralığında minimum inhibitör konsantrasyon değerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Dihidropirimidin-2(1H)-on yapısı taşıyan üre bileşikleri ve antiinflamatuar etkinlikleri

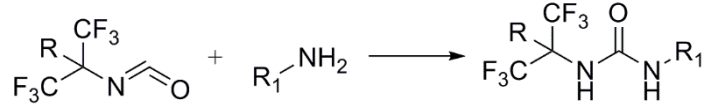
	R	IL-6 (% inhibisyon, 10μM konsantrasyon için)
	2-F	40
	2-Cl	43
	2-OCF ₃	60
	4-C ₄ H ₉	10
	2-Cl-5-CF ₃	92

Denoyelle ve arkadaşları (Denoyelle ve ark., 2012) simetrik *N, N'*-diarilüre yapısı taşıyan bir grup bileşik sentezlemiştir (Tablo 3). Bu bileşiklerin GTP ve tRNA'nın üçlü kompleks oluşturmasını bozarak kanserli hücrelerin çoğalmasını önlediği belirlenmiştir. R₁ ve R₂'nin klor, R₃'ün metoksi, R₄'ün ise metil olduğu türevin CRL-2351 göğüs kanser hücresi için çok etkili sitotoksik bir molekül olduğunu bulmuşlardır.

Tablo 3: *N, N'*-diarilüre yapısındaki üre bileşikleri ve IC₅₀ değerleri

	IC₅₀ (μM)	R₁	R₂	R₃	R₄
	9.5	3-CF ₃	4-Cl	3-OH	4-CH ₃
	0.8	3-Cl	4-Cl	3-OCH ₃	4-CH ₃
	7.5	3-Cl	4-Cl	3-OH	4-CH ₃

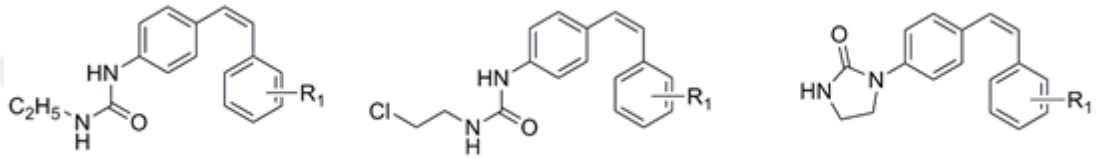
Luzina ve arkadaşları (Luzina ve ark., 2012), *N*-bis(triflorometil)alkil-*N'*-süstitüe üre türevleri sentezlemiş ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünde (NCI), tümör hücre hatlarına karşı (kan kanseri hücresi, akciğer kanser hücresi, göğüs kanseri hücresi) antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Aşağıda sentezi verilen bileşğin, R ve R' süstitüentlerine bağlı olarak aktiviteyi artırdığı belirlenmiştir.



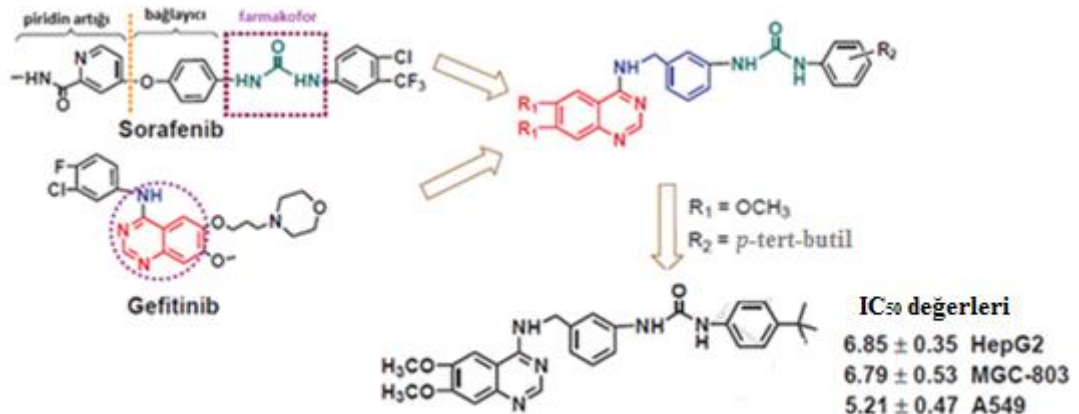
R: H, CH₃, C₂H₅

R₁: Aromatik halkalar

Boulet ve arkadaşları (Boulet ve ark., 2015), üre yapısı taşıyan bir grup bileşik sentezlemişlerdir. Aşağıda yapısı verilen bileşiklerin, hücre siklusunu G2/M fazında durdurduğu ve mikrotübüllerin depolarizasyonuna neden olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden bu bileşiklerin alternatif mikrotübül inhibitörü olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.



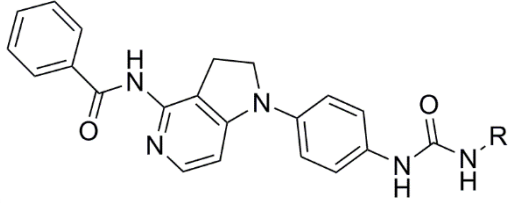
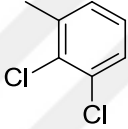
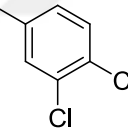
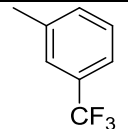
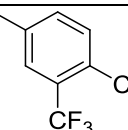
Chen ve arkadaşları (Chen ve ark., 2015), moleküler hibridizasyon yaklaşımıyla 30 yeni kinazolinil-diaril yapısı taşıyan üre türevleri sentezlemişlerdir. Bu türevlerden R₁ in metoksi, R₂ nin ise tersiyerbütül grubu olduğunda bileşiğin güçlü antiproliferatif etkiye sahip olduğu görülmüştür (Şekil 1). Benzer yapı taşıyan kinaz inhibitörü olan sorafenib, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2005 yılında ilerlemiş renal kanser hücrelerinin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Sorafenib aynı zamanda geniş spektrumundan dolayı birçok tümör hücresinin çoğalmasını da durdurmaktadır.



Şekil 1: Moleküler hibridizasyon yaklaşımıyla tasarlanan moleküller

El-Gamal ve arkadaşları (El-Gamal ve ark., 2011), pirolo[3,2-c]piridin yapısına sahip bir grup üre bileşiği sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin antiproliferatif etkisini A375P insan melanoma hücre hattına karşı denemişlerdir. Aşağıda genel yapısı verilen bileşiğin etkisi sorafenib ($IC_{50}= 5.6 \mu M$, A375P hücresi için) ile kıyaslandığında çok yüksek olduğu görülmüştür. Aromatik halka üzerinde metil gibi elektron veren gruplar aktiviteyi düşürürken klor gibi elektron çeken sübstitüentler aktiviteye olumlu katkı sağlamışlardır (Tablo 4).

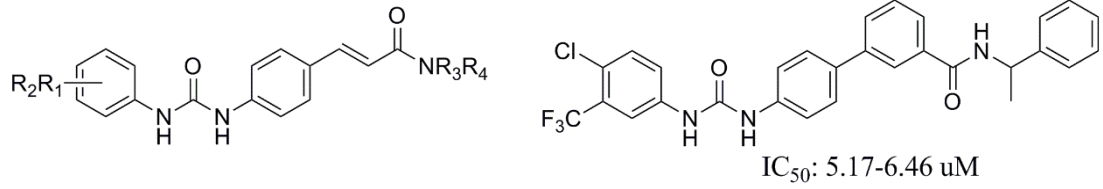
Tablo 4: Pirolo[3,2-c]piridin yapısına sahip bir grup üre bileşiği ve IC_{50} değerleri

		
Bileşikler	R	IC_{50} (μM)-A375P
1		>10
2		0.2
3		7.0
4		2.4

Lu ve arkadaşları (Lu ve ark., 2014) diaril üre yapısı taşıyan bir grup bileşik sentezlemişlerdir. MX-1, A375 ve HT-29 gibi hücre hatlarında sentezledikleri bu bileşiklerin antitumor etkisini araştırmışlardır. Aşağıda genel yapısı verilen bileşiğin, hücre hatlarında standart madde olan sorafenibten daha etkili olduğunu görmüşlerdir. Özellikle vinil yapısı yerine fenil gibi bir aromatik halkanın yer aldığı bileşik tüm

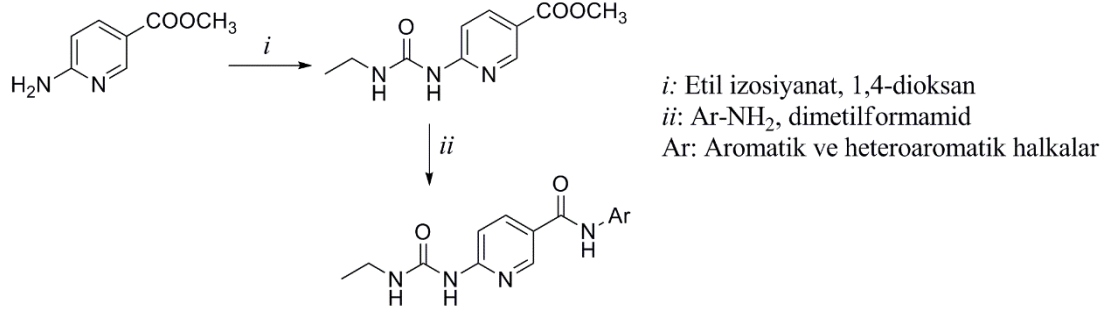
hücre hatlarında standart maddeden daha iyi etki göstermiştir. Bu etkili molekülün kinaz enzim inhibitörü olabileceği bildirilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Diaril üre yapısı taşıyan bir grup bileşik ve antitumor aktiviteleri

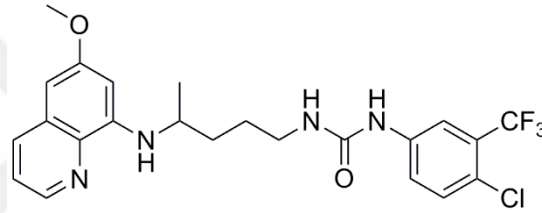


Bileşikler	R ₁ R ₂	NR ₃ R ₄	IC ₅₀ (µM/L)		
			MX-1	A375	HT-29
1	4-Cl-3-CF ₃	HN	13.8	20.9	11.7
2	4-Cl-3-CF ₃	HN-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	3.13	20.8	1.06
3	2-Cl-5-CF ₃	HN-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	1.89	40.9	4.19
4	4-Cl-3-CF ₃	HN-Cyclopropyl	4.53	15.4	4.43
Sorafenib			8.27	9.17	15.2

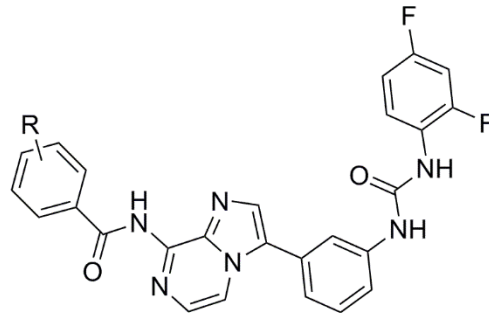
Yule ve arkadaşları, *metil 6-aminopiridin-3-karboksilat*'tan hareketle ilk basamakta üre ödevli grubu elde etmeye çalışmışlardır. Bunun için 1,4-dioksanlı ortamda 100 °C'de etil izosiyanat kullanmışlardır. Üre fonksiyonel grubu korunarak ester yapısı, amit ödevli grubuna dönüştürülmüştür. Kazanılan yapının *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi çoklu ilaç direnci kazanmış pek çok bakteriye karşı oldukça etkili olduğu belirlenmiştir. Etki mekanizmasının açıklanması için yapılan çalışmalarda sentezlenen yapıların DNA giraz enzimini inhibe ederek bakterinin replikasyonunu durduğu tespit edilmiştir (Yule ve ark., 2014).



Pavic ve arkadaşları, primakuin ile 4-kloro-3-(triflorometil)fenil izosiyanatın reaksiyonundan sitotoksik bir ilaç olan sorafenib'e benzer yapıda aşağıdaki molekülü elde etmişlerdir. Bu molekülün HeLa (serviks kanser hücresi), H460 (akciğer kanser hücresi) ve MCF-7 (göğüs kanser hücresi) gibi hücre hatlarında güçlü toksik etkisi olduğu tespit edilmiştir (Pavic ve ark., 2014).

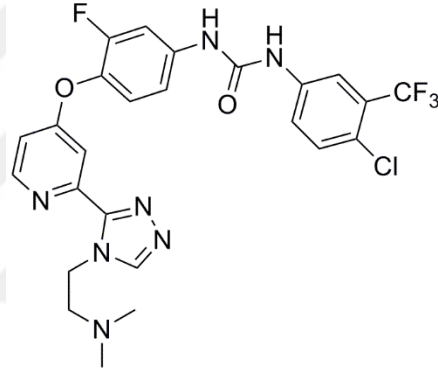


Garamvölgyi ve arkadaşları (Garamvölgyi ve ark., 2016) tarafından diarilamid ve diarilüre yapısı taşıyan bir seri imidazo[1,2-a]piridin ve imidazo[1,2-a]pirazin yapıları sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin antiproliferatif etkisi A375P insan melanoma hücre hatlarında araştırılmıştır. Aşağıda genel yapısı verilen ve fenil halkası üzerinde klor süstituentleri taşıyan türevlerinin çok etkili olduğu tespit edilmiştir. Süstituentlerin aktiviteye etkisi 3,5-dikloro>3,5-dimetil>3,5-difloro şeklinde belirlenmiştir.



Bir tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib klinikte pek çok kanser türüne karşı yüksek etkinlik göstermesine rağmen düşük sudaki çözünürlük özelliğinden dolayı

yeni ilaç geliştirme çalışmalarına vesile olmuştur. Sorafenib'in yapısındaki üre grubunun enzimle hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşim oluşturduğu bilinmektedir. Buradan hareketle Qin ve arkadaşları tarafından piridin ve triazol yapıları taşıyan başlangıç maddesinden hareketle çeşitli üre türevleri sentezlenmiştir. Özellikle aşağıda yapısı verilen bileşiğin HT-29 (kolon karsinoma hücresi), H460 (akciğer kanser hücresi) ve MDA-MB-231 (göğüs kanser hücresi) gibi kanser hücreleri üzerinde (sırasıyla IC_{50} = 0.90, 0.85 ve 1.54 μ M) yüksek etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Bileşiğin tirozin kinaz enzimini inhibe ederek ve özellikle HT-29 hücre hatlarında apoptozisi indükleyerek etkisini gösterdiği belirlenmiştir. Yapı etki çalışmaları sonucunda triazol halkasının üzerinde bulunabilecek hidrofilik yan zincirin aktiviteyi artırdığı belirlenmiştir (Qin ve ark., 2016).



Zhao ve arkadaşları (Zhao ve ark., 2013), 4-[(2-amino-6-triflorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il grubu taşıyan bir grup üre bileşiği sentezlemişlerdir (Tablo 6). Sorafenib standart ilaç olarak seçilerek antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Bunlar içinde aromatik halka üzerinde 3-kloro-4-floro süstitüenti taşıyan türevin çok güçlü antikanser etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Meta konumundaki klor süstitüsyonunun en güçlü etkiyi sağladığı tespit edilmiştir.

Tablo 6: Pirimidin ve piperazin yapıları taşıyan üre bileşikleri ve IC₅₀ değerleri

R	IC₅₀ (μM-MDA-MB)
3-kloro-4-floro	0.016
3,4-dimetil	0.16
2,6-difloro	6.48
3,4-dikloro	1.85
Sorafenib	0.94

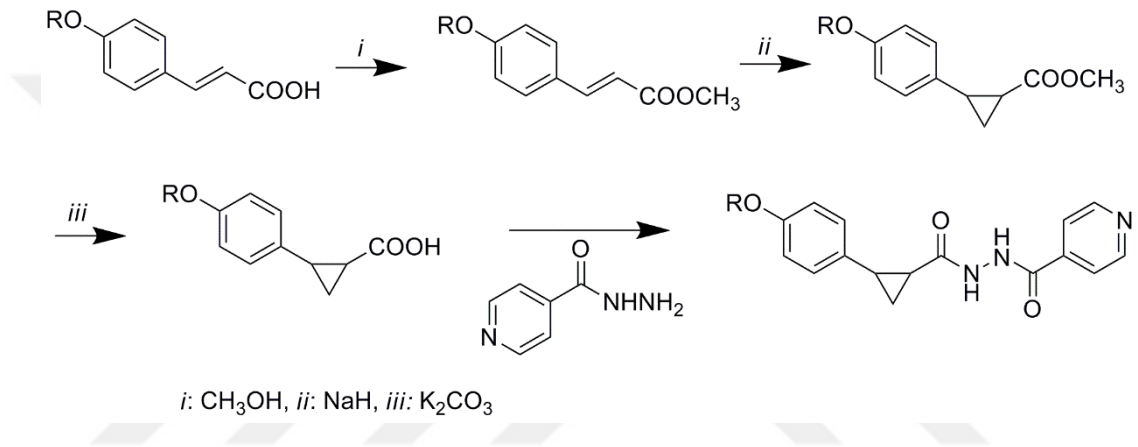
2009 yılında yapılan bir çalışmada 24 adet yeni 1,3-disübstitüe üre türevi bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin insan kanser hücresi olan KB (ağız epidermal kanser hücresi) ve K562 (kronik myeloid lösemi hücresi) üzerinde antiproliferatif etki gösterirken, karaciğer hücresi olan L02 üzerinde ise antiproliferatif etki göstermediği belirlenmiştir. Böylece seçici molekül yakalama şansı doğmuştur. Sübstituentlerin aktiviteye etkisine bakıldığında fenil halkası üzerindeki hidroksil grubunun antiproliferatif etkiyi azalttığı görülmüştür. Bunun nedeni hidroksil grubunun hücre membranından geçişi azaltması olarak düşünülmüştür (Li ve ark., 2009). Ayrıca üre bileşiklerinin yapısındaki azot ve karbonil gruplarının H-bağı donör/akseptörü özellikleriyle enzim etkileşimine katıldığı düşünülmüştür.



R₁, R₂, R₃: H, OH, Cl, NO₂
R: Substitue aromatik halkalar

4.3. Karbohidrazit Türevi Bileşiklerin Biyolojik Etkileri ve Antikanser Etkinlikteki Yeri

De ve arkadaşları (De ve ark., 2010), 4-hidroksisinnamik asitten hareketle aşağıda verilen yöntemle 2-(4-alkoksifenil)siklopropil hidrazid genel yapısına sahip bazı yeni karbohidrazit bileşiklerini sentezlemişler ve sitotoksik etkilerini A549 (akciğer kanser hücresi), PC3 (prostat kanser hücresi) ve U373 (glioblastoma hücresi) kullanarak araştırmışlardır (Tablo 7). Elde edilen yapıların apoptozise dirençli kanser hücrelerini öldürmede etkili olabileceğini rapor etmişlerdir.



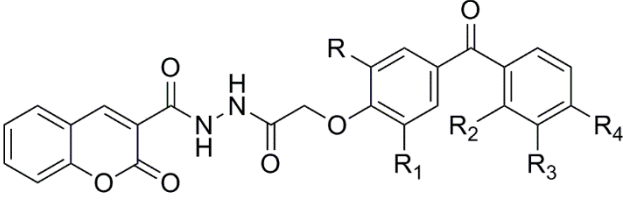
Tablo 7: Piridin halkası taşıyan karbohidrazit yapıları ve IC₅₀ değerleri

R	A549*	PC3*	U373*
CH ₃	>100	>100	>100
CF ₃	56	>100	37
CH ₃ CH ₂	43	>100	63
CF ₃ CH ₂	10	44	19

*:IC₅₀ değerleri(μM)

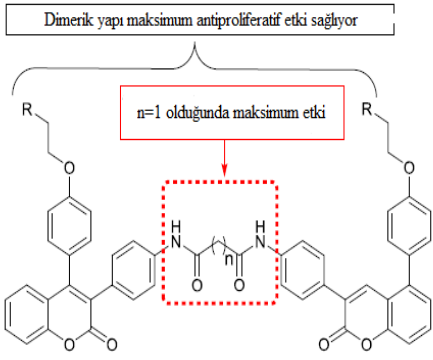
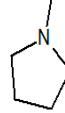
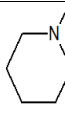
Ranganatha ve arkadaşları, benzo-fenon ve kumarin halka konjugasyonu içeren bir grup bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin antianjiogenik aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin MTT testiyle sitotoksik etkileri araştırıldığında aşağıdaki tabloda verilen değerler bulunmuştur (Tablo 8). Yapı etki çalışmalarına göre fenil halkasının orto konumunda brom sübstitüenti taşıyan türevin yüksek etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Ranganatha ve ark., 2013).

Tablo 8: Kumarin yapısı taşıyan karbohidrazit yapıları ve IC₅₀ değerleri

					
R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MTT testi (IC ₅₀ - μM)
CH ₃	H	Br	H	H	7.6
Cl	F	H	H	CH ₃	9.3
CH ₃	H	Cl	H	Cl	10.2
Tamoksifen					11.4

Tan ve arkadaşları (Tan ve ark., 2014) tarafından dimerik yapıya sahip kumarin bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin, DNA bağlama çalışmalarıyla antiproliferatif etkileri araştırılmıştır. Yapı etki çalışmalarına göre ara zincir uzadıkça aktivite düşmektedir. Tek karbonlu ara zincirin maksimum etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Biskumarin yapıları içeren amit türevleri ve IC₅₀ değerleri

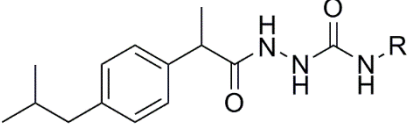
	R	MCF7*	A549*	K562*	Hela*
		3.52	7.73	3.23	42.49
		8.57	8.44	0.98	7.82
Cisplatin	-	9.26	8.37	5.69	8.06

*:IC₅₀ değerleri (μM)

Perkovic ve arkadaşları, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlardan hareketle 1-açıl-4-sikloalkil/arilsemikarbazid ve 1-açıl-4-benziloksi/hidroksikarbamoilkarbazid yapısında yeni türevler sentezlemişlerdir. Bu türevlerin antioksidan, antiviral ve

sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Özellikle benzhidril türevinin çok yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Tablo 10) (Perkovic ve ark., 2012).

Tablo 10: Semikarbazid yapısındaki antikanser moleküller ve sitotoksik aktivite verileri

	R	HeLa (μ M)	HCT 116 (μ M)
	Siklopentil	80	32
	Siklohegzil	69	28
	Benzil	173	34
	Benziloksi	178	76
	Benzhidril	5	8
5-Florourasil	-	0.54	4

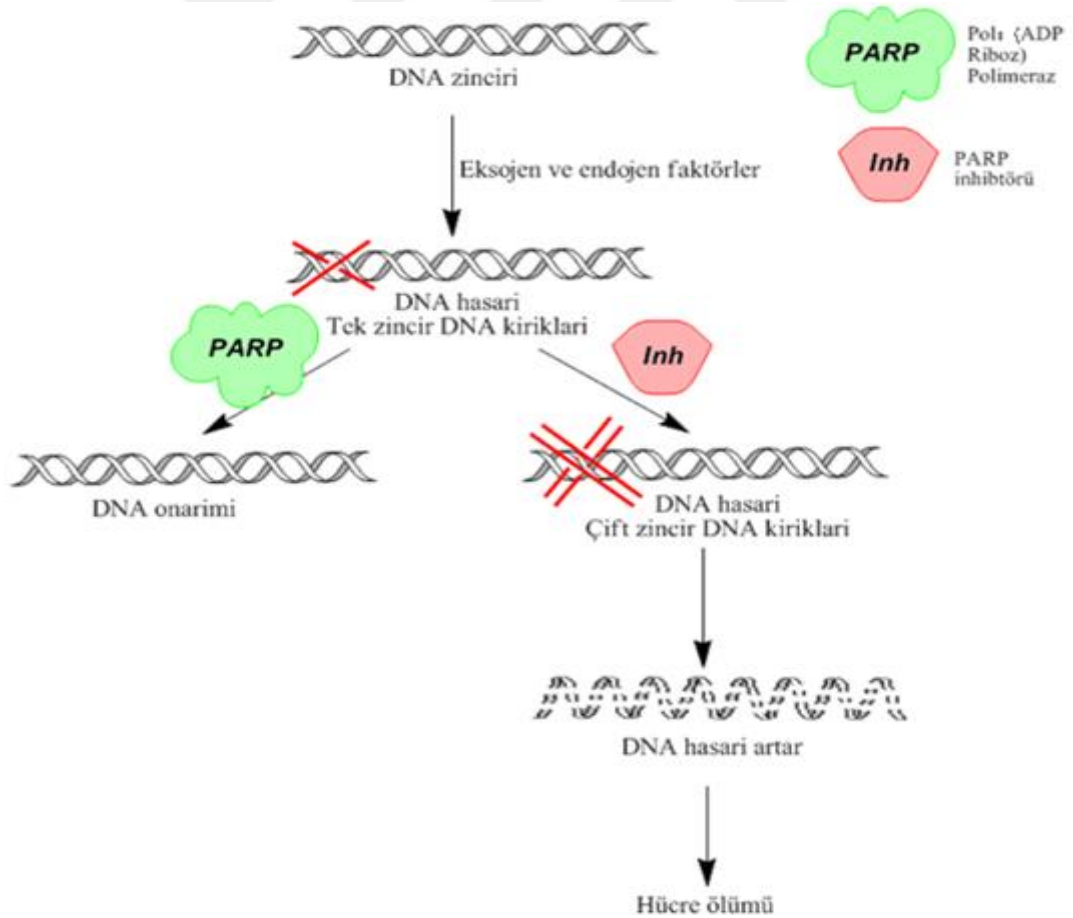
4.4.Poli (ADP-Riboz) Polimeraz Enzimi ve Önemi

Hücrel fonksiyonların devamı açısından son derece önemli olan DNA iç ve dış etkenlerden dolayı çeşitli hasara uğrayabilmektedir. DNA'da çok sayıda tamir mekanizması vardır. Bu tamir mekanizmaları aşağıda sıralanmıştır.

- ✚ Baz kesip-çıkarma yolağı (BER), DNA'da kendiliğinden, oksidasyonla veya alkilleyici ajanların oluşturduğu hatalı bazları ortadan kaldırır.
- ✚ Nükleotid kesip çıkarma yolağı (NER), UV ışınların ya da antikanser ilaçların meydana getirdiği DNA'daki uzun nükleotid hasarlarının onarımından sorumludur.
- ✚ Yanlış eşleşme onarımı (MMR), replikasyon sırasında meydana gelen yanlış eşlenmiş, kaybolmuş veya ilave baz hatalarını tanır ve onarır.
- ✚ Direkt onarım (DR), hasar gören bölgeyi kırmadan doğrudan onarım sağlar.
- ✚ Homolog rekombinasyon (HR), çift zincir kırıklarını hatasız bir şekilde onarır.

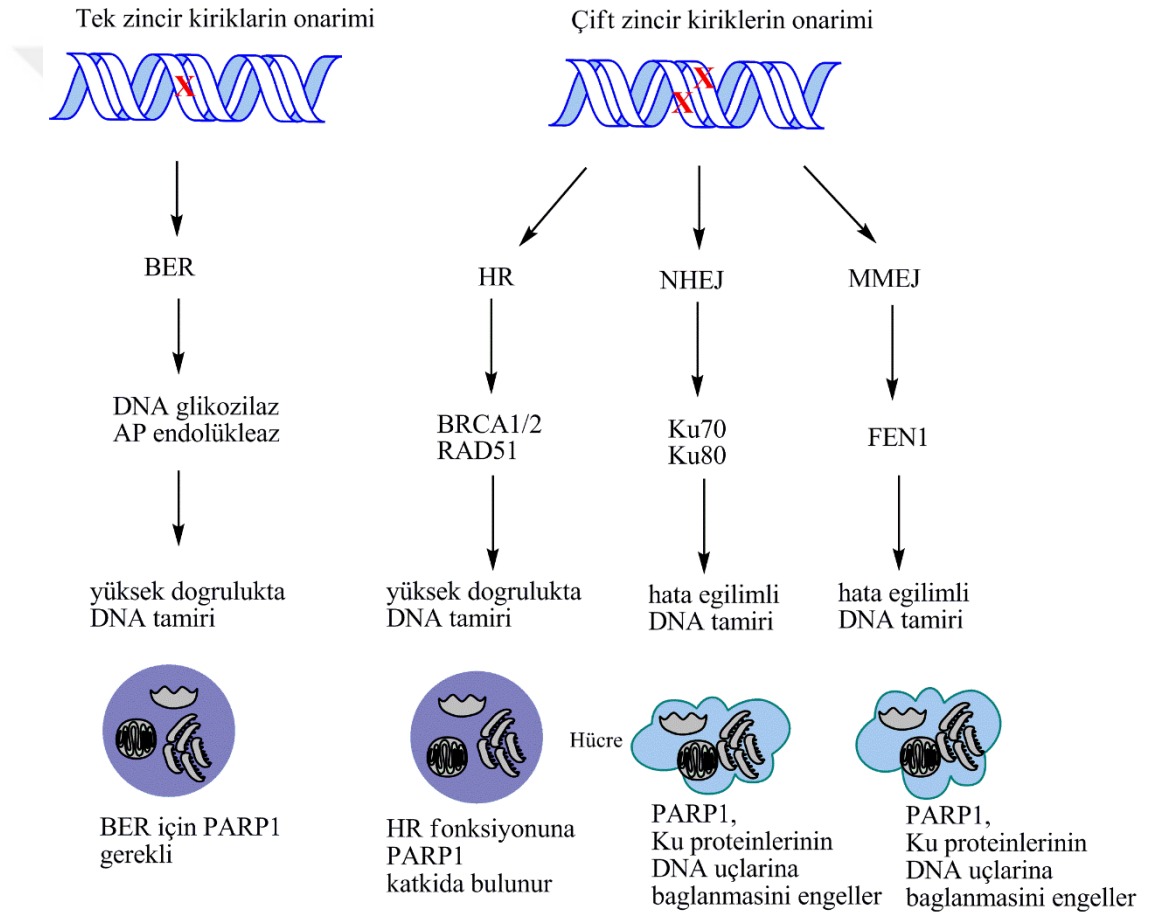
- ✚ Homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ), çift zincirdeki kırık uçları modifiye ederek birbirine bağlar. HR, hasarlanmamış DNA zincirine ihtiyaç duyarken, NHEJ ise hasarlanmamış DNA kalıbına sahip olmadan da onarım gerçekleştirir (Michels ve ark., 2014).

Normal bir hücrede DNA hasarını onarabilecek çok sayıda tamir mekanizması vardır. Bunlardan biri de Poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP-1) enzimidir. PARP-1, nikotinamid adenin dinükleotidden ADP-riboz yapılarını protein akseptörüne transfer eder. Böylece tek zincir DNA kırıkları onarılır. PARP-1'in inhibisyonu durumunda ise bu tek zincir DNA kırıkları onarılamaz ve çift zincir DNA kırıkları oluşur. Sonuçta hücre nekrozise ya da apoptozise gider (Şekil 2). Kanser tedavisinde tümörlü hücrelerin PARP-1 inhibisyonuyla öldürülmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla son on yıl içinde çok sayıda çalışma yapılmış olup, günümüzde faz aşamasında bulunan ve piyasaya sürülmeyi bekleyen PARP-1 inhibitörleri mevcuttur (Heitz ve ark., 2010).



Şekil 2: PARP enzimi ve inhibitörlerinin etki mekanizması (Sehouli ve ark., 2015).

Tek zincir DNA kırıklarının tamirinde BER mekanizması rol alır. Ancak burada kullanılan DNA glikozilaz ve endolükleaz enzimlerinin uyarılmasında ve zincir tamirinde PARP enziminin de görev yapması gerekmektedir. DNA’da oluşabilecek çift zincir kırıklarında ise birbirinden farklı mekanizmalar ve proteinler karşımıza çıkmaktadır. HR mekanizmasının kullanılarak yapılacak tamirde hata payı düşüktür ve hücre yaşamına devam eder (Şekil 3). Ancak NHEJ ve MMEJ (Mikrohomoloji yardımıyla son birleştirme) gibi mekanizmalarda ise PARP-1 enzimi DNA’da hatalı bölgeyi tanıyıp onarma özelliğine sahip Ku proteinlerinin zincire bağlanmasını engeller ve hücre ölüme gider (Konecny ve Kristeleit, 2016).



Şekil 3: Tek ve çift zincir DNA kırıklarının tamir mekanizması

Bugüne kadar 18 tane PARP üyesi enzim tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi PARP-1 izoformudur. Üç tane ana bölgeden oluşur (Zhu ve ark., 2013; Zhou ve ark., 2014).

- DNA bağlama bölgesi
- Merkez bölge
- Katalitik bölgesi

İlk PARP enzimi, bağımsız araştırmacılar tarafından Fransa ve Japonya'da 1960'lı yıllarda keşfedilmiştir. PARP enzimleri içinden PARP-1 yaygın olarak bulunur ve çekirdekte lokalize olmuştur. PARP-1, 113 kDa ağırlığında bir protein olup üç ana bölümden oluşur. DNA bağlama bölgesi çinko-parmak motifleri içerir ve DNA kırıklarını birleştirir. Merkez bölgesi ise 16 kDa ağırlığında olup modifikasyondan sorumludur. 55 kDa ağırlığındaki katalitik bölge ise karboksilik asit grubu taşır. Bu katalitik bölge birçok ilaç geliştirme programı için hedef bölgedir (Plummer ve ark., 2014).

Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP), ökaryot hücrelerde bol miktarda bulunan ve DNA hasarına cevap olarak aktifleşen çekirdeğe ait bir enzimdir. Aktifleşmiş PARP, ADP-riboz ünitelerini NAD⁺ dan histon, topoizomeraz, DNA polimeraz, DNA ligaz gibi çekirdeğe ait bir proteine ya da kendisine transfer eder. Aşırı aktivasyon NAD⁺ ve ATP tüketimine dolayısıyla hücre disfonksiyonuna veya nekroza neden olur. Ayrıca PARP, apoptozisi uyaran faktör aracılığıyla bir kaspaz-bağımsız apoptozis yolağıdır. PARP inhibitörler; reperfüzyon yaralanması, inflamasyon, nörotoksisite gibi doku hasarından hücreyi korur. Farmakolojik ajanlarla PARP inhibisyonu inflamatuvar hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok hastalığın tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

PARP enzim ailesi PARP-1, PARP-2, PARP-3, tankiraz-I, tankiraz-II, TiPARP, VPARP proteinlerinden oluşur. Memeli hücrelerindeki DNA hasarı onarımında poli(ADP-riboz) sentezinin tamamına yakınından PARP-1 sorumlu olduğuna inanılmasına rağmen daha sonra PARP-2'nin de etkisi fark edilmiştir. PARP-2 büyük oranda PARP-1'e benzer. PARP-2, PARP-1'in bulunmadığı bölgelerde DNA tamirine yardım eder. Ancak PARP-2'deki DNA bağlama bölgesi, PARP-1'den farklıdır ve PARP-2'de merkez otomodifikasyon bölgesi yoktur (Ishida ve ark., 2006).

Poli(ADP-riboz) polimeraz-1; DNA tamirinde, apoptozis, hücre regülasyonu, hücre bölünmesi, farklılaşma, transkripsiyonel regülasyon, kromozom

stabilizasyonunda önemli rol oynar. PARP-1 inhibisyonun kanser için oldukça etkili bir sentetik ölüm yolu olduğu gösterilmiştir. Veliparib, rukaparib ve niraparib gibi klinik aşamada bulunan birçok molekül PARP inhibisyonu ile antikanser etki sağlar. İnsanda bulunan başlıca PARP'lar Tablo 11'de yer almaktadır.

Tablo 11: İnsanda bulunan PARP'lar

PARP'lar	Molekül ağırlığı(kDa)	Lokalizasyon	Fonksiyon
PARP-1	113	Çekirdek	DNA onarımı
PARP-2	62	Çekirdek	DNA onarımı
PARP-3	60	Bilinmiyor	DNA onarımı
VPARP	193	Çekirdek, mitotik iğ	İlaça karşı direnç
Tankiraz	142	Telomeraz, golgi	Telomer uzunluğu

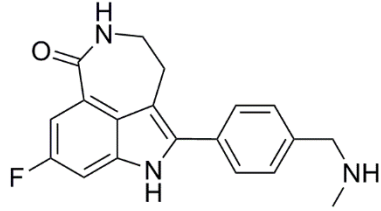
DNA hasarı olduğunda PARP-1, PARP-2 ve PARP-3 aktive olur. PARP-1 hem tek zincir hem de çift zincir kırıklarının tamirinde önemli rol oynar. BER, HR, NER gibi tamir mekanizmalarını etkiler. Daha az bilinen PARP-2 ve PARP-3'de DNA tamirinde görev alır. PARP-2 yetersizliğinde tek zincir kırıklarına neden olan alkilleyici ajanlara ve radyasyona duyarlılık artar.

DNA hasarı yapan kimyasallar, radyasyon ve peroksidasyon PARP-1'in uyarılmasına neden olur. PARP-1 inhibitörlerinin iskemik felç, travmatik beyin hasarı, parkinson ve kanser gibi hastalıklarda etkili olabileceği çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Tok ve Koçyiğit-Kaymakçioğlu, 2015).

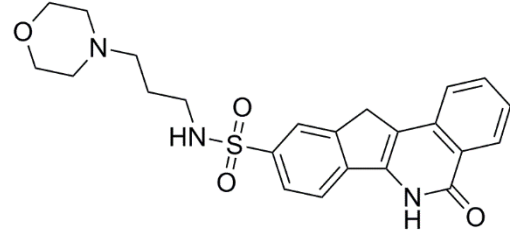
4.4.1 PARP enzimi üzerinde yapılan antikanser çalışmalar

İlk PARP inhibitörü çalışmaları 2003'de başlamıştır. PARP inhibitörleri ilk önce kanserli hastalarda alkilleyici ajanların etkinliğini artırmak için kombine tedavide düşünülmüştür. Trisiklik indol PARP inhibitörü olan AG014699 ilk önce temozolamidle kombine verilmiştir. Temozolamid ile birlikte PARP inhibitörleri verildiğinde sitotoksik etki potansiyelinin arttığı gözlenmiştir. İnsan glioblastoma hücrelerinde ve farelerde beyin tümörlerinde etkisi gösterilmiştir. Hedef enzimin

inhibisyonu periferel kan hücrelerinde, tümör biyopsisinde, metastatik melanomada gösterilmiştir. İkinci kombinasyon çalışması için ise bir başka PARP enzim inhibitörü olan INO-1001 molekülü seçilmiştir (Curtin ve ark., 2013).



AG014699



INO-1001

PARP inhibitörlerinin antikanser etkisi için iki görüş vardır. Bunlardan ilki DNA da zincir kırıkları nedeniyle tümör hücrelerinde homolog rekombinasyon yetersiz kalır ve hücre ölür. İkinci ortak görüş ise tümör hücrelerini DNA hasarına duyarlı hale getirir. Kombine tedaviyle maksimum etki, minimum toksisite ve ikincil malignansi riskini azaltacak moleküller seçilir (Glendenning ve Tutt, 2011).

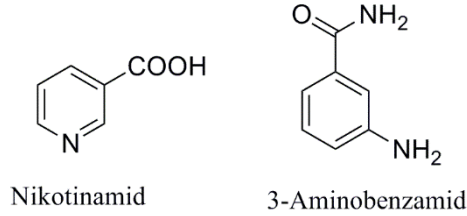
Özellikle BRCA gen mutasyonu bulunan hastalarda yapılan kombinasyon tedavisine örnek olarak 9 adet molekül Tablo 12’de verilmiştir (Drew ve Plummer, 2009). 2000’li yılların başında klinik çalışmalara giren bu moleküllerin oral veya intravenöz uygulama yollarıyla, tek başına ya da kombine tedavide pek çok kanser türünde etkinlikleri gösterilmiştir.

Tablo 12: Klinik çalışmaları devam eden PARP inhibitörleri

Molekül	Klinik çalışmaların tarihi	Uygulama yolu	Hastalık	Tek ajan/kombinasyon	Klinik durum
Rukaparib	2003	iv ve oral	Melanoma Over kanserleri BRCA ilişkili kanser	Tek ajan ve kombinasyon	Faz II
Olaparib	2005	oral	BRCA ilişkili kanser	Tek ajan ve kombinasyon	Tamamlandı
Veliparib	2006	oral	Solid hematolojik kanser	Tek ajan ve kombinasyon	Faz II
İniparib	2006	iv	Üçlü negatif göğüs kanseri (BRCA)	Gemsitabin-Karboplatin/Temozolamid kombinasyonu	Faz III tamamlandı
INO-1001	2003	iv	Melanoma Glioblastoma	Temozolamid kombinasyonu	Faz II
Niraparib	2008	oral	BRCA Over kanserleri	Tek ajan	Faz I tamamlandı
CEP-9722	2009	oral	Solid tümörler	Temozolamid kombinasyonu ve tek ajan	Faz I tamamlandı
GPI 21016	2010	oral	Solid tümörler	Temozolamid kombinasyonu ve tek ajan	Faz I
BMN673	2011	oral	Solid tümörler ve hematolojik malignansiler	Tek ajan	Faz III

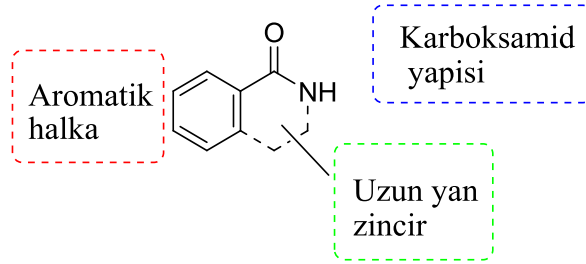
Literatür bilgilerine bakıldığında; ilk çalışmalarda nikotinamid ve 3-aminobenzamid yapısının PARP-1 enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak bu bileşikler düşük etkinlik ve seçicilik göstermişlerdir. Bu yüzden daha etkili ve seçici

moleküller araştırılmıştır. PARP inhibitörü moleküllerin çoğunda farmakofor grup olarak benzamid yapısı görülür. Çeşitli PARP-1 inhibitörleri ortaya çıkmasına rağmen söz konusu bileşiklerde toksisite, düşük çözünürlük ve düşük farmakokinetik profil gibi bazı problemler ortaya çıkmıştır.



PARP inhibitörleri araştırılırken PARP-1'in katalitik bölgesine bağlanan NAD⁺ ile yarışmalı moleküller aranır. Yapılan bir çalışmada etkili bileşik sentezleyebilmek için bileşiklerin üç temel yapısal özellik taşıması gerektiği bulunmuştur:

- (i) Aromatik halka.
- (ii) İstenen antikonformasyona bağlı en az bir tane NH grubu ile birlikte karboksamid yapısı.
- (iii) PARP-1'in otomodifikasyon bölgesinde bulunan derin cebin içine doğru uzanan bir yan zincir olmalıdır.

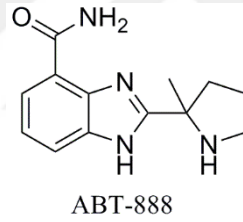


Laboratuvar çalışmalarıyla PARP-1 inhibitörlerinin aktiviteleri için spesifik özellikler belirlenmiştir.

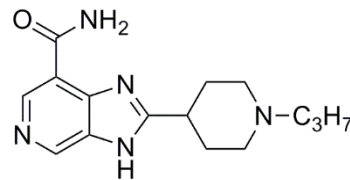
- ✚ Karboksamid grubu halka sisteminin serbest bir şekilde dönmesinden ya da kısıtlanmasından sorumludur.
- ✚ Elektron eksikliği bulunan aromatik halka karboksamid grubuna atak yapar.

Yüksek derecede aktivite gösteren PARP-1 inhibitörleri bu özelliklerin yanısıra glisin ve serin aminoasitleriyle hidrojen bağı yapar. Ayrıca PARP-1'in aktif bölgesi olan adozin yapısına ulaşabilmek için uzun süstitüentler kullanılır. Bu özellikler önder bileşiklerin tanımlanması açısından önemlidir (Tok ve Koçyiğit-Kaymakçioğlu, 2015).

PARP-1'e karşı etkili ve seçici bir molekül arama çalışmaları hala devam etmektedir. Son çalışmalarda benzimidazolkarboksamid yapısı taşıyan bileşikler oldukça etkili bulunmuştur. Örneğin; 2-[(R)-2-metilpirolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-karboksamid (ABT-888, veliparib) keşfedilmiştir. Başka bir çalışmada benzimidazol yapısındaki benzen yerine piridin halkası getirilmiş, 2-amino türevlerinin oldukça güçlü etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Özetle imidazo[4,5-c]piridinkarboksamid türevlerinin güçlü PARP-1 inhibitörleri olduğu gösterilmiştir. Bu molekülün farelerde cisplatin ile kombine olarak oral yoldan uygulanmasıyla güçlü etkinlik ve düşük yan etki gösterdiği tespit edilmiştir (Zhu ve ark., 2013).



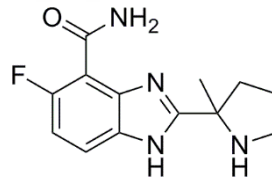
Zhu ve arkadaşları tarafından sentezlenen, ABT-888 yapısına oldukça benzeyen süstitüe imidazo[4,5-c]piridin karboksamid bileşiğinin de oldukça etkili PARP inhibisyonu yaptığı gözlemlenmiştir (Nikotinamid için $IC_{50}=210 \mu M$, 3-aminobenzamid için $IC_{50}=30 \mu M$, aşağıda yapısı gösterilen bileşik için $IC_{50}=0.528 \mu M$ bulunmuştur).



Poli (ADP-Riboz) polimeraz enzimi, tüm ökaryotik hücrelerde bulunur. Bunlardan PARP-1, yapısı en iyi bilinen enzim olup hücre yaşamının devamında son

derece önemli bir role sahiptir. Nikotinamid ve 3-aminobenzamid yapılarının PARP-1 enzimini inhibe ettiğinin belirlenmesinin ardından daha etkili ve seçici molekül arayış çalışmaları başlamıştır. Son yıllarda çok farklı yapıda PARP inhibitörü bileşik geliştirilmiş ve bunlardan bir kısmı klinik çalışmalara girmiştir.

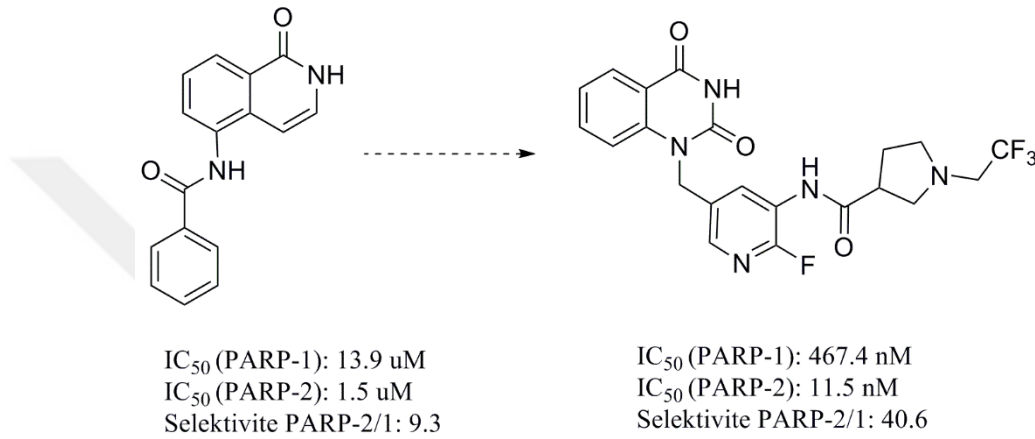
Olaparib, 2014 yılında FDA tarafından BRCA1/2 mutasyonlu göğüs kanserinin tedavisi için onay almış ilk PARP-1 inhibitörüdür. Veliparib, faz üç aşamasında bulunan yine göğüs kanseri tedavisinde etkili bir moleküldür. Ancak veliparib yapısındaki benzimidazol halkası oksidasyona son derece duyarlıdır, bu da molekülün biyoyararlanımını azaltmaktadır. Wang ve arkadaşları, bu sorunu çözmek daha iyi farmakokinetik özelliklere sahip bir molekül bulmak için aromatik yapıya flor bağlamışlardır. Yapı-etki çalışmaları sonucunda aşağıda yapısı verilen molekülün güçlü PARP-1 inhibitörü olduğu belirlenmiştir. Modelleme çalışmalarında, moleküldeki karbonil grubunun bulunması gerektiği ve bu yapının enzimin serin, glisin ve histidin aminoasitleriyle üçlü hidrojen bağı yaptığı belirlenmiştir. Ayrıca 5 konumundaki flor atomunun da serin aminoasidinin hidroksil grubuyla ekstradan hidrojen bağı yaparak etkileşimi güçlendirdiği tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2016).



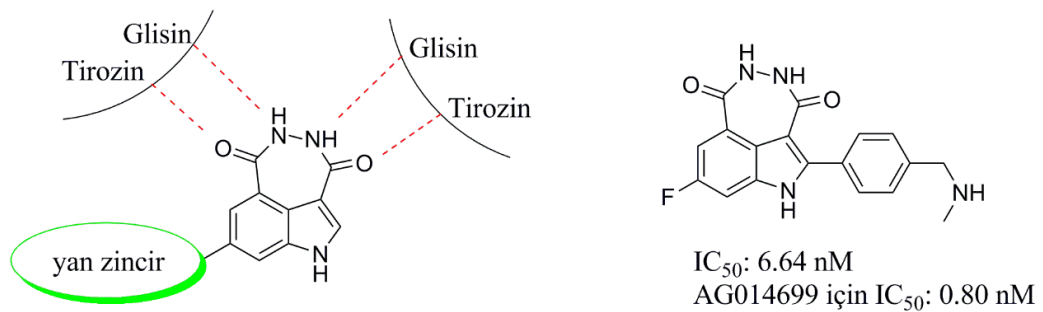
PARP inhibitörleriyle kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapinin birlikte uygulanıp uygulanamayacağı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Klinik öncesi çalışmalarda PARP inhibitörleriyle kombine tedavinin kemoterapi ve radyoterapinin duyarlılığını artıracığı bildirilmiştir. Olaparib ve veliparibin topotekan ve paklitaksel gibi kemoterapötiklerle kombine kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda kemoterapinin yan etkilerini azalttığı ve daha iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir (Ang ve ark., 2017).

PARP-2 enzimi de PARP-1 gibi DNA tamirinde görev alan bir enzimdir. PARP-1 hem tek zincir hem de çift zincir kırıklarının tamirinde görevli iken, PARP-2 spesifik olarak tek zincir kırıklarında görevlidir. PARP-2 nin özellikle T-hücrelerinin

gelişiminde ve spermatojenezde görevli olduğu, eksikliğinde ise kronik anemi geliştiği tespit edilmiştir. Seçici PARP-1 inhibitörleri antikanser ilaç olarak kullanılabilirken, seçici PARP-2 inhibitörleri daha geniş yönlü olarak inflamasyon, tümör invazyonu, anjiogenez ve hücrel metabolizma gibi pek çok alanda görev alabilmektedir. Bu yüzden PARP-2 inhibisyonu tümör hücrelerinin öldürülmesinde çok yönlü mekanizmaya sahiptir. Zhao ve arkadaşları, selektif PARP-2 inhibisyonu için aşağıdaki model bileşikleri tasarlamışlardır (Zhao ve ark., 2017).

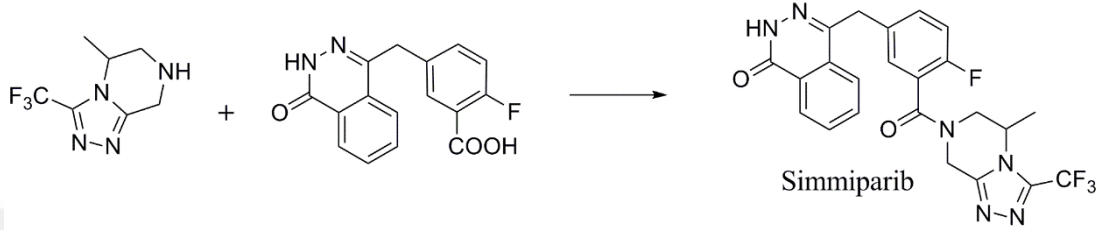


Xie ve arkadaşları, bir PARP-1 inhibitörü olan AG014699'dan hareketle 2,3-dihidro-1H-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-1,4(6H)-dion yapısına sahip yeni bir seri bileşik sentezlemişlerdir. İndol halkasının 6. konumuna sübtitüe aromatik halkalar bağlanmış ve bu moleküllerin PARP-1 enzimine ve MCF-7 ve BRCA mutasyonlu MDA-MB-436 hücrelerine karşı etkinliği değerlendirilmiştir (Xie ve ark., 2015). Sitotoksik etkinliği tespit edilen moleküllerin PARP enziminin glisin ve tirozin aminoasitleriyle nasıl hidrojen bağı yaptığı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4).

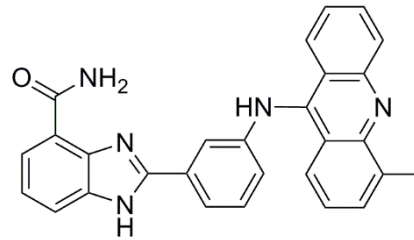


Şekil 4: Xie ve arkadaşları tarafından sentezlenen molekülün PARP-1 enzimiyle etkileşimi

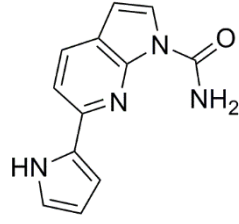
Yuan ve arkadaşları, olaparibden hareketle yeni bir PARP enzim inhibitörü ilaç olan Simmparib'i geliştirmişlerdir. Keşfedilen bu yeni molekülün Olaparib'e göre çok daha yüksek antiproliferatif etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Fare deneyleri Simmparib'in iyi farmakokinetik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalara alınan bu molekülün olası PARP enzim inhibitörü olabileceği raporlanmıştır (Yuan ve ark., 2017).



Yuan ve arkadaşları, 2017 yılında yaptıkları bir başka çalışmada hem PARP enzimini hemde DNA topoizomerez enzimini inhibe edebilen 4-aminobenzimidazol ve akridin yapısı taşıyan yeni bileşikler tasarlamışlardır. Aşağıda kimyasal yapısı verilen bileşiğin farelerde tümörlü hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını PARP enziminin inhibisyonuyla engellediği belirlenmiştir (Yuan ve ark., 2017).



Bir başka çalışmada ise Cincinelli ve arkadaşları, sentezledikleri 6-sübstitüepirol[2,3-b]piridin-1-karboksamid bileşiğindeki piridin azotu ile karboksamid arasında intramoleküler hidrojen bağı ile yalancı bir halka oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu etkileşim sayesinde PARP-1 inhibisyonu gerçekleşmiştir (Cincinelli ve ark., 2014). Sentezlenen bu türev için IC₅₀=0.93 µM, olaparib için IC₅₀=0.0045 µM ve ABT-888 için IC₅₀=0.0052 µM bulunmuştur.



Pescatore ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on yapısındaki PARP inhibitörlerinin BRCA gen mutasyonu bulunan hücrelerin çoğalmasını durdurabileceği bildirilmiştir (Tablo 13). Molekülün R ile gösterilen kısmına süstitüe heterosiklik yapıların getirilmesinin aktiviteye olumlu katkı sağladığı tespit edilmiştir (Pescatore ve ark., 2010).

Tablo 13: Pirolopirazin-1-on yapısındaki PARP inhibitörleri ve IC₅₀ değerleri

Bileşik	R	IC ₅₀ (µM)
1		2.6
2		2.3
3		41

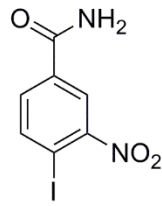
Over kanseri teşhisi almış hastalarda olaparib kullanımının ne tür advers etkiler oluşturacağı araştırılmıştır. 136 hastaya ilaç, 128 hastaya ise plasebo verildiğinde aşağıdaki tabloda verilen yan etki insidansı elde edilmiştir (Tablo 14). Buna göre olaparib'in oldukça iyi tolere edilebildiği belirlenmiştir. Diğer PARP inhibitörlerinin de benzer advers etkileri olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca Niraparib'le tedavide

trombositopeni gelişimi olabileceği belirtilmiştir. Rukaparib'le tedavide karaciğer enzimlerinin izlenmesi gerektiği rapor edilmiştir (Ledermann ve El-Khouly, 2015).

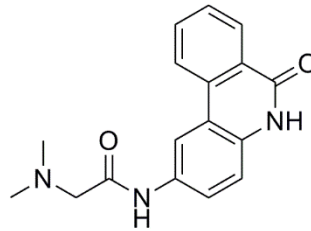
Tablo 14: Olaparib tedavisinde yan etki insidansı

Advers etki	Olaparib (%)	Plasebo (%)
Bulantı	71	36
Yorgunluk	52	39
Kusma	34	14
Diyare	27	24
Abdominal ağrı	25	27
Anemi	21	5
Baş ağrısı	21	13
Konstipasyon	21	11

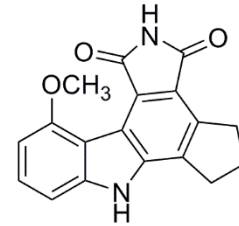
İniparib, oldukça güçlü bir PARP inhibitörüdür. Ancak hem normal hemde tümörlü hücreleri öldürdüğünden seçici değildir. PJ34 ve CEP-8933 kodlu bileşikler ise seçici PARP inhibitörü olup yeni ilaç adayı bileşikler olarak klinik çalışmaları devam etmektedir (Lee ve ark., 2013).



Iniparib (BSI-201)



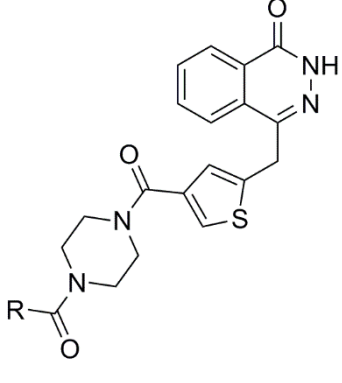
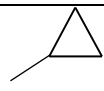
PJ34



CEP-8933

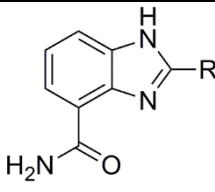
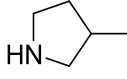
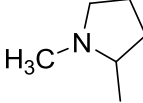
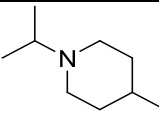
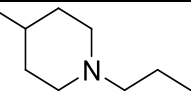
PARP inhibitörü olarak geliştirilen ve aşağıda genel formülü gözlenen bileşikler için, R gruplarına bağlı olarak BRCA mutasyonlu HeLa hücrelerine karşı tespit edilen IC₅₀ değerleri Tablo 15'de verilmiştir (Scarpelli ve ark., 2010).

Tablo 15: İzokinazolinon yapısındaki PARP inhibitörleri

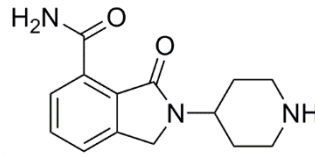
	Bileşik	R	IC ₅₀ (μM)
	1		104.96
	2	-CH ₃	123.60
	3	-CH ₂ CH ₃	78.62
Olaparib			84.96

Siklik amin grubu içeren benzimidazolkarboksamid yapılarının PARP enzimine karşı etkinlikleri incelenmiş (Tablo 16) ve aşağıda yapıları verilen bileşikler arasında, özellikle 6 numaralı bileşiğin PARP-1 inhibisyonu yanında, suda çözünürlüğünün yüksek ve oral yoldan alıma uygun olduğu belirlenmiştir (Penning ve ark., 2008).

Tablo 16: Benzimidazol yapısındaki PARP inhibitörleri

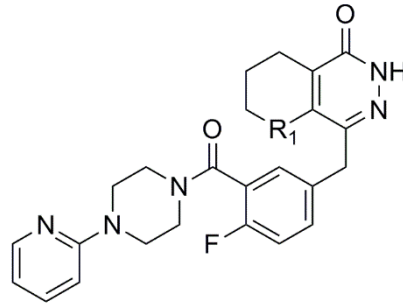
		
Bileşik	R	PARP-1 (K _i , μM)
1	-H	0.240
2	-C ₆ H ₅	0.017
3		0.007
4		0.008
5		0.007
6		0.008

3-Oksoindol-4-karboksamid yapısı taşıyan bileşiklerin, PARP-1'e karşı iyi inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Yapıya getirilecek amin türevlerinin varlığı ve konumu hem enzimatik hemde hücrel aktiviteyi etkiler. Örneğin; aşağıdaki molekülde karboksamid grubu PARP enzimiyle hidrojen bağı yapar, ayrıca karbonil grubuyla intramoleküler hidrojen bağı yaparak amid yapısını korur ve optimal düzlemsel konformasyonu sağlar. İlave olarak piperindeki azot, glisin amino asidiyle hidrojen bağı yapar (Gandhi ve ark., 2010).



Tetrahidropiridazinon bileşiklerinin PARP inhibitörü olduğu ve özellikle aşağıda yapıları gözlenen moleküllerin temozolamidin etkisini potansiyelize ettiği belirlenmiştir. Tetrahidropiridopiridazinon yapısına 4. konumdan 4-florobenzil süstitüenti bağı olduğunda oluşan bileşiğin farmakofor özelliğe sahip olduğu ve benzil halkasının 3. konumuna bir laktam yapısı bağlandığında daha etkili bileşiklerin oluştuğu, bu konuma getirilecek imid yapılarının ise laktam halkalarından çok daha etkili olduğu saptanmıştır (Tablo 17) (Zhu ve ark., 2012).

Tablo 17: Tetrahidropiridazinon yapısındaki PARP inhibitörleri



Bileşik	R ₁	PARP-1 (K _i , nM)
1	-CH ₂	0.9
2	-NH	0.4

4.4.2 PARP inhibitörlerinin klinikte kullanım alanları

Dünya sağlık örgütüne göre dünya çapında her yıl 1 milyon civarında kadın göğüs kanserine yakalanmaktadır. Tüm kanser olgularının %23'ünü oluşturan göğüs kanseri teşhisi almış kadınların, %14'ü hastalıktan dolayı ölmektedir. Sağlık bakım giderlerinden kanserle ilgili harcamalar katlanarak devam etmektedir. Örneğin 2006 yılında Amerika'da 104 milyar dolar olan kanser tedavisi harcamaları 2020 yılında 173 milyar dolar olması beklenmektedir. Bu yüzden her yeni geliştirilen kanser tedavi yöntemi dikkate alınmaktadır.

Batı dünyasında over kaynaklı kanserler, jinekolojik kanserler içinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. 2009 yılında Kuzey Amerika'da 24150 kadın over kanseri teşhisi almış ve 17220'si bu hastalıktan ölmüştür. Epitelyal over kanserli birçok hasta tedaviye olumlu cevapla başlamasına rağmen bu hastaların büyük bir kısmı iyileştirilememektedir. Hastaların %70'i nüks olasılığıyla yaşamaktadır. Kemoterapötiklere hızlı direnç geliştiğinden, nüksleri tamamen önlemenin bir yolu yoktur. Bu hastaları kurtaracak yeni tedavi modellerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Ailesel meme kanseri saptanan olguların %50'sinde hastalık BRCA gen mutasyonlarından kaynaklanır. BRCA2 mutasyonlarında BRCA1 mutasyonları ile benzer olarak artmış meme kanseri riski gözlenir ve bu risk over kanseri için %27'dir.

Over kanserlerinde PARP inhibitörlerinin faydalı olabileceğinin anlaşılması olaparib, veliparib, niraparib ve rukaparib üzerindeki çalışmaları arttırmıştır.

Temozolamid, platin türevleri, topoizomeraz inhibitörleri ve radyoterapi gibi antikanser tedavide DNA hasarı meydana gelir. Tedaviye DNA tamirinde görevli PARP aracılığıyla direnç gelişir. Bu yüzden PARP enziminin inhibe edilmesi ihtiyacı doğmuş ve PARP enzimi inhibe edilerek tedavinin etkinliği artırılmıştır. BRCA1 ve BRCA2 mutata genleri gibi tümör supresör genler PARP-1 inhibisyonuna oldukça duyarlıdır ve bunun sonucunda hücre siklusu durur ve apoptozis gerçekleşir.

PARP-1, hücre ölümünün düzenlenmesinde apoptozis ile nekrozis arasında anahtar bir rol oynar. PARP-1'in aşırı çalışması apoptotik süreç için gerekli olan

NAD⁺ ve ATP stoklarını azaltır. PARP-1'in inhibisyonu apoptozis aracılığıyla hücre ölümüne neden olur.

Her yıl dünya çapında yaklaşık 220 000 over kaynaklı kanser tespit edilmekte ve 140 000 kadın bu hastalıktan dolayı hayatını kaybetmektedir. Hastalığın ilerlediği %75'lik kısım ise cerrahi müdahale ihtiyacı duymaktadır. Platin ajanlarıyla yapılan standart tedaviye cevap oranı %40-60 arasındadır, fakat hastaların %90'ı 18. aydan sonra nüks yaşamaktadır ve ilaca karşı direnç görülmektedir.

Over kanserli hastalarda PARP inhibitörleriyle yapılan en kapsamlı çalışma olaparib ile BRCA1/2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastalarda uygulanan tedavi yöntemidir. Hastalığın ilerlemesinin olaparib ile sekiz ay geciktirilebileceği görülmüştür.

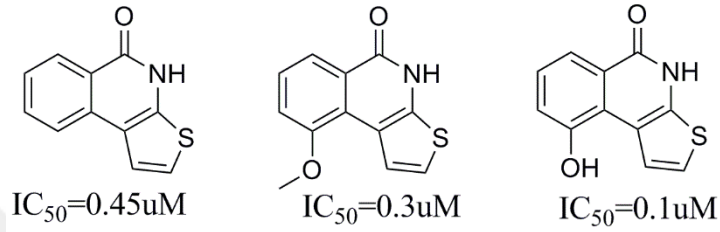
PARP inhibitörleri, DNA topoizomeraz-I inhibitörlerinin (kamptotesin ve türevleri), alkilleyici ajanların ve radyoterapinin de etkisini artırır. Platin ajanlarına duyarlılığı artırıcı etkisi ise tam değildir. Ancak over ve servikal kanserli hücrelerde cisplatinin toksisitesini artırdığı düşünülmektedir.

Jinekolojik kanserler kadın sağlığını ciddi bir şekilde tehdit eden tedavisi zor hastalıklardır. İlerlemiş aşamada fark edildiğinde tedavi başarısı azalmaktadır. Bu yüzden PARP inhibitörleri gibi yeni geliştirilmiş moleküllere ihtiyaç duyulmaktadır. Üstelik BRCA ilişkili kanserlerin tedavisinde umut ışığı olan PARP inhibitörleri over, endometrial ve servikal kanserlerin tedavisinde de önemli gelişmeler göstermiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar BRCA1 ve BRCA2 fonksiyonunda kayıp olan kanserlerde, PARP inhibitörlerine karşı mükemmel duyarlılık tespit edilmiştir. PARP inhibisyonu hücrelerde apoptozis ya da yaşlanmaya neden olur. Olaparib ile yapılan çalışmalarda over ve endometrial kanserlerde önemli yarar sağlanmıştır.

Çok sayıda PARP-1 inhibitörünün klinik faz çalışmaları devam etmektedir. Faz çalışmalarının ardından bu moleküller sayesinde özellikle over ve göğüs kanseri gibi ölüm oranı yüksek ve tedavi maliyeti çok fazla olan kanserlerin tedavisinde yeni bir çığır açılmış olacaktır (Tok ve Koçyiğit-Kaymakçioğlu, 2015).

PARP-1 aktivasyonunun nöronal kayba neden olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda PARP-1 inhibisyonu sonucu iskemi nedenli hücre ölümü durdurulmuş ve glutamat reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen eksitotoksikite önlenebilmiştir. Bu sayede PARP enziminin inhibe edilmesiyle iskemik durumlarda faydalı olabilecek antioksidatif moleküller keşfedilmiştir. Pellicciari ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, güçlü nöroprotektif etkiye sahip model bileşikler ortaya konmuştur (Pellicciari ve ark., 2003).



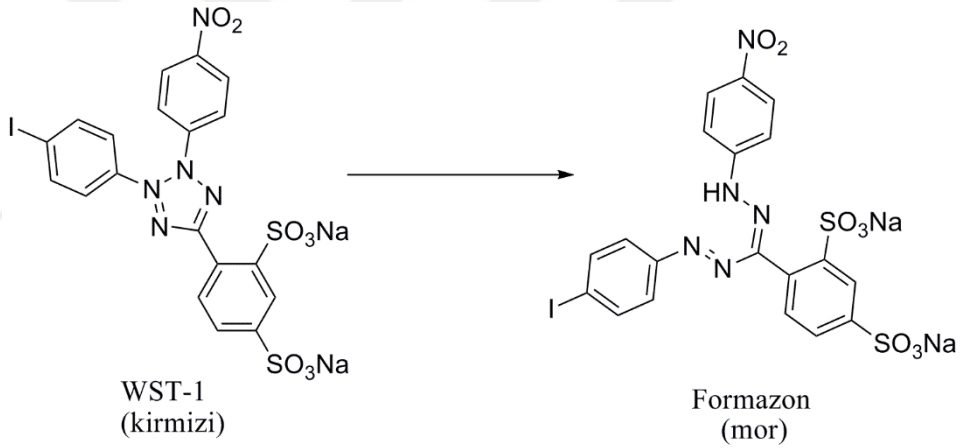
PARP inhibitörleri, vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) inhibe ettiğinden antiangiogenik ajan olarak da bilinir. VEGF; proliferasyon ve migrasyondan sorumludur.

PARP inhibisyonu akut gelişen ve yaşamı tehdit eden reperfüzyon bozukluğu, septik ve hemorajik şok, alerjik ensefalomyelitis, astım gibi kronik inflamasyonlu hastalıklarda tedavi seçeneği olabilir.

PJ-34 ve INO-1001 gibi PARP inhibitörleriyle uzun süreli yapılan fare deneylerinde, söz konusu bileşikler yaşlanmaya bağlı kalp-damar sistemi bozukluklarında tedavi edici değerde bulunmuşlardır. Diyabetli deneklerde PARP inhibitörleriyle yapılan çalışmada ise sistemik glukoz ve insülin düzeylerinin normal düzeylerde seyrettiği belirlenmiştir. PARP inhibitörlerinin antikanser aktivitelerinin yanısıra şu hastalıklarda da kullanılabilmesi düşünülmektedir. İnme, nöro travma, miyokardial enfarktüs, sistemik inflamatuvar hastalıklar, kronik kalp yetmezliği, nörodejeneratif hastalıklar, lokal inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit, vasküler rahatsızlıklar, organ transplantasyonu, diabetes mellitus, yaşlanma ve pulmoner rahatsızlıklardır (Peralta-Leal, 2009).

4.5. Antiproliferatif Aktivite Tayini

Metabolik aktivitenin ölçümüne dayanan hücre proliferasyon testlerinde yaygın olarak metiltiazoldifenil tetrazolyum (MTT), 2,3-bis(2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolyum (XTT), 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolyum (MTS), 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolyum (WST-1) gibi tetrazolyum tuzları kullanılmaktadır. Çalışma prensibi, proliferasyona uğrayan hücrelerin artan dehidrojenaz enzim aktivitesi ile tetrazolyumu (MTT: sarı, WST-1: kırmızı) kullanarak formazon (mor) boya üretmesi sonucu görülen renk değişiminin absorbans değişiminin ELISA okuyucu ya da spektrofotometre ile ölçülmesine dayalıdır. Şekil 5’de WST-1’in yapısındaki halkanın parçalanması sonucu formazon yapısına dönüşümü gösterilmiştir (Kim ve ark., 2005).



Şekil 5: WST-1’in formazon yapısına dönüşümü

Yukarıda verilen testler karşılaştırıldığında en iyi alternatif WST-1 gibi görünmektedir. Çünkü diğer testlere göre daha verimli tüketilmekte ve daha çabuk renk değişimi göstermektedir. XTT kullanılmak istendiğinde XTT’nin hücreler tarafından yavaş indirildiği ve ekstra faktörlerin ilave edilmesi gerektiği bildirilmiştir. MTT ise kültür ortamında çözünmez ve indirgenme ürünlerini çözmek için dimetilsulfoksit gibi çözücülerin eklenmesi gerektirir.

WST-1 yönteminde, hücreler 96 kuyucuklu hücre kaplarında ($0.1-5 \times 10^4$ hücre/kuyu) 37 °C’de 24 ile 96 saat arasında WST-1 ile inkübe edilir, daha sonra 420

ile 480 nm arasında okuma yapabilen plak okuyucu ile test edilir. Düşük hücre sayıları bu yöntemde tespit edilebilir ve absorbans-hücre sayısı korelasyonu yüksektir (Terzioğlu ve ark., 2013).

4.6.PARP Enzimi ve İnhibitörleri Üzerinde Yapılan Moleküler Modelleme Çalışmaları

Modern moleküler modelleme metotlarında, bilimsel bilgisayarlık ve ticari bilimsel yazılım şirketlerinin 1970'lerin sonuna doğru ortaya çıkışıyla hızlı bir ilerleme yaşanmıştır. Günümüzde moleküler modelleme yapan araştırmacılar şaşırtıcı düzeyde donanım ve yazılım seti seçenekleriyle yüz yüzedir (Cohen, 1996). Watson ve Crick'in, baz eşleşmesini ve dolayısıyla DNA çifte sarmallarının ana hatlarını bu tür moleküler kitler yardımıyla açıklamaları ile birlikte modelleme çalışmaları önemli bir gelişme göstermiştir (Höltje ve Folkers, 1997).

Bilgisayar donanımı, yazılımı ve teorik medisinal kimyadaki gelişmeler çoğu akademik ve endüstri laboratuvarlarının kapsamındaki bilgisayar çalışmalarına ve grafik araçlara yüksek performans sağlamıştır. Böylelikle yeni ilaç tasarımı medisinal kimyacılar için emsalsiz fırsatlar yaratan Moleküler Modelleme, farmasötik araştırmalarda etkinliğini ispatlamış bir disiplin haline gelmiştir (Cohen, 1996).

Çalışmamızda PARP enzimi ve inhibitörleri üzerinde yapılan moleküler modelleme ile amaç, PARP enzimi ve inhibitör yapılarının kimyasal ve fiziksel özellikleri arasındaki temel ilişkiyi, kimyasal yapısını ve almış olduğu üç boyutlu (3D) yapıyı anlamaktır. Bu anlayış, moleküllerin kimyasal, katalitik veya biyolojik fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmesi ve en önemlisi değişen fonksiyona ait moleküllerin rasyonel olarak tasarlanmasına olanak sağlamaktadır.

Bu amaçla tez kapsamında, yapı temelli tasarımlardan biri olan moleküler kenetlenme (docking) ve ligand temelli tasarım tekniklerinden biri olan farmakofor analizi uygulanmıştır.

4.6.1 Moleküler kenetlenme (Docking)

Kenetlenme, kararlı bir kompleks oluşturmak üzere birbirine bağlanan iki molekülden birinin tercih edilen yönlendirilmesinin bilgisayar ortamında tahmin edilmesi olup, hem ilaçların rasyonel tasarımında, hem de biyolojik sürecin anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir. Moleküler docking teknikleri, bilgisayar destekli rasyonel ilaç tasarımında ilaç ya da ilaç adayları ile büyük makro moleküllerinin birbirine nasıl uyum gösterdiğini araştırmak, küçük moleküllu ilaç adaylarının ise protein hedeflerine karşı ilgisini (afinite), bu proteinlere bağlanmasını ve dolayısıyla biyolojik aktivitesini önceden tahmin edebilmek için kullanılmaktadır. Bu yöntem sayesinde, protein etkileşmesini sağlayan ana sebepleri anlamak, moleküler seviyede bu olayların kontrolü için büyük bir adım olacaktır.

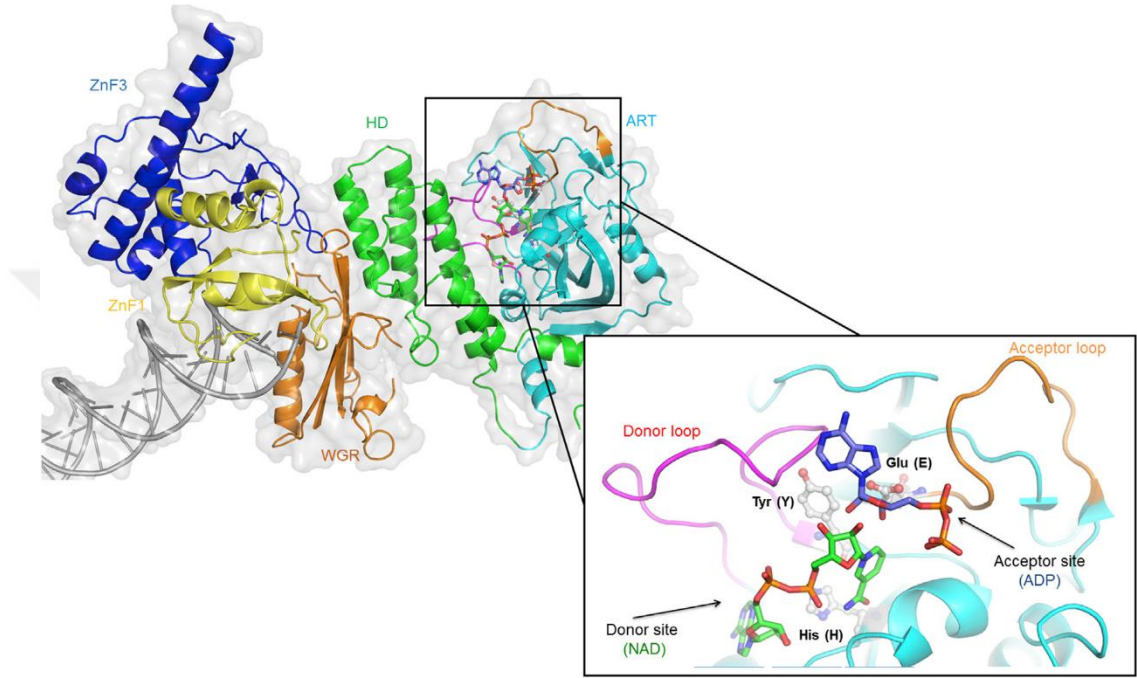
4.6.2 Farmakofor analizi

Farmakofor analizi, ligand temelli tasarım ile mevcut yapı-etki ilişkilerini rasyonelize etmek ve yeni ilaç adaylarını tasarlamak için kullanılmaktadır. Farmakofor, belli bir biyolojik aktivite için gerekli olan yapısal elemanların uzaysal düzenlenmesidir. Oluşturulan model bağlanma veya inhibisyon prosesi hakkında bilgi verebilir, daha çok sayıda aktif bileşiğin oluşturulması için bir temel oluşturabilir ve aynı farmakoforu içeren moleküllerin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Bir farmakofor, yapısal olarak farklı ligantların ortak bir reseptöre bağlanmasına açıklama getirmektedir (Cohen, 1996).

4.6.3 PARP-1 enziminin üç boyutlu yapısı ve ligand bağlama ilişkisi

PARP-1 enzimine hedeflenen moleküllerin özellikle aktif bölgedeki üç aminoasitle (Tyr-896, His-862, Glu-988) etkileştiği bilinmektedir. Bu bölgeye ART imza bölgesi adı verilir. Donör bölge, nikotinamid bağlama bölgesi olarak bilinir ve Şekil 6'da mor renkle gösterilmiştir. Akseptör bölge ise Şekil 6'da turuncu renkle tasvir edilmiştir ve ADP bağlama bölgesi olarak bilinir. Difteri bakteri toksini

[PDB:1TOX] ile insan PARP-1 [PDB:4DQY] yapısının süperpozisyonuna dayanan NAD^+ yeşil renkli çubuklarla ifade edilmiştir. Tavuk PARP-1 [PDB:1A26] yapısı ile insan PARP-1 [PDB:4DQY] yapısının süperpozisyonuna dayalı ADP bölgesi ise mavi çubuklarla gösterilmiştir. DNA çift sarmalında oluşan bir kırıkta görev alan PARP-1 enziminin kristal yapısı Şekil 6’da gösterilmiştir (Barkauskaite ve ark., 2015).



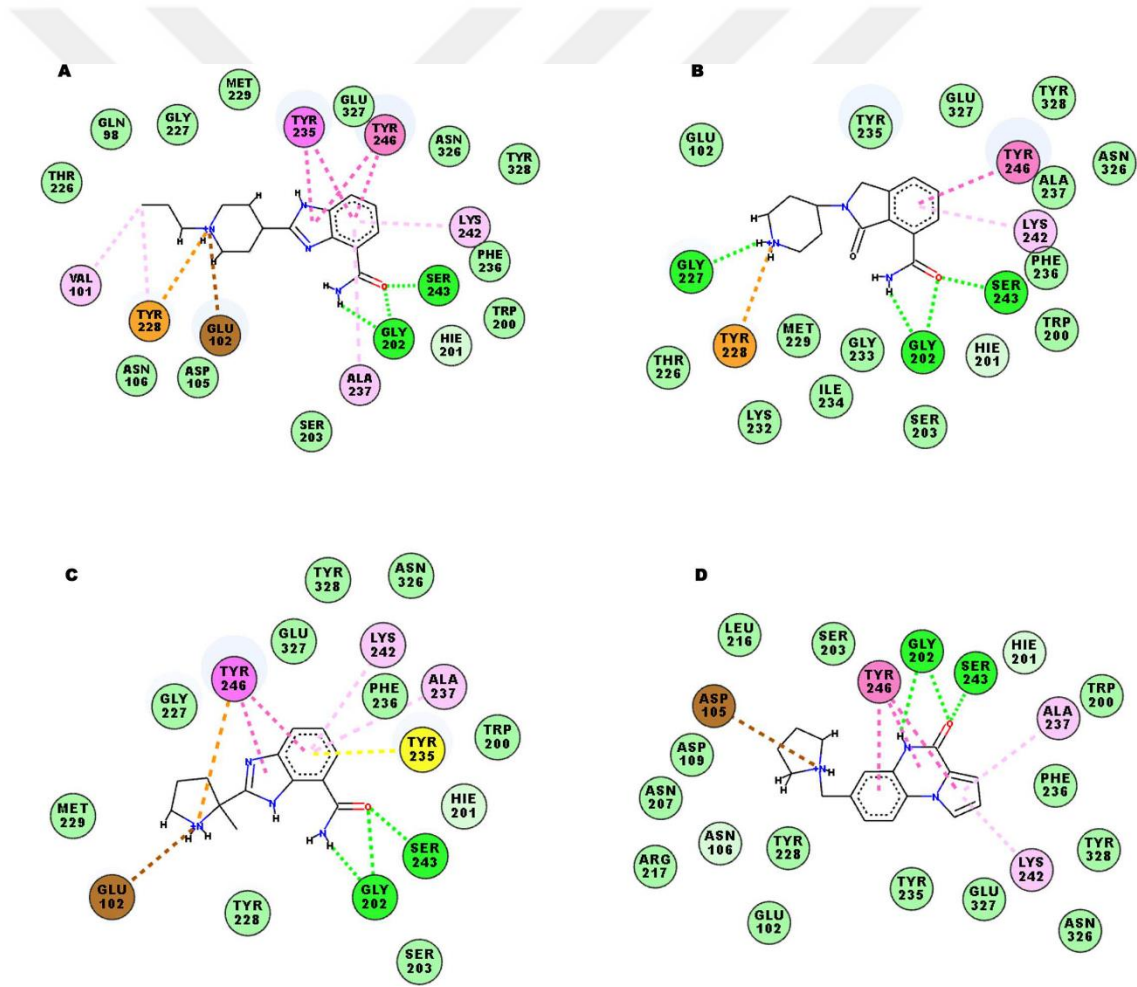
Şekil 6: PARP-1 enziminin aktif bölgesi

Protein veri bankasından alınan dört adet PARP-1 inhibitörünün (Tablo 18) enzimle nasıl etkileştiği ve yaptığı hidrojen bağları Şekil 7’de verilmiştir. Yeşil renkle gösterilen etkileşim, hidrojen bağlarını, turuncu renk π -kasyon etkileşimini, pembe renk π - π etkileşimini, açık pembe renk hidrofobik etkileşimi, kahverengi renk yük transfer etkileşimini, sarı renk amit- π etkileşimini, turkuaz renk van der Waals etkileşimlerini göstermektedir.

2RCW ve 3L3L kodlu maddeler yapılarındaki aminin protone olmasıyla yüksek oranda Tyr228 aminoasidiyle π -kasyon etkileşimi yapmıştır. Amit- π etkileşimi ise daha çok 2RCW, 3GN7 ve 3GJW moleküllerinin fenil yapılarıyla Tyr235 ve Phe236 aminoasitleri arasında görülmüştür. 3GJW molekülünde protonlanmış amin grubu, Asp105 aminoasidiyle yük transfer etkileşiminde rol oynamıştır.

Tablo 18: Protein veri bankasından alınan moleküller

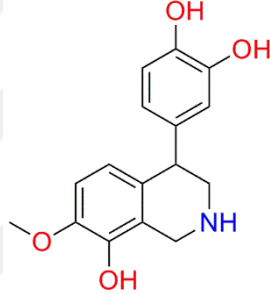
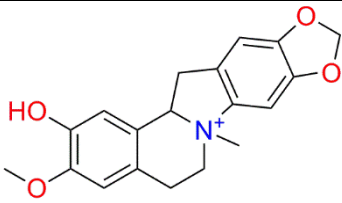
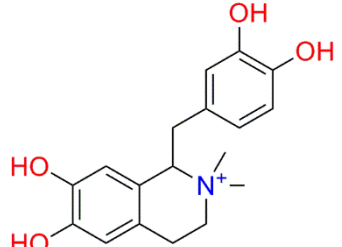
Resim simgesi	Molekül kodu	IUPAC isimleri
A	2RCW	2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-karboksamit
B	3L3L	3-okso-2-(piperidin-4-il)izoindolin-4-karboksamit
C	3GN7	2-(2-metilpirolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-karboksamit
D	3GJW	7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[1,2-a]kinoksalin-4(5H)-on

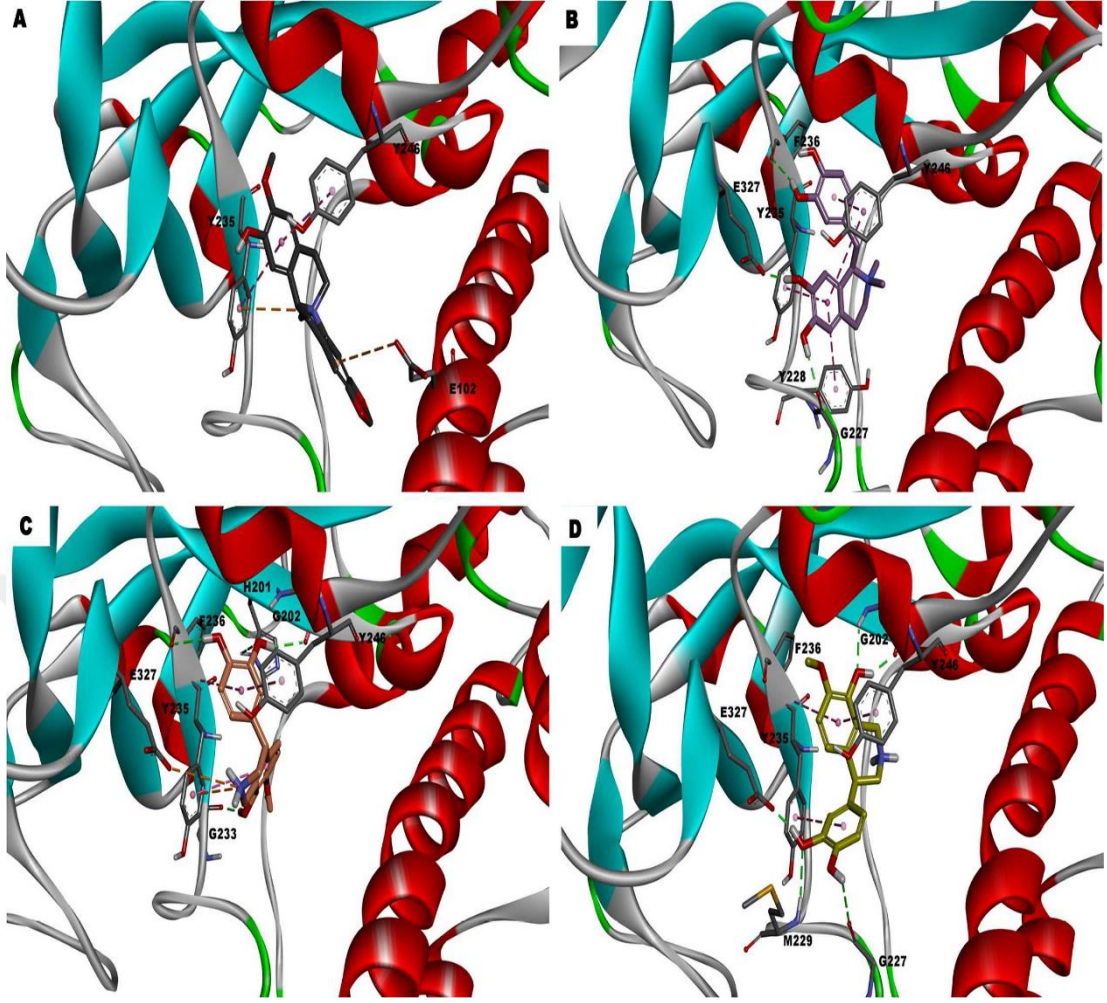


Şekil 7: Dört molekülün PARP-1 in katalitik bölgesiyle etkileşimi (renkli oklar bağ çeşitlerini göstermektedir)

Bu bilgilerin ışığında daha etkili yeni moleküllerin bulunması için yapılan modelleme çalışmaları sonucunda NSC131753, NSC86342, NSC121848 kodlu yapılar PARP-1 inhibitörü için yeni aday moleküller olarak düşünülmüştür. Bu bileşikler sadece PARP enziminin nikotinamid bağlama bölgesiyle (Gly202, Tyr235, Tyr246) değil aynı zamanda bazı donör bölgelerle de (Gly227-NSC121848, Tyr228-NSC86342, Met229-NSC131753) etkileşime girmektedir (Şekil 8). Bu durum daha yüksek PARP-1 inhibisyon değerlerini açıklamaktadır (Tablo 19) (Baptista ve ark., 2017).

Tablo 19: Yeni geliştirilen moleküllerin PARP-1 inhibitör aktiviteleri

Bileşik kodu	Bileşik yapıları	PARP-1 inhibisyonu (IC ₅₀ , µM)
NSC131753 (<i>R</i> ve <i>S</i>)		0.24±0.04
NSC86342		0.96±0.4
NSC121848 (<i>R</i>)		1.6±0.8



Şekil 8: PARP-1'in katalitik bölgesiyle moleküllerin etkileşimi. A. NSC86342 B. NSC121848 C. (R)-NSC131753 D. (S)-NSC131753

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Metil 6-aminopiridin-3-karboksilat (Aldrich), benzoil klorür (Aldrich), 4-florobenzoil klorür (Aldrich), 4-klorobenzoil klorür (Aldrich), 4-nitrobenzoil klorür (Aldrich), 4-triflorometilbenzoil klorür (Aldrich), 4-(metiltiyo)benzoil klorür (Aldrich), 4-metilbenzoil klorür (Aldrich), 4-metoksibenzoil klorür (Aldrich), 4-florofenil izosiyanat (Aldrich), 4-(metiltiyo)fenil izosiyanat (Aldrich), 4-metilfenil izosiyanat (Aldrich), 4-metoksifenil izosiyanat (Aldrich), hidrazinmonohidrat (Fluka), metanol (Riedel- de Haën), etanol (Riedel- de Haën), aseton (Riedel- de Haën), diklorometan (Riedel- de Haën), trietilamin (Riedel- de Haën).

5.1.2 Kullanılan Elektronik Cihazlar

Su banyosu	GFL-1042
Erime noktası cihazı ¹	Schmelzpunktbestimmer SMP II
FTIR spektrofotometresi	Schimadzu FTIR-8400S, Perkin Elmer-Frontier
Nükleer Manyetik Rezonans spektrometresi	Bruker AVANCE-DPX 400 VarianMercury 400
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi	Agilent 1100 Series Quaternary
Kütle Spektrometresi	Agilent LC/MSD
Elementel Analiz Cihazı	CHNS-932 (LECO)

¹Maddelerin erime dereceleri açık kapiler tüplerde saptanmış ve düzeltilmemiştir.

5.2.Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1 Metil 6-[süstitüe(karbamoilamino)]piridin-3-karboksilat sentezi [I]

0,0085 mol uygun izosiyanatın 100 mL susuz aseton içerisindeki çözeltisi hazırlanarak; 100 mL susuz aseton içerisindeki 0,0085 mol amin çözeltisi üzerine damla damla ilave edilir. Elde edilen karışım geri çeviren soğutucu altında 4-5 saat ısıtılır. Fazla çözücü vakum altında uzaklaştırılarak ham ürün elde edilir. Asetondan kristallendirilir (Koçyiğit-Kaymakçoğlu ve ark., 2006).

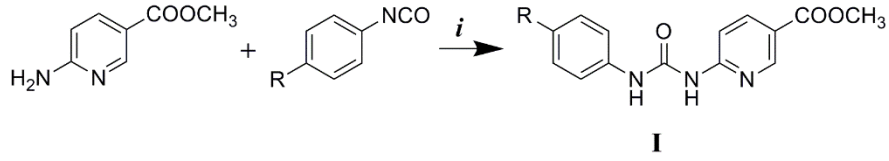
5.2.2 3-Süstitüe-1-[(hidrazinilkarbonil)piridin-2-il)üre sentezi [II]

Ester ödevli grubu taşıyan I no'lu bileşik üzerine 1,00 gram hidrazin monohidrat (20 mmol) ve 50 mL absöü etanol ilave edilerek su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 8 saat ısıtılır. Oluşan katı kütle süzölür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir (Çıkla ve ark., 2013).

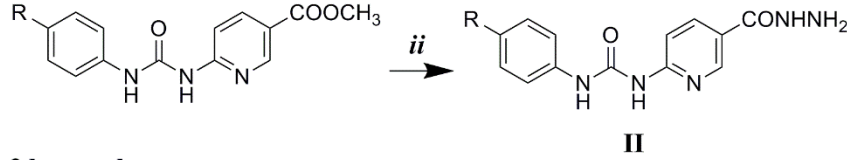
5.2.3 3-Süstitüe-1-[açil(hidrazinilkarbonil)piridin-2-il)üre sentezi [III]

0,5 mmol hidrazid bileşigi, 0,5 mmol uygun açil klorür türevi, 1 mmol trietilamin (TEA) ve 5 mL susuz diklorometan (CH_2Cl_2) oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır. Süre sonunda fazla çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Açil türevleri metanolden kristallendirilir (Zhou ve ark., 2015).

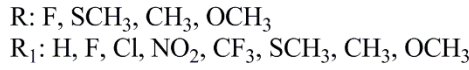
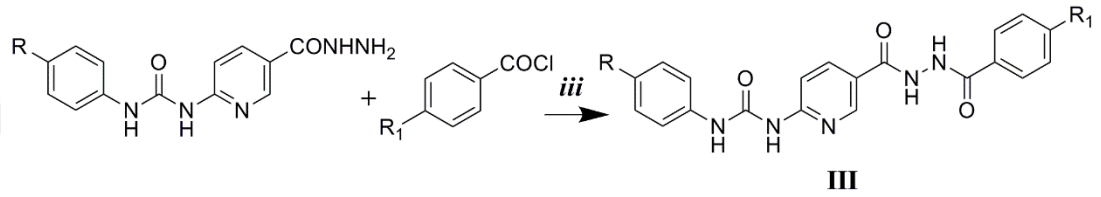
1.basamak



2.basamak



3.basamak



Şekil 9: Genel sentez şeması

5.3.Kromatografik Çalışmalar

5.3.1 İnce Tabaka Kromatografisi

Yapılan sentez çalışmaları süresince reaksiyon evreleri ve süresi, reaksiyonun sonlandırılması, son ürünün saflığı, İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile saptanmıştır. Kromatografi çalışmalarında adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki 20x20 cm hazır silika jel plakları (Merck F-254) ve çözücü sistemi olarak da petrol eteri-etil asetat (10:90) (h:h) ve aseton-petrol eteri (50:50) (h:h) kullanılmıştır. Kromatografi tanklarına belirtilen çözücü sisteminden yaklaşık 10 mL konularak tankın ağzı kapatılarak çözücü buharı ile doyması sağlanmıştır. Tank doygunluğa ulaştıktan sonra reaksiyon ortamından alınan örnekler ve başlangıç maddeleri, asetonunda çözülerek kapiller boru aracılığıyla plağa tatbik edilmiştir. Plak, tankın içine konularak maddelerin sürüklenmesi sağlanmıştır. Sürüklenme bittikten sonra plak tanktan alınıp plağın kuruması beklenmiştir. Dalga boyu 254 nm olan UV ışık altında lekeler işaretlenmiş ve R_f değerleri (25 °C'de) hesaplanmıştır. Sentezlenen maddeler UV ışık altında mor renk vermiştir.

5.3.2 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

Sentezlenen bileşiklerin saflık kontrolleri için, ters fazlı yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi tercih edilmiştir. Bu amaçla Agilent 1100 series Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi cihazı; 5µM partikül boyutuna sahip Kromasil 100-5C18 kolon, ACE-111-1004 1311A Quat pompa, G 1315A DAD dedektör, yazılım programı Chem Station A-08.03 [847]-2000 kullanılmıştır.

HPLC çalışmasında izokratik akışta hareketli faz olarak asetonitril:su (50:50, h/h) kullanılmıştır. Bileşikler önce 1 mL metanol içinde çözündürülüp, buradan alınan 100 µL hacim, 1mL'ye hareketli fazla seyreltilmiştir. Çözeltiler 50 µL hacminde cihaza enjekte edilmiş ve 1 mL/dk akış hızı tercih edilmiştir. PDA dedektör ile dalga boyları 254.4 nm, 320.4 nm ve 360.0 nm'de incelenmiş ve alıkonma zamanları tespit edilmiştir.

5.4. Aktivite Çalışmaları

Aktivite çalışmaları Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

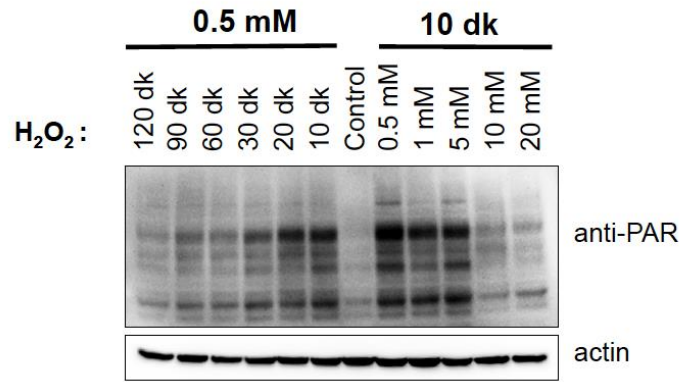
5.4.1 Hücre içi PARilasyonun değerlendirilmesi için optimizasyon çalışmaları

Aday moleküllerin hücre içi PARilasyonları literatürde farklı teknikler ile değerlendirilmiştir. Bunlar immunoblotlama, immunofluoresans ve fluorometrik ölçümdür. Bu üç teknik de laboratuvarında geliştirilmiş/oturtulmuş ve yöntemler arası maliyet, zaman, tekrarlanabilirlik ve çok sayıda madde ile yapılabilirlik gibi farklı parametrelerin kıyaslanması ile değerlendirilmiştir.

5.4.1.1 İmmünoblotlama

Laboratuvarında rutin olarak kullanılan immünoblotlama yöntemi *in vitro* PARilasyonun tayini için modifiye edilmiştir. Hücreler 12 kuyucuklu hücre kültür

plakalarına ekildikten 16 saat sonra H₂O₂ ile muamele edilmiştir. Belirlenen inkübasyon sürelerinin sonunda hücreler hızlı bir şekilde toplanmış ve lizatlanmıştır. Hücre lizatlarından total protein seviyesi BCA kiti ile belirlenip örnek başına 40 µg protein olacak şekilde SDS-PAGE elektroforezini takiben immüno blotlama gerçekleştirilmiştir (Ballar-Kırmızıbayrak ve ark., 2017). Elektroforez aşamasına kadar normalde rutin olarak yapılan hücre veya lizat dondurarak saklanmanın, başka bir deyişle immüno blotlama protokolüne uygun olarak normalde duraklanabileceği yerlerde duraklamının hücre içi PAR değerlendirilmesine engel olduğu gözlenmiştir. Yaptığımız ön denemelerde hücre içi PAR ilasyon miktarının H₂O₂ dozuna bağlı olarak önce artıp sonra azaldığı ve ilk 20 dk'nın sonrasında hücre içi PAR miktarının azalmaya başladığı belirlenmiştir. Şekil 10'da yapılan optimizasyon çalışmalarının sonucunu özetlemek amacıyla gerçekleştirilen son deneyin verileri bulunmaktadır.

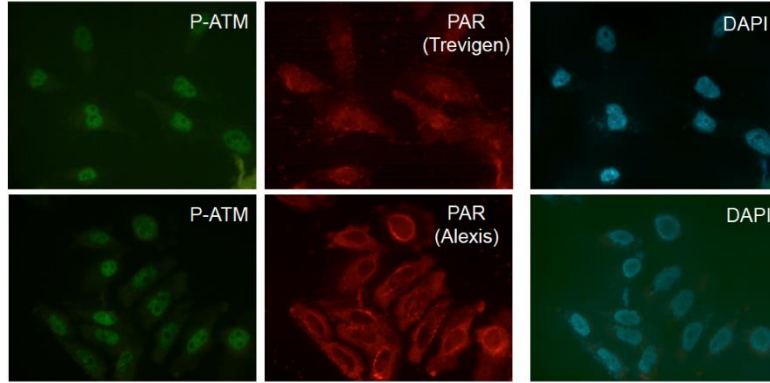


Şekil 10: Farklı doz veya sürelerde H₂O₂ uygulanmış hücrelerde hücre içi PAR ilasyonunun immüno blotlama ile değerlendirilmesi

Sonuç olarak, her ne kadar PAR miktarının immüno blotlama ile çalışılması laboratuvarında optimize edilse de, optimizasyon süresince gözlenen genel kanı tekrar edilebilirliğinin az olduğunu, çok fazla basamağın olduğunu ve hızlı çalışılması gerekliliği nedeniyle kişisel/deneysel hata oranının fazla olduğunu kanısına varılmıştır. Sonuç olarak yöntemin uzun olması ve çok sayıda örnek ile çalışılmaya uygun olmaması nedeniyle hücre içi PAR ilasyon miktarının belirlenmesi için immüno blotlama yönteminin kullanılmamasına karar verilmiştir.

5.4.1.2 İmmüno Floresan görüntüleme

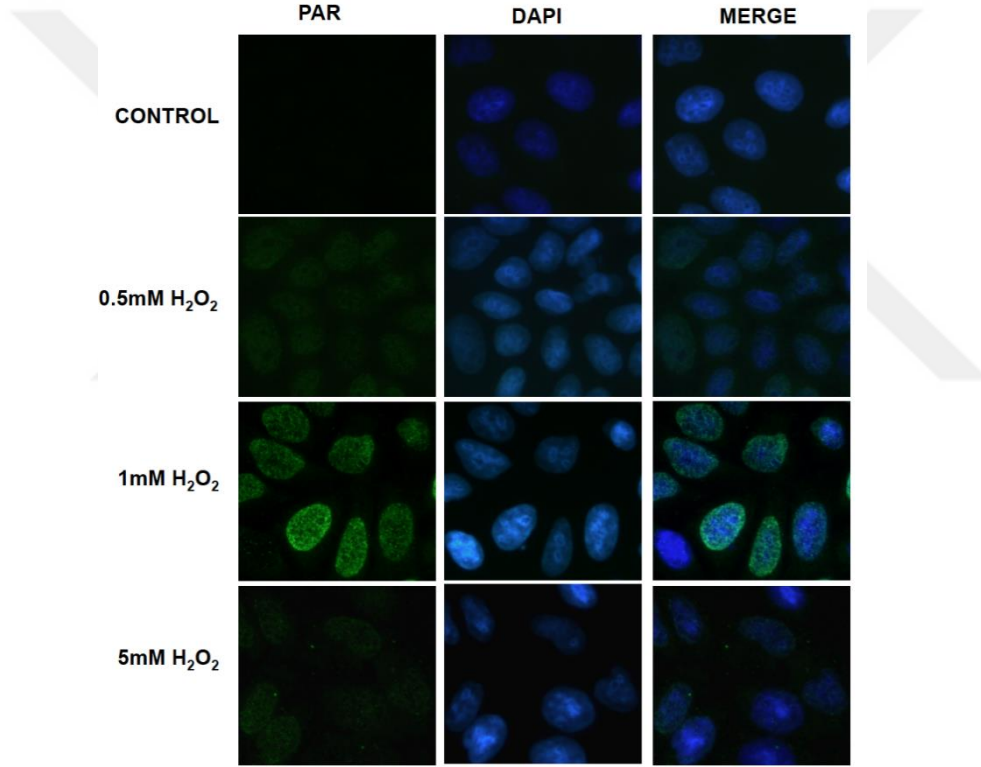
Hücreler coverslip içeren 12 kuyucuklu hücre kültür plakalarına ekilmiştir. Ertesi gün 10 dk süre ile H_2O_2 ile muamele edilmiştir. İlk denemelerde rutin immüno floresans protokolü uygulanmıştır. Kısaca örnekler, %4'lük paraformaldehit çözeltisi ile $-20^{\circ}C$ 'de 30 dk fikse edilmiştir. Fiksasyon sonrası örnekler soğuk PBS (fosfat tamponu) ile yıkanıp %0.1 saponin ve bovine serum albumin (BSA) içeren PBS ile bloke edilmiştir. Birer saat primer ve sekonder antikor ile inkübasyon sonrası nükleus boyaması için DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) içeren prolong antifade varlığında coverslipler, lamaların üzerine yerleştirilmiş ve floresan mikroskopta görüntü alınmıştır. Trevigen marka antikor ile spesifik PAR boyaması elde edilemez iken, Alexis marka antikor ile yapılan çalışmada spesifik PAR görüntüsü elde edilmiş ancak standart nüklear PAR lokalizasyonu gözlenememiş onun yerine H_2O_2 ile indüklenmiş PAR'ın perinüklear olarak lokalize olduğu belirlenmiştir (Şekil 11). DNA hasarında arttığı bilinen p-ATM ise beklenildiği üzere nükleusda lokalize bulunmuştur. PAR boyamaları için paraformaldehit ile fiksasyonun çok uygun olmayabileceği düşüncesiyle metanol veya metanol:aseton fiksasyonunun denenmesine karar verilmiştir.



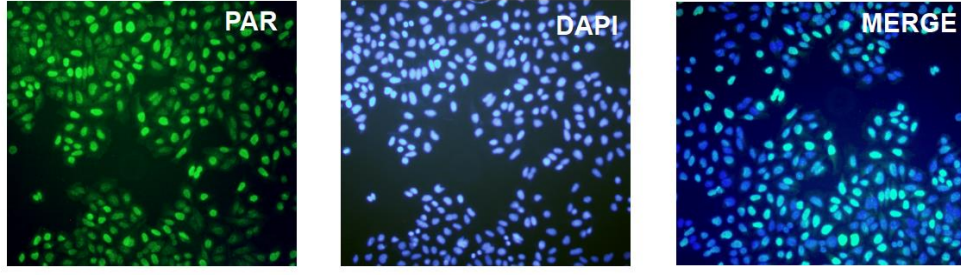
Şekil 11: H_2O_2 -ile indüklenmiş PAR ve p-ATM'in paraformaldehit fiksasyonu ve iki farklı anti-PAR antikorunu kullanılmış immüno floresans çalışma ile değerlendirilmesi

Optimizasyonun devamında antikor olarak Alexis marka anti-PAR antikorunu ile devam edilmesine fiksasyon ajanı olarak ise metanol:aseton (7:3, h/h) kullanılmasına karar verilmiştir. Bu deneyi yaparken hücreler yine 10 dk süre ile H_2O_2 ile muamele

edilmiş ve muamele sonrası bir kez soğuk PBS ile yıkamayı takiben örnekler metanol:aseton karışımında (7:3, h/h) -20°C 'de 20 dakika inkübe edilmiştir. Sonrasında PBS ile yıkanıp, 30 dk bloklanmıştır. Örnekler primer ve sonrasında sekonder antikolar ile birer saat muamele edilmiştir. Nükleus boyaması için DAPI içeren prolong antifade varlığında coverslipler lamaların üzerine yerleştirildi ve floresan mikroskopta görüntü alınmıştır. Şekil 12'de görüldüğü üzere en iyi yanıt 1 mM H_2O_2 ile muamele sonucunda alınmıştır. Şekil 13'de ise 1 mM H_2O_2 ile muamele edilmiş hücrelerin genel dağılımı 10x objektif ile gösterilmiştir.

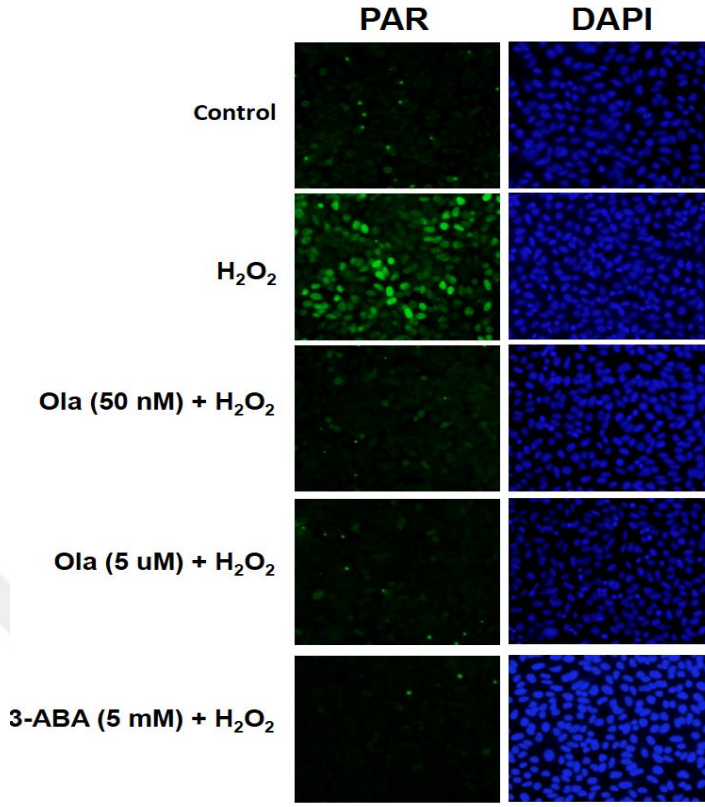


Şekil 12: Farklı dozlarda H_2O_2 -ile indüklenmiş PAR oluşumunun immüno Floresans değerlendirilmesi



Şekil 13: 1 mM H₂O₂-ile indüklenmiş PAR oluşumunun immüno Floresans değerlendirilmesi

Sonuç olarak immüno Floresan yöntem ile PAR miktarının değerlendirilmesi için fiksasyon ve antikor koşulları optimize edilmiştir. Bundan sonra yapılan denemede bilinen PARP inhibitörleri olan olaparib (OLA) ve 3-aminobenzamid (3-ABA) kullanılarak hücre içi PAR indüksiyonundaki azalmanın değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir. Şekil 14’de görüldüğü üzere 10 dk süre ile 1 mM H₂O₂ uygulaması PAR miktarını arttırmışken, bu hücrelere H₂O₂ uygulaması öncesi 1 saat süreyle 50 nM OLA, 5 µM OLA ve 5 mM 3-ABA ile ön muamele H₂O₂-ile indüklenmiş PAR oluşumunu inhibe etmiştir.

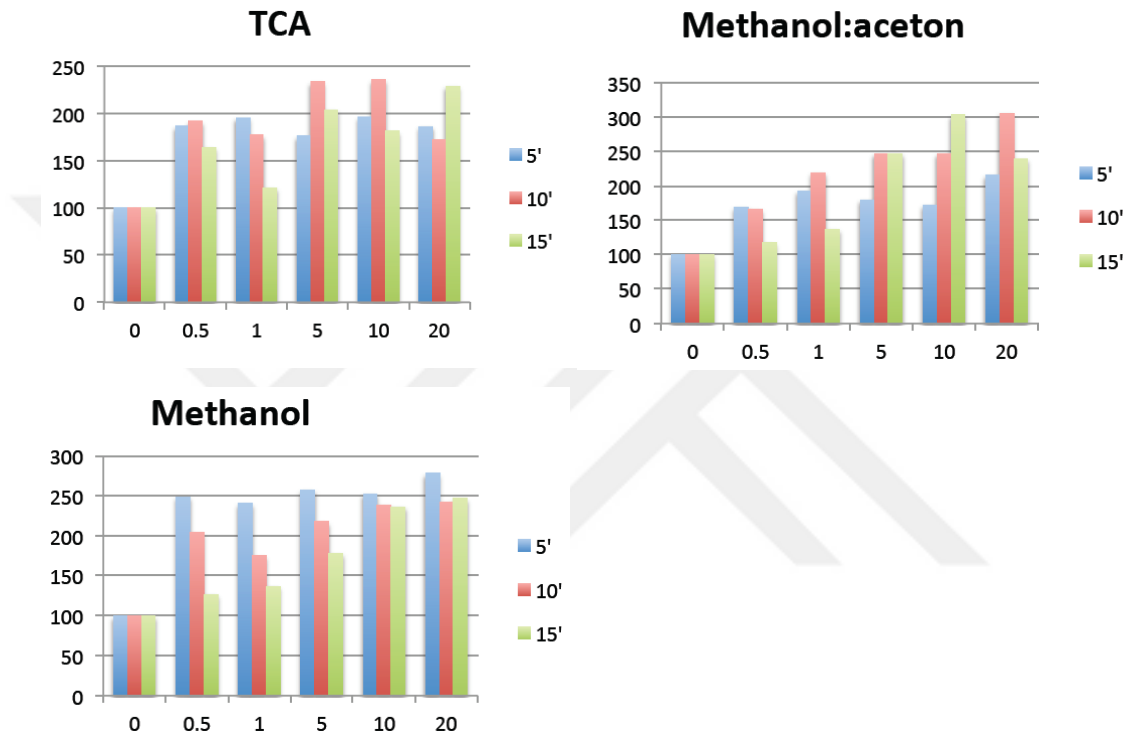


Şekil 14: Olaparib ve 3-ABA ile önmuamale edilmiş/ edilmemiş hücrelerde PARP aktivitesinin (1 mM H₂O₂-ile indüklenmiş PAR oluşum miktarının) immüno Floresans olarak değerlendirilmesi

5.4.1.3 Fluorometrik değerlendirme

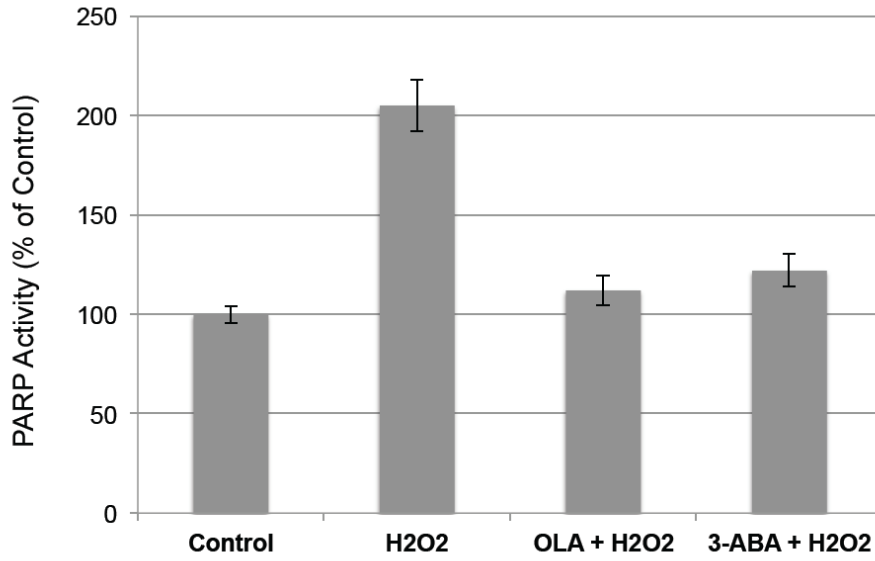
Fluorometrik çalışma multiplaka formatında yapıldığı için daha hızlı sonuç almayı sağlayacağından bu yöntemin optimizasyonu da gerçekleştirilmiştir. Alexis marka anti-PAR antikorunun immüno Floresans çalışmasında daha iyi sonuç vermesi nedeniyle fluorometrik çalışmada da bu antikor ile optimizasyona devam edilmiştir. Literatürde fluorometrik çalışmalarda %10 trikloroasetik asit (TCA), metanol:aseton (7:3, h/h) ve metanol fiksasyonlarının olumlu sonuç verdiği gözlenmiştir. Bu nedenle siyah 96 kuyucuklu hücre kültür plakalarına 10.000 sayıda ekilen HeLa hücrelerine ertesini gün çeşitli konsantrasyonlarda H₂O₂ ile 5, 10 ve 15 dakika süreyle muamele edilmiş ve yukarıda belirtilen üç farklı fiksasyon ile uygulamaya devam edilmiştir.

Fiksasyon sonrası yıkamalar ve primer-sekonder antikorlar ile inkübasyon sonrası hücreler 1µg/ml DAPI ile 5 dakika inkübe edilmiştir. PBS ile yıkamalar sonrası fluorometrik ölçüm 485-519 ve 358-461 nm’de gerçekleştirilmiştir (Ballar-Kırmızıbayrak ve ark., 2017). Ölçülen PAR değeri DAPI değeri ile normalize edilerek PARP aktivitesi % kontrol olarak hesaplanmıştır. Şekil 15’de görüldüğü gibi denenen tüm fiksasyon koşullarında H₂O₂ ile PAR oluşumunun indüklendiği belirlenmiştir.



Şekil 15: Üç farklı fiksasyon yöntemi kullanılarak farklı doz H₂O₂ ile 5, 10 ve 15 dk muamele edilmiş hücrelerde oluşan PAR miktarının fluorometrik olarak kantite edilmesi.

Fiksasyon metodu olarak metanol:aseton karışımı kullanılarak bilinen PARP inhibitörlerinin (5µM OLA ve 5 mM 3-ABA) aktiviteleri 1 mM H₂O₂ ile indüklenen PAR oluşumu üzerinden değerlendirilmiştir. İmmünofloresans çalışmaya (Şekil 14) benzer şekilde sonuçların elde edilmesi fluorometrik metodun hücre içi PARilasyon tayini için optimize olduğunu göstermiştir (Şekil 16).



Şekil 16: Bilinen PARP inhibitörlerinin aktivitelerinin hücre içi PAR oluşum miktarı ile değerlendirilmesi

Özetle, H₂O₂ ile PAR oluşumunun indüklenmesinin belirlenmesinde optimum koşullar farklı deney sistemlerinde optimize edilmiştir. Immüno Floresan ve fluorometrik değerlendirmeler daha kısa sürede tamamlanmakta olup tekrarlanabilirliği hücre içi PAR miktar analizinde immüno blotlamaya göre daha yüksek bulunmuştur. Çok sayıda örnek ile çalışmada en optimal değerlendirmenin fluorometre ile yapılacağı belirlenmiştir.

5.4.2 Hücre kültürü

Aday moleküllerin değerlendirilmesine başlamadan önce, deneylerde kullanılacak hücreler olan Capan-1 (pankreas kanser hücresi), HCC1937 (göğüs kanser hücresi), MRC-5 (akciğer fibroblast hücresi), MCF-7 (göğüs kanser hücresi) ve HeLa (serviks kanser hücresi) hücreleri kültüre edilmiştir. Bu amaçla Capan-1 hücresi ATCC'den satın alınmış ve diğer hücreler laboratuvarında mevcut olan hücre stoklarından canlandırılmıştır. Hücreler, standart hücre kültür koşulları olan 37°C %5 CO₂ içeren inkübatörlerde kültüre edilmiştir. Bu hücrelerin kültürü sırasında ATCC'nin önerdiği besiyerleri kullanılmıştır (Tablo 20).

Tablo 20: Kullanılan besiyerleri ve ortamları

Hücre hattı	Besiyeri	Serum
Capan-1	IMDM	FBS (%20)
HCC1937	RPMI	FBS (%10)
MRC-5	EMEM	FBS (%10)
MCF-7	DMEM	FBS (%10)
HeLa	DMEM	FBS (%10)

5.4.3 WST-1 sitotoksosite denemeleri

Hücreler 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına 5000 (HeLa, MCF7, HCC1937), 7500 (Capan1) veya 10.0000 (MRC5) hücre/kuyucuk olacak şekilde ekilmiştir. Maddeler, belirlenen stok konsantrasyonlarında DMSO içerisinde çözülmüş, hazırlanan stok çözeltiler, final konsantrasyonlara su bazlı hücre kültürü besiyeri ile dilüe edileceğinden besiyeri ortamında çökelti oluşturup oluşturmadıkları test edilmiştir. Hücrelerin ekiminden 16 saat sonra aday moleküller 0, 1, 2.5, 5, 7.5, 12.5, 25 µM konsantrasyonlarda hücrelere ilave edildi. 48 saat sonra kültür kabının her bir kuyucuğundan dikkatlice besi yeri uzaklaştırılarak, WST-1'nin temin edildiği ticari firmanın (Roche) önerdiği şekilde %10 WST-1 reaktifi içeren besiyeri her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde eklenerek inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra, 440 nanometre dalga boyunda ve 650 nm referans aralığında mikropilaka okuyucusu kullanılarak absorbanslar ölçülmüştür.

WST-1 suda çözünen bir tetrazolyum tuzu olup çalışma prensibi bu tetrazolyum tuzunun canlı hücre mitokondrilerindeki dehidrogenaz enzimi ile parçalanarak formazan tuzuna dönüşmesine ve formazan tuzundan kaynaklanan turuncu renk reaksiyonunun spektrofotometrik olarak kantite edilmesine dayanmaktadır. Boyanın yoğunluğu, metabolik olarak aktif hücrelerin sayısı ile orantılıdır. Okunan absorbans değerleri Excel programına işlenerek ortalama absorbans değerleri belirlenmiştir. Platedeki hücrelerin % canlılığı ise;

% Viabilite = $[(\text{Örnek absorbansı} / \text{Kontrol absorbansı})] * 100$ formülü ile hesaplanmıştır.

IC₅₀ değerleri, sadece iki tekrarlı deney sonucunda hesaplanmış olup, n sayısının arttırılması ile standart sapmalı değerler belirlenmiştir.

5.5.Moleküler Modelleme Çalışması

Sentezlenmesi planlanan bileşiklerin Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP-1) etkinlik çalışmaları öncesinde her bir bileşiğin göstermiş olduğu durum ve etkileşim mekanizmaları Discovery Studio 2017 yazılımındaki Moleküler Docking protokolü ile incelenmiştir.

5.5.1 Moleküler Docking

Docking, kararlı bir kompleks oluşturmak üzere birbirine bağlanan iki molekülden birinin tercih edilen yönlendirilmesinin bilgisayar ortamında tahmin edilmesiyle ilgili bir yöntem olup, hem ilaçların rasyonel tasarımında, hem de biyolojik sürecin anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir.

Moleküler docking teknikleri, bilgisayar destekli rasyonel ilaç tasarımında ilaç ya da ilaç adayları ile büyük makro moleküllerinin birbirine nasıl uyum gösterdiğini araştırmak, küçük moleküllu ilaç adaylarının protein hedeflerine karşı ilgisini (affinitesini), bu proteinlere bağlanmasını ve dolayısıyla biyolojik aktivitesini önceden tahmin edebilmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntem sayesinde, protein etkileşmesini sağlayan ana sebepleri anlamak moleküler seviyede bu olayların kontrolü için büyük bir adım olacaktır.

Docking yöntemi; protein-protein, protein-ligand ve protein-peptit olmak üzere 3 şekilde uygulanmaktadır. Tez kapsamında protein-ligand docking metodu üzerine ağırlıklı olarak durulacaktır.

5.5.2 Protein- ligand docking metodu

Bu yöntemde, enzim ile küçük ligandların etkileşimleri incelenir. Ligand ve enzimin bağlanması, temel olarak hidrofobik etkileşimler tarafından yönlendirilmekle beraber bağlanmanın spesifikliğini iki molekül arasındaki hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler belirler. Moleküllerin özelliklerini hesaplamak amacıyla üç temel metot kullanılmaktadır. Metotların kullanım alanları kısaca şöyledir;

5.5.3 Moleküler Mekanik

Diğerlerine göre daha az karmaşık ve hızlıdır. Enzim gibi büyük sistemlerin hesaplamalarında tercih edilir. Bu metot, molekülün optimizasyonu ve enerjisinin hesaplanması için uygundur. Bağ oluşması veya kırılması gibi hesaplamalar yapamaz. Dolayısıyla, kimyasal reaksiyonların simülasyonu için uygun değildir.

5.5.4 Moleküler Dinamik

Moleküler dinamik simülasyonu, genellikle çeşitli bimoleküler sistemler için tercih edilir. Ayrıca NMR verileri mevcut olmakla beraber üç boyutlu yapısı bilinmeyen peptit ve proteinlerin yapılarının aydınlatılması için kullanılır.

5.5.5 Kuantum Mekanik

Bu metot, küçük moleküller için kullanışlı olup moleküllerin iyonizasyon potansiyelleri, moleküler geometrileri, oluşma ısıları, UV ve IR spektrumlarının oluşturulmasında tercih edilmektedir. Teorik olarak gerçeğe en yakın sonuçları verir, ancak büyük bilgisayar alt yapısına ihtiyaç duyar.

Bu metotların dışında günümüzde docking uygulamalarında avantaj sağlayan, kuantum mekanik ve moleküler mekanik metotlarının birleştirilmesi ile oluşturulan hibrit bir metot kullanılmaktadır. Bu metotta, enzimde reaksiyonun gerçekleştiği kısım

(aktif bölge) kuantum mekanik ile hesaplanırken kalan kısım moleküler mekanik ile hesaplanmaktadır.

5.5.6 Moleküler Örtüştürme protokolü

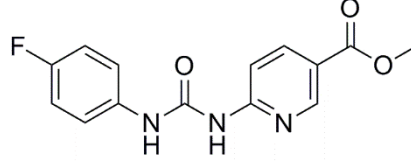
Öncelikle 3 boyutlu yapısı bilinen PARP-1 enzim (pdb: 4RV6) ile bu enzimlere ait olan substrat yapılar (Rukaparib (AG-014699, PF-01367338); RPB) arasındaki etkileşim doğrulaması Discovery Studio 2017 programındaki CDOCKER Docking uygulaması ile gerçekleştirilmiştir. Referans inhibitör olarak bilinen; Rukaparib ile PARP-1 enzimi arasındaki docking sonuçları ile literatürde mevcut olan veriler uyum içerisindedir. Daha sonra olası PARP-1 inhibitörü olarak tasarlanmış olan bileşikler için Moleküler Docking işlemi yapılmıştır.

Tez boyunca, tüm bilgisayarlı deneyler intel(R) Xeon(R) CPU E5-2670 v2, 2.50 GHz işlemci özelliğine sahip iş istasyonu üzerinde gerçekleştirilmiştir.

6. BULGULAR

6.1.Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bilgiler

6.1.1 Metil 6-(3-(4-florofenil)üreido)piridin-3-karboksilat (FT100)



Metil 6-aminopiridin-3-karboksilat üzerine 4-florofenil izosiyanat genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen madde süzülür, kurutulur ve asetondan saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %65

⇒ E.n: 175-176 °C

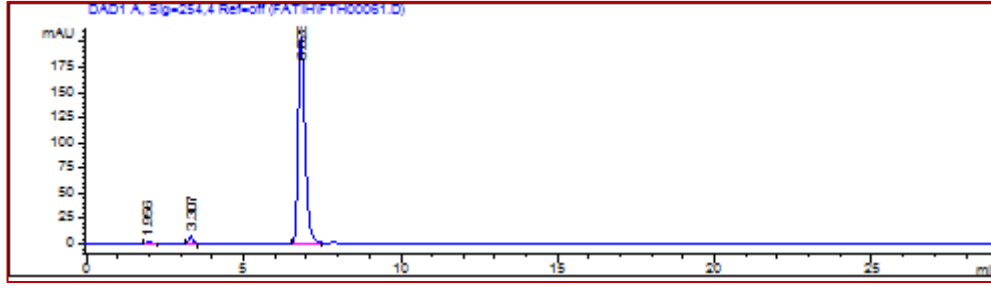
Analiz $C_{14}H_{12}FN_3O_3$ için M.A. : 289,26 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	58.13	4.18	14.53
Bulunan (%)	:	58.73	3.90	13.93

Kromatografik Bulgular

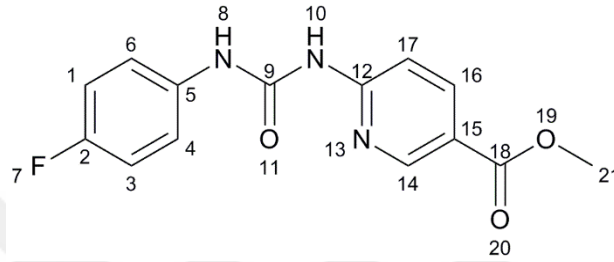
Rf değeri: FT100 için 0.67, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 6.828 (Şekil 17).



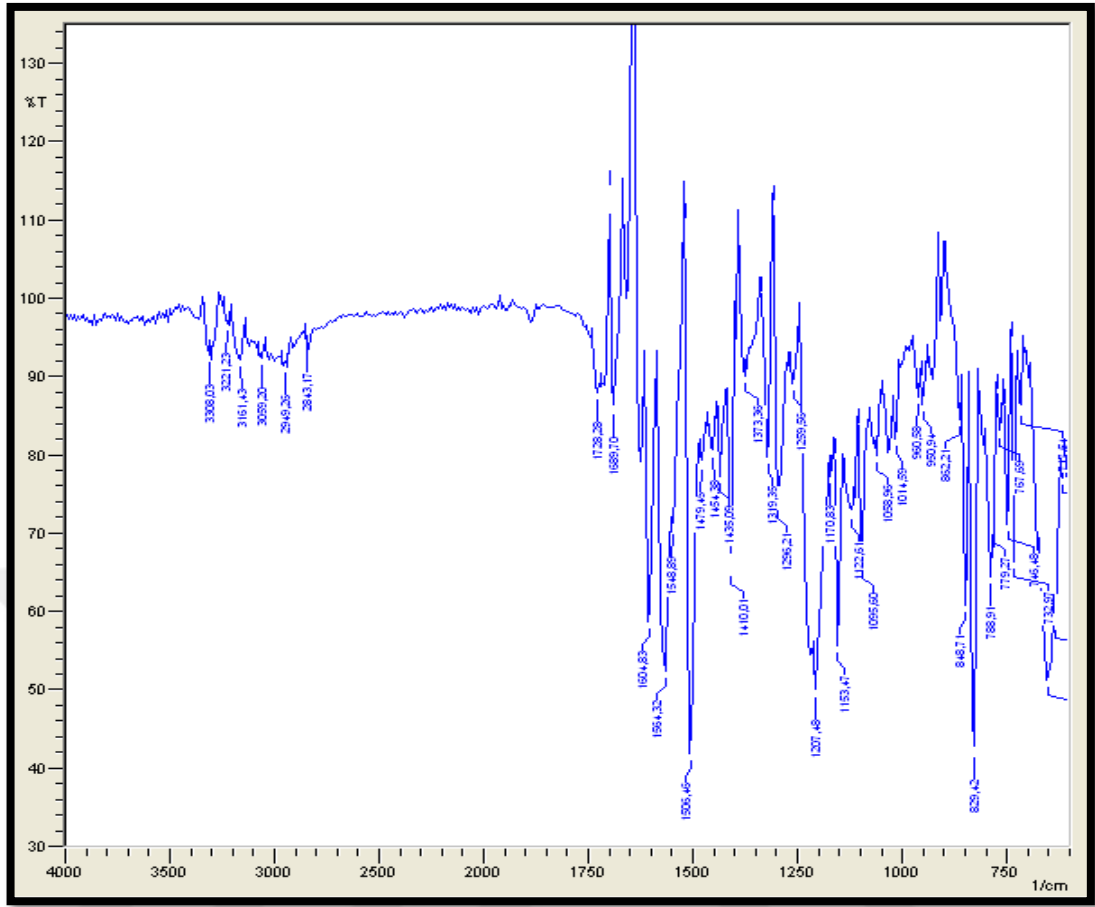
Şekil 17: FT100'ün HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

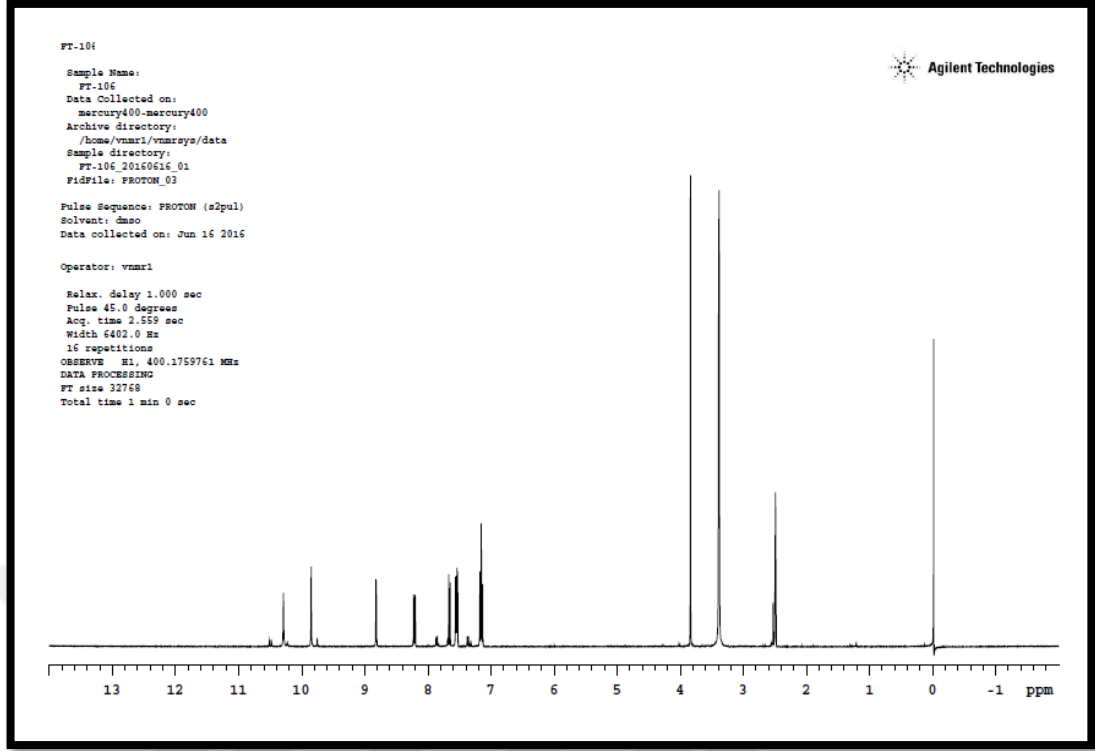
ν_{maks} (cm^{-1}): 3308, 3221, 3161 (üre N-H g.b.); 3059 (aromatik =C-H g.b.); 2949 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2843 (alifatik C-H simetric g.b.); 1728 (ester C=O g.b.); 1689 (üre C=O g.b.); 1604 (piridin C=N g.b.); 1554, 1548, 1506, 1479, 1454 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1319 (ester C-O g.b.); 1259 (C-F g.b.); 848 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 18).



Şekil 18: Bileşik FT100'ün IR spektrumu

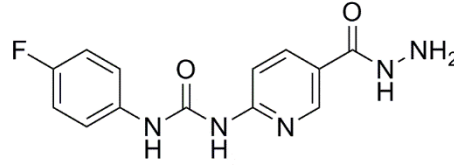
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.83 (s, 3H, OCH₃); 7.15 (t, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.55 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 7.2 Hz); 7.67 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.82 (s, 1H, C14-H); 9.85 (s, 1H, üre NH); 10.29 (s, 1H, üre NH) (Şekil 19).



Şekil 19: Bileşik FT100'ün ¹H-NMR spektrumu

6.1.2 1-(4-Florofenil)-3-(5-(hidrazinokarbonil)piridin-2-il)üre (FT101)



FT100 kodlu bileşiğin üzerine hidrazin monohidrat genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir, reaksiyon sonucunda katı kütle süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir ve hidrazit ödevli grubu taşıyan FT101 kodlu madde elde edilir.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %55

⇒ E.n: 149-150 °C

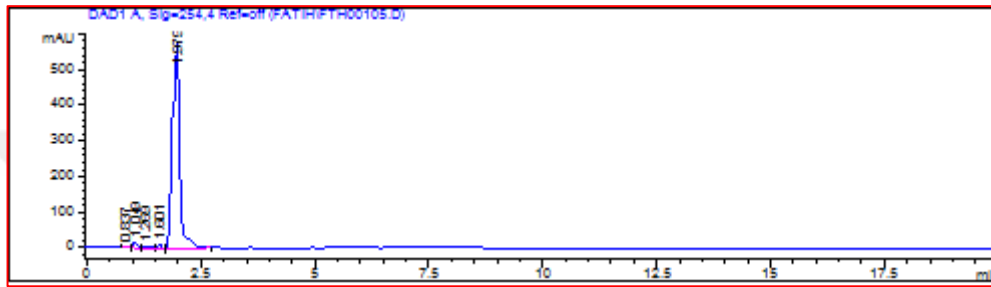
Analiz C₁₃H₁₂FN₅O₂ için M.A. : 289,27 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	53.98	4.18	24.21
Bulunan (%)	:	53.56	4.22	24.42

Kromatografik Bulgular

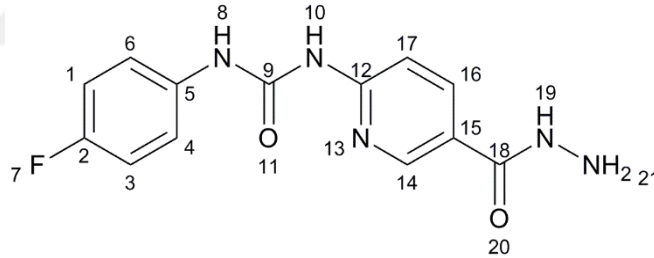
Rf değeri: FT100 için 0.67, FT101 için 0.22, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 1.970 (Şekil 20).



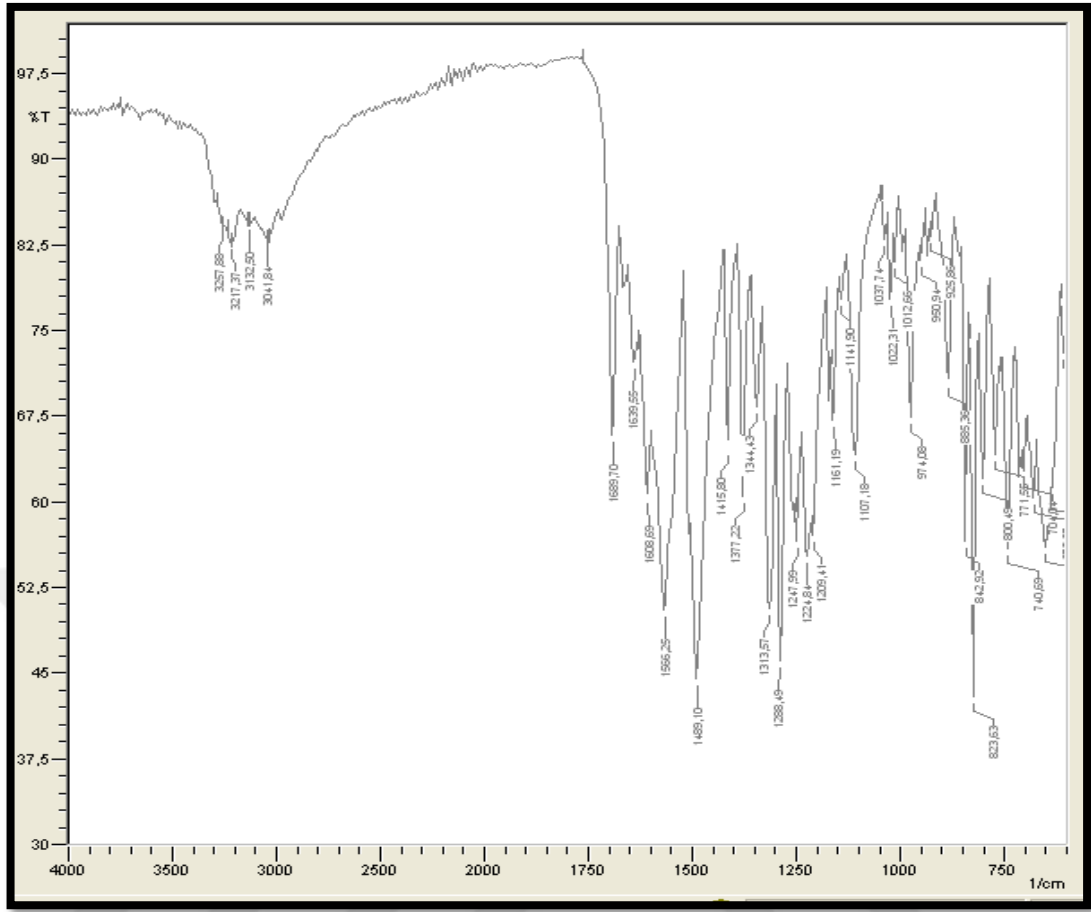
Şekil 20: FT101'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

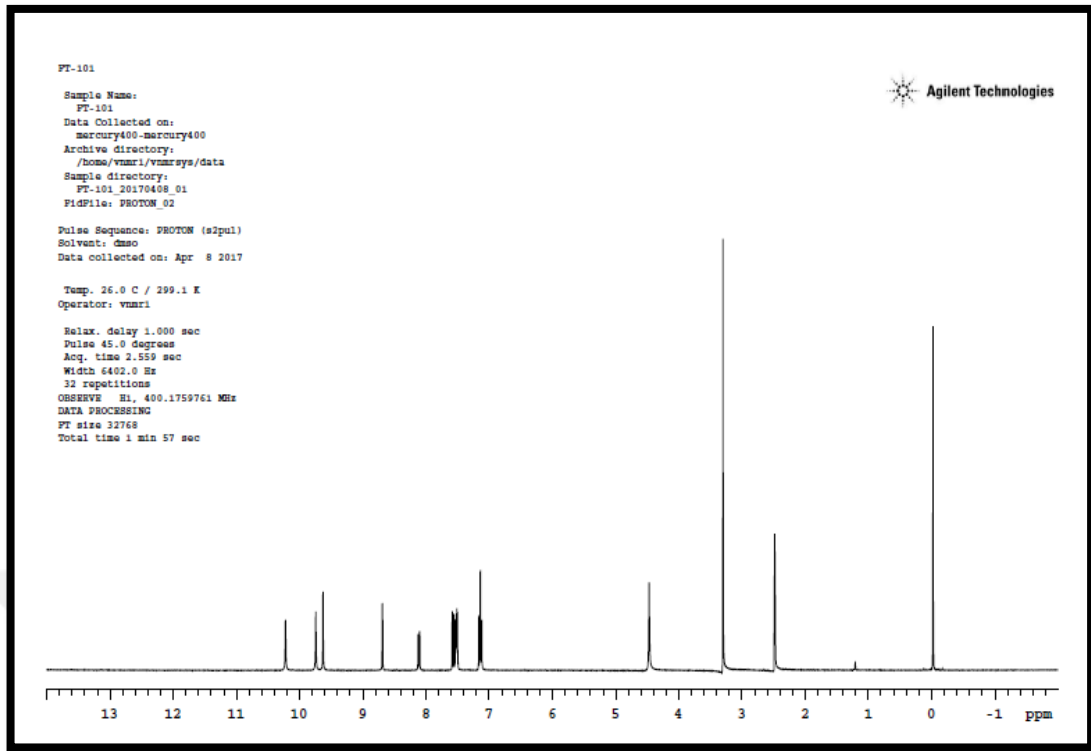
$\nu_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3257, 3217, 3132 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3041 (aromatik =C-H g.b.); 1689 (üre C=O g.b.); 1639 (hidrazid C=O g.b.); 1608 (piridin C=N g.b.); 1556, 1489, 1415 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1247 (C-F g.b.); 842 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 21).



Şekil 21: Bileşik FT101'in IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

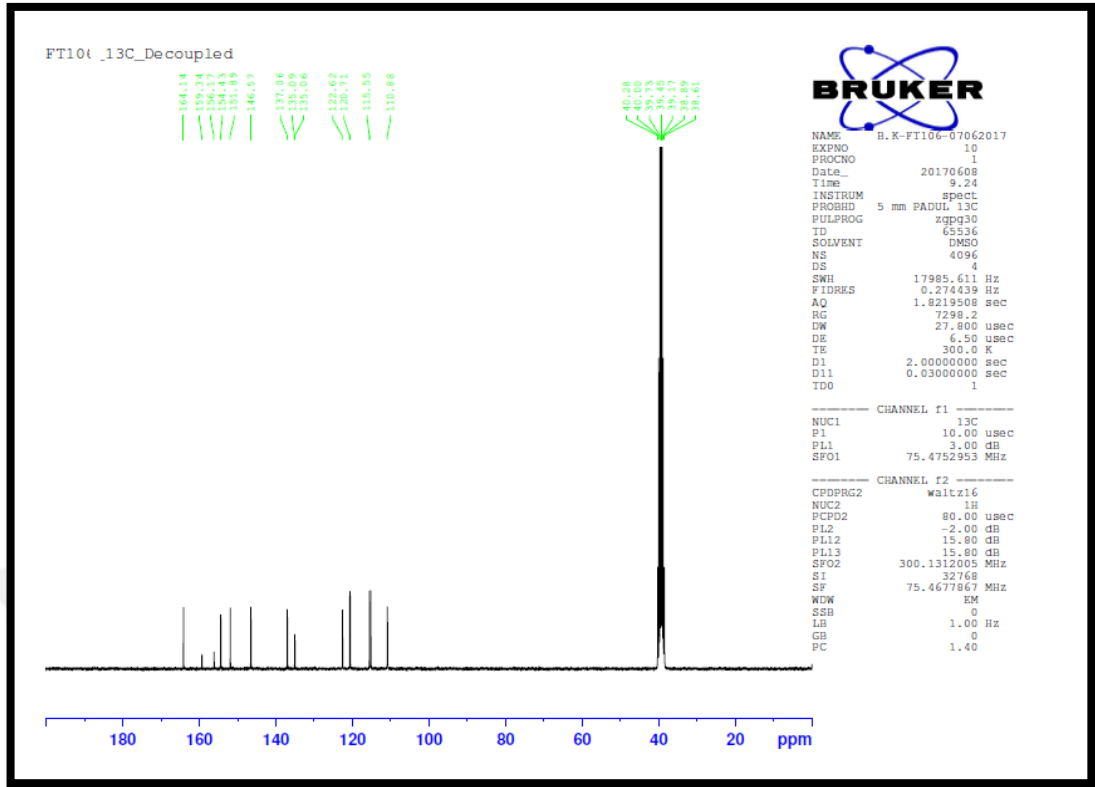
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 4.47 (s, 2H, NH₂); 7.16 (t, 2H, C1-H ve C3-H *J*: 8.4 Hz); 7.11-7.58 (m, 3H, C4-H, C6-H ve C17-H); 8.12 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.69 (s, 1H, C14-H); 9.63 (s, 1H, hidrazit NH); 9.74 (s, 1H, üre NH); 10.22 (s, 1H, üre NH) (Şekil 22).



Şekil 22: Bileşik FT101'in ^1H -NMR spektrumu

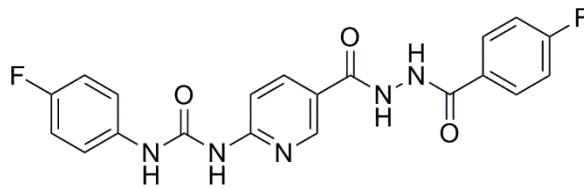
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 110.88 (C-17), 115.26-115.55 (d, J : 21.75 Hz, C-1 ve C-3), 120.61-120.71 (d, J : 7.50 Hz, C-4 ve C-6), 122.62 (C-15), 135.06 (d, J : 2.25 Hz, C-5), 137.06 (C-16), 146.57 (C-14), 151.89 (C-9), 154.43 (C-12), 157.75 (d, J : 237.75 Hz, C-2), 164.14 (C-18) (Şekil 23).



Şekil 23: Bileşik FT101'in ¹³C-NMR spektrumu

6.1.3 1-(5-(2-(4-Florobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT102)



FT101 kodlu bileşiğin üzerine 4-florobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %65

⇒ E.n: 318-320 °C

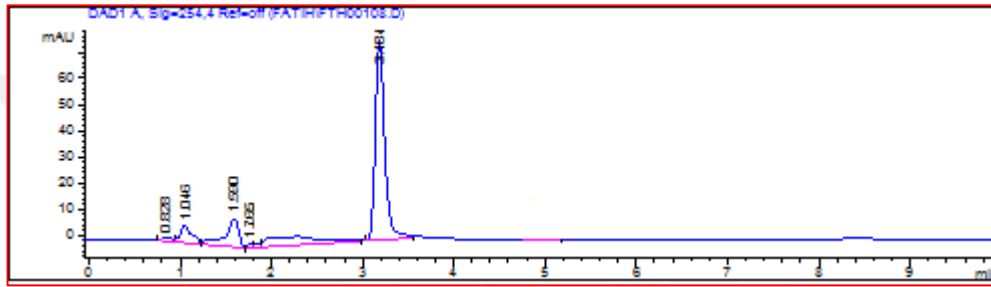
Analiz C₂₀H₁₅F₂N₅O₃ için M.A. : 411,36 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	58.39	3.68	17.02
Bulunan (%)	:	58.20	3.74	16.88

Kromatografik Bulgular

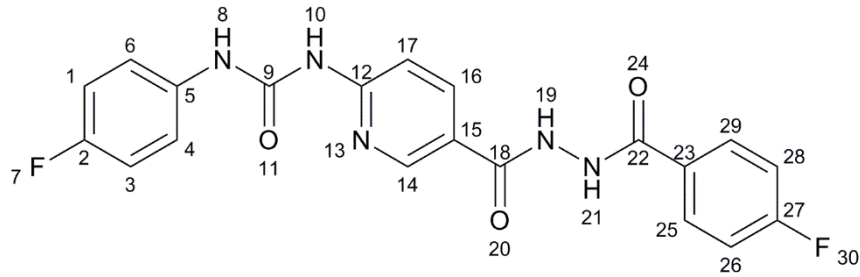
Rf değeri: FT101 için 0.22, FT102 için 0.83, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 3.184 (Şekil 24).



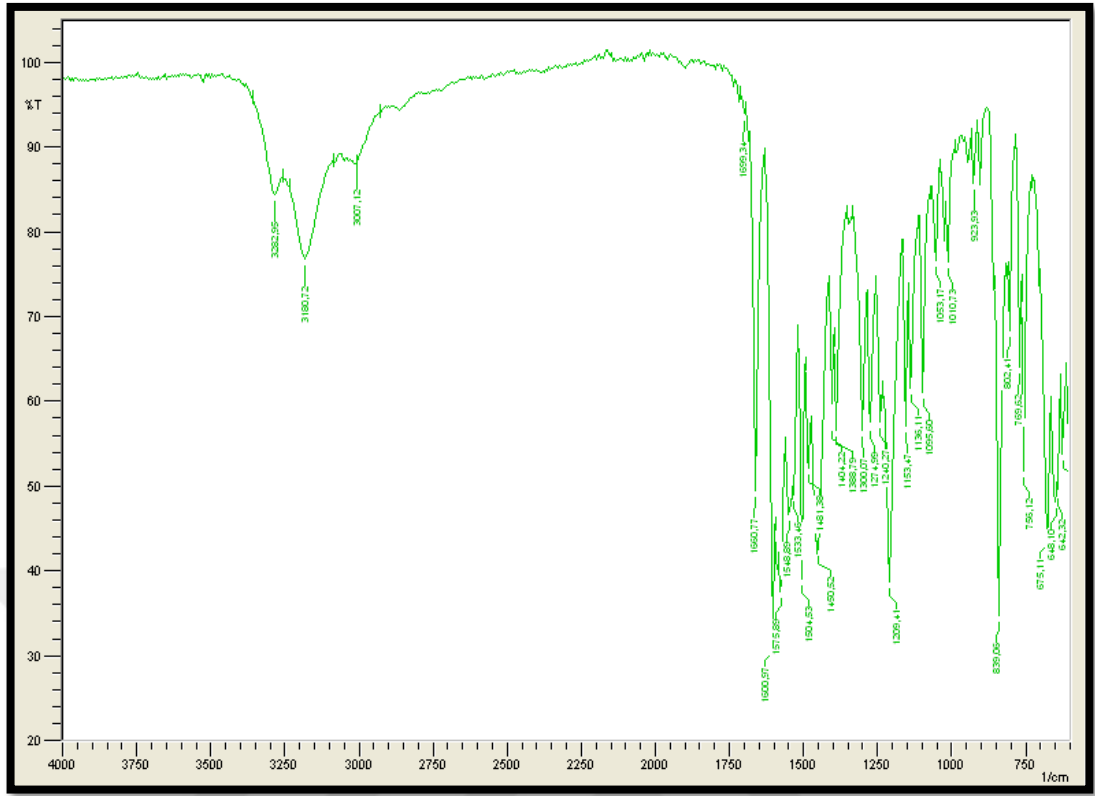
Şekil 24: FT102'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

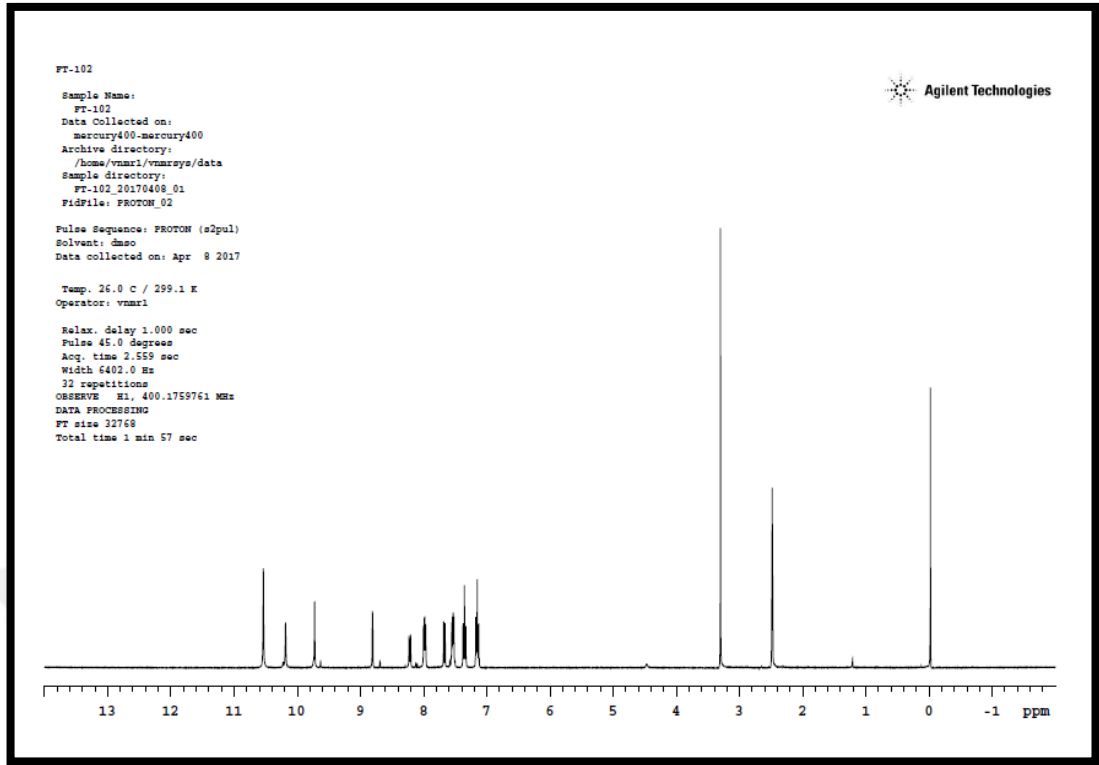
$\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3282, 3180 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3007 (aromatik =C-H g.b.); 1699 (üre C=O g.b.); 1660 (hidrazit C=O g.b.); 1600 (piridin C=N g.b.); 1575, 1548, 1504, 1481, 1450 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1209 (C-F g.b.); 839 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 25).



Şekil 25: Bileşik FT102'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

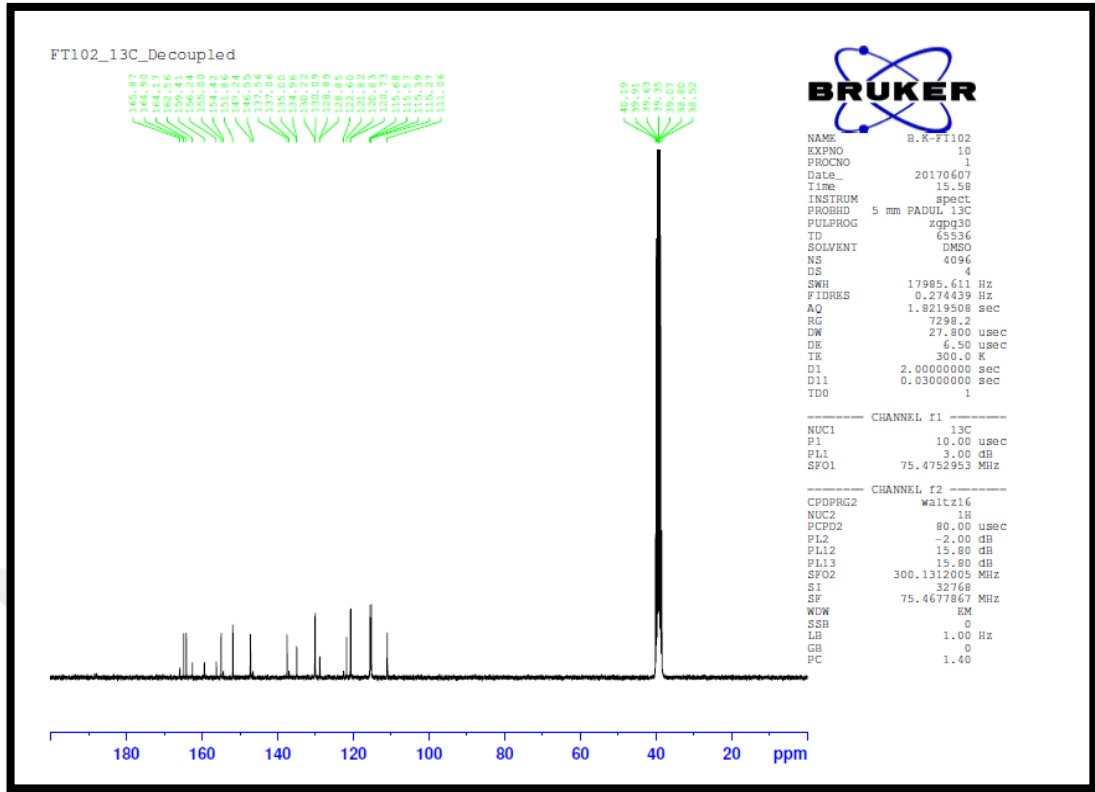
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.14 (t, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.35 (t, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.54 (t, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.68 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.98 (t, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.81 (s, 1H, C14-H); 9.72 (s, 1H, üre NH); 10.18 (s, 1H, üre NH); 10.53 (s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 26).



Şekil 26: Bileşik FT102'nin ^1H -NMR spektrumu

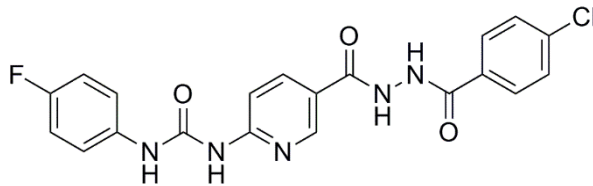
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 111.06 (C-17), 115.27-115.57 (d, J : 22.50 Hz, C-1 ve C-3), 115.39-115.68 (d, J : 21.75 Hz, C-26 ve C-28), 120.73-120.83 (d, J : 7.50 Hz, C-4 ve C-6), 122.60 (C-15), 128.87 (d, J : 3.00 Hz, C-23), 130.22 (d, J : 9.75 Hz, C-25 ve C-29), 134.98 (d, J : 3.00 Hz, C-5), 146.55 (C-16), 151.86 (C-9), 154.42 (C-14), 155.00 (C-12), 157.82 (d, J : 237.75 Hz, C-2), 160.98 (d, J : 236.25 Hz, C-27), 164.90 (C-18), 165.87 (C-22) (Şekil 27).



Şekil 27: Bileşik FT102'nin ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.4 1-(5-(2-(4-Klorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT103)



FT101 kodlu bileşiğin üzerine 4-klorobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %60

⇒ E.n: 265-266 °C

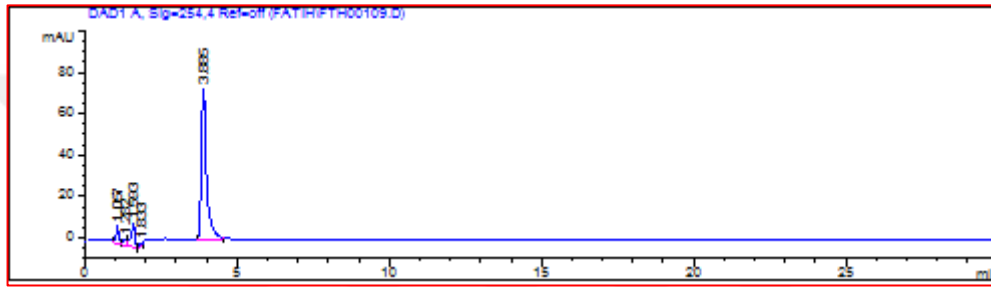
Analiz $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ için M.A. : 427,82 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	56.15	3.53	16.37
Bulunan (%)	:	57.11	3.41	15.78

Kromatografik Bulgular

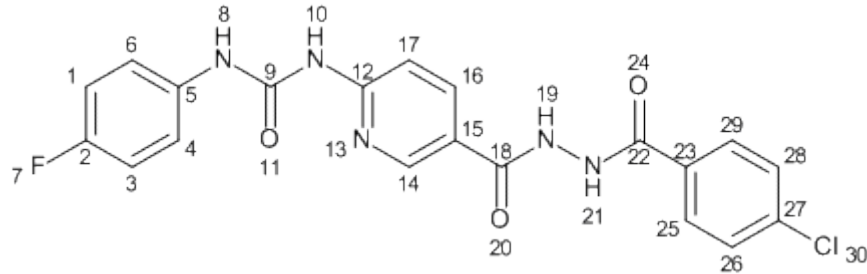
Rf değeri: FT101 için 0.22, FT103 için 0.83, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 3.885 (Şekil 28).



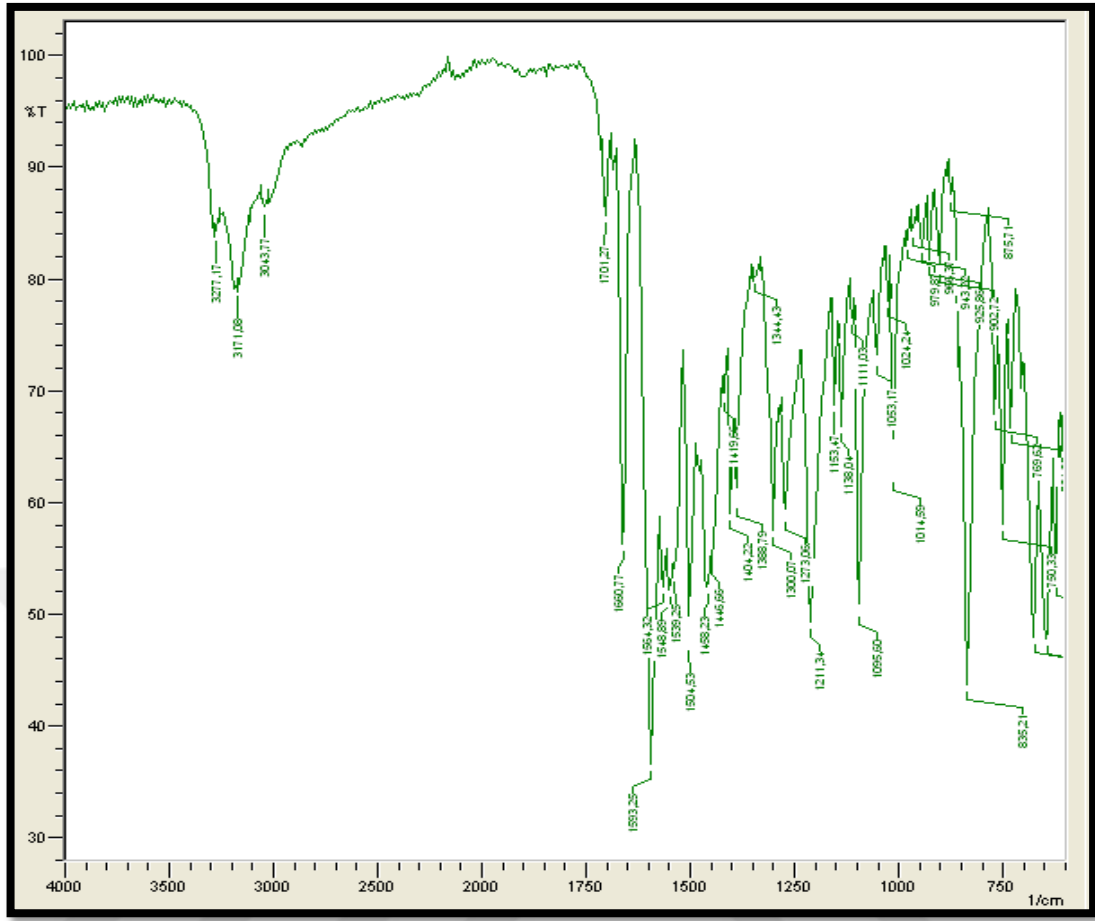
Şekil 28: FT103'ün HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

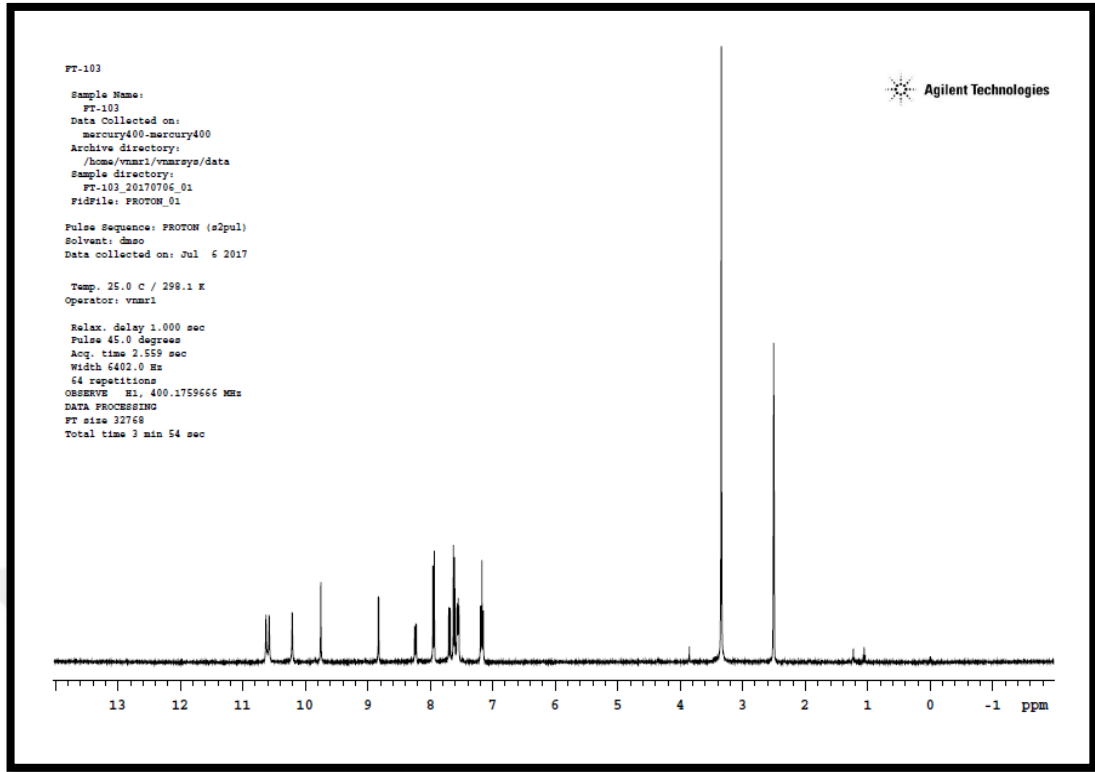
$\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3277, 3171 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3043 (aromatik =C-H g.b.); 1701 (üre C=O g.b.); 1660 (hidrazit C=O g.b.); 1593, 1554, 1548, 1504, 1445 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1211 (C-F g.b.); 835 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 29).



Şekil 29: Bileşik FT103'ün IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

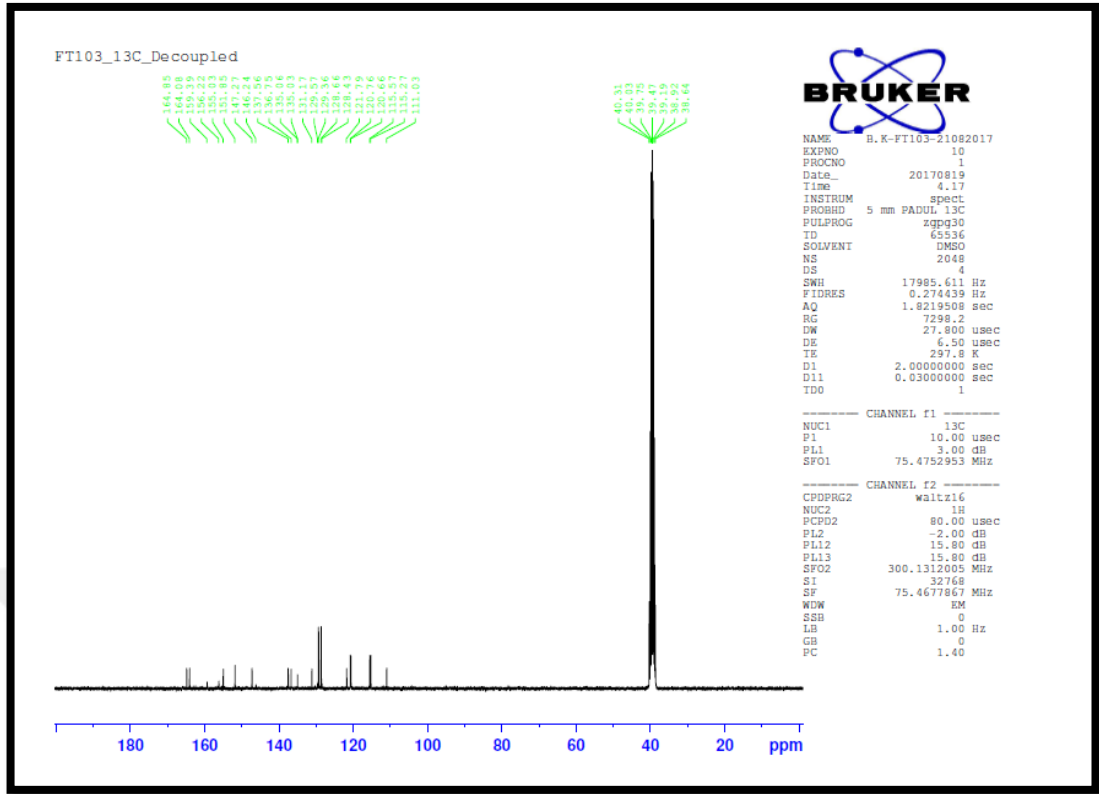
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.19 (t, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.55 (t, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.61 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.70 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 7.95 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 8.24 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.82 (s, 1H, C14-H); 9.75 (s, 1H, üre NH); 10.21 (s, 1H, üre NH); 10.58 ve 10.63 (2s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 30).



Şekil 30: Bileşik FT103'ün ^1H -NMR spektrumu

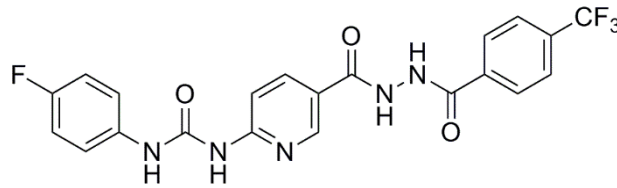
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 111.03 (C-17), 115.27-115.57 (d, J : 22.50 Hz, C-1 ve C-3), 120.66-120.76 (d, J : 7.50 Hz, C-4 ve C-6), 121.79 (C-15), 128.43-128.66 (C-26 ve C-28), 129.36-129.57 (C-25 ve C-29), 131.17 (C-23), 135.05 (d, J : 2.25 Hz, C-5), 146.24 (C-27), 147.27 (C-16), 151.85 (C-9), 155.03 (C-14), 156.22 (C-12), 157.80 (d, J : 237.75 Hz, C-2), 164.08 (C-18), 164.85 (C-22) (Şekil 31).



Şekil 31: Bileşik FT103'ün ¹³C-NMR spektrumu

6.1.5 1-(5-(2-(4-Triflorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT105)



FT101 kodlu bileşiğin üzerine 4-triflorometilbenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %45
- ⇒ E.n: 293-294 °C

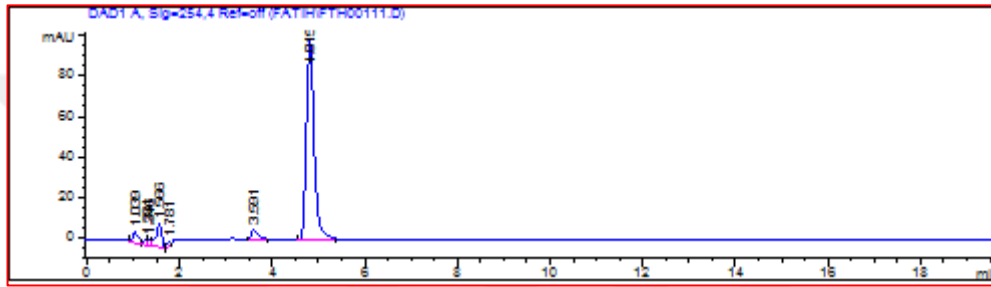
Analiz C₂₁H₁₅F₄N₅O₃ için M.A. : 461,37 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	54.67	3.28	15.18
Bulunan (%)	:	54.32	3.29	14.88

Kromatografik Bulgular

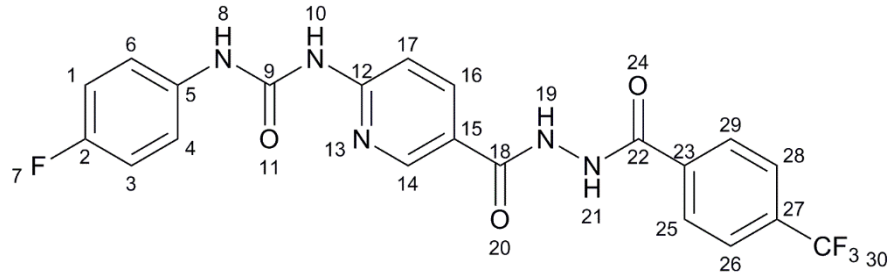
Rf değeri: FT101 için 0.22, FT105 için 0.84, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.815 (Şekil 32).



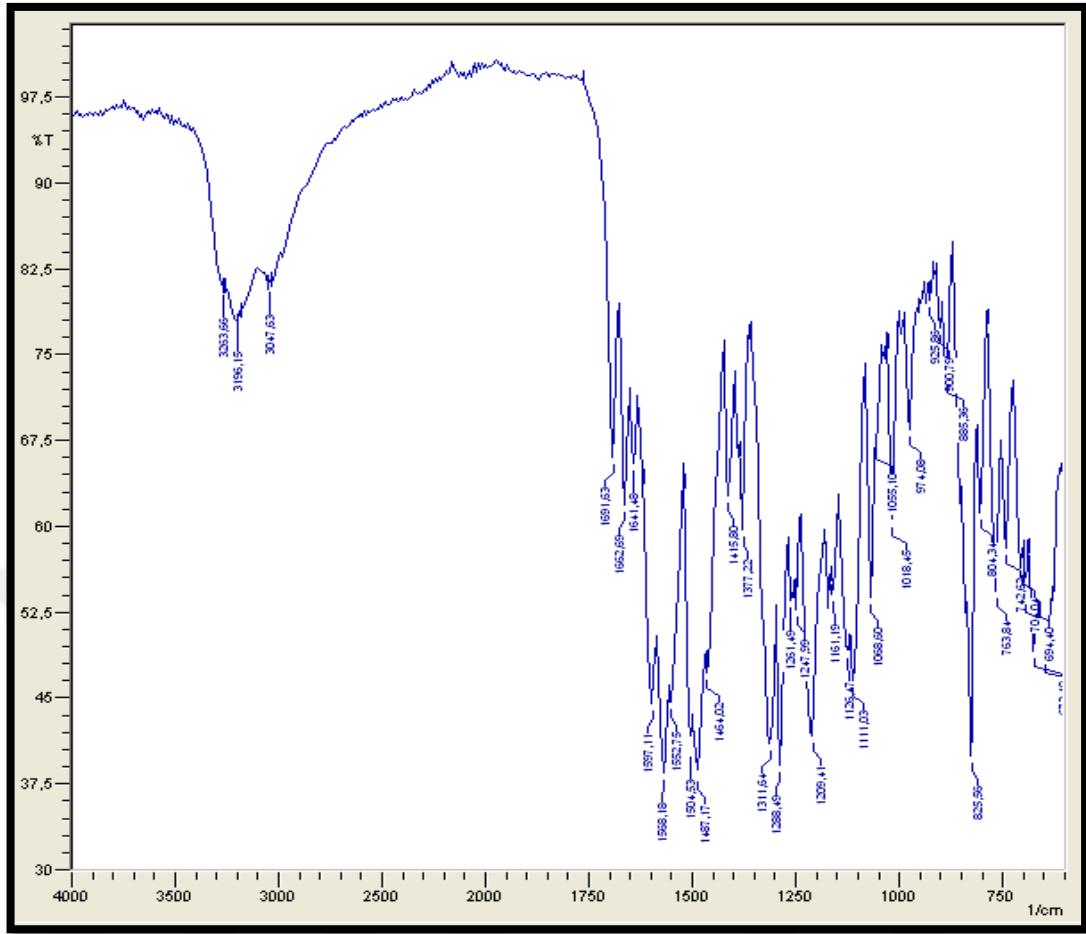
Şekil 32: FT105'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

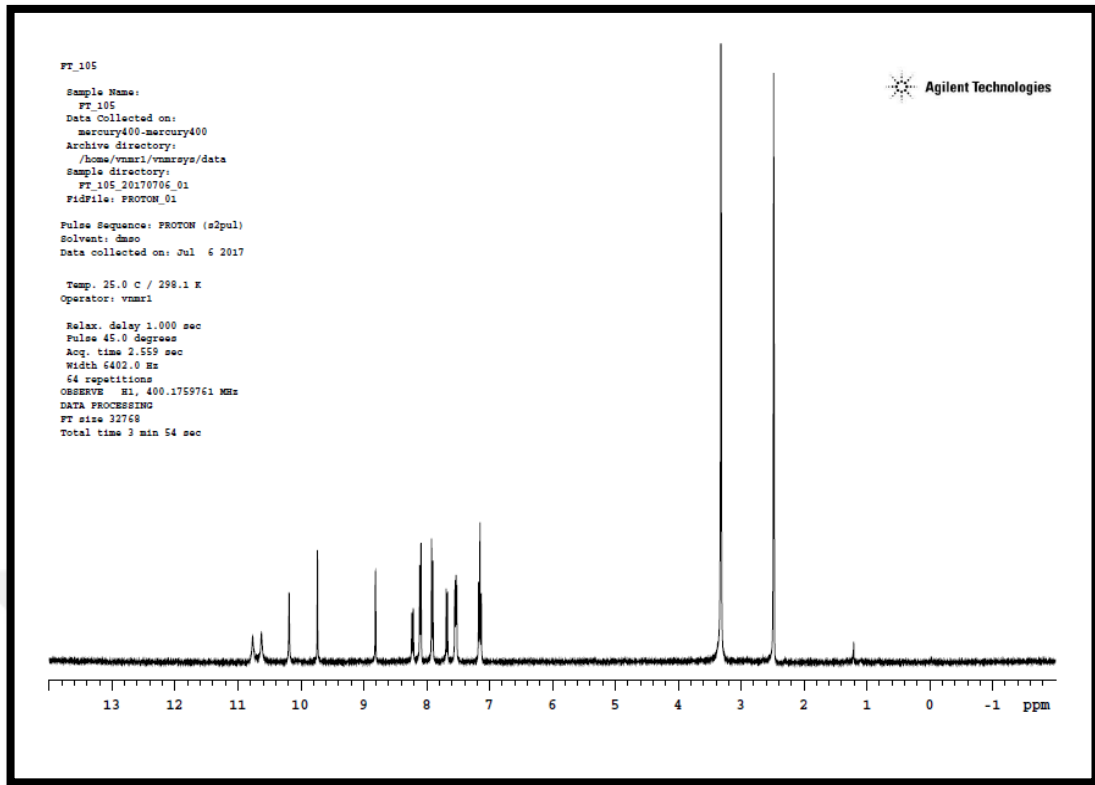
ν_{maks} (cm⁻¹): 3253, 3196 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3047 (aromatik =C-H g.b.); 1691 (üre C=O g.b.); 1662 ve 1641 (hidrazit C=O g.b.); 1597, 1558, 1504, 1487, 1454 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1209 (C-F g.b.); 825 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 33).



Şekil 33: Bileşik FT105'in IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

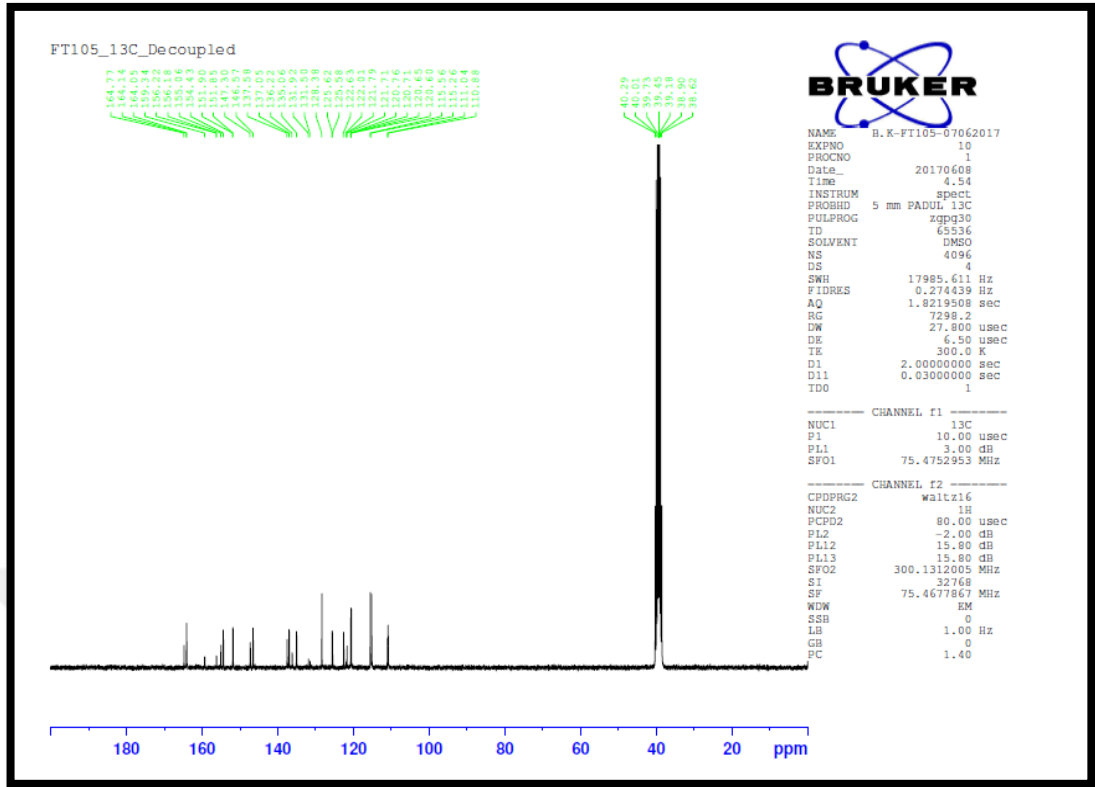
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.15 (t, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.53 (t, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.68 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.90 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.4 Hz); 8.11 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.4 Hz); 8.23 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.81 (s, 1H, C14-H); 9.73 (s, 1H, üre NH); 10.18 (s, 1H, üre NH); 10.62 (s, 1H, hidrazit NH); 10.77 (s, 1H, hidrazit NH) (Şekil 34).



Şekil 34: Bileşik FT105'in ^1H -NMR spektrumu

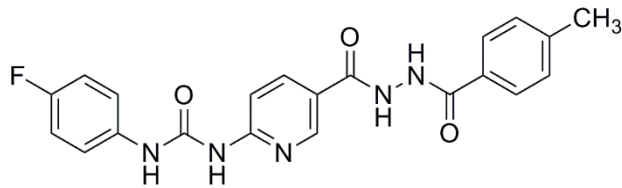
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 110.88 (C-17), 115.26-115.56 (d, J : 22.50 Hz, C-1 ve C-3), 120.65-120.76 (d, J : 8.25 Hz, C-4 ve C-6), 122.01 (C-15), 125.58-125.62 (C-26 ve C-28), 128.38 (C-30), 131.50-131.92 (C-25 ve C-29), 135.06 (d, J : 2.25 Hz, C-5), 137.58 (C-27), 146.57 (C-23), 147.30 (C-16), 151.85 (C-9), 155.06 (C-14), 156.18 (C-12), 157.78 (d, J : 237.75 Hz, C-2), 164.14 (C-18), 164.77 (C-22) (Şekil 35).



Şekil 35: Bileşik FT105'in ¹³C-NMR spektrumu

6.1.6. 1-(5-(2-(4-Metilbenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT107)



FT101 kodlu bileşiğin üzerine 4-metilbenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %45
- ⇒ E.n: 317-319 °C

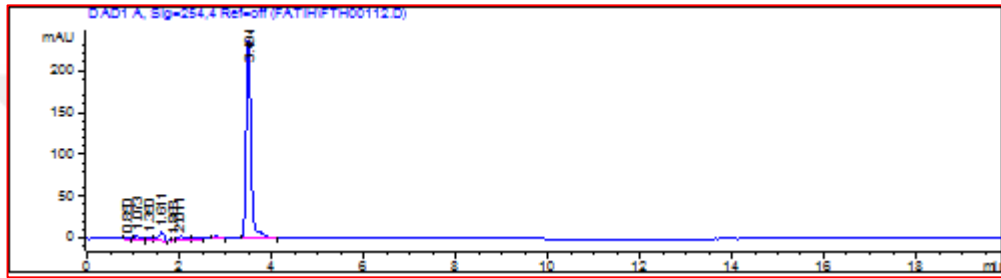
Analiz C₂₁H₁₈FN₅O₃ için M.A. : 407,40 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	61.91	4.45	17.19
Bulunan (%)	:	61.46	4.33	16.52

Kromatografik Bulgular

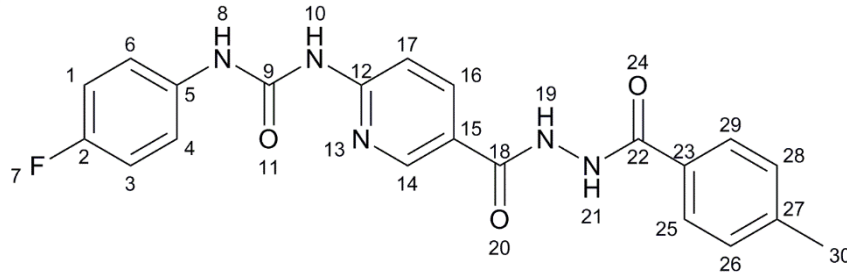
Rf değeri: FT101 için 0.22, FT107 için 0.71, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 3.494 (Şekil 36).



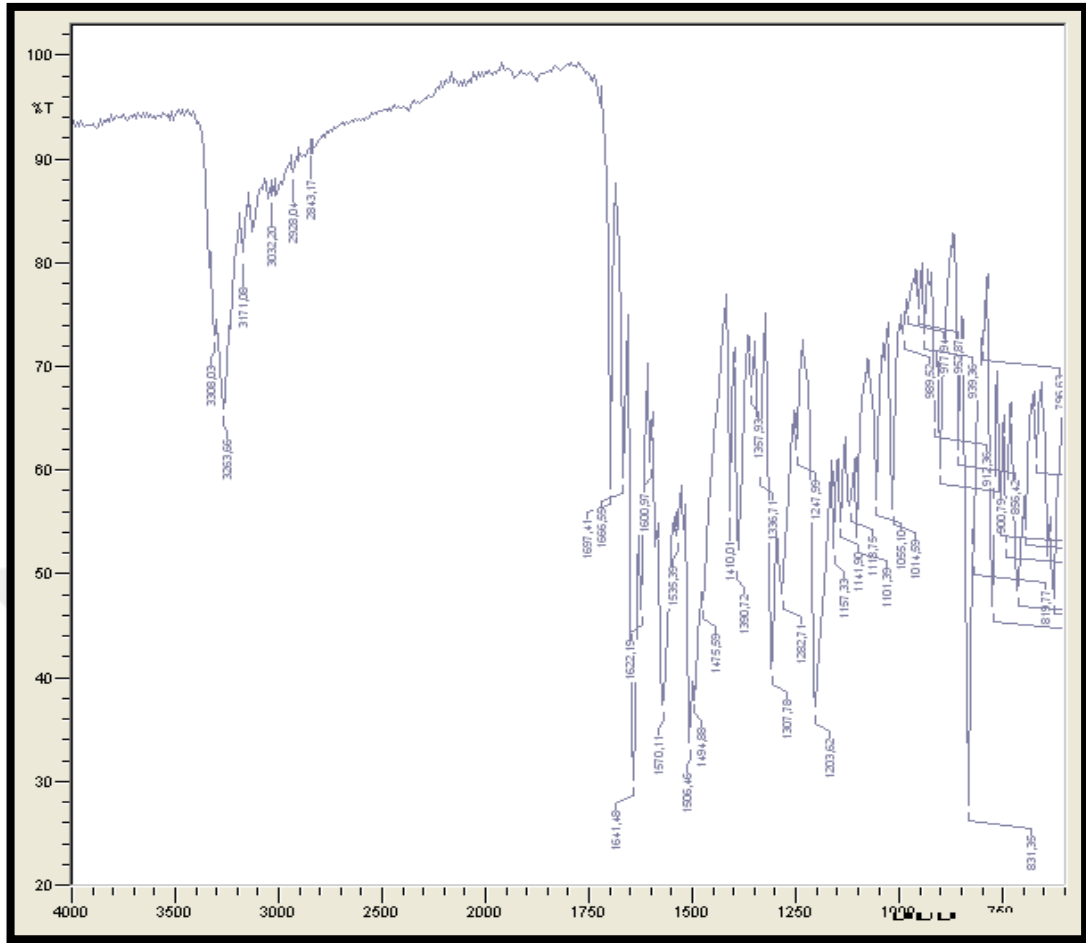
Şekil 36: FT107'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

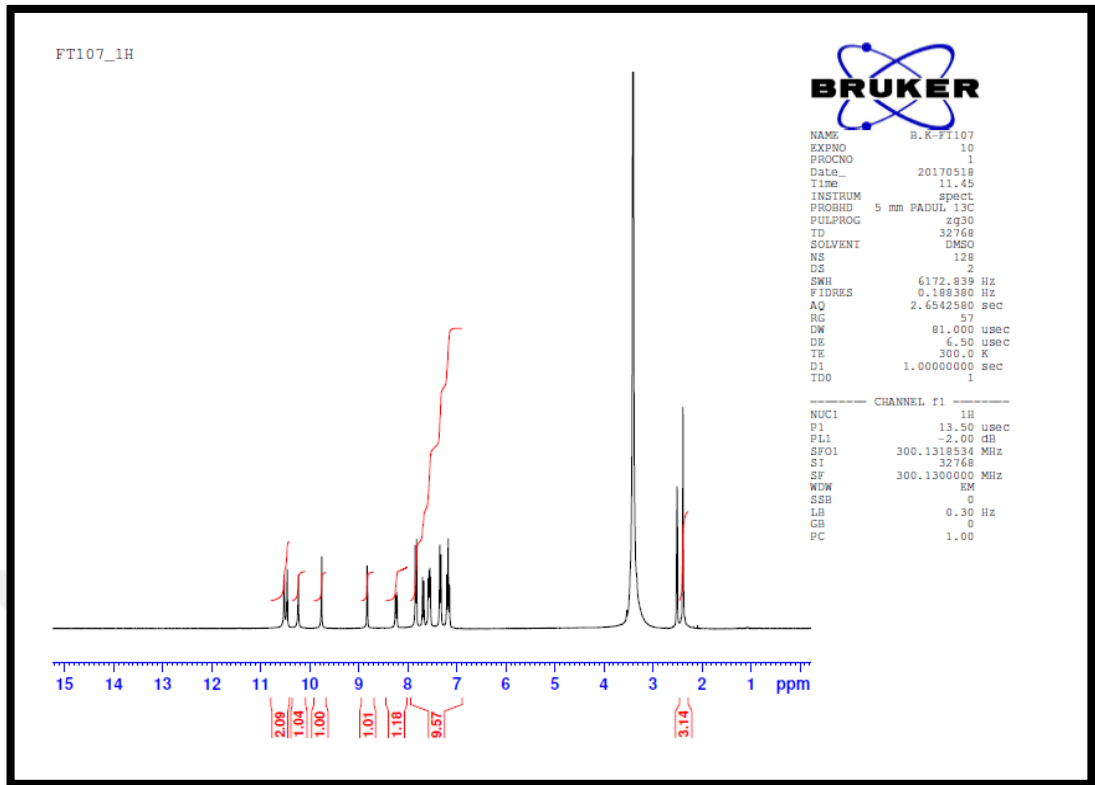
$\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3308, 3253, 3171 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3032 (aromatik =C-H g.b.); 2928 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2843 (alifatik C-H simetric g.b.); 1697 (üre C=O g.b.); 1666 ve 1641 (hidrazit C=O g.b.); 1600 (piridin C=N g.b.); 1570, 1535, 1506, 1475, 1410 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1203 (C-F g.b.); 831 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 37).



Şekil 37: Bileşik FT107'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

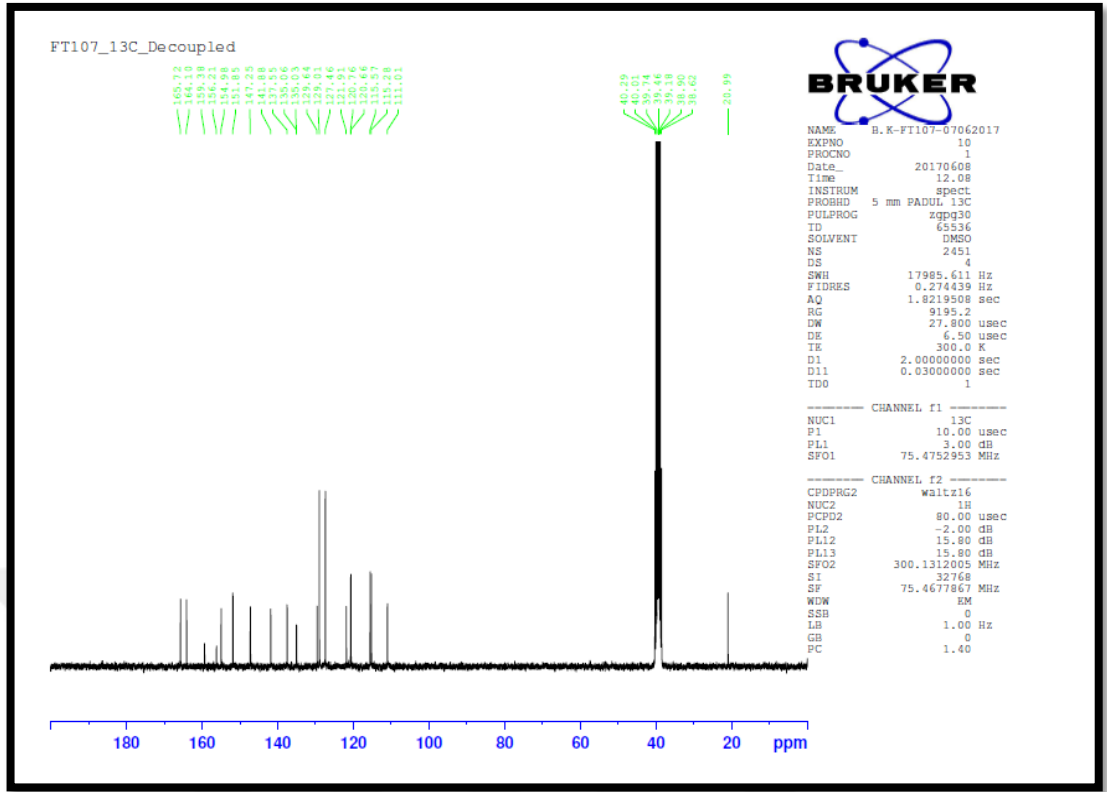
(300 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.38 (s, 3H, CH₃); 7.20 (t, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.7 Hz); 7.34 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.1 Hz); 7.55 (t, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.7 Hz); 7.69 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.7 Hz); 7.84 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.1 Hz); 8.25 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.7 Hz); 8.82 (s, 1H, C14-H); 9.75 (s, 1H, üre NH); 10.23 (s, 1H, üre NH); 10.46 ve 10.52 (2s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 38).



Şekil 38: Bileşik **FT107**'nin ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR Spektrumu:

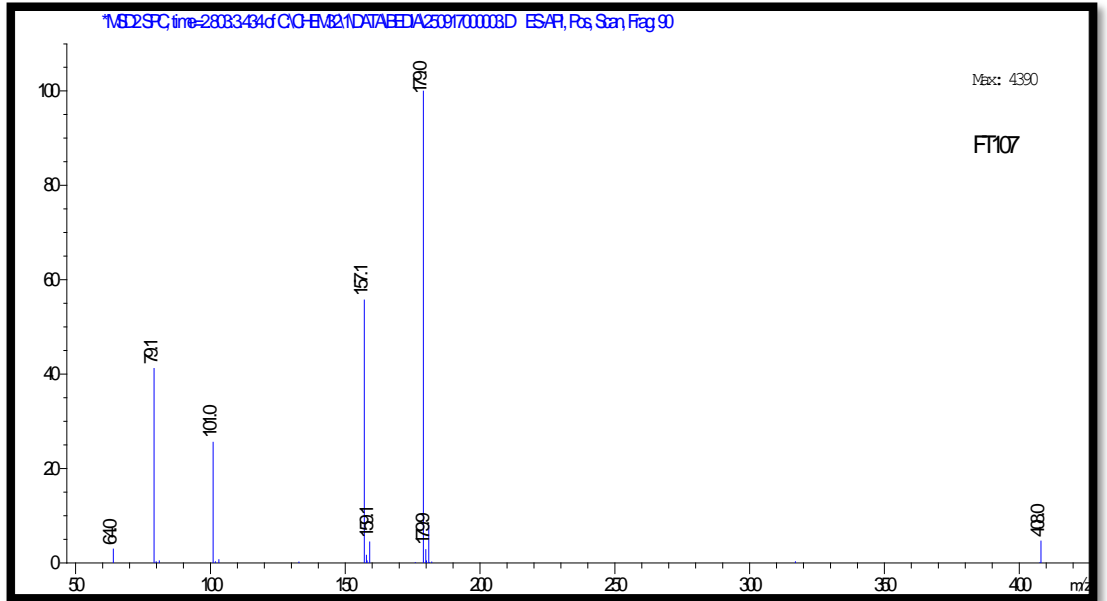
(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 20.99 (C-30), 111.01 (C-17), 115.28-115.57 (d, J : 21.75 Hz, C-1 ve C-3), 120.66-120.76 (d, J : 7.50 Hz, C-4 ve C-6), 121.91 (C-15), 127.46-129.01 (C-26 ve C-28), 129.64 (C-25 ve C-29), 135.05 (d, J : 2.25 Hz, C-5), 137.55 (C-16), 141.88 (C-27), 147.25 (C-23), 151.85 (C-9), 154.98 (C-14), 156.21 (C-12), 159.38 (d, J : 237.75 Hz, C-2), 164.10 (C-18), 165.72 (C-22) (Şekil 39).



Şekil 39: Bileşik FT107'nin ^{13}C -NMR spektrumu

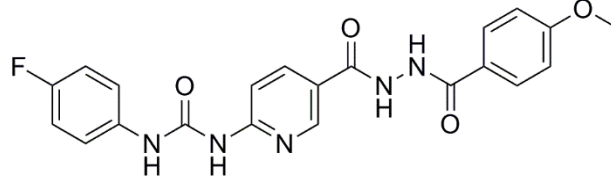
Kütle spektrumu:

ES(+)-m/z (%bağıl bolluk): 408.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 5), 179.9(5), 179.0(100), 159.1(5), 157.1(55), 101.0(25), 79.1(40), 64.0(5) (Şekil 40).



Şekil 40: Bileşik FT107'nin kütle spektrumu

6.1.7 1-(5-(2-(4-Metoksibenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (FT108)



FT101 kodlu bileşiğin üzerine 4-metoksibenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %50

⇒ E.n: 311-312 °C

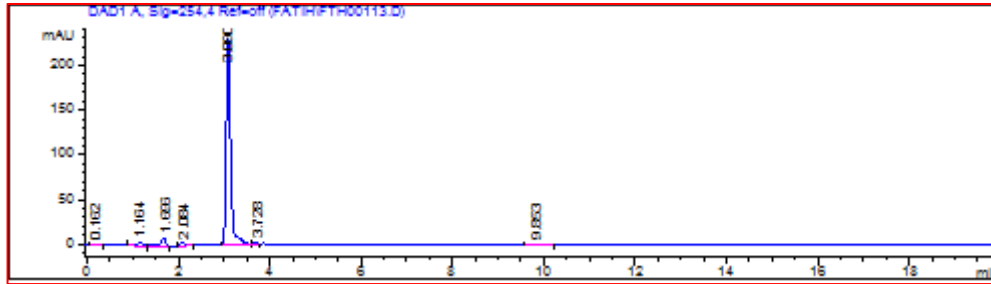
Analiz $C_{21}H_{18}FN_5O_4$ için M.A. : 423,40 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 59.57	4.29	16.54
Bulunan (%)	: 59.45	4.18	16.52

Kromatografik Bulgular

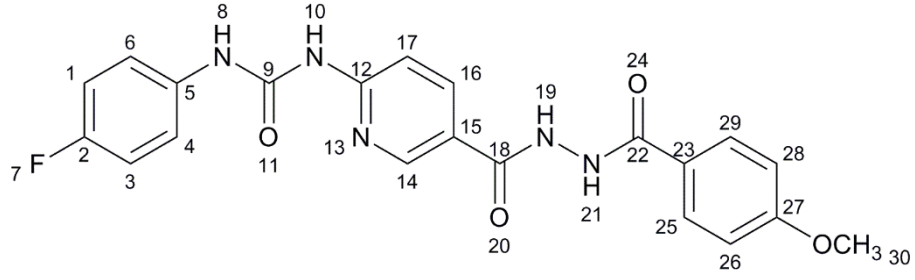
Rf değeri: FT101 için 0.22, FT108 için 0.73, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 3.090 (Şekil 41).



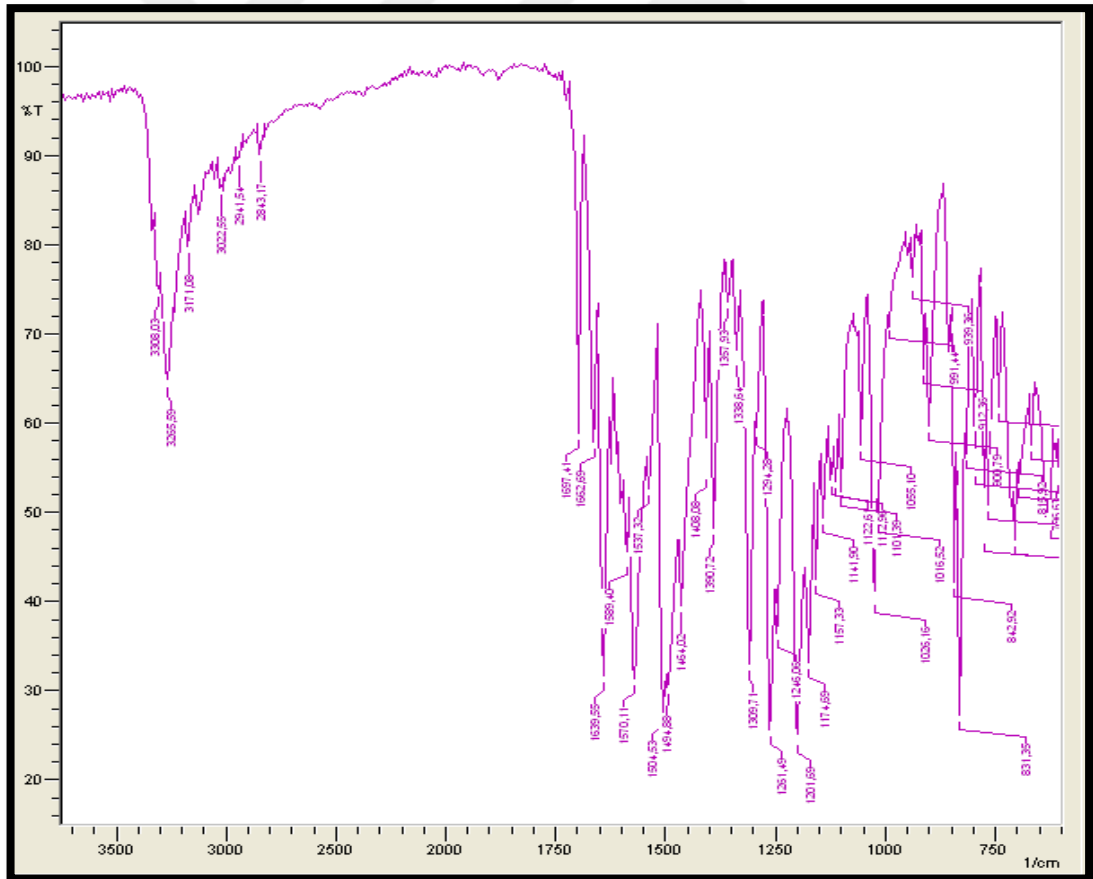
Şekil 41: FT108'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

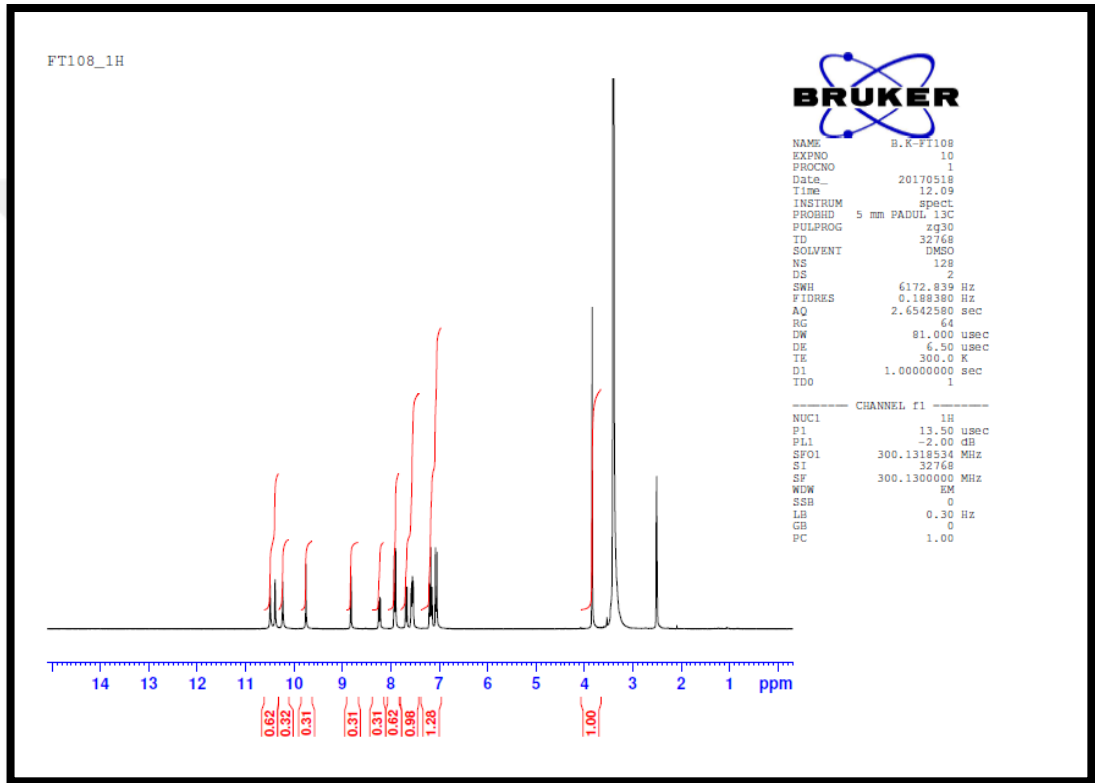
$\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3308, 3255, 3171 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3022 (aromatik =C-H g.b.); 2941 (alifatik C-H asimetrik g.b.); 2843 (alifatik C-H simetrik g.b.); 1697 (üre C=O g.b.); 1662 ve 1639 (hidrazit C=O g.b.); 1589, 1570, 1504, 1494, 1454 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1309 (C-O g.b.); 1201 (C-F g.b.); 831 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 42).



Şekil 42: Bileşik FT108'in IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.83 (s, 3H, OCH₃); 7.07 (t, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.7 Hz); 7.20 (t, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.7 Hz); 7.55 (t, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.69 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.7 Hz); 7.92 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.7 Hz); 8.25 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.7 Hz); 8.82 (s, 1H, C14-H); 9.75 (s, 1H, üre NH); 10.23 (s, 1H, üre NH); 10.39 ve 10.49 (2s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 43).



Şekil 43: Bileşik FT108'in ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu:

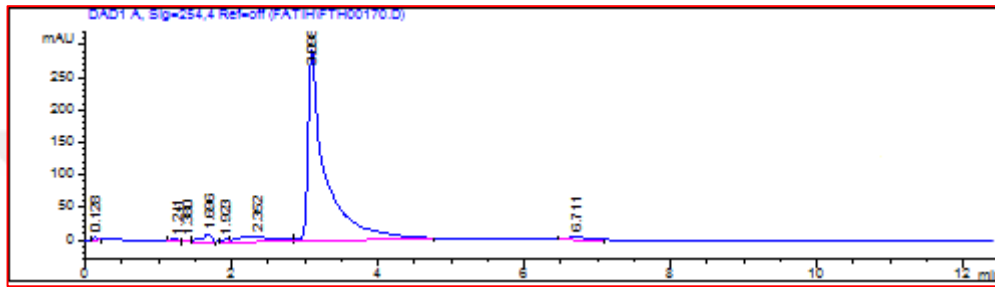
(75 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 55.37 (C-30), 111.01 (C-17), 113.71 (C-15), 115.27-115.57 (d, *J*: 22.50 Hz, C-1 ve C-3), 120.66-120.76 (d, *J*: 7.50 Hz, C-4 ve C-6), 121.95-124.57 (C-26 ve C-28), 129.34 (C-25 ve C-29), 135.05 (d, *J*: 2.25 Hz, C-5), 137.54 (C-16), 147.23 (C-27), 151.86 (C-9), 154.97 (C-23), 156.22 (C-14), 159.39 (d, *J*: 237.75 Hz, C-2), 162.02 (C-12), 164.15 (C-18), 165.33 (C-22) (Şekil 44).

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 61.07	4.10	17.80
Bulunan (%)	: 61.27	4.06	17.38

Kromatografik Bulgular

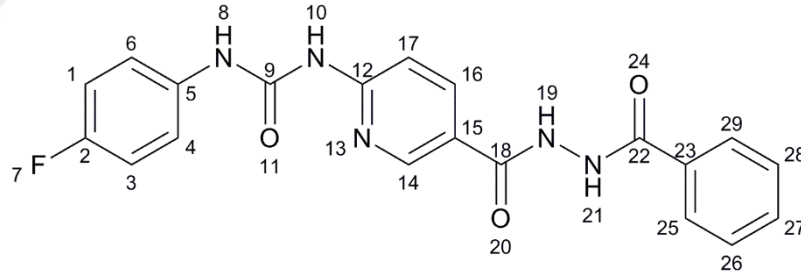
Rf değeri: FT101 için 0.22, FT109 için 0.75, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 2.986 (Şekil 45).



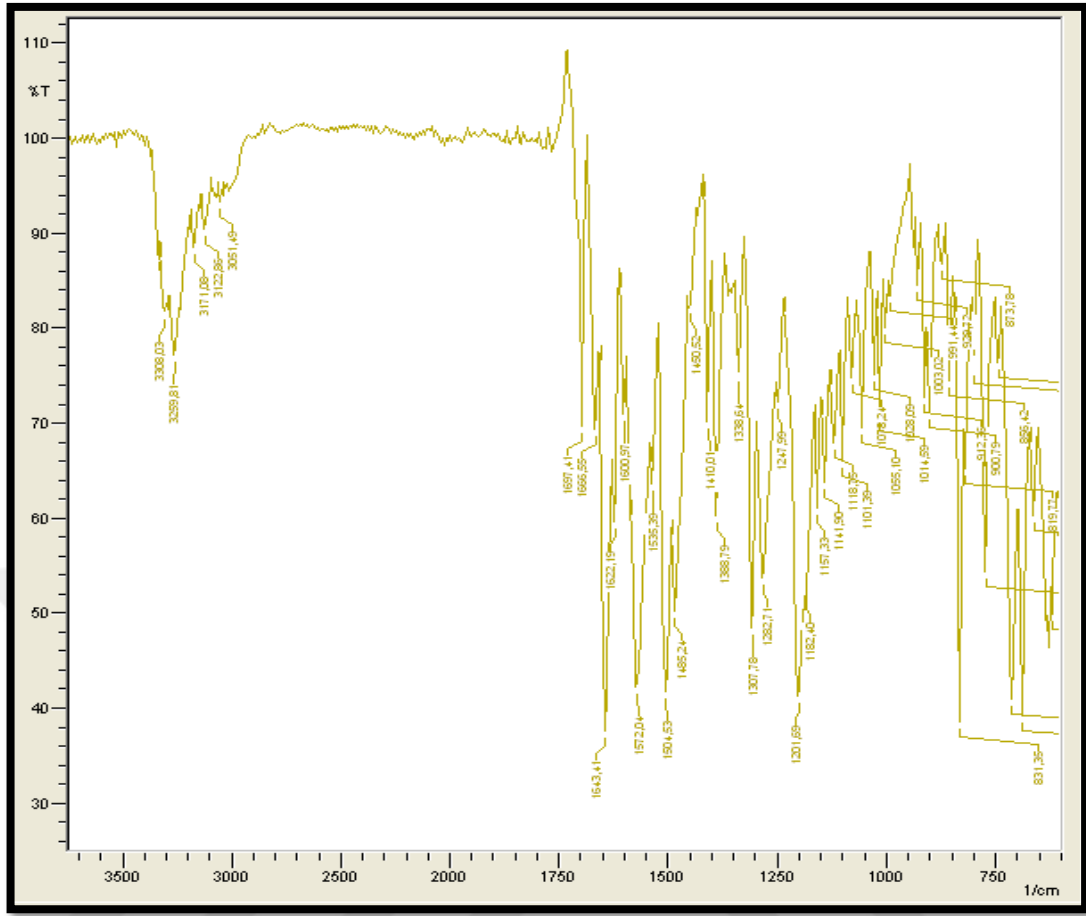
Şekil 45: FT109'un HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

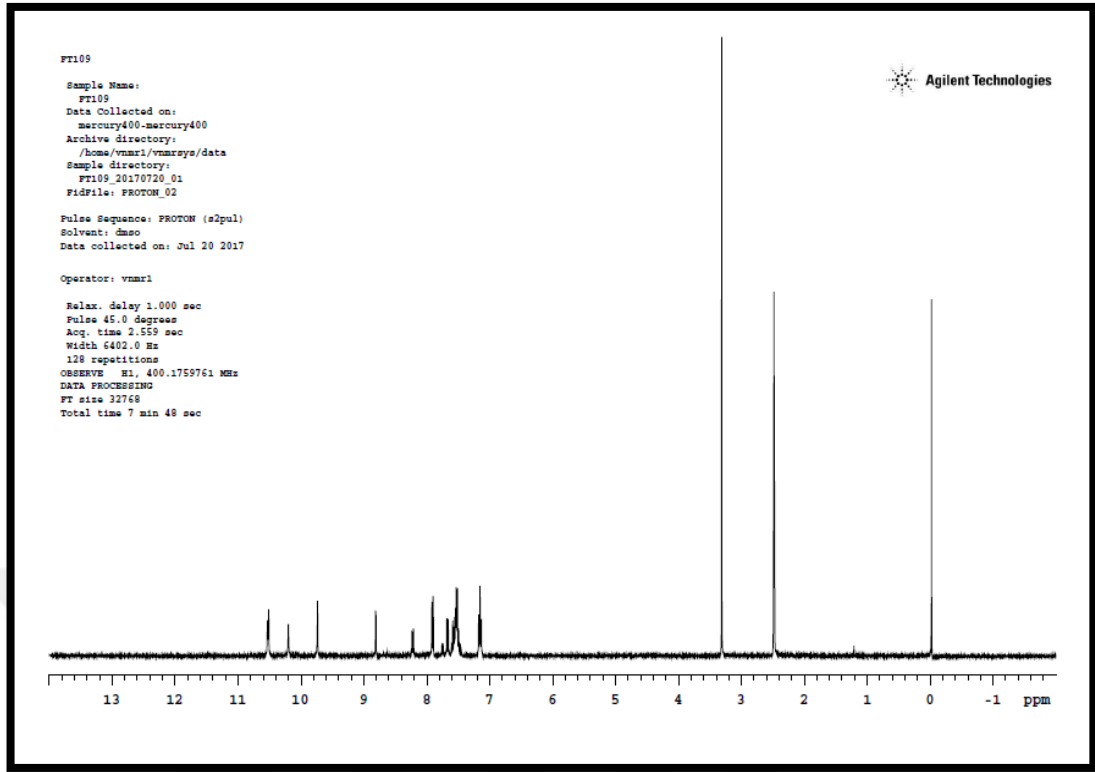
$\nu_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3308, 3259, 3171, 3122 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3051 (aromatik =C-H g.b.); 1697 (üre C=O g.b.); 1666 ve 1643 (hidrazit C=O g.b.); 1622 (piridin C=N g.b.); 1572, 1535, 1504, 1485, 1450 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1201 (C-F g.b.); 831 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 46).



Şekil 46: Bileşik FT109'un IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

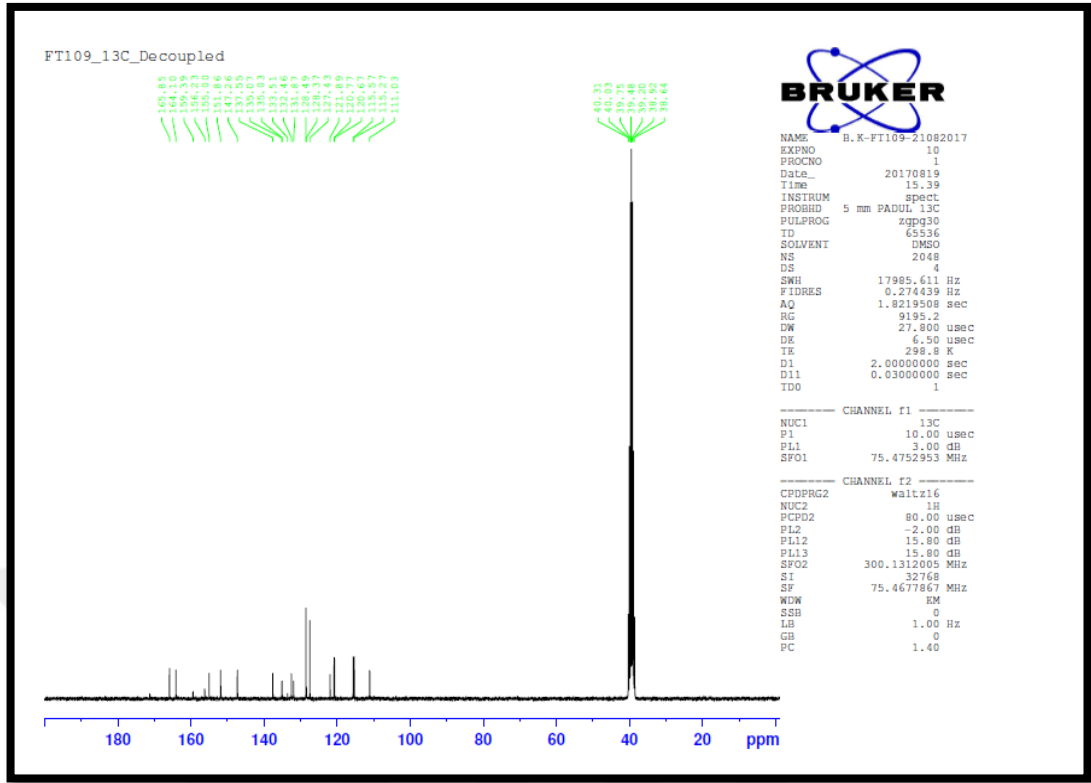
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 7.07 (t, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.46-7.60 (m, 5H, C4-H, C6-H, C26-H, C27-H ve C28-H); 7.68 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.90 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 8.21 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.81 (s, 1H, C14-H); 9.73 (s, 1H, üre NH); 10.20 (s, 1H, üre NH); 10.51 ve 10.53 (2s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 47).



Şekil 47: Bileşik FT109'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

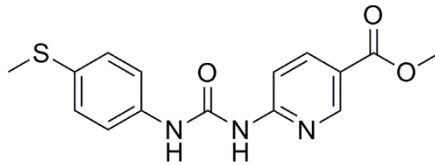
$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 111.03 (C-17), 115.27-115.57 (d, J : 22.50 Hz, C-1 ve C-3), 120.67-120.77 (d, J : 7.50 Hz, C-4 ve C-6), 121.89 (C-15), 127.43-128.37 (C-25 ve C-29), 128.49 (C-27), 131.87-133.51 (C-26 ve C-28), 135.07 (C-23), 135.07 (d, J : 2.25 Hz, C-5), 147.26 (C-16), 151.86 (C-9), 155.00 (C-14), 156.23 (C-12), 159.39 (d, J : 237.00 Hz, C-2), 164.10 (C-18), 165.85 (C-22) (Şekil 48).



Şekil 48: Bileşik FT109'un ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.9 Metil 6-(3-(4-(metiltiy)fenil)üreido)piridin-3-karboksilat (FT180)



Metil 6-aminopiridin-3-karboksilat üzerine 4-(metiltiy)fenil izosiyanat genel sentez yönteminde belirtilen şekilde eklenir. Elde edilen madde süzülür, kurutulur ve asetondan saflaştırılır.

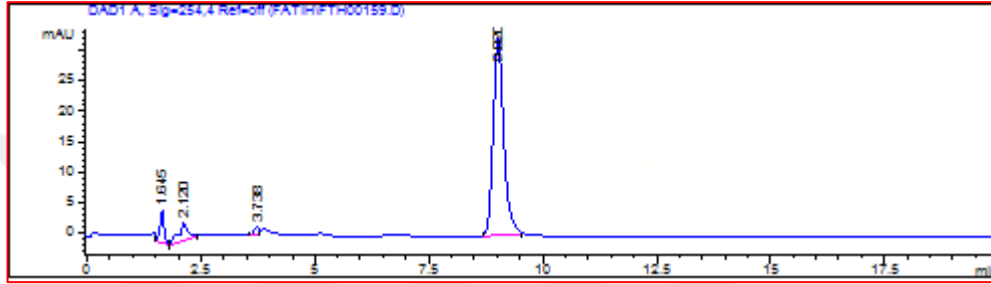
- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %65
- ⇒ E.n: 169-170 °C
- ⇒ Analiz $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için M.A. : 317,36 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	56.77	4.76	13.24
Bulunan (%)	:	57.35	4.37	13.50

Kromatografik Bulgular

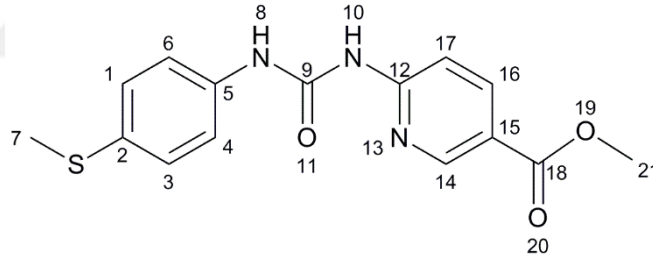
Rf değeri: FT180 için 0.79, Aseton: petrol eteri (50:50), t: 25°C

Rt değeri (dk): 9.203 (Şekil 49).



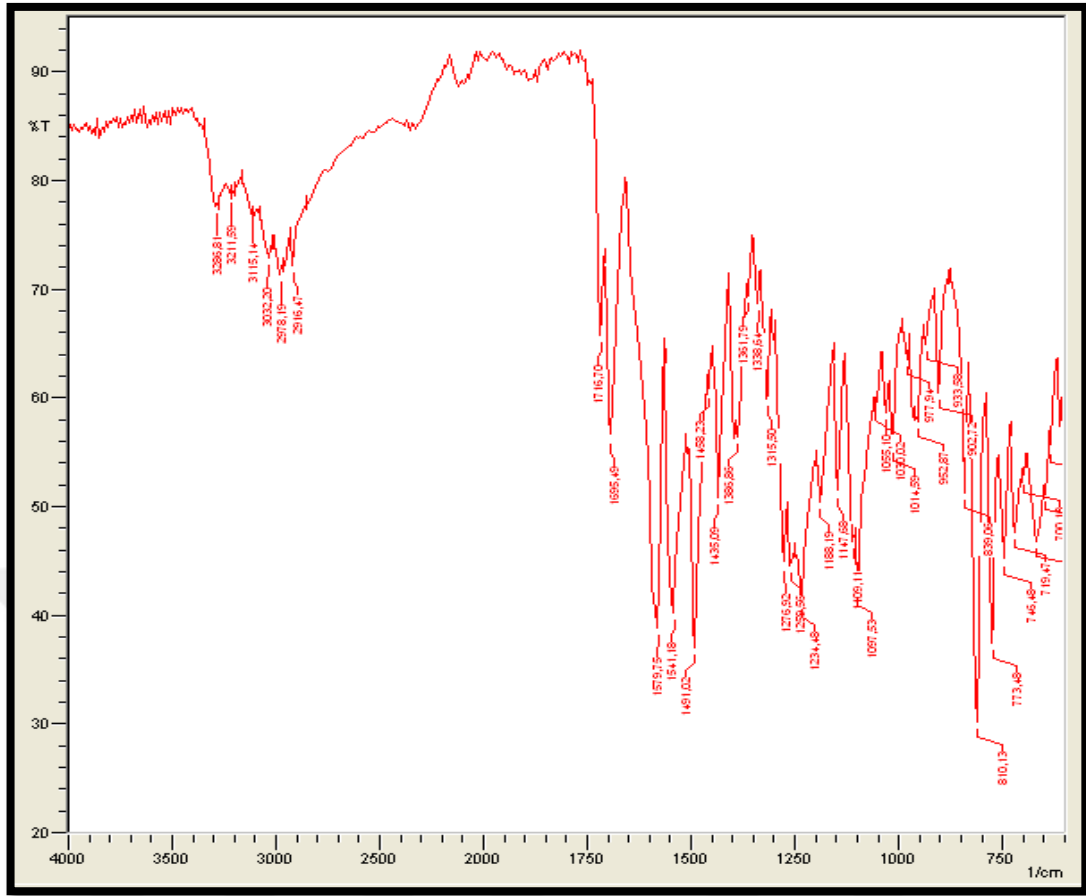
Şekil 49: FT180' in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

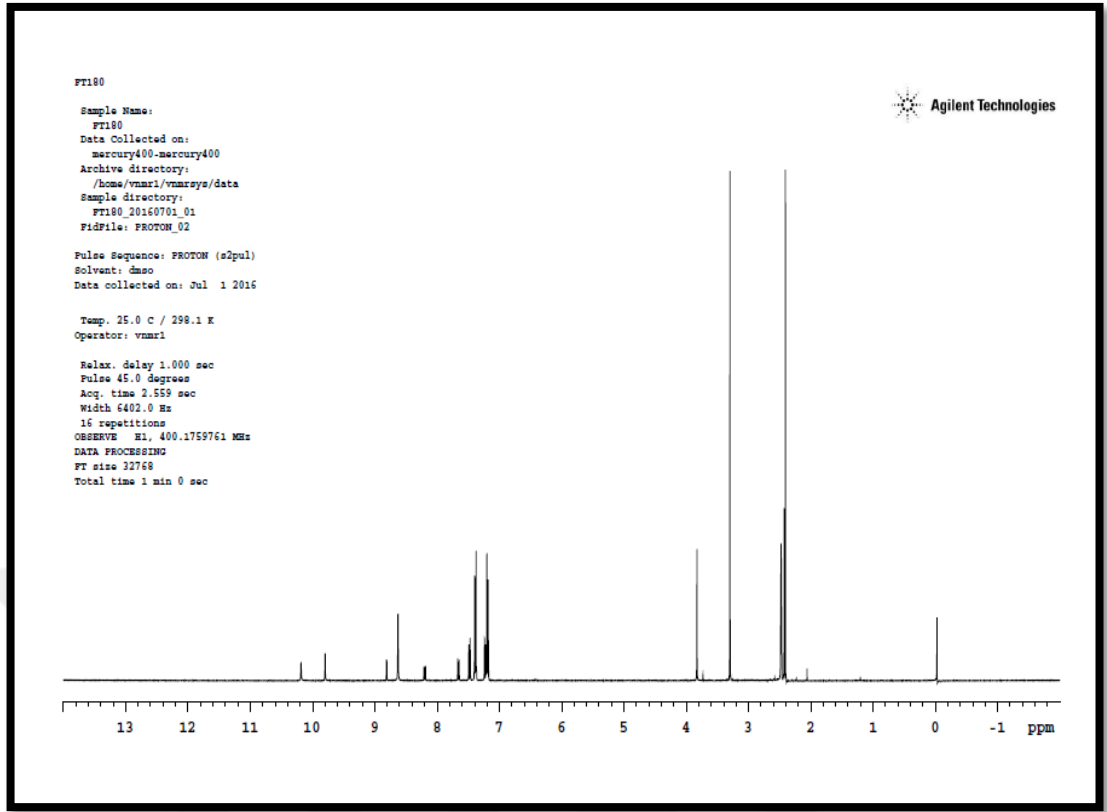
ν_{maks} (cm^{-1}): 3286, 3211, 3115 (üre N-H g.b.); 3032 (aromatik =C-H g.b.); 2978 (alifatik C-H asimetrik g.b.); 2916 (alifatik C-H simetrik g.b.); 1716 (ester C=O g.b.); 1695 (üre C=O g.b.); 1579, 1541, 1491, 1488, 1435 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1315 (tiyoeter C-S g.b.); 839 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 50).



Şekil 50: Bileşik FT180'in IR spektrumu

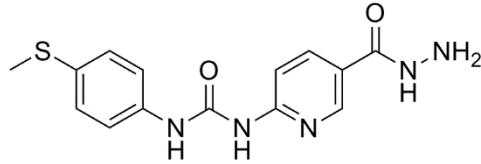
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.40 (s, 3H, -SCH₃); 3.83 (s, 3H, -OCH₃); 7.17-7.24 (2d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.36-7.40 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.49 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 8.21 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.81 (s, 1H, C14-H); 9.80 (s, 1H, üre NH); 10.19 (s, 1H, üre NH) (Şekil 51).



Şekil 51: Bileşik FT180'in ¹H-NMR spektrumu

6.1.10 1-5-(Hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyofenil)üre (FT181)



FT180 kodlu bileşiğin üzerine hidrazin monohidrat genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir, reaksiyon sonucunda katı kütle süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir ve hidrazit ödevli grubu taşıyan FT181 kodlu madde elde edilir.

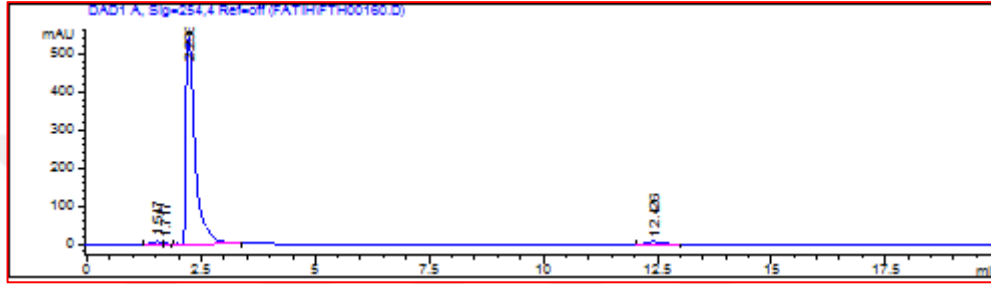
- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %60
- ⇒ E.n: 204-205 °C
- ⇒ Analiz C₁₄H₁₅N₅O₂S için M.A. : 317,37 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	52.98	4.76	22.07
Bulunan (%)	:	53.29	4.99	21.89

Kromatografik Bulgular

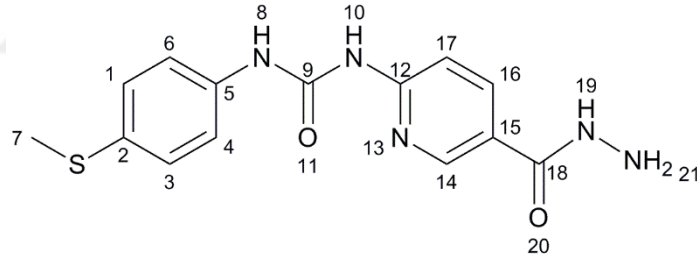
Rf değeri: FT180 için 0.79, FT181 için 0.45, Aseton: petrol eteri (50:50), t: 25°C

Rt değeri (dk): 2.296 (Şekil 52).



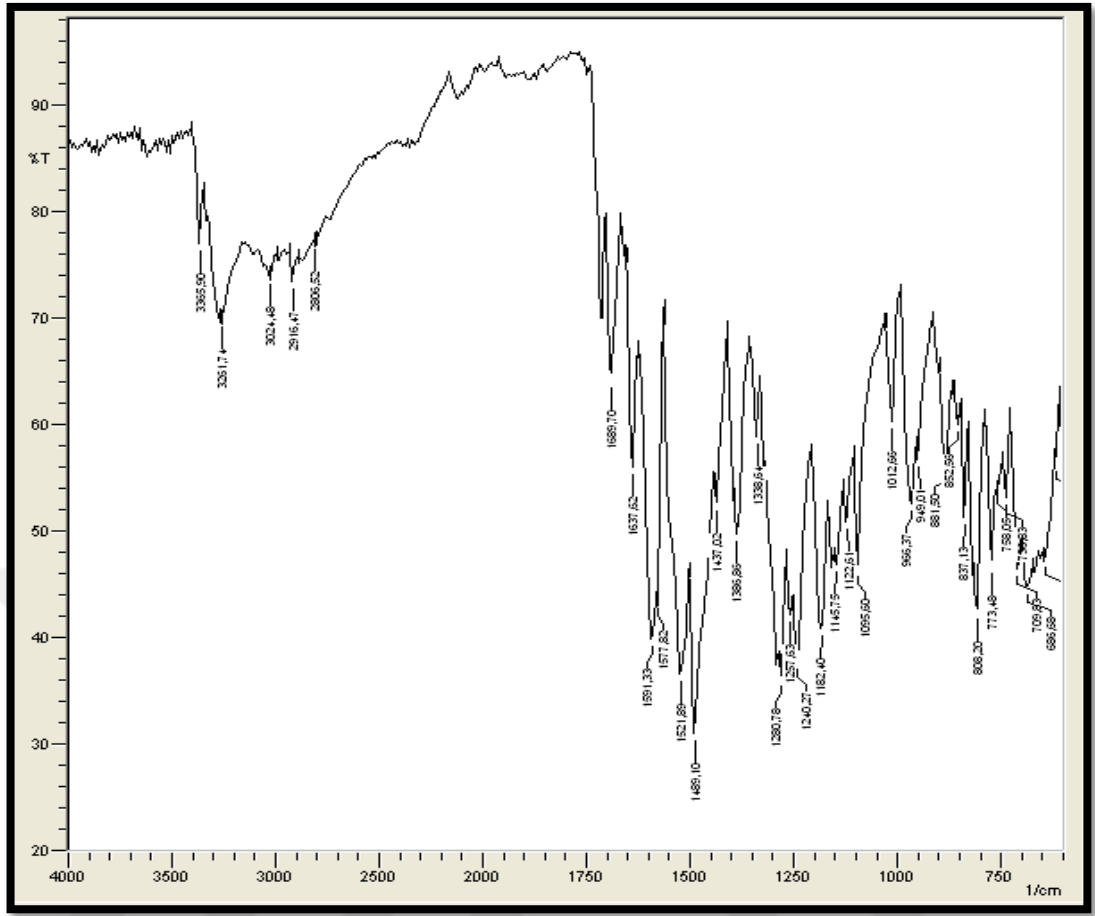
Şekil 52: FT181'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

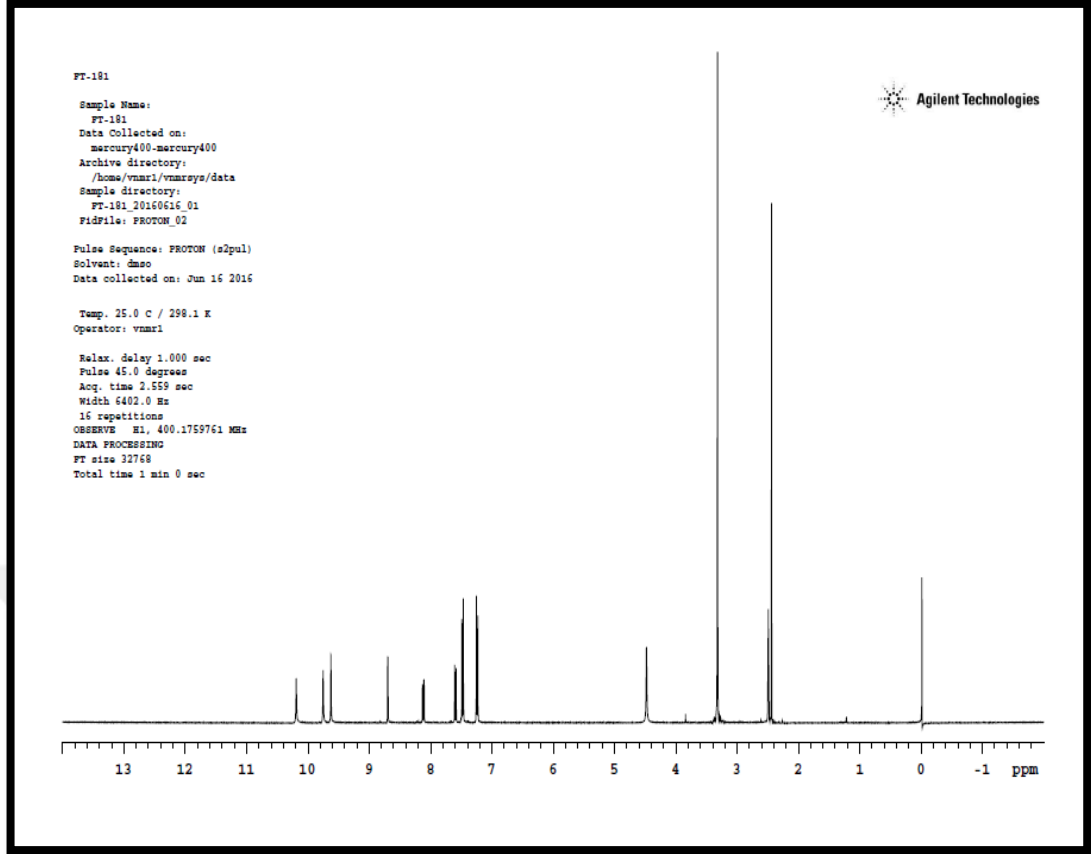
ν_{maks} (cm⁻¹): 3355, 3261, 3107 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3024 (aromatik =C-H g.b.); 2916 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2806 (alifatik C-H simetric g.b.); 1689 (üre C=O g.b.); 1637 (hidrazid C=O g.b.); 1591, 1577, 1521, 1489, 1437 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1338 (tiyoeter C-S g.b.); 837 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 53).



Şekil 53: Bileşik FT181'in IR spektrumu

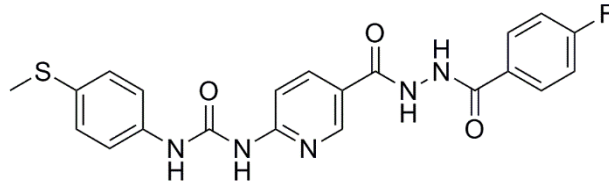
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.43 (s, 3H, -SCH₃); 4.48 (s, 2H, -NH₂); 7.25 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.48 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.8 Hz); 7.60 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 8.13 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.70 (s, 1H, C14-H); 9.63 (s, 1H, hidrazit NH); 9.75 (s, 1H, üre NH); 10.19 (s, 1H, üre NH) (Şekil 54).



Şekil 54: Bileşik FT181'in ¹H-NMR spektrumu

6.1.11 1-(5-(2-(4-Florobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT182)



FT181 kodlu bileşiğin üzerine 4-florobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %60
- ⇒ E.n: 330-332 °C

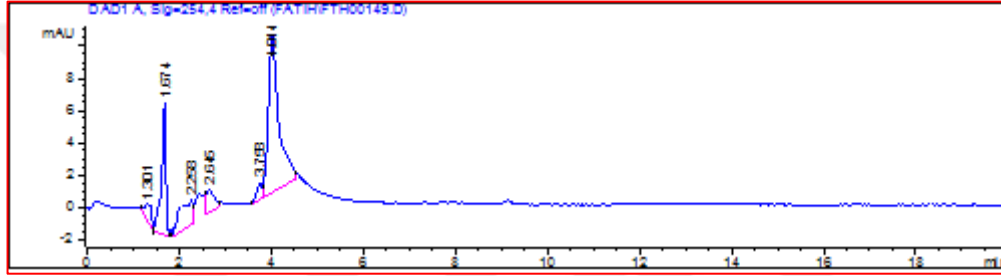
Analiz C₂₁H₁₈FN₅O₃S için M.A. : 439,46 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 57.39	4.13	15.94
Bulunan (%)	: 57.50	4.23	15.31

Kromatografik Bulgular

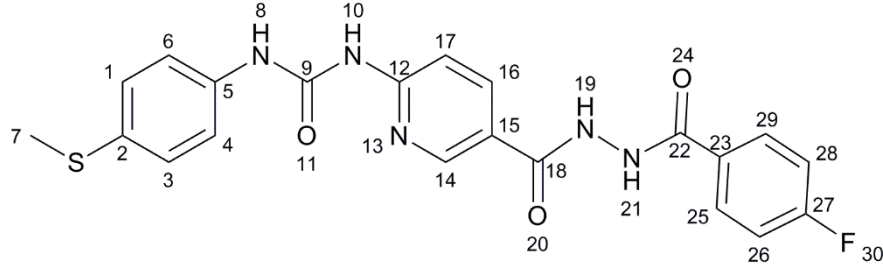
Rf değeri: FT181 için 0.45, FT182 için 0.67, Aseton: petrol eteri (50:50), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.014 (Şekil 55).



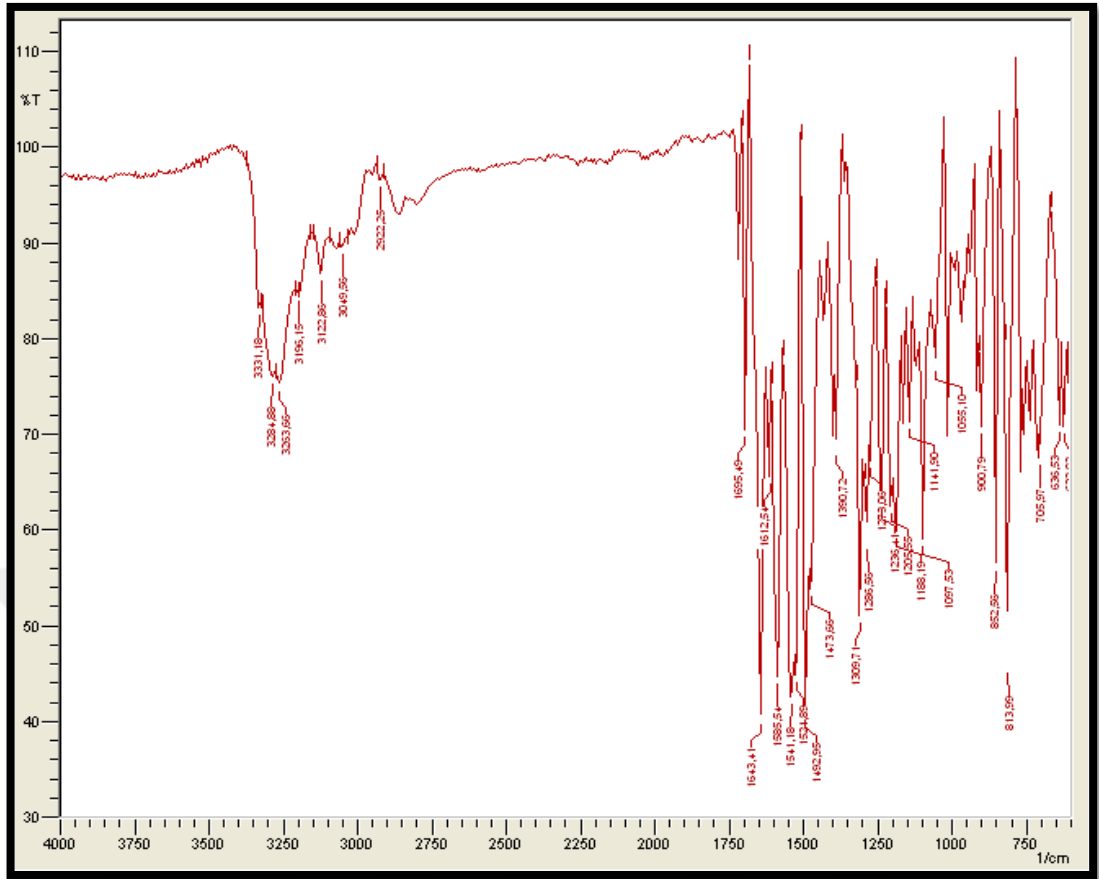
Şekil 55: FT182'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

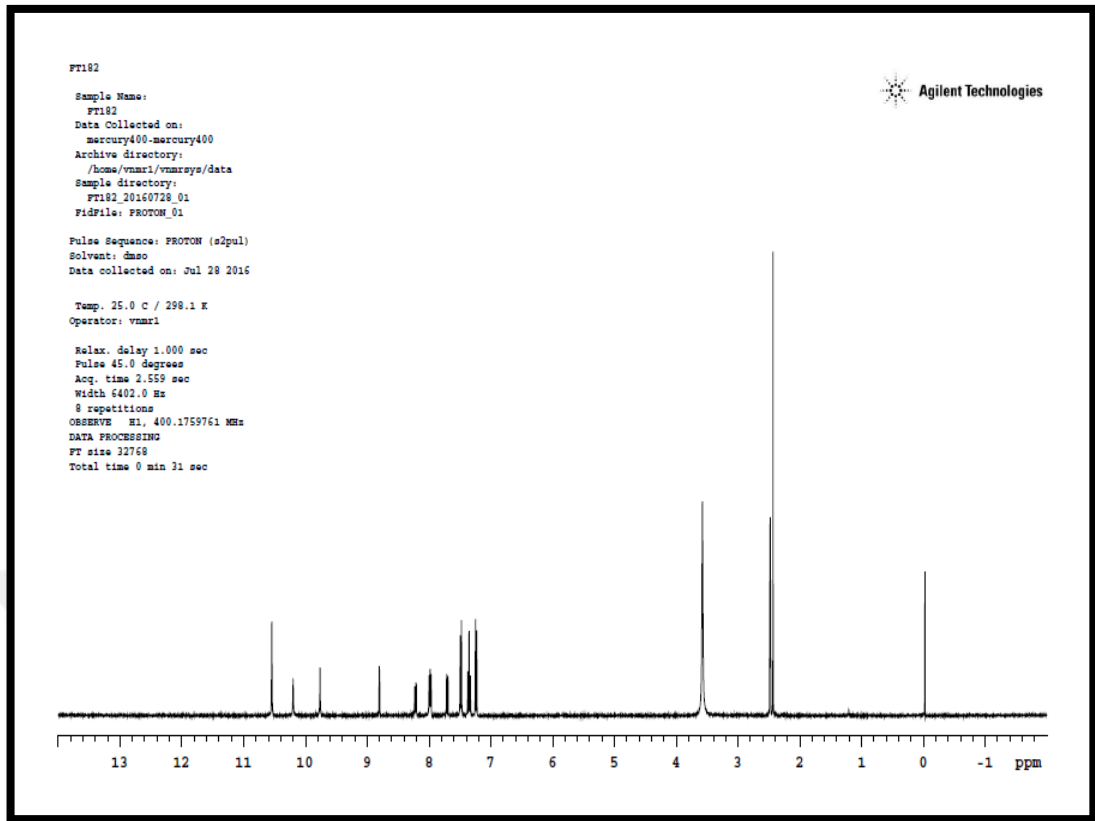
$\nu_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3331, 3284, 3263, 3196 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3049 (aromatik =C-H g.b.); 2922 (alifatik C-H g.b.); 1695 (üre C=O g.b.); 1643 (hidrazit C=O g.b.); 1612 (C=N g.b.); 1595, 1541, 1492, 1473 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1309 (tiyoeter C-S g.b.); 852 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 56).



Şekil 56: Bileşik FT182'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

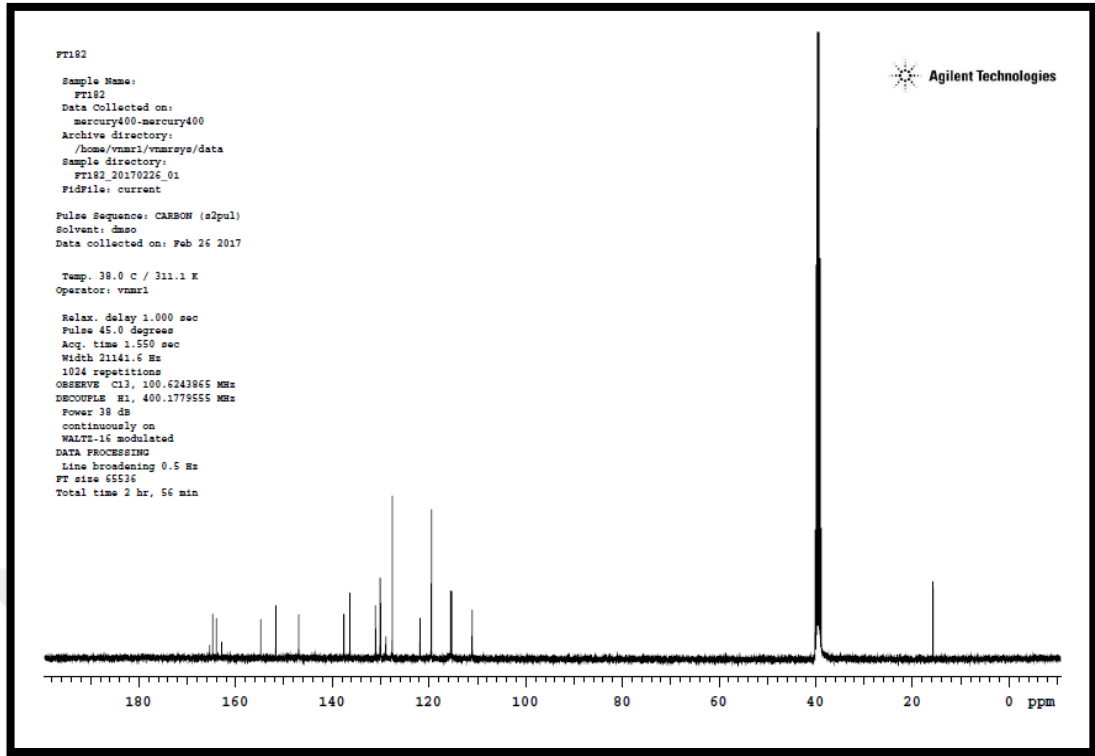
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.43 (s, 3H, -SCH₃); 7.24 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.35 (t, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.47 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.8 Hz); 7.71 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.98 (t, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.76 (s, 1H, üre NH); 10.20 (s, 1H, üre NH); 10.55 (s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 57).



Şekil 57: Bileşik FT182'nin ^1H -NMR spektrumu

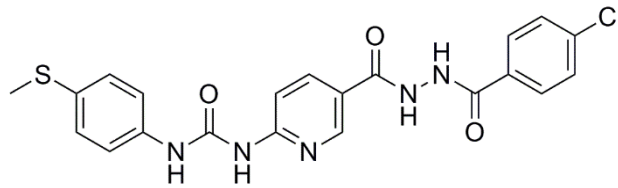
^{13}C -NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 15.75 (C-7), 111.09 (C-17), 115.30-115.52 (d, J : 21.80 Hz, C-26 ve C-28), 119.51 (C-15), 127.58 (C-4 ve C-6), 128.95 (d, J : 3.00 Hz, C-23), 130.04-130.13 (d, J : 9.00 Hz, C-25 ve C-29), 131.06 (C-1 ve C-3), 136.36 (C-5), 137.62 (C-2), 146.95 (C-16), 151.68 (C-9), 154.80 (C-14), 162.90 (C-12), 163.97 (d, J : 237.00 Hz, C-27), 164.74 (C-18), 165.38 (C-22) (Şekil 58).



Şekil 58: Bileşik FT182'nin ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.12 1-(5-(2-(4-Klorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiy) fenil)üre (FT183)



FT181 kodlu bileşiğin üzerine 4-klorobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %50
- ⇒ E.n: 235-237 °C

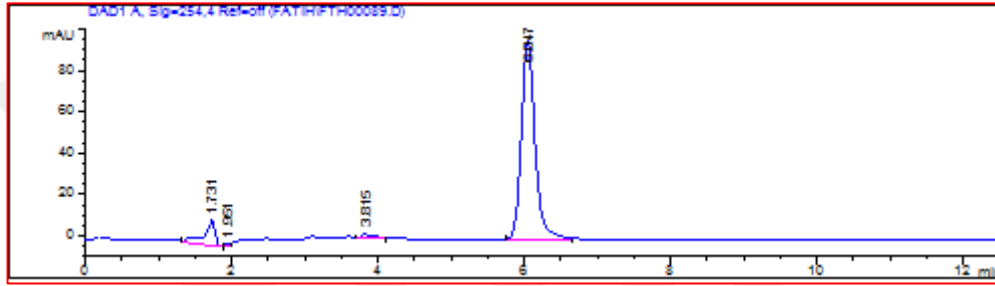
Analiz $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ için M.A. : 455,92 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	55.32	3.98	15.36
Bulunan (%)	:	55.49	3.70	16.01

Kromatografik Bulgular

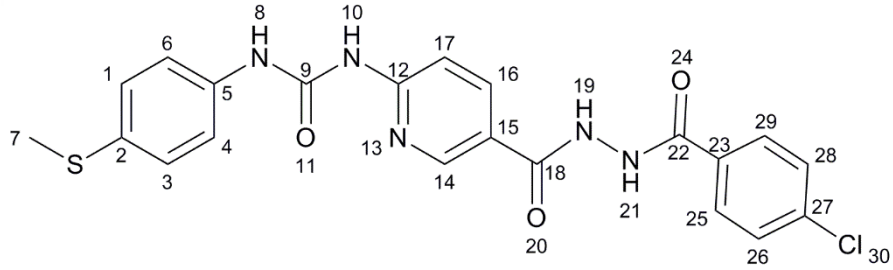
Rf değeri: FT181 için 0.45, FT183 için 0.52, Aseton: petrol eteri (50:50), t: 25°C

Rt değeri (dk): 6.047 (Şekil 59).



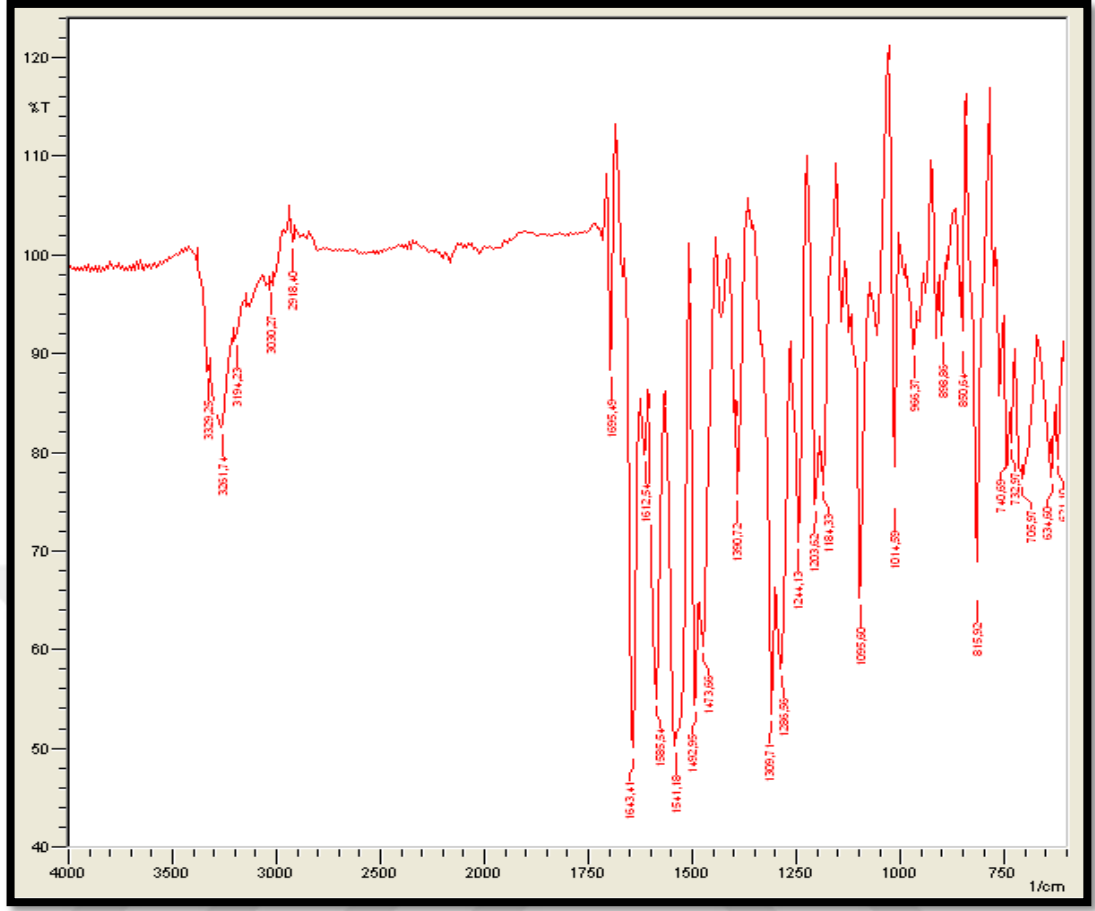
Şekil 59: FT183'ün HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

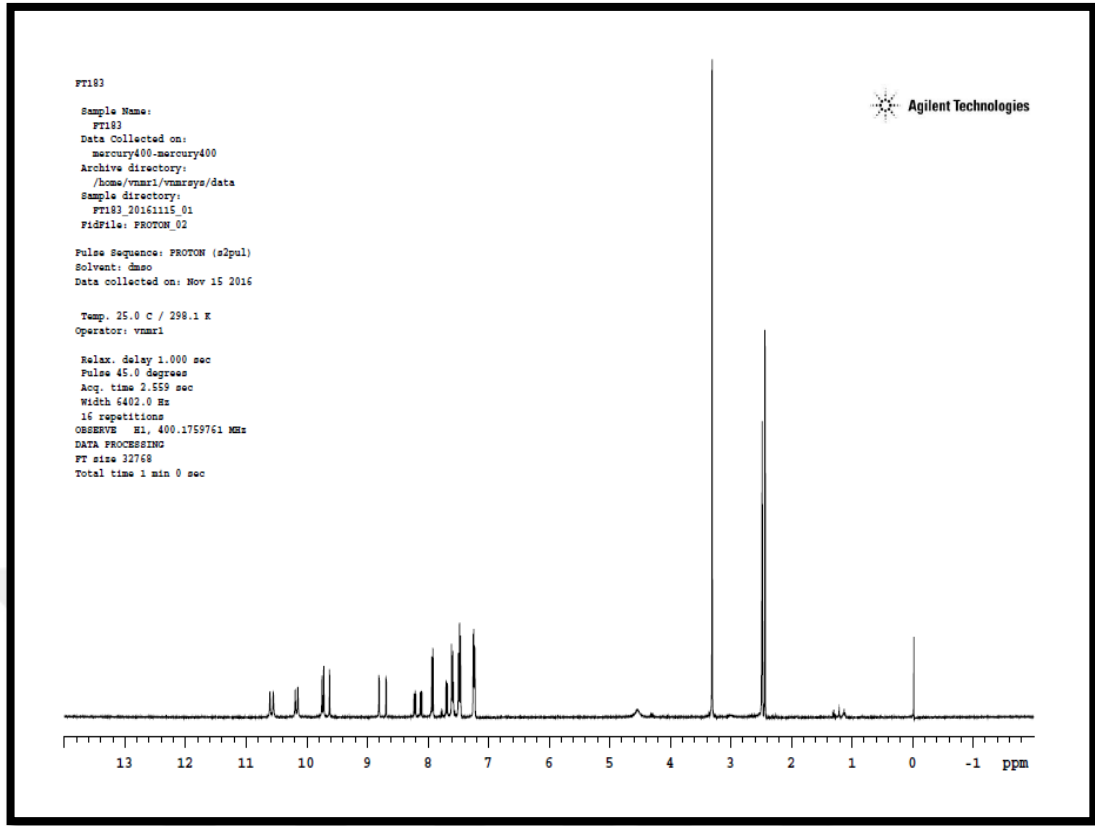
ν_{maks} (cm^{-1}): 3329, 3251, 3194 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3030 (aromatik =C-H g.b.); 2918 (alifatik C-H g.b.); 1695 (üre C=O g.b.); 1643 (hidrazit C=O g.b.); 1612 (piridin C=N g.b.); 1585, 1541, 1492, 1473 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1309 (tiyoeter C-S g.b.); 815 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 60).



Şekil 60: Bileşik FT183'ün IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

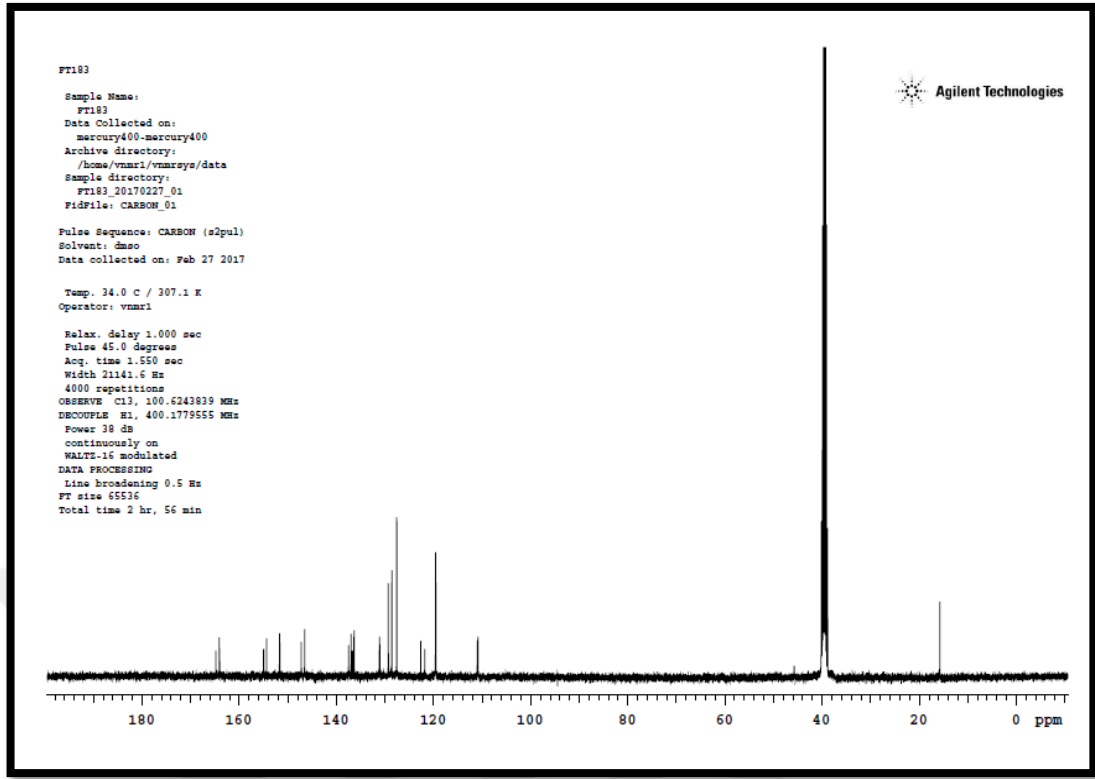
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.43 (s, 3H, -SCH₃); 7.24 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.47 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.59 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.4 Hz); 7.83 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 8.12 (d, 1H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.62 (s, 1H, üre NH); 9.74 (2s, 1H, üre NH); 10.19 (2s, 1H, hidrazit NH); 10.55 ve 10.60 (2s, 1H, hidrazit NH) (Şekil 61).



Şekil 61: Bileşik FT183'ün ¹H-NMR spektrumu

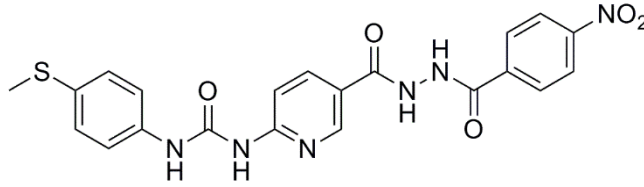
¹³C-NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 15.75 (C-7), 110.98 (C-17), 119.58 (C-15), 121.80-122.63 (C-4 ve C-6), 127.58-129.31 (C-26 ve C-28), 131.14-131.19 (C-25 ve C-29), 136.31-136.99 (C-1 ve C-3), 137.49 (C-23), 146.55 (C-2), 147.24 (C-5), 151.67 (C-16), 151.72 (C-9), 154.39 (C-14), 154.98 (C-27), 164.04 (C-12), 164.10 (C-18), 164.82 (C-22) (Şekil 62).



Şekil 62: Bileşik FT183'ün ¹³C-NMR spektrumu

6.1.13 1-(5-(2-(4-Nitrobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT184)



FT181 kodlu bileşiğin üzerine 4-nitrobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Sarı renkli toz madde

⇒ Verim: %70

⇒ E.n: 282-283 °C

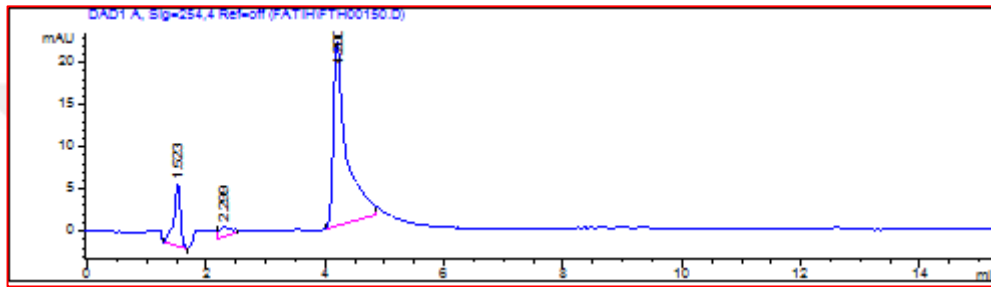
Analiz C₂₁H₁₈N₆O₅S için M.A. : 466,47 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 54.07	3.89	18.02
Bulunan (%)	: 53.87	4.08	17.42

Kromatografik Bulgular

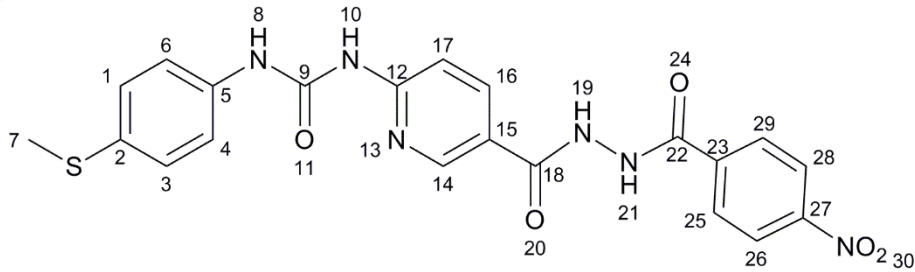
Rf değeri: FT181 için 0.45, FT184 için 0.91, Aseton: petrol eteri (50:50), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.200 (Şekil 63).



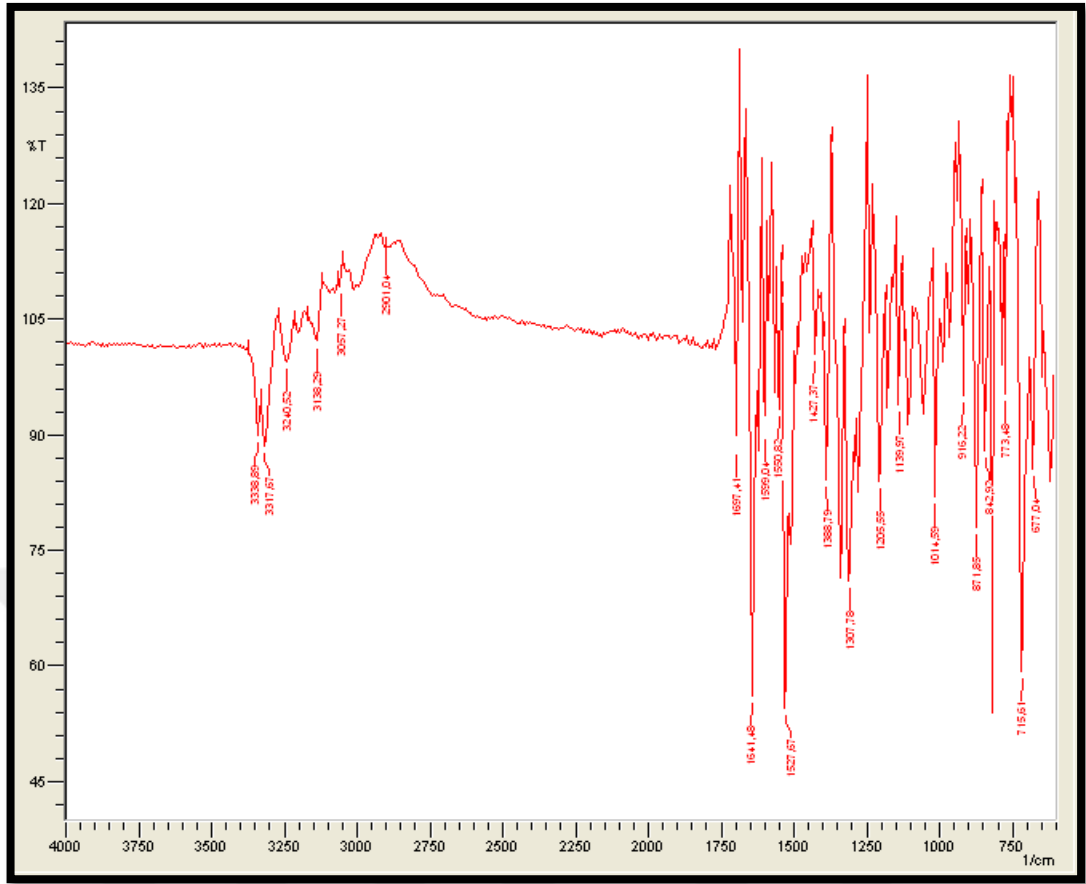
Şekil 63: FT184'ün HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

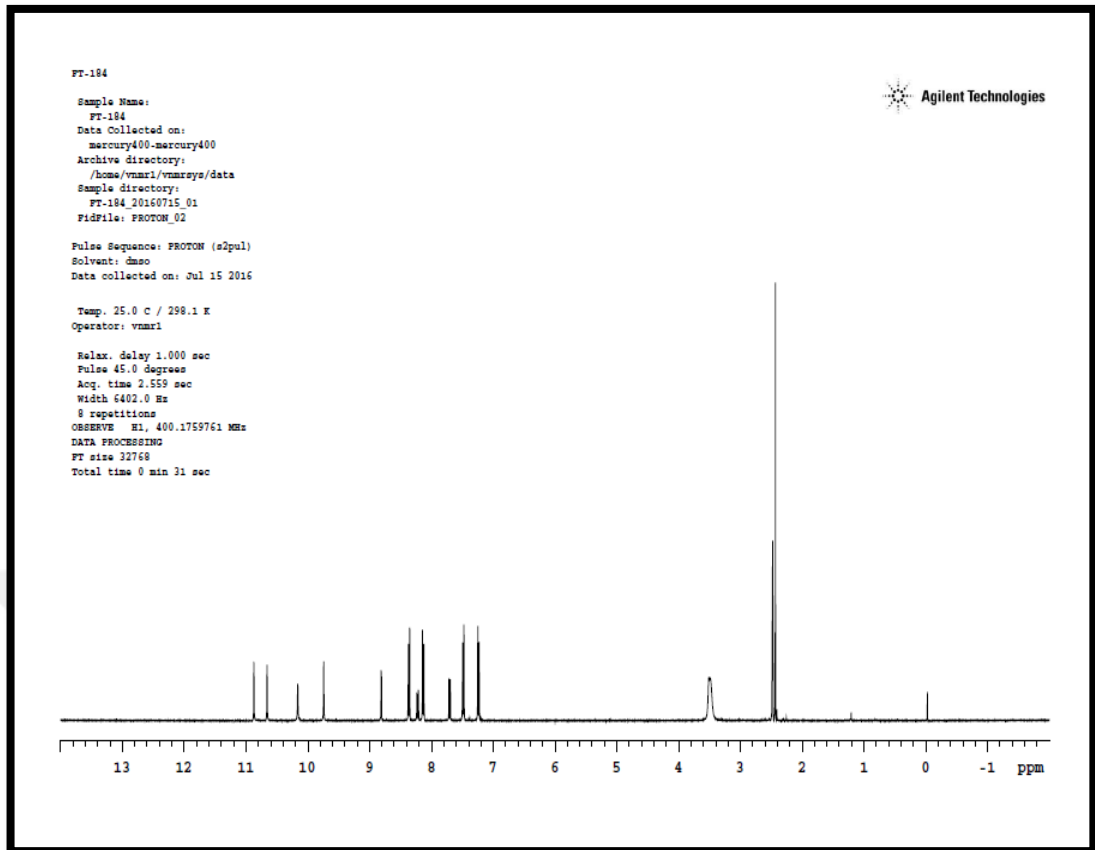
ν_{maks} (cm⁻¹): 3313, 3246, 3134 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3057 (aromatik =C-H g.b.); 2901 (alifatik C-H g.b.); 1695 (üre C=O g.b.); 1676 ve 1643 (hidrazit C=O g.b.); 1618 (piridin C=N g.b.); 1585, 1548, 1527, 1494, 1427 (aromatik C=C g.b., nitro asimetrik g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1390, 1309 (nitro simetrik g.b. ve tiyoeter C-S g.b.); 848 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 64).



Şekil 64: Bileşik FT184'ün IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

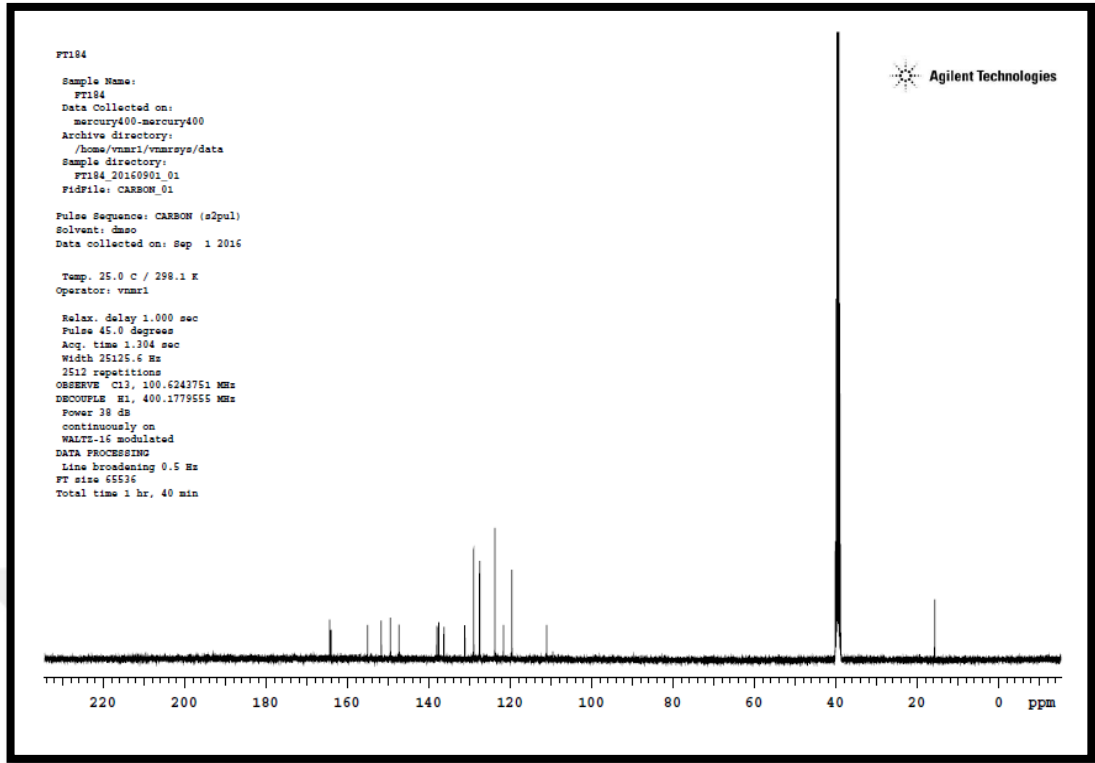
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.43 (s, 3H, -SCH₃); 7.25 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.49 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.8 Hz); 7.71 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.0 Hz); 8.14 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.4 Hz); 8.21 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.0 Hz); 8.37 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.4 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.74 (s, 1H, üre NH); 10.16 (s, 1H, üre NH); 10.66 (s, 1H, hidrazit NH); 10.87 (s, 1H, hidrazit NH) (Şekil 65).



Şekil 65: Bileşik FT184'nin ^1H -NMR spektrumu

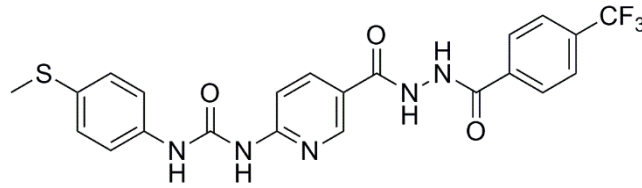
^{13}C -NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 15.72 (C-7), 111.06 (C-17), 119.62 (C-15), 121.69 (C-4 ve C-6), 123.79 (C-26 ve C-28), 127.54 (C-1 ve C-3), 129.00 (C-25 ve C-29), 131.18 (C-2), 136.32 (C-5), 137.61 (C-23), 138.06 (C-16), 147.34 (C-27), 149.45 (C-14), 151.72 (C-9), 155.09 (C-12), 164.05 (C-18), 164.37 (C-22) (Şekil 66).



Şekil 66: Bileşik FT184'ün ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.14 1-(4-(Metiltiyofenil)-3-(5-(2-(4-(triflorometil)benzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)üre (FT185)



FT181 kodlu bileşiğin üzerine 4-(triflorometil)benzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %55

⇒ E.n: 200-201 °C

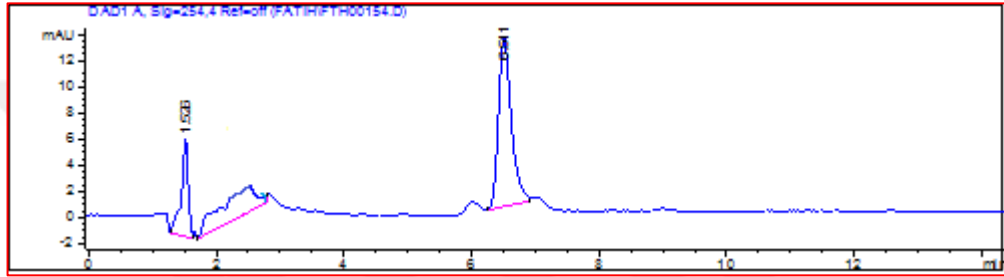
Analiz $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için M.A. : 489,47 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	53.98	3.71	14.31
Bulunan (%)	:	53.22	3.82	14.46

Kromatografik Bulgular

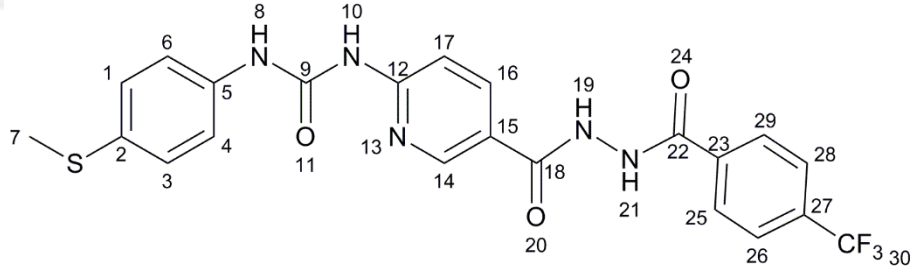
Rf değeri: FT181 için 0.45, FT185 için 0.58, Aseton: petrol eteri (50:50), t: 25°C

Rt değeri (dk): 6.631 (Şekil 67).



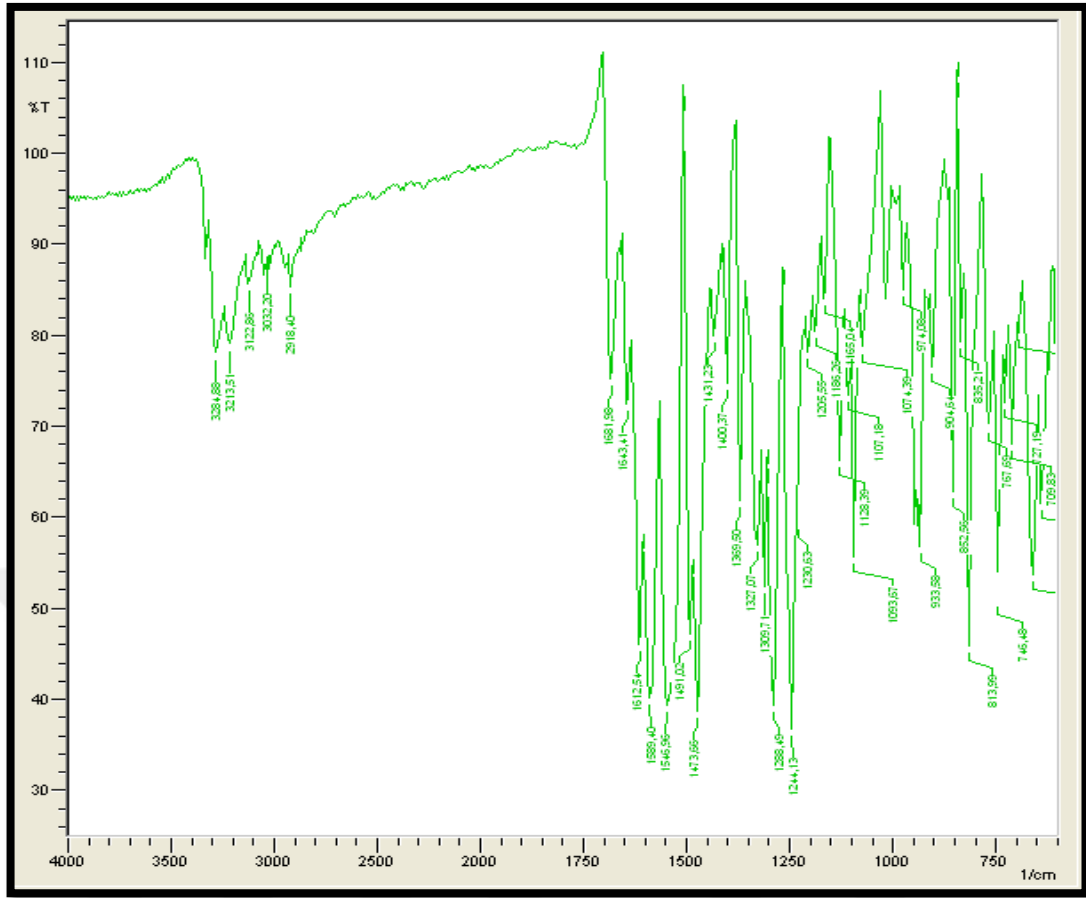
Şekil 67: FT185'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

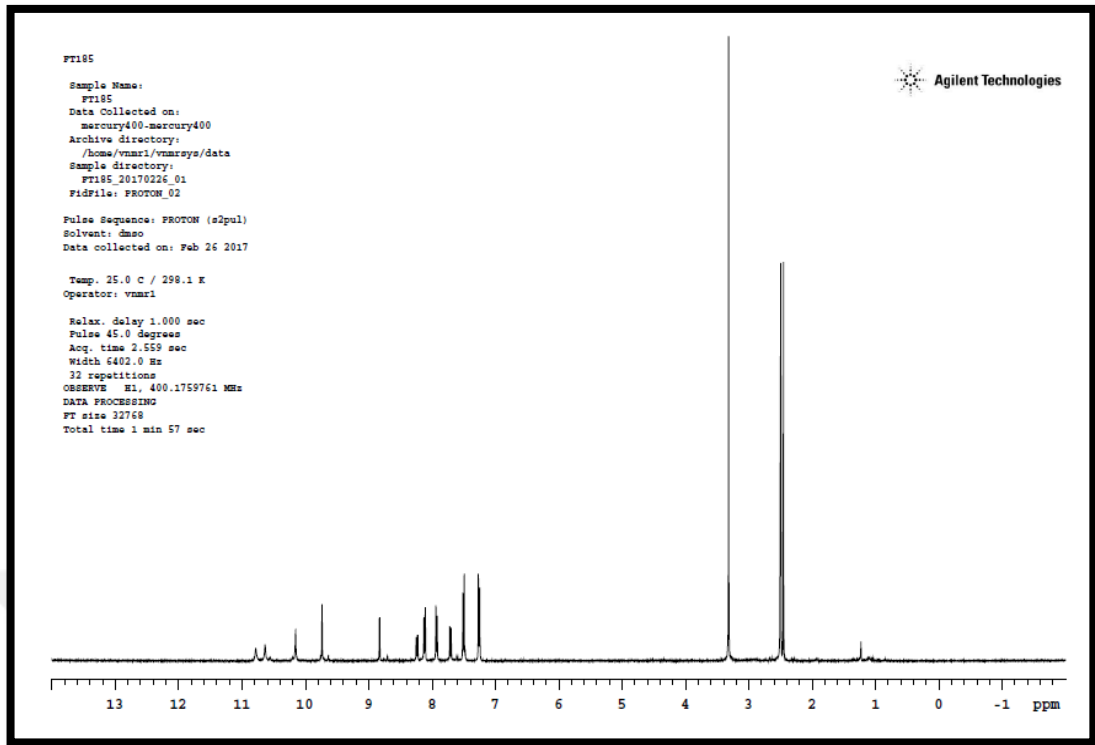
ν_{maks} (cm^{-1}): 3331, 3284, 3213, 3122 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3032 (aromatik =C-H g.b.); 2918 (alifatik C-H g.b.); 1681 (üre C=O g.b.); 1643 (hidrazit C=O g.b.); 1612 (C=N g.b.); 1589, 1546, 1491, 1473 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1309 (tiyoeter C-S g.b.); 1185 (C-F g.b.); 835 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 68).



Şekil 68: Bileşik FT185'in IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

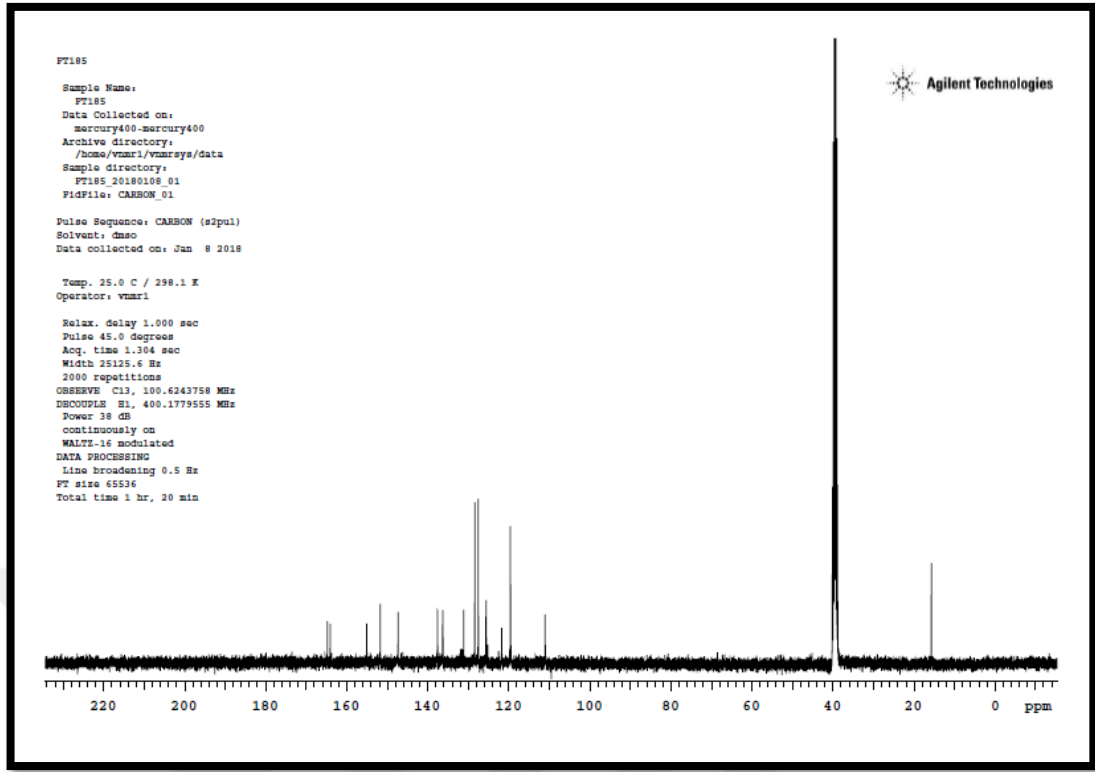
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.45 (s, 3H, -SCH₃); 7.24 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.4 Hz); 7.49 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.0 Hz); 7.70 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.94 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.0 Hz); 8.10 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.4 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.82 (s, 1H, C14-H); 9.73 (s, 1H, üre NH); 10.15 (s, 1H, üre NH); 10.63 (s, 1H, hidrazit NH); 10.74 (s, 1H, hidrazit NH) (Şekil 69).



Şekil 69: Bileşik FT185'in ^1H -NMR spektrumu

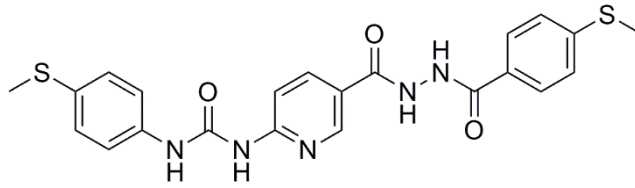
^{13}C -NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 15.72 (C-7), 111.05 (C-17), 119.62 (C-15), 121.74 (C-4 ve C-6), 123.22 (C-30), 125.20 (C-26 ve C-28), 125.64 (C-25 ve C-29), 127.54 (C-1 ve C-3), 128.40 (C-2), 131.18 (C-5), 136.27 (C-23), 136.34 (C-16), 137.59 (C-27), 147.34 (C-14), 151.72 (C-9), 155.07 (C-12), 164.07 (C-18), 164.79 (C-22) (Şekil 70).



Şekil 70: Bileşik FT185'in ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.15 1-(5-(2-(4-(Metiltiyo)benzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT186)



FT181 kodlu bileşiğin üzerine 4-(metiltiyo)benzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %60

⇒ E.n: 293-295 °C

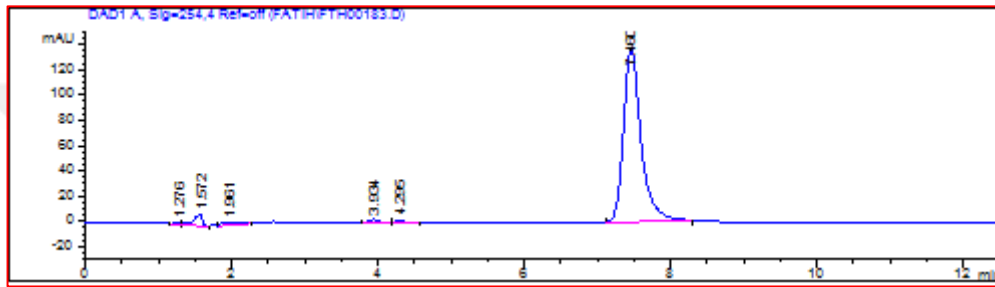
Analiz $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ için M.A. : 467,56 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	56.51	4.53	14.98
Bulunan (%)	:	56.80	4.63	14.69

Kromatografik Bulgular

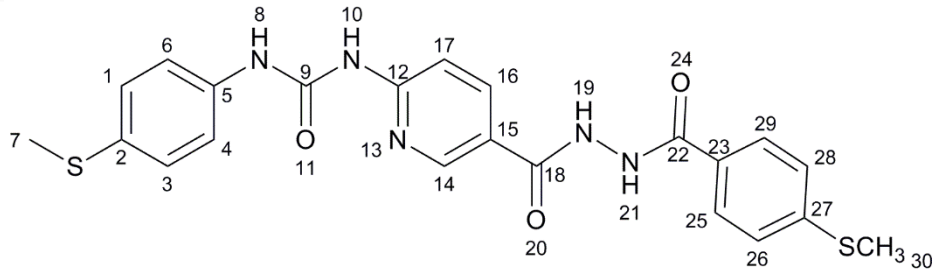
Rf değeri: FT181 için 0.45, FT186 için 0.61, Aseton: petrol eteri (50:50), t: 25°C

Rt değeri (dk): 7.460 (Şekil 71).



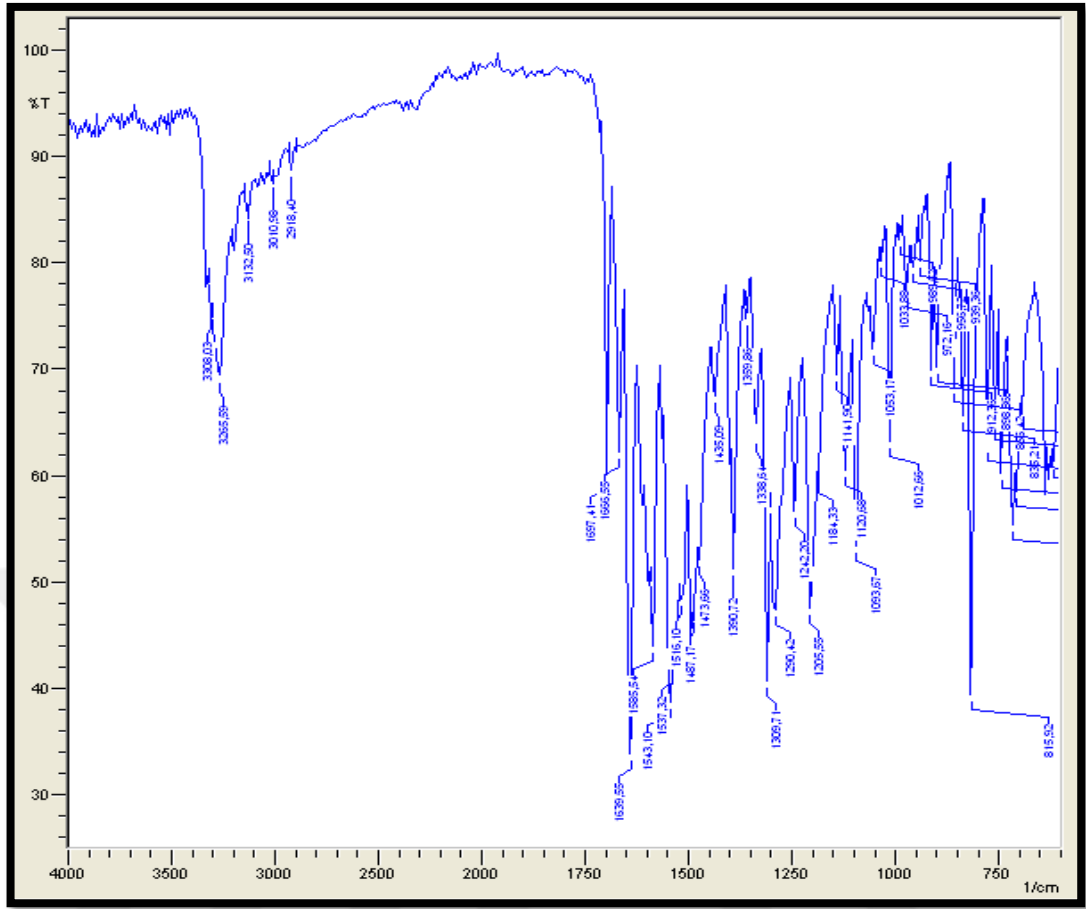
Şekil 71: FT186'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

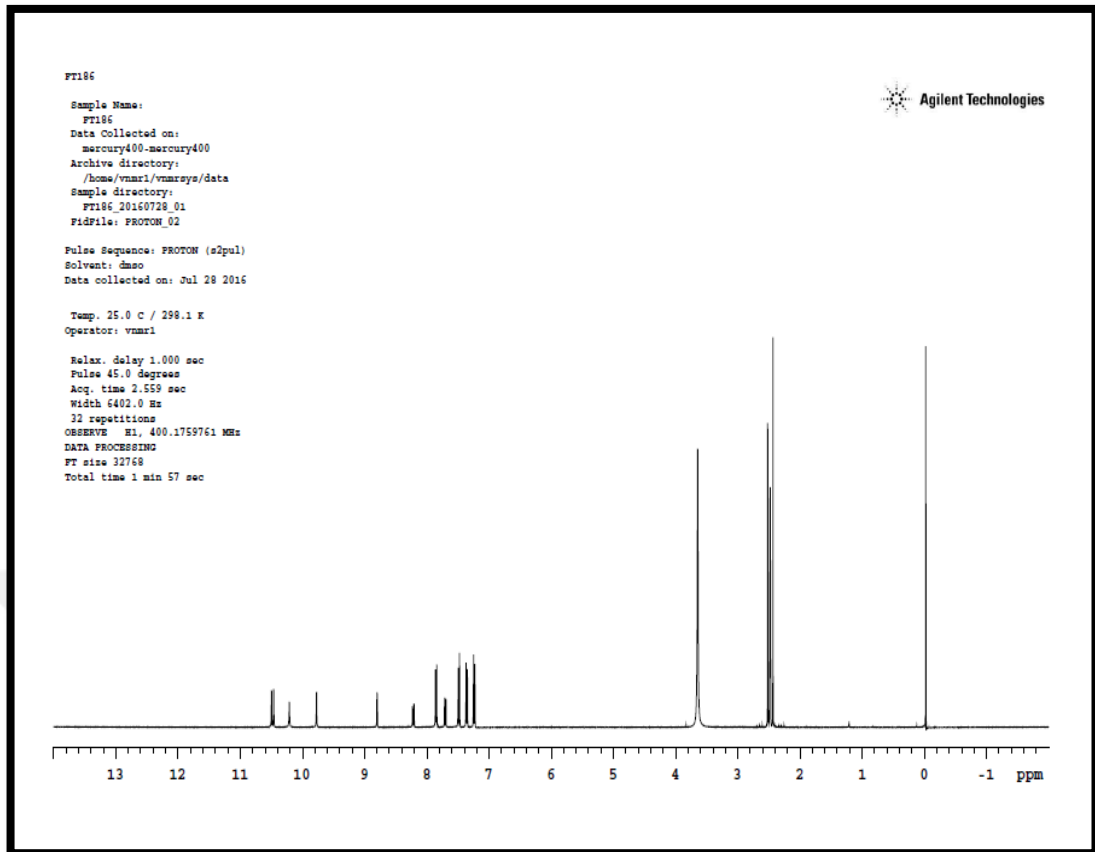
ν_{maks} (cm^{-1}): 3308, 3255, 3132 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3010 (aromatik =C-H g.b.); 2918 (alifatik C-H g.b.); 1697 (üre C=O g.b.); 1666 ve 1639 (hidrazit C=O g.b.); 1585, 1543, 1537, 1487, 1473 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1309 (tiyoeter C-S g.b.); 836 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 72).



Şekil 72: Bileşik FT186'nın IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

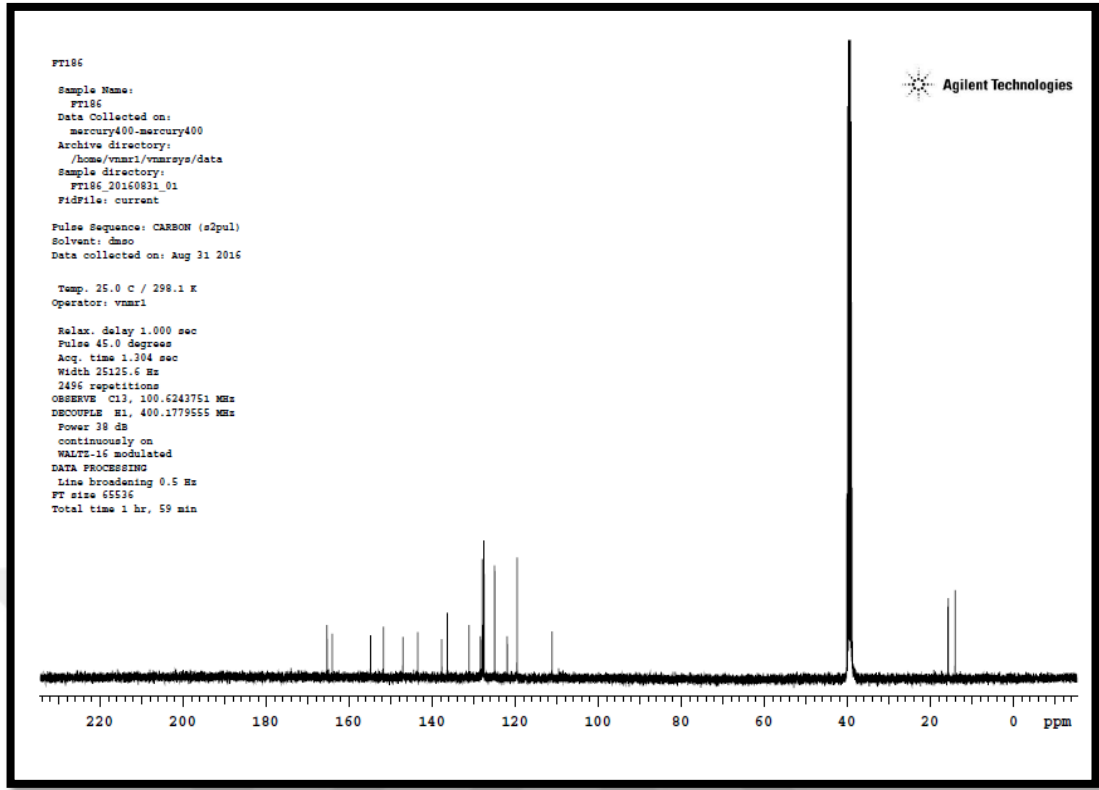
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.43 (s, 3H, -SCH₃); 2.51 (s, 3H, C30-H); 7.22 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.36 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.49 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 7.71 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 7.86 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.8 Hz); 8.23 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.77 (s, 1H, üre NH); 10.21 (s, 1H, üre NH); 10.46 ve 10.49 (2s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 73).



Şekil 73: Bileşik FT186'nin ^1H -NMR spektrumu

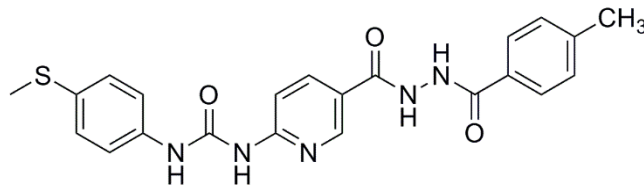
^{13}C -NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 14.05 (C-30), 15.74 (C-7), 111.16 (C-17), 119.55 (C-15), 121.94 (C-4 ve C-6), 124.97 (C-26 ve C-28), 127.55 (C-25 ve C-29), 127.93 (C-1 ve C-3), 128.38 (C-23), 131.13 (C-2), 136.38 (C-5), 137.71 (C-16), 143.47 (C-27), 147.05 (C-14), 151.76 (C-9), 154.86 (C-12), 164.08 (C-18), 165.34 (C-22) (Şekil 74).



Şekil 74: Bileşik FT186'nın ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.16 1-(5-(2-(4-(Metil)benzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT187)



FT181 kodlu bileşiğin üzerine 4-metilbenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %55

⇒ E.n: 178-179 °C

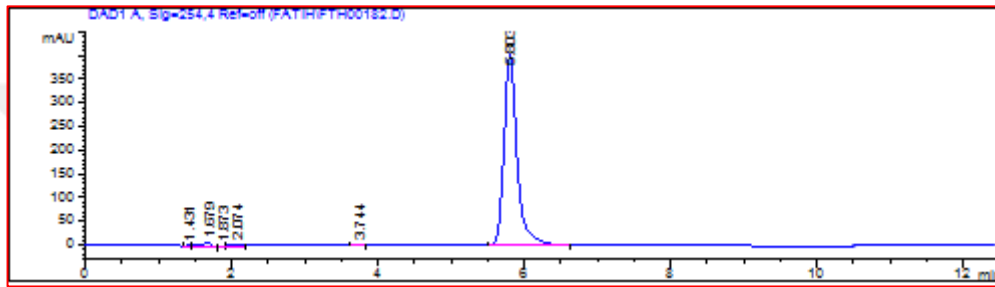
Analiz $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için M.A. : 435,50 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	60.67	4.86	16.08
Bulunan (%)	:	60.57	4.98	16.10

Kromatografik Bulgular

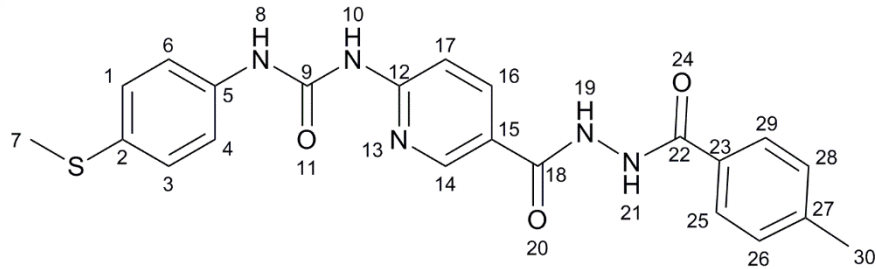
Rf değeri: FT181 için 0.45, FT187 için 0.63, Aseton: petrol eteri (50:50), t: 25°C

Rt değeri (dk): 5.803 (Şekil 75).



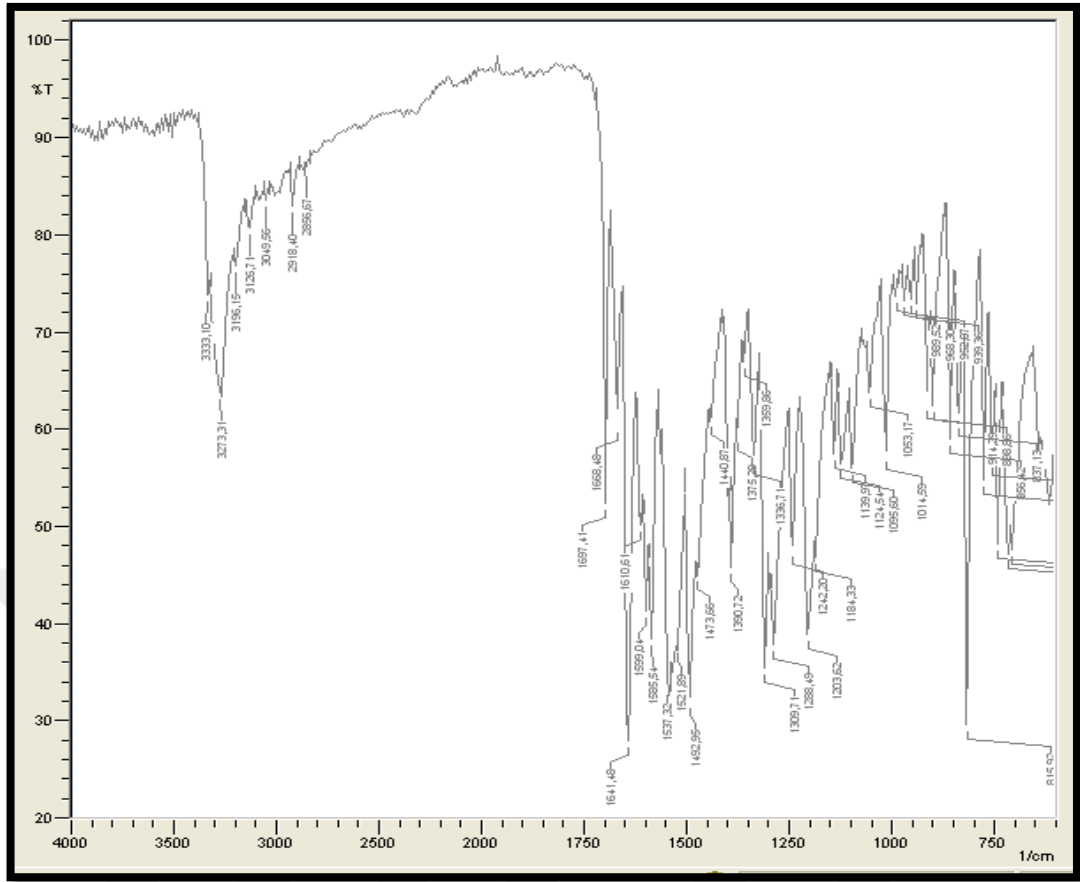
Şekil 75: FT187'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

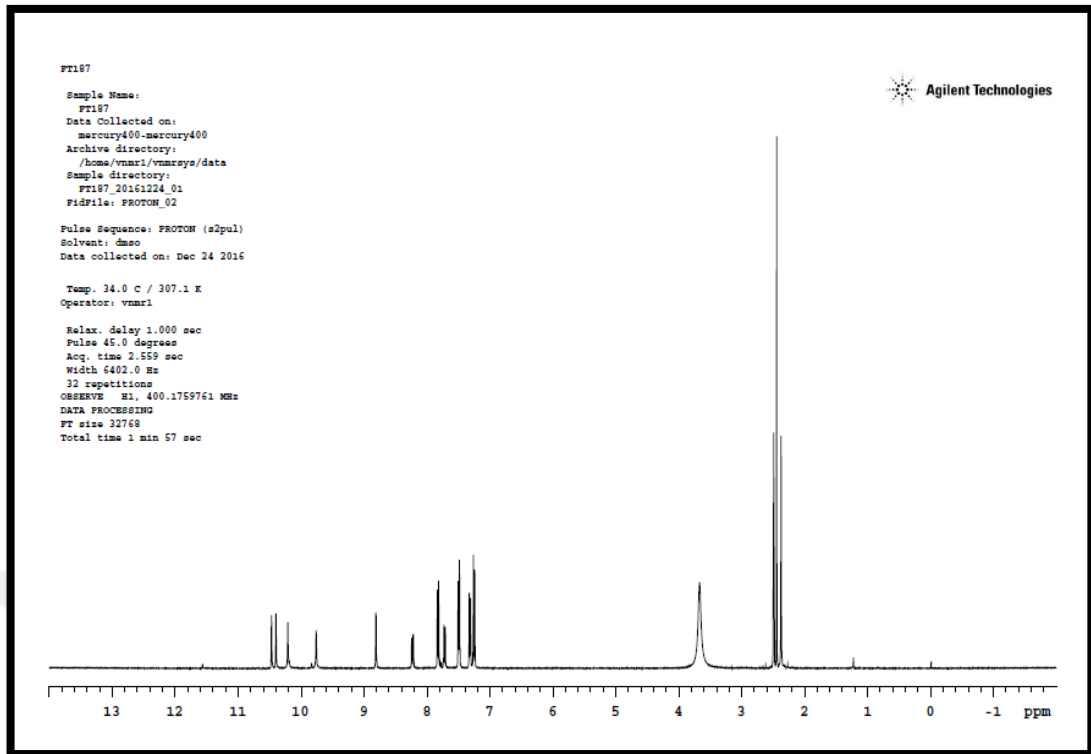
ν_{maks} (cm^{-1}): 3333, 3273, 3196, 3125 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3049 (aromatik =C-H g.b.); 2918 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2856 (alifatik C-H simetric g.b.); 1697 (üre C=O g.b.); 1668 ve 1641 (hidrazit C=O g.b.); 1610 (piridin C=N g.b.); 1585, 1537, 1492, 1473, 1440 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1309 (tiyoeter C-S g.b.); 837 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 76).



Şekil 76: Bileşik FT187'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

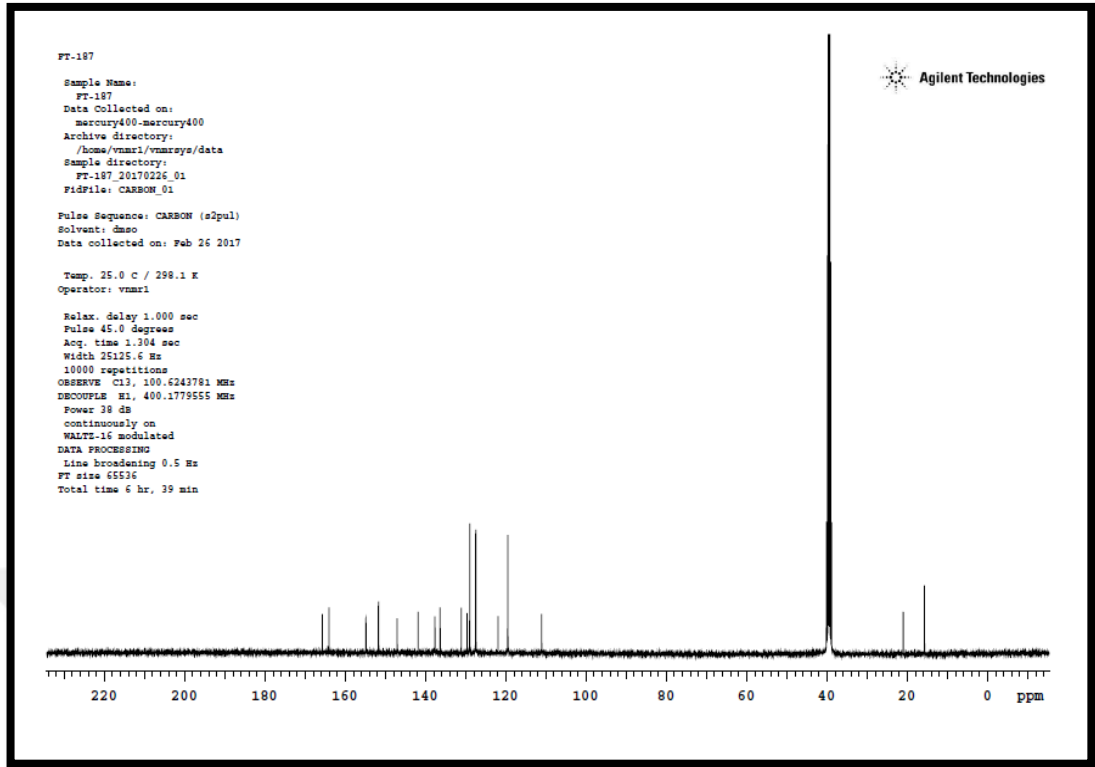
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.37 (s, 3H, CH₃); 2.44 (s, 3H, -SCH₃); 7.24 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.32 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.0 Hz); 7.50 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 7.70 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.83 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.0 Hz); 8.24 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.81 (s, 1H, C14-H); 9.76 (s, 1H, üre NH); 10.21 (s, 1H, üre NH); 10.40 (s, 1H, hidrazit NH); 10.47 (s, 1H, hidrazit NH) (Şekil 77).



Şekil 77: Bileşik FT187'nin ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR Spektrumu:

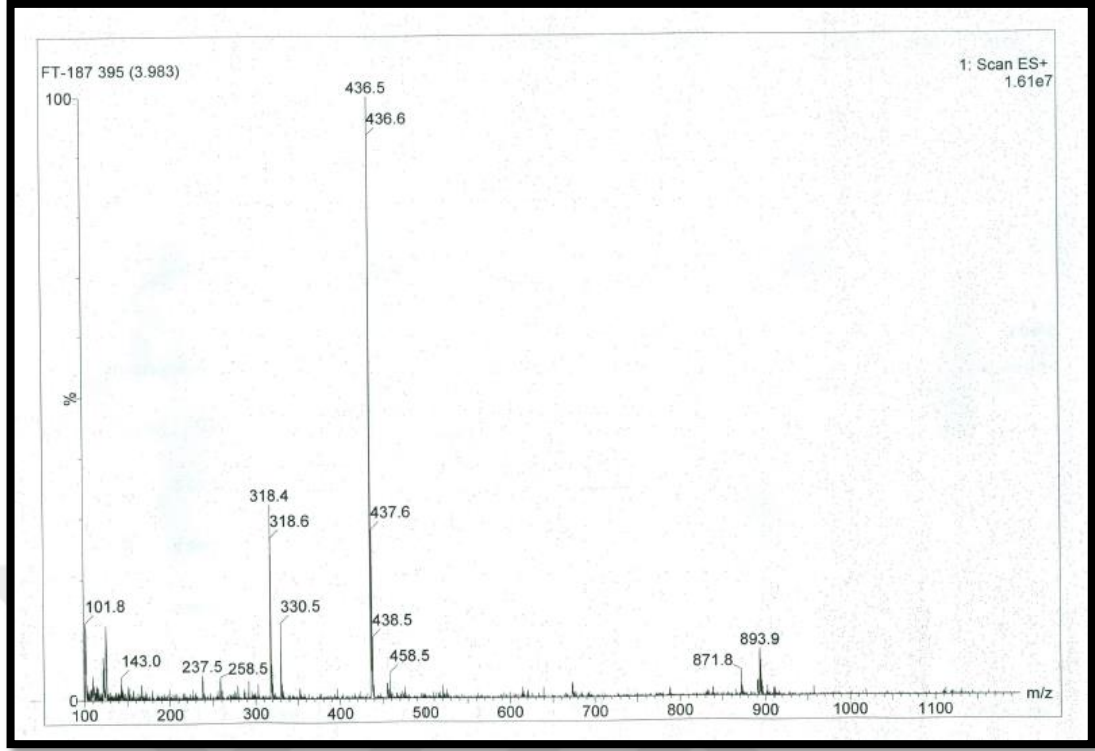
(100 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 15.73 (C-7), 21.01 (C-30), 111.11 (C-17), 119.54 (C-15), 121.95 (C-4 ve C-6), 127.47 (C-26 ve C-28), 127.54 (C-25 ve C-29), 129.01 (C-1 ve C-3), 129.67 (C-2), 131.10 (C-5), 136.38 (C-16), 137.67 (C-27), 141.87 (C-23), 147.08 (C-14), 151.75 (C-9), 154.86 (C-12), 164.05 (C-18), 165.71 (C-22) (Şekil 78).



Şekil 78: Bileşik **FT187**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

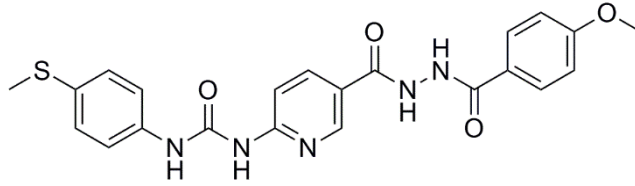
Kütle spektrumu:

ES(+)-m/z (%bağıl bolluk): 436.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 330.5(30), 318.4(35), 258.5(5), 237.5(5), 143.0(5), 101.8(12) (Şekil 79).



Şekil 79: Bileşik FT187'nin kütle spektrumu

6.1.17 1-(5-(2-(4-(Metoksi)benzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-(metiltiyo)fenil)üre (FT188)



FT181 kodlu bileşiğin üzerine 4-metoksibenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, asetondan saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %55
- ⇒ E.n: 152-153 °C

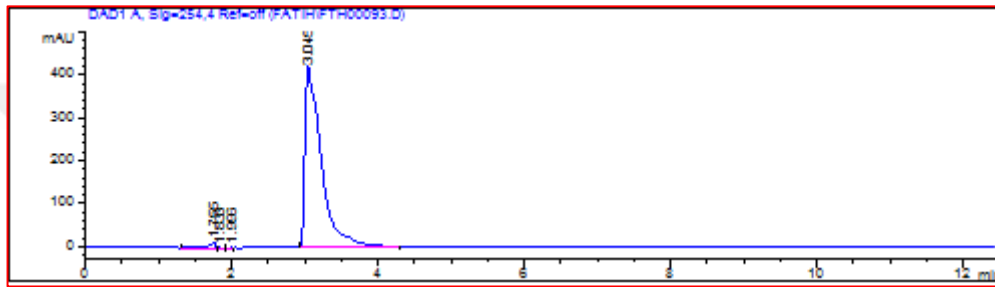
Analiz $C_{22}H_{21}N_5O_4S$ için M.A. : 451,50 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	58.52	4.69	15.51
Bulunan (%)	:	59.06	5.05	15.82

Kromatografik Bulgular

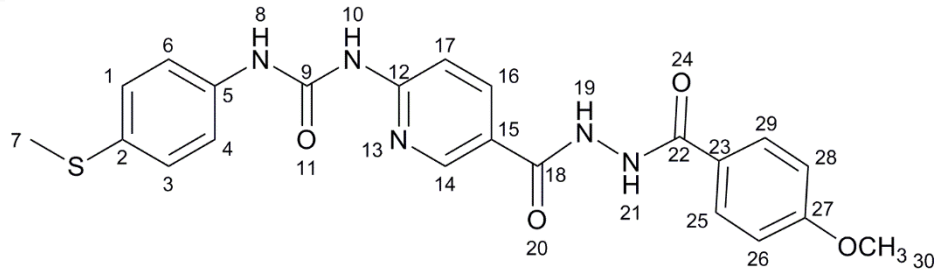
Rf değeri: FT181 için 0.45, FT188 için 0.67, Aseton: petrol eteri (50:50), t: 25°C

Rt değeri (dk): 3.043 (Şekil 80).



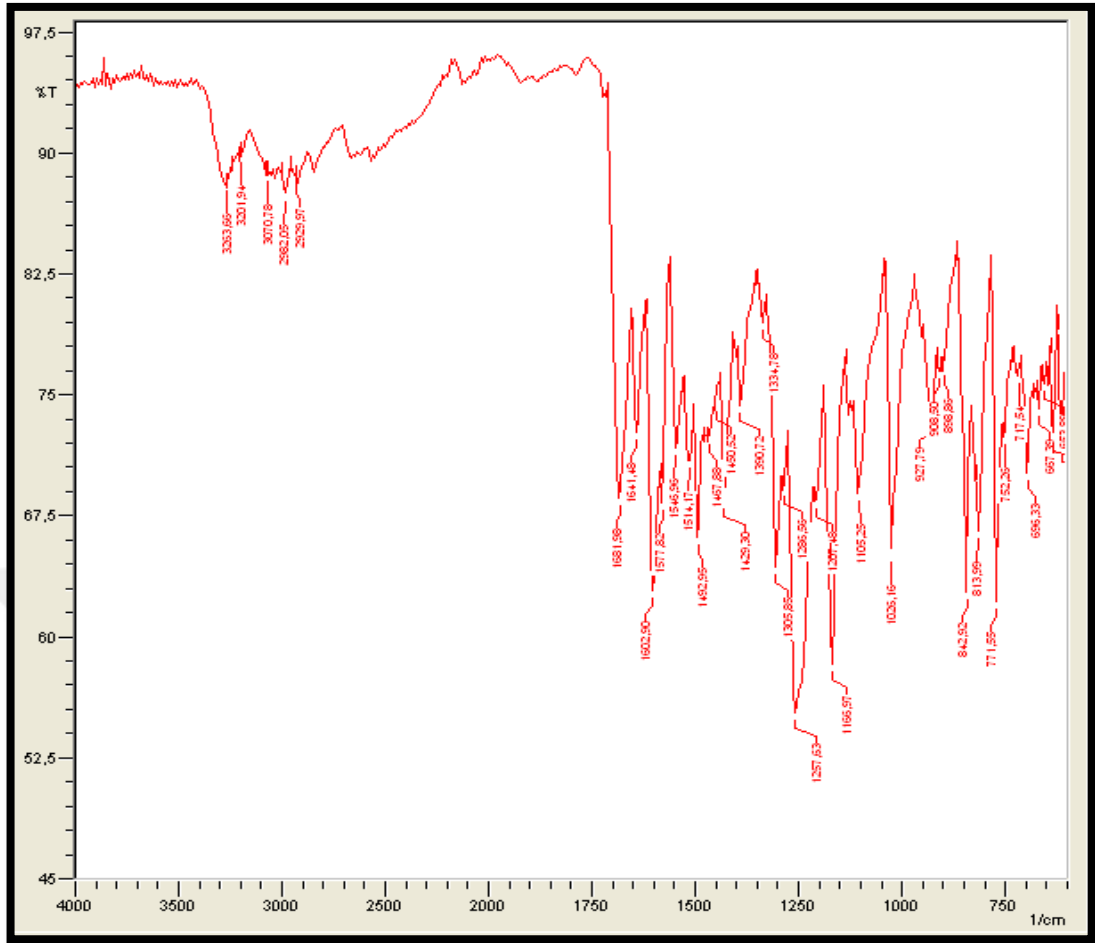
Şekil 80: FT188'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

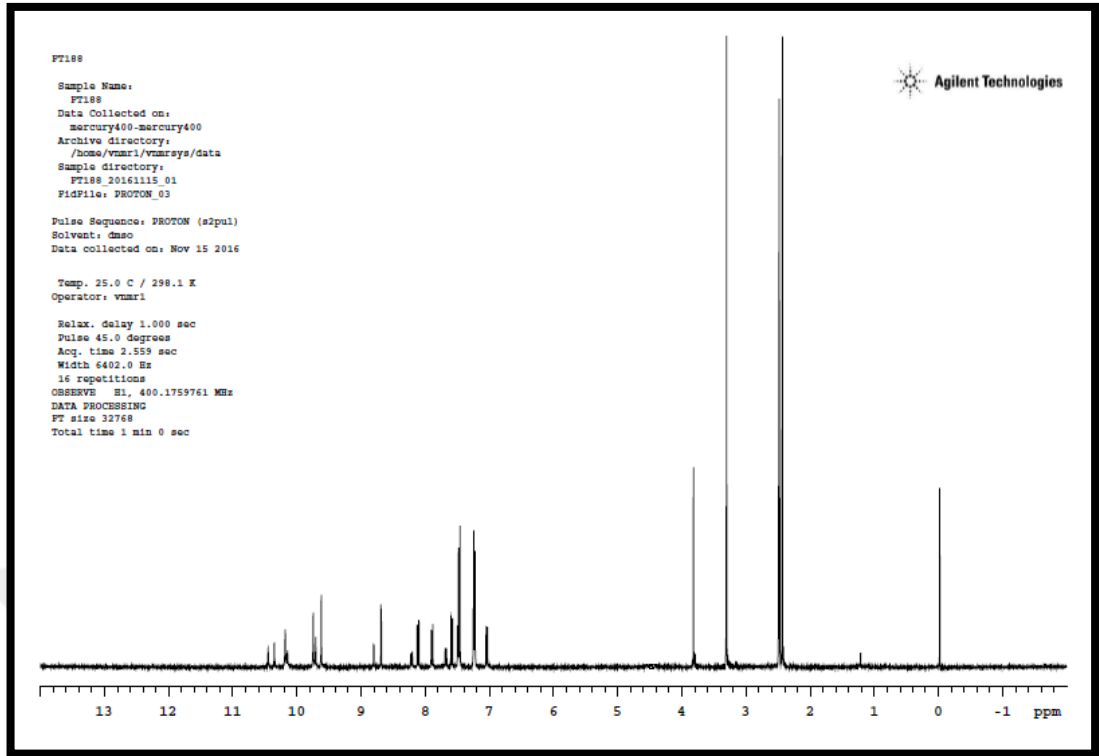
ν_{maks} (cm^{-1}): 3253, 3201 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3070 (aromatik =C-H g.b.); 2982 (alifatik C-H asimetrik g.b.); 2929 (alifatik C-H simetrik g.b.); 1681 (üre C=O g.b.); 1641 (hidrazit C=O g.b.); 1602 (C=N g.b.); 1577, 1545, 1492, 1467 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1334, 1305 (C-O g.b., tiyoeter C-S g.b.); 842 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 81).



Şekil 81: Bileşik FT188'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

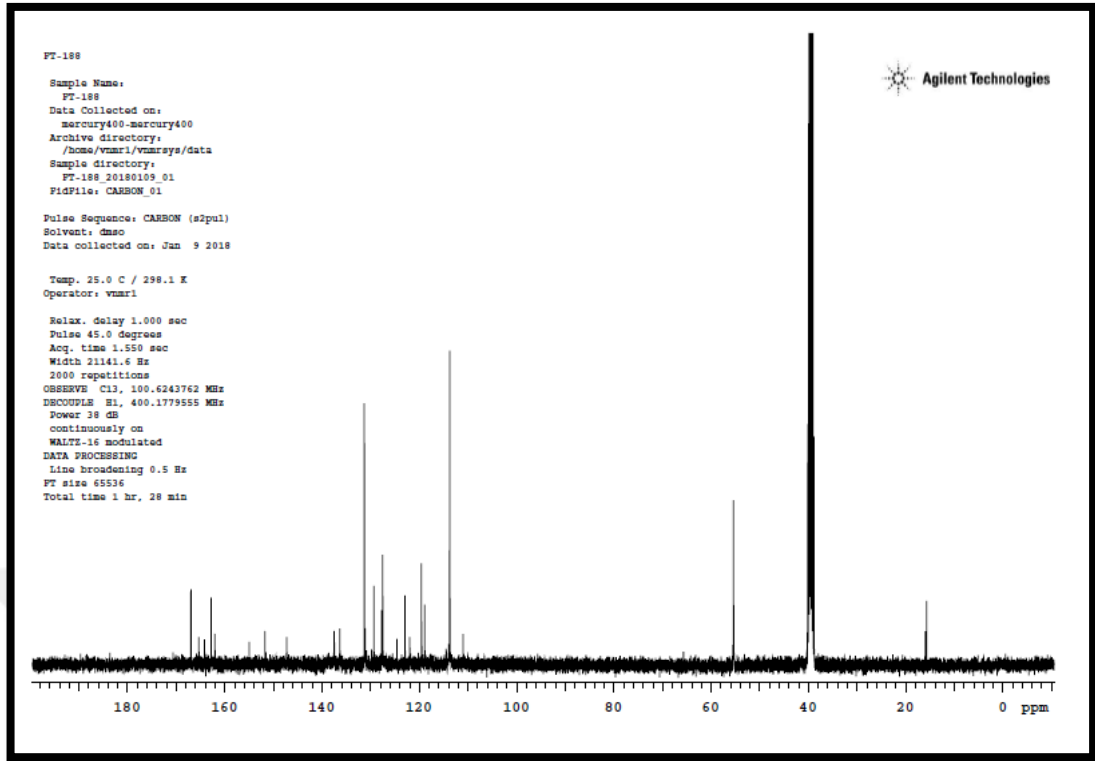
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.41 (s, 3H, -SCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 7.05 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.24 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.0 Hz); 7.47 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 7.59 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.88 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.0 Hz); 8.10 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.62 (s, 1H, üre NH); 9.74 (2s, 1H, üre NH); 10.18 (s, 1H, hidrazit NH); 10.35 ve 10.45 (2s, 1H, hidrazit NH) (Şekil 82).



Şekil 82: Bileşik FT188'ün ¹H-NMR spektrumu

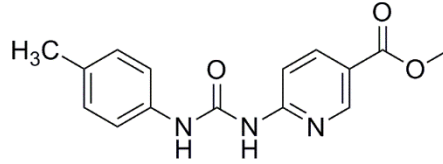
¹³C-NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 15.72 (C-7), 55.40 (C-30), 111.00 (C-17), 113.78 (C-15), 118.89-119.58 (C-4 ve C-6), 121.98-122.95 (C-26 ve C-28), 127.54-127.76 (C-25 ve C-29) 131.15-131.32 (C-1 ve C-3), 136.37 (C-2), 137.53 (C-5), 147.26 (C-16), 151.74 (C-9), 154.97 (C-23), 162.03 (C-14), 162.81 (C-12), 164.17 (C-27), 165.34 (C-18), 166.97 (C-22) (Şekil 83).



Şekil 83: Bileşik FT188'nin ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.18 1-(5-(Metoksikarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT200)



Metil 6-aminopiridin-3-karboksilat üzerine 4-metilfenil izosiyanat genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen madde süzülür, kurutulur ve metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %55

⇒ E.n: 147-149 °C

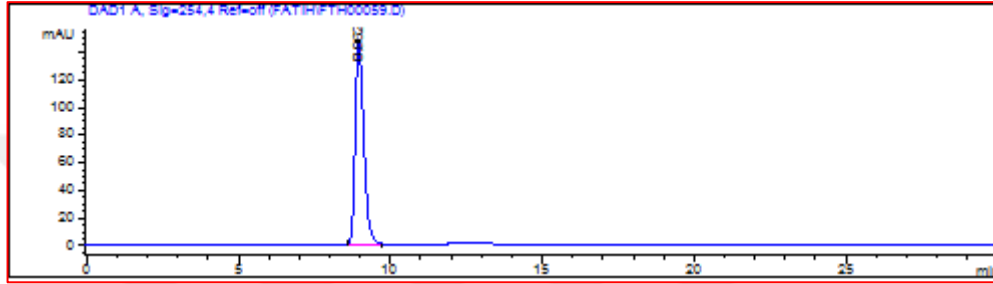
Analiz $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ için M.A. : 285,30 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	63.15	5.30	14.73
Bulunan (%)	:	63.84	5.76	15.45

Kromatografik Bulgular

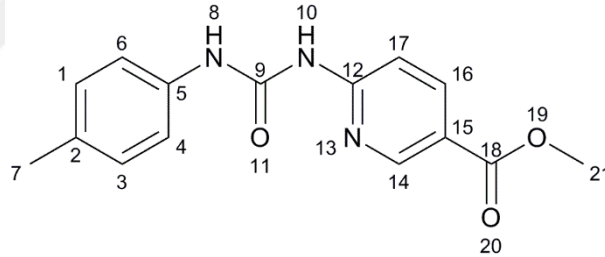
Rf değeri: FT200 için 0.85, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 8.926 (Şekil 84).



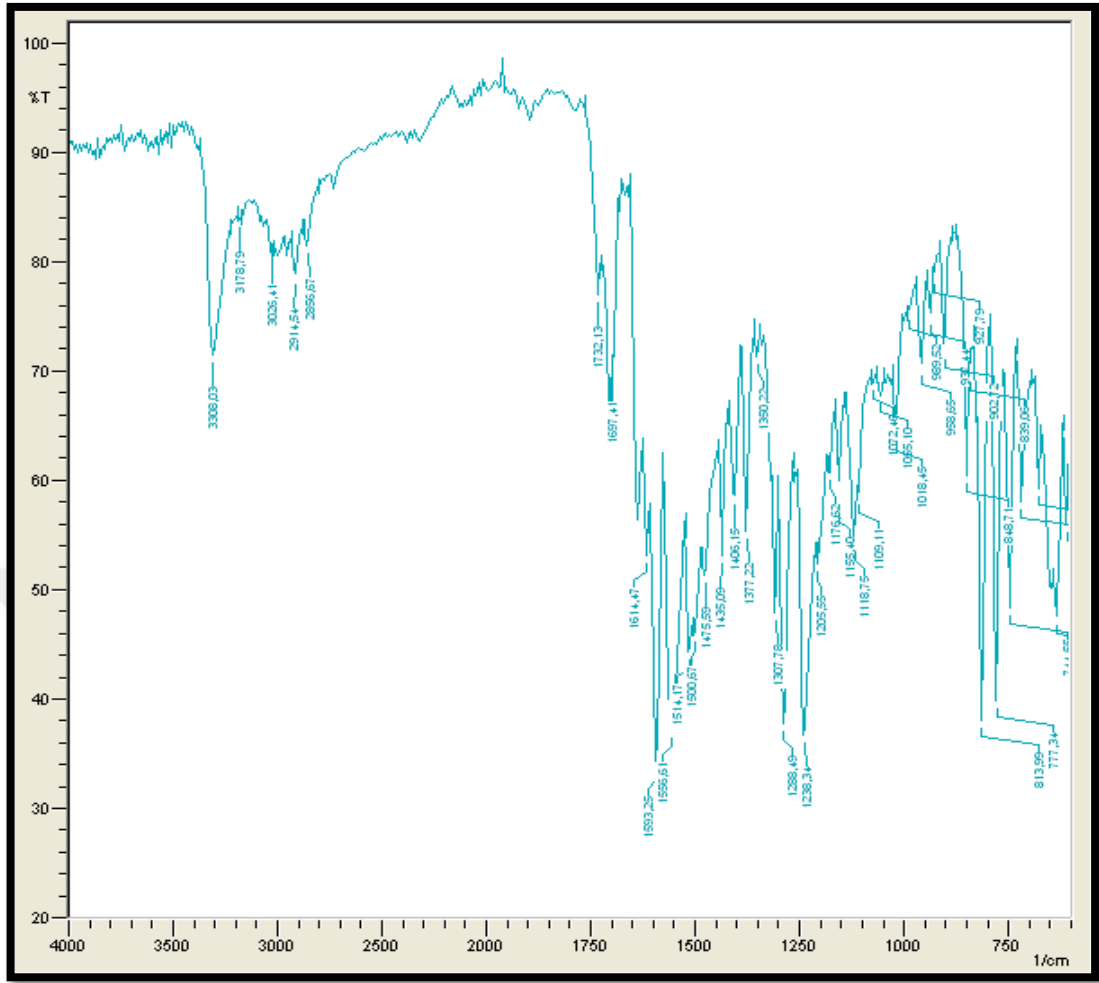
Şekil 84: FT200'ün HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

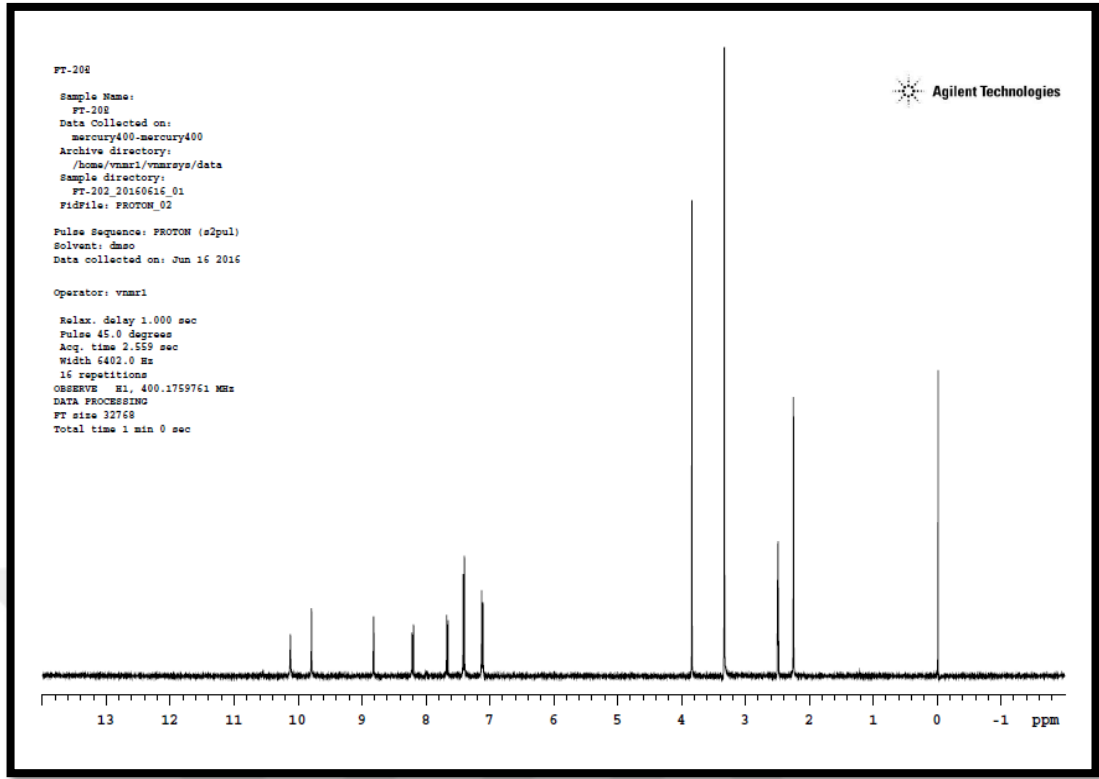
ν_{maks} (cm^{-1}): 3308, 3178 (üre N-H g.b.); 3026 (aromatik =C-H g.b.); 2914 (alifatik C-H asimetrik g.b.); 2856 (alifatik C-H simetrik g.b.); 1732 (ester C=O g.b.); 1697 (üre C=O g.b.); 1614 (piridin C=N g.b.); 1593, 1556, 1514, 1475, 1435 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1307 (ester C-O g.b.); 848 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 85).



Şekil 85: Bileşik FT200'ün IR spektrumu

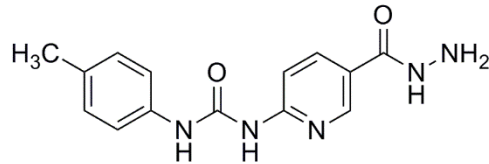
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.24 (s, 3H, CH₃); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 7.12 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.40 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.8 Hz); 7.68 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 8.21 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.82 (s, 1H, C14-H); 9.80 (s, 1H, üre NH); 10.13 (s, 1H, üre NH) (Şekil 86).



Şekil 86: Bileşik FT200'un ¹H-NMR spektrumu

6.1.19 1-(5-(Hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT201)



FT200 kodlu bileşiğin üzerine hidrazin monohidrat genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir, reaksiyon sonucunda katı kütle süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir ve hidrazit ödevli grubu taşıyan FT201 kodlu madde elde edilir.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %65

⇒ E.n: 212-213 °C

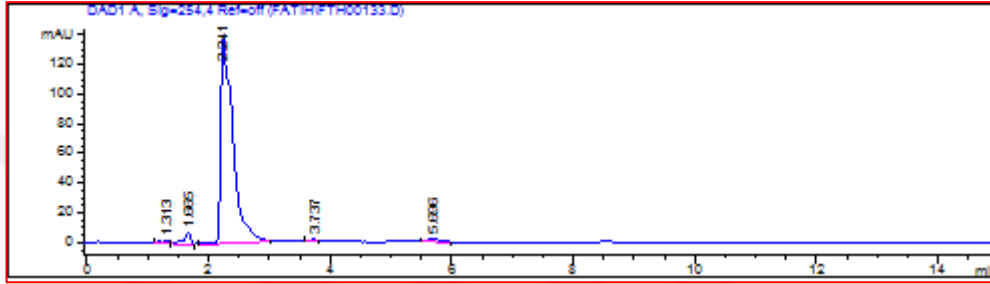
Analiz C₁₄H₁₅N₅O₂ için M.A. : 285,30 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	58.94	5.30	24.55
Bulunan (%)	:	58.11	5.58	24.24

Kromatografik Bulgular

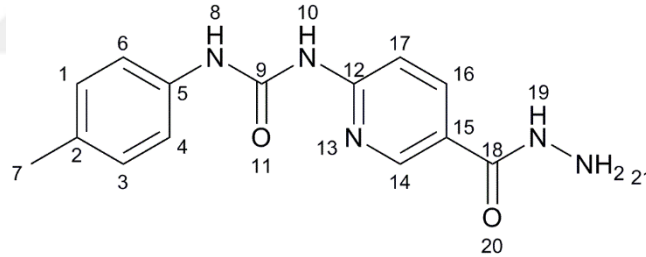
Rf değeri: FT200 için 0.85, FT201 için 0.19, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 2.241 (Şekil 87).



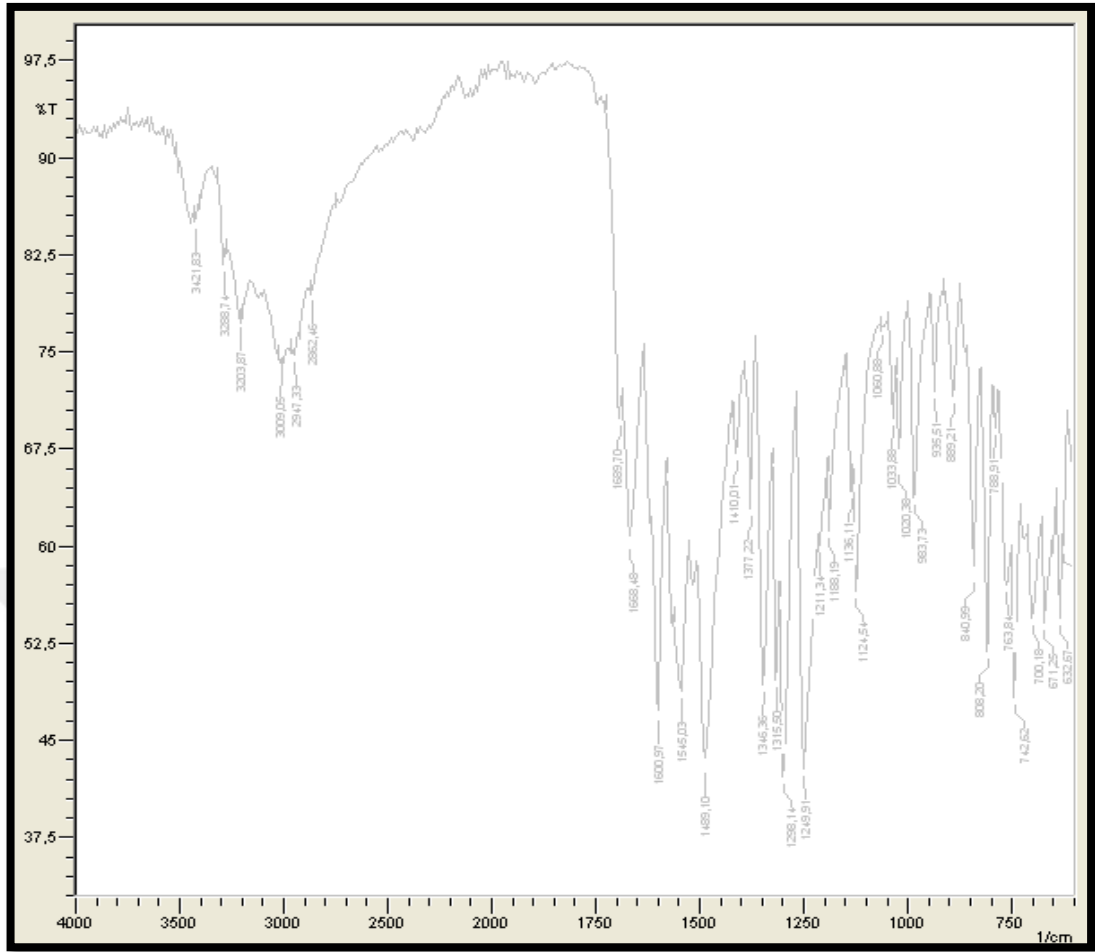
Şekil 87: FT201'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

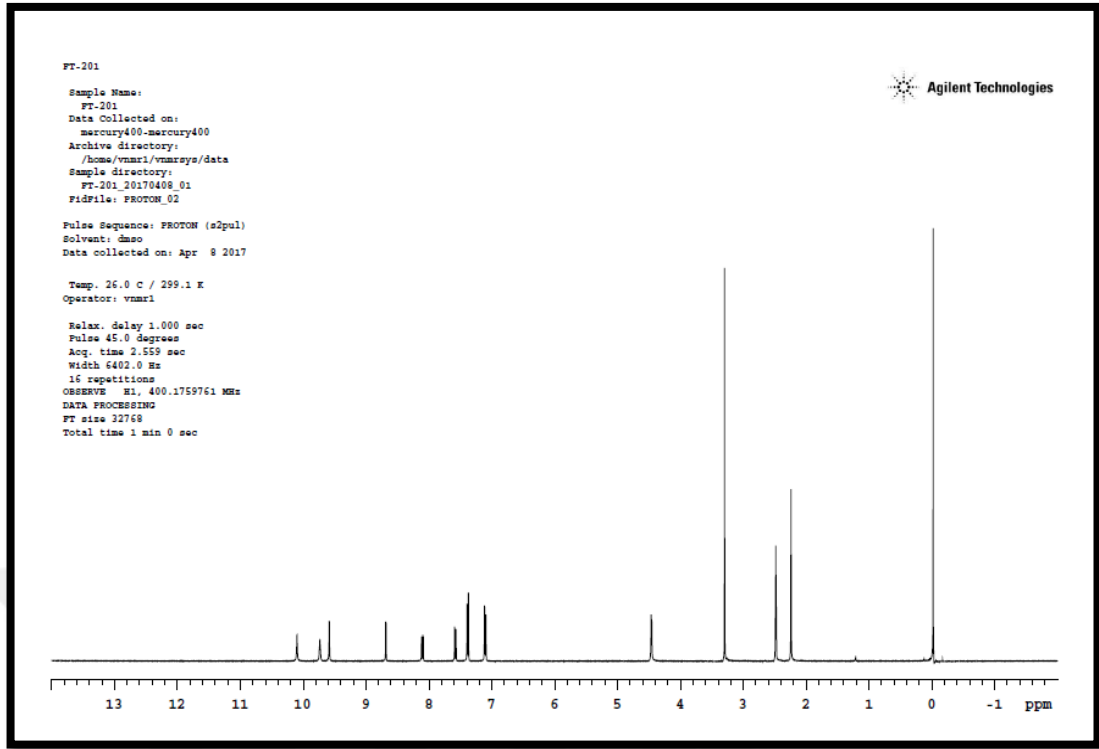
ν_{maks} (cm^{-1}): 3421, 3288, 3203 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3009 (aromatik =C-H g.b.); 2947 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2852 (alifatik C-H simetric g.b.); 1689 (üre C=O g.b.); 1668 (hidrazid C=O g.b.); 1600 (piridin C=N g.b.); 1545, 1527, 1489, 1410 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 840 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 88).



Şekil 88: Bileşik FT201'in ¹IR spektrumu

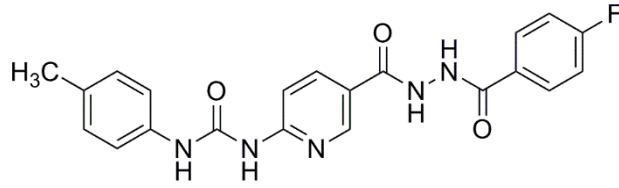
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.24 (s, 3H, CH₃); 4.46 (s, 2H, NH₂); 7.09 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.0 Hz); 7.39 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.0 Hz); 7.59 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 8.11 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.68 (s, 1H, C14-H); 9.58 (s, 1H, hidrazit NH); 9.73 (s, 1H, üre NH); 10.09 (s, 1H, üre NH) (Şekil 89).



Şekil 89: Bileşik FT201'in ¹H-NMR spektrumu

6.1.20 1-(5-(2-(4-Florobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT202)



FT201 kodlu bileşiğin üzerine 4-florobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %55

⇒ E.n: 329-330 °C

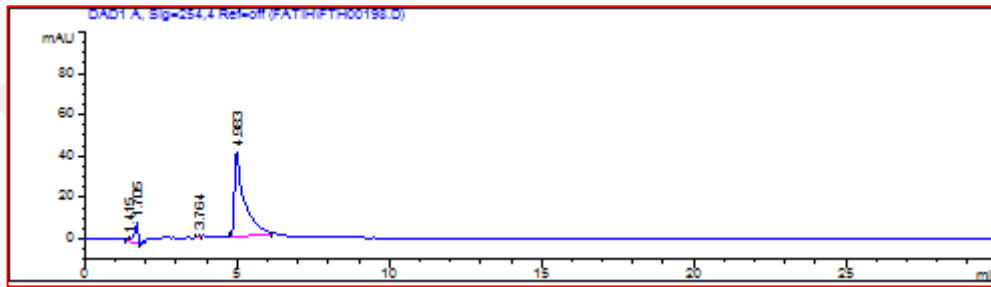
Analiz C₂₁H₁₈FN₅O₃ için M.A. : 407,40 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	61.91	4.45	17.19
Bulunan (%)	:	61.71	4.12	17.51

Kromatografik Bulgular

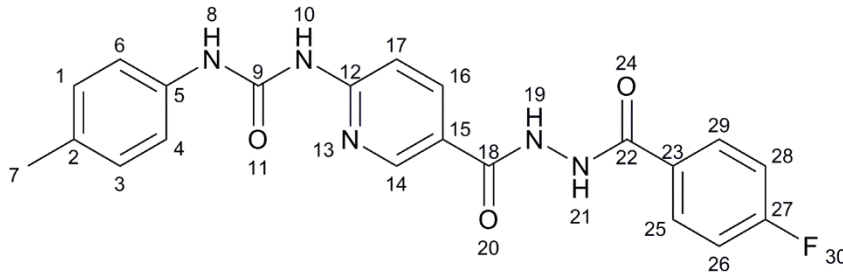
Rf değeri: FT201 için 0.19, FT202 için 0.66, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.983 (Şekil 90).



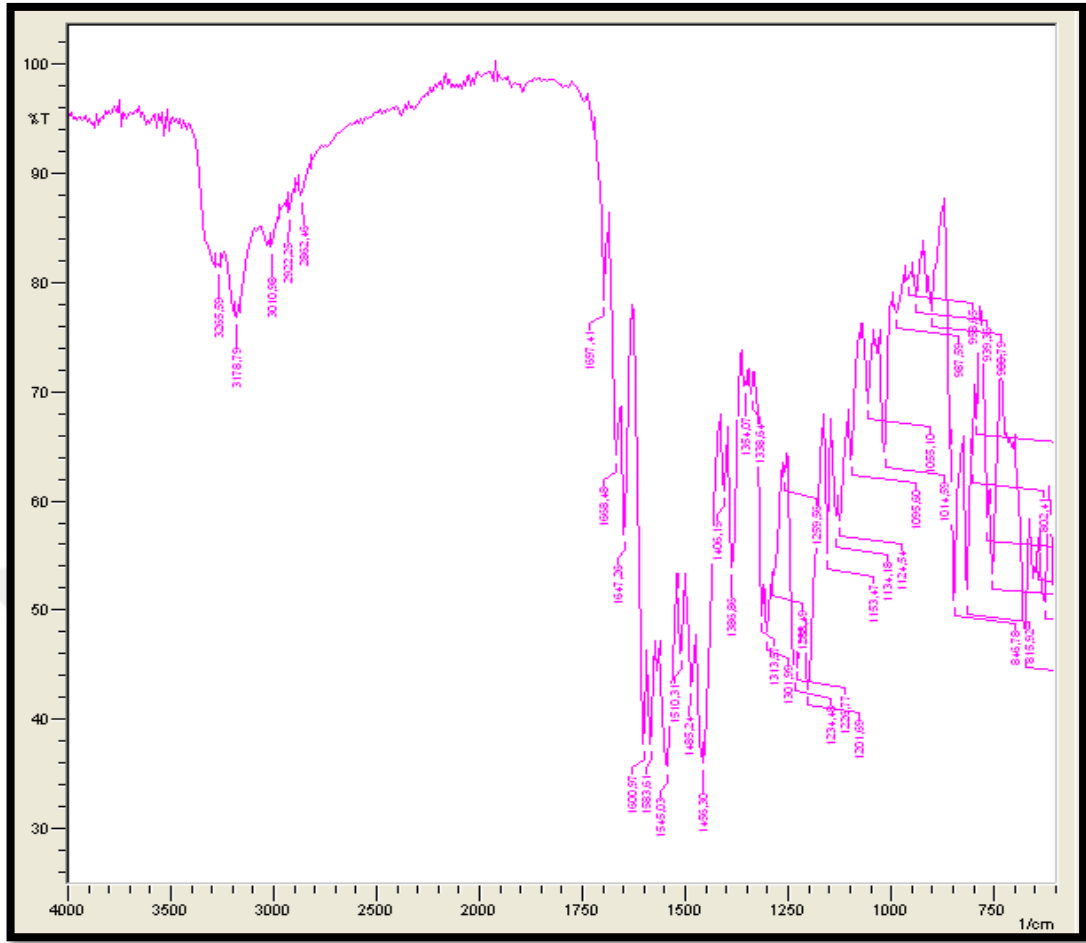
Şekil 90: FT202'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

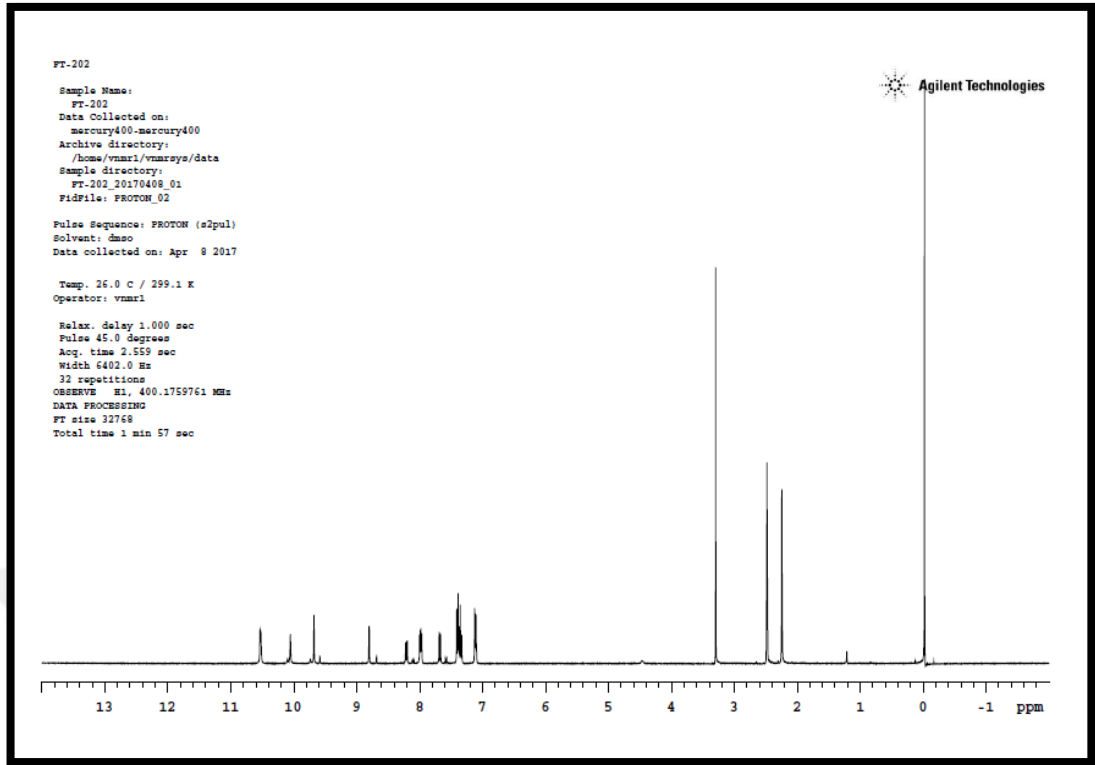
ν_{maks} (cm⁻¹): 3255, 3178 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3010 (aromatik =C-H g.b.); 2922 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2862 (alifatik C-H simetric g.b.); 1697 (üre C=O g.b.); 1668 ve 1647 (hidrazit C=O g.b.); 1600 (piridin C=N g.b.); 1583, 1545, 1510, 1485, 1455 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1095 (C-F g.b.); 846 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 91).



Şekil 91: Bileşik FT202'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

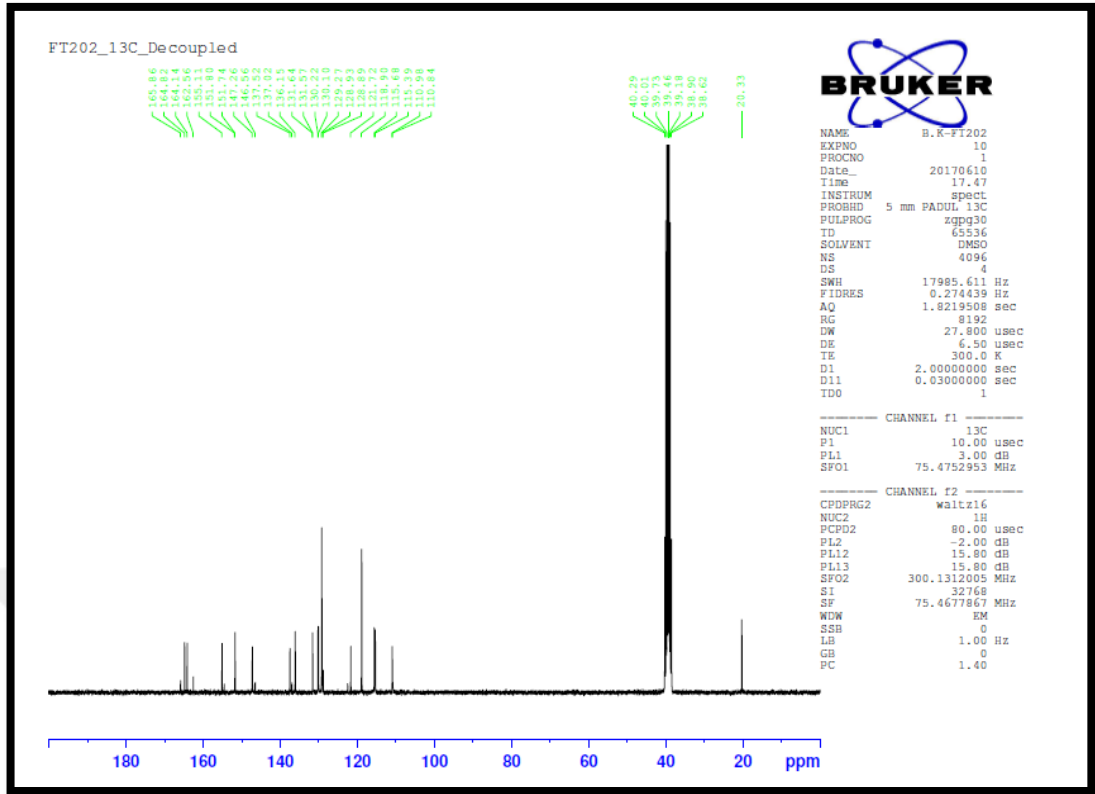
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.24 (s, 3H, CH₃); 7.12 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.33-7.41 (m, 4H, C25-H, C26-H, C28-H ve C29-H); 7.69 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.99 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.67 (s, 1H, üre NH); 10.09 (s, 1H, üre NH); 10.53 (s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 92).



Şekil 92: Bileşik FT202'nin ¹H-NMR spektrumu

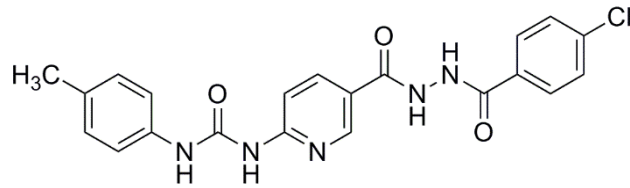
¹³C-NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 20.33 (C-7), 110.84 (C-17), 115.39-115.68 (d, *J*: 21.75 Hz, C-26 ve C-28), 118.90 (C-15), 128.89 (d, *J*: 3.00 Hz, C-23), 128.93-129.27 (C-4 ve C-6), 130.10-130.12 (d, *J*: 9.00 Hz, C-25 ve C-29), 131.57-131.64 (C-1 ve C-3), 136.15 (C-16), 137.02 (C-2), 137.52 (C-5), 147.26 (C-14), 151.80 (C-9), 155.11 (C-12), 164.14 (d, *J*: 237.75 Hz, C-27), 164.82 (C-18), 165.86 (C-22) (Şekil 93).



Şekil 93: Bileşik FT202'nin ¹³C-NMR spektrumu

6.1.21 1-(5-(2-(4-Klorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT203)



FT201 kodlu bileşiğin üzerine 4-klorobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %60
- ⇒ E.n: 311-313 °C

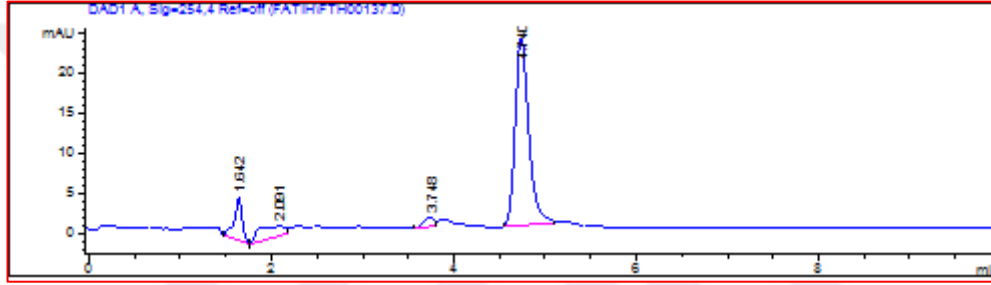
Analiz C₂₁H₁₈ClN₅O₃ için M.A. : 423,85 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 59.51	4.28	16.52
Bulunan (%)	: 59.58	4.19	15.80

Kromatografik Bulgular

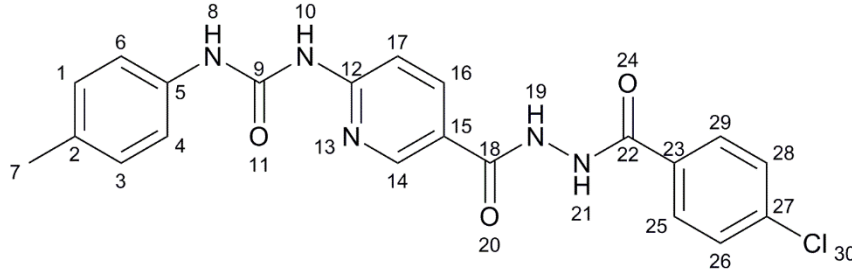
Rf değeri: FT201 için 0.19, FT203 için 0.90, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.740 (Şekil 94).



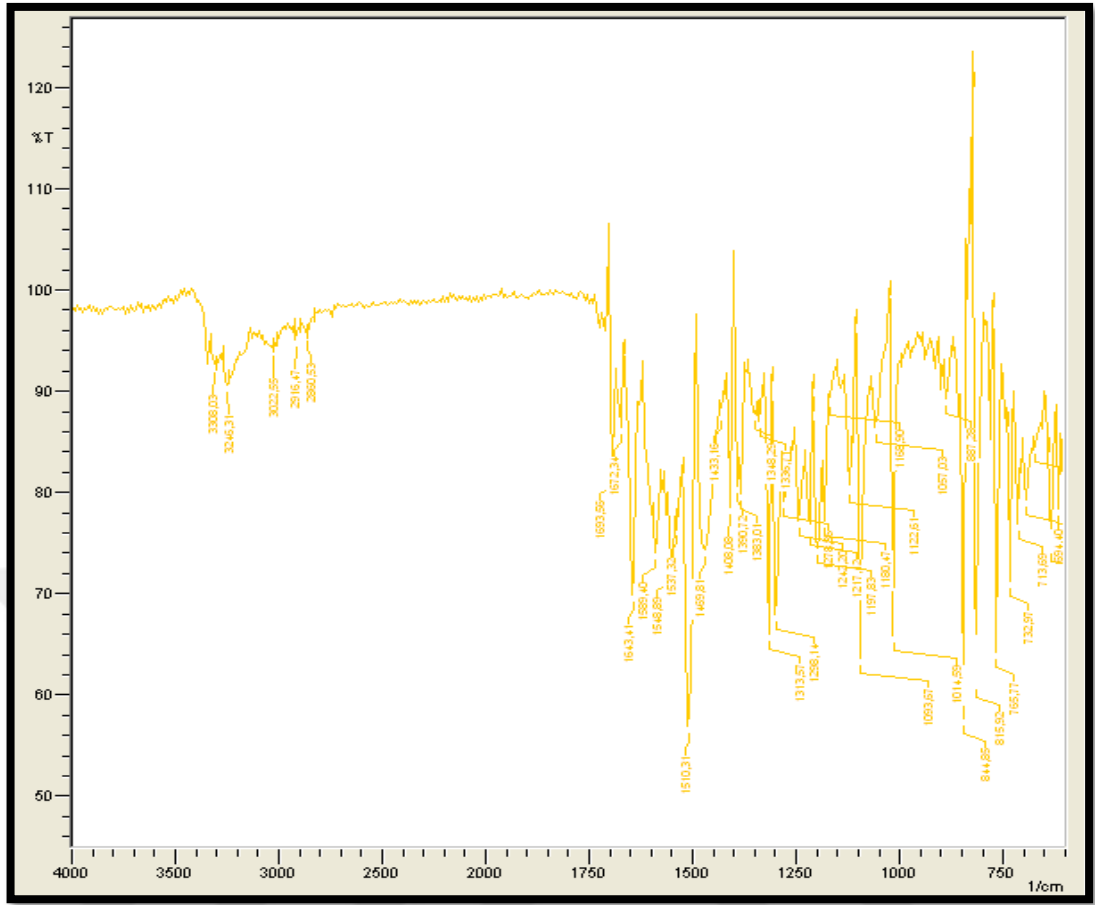
Şekil 94: FT203'ün HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

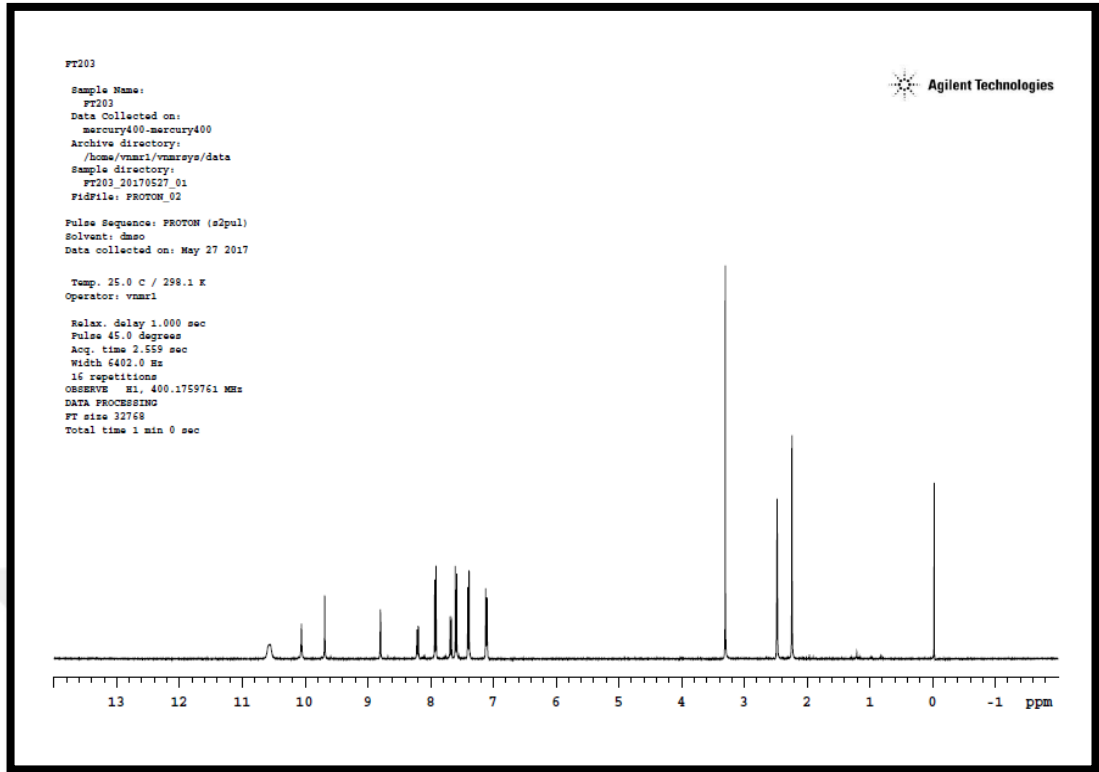
$\nu_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3308, 3246, 3161 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3022 (aromatik =C-H g.b.); 2916 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2860 (alifatik C-H simetric g.b.); 1693 (üre C=O g.b.); 1672 ve 1643 (hidrazit C=O g.b.); 1589, 1548, 1510, 1469, 1408 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1122 (C-Cl g.b.); 844 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 95).



Şekil 95: Bileşik FT203'ün IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

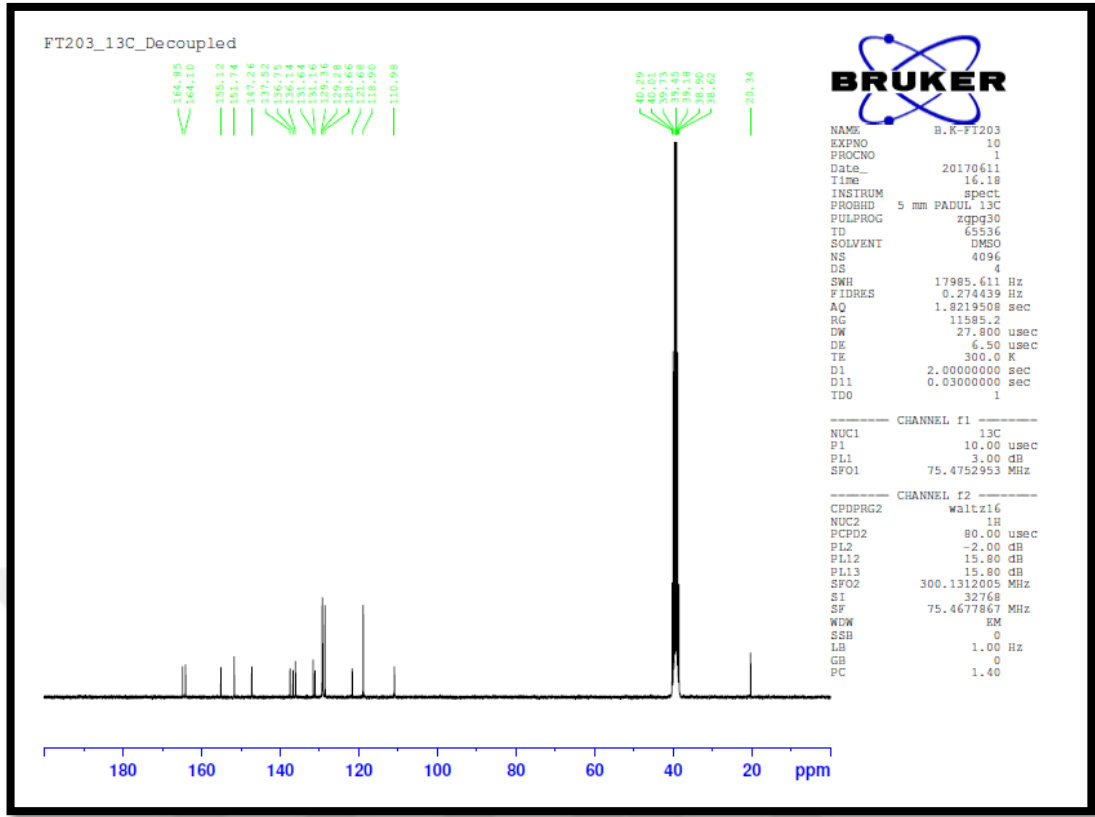
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.24 (s, 3H, CH₃); 7.12 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.40 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.58 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.4 Hz); 7.69 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 7.93 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.4 Hz); 8.21 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.67 (s, 1H, üre NH); 10.05 (s, 1H, üre NH); 10.56 (y.s., 2H, hidrazit NH) (Şekil 96).



Şekil 96: Bileşik FT203'ün ¹H-NMR spektrumu

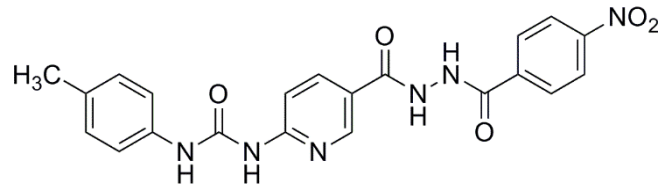
¹³C-NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 20.34 (C-7), 110.98 (C-17), 118.90 (C-15), 121.68 (C-1 ve C-3), 128.66 (C-4 ve C-6), 129.28 (C-26 ve C-28), 129.36 (C-25 ve C-29), 131.16 (C-23), 136.14 (C-2), 136.75 (C-5), 137.52 (C-27), 146.56 (C-16), 147.26 (C-14), 151.74 (C-9), 155.12 (C-12), 164.10 (C-18), 164.85 (C-22) (Şekil 97).



Şekil 97: Bileşik FT203'ün ¹³C-NMR spektrumu

6.1.22 1-(5-(2-(4-Nitrobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT204)



FT201 kodlu bileşiğin üzerine 4-nitrobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %55
- ⇒ E.n: 246-247 °C

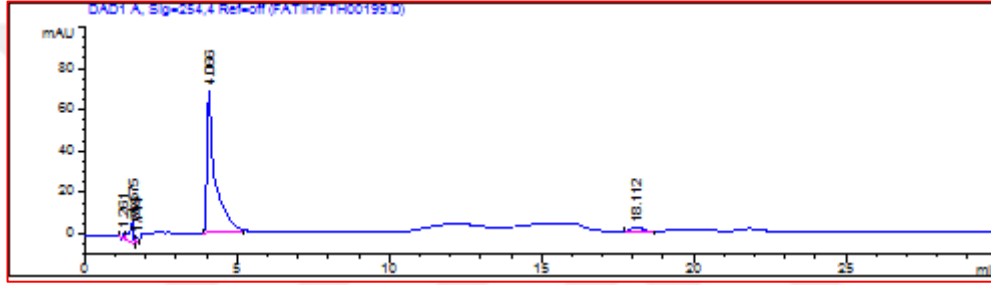
Analiz C₂₁H₁₈N₆O₅ için M.A. : 434,41 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 58.06	4.18	19.35
Bulunan (%)	: 58.02	4.49	20.30

Kromatografik Bulgular

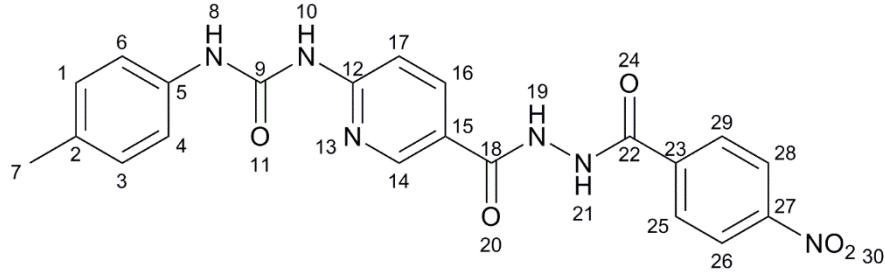
Rf değeri: FT201 için 0.19, FT204 için 0.81, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.096 (Şekil 98).



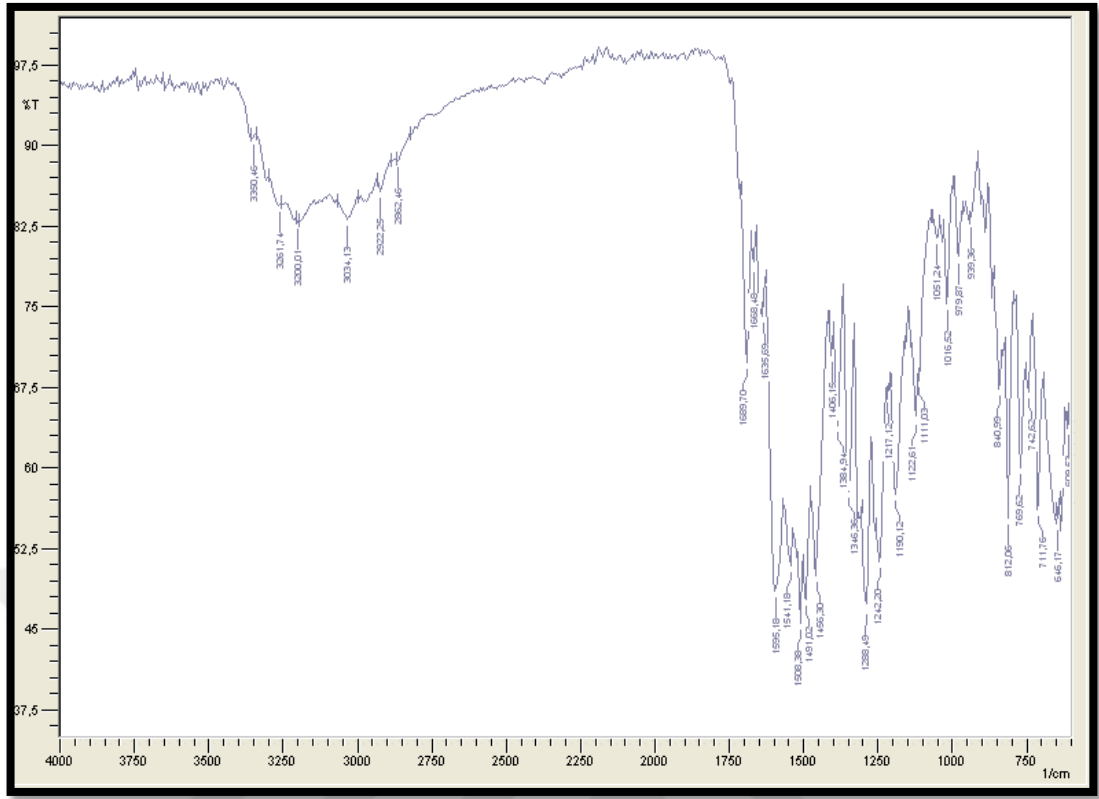
Şekil 98: FT204'ün HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

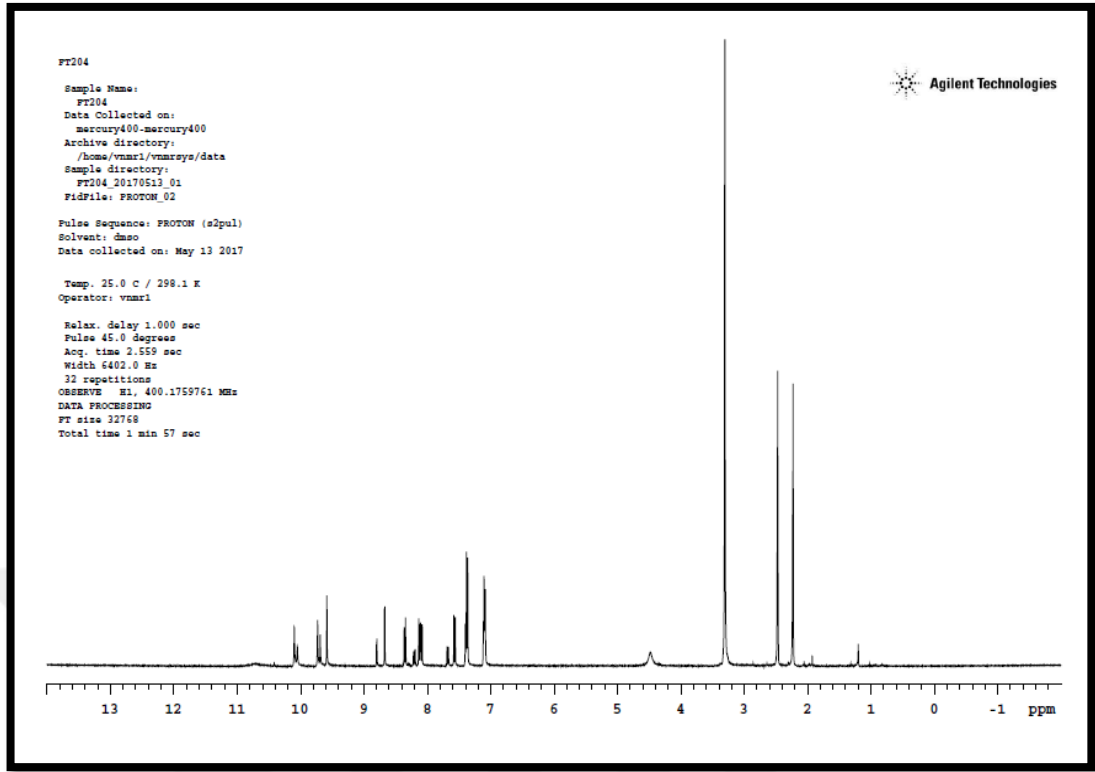
$\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3350, 3251, 3200 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3034 (aromatik =C-H g.b.); 2922 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2862 (alifatik C-H simetric g.b.); 1689 (üre C=O g.b.); 1668 ve 1635 (hidrazit C=O g.b.); 1595, 1541, 1508, 1491, 1456 (piridin C=N g.b., nitro asimetric g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1346 (nitro simetric g.b.); 840 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 99).



Şekil 99: Bileşik FT204'ün IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

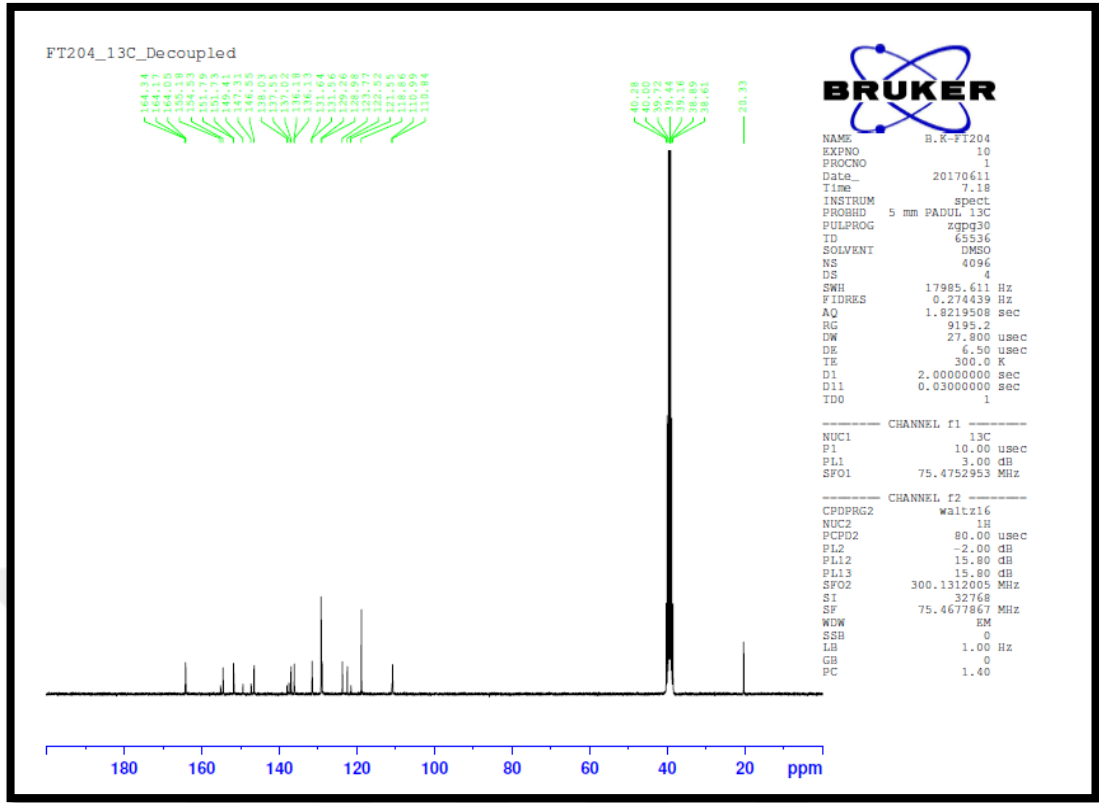
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.23 (s, 3H, CH₃); 7.12 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.0 Hz); 7.40 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.0 Hz); 7.58 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.69 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 8.08 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 8.28 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.58 (s, 1H, üre NH); 9.73 (2s, 1H, üre NH); 10.10 (2s, 1H, hidrazit NH); 10.58 (y.s., 1H, hidrazit NH) (Şekil 100).



Şekil 100: Bileşik **FT204**'ün ^1H -NMR spektrumu

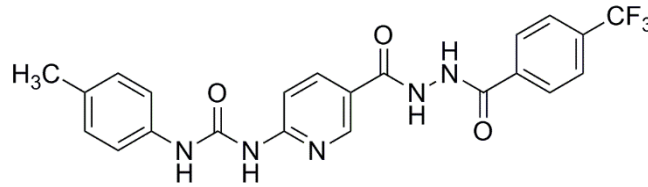
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 20.33 (**C-7**), 110.84 (**C-17**), 118.86 (**C-15**), 122.52-123.77 (**C-1** ve **C-3**), 131.56-131.64 (**C-25** ve **C-29**), 136.13-136.18 (**C-4** ve **C-6**), 137.02-137.55 (**C-26** ve **C-28**), 138.03 (**C-2**), 146.55 (**C-5**), 147.31 (**C-23**), 147.26 (**C-16**), 149.41 (**C-27**), 151.79 (**C-9**), 154.53 (**C-14**), 155.18 (**C-12**), 164.17 (**C-18**), 164.34 (**C-22**) (Şekil 101).



Şekil 101: Bileşik FT204'ün ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.23 1-(5-(2-(4-Triflorobenzoyl)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT205)



FT201 kodlu bileşiğin üzerine 4-triflorometilbenzoyl klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %50
- ⇒ E.n: 302-303 °C

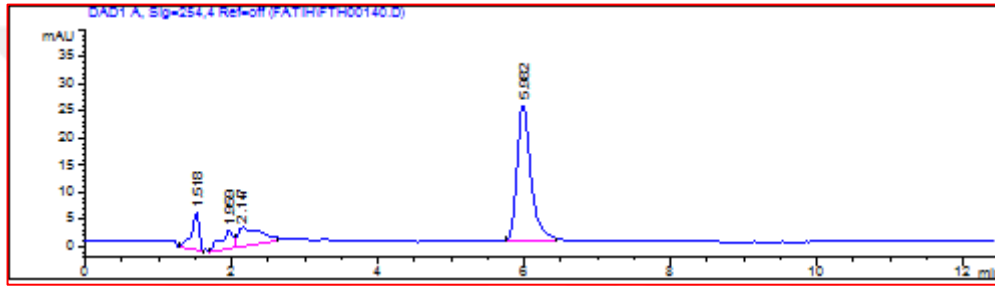
Analiz C₂₂H₁₈F₃N₅O₃ için M.A. : 457,41 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 57.77	3.97	15.31
Bulunan (%)	: 58.48	4.24	15.78

Kromatografik Bulgular

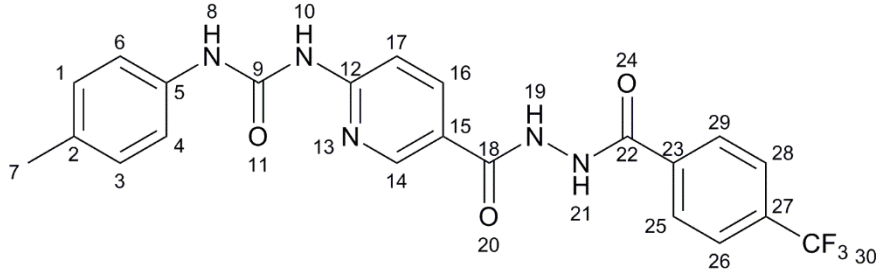
Rf değeri: FT201 için 0.19, FT205 için 0.83, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 5.982 (Şekil 102).



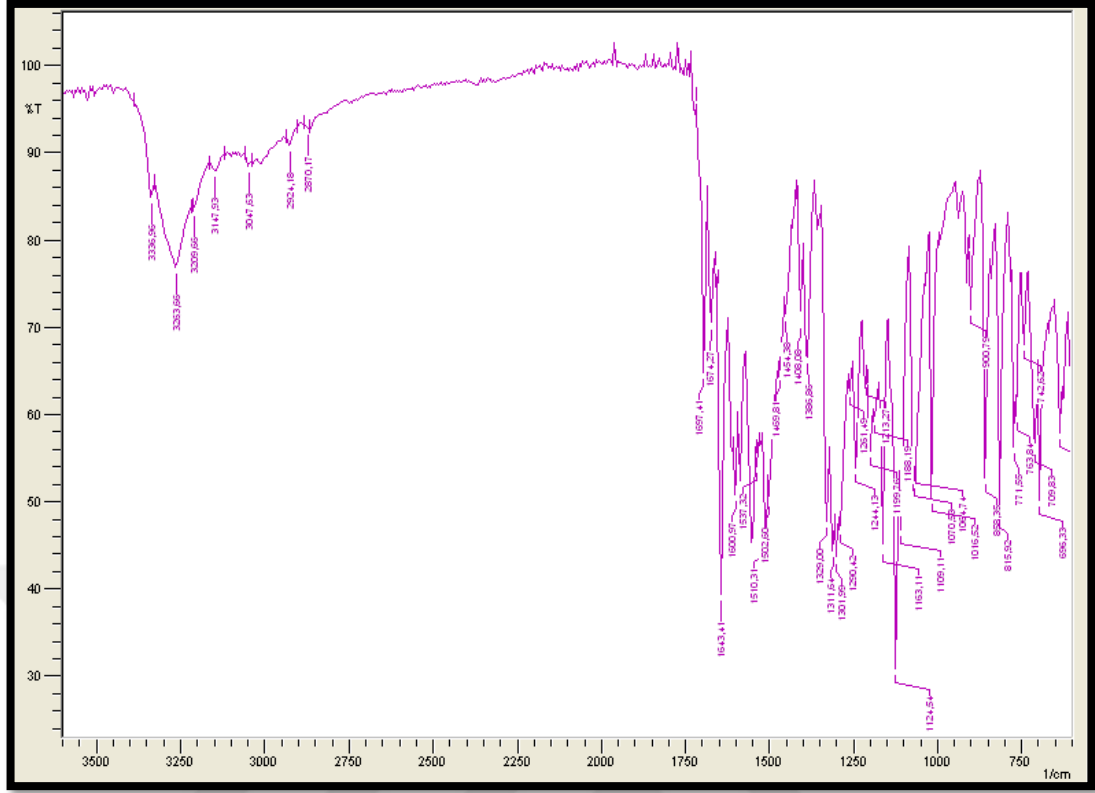
Şekil 102: FT205'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

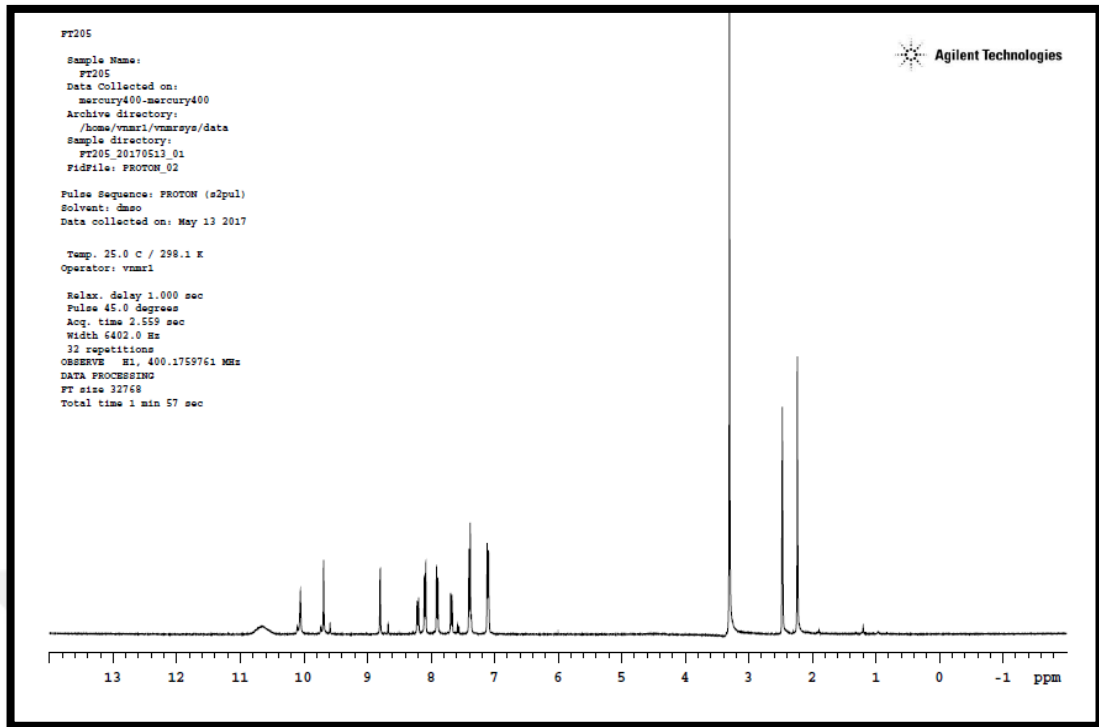
$\nu_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3336, 3253, 3209, 3147 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3047 (aromatik =C-H g.b.); 2924 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2870 (alifatik C-H simetric g.b.); 1697 (üre C=O g.b.); 1674 ve 1643 (hidrazit C=O g.b.); 1600 (piridin C=N g.b.); 1537, 1510, 1469, 1408 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1163 (C-F g.b.); 858 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 103).



Şekil 103: Bileşik FT205'in IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

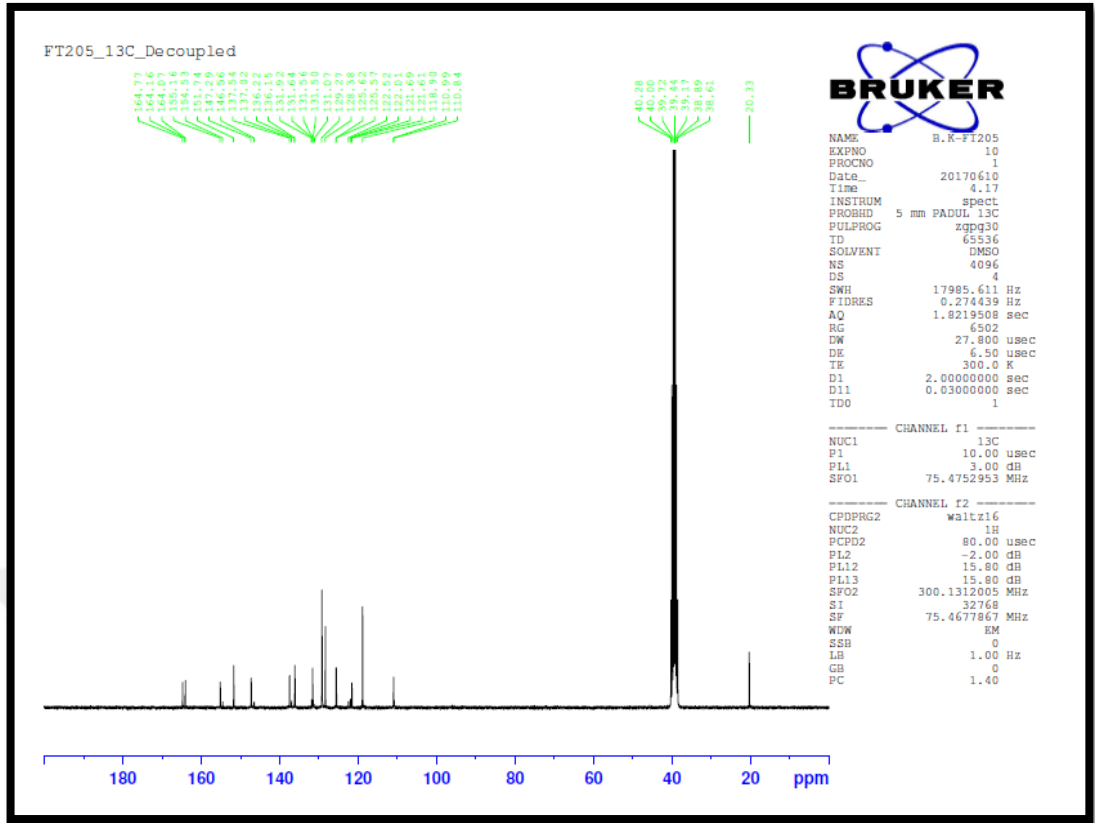
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.23 (s, 3H, CH₃); 7.12 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.40 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.67 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.0 Hz); 7.91 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 8.10 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.0 Hz); 8.21 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.79 (s, 1H, C14-H); 9.69 (s, 1H, üre NH); 10.05 (s, 1H, üre NH); 10.65 (y.s., 2H, hidrazit NH) (Şekil 104).



Şekil 104: Bileşik FT205'in ¹H-NMR spektrumu

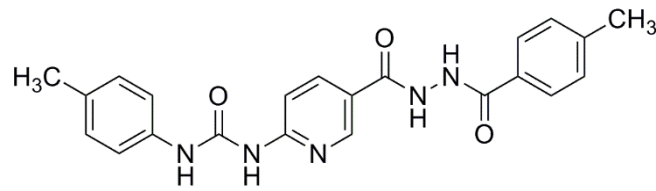
¹³C-NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 20.33 (C-7), 110.84 (C-17), 118.90 (C-15), 121.61-121.69 (C-1 ve C-3), 122.52 (C-30), 125.57-125.62 (C-26 ve C-28), 128.38-129.27 (C-4 ve C-6), 131.64-131.92 (C-25 ve C-29), 137.02 (C-23), 137.54 (C-27), 146.56 (C-2), 147.29 (C-16), 151.74 (C-9), 154.53 (C-14), 155.16 (C-12), 164.07 (C-5), 164.16 (C-18), 164.77 (C-22) (Şekil 105).



Şekil 105: Bileşik FT205'in ¹³C-NMR spektrumu

6.1.24 1-(5-(2-(4-Metilbenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT207)



FT201 kodlu bileşiğin üzerine 4-metilbenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %55
- ⇒ E.n: 287-289 °C

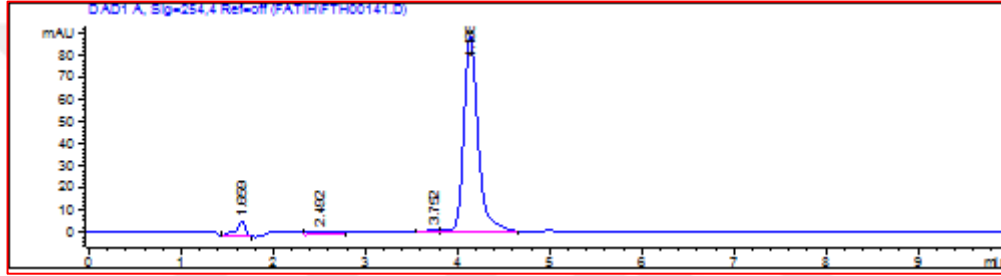
Analiz C₂₂H₂₁N₅O₃ için M.A. : 403,43 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 65.50	5.25	17.36
Bulunan (%)	: 64.78	4.95	16.37

Kromatografik Bulgular

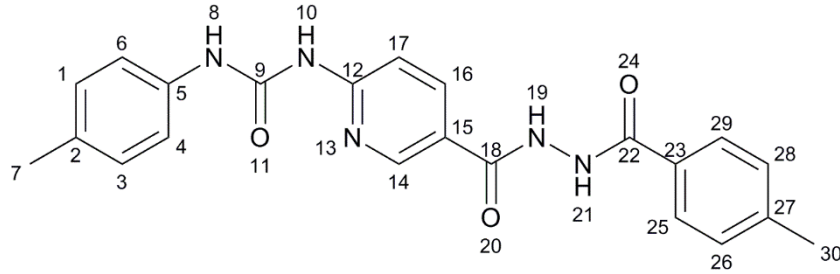
Rf değeri: FT201 için 0.19, FT207 için 0.60, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.138 (Şekil 106).



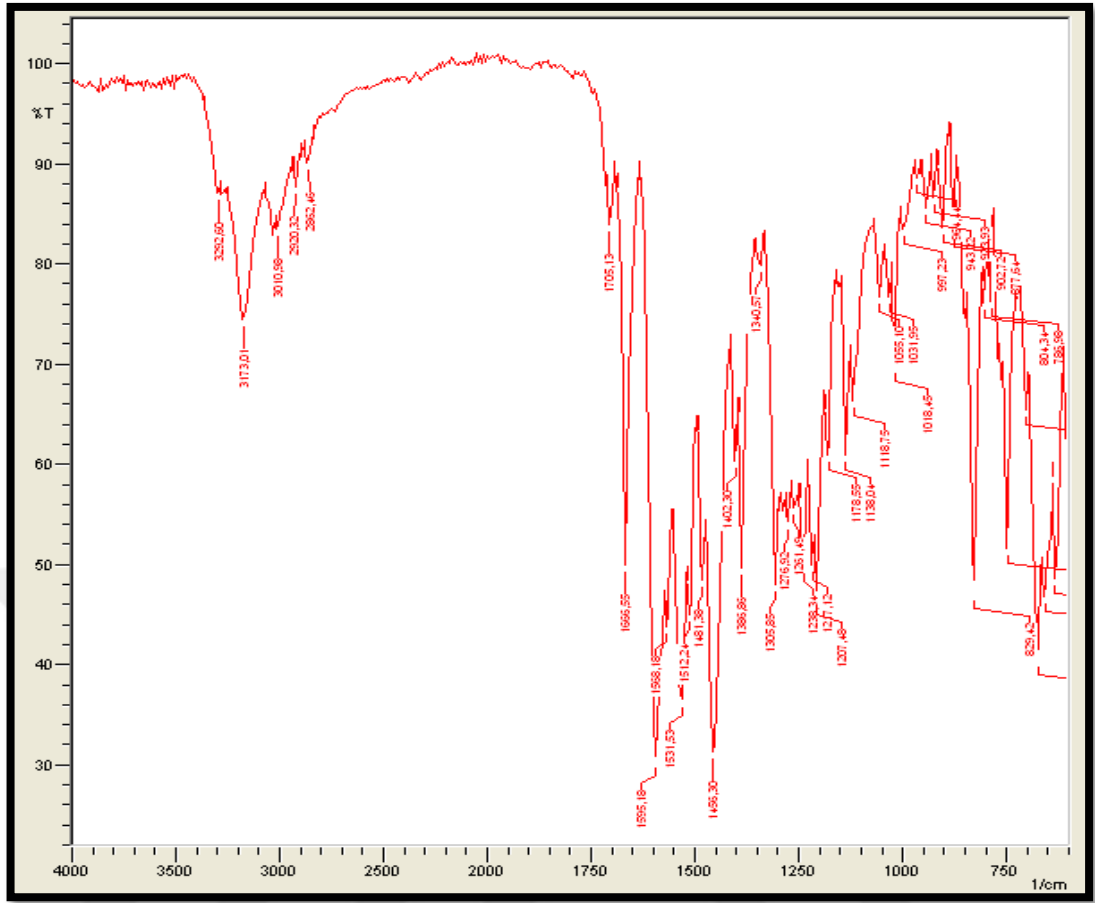
Şekil 106: FT207'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

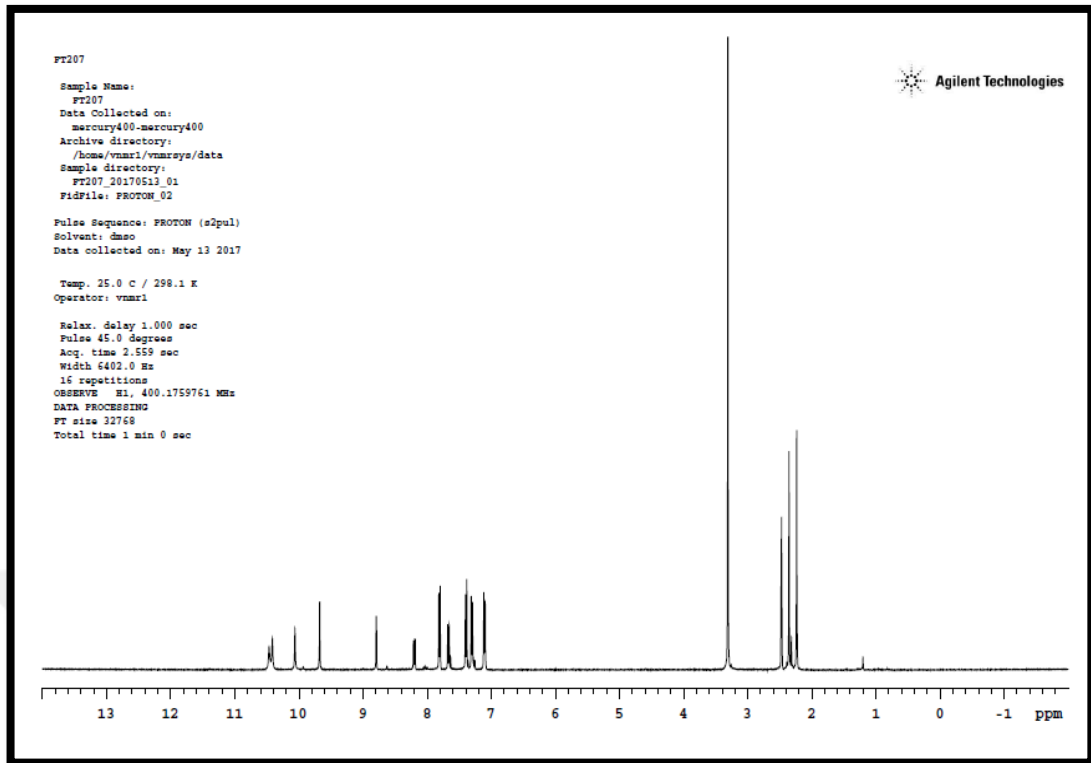
$\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3292, 3173 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3010 (aromatik =C-H g.b.); 2920 (alifatik C-H asimetrik g.b.); 2852 (alifatik C-H simetrik g.b.); 1705 (üre C=O g.b.); 1666 (hidrazit C=O g.b.); 1595, 1531, 1512, 1456, 1402 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 829 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 107).



Şekil 107: Bileşik FT207'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

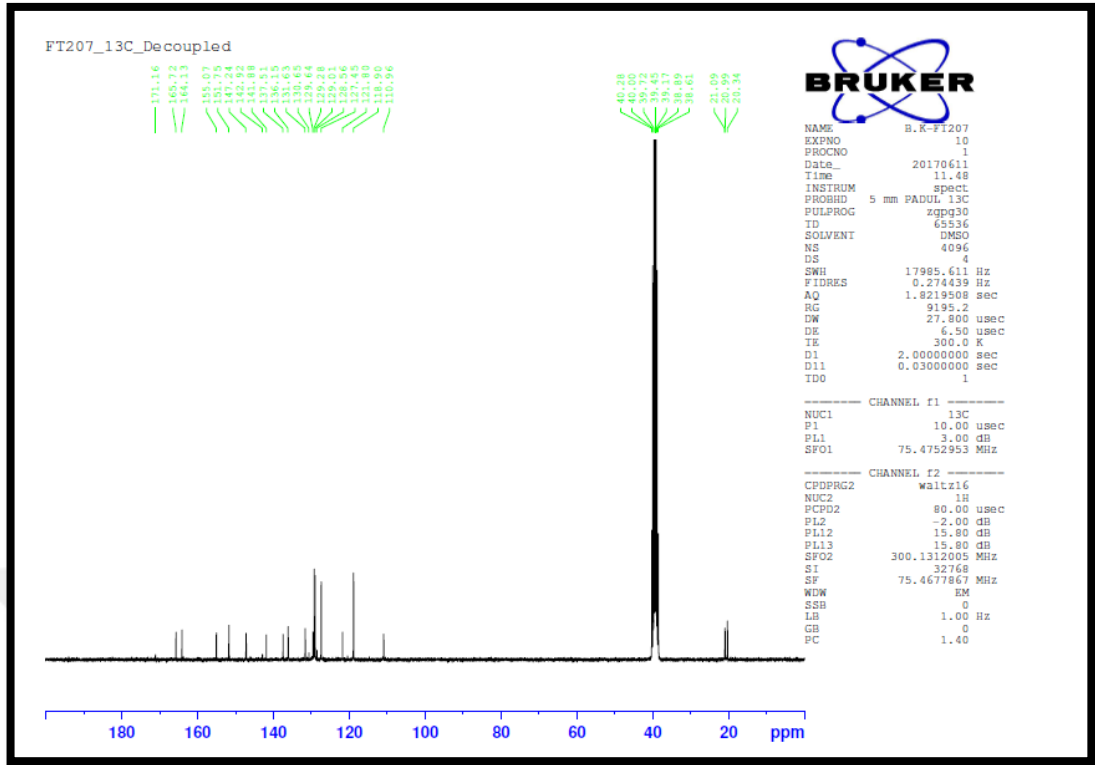
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.23 (s, 3H, CH₃); 2.35 (s, 3H, CH₃); 7.11 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.0 Hz); 7.29 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.4 Hz); 7.40 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.0 Hz); 7.65 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.4 Hz); 7.79 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.0 Hz); 8.21 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.0 Hz); 8.79 (s, 1H, C14-H); 9.67 (s, 1H, üre NH); 10.06 (s, 1H, üre NH); 10.41 ve 10.46 (2s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 108).



Şekil 108: Bileşik FT207'nin ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR Spektrumu:

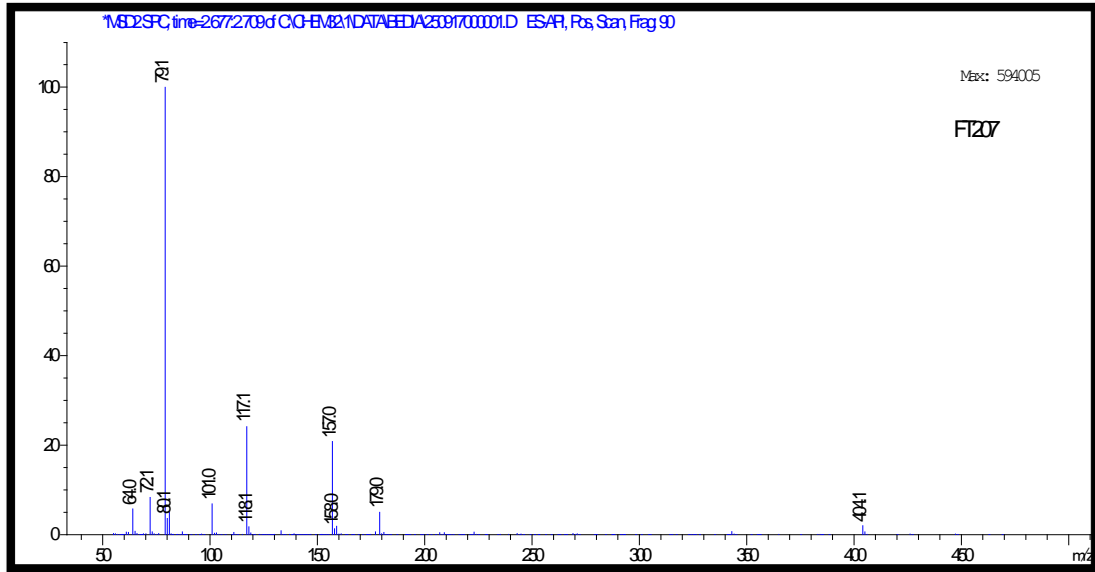
(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 20.34 (C-7), 21.09 (C-30), 110.96 (C-17), 118.90 (C-15), 118.90-121.80 (C-1 ve C-3), 127.45-128.56 (C-25 ve C-29), 129.01-129.28 (C-4 ve C-6), 129.64-130.65 (C-26 ve C-28), 136.15 (C-27), 137.51 (C-2), 141.88 (C-5), 142.92 (C-23), 147.24 (C-16), 151.75 (C-9), 155.07 (C-14), 164.13 (C-12), 165.72 (C-18), 171.16 (C-22) (Şekil 109).



Şekil 109: Bileşik FT207'nin ¹³C-NMR spektrumu

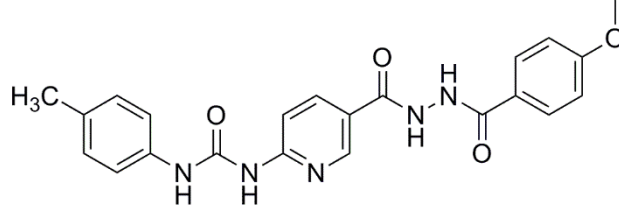
Kütle spektrumu:

ES(+)-m/z (%bağıl bolluk): 404.1([M+H]⁺, 2), 179.0(5), 158.0(2), 157.0(20), 118.1(2), 117.1(25), 101.0(8), 80.1(5), 79.1(100), 72.1(8), 64.0(5) (Şekil 110).



Şekil 110: Bileşik FT207'nin kütle spektrumu

6.1.25 1-(5-(2-(4-Metoksibenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT208)



FT201 kodlu bileşiğin üzerine 4-metoksibenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %65
- ⇒ E.n: 241-242 °C

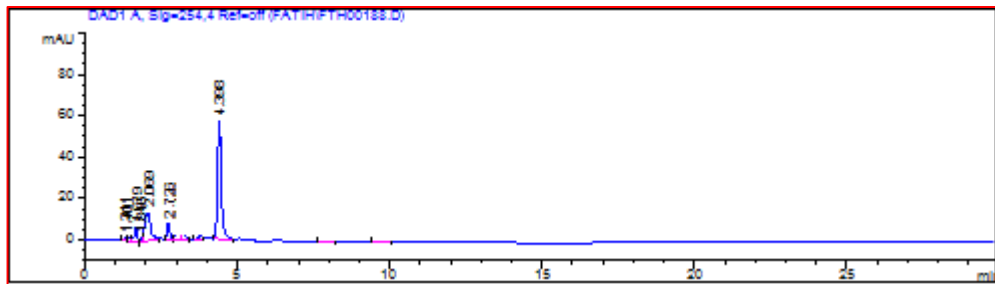
Analiz $C_{22}H_{21}N_5O_4$ için M.A. : 419,43 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	63.00	5.05	16.70
Bulunan (%)	63.31	5.40	16.77

Kromatografik Bulgular

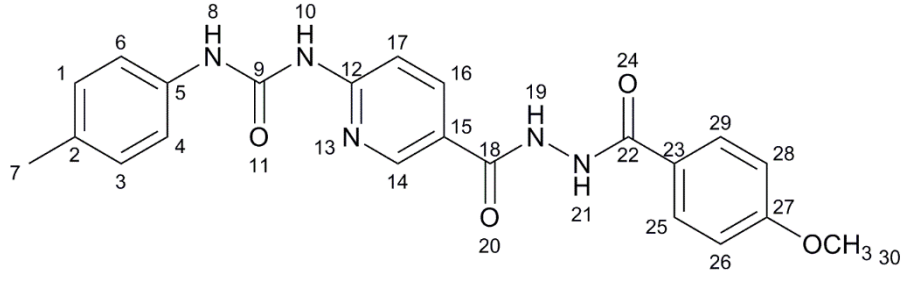
Rf değeri: FT201 için 0.19, FT208 için 0.74, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.388 (Şekil 111).



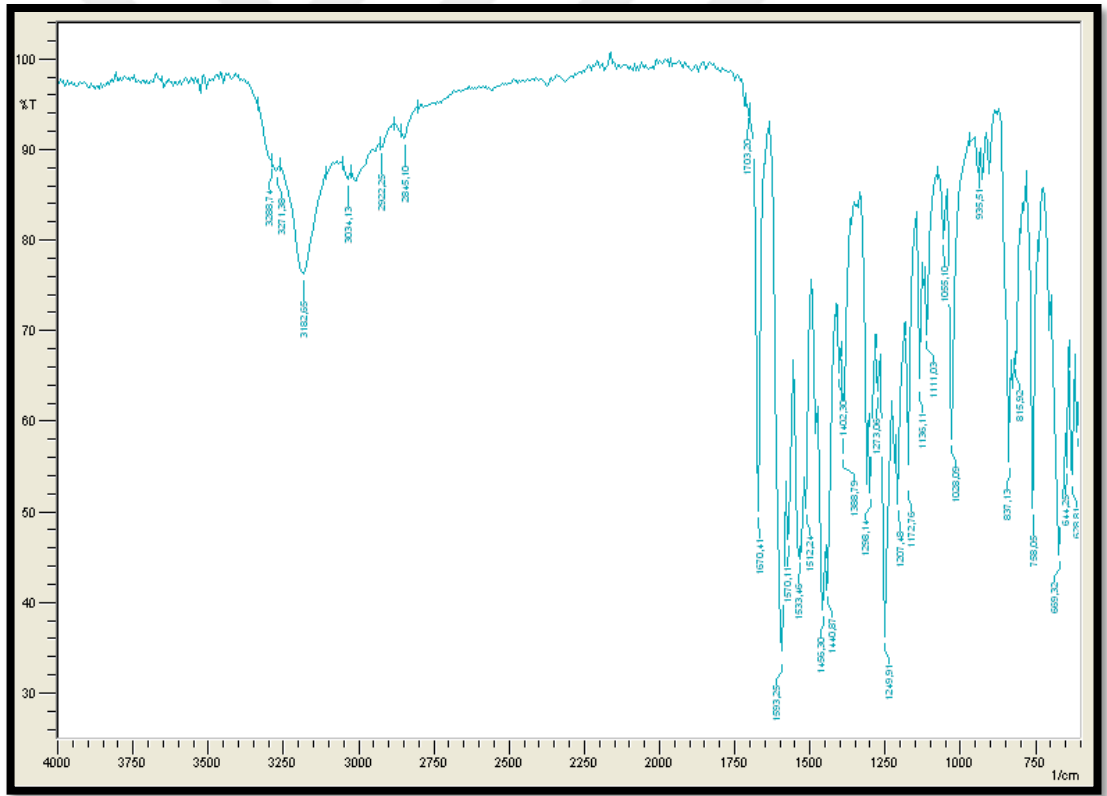
Şekil 111: FT208'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

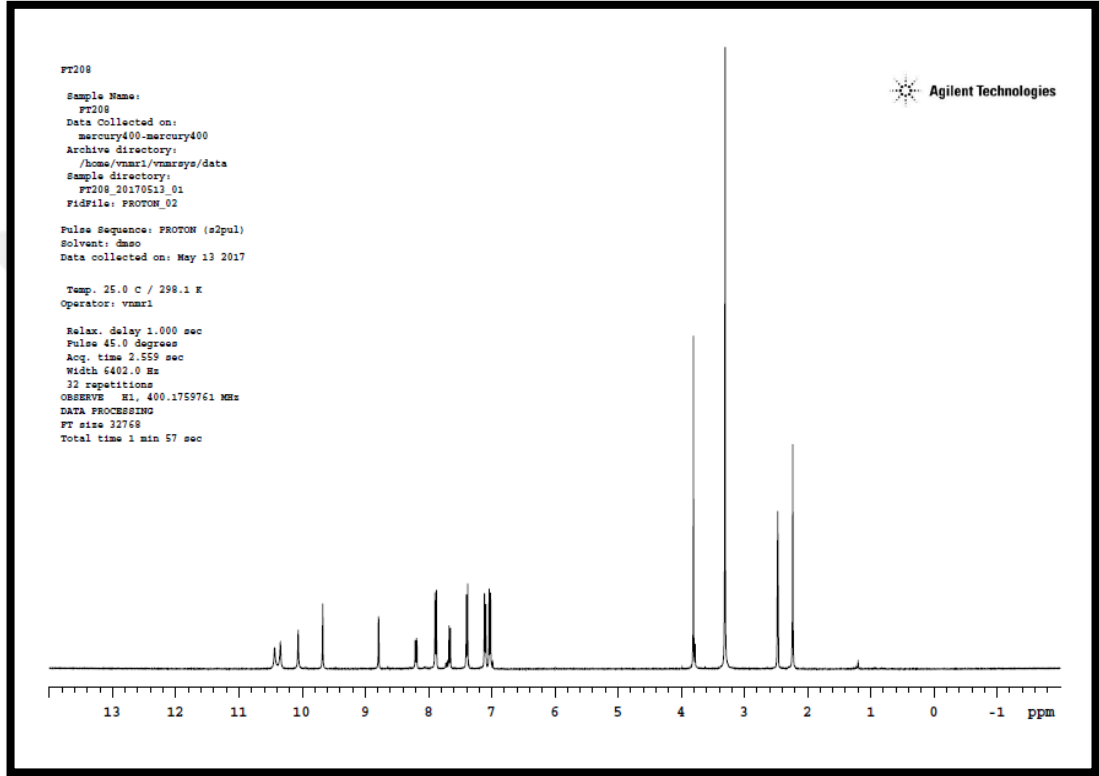
$\nu_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3281, 3271, 3182 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3034 (aromatik =C-H g.b.); 2922 (alifatik C-H asimetrik g.b.); 2845 (alifatik C-H simetrik g.b.); 1703 (üre C=O g.b.); 1670 (hidrazit C=O g.b.); 1593, 1570, 1533, 1456, 1440 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1388 (C-O g.b.); 837 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 112).



Şekil 112: Bileşik FT208'in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu:

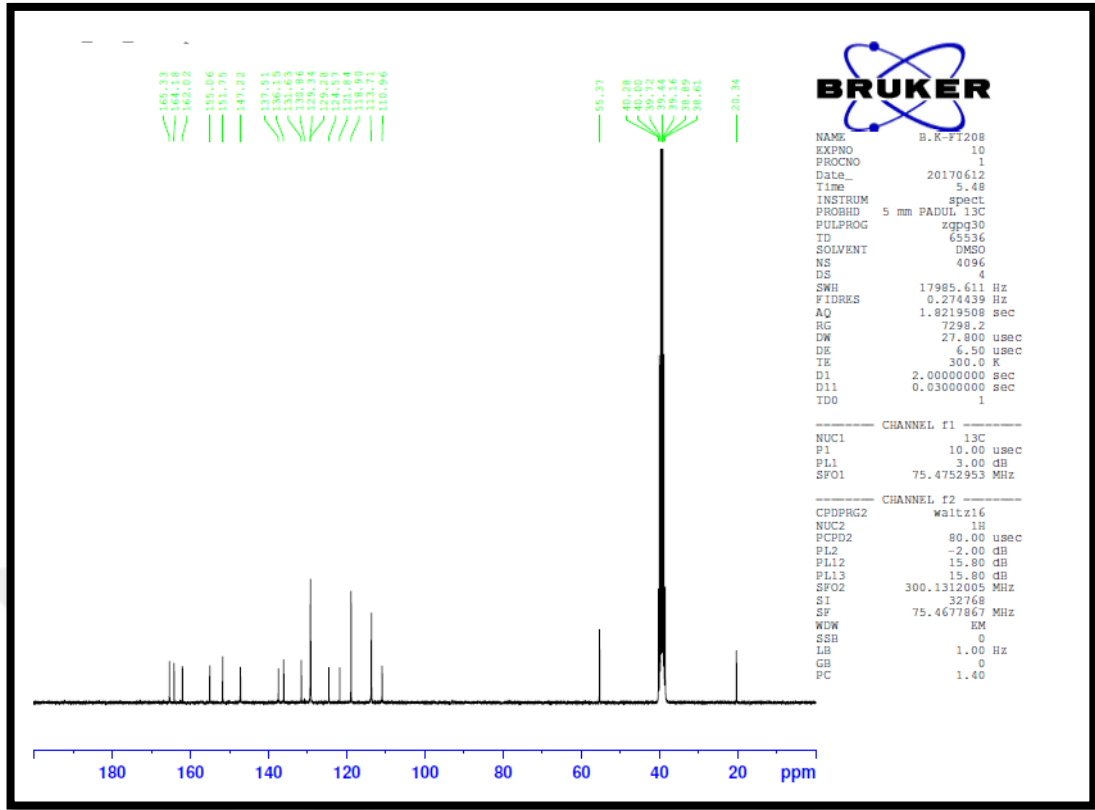
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.23 (s, 3H, CH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 7.04 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.11 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.4 Hz); 7.40 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.67 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.4 Hz); 7.89 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 8.21 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.79 (s, 1H, C14-H); 9.67 (s, 1H, üre NH); 10.06 (s, 1H, üre NH); 10.34 ve 10.43 (2s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 113).



Şekil 113: Bileşik FT208'in ¹H-NMR spektrumu

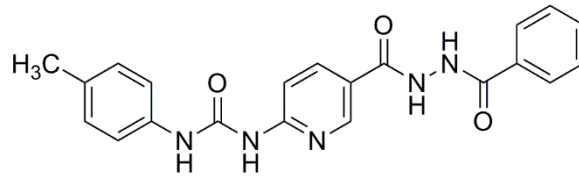
¹³C-NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 20.34 (C-7), 55.37 (C-30), 110.96 (C-17), 118.90 (C-15), 121.84 (C-26 ve C-28), 124.57 (C-1 ve C-3), 129.28 (C-25 ve C-29), 129.34 (C-4 ve C-6), 130.86 (C-23), 131.63 (C-2), 136.15 (C-5), 137.51 (C-16), 147.22 (C-14), 151.75 (C-9), 155.06 (C-12), 162.02 (C-27), 164.18 (C-18), 165.33 (C-22) (Şekil 114).



Şekil 114: Bileşik FT208'in ¹³C-NMR spektrumu

6.1.26 1-(5-(2-Benzoilhidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metilfenil)üre (FT209)



FT201 kodlu bileşiğin üzerine benzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %65

⇒ E.n: 240-241 °C

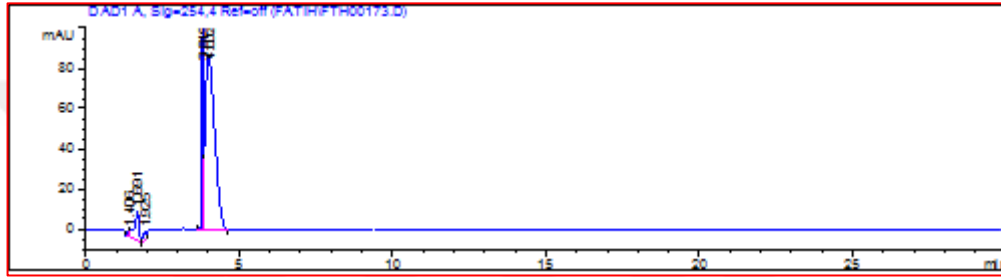
Analiz C₂₁H₁₉N₅O₃ için M.A. : 389,41 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	64.77	4.92	17.98
Bulunan (%)	:	65.57	4.80	17.43

Kromatografik Bulgular

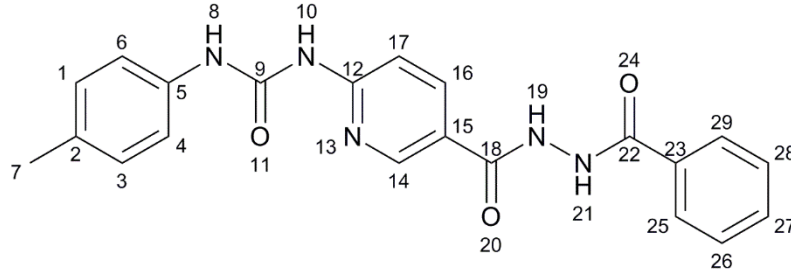
Rf değeri: FT201 için 0.19, FT209 için 0.65, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.002 (Şekil 115).



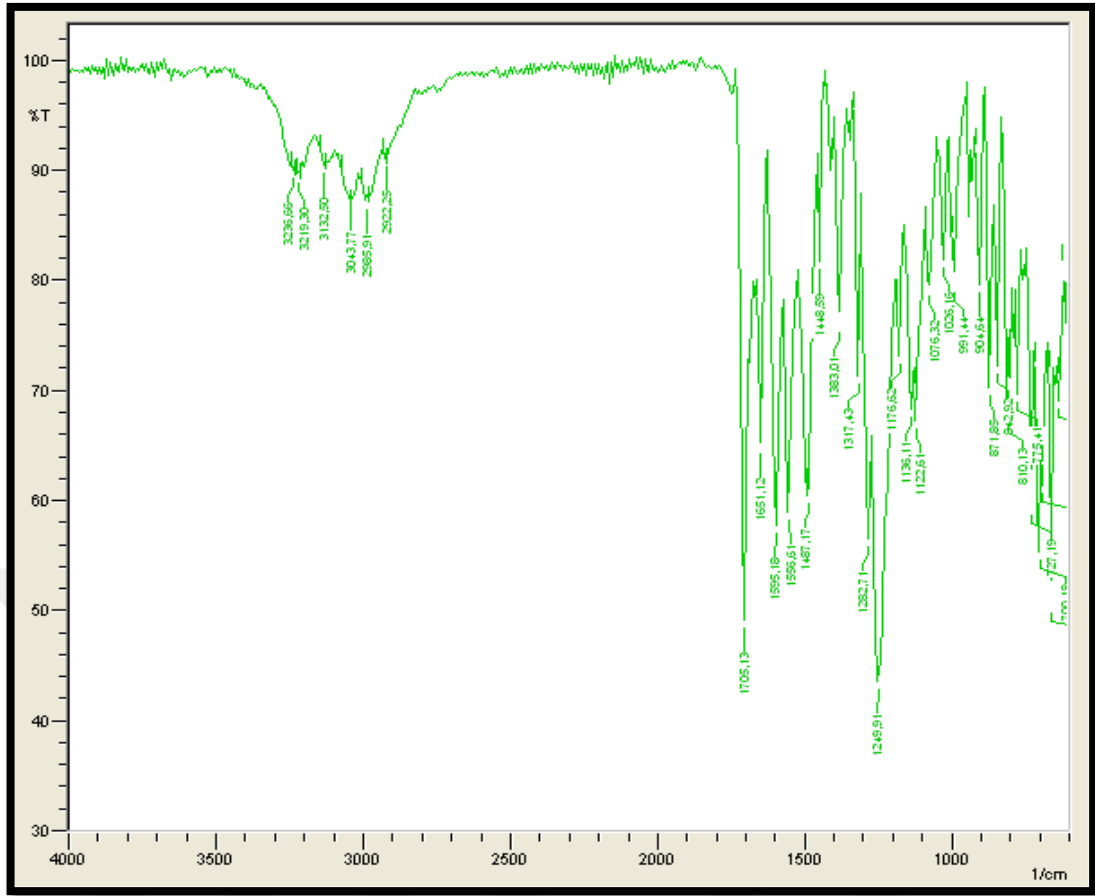
Şekil 115: FT209'un HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

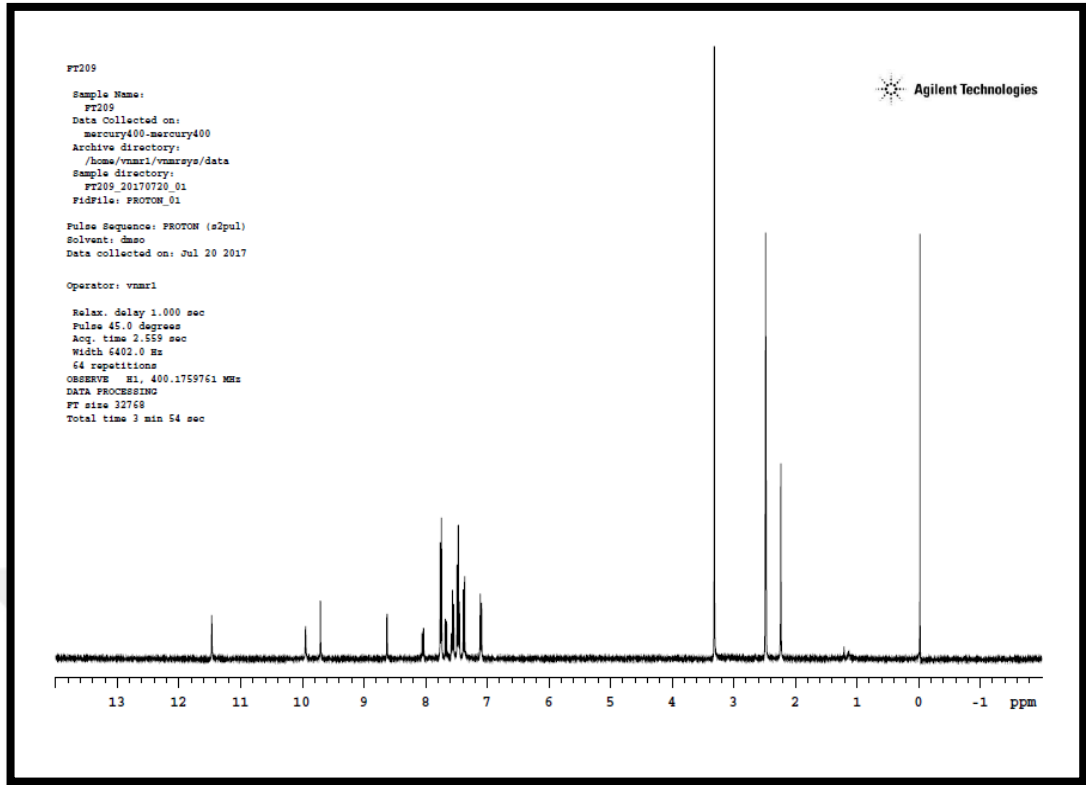
$\nu_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3236, 3219, 3132 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3043 (aromatik =C-H g.b.); 2978 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2922 (alifatik C-H simetric g.b.); 1705 (üre C=O g.b.); 1685 ve 1651 (hidrazit C=O g.b.); 1595, 1556, 1487, 1448 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 842 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 116).



Şekil 116: Bileşik FT209'un IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

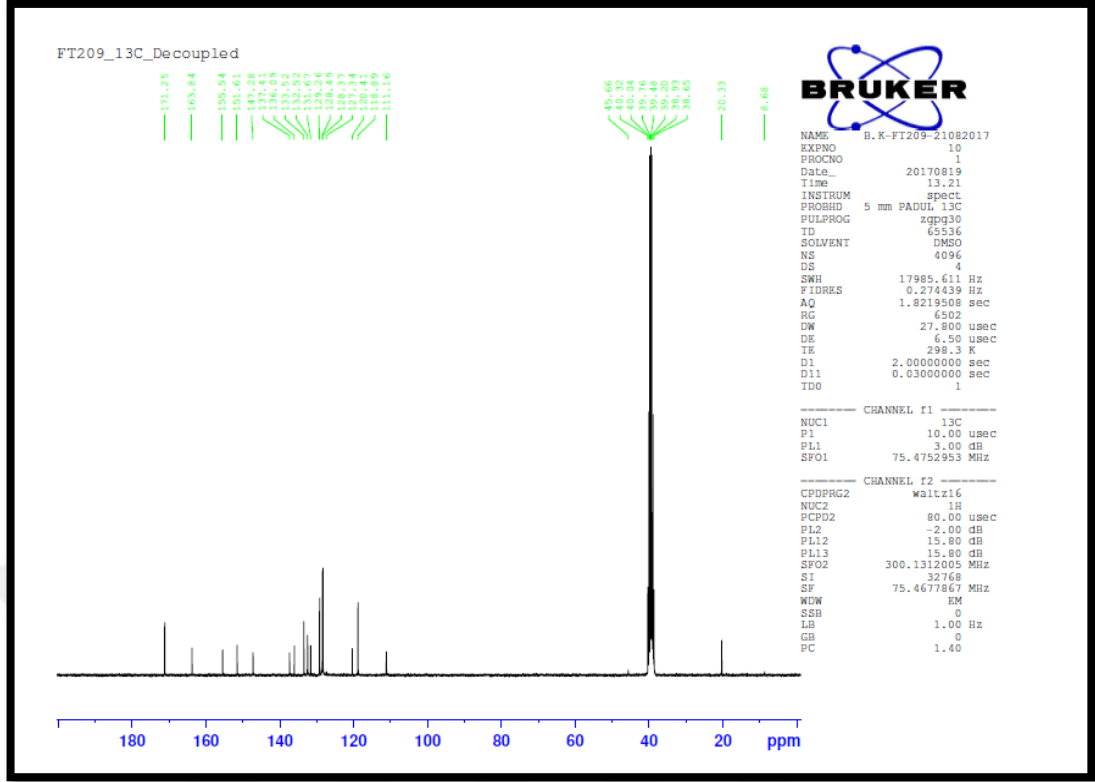
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.24 (s, 3H, CH₃); 7.38 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.45 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.54-7.58 (m, 3H, C26-H, C27-H ve C28-H); 7.68 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 7.76 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 8.05 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.62 (s, 1H, C14-H); 9.70 (s, 1H, üre NH); 9.94 (s, 1H, üre NH); 11.47 (s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 117).



Şekil 117: Bileşik FT209'un ^1H -NMR spektrumu

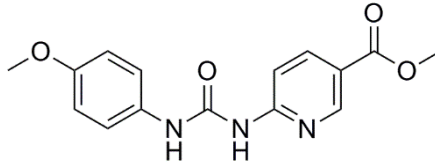
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 20.33 (C-7), 111.16 (C-17), 118.89 (C-15), 120.41 (C-4 ve C-6), 120.34 (C-25 ve C-29), 127.34 (C-26 ve C-28), 128.34-128.49 (C-1 ve C-3), 129.26 (C-23), 131.67 (C-27), 132.52 (C-5), 136.09 (C-2), 137.41 (C-16), 147.28 (C-14), 151.61 (C-9), 155.54 (C-12), 163.84 (C-18), 171.25 (C-22) (Şekil 118).



Şekil 118: Bileşik FT209'un ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.27 1-(5-(Metoksikarbonil)piridin-2-il)-3-(p-metoksifenil)üre (FT220)



Metil 6-aminopiridin-3-karboksilat üzerine 4-metoksifenil izosiyanat genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen madde süzülür, kurutulur ve asetondan saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %70
- ⇒ E.n: 207-209 °C

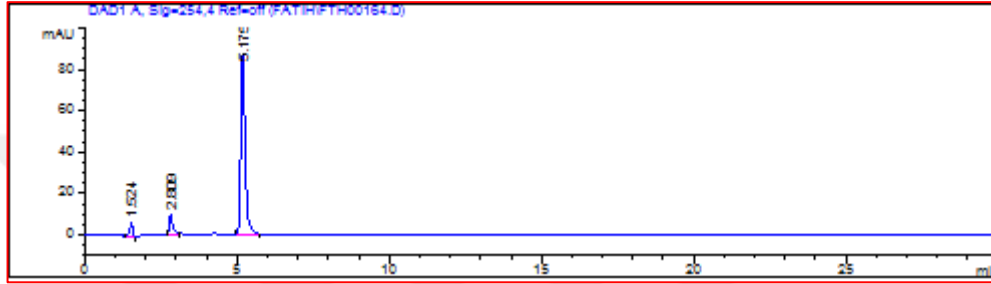
Analiz $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ için M.A. : 301,30 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	59.79	5.02	13.95
Bulunan (%)	:	60.77	5.55	13.10

Kromatografik Bulgular

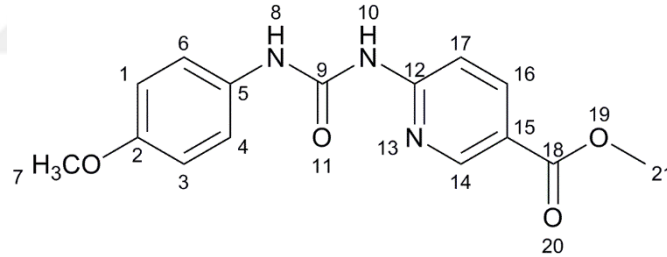
Rf değeri: FT220 için 0.56, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 5.178 (Şekil 119).



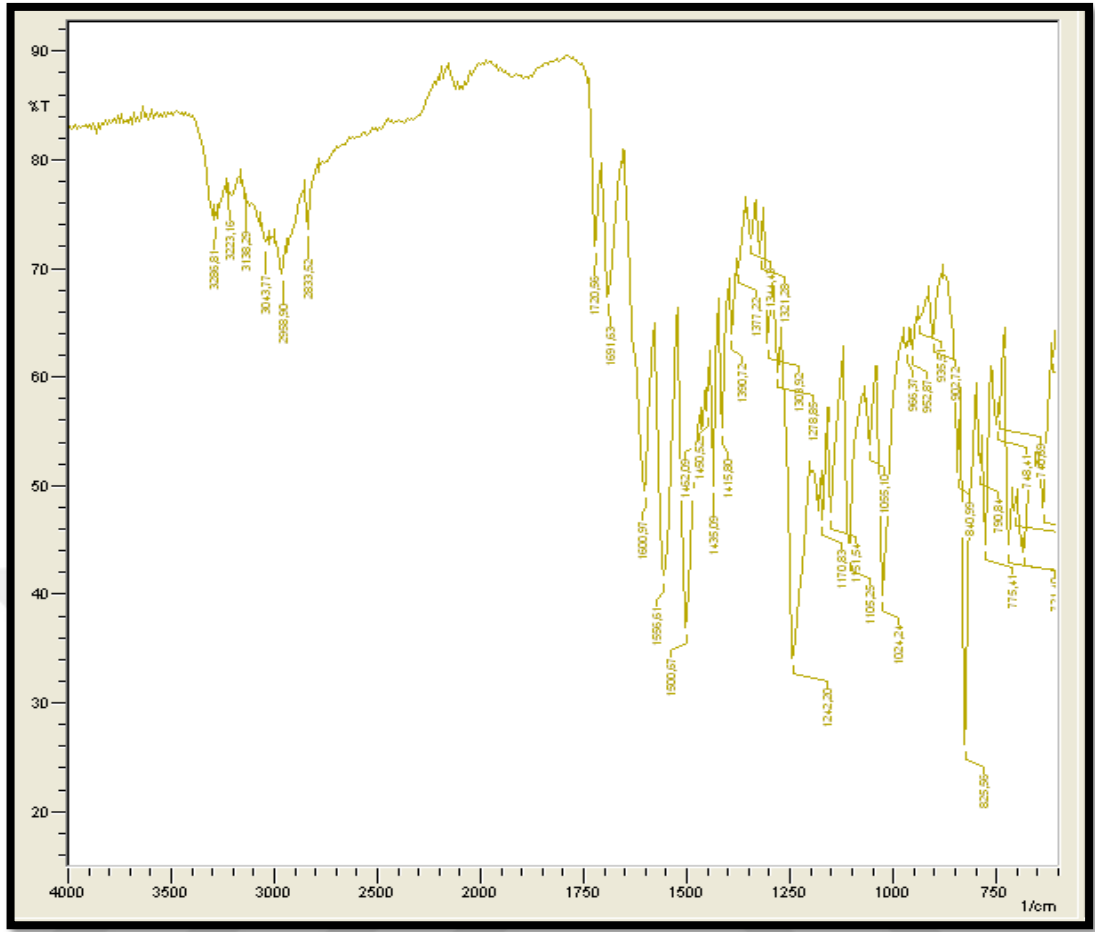
Şekil 119: FT220'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

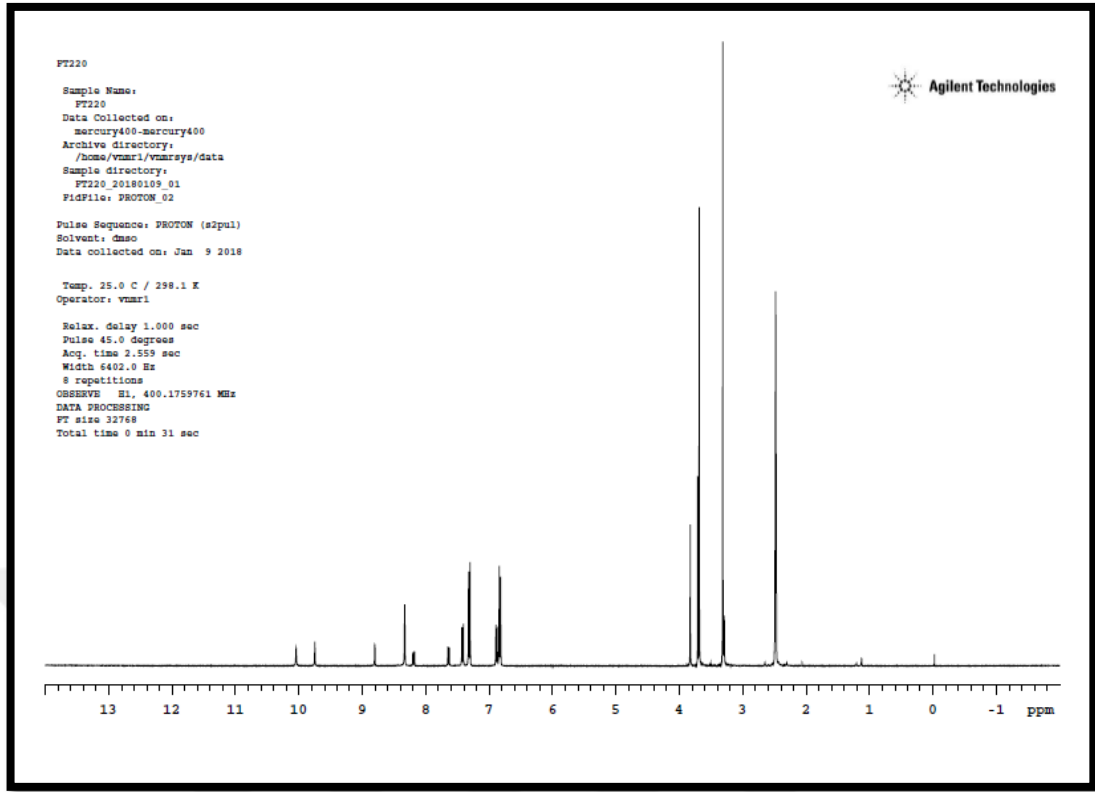
ν_{maks} (cm^{-1}): 3286, 3223, 3138 (üre N-H g.b.); 3043 (aromatik =C-H g.b.); 2958 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2833 (alifatik C-H simetric g.b.); 1720 (ester C=O g.b.); 1691 (üre C=O g.b.); 1600 (piridin C=N g.b.); 1556, 1500, 1462, 1435, 1415 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1303 (ester C-O g.b.); 840 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 120).



Şekil 120: Bileşik FT220'nin IR spektrumu

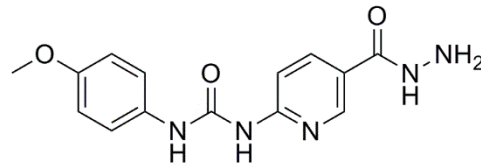
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.68 (s, 3H, C7-H); 3.82 (s, 3H, C21-H); 6.89 (2d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.0 Hz); 7.32 (d, 1H, C4-H, *J*: 8.4 Hz); 7.43 (d, 1H, C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.65 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 8.33 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.75 (s, 1H, üre NH); 10.04 (s, 1H, üre NH) (Şekil 121).



Şekil 121: Bileşik FT220'nin ¹H-NMR spektrumu

6.1.28 1-(5-(Hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT221)



FT220 kodlu bileşiğin üzerine hidrazin monohidrat genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir, reaksiyon sonucunda katı kütle süzülür, kurutulur, etanolden kristallendirilir ve hidrazit ödevli grubu taşıyan FT221 kodlu madde elde edilir.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %60

⇒ E.n: 179-181 °C

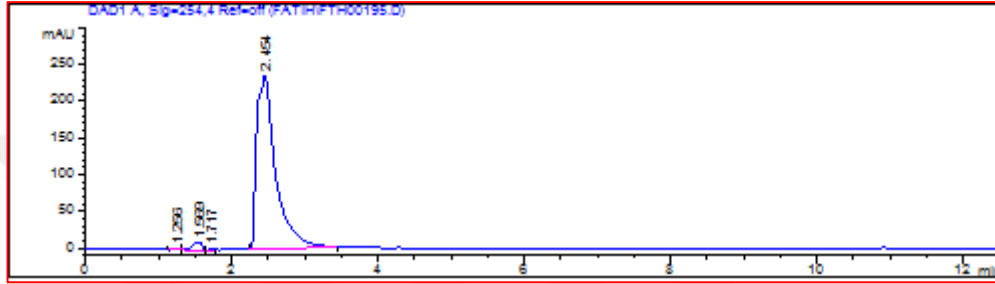
Analiz C₁₄H₁₅N₅O₃ için M.A. : 301,30 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	55.81	5.02	23.24
Bulunan (%)	:	55.71	5.27	22.55

Kromatografik Bulgular

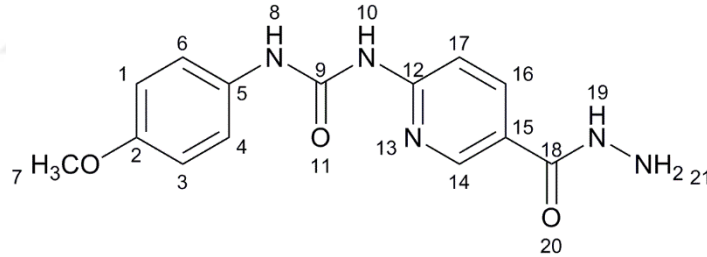
Rf değeri: FT220 için 0.56, FT221 için 0.22, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 2.454 (Şekil 122).



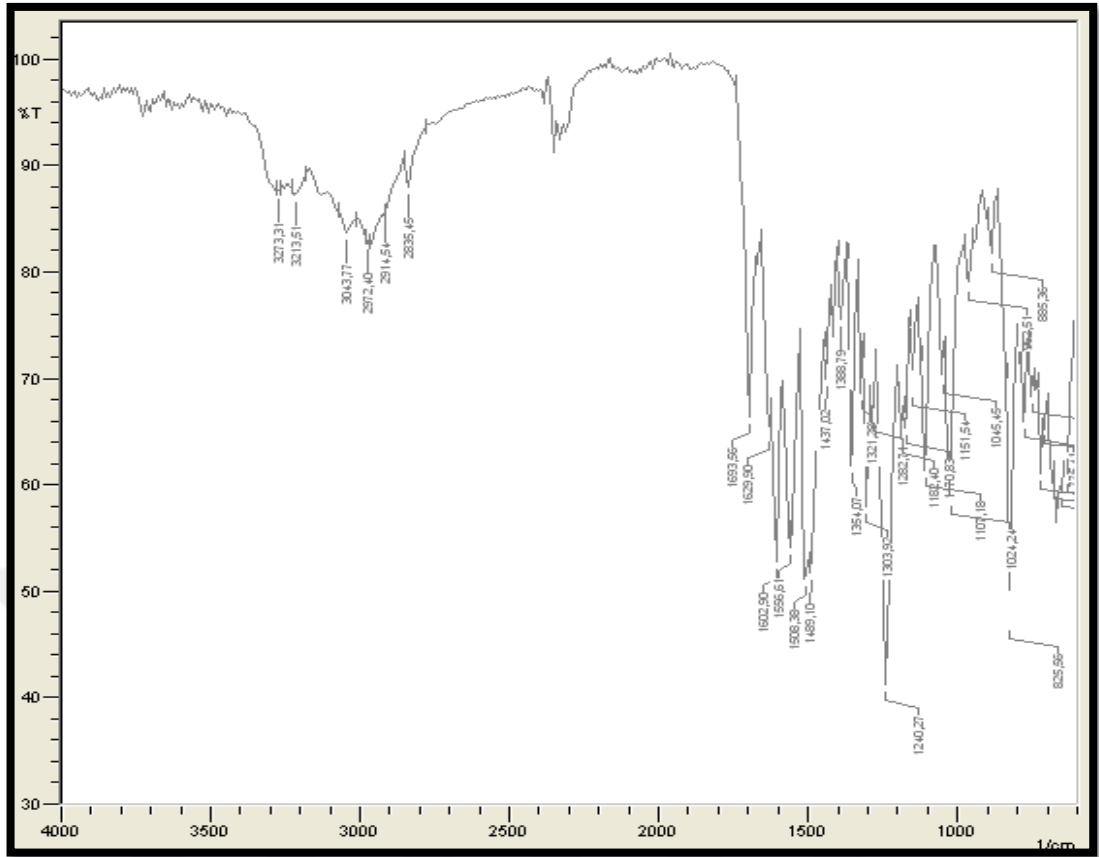
Şekil 122: FT221'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

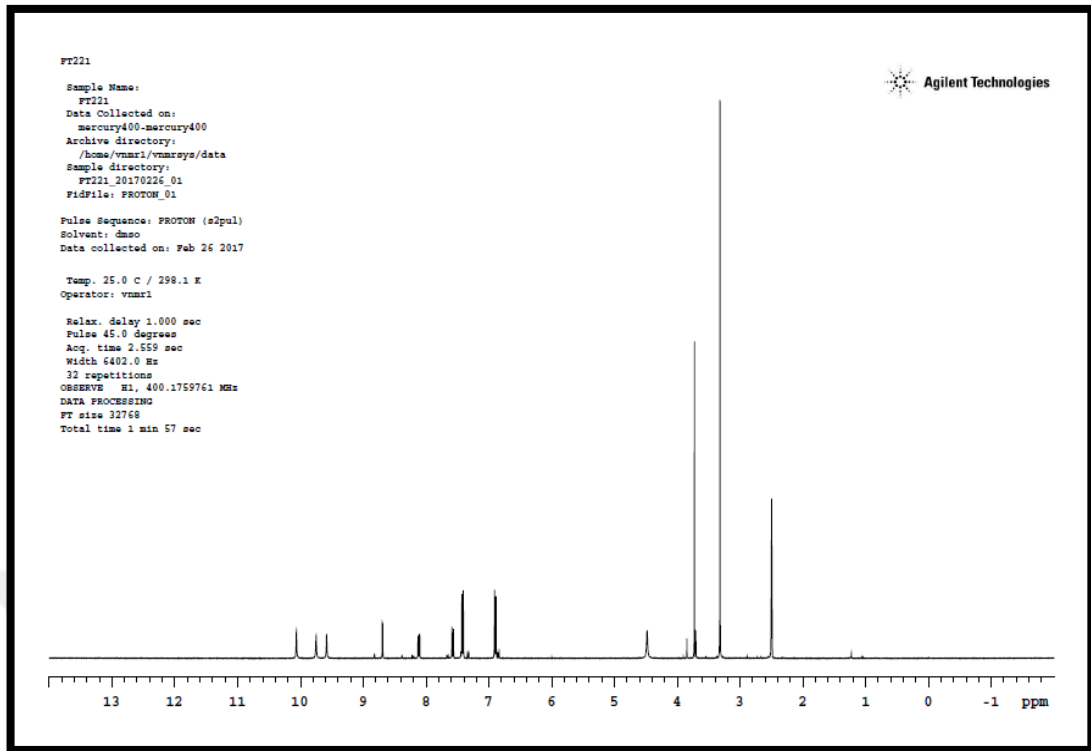
ν_{maks} (cm⁻¹): 3273, 3213 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3043 (aromatik =C-H g.b.); 2972 (alifatik C-H asimetrik g.b.); 2835 (alifatik C-H simetrik g.b.); 1693 (üre C=O g.b.); 1629 (hidrazid C=O g.b.); 1602 (piridin C=N g.b.); 1556, 1508, 1489, 1437 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1303 (C-O g.b.); 840 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 123).



Şekil 123: Bileşik FT221'in IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

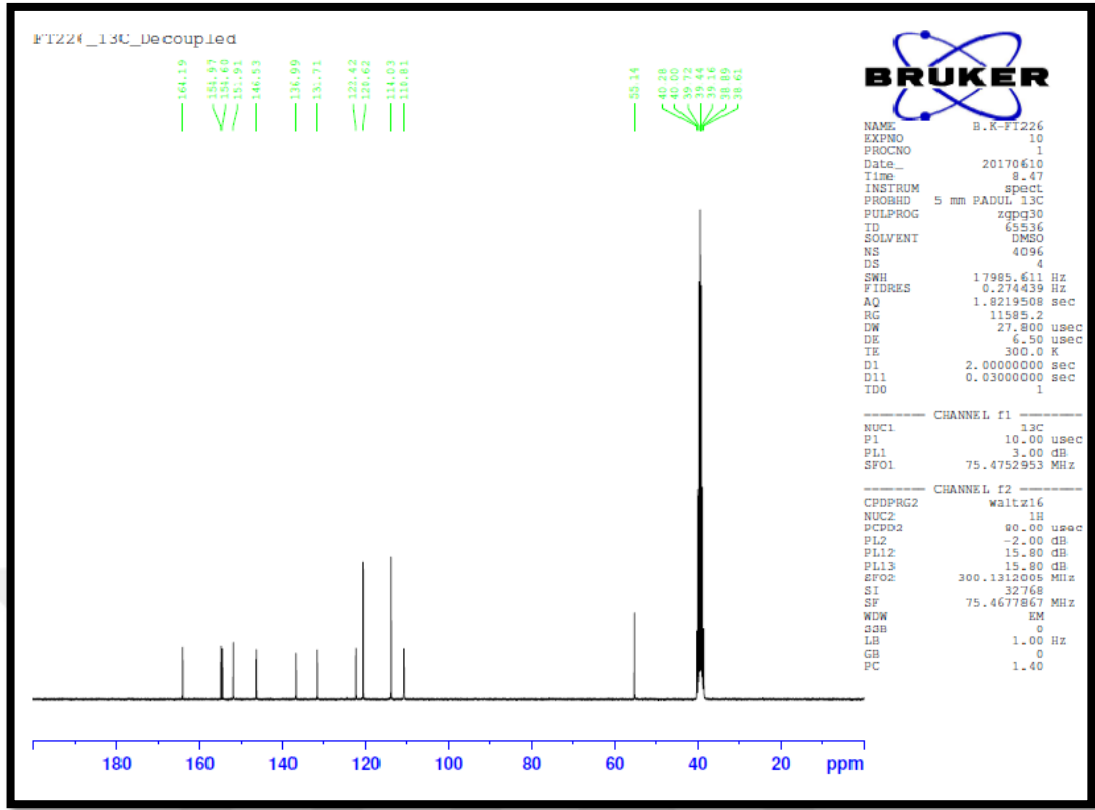
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.72 (s, 3H, OCH₃); 4.48 (s, 2H, NH₂); 6.91 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 9.2 Hz); 7.43 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 9.2 Hz); 7.58 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 8.12 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.69 (s, 1H, C14-H); 9.58 (s, 1H, hidrazit NH); 9.75 (s, 1H, üre NH); 10.06 (s, 1H, üre NH) (Şekil 124).



Şekil 124: Bileşik FT221'in ^1H -NMR spektrumu

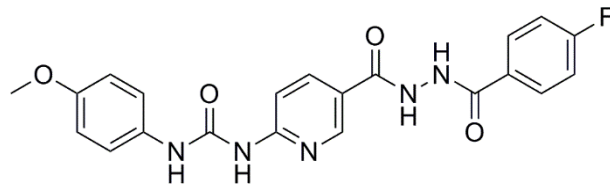
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 110.81 (C-7), 114.03 (C-17), 120.62 (C-1 ve C-3), 122.42 (C-15), 131.71 (C-4 ve C-6), 136.99 (C-5), 146.53 (C-14), 151.91 (C-9), 154.60 (C-12), 154.97 (C-2), 164.19 (C-18) (Şekil 125).



Şekil 125: Bileşik FT221'in 13C-NMR spektrumu

6.1.29 1-(5-(2-(4-Florobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT222)



FT221 kodlu bileşiğin üzerine 4-florobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %55
- ⇒ E.n: 294-295 °C

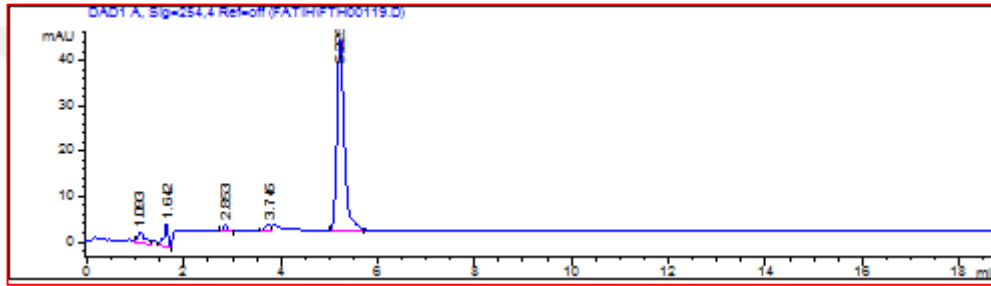
Analiz C₂₁H₁₈FN₅O₄ için M.A. : 423,40 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 59.57	4.29	16.54
Bulunan (%)	: 59.39	4.27	16.45

Kromatografik Bulgular

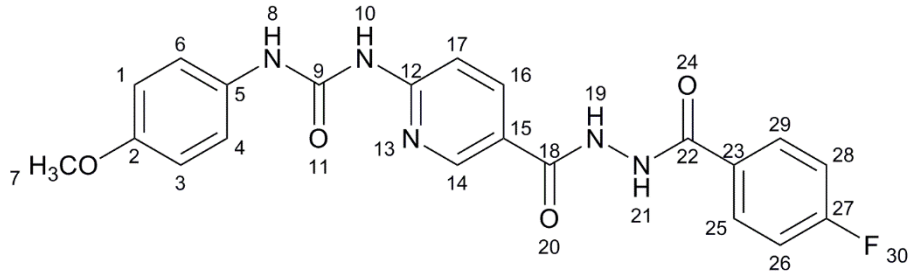
Rf değeri: FT221 için 0.22, FT222 için 0.67, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 5.225 (Şekil 126).



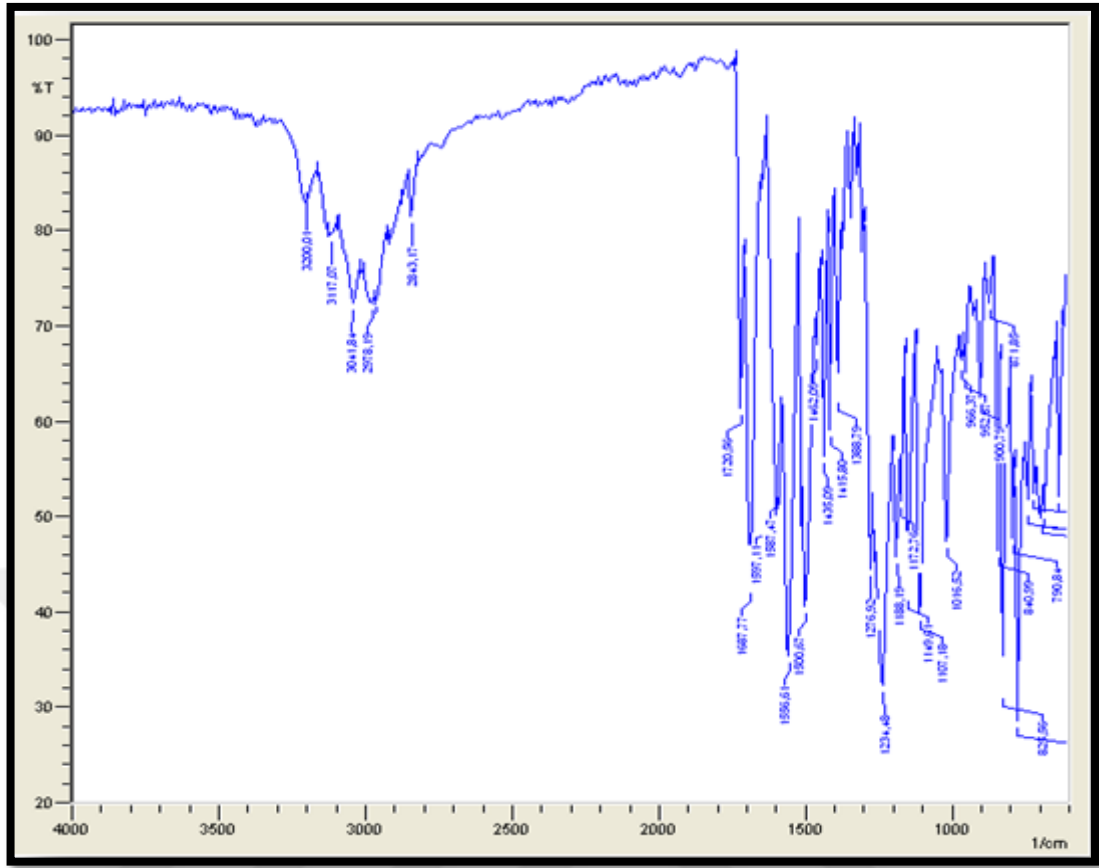
Şekil 126: FT222'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

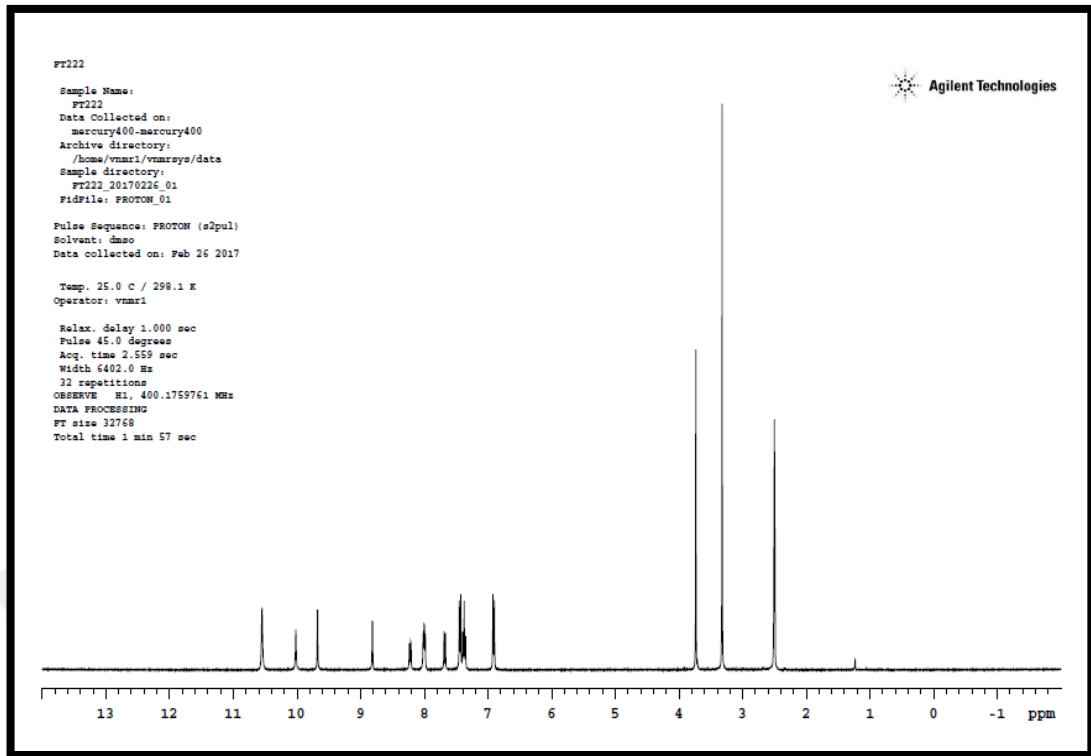
$\nu_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3200, 3117 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3041 (aromatik =C-H g.b.); 2978 (alifatik C-H asimetrik g.b.); 2843 (alifatik C-H simetrik g.b.); 1720 (üre C=O g.b.); 1687 (hidrazit C=O g.b.); 1597, 1587, 1556, 1500, 1435 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1388 (C-O g.b.); 1234 (C-F g.b.); 840 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 127).



Şekil 127: Bileşik FT222'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

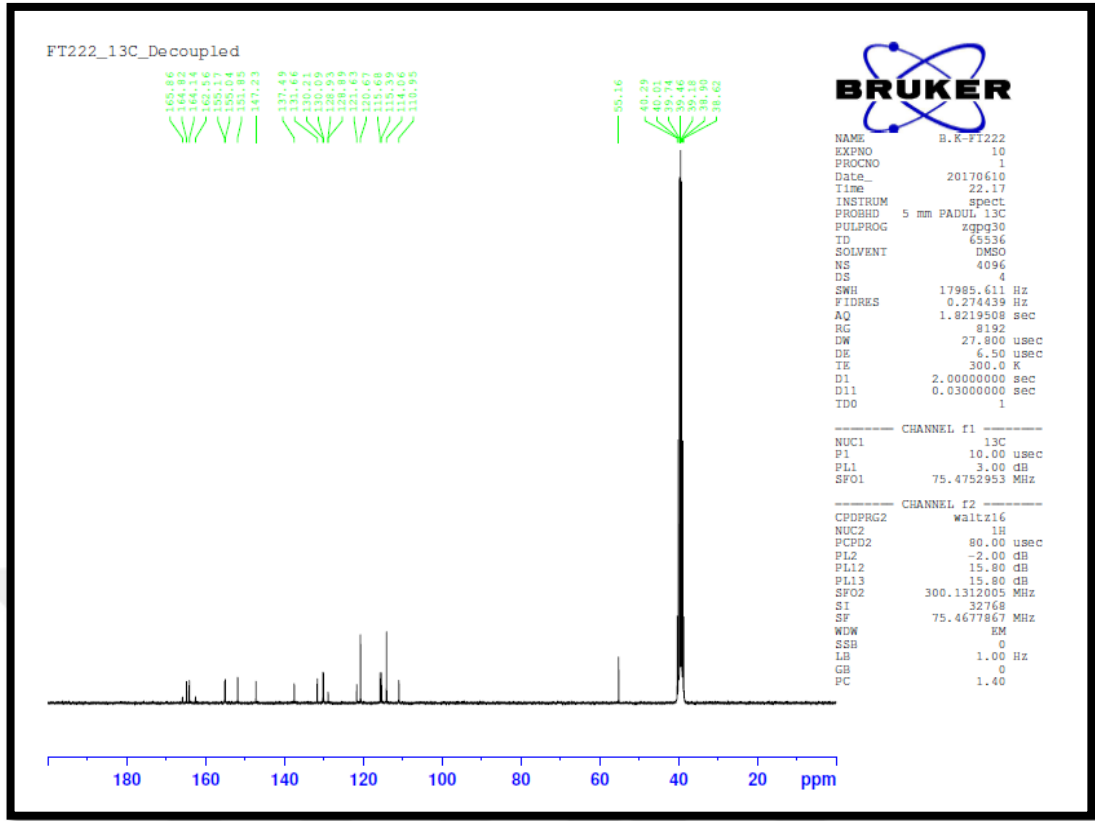
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.73 (s, 3H, OCH₃); 6.90 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 9.2 Hz); 7.35 (t, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.4 Hz); 7.45 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 9.2 Hz); 7.69 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 7.98 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.4 Hz); 8.23 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.81 (s, 1H, C14-H); 9.67 (s, 1H, üre NH); 10.01 (s, 1H, üre NH); 10.54 (s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 128).



Şekil 128: Bileşik FT222'nin ^1H -NMR spektrumu

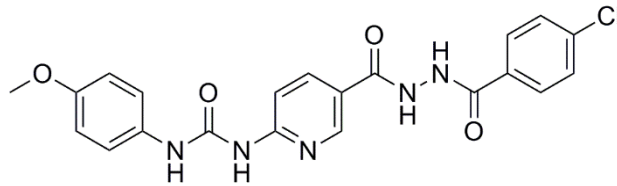
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 55.16 (C-7), 110.95 (C-17), 114.06 (C-15), 115.39-115.68 (d, J : 21.75 Hz, C-26 ve C-28), 120.67-121.63 (C-1 ve C-3), 128.89 (d, J : 3.00 Hz, C-23), 130.09-130.21 (d, J : 9.00 Hz, C-25 ve C-29), 131.66 (C-4 ve C-6), 137.49 (C-5), 147.23 (C-16), 151.85 (C-9), 155.04 (C-14), 155.17 (C-12), 162.56 (C-2), 164.14 (d, J : 237.75 Hz, C-27), 164.82 (C-18), 165.86 (C-22) (Şekil 129).



Şekil 129: Bileşik FT222'nin ¹³C-NMR spektrumu

6.1.30 1-(5-(2-(4-Klorobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT223)



FT221 kodlu bileşiğin üzerine 4-klorobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %60
- ⇒ E.n: 308-309 °C

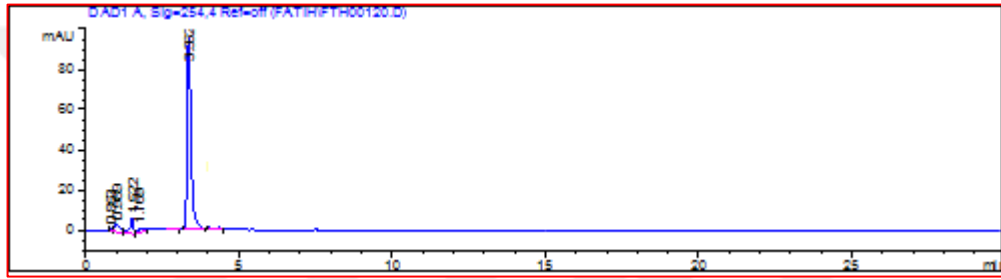
Analiz C₂₁H₁₈ClN₅O₄ için M.A. : 439,85 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 57.34	4.12	15.92
Bulunan (%)	: 56.82	4.04	16.11

Kromatografik Bulgular

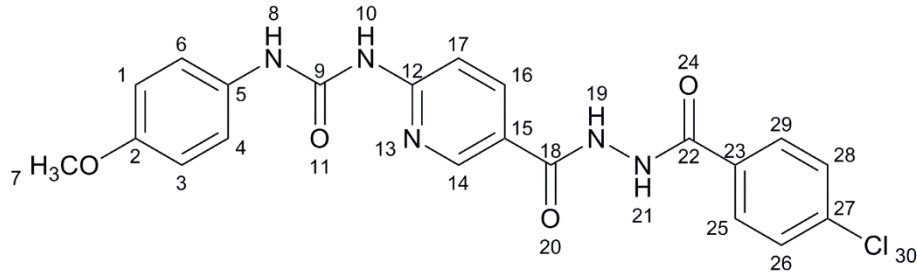
Rf değeri: FT221 için 0.22, FT223 için 0.70, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 3.453 (Şekil 130).



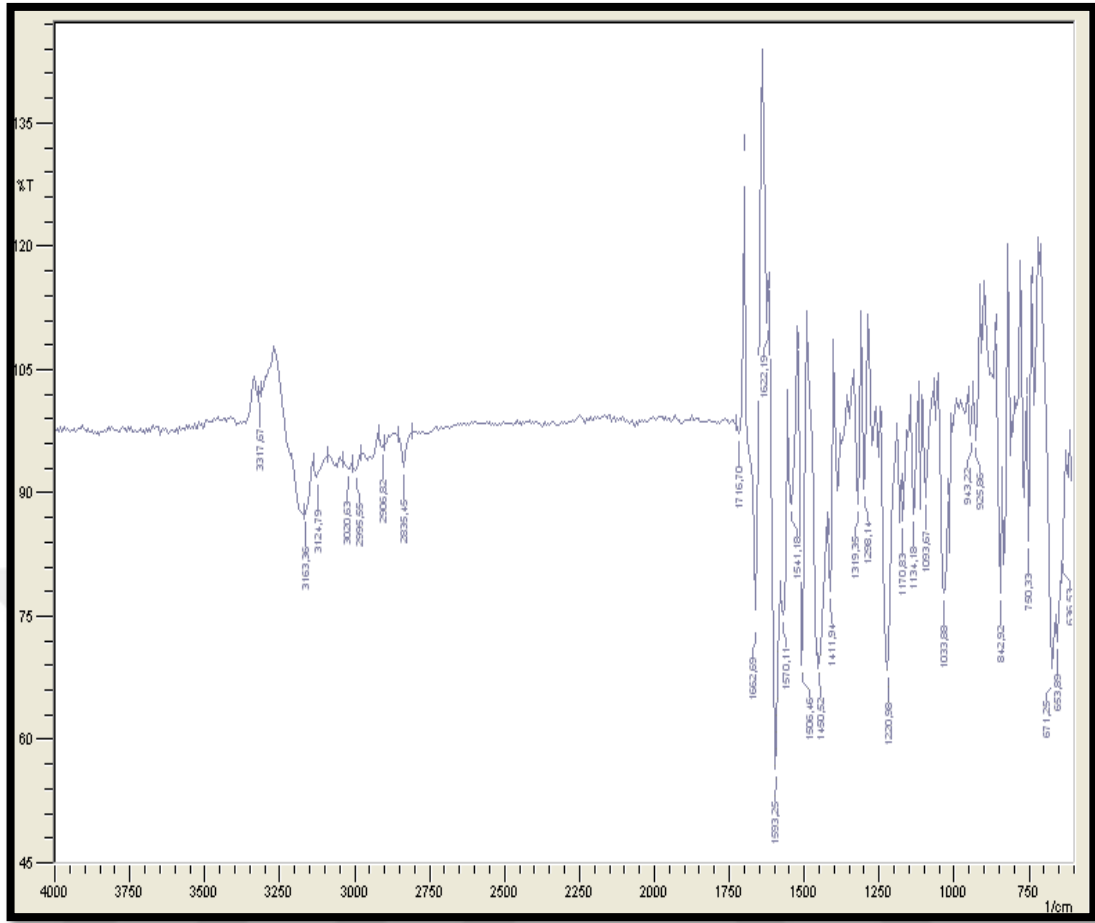
Şekil 130: FT223'ün HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

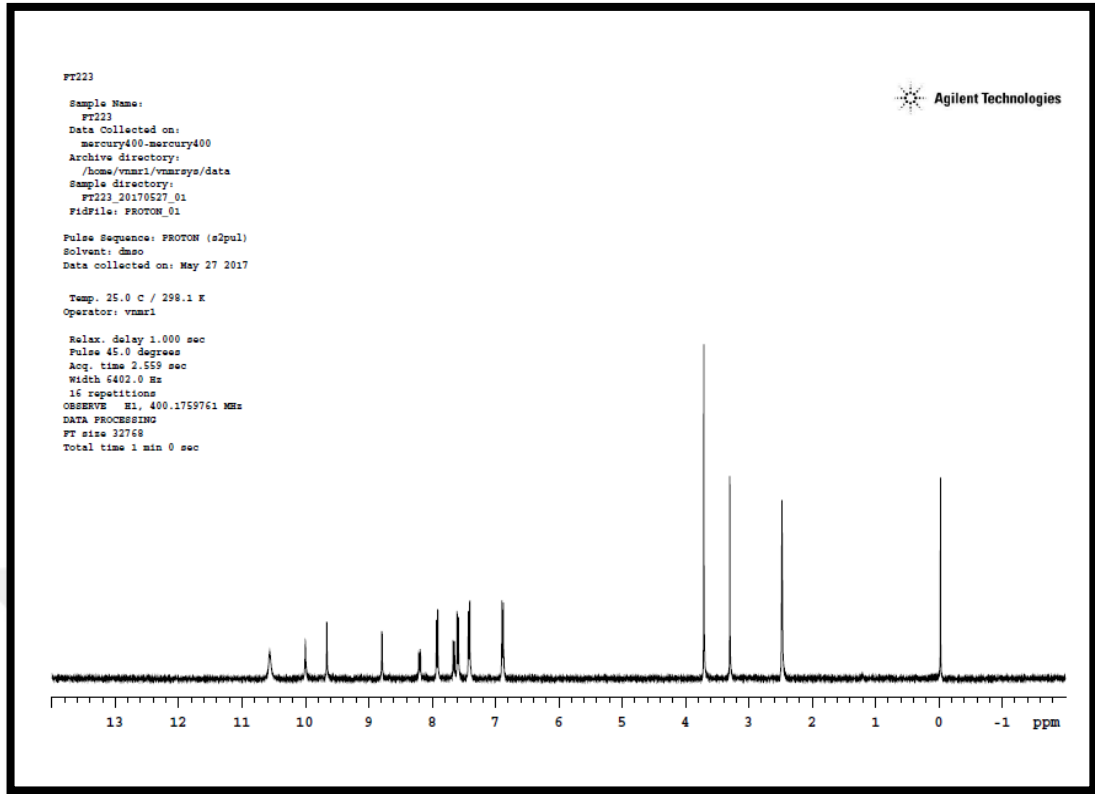
$\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3317, 3163, 3124 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3020 (aromatik =C-H g.b.); 2995 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2835 (alifatik C-H simetric g.b.); 1716 (üre C=O g.b.); 1662 ve 1622 (hidrazit C=O g.b.); 1593, 1570, 1506, 1450, 1411 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1319 (C-O g.b.); 1093 (C-Cl g.b.); 842 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 131).



Şekil 131: Bileşik FT223'ün IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

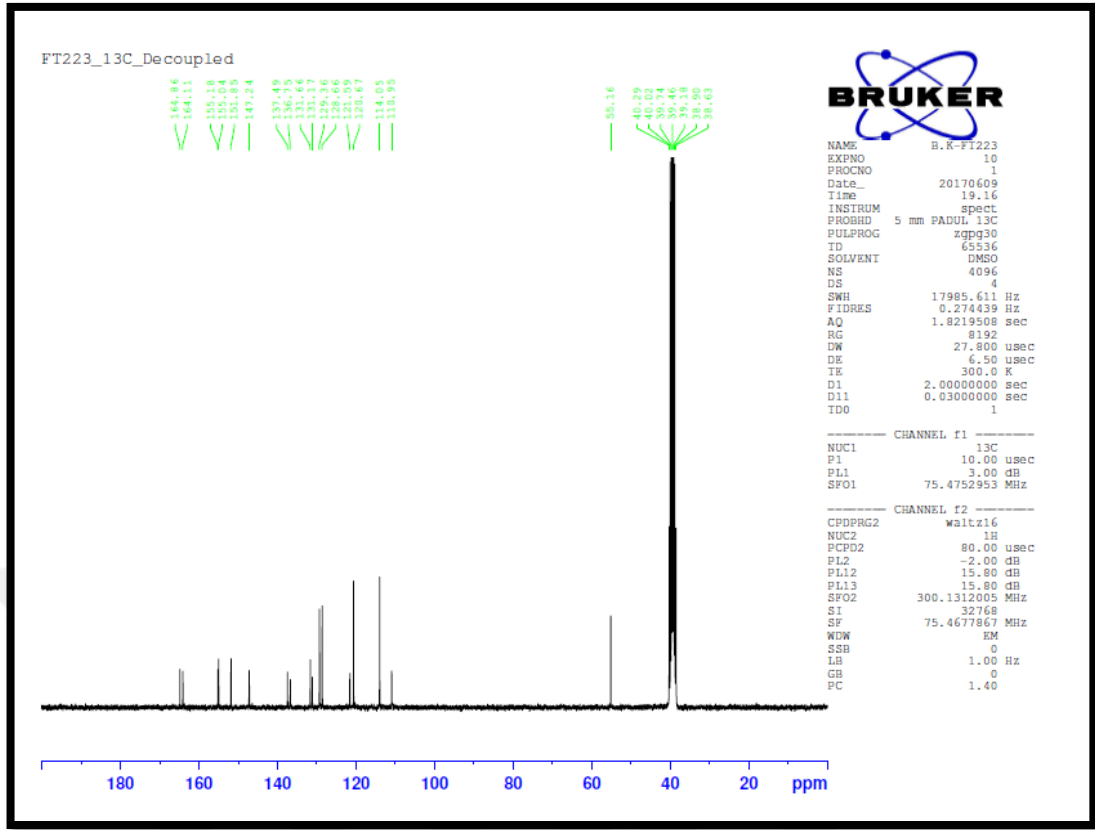
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.71 (s, 3H, OCH₃); 6.89 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.42 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 9.2 Hz); 7.58 (d, 1H, C17-H, *J*: 9.2 Hz); 7.64 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.8 Hz); 7.93 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 9.2 Hz); 8.21 (d, 1H, C16-H, *J*: 9.2 Hz); 8.79 (s, 1H, C14-H); 9.66 (s, 1H, üre NH); 10.00 (s, 1H, üre NH); 10.56 (s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 132).



Şekil 132: Bileşik FT223'nin ^1H -NMR spektrumu

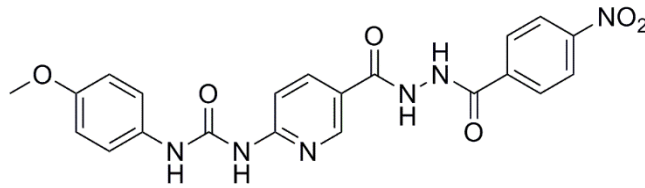
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 55.16 (C-7), 110.95 (C-17), 114.05 (C-15), 120.67 (C-4 ve C-6), 121.59 (C-1 ve C-3), 128.66 (C-26 ve C-28), 129.36 (C-25 ve C-29), 131.17 (C-23), 131.66 (C-2), 136.75 (C-27), 137.49 (C-16), 147.24 (C-14), 151.85 (C-9), 155.04 (C-12), 155.18 (C-5), 164.11 (C-18), 164.86 (C-22) (Şekil 133).



Şekil 133: Bileşik FT223'ün ¹³C-NMR spektrumu

6.1.31 1-(5-(2-(4-Nitrobenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT224)



FT221 kodlu bileşiğin üzerine 4-nitrobenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %60
- ⇒ E.n: 248-250 °C

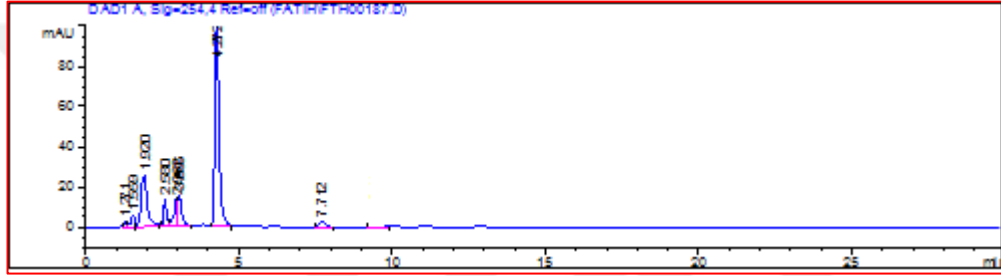
Analiz C₂₁H₁₈N₆O₆ için M.A. : 450,40 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 56.00	4.03	18.66
Bulunan (%)	: 55.46	4.63	19.84

Kromatografik Bulgular

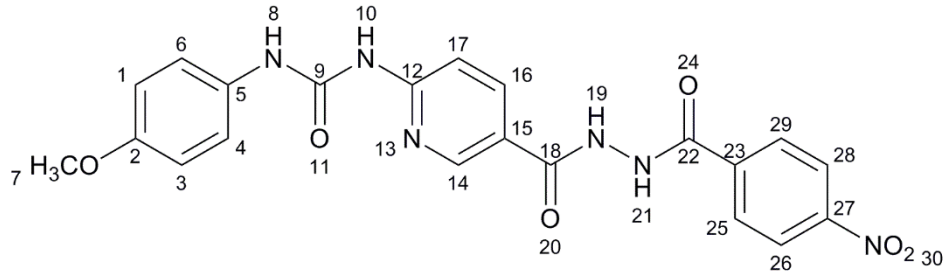
Rf değeri: FT221 için 0.22, FT224 için 0.63, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.273 (Şekil 134).



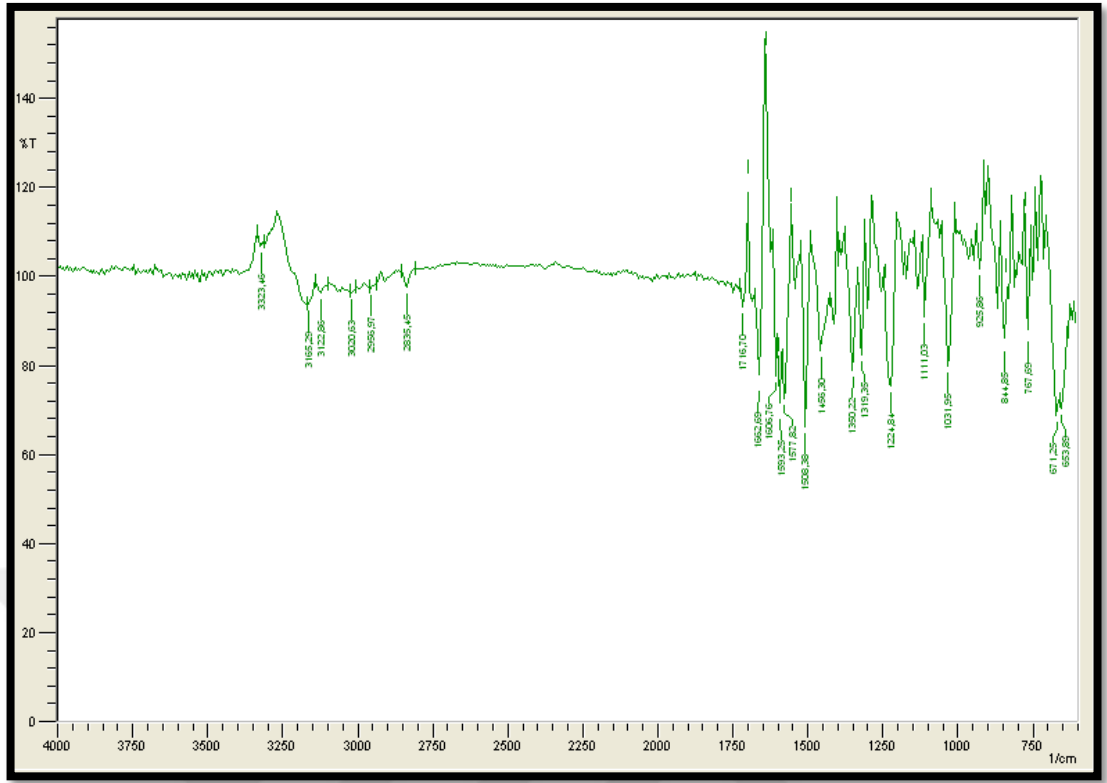
Şekil 134: FT224'ün HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

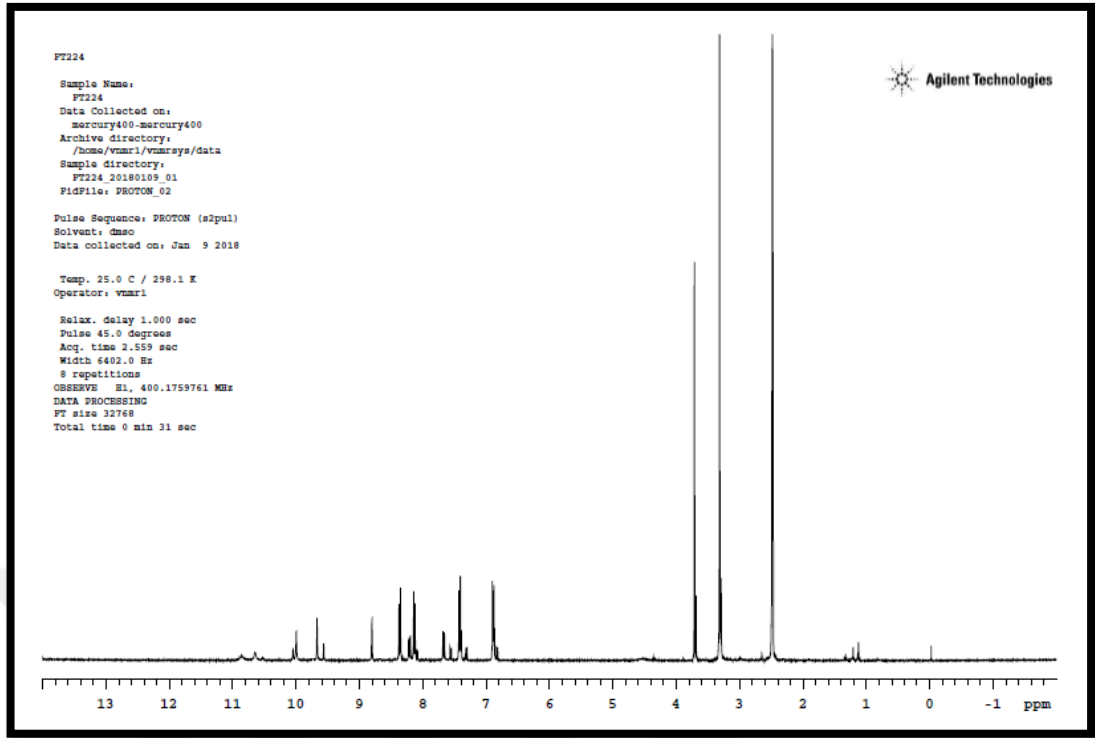
$\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3323, 3165, 3122 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3020 (aromatik =C-H g.b.); 2956 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2835 (alifatik C-H simetric g.b.); 1716 (üre C=O g.b.); 1662 (hidrazit C=O g.b.); 1606 (piridin C=N g.b.); 1593, 1517, 1508, 1456 (aromatik C=C g.b., nitro asimetric g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1350 (nitro simetric g.b.); 1319 (C-O g.b.); 844 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 135).



Şekil 135: Bileşik FT224'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

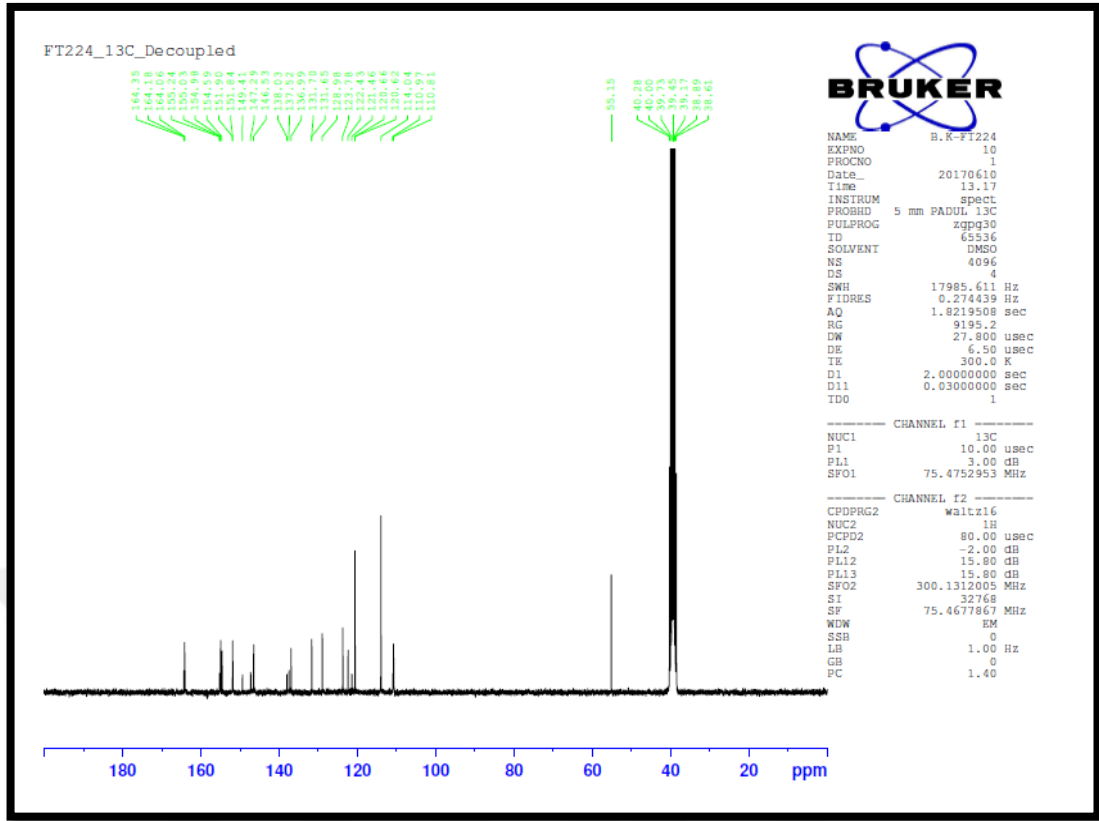
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.71 (s, 3H, OCH₃); 6.84 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.40 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.4 Hz); 7.68 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.97 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 8.12 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.4 Hz); 8.28 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.56 ve 9.67 (3s, 1H, üre NH); 9.99 ve 10.05 (2s, 1H, üre NH); 10.57 (s, 1H, hidrazit NH); 10.65 (s, 1H, hidrazit NH) (Şekil 136).



Şekil 136: Bileşik FT224'nin ^1H -NMR spektrumu

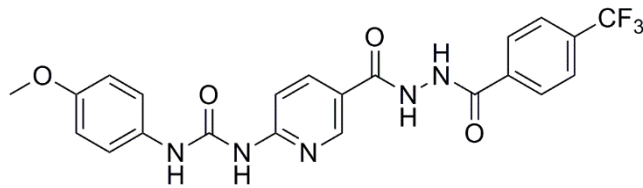
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 55.15 (C-7), 110.81 (C-17), 110.97 (C-15), 120.62-123.78 (C-4 ve C-6), 128.98-131.70 (C-1 ve C-3), 136.99-138.03 (C-26 ve C-28), 146.53-147.29 (C-25 ve C-29), 149.41 (C-16), 151.84 (C-23), 151.90 (C-2), 154.59 (C-27), 154.98 (C-9), 155.03 (C-14), 155.24 (C-12), 164.06 (C-5), 164.18 (C-18), 164.35 (C-22) (Şekil 137).



Şekil 137: Bileşik FT224'ün ¹³C-NMR spektrumu

6.1.32 1-(5-(2-(4-Triflorobenzoyl)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT225)



FT221 kodlu bileşiğin üzerine 4-triflorometilbenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %50
- ⇒ E.n: 273-274 °C

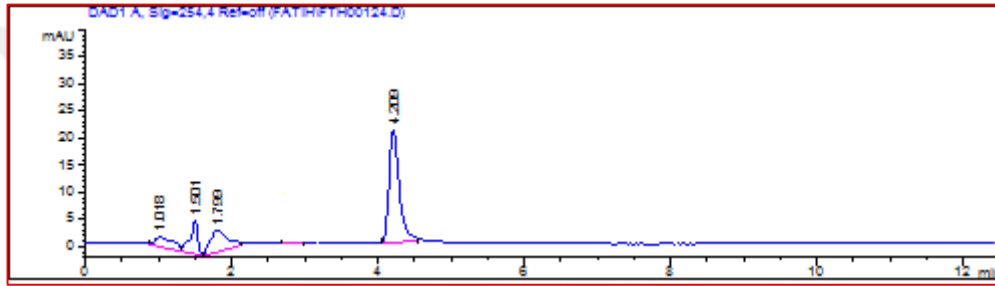
Analiz C₂₂H₁₈F₃N₅O₄ için M.A. : 473,41 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 55.82	3.83	14.79
Bulunan (%)	: 55.85	3.99	15.45

Kromatografik Bulgular

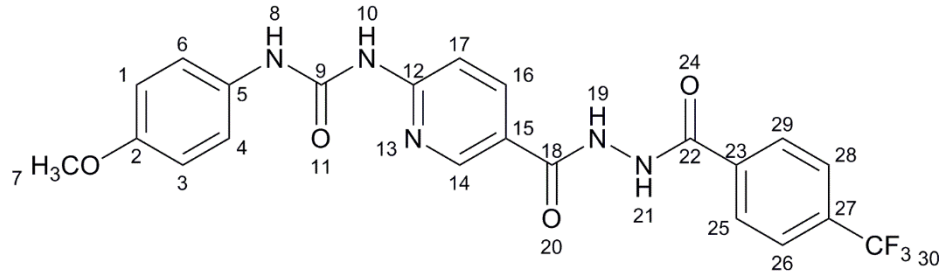
Rf değeri: FT221 için 0.22, FT225 için 0.72, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 4.209 (Şekil 138).



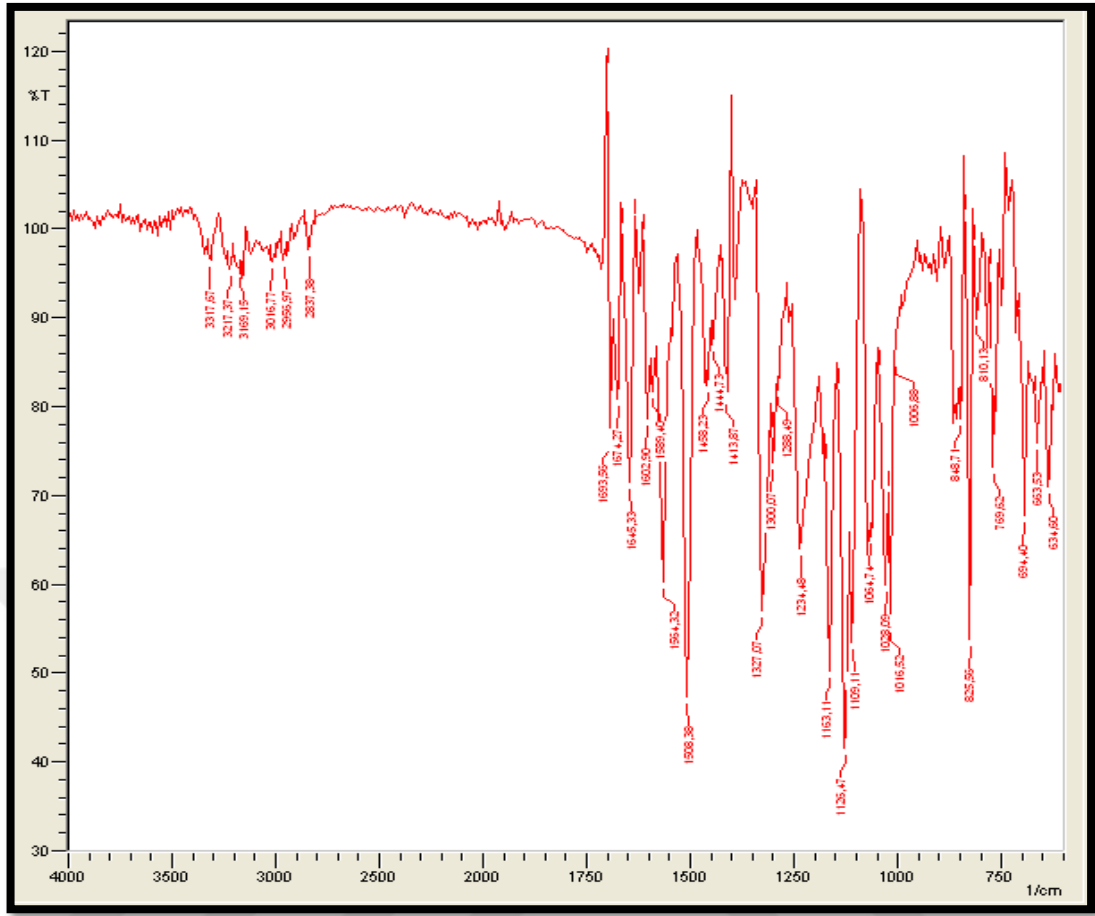
Şekil 138: FT225'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

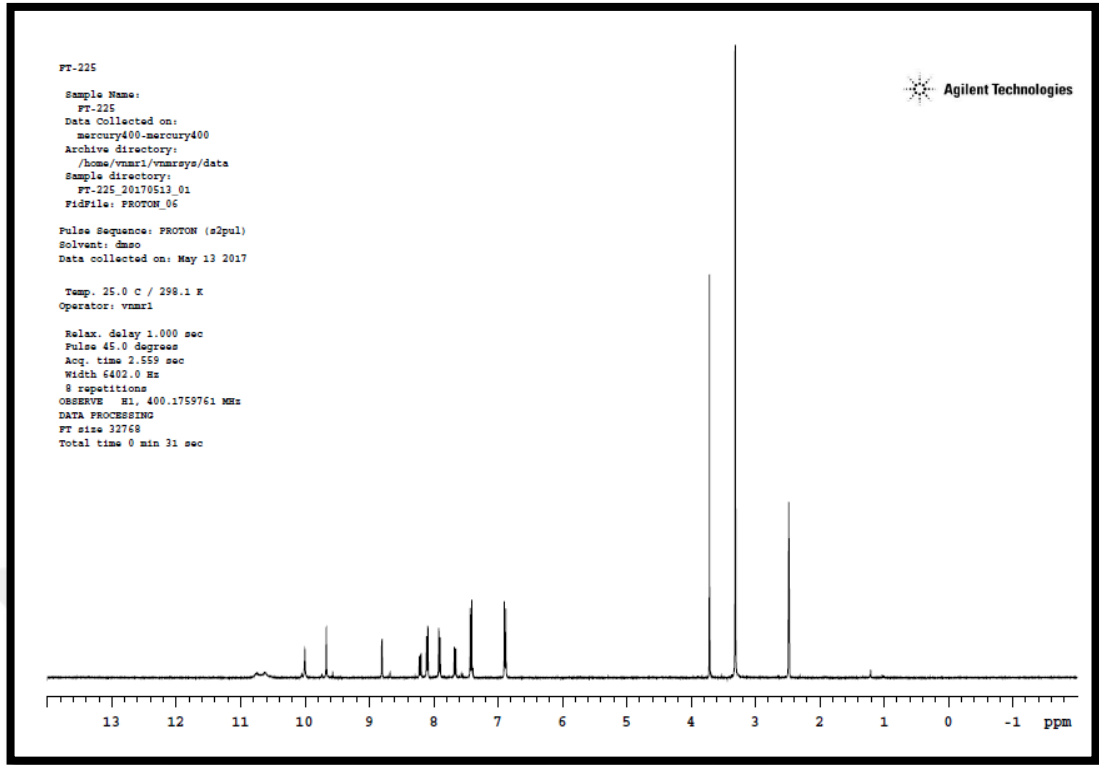
$\nu_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3317, 3217, 3169 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3016 (aromatik =C-H g.b.); 2956 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2837 (alifatik C-H simetric g.b.); 1693 (üre C=O g.b.); 1674 ve 1645 (hidrazit C=O g.b.); 1602 (piridin C=N g.b.); 1589, 1554, 1508, 1458, 1444 (aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1300 (C-O g.b.); 1234 (C-F g.b.); 848 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 139).



Şekil 139: Bileşik FT225'in IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

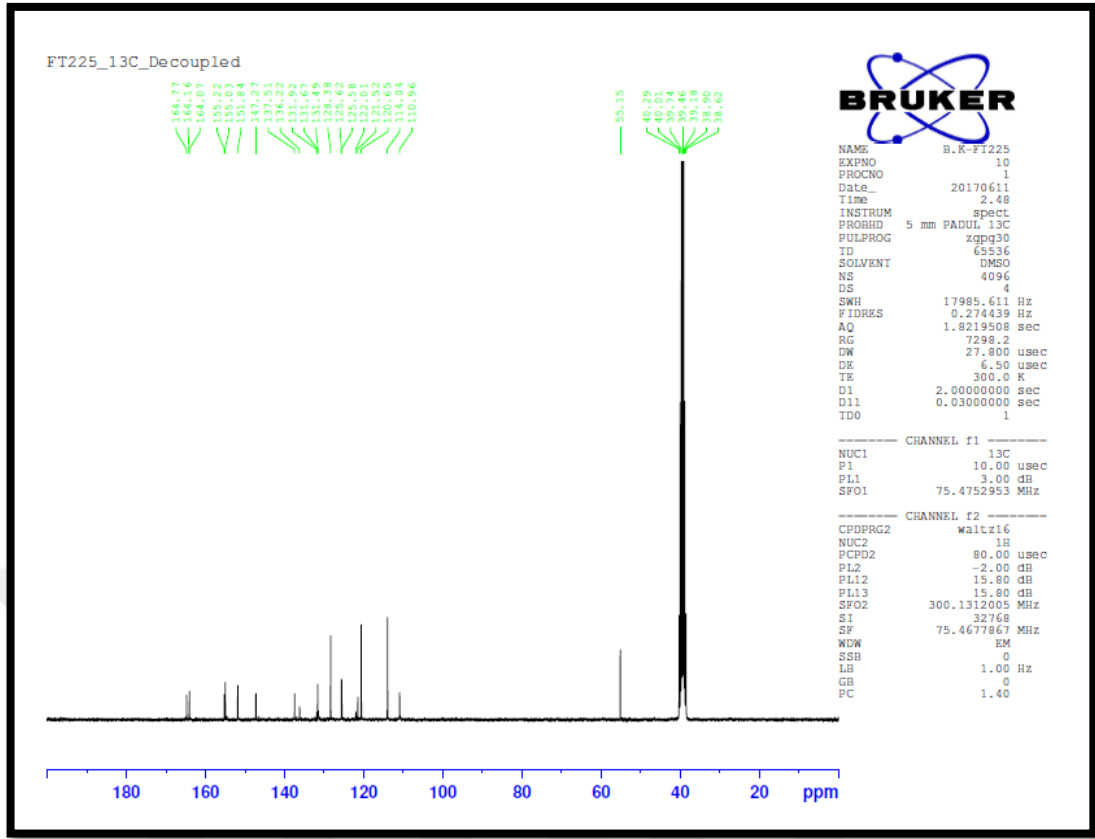
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.71 (s, 3H, OCH₃); 6.91 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.43 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 9.2 Hz); 7.67 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 7.92 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.8 Hz); 8.11 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 9.2 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.66 (s, 1H, üre NH); 10.00 (s, 1H, üre NH); 10.65 ve 10.72 (y.2s., 2H, hidrazit NH) (Şekil 140).



Şekil 140: Bileşik FT225'in ^1H -NMR spektrumu

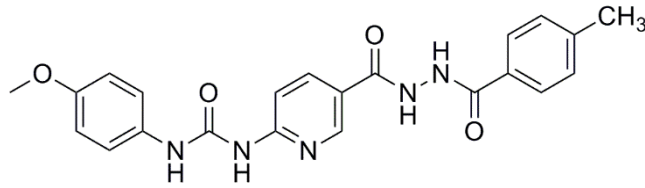
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 55.15 (C-7), 110.96 (C-17), 114.04 (C-15), 120.65-121.52 (C-4 ve C-6), 122.01 (C-1 ve C-3), 125.58 (C-30), 128.38-131.49 (C-26 ve C-28), 131.67 (C-25 ve C-29), 131.92 (C-2), 136.22 (C-27), 137.51 (C-16), 147.27 (C-23), 151.84 (C-9), 155.03 (C-14), 155.22 (C-12), 164.07 (C-5), 164.16 (C-18), 164.77 (C-22) (Şekil 141).



Şekil 141: Bileşik FT225'in ¹³C-NMR spektrumu

6.1.33 1-(5-(2-(4-Metilbenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT227)



FT221 kodlu bileşiğin üzerine 4-metilbenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %60
- ⇒ E.n: 323-324 °C

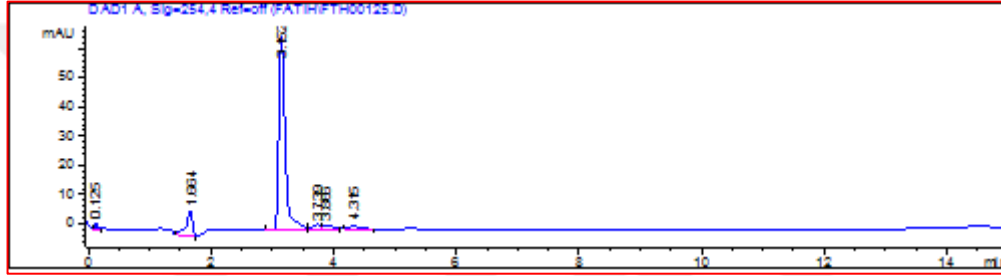
Analiz C₂₂H₂₁N₅O₄ için M.A. : 419,43 g/mol

	C	H	N
Hesaplanan (%)	: 63.00	5.05	16.70
Bulunan (%)	: 63.08	4.93	16.40

Kromatografik Bulgular

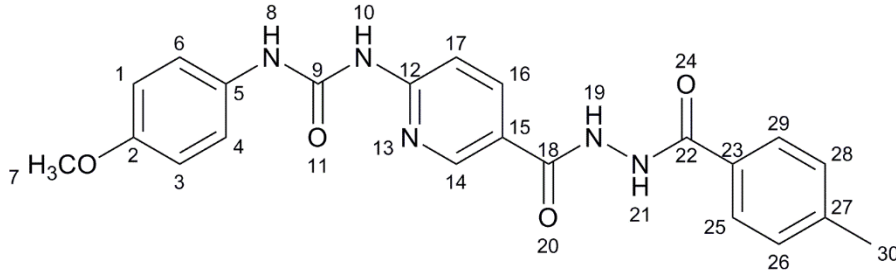
Rf değeri: FT221 için 0.22, FT227 için 0.67, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 3.152 (Şekil 142).



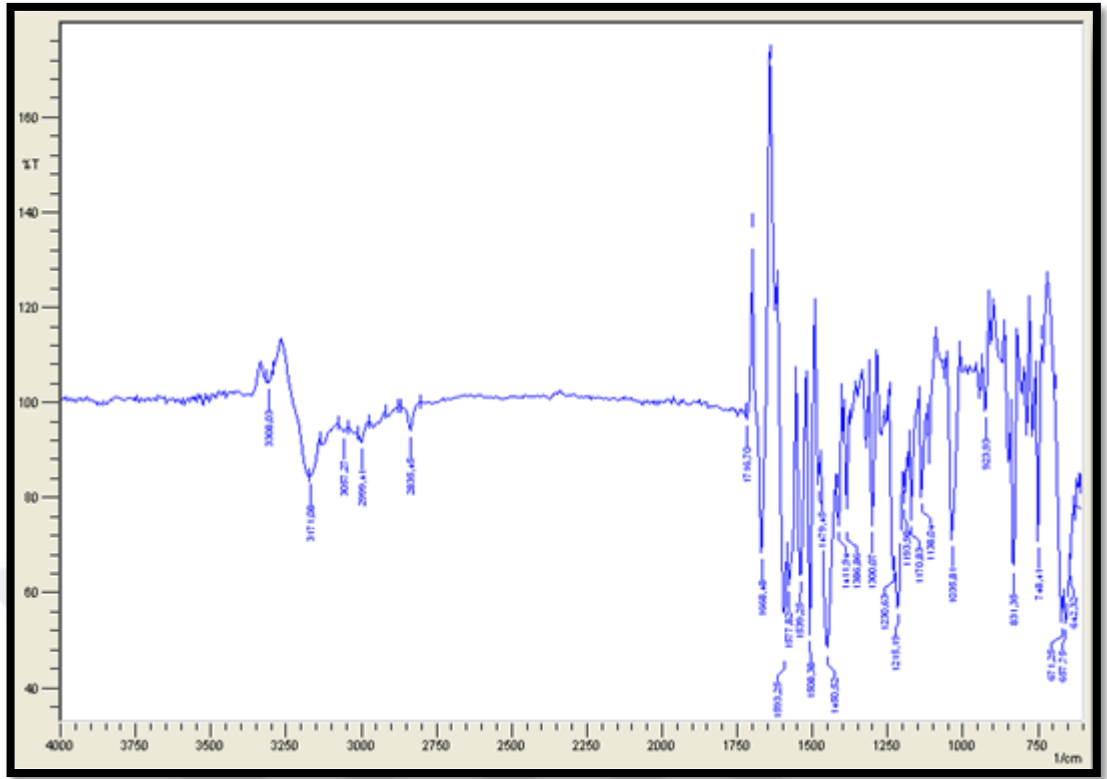
Şekil 142: FT227'nin HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

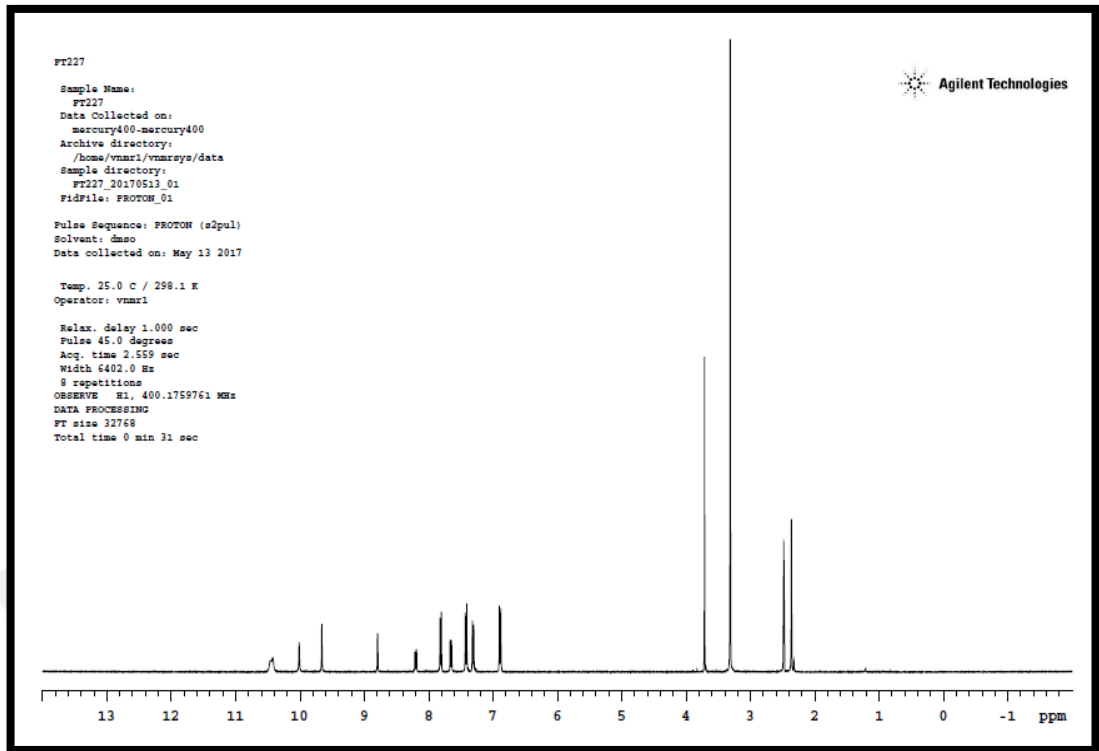
$\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3308, 3171 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3057 (aromatik =C-H g.b.); 2999 (alifatik C-H asimetrik g.b.); 2835 (alifatik C-H simetrik g.b.); 1716 (üre C=O g.b.); 1668 (hidrazit C=O g.b.); 1593, 1577, 1508, 1479, 1450 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1300 (C-O g.b.); 844 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 143).



Şekil 143: Bileşik FT227'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

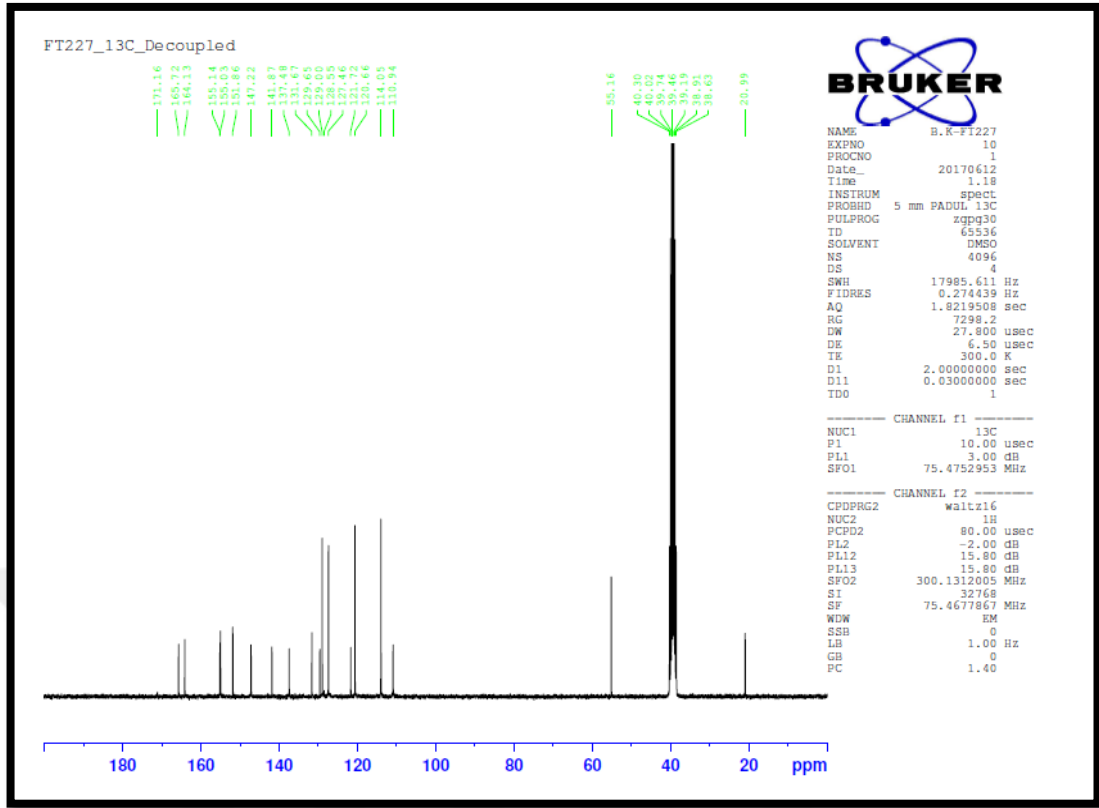
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.36 (s, 3H, CH₃); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 6.90 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.4 Hz); 7.32 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.43 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.4 Hz); 7.67 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 7.82 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.79 (s, 1H, C14-H); 9.66 (s, 1H, üre NH); 10.01 (s, 1H, üre NH); 10.43 (y.s., 2H, hidrazit NH) (Şekil 144).



Şekil 144: Bileşik FT227'nin ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR Spektrumu:

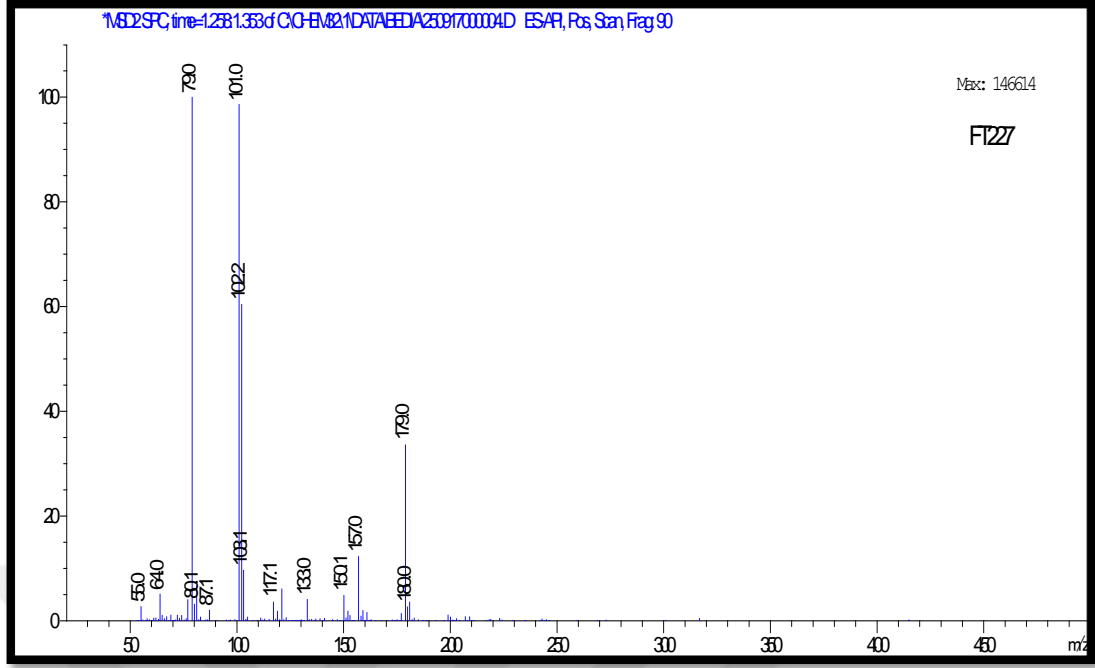
(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 20.99 (C-30), 55.16 (C-7), 110.94 (C-17), 114.05 (C-15), 120.66 (C-4 ve C-6), 121.72 (C-1 ve C-3), 128.55 (C-26 ve C-28), 129.00-129.65 (C-25 ve C-29), 131.67 (C-2), 137.48 (C-16), 141.87 (C-27), 147.22 (C-23), 151.86 (C-9), 155.03 (C-14), 155.14 (C-12), 164.13 (C-5), 165.72 (C-18), 171.16 (C-22) (Şekil 145).



Şekil 145: Bileşik FT227'nin ^{13}C -NMR spektrumu

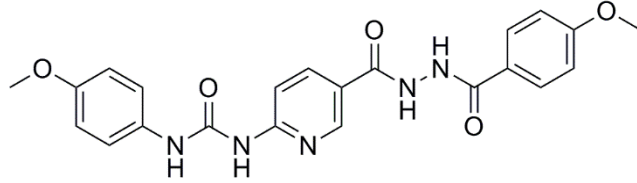
Kütle spektrumu:

ES(+)-m/z (%bağıl bolluk): 180.0(5), 179.0(30), 157.0(10), 150.1(5), 133.0(5), 117.1(7), 103.1(10), 102.2(60), 101.0(97), 87.1(2), 79.0(100), 64.0(5), 55.0(3) (Şekil 146).



Şekil 146: Bileşik FT227'nin kütle spektrumu

6.1.34 1-(5-(2-(4-Metoksibenzoil)hidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT228)



FT221 kodlu bileşiğin üzerine 4-metoksibenzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

⇒ Açık beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %55

⇒ E.n: 251-253 °C

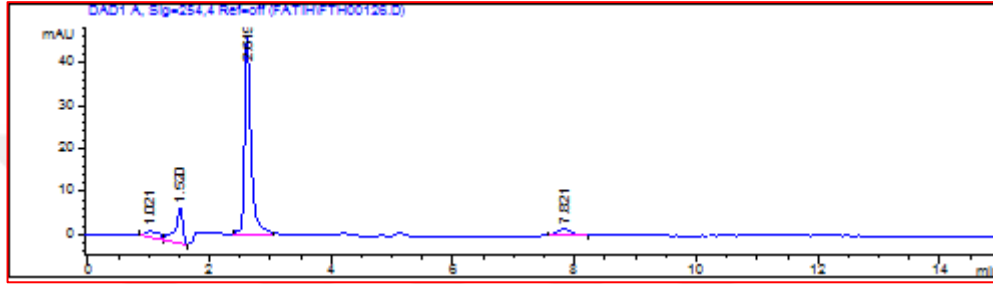
Analiz $C_{22}H_{21}N_5O_5$ için M.A. : 435,43 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	60.68	4.86	16.08
Bulunan (%)	:	60.11	4.74	15.77

Kromatografik Bulgular

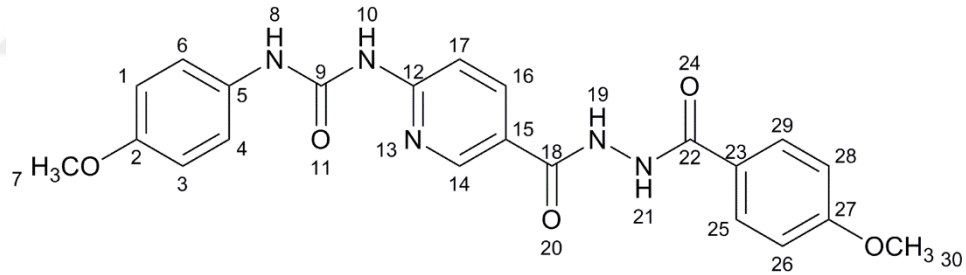
Rf değeri: FT221 için 0.22, FT228 için 0.76, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 2.619 (Şekil 147).



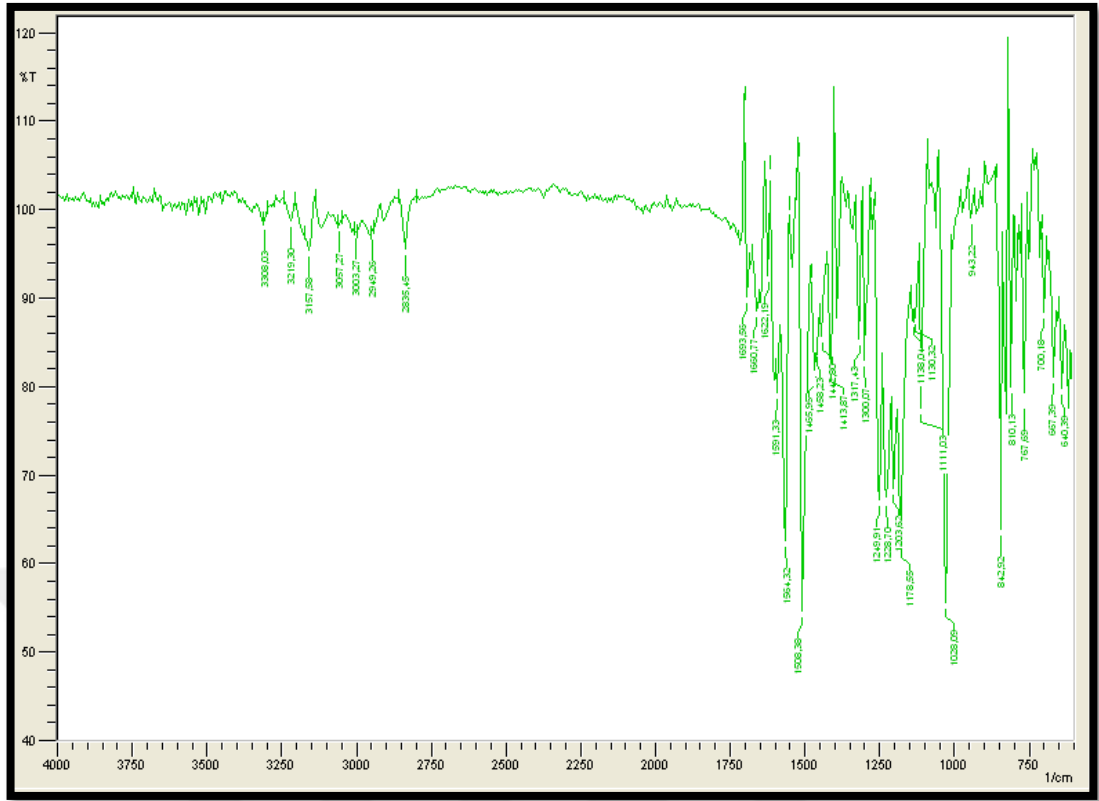
Şekil 147: FT228'in HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

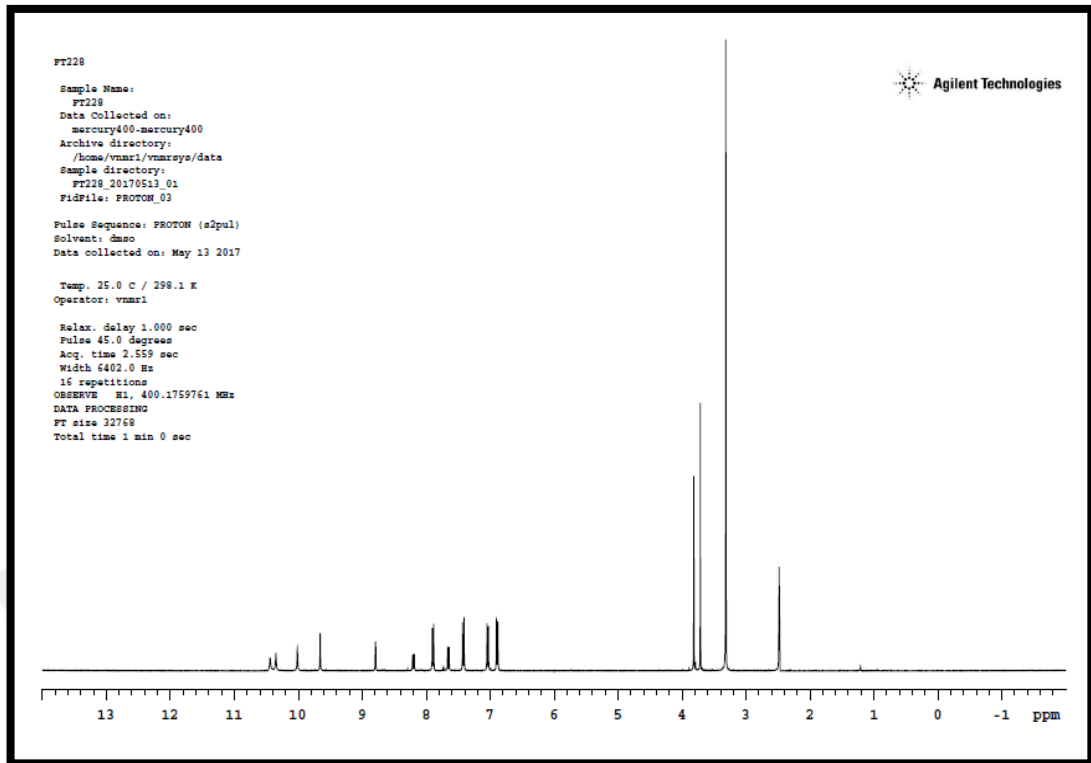
ν_{maks} (cm⁻¹): 3308, 3219, 3157 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3057 (aromatik =C-H g.b.); 2949 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2835 (alifatik C-H simetric g.b.); 1693 (üre C=O g.b.); 1660 ve 1622 (hidrazit C=O g.b.); 1591, 1564, 1508, 1458, 1413 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1317 (C-O g.b.); 842 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 148).



Şekil 148: Bileşik FT228'in IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

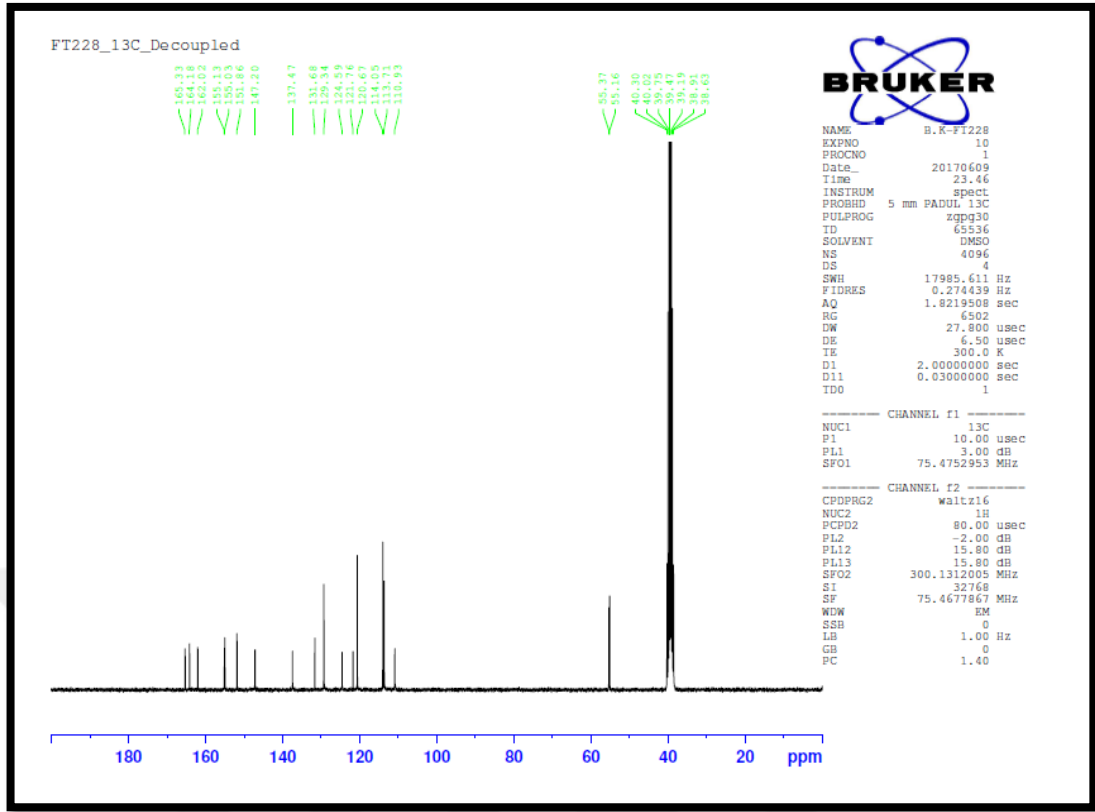
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.71 (s, 3H, OCH₃); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 6.90 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.05 (d, 2H, C26-H ve C28-H, *J*: 8.8 Hz); 7.43 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.8 Hz); 7.66 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.4 Hz); 7.90 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.4 Hz); 8.79 (s, 1H, C14-H); 9.65 (s, 1H, üre NH); 10.01 (s, 1H, üre NH); 10.35 ve 10.44 (2s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 149).



Şekil 149: Bileşik FT228'in ^1H -NMR spektrumu

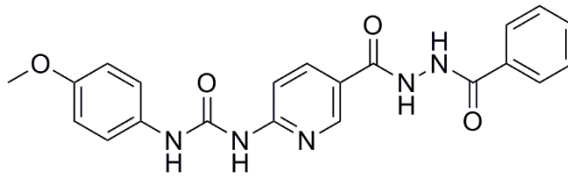
^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 55.16 (C-30), 55.37 (C-7), 110.93 (C-17), 113.71 (C-15), 114.05 (C-4 ve C-6), 120.67 (C-26 ve C-28), 121.76 (C-1 ve C-3), 124.59 (C-25 ve C-29), 129.34 (C-2), 131.68 (C-23), 137.47 (C-5), 147.20 (C-16), 151.86 (C-9), 155.03 (C-14), 155.13 (C-12), 162.02 (C-27), 164.18 (C-18), 165.33 (C-22) (Şekil 150).



Şekil 150: Bileşik FT228'in ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.35 1-(5-(2-Benzoilhidrazinokarbonil)piridin-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (FT229)



FT221 kodlu bileşiğin üzerine benzoil klorür genel sentez yönteminde verilen şekilde eklenir. Elde edilen karbohidrazid türevi bileşik kurutulur, metanolden saflaştırılır.

- ⇒ Açık beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %60
- ⇒ E.n: 249-250 °C

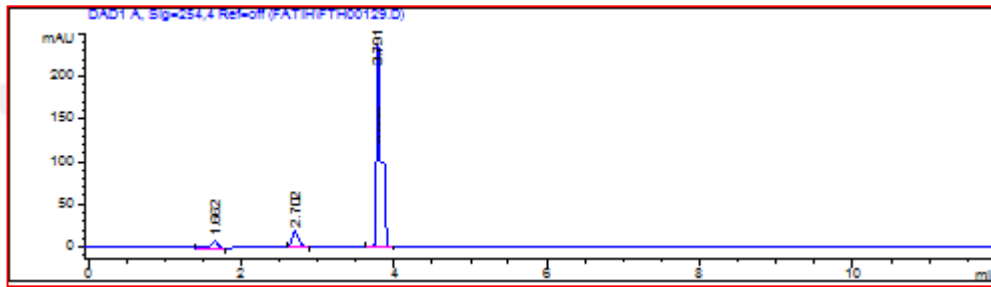
Analiz $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ için M.A. : 405,41 g/mol

		C	H	N
Hesaplanan (%)	:	62.22	4.72	17.27
Bulunan (%)	:	61.94	4.64	16.93

Kromatografik Bulgular

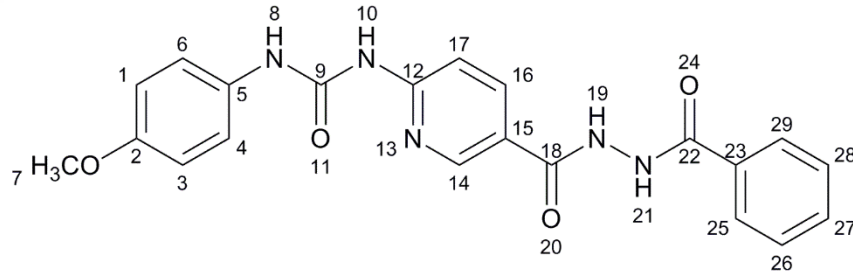
Rf değeri: FT221 için 0.22, FT229 için 0.75, Petrol eteri: etil asetat (10:90), t: 25°C

Rt değeri (dk): 3.791 (Şekil 151).



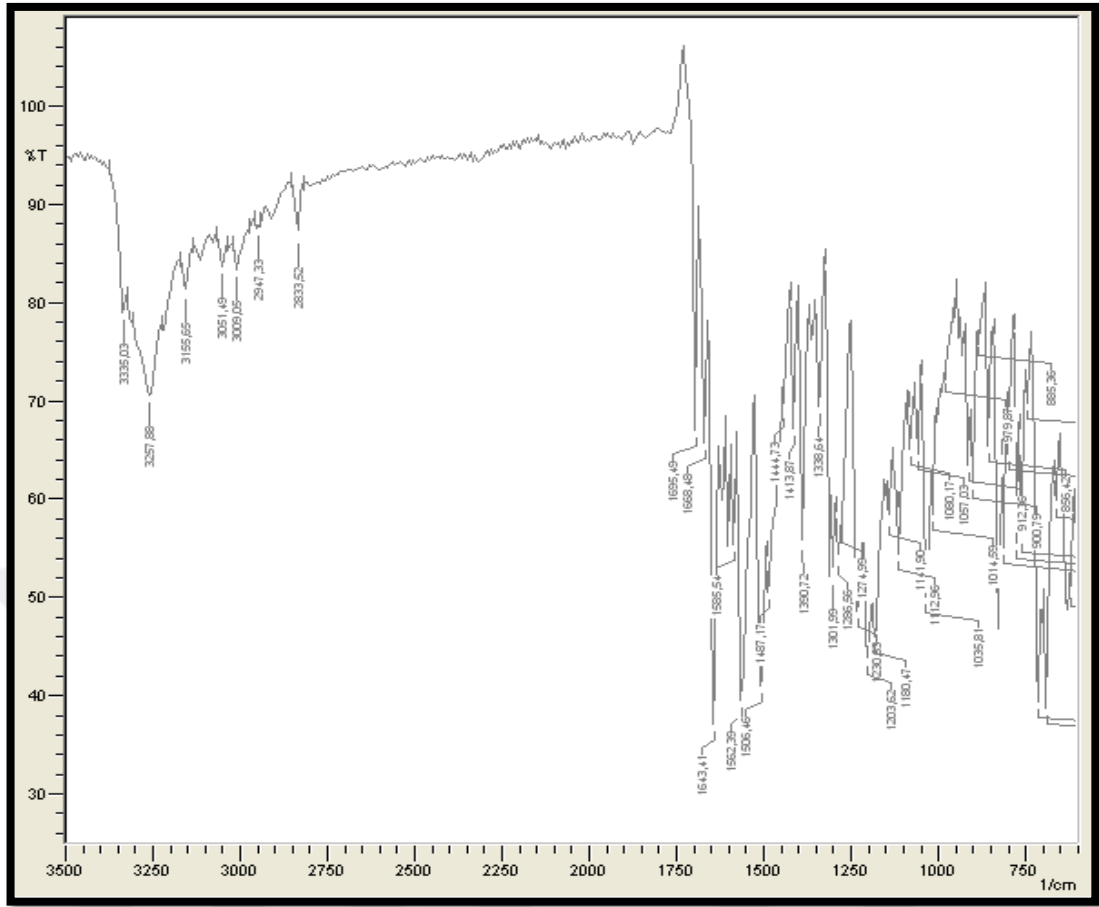
Şekil 151: FT229'un HPLC kromatogramı

Spektral Bulgular



IR Spektrumu:

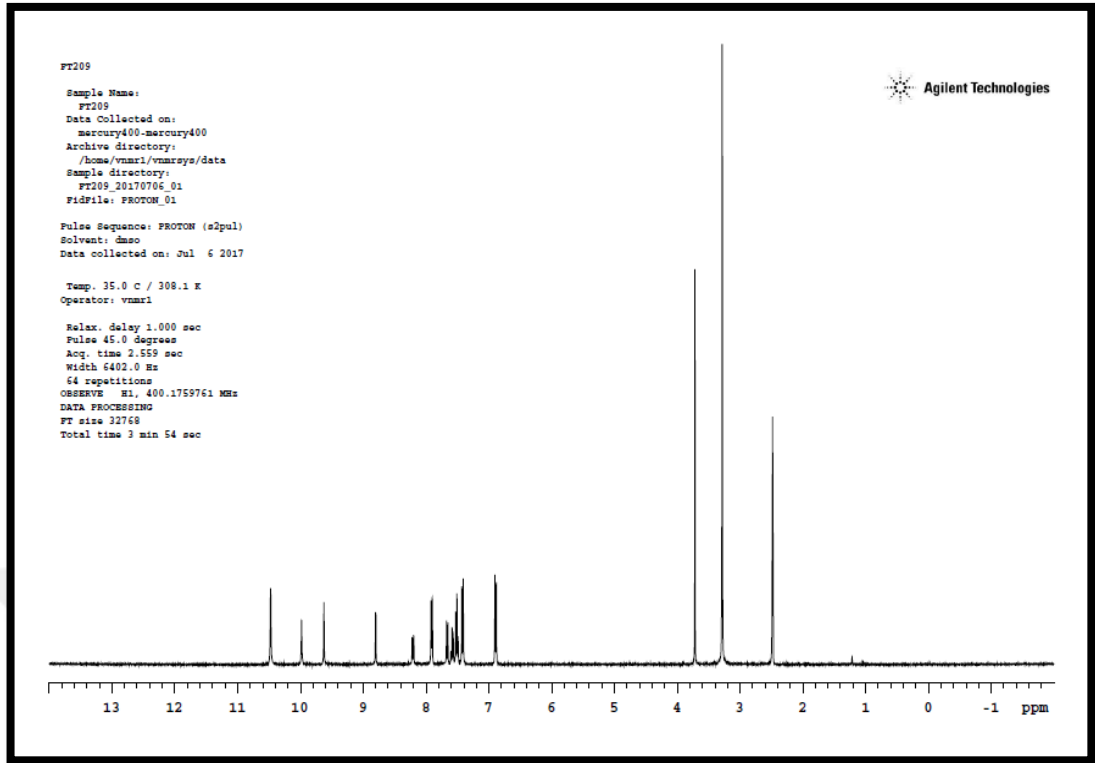
ν_{maks} (cm^{-1}): 3335, 3257, 3155 (üre ve hidrazid N-H g.b.); 3051 (aromatik =C-H g.b.); 2947 (alifatik C-H asimetric g.b.); 2833 (alifatik C-H simetric g.b.); 1695 (üre C=O g.b.); 1668 ve 1643 (hidrazit C=O g.b.); 1585, 1562, 1506, 1487, 1413 (piridin C=N g.b., aromatik C=C g.b., üre N-H e.b., C-N g.b.); 1301 (C-O g.b.); 856 (aromatik =C-H e.b.) (Şekil 152).



Şekil 152: Bileşik FT229'un IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

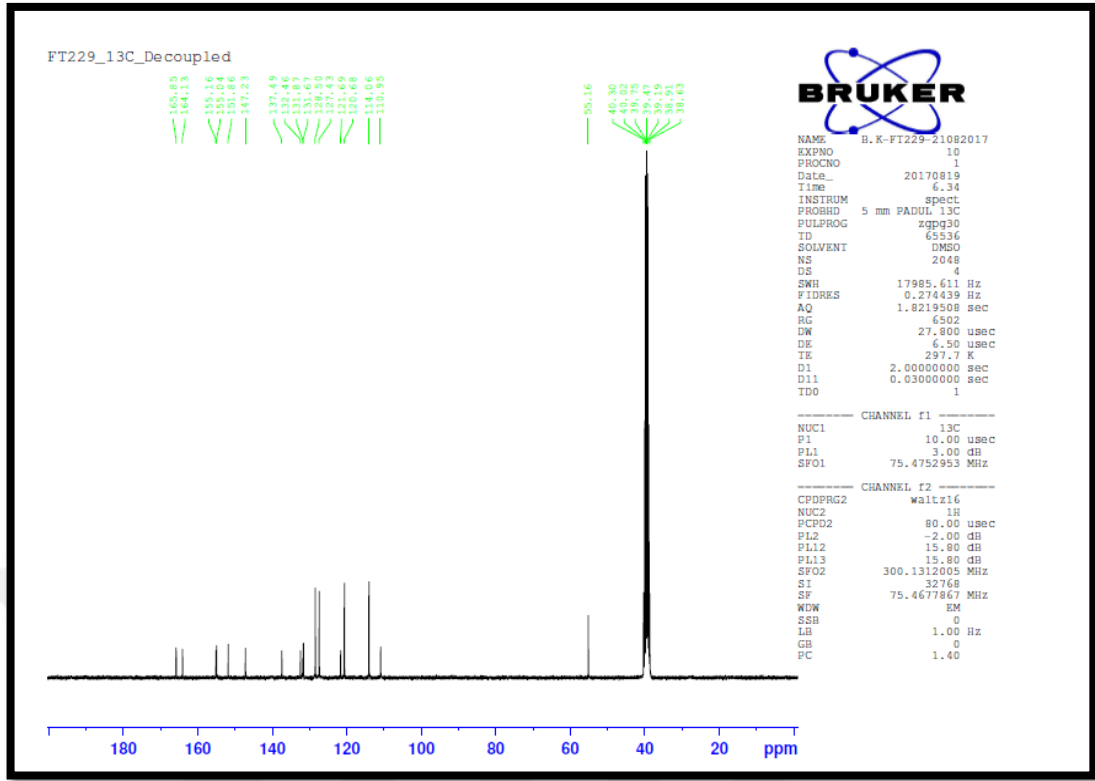
(400 MHz), (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.71 (s, 3H, OCH₃); 6.90 (d, 2H, C1-H ve C3-H, *J*: 8.8 Hz); 7.43 (d, 2H, C4-H ve C6-H, *J*: 8.8 Hz); 7.49-7.60 (m, 3H, C26-H, C27-H ve C28-H); 7.67 (d, 1H, C17-H, *J*: 8.8 Hz); 7.92 (d, 2H, C25-H ve C29-H, *J*: 8.8 Hz); 8.22 (d, 1H, C16-H, *J*: 8.8 Hz); 8.80 (s, 1H, C14-H); 9.63 (s, 1H, üre NH); 9.98 (s, 1H, üre NH); 10.47 (s, 2H, hidrazit NH) (Şekil 153).



Şekil 153: Bileşik FT229'un ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR Spektrumu:

(75 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 55.16 (C-30), 110.95 (C-17), 114.06 (C-1 ve C-3), 120.68 (C-15), 121.69 (C-4 ve C-6), 127.43 (C-25 ve C-29), 128.50 (C-26 ve C-28), 131.67 (C-5), 131.87 (C-27), 132.46 (C-23), 137.49 (C-16), 147.23 (C-2), 151.86 (C-9), 155.04 (C-14), 155.16 (C-12), 164.13 (C-18), 165.85 (C-22) (Şekil 154).



Şekil 154: Bileşik FT229'un ¹³C-NMR spektrumu

6.2. Biyolojik Bulgular

6.2.1. PARP inhibitör aktivite bulguları

Sentez edilen maddelerin PARP inhibitör aktivitelerini değerlendirmek üzere $\frac{1}{2}$ IC₅₀, IC₅₀ ve 2xIC₅₀ konsantrasyonları kullanılarak hücre içi H₂O₂ ile indüklenmiş PARilasyon miktarındaki azalmanın değerlendirilmesini tayin etmek üzere deney setleri kurulmuştur.

Moleküllerin hücre içi PARP inhibisyon aktivitesinin değerlendirilmesi için ilk denemelerde 100, 1000 ve 10000 nM dozları kullanılmıştır. Örnek sayısının çokluğu nedeniyle 96 kuyucuklu fluorometrik yöntemin kullanılması uygun görülmüştür. Bu doğrultuda, 96 kuyucuklu siyah hücre kültür plakalarına 10.000 HeLa hücresi ekilmiştir. Ertesi gün bu hücreler belirlenen dozlarda aday moleküller ile 1 saat ön muamele edilmiştir. Bunu takiben 10 dk boyunca 1 mM H₂O₂ yine 37°C'de inkübasyon yapılmıştır. Metanol:aseton (7:3, h/h) çözeltisi ile fiksasyon sonrası,

örnekler PBS ile yıkanmıştır. Bloklama sonrası primer ve sekonder antikorlar ile inkübe edilmiş ve en son aşamada 1µg/ml DAPI ile 5 dakika muamele edilmiştir. Akabinde fluorometrik okuma gerçekleştirilmiştir. Aday moleküllerin 10 µM, 1 µM, ve 100 nM dozlarda PARP aktivite üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre H₂O₂ ile hücrelerin muamelesi hücre içi PAR miktarını artırırken, H₂O₂ ile indüklenen PAR miktarı her üç testte de OLA ve 3-ABA ile hücrelerin ön muamelesi sonucu oldukça başarılı bir şekilde azalmıştır. Ancak aday moleküller ile alınan yanıtların düşük olması ve dozlar arası ve deneysel standart sapmanın fazla olması nedeniyle optimizasyona devam edilmiştir (Brunyanszki ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2007).

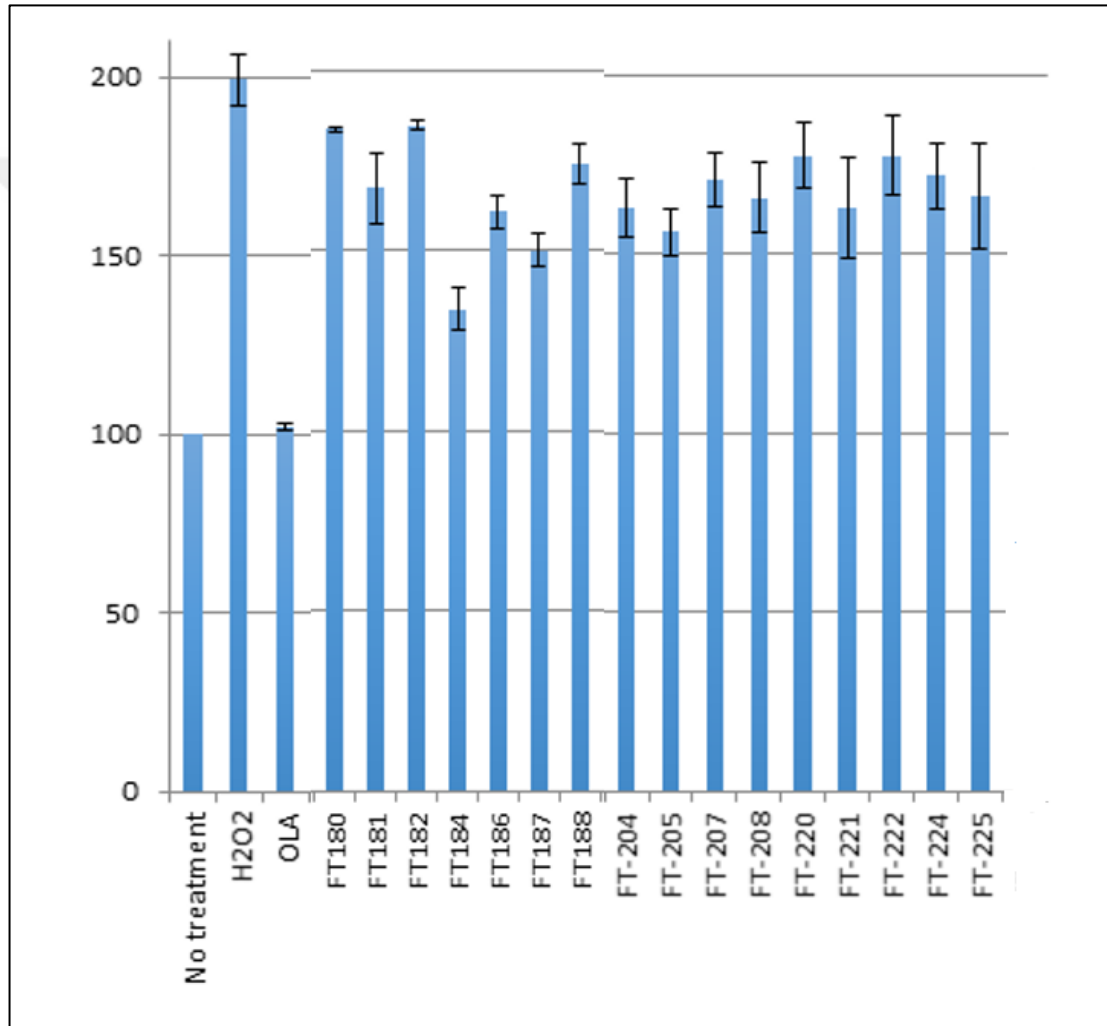
Aynı moleküller ile çalışma n=9 olacak şekilde 10 µM ilaç konsantrasyonu ile optimize edilmiş koşullarda tekrar edilmiştir. Bu çalışma koşulunda hücre içi PARilasyon miktarı H₂O₂ uygulaması ile iki katına çıkartılabilmiş (%199.22) ve 10 µM olararib ile tekrar bazal seviyeye yakın şekilde (%101.96) düşürebilmiştir (Tablo 21). Çalışmada istatistiksel anlamlılık H₂O₂ indüklenmiş değere göre hesaplanmıştır.

Tablo 21: Sentezlenen yapıların %PARilasyon değerleri

Madde	%PARilasyon	Standart hata	P degeri
No treatment	100	-	
H ₂ O ₂	199.22	7.17	
OLA + H ₂ O ₂	101.96	1.07	0.000213799
FT100 + H ₂ O ₂	234.98	12.65	0.099
FT101 + H ₂ O ₂	225.69	6.40	0.139
FT102 + H ₂ O ₂	213.52	9.69	0.439
FT103 + H ₂ O ₂	235.66	12.71	0.062
FT105 + H ₂ O ₂	195.44	11.32	0.479
FT107 + H ₂ O ₂	209.58	16.44	0.704
FT108 + H ₂ O ₂	195.29	8.49	0.403
FT109 + H ₂ O ₂	T.E.	T.E.	T.E.
FT180 + H ₂ O ₂	183.69	0.61	0.030
FT181 + H ₂ O ₂	167.10	9.90	0.045
FT182 + H ₂ O ₂	184.53	1.18	0.032
FT183 + H ₂ O ₂	193.98	5.53	0.136
FT184 + H₂O₂	133.63	6.02	0.003
FT185 + H ₂ O ₂	166.42	10.23	0.049
FT186 + H ₂ O ₂	160.58	4.81	0.010
FT187 + H₂O₂	150.00	4.80	0.002
FT188 + H ₂ O ₂	173.94	5.75	0.050
FT200 + H ₂ O ₂	185.39	4.79	0.831
FT201 + H ₂ O ₂	166.14	16.37	0.348
FT202 + H ₂ O ₂	178.92	5.27	0.711
FT203 + H ₂ O ₂	185.64	10.38	0.257
FT204 + H ₂ O ₂	162.80	8.17	0.029
FT205 + H₂O₂	156.08	6.61	0.089
FT207 + H ₂ O ₂	170.70	7.67	0.099
FT208 + H ₂ O ₂	165.54	9.73	0.065
FT209 + H ₂ O ₂	184.42	2.02	0.758
FT220 + H ₂ O ₂	177.31	9.21	0.086
FT221 + H ₂ O ₂	162.82	14.04	0.019
FT222 + H ₂ O ₂	177.52	10.86	0.046
FT223 + H ₂ O ₂	179.87	6.43	0.266
FT224 + H ₂ O ₂	171.88	9.13	0.018
FT225 + H ₂ O ₂	166.09	14.46	0.004
FT227 + H ₂ O ₂	185.65	15.00	0.077
FT228 + H ₂ O ₂	179.31	14.88	0.134
FT229 + H ₂ O ₂	T.E.	T.E.	T.E.

*T.E.: Test edilmedi

H₂O₂ ile indüklenmiş hücre içi PARilasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe eden maddeler Olaparib ile birlikte grafiksel olarak incelendiğinde, **FT180-FT188** (aromatik halka üzerinde metiltiyo grubu taşıyan moleküller) ve **FT205** (aromatik halka üzerinde triflorometil grubu taşıyan bileşik) kodlu bileşikler PARP inhibisyonunda ön plana çıkmışlardır. **FT184** tüm seri içerisinde en aktif bileşik olarak H₂O₂ uygulaması ile iki katına çıkan hücre içi PARilasyon miktarını (%199.22) %133.63 seviyesine düşürebilmiştir.



Şekil 155: H₂O₂ ile indüklenmiş hücre içi PARilasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe eden maddeleri Olaparib ile birlikte grafiksel olarak incelenmesi

6.2.2 Sitotoksosite Sonuçları

Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin sitotoksik etkilerini test edebilmek için HCC1937, Capan1, MCF7, HeLa gibi kanser hücre hatları ve MRC5 gibi normal hücre hattı kullanılmıştır. Bileşiklerin sitotoksitesi WST1 reaktifi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sitotoksosite denemelerinde doksorubisin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22: Sentezlenen bileşiklerin sitotoksosite sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (µM)				
	HCC1937	Capan1	MCF7	HeLa	MRC5
FT100	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT101	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT102	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT103	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT105	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT107	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT108	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT109	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT180	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT181	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT182	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT183	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT184	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT185	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT186	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT187	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT188	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT200	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT201	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT202	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT203	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT204	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT205	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT207	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50

Tablo 22 (devam): Sentezlenen bileşiklerin sitotoksosite sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (µM)				
	HCC1937	Capan1	MCF7	HeLa	MRC5
FT208	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT209	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT220	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT221	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT222	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT223	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT224	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT225	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT227	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
FT228	> 50	> 50	50.265±5.59 3	47.55±1.489	29,553±1.286
FT229	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
Doxo	2.265±0.412	0.161±0.045	0.714±0.078	1.379±0.259	2.265±0.412

Doxo: Doksorubisin

Aktivite gözlenmeyen maddelerin daha yüksek konsantrasyonlarının sitotoksik etkileri sulu hücre besiyeri ortamındaki çözünürlük problemi nedeniyle değerlendirilememiştir.

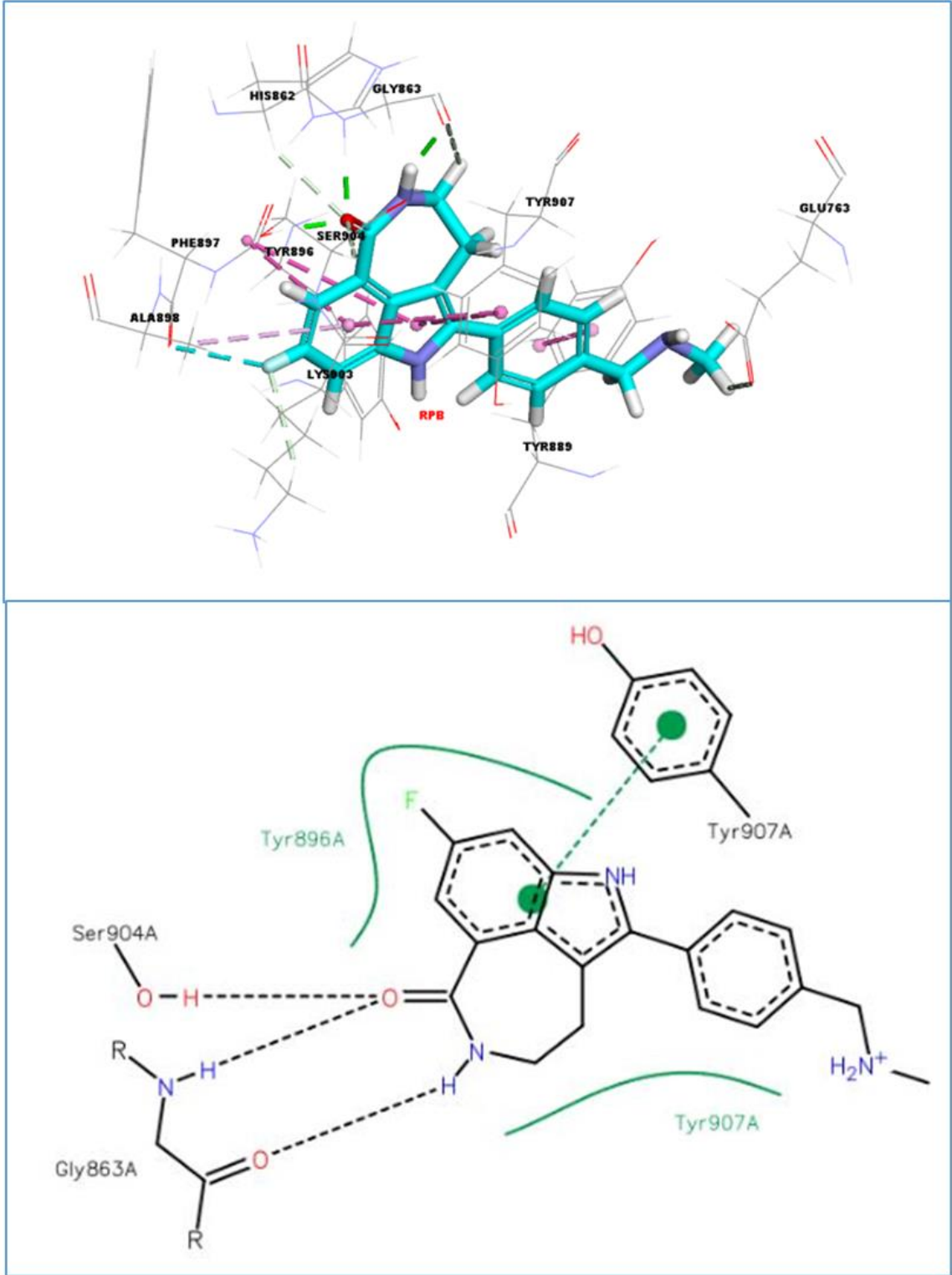
6.3.Moleküler Modelleme Bulguları

Moleküler Docking işleminde öncelikle referans bileşik olarak Rukaparib (RPB) yapısı temel olarak alınmıştır. Rukaparib yapısının PARP-1 enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Thomas ve ark., 2007). PARP-1 inhibitörü olarak etkinlik göstermesine rağmen söz konusu bileşikte toksisite, düşük çözünürlük ve düşük farmakokinetik özellikler gibi bazı problemler ortaya çıkmıştır. Bu nedenlerden dolayı yeni ilaç yapılarının bulunması arayışları devam etmektedir. Aynı şekilde bu bölümde PARP-1 ile Rukaparib bileşiğinin yapmış olduğu etkileşimler Şekil 156-157, Tablo 23'de belirtilmiştir. Bu sonuçları temel alarak, olası etkin ilaç bileşiklerinin belirlenmesini ve PARP-1 ile yapmış oldukları hidrojen bağı ve uzak bağı etkileşimlerinin

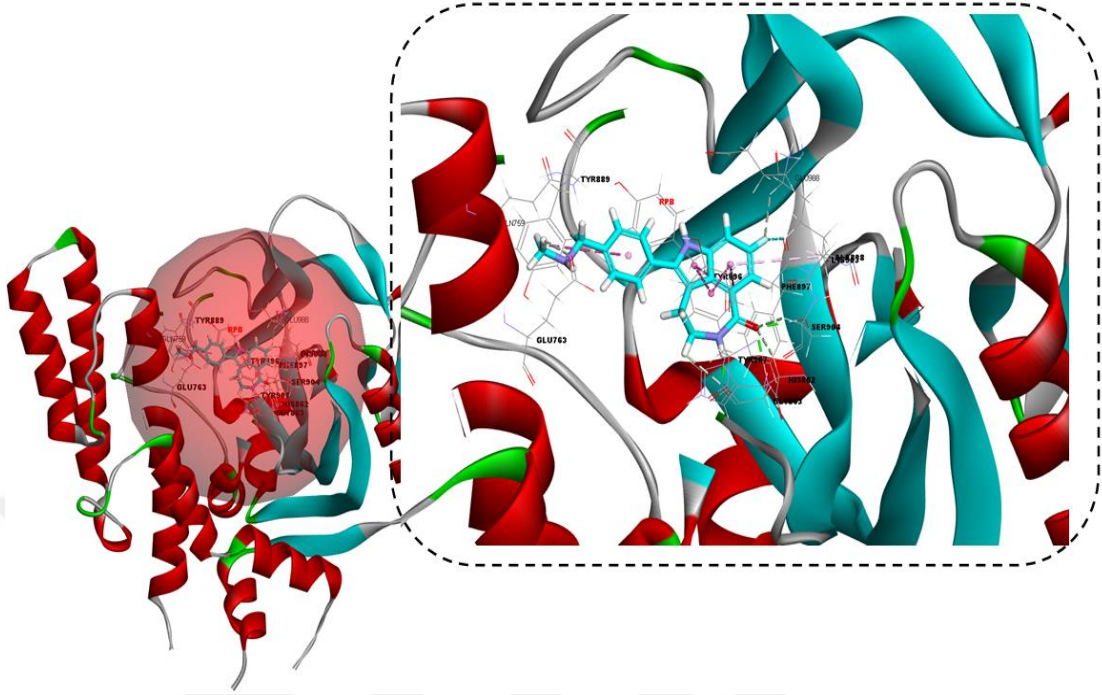
gözlemlenmesi ve en etkin bileşimin elde edilen sonuçlar doğrultusunda belirlenmesi yapılmıştır (Şekil-158, Tablo 24-25).

3 boyutlu şekillerde de görüldüğü üzere RPB bileşimi PARP-1 ile Gly863, Ser904, Tyr896, Tyr907 aminoasitler, literatürdeki veriler ile birebir örtüşmenin yanında ekstra etkileşimleri mevcuttur. Bu amino asit çeşitleri, etkileşim türü ve mesafeleri Tablo 23'de özetlenmektedir.

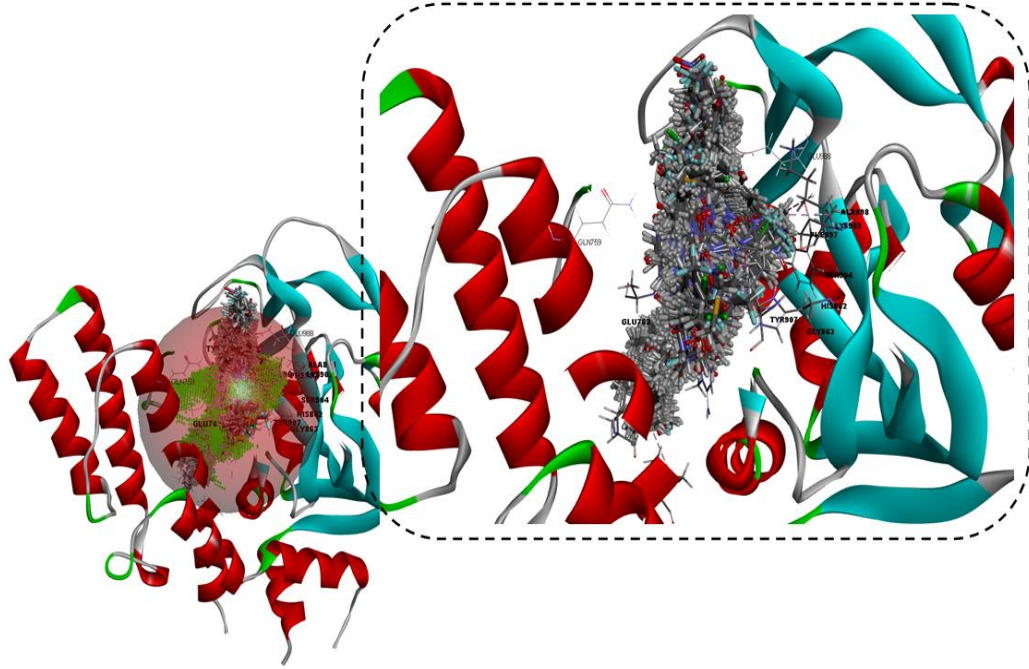




Şekil 156: PARP-1 ile referans bileşik, Rukaparib (açık mavi renkli) arasındaki hidrojen bağı ve diğer uzak bağı etkileşimleri. **A)** Moleküler docking sonucundaki etkileşim **B)** Literatürde mevcut olan etkileşim (Stierand ve Rarey, 2010).



Şekil 157: RPB referans bileşiğin PARP-1 enziminin aktif bölgesindeki üç boyutlu görünümü ve etkileşimleri.



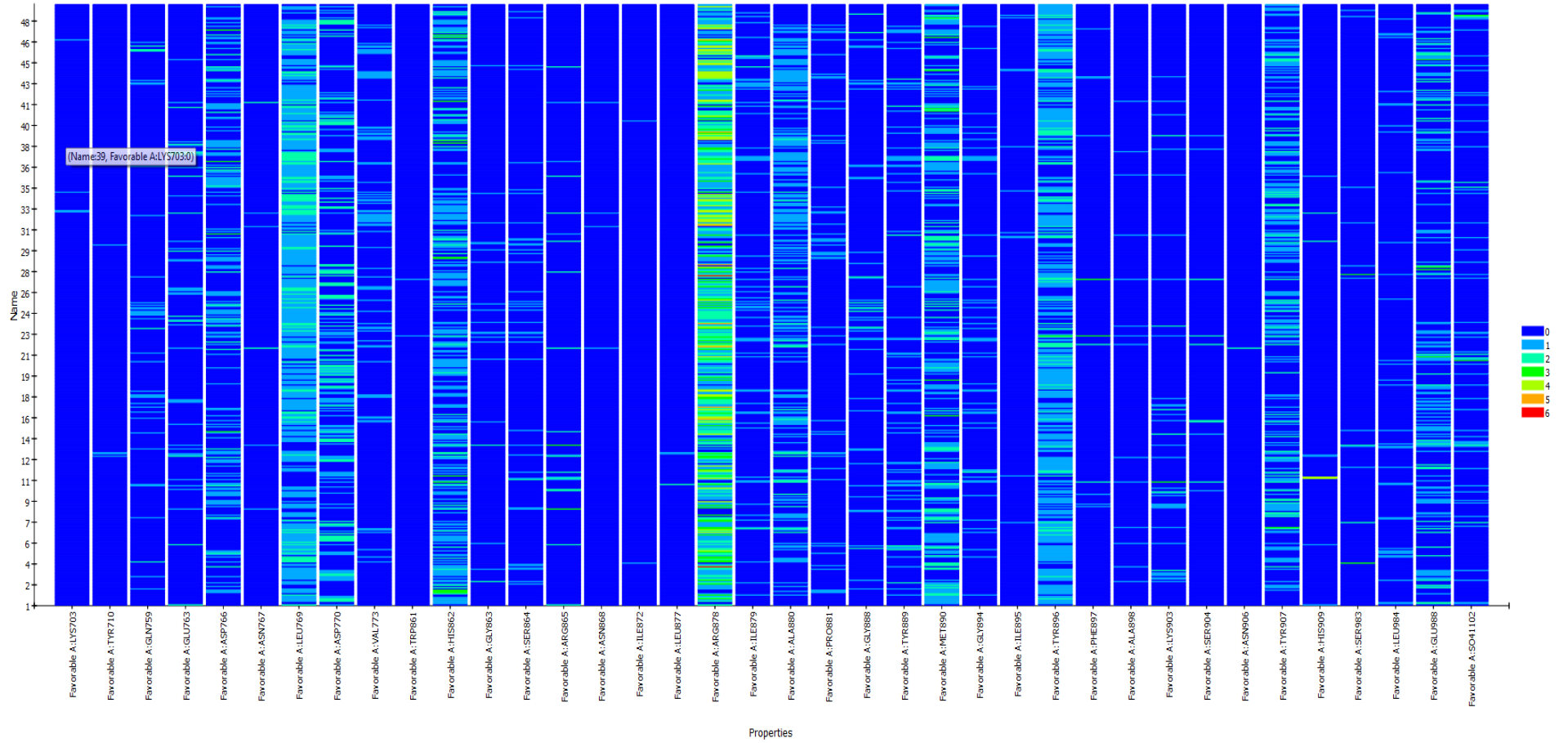
Şekil 158: Tüm sentezlenen bileşiklerin PARP-1 enziminin aktif bölgesindeki üç boyutlu görünümü ve etkileşimler

Rukaparib ile PARP-1 hedef yapının etkin bölgesindeki uzak bağ etkileşimleri, türleri ve mesafeleri Tablo 23’de özetlenmektedir. Kırmızı renkle işaretli olan etkileşimler literatürde mevcut olan referans bileşiğin etkileşimleridir ve Tablo 23’de görüldüğü gibi yapılan docking hesaplama sonuçları bunu desteklemektedir. Gly863, Ser904, Tyr907, Tyr896 aminoasitleri yanında His862, Lys903, Glu763, Phe897, Tyr889 ve Ala898 aminoasitleride referans bileşiğin enzimin ile etkileşiminde büyük bir role sahiptirler.

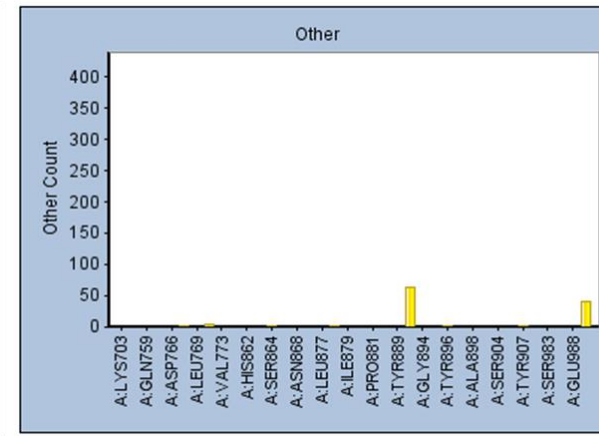
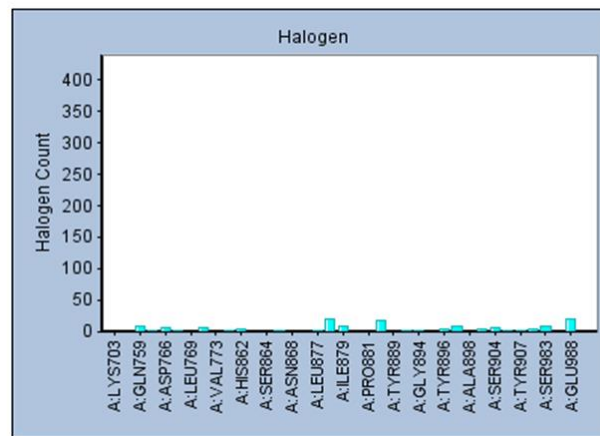
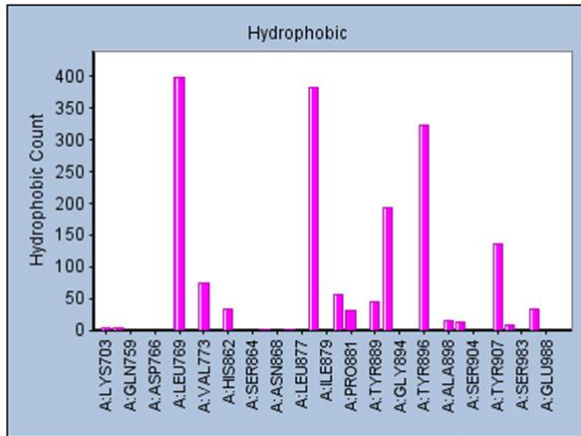
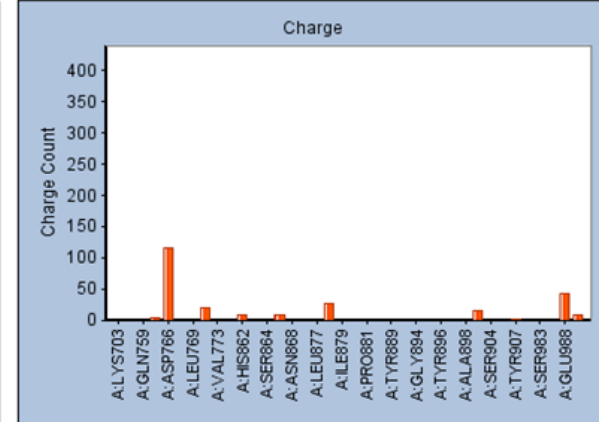
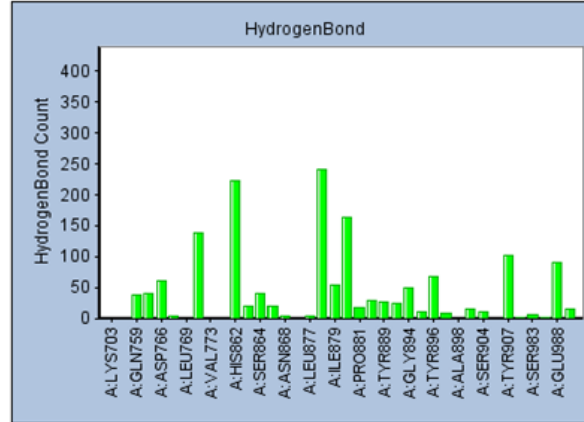
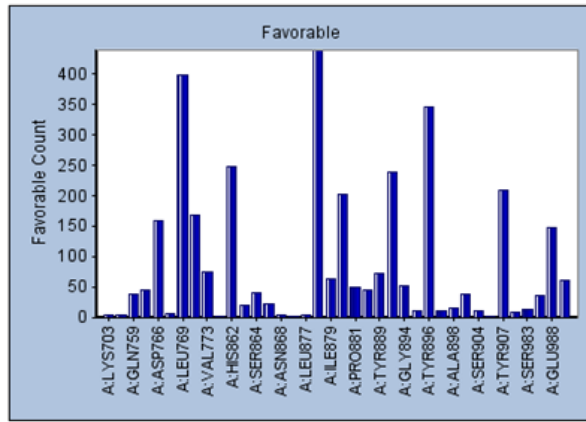
Tablo-23: RPB referans bileşiğinin PARP-1 enzimi ile uzak bağ etkileşimleri

Adı-4RV6-RPB	Uzunluğu	Kategorisi	Türü	Etkileşen-1	Kimyasal Etkileşim-1	Etkileşen 2	Kimyasal Etkileşim-2
A:GLY863:HN- A:RPB:O1	1.839	Hidrojen Bağı	Genel Hidrojen Bağı	A:GLY863:HN	H-Donor	A:RPB:O1	H-Akseptör
A:SER904:HG- A:RPB:O1	1.908	Hidrojen Bağı	Genel Hidrojen Bağı	A:SER904:HG	H-Donor	A:RPB:O1	H-Akseptör
A:RPB:H1- A:GLY863:O	1.831	Hidrojen Bağı	Genel Hidrojen Bağı	A:RPB:H1	H-Donor	A:GLY863:O	H-Akseptör
A:HIS862:HA- A:RPB:O1	2.671	Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	A:HIS862:HA	H-Donor	A:RPB:O1	H-Akseptör
A:LYS903:HE2- A:RPB:F1	2.856	Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	A:LYS903:HE2	H-Donor	A:RPB:F1	H-Akseptör
A:SER904:HA- A:RPB:O1	2.539	Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	A:SER904:HA	H-Donor	A:RPB:O1	H-Akseptör
A:RPB:H2- A:GLY863:O	2.975	Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	A:RPB:H2	H-Donor	A:GLY863:O	H-Akseptör
A:RPB:H17- A:GLU763:OE1	2.837	Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	A:RPB:H17	H-Donor	A:GLU763:OE1	H-Akseptör
A:PHE897:O- A:RPB:F1	2.806	Halojen	Halojen (flor)	A:PHE897:O	Halojen Akseptör	A:RPB:F1	Halojen
A:TYR889- A:RPB	5.701	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TYR889	Pi-Orbitaleri	A:RPB	Pi-Orbitaleri
A:TYR907- A:RPB	4.691	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TYR907	Pi-Orbitaleri	A:RPB	Pi-Orbitaleri
A:RPB- A:TYR907	4.192	Hidrofobik	Pi-Pi	A:RPB	Pi-Orbitaleri	A:TYR907	Pi-Orbitaleri
A:TYR896:C,O,PHE897:N- A:RPB	5.069	Hidrofobik	Amit-Pi	A:TYR896:C,O,PHE897:N	Amit	A:RPB	Pi-Orbitaleri
A:TYR896:C,O,PHE897:N- A:RPB	4.115	Hidrofobik	Amit-Pi	A:TYR896:C,O,PHE897:N	Amit	A:RPB	Pi-Orbitaleri
A:RPB- A:ALA898	5.241	Hidrofobik	Pi-Alkil	A:RPB	Pi-Orbitaleri	A:ALA898	Alkil

Tablo-24: Sentezlenen her bir bileşğin, 10 farklı konformasyonunun PARP-1 enzimi ile ısısal etkileşim haritası



Tablo-25: Her bir bileşimin etkileşim histogramı



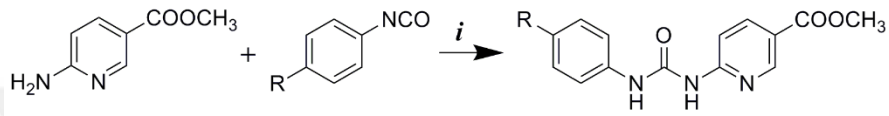
Tablo 24’de ele alınan tüm bileşiklerin on olası konformasyonunun enzimin etkin bölgesindeki aminoasitlerle etkileşimi özetlenmektedir. Etkileşim sayısı renklerle ifade edilmiştir. Kırmızı renk en fazla etkileşimin olduğunu, mavi renk ise etkileşimin olmadığını belirtmektedir. İlk bakıldığında göze çarpan ve tüm bileşiklerle etkileşim gösteren enzimin etkin aminoasitlerinin Arg878 ve Leu769 olduğu görülmektedir.

Tablo 25’de ilk kısım tüm ligand yapılarının enzim ile desteklenen bütün etkileşimlerini göstermektedir. Bir önceki Tablo 24’ün histogram formundaki halidir. Enzimin hangi aminoasitleri ile en fazla veya en az etkileşim gösterdiği belirtilmektedir. Tablo 23’te ise hangi aminoasidin hangi tür etkileşimleri (Hidrojen bağı, yüklü etkileşim, hidrofobik etkileşim, halojenler ile olan etkileşim ya da bunun dışında kalan etkileşimler) yapıp ya da yapmadığı özetlenmektedir.

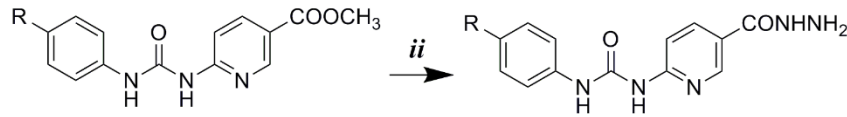
7. TARTIŞMA

Bu tez kapsamında *metil 6-aminopiridin-3-karboksilat*'tan hareketle üç basamakta hedef bileşikleri olan üre-karbohidrazit türevleri sentez edilmiş ve reaksiyon basamakları aşağıda sunulmuştur (Şekil 159).

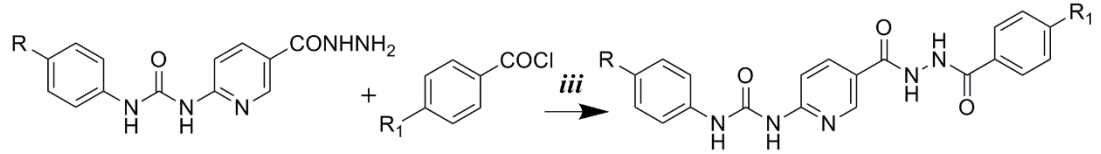
1.basamak



2.basamak



3.basamak



R: F, SCH₃, CH₃, OCH₃

R₁: H, F, Cl, NO₂, CF₃, SCH₃, CH₃, OCH₃

Şekil 159: Genel sentez yöntemi

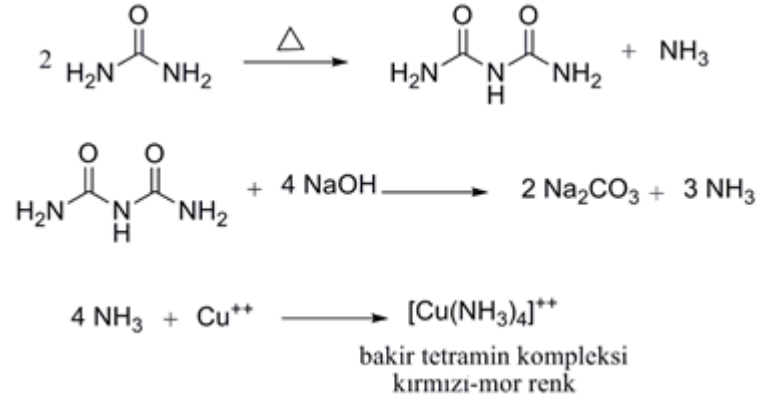
Tez kapsamında sentezlenen tüm moleküllerin yapıları, taşıdığı sübstitüentler, fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları Tablo 26 ve 27'de verilmiştir.

Tablo 26: 1. ve 2. Sentez basamağı sonucunda elde edilen moleküllerin yapıları, fizikokimyasal özellikleri ve elemental analiz verileri

Lab kodu	R ₁	R ₂	Formül	E.n. (°C)	Analiz (%)		
					(Hesaplanan/Bulunan)		
					C	H	N
FT100	-F	-OCH ₃	C ₁₄ H ₁₂ FN ₃ O ₃	175-176	58.13	4.18	14.53
					58.73	3.90	13.93
FT101	-F	-NHNH ₂	C ₁₃ H ₁₂ FN ₅ O ₂	149-150	53.98	4.18	24.21
					53.56	4.22	24.42
FT180	-SCH ₃	-OCH ₃	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	169-170	56.77	4.76	13.24
					57.35	4.37	13.50
FT181	-SCH ₃	-NHNH ₂	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	204-205	52.98	4.76	22.07
					53.29	4.99	21.89
FT200	-CH ₃	-OCH ₃	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃	147-149	63.15	5.30	14.73
					63.84	5.76	15.45
FT201	-CH ₃	-NHNH ₂	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂	212-213	58.94	5.30	24.55
					58.11	5.58	24.24
FT220	-OCH ₃	-OCH ₃	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄	207-209	59.79	5.02	13.95
					60.77	5.55	13.10
FT221	-OCH ₃	-NHNH ₂	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₃	179-181	55.81	5.02	23.24
					56.71	5.27	22.55

Başlangıç maddesinden hareketle sentezlenen **FT100**, **FT180**, **FT200** ve **FT220** kodlu bileşiklerde amin grubu üzerinden üre fonksiyonel grupları oluşturulmuştur. Üre ödevli grubunun varlığını kanıtlamak için biüre tanınma reaksiyonu yapılmıştır. Bu deneyde önce madde cam bir tüpte bek alevi üzerinde kuru kuruya ısıtılmıştır. Yanan madde önce sıvılaşmış daha sonra ortama amonyak kokusu vermiştir. Soğutulan tüpteki kalıntıya 10 ml su ve 0.5 ml %20'lik NaOH çözeltisi ilave edilmiş, sonrasında

aynı tüpe 1 damla %10'lik CuSO_4 çözeltisi ilave edilince kırmızı-mor bir renk meydana gelmesi üre yapısının varlığını göstermiştir. Isıtma esnasında çıkan amonyak bakır sülfatla, bakır tetramin kompleksi oluşturarak spesifik renk verir.



İkinci basamakta ise yapıda varolan ester ödevli grubu hidrazit yapısına dönüştürülmeye çalışılmıştır. Reaksiyon sonunda kazanılan ürün üzerinden bir hidrazit tanınma reaksiyonu olan iyot deneyi yapılmıştır. Maddenin sulu çözeltisi üzerine iyot damlatılınca iyot çözeltisinin siyah rengi kaybolmuştur. Bu da hidrazit yapısının kazanıldığını göstermiştir.



Hidrazit yapılarının çeşitli benzoil klorürlerle açillenmesi sonucunda ise yeni karbohidrazit yapıları kazanılmıştır. Bu yapıların oluşup oluşmadığını anlamak için ise bir önceki basamakta denenen hidrazit tanınma reaksiyonu olan iyotlu su deneyi tekrar yapılmıştır. Bileşikler iyotlu suyun rengini gidermediği için hidrazit yapılarının karbohidrazit yapılarına dönüştüğü düşünülmüştür.

Tablo 27: 3. Sentez basamağı sonucunda elde edilen moleküllerin yapıları, fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz verileri

Lab kodu	R ₁	R ₃	Formül	E.n. (°C)	Analiz (%) (Hesaplanan/Bulunan)		
					C	H	N
FT102	-F	-F	C ₂₀ H ₁₅ F ₂ N ₅ O ₃	318-320	58.39 58.20	3.68 3.74	17.02 16.88
FT103	-F	-Cl	C ₂₀ H ₁₅ ClFN ₅ O ₃	265-266	56.15 57.11	3.53 3.41	16.37 15.78
FT105	-F	-CF ₃	C ₂₁ H ₁₅ F ₄ N ₅ O ₃	293-294	54.67 54.32	3.28 3.29	15.18 14.88
FT107	-F	-CH ₃	C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O ₃	317-319	61.91 61.46	4.45 4.33	17.19 16.52
FT108	-F	-OCH ₃	C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O ₄	311-312	59.57 59.45	4.29 4.18	16.54 16.52
FT109	-F	-H	C ₂₀ H ₁₆ FN ₅ O ₃	296-297	61.07 61.27	4.10 4.06	17.80 17.38
FT182	-SCH ₃	-F	C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O ₃ S	330-332	57.39 57.50	4.13 4.23	15.94 15.31
FT183	-SCH ₃	-Cl	C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ S	235-237	55.32 55.49	3.98 3.70	15.36 16.01
FT184	-SCH ₃	-NO ₂	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₅ S	282-283	54.07 53.87	3.89 4.08	18.02 17.42
FT185	-SCH ₃	-CF ₃	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S	200-201	53.98 53.22	3.71 3.82	14.31 14.46
FT186	-SCH ₃	-SCH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂	293-295	56.51 56.80	4.53 4.63	14.98 14.69
FT187	-SCH ₃	-CH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	178-179	60.67 60.57	4.86 4.98	16.08 16.10

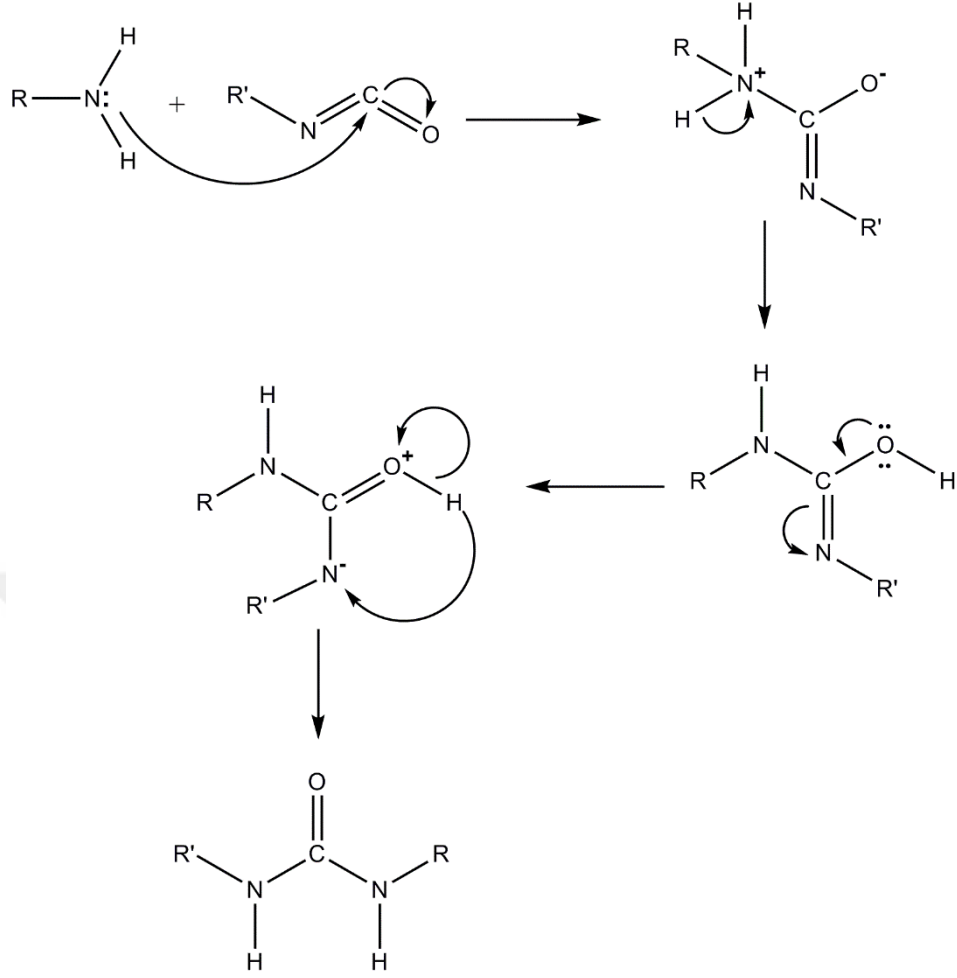
Tablo 27 (devam): 3. Sentez basamağı sonucunda elde edilen moleküllerin yapıları, fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları

Lab kodu	R ₁	R ₃	Formül	E.N. (°C)	Analiz (%) (Hesaplanan/Bulunan)		
					C	H	N
FT188	-SCH ₃	-OCH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	152-153	58.52	4.69	15.51
					59.06	5.05	15.82
FT202	-CH ₃	-F	C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O ₃	329-330	61.91	4.45	17.19
					61.71	4.12	17.51
FT203	-CH ₃	-Cl	C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	311-313	59.51	4.28	16.52
					59.58	4.19	15.80
FT204	-CH ₃	-NO ₂	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₅	246-247	58.06	4.18	19.35
					58.02	4.49	20.30
FT205	-CH ₃	-CF ₃	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃	302-303	57.77	3.97	15.31
					58.48	4.24	15.78
FT207	-CH ₃	-CH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃	287-289	65.50	5.25	17.36
					64.78	4.95	16.37
FT208	-CH ₃	-OCH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₄	241-242	63.00	5.05	16.70
					63.31	5.40	16.77
FT209	-CH ₃	-H	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₃	240-241	64.77	4.92	17.98
					65.57	4.80	17.03
FT222	-OCH ₃	-F	C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O ₄	294-295	59.57	4.29	16.54
					59.19	5.27	17.45
FT223	-OCH ₃	-Cl	C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ O ₄	308-309	57.34	4.12	15.92
					56.82	4.04	16.11
FT224	-OCH ₃	-NO ₂	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₆	248-250	56.00	4.03	18.66
					55.46	4.63	19.84
FT225	-OCH ₃	-CF ₃	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₄	273-274	55.82	3.83	14.79
					55.85	3.99	15.45
FT227	-OCH ₃	-CH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₄	323-324	63.00	5.05	16.70
					63.08	4.93	16.40
FT228	-OCH ₃	-OCH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₅	251-253	60.68	4.86	16.08
					60.11	4.74	15.77
FT229	-OCH ₃	-H	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₄	249-250	62.22	4.72	17.27
					61.94	4.64	16.93

Literatürde üre türevlerinin sentezi için farklı yöntemler bildirilmiştir. Spielman ve Richards, aminli bileşikleri izosiyanatlarla formaldehitli; Pavia ve arkadaşları, tetrahidrofuranlı; Zee-Cheng ve Cheng benzenli; Miyashita etanollü; Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve arkadaşları asetonlu ortamda reaksiyona sokarak süstitüe üreleri elde etmişlerdir (Spielman ve Richards, 1946; Pavia ve ark., 1990; Zee-Cheng ve Cheng, 1979; Miyashita ve ark., 1992; Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark., 2006). Vajragupta ise üre türevlerini, amin bileşiklerini izosiyanatlarla 80 °C’de kuru kuruya ısıtarak sentezlemiştir (Vajragupta ve ark., 1996).

Bu çalışmada ise başlangıç maddesi susuz aseton içinde ısıtılarak çözündürülmüş ve izosiyanatlarla reaksiyona girmesi kolaylaşmış, çözünen madde üzerine süstitüe izosiyanatlar porsiyonlar halinde ilave edilmiş, geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 4-5 saat ısıtıldığında oluşan üre türevleri çökelti halinde ortamdan ayrılmıştır. Çökelti daha sonra asetondan billurlandırılarak ürün saf olarak kazanılmıştır.

Üre sentezi aminli bileşiklerin uygun izosiyanatlarla reaksiyonu sonucunda gerçekleştirilir. İzosiyanat yapısındaki karbon-oksijen arasındaki elektronegativite farkı bir nükleofil bileşiği olan aminlerle karşılaşınca hemen kısmi pozitif ve kısmi negatif yük kazanırlar. Bu sayede amin ortaklanmamış elektronlarıyla kısmi pozitif yüklenen karbonla bağ oluşturur. Bağ fazlalığı bulunan azot protonunu kaybeder, bu proton oktetini tamamlamış oksijene atak yapar. Oksijen üzerindeki bir çift elektron karbonla çift bağ oluştururken, karbon azot arasındaki elektronegativite farkı azotun kısmi negatif yüklenmesine sebep olur. Oktetini tekrardan tamamlamak isteyen oksijen üzerindeki protonu kaybeder, bu proton kısmi negatif yüklü azota bağlanır ve böylece üre sentezi gerçekleşir (Şekil 160).

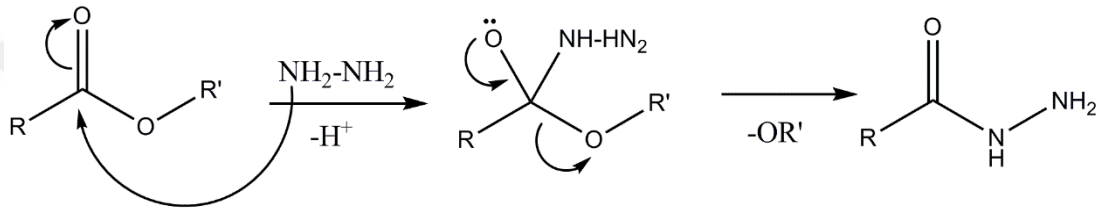


Şekil 160: Üre genel sentez mekanizması

Literatürde ester bileşiğinden hareketle hidrazit sentezi için farklı yöntemler kullanılmıştır. Diklorometan içerisinde ester bileşiği üzerine hidrazin hidrat ilave edilip 0-3 °C'de karıştırmak suretiyle (Ragavendran ve ark., 2010); etanol içerisinde hidrazin hidrat ilavesi ve oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılmasıyla (Altıntop ve ark., 2012); etanollü ortamda aşırı hidrazin hidrat ilavesi ve geri çeviren soğutucu altında su banyosunda ısıtılmasıyla (Çıkla ve ark., 2013) hidrazit bileşikleri elde edilmiştir.

Bu çalışmada ise ester bileşiği üzerine etanol ve aşırı hidrazin hidrat ilave edilip geri çeviren soğutucu altında 8 saat ısıtılmasıyla hidrazit ödevli grubu kazanılmıştır. Elde edilen katı madde etanolden billurlandırılarak saf hidrazit bileşiği elde edilmiştir.

Hidrazitler, ester türevlerinin aşırı hidrazin hidratla su banyosu üzerinde ısıtılması sonucu elde edilirler. Reaksiyon mekanizmasında nükleofilik katım söz konusudur. Hidrazin hidrat, karbonil yapısındaki karbona nükleofilik atak yapar. Karbonil yapısındaki karbon ve oksijen arasındaki elektronegativite farkı bağ elektronlarının oksijene doğru hareket etmesini dolayısıyla oksijenin kısmi negatif, karbonun ise kısmi pozitif yüklenmesine neden olur. Nükleofilik yapı olan hidrazin, kısmi pozitif yapıdaki karbona atak yapar ve bağlanır. Oksijen üzerindeki bir çift ortaklanmamış elektron karbonla oksijen arasında çift bağ oluşturur ve karbona bağlı alkoksi grubu kopar. Bu sayede hidrazit sentezi gerçekleşir (Şekil 161).



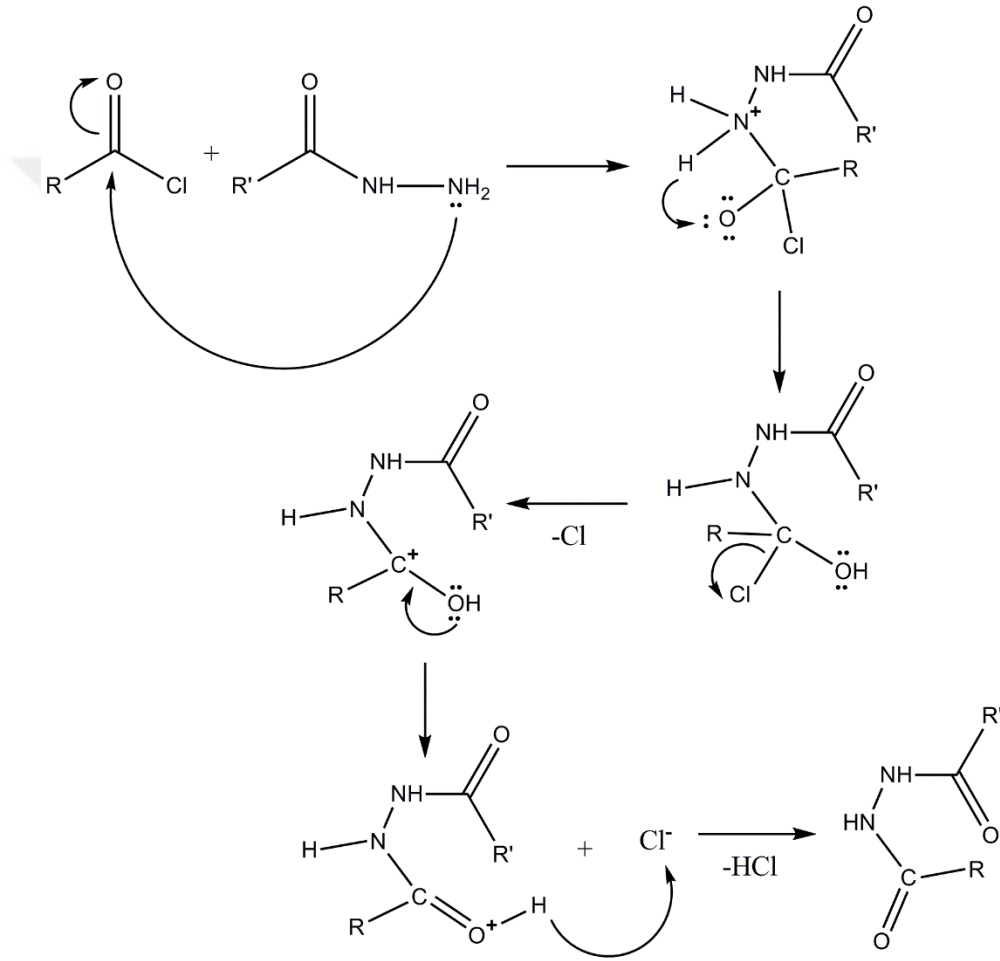
Şekil 161: Hidrazit genel sentez mekanizması

Karbohidrazit yapılarının sentezi için literatürde farklı yöntemler mevcuttur. Hamciuc ve arkadaşları, hidrazit yapısının üzerine katalizör olarak piridin eklemiş, daha sonra benzoil klorür ilave edip önce $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 1 saat, sonrasında oda sıcaklığında 6 saat magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırarak (Hamciuc ve ark., 2015); Zhou ve arkadaşları ise diklorometanlı ortamda benzoil klorür üzerine önceden hazırlanmış amin çözeltisini ilave edip karıştırarak (Zhou ve ark., 2015); Daidone ve arkadaşları, asetonitril içindeki hidrazit bileşiği üzerine eşit mol sayıda benzoil klorür ekleyip, geri çeviren soğutucu altında ısıtarak karbohidrazit yapılarını kazanmışlardır (Daidone ve ark., 2002).

Bu çalışmada diklorometanlı ortamda ve katalizör olarak trietilamin varlığında hidrazit bileşiği üzerine benzoil klorürler ilave edilip oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı üzerinde 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Kazanılan ürün metanolden billurlandırılarak saf bileşikler elde edilmiştir.

Amit ya da karbohidrazit sentezinde kullanılan benzoil klorürler, klor atomunun indüktif etkisinden dolayı elektrofil özellik gösterir ve amin ya da hidrazit gibi

nükleofilik yapıların saldırısına son derece duyarlıdır. Karbonil yapısındaki elektronegativite farkı karbonun kısmi pozitif yüklenmesine ve hidrazit yapısındaki –NH₂ üzerindeki ortaklanmamış elektronun karbonla bağ yapmasına neden olur. Pozitif yüklü azot üzerindeki proton oksijene hücum eder. Elektronegativitesi yüksek klorun bağ elektronlarını alarak yapıdan çıkması ve devamında oksijen üzerindeki ortaklanmamış bir çift elektronun karbon-oksijen arasında çift bağ oluşturmasıyla karbohidrazit yapısı kazanılır (Şekil 162).



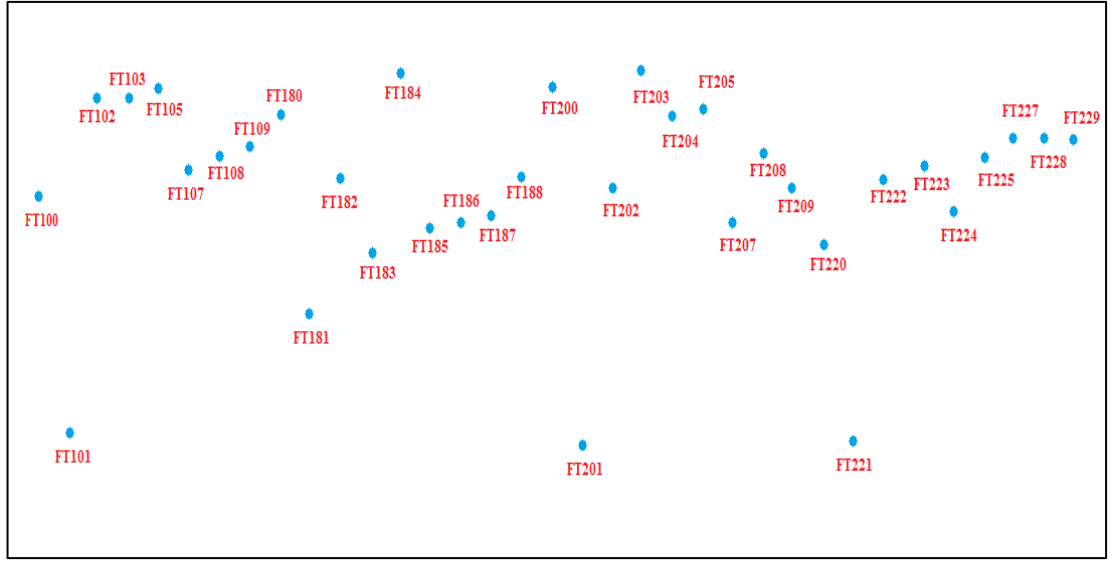
Şekil 162: Karbohidrazit genel sentez mekanizması

7.1.Kromatografik Bulgular

7.1.1 İnce Tabaka Kromatografisi sonuçlarının değerlendirilmesi

Sentez basamakları sonucunda ürünlerin elde edilip edilemediğini anlamak için kromatografik yöntemlerden biri olan İnce Tabaka Kromatografisine (İTK) başvurulmuştur. İTK’da temel prensip bileşiklerin polarite farkı sebebiyle silika üzerinde farklı sürüklenme hızları sonucunda ayrılabilmesidir. Normal faz kromatografisi sistemine uyan bu yöntemde polar maddeler plakta tutunurken, apolar maddeler çözücü ile kolay bir şekilde sürüklenmektedir. İTK sonucunda elde edilen Rf değerleri (maddenin plak üzerinde aldığı yolun mobil fazın aldığı yola oranı) her bileşik için spesifik değerleri ifade etmektedir. İTK ayrıca sentez sonucunda bileşiğin saf olarak elde edilip edilemediğini tespit etmek için kullanılabilen bir yöntemdir.

Bu kapsamda üre reaksiyonu İTK ile kontrol edildiğinde başlangıç maddesi ile ürünün farklı yerde lekeler verdiği tespit edilmiştir. Bu şekilde reaksiyonlar sonlandırılmıştır. İkinci basamakta daha polar bir yapı olan hidrazit plakta tutunurken başlangıç yapısı ester plakta sürüklenmiştir. Son basamakta ise ürünler hidrazitten farklı olarak hareketli faz çözücüsüyle kolaylıkla sürüklendiği için plakta daha yukarıda lekeler vermişlerdir. Sentezlerin sonlandırılması açısından İTK belirleyici rol oynamıştır. **FT101**, **FT181**, **FT201** ve **FT221** gibi ikinci basamak sonucunda elde edilen hidrazit yapılarının Rf değerleri başlangıç ve sonuç ürünleri ile kıyaslandığında daha küçük sayısal değerler almıştır. Hidrazitten hareketle çeşitli benzoil klorürlerin yapıya katılması polariteyi azalttığından İTK’da sonuç ürünlerinin Rf değerleri daha yüksek çıkmıştır (Şekil 163).



Şekil 163: Sentezlenen bileşiklerin temsili İTK plağı görüntüleri

7.1.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi sonuçlarının değerlendirilmesi

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), sentezlenen yapıların saflığının belirlenmesi için kullanılan diğer kromatografik bir yöntemdir. Bu yöntem, bileşiklerin biri hareketli diğeri sabit faz arasında polarite farkıyla ayrılmaları esasına dayanır.

HPLC çalışmasında hareketli faz olarak asetonitril:su (50:50, h/h), sabit faz olarak Kromasil 100-5C18 kolon kullanıldığında maddelerin birbirinden kolaylıkla ayrıldığı görülmüştür. İzokritik akışta, oda sıcaklığında ve 1ml/dk akış hızında tüm maddeler yaklaşık olarak 10 dk içinde analiz edilmiştir.

Sentezlenen sonuç ürünlerinin HPLC çalışmasında başlangıç maddeleri olan hidrazite ait pike rastlanılmadığından sonuç ürünlerinin saf olarak sentezlendiği sonucuna varılmıştır.

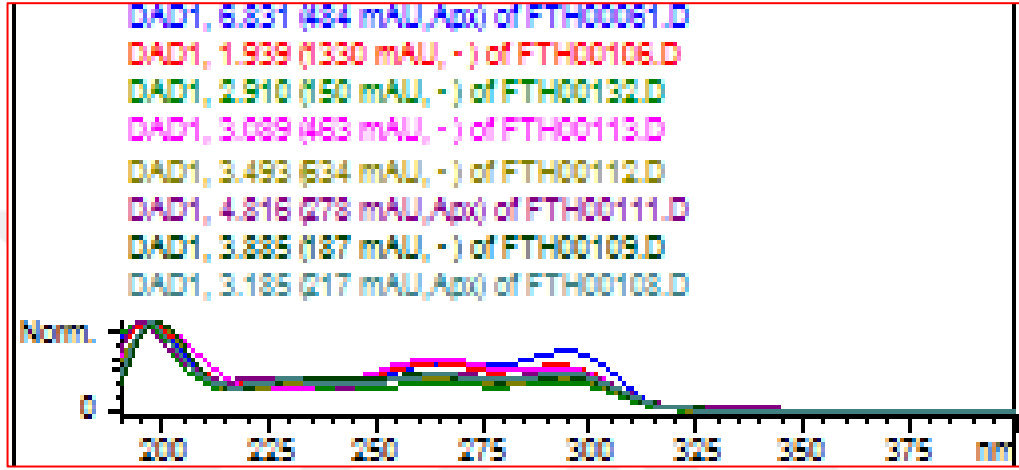
İlk sentez sonucunda elde edilen **FT100**, **FT180**, **FT200** ve **FT220** yapılarının alıkonma zamanı sırasıyla 6.83, 9.20, 8.93 ve 5.18 dk olarak tespit edilmiştir. Bunlardan hareketle sentezlenen hidrazit yapıları olan **FT101**, **FT181**, **FT201** ve **FT221**'in alıkonma zamanı ise sırasıyla 1.97, 2.30, 2.24 ve 2.15 dk olarak belirlenmiştir. Hidrazit yapıları başlangıç yapısı olan estere göre daha polar

olduğundan kolonu daha hızlı terketmiş ve alıkonma zamanları kısalmıştır. **FT101** üzerinden sentezlenen karbohidrazit yapılarının (**FT102-FT109**) alıkonma zamanları 2.99 ile 4.82 dk arasında, **FT181** üzerinden sentezlenen karbohidrazit yapılarının (**FT182-FT188**) alıkonma zamanları 3.04 ile 7.46 dk arasında, **FT201** üzerinden sentezlenen karbohidrazit yapılarının (**FT202-FT209**) alıkonma zamanları 4.00 ile 5.98 dk arasında, **FT221** üzerinden sentezlenen karbohidrazit yapılarının (**FT222-FT229**) ise alıkonma zamanları 2.62 ile 4.97 dk arasında yer almıştır. Elde edilen sonuç ürünleri hidrazit yapılarına göre daha az polar olduğundan alıkonma zamanları da doğal olarak uzamıştır (Tablo 28).

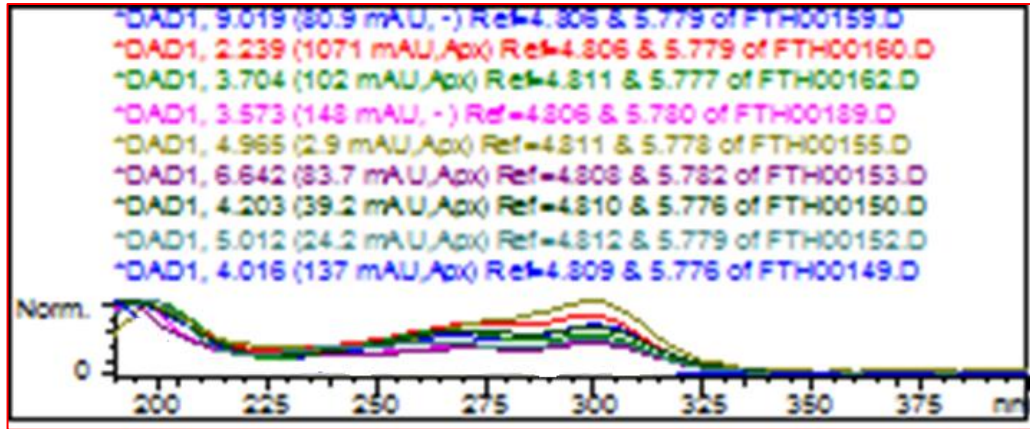
Tablo 28. Bileşiklerin HPLC çalışması sonucunda tespit edilen alıkonma zamanları

Madde kodu	Alıkonma zamanı(dk)	Madde kodu	Alıkonma zamanı(dk)
FT100	6.83	FT181	2.30
FT101	1.97	FT182	4.01
FT102	3.18	FT183	6.05
FT103	3.88	FT184	4.20
FT105	4.82	FT185	6.63
FT107	3.94	FT186	7.46
FT108	3.09	FT187	5.80
FT109	2.99	FT188	3.04
FT200	8.93	FT220	5.18
FT201	2.24	FT221	2.15
FT202	4.98	FT222	4.97
FT203	4.74	FT223	3.45
FT204	4.10	FT224	4.27
FT205	5.98	FT225	4.21
FT207	4.14	FT227	3.15
FT208	4.40	FT228	2.62
FT209	4.00	FT229	3.79
FT180	9.20		

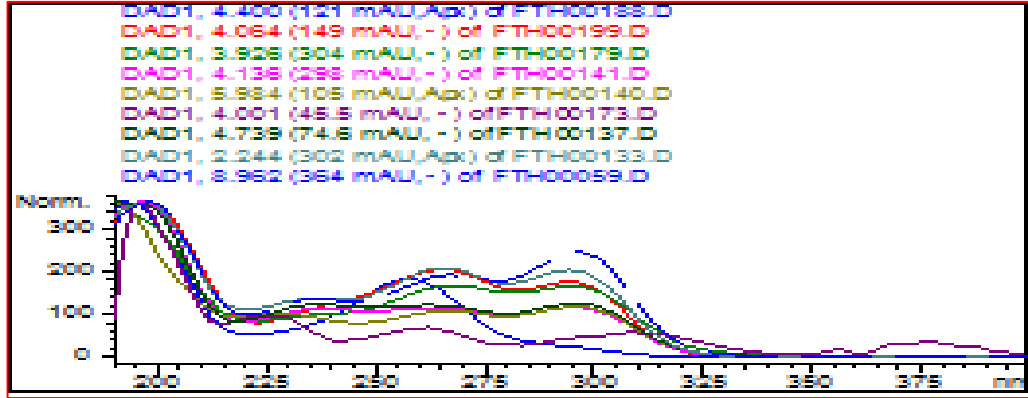
HPLC çalışmasında ayrıca sentezlenen ürünlerin UV spektrumlarının başlangıç maddelerinden farklı olduğunun görülmesi bu bileşiklerin saflığını doğrulamıştır. Sonuç ürünleri sadece sübstitüent farkı taşımalarından dolayı kendi içlerinde benzer UV spektrumları vermişlerdir. **FT100-FT109**, **FT180-FT188**, **FT200-FT209** ve **FT220-FT229** kodlu maddelerin kendi içlerinde UV spektrumları üst üste çakıştırıldığında elde edilen görüntü Şekil 164, 165, 166 ve 167’de verilmiştir.



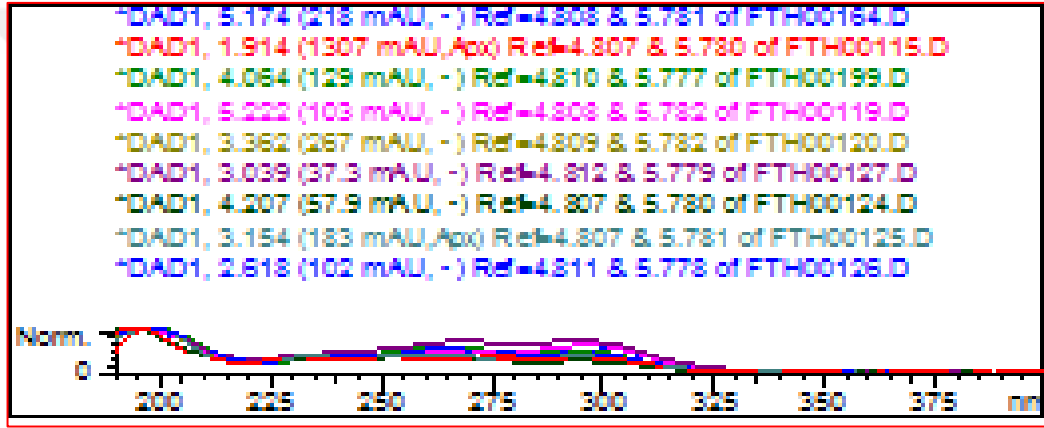
Şekil 164: FT100-FT109 kodlu bileşiklerin UV spektrumlarının üst üste çakıştırılması



Şekil 165: FT180-FT188 kodlu bileşiklerin UV spektrumlarının üst üste çakıştırılması



Şekil 166: FT200-FT209 kodlu bileşiklerin UV spektrumlarının üst üste çakıştırılması



Şekil 167: FT220-FT229 kodlu bileşiklerin UV spektrumlarının üst üste çakıştırılması

7.2. IR bulguları

7.2.1 Üre türevleri için IR bulgularının değerlendirilmesi

Kırmızı ötesi (İnfrared) spektroskopisi, organik bileşiklerin fonksiyonel grupları ve dolayısıyla yapısı hakkında önemli ipuçları verir. Ödevli grup değişimleri sırasında sentezin gerçekleşip gerçekleşmediğini spesifik bantlarla IR spektroskopisi aracılığıyla saptamak mümkündür.

Tez kapsamında;

- birinci basamakta amin grubu üzerinden üre türevleri

- ikinci basamakta ise ester fonksiyonel grubu üzerinden hidrazit sentezi gerçekleştirilmiştir

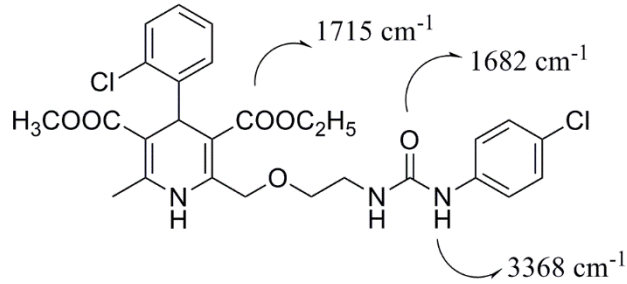
Dört farklı izosiyanat (4-florofenil izosiyanat, 4-metiltiyofenil izosiyanat, 4-metilfenil izosiyanat, 4-metoksifenil izosiyanat) kullanılarak gerçekleştirilen birinci basamak sentez sonucunda üre C=O gerilme bantları 1689, 1695, 1697 ve 1691 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Yapıda varolan ester yapılarına ait C=O bantları ise 1728, 1716, 1732, 1720 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir.

İkinci basamakta ise moleküldeki ester yapısı üzerinden hidrazit sentezi gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla ester C=O gerilme bantları yerine hidrazit C=O gerilme bantları tespit edilmiştir. 1639, 1637, 1658, 1629 cm^{-1} 'de hidrazit C=O gerilme bantları, yapıda varolan üre C=O gerilme bantları ise 1689 ve 1693 cm^{-1} 'de görülmüştür. Üre ve hidrazit yapılarının N-H simetrik ve asimetrik gerilme bantları ise 3446-3107 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Tablo 29). Bileşiklerde gözlenen karakteristik bantlar aşağıda sunulan literatür verileriyle uyumludur.

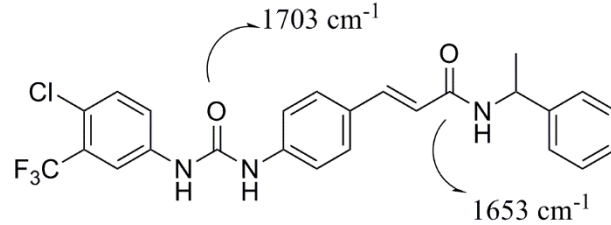
Tablo 29: 1. ve 2. Sentez basamağı sonucunda elde edilen N-H ve C=O gerilme bantları

Bileşik	N-H g.b.	C=O g.b.
FT100	3308, 3221, 3161 (üre simetrik ve asimetric gerilme bantları)	1728 (ester) 1689 (üre)
FT101	3257, 3217, 3132 (üre ve hidrazit simetrik ve asimetric gerilme bantları)	1689 (üre) 1639 (hidrazit)
FT180	3286, 3211, 3115 (üre simetrik ve asimetric gerilme bantları)	1716 (ester) 1695 (üre)
FT181	3355, 3261, 3107 (üre ve hidrazit simetrik ve asimetric gerilme bantları)	1689 (üre) 1637 (hidrazit)
FT200	3308, 3178 (üre simetrik ve asimetric gerilme bantları)	1732 (ester) 1697 (üre)
FT201	3421, 3288, 3203 (üre ve hidrazit simetrik ve asimetric gerilme bantları)	1689 (üre) 1668 (hidrazit)
FT220	3286, 3223, 3138 (üre simetrik ve asimetric gerilme bantları)	1720 (ester) 1691 (üre)
FT221	3273, 3213 (üre ve hidrazit simetrik ve asimetric gerilme bantları)	1693 (üre) 1629 (hidrazit)

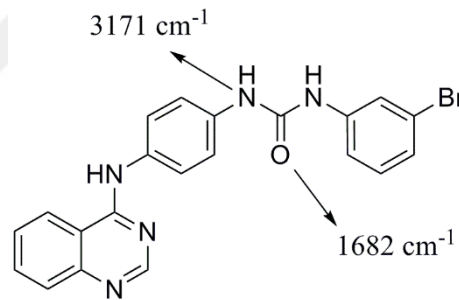
Vedavathi ve arkadaşları, amlodipin üzerinden bir grup yeni üre türevi bileşik sentezlemişlerdir. Aşağıda yapısı görülen bileşiğin IR spektrumunda; üre karbonil gerilme bandı 1682 cm^{-1} , ester karbonil gerilme bandı 1715 cm^{-1} ve NH gerilme bandı ise 3368 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Vedavathi ve ark., 2013).



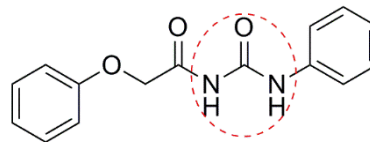
Lu ve arkadaşları, diarilüre yapısı taşıyan bazı yeni moleküller sentezlemişlerdir. Aşağıda kimyasal yapısı verilen molekülün IR spektrumu alındığında NH gerilme bandı 3293 cm^{-1} 'de, üre karbonili 1703 cm^{-1} 'de amit karbonili ise 1653 cm^{-1} 'de gerilme bantları vermiştir (Lu ve ark., 2014).



Ravez ve arkadaşları, bir seri kinazolin yapısı taşıyan üre türevleri sentezlemişlerdir. Aşağıda kimyasal yapısı verilen bileşiğin IR spektrumunda NH gerilme bandını 3171 cm^{-1} 'de ve C=O gerilme bandını ise 1682 cm^{-1} 'de gözlemlemişlerdir (Ravez ve ark., 2015).

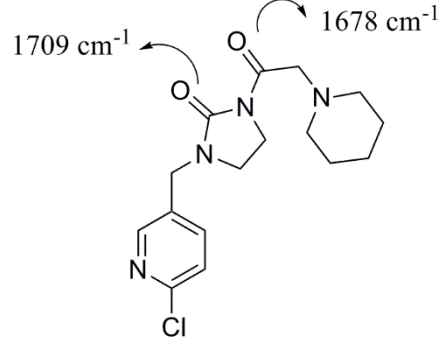


Verma ve arkadaşları, aşağıda yapısı verilen üre bileşiğini sentezlemişlerdir. Üre yapısına ait NH gerilme bandını 3340 cm^{-1} 'de, üre karbonil gerilme bandını 1703 cm^{-1} 'de, amit karbonil gerilme bandını ise 1654 cm^{-1} 'de tespit etmişlerdir (Verma ve ark., 2013).

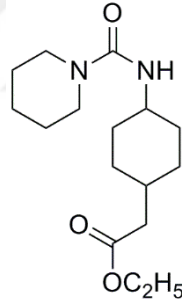


Yang ve Gao, piridin halkası taşıyan bir seri N-açilsiklik üre yapılarını sentezlemişlerdir. Aşağıda yapısı görülen molekülde siklik üre karboniline ait gerilme

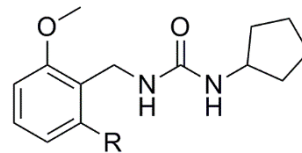
bandını 1709 cm^{-1} 'de, amit karboniline ait gerilme bandını ise 1678 cm^{-1} 'de gözlemlemişlerdir (Yang ve Gao, 2012).



Bana ve arkadaşları, üre ve ester yapısı taşıyan aşağıdaki molekülü sentezlemişler ve bu molekülün IR spektrumu alındığında NH gerilme bandını 3460 cm^{-1} 'de, siklik yapıdaki C-H yapılarının asimetrik gerilme bandını 2938 cm^{-1} 'de, simetrik gerilme bandını 2855 cm^{-1} 'de, ester yapısına ait karbonil gerilme bandını 1727 cm^{-1} 'de, üre karbonil gerilme bandını 1679 cm^{-1} 'de tespit etmişlerdir (Bana ve ark., 2017).

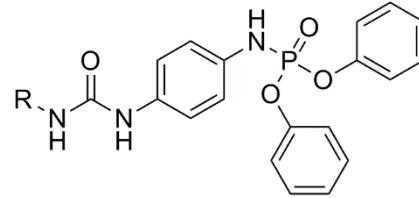


Reddy ve arkadaşları tarafından antibakteriyel etkili bazı yeni üre bileşikleri sentezlenmiştir. Aşağıda yapısı görülen molekülün IR spektrumunda NH gerilme bandı 3328 cm^{-1} 'de, C-H asimetrik gerilme bandı 2921 cm^{-1} 'de, simetrik gerilme bandı 2851 cm^{-1} 'de saptanmıştır (Reddy ve ark., 2012).



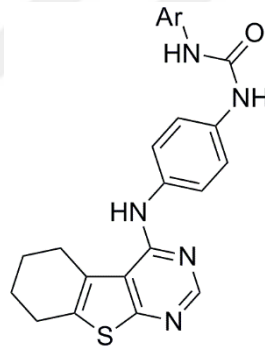
R: Alifatik zincir

Madhava ve arkadaşları tarafından üre ve difenilfosforamidat yapısında bir grup yeni bileşiğin sentezi yapılmış ve bu bileşiklerin genel yapıları aşağıda verilmiştir. Bileşiklerin IR spektrumu alındığında NH gerilme bantları 3500-3300 cm^{-1} 'de, üre karbonil gerilme bantları 1740-1680 cm^{-1} 'de, N-H eğilme bantları 1500-1450 cm^{-1} 'de, C-N gerilme bantları 1430-1400 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir (Madhava ve ark., 2012).



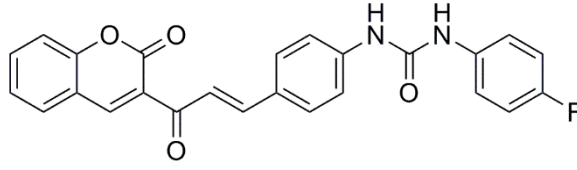
R: Substitue aromatik halkalar

Abdelhaleem ve arkadaşları tarafından sentezlenen üre yapılarından 2-floro-5-triflorometilfenil yan zinciri taşıyan bileşiğin IR spektrumu alındığında 3334, 3383 ve 3419 cm^{-1} 'de NH gerilme bantları, 1705 cm^{-1} 'de üre karbonil gerilme bandı tespit edilmiştir (Abdelhaleem ve ark., 2018).



Ar: Substitüe aromatik halkalar

Kurt ve arkadaşları, kumarin yapısı taşıyan bazı üre türevlerini sentezlemiş ve aşağıda kimyasal yapısı verilen molekülün IR spektrumunda üre NH gerilme bandını 3305 cm^{-1} 'de, şalkon yapısındaki karbonil gerilme bandını 1714 cm^{-1} 'de, üre karbonil gerilme bandını 1664 cm^{-1} 'de, NH eğilme bandını 1568 cm^{-1} 'de tespit etmişlerdir (Kurt ve ark., 2017).



R: F, Cl, Br, I

7.2.2 Karbohidrazit türevleri için IR bulgularının değerlendirilmesi

Üçüncü basamakta ise çeşitli süstitüentler taşıyan karbohidrazit yapıları sentez edilmiştir. Flor süstitüenti taşıyan (**FT102-FT109**) bileşiklerdeki üre ve hidrazit yapılarına ait N-H gerilme bantları 3308-3171 cm^{-1} 'de, C=O gerilme bantları 1701-1639 cm^{-1} 'de ve aromatik yapıya ait =C-H gerilme bantları ise 3051-3007 cm^{-1} 'de görülmüştür.

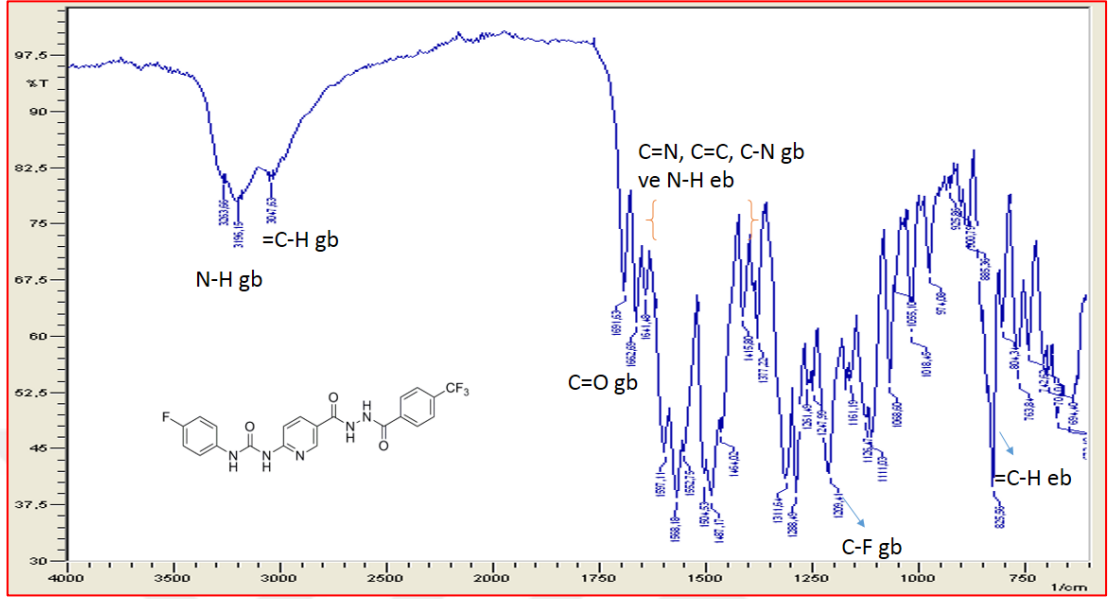
Tiyometil süstitüenti taşıyan (**FT182-FT188**) bileşiklerdeki üre ve hidrazit yapılarına ait N-H gerilme bantları 3338-3122 cm^{-1} 'de, C=O gerilme bantları 1697-1637 cm^{-1} 'de ve aromatik yapıya ait =C-H gerilme bantları ise 3057-3032 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

Metil süstitüenti taşıyan (**FT202-FT209**) bileşiklerdeki üre ve hidrazit yapılarına ait N-H gerilme bantları 3392-3132 cm^{-1} 'de, C=O gerilme bantları 1705-1643 cm^{-1} 'de ve aromatik yapıya ait =C-H gerilme bantları ise 3051-3030 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir.

Metoksi süstitüenti taşıyan (**FT222-FT229**) bileşiklerdeki üre ve hidrazit yapılarına ait N-H gerilme bantları 3335-3117 cm^{-1} 'de, C=O gerilme bantları 1720-1622 cm^{-1} 'de ve aromatik yapıya ait =C-H gerilme bantları ise 3057-3016 cm^{-1} 'de saptanmıştır. Bu verilen bantlar ve Tablo 30'daki veriler literatür bilgileriyle desteklenmiştir.

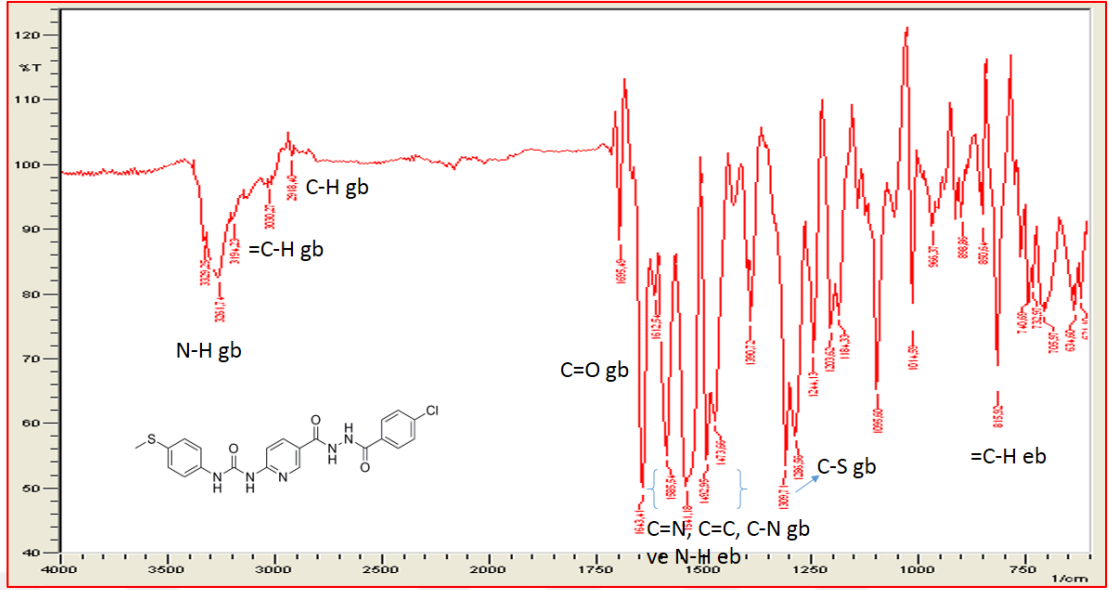
Flor süstitüenti taşıyan **FT105**'e ait IR spektrumu Şekil 168'de verilmiştir. Bileşikteki NH gerilme bantları 3253, 3196 cm^{-1} 'de, aromatik C-H gerilme bandı 3047 cm^{-1} 'de, karbonil gerilme bantlarından üre karbonili 1691 cm^{-1} 'de, hidrazit karbonili 1662 ve 1641 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir. Piridin halkasındaki C=N gerilme bandı, aromatik C=C gerilme bantları, N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bantları ise 1597-

1454 cm^{-1} aralığında saptanmıştır. Aromatik halkaya bağlı flor grubuna ait C-F gerilme bandı 1209 cm^{-1} 'de, aromatik C-H eğilme bandı ise 825 cm^{-1} 'de görülmüştür.



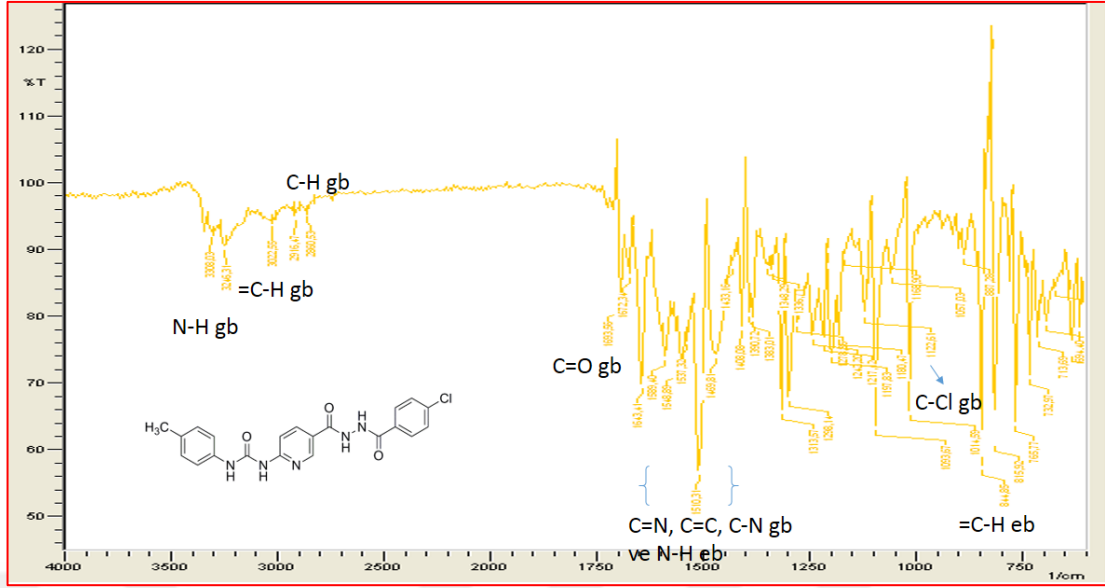
Şekil 168: FT105'e ait IR spektrumu

Karbohidrazit yapılarından **FT183**'ün IR spektrumu incelendiğinde N-H gerilme bantları 3329, 3251 ve 3194 cm^{-1} 'de, aromatik C-H gerilme bandı 3030 cm^{-1} 'de, C-H gerilme bandı 2918 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Yapıdaki üre karbonili 1695 cm^{-1} 'de, hidrazit karbonili ise 1643 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir. Piridin C=N gerilme bandı 1612 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Bileşikteki aromatik C=C gerilme bantları, N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bantları ise 1585-1473 cm^{-1} aralığında izlenmiştir. Aromatik halkaya bağlı kükürt grubuna ait C-S gerilme bandı 1309 cm^{-1} 'de, aromatik C-H eğilme bandı ise 825 cm^{-1} 'de saptanmıştır (Şekil 169).



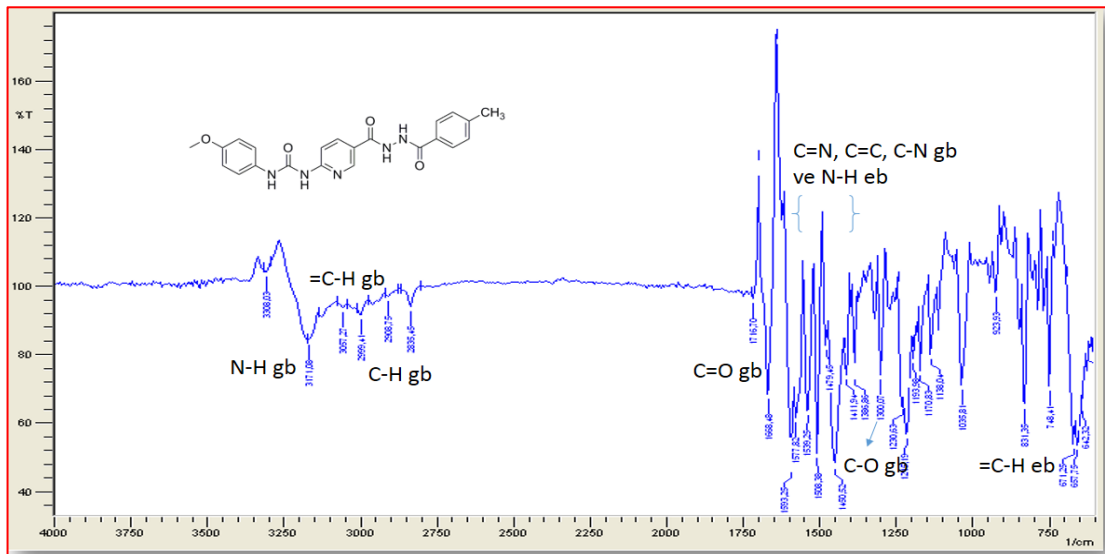
Şekil 169: FT183'e ait IR spektrumu

Sentezlenen karbohidrazit yapılarından **FT203**'e ait IR spektrumu Şekil 170'de verilmiştir. Moleküldeki NH gerilme bantları 3300 ve 3246 cm^{-1} 'de, aromatik C-H gerilme bandı 3022 cm^{-1} 'de, alifatik C-H asimetric ve simetric gerime bantları 2916 ve 2866 cm^{-1} 'de, karbonil gerilme bantlarından üre karbonili, 1693 cm^{-1} 'de, hidrazit karbonili 1672 ve 1643 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir. Piridin halkasındaki C=N gerilme bandı, aromatik C=C gerilme bantları, N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bantları ise 1589-1408 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Aromatik halkaya bağlı klor grubuna ait C-Cl gerilme bandı 1122 cm^{-1} 'de, aromatik C-H eğilme bandı ise 844 cm^{-1} 'de görülmüştür.



Şekil 170: FT203'e ait IR spektrumu

Karbohidrazit yapılarından **FT227**'nin IR spektrumu incelendiğinde moleküldeki N-H grupları hidrojen bağı yapabileceğinden N-H gerilme bantlarının frekansı düşmüş ve $3308, 3171 \text{ cm}^{-1}$ 'de, aromatik C-H gerilme bandı 3057 cm^{-1} 'de, C-H asimetrik ve simetrik gerilme bantları 2999 ve 2835 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Yapıdaki üre karbonili 1716 cm^{-1} 'de, hidrazit karbonili ise 1668 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir. Piridin C=N gerilme bandı 1593 cm^{-1} 'de, aromatik C=C gerilme bandı $1577-1508 \text{ cm}^{-1}$ aralığında izlenmiştir. Diğer bantlar ise beklenen yerlerde saptanmıştır (Şekil 171).

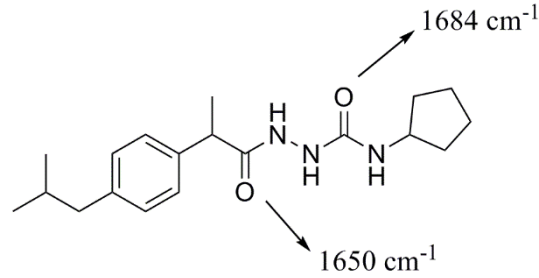


Şekil 171: FT227'e ait IR spektrumu

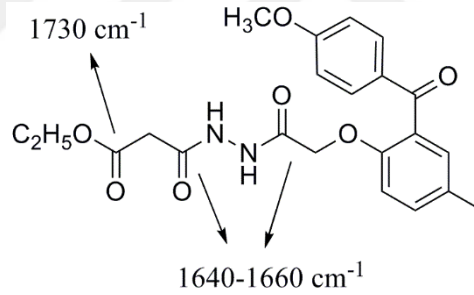
Tablo 30: Karbohidrazit yapılarının IR bulguları

Bileşik	N-H g.b.	=C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b.	C=C ve C-N g.b. N-H e.b.
FT102	3282, 3180	3007	1699, 1660	1600	1575, 1548, 1504, 1481
FT103	3282, 3171	3043	1701, 1660	1593	1554, 1548, 1504, 1445
FT105	3253, 3196	3047	1691, 1662, 1641	1597	1558, 1504, 1487, 1454
FT107	3308, 3253	3049	1697, 1666, 1641	1570	1506, 1475, 1410
FT108	3308, 3255	3022	1697, 1662, 1639	1589	1570, 1504, 1494
FT109	3308, 3259	3051	1697, 1666, 1643	1622	1572, 1535, 1504, 1485
FT182	3331, 3284, 3263, 3196	3049	1695, 1643	1612	1595, 1541, 1492, 1473
FT183	3329, 3251, 3194	3030	1695, 1643	1612	1585, 1541, 1492, 1473
FT184	3338, 3317, 3240, 3138	3057	1695, 1676, 1643	1618	1585, 1548, 1527, 1427
FT185	3331, 3284, 3213, 3122	3032	1681, 1643	1612	1589, 1546, 1491, 1473
FT186	3308, 3255, 3132	3010	1697, 1666, 1639	1585	1543, 1537, 1487, 1473
FT187	3333, 3273, 3196, 3125	3049	1697, 1668, 1641	1610	1585, 1537, 1492, 1473
FT188	3253, 3201	3070	1681, 1641	1602	1577, 1545, 1492, 1467
FT202	3292, 3255, 3178	3032	1697, 1668, 1647	1600	1583, 1545, 1510, 1485
FT203	3300, 3246	3022	1693, 1672, 1643	1589	1548, 1510, 1469, 1408
FT204	3350, 3251, 3200	3034	1689, 1668, 1635	1595	1508, 1491, 1456
FT205	3336, 3253, 3209	3047	1697, 1674, 1643	1600	1537, 1510, 1469, 1408
FT207	3392, 3255, 3173	3030	1705, 1666	1595	1531, 1512, 1456, 1402
FT208	3288, 3271, 3182	3034	1703, 1670	1593	1570, 1533, 1456, 1440
FT209	3236, 3213, 3132	3043	1705, 1651	1595	1556, 1487, 1448
FT222	3200, 3117	3041	1720, 1687	1597	1587, 1556, 1500, 1435
FT223	3317, 3163, 3124	3020	1716, 1662, 1622	1593	1570, 1506, 1450, 1411
FT224	3323, 3165, 3122	3020	1716, 1662	1606	1593, 1517, 1508, 1456
FT225	3317, 3217, 3155	3016	1693, 1674, 1645	1602	1589, 1554, 1508, 1458
FT227	3308, 3171	3057	1716, 1668	1593	1577, 1508, 1479, 1450
FT228	3308, 3219, 3157	3057	1693, 1660, 1622	1591	1564, 1508, 1458, 1413
FT229	3335, 3257, 3155	3051	1695, 1668, 1643	1585	1562, 1506, 1487

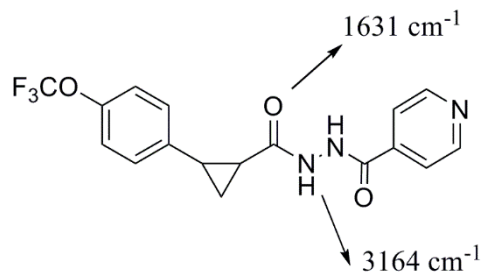
Perkovic ve arkadaşları, sentezledikleri aşağıdaki bileşiğin IR spektrumunda NH gerilme bandını 3355 cm^{-1} ve 3254 cm^{-1} 'de, C=O gerilme bantlarını ise 1684 cm^{-1} ve 1650 cm^{-1} 'de tespit etmişlerdir (Perkovic ve ark., 2012).



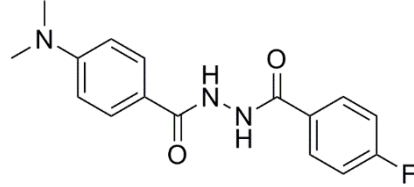
Avin ve arkadaşları, antianjiyogenik aktivite için kumarin bileşikleri üzerinden karbohidrazit bileşikleri sentezlemişlerdir. Aşağıda yapısı verilen bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde $3300\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ 'de NH gerilme bandını, 1730 cm^{-1} 'de ester, 1660 ve 1640 cm^{-1} 'de ise karbohidrazit yapılarına ait C=O gerilme bantlarını gözlemlemişlerdir (Avin ve ark., 2014).



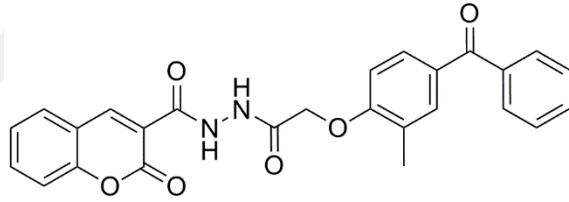
De ve arkadaşları, piridin halkası taşıyan ve antikanser aktivite gösteren yeni bir seri karbohidrazit türevleri sentezlemişlerdir. Aşağıda yapısı verilen bileşiğin IR spektrumu alındığında NH gerilme bandını 3164 cm^{-1} 'de, aromatik =C-H gerilme bandını 3015 cm^{-1} 'de, karbohidrazit C=O gerilme bandını ise 1631 cm^{-1} 'de saptamışlardır (De ve ark., 2010).



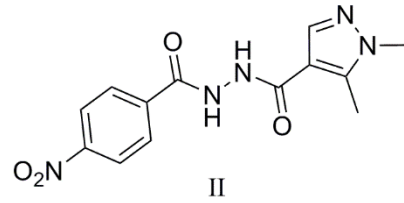
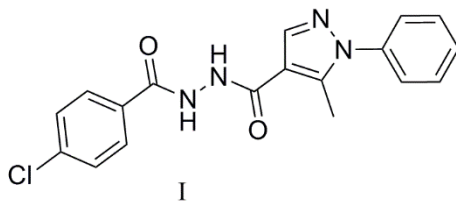
Hamciuc ve arkadaşları tarafından sentezlenen ve aşağıda yapısı verilen molekülün IR spektrumunda NH gerilme bandı 3321 cm^{-1} 'de, karbonil gerilme bantları 1680 cm^{-1} ve 1636 cm^{-1} 'de, aromatik C=C gerilme bantları ise 1604 cm^{-1} ve 1507 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir (Hamciuc ve ark., 2015).



Ranganatha ve arkadaşları tarafından kumarin halkası ve karbohidrazit yapısı taşıyan bir grup yeni bileşik sentezlenmiş ve aşağıda formülü görülen bileşiğin IR spektrumunda karbohidrazit yapılarına ait karbonil gerilme bantlarını 1670 ve 1630 cm^{-1} 'de, NH gerilme bantlarını ise 3120 ve 3220 cm^{-1} 'de gözlemlemişlerdir (Ranganatha ve ark., 2013).

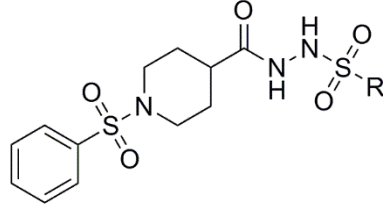


Daidone ve arkadaşları, 1-fenil/1-metil-5-benzamidopirazol-4-karbohidrazit yapısı taşıyan yeni bileşikler sentezlemişler ve aşağıda kimyasal yapısı verilen I numaralı bileşiğin NH gerilme bantlarını $3500-3100\text{ cm}^{-1}$ 'de; karbonil gerilme bandını 1660 cm^{-1} 'de tespit etmişlerdir. II numaralı bileşiğin NH gerilme bantlarını $3460-3100\text{ cm}^{-1}$ 'de, karbonil gerilme bantlarını ise 1685 ve 1620 cm^{-1} 'de saptamışlardır (Daidone ve ark., 2002).



Khalid ve arkadaşları, N-(aril/alkilsulfonil)-1-(fenilsulfonil)-piperidin-4-karbohidrazit türevleri sentezlemişler, aşağıda genel yapısı verilen bileşiklerin IR

spektrumlarında N-H gerilme bandını, aromatik C-H gerilme bandını, alifatik C-H gerilme bandını, karbonil gerilme bandını ve C=C gerilme bandını sırasıyla 3310 cm⁻¹, 3018 cm⁻¹, 2926 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹, 1529 cm⁻¹'de tespit etmişlerdir (Khalid ve ark., 2014).



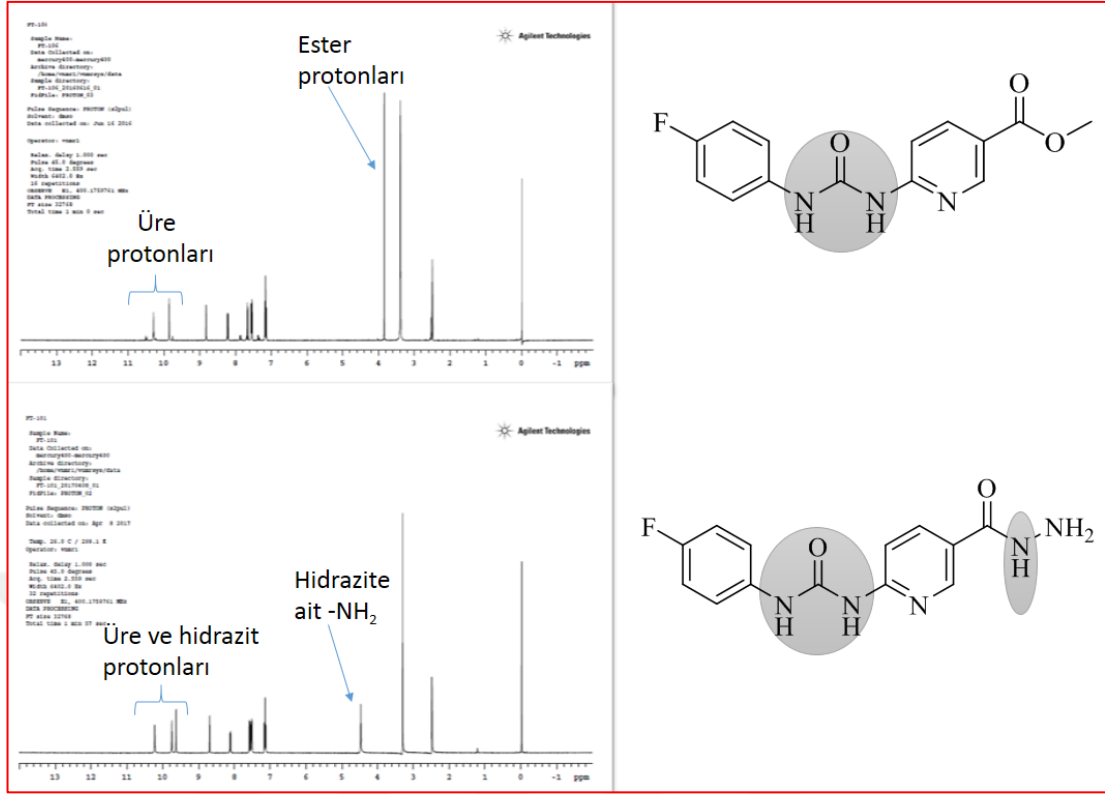
R: Substitüe aromatik halkalar

7.3.¹H-NMR bulguları

Tüm maddelerin ¹H-NMR spektrumları 300 MHz veya 400 MHz'de çözücü olarak DMSO-*d*6 kullanılarak alınmıştır ve bölüm 6'da bulgular detaylı olarak sunulmuştur.

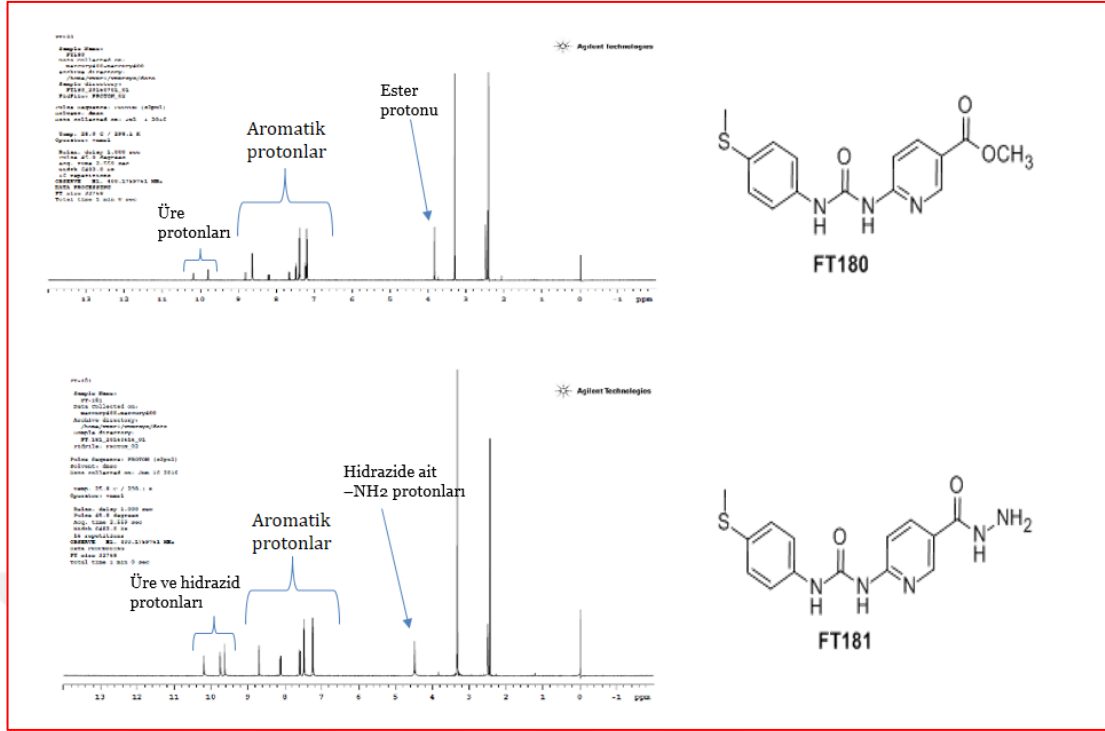
7.3.1 Üre türevleri için ¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi

Flor sübstitüenti taşıyan üre (**FT100**) ve hidrazit (**FT101**) türevlerinin ¹H-NMR spektrumları 400 MHz'de alındığında aşağıdaki spektrumlar elde edilmiştir. İki spektrum arasındaki farklar, **FT100** bileşiğinde üre protonlarından dolayı iki tane singlet 1H'lık NH protonları, **FT101** bileşiğinde ise iki tane üre ve bir tane de hidrazit NH protonundan dolayı toplam üç tane singlet 1H'lık pikler elde edilmiştir. Ayrıca **FT100** bileşiğinde ester grubu metoksi protonları 3H integralinde singlet; **FT101** bileşiğinde ise hidrazit grubu -NH₂ protonları 2H integralinde singlet olarak saptanmıştır (Şekil 172).



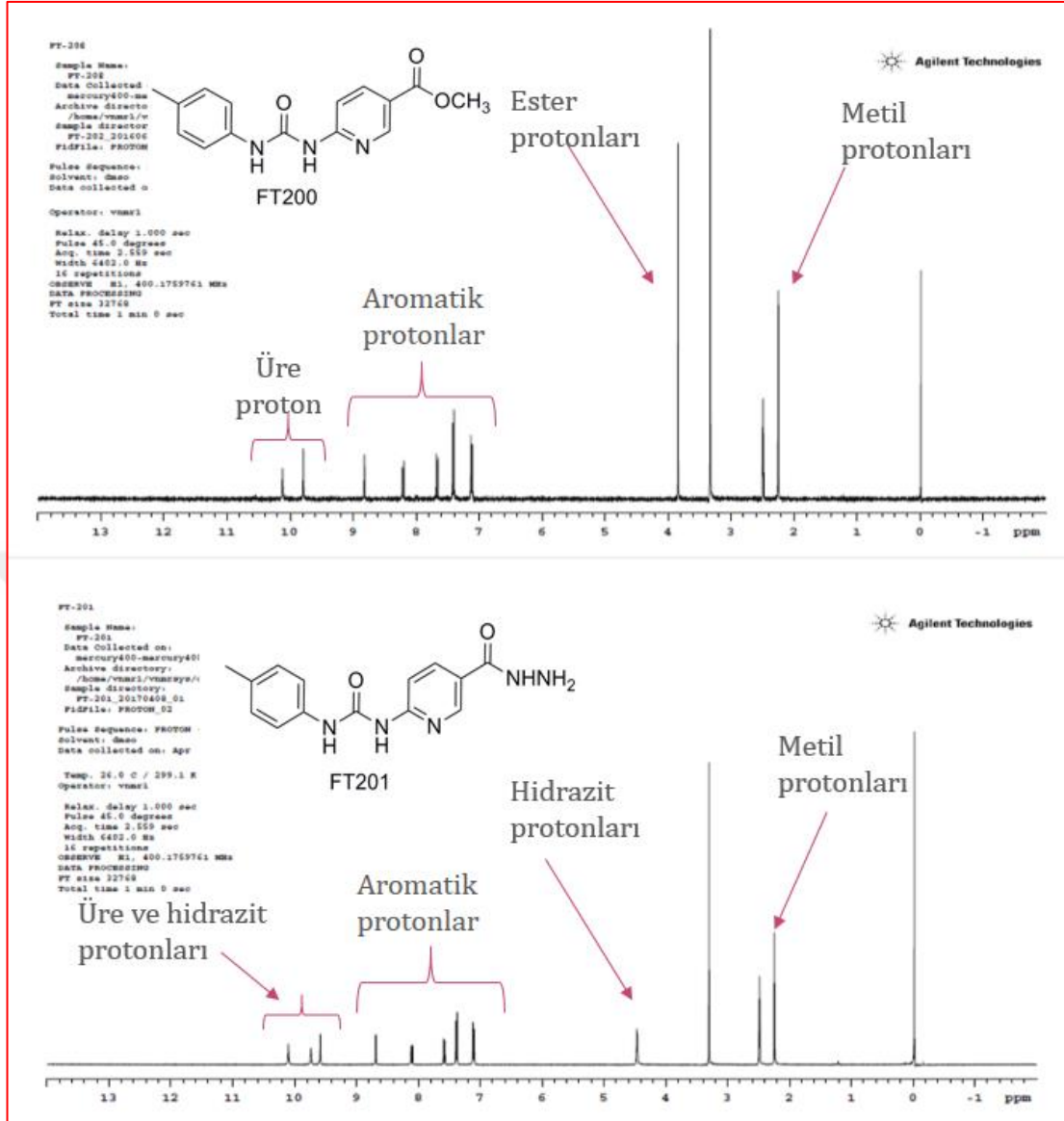
Şekil 172: FT100 ve FT101'in ¹H-NMR spektrumlarının karşılaştırılması

Tiyometil süstitüenti taşıyan üre (**FT180**) ve hidrazit (**FT181**) bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları değerlendirildiğinde **FT180** bileşiğinin üre protonları 9.80 ve 10.19 ppm'de, aromatik protonlar 7.17-8.81 ppm aralığında, ester grubu metoksi protonları ise 3.83 ppm'de gözlenmiştir. **FT181** bileşiğinde ise ester yerine elde edilen hidrazit yapısına ait -NH₂ protonu 4.48 ppm'de ve -NH protonu ise 9.63 ppm'de tespit edilmiş, ester yapısındaki metil protonları ise artık gözlenmemiştir (Şekil 173).



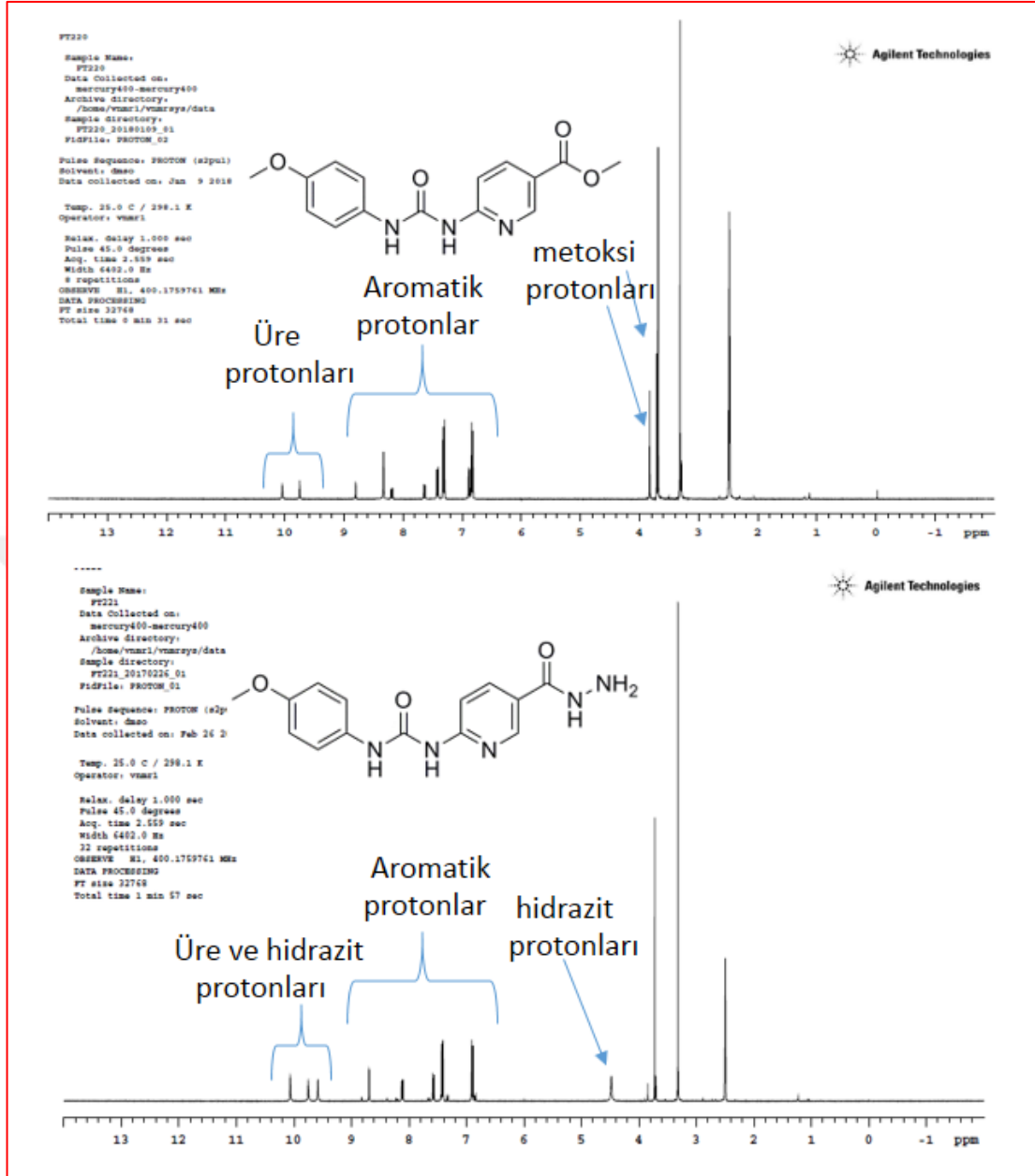
Şekil 173: FT180 ve FT181'in ¹H-NMR spektrumlarının karşılaştırılması

Metil sübstitüenti taşıyan üre (**FT200**) ve hidrazit (**FT201**) bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde **FT200** bileşiğinin üre protonları 9.80 ve 10.13 ppm'de, aromatik protonlar 7.12-8.82 ppm aralığında, ester grubu metoksi protonları ise 3.84 ppm'de gözlenmiştir. **FT201** bileşiğinde ise ester yerine elde edilen hidrazit yapısına ait –NH₂ protonu 4.46 ppm'de ve –NH protonu ise 9.58 ppm'de tespit edilmiştir. Üre protonları ise 9.73 ve 10.09 ppm'de singlet pikler olarak saptanmıştır (Şekil 174).



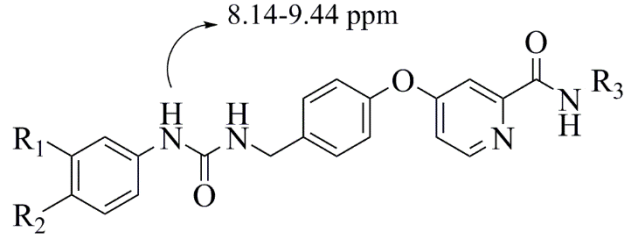
Şekil 174: FT200 ve FT201'in ¹H-NMR spektrumlarının karşılaştırılması

Metoksi sübtüenti taşıyan üre (FT220) ve hidrazit (FT221) bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları değerlendirildiğinde FT220 bileşiğinin üre protonları 9.75 ve 10.04 ppm'de, aromatik protonlar 6.89-8.80 ppm aralığında, ester grubu metoksi protonları ise 3.82 ppm'de gözlenmiştir. FT221 bileşiğinde ise ester yerine elde edilen hidrazit yapısına ait -NH₂ protonu 4.48 ppm'de ve -NH protonu ise 9.58 ppm'de saptanmıştır. Üre protonları ise 9.75 ve 10.06 ppm'de singlet pikler şeklinde tespit edilmiştir (Şekil 175).

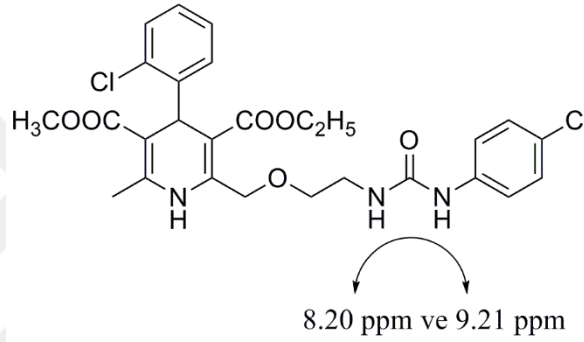


Şekil 175: FT220 ve FT221'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının karşılaştırılması

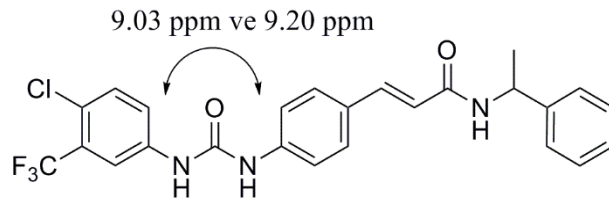
Chen-shu ve arkadaşları, üre yapısına sahip 22 tane yeni bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin 300 MHz'de $^1\text{H-NMR}$ spektrumları alındığında, üre protonlarının 8.14-9.44 ppm aralığında, 1H integralinde, iki ayrı pik verdiği tespit edilmiştir (Chen-shu ve ark., 2013).



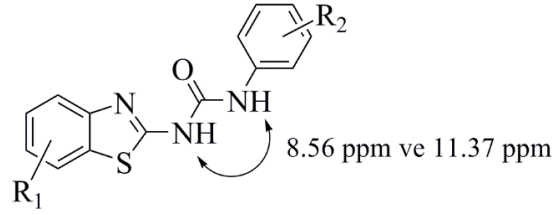
Vedavathi ve arkadaşları, amlodipin üzerinden bir grup yeni üre türevleri sentezlemişlerdir. Aşağıda yapısı görülen bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde üre protonları 8.20 ve 9.21 ppm’lerde iki ayrı singlet şeklinde gözlenmiştir (Vedavathi ve ark., 2013).



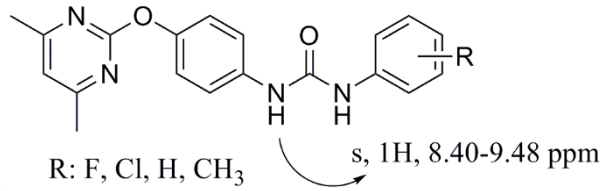
Lu ve arkadaşları, diarilüre yapısı taşıyan bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Aşağıda kimyasal yapısı verilen molekülde üre protonları iki ayrı singlet olarak 9.03 ve 9.20 ppm’de rezonansa uğramışlardır (Lu ve ark., 2014).



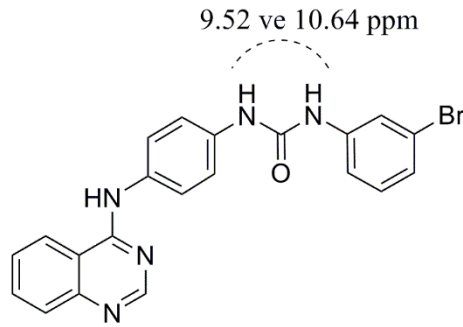
Song ve arkadaşları, benzotiyazol halkası taşıyan üre türevleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları 400 MHz’de alındığında üre protonlarından biri 8.56-9.77 ppm aralığında diğeri ise 10.77-11.37 ppm aralığında 1H integral değerinde gözlenmiştir (Song ve ark., 2007).



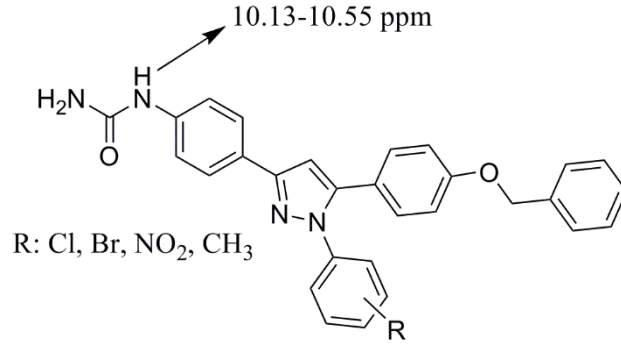
Jin ve arkadaşları, pirimidin halkası taşıyan bir grup üre bileşiği sentezlemişlerdir. Bu moleküllerin 600 MHz’de alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında üre protonları 8.40-9.48 ppm aralığında rezonansa uğramışlardır (Jin ve ark., 2011).



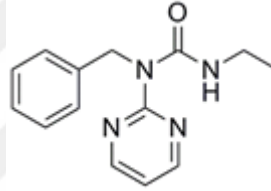
Ravez ve arkadaşları, kinazolin yapısı taşıyan üre türevleri sentezlemişler ve aşağıda kimyasal yapısı verilen bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda üre protonlarının 9.52 ve 10.64 ppm’de yaygın singlet görünümünde kimyasal kaymaya uğradığını bildirmişlerdir (Ravez ve ark., 2015).



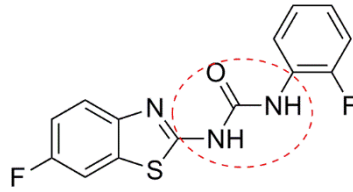
Somakala ve arkadaşları, sentezledikleri aşağıdaki molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 10.13-10.55 ppm aralığında görülen üre protonunun D_2O (döteryum oksit) ile yer değiştirebildiğini, dolayısıyla spektrumda gözlenemediğini bildirmişlerdir (Somakala ve ark., 2017).



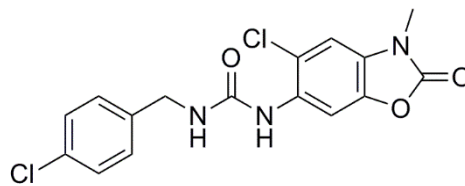
Gool ve arkadaşları tarafından aşağıda yapısı verilen üre bileşiği sentezlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda üre protonu 10.13 ppm’de yaygın singlet olarak gözlenmiştir (Gool ve ark., 2008).



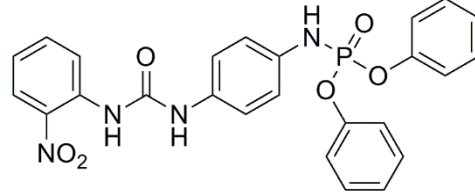
Song ve arkadaşları, tümör gelişiminde önemli rol oynayan Raf-1 enzimini inhibe edebilmek için üre yapısı taşıyan aşağıdaki molekülü sentezlemişlerdir. Üre protonlarını 9.10 ve 11.04 ppm’de singlet pikler olarak tanımlamışlardır (Song ve ark., 2007).



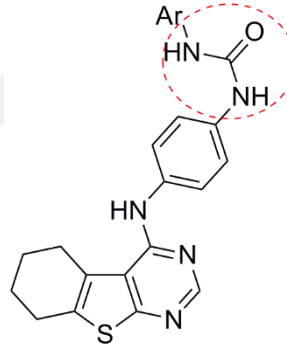
Gülkok ve arkadaşları, antimikrobiyal etkili bir seri yeni üre-tiyoure yapısında bileşik sentezlemişler ve bunlar arasından seçilen aşağıdaki molekülün üre protonlarını 9.51 ve 9.88 ppm’lerde singlet olarak tespit etmişlerdir (Gülkok ve ark., 2012).



Madhava ve arkadaşları tarafından sentezlenen üre ve difenilfosforamidat yapısına sahip aşağıdaki molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda üre protonları singlet şeklinde 9.80 ppm'de ve 10.15 ppm'de kimyasal kaymaya uğramıştır (Madhava ve ark., 2012).

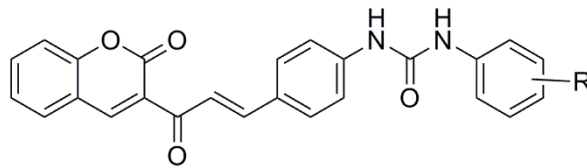


Abdelhaleem ve arkadaşları, terahidrobenzotiyeno[2,3-d]pirimidin üre yapısına sahip bir grup yeni bileşik sentezlemişler ve aşağıda genel yapısı verilen bileşikte üç adet NH protonunun 7.78-9.52 ppm aralığında sinyaller verdiğini ancak bazı türevlerde bu protonların D_2O ile yer değişebileceğini bildirmişlerdir (Abdelhaleem ve ark., 2018).



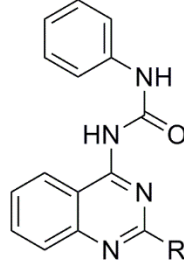
Ar: Substitüe aromatik halkalar

Kurt ve arkadaşları tarafından sentezlenen kumarin halkası taşıyan üre türevlerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda üre protonları 8.60 ile 9.56 ppm aralığında rezonansa uğramış, aromatik protonlar ise 6.90 ile 8.69 ppm aralığında tespit edilmiştir (Kurt ve ark., 2017).



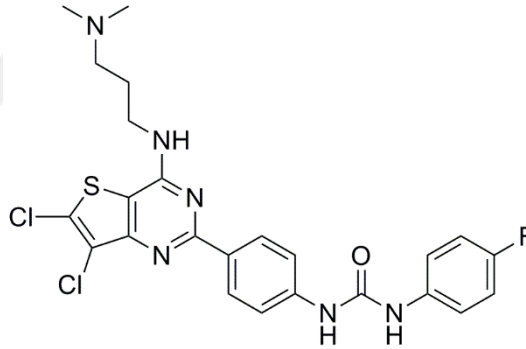
R: F, Cl, Br, I

Muijlwijk-Koezen ve arkadaşları sentezledikleri *N*-fenil-*N'*-(süstitüekinazolin-4-il)ürelerin ¹H-NMR spektrumlarında üre protonlarını 10.12-10.70 ppm ile 11.90-14.08 ppm arasında tespit etmişlerdir (Muijlwijk-Koezen ve ark., 2000).

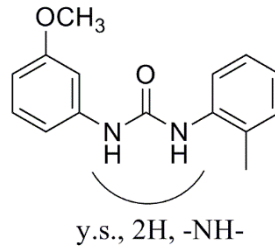


R: Aromatik halkalar

Liu ve arkadaşları sentezledikleri aşağıdaki molekülün ¹H-NMR spektrumunda üre protonlarını 9.58 ppm'de singlet yerine 2H integral değerinde dublet olarak (*J*: 41.4 Hz) tespit etmişlerdir (Liu ve ark., 2014).



Perveen ve arkadaşları simetrik olmayan disüstitüe üre türevleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında üre protonlarını tek bir yaygın bir pik şeklinde ve 2H integral değerinde gözlemlemişlerdir (Perveen ve ark., 2014).

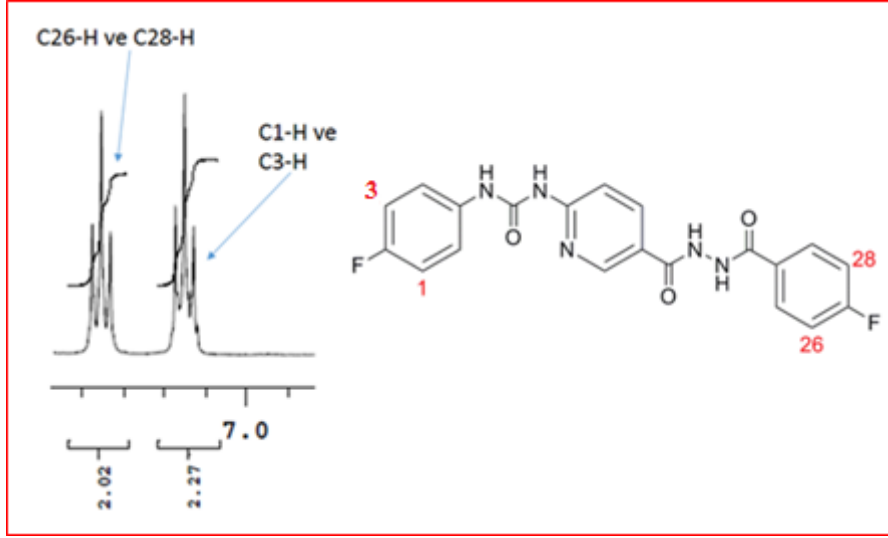


7.3.2 Karbohidrazit türevleri için ¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi

Sentez son basamak ürünü olarak elde edilen karbohidrazit türevlerinin ¹H-NMR spektrumları 300 ve 400 MHz'de DMSO-*d*₆ içinde alınmıştır. Her bir seriden bir bileşik seçilerek ¹H-NMR verileri detaylı olarak incelenmiştir.

Flor süstitüenti taşıyanlar moleküllerin (**FT102-FT109**) ¹H-NMR spektrumlarında flora göre orta konumundaki protonlar triplet olarak gözlenmiştir. Bunun nedeni florun spin kuantum sayısının 1/2 olması ve hidrojen gibi davrandığından bölünmeye katkı vermesidir (Balcı, 2004). Örneğin aşağıda görülen ve her iki fenil halkası üzerinde flor taşıyan **FT102** kodlu molekülün ¹H-NMR spektrumunda flor atomuna komşu 1 ve 3 numaralı protonlarla (*J* değeri 8.4 Hz), 26 ve 28 numaralı protonlar triplet şeklinde (*J* değeri 8.8 Hz) saptanmıştır (Şekil 176). Aynı protonlar flor süstitüenti taşımayan diğer yapılarda dublet olarak izlenmiştir. Aromatik yapıdaki flor atomunun orto protonlarını meta protonlarından daha fazla gölgelemesinden dolayı orto protonları olan C1-H ve C3-H, 7.14 ppm'de; C26-H ve C28-H, 7.35 ppm'de; meta protonları C4-H ve C6-H, 7.54 ppm'de; C25-H ve C29-H, 7.98 ppm'de triplet şeklinde 2H integral değerinde rezonansa uğramışlardır. Piridin halkasındaki azota göre meta konumdaki proton, C17-H, 7.68 ppm'de; para konumdaki proton C16-H, 8.22 ppm'de dublet şeklinde 1H integralinde, orto konumdaki proton, C14-H, 8.81 ppm'de singlet şeklinde 1H integralinde gözlenmişlerdir.

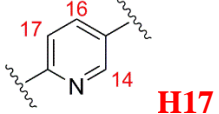
FT102 kodlu maddenin üre protonları 9.72 ve 10.18 ppm'lerde iki ayrı singlet ve 1H integralinde; karbohidrazit protonları ise 10.53 ppm'de singlet şeklinde 2H integralinde kimyasal kaymaya uğramıştır.



Şekil 176: FT102'nin ¹H-NMR spektrumunda florun etkisiyle gözlenen triplet pikler

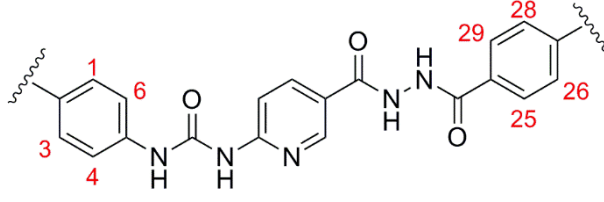
FT102-FT109 kodlu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları kendi aralarında değerlendirildiğinde; üre NH protonları 9.72-10.23 ppm aralığında iki ayrı singlet, karbohidrazit NH protonları 10.49-10.77 ppm aralığında iki ayrı singlet olarak rezonansa uğramıştır. Piridin halkasındaki azotun gölgeleme etkisinden dolayı meta proton H17, 7.68-7.70 ppm aralığında, para proton H16, 8.21-8.25 ppm aralığında dublet ve 1H integralinde saptanmıştır. Orto proton H14 ise, 8.81-8.82 ppm aralığında singlet ve 1H integralinde kimyasal kaymaya uğramıştır (Tablo 31).

Tablo 31: FT102-FT109 kodlu bileşiklerde piridin ve NH protonlarının kimyasal kayma değerleri(ppm)

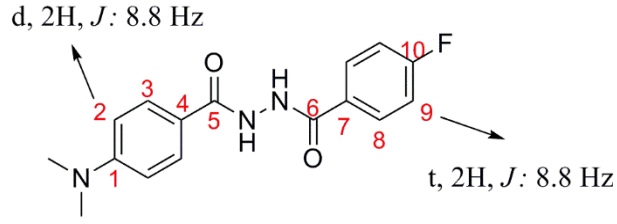
Bileşik kodu	Üre NH	Karbhidrazit NH			
			H14	H16	H17
FT102	9.72 (s) 10.18 (s)	10.53(s)	8.81(s)	8.22(d)	7.68(d)
FT103	9.75(s) 10.21(s)	10.58-10.63 (2s)	8.82(s)	8.24(d)	7.70(d)
FT105	9.73(s) 10.18(s)	10.62(s)-10.77(s)	8.81(s)	8.23(d)	7.68(d)
FT107	9.75(s) 10.23(s)	10.46-10.52(2s)	8.82(s)	8.25(d)	7.69(d)
FT108	9.75(s) 10.23(s)	10.39-10.49(2s)	8.82(s)	8.25(d)	7.69(d)
FT109	9.73(s) 10.20(s)	10.51-10.53(2s)	8.81(s)	8.21(d)	7.68(d)

FT102-FT109 kodlu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda benzene ait protonların değerlendirilmesinde H1-H3, H4-H6, H25-H29, H26 ve H28 numaralı protonlar kendi içlerinde magnetik olarak eşdeğer olmaları sebebiyle 2H integralinde pikler olarak tespit edilmiştir. Tüm bileşiklerde florun etkisinden dolayı H1-H3 ve H4-H6 protonları triplet olarak gözlenmiştir. Orto etkileşiminden dolayı J değerleri 8.1-8.8 Hz değerinde saptanmıştır (Tablo 32).

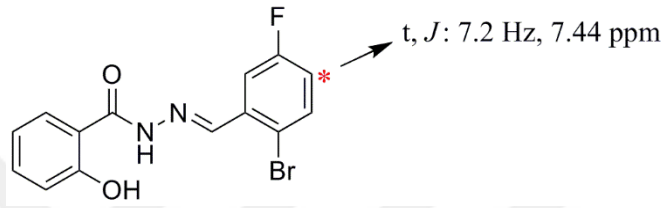
Tablo 32: FT102-FT109 kodlu bileşiklerde benzene ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik kodu				
	H1 ve H3	H4 ve H6	H25 ve H29	H26 ve H28
FT102	7.14, t, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.54, t, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.98, t, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.35, t, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz
FT103	7.19, t, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.55, t, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.95, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.61, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz
FT105	7.15, t, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.53, t, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	8.11, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.90, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz
FT107	7.20, t, 2H, <i>J</i> :8.7 Hz	7.55, t, 2H, <i>J</i> :8.7 Hz	7.84, d, 2H, <i>J</i> :8.1 Hz	7.34, d, 2H, <i>J</i> :8.1 Hz
FT108	7.07, t, 2H, <i>J</i> :8.7 Hz	7.55, t, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.92, d, 2H, <i>J</i> :8.7 Hz	7.20, t, 2H, <i>J</i> :8.7 Hz
FT109	7.07, t, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.46-7.60, m	7.90, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.46-7.60, m

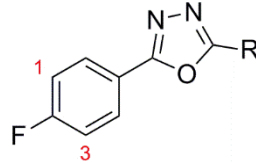
Hamciuc ve arkadaşları tarafından sentezlenen aşağıdaki molekülün ¹H-NMR spektrumunda 6.75 ppm'de 2 numaralı proton dublet şeklinde, 2H integralinde (eşlenik protonla beraber) ve *J*: 8.8 Hz değerinde; 7.82 ppm'de 3 numaralı proton dublet şeklinde, 2H integralinde (eşlenik protonla beraber) ve *J*: 8.4 Hz değerinde; 8.01 ppm'de 8 numaralı proton çift dublet şeklinde, 2H integralinde (eşlenik protonla beraber) ve *J*: 5.6 ve 8.0 Hz değerinde gözlenmiştir. Ancak flora komşu 9 numaralı proton triplet şeklinde 7.37 ppm'de, 2H integralinde (eşlenik protonla beraber) ve *J*: 8.8 Hz değerinde tespit edilmiştir. Üre protonları 10.15 ve 10.40 ppm'lerde singlet olarak rezonansa uğramıştır (Hamciuc ve ark., 2015).



Rahim ve arkadaşları, sentezledikleri hidrazon ödevli grubuna sahip aşağıdaki molekülde, flor atomuna komşu orto protonun 7.44 ppm’de ve triplet olarak rezonansa uğradığını bildirmişlerdir (Rahim ve ark., 2016).



Chaves ve arkadaşları, antikanser etkili aşağıda genel yapısı verilen oksadiazol yapılarının ¹H-NMR spektrumunda 1 ve 3 numaralı aromatik protonları 2H integralinde triplet olarak (J: 8.7 Hz) tespit etmişlerdir (Chaves ve ark., 2017).

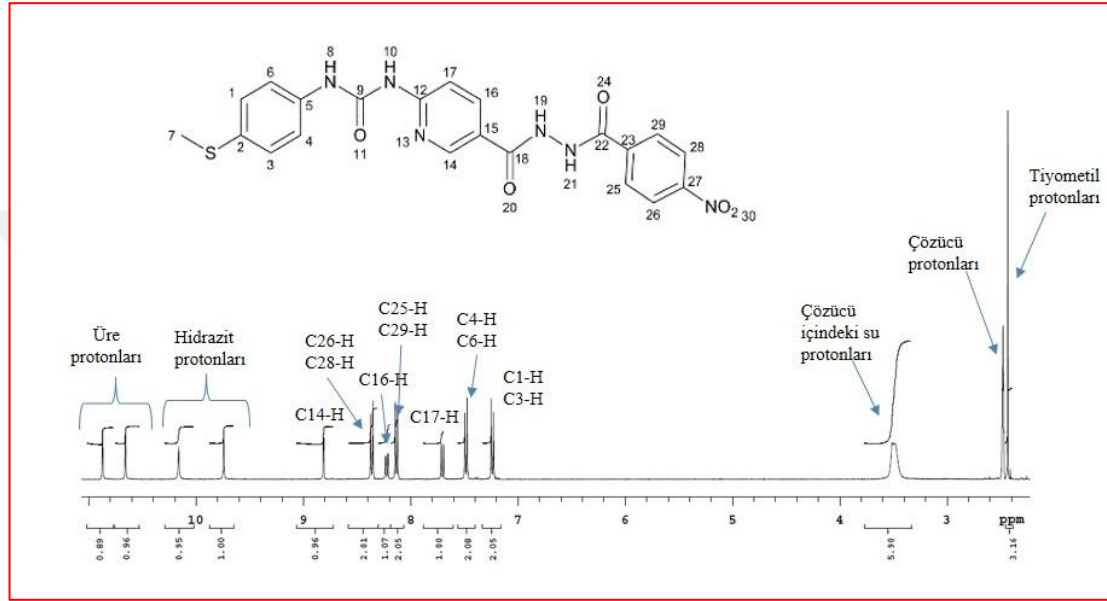


R: substitue aromatik halkalar

FT184 kodlu maddenin ¹H-NMR spektrumunda çözücü olarak kullanılan DMSO-*d*₆ ya ait çözücü piki 2.48 ppm’de ve çözücü içindeki su piki 3.51 ppm’de gözlenmiştir. Yapıdaki tiyometil grubunun protonları 2.43 ppm’de singlet ve 3H integral değerinde, üre NH protonları 9.74, 10.16 ppm’de; karbohidrazit NH protonları 10.66 ve 10.87 ppm’de singlet ve 1H integral değerinde ayrı ayrı rezonansa uğramışlardır.

Yapıdaki aromatik protonlar ise 7.25-8.80 ppm aralığında kimyasal kaymaya uğramıştır. Piridin halkasındaki azot en fazla meta konumunu gölgelediğinden (m>p>o) C17-H protonu 7.71 ppm’de dublet ve 1H integralinde; para protonu C16-H, 8.21 ppm’de dublet ve 1H integralinde; orto protonu C14-H, 8.80 ppm’de singlet ve

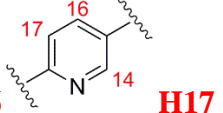
¹H integralinde tespit edilmiştir. Tiyometil yapısının gölgeleme etkisinden dolayı C1-H ve C3-H protonları dublet olarak 7.25 ppm’de, meta protonları C4-H ve C6-H dublet olarak 7.49 ppm’de rezonansa uğramıştır. Nitro yapısının elektron çekici etkisinden dolayı meta protonları C25-H ve C29-H dublet olarak daha düşük enerjili alanda 8.14 ppm’de; orto protonları C26-H ve C28-H dublet olarak 8.37 ppm’de rezonansa uğramıştır (Şekil 177).



Şekil 177: FT184’ün ¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi

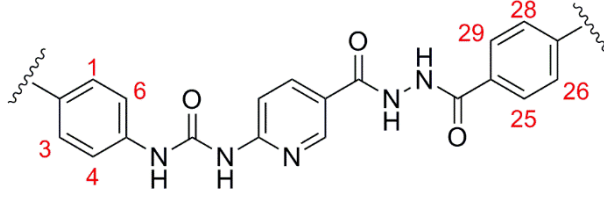
FT182-FT188 kodlu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları kendi aralarında değerlendirildiğinde; üre NH protonları 9.62-10.21 ppm aralığında iki ayrı singlet, karbohidrazit NH protonları 10.35-10.87 ppm aralığında singlet pikler olarak saptanmışlardır (**FT182** ve **FT186**’nın karbohidrazit protonları 2H integralinde singlet olarak tespit edilmiş, diğer karbohidrazit protonları 1H integralinde iki ayrı singlet olarak gözlenmiştir). Piridin halkasındaki azotun gölgeleme etkisi m>p>o şeklinde olduğundan meta proton H17, 7.59-7.83 ppm aralığında; para proton H16, 8.10-8.24 ppm aralığından dublet ve 1H integralinde rezonansa uğramışlardır. Orto proton H14 ise, 8.80-8.82 ppm aralığında singlet ve 1H integralinde kimyasal kaymaya uğramıştır (Tablo 33).

Tablo 33: FT182-FT188 kodlu bileşiklerde piridin ve NH protonlarının kimyasal kayma değerleri

Bileşik kodu	Üre NH	Karbhidrazit NH			
			H14	H16	H17
FT182	9.76(s) 10.20(s)	10.55(s)	8.80(s)	8.22(d)	7.71(d)
FT183	9.62(s) 9.74(2s)	10.55(2s) 10.60(2s)	8.80(s)	8.22(d)	7.83(d)
FT184	9.74(s) 10.16(s)	10.66(s) 10.87(s)	8.80(s)	8.21(d)	7.71(d)
FT185	9.73(s) 10.15(s)	10.63(s) 10.74(s)	8.82(s)	8.22(d)	7.70(d)
FT186	9.77(s) 10.21(s)	10.46-10.49 (2s)	8.80(s)	8.23(d)	7.71(d)
FT187	9.76(s) 10.21(s)	10.40(s) 10.47(s)	8.81(s)	8.24(d)	7.70(d)
FT188	9.62(s) 9.74(2s)	10.35(s) 10.45(2s)	8.80(s)	8.10(d)	7.59(d)

FT182-FT188 kodlu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda benzene ait protonların değerlendirilmesinde H1-H3, H4-H6, H25-H29, H26-H28 numaralı protonlar kendi içinde magnetik olarak eşdeğer olmaları sebebiyle 2H integralinde pikler vermişlerdir. **FT182**'deki florun etkisinden dolayı sadece bu molekülde triplet olarak gözlenen protonlar diğer bileşiklerde dublet olarak orto etkileşiminden dolayı J değerleri 8.0-8.8 Hz değerinde saptanmıştır (Tablo 34).

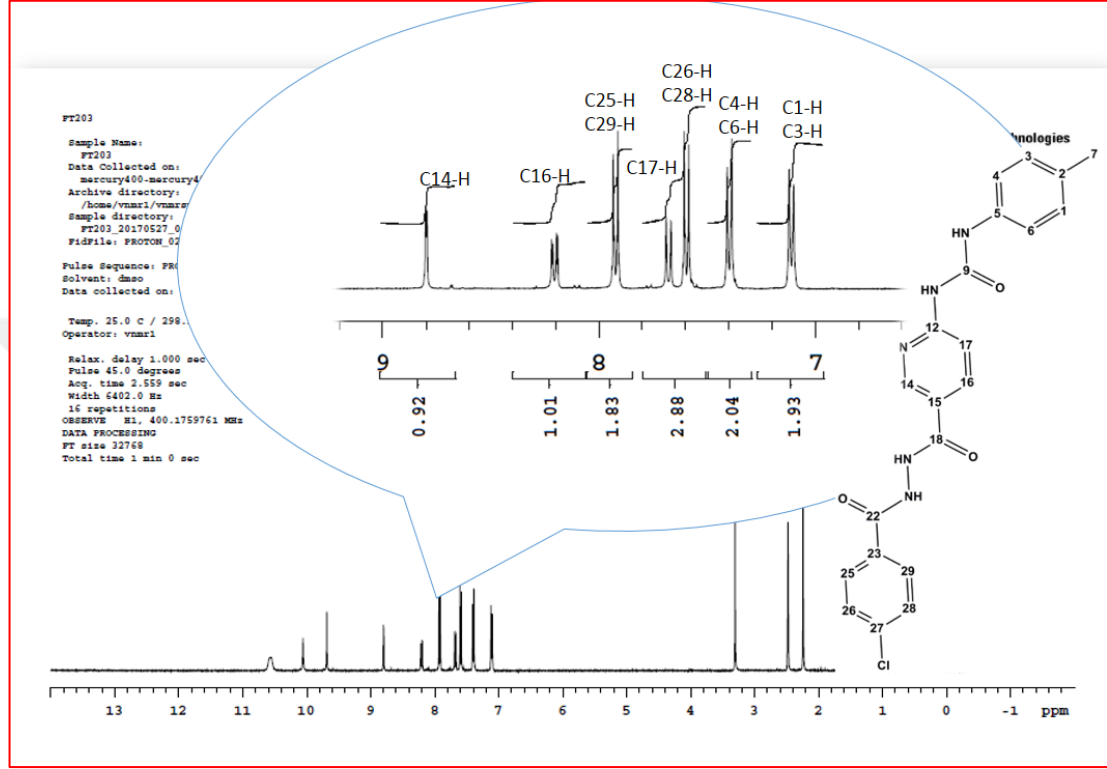
Tablo 34: FT182-FT188 kodlu bileşiklerde benzene ait protonların kimyasal kayma değerleri

Bileşik kodu				
	H1 ve H3	H4 ve H6	H25 ve H29	H26 ve H28
FT182	7.24, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.47, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.98, t, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.35, t, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz
FT183	7.47, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	8.12, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.59, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.24, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz
FT184	7.25, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.49, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	8.14, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	8.37, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz
FT185	7.49, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.94, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	8.10, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.24, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz
FT186	7.36, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.86, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.49, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.22, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz
FT187	7.32, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.83, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.50, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.24, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz
FT188	7.24, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.88, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.47, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.05, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz

FT203 kodlu maddenin ¹H-NMR spektrumunda ise DMSO-*d*₆ ya ait çözücü piki 2.48 ppm'de, çözücü içindeki su piki 3.30 ppm'de tespit edilmiştir. Metil protonları 2.24 ppm'de singlet olarak 3H integralinde gözlenmiştir. Karbohidrazit protonları 10.56 ppm'de 2H integral değerinde yaygın singlet, üre protonları 10.05 ppm'de ve 9.67 ppm'de 1H integralinde iki ayrı singlet olarak rezonansa uğramıştır.

Yapıdaki aromatik protonlar ise 7.12-8.80 ppm aralığında rezonansa uğramıştır. Piridin halkasındaki azot, en fazla meta konumunu gölgelediğinden (m>p>o) C17-H protonu 7.69 ppm'de dublet ve 1H integralinde; para protonu C16-H, 8.21 ppm'de dublet ve 1H integralinde; orto protonu C14-H ise 8.80 ppm'de 1H integralinde singlet olarak saptanmıştır. Metil yapısının gölgeleme etkisinden dolayı C1-H ve C3-H

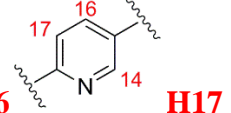
protonları dublet olarak 7.12 ppm'de; meta protonları C4-H ve C6-H dublet olarak 7.40 ppm'de rezonansa uğramıştır. Klorun bağlı olduğu fenil halkasının orto protonları, C26-H ve C28-H dublet olarak 7.58 ppm'de, meta protonları C25-H ve C29-H, 7.93 ppm'de dublet olarak tespit edilmiştir (Şekil 178).



Şekil 178: FT203'ün 7-9 ppm arası genişletilmiş ¹H-NMR spektrumu bulgularının değerlendirilmesi

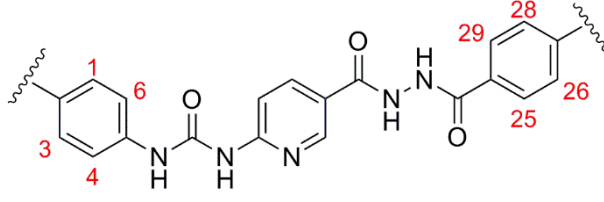
FT202-FT209 kodlu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarını kendi aralarında değerlendirildiğinde; üre NH protonları 9.58-10.09 ppm aralığında iki ayrı singlet, karbohidrazit NH protonları 10.10-11.47 ppm aralığında singlet pikler olarak gözlenmiştir (**FT204**'ün karbohidrazit protonları iki ayrı singlet olarak tespit edilmiştir). Piridin halkasındaki azotun gölgeleme etkisi m>p>o şeklinde olduğundan meta proton H17, 7.68-7.91 ppm aralığında, para proton H16, 8.05-8.28 ppm aralığında dublet, 1H integralinde rezonansa uğramışlardır. Orto proton H14 ise, 8.62-8.80 ppm aralığında singlet 1H integralinde kimyasal kaymaya uğramıştır (Tablo 35).

Tablo 35: FT202-FT209 kodlu bileşiklerde piridin ve NH protonlarının kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik kodu	Üre NH	Karbhidrazit NH			
			H14	H16	H17
FT202	9.67(s) 10.09(s)	10.53(s)	8.80(s)	8.22(d)	7.69(d)
FT203	9.67(s) 10.05(s)	10.56(y.s.)	8.80(s)	8.21(d)	7.69(d)
FT204	9.58(s) 9.73(2s)	10.10(2s) 10.58(y.s.)	8.80(s)	8.28(d)	7.69(d)
FT205	9.69(s) 10.05(s)	10.65(y.s.)	8.79(s)	8.21(d)	7.91(d)
FT207	9.67(s) 10.06(s)	10.41-10.46(2s)	8.79(s)	8.21(d)	7.79(d)
FT208	9.67(s) 10.06(s)	10.34-10.43(2s)	8.79(s)	8.21(d)	7.89(d)
FT209	9.70(s) 9.94(s)	11.47(s)	8.62(s)	8.05(d)	7.68(d)

FT202-FT209 kodlu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumunda, benzene H1-H3, H4-H6, H25-H29, H26-H28 numaralı protonlar kendi içinde magnetik olarak eşdeğer olmaları sebebiyle 2H integralinde pikler olarak tespit edilmiştir. **FT202**'deki florun etkisinden dolayı bu molekülde triplet olarak gözlenmesi beklenen H26-H28 ve H25-H29 protonlar; multipler şeklinde, diğer bileşiklerde ise dublet olarak ve orto etkileşiminden dolayı *J* değerleri 8.0-8.8 Hz değerinde saptanmışlardır (Tablo 36).

Tablo 36: FT202-FT209 kodlu bileşiklerde benzene ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik kodu				
	H1 ve H3	H4 ve H6	H25 ve H29	H26 ve H28
FT202	7.12, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.99, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.33-7.41, m	7.33-7.41, m
FT203	7.12, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.40, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.93, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.58, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz
FT204	7.12, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.40, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	8.08, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.58, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz
FT205	7.12, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.40, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	8.10, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.67, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz
FT207	7.11, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.40, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.65, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.29, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz
FT208	7.04, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.40, d, 2H, <i>J</i> :8.0 Hz	7.67, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.11, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz
FT209	7.38, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.45, d, 2H, <i>J</i> :8.4 Hz	7.76, d, 2H, <i>J</i> :8.8 Hz	7.54-7.58, m

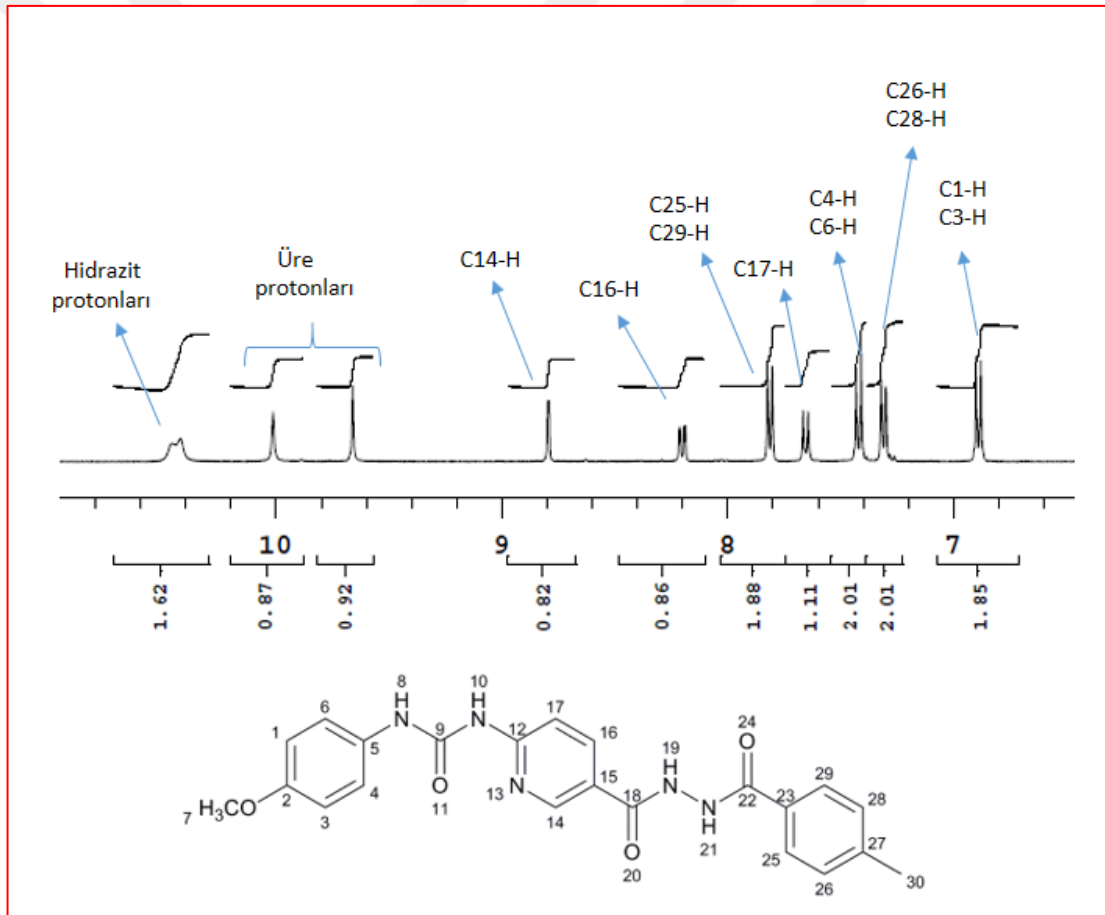
FT227 kodlu maddenin ¹H-NMR spektrumu değerlendirildiğinde, DMSO-*d*₆ ya ait çözücü piki 2.48 ppm'de ve çözücü içindeki su piki 3.31 ppm'de gözlenmiştir. Yapıdaki metil protonları 2.36 ppm'de, metoksi protonları 3.71 ppm'de 3H integralinde singlet olarak rezonansa uğramıştır.

Aromatik protonlardan C1-H ve C3-H, metoksi grubunun orto konumunu en fazla gölgelemesinden dolayı aromatik sahada en yüksek enerjili alanda (6.90 ppm) *J*: 8.4 Hz değerinde dublet olarak gözlenmişlerdir. Diğer aromatik yapıda bulunan metil grubunun da orto konumunu en fazla gölgelemesinden dolayı C26-H ve C28-H, 7.32 ppm'de ppm'de, *J*: 8.8 Hz değerinde dublet olarak kimyasal kaymaya uğramıştır. En az gölgelenen aromatik protonlardan C25-H ve C29-H, 7.82 ppm'de *J*: 8.8 Hz

değerinde; C4-H ve C6-H ise 7.43 ppm'de J : 8.4 Hz değerinde dublet olarak tespit edilmiştir.

Piridin halkasındaki protonlardan C17-H, en fazla gölgelendiğinden (azota göre meta konumu) 7.67 ppm'de; C16-H, 8.22 ppm'de; en az gölgelenen C14-H ise 8.79 ppm'de kimyasal kaymaya uğramıştır. Piridin protonlarından C14-H, komşu karbondan hidrojen olmadığından singlet, diğer protonlar ise dublet olarak gözlenmiştir.

Üre protonları 9.66 ve 10.01 ppm'lerde iki ayrı singlet ve 1H integralinde, hidrazit protonları 10.43 ppm'de 2H integralinde yaygın singlet olarak rezonansa uğramıştır (Şekil 179).

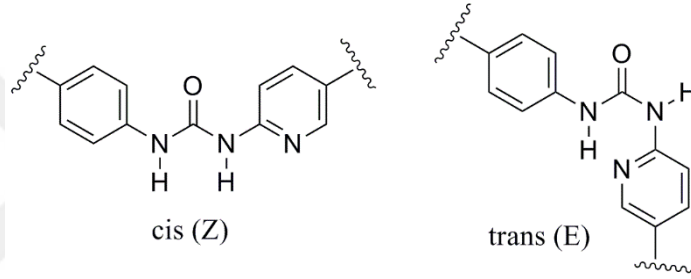


Şekil 179: FT227'nin 7-11 ppm arası genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu bulgularının değerlendirilmesi

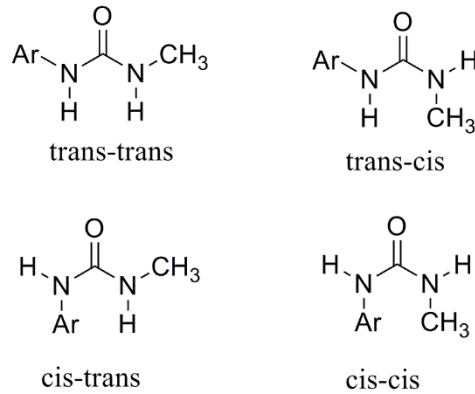
FT222-FT229 kodlu bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları kendi aralarında değerlendirildiğinde; üre NH protonları 9.63-10.01 ppm aralığında iki ayrı singlet,

karbohidrazit NH protonları 10.43-10.72 ppm aralığında singlet pikler olarak elde edilmiştir. Piridin halkasındaki azotun gölgeleme etkisinden dolayı meta proton H17, 7.58-7.69 ppm aralığında, para proton H16, 8.21-8.28 ppm aralığında dublet ve 1H integralinde rezonansa uğramışlardır. Orto proton H14 ise, 8.79-8.81 ppm aralığında singlet olarak saptanmıştır (Tablo 37).

Bazı üre ve karbohidrazit protonları, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda sadece tek bir singlet olarak gözlenmemiş, birbirinden ayrılmayarak iki ya da üç farklı singlet pikler olarak tespit edilmişlerdir. Farklı kimyasal alanlardaki bu sinyallerin moleküllerin cis-trans izomerlerinden kaynaklandığı düşünülmüştür.



Nitekim, Sudha ve Sathyanarayana, sentezledikleri *N,N*-arilalkilüre yapılarının $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda kuvvetli hidrojen bağıyla stabilize olmuş E ve Z izomerlerini gözlemlemişlerdir (Sudha ve Sathyanarayana, 1984).

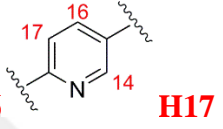


Wawer ve Koleva, sentezledikleri *N*-alkil-*N'*-ariltiyüre türevlerinde C=S grubunu merkez kabul ederek alkil ve fenil gruplarının E ve Z şeklinde olabileceğini, dolayısıyla C-N¹ ve C-N² bağları etrafında rotasyon sonucu konformasyonun değişebileceğini bildirmişlerdir. Hidrojen bağlarıyla karakterize olan bu

konformerlerin ¹H-NMR spektrumunda aynı protonun farklı kimyasal çevrelerde birden fazla singlet şeklinde gözlemlendiğini tespit etmişlerdir (Wawer ve Koleva, 1993).

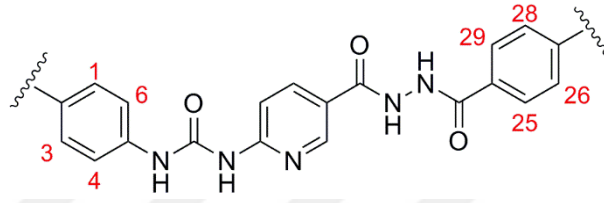
Bu durum sadece üre protonlarında değil hidrazon yapılarında da gözlenmiştir. Aydın ve arkadaşları flurbiprofenden hareketle yeni hidrazon yapıları sentezlemişlerdir. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(2-hidroksifenil)metiliden]propan hidrazit bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda hidrazon protonu, 10.61 ppm ve 11.45 ppm'lerde iki ayrı singlet ve toplam 1H integral değerinde gözlenmiştir (Aydın ve ark., 2013). Gürsoy ve arkadaşları, sentezledikleri hidrazon yapılarında NH protonunu iki ayrı singlet olarak tespit etmişlerdir. Bunun nedeninin molekülün E ve Z izomer formundan kaynaklandığını rapor etmişlerdir (Gürsoy ve ark., 1997).

Tablo 37: FT222-FT229 kodlu bileşiklerde piridin ve NH protonlarının kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik kodu	Üre NH	Karbhidrazit NH			
			H14	H16	H17
FT222	9.67(s) 10.01(s)	10.54(s)	8.81(s)	8.23(d)	7.69(d)
FT223	9.66(s) 10.00(s)	10.56(s)	8.79(s)	8.21(d)	7.58(d)
FT224	9.67(3s) 9.99(2s)	10.57(s) 10.65(s)	8.80(s)	8.28(d)	7.68(d)
FT225	9.66(s) 10.00(s)	10.65-10.72(2s)	8.80(s)	8.22(d)	7.67(d)
FT227	9.66(s) 10.01(s)	10.43(2s)	8.79(s)	8.22(d)	7.67(d)
FT228	9.65(s) 10.01(s)	10.35-10.44(2s)	8.79(s)	8.22(d)	7.66(d)
FT229	9.63(s) 9.98(s)	10.47(s)	8.80(s)	8.22(d)	7.67(d)

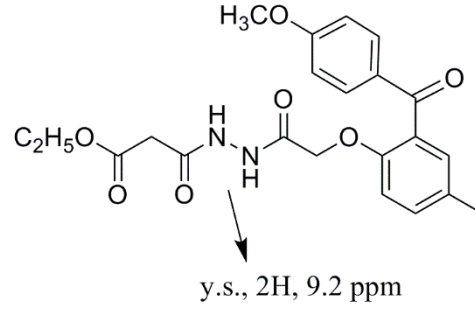
FT222-FT229 kodlu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda benzene ait H1-H3, H4-H6, H25-H29, H26-H28 numaralı protonların kendi içlerinde magnetik olarak eşdeğer olmaları sebebiyle 2H integralinde dublet pikler olarak tespit edilmişlerdir. Sadece **FT222**'deki florun etkisinden dolayı bu molekülde H26 ve H28 protonları triplet olarak gözlenmiştir. Orto etkileşiminden dolayı J değerleri 8.4-9.2 Hz değerinde saptanmıştır (Tablo 38).

Tablo 38: **FT222-FT229** kodlu bileşiklerde benzene ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm)

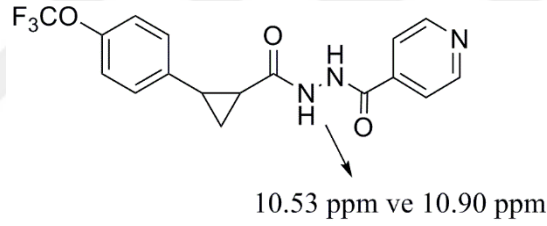
Bileşik kodu				
	H1 ve H3	H4 ve H6	H25 ve H29	H26 ve H28
FT222	6.90, d, 2H, J :9.2 Hz	7.45, d, 2H, J :9.2 Hz	7.98, d, 2H, J :8.4 Hz	7.35, t, 2H, J :8.4 Hz
FT223	6.89, d, 2H, J :8.8 Hz	7.64, d, 2H, J :8.8 Hz	7.93, d, 2H, J :9.2 Hz	7.42, d, 2H, J :9.2 Hz
FT224	6.84, d, 2H, J :8.4 Hz	7.97, d, 2H, J :8.4 Hz	8.12, d, 2H, J :8.4 Hz	7.40, d, 2H, J :8.4 Hz
FT225	6.91, d, 2H, J :8.8 Hz	7.92, d, 2H, J :8.8 Hz	8.11, d, 2H, J :9.2 Hz	7.43, d, 2H, J :9.2 Hz
FT227	6.90, d, 2H, J :8.4 Hz	7.43, d, 2H, J :8.4 Hz	7.82, d, 2H, J :8.8 Hz	7.32, d, 2H, J :8.8 Hz
FT228	6.90, d, 2H, J :8.8 Hz	7.43, d, 2H, J :8.8 Hz	7.90, d, 2H, J :8.8 Hz	7.05, d, 2H, J :8.8 Hz
FT229	6.90, d, 2H, J :8.8 Hz	7.43, d, 2H, J :8.8 Hz	7.92, d, 2H, J :8.8 Hz	7.49-7.60, m

Literatür verileri yukarıdaki $^1\text{H-NMR}$ bulgularını destekleyici niteliktedir. Örneğin; Avin ve arkadaşları, antianjiyogenik aktivite için seçtikleri kumarin bileşikleri üzerinden karbohidrazit bileşikleri sentezlemişlerdir. Aşağıda yapısı verilen

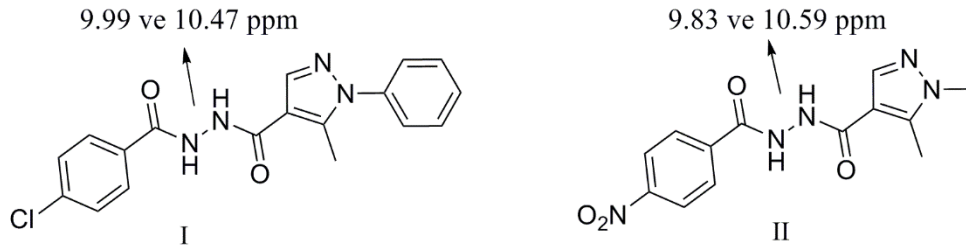
bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde üre NH protonları 9.2 ppm'de 2H integralinde yaygın singlet olarak gözlenmiştir (Avin ve ark., 2014).



De ve arkadaşları, piridin halkası taşıyan ve antikanser aktivite gösteren yeni karbohidrazit türevleri sentezlemişlerdir. Elde edilen türevlerden aşağıda formülü verilen bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, karbohidrazit yapısındaki NH protonlarını 10.53 ve 10.90 ppm'lerde singlet, aromatik protonları ise 6.87-8.52 ppm aralığında multipler olarak saptamışlardır (De ve ark., 2010).

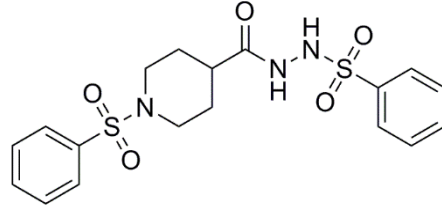


Daidone ve arkadaşları tarafından sentezlenen, pirazol halkası ve karbohidrazit yapısı taşıyan aşağıdaki moleküllerin $^1\text{H-NMR}$ bulgularında, I numaralı bileşğin NH protonları 9.99 ve 10.47 ppm'de; II numaralı bileşğin NH protonları ise 9.83 ve 10.59 ppm'de singlet şeklinde iki ayrı pik olarak tespit edilmiş, ayrıca bu piklerin döteryumla yer değiştirebildiği gösterilmiştir (Daidone ve ark., 2002).

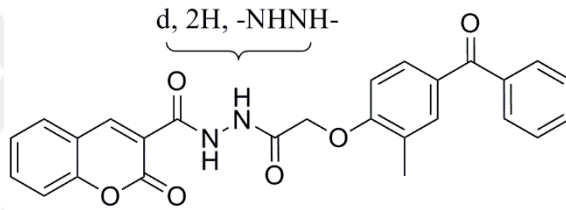


Khalid ve arkadaşları, bazı yeni karbohidrazit türevleri sentezlemiş ve aşağıda yapısı verilen bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda karbohidrazit protonlarından sadece

birini singlet olarak 8.02 ppm'de tespit edebilmişlerdir. Diğer karbohidrazit protonunun ise döteryumla yer değiştirip spektrumda izlenemediğini bildirmişlerdir (Khalid ve ark., 2014).



Ranganatha ve arkadaşları kumarin yapısı taşıyan bir yeni seri bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerdeki karbohidrazit yapısındaki NH protonlarını dublet şeklinde ve 2H integralinde gözlemlemişlerdir (Ranganatha ve ark., 2013).



7.4. ¹³C-NMR bulguları

Sentezlenen bileşiklerin DMSO-*d*₆ çözücüsü içinde decoupled (eşleşmemiş) tekniği ile alınan ¹³C-NMR spektrumları Bölüm 6'da detaylı olarak verilmiştir.

Protonla eşleşmenin önleniği ¹³C-NMR spektrumları, decoupled (eşleşmemiş) ¹³C-NMR spektrumları olarak adlandırılır. Bu spektrumların kaydı sırasında, ikinci ışınlama kaynağı (eşleşme önleyici), protonların enerji düzeylerini çok çabuk değiştirmesine neden olduğu için, karbon atomu bunların spin durumlarının ortalamasını görür ve eşleşmeyeceği için spin yarılmaları gözlenmez; sonuçta her tür ¹³C atomu tek ve keskin bir pik verir.

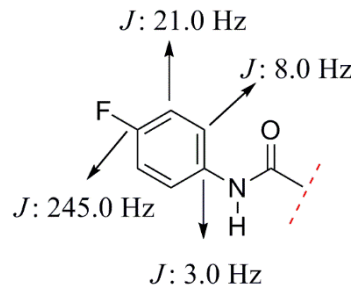
Eşleşmemiş ¹³C-NMR spektrumlarında sinyal/gürültü oranının arttığı dolayısıyla piklerin şiddetinin arttığı farkedilir. Bu artış NOE (Nuclear Overhauser Effect) etkisinden dolayıdır. NOE etkisi, karbon spinlerinin hidrojen spinleri ile eşleşmesinin

önlenmesi sonucu, karbon spinlerinin enerji düzeylerinde dağılımının değişmesi ile ortaya çıkar. Çünkü, ışınlama sonucu, hidrojenlerin yüksek enerji düzeyinde bulunanların sayısının artması nedeniyle, karbonların da düşük enerji düzeyinde bulunanlarının sayısı artacak yani uyarılmaya hazır daha fazla karbon bulunacaktır. Sonuçta ^{13}C piklerinin şiddeti (sinyal/gürültü oranı) yaklaşık üç kat artar. Fakat farklı karbon atomları aynı şekilde etkilenmediğinden bütün ^{13}C piklerinde şiddet artışı aynı değildir. Bu yüzden eşleşmemiş ^{13}C -NMR spektrumlarında integrasyon söz konusu değildir (Erdik, 2005).

7.4.1 Karbohidrazit türevleri için ^{13}C -NMR bulgularının değerlendirilmesi

Sentezlenen dört grup bileşikten birer örnek seçilerek ^{13}C -NMR spektrumları detaylı olarak incelenmiştir.

Aromatik bir yapıya bağlı flor atomu, ^{13}C -NMR spektrumlarında ^{13}C - ^{19}F etkileşmesinden dolayı dublet şeklinde bölünen ve etkileşme değişmezleri (J) ile konumları doğrulanan pikler vermektedir. Dublet şeklindeki piklerden ipso karbonun J değeri 245.0 Hz, flora göre orto konumdaki karbonun J değeri 21.0 Hz, meta konumdaki karbonun J değeri 8.0 Hz, para konumdaki karbonun J değeri 3.0 Hz olarak belirlenmiştir (Williams ve Fleming, 2008).



Bu bilgilerin ışığında **FT102-FT109**, **FT182**, **FT202**, **FT222** kodlu bileşikler aromatik yapıya bağlı flor atomu taşıdığından ^{13}C - ^{19}F etkileşimi açısından değerlendirilmiştir. Tablo 39'da flor taşıyan bu bileşiklerin literatürle uyumlu kimyasal kayma değerleri ve etkileşme değişmezleri verilmiştir.

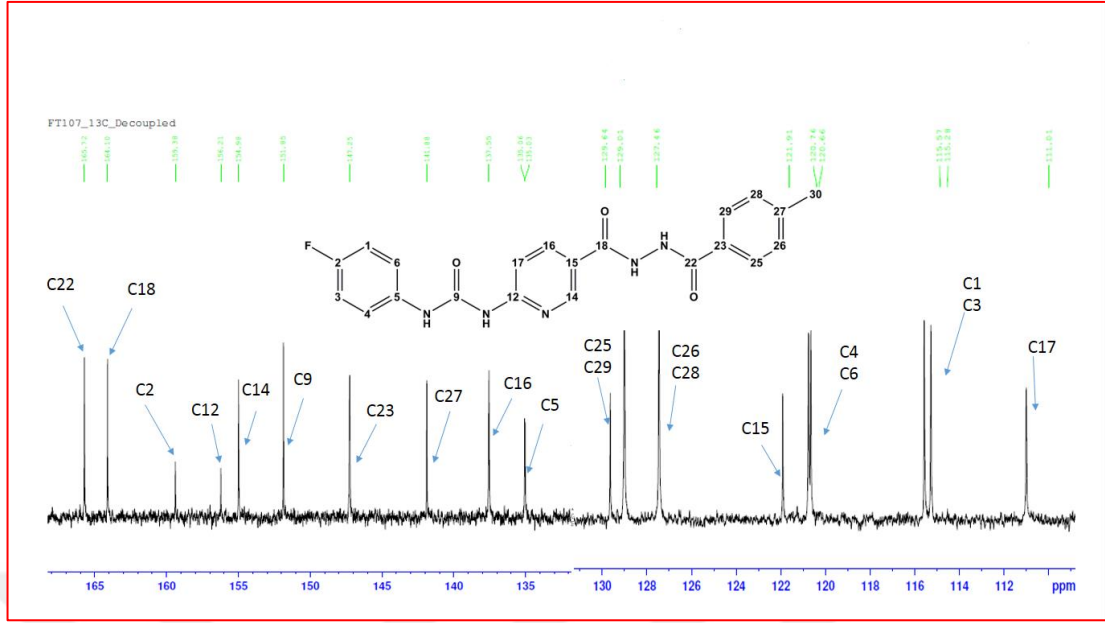
Tablo 39: Flor taşıyan bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumunda halka karbonlarının kimyasal kayma değerleri ve etkileşme sabitleri

Bileşik kodu	Ipsos karbon	Orto karbon	Meta karbon	Para karbon
	ppm- (<i>J</i> değerleri, Hz)			
FT102	157.82-(237.75)	115.27-(22.50)	120.73-(7.50)	134.98-(3.00)
FT103	157.80-(237.75)	115.27-(22.50)	120.66-(7.50)	135.05-(2.25)
FT105	157.78-(237.75)	115.26-(22.50)	120.65-(8.25)	135.06-(2.25)
FT107	159.38-(237.75)	115.28-(21.75)	120.66-(7.50)	135.03-(2.25)
FT108	159.39-(237.75)	115.27-(22.50)	120.66-(7.50)	135.06-(2.25)
FT109	159.39-(237.00)	115.27-(22.50)	120.67-(7.50)	135.07-(2.25)
FT182	163.97-(237.00)	115.30-(21.80)	130.04-(9.00)	128.95-(3.00)
FT202	164.14-(237.75)	115.39-(21.75)	130.10-(9.00)	128.89-(3.00)
FT222	164.14-(237.75)	115.39-(21.75)	130.09-(9.00)	128.89-(3.00)

FT107 kodlu bileşiğin 100 MHz’de alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, 39.46 ppm’de DMSO-*d*₆ çözücüsüne ait pik tespit edilmiştir. Metil karbonu ise 20.99 ppm’de gözlenmiştir.

Piridin halkasındaki azotun meta konumunun en fazla gölgelemesinden dolayı (m>p>o) C17 karbonu 111.01 ppm’de, C16 karbonu 137.55 ppm’de, C14 karbonu 154.98 ppm’de tespit edilmiştir. Aromatik halka karbonlarından C4 120.66 ppm’de, C6 120.76 ppm’de, C1 115.28 ppm’de, C3 115.57 ppm’de; C26 127.46 ppm’de, C28 129.01 ppm’de, C25 ve C29 ise 129.64 ppm’de görülmüştür. İpsos karbonlardan C12, 156.21 ppm’de, C15 121.91 ppm’de, C2 159.38 ppm’de, C27 141.88 ppm’de, C23 147.25 ppm’de, C5 135.03 ppm’de rezonansa uğramıştır.

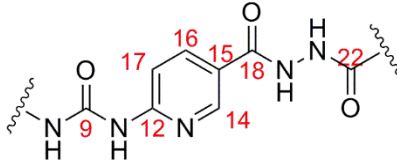
Karbonil karbonları C9, C18 ve C22 sırasıyla 151.85, 164.10 ve 165.72 ppm’lerde gözlenmiştir (Şekil 180).



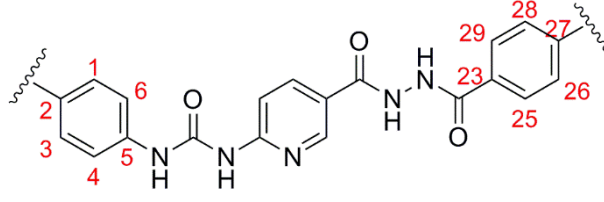
Şekil 180: FT107'nin 110-165 ppm arası ^{13}C -NMR spektrumunun değerlendirilmesi

FT102-FT109 kodlu bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında, üre karbonili olan C9, 151.85-151.86 ppm'de, karbohidrazit karbonilleri olan C18 ve C22, 164.08-165.87 ppm aralığında tespit edilmiştir. Piridin halkasındaki karbonların kimyasal kayma değerleri ise azotun gölgeleme etkisine bağlı olarak C17>C15>C16>C14>C12 şeklinde sıralanmıştır (Tablo 40). Diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma değerleri ise Tablo 41'de verilmiştir.

Tablo 40: FT102-FT109'un piridin halkası ve karbonil karbonlarına ait kimyasal kayma (ppm) değerleri

Bileşik kodu								
	C12	C14	C15	C16	C17	C9	C18	C22
FT102	155.00	154.42	122.60	146.55	111.06	151.86	164.90	165.87
FT103	156.22	155.03	121.79	147.27	111.03	151.85	164.08	164.85
FT105	156.18	155.06	122.01	147.30	110.88	151.85	164.14	164.77
FT107	156.21	154.98	121.91	137.55	111.01	151.85	164.10	165.72
FT108	162.02	156.22	113.71	137.54	111.01	151.86	164.15	165.33
FT109	156.23	155.00	121.89	147.26	111.03	151.86	164.10	165.85

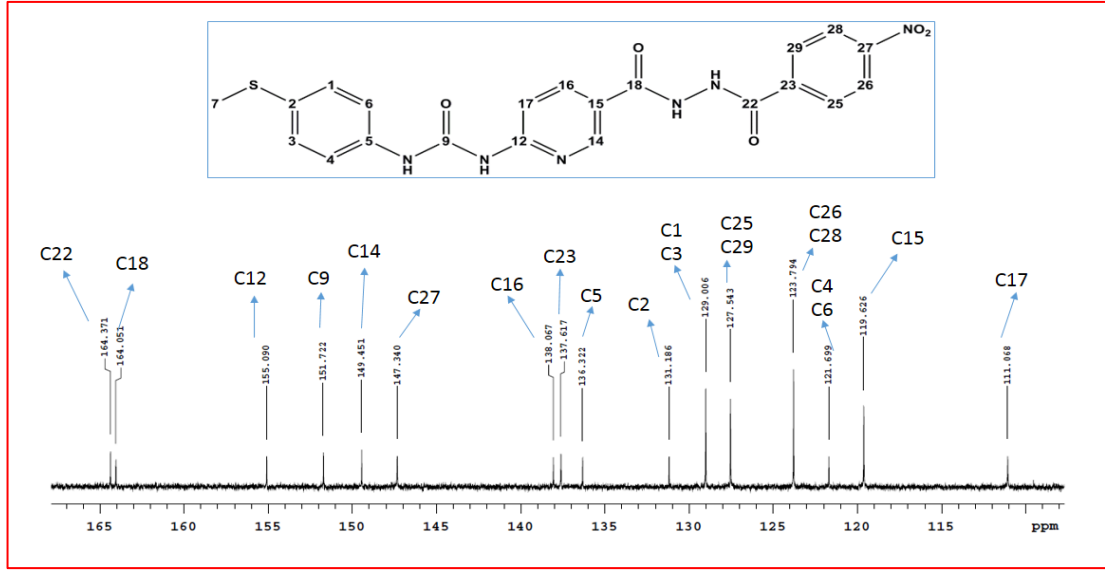
Tablo 41: FT102-FT109'un diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma (ppm) değerleri

Bileşik kodu								
	C1 ve C3	C4 ve C6	C2	C5	C25 ve C29	C26 ve C28	C23	C27
FT102	115.27-115.57	120.73-120.83	157.82	134.98	130.22	115.39-115.68	128.87	160.98
FT103	115.27-115.57	120.66-120.76	157.80	135.05	129.36-129.57	128.43-128.66	131.17	146.24
FT105	115.26-115.56	120.65-120.76	157.78	135.06	131.50-131.92	125.58-125.62	146.57	137.58
FT107	115.28-115.57	120.66-120.76	159.38	135.05	129.64	127.46-129.01	147.25	141.88
FT108	115.27-115.57	120.67-120.77	159.39	135.05	129.34	121.95-124.57	154.97	147.23
FT109	115.27-115.57	120.67-120.77	159.39	135.07	127.43-128.37	131.87-133.51	135.07	128.49

Tiyometil yapısı taşıyan **FT184** kodlu bileşiğin 100 MHz'de alınan ^{13}C -NMR spektrumunda çözücüye ait pik 39.5 ppm'de izlenmiştir. 15.72 ppm'de ise yapıdaki tiyometil karbonu tespit edilmiştir.

Aromatik halkalarda magnetik olarak eşdeğer olan karbonlardan C4 ve C6, 121.69 ppm'de; C26 ve C28, 123.79 ppm'de; C1 ve C3, 129.00 ppm'de; C25 ve C29 ise 127.54 ppm'de tespit edilmiştir. İpso karbonlardan C5, 136.32 ppm'de; C2, 131.18 ppm'de; C23, 137.61 ppm'de; C27, 147.34 ppm'de gözlenmiştir. Piridin yapısındaki ipso karbonlardan C12, 155.09 ppm'de; C15, 119.62 ppm'de saptanmıştır. Halkadaki azot atomu en fazla meta konumundaki karbonu gölgeler ($m > p > o$) ve dolayısıyla C17, 111.06 ppm'de; C16, 138.06 ppm'de, C14, 149.45 ppm'de izlenmiştir.

Karbonil karbonlarından C9, 151.72 ppm'de; C18, 164.05 ppm'de ve C22, 164.37 ppm'de tespit edilmiştir (Şekil 181).



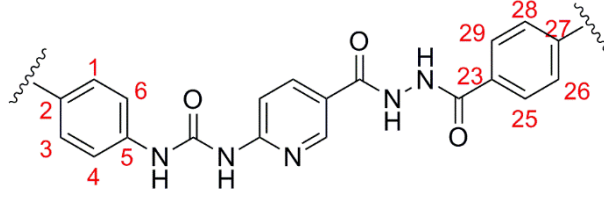
Şekil 181: FT184'ün 115-165 ppm arası ^{13}C -NMR spektrumunun değerlendirilmesi

FT182-FT188 kodlu bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında, üre karbonili olan C9, 151.68-151.76 ppm'de; karbohidrazit karbonilleri olan C18 ve C22, 164.05-166.97 ppm aralığında tespit edilmiştir. Piridin halkasındaki karbonların kimyasal kayma değerleri ise azotun gölgeleme etkisine bağlı olarak C17>C15>C16>C14>C12 şeklinde sıralanmıştır (Tablo 42). Diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma (ppm) değerleri ise Tablo 43'te verilmiştir.

Tablo 42: FT182-FT189'un piridin halkası ve karbonil karbonlarına ait kimyasal kayma (ppm) değerleri

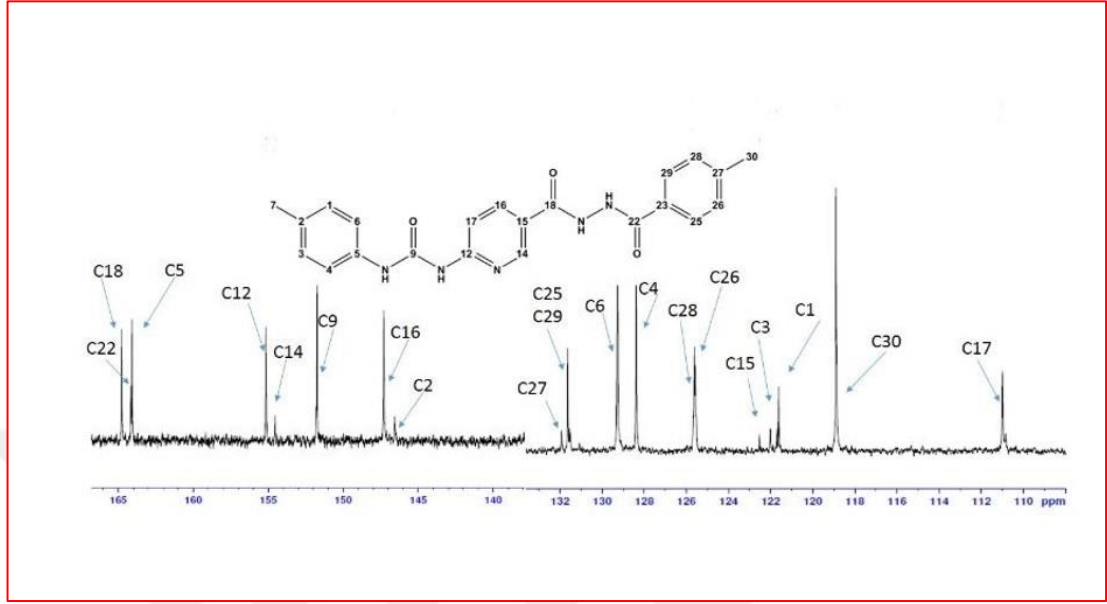
Bileşik kodu								
	C12	C14	C15	C16	C17	C9	C18	C22
FT182	162.90	154.80	119.51	146.95	111.09	151.68	164.74	165.38
FT183	164.04	154.39	119.58	151.67	110.98	151.72	164.10	164.82
FT184	155.09	149.45	119.62	138.06	111.06	151.72	164.05	164.37
FT185	155.07	147.34	119.62	136.34	111.05	151.72	164.07	164.79
FT186	154.86	147.05	119.55	137.71	111.16	151.76	164.08	165.34
FT187	154.86	147.08	119.54	136.38	111.11	151.75	164.05	165.71
FT188	162.81	162.03	113.78	147.26	111.00	151.74	165.34	166.97

Tablo 43: FT182-FT188'un diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma (ppm) değerleri

Bileşik kodu								
	C1 ve C3	C4 ve C6	C2	C5	C25 ve C29	C26 ve C28	C23	C27
FT182	131.06	127.58	137.62	136.36	130.04- 130.13	115.30- 115.52	128.95	163.97
FT183	136.31- 136.99	121.80- 122.63	146.55	147.24	131.14- 131.19	127.58- 129.31	137.49	154.98
FT184	127.54	121.69	131.18	136.32	129.00	123.79	137.61	147.34
FT185	127.54	121.74	128.40	131.18	125.64	125.20	136.27	137.59
FT186	127.93	121.94	131.13	136.38	127.55	124.97	128.38	143.47
FT187	129.01	121.95	129.67	131.10	127.54	127.47	141.87	137.67
FT188	131.15- 131.32	118.89- 119.58	136.37	137.53	127.54- 127.76	121.98- 122.95	154.97	164.17

FT205 molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu değerlendirildiğinde, 20.33 ppm'de metil karbonu gözlenmiştir. Piridin yapısındaki azotun en fazla meta konumunu gölgelemesinden dolayı 110.84 ppm'de C17, 147.29 ppm'de azota göre para karbonu C16, 154.53 ppm'de ise azota göre orto karbonu C14 gözlenmiştir. Triflorometil karbonu C30 ise 122.52 ppm'de tespit edilmiştir. Aromatik halkaya bağlı metil grubunun orto konumundaki karbonları gölgelemesinden dolayı C1 ve C3 karbonları sırasıyla 121.61 ve 121.69 ppm'de, meta karbonları C4 ve C6 ise sırasıyla 128.38 ve 129.27 ppm'de; triflorometil grubunun bağlı olduğu aromatik halkadaki orto karbonları C26 ve C28 sırasıyla 125.57 ve 125.62 ppm'de, meta karbonları C25 ve C29 ise 131.64 ve 131.92 ppm'de saptanmıştır. İpso karbonlardan C15, 118.90 ppm'de; C27, 137.54 ppm'de; C2 ve C5 sırasıyla 146.56 ve 164.07 ppm'lerde, C23 ise 137.02 ppm'de belirlenmiştir.

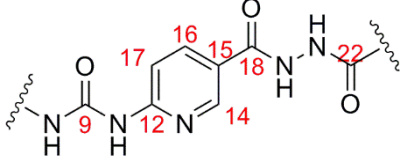
Karbonil karbonları C9, C18 ve C22 ise sırasıyla 151.74, 164.16 ve 164.77 ppm'lerde rezonansa uğramıştır (Şekil 182).



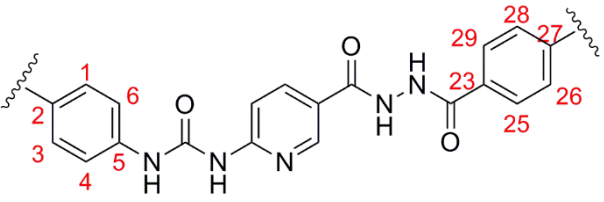
Şekil 182: FT205'in 110-165 ppm arası ¹³C-NMR spektrumunun değerlendirilmesi

FT202-FT209 kodlu bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında, üre karbonili olan C9, 151.61-151.80 ppm'de, karbohidrazit karbonilleri olan C18 ve C22, 163.84-171.25 ppm aralığında tespit edilmiştir. Piridin halkasındaki karbonların kimyasal kayma değerleri ise azotun gölgeleme etkisinden dolayı C17>C15>C16>C14>C12 şeklinde sıralanmıştır (Tablo 44). Diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma(ppm) değerleri ise Tablo 45'te verilmiştir.

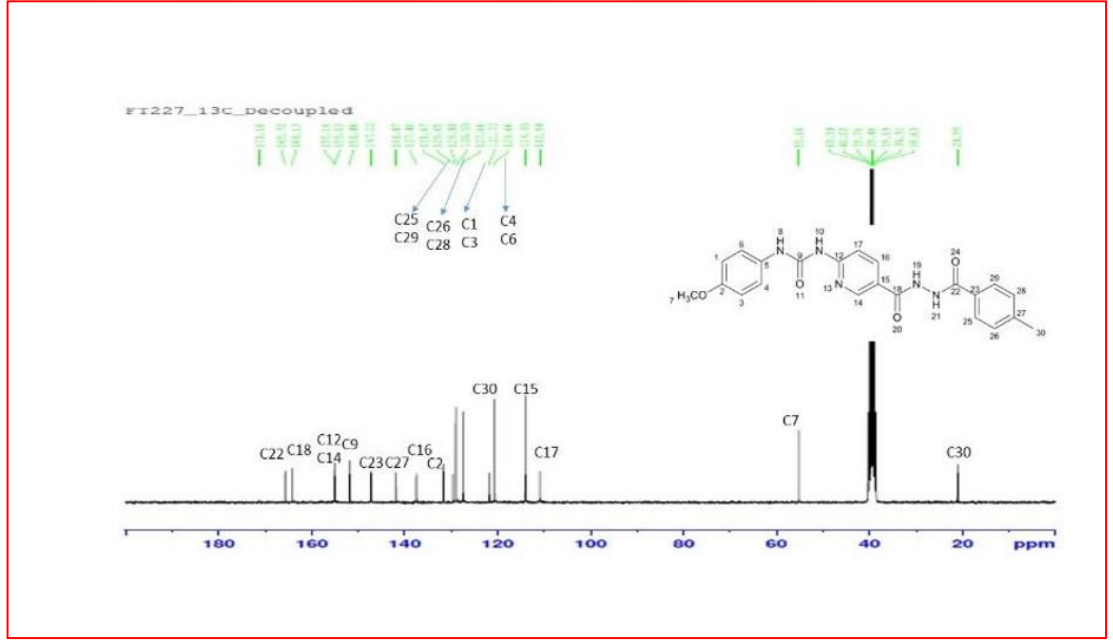
Tablo 44: FT202-FT209'un piridin halkası ve karbonil karbonlarına ait kimyasal kayma(ppm) değerleri

Bileşik kodu								
	C12	C14	C15	C16	C17	C9	C18	C22
FT202	155.11	147.26	118.90	136.15	110.84	151.80	164.82	165.86
FT203	155.12	147.26	118.90	146.56	110.98	151.74	164.10	164.85
FT204	155.18	154.53	118.86	147.26	110.84	151.79	164.17	164.34
FT205	155.16	154.53	118.90	147.29	110.84	151.74	164.16	164.77
FT207	164.13	155.07	118.90	147.24	110.96	151.75	165.72	171.16
FT208	155.06	147.22	118.90	137.51	110.96	151.75	164.18	165.33
FT209	155.54	147.28	118.89	137.41	111.16	151.61	163.84	171.25

Tablo 45: FT202-FT209'un diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma(ppm) değerleri

Bileşik kodu								
	C1 ve C3	C4 ve C6	C2	C5	C25 ve C29	C26 ve C28	C23	C27
FT202	131.57-131.64	128.93-129.27	137.02	137.52	130.10-130.12	115.39-115.68	128.89	164.14
FT203	121.68	128.66	136.14	136.75	129.36	129.28	131.16	137.52
FT204	122.52-123.77	136.13-136.18	138.03	146.55	131.56-131.64	137.02-137.55	147.31	149.41
FT205	121.61-1211.69	128.38-129.27	146.56	164.07	131.64-131.92	125.57-125.62	137.02	137.54
FT207	118.90-121.80	129.01-129.28	137.51	141.88	127.45-128.56	129.64-130.65	142.92	136.15
FT208	124.57	129.34	131.63	136.15	129.28	121.84	130.86	162.02
FT209	128.34-128.49	120.41	136.09	132.52	120.34	127.34	129.26	131.67

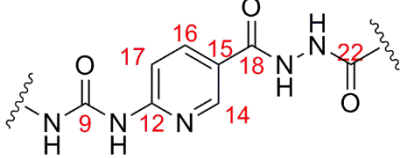
FT227 molekülün ^{13}C -NMR spektrumu değerlendirildiğinde; 20.99 ppm'de metil karbonu, 55.16 ppm'de metoksi karbonu gözlenmiştir. Piridin yapısındaki azotun en fazla meta konumunu gölgelemesinden dolayı 110.94 ppm'de C17, 137.48 ppm'de azota göre para karbonu C16, 155.03 ppm'de ise azota göre orto karbonu C14 gözlenmiştir. Aromatik karbonlardan gölgelenmesi en fazla olan C4 ve C6, 120.66 ppm'de; C1 ve C3, 121.72 ppm'de gözlenmiştir. C26 ve C28, 128.55 ppm'de; en az gölgelenen C25 ve C29 ise 129.00-129.65 ppm aralığında tespit edilmiştir. İpso karbonlardan C15, 114.05 ppm'de; C2, 131.67 ppm'de; C27, 141.87 ppm'de; C23, 147.22 ppm'de; C12, 155.14 ppm'de, C5, 164.13 ppm'de rezonansa uğramıştır. Karbonil karbonlarından C9, 151.86 ppm'de; C18 ve C22 ise sırasıyla 165.72 ppm ve 171.16 ppm'lerde kimyasal kaymaya uğramıştır (Şekil 183).



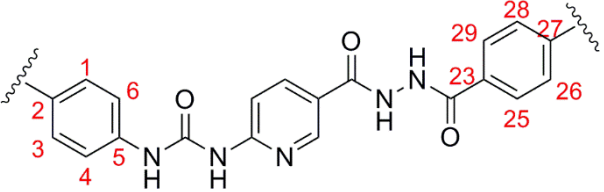
Şekil 183: FT227'nin ^{13}C -NMR spektrumunun değerlendirilmesi

FT222-FT229 kodlu bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında, üre karbonili C9, 151.84-151.90 ppm aralığında karbohidrazit karbonilleri olan C18 ve C22, 164.11-171.16 ppm aralığında tespit edilmiştir. Piridin halkasındaki karbonların kimyasal kayma değerleri ise azotun gölgeleme etkisine bağlı olarak C17>C15>C16>C14>C12 şeklinde sıralanmıştır (Tablo 46). Diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma (ppm) değerleri ise Tablo 47'de verilmiştir.

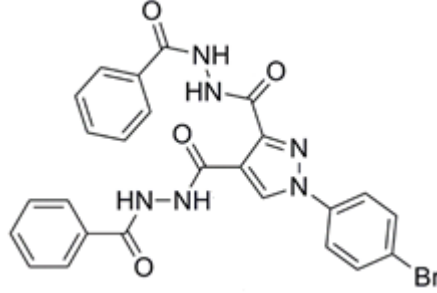
Tablo 46: FT222-FT229'un piridin halkası ve karbonil karbonlarına ait kimyasal kayma(ppm) değerleri

Bileşik kodu								
	C12	C14	C15	C16	C17	C9	C18	C22
FT222	155.17	155.04	114.06	147.23	110.95	151.85	164.82	165.86
FT223	155.04	147.24	114.05	137.49	110.95	151.85	164.11	164.86
FT224	155.24	155.03	110.97	149.41	110.81	151.90	164.18	164.35
FT225	155.22	155.03	114.04	137.51	110.96	151.84	164.16	164.77
FT227	155.14	155.03	114.05	137.48	110.94	151.86	165.72	171.16
FT228	155.13	155.03	113.71	147.20	110.93	151.86	164.18	165.33
FT229	155.16	155.04	120.68	137.49	110.95	151.86	164.13	165.85

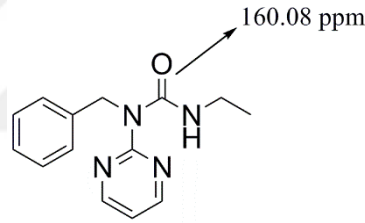
Tablo 47: FT222-FT229'un diğer aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma (ppm) değerleri

Bileşik kodu								
	C1 ve C3	C4 ve C6	C2	C5	C25 ve C29	C26 ve C28	C23	C27
FT222	120.67-121.63	131.66	162.56	137.49	130.09-130.21	115.39-115.68	128.89	164.14
FT223	121.59	120.67	131.66	155.18	129.36	128.66	131.17	136.75
FT224	128.98-131.70	120.62-123.78	151.90	164.06	146.53-147.29	136.99-138.03	151.84	154.59
FT225	122.01	120.65-121.52	131.92	164.07	131.67	128.38-131.49	147.27	136.22
FT227	121.72	120.66	131.67	164.13	129.00-129.65	128.55	147.22	141.87
FT228	121.76	114.05	129.34	137.47	124.59	120.67	131.68	162.02
FT229	114.06	121.69	147.23	131.67	127.43	128.50	132.46	131.87

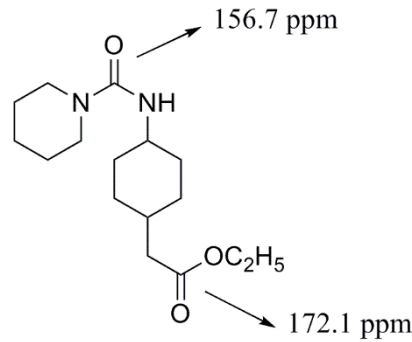
Wang ve arkadaşları, fenilpirazol yapısı üzerinden simetrik dikarbohidrazit yapısında bir bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşiğin 75 MHz'de alınan ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde karbonil karbonlarının 159.7, 162.1, 165.9, 167.0 ppm'lerde dört adet pik verdiği tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2014).



Gool ve arkadaşları tarafından aşağıda yapısı verilen üre bileşiği sentezlenmiş ve bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda üre karbonili 160.08 ppm'de tespit edilmiştir (Gool ve ark., 2008).

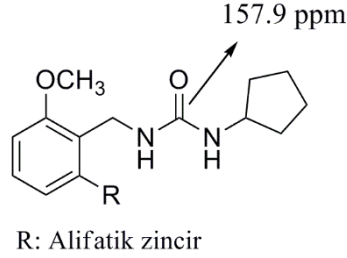


Bana ve arkadaşları, üre ve ester yapısı taşıyan aşağıdaki molekülü sentezlemişler ve bu molekülün ^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonilini 172.1 ppm'de, üre karbonilini ise 156.7 ppm'de gözlemlemişlerdir (Bana ve ark., 2017).

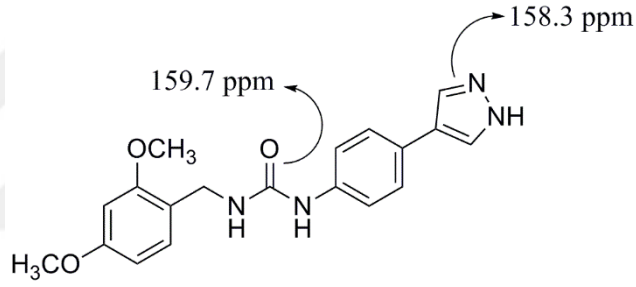


Reddy ve arkadaşları tarafından sentezlenen aşağıdaki molekülün ^{13}C -NMR spektrumu değerlendirildiğinde 107.8-143.2 ppm aralığında aromatik karbon pikleri

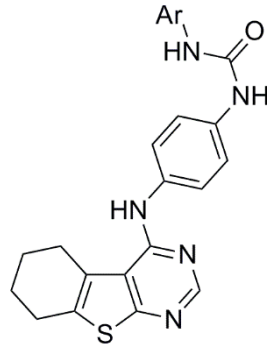
saptanırken üre karboniline ait karbon 157.9 ppm’de gözlemlenmiştir (Reddy ve ark., 2012).



Yin ve arkadaşları tarafından protein kinaz inhibitörü olan bazı üre yapıları tasarlanmış ve sentezledikleri aşağıdaki molekülün ^{13}C -NMR spektrumunda üre karbonilini 159.7 ppm’de, C=N yapısındaki karbonu ise 158.3 ppm’de tespit etmişlerdir (Yin ve ark., 2013).

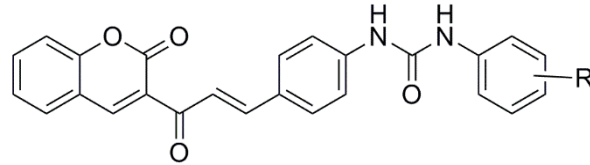


Abdelhaleem ve arkadaşları tarafından sentezlenen üre yapılarının ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil yapısına ait karbon pikleri 165.96-165.49 ppm aralığında gözlenmiştir. Aromatik yapı olarak 2-kloro-6-metilfenil taşıyan türevin aromatik karbonları 118.5-155.6 ppm aralığında sinyal vermiştir. Alifatik karbonlar ise 18.9-25.9 ppm aralığında saptanmıştır (Abdelhaleem ve ark., 2018).



Ar: Substitüe aromatik halkalar

Kurt ve arkadaşları kumarin halkası, şalkon ve üre yapılarına sahip bir grup yeni bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında aromatik karbonları 105-150 ppm aralığında tespit etmişlerdir. Şalkon, kumarin ve üre karbonilleri ise sırasıyla 187 ppm, 159 ppm ve 155 ppm’lerde kimyasal kaymaya uğramıştır (Kurt ve ark., 2017).



R: F, Cl, Br, I

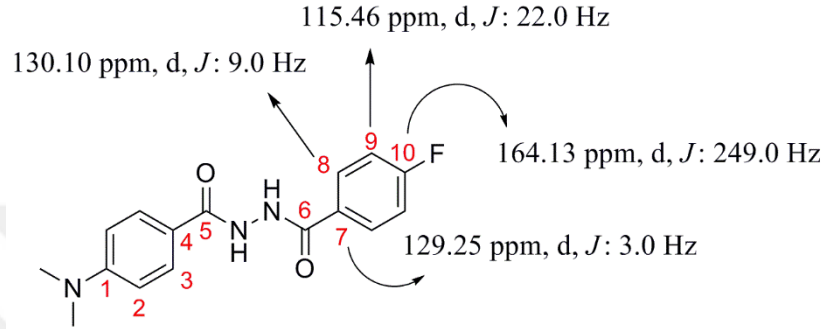
Wandas ve Talik, sentezledikleri 3,5-dinitro-2-(2-fenilhidrazinil)piridin yapısının ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında piridin ve benzeneye ait kimyasal kayma değerlerini kıyaslamışlardır. Piridin halkasındaki azotun gölgeleme etkisine bağlı olarak (m>p>o) karbonların kimyasal kayma değerleri $\text{C6}>\text{C2}>\text{C5}>\text{C4}>\text{C3}$ şeklinde sıralanmıştır. Piridin halkasındaki para proton H4, 9.22 ppm’de, orto proton H6 ise 9.27 ppm’de gözlenmiştir (Tablo 48). Piridin ve benzenin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları kendi içlerinde kıyaslandığında aynı konumdaki proton ve karbonun kimyasal kayma değerlerinin piridin halkasında benzeneye göre daha düşük enerjili alanda gözlemlendiği tespit edilmiştir (Wandas ve Talik, 2013).

Tablo 48: Piridin ve benzenin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR’da kimyasal kayma değerleri

	C/H	δ (ppm)	C/H	δ (ppm)
	C2	154.14	C2'	114.24
	C3	126.68	C3'	129.56
	C4	131.67	C4'	122.50
	C5	135.61	C5'	129.56
	C6	151.26	C6'	114.24
	H4	9.22	H4'	6.98
	H6	9.27	H6'	6.93

Hamciuc ve arkadaşları tarafından sentezlenen aşağıdaki karbohidrazit yapılarının ^{13}C -NMR spektrumlarında karbonil pikleri singlet şeklinde 165.75 ppm ve 164.91

ppm'de gözlenmişlerdir. Florun bağlı olduğu 10 numaralı karbon (ipso karbon) spektrumunda dublet şeklinde 164.13 ppm'de ve J : 249 Hz değerinde; 7 numaralı karbon (para karbon) dublet şeklinde 129.25 ppm'de J : 3 Hz değerinde; 8 numaralı karbon (meta karbon) dublet şeklinde 130.10 ppm'de J : 9 Hz değerinde; 9 numaralı karbon (orto karbon) dublet şeklinde 115.46 ppm'de J : 22 Hz değerinde rezonansa uğramıştır (Hamciuc ve ark., 2015).

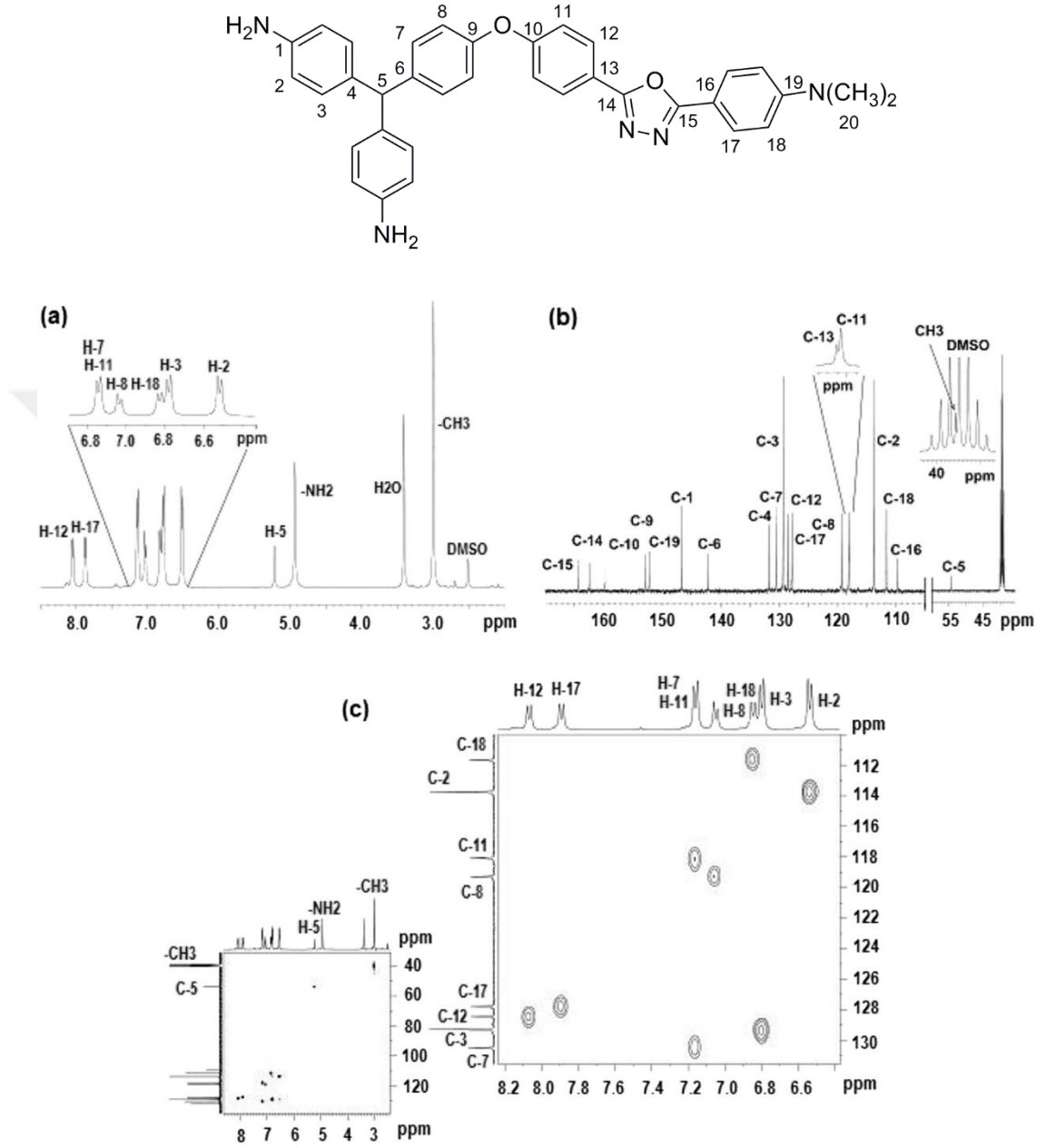


7.5.HSQC (Heteronükleer Çoklu Kuantum Korelasyon) Bulgularının Değerlendirilmesi

Bu yöntem proton ve karbon çekirdeği arasındaki etkileşimi göstermektedir. Karbon çekirdekleri, karbon atomuna bağlı olan protonlarla doğrudan etkileşebilir. Bunun yanı sıra iki bağ ve üç bağ mesafe üzerinden etkileşimlerde söz konusudur. Ancak HSQC, karbon ve bu karbona bağlı proton arasındaki etkileşimi gösterir. Bu spektrumlarda iki eksen vardır. Eksenlerden biri $^1\text{H-NMR}$ diğeri ise $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumudur. Eşleşen proton ve karbonun kesim noktasında kontürler oluşur. Dolayısıyla ipso karbon veya proton içermeyen yapılar (OH, NH_2 , vb.) bu kontürleri oluşturamaz ve kolayca ayrılır (Erdik, 2005; Vasavi ve ark., 2011).

Hamciuc ve arkadaşları, sentezledikleri karbohidrazit yapısından oksadiazol halkası kapatarak 4,4'-((4-(4-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenoksi)fenil)metilen)dianilin bileşiğini elde etmişlerdir. Bu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve HSQC-NMR spektrumları Şekil 184'te verilmiştir. HSQC spektrumunda hem proton hem de karbon taşıyan yapıların (2, 3, 5, 7, 8, 11, 12, 17, 18, 20 numaralı atomlar) eşleşerek 10 adet farklı kontür verdiği tespit edilmiştir. İpso karbonlar (1, 4,

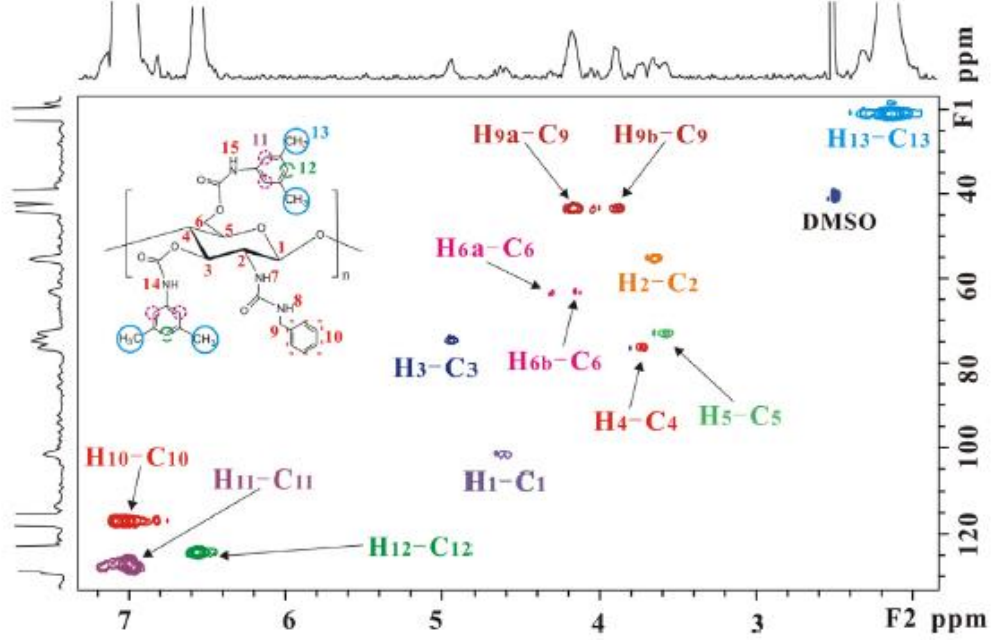
6, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 19) proton taşımadıkları için bir eşleşme oluşturmamıştır (Hamciuc ve ark., 2015).



Şekil 184: ¹H-NMR(a), ¹³C-NMR (b), HSQC-NMR (c) spektrumları

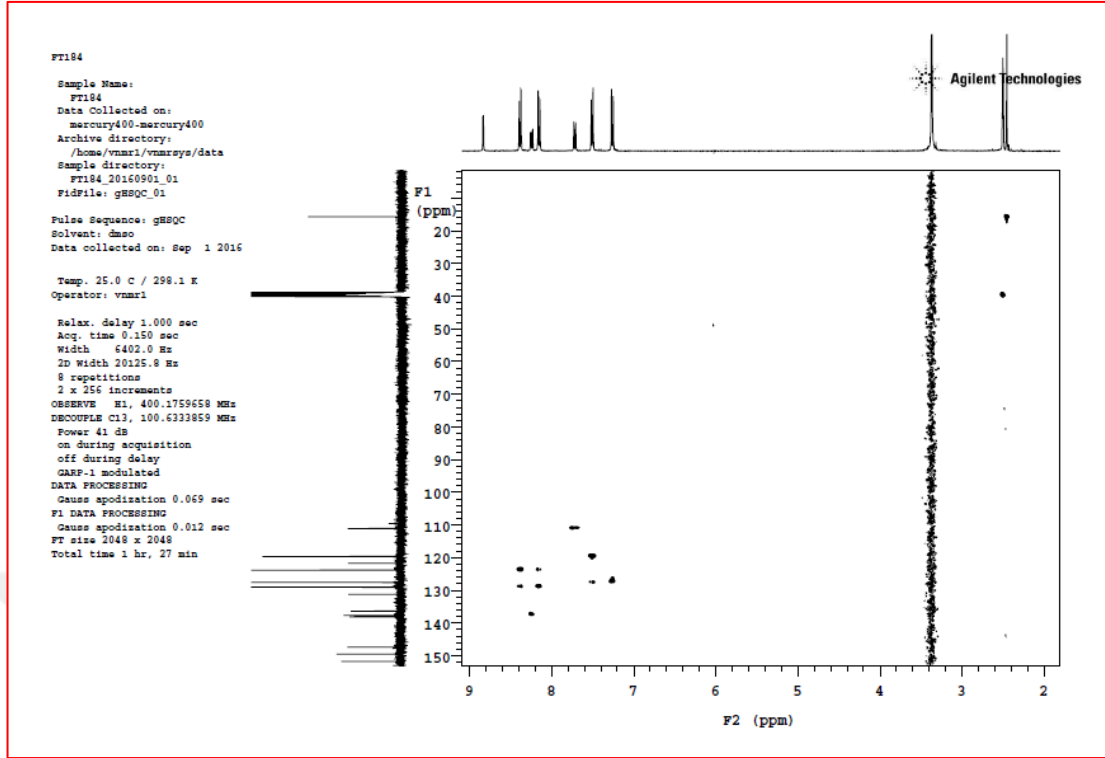
Wang ve arkadaşları tarafından kitosan bis (3,5-dimetilfenilkarbamat)-benzilürenin HSQC spektrumunda (Şekil 185), –CH₂– grubundaki protonların kimyasal çevresinin eş değer olmaması sebebiyle 6 ve 9 numaralı atomların ikişer adet

kontür verdiği tespit edilmiştir. Örneğin, 43.6 ppm'deki karbonla 3.89 ppm ve 4.16 ppm'deki eşdeğer olmayan $-CH_2-$ protonları eşleşmiştir (Wang ve ark., 2017).



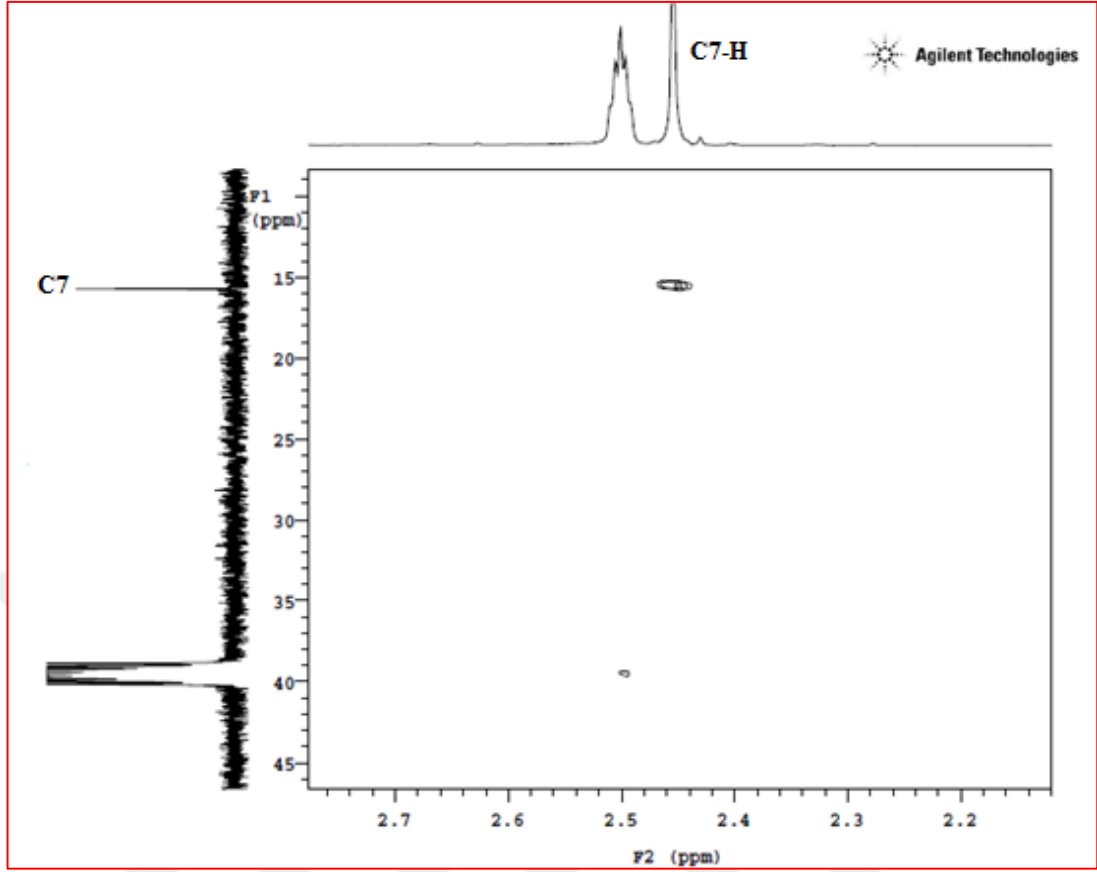
Şekil 185: Kitosan bis(3,5-dimetilfenilkarbamat)-benzilüre bileşiğinin HSQC-NMR spektrumu

Sentezlenen karbohidrazit yapılarının ispatlanması amacıyla iki boyutlu NMR'lerden heteronükleer çoklu kuantum korelasyon (HSQC) spektrumuna başvurulmuştur. Bu spektrumda üstte 1H -NMR verileri yanda ise ^{13}C -NMR verileri mevcuttur. Esası karbonun bağlı olduğu protonla etkileşimine dayanmaktadır. Tez için karbohidrazit yapılarından **FT184** örnek olarak seçilmiş ve bu maddenin 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları yapıyla uyumlu olmasına rağmen aromatik sahadaki protonların ve karbonların kesin olarak yerlerinin belirlenmesi amacıyla bu yöntem kullanılmıştır (Şekil 186).



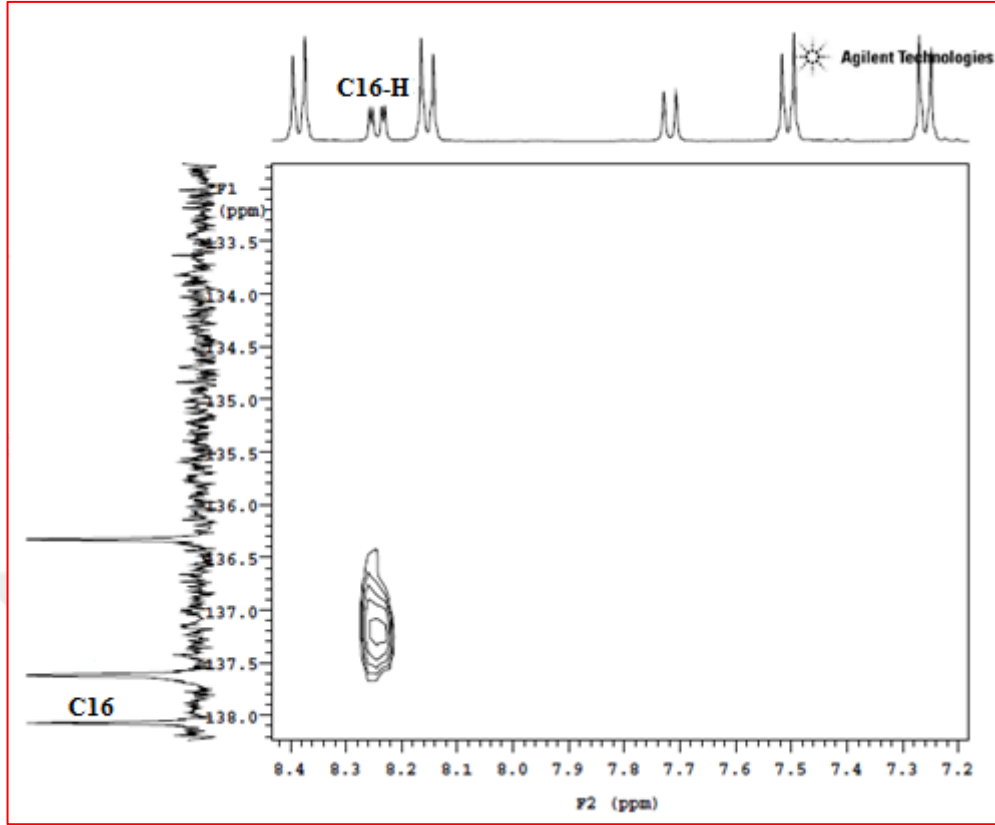
Şekil 186: FT184'ün HSQC-NMR spektrumu

FT184 kodlu maddenin spektrumunda 2.43 ppm'deki tiyometil protonları ile 15.72 ppm'deki karbon (C-7) eşleşmektedir (Şekil 187).

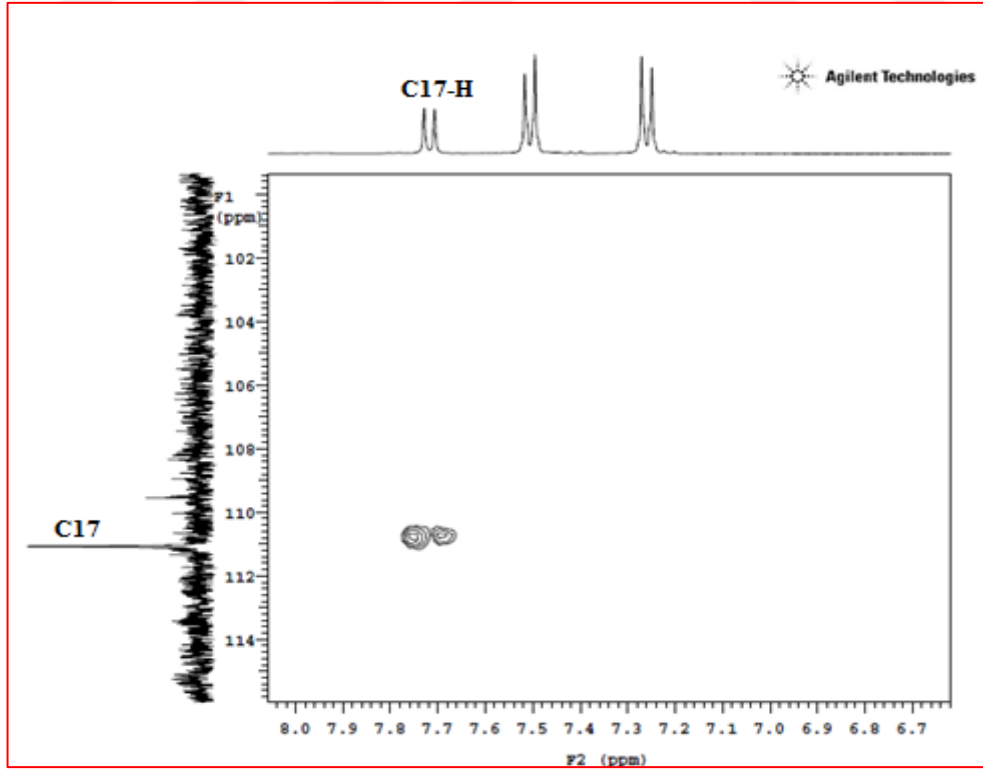


Şekil 187: FT184'ün yedi numaralı proton ve karbonunun eşleşmesi

Piridin halkasındaki proton ve karbonların eşleşmesi incelendiğinde; 138.06 ppm'deki **C-16** nolu karbon ile 8.21 ppm'deki çift dublet (dd), 1H'lık proton (**C16-H**) eşleşerek kontür vermişlerdir. 111.06 ppm'deki karbon (**C-17**) ile 7.71 ppm'deki dublet, 1H'lık proton (**C17-H**) eşleşerek kontür vermiştir (Şekil 188 ve 189).

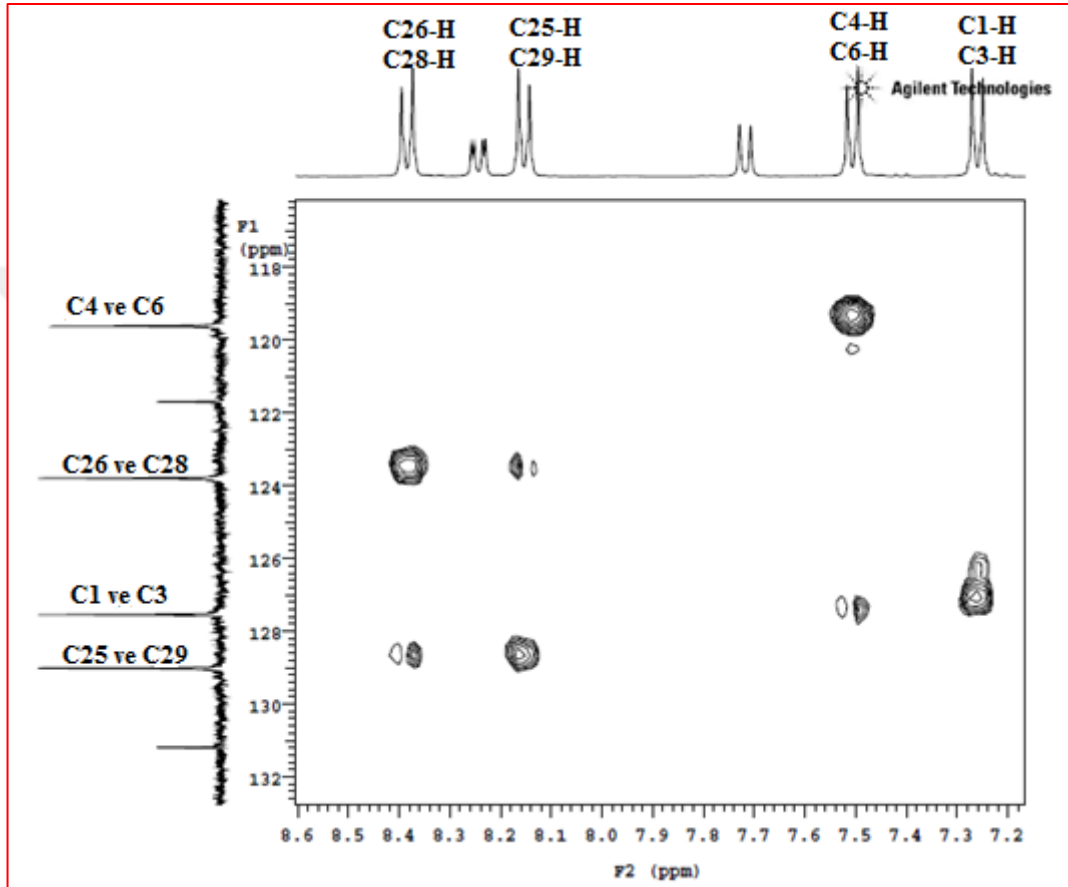


Şekil 188: FT184'ün onaltı numaralı proton ve karbonunun eşleşmesi



Şekil 189: FT184'ün onyedinci numaralı proton ve karbonunun eşleşmesi

Kalan iki aromatik yapıdaki karbonlar ve protonların eşleşmeleri değerlendirildiğinde; 7.49 ppm'deki dublet, 2H'lık protonlar **C-4** ve **C-6** ile, 8.37 ppm'deki dublet, 2H'lık protonlar **C-26** ve **C-28** ile, 7.25 ppm'deki dublet, 2H'lık protonlar **C-1** ve **C-3** ile, 8.14 ppm'deki dublet, 2H'lık protonlar **C-25** ve **C-29** numaralı karbonlarla eşleşmiştir (Şekil 190).



Şekil 190: FT184'ün aromatik proton ve karbonlarının eşleşmesi

7.6.Kütle Bulgularının Değerlendirilmesi

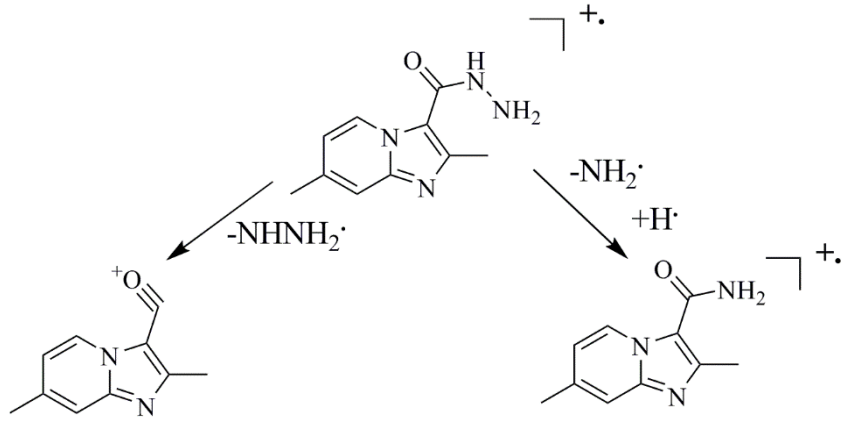
Hedef bileşikler olan karbohidrazit türevlerinden dört (**FT107**, **FT187**, **FT207**, **FT227**) örnek seçilerek bunların elektrosprey (+) tekniği ile kütle spektrumları alınmıştır. Elektrosprey iyonizasyon (ESI) tekniği yumuşak bir iyonizasyon tekniğidir. Bu yöntemde hem molekül ağırlığının bir fazlası $[M+H]^+$ veya molekül ağırlığının bir eksikliği pikler $[M-H]^+$ hemde parçalanma ürünlerine ait pikleri görmek mümkündür.

ESI, protein ve peptit karışımlarını iyonlaştırma için yaygın olarak kullanılan bir iyonlaştırma sistemidir. Elektrosprey arayüz atmosfer basıncında çalışır, bu yüzden atmosfer basınç iyonizasyonu (API) olarak da adlandırılır. Bu yöntem, HPLC, kapiller elektroforez gibi ayırma teknikleriyle birleştirilebilir. Polar ve uçucu olmayan örnek, kapiller uçlar ve özel şırıngalar kullanılarak nanoelekto-spreyde püskürtülüp iyon kaynağına giriş yapar. Kapillere 2000-5000V gerilim uygulanır. Bu gerilimle çözeltideki moleküller yüklü hale geçip püskürtülür. Elektriksel alan, yüklü sıvıyı numune çıkışının sonunda bir koni oluşturması için zorlar. Koninin ucunda oluşan damlacıklar kütle spektrometresinin girişine doğru taşınır (Hoffman ve Stroobant, 2007).

Serbest hale geçen damlacıklar, azot gazının geçtiği buharlaşma hücresine girerler. Burada damlacıklar üzerlerindeki yük yoğunluğunu azaltmak için daha küçük damlacıklara bölünebilirler. Böylece boyutları giderek küçülen çok sayıda damlacığın oluşmasına ve analitlerin gaz fazında kalmasına neden olur. Bu iyonlaşma işlemi sırasında yüklü damlacıklar oluşur. Yüklü moleküller detektöre çarparak oluşturulan sinyal bilgisayara aktarılır. ESI, kısıtlı sayıda moleküle uygulanabilir ve fragment sayısı da yeterli olmadığından yapı hakkında sınırlı bilgi verir (Silverstein ve ark., 2005).

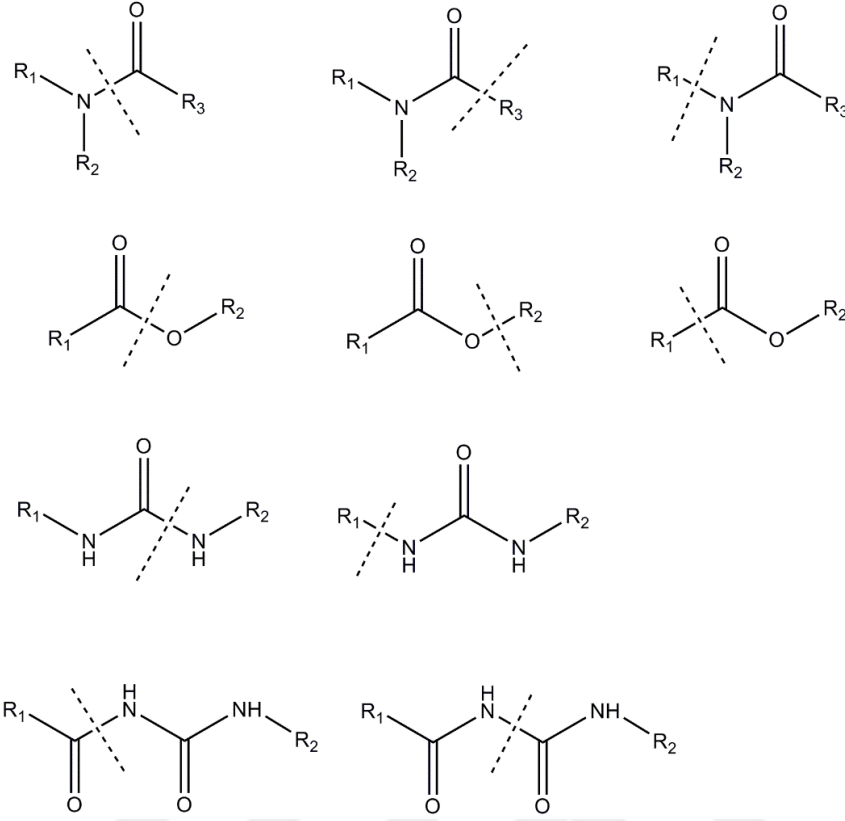
Pozitif ve negatif iyonlaştırma yöntemlerinden hangisinin seçileceği analiz edilecek maddenin kimyasal yapısı ile doğrudan ilgilidir. Proteinler, protonlanmış bazik moleküllerde pozitif iyonizasyon olumlu sonuç verirken, inorganik anyonlar ve deprotone asitlerde negatif iyonlaştırma tercih edilir (Henriksen ve ark., 2005)

Cesur ve arkadaşları tarafından sentezlenen hidrazit türevlerinin kütle spektrumlarında hidrazit için parçalanma yolları Şekil 191'de verilmiştir (Cesur ve ark., 2002).



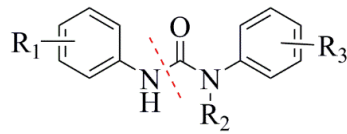
Şekil 191: Hidrazit türevlerinin parçalanma yolları

Weissberg ve Dagan tarafından yapılan bir çalışmada 30'dan fazla fonksiyonel grup 1000'den fazla organik bileşiğin elektrosprey (+) tekniği ile alınan kütle spektrumlarında olası kütle parçalanmaları hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Üre yapılarında amin ve karbonil (NH-CO) bağı arasından kırılma olabileceği diüron, diyafentiron, tebutron, siduron gibi ilaç molekülleri üzerinden gösterilmiştir. Bu parçalanmayı takiben sıklıkla yapıdan karbonmonoksitin nötral olarak ayrılması görülmüştür. Amitlerde en çok parçalanma amit bağından (NH-CO), esterlerde de yine en çok parçalanma ester bağından olduğu tespit edilmiştir. Şekil 192'de pek çok fonksiyonel grup için belirlenmiş sık görülen kütle parçalanma yolları verilmiştir (Weissberg ve Dagan, 2011).



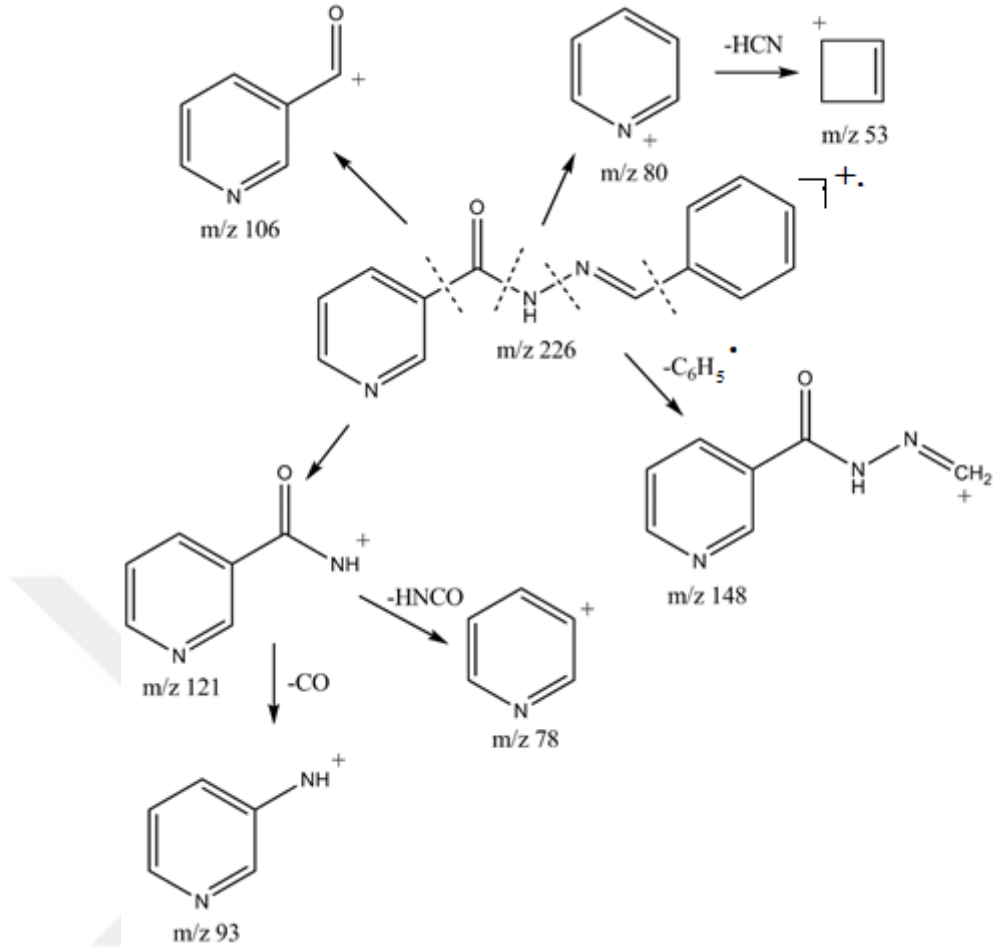
Şekil 192: Bazı ödevli grupların parçalanma yolları

Brophy ve arkadaşları, aşağıda yapısı verilen N,N' -diaril üre türevlerinin kütle spektrumlarında azot ile karbonil (NH-CO) arasındaki bağın kopması ile aromatik amin ve izosiyanatların oluştuğunu tespit etmişlerdir (Brophy ve ark., 1979).



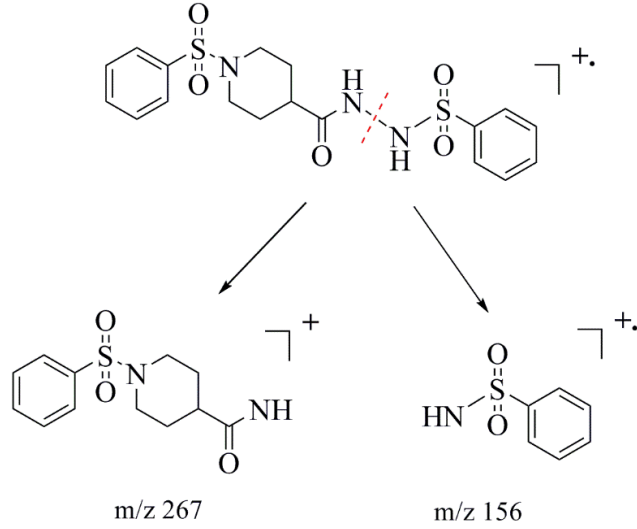
R_1, R_2, R_3 : H, CH_3 , F, Cl, Br

Nikotik asit hidrazitlerinden hareketle sentezlenen hidrazon yapılarının kütle spektrumu ESI (+) ve ESI (-) teknikleriyle incelenmiş ve parçalanma yolları Şekil 193'te verilmiştir (Strazic ve ark., 2014).



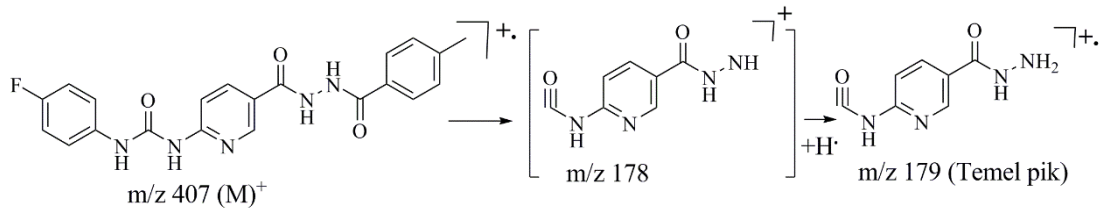
Şekil 193: Nikotinik asit hidrazit-hidrazonlarının parçalanma yolları

Khalid ve arkadaşları tarafından sentezlenen bazı yeni karbohidrazit türevlerinin kütle spektrumu alındığında esas parçalanmanın Şekil 194'teki gibi karbohidrazit yapısındaki NH-NH bağı arasından olduğu tespit edilmiştir (Khalid ve ark., 2014).

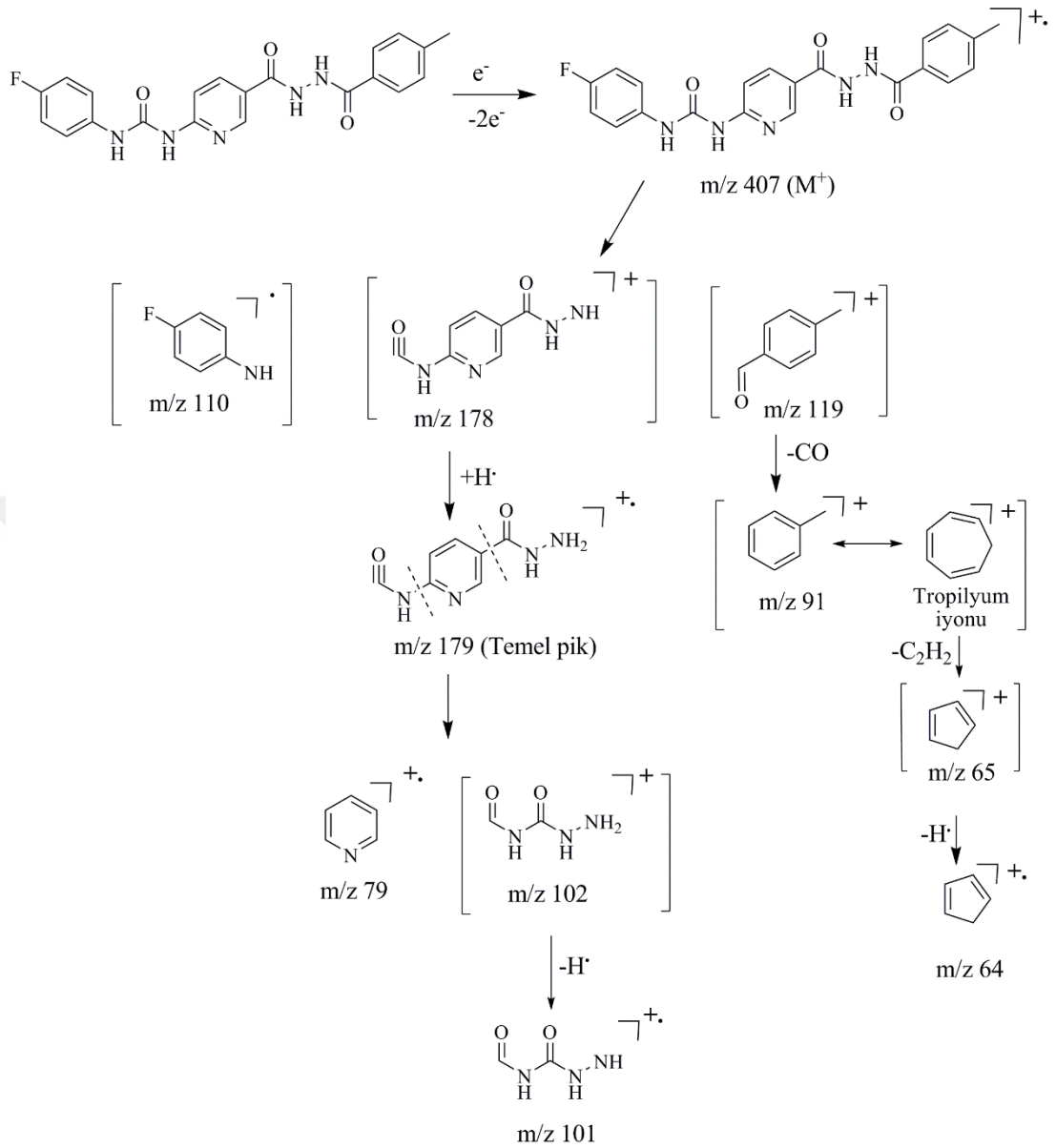


Şekil 194: Karbohidrazit yapılarının parçalanma yolları

Yukarıdaki bilgilerin ışığında **FT107** kodlu bileşiğin kütle spektrumu incelendiğinde protonlanmış moleküler iyon $[M+H]^+$ piki $m/z\ 408.0$ de tespit edilmiştir. **FT107**'nin molekül ağırlığı ise $407.40\ g/mol$ 'dur. ES(+) tekniğinden dolayı molekül ağırlığının bir fazlası bir pikin spektrumunda görülmesi hedeflenen bileşiğe ulaşıldığını göstermektedir. Ayrıca bağıl bolluğu en fazla olan, temel pik (%100), $m/z\ 179.0$ 'da tespit edilmiştir. $m/z\ 179$ iyonu, moleküler iyondan karbohidrazit NH-CO bağının kırılması ve beraberinde üre grubunun NH-CO bağının homolitik yarılmaması sonucu oluşan $m/z\ 178$ fragmentinin bir hidrojen radikali alması sonucu oluşmuştur (Şekil 195). **FT107**'nin parçalanma yollarında ilk önce üre ve karbohidrazit NH-CO bağının kırılması sonucu $m/z\ 178$, 119 , 110 fragmentleri oluşmuştur. Bu fragmentlerinde parçalanmasıyla daha küçük m/z değerine sahip parçacıklar elde edilmiştir. Elde edilen spektruma uygun olarak **FT107**'nin olası parçalanma yolları aşağıda verilmiştir (Şekil 196).



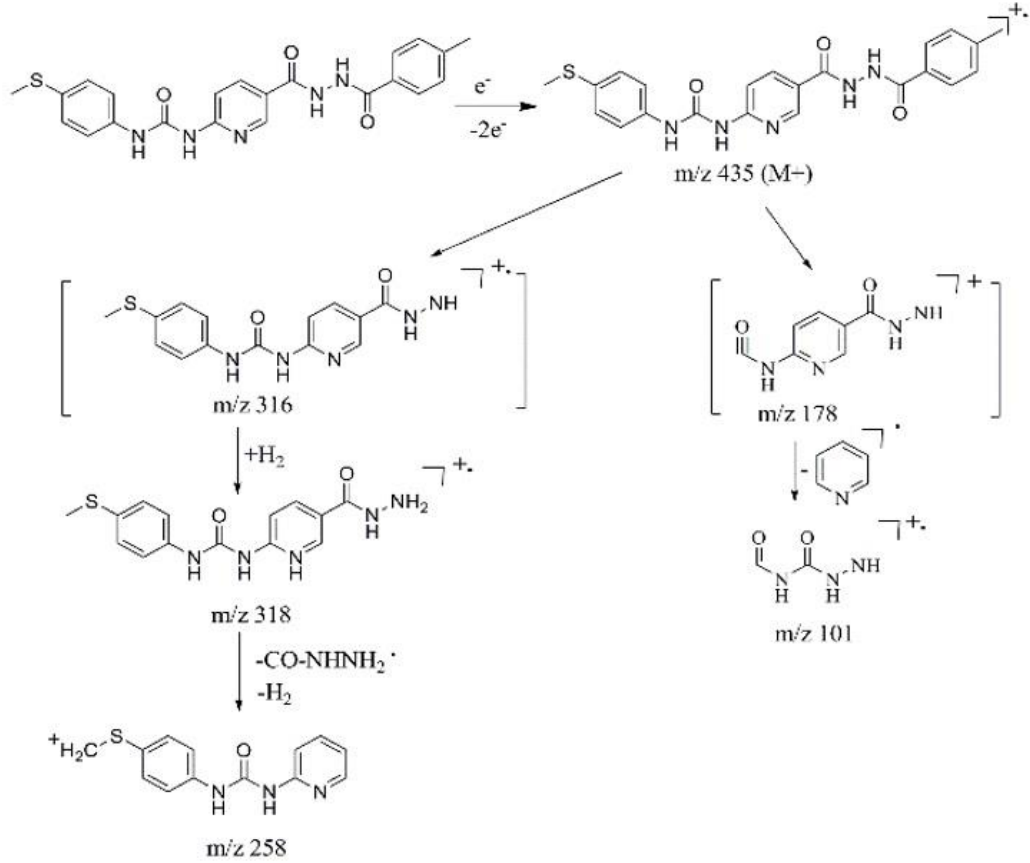
Şekil 195: **FT107**'de temel pik oluşumu



Şekil 196: FT107'nin olası parçalanma yolları

FT187 kodlu bileşiğin ES(+) tekniği ile alınan spektrumu incelendiğinde protonlanmış moleküler iyon $[M+H]^+$ piki $m/z 436.5$ 'de gözlenmiştir. **FT187**'nin molekül ağırlığı ise 435.50 g/mol 'dur. Spektrum detaylı incelendiğinde protonlanmış moleküler iyon pikinin bağıl bolluğu %100 olduğu için aynı zamanda temel pik olduğu tespit edilmiştir. **FT187**'nin parçalanma yollarında ilk önce üre ve karbohidrazit NH-CO bağının kırılmasıyla oluşan $m/z 178$ fragmentinden piridin radikalinin ayrılması sonucu $m/z 101$ parçacığı oluşmuştur. Ayrıca **FT187**'nin karbohidrazit NH-CO

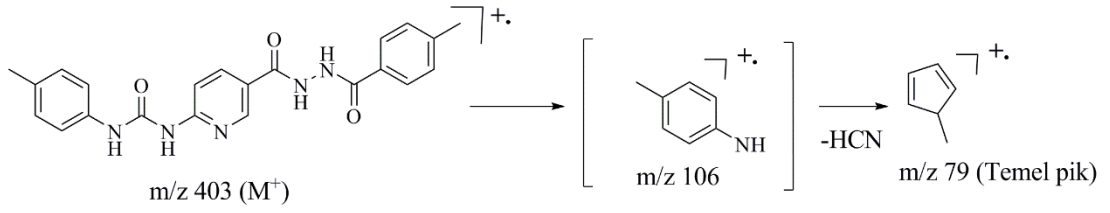
bağının kırılmasıyla önce m/z 318 fragmenti, bu yapıdan da hidrazit radikalinin ayrılmasıyla m/z 258 fragmenti oluşmuştur. **FT187** kodlu molekülün kütle spektrumuna uygun olası parçalanma yolları Şekil 197’de detaylı olarak sunulmuştur.



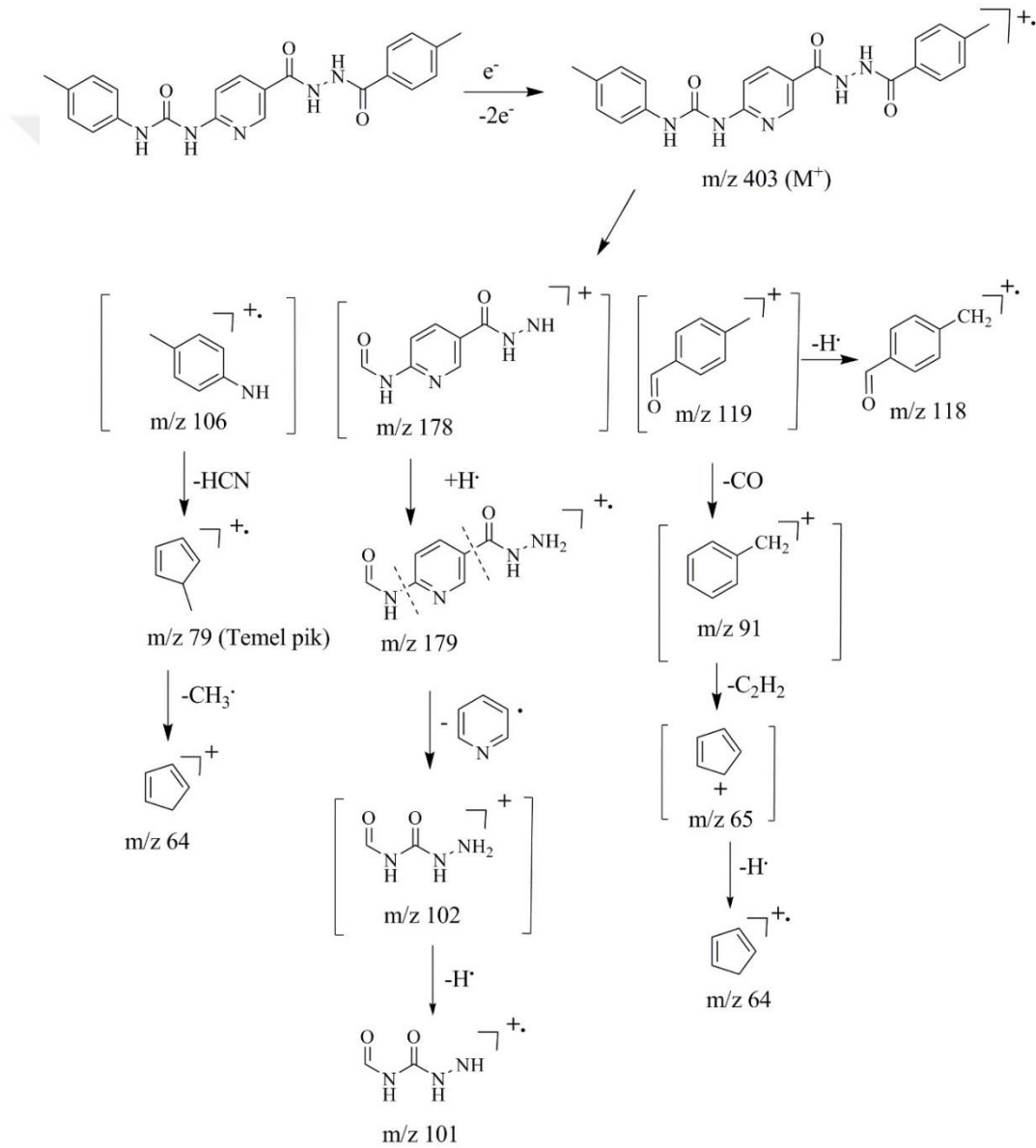
Şekil 197: **FT187**'nin olası parçalanma yolları

FT207 kodlu bileşiğin ES(+) tekniği ile alınan spektrumu incelendiğinde protonlanmış moleküler iyon [M+H]⁺ piki m/z 404.1’de gözlenmiştir. **FT207**'nin molekül ağırlığı ise 403.43 g/mol’dur. Spektrum detaylı incelendiğinde protonlanmış moleküler iyon piki dışında temel pik m/z 79.1 olarak tespit edilmiştir. m/z 79 iyonu, moleküler iyondan üre NH-CO bağının homolitik kırılması ve devamında yapıdan nötral olarak HCN parçasının ayrılması sonucu oluşmuştur (Şekil 198). **FT207**'nin parçalanma yollarında ilk önce üre ve karbohidrazit NH-CO bağının kırılması sonucu m/z 178, 119, 106 fragmentleri oluşmuştur. Bu fragmentlerinde parçalanmasıyla daha küçük m/z değerine sahip parçacıklar elde edilmiştir. **FT207** molekülünün kütle

spektrumuna uygun olası parçalanma yolları aşağıda detaylı olarak sunulmuştur (Şekil 199).

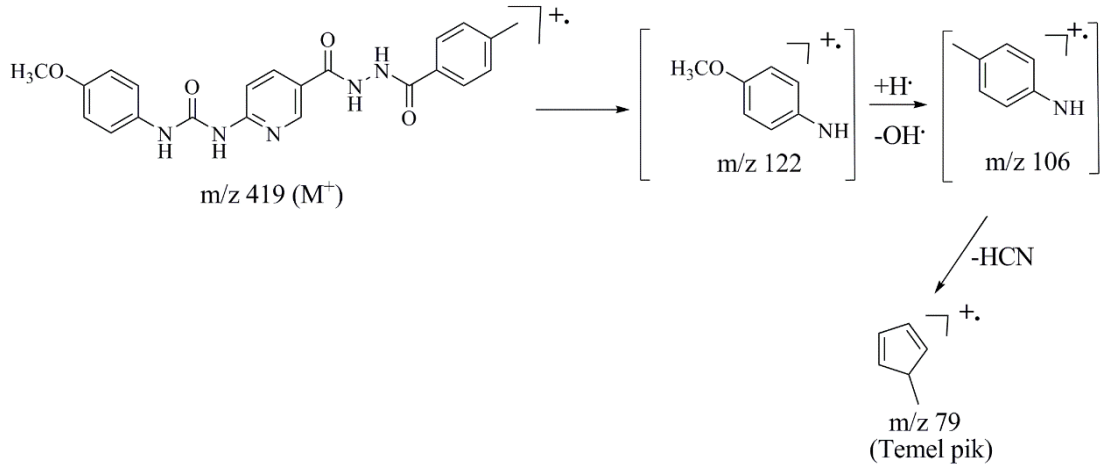


Şekil 198: FT207'nin temel pik oluşum yolu

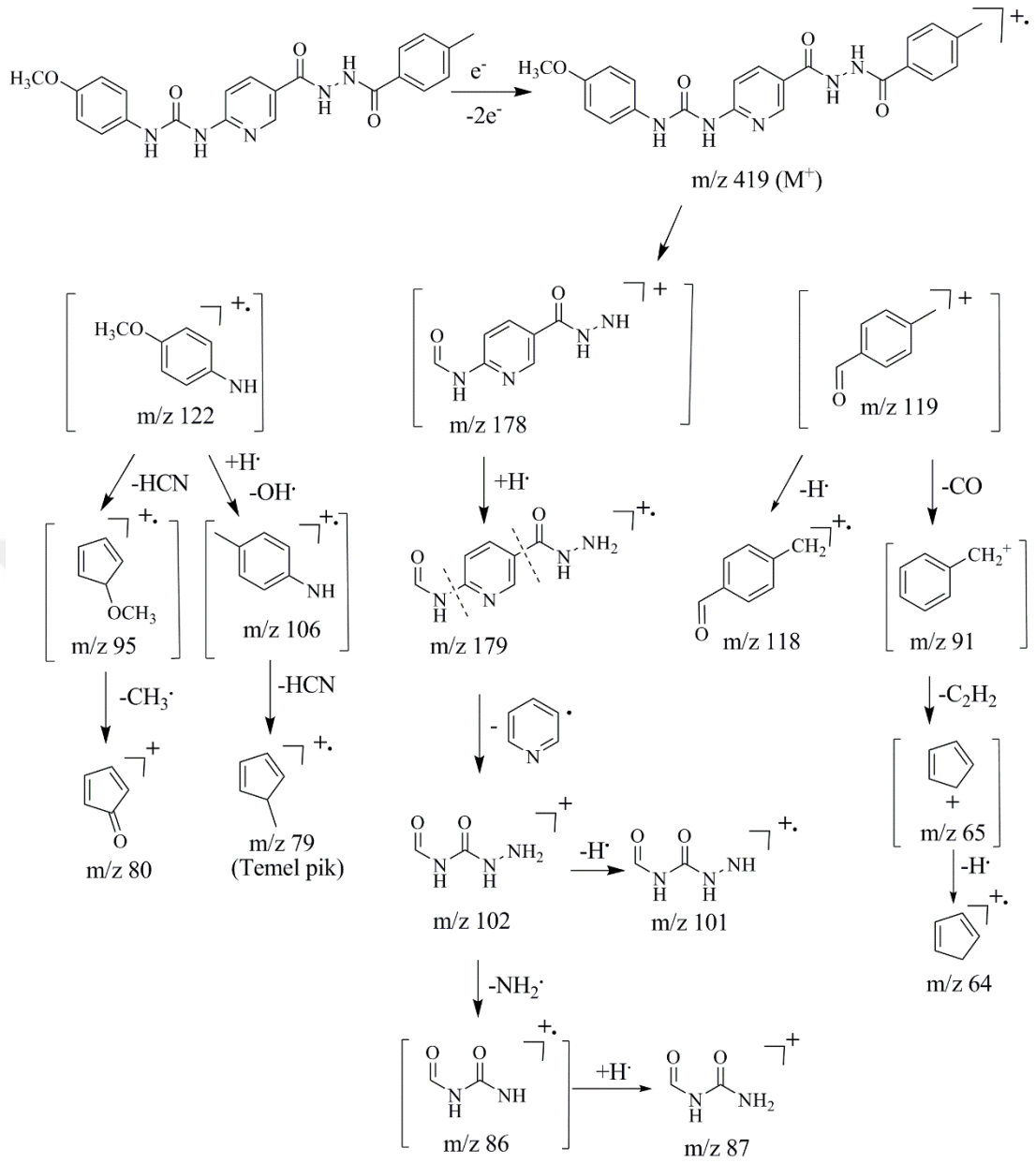


Şekil 199: FT207'nin olası parçalanma yolları

FT227 molekülünün ES(+) tekniği ile kütle spektrumu alındığında protonlanmış moleküler iyon piki tespit edilememiştir. Protonlanmış moleküler iyon yeterince dayanıklı olmadığından detektörde tespit edilemediği düşünülmüştür. Ancak spektrumda gözlenen parçalanma ürünlerinin diğer karbohidrazit yapılarında gözlenen parçalanma ürünleri ile benzerlik göstermesi **FT227**'nin hedeflenen yapıda olduğunu göstermiştir. Spektrumda gözlenen pikler önceki madde spektrumlarının parçalanma şekillerine uymaktadır. Temel pik **FT207**'de olduğu gibi m/z 79.0'da gözlenmiştir. m/z 79 iyonu, moleküler iyondan üre NH-CO bağının homolitik kırılması ve yapının bir proton radikali yakalayıp OH radikalini kaybetmesiyle oluşan fragmentten nötral olarak HCN parçasının ayrılması sonucu oluşmuştur (Şekil 200). **FT227**'nin parçalanma yollarında ilk önce üre ve karbohidrazit NH-CO bağının kırılması sonucu m/z 178, 122, 119 fragmentleri oluşmuştur. Bu fragmentlerinde parçalanmasıyla daha küçük m/z değerine sahip parçacıklar elde edilmiştir. **FT227** molekülünün kütle spektrumuna uygun olası parçalanma yolları detaylı olarak Şekil 201'de sunulmuştur.



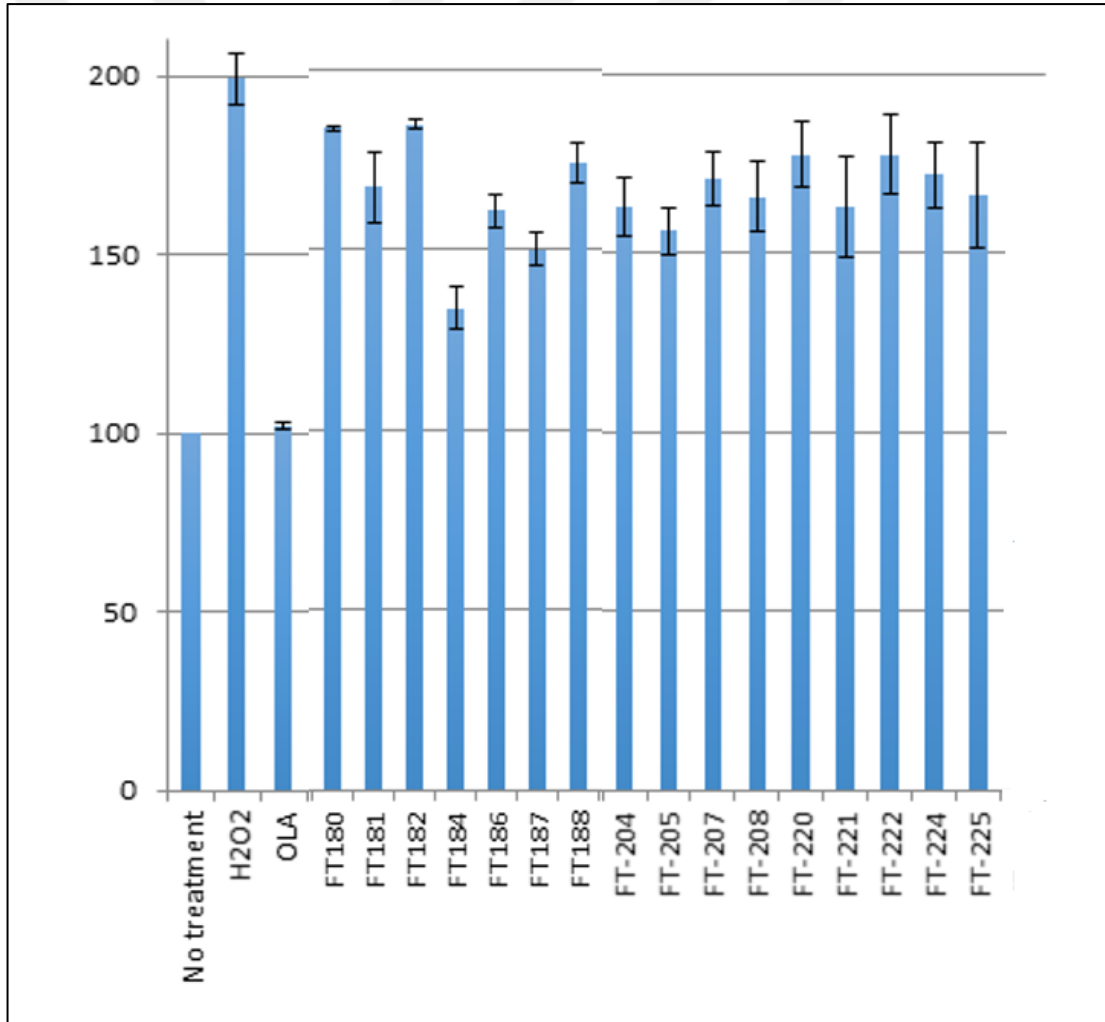
Şekil 200: **FT227**'nin temel pik oluşum yolu



Şekil 201: FT227'nin olası parçalanma yolları

7.7.Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi

H₂O₂ ile indüklenmiş hücre içi PARilasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe eden maddeler Olaparib ile birlikte incelendiğinde, **FT180-FT188** (aromatik halka üzerinde metiltiyolo grubu taşıyan moleküller) ve **FT205** (aromatik halka üzerinde triflorometil grubu taşıyan bileşik) kodlu bileşikler PARP inhibisyonunda ön plana çıkmışlardır. **FT184** tüm seri içerisinde en aktif bileşik olarak H₂O₂ uygulaması ile iki katına çıkan hücre içi PARilasyon miktarını (%199.22) %133.63 seviyesine düşürebilmiştir (Şekil 202). Bu veriler ışığında ilerleyen çalışmalarda **FT180-FT188** ve **FT205** kodlu bileşikler baz alınarak yeni PARP inhibitörlerinin geliştirilmesi olarak dahilindedir.



Şekil 202: H₂O₂ ile indüklenmiş hücre içi PARilasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe eden maddeleri Olaparib ile birlikte grafiksel olarak incelenmesi

Bileşiklerin kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkileri değerlendirildiğinde ise anlamlı oranda aktivite gözlenmemiştir. **FT228** no'lu madde, BRCA mutantlı HCC1937 ve Capan1 hücrelerinde IC₅₀ değeri 50 µM'ların üzerinde iken, mutasyon içermeyen kanser hücrelerinde 50 µM seviyelerinde gözlenmiştir. Bileşiğin kanser olmayan MRC5'de ise IC₅₀=29.553 µM olarak bulunmuştur.

7.8.Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

7.8.1 Farmakofor Model Yöntemi

Bu yöntemin temeli, hedefin aktivite göstermiş olduğu bölge ile aktivite gösteren ve etkin bölgede bağlanan bileşiklerin ortak özellikte farmakofor modelleri oluşturmalarıdır. Bu özellikler reseptöre bağlanma için gerekli olan karakteristikleri simüle eden genelleştirilmiş fonksiyonlardan oluşmaktadır. Ortaya çıkartılan üç boyutlu yapılandırma, diğer olası önder bileşik adaylarını saptamak amacıyla bir 3D veri tabanını taramak için, tarama sorgusu olarak kullanabilmektedir.

Bu yöntem kullanılarak öncelikle spesifik bir terapötik alanda biyolojik aktivitesi olduğu bilinen bir seri bileşik programa aktarılır ve moleküllerin konformerleri oluşturulur, sonrasında moleküllerin yapısına göre ortak özellikler belirlenir. Moleküller üst üste çakıştırılır ve seçilen ortak özelliklere göre hipotezler oluşturulur, oluşan hipotezler de skorlarına göre sıralanırlar. Hipotezler arasından en fazla özelliği taşıyan, skoru yüksek olan ve moleküllerle en iyi haritalanmayı sağlayan hipotez seçilir. Seçilen hipotezle test serisi olarak seçilen veya veri tabanlarından elde edilen birçok bileşik haritalanarak yeni önder bileşiklerin seçimi yapılabilmektedir.

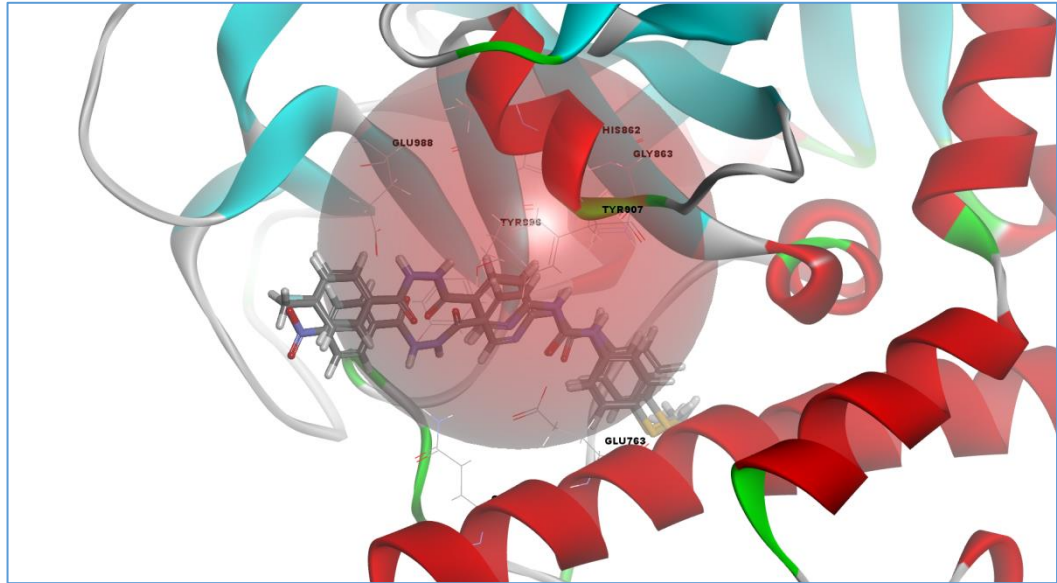
Bu hesaplama sayesinde, bilinen bir aktiviteye sahip olan küçük bir bileşik serisinden yola çıkarak bir projenin erken basamaklarında bir farmakofor oluşturulabilmektedir. Oluşturulan farmakofor modeli veya hipotez, yeni önder adaylarının keşfi için basamaklar halinde daha da optimize edilebilmektedir.

7.8.2 Araştırma Bulguları

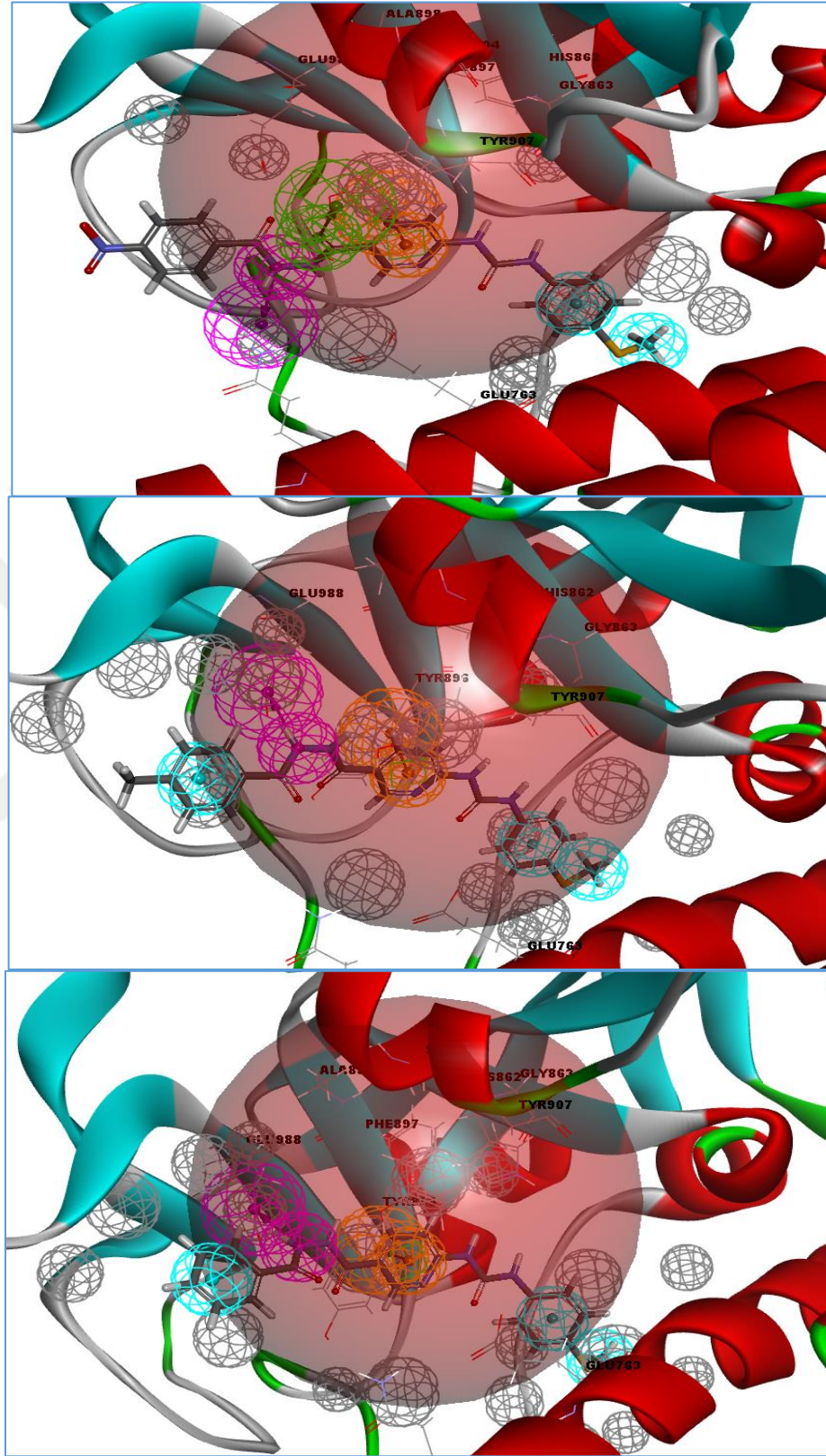
Aktivite çalışmaları yapılmış olan aday moleküllerin Moleküler Docking hesaplamaları sonucunda yüksek aktivite gösterebilecek **FT182**, **FT184** ve **FT187** (metiltiyo sübstitüenti taşıyan) bileşiklerinin en iyi konformasyon skor değerleri, AlogP ve toplam polar yüzey alanı (TPYA) değerleri ile belirlenmiştir (Tablo 49). TPYA değeri bize seçilen aday yapılarının ilaç emilim özelliğini ifade ederken; AlogP değeri ise ilaç adaylarının olası lipofilik özelliğini göstermektedir. **FT182** (flor ve metiltiyo sübstitüentleri içeren) yapısı ilaç emilimi açısından düşük etkinlik sergilemesinden dolayı geriye kalan üç yapının protein temelli farmakofor model taraması yapılmıştır (Şekil 203). Elde edilen sonuca göre en iyi farmakofor modelinin sahip olması gereken özellikleri; 1 hidrojen verici, 1 aromatik halka ve 3 adet hidrofobik farmakoforlardır (Şekil 204).

Tablo 49: Potansiyel PARP-1 inhibitör etkinliği gösterebilecek dört bileşiğin (**FT182**, **FT184** ve **FT187**) en iyi konformasyonları.

No	Yapı	Poz No	CHEMPLP	M.A.	AlogP	TPYA
1	FT182	1	64.807	439.474	2.700	162.310
2	FT184	1	63.540	466.483	2.389	121.464
3	FT187	1	63.853	435.511	2.981	116.356



Şekil 203: Etkinliği yüksek 3 bileşiğin PARP-1 enziminin aktif bölgesindeki konformasyonları.



Şekil 204: FT182, FT184 ve FT187 bileşiğinin PARP-1 enziminin aktif bölgesindeki en iyi farmakofor model ve özellikleri.

Örnek olarak seçilmiş **FT180-FT188** kodlu bileşiklerin Moleküler Docking hesaplamaları sonucunda yüksek aktivite gösterebilecek **FT182** ve **FT187** bileşiklerinin en iyi konformasyonları en yüksek Gold Chemscore ve düşük RMSD değerleri ile belirlenmiştir (Tablo 50).

Tablo 50: FT180-FT188 kodlu bileşiklerin Moleküler Docking sonuçları.

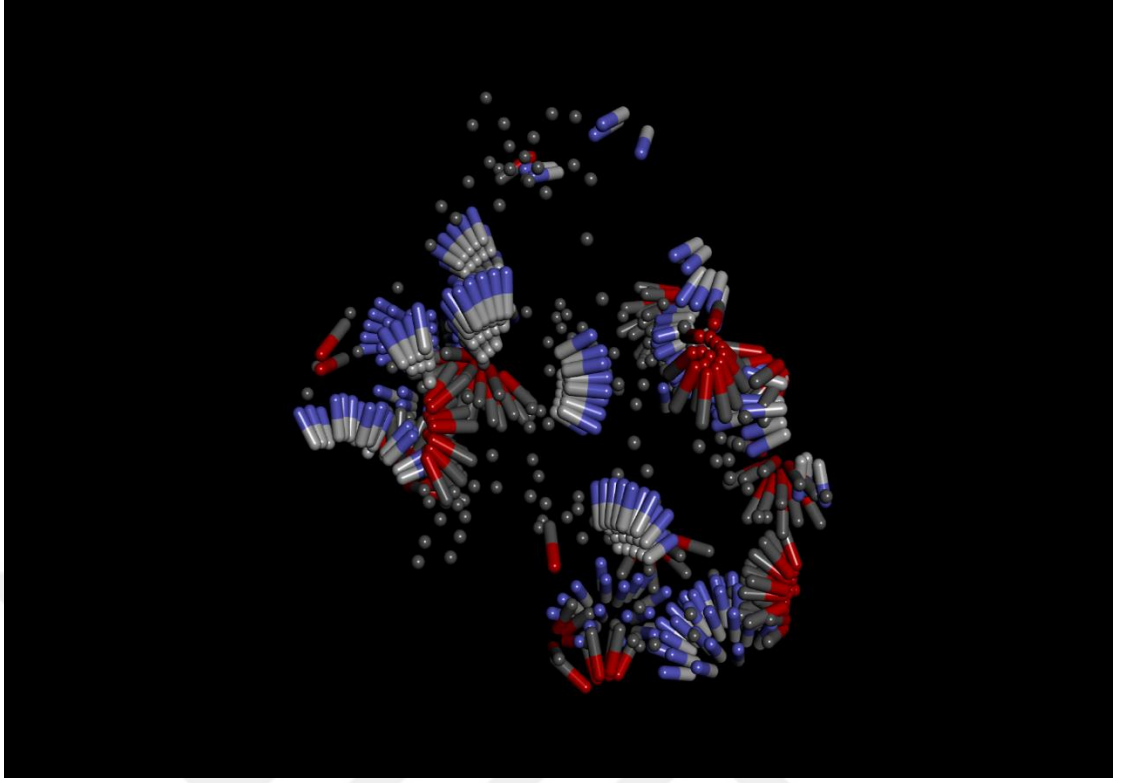
No	Yapı	Poz No	Gold Chemscore Fitness	MW	AlogP	RMSD
1	FT188	1	28.1215	451.498	2.478	0.00932
2	FT188	2	27.8317	451.498	2.478	0.00932
3	FT182*	1	27.3998	439.463	2.700	0.00990
4	FT182	2	27.3826	439.463	2.700	0.00990
5	FT182	3	27.3764	439.463	2.700	0.00990
6	FT187*	1	27.2201	435.499	2.981	0.00892
7	FT187	2	27.1268	435.499	2.981	0.00892
8	FT188	3	27.1248	451.498	2.478	0.00932
9	FT182	4	27.0473	439.463	2.700	0.00990
10	FT184	1	26.9201	466.470	2.389	0.00930
11	FT182	5	26.8418	439.463	2.700	0.00990
12	FT187	3	26.7628	435.499	2.981	0.00892
13	FT184	2	26.4535	466.470	2.389	0.00930
14	FT182	6	26.1344	439.463	2.700	0.00990
15	FT186	1	26.0489	467.564	3.036	0.00942
16	FT186	2	25.9918	467.564	3.036	0.00942
17	FT186	3	25.6614	467.564	3.036	0.00942
18	FT186	4	25.5192	467.564	3.036	0.00942
19	FT184	3	25.3962	466.470	2.389	0.00930
20	FT186	5	25.2156	467.564	3.036	0.00942
21	FT186	6	25.1231	467.564	3.036	0.00942
22	FT186	7	24.8890	467.564	3.036	0.00942
23	FT182	7	24.8449	439.463	2.700	0.00990
24	FT186	8	24.7962	467.564	3.036	0.00942
25	FT186	9	24.6409	467.564	3.036	0.00942
26	FT182	8	24.2484	439.463	2.700	0.00990
27	FT182	9	24.1333	439.463	2.700	0.00990
28	FT182	10	24.1276	439.463	2.700	0.00990
29	FT180	1	24.0492	317.363	2.308	0.00894
30	FT186	10	23.9557	467.564	3.036	0.00942

Tablo 50 (devam): FT180-FT188 kodlu bileşiklerin Moleküler Docking sonuçları.

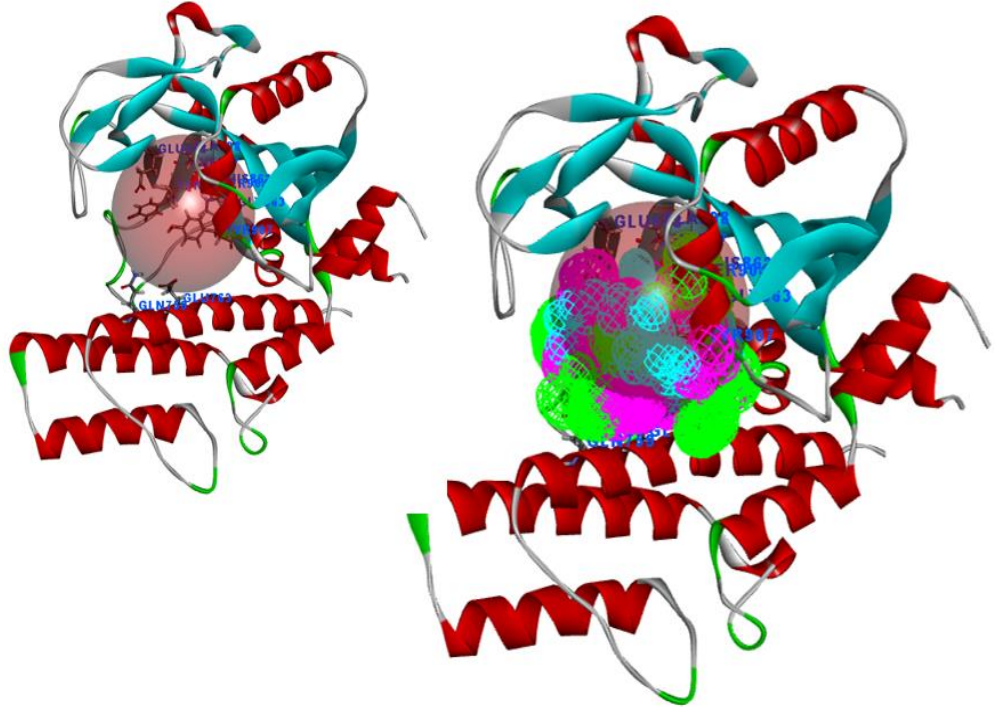
No	Yapı	Poz No	Gold Chemscore Fitness	MW	AlogP	RMSD
31	FT181	1	23.7985	317.366	0.963	0.00963
32	FT184	4	23.4262	466.470	2.389	0.00930
33	FT180	2	23.3012	317.363	2.308	0.00894
34	FT181	2	23.2823	317.366	0.963	0.00963
35	FT181	3	23.2063	317.366	0.963	0.00963
36	FT181	4	22.9214	317.366	0.963	0.00963
37	FT181	5	22.7409	317.366	0.963	0.00963
38	FT180	3	22.6790	317.363	2.308	0.00894
39	FT180	4	22.6695	317.363	2.308	0.00894
40	FT181	6	22.6687	317.366	0.963	0.00963
41	FT180	5	22.5541	317.363	2.308	0.00894
42	FT180	6	22.4350	317.363	2.308	0.00894
43	FT181	7	22.4254	317.366	0.963	0.00963
44	FT180	7	22.3748	317.363	2.308	0.00894
45	FT181	8	22.1891	317.366	0.963	0.00963
46	FT181	9	22.0235	317.366	0.963	0.00963
47	FT181	10	21.9273	317.366	0.963	0.00963
48	FT184	5	21.8608	466.470	2.389	0.00930
49	FT180	8	21.4296	317.363	2.308	0.00894
50	FT180	9	20.6683	317.363	2.308	0.00894
51	FT180	10	20.5415	317.363	2.308	0.00894

* Potansiyel PARP-1 inhibitör etkinliği gösterebilecek üç bileşiğin en iyi konformasyonları.

Enzim yapımızın etkin bölgesinin yüzey analiz çalışması ile 555 farmakofor özellik içerdiği gözlenmiştir. Bunlar sırasıyla 143 tanesi lipofilik, 168 tanesi hidrojen alıcı ve 244 tanesi ise hidrojen verici özellikleri bulundurmaktadır. Enzimin aktif bölgesinin Ludi etkileşim haritası Şekil 205’de gösterilmiştir. Etkin bölgenin etkileşim yüzey analizi Şekil 206’da belirtilmektedir.



Şekil 205: PARP-1 enziminin aktif bölgesinin Ludi etkileşim haritası



Şekil 206: PARP-1 enziminin etkin bölgesinin yüzey analizi

Potansiyel aktivite gösterebileceği ifade edilen **FT182** ve **FT187** bileşiklerin yapı temelli farmakofor model analizleri yapılmıştır. Hesaplamalar ile elde edilen sonuçlar aşağıda değerlendirilmiştir.

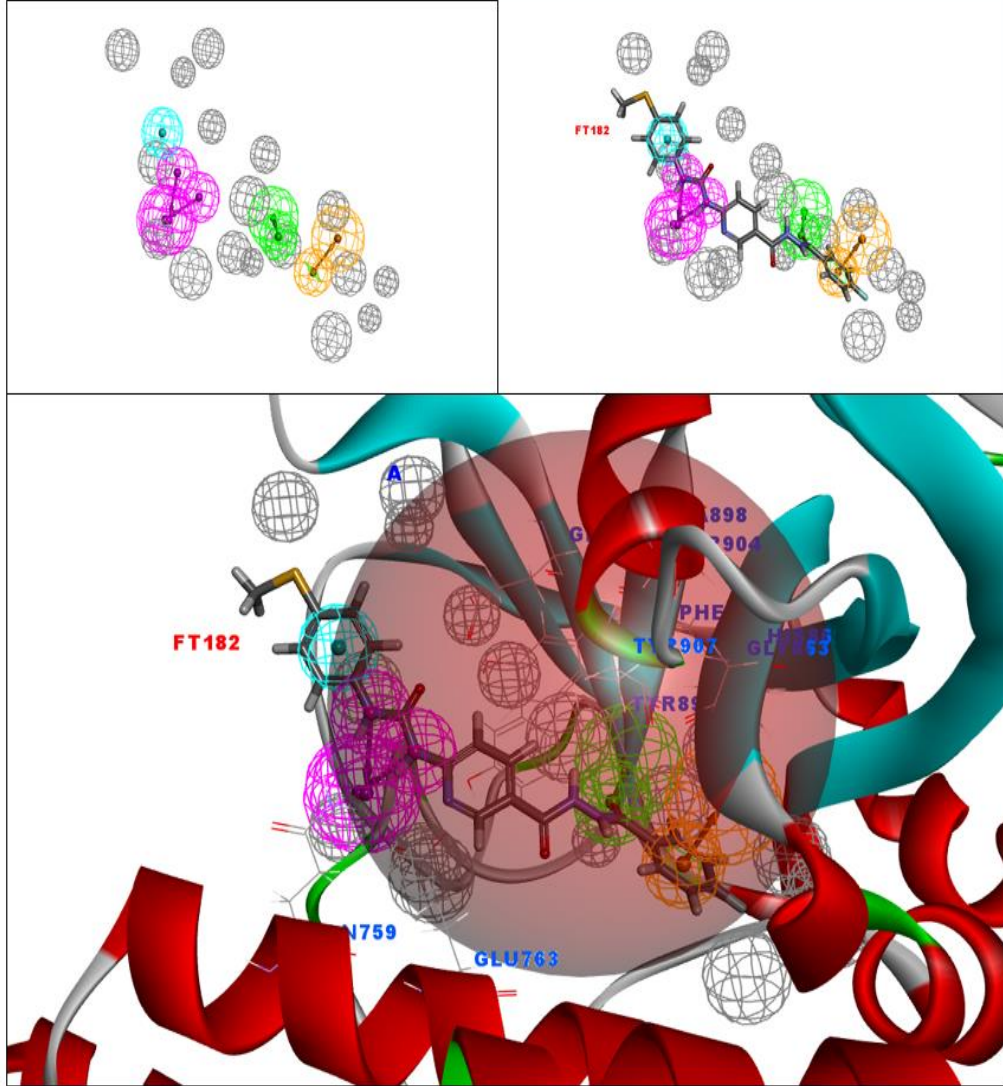
FT182 için:

Yapısında 21 adet özellik taşımaktadır, hidrojen alıcı 7 adet, hidrojen verici 4 adet, hidrofobik özellik 4 ve aromatik özellik ise 6 adettir. Altı özelliğin eşleştirilmesi ile ele alınan **FT182** ile protein arasındaki etkileşim özellikleri ADDHHR'dir (1 adet hidrojen alıcı, 2 adet hidrojen verici, 2 adet hidrofobik ve bir tane de aromatik özellik).

Bu doğrultuda uygun olabilecek 10 tane farmakofor model oluşturulmuş, Tablo 51'de sıralanan 10 model ve taşıdıkları özellik sayıları ve seçicilik skor değerleri özetlenmektedir. Şekil 207'de elde edilen en iyi model olan farmakofor_01 modeli sonuçları ifade edilmektedir. Görüldüğü üzere 1 hidrojen alıcı, 2 hidrojen verici 1 hidrofobik ve bir aromatiklik özelliği taşıyan model en uygun ve en iyi seçicilik değerine sahiptir. İkinci sıradaki model ise **FT182**'nin içerdiği özelliklerde örtüşmesi daha az olmasından dolayı elenmiş ve 1.model (farmakofor_01) uygun olduğu kararı verilmiştir.

Tablo 51: FT182 ile PARP-1 enziminin etkileşimi sonucunda belirtilen 10 adet farmakofor modeli (A: Hidrojen alıcısı; D: Hidrojen vericisi; H:Hidrofobiklik; R: aromatik özelliği ifade etmektedir.)

Farmakofor	Özellik sayısı	Özellik seti	Seçicilik Skoru
Farmakofor_01	5	ADDHR	9,5030
Farmakofor _02	5	ADDHH	9,5030
Farmakofor _03	4	DDHR	7,9882
Farmakofor _04	4	DDHH	7,9882
Farmakofor _05	4	ADDR	7,9882
Farmakofor _06	4	ADDH	7,9882
Farmakofor _07	4	ADDH	7,9882
Farmakofor _08	4	ADHR	7,0747
Farmakofor _09	4	ADHH	7,0747
Farmakofor _10	4	ADHR	7,0747



Şekil 207: FT182 bileşiğinin PARP-1 enzimi ile örtüşmesinden oluşturulan farmakofor modelinin özellikleri.

FT187 için:

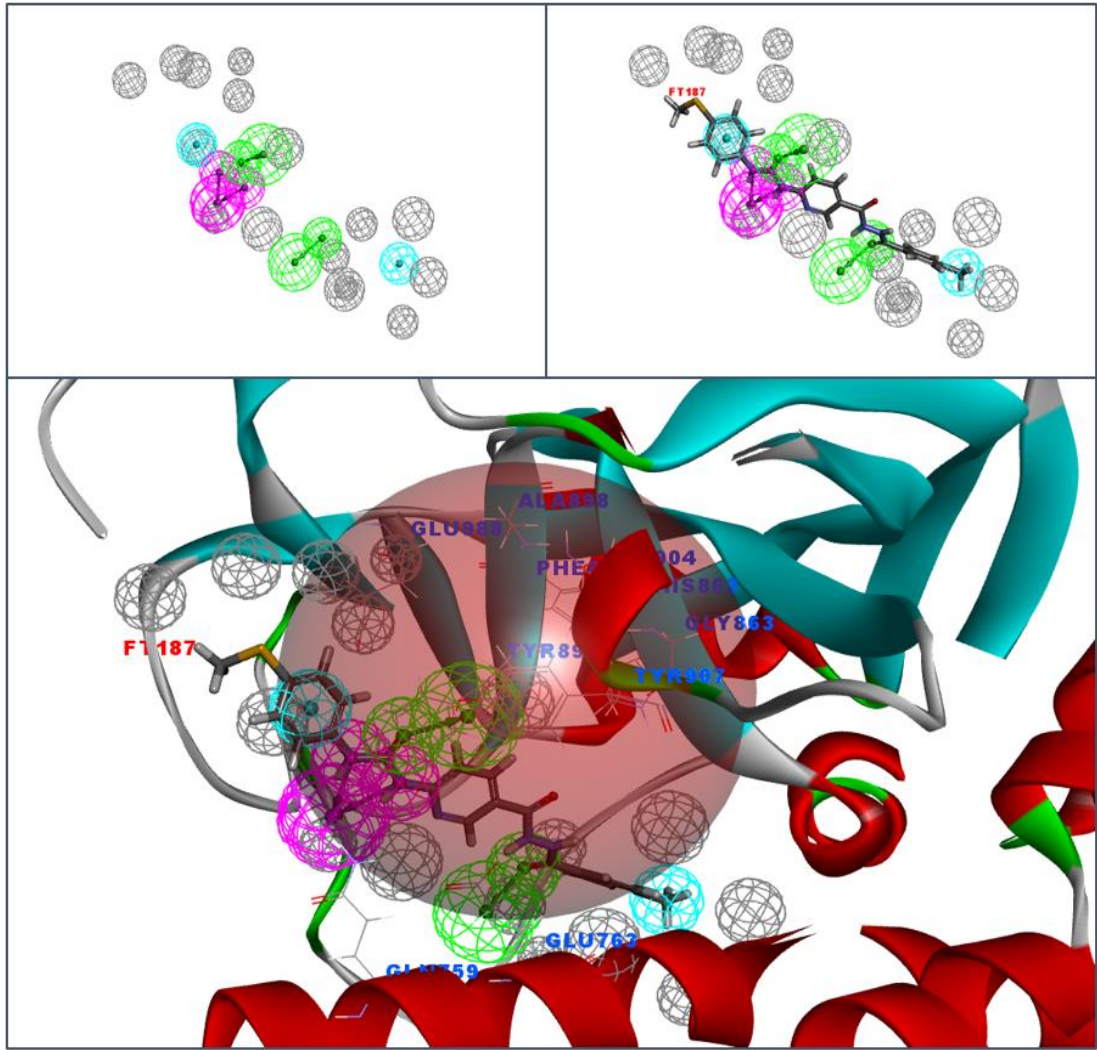
Yapısında 22 adet özellik taşımaktadır, hidrojen alıcı 8 adet, hidrojen verici 3 adet, hidrofobik özellik 5 ve aromatik özellik ise 6 adettir. Dokuz özelliğin eşleştirilmesi ile ele alınan **FT187** ile protein arasındaki etkileşim özellikleri AADDHHHHR'dir (2 adet hidrojen alıcı, 2 adet hidrojen verici, 4 adet hidrofobik ve bir tane de aromatik özellik).

Bu doğrultuda uygun olabilecek 10 tane farmakofor model oluşturulmuş, Tablo 52’de sıralanan 10 model ve taşıdıkları özellik sayıları ve seçicilik skor değerleri özetlenmektedir. Şekil 208’de elde edilen en iyi model olan Farmakofor_01 modeli sonuçları ifade edilmektedir. Görüldüğü üzere 2 hidrojen alıcı, 2 hidrojen verici 2 hidrofobik ve bir aromatiklik özelliği taşıyan model en uygun ve en iyi seçicilik değerine sahiptir.

Tablo 52: FT187 ile PARP-1 enziminin etkileşimi sonucunda belirtilen 10 adet farmakofor modeli.

Farmakofor	Özellik sayısı	Özellik seti	Seçicilik Skoru
Farmakofor_01	6	AADDHH	11,224
Farmakofor_02	6	AADDHR	11,224
Farmakofor_03	6	AADDHH	11,224
Farmakofor_04	6	ADDHHH	11,224
Farmakofor_05	6	ADDHHH	11,224
Farmakofor_06	6	AADDHR	11,224
Farmakofor_07	6	ADDHHR	11,224
Farmakofor_08	6	DDHHHR	11,224
Farmakofor_09	6	AADDHR	11,224
Farmakofor_10	6	ADDHHH	11,224

(A: Hidrojen alıcısı; D: Hidrojen vericisi; H: Hidrofobiklik; R: aromatik özelliği ifade etmektedir.)



Şekil 208: FT187 bileşiminin PARP-1 enzimi ile örtüşmesinden oluşturulan farmakofor modelinin özellikleri.

Farmakofor modelinde yer alan her bir özelliğin birbirine göre mesafeleri incelenen **FT182** ve **FT187** ile iyi örtüşürken diğer yapılarla örtüşmemektedir (Tablo 53). Buda oluşturulan modelin etkinlik gösterecek bileşiklere özgü olduğunu ispatlamaktadır.

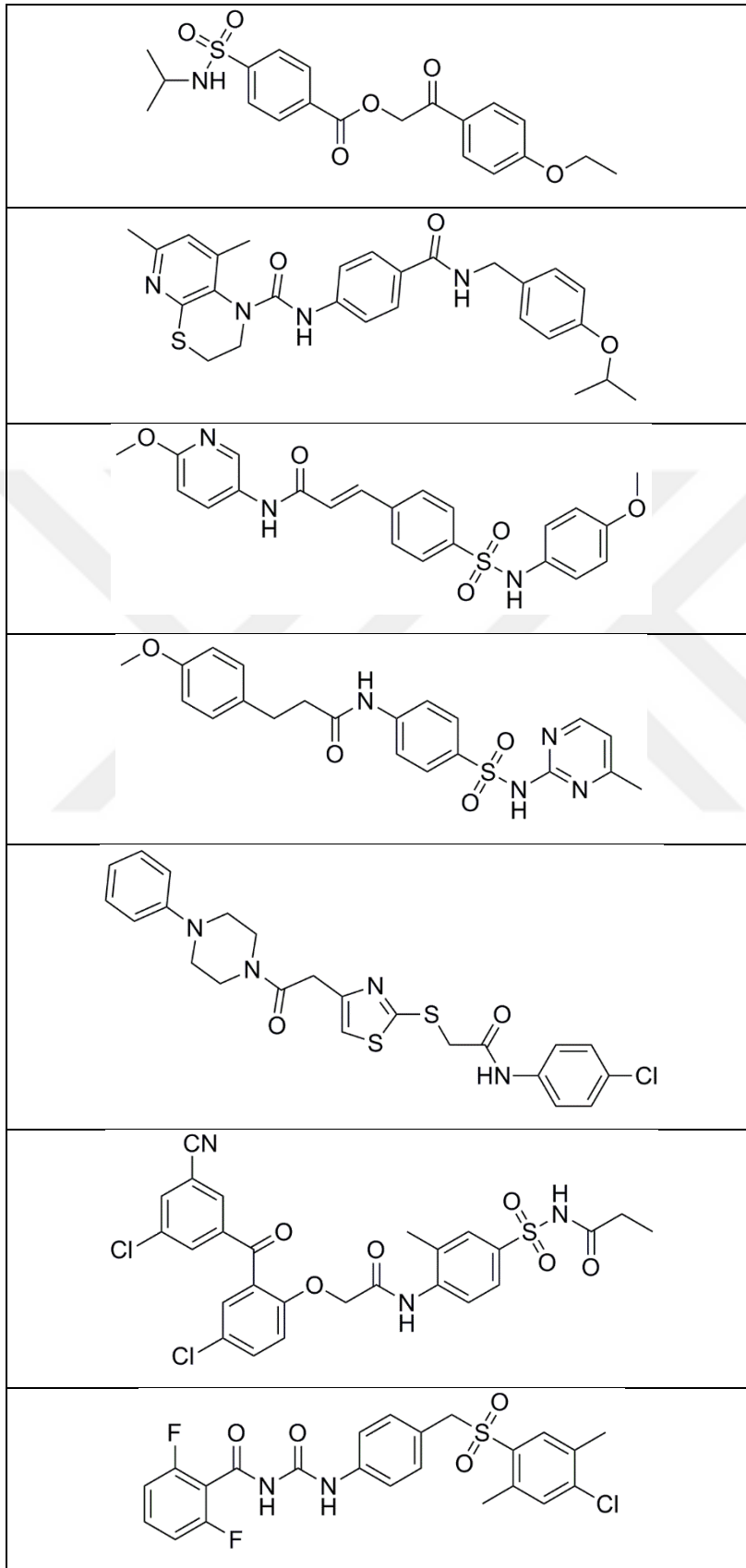
Tablo 53: Modelin aktivite çalışması yapılan bileşikler üzerinde test edilmesi.

FT187 : En uygun = 3.71345
FT182 : En uygun = 2.71506
FT188 : Örtüşmemektedir.
FT186 : Örtüşmemektedir.
FT180 : Örtüşmemektedir.
FT181 : Örtüşmemektedir.
FT184 : Örtüşmemektedir.

Bu belirlenen modelimiz 5384 adet etkin ilaç yapısını içeren bir data bankası ile taranırsa 54 yapı eşleşmektedir. Model yapımızla en iyi eşleşen yedi yapı ise Tablo 54'de belirtilmiştir.

Sonuç olarak sentezlenmiş ve aktiviteleri incelenen moleküllerin potansiyel PARP-1 inhibitörleri, yapı temelli farmakofor modeli çalışmaları sonucunda enzimin etkin bölgesindeki gerek etkileşim, gerekse yönelimleri açısından ele alınıp incelenerek daha etkin ve güvenilir PARP-1 inhibitör bileşiklerinin tasarlanması yapılmıştır. Yapmış olduğumuz bu ön işlem ile, yeni tasarlanacak bileşiklerde zayıf ya da orta seviyede elektron verici grupların diğer bir ifade ile hidrofobik kısımların ağırlıklı olarak kullanılmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 54: En iyi farmakofor modeli ile eşleşen ilk yedi yapı.



8. SONUÇ

Kanser hastalığı geçmişten günümüze ciddi ölüm sebebi olan bir sağlık sorunudur. İlaç şirketleri ve bilim adamları bu sorunu tedavi etmeye yönelik çaba sarfetmektedirler. Kanser tedavisinde en önemli sorun seçici bir ilacın yeteri kadar geliştirilememiş olmasıdır. Tedavi için kullanılan pek çok ilaç ve yöntem kanserli hücrelerin yanısıra normal sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir. Tedavi süreci oldukça maliyetli olup hem aile hem de ülkeler için ciddi bir külfettir. Ayrıca bu teşhisi almış hastalar psikososyal bir çöküntü içine girmektedir. Dolayısıyla yeni tedavi yaklaşımları son derece önemlidir. Bu kapsamda seçici ilaç etken maddelerinin bulunabilmesi için hücresel mekanizmalar üzerinde daha fazla durulmaktadır.

Göğüs ve over kanserleri, kadınlarda görülme insidansı son derece yüksek kanser türleridir. Son dönemlerde özellikle göğüs kanserinin tedavisinde PARP inhibitörlerinin umut vadetmesi bu alandaki çalışmaları artırmıştır. PARP enziminin inhibisyonu için tasarlanan moleküllerin kimyasal yapıları detaylı incelenerek farmakofor yapılar belirlenmiştir.

Bu tezde, moleküler modelleme çalışmaları sonucunda olası PARP inhibitörü olabilecek yeni üre ve karbohidrazit ödevli grupları taşıyan moleküller sentezlenmiştir. Modelleme çalışmalarıyla, sentezlenen yapıların enzimle nasıl etkileştiği detaylı olarak incelenmiştir. Etkileşimde görev alan aminoasitler ve kimyasal bağlar belirlenmiştir.

Fluorometrik yöntem kullanılarak öncelikle tüm maddelerin %PARilasyon değerleri saptanmıştır. **FT180-FT188** (tiyometil sübstitüenti taşıyan) kodlu bileşikler PARP inhibisyonunda ön plana çıkmışlardır. H₂O₂ ile iki katına çıkan %PARilasyon (%199.22) olarabile tekrar bazal seviyesine (%101.96) gelirken özellikle **FT184** kodlu maddenin %PARilasyon değeri, 133.63 olarak tespit edilmiştir. İlerleyen çalışmalarda **FT180-FT188** kodlu bileşikler baz alınarak yeni PARP inhibitörlerinin geliştirilmesi olanak dahilindedir.

Ayrıca bu moleküllerin kanser hücre hatlarında (HCC1937 meme kanser hücresi, Capan-1 pankreas kanser hücresi, MCF7 meme kanser hücresi ile HeLa servikal kanser hücresi) ve MRC5 insan akciğer fibroblast hücresi üzerinde sitotoksik etkinliği araştırılmıştır.

Moleküler modelleme çalışmalarıyla **FT182**, **FT184** ve **FT187** kodlu maddelerin enzimin aktif bölgesi ile etkileşen en uygun yapılar oldukları belirlenmiştir. Zayıf ya da orta seviyede elektron verici grupların diğer bir ifade ile hidrofobik kısımların ağırlıklı yer almasının PARP inhibitör aktiviteyi olumlu yönde etkilediği bulunmuştur.



9. KAYNAKLAR

Abdelhaleem EF, Abdelhameid MK, Kassab AE, Kandeel MM. Design and synthesis of thienopyrimidine urea derivatives with potential cytotoxic and pro-apoptotic activity against breast cancer cell line MCF-7. *Eur J Med Chem.* 2018; 143: 1807-1825.

Akhtar J, Khan AA, Ali Z, Haider R, Yar MS. Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities. *Eur J Med Chem.* 2017; 125: 143-189.

Altaf AA, Shahzad A, Gul Z, Rasool N, Badshah A, Lal B, Khan E. A review on the medicinal importance of pyridine derivatives. *JDDMC.* 2015; 1(1): 1-11.

Altıntop MD, Özdemir A, Turan-Zitouni G, İlgin S, Atlı Ö, İşcan G, Kaplancıklı ZA. Synthesis and biological evaluation of some hydrazone derivatives as new anticandidal and anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2012; 58: 299-307.

American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures 2017.* Atlanta. GA 30303-1002. 1-71.

Amr AGE, Mohamed AM, Mohamed SF, Abdel-Hafez NA, Hammam AFG. Anticancer activities of some newly synthesized pyridine, pyrane, and pyrimidine derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14: 5481-5488.

Ang Y, Tan D. Development of PARP inhibitors in gynecological malignancies. *Curr Probl Cancer.* 2017; 41: 273-286.

Avin V, Thirusangu P, Ranganatha L, Firdouse A, Prabhakar BT, Khanum SA. Synthesis and tumor inhibitory activity of novel coumarin analogs targeting angiogenesis and apoptosis. *Eur J Med Chem.* 2014; 75: 211-221.

Aydın S, Kaushik-Basu N, Arora P, Basu A, Nichols DB, Talele TT, Akkurt M, Çelik İ, Büyükgüngör O, Küçükgülzel ŞG. Microwave assisted synthesis of some novel Flurbiprofen hydrazide-hydrazones as anti-HCV NS5B and anticancer agents. *M Pharm J.* 2013; 17: 26-34.

Bag B. Kanser hastalarında uzun dönemde görülen psikososyal sorunlar. *Current Approaches In Psychiatry.* 2013; 5(1): 109-126.

Balcı M. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi. 2. Baskı. Ankara: 2004, s: 25-154.

Ballar-Kırmızıbayrak P, İlhan R, Yılmaz S, Günel S, Erbaykent-Tepedelen B. A Src/Abl kinase inhibitor, bosutinib, downregulates and inhibits PARP enzyme and sensitizes cells to the DNA damaging agents. *Turk J Biochem.* 2017; DOI: <https://doi.org/10.1515/tjb-2017-0095>.

Bana P, Lako A, Kiss NZ, Beni Z, Szigetvari A, Koti J, Turos GI, Eles J, Greiner I. Synthesis of urea derivatives in two sequential continuous-flow reactors. *Org Process Res Dev.* 2017; 21: 611-622.

Baptista SJ, Silva MMC, Moroni E, Meli M, Colombo G, Dinis TCP, Salvador JAR. Novel PARP-1 inhibitor scaffolds disclosed by a dynamic structure-based pharmacophore approach. *Plos One.* 2017; 12(1): 1-20.

Barkauskaite E, Jankevicius G, Ahel I. Structures and mechanisms of enzymes employed in the synthesis and degradation of PARP-dependent protein ADP-ribosylation. *Mol Cell.* 2015; 58: 935-946.

Batey RA, Santhakumar V, Yoshina-Ishii C, Taylor SD. An efficient new protocol for the formation of unsymmetrical tri- and tetrasubstituted ureas. *Tetrahedron Lett.* 1998; 39(35): 6267-6270.

Boulet M, Fortin S, Lacroix J, Lefebvre C, Cote M, Gaudreault R. Styryl-N-phenyl-N'-(2-chloroethyl)ureas and styrylphenylimidazolidin-2-ones as new potent microtubule-disrupting agents using combretastatin A-4 as model. *Eur J Med Chem.* 2015; 100: 34-43.

Brophy JJ, Nelson DS, Middleton S. Electron impact and chemical ionization mass spectra of aryl ureas. *Org Mass Spectrom.* 1979; 14(7): 379-386.

Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis and biological evaluation of some new thiosemicarbazide, 4-thiazolidinone, 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives bearing imidazo[1,2-a]pyridine moiety. *Acta Pharm Turcica.* 2002; 44: 23-41.

Chaves JDS, Tunes LG, Franco CHJ, Francisco TM, Correa CC, Murta SMF, Montenegro RL, Silva H, Fontes APS, Almeida MV. Novel gold (I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. *Eur J Med Chem.* 2107; 127: 727-739.

Chawla R, Arora A, Parameswaran MK, Sharma PC, Michael S, Ravi TK. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Drug Research.* 2010; 67(3): 247-253.

Chen J, Wang X, Li T, Wu D, Fu X, Zhang G, Shen X, Wang H. Design, synthesis and biological evaluation of novel quinazolinyl-diaryl urea derivatives as potential anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2015; 107: 12-25.

Chen-shu L, Ke T, Yan L, Bo J, Da-li Y, Chen M, Xiao-guang C, Hai-hong H. Synthesis and *in vitro* antitumor activities of novel benzyl urea analogues of sorafenib. APB. 2013; 48(5): 709-717.

Cincinelli R, Musso L, Merlini L, Gianini G, Vesci L, Milazzo FM, Carenini N, Perego P, Penco S, Artali R, Zunino F, Pisano C, Dallavalle S. 7-Azaindole-1-carboxamides as a new class of PARP-1 inhibitors. Bioorg Med Chem. 2014; 22: 1089-1103.

Cohen NC. Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. 13th ed. Academic Press Inc. Jerusalem: 1996, p: 1-361.

Cohen NC. Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. 17th ed. Academic Press Inc. Jerusalem: 1996, p: 93-137.

Cohen NC. Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. 25th ed. Academic Press Inc. Jerusalem: 1996, p: 25-315.

Cowey CL. Profile of tivozanib and its potential for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Drug Des Dev Ther. 2013; 7: 519-527.

Curtin NJ, Szabo C. Therapeutic applications of PARP inhibitors: Anticancer therapy and beyond. Mol Aspects Med. 2013; 34: 1217-1256.

Çıkla P, Tatar E, Küçükgülzel İ, Şahin F, Yurdakul D, Basu A, Krishnan R, Nichols DB, Basu N, Küçükgülzel ŞG. Synthesis and characterization of flurbiprofen hydrazide derivatives as potential anti-HCV, anticancer and antimicrobial agents. Med Chem Res. 2013; 22: 5685-5699.

Daidone G, Raffa D, Plescia F, Maggio B, Roccaro A. Synthesis of pyrazole-4-carbohydrazide derivatives of pharmaceutical interest. Arkivoc. 2002; 11: 227-235.

De P, Baltas M, Theys D, Bruyere C, Kiss R, Belval F, Saffon N. Synthesis and anticancer activity evaluation of 2(4-alkoxyphenyl)cyclopropyl hydrazides and triazolo phthalazines. *Bioorg Med Chem*. 2010; 18: 2537-2548.

Denoyelle S, Chen T, Wang Y, Klosi E, Halperin J, Aktas B, Chorev M. In vitro inhibition of translation initiation by N,N'-diaryllureas-potential anti-cancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012; 22: 402-409.

Doğan ŞD. *N*-aril-*N'*-heteroaril-substitüe üre türevlerinin sentezi. *AKU J Sci Eng*. 2016; 16: 222-229.

Drean A, Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitor combination therapy. *Crit Rev Oncol Hemat*. 2016; 108: 73-85.

Drew Y, Plummer R. PARP inhibitors in cancer therapy: Two modes of attack on the cancer cell widening the clinical applications. *Drug Resist Updat*. 2009; 12: 153-156.

Dulaney C, Marcrom S, Stanley J, Yang ES. Poly (ADP-ribose) polymerase activity and inhibition in cancer. *Semin Cell Dev Biol*. 2017; 63: 144-153.

El-Gamal MI, Jung MH, Lee WS, Sim T, Yoo KH, Oh CH. Design, synthesis and antiproliferative activity of new 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine derivatives against melanoma cell lines. *Eur J Med Chem*. 2011; 46: 3218-3226.

Erdik E. *Organik kimyada spektroskopik yöntemler*. 5. Baskı. Ankara: 2005, s: 356-370.

Foroughifar N, Mobinikhaledi A, Ebrahimi S. A simple and efficient procedure for synthesis of optically active 1,3,4-oxadizole derivatives containing L-amino acid moieties. *Turk J Chem*. 2010; 34: 603-611.

Gandhi VB, Luo Y, Liu X, Shi Y, Klinghofer V, Johnson EF, Park C, Giranda VL, Penning TD, Zhu G. Discovery and SAR of substituted 3-oxoisindoline-4-carboxamides as potent inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase PARP for the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010; 20: 1023-1026.

Garamvölgyi R, Dobos J, Sipos A, Boros S, Illyes E, Baska F, Kekesi L, Szabadkai I, Szantai-Kis C, Keri G, Örfi L. Design and synthesis of new imidazo[1,2-a]pyridine and imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives with antiproliferative activity against melanoma cells. *Eur J Med Chem*. 2016; 108: 623-643.

Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermans S. Nicotinic acid: Pharmacological effects and mechanism of action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48: 79-106.

Glendenning J, Tutt A. PARP inhibitors-current status and the walk towards early breast cancer. *The Breast*. 2011; 20: 12-19.

Goodfellow E, Mouhri ZS, Williams C, Jean-Claude B. Design, synthesis and biological activity of novel molecules designed to target PARP and DNA. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017; 27: 688-694.

Gool MV, Bartolome JM, Macdonald GJ. An easy and versatile synthesis of ureas from 2-benzylaminopyrimidine. *Tetrahedron Lett*. 2008; 49: 7171-7173.

Gülkok Y, Biçer T, Kaynak-Onurdağ F, Özgen S, Şahin MF, Doğruer DS. Synthesis of some new urea and thiourea derivatives and evaluation of their antimicrobial activities. *Turk J Chem*. 2012; 36: 279-291.

Gürsoy A, Terzioğlu N, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. *Eur J Med Chem*. 1997; 32: 753-757.

Hamciuc C, Hamciuc E, Homocianu M, Nicolescu A, Carja ID. Blue light-emitting polyamide and poly(amide-imide)s containing 1,3,4-oxadiazole ring in the side chain. *Dyes Pigments*. 2015; 114: 110-123.

Hannigan K, Kulkarni SS, Bdzhola VG, Golub AG, Yarmoluk SM, Talele TT. Identification of novel PARP-1 inhibitors by structure-based virtual screening. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013; 23: 5790-5794.

Heinisch G, Matuszczak B, Rakowitz D, Tantisira B. Synthesis of N-aryl-N'-heteroaryl-substituted urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Arch Pharm Med Client*. 1997; 330: 207-210.

Heitz F, Harter P, Ewald-Riegler N, Papsdorf M, Kommoss S, Bois A. Poly(ADP-ribose) polymerases: mechanism and new target of anticancer therapy. *Expert Reviews*. 2010; 10(7): 1125-1136.

Henriksen T, Juhler RK, Svensmark B, Cech NB. The relative influences of acidity and polarity on responsiveness of small organic molecules to analysis with negative ion electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). *J Am Soc Mass Spectr*. 2005; 16(4): 446-455.

Hernandez-Davies JE, Zape JP, Landaw EM, Tan X, Presnell A, Griffith D, Heinrich MC, Glaser KB, Sakamoto KM. The multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor Linifanib (ABT-869) induces apoptosis through an Akt and glycogen synthase kinase 3 β -dependent pathway. *Mol Cancer Ther*. 2011; 10(6): 949-960.

Hoffman E, Stroobant V. *Mass Spectrometry Principles and Applications*. 4th ed. Brussels: 2007, p: 1-502.

Höltje HD, Folkers G. *Molecular Modeling – Basic Principles and Applications*. 1st ed. VCH Verlagsgesellschaft mbH: 1997, p: 9-12.

Hwang SH, Weckler AT, Zhang G, Morisseau C, Nguyen LV, Fu SH, Hammock BD. Synthesis and biological evaluation of sorafenib and regorafenib like sEH inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013; 23: 3732-3737.

Ishida J, Yamamoto H, Kido Y, Kamijo K, Murano K, Miyake H, Ohkuba M, Kinoshita T, Warizaya M, Iwashita A, Mihara K, Matsuoka N, Hattori K. Discovery of potent selective PARP-1 and PARP-2 inhibitors: SBDD analysis via a combination of X-ray structural study and homology modeling. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006; 14: 1378-1390.

Izdebski J, Pawlak D. A new convenient method for the synthesis of symmetrical and unsymmetrical *N,N*-disubstituted ureas. *Synthesis.* 1989; 6: 423-425.

Jin C, Liang YJ, He H, Fu L. Synthesis and antitumor activity of ureas containing pyrimidinyl group. *Eur J Med Chem.* 2011; 46: 429-432.

Joule JA, Mills K. *Heterocyclic Chemistry.* Blackwell Publishing. 4th Baskı. Norwich: 2000, s: 1-589.

Khalid H, Rehman AU, Abbasi MA, Hussain R, Khan KM, Ashraf M, Esaj SA, Fatmi MQ. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking of *N*-(Aryl/alkylsulfonyl)-1-(phenylsulfonyl)piperidine-4-carbohydrazide derivatives. *Turk J Chem.* 2014; 38: 189-201.

Khan I, Tantray MA, Hamid H, Alam MS, Kalam A, Dhulap A. Synthesis of benzimidazole based thiadiazole and carbohydrazide conjugates as glycogen synthase kinase-3 β inhibitors with anti-depressant activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016; 26: 4020-4024.

Kim KM, Lee SB, Lee SH, Lee YK, Kim KN. Comparison of validity between WST-1 and MTT test in bioceramic materials. *Key Eng Mat.* 2005; 284: 585-588.

Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Çelen AÖ, Tabanca N, Ali A, Khan SI, Khan IA, Wedge DE. Synthesis and biological activity of substituted urea and thiourea derivatives containing 1,2,4-triazole moieties. *Molecules*. 2013; 18: 3562-3576.

Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Rollas S, Körceğez E, Arıcıoğlu F. Synthesis and biological evaluation of new N-substituted-N'-(3,5-di/1,3,5-trimethylpyrazole-4-yl)thiourea/urea derivatives. *Eur J Pharm Sci*. 2006; 25: 97-103.

Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2 mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br J Cancer*. 2016; 115: 1157-1173.

Kumar R, Yar MS, Rai AK, Chaturvedi S. Synthesis and biological evaluation of some novel 1,3,4-oxadiazoles derived from bi phenyl 4-carboxylic acid. *Pharm Lett*. 2013; 5(1): 366-370.

Kurt BZ, Kandas NO, Dag A, Sonmez F, Kucukislamoglu M. Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-chalcone derivatives containing urea moiety as potential anticancer agents. *Arab J Chem*. 2017; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.10.001>

Ledermann JA, El-Khouly F. PARP inhibitors in ovarian cancer: Clinical evidence for informed treatment decisions. *Br J Cancer*. 2015; 113: 10-16.

Lee YR, Yu DS, Liang YC, Huang KF, Chou SJ, Chen TC, Lee CC, Chen CL, Chiou SH, Huang HS. New approaches of PARP-1 inhibitors in human lung cancer cells and cancer stem-like cell by some selected anthraquinone-derived small molecules. *Plos One*. 2013; 8(2): 1-12.

Li H, Zhu T, Yan T, Luo Y, Zhu H. Design, synthesis and structure-activity relationships of antiproliferative 1,3-disubstituted urea derivatives. *Eur J Med Chem*. 2009; 44: 453-459.

Liu Z, Wang Y, Lin H, Zuo D, Wang L, Zhao Y, Gong P. Design, synthesis and biological evaluation of novel thieno[3,2-d] pyrimidine derivatives containing diaryl urea moiety as potent antitumor agents. *Eur J Med Chem.* 2014; 85: 215-227.

Lopes RO, Romeiro NC, Lima CKF, Silva LL, Miranda ALP, Nascimento PGBD, Cunha FQ, Barreiro EJ, Lima LM. Docking, synthesis and pharmacological activity of novel urea-derivatives designed as p38 MAPK inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2012; 54: 264-271.

Lord CJ, Ashworth A. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2008; 8: 363-369.

Lu C, Tang K, Li Y, Li P, Lin Z, Yin D, Chen X, Huang H. Design, synthesis and evaluation of novel diaryl urea derivatives as potential antitumor agents. *Eur J Med Chem.* 2014; 77: 351-360.

Luzina E, Popov A. Synthesis, evaluation of anticancer activity and compare analysis of N-bis(trifluoromethyl)alkyl-N'-substituted ureas with pharmacophoric moieties. *Eur J Med Chem.* 2012; 53: 364-373.

Madhava G, Subbaiah KV, Sreenivasulu R, Raju CN. Synthesis of novel urea and thiourea derivatives of diphenylphosphoramidate and their antimicrobial activity. *Pharm Lett.* 2012; 4(4): 1194-1201.

Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, Fernandes AR. Heterocyclic anticancer compounds: Recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box. *Molecules.* 2015; 20: 16852-16891.

McGhee W, Riley D, Christ K, Pan Y, Parnas B. Carbon dioxide as a phosgene replacement: Synthesis and mechanistic studies of urethanes from amines, CO₂, alkyl chlorides. *J Org Chem.* 1995; 60(9): 2820-2830.

Michels J, Vitale I, Sapparbaev M, Castedo M, Kroemer G. Predictive biomarkers for cancer therapy with PARP inhibitors. *Oncogene*. 2014; 33: 3894-3907.

Millan DS, Bunnage ME, Burrows JL, Butcher KJ, Dodd PG, Evans TJ, Fairman DA, Hughes SJ, Kilty IC, Lemaitre A, Lewthwaite RA, Mahnke A, Mathias JP, Philip J, Smith RT, Stefaniak MH, Yeadon M, Philips C. Design and synthesis of inhaled p38 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Chem*. 2011; 54: 7797-7814.

Miyashita M, Matsumoto T, Matsukubo H, Linuma F, Taga F, Sekiguchi H, Hamada K, Okamura K, Nishino K. Synthesis and antiulcer activity of N-substituted N'-[3-(3-(piperidinomethyl)phenoxy)propyl]ureas histamine H₂-receptor antagonists with a potent mucosal protective activity. *J Med Chem*. 1992; 35: 2446-2451.

Morales JC, Li L, Fattah FJ, Dong Y, Bey EA, Patel M, Gao J, Boothman DA. Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2014; 24(1): 15-28.

Muijlwijk-Koezen JE, Timmerman H, Goot H, Menge WMPB, Drabbe-Künzel JF, Groote M, Jzerman AP. Isoquinoline and quinazoline urea analogues as antagonists for the human adenosine A₃ receptors. *J Med Chem*. 2000; 43: 2227-2238.

Ölgen S, Bıçak I, Nebioğlu D. Angiogenesis and new aspects of cancer chemotherapy. *J Fac Pharm*. 2002; 31(3): 193-214.

Palaska E, Şahin G, Kelicen P, Durlu NT, Altinok G. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *IL Farmaco*. 2002; 57: 101-107.

Pavia RM, Lobbestael JS, Taylor CP, Hershenson FM, Miskell DL. N-phenyl-N'-pyridinylureas as anticonvulsant agents. *J Med Chem.* 1990; 33: 854-861.

Pavic K, Perkovic I, Cindric M, Pranjic M, Martin-Kleiner I, Kralj M, Schols D, Hadjipavlou-Litina D, Katsori AM, Zorc B. Novel semicarbazides and ureas of primaquine with bulky aryl or hydroxyalkyl substituents: Synthesis, cytostatic and antioxidative activity. *Eur J Med Chem.* 2014; 86: 502-514.

Pellicciari R, Camaioni E, Costantino G, Marinozzi M, Macchiarulo A, Moroni F, Natalini B. Towards new neuroprotective agents: Design and synthesis of 4H-thieno[2,3-c]isoquinolin-5-one derivatives as potent PARP-1 inhibitors. *IL Farmaco.* 2003; 58: 851-858.

Penning TD, Zhu G, Gandhi VB, Gong J, Thomas S, Lubisch W, Grandel R, Wernet W, Park CH, Fry EH, Liu X, Shi Y, Klinghofer V, Johnson EF, Donawho CK, Frost DJ, Diaz VB, Bouska JJ, Olson AM, Marsch KC, Luo Y, Rosenberg SH, Giradnda VL. Discovery and SAR 2-(1-propylpiperidin-4-yl)-1H-imidazole-4-carboxamide. A potent inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) for the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem.* 2008; 16: 6965-6975.

Peralta-Leal A, Rodriguez-Vargas J, Aguilar-Quesada R, Rodriguez MI, Linares JL, Almodovar MR, Oliver FJ. PARP inhibitors: New partners in the therapy of cancer and inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med.* 2009; 47: 13-26.

Perkovic I, Butula I, Kralj M, Kleiner I, Balzarini J, Litina D, Katsori A, Zorc B. Novel NSAID 1-acyl-4-cycloalkyl/arylsemicarbazides and 1-acyl-5-benzyloxy/hydroxyl carbamoylcarbazides as potential anticancer agents and antioxidants. *Eur J Med Chem.* 2012; 51: 227-238.

Perveen S, Mustafa S, Latif M, Iqbal L, Usmani TH, Khan KM, Voelter W. Unsymmetrical 1,3-disubstituted urea derivatives as α -chymotrypsin inhibitors. *Med Chem Res.* 2014; 23(7): 3585-3592.

Pescatore G, Branca D, Fiore F, Kinzel O, Bufi LL, Muraglia E, Orvieto F, Rowley M, Toniatti C, Torrisi C, Jones P. Identification and SAR of novel pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1(2H)-one derivatives as inhibitors potent poly(ADP-ribose) polymerase 1(PARP-1). *Bioorg Med Chem Lett*. 2010; 20: 1094-1099.

Peter B. The synthesis and use of certain pyridine derivatives as modulators of the G-protein coupled receptors mGlu5 and P2Y₁₂. University of Gothenburg, Doktora Tezi, 2012, Göteborg (Danışman: Thomas Antonsson).

Plummer R. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors: From bench to bedside. *Clin Oncol*. 2014; 26: 250-256.

Qin M, Yan S, Wang L, Zhang H, Zhao Y, Wu S, Wu D, Gong P. Discovery of novel diaryl urea derivatives bearing a triazole moiety as potential antitumor agents. *Eur J Med Chem*. 2016; 115: 1-13.

Ragavendran J, Sriram D, Patel SK, Reddy IV, Bharathwajan N, Stables J, Yogeewari P. Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore. *Eur J Med Chem*. 2007; 42: 146-151.

Rahim F, Ullah H, Taha M, Wadood A, Javed MT, Rehman W, Nawaz M, Ashraf M, Ali M, Sajid M, Ali F, Khan MN, Khan KM. Synthesis and *in vitro* acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of hydrazone based schiff bases. *Bioorg Chem*. 2016; 68: 30-40.

Ranganatha L, Zameer F, Meghashri S, Rekha ND, Girish V, Gurupadaswamy HD, Khanum SA. Design, synthesis and anticancer properties of novel benzophenone-conjugated coumarin analogs. *Arch Pharm*. 2013; 346(12): 901-911.

Rajak H, Agarawal A, Parmar P, Thakur BS, Veerasamy R, Sharma PC, Kharya MD. 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazoles as surface recognition moiety:

Design, synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011; 21: 5735-5738.

Rathore A, Sudhakar R, Ahsan MJ, Ali A, Subbarao N, Jadav SS, Umar S, Yar MS. In vivo anti-inflammatory activity and docking study of newly synthesized benzimidazole derivatives bearing oxadiazole and morpholine rings. *Bioorg Chem.* 2017; 70: 107-117.

Ravez S, Arsenlis S, Barczyk A, Dupont A, Frederick R, Hesse S, Kirsch G, Depreux P, Goossens L. Synthesis and biological evaluation of di-aryl urea derivatives as c-Kit inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2015; 23: 7340-7347.

Reddy NS, Rao AS, Chari MA, Kumar VR, Jyothy V, Himabindu V. Synthesis and antibacterial activity of urea and thiourea derivatives of anacardic acid mixture isolated from a natural product cashew nut shell liquid (CNSL). *IJOC.* 2012; 2: 267-275.

Reddy NV, Kumar PS, Reddy PS, Kantam ML, Reddy KR. Synthesis of unsymmetrical phenylurea derivatives via oxidative cross coupling of aryl formamides with amines under metal-free conditions. *New J Chem.* 2015; 39: 805-809.

Scarpelli R, Boueres JK, Cerretani M, Ferrigno F, Ontoria JM, Rowley M, Fademrecht CS, Toniatti C, Jones P. Synthesis and biological evaluation of substituted 2-phenyl-2H-imidazole-7-carboxamide as potent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010; 20: 488-492.

Sehouli J, Braicu EI, Chekerov R. PARP inhibitors for recurrent ovarian carcinoma: Current treatment options and future perspectives. *Gebfra Science.* 2015; 76: 164-169.

Selveraj K, Kulanthai K, Sadhasivam G. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Saudi Pharm J.* 2017; 25: 337-345.

Shafeeulla RM, Krishnamurthy G, Bhojyanaik HS, Shivarudrappa HP, Shiralgi Y. Spectral thermal cytotoxic and molecular docking studies of N'-hydroxybenzoyl; pyridine-4-carbohydrazide its complexes. Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci. 2017; 6; 332-344.

Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DJ. Mass Spectrometry. Spectrometric identification of organic compounds. 7th ed. New York: 2005, p: 3-8.

Singh I, Kumar A. Synthesis and antibacterial activity of 2-(substitutedphenyl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles. Chem Sci Trans. 2015; 4(1): 133-136.

Singh R, Kumar GV. Green synthesis of symmetrical 1, 3-disubstituted urea derivatives from biuret and different substituted anilines in the presence of NaCl. AASCIT J Chem. 2015; 2(4): 97-101.

Singh S, Sharma B, Kanwar SS, Kumar A. Lead phytochemicals for anticancer drug development. Front Plant Sci. 2016; 7: 1-13.

Somakala K, Amir M. Synthesis characterization and pharmacological evaluation of pyrazolyl urea derivatives as potential anti-inflammatory agents. APSB. 2017; 7(2): 230-240.

Song EY, Kaur N, Park MY, Jin Y, Lee K, Kim G, Lee KY, Yang JS, Shin JH, Nam KY, No KT, Han G. Synthesis of amide and urea derivatives of benzothiazole as Raf-1 inhibitor. Eur J Med Chem. 2007; 43(7): 1519-1524.

Spielman MA, Richards RK. Analgesic properties of some 1-acyl-3-aminomethylureas. J Pharm Sci. 1946; 35: 28-31.

Steppuhn A, Gase K, Krock B, Halitschke R, Baldwin IT. Nicotine's defensive function in nature. Plos Biol. 2004; 2(8): 1074-1080.

Strazic D, Benkovic T, Gembarovski D, Kontrec D, Galic N. Comprehensive ESI-MS and MS/MS analysis of aromatic hydrazones derived from nicotinic acid hydrazide. *IJMS*. 2014; 371: 54-64.

Sudha LV, Sathyanarayana DN. Conformation of some N,N'-aryl/alkyl thiouras by ¹H-NMR and infrared spectral analysis. *SAA*. 1984; 40(8): 751-755.

Tale R, Rodge A, Hatnapure G, Keche A. The novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one urea derivatives of N-aryl urea: Synthesis, anti-inflammatory, antibacterial and antifungal activity evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011; 21: 4648-4651.

Tan G, Yao Y, Gu Y, Li S, Lv M, Wang K, Chen H, Li X. Cytotoxicity and DNA binding property of the dimers of triphenylethylene-coumarin hybrid with one amino side chain. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24: 2825-2830.

Tangutoori S, Baldwin P, Sridhar S. PARP inhibitors: A new era of targeted therapy. *Maturitas*. 2015; 81: 5-9.

Terzioğlu G, Keskin AÜ, Demirel GY. Hücre proliferasyonu ölçüm yöntemleri ve çeşitli ticari proliferasyon kitlerinin karşılaştırılması. *Turk J Immunol*. 2013; 1(3): 74-89.

Thavonekham B. A practical synthesis of ureas from phenyl carbamates. *Synthesis*. 1997; 10: 1189-1194.

Thomas HD, Calabrese CR, Batey MA, Canan S, Hostomsky Z, Kyle S, Maegley KA, Newell DR, Skalitzky D, Wang LZ, Webber SE, Curtin NJ. Preclinical selection of a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor for clinical trial. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6(3): 945-956.

Tok F, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B. Kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım: Poli (ADP-riboz) polimeraz-1 inhibitörleri. *Clin Exp Health Sci.* 2015; 1: 41-52.

Usharani V. Synthetic investigations on bis aryl ureas, bisphosphonates and citalopram analogues. Jawaharlal Nehru Technological University, Doktora Tezi, 2012, Hyderabad (Danışman: Prof.Dr. P.K. Dubey).

Vajragupta O, Pathomsakul A, Matayatsuk C, Ruangreangyingyod L, Wongkrajang Y, Foye WO. Synthesis and antihypertensive activity of N-(alkyl/alkenyl/aryl)-N'-heterocyclic ureas and thioureas. *J Pharm Sci.* 1996; 85(3): 258-261.

Vasavi Y, Parthiban N, Kumar DS, Banji D, Srisutherson N, Ghosh S, Chakravarthy MVK. Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy- an overview. *Int J Pharm Tech Res.* 2011; 3(3): 1410-1422.

Vedavathi P, Sekhar KC, Raju CN. Synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of thiourea/urea derivatives of amlodipine. *Pharm Lett.* 2013; 5(1): 199-204.

Verma S, Hashim R, Krishnarth N. Synthesis of phenylurea derivatives & their evaluation as antihyperglycaemic agents. *IGJPS.* 2013; 3(1): 33-39.

Wandas M, Talik Z. Theoretical and experimental NMR data of 3,5-dinitro-2-(2-phenylhydrazinyl)pyridine and of its 4- and 6-methyl derivatives. *J Mol Struct.* 2013; 1043: 15-27.

Wang J, Xi JB, Chen W, Huang SH, Bai ZW. High performance chiral separation materials based on chitosan bis(3,5-dimethylphenylcarbamate)-(alkyl urea). *Carbohydr Polym.* 2017; 156: 481-489.

Wang J, Wang X, Li H, Ji D, Li Y, Xu Y, Zhu Q. Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-fluoro-1H-benzimidazole-4-carboxamide derivatives as potent PARP-1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016; 26: 4127-4132.

Wang LY, Chang EC, Yeh MY, Chung YH, Huang JJ, Wong FF. Synthesis of 1,3,4-oxadiazole based aromatic and heterocyclic/phenylpyrazole derivatives. *Heteroat Chem*. 2014; 25(3): 171-177.

Wawer I, Koleva V. ^1H , ^{13}C and ^{15}N -NMR study of N1-alkyl-N2-arylthioureas. *Magn Res Chem*. 1993; 31: 375-379.

Weissberg A, Dagan S. Interpretation of ESI(+)-MS-MS spectra-towards the identification of 'unknowns'. *IJMS*. 2011; 299: 158-168.

Williams D, Fleming I. *Spectroscopic methods in organic chemistry*. 6th ed. Berkshire: 2008, p: 162-164.

Xie Z, Zhou Y, Zhao W, Jiao H, Chen Y, Yang Y, Li Z. Identification of novel PARP-1 inhibitors: Drug design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015; 25: 4557-4561.

Yang T, Gao G. Synthesis and characterization of novel N-acyl cyclic urea derivatives. *Arkivoc*. 2012; 6: 304-316.

Yin Y, Lin L, Ruiz C, Khan S, Cameron MD, Grant W, Pocas J, Eid N, Park H, Schröter T, LoGrasso PV, Feng Y. Synthesis and biological evaluation of urea derivatives as highly potent and selective rho kinase inhibitors. *J Med Chem*. 2013; 56: 3568-3581.

Yuan Z, Chen S, Chen C, Chen J, Chen C, Dai Q, Gao C, Jiang Y. Design, synthesis and biological evaluation of 4-amidobenzimidazole acridine derivatives as dual PARP and Topo inhibitors for cancer therapy. *Eur J Med Chem*. 2017; 138: 1135-1146.

Yuan B, Ye N, Song SS, Wang YT, Song Z, Chen HD, Chen CH, Huan XJ, Wang YQ, Su Y, Shen YY, Sun YM, Yang XY, Chen Y, Guo SY, Gan Y, Gao ZW, Chen XY, Ding J, He JX, Zhang A, Miao ZH. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition and anticancer activity of simmiparib, a new inhibitor undergoing clinical trials. *Cancer Lett.* 2017; 386: 47-56.

Yule IA, Czaplewski LG, Pommier S, Davies DT, Narramore SK, Fishwick CWG. Pyridine-3-carboxamide-6-yl-ureas as novel inhibitors of bacterial DNA gyrase: Structure based design, synthesis, SAR and antimicrobial activity. *Eur J Med Chem.* 2014; 86: 31-38.

Zee-Cheng RKY, Cheng CC. Antileukemic activity of substituted ureidothiazoles, ureidothiadiazoles and related compounds. *J Med Chem.* 1979; 22: 28-32.

Zhao H, Ji M, Cui G, Zhou J, Lai F, Chen X, Xu B. Discovery of novel quinazoline-2,4(1H,3H)-dione derivatives as potent PARP-2 selective inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2017; 25: 4045-4054.

Zhao Y, Liu Z, Zhai X, Ge D, Huang Q, Gong P. Synthesis and in vitro antitumor activity of novel diaryl urea derivatives. *Chinese Chem Lett.* 2013; 24: 386-388.

Zhou D, Chu W, Xu J, Jones LA, Peng X, Li S, Chen DL, Mach RH. Synthesis, [18F] radiolabeling and evaluation of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors for in vivo imaging of PARP-1 using positron emission tomography. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 22: 1700-1707.

Zhou Z, Ge B, Chen Y, Shi X, Yang X, Xu J. Catecholic amides as potential selective phosphodiesterase 4D inhibitors: Design, synthesis, pharmacological evaluation and structure-activity relationships. *Bioorg Med Chem.* 2015; 23: 7332-7339.

Zhu G, Gong J, Gandhi VB, Liu X, Shi Y, Johnson EF, Donawho CK, Ellis PA, Bouska JJ, Osterling DJ, Olson AM, Park C, Luo Y, Shoemaker A, Giranda VL, Penning TD. Discovery and SAR of orally efficacious tetrahydroimidopyridazinone PARP inhibitors for the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012; 20: 4635-4645.

Zhu Q, Wang X, Chu Z, He G, Dong G, Xu Y. Design, synthesis and biological evaluation of novel imidazo[4,5-c]-pyridinecarboxamide derivatives as PARP-1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013; 23: 1993-1996.



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Fatih	Soyadı	Tok
Doğum Yeri	Gürün	Doğum Tarihi	20.08.1989
Uyruğu	T.C.	Tel	05556016535
E-mail	fatih.tok@marmara.edu.tr		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	2018
Yüksek Lisans	-	-
Lisans	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2013
Lise	Kadir Has Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Araştırma Görevlisi	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2014-
Araştırma Görevlisi	Erzincan Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2013-2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	iyi	iyi
Almanca	orta	orta	orta

Yabancı Dil Sınav Notu #

YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
67,50								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	87,154	84,387	65,658

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

Design, synthesis and evaluation of biological activities of some new carbohydrazide and urea derivatives

Fatih Tok¹, Recep İlhan², Selin Günel², Petek Ballar-kırmızıbayrak², [Bedia Koçyiğit-kaymakçıoğlu](#)¹

¹Department of Pharmaceutical Chemistry, Marmara University, Istanbul, Turkey

²Department of Biochemistry, Ege University, Izmir, Turkey

INTRODUCTION: Urea and carbohydrazide derivatives are important compounds exhibiting cytotoxic activities. In this study, a series of new urea and carbohydrazide derivatives containing an pyridine ring were synthesized and evaluated for cytotoxic activity.


METHODS: The proposed structures of the synthesized compounds were confirmed using elemental analysis, IR and ¹H-NMR spectroscopic techniques. The cytotoxic potencies of synthesized compounds were determined by using 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay (MTT) on BRCA mutant carrying HCC1937 and Capan-1 cell lines as well as on MCF7, HeLa and MRC5 cells.

RESULTS: 3a, 3b, 3c and 3d showed cytotoxic activity against all cancer cell lines.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our data indicate that compounds 3a-3d are more selective to cancer cells compared to nontumoral fibroblasts, however these compounds are not more potent on HR defective cells with BRCA mutants.

Keywords: Carbohydrazide, urea, cytotoxic activity

TOOLS

-  Download citation
- RIS
- EndNote
- BibTex
- Medlars
- Procite
- Reference Manager
- Share with email
- Share
- Send email to author
- Similar articles**
- Google Scholar



Bazı yeni karbohidrazit ve üre türevlerinin tasarımı, sentezi ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi

Fatih Tok¹, Recep İlhan², Selin Günel², Petek Ballar-kırmızıbayrak², [Bedia Koçyiğit-kaymakçıoğlu](#)¹

¹Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ ve AMAÇ: Üre ve karbohidrazit türevleri önemli sitotoksik etkinlik gösteren bileşiklerdir. Bu çalışmada, bir yeni seri piridin halkası taşıyan üre ve karbohidrazit türevleri sentezlenmiş ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Sentezlenen bileşiklerin önerilen yapıları elemental analiz, IR, ¹H-NMR spektroskopik yöntemleriyle doğrulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik etki güçleri, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) kullanılarak BRCA mutasyonu taşıyan HCC1937 ve Capan-1 hücre hatları olan MCF7, HeLa ve MRC5 hücreleri üzerinde tespit edilmiştir.

BULGULAR: 3a, 3b, 3c ve 3d tüm kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etki göstermiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Verilerimiz, 3a-d bileşiklerinin kanser hücrelerinde tümoral olmayan fibroblastlarla kıyaslandığında daha seçici olduğunu, ancak bu bileşiklerin BRCA-1 mutant homolog rekombinasyon (HR) DNA onarımı hatalı hücrelerde ise daha fazla etkili olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbohidrazit, üre, sitotoksik aktivite

Corresponding Author: Bedia Koçyiğit-kaymakçıoğlu, Türkiye

5

Konu **About your manuscript - TJPS-64935**
Gönderen Editorial Office TJPS <noreply@journalagent.com>
Alıcı Bedia Koçyiğit-kaymakçıoğlu <bkaymakcioglu@marmara.edu.tr>
Tarih 2017-09-21 10:26



Kime: Bedia Kocyiğit-kaymakcioglu (bkaymakcioglu@marmara.edu.tr)
Bilgi: onur@pharmacy.ankara.edu.tr
Konu: About your manuscript - TJPS-64935

Ref.: Bedia Kocyiğit-kaymakcioglu, TJPS-64935,
Title: Bazı yeni karbohidrazit ve ure türevlerinin tasarımı, sentezi ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi - Design, synthesis and evaluation of biological activities of some new carbohydrazide and urea derivatives
Authors: Fatih Tok, Recep İlhan, Selin Gunal, Petek Ballar-kirmizibayrak, Bedia Kocyiğit-kaymakcioglu

Dear Dr. Bedia Kocyiğit-kaymakcioglu,

I am pleased to inform you that your above mentioned manuscript submitted to the "Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences" has now been accepted for publication.

Your manuscript will be sent to the publication section of the Journal.

Best Regards,

Editorial Board
Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences
<http://www.turkips.org/home/>

Mesaji okudu olarak isaretlemek için tıklayınız:

<https://www.journalagent.com/z4/msgConfirm.asp?pdire=tips&plng=tur&mid=170066696&un=U-2309699223>

Lutfen bu mesaji yanitlamayiniz, mesajlarinizi sistem üzerinden gonderebilirsiniz.

JournalAgent - TJPS



GAZI
2nd INTERNATIONAL
GPSS
GAZI PHARMA SYMPOSIUM SERIES

PHARMA
SYMPOSIUM
SERIES
Turkey 13
11 2017
OCTOBER - ANKARA

2nd INTERNATIONAL
GAZI PHARMA SYMPOSIUM

Herewith we confirm the participation of

Fatih TOK

at the 2nd International Gazi Pharma Symposium Series

Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN
Symposium Chairperson

P143

CYTOTOXICITY OF SOME NEW CARBOHYDRAZIDE AND UREA DERIVATIVES BEARING PYRIDINE RING

Fatih Tok¹, Recep Ilhan², Selin Gunal², Petek Ballar-Kirmizibayrak², Bedia Kocyigit-Kaymakcioglu¹

¹Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Marmara University, 34668 Istanbul, Turkey

²Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Ege University, 35040 Izmir, Turkey

Internal and external factors can damage DNA, the genetic material. Numerous repair mechanisms which can repair those damages exist in the normal cell. One of those is called Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1). If PARP-1 inhibition occurs, single strand DNA breaks can not be repaired and double strand DNA breaks can be formed. Eventually, cells undergo necrosis or apoptosis [1]. Urea and carbonylhydrazide derivatives are important compounds exhibiting anticancer activities [2,3]. In this study, a series of new urea and carbonylhydrazide derivatives containing an pyridine ring were synthesized. The proposed structures of the synthesized compounds were confirmed using elemental analysis, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectroscopy. The cytotoxic potencies of synthesized compounds were determined by using 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay (MTT) on BRCA mutant carrying HCC1937 and Capan-1 cell lines as well as on MCF7, HeLa and MRC5 cells. Cellular PARP inhibitory activity of compounds was assessed by measuring the inhibition of the H₂O₂-induced PARylation in HeLa cells using immunofluorometric assay system.

This study was supported by TUBITAK with 215S112 project number.

References

- [1] Tok F et al., Musbed, 2015, 1, 41-52.
- [2] Zhan W et al., Bioorg Med Chem., 2012, 20, 4323-4329.
- [3] Thakur A et al., Eur J Med Chem., 2015, 101, 476-495.