

**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**PİRİMİDİN VE İMİDAZOL ÇEKİRDEĞİ İÇEREN  
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE *İN VİTRO* SİTOTOKSİK  
AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

**Hazırlayan  
Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ**

**Danışman  
Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

**Doktora Tezi**

**Temmuz 2019  
KAYSERİ**



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**PIRİMİDİN VE İMİDAZOL ÇEKİRDEĞİ İÇEREN  
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE *İN VİTRO* SİTOTOKSİK  
AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

**(Doktora Tezi)**

**Hazırlayan  
Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ**

**Danışman  
Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
Tarafından FDK-2016-6664 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Temmuz 2019  
KAYSERİ**

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

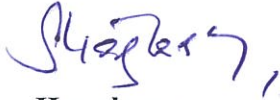
Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.



Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ

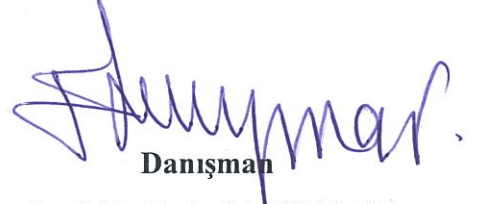


“Pirimidin ve İmidazol Çekirdeği İçeren Bileşiklerin Sentezi ve *In Vitro* Sitotoksik Aktivite Çalışmaları” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.



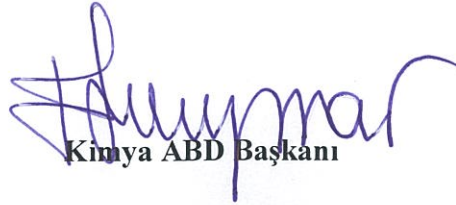
**Hazırlayan**

Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ



**Danışman**

Prof. Dr. Emin SARIPINAR



**Kimya ABD Başkanı**

Prof. Dr. Emin SARIPINAR

**Prof. Dr. Emin SARIPINAR** danışmanlığında **Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ** tarafından hazırlanan “**Pirimidin ve İmidazol Çekirdeği İçeren Bileşiklerin Sentezi ve *In Vitro* Sitotoksik Aktivite Çalışmaları**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya** Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

30/07/2019

**JÜRİ:**

Danışman : Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Üye : Prof. Dr. Zeki BÜYÜKMUMCU


Üye : Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye SABANCI

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Fatma KILIÇ DOKAN

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 20/08/2019 tarih ve 2019/48-19 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
20/08/2019  
Prof. Dr. Mehmet AKKURT  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım danışman hocam sayın Prof. Dr. Emin SARIPINAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme komitemde yer alan ve tez aşamasında bana katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK ve Prof. Dr. Zeki BÜYÜKMUMCU'ya teşekkür ederim.

FDK-2016-6664 proje kodu ve “**Pirimidin ve İmidazol Çekirdeği İçeren Bileşiklerin Sentezi ve *In Vitro* Sitotoksik Aktivite Çalışmaları**” başlığı ile maddi olarak destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan, Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanları Öğr. Gör. Dr. Semiha KÖPRÜ ve Öğr. Gör. Mehmet ÇADIR'a, Kayseri Üniversitesi Dr. Öğr. Üyesi Fatma KILIÇ DOKAN'a ve tek kristal çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde görevli Doç. Dr. Onur ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Sitotoksik aktivite çalışmalarını gerçekleştirmemde bana yardımcı olan değerli arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Senem AKKOÇ'a teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Burçin TÜRKMENOĞLU, Serkan DAYAN, Burcu SOMTÜRK YILMAZ ve Halis KARATAŞ'a

Benimle hayatı her anlamda paylaşan, aldığım her kararda yanımda olan ve beni destekleyen eşim Dr. Emre YAVUZ'a ve varlığıyla beni motive ve mutlu eden oğlum Emir YAVUZ'a

Tüm yaşamım boyunca olduğu gibi doktora eğitimim sırasında da sonsuz sevgileri ile yanımda olan, her açıdan örnek aldığım ve gurur duyduğum babam Erdoğan ÇAĞLAR, annem Hamide ÇAĞLAR ve abim Uğur ÇAĞLAR'a sonsuz teşekkürler ediyorum...

Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ

Temmuz 2019, KAYSERİ

# PIRİMİDİN VE İMİDAZOL ÇEKİRDEĞİ İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE *İN VİTRO* SİTOTOKSİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü  
Doktora Tezi, Temmuz 2019  
Danışman: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

## ÖZET

Biyolojik aktif bileşikler içerisinde geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olan pirimidin ve imidazol çekirdeği içeren çok yönlü yeni heterosiklik bileşikler sentezlenmiştir. İlk olarak guanilhidrazon türevleri (**3a-y**) sentezlenerek hedef bileşiklerin başlangıç maddeleri hazırlandı.

Çalışma-1’de aromatik aldehit türevleri (**1a,b**), etil siyanoasetat (**2**) ve (**3a-f, h-m, v,y**)’nin üç bileşenli reaksiyonu sonucu pirimidin çekirdeği içeren on altı adet yeni bileşik (**SY1-16**) sentezlendi. Çalışma-2’de (**3a-c, e-g, j, k, m, r**) ve fenil glioksal monohidratın (**4**) reaksiyonu sonucu imidazol çekirdeği içeren on adet yeni bileşik (**SY17-26**) sentezlendi. Çalışma-3’te (**3a-u**) ve 3-formilkromonun (**5**) reaksiyonu sonucu pirimidin çekirdeği içeren toplam yirmi dokuz adet yeni 5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin (**SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)**) ve pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon (**SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)**) türevi bileşikler sentezlendi.

İyi verimlerde sentezlenen bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FT-IR ve elementel analiz gibi spektroskopik ve analitik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı. Ayrıca, **SY30B** ve **SY38A** bileşiklerinin yapıları, tek kristal X-ışını kırınım çalışmaları ile doğrulandı.

Çalışma-4’te *in vitro* aktivite çalışmaları; **SY1-16** bileşikleri için, insan meme kanser hücre hattı (MDA-MB-231) ve insan kolon kanser hücre hattına (DLD-1) karşı; **SY17-26** bileşikleri için, insan meme kanser hücre hattı (MCF-7) ve insan karaciğer kanser hücre hattına (HepG2) karşı ve **SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)** ve **SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)** bileşikleri için, MDA-MB-231 ve HepG2 hücre hattına karşı test edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Guanilhidrazon, Pirimidin, Biginelli Reaksiyonu, İmidazol, 3-formilkromon, Sitotoksik Aktivite, DLD-1, MDA-MB-231, MCF-7, HepG2.

# SYNTHESIS AND *IN VITRO* CYTOTOXIC ACTIVITY STUDIES OF COMPOUNDS CONTAINING PYRIMIDINE AND IMIDAZOLE NUCLEUS

Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

PhD Thesis, July 2019

Supervisor: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

## ABSTRACT

Among the biologically active compounds, novel versatile heterocyclic compounds containing pyrimidine and imidazole nuclei possessing a wide range of biological activities have been synthesized. Initially, guanylhydrazone derivatives (**3a-y**) were synthesized and the starting materials of the target compounds were prepared.

In study-1, sixteen new compounds (**SY1-16**) containing pyrimidine nuclei were synthesized as a result of three-component reaction of aromatic aldehyde derivatives (**1a,b**), ethyl cyanoacetate (**2**) and (**3a-f, h-m, v,y**). In study-2 (**3a-c, e-g, j, k, m, r**) and by reaction of phenyl glyoxal monohydrate (**4**), ten novel compounds (**SY17-26**) containing imidazole nucleus were synthesized. In study-3, a total of twenty-nine new *5H*-chromeno[4,3-*d*]pyrimidine (**SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)**) and pyrimidine-5-yl-(2-hydroxyphenyl)methanone (**SY-B (27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)**) derivatives which resulting from the reaction of (**3a-u**) and 3-formylchromone (**5**) containing a pyrimidine nucleus were synthesized.

Structures of compounds synthesized in good yields were elucidated using spectroscopic and analytical methods such as <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FT-IR and elemental analysis. In addition, the structures of the compounds **SY30B** and **SY38A** were confirmed by single crystal X-ray diffraction studies.

In study-4, *in vitro* activity studies; For compounds **SY1-16**, against the human breast cancer cell line (MDA-MB-231) and the human colon cancer cell line (DLD-1); For the **SY17-26** compounds, against the human breast cancer cell line (MCF-7) and the human liver cancer cell line (HepG2); for **SY-A (27-29, 31-34, 38-43, 45)** and **SY-B (27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)** were tested against the MDA-MB-231 and HepG2 cell line.

**Keywords:** Guanylhydrazone, Pyrimidine, Biginelli Reaction, Imidazole, 3-formylchromone, Cytotoxic Activity, DLD-1, MDA-MB-231, MCF-7, HepG2.

## İÇİNDEKİLER

### PIRİMİDİN VE İMİDAZOL ÇEKİRDEĞİ İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE *İN VİTRO* SİTOTOKSİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL VE ONAY .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xvi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xvii
<b>GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>

## 1. BÖLÜM

### GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

<b>1.1. Kanser.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Kanser Oluşum Nedenleri.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. Kanser Türleri.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.1. Kolon Kanseri .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.2. Meme Kanseri.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.3. Akciğer Kanseri .....</b>	<b>6</b>
<b>1.4. Potansiyel Anti-tümör İlaçlar .....</b>	<b>7</b>
<b>1.5. Pirimidin.....</b>	<b>8</b>
<b>1.5.1. Pirimidin Sentez Çalışmaları .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5.1.1. Biginelli Reaksiyonu ile Pirimidin Sentez Çalışmaları .....</b>	<b>12</b>
<b>1.5.2. Biyolojik Aktivite Gösteren Pirimidin Türevi Bileşikler.....</b>	<b>23</b>

1.6. İmidazol.....	27
1.6.1. İmidazol Sentez Çalışmaları.....	29
1.6.2. Biyolojik Aktivite Gösteren İmidazol Türevi Bileşikler.....	35
1.7. Kromon ve Türevleri .....	39
1.7.1. 3-Formilkromon ve Sentez Çalışmaları.....	41
1.7.2. Biyolojik Aktivite Gösteren Kromon Türevi Bileşikler.....	47
1.8. Guanilhidrazon .....	49

## 2. BÖLÜM

### YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Materyal .....	51
2.1.1. Kullanılan reaktifler ve çözücüler.....	51
2.1.2. Hücre Kültürü .....	51
2.1.3. Kullanılan Araç ve Cihazlar.....	52
2.1.4. Kullanılan Metodlar .....	53
2.2. Yöntem .....	53
2.2.1. Guanilhidrazon Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem .....	53
2.2.2. Çalışma-1 .....	55
2.2.3. Çalışma-2 .....	55
2.2.4. Çalışma-3 .....	56
2.2.5. Çalışma-4 .....	57
2.2.5.1. Pirimidin Türevleri İçin Sitotoksik Aktivite Çalışmaları .....	57
2.2.5.2. İmidazol Türevleri İçin Sitotoksik Aktivite Çalışmaları .....	58
2.2.5.3. Pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon ve 5 <i>H</i> -kromeno [4,3- <i>d</i> ]pirimidin Temelli Bileşik Türevleri İçin Sitotoksik Aktivite Çalışmaları .....	58
2.2.6. X-Işını Kırınımı Analizi.....	59
2.2.6.1. SY30B için X-Işını Kırınımı Analizi .....	59
2.2.6.2. SY38A için X-Işını Kırınımı Analizi.....	59

### 3. BÖLÜM

#### BULGULAR

<b>3.1. Deneysel Çalışmalara Giriş.....</b>	<b>60</b>
<b>3.2. Çalışma-1 .....</b>	<b>60</b>
3.2.1. 4-Hidroksi-2- $\{(2E)-2-[(4\text{-metilfenil)metiliden}]\text{hidrazino}\}$ -6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY1) .....	61
3.2.2. 4-Hidroksi-2- $\{(2E)-2-[(4\text{-metoksifenil)metiliden}]\text{hidrazino}\}$ -6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY2) .....	63
3.2.3. 4-Hidroksi-6-fenil-2- $\{(2E)-2-(\text{fenilmetiliden})\text{hidrazino}\}$ -1,6-dihidropirimidin -5-karbonitril (SY3) .....	65
3.2.4. 2- $\{(2E)-2-[(4\text{-etoksifenil)metiliden}]\text{hidrazino}\}$ -4-hidroksi-6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY4) .....	67
3.2.5. 4-Hidroksi-2- $\{(2E)-2-\{[4-(1\text{-metiletil)fenil}]\text{metiliden}\}\text{hidrazino}\}$ -6-fenilpirimidin-5-karbonitril (SY5) .....	69
3.2.6. 2- $\{(2E)-2-[(2\text{-klorofenil)metiliden}]\text{hidrazino}\}$ -4-hidroksi-6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY6) .....	71
3.2.7. 2- $\{(2E)-2-[(2\text{-kloro-6-florofenil)metiliden}]\text{hidrazino}\}$ -4-hidroksi-6-fenilpirimidin-5-karbonitril (SY7) .....	73
3.2.8. 4-Hidroksi-2- $\{(2E)-2-[(4\text{-nitrofenil)metiliden}]\text{hidrazino}\}$ -6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY8) .....	75
3.2.9. 2- $\{(2E)-2-\{[4-(\text{dimetilamino)fenil}]\text{metiliden}\}\text{hidrazino}\}$ -4-hidroksi-6-fenilpirimidin-5-karbonitril (SY9) .....	77
3.2.10. 2- $\{(2E)-2-[(2,4\text{-dimetoksifenil)metiliden}]\text{hidrazino}\}$ -4-hidroksi-6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY10) .....	79
3.2.11. 4-Hidroksi-6-fenil-2- $\{(2E)-2-(1\text{-feniletiliden})\text{hidrazino}\}$ pirimidin-5-karbonitril (SY11).....	81
3.2.12. 4-Hidroksi-2- $\{(2E)-2-[1-(4\text{-metilfenil})\text{etiliden}]\text{hidrazino}\}$ -6-fenilpirimidin-5-karbonitril (SY12) .....	83
3.2.13. N-(4- $\{(E)-[(5\text{-siyano-4-hidroksi-6-fenilpirimidin-2-il})\text{hidrazono}]\text{metil}\}$ fenil)asetamid (SY13).....	85



3.2.14. 4-Hidroksi-2-{(2E)-2-[1-(4-metoksifenil)etiliden]hidrazino}-6-fenilpirimidin-5-karbonitril (SY14) .....	87
3.2.15. 4-Hidroksi-6-(4-metilfenil)-2-{(2E)-2-[(4-metilfenil)metiliden]hidrazino} pirimidin-5-karbonitril (SY15).....	89
3.2.16. 4-Hidroksi-2-{(2E)-2-[(4-metoksifenil)metiliden]hidrazino}-6-(4-metilfenil) pirimidin-5-karbonitril (SY16).....	91
3.3. Çalışma-2 .....	96
3.3.1. 2-{(2E)-2-[(4-metilfenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY17).....	97
3.3.2. 5-fenil-2-[(2E)-2 (fenilmetiliden)hidrazino]-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY18).....	99
3.3.3. 2-{(2E)-2-[(2-klorofenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY19).....	101
3.3.4. 5-fenil-2- [(2E)-2-(1-feniletaliden)hidrazino]-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY20)...	103
3.3.5. 2-{(2E)-2-[(4-nitrofenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY21).....	105
3.3.6. 2-{(2E)-2-[(4-klorofenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY22).....	107
3.3.7. 2-{(2E)-2-[(4-etoksifenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY23).....	109
3.3.8. 2-{(2E)-2-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY24).....	111
3.3.9. 2-{(2E)-2-[(2,4-dimetoksifenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY25).....	113
3.3.10. 2-{(2E)-2-[(2,4-diklorofenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ol (SY26).....	115
3.4. Çalışma-3 .....	119
3.4.1. 2-{(2E)-2-[(4-metilfenil)metiliden]hidrazino}-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-ol (SY27A).....	119
3.4.2. (2-{(2E)-2-[(4-metilfenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY27B).....	121

3.4.3. 2-[(2 <i>E</i> )-2-(fenilmetiliden)hidrazino]-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-ol (SY28A).....	123
3.4.4. 2-[(2 <i>E</i> )-2-[(2-klorofenil)metiliden]hidrazino]-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-ol (SY29A).....	126
3.4.5. (2-[(2 <i>E</i> )-2-[(2-klorofenil)metiliden]hidrazino]pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY29B).....	128
3.4.6. (2-[(2 <i>E</i> )-2-[(4-metoksifenil)metiliden]hidrazino]pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY30B).....	130
3.4.7. 2-[(2 <i>E</i> )-2-(1-feniletiliden)hidrazino]-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-ol (SY31A).....	132
3.4.8. 2-[(2 <i>E</i> )-2-[(4-nitrofenil)metiliden]hidrazino]-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-ol (SY32A).....	134
3.4.9. (2-[(2 <i>E</i> )-2-[(4-nitrofenil)metiliden]hidrazino]pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY32B).....	136
3.4.10. 2-[(2 <i>E</i> )-2-[(4-klorofenil)metiliden]hidrazino]-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-ol (SY33A).....	138
3.4.11. (2-[(2 <i>E</i> )-2-[(4-klorofenil)metiliden]hidrazino]pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY33B).....	140
3.4.12. 2-[(2 <i>E</i> )-2-[[4-(dimetilamino)fenil]metiliden]hidrazino]-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-ol (SY34A).....	142
3.4.13. {2-[(2 <i>E</i> )-2-[[4-(dimetilamino)fenil]metiliden]hidrazino]pirimidin-5-il}(2-hidroksifenil)metanon (SY34B).....	144
3.4.14. {2-[(2 <i>E</i> )-2-[[4-(1-metiletil)fenil]metiliden]hidrazino]pirimidin-5-il}(2-hidroksifenil)metanon (SY35B).....	146
3.4.15. (2-[(2 <i>E</i> )-2-[(4-etoksifenil)metiliden]hidrazino]pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY36B).....	148
3.4.16. (2-[(2 <i>E</i> )-2-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]hidrazino]pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY37B).....	150
3.4.17. 2-[(2 <i>E</i> )-2-[1-(4-metoksifenil)etiliden]hidrazino]-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-ol (SY38A).....	152

3.4.18. 2- $\{(2E)-2-[(2,4\text{-dimetoksifenil)metiliden]hidrazino}\}$ -5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-ol (SY39A).....	154
3.4.19. (2- $\{(2E)-2-[(2,4\text{-dimetoksifenil)metiliden]hidrazino}\}$ pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil) metanon (SY39B).....	156
3.4.20. 2- $\{(2E)-2-[(4\text{-}(triflorometil)fenil)metiliden]hidrazino}\}$ -5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-ol (SY40A).....	158
3.4.21. $\{2-[(2E)-2-[(4\text{-}(triflorometil)fenil)metiliden]hidrazino]}\}$ pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil) metanon (SY40B).....	160
3.4.22. 2- $\{(2E)-2-[1-(4\text{-klorofenil)etiliden]hidrazino}\}$ -5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-ol (SY41A).....	162
3.4.24. 2- $\{(2E)-2-[(2,6\text{-diflorofenil)metiliden]hidrazino}\}$ -5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-ol (SY42A).....	166
3.4.25. 2- $\{(2E)-2-[(2,4\text{-diklorofenil)metiliden]hidrazino}\}$ -5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-ol (SY43A).....	168
3.4.26. (2- $\{(2E)-2-[(2,4\text{-diklorofenil)metiliden]hidrazino}\}$ pirimidin-5-il)(2hidroksifenil)metanon (SY43B).....	170
3.4.27. (2- $\{(2E)-2-[(4\text{-florofenil)metiliden]hidrazino}\}$ pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil) metanon (SY44B).....	172
3.4.28. 2- $\{(2E)-2-[(3,4\text{-dimetoksifenil)metiliden]hidrazino}\}$ -5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-ol (SY45A).....	174
3.4.29. (2- $\{(2E)-2-[(3\text{-bromofenil)metiliden]hidrazino}\}$ pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY46B).....	176
3.5. Tek Kristal Yapı Analizi.....	183
3.5.1. SY30B Bileşğinin Kristal Yapı Analizi .....	183
3.5.2. SY38A Bileşğinin Kristal Yapı Analizi .....	187
3.6. Sentezlenen Bileşiklerin Sitotoksik Aktivitesi .....	191
3.6.1. SY1-16 Bileşiklerinin Sitotoksik Aktivitesi.....	192
3.6.2. SY17-26 Bileşiklerinin Sitotoksik Aktivitesi .....	196
3.6.3. SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45) ve SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46) Bileşiklerinin Sitotoksik Aktivitesi.....	199

**4. BÖLÜM**

<b>TARTIŞMA-SONUÇ.....</b>	<b>206</b>
<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>214</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>239</b>



## KISALTMALAR

[bmim]OH	: 1-Bütil-3-Metilimidazolyum Hidroksit
[bnmim]OH	: 1-Benzil-3-Metilimidazolyum Hidroksit
Anti-TB	: Anti-Tüberküloz
Ar	: Aril
ATCC	: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
B-3CR	: Biginelli, Üç Bileşenli
BaHAp	: Baryum Hidroksiapatit
CaHAp	: Kalsiyum Hidroksiapatit
CuHAp	: Bakır Hidroksiapatit
d	: dublet
D <sub>2</sub> O	: Döteryum oksit
DLD-1	: İnsan Kolon Kanser Hücre Hattı
DMEM	: Dulbecco'nun Modifiye Eagle Ortamı
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	: Dötero Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
e.n.	: Erime Noktası
EtOH	: Etil Alkol
FBS	: Fetal Sığır Serumumu
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometresi
h	: Heptet
H <sub>2</sub> O	: Su
HepG2	: İnsan Karaciğer Kanser Hücre Hattı
Hz	: Hertz
IC <sub>50</sub>	: Hücrelerin proliferasyonunun %50 baskılandığı konsantrasyon
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	: Potasyum Karbonat
m	: Multiplet
MCF-7	: İnsan Meme Kanser Hücre Hattı
MCRs	: Multikomponent reaksiyonlar
MDA-MB-231	: İnsan Meme Kanser Hücre Hattı

Meldrum Asidi	: 2,2-Dimetil-1,3-Dioksan-4,6-Dion
MeOH	: Metil Alkol
MgHAp	: Magnezyum Hidroksiapatit
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-Difenil Tetrazolyum Bromür
NaHCO <sub>3</sub>	: Sodyum Bikarbonat
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NSCLC	: Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
°C	: Santigrat Derece
One-Pot	: Tek-Kap
P-3CR	: Passerini, Üç Bileşenli
PA-824	: 4-Nitroimidazoller Pretomanid
PBS	: Fosfat Tamponlu Tuz
PdHAp	: Palladyum Hidroksiapatit
PPh <sub>3</sub>	: Trifenilfosfin
RNA	: Ribonükleik Asit
s	: Singlet
sa.	: Saat
SAR	: Yapı-aktivite ilişkisi
SBNPSA	: Silika-Bağlı N-Propil Sülfamik asit
SCLC	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
SrHAp	: Stronsiyum Hidroksiapatit
t	: Triplet
TMS	: Tetrametilsilan
TMSCl	: Trimetilsilil klorür
U- 4CR	: Ugi, Dört Bileşenli
XRD	: X-Işını Kırınımı Difraksiyonu
ZnHAp	: Çinko Hidroksiapatit
δ	: Kimyasal Kayma

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Sentezlenen guanilhidrazon türevlerine ait süstitüentler. ....	54
Tablo 3.1.	SY1 ürünü için reaksiyon koşullarının optimizasyonu. ....	93
Tablo 3.2.	SY30B bileşiğine ait kristal verileri ve arındırılmış yapı parametreleri. ....	185
Tablo 3.3.	SY30B bileşiği için seçilmiş bağ uzunluk ve açıları (Å, °) ....	185
Tablo 3.4.	Hidrojen-bağ parametreleri (Å, °). ....	187
Tablo 3.5.	SY38A bileşiğine ait kristal verileri ve arındırılmış yapı parametreleri. ....	189
Tablo 3.6.	SY38A bileşiği için seçilmiş bağ uzunluk ve açıları (Å, °). ....	189
Tablo 3.7.	Hidrojen-bağ parametreleri (Å, °). ....	191
Tablo 3.8.	MDA-MB-231 ve DLD-1 hücre hatlarına karşı SY1-16 bileşiklerinin elde edilen IC <sub>50</sub> değerleri. ....	192
Tablo 3.9.	MCF-7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı SY17-26 bileşiklerinin elde edilen IC <sub>50</sub> değerleri. ....	197
Tablo 3.10.	MDA-MB-231 ve HepG2 hücre hatlarına karşı SY-A ve SY-B bileşiklerinin elde edilen IC <sub>50</sub> değerleri. ....	199
Tablo 4.1.	Çalışma (1-3) kapsamında sentezlenen bileşikler ve % verimleri. ....	210
Tablo 4.2.	Sentezlenen tüm bileşiklerin dört farklı hücre hattına karşı elde edilen IC <sub>50</sub> sonuçları. ....	212

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Kare planar Pt (II) komplekslerinin moleküler yapıları. ....	8
Şekil 1.2.	Diazin bileşiklerinin yapısı. ....	9
Şekil 1.3.	Pirimidin çekrideği içeren deoksiribonükleik asitler.....	9
Şekil 1.4.	Pirimidinin önemli farmakolojik özellikleri. ....	10
Şekil 1.5.	Malonik asit ile ürenin reaksiyon denklemi.....	10
Şekil 1.6.	Malonik asit türevleri ile üre ve guanidinin reaksiyon denklemi.....	11
Şekil 1.7.	Formil asetik asit etil esterinin guanidin ile reaksiyon denklemi.....	11
Şekil 1.8.	$\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşikleri ile ürenin reaksiyon denklemi.....	12
Şekil 1.9.	Etilortoformat ile guanidinin reaksiyon denklemi. ....	12
Şekil 1.10.	Çok basamaklı reaksiyon ile çok bileşenli (tek basamak) reaksiyona örnek gösterim.....	13
Şekil 1.11.	(a) klasik organik reaksiyon (b) multikomponent reaksiyon. ....	14
Şekil 1.12.	İdeal sentez yöntemlerinin özellikleri. ....	14
Şekil 1.13.	Biginelli reaksiyonunun genel şeması. ....	15
Şekil 1.14.	Ugi reaksiyonunun genel şeması.....	15
Şekil 1.15.	Passerini reaksiyonunun genel şeması.....	15
Şekil 1.16.	Folkers ve arkadaşlarının önerdiği Biginelli reaksiyon denklemi.....	16
Şekil 1.17.	Sweet ve arkadaşlarının önerdiği Biginelli reaksiyon mekanizması.....	16
Şekil 1.18.	Kappe'nin önerdiği Biginelli reaksiyon mekanizması. ....	17
Şekil 1.19.	Atwal reaksiyon denklemi. ....	17
Şekil 1.20.	5-benzoil-4,6-difenil-1,2,3,4,-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi. ....	18
Şekil 1.21.	FeCl <sub>3</sub> katalizörlüğünde Biginelli reaksiyonu. ....	18
Şekil 1.22.	Çeşitli aromatik aldehitlerin mikrodalga yardımıyla gerçekleştirilen Biginelli reaksiyonu.....	18
Şekil 1.23.	[4,6-(4-Süstitüe aril)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-yl]-asetik asit bileşiğinin sentez reaksiyonu. ....	19
Şekil 1.24.	Süstitüe pirimidin sentez denklemi. ....	19
Şekil 1.25.	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O katalizli Biginelli reaksiyonu.....	20
Şekil 1.26.	Üre katalizli Biginelli reaksiyonu. ....	20
Şekil 1.27.	Benziltrietilamonyumklorit katalizörlüğünde Biginelli reaksiyonu.....	20



Şekil 1.28.	SmCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O katalizörlüğünde Biginelli reaksiyonu.....	21
Şekil 1.29.	Baz katalizli Biginelli reaksiyonu.....	21
Şekil 1.30.	Piperidin katalizörlüğünde Biginelli reaksiyonu.....	21
Şekil 1.31.	Bazik iyonik sıvı varlığında Biginelli reaksiyonu.....	22
Şekil 1.32.	SBNPSA katalizli Biginelli reaksiyonu.....	22
Şekil 1.33.	HAp-katalizli Biginelli reaksiyonu.....	22
Şekil 1.34.	Pirimidin farmakoforuna sahip satışta olan ilaçlar.....	24
Şekil 1.35.	N-(4-(metiltiyo)-6-(3,4,5-trimetoksifenil)pirimidin-2-il)-4,6-disübstitüe- 1,3,4- triazin-2-amin.....	24
Şekil 1.36.	Pirimidin halkası içeren antibakteriyel aktivite gösteren bileşik.....	25
Şekil 1.37.	Pirimidin halkası içeren Sülfadiazin.....	25
Şekil 1.38.	Pirimidin halkası içeren Vitamin B1 (Tiamin) bileşiği.....	25
Şekil 1.39.	Pirimidin halkası içeren Vitamin B2 (Riboflavin) bileşiği.....	26
Şekil 1.40.	Pirimidin çekirdeği içeren Primetamin bileşiği.....	26
Şekil 1.41.	Yapısında pirimidin halkası içeren bazı ilaç etken maddeleri.....	26
Şekil 1.42.	Pirimidin halkası içeren iltihap kurutucu ilaç etken maddesi.....	27
Şekil 1.43.	Pirimidin halkası içeren antimikrobiyal bileşik.....	27
Şekil 1.44.	İmidazol, histidin ve histamine ait molekül yapıları.....	28
Şekil 1.45.	İmidazolun tautomerik yapısı.....	28
Şekil 1.46.	Heinrich Debus sentez yöntemi ile imidazol sentezi.....	29
Şekil 1.47.	Van Leusen üç bileşenli reaksiyon ile imidazol sentezi.....	29
Şekil 1.48.	Wang reçinesi üzerinde Ugi reaksiyonu ile imidazol sentezi.....	30
Şekil 1.49.	Radiszewski sentez yöntemi ile imidazol sentezi.....	30
Şekil 1.50.	İmidazolinlerin dehidrojenasyonu ile imidazol sentezi.....	30
Şekil 1.51.	Wallach sentez yöntemi ile imidazol sentezi.....	31
Şekil 1.52.	α-Halo ketonlardan imidazol sentezi.....	31
Şekil 1.53.	Mikrodalga destekli ile 2-imidazol sentezi.....	31
Şekil 1.54.	Mikrodalga destekli ile imidazo benzoksazinlerin sentezi.....	31
Şekil 1.55.	α-hidroksi keton ve formimidamidden, imidazol ve oksazol oluşumu için mekanizma.....	32
Şekil 1.56.	α-Diketon ve guanidin reaksiyonu ile imidazol-2-amin sentezi.....	32
Şekil 1.57.	α-dikarbonil bileşikleri ve tiyöurelerden 1 <i>H</i> -imidazol-2(3 <i>H</i> )-tion eldesi.....	33

Şekil 1.58.	Tek kap sentez yöntemiyle imidazol sentezi. ....	33
Şekil 1.59.	Asetik asitli ortamda hidrazin türevi ile aldehit/karboksilli asitten imidazol eldesi. ....	34
Şekil 1.60.	Debus-Radziszewski reaksiyonu ile imidazolilpirazol türevlerinin sentezi. ....	35
Şekil 1.61.	Biyolojik olarak önemli imidazol bazlı bileşikler. ....	36
Şekil 1.62.	Antikanser ilaçları olarak kullanılan bazı imidazol bazlı kimyasal yapılar. ....	36
Şekil 1.63.	İmidazol çekirdeği içeren Anti-TB ajanlar (pretomanid ve delamanid). ....	37
Şekil 1.64.	İmidazol çekirdeği içeren anjiyotensin II reseptörü antagonistleri. ....	37
Şekil 1.65.	Antibakteriyel etkili ajanlara ait kimyasal yapılar. ....	38
Şekil 1.66.	Anti-fungal etkili bazı imidazol türevlerine ait kimyasal yapılar. ....	38
Şekil 1.67.	Kromon bileşiğinin kimyasal yapısı ve numaralandırılması. ....	39
Şekil 1.68.	Piran çekirdeği içeren bileşikler. ....	39
Şekil 1.69.	Kromon çekirdeği içeren flavonoid türevleri. ....	40
Şekil 1.70.	3-formilkromonun etil alkol ile reaksiyonu. ....	42
Şekil 1.71.	3-Formilkromonun 1,3-bifonksiyonel nükleofiller ile reaksiyonu. ....	43
Şekil 1.72.	3-Formilkromonun pirolidin, piperidin ve morfolin türevleri ile reaksiyonu. ....	43
Şekil 1.73.	3-Formilkromonun farklı reaktifler ile reaksiyonu. ....	44
Şekil 1.74.	3-Formilkromonun çeşitli aminlerle verdiği reaksiyonlar. ....	45
Şekil 1.75.	3-Formilkromonun protik ve aprotik çözücülerdeki reaksiyonları. ....	45
Şekil 1.76.	3-Formilkromonun TMSCl varlığında amin türevleri ile reaksiyonu. ....	46
Şekil 1.77.	3-Formilkromon türevlerinin iyonik sıvı varlığında meldrum asidi ile reaksiyonu. ....	46
Şekil 1.78.	3-Formilkromonun aminopirazol türevleri ile reaksiyonu. ....	46
Şekil 1.79.	Farmakolojik ajanlar olarak kullanılan bazı kromon temelli bileşikler. ....	48
Şekil 1.80.	Farklı farmakolojik aktiviteleri olan üç dihidropirano[2,3-c]kromen ve benzo[g]kromen bazlı moleküllerin yapıları. ....	49
Şekil 1.81.	Guanilhidrazonların olası iki tautomerik formu. ....	49
Şekil 1.82.	Biyolojik aktivite gösteren guanidin türevi bileşikler. ....	50

Şekil 2.1.	Guanilhidrazon türevlerinin sentez şeması.....	54
Şekil 2.2.	Pirimidin türevlerinin Biginelli yöntemi ile sentez şeması.....	55
Şekil 2.3.	İmidazol türevlerinin sentez şeması. ....	56
Şekil 2.4.	5 <i>H</i> -kromeno[4,3, <i>d</i> ]pirimidin (SY-A) ve pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil) metanon (SY-B) bileşik türevlerinin sentez şeması. ....	57
Şekil 3.1.	SY1 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	61
Şekil 3.2.	SY1 bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu. ....	61
Şekil 3.3.	SY1 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	62
Şekil 3.4.	SY2 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	63
Şekil 3.5.	SY2 bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu. ....	63
Şekil 3.6.	SY2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	64
Şekil 3.7.	SY3 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	65
Şekil 3.8.	SY3 bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu. ....	65
Şekil 3.9.	SY3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	66
Şekil 3.10.	SY4 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	67
Şekil 3.11.	SY4 bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu. ....	67
Şekil 3.12.	SY4 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	68
Şekil 3.13.	SY5 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	69
Şekil 3.14.	SY5 bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu. ....	69
Şekil 3.15.	SY5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	70
Şekil 3.16.	SY6 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	71
Şekil 3.17.	SY6 bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu. ....	71
Şekil 3.18.	SY6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	72
Şekil 3.19.	SY7 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	73
Şekil 3.20.	SY7 bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu. ....	73
Şekil 3.21.	SY7 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	74
Şekil 3.22.	SY8 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	75
Şekil 3.23.	SY8 bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu. ....	75
Şekil 3.24.	SY8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	76
Şekil 3.25.	SY9 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	77
Şekil 3.26.	SY9 bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu. ....	77
Şekil 3.27.	SY9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	78
Şekil 3.28.	SY10 bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu. ....	79

Şekil 3.29.	SY10 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	79
Şekil 3.30.	SY10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	80
Şekil 3.31.	SY11 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	81
Şekil 3.32.	SY11 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	81
Şekil 3.33.	SY11 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	82
Şekil 3.34.	SY12 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	83
Şekil 3.35.	SY12 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	83
Şekil 3.36.	SY12 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	84
Şekil 3.37.	SY13 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	85
Şekil 3.38.	SY13 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	85
Şekil 3.39.	SY13 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	86
Şekil 3.40.	SY14 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	87
Şekil 3.41.	SY14 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	87
Şekil 3.42.	SY14 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	88
Şekil 3.43.	SY15 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	89
Şekil 3.44.	SY15 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	89
Şekil 3.45.	SY15 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	90
Şekil 4.46.	SY16 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	91
Şekil 3.47.	SY16 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	91
Şekil 3.48.	SY16 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	92
Şekil 3.49.	Çalışma-1 için muhtemel reaksiyon mekanizması.....	96
Şekil 3.50.	SY17 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	97
Şekil 3.51.	SY17 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	97
Şekil 3.52.	SY17 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	98
Şekil 3.53.	SY18 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	99
Şekil 3.54.	SY18 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	99
Şekil 3.55.	SY18 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	100
Şekil 3.56.	SY19 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	101
Şekil 3.57.	SY19 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	101
Şekil 3.58.	SY19 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	102
Şekil 3.59.	SY20 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	103
Şekil 3.60.	SY20 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	103
Şekil 3.61.	SY20 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	104

Şekil 3.62.	SY21 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	105
Şekil 3.63.	SY21 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	105
Şekil 3.64.	SY21 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	106
Şekil 3.65.	SY22 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	107
Şekil 3.66.	SY22 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	107
Şekil 3.67.	SY22 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	108
Şekil 3.68.	SY23 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	109
Şekil 3.69.	SY23 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	109
Şekil 3.70.	SY23 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	110
Şekil 3.71.	SY24 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	111
Şekil 3.72.	SY24 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	111
Şekil 3.73.	SY24 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	112
Şekil 3.74.	SY25 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	113
Şekil 3.75.	SY25 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	113
Şekil 3.76.	SY25 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	114
Şekil 3.77.	SY26 bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	115
Şekil 3.78.	SY26 bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	115
Şekil 3.79.	SY26 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	116
Şekil 3.80.	Çalışma-2 için muhtemel reaksiyon mekanizması. ....	119
Şekil 3.81.	SY27A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	119
Şekil 3.82.	SY27A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	120
Şekil 3.83.	SY27A bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	120
Şekil 3.84.	SY27B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	121
Şekil 3.85.	SY27B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	122
Şekil 3.86.	SY27B bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	122
Şekil 3.87.	SY28A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	123
Şekil 3.88.	SY28A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR $\text{D}_2\text{O}$ değişim spektrumu. ....	124
Şekil 3.89.	SY28A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	124
Şekil 3.90.	SY28A bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	125
Şekil 3.91.	SY29A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	126
Şekil 3.92.	SY29A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	126
Şekil 3.93.	SY29A bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	127
Şekil 3.94.	SY29B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	128

Şekil 3.95.	SY29B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	128
Şekil 3.96.	SY29B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	129
Şekil 3.97.	SY30B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	130
Şekil 3.98.	SY30B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR $\text{D}_2\text{O}$ değişim spektrumu.....	130
Şekil 3.99.	SY30B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	131
Şekil 3.100.	SY30B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	131
Şekil 3.101.	SY31A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	132
Şekil 3.102.	SY31A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR $\text{D}_2\text{O}$ değişim spektrumu.....	132
Şekil 3.103.	SY31A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	133
Şekil 3.104.	SY31A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	133
Şekil 3.105.	SY32A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	134
Şekil 3.106.	SY32A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	134
Şekil 3.107.	SY32A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	135
Şekil 3.108.	SY32B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	136
Şekil 3.109.	SY32B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	136
Şekil 3.110.	SY32B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	137
Şekil 3.111.	SY33A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	138
Şekil 3.112.	SY33A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	138
Şekil 3.113.	SY33A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	139
Şekil 3.114.	SY33B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	140
Şekil 3.115.	SY33B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	140
Şekil 3.116.	SY33B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	141
Şekil 3.117.	SY34A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	142
Şekil 3.118.	SY34A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	142
Şekil 3.119.	SY34A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	143
Şekil 3.120.	SY34B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	144
Şekil 3.121.	SY34B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	144
Şekil 3.122.	SY34B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	145
Şekil 3.123.	SY35B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	146
Şekil 3.124.	SY35B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	146
Şekil 3.125.	SY35B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	147
Şekil 3.126.	SY36B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	148
Şekil 3.127.	SY36B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	148

Şekil 3.128. SY36B bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	149
Şekil 3.129. SY37B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	150
Şekil 3.130. SY37B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	150
Şekil 3.131. SY37B bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	151
Şekil 3.132. SY38A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	152
Şekil 3.133. SY38A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	152
Şekil 3.134. SY38A bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	153
Şekil 3.135. SY39A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	154
Şekil 3.136. SY39A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	154
Şekil 3.137. SY39A bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	155
Şekil 3.138. SY39B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	156
Şekil 3.139. SY39B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	156
Şekil 3.140. SY39B bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	157
Şekil 3.141. SY40A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	158
Şekil 3.142. SY40A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	158
Şekil 3.143. SY40A bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	159
Şekil 3.144. SY40B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	160
Şekil 3.145. SY40B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	160
Şekil 3.146. SY40B bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	161
Şekil 3.147. SY41A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	162
Şekil 3.148. SY41A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	162
Şekil 3.149. SY41A bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	163
Şekil 3.150. SY41B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	164
Şekil 3.151. SY41B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	164
Şekil 3.152. SY41B bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	165
Şekil 3.153. SY42A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	166
Şekil 3.154. SY42A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	166
Şekil 3.155. SY42A bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	167
Şekil 3.156. SY43A bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	168
Şekil 3.157. SY43A bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	168
Şekil 3.158. SY43A bileşiğine ait FT-IR spektrumu. ....	169
Şekil 3.159. SY43B bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu. ....	170
Şekil 3.160. SY43B bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu. ....	170

Şekil 3.161. SY43B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	171
Şekil 3.162. SY44B bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	172
Şekil 3.163. SY44B bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	172
Şekil 3.164. SY44B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	173
Şekil 3.165. SY45A bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	174
Şekil 3.166. SY45A bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	174
Şekil 3.167. SY45A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	175
Şekil 3.168. SY46B bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	176
Şekil 3.169. SY46B bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	176
Şekil 3.170. SY46B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	177
Şekil 3.171. Çalışma-3 için muhtemel reaksiyon mekanizması.....	183
Şekil 3.172. SY30B moleküler yapısı atom numaralandırma şeması gösterimi. ....	184
Şekil 3.173. SY30B kristal yapısına ait paralel doğrultuda ilerleyen R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (8) ve R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (24) halkalarının zincir kenar birleşmesi gösterimi. ....	184
Şekil 3.174. SY38A moleküler yapısı atom numaralandırma şeması gösterimi. ....	188
Şekil 3.175. SY38A kristal yapısına ait O-H...N hidrojen bağı ile oluşturulan bir zincirin oluşması gösterimi. ....	188
Şekil 3.176. DLD-1 hücrelerinin SY1-8 bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	194
Şekil 3.177. DLD-1 hücrelerinin SY9-16 bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	194
Şekil 3.178. MDA-MB-231 hücrelerinin SY1-8 bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	195
Şekil 3.179. MDA-MB-231 hücrelerinin SY9-16 bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	196
Şekil 3.180. MCF-7 hücrelerinin SY17-26 bileşiklerine uygulandıktan 72 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	198
Şekil 3.181. HepG2 hücrelerinin SY17-26 bileşiklerine uygulandıktan 24 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	198
Şekil 3.182. HepG2 hücrelerinin SY-A bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	201
Şekil 3.183. HepG2 hücrelerinin SY-A bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	202



Şekil 3.184. HepG2 hücrelerinin SY-B bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	202
Şekil 3.185. HepG2 hücrelerinin SY-B bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	203
Şekil 3.186. MDA-MB-231 hücrelerinin SY-A bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	204
Şekil 3.187. MDA-MB-231 hücrelerinin SY-A bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	204
Şekil 3.188. MDA-MB-231 hücrelerinin SY-B bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	205
Şekil 3.189. MDA-MB-231 hücrelerinin SY-B bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.....	205

## GİRİŞ

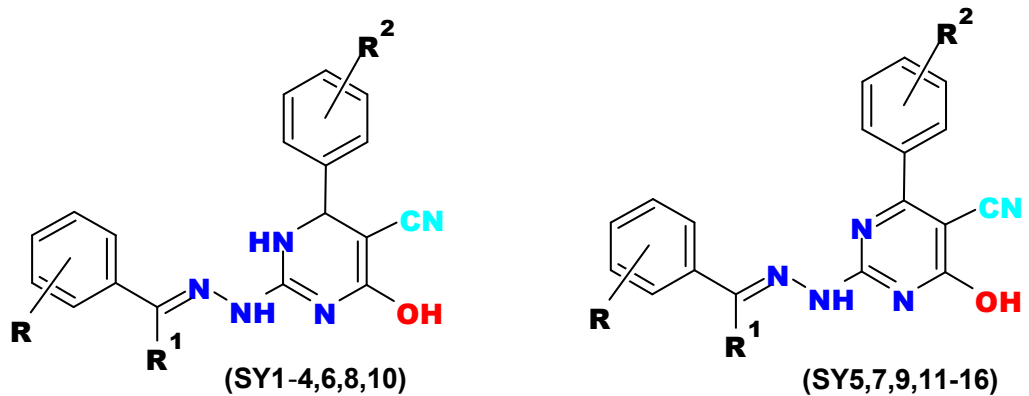
Kanser, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Günümüzde kullanıma giren yeni nesil ilaçlarla pek çok kanser türünde tedavi başarısı önemli oranda artmış durumdadır. Meme, kolon, karaciğer ve birçok kanser türü için daha etkili ilaç tedavileri geliştirmeye halen bir ihtiyaç vardır. Literatür taramasında pirimidin ya da imidazol çekirdeği içeren bazı heterosiklik bileşiklerin biyolojik aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Heterosiklik bileşikler antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyal, antiviral ve antifungal gibi daha birçok biyolojik aktiviteleri içinde barındıran oldukça geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Elektronca zengin azot atomlarını içeren heterosiklik bileşikler medisinal alanda büyük bir önem taşımaktadır. Günümüzde, kritik önem taşıyan ilaçların yapısal bir bileşeni olan pirimidin ve imidazol çekirdeği içeren sentetik ilaçlar klinikte tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, birçok hastalıkta oldukça önemli bir role sahiptir. Heterosiklik kimya, dünyadaki tüm organik kimya araştırmalarının en az yarısını içermektedir. Özellikle, heterosiklik yapılar birçok farmasötik, tarımsal ve veterinerlik ürününün temelini oluşturmaktadır. Heterosiklik bileşikler, yüksek derecede yapısal çeşitlilik sunarlar ve terapötik ajanlar olarak geniş ve ekonomik olarak faydalı oldukları kanıtlanmıştır. Heterosiklik bileşiklerinin çeşitli terapötik potansiyelleri üzerine yapılan kapsamlı araştırmalar, hastalıkların patofizyolojisindeki büyük önemini doğrulamıştır.

Deoksiribonükleik asidin genetik materyalinin temel bir bileşeni olan pirimidin çekirdeği çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler göstermektedir. Bu geniş biyokimyasal hedef yelpazesi, aril halkasının ikame edilmesi, pirimidin azotunun ve farklı karbon pozisyonlarının türevlendirilmesi ile pirimidinin sentetik çok yönlülüğü sayesinde kolaylaştırılmıştır. Bu bileşikler sentetik ilaç sentezi için ham madde olarak kullanılabilir çok yönlü substratlardır.

Biyolojik olarak kabul edilen bir farmakofor olan imidazol çekirdeği de biyolojik bileşikler içerisinde geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olan çok yönlü heterosiklik bir bileşiktir. Üstelik imidazol türevleri, doğal olarak meydana gelen nükleotidlerin yapısal izosterleridir; bu durum, canlı sistemin sayısız biyolojik faaliyetlerinden ve fonksiyonlarından sorumlu olan biyopolimerler ile kolayca etkileşime girmesine olanak sağlamaktadır.

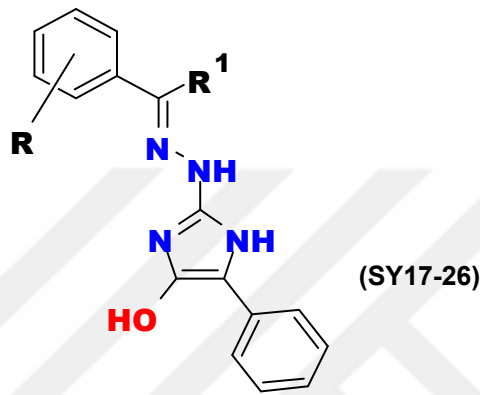
Tez çalışması kapsamında, hedeflenen bu nitelikler de gözönüne alınarak, farklı heterosiklik yapıdaki bileşiklerin de antikanser özellik gösterebileceği düşüncesiyle hem schiff bazı yapısındaki imin gibi önemli aktif grubu barındıran hem de önemli biyolojik aktiviteler gösteren pirimidin ve imidazol temelli yeni maddeler sentezlenip, geniş kullanım alanına sahip türevlerine yenilerinin kazandırılması amaçlanmıştır. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktivite çalışmaları yapılarak antikanser ilaç adayları olarak literatüre kazandırılması hedeflenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısal olarak, NMR ( $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ ), FT-IR, elementel analiz ve X-ışını kırınım yöntemi gibi spektroskopik ve analitik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Tez çalışması planında başlangıç maddesi olarak kullanılmak üzere okso bileşikleri (aldehit/keton) ile aminoguanidinin tepkimeleri yapılarak, guanilhidrazon türevleri sentezlendi. Guanilhidrazonlar gerek çeşitli farmakolojik etkileri açısından gerekse bazı heterosiklik yapıların sentezinde kullanılabilmelerinden dolayı çalışmalarımızda da tercih edilen bir bileşik olmuştur.

Tez çalışmasında birinci kısımda (**Çalışma-1**) üç bileşenli Biginelli sentez yöntemi ile pirimidin çekirdeği içeren bileşik türevleri (**SY1-16**) sentezlenmiştir.



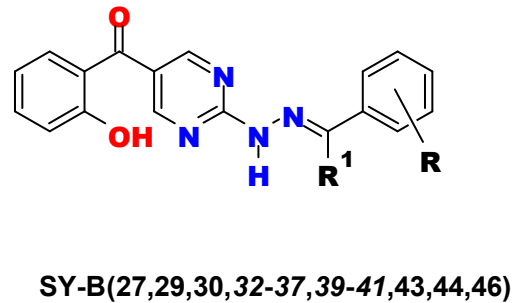
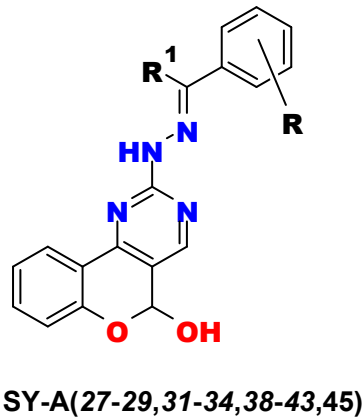
Şekil 1. Biginelli yöntemi ile sentezlenen hidrazino-pirimidin çekirdeği içeren bileşik türevleri (SY1-16).

İkinci kısımda (**Çalışma-2**) guanilhidrazon türevlerinin fenil glioksal monohidrat ile reaksiyonu sonucu imidazol çekirdeği içeren bileşik türevleri (**SY17-26**) sentezlenmiştir. İmidazol türevlerinin sentezinde kullanılan fenil glioksal monohidrat hem aldehit hem de keton fonksiyonel gruplarını içerdiğinden, hem organik hem de biyokimyada oldukça faydalı bir reaktiftir. Biyolojik ve farmasötik aktivitelere sahip çok çeşitli N-heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2. Hidrazino-imidazol çekirdeği içeren bileşik türevleri (SY17-26).

Üçüncü kısımda (**Çalışma-3**) guanilhidrazon türevlerinin 3-formilkromon ile reaksiyonu sonucu hidrazino-pirimidin çekirdeği içeren 5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin (**SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)**) ve pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon (**SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)**) türevi bileşikler sentezlenmiştir. 3-Formilkromon yapısındaki aktif merkezler sayesinde nükleofilik maddelere karşı reaktivitesi oldukça yüksek olup birçok molekülle kolaylıkla etkileştiği bilinmektedir.



Şekil 3. Hidrazino-pirimidin çekirdeği içeren 5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin (SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)) ve pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon (SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)) türevi bileşikler.

Dördüncü kısımda (**Çalışma-4**), sentezlenen tüm bileşiklerin (**SY1-26, SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)** ve **SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)**) sitotoksik aktivite çalışmaları *in vitro* olarak MTT analiz yöntemi kullanılarak farklı türlerdeki kanser hücre hatlarına karşı test edildi.

Çalışma-1'de sentezlenen bileşiklerin (**SY1-16**) sitotoksik aktivite çalışmaları, iki tür kanser hücre hattına (DLD-1 ve MDA-MB-231) karşı *in vitro* olarak test edildi; cisplatin, ploxal-S, irinocam ve fluro-5 pozitif kontrol ilaçları ile karşılaştırıldı.

Çalışma-2'de sentezlenen bileşiklerin (**SY17-26**) sitotoksik aktivite çalışmaları, iki farklı kanser hücre hattına (MCF-7 ve HepG2) karşı *in vitro* olarak test edildi ve bilinen antikanser ilaçları cisplatin, fluro-5 ve irinocam ile karşılaştırıldı.

Çalışma-3'te sentezlenen bileşiklerin (**SY1-26, SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45), SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)**) sitotoksik aktivite çalışmaları, iki tür kanser hücre hattına (MDA-MB-231 ve HepG2) karşı *in vitro* olarak test edildi ve bilinen antikanser ilaçları cisplatin, ploxal-S, melphalen ve fluro-5 ile karşılaştırıldı.

# 1. BÖLÜM

## GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

### 1.1. Kanser

Kanser, kardiyovasküler hastalıklar sonrası dünyada ikinci en önemli ölüm nedenidir. Hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan, genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır [1]. Vücudun belirli bir kısmındaki normal hücrelerin kontrolden çıkmaya başladığında gelişir. Farklı tipte kanserler vardır; Her tür kanser hücresi büyümeye devam eder, ölmek yerine bölünür ve tekrar bölünür ve yeni anormal hücreler oluşturur. Birçok kanser türünü geliştirme riski, sigarayı bırakmak ve düşük yağlı diyet yapmak suretiyle yaşam tarzındaki değişikliklerle azaltılabilir. Kanser erken evrede tanımlanmışsa tedavi etmek kolaydır ve uzun yıllar yaşamak için daha iyi şansa sahip olabilir [2].

### 1.2. Kanser Oluşum Nedenleri

Kanserin oluşum nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Ancak, kanserin gelişmesine neden olan ya da etki eden birçok risk faktörü vardır [3]. Bunlar; genetik faktörler, beslenme, yaşam tarzı, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, tehlikeli güneş ışınları, hava kirliliği, kimyasal karsinojenler ve gelişen teknoloji ile insanların kanserli maddelere çok fazla maruz kalması şeklinde sıralanabilir.

### 1.3. Kanser Türleri

Kanser türleri oluşmaya başladıkları organ ve mikroskop altındaki görünüşlerine göre sınıflandırılırlar. En sık görülen kanser türleri akciğer, meme, kolon, prostat, deri, beyin, melanom, karaciğer, yumurtalık, servikal, mesane, baş ve boyundur. Kanseri tipleri ülkeden ülkeye değişse de, en yaygın olanları genellikle aynıdır.

### **1.3.1. Kolon Kanseri**

Kolon kanseri küresel bir sağlık sorunudur ve çok sayıda ölüme neden olmaktan sorumludur. En tehlikeli kanser türleri arasında ikinci sırada yer alır ve hem erkek hem de kadınları etkiler. Ayrıca, potansiyel olarak, yumurtalıklar, akciğerler, karaciğer ve gastrointestinal sistem gibi vücudun diğer organlarına yayılabilir. Aşırı et ve alkol tüketimi sınırlı fiziksel aktivite ile birlikte kolon kanserine yol açabilir. Özellikle bu kanser tipi 2002 ve 2012 yılları arasında Amerika, Avrupa ve Asya'nın bazı bölgelerinde hızlı bir artış göstermiştir [4].

### **1.3.2. Meme Kanseri**

Birçok ülkede kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Dünyada neredeyse tüm kadın kanserlerin %23'ünü oluşturur [5]. Dünya genelinde, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayanlarda ölüm oranlarının (%54) yarısından fazlası bu tip kansere bağlı görülmektedir.

Memede hücrelerin kontrolsüz büyümesinin sonucu olarak tümörler oluşabilir ve genellikle bir yumru biçiminde hissedilebilir veya bir X-ışınları üzerinde görülebilir. Ancak, bilindiği gibi oluşan her tümör kanser değildir. Ortaya çıkan tümör iyi huyluysa, metastaz yapmaz ve bireyin yaşamı için risk oluşturmaz. Böyle bir tümör kanser değildir. Diğer taraftan, sonuçta ortaya çıkan tümör malign ise, metastaz yapabilir ve vücudun uzak bölgelerine yayılabilir. Bu tümör kanser olarak adlandırılır. Ayrıca, bu tür kanserler neredeyse tamamen kadınlarda görülür, ancak erkeklerde de görülmesi olasıdır.

### **1.3.3. Akciğer Kanseri**

Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) olmak üzere iki ana gruba ayrılan akciğer kanseri, kadınlarda erkeklere göre daha yaygın bir hastalıktır. SCLC ayrıca, kanser hücrelerinin mikroskop altında yulaflara benzemesine bağlı olarak 'yulaf hücresi' olarak da bilinmektedir. Bu tip akciğer kanseri genellikle bronşlarda başlar ve daha sonra hızla büyür ve bronşlardan vücudun diğer bölgelerine yayılır [6].

### *Akciğer Kanseri Risk Faktörleri*

- Aktif veya pasif sigara içimi (akciğer kanseri ölümlerinin %71'i tütün kullanımından kaynaklanmaktadır)
- Asbestoz

### *Kanser Riskinin Azaltılması*

- Tütün ürünleri ve dumanlarından kaçınma
- İş güvenliği kurallarına uymak

### **1.4. Potansiyel Anti-tümör İlaçlar**

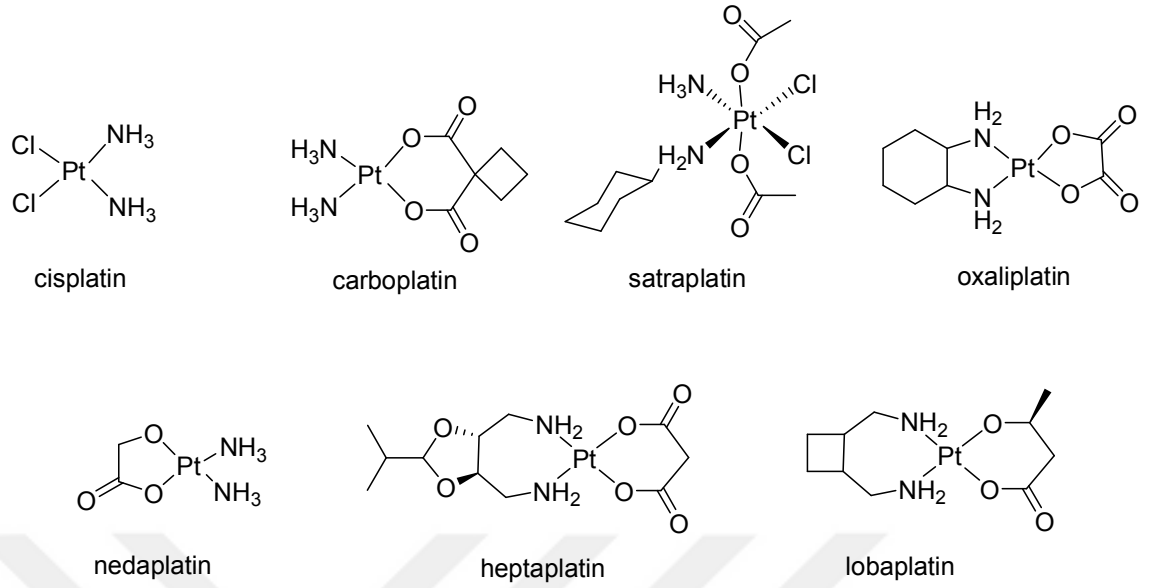
Kanser tedavisi için mevcut ilaçlar, hem doğal ürünlerden; meyveler, sebzeler, gıdalar, baharatlar, bitkiler veya otlar [7] ve laboratuvarlarda sentezlenmiş maddelerden türetilmektedir. Böylece, piyasada birçok organik madde veya doğal ürün kökenli ilaçlar mevcuttur.

21. yüzyıldaki hayat kayıplarının önemli ana etkenlerinden biri olması ve dünya çapında yaygın bir hastalık olmasından dolayı kanser üzerine çok çalışma yapılmaktadır.

Rosenberg ve çalışma arkadaşları tarafından cisplatinin antitümör özelliği keşfedildikten sonra, kanser kemoterapisinde önemli gelişmeler görülmüştür.

Ayrıca, kemoterapi tedavisinde kanser, çeşitli kordinasyon bileşikleri, özellikle cisplatin ve onun türevleri [8,9], örneğin oksaliplatin [10], satraplatin [11], nedaplatin [12], heptaplatin [13], lobaplatin [14] ve karboplatin [15,16] tüm kanser kemoterapi tedavisinin yarısından fazlasında yoğun olarak çalışılmış ve kullanılmıştır.





Şekil 1.1. Kare planar Pt (II) komplekslerinin moleküler yapıları.

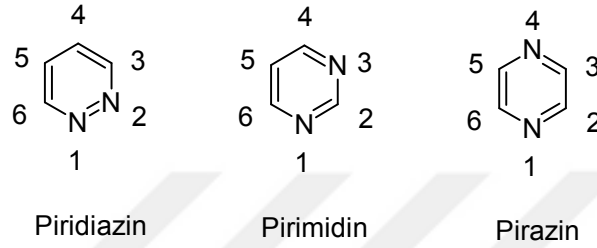
Diğer metal bazlı antikanser ajanları arasında kilit rol oynayan platin bazlı ilaçlar, yumurtalık, testis, meme kanseri ve melanom gibi çeşitli tümörlerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır [17,18]. Bu ilaçlar tümör tedavisinde başarılı olduklarını göstermişlerdir fakat miyelosupresyon (kemik iliği aktivitesinde azalma), ototoksisite (işitme kaybı), nörotoksisite (sinir sistemi hasarı) ve nefrotoksisite (azalmış böbrek fonksiyonu ve hasarı) gibi olumsuz yan etkiler de gösterirler [19]. Bu nedenle, yeni ilaç adayları ve geliştirilmiş etkinliğe sahip yeni metal kompleksleri için araştırmalar devam etmektedir ve daha az yan etki alternatif antikanser terapötikleri olarak dikkat çekici adaylar olacaktır [20].

Rutenyum, rodyum, gümüş, titanyum, demir, paladyum, kobalt, altın, bakır, çinko, nikel, galyum ve diğer kompleksleri olan platin dışı metal türevleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır [21-28]. Bu metal bazlı bileşikler, *in vitro* ve *in vivo* antitümör özelliklerinden dolayı popüler hale gelmiştir.

### 1.5. Pirimidin

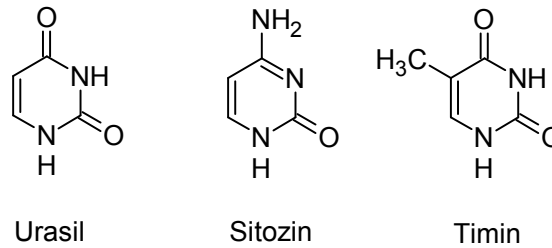
Heterohalkalı moleküller doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Bu moleküller yaşamda çok çeşitli alanlarda kullanılmaları nedeniyle büyük önem taşırlar. Özellikle ilaç ve boya sanayinde kullanılmaları ve birçoğunun sentetik elde edilmeleri önemlerini daha da arttırmıştır.

Heterohalkalı moleküllere örnek olarak; karbonhidratlar, nükleik asitler, peptitler ve proteinler gösterilebilir. Pirimidin de heterosiklik bir organik bileşiktir. Benzen halkasına benzeyen yapısında altılı halkanın 1 ve 3 konumunda azot atomu içeren bir diazin bileşiğidir. Diazinler, altılı halkada iki azot atomu içeren bileşiklerdir. Birbiri ile izomer üç diazin bileşiği vardır. Bunlar; piridazin (1,2-diazin), pirimidin (1,3-diazin) ve pirazin (1,4-diazin)'dir.



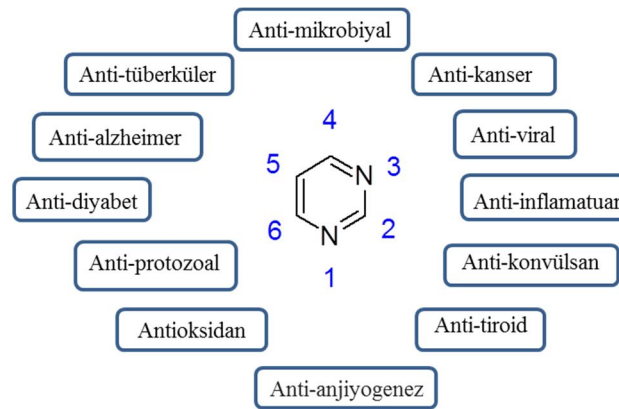
Şekil 1.2. Diazin bileşiklerinin yapısı.

Pirimidin halkası, piridiazin ve pirazinden farklı olarak birçok önemli doğal bileşiğin yapısında bulunur. Hücrelerin yapısında bulunan “Nükleik Asitler”, bileşimleri pirimidin ve purin (“pirimidin-imidazol” halka sistemi) içerirler. Ribonükleik Asitler (RNA) olarak bilinen nükleik asitler de pirimidin türevi olan urasil ve sitozin ile purin türevleri olan adenin ve guanin vardır. Deoksiribonükleik Asitler (DNA) olarak bilinen nükleik asitlerde ise sitozin, adenin ve guaninden başka pirimidin türevi olan timin de bulunur [29].



Şekil 1.3. Pirimidin çekrideği içeren deoksiribonükleik asitler.

Pirimidin farmakoforu, DNA ve RNA'nın önemli ve ayrılmaz bir parçasıdır ve çeşitli biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek aktivitelerinden dolayı organik ve medisinal kimyada olağanüstü bir konuma sahiptir. Ayrıca agrokimyasal ve veterinerlik ürünü olarak da önemli kimyasal ve farmakolojik faydalara sahiptir. Pirimidin çekrideği, Fluorourasil, Etravirin, Risperidon, Iclaprim, Avanafil ve Rosuvastatin gibi kritik önem taşıyan ilaçların yapısal bir bileşenidir [30].

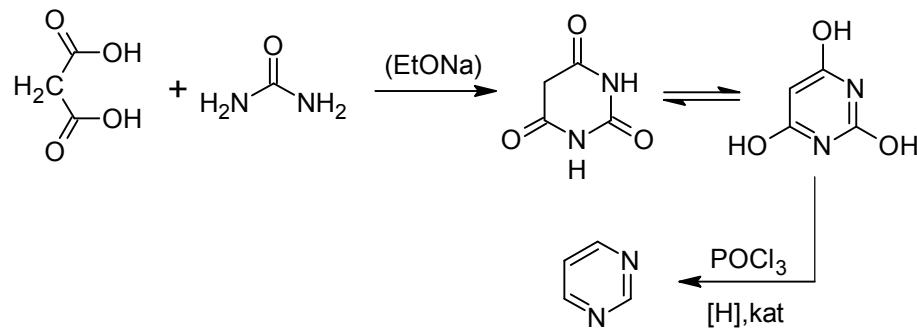


Şekil 1.4. Pirimidinin önemli farmakolojik özellikleri.

Pirimidinler, anti-enflamatuar, COX inhibitörü, anti-kanser, antialerjik, analjezik vb. gibi geniş kapsamlı biyolojik aktivitelerinden dolayı dikkat çeken geniş bir bileşik sınıfını temsil eder [31]. Biyolojik aktivitelerinden dolayı kimyasal bileşiklerin önemli bir grubunu oluştururlar. Pirimidin türevlerinin, epilepsi [32] ve kızamık hastalığı tedavisinde [33], mikrop [34] ve parazit öldürücü [35], kanser kemoterapisinde [36] ve hepatit B virüs inhibitörü [37] olarak kullanıldıkları da bilinmektedir.

### 1.5.1. Pirimidin Sentez Çalışmaları

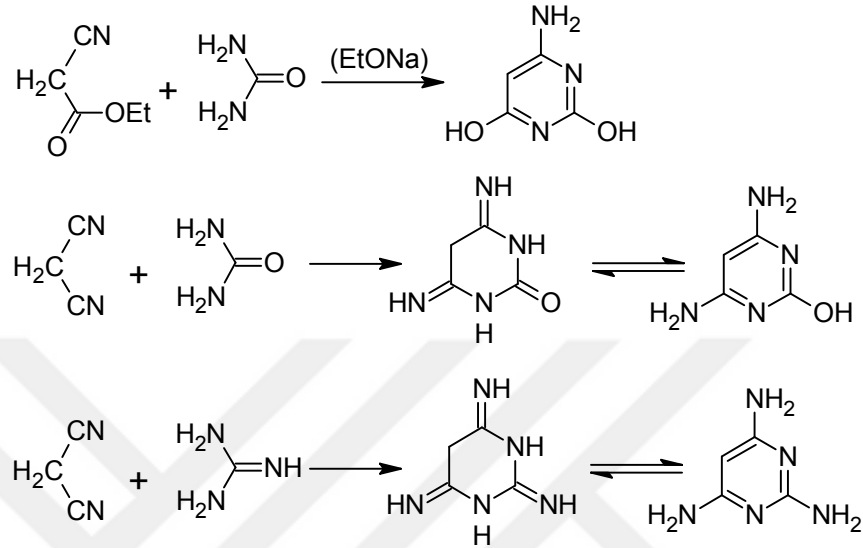
Pirimidin ve pirimidin türevlerinin birçok sentez yöntemi vardır. Bu yöntemlerden biri malonik asit ile (tiyo)üre veya guanidinin reaksiyonudur. Reaksiyon yöntemine bakıldığında sübstitüe malonik asit ile üre bir alkoksit varlığında bir süre ısıtılarak barbitürik asit elde edilmektedir. Elde edilen barbitürik asitin fosfor oksiklorürle reaksiyonu metalik çinko ve HI ile katalizlenirse pirimidin elde edilir.



Şekil 1.5. Malonik asit ile ürenin reaksiyon denklemi.

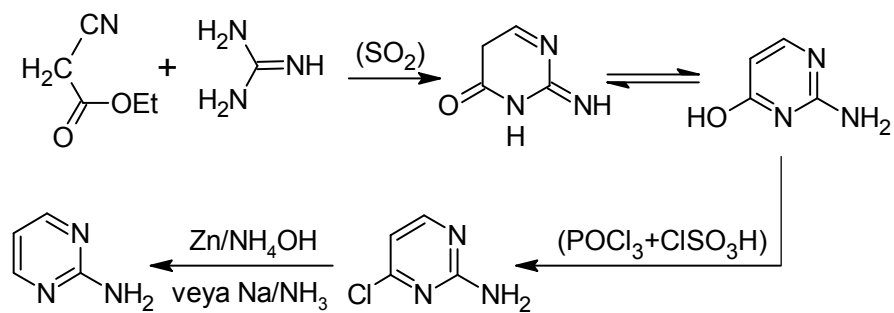
Malonik asit ve üre yerine farklı başlangıç maddeleri kullanarak da pirimidin türevleri sentezlenmektedir. Örneğin etil siyanoasetat ile ürenin reaksiyonu sonucu 2,4-

dihidroksi-6-aminopirimidin; malononitril ile ürenin reaksiyonu ile 2-hidroksi-4,6-diaminopirimidin ve malononitril ile guanidinin reaksiyonu sonucu ise 2,4,6-triamino pirimidin gibi sübtitüe pirimidinler sentezlenmektedir.



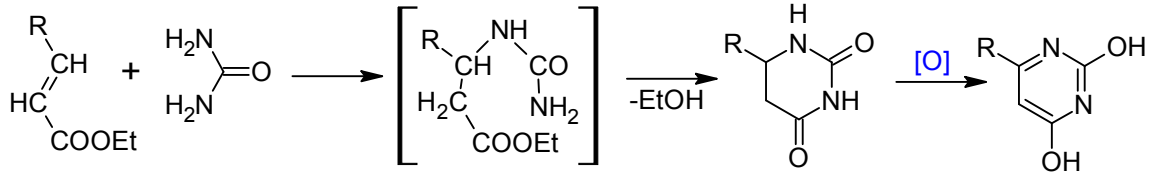
Şekil 1.6. Malonik asit türevleri ile üre ve guanidinin reaksiyon denklemi.

Formil asetik asit etil esterinin guanidinle reaksiyonu sonucu 2-amino-4-hidroksipirimidin elde edilmektedir. Bu pirimidin türevinin bazı reaktifler ile reaksiyonu sonucu 2-aminopirimidin sentezlemek de mümkündür.



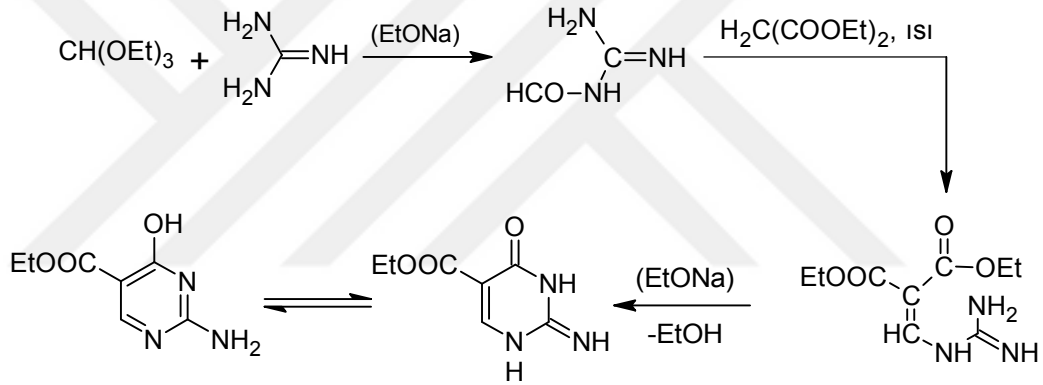
Şekil 1.7. Formil asetik asit etil esterinin guanidin ile reaksiyon denklemi.

1,3-Dikarbonil bileşikleri yerine,  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri ile krotonik asit etil esteri de kullanılmaktadır. Bu reaksiyonlarda önce Michael katılmasıyla yarı doymuş halka elde edilir, daha sonra uygun bir yükseltgen vasıtası ile sübtitüe pirimidinler sentezlenmektedir.



Şekil 1.8.  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşikleri ile ürenin reaksiyon denklemi.

Pirimidin türevlerinin farklı bir sentez yöntemi de, başlangıç reaktifi olarak etilortoformat ve guanidin kullanılması ve bu iki reaktifin inert bir çözücünde ısıtılıp ilk olarak formamidin hazırlanmasıdır. Elde edilen formamidin, aktif metilen grubu bulunduran bileşik ile reaksiyona girerek kompleks yapıda etilen bileşiği elde edilir ve bu bileşiğin sodyum etilat ile reaksiyonu sonucu pirimidin türevi elde edilmektedir.



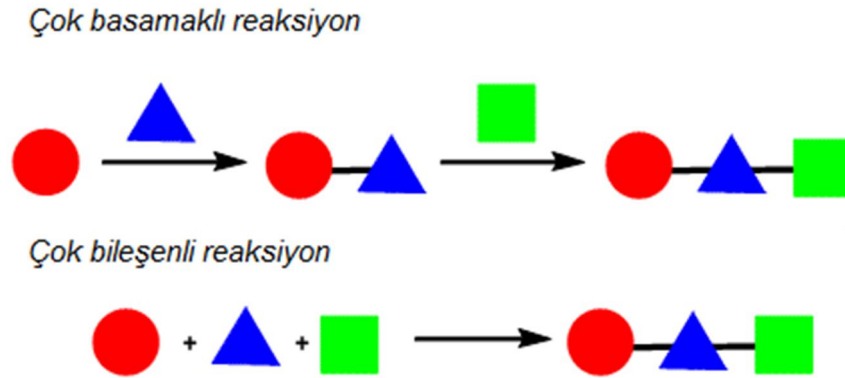
Şekil 1.9. Etilortoformat ile guanidinin reaksiyon denklemi.

#### 1.5.1.1. Biginelli Reaksiyonu ile Pirimidin Sentez Çalışmaları

Multikomponent reaksiyonlar, üç ya da daha fazla sayıda başlangıç maddesinin tek bir reaksiyon kabı içerisinde tüm başlangıç maddelerinin kısımlarını içeren hedef ürününü oluşturmak üzere vermiş oldukları reaksiyonlara verilen addır. Multikomponent reaksiyonlar İngilizce yazılışı "MultiComponent Reactions" göz önüne alınarak "MCRs" kısaltması ile gösterilmektedir [38].

Bu reaksiyon tekniğinin gelişiminde önder isimlerden biri olan İvar Ugi MCR'ları "Multikomponent reaksiyonlar ikiden daha fazla sayıda başlangıç maddesini one-pot (tek-kap) reaksiyon ile doğrudan ürünlerine dönüştürür" şeklinde tanımlamıştır [39].

Başlangıç maddelerinin doğrudan ürünlere dönüştüğü kimyasal prosesler "one-pot (tek-kap) reaksiyonlar" olarak adlandırılır. Bir kimyasal reaksiyondan elde edilen ürün, en az iki yeni kimyasal bağ içeriyorsa bu reaksiyona tek-kap multikomponent reaksiyon adı verilmektedir. Böylece, MCR'ler one-pot reaksiyonların bir parçası olmaktadır [40].



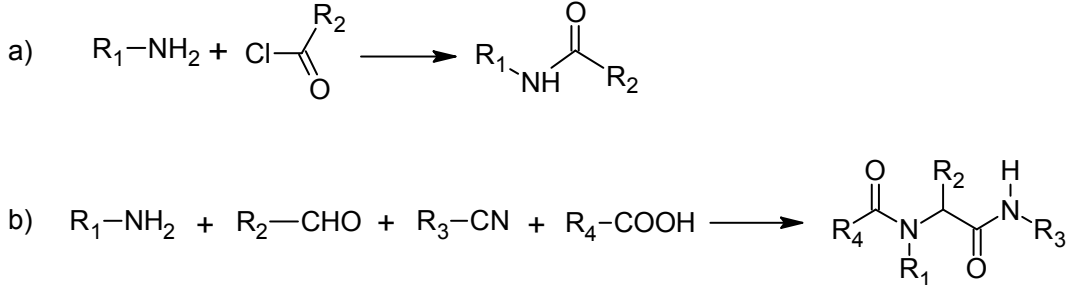
Şekil 1.10. Çok basamaklı reaksiyon ile çok bileşenli (tek basamak) reaksiyona örnek gösterim.

Multikomponent reaksiyonlar üretkenliklerinin fazla olması, verim yüksekliği, kolay uygulanması, küçük molekül ağırlıklı bileşiklerin hızlı ve yüksek verimde üretimi, yüksek atom ekonomisi, total sentezler için kullanımı ve bu konuda çok geniş literatür araştırması bulunması nedeniyle diğer tüm reaksiyon türleri arasında önemli bir yere sahip olmaktadır. Biyolojik olarak aktif bileşiklerin tanınması ve optimizasyonunda çok yararlı olan bu reaksiyon türü kullanılarak ilaç ürünlerinin keşfinde önemli gelişmeler sağlanmıştır [41].

Multikomponent reaksiyonlar, reaksiyonun her basamağında bir önceki aşamada görev alan maddelerin fonksiyonel özelliklerinin değişmediği bir dizi basamak halinde ilerleyen bir domino prosesidir. Alışılmış çok basamaklı sentez yöntemlerinin aksine, multikomponent reaksiyonlarda herhangi bir ara ürün izole edilmeden, reaksiyon koşulları değiştirilmeden ya da reaktant eklenmeden ürünün oluşumu tek-kap yöntemiyle gerçekleştirilmektedir.

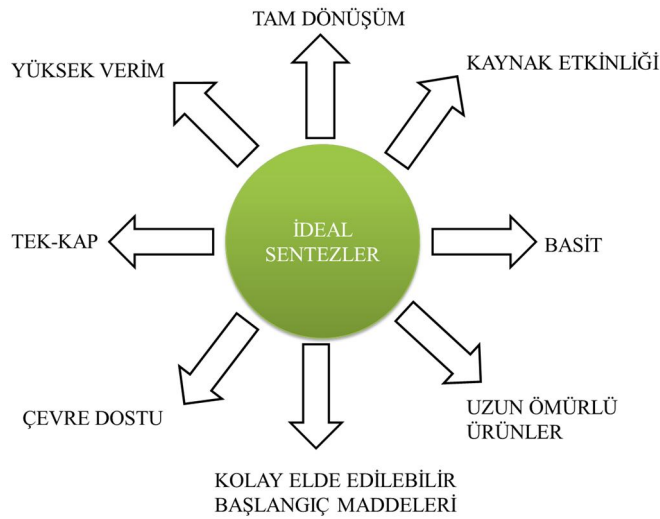
Tüm bu nedenlerden dolayı, tek bir reaksiyon basamağında farklı türde başlangıç maddeleri reaksiyona sokularak organik bileşikler sınıfına hızlı ve kolay katkılar yapabilmek için multikomponent reaksiyon tekniğinin kullanılması düşünülmüş ve akademik çalışmalar için çok önemli bir gelişmeyi gerçekleştireceğine inanılmıştır. Tek-

kap yöntemi ile gerçekleştirilen multikomponent reaksiyonlar (b), klasik çok basamaklı organik reaksiyonlardan (a) daha kolay gerçekleştirilmektedir [38].



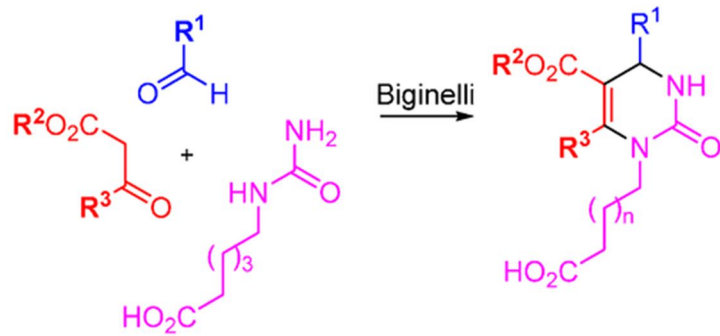
Şekil 1.11. (a) Klasik organik reaksiyon (b) multikomponent reaksiyon.

Sentez yöntemlerinin kalitesi; basamak sayısı, toplam verim, seçicilik, maliyet, araştırma ihtiyaçları, gelişme zamanı, uygulama zamanı, çevre dostu olması gibi pek çok parametrenin ölçülmesi ile belirlenebilmektedir (Şekil 1.12). Bu açıdan bakıldığında multikomponent reaksiyonlar ideal bir sentez yöntemi olarak kabul görmektedir [42].

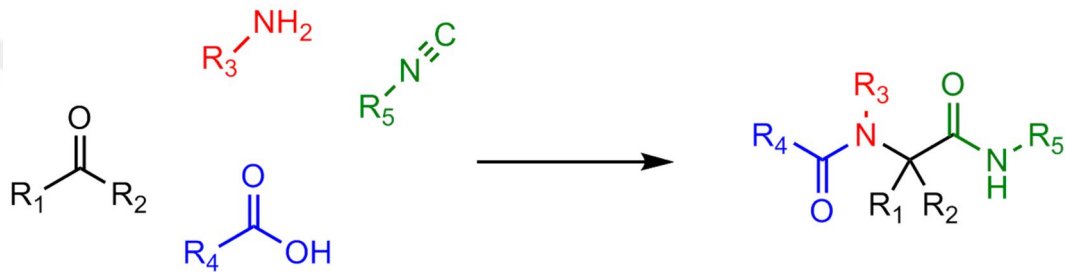


Şekil 1.12. İdeal sentez yöntemlerinin özellikleri.

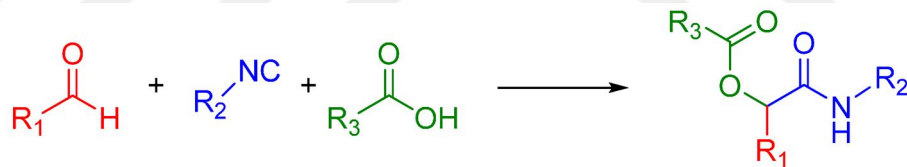
Çok bileşenli reaksiyonlarda Biginelli (B-3CR, üç bileşenli, üre, aldehit ve etil asetoasetat) [43] Ugi (U- 4CR, dört bileşenli) [44] ve Passerini (P-3CR, üç bileşenli) [45] en yaygın olarak kullanılan reaksiyon türleridir. Genel reaksiyon denklemleri Şekil 1.13, Şekil 1.14 ve Şekil 1.15'te verilmiştir. Son yıllarda Biginelli [46,47], Mannich [48-50] ve Passerini [51,52] reaksiyonlarında oldukça ilerlemeler sağlanmıştır.



Şekil 1.13. Biginelli reaksiyonunun genel şeması.



Şekil 1.14. Ugi reaksiyonunun genel şeması.



Şekil 1.15. Passerini reaksiyonunun genel şeması.

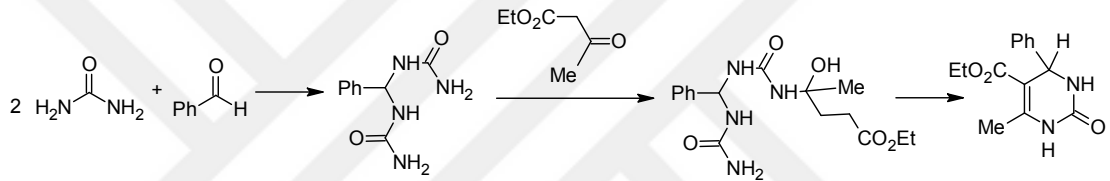
1893'te Pietro Biginelli tarafından keşfedilen daha sonra Folkers, Sweet ve Kappe tarafından mekanizmaları ortaya konulan üç bileşenli siklokondenzasyon reaksiyonlarından Biginelli reaksiyonları son zamanlarda oldukça fazla üzerinde çalışılan konular arasına girmiştir. Bu reaksiyonlar sonunda tetrahidropirimidin türevleri elde edilmektedir. Bu türevler çok çeşitli biyolojik aktiviteler göstermekle birlikte kalsiyum iyonlarının hücre zarından içeriye geçmesinde modulator olarak davranmaları da ilgi çekmektedir.

Birçok üç bileşenli reaksiyonların gerçekleştirilmesinde Biginelli reaksiyonu preparatif öneme sahiptir. Bu reaksiyonun standart prosedürü olan etanol içerisinde katalitik miktarda asit kullanılması çoğunlukla düşük verimle sonuçlanmaktadır [53]. Daha iyi verimle çalışmak için çeşitli katalizörler kullanılmıştır. Bunlardan bazıları p-



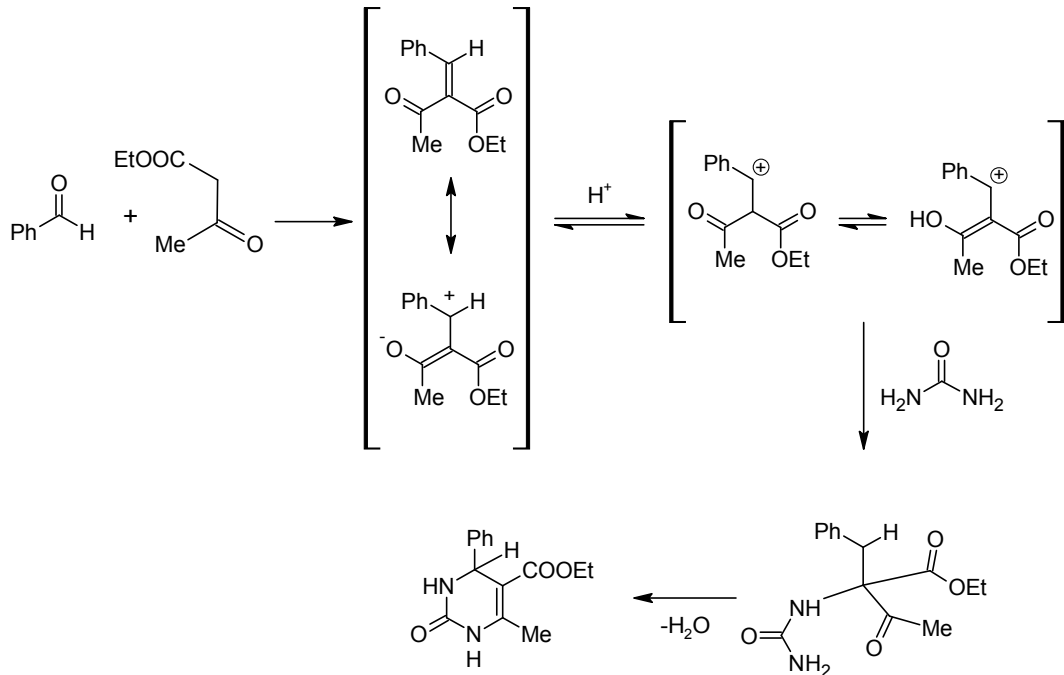
toluensülfonik asit [54], boran triklorit eterat [55], etil polifosforat [56] ve kısa dalga boylu ışınlar [57] olarak sıralanabilir. Son zamanlarda fenilasetaldehit ve asetofenona [58] ek olarak -keto karboksilik asitlerin çeşitli esterleri, amidleri ve nitrillerinin [59-62] yanı sıra metilenkarbonil bileşeni olarak nitroaseton [63] kullanılmaya başlandı. Nitroasetonun kullanılması multifonksiyonel gruplu pirimidinlerin elde edilmesinin yolunu açmıştır.

Bilim insanları Biginelli reaksiyonlarının oluşum mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli katkılarda bulunmuşlardır. İlk olarak Folkers ve arkadaşları Biginelli reaksiyonunun oluşum mekanizmasını benzaldehit ve ürenin birincil kondenzasyonunun ara basamağı üzerinden yürüdüğünü düşünerek bir mekanizma önermişlerdir [58].



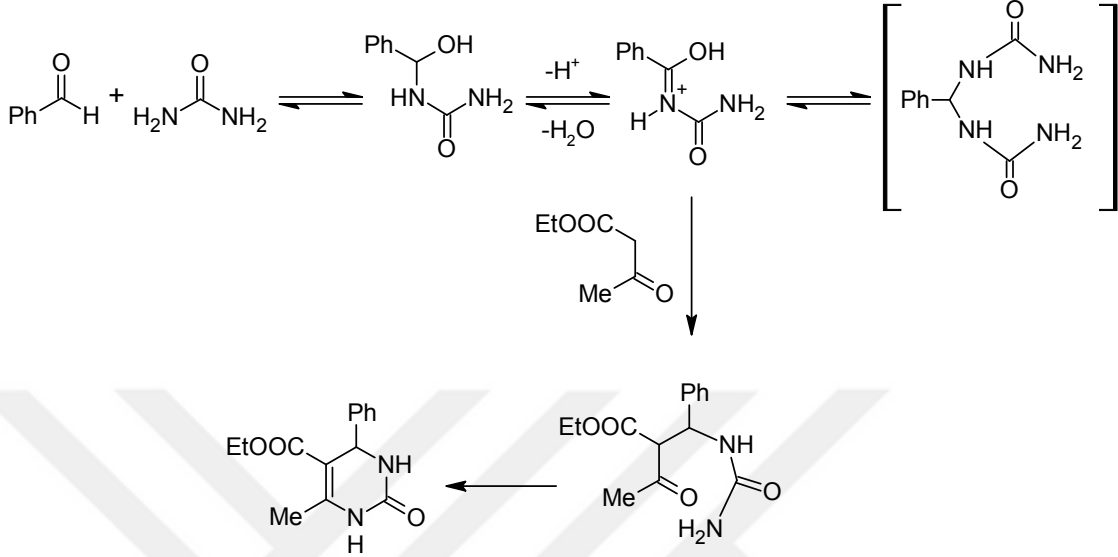
Şekil 1.16. Folkers ve arkadaşlarının önerdiği Biginelli reaksiyon denklemi.

Sweet ve arkadaşları benzaldehit ile etil asetoasetatın asit katalizli aldol kondenzasyonlarında oluşan ara ürünün, Biginelli reaksiyonunun ilk ve son basamağı olduğunu önermişlerdir [64].



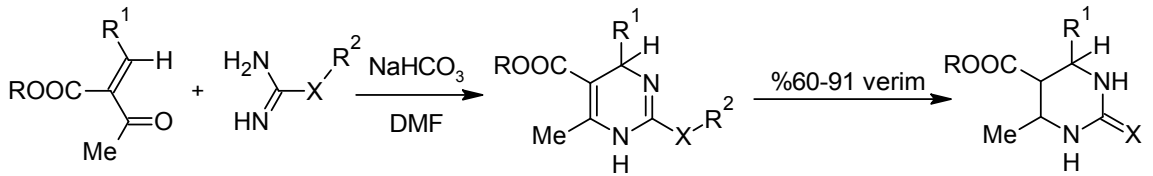
Şekil 1.17. Sweet ve arkadaşlarının önerdiği Biginelli reaksiyon mekanizması.

Kappe ise farklı yöntemler kullanarak Biginelli bileşiklerinin sentezi ve reaksiyon mekanizmasının aydınlatılmasına önemli katkılarda bulunmuştur [65].



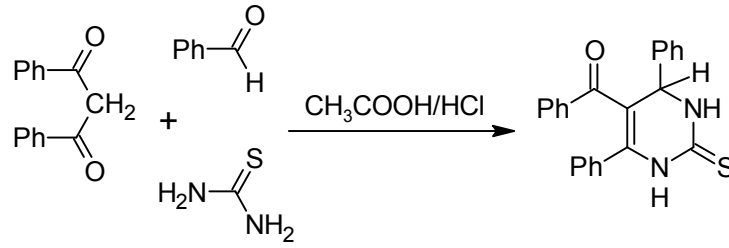
Şekil 1.18. Kappe'nin önerdiği Biginelli reaksiyon mekanizması.

Biginelli reaksiyonları, etil alkol içerisinde katalitik miktarda asit ile yapıldığında verimin oldukça düşük olması bu reaksiyonlarda daha optimize koşulların araştırılması gerektiği düşüncesini gündeme getirmiş ve daha çok araştırmaya teşvik etmiştir. Verim artışı orto-süstitüe aril aldehitlerin ve alifatik aldehitlerin kullanılması ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda çözücü olarak dimetilformamid (DMF) ve katalitik miktarda sodyum bikarbonat kullanılmıştır [66].



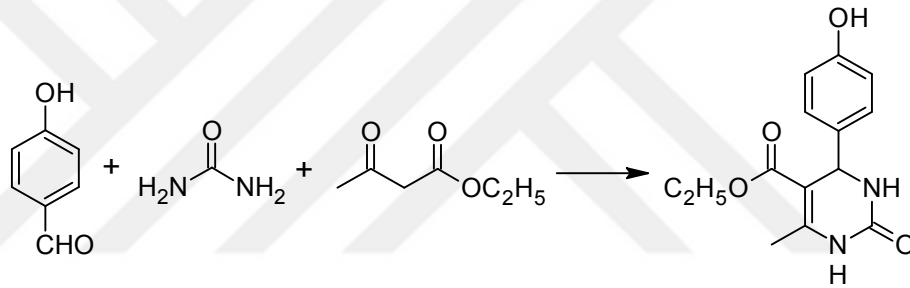
Şekil 1.19. Atwal reaksiyon denklemi.

Biginelli reaksiyonu ile benzaldehit, 1,3-difenil-1,3-propandion ve tiyoürenin asetik asit ortamında, HCl katalizörlüğünde kondenzasyonu sonucunda 5-benzoil-4,6-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin elde edilmiştir ve pirimidin türevlerinin yüksek biyolojik aktivitelerinden dolayı bu bileşiğin DMF ortamında fosforil klorür reaktifi ile ya da aynı bileşiğin metil iyodür reaktifi ile çeşitli türevleri de sentezlenmiştir [67].



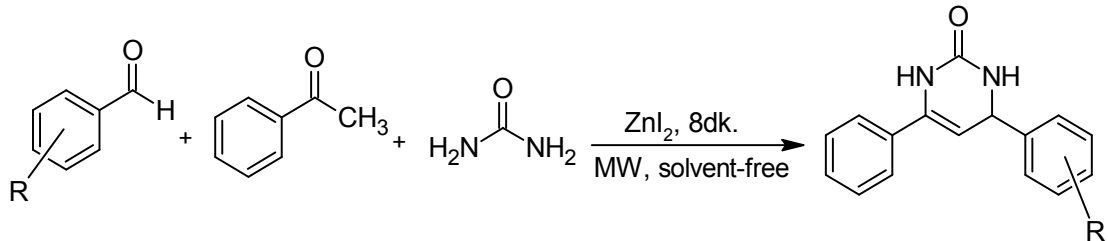
Şekil 1.20. 5-benzoil-4,6-difenil-1,2,3,4,-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.

Biginelli reaksiyonu ile 4-hidroksi benzaldehit, etil asetoasetat ve üre, mikrodalga koşullarında FeCl<sub>3</sub> katalizörlüğünde gerçekleşen siklokondenzasyonu sonucunda 4-aril-1,2,3,4,-tetrahidropirimidin-2-on elde edilmiştir. Bu bileşiğin farklı türevleri de sentezlenmiştir [68].



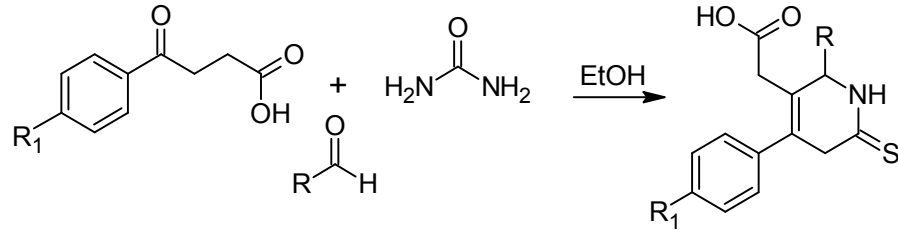
Şekil 1.21. FeCl<sub>3</sub> katalizörlüğünde Biginelli reaksiyonu.

Liang ve arkadaşları, bir aromatik aldehit, asetofenon ve ürenin üç komponentli kondenzasyon reaksiyonu ile mikrodalga koşullarında ve çözücüsüz ortamda ZnI<sub>2</sub> katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyon sonucu 5-unsübstitüye-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on bileşikleri elde etmiştir [69].



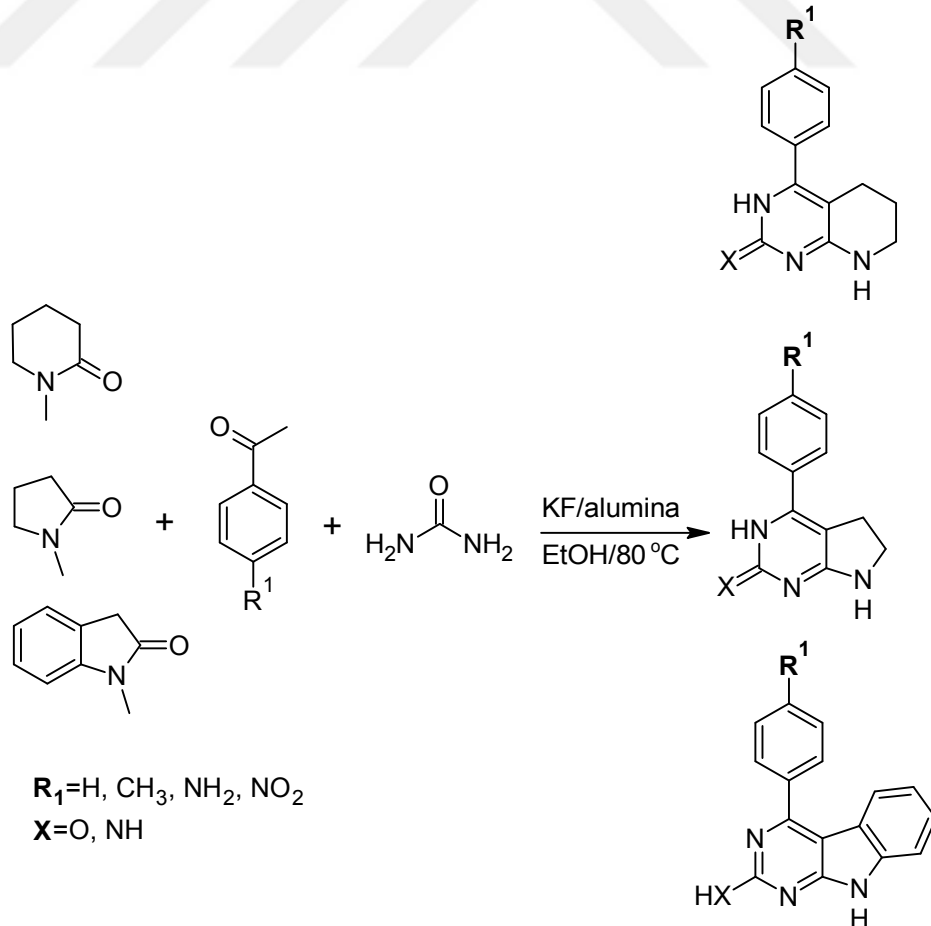
Şekil 1.22. Çeşitli aromatik aldehitlerin mikrodalga yardımıyla gerçekleştirilen Biginelli reaksiyonu.

Aromatik bir aldehit,  $\beta$ -arilpropanoik asit ve tiyürenin üç komponentli asit katalizli kondenzasyonu ile [4,6-(4-süstitüearil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-yl]-asetik asit elde edilmiştir [70].



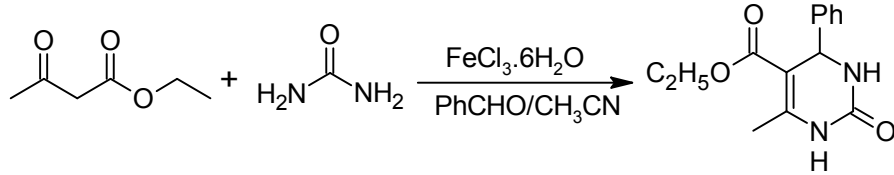
Şekil 1.23. [4,6-(4-Süstitüearil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-yl]-asetik asit bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Etil alkol/dioksan ortamında bir aldehit, üre veya guanidinin  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$  katalizörlüğünde  $80\text{ }^\circ\text{C}$  sıcaklıkta 1-metil-1*H*-pirol-2(3*H*)-on, 1-metilpiperidin-2-on, 1-metildolin 2-on veya 1,3-dimetil-dihidropirimidin-2,4-dion varlığında üç komponentli reaksiyonu sonucu bir seri pirimidin türevi sentezlenmiştir [71].

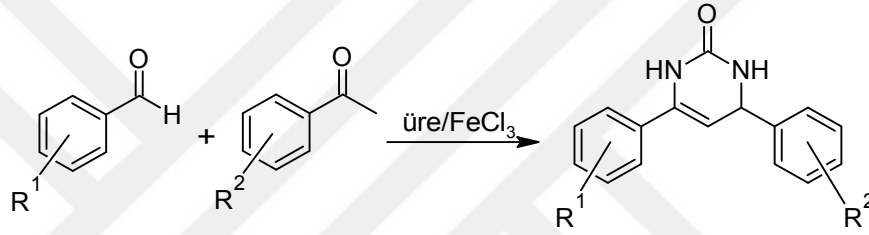


Şekil 1.24. Süstitüearil pirimidin sentez denklemi.

Üç komponentli Biginelli siklokondenzasyon reaksiyonu ile  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  katalizörlüğünde asetonitril ortamında, 5-unsüstitüe-3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-on sentezlendi. Ayrıca Wang ve arkadaşları tarafından üre, çeşitli aldehit ve ketonlar kullanılarak 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-on türevleri sentezlenmiştir [72].

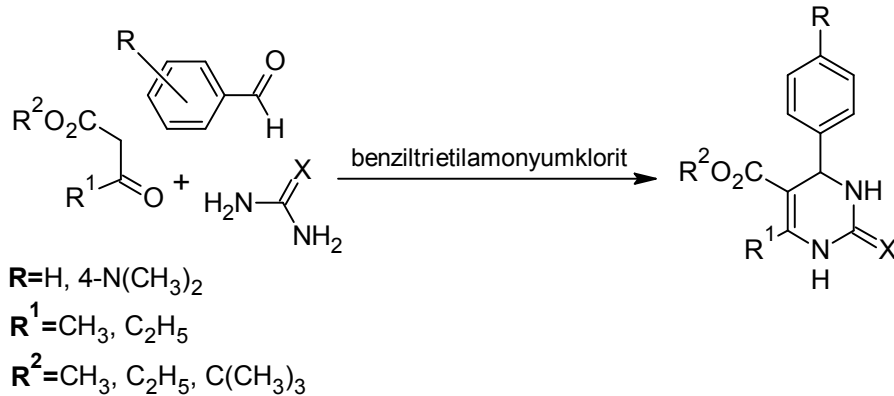


Şekil 1.25.  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  katalizli Biginelli reaksiyonu.



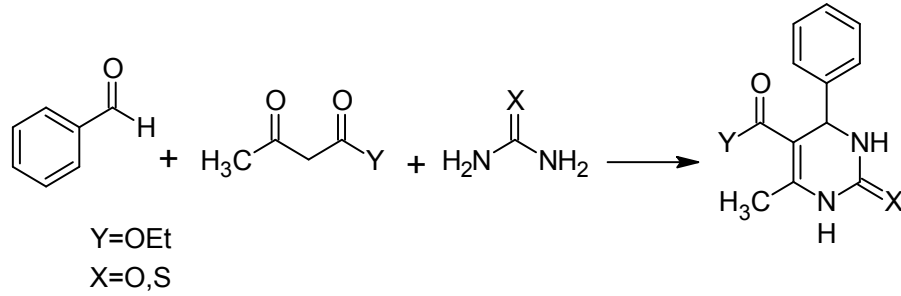
Şekil 1.26. Üre katalizli Biginelli reaksiyonu.

Bose ve çalışma grubu tarafından benziltriethylamonyumklorit katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda gerçekleşen üç komponentli siklokondenzasyon reaksiyonu ile 1,3-dikarbonil bileşiği, aldehit ve üre kullanılarak 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on türevlerinin sentezinde basit ve etkili bir metod geliştirilmiştir [73].



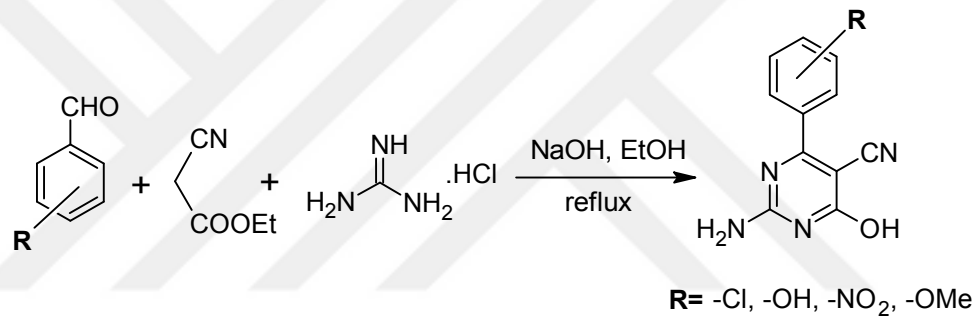
Şekil 1.27. Benziltriethylamonyumklorit katalizörlüğünde Biginelli reaksiyonu.

Li ve arkadaşları tarafından mikrodalga şartlarında, çözücüsüz ortamda,  $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  katalizörlüğünde, 4-aril/alkil-3,4-dihidropirimidinon ester ve 5-asetil-4-aril/alkil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1)-on türevleri sentezlendi [74].



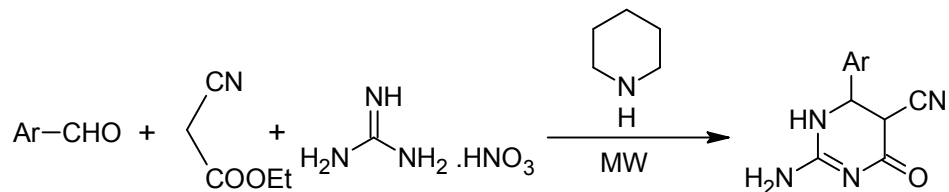
Şekil 1.28. SmCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O katalizörlüğünde Biginelli reaksiyonu.

Deshmukh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada aromatik aldehit, etil siyanoasetat ve guanidin hidroklorür kullanarak alkali ortamda aril pirimidin türevleri elde edilmiştir [75].



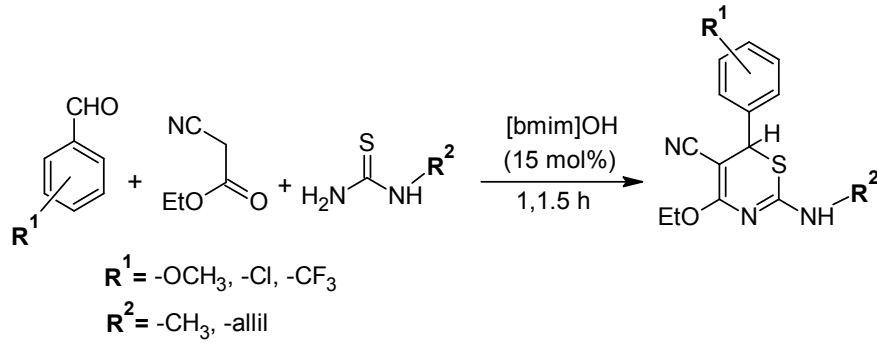
Şekil 1.29. Baz katalizli Biginelli reaksiyonu.

Bhatewara ve arkadaşları [76] tarafından yapılan çalışmada başlangıç maddesi olarak aldehit, etil siyanoasetat ve guanidin nitrat kullanıldı. Katalizör olarak piperidinin kullanıldığı bu reaksiyonda 5 dakika boyunca 600 W mikrodalga fırında %60 güçte mikrodalga ışınlamasına tabi tutularak 2-aminodihidropirimidinon türevleri elde edilmiştir.



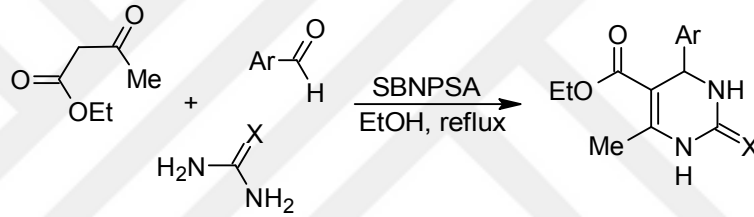
Şekil 1.30. Piperidin katalizörlüğünde Biginelli reaksiyonu.

Siddiqui ve arkadaşları [77] tarafından yapılan çalışmada tiyofen-2-karboksialdehit, etil siyanoasetat ve N-alliltiyoüre kullanılarak bazik iyonik sıvı varlığında reaksiyon gerçekleştirilmiştir.



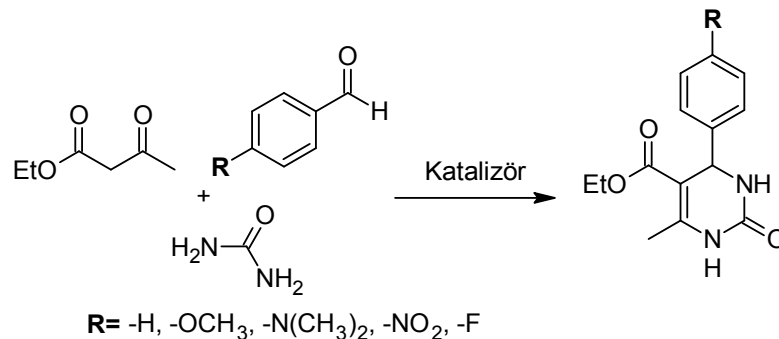
Şekil 1.31. Bazik iyonik sıvı varlığında Biginelli reaksiyonu.

Jetli ve arkadaşları kataliz olarak silika-bağlı N-propil sülfamik asit (SBNPSA) kullanarak farklı ikame edilmiş aromatik aldehitlerin, etil asetoasetat ve üre / tiyoürenin üç bileşenli tek kap Biginelli kondensasyonu ile 3,4-dihidropirimidin-2-(1H) türevleri elde edilmiştir ve çevre dostu prosedür olarak açıklanmıştır [78].



Şekil 1.32. SBNPSA katalizli Biginelli reaksiyonu.

Ben Moussa ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-on türevleri, aromatik aldehit türevleri, etil asetoasetat, üre ve belirli %mol katalizör kullanılarak Biginelli reaksiyonu ile sentezlenmiştir [79]. Bahsedilen çalışmada, katalizör olarak kalsiyum, baryum ve stronsiyum hidroksiapatitleri (CaHAp, BaHAp ve SRHAp) ve magnezyum, bakır, çinko ve palladyum (MgHAp, CuHAp, ZnHApand PdHAp) içeren CaHAp kullanılmıştır. Şimdiye kadar bahsedilen çalışmaların bazılarında etil asetoasetat içindeki ester grubu, son yapı içinde kalırken bazılarında ise bu grup amaçlanan nihai ürünlerden ayrılmıştır.

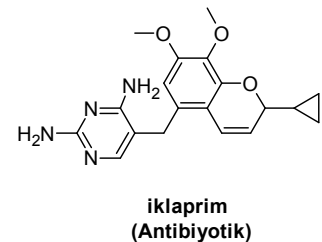
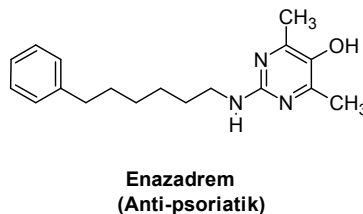
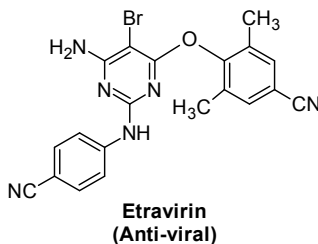
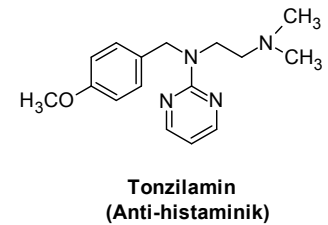
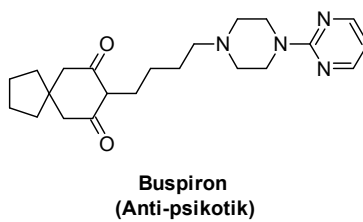
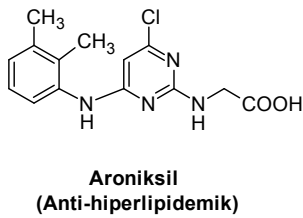
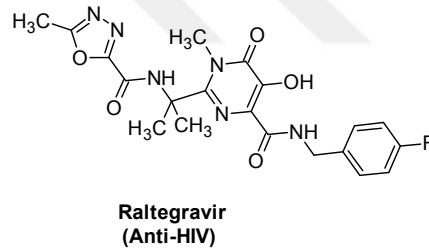
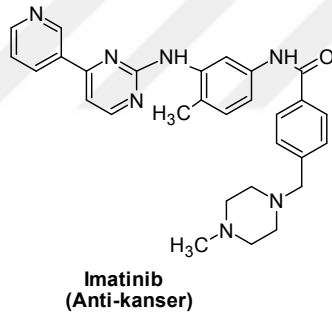
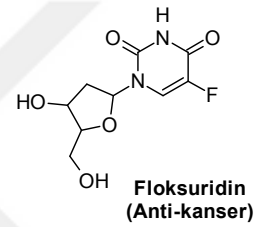
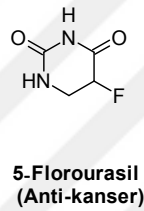
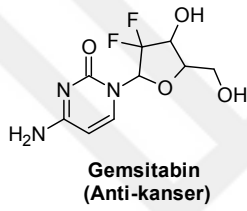


Şekil 1.33. HAp-katalizli Biginelli reaksiyonu.

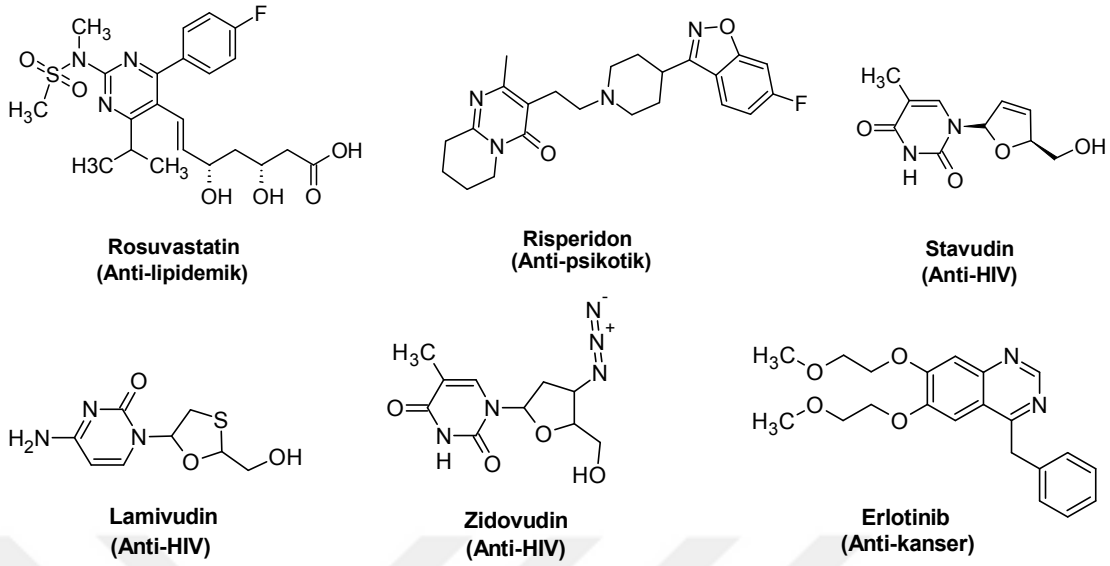
### 1.5.2. Biyolojik Aktivite Gösteren Pirimidin Türevi Bileşikler

Geniş bir bileşik sınıfını temsil eden pirimidinler, anti-enflamatuar, COX inhibitörü, anti-kanser, antialerjik, analjezik vb geniş biyolojik ürün yelpazesi nedeniyle büyük dikkat çekmiştir [80].

Pirimidin temelli bileşiklerin sentezi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, pirimidin türevi bileşik türlerinin sentezinden çok biyolojik aktivitelerinin araştırılması üzerinedir. Biyolojik aktivite gösteren pirimidin farmakoforuna sahip satışta olan bazı ilaçlara örnekler aşağıda verilmiştir [81].

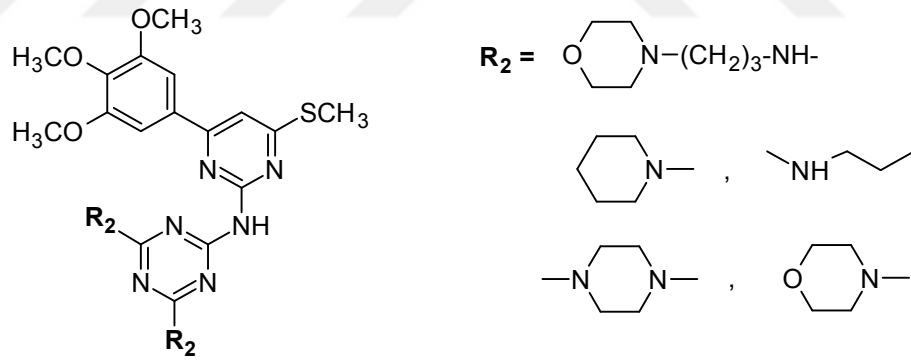






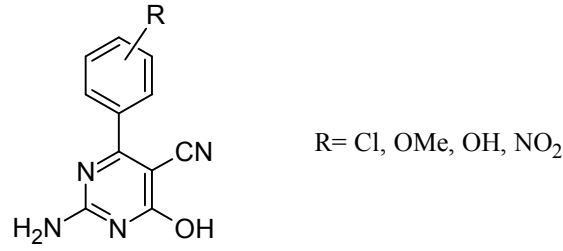
Şekil 1.34. Pirimidin farmakoforuna sahip satışıta olan ilaçlar.

Sunduru ve arkadaşları [82] 2,4,6-trisübstitüepirimidinlerin Leishmania türü (Leishmania donovani) protozoonun sebep olduğu, visseral leishmaniassin hastalığına karşı anti-leishmanial aktivite gösterdiğini bulmuşlardır.



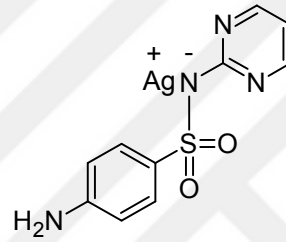
Şekil 1.35. N-(4-(metiltiyo)-6-(3,4,5-trimetoksifenil)pirimidin-2-il)-4,6-disübstitüe-1,3,4-triazin-2-amin.

Aromatik aldehitlerin, etil siyanoasetat ve guanidinin kondenzasyonu ile elde edilen 2-amino-5-siyano-6-hidroksi-4-arilpirimidinler, gıda zehirlenmesine sebep olan Escherichia coli ve Staphylococcus aureus bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite göstermektedir [83].



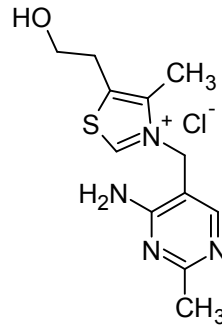
Şekil 1.36. Pirimidin halkası içeren antibakteriyel aktivite gösteren bileşik.

Pirimidin halkası içeren, sülfonamid yapısındaki antibakteriyel etki gösteren bileşik ise yanık ve enfekte olmuş yaraların tedavisinde kullanılmaktadır [84] ve günümüzde halen ilaç (merhem) olarak eczanelerde satışı bulunmaktadır.



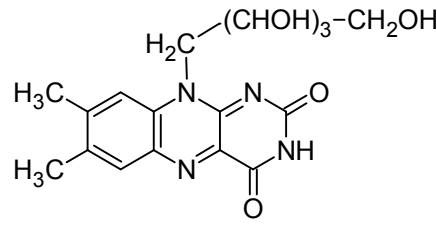
Şekil 1.37. Pirimidin halkası içeren Sülfadiazin.

Vitamin B1, baz karakterli bir bileşik olup, yapısında metilen köprüsüyle birbirine bağlanmış bir pirimidin halkası ve bir tiazol halkası içerir [85].



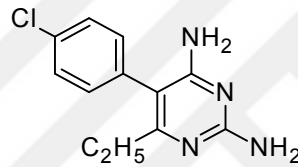
Şekil 1.38. Pirimidin halkası içeren Vitamin B1 (Tiamin) bileşiği.

Vitamin B2 (riboflavin, laktoflavin), kimyasal yapısı 7,8-dimetil-10-ribotilizoalloksazin olan, portakal sarısı renkte bir vitamindir. Riboflavindeki izoalloksazin halka sistemi, bir pteridin (kondense pirimidin ve pirazin halkası) ile benzen halkası içeren üç halkalı bir sistemdir.



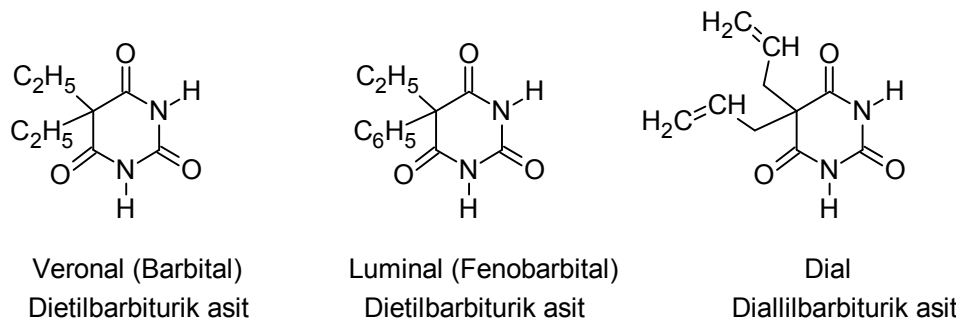
Şekil 1.39. Pirimidin halkası içeren Vitamin B2 (Riboflavin) bileşiği.

Malarya (sıtma) hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlara antimalaryal ilaçlar denir. Malarya, plasmodium denilen protozoonun yol açtığı nöbetler şeklinde ateşle seyreden bir hastalıktır. Anofel türü sivrisinekler etkeni taşır ve insanı sokmasıyla bulaştırır. Primetamin pirimidin çekirdeği içeren sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir [86].



Şekil 1.40. Pirimidin çekirdeği içeren Primetamin bileşiği.

Yapısında pirimidin halkası içeren Barbital, Luminal ve Dial de önemli ilaç etken maddeleri arasında yer alır. Barbital (Veronal), tıbbi uygulamada hipnotik olarak kullanılmak üzere önerilen ilk barbitürattır [87]. Sakinleştirici ve hipnotik bir etkisi vardır, derin uykuya neden olur. Fenobarbital, Luminal olarak da adlandırılan bir barbitürattır. Barbitürik asit türevi bir hipnotik ilaç etken maddesidir. Dial de uyku verici veya sinir yatıştırıcı olarak kullanılan ilaç etken maddelerinden biridir.

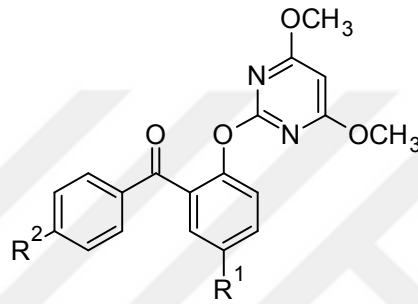


Şekil 1.41. Yapısında pirimidin halkası içeren bazı ilaç etken maddeleri.

Yapılarında NH<sub>2</sub> ve CH<sub>3</sub>O grupları bulunduran pirimidinler, üzerinde en çok çalışılan pirimidin türevleridir. Pirimidin moleküllerinde bu gruplar önemli rol oynamaktadır

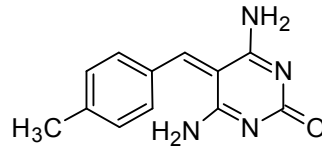
[88]. Örneğin, dimetoksipirimidinler, antitrombotik (kanın pıhtılaşmasını engelleyen ya da oluşan pıhtıyı yok eden) ve antihipertansif (tansiyon düşürücü) ilaçların önemli etken maddeleridir. Ayrıca dimetoksipirimidinler, bitkilerin kontrollü büyümesinde ve fungusit (mantar öldürücü) olarak da kullanılmaktadır [89].

Venu ve arkadaşları metoksi süstitüentli pirimidin çekirdeği içeren bileşik üzerinde biyolojik çalışmalar yaparak bu maddenin iltihap kurutucu etki gösterdiğini bulmuştur [90].



Şekil 1.42. Pirimidin halkası içeren iltihap kurutucu ilaç etken maddesi.

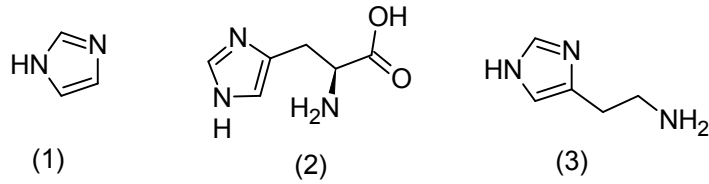
Lobo ve arkadaşları tarafından sentezlenen ve pirimidin halkası içeren 4,6-Diamino-5-(4-metilbenziliden)pirimidin-2(5H)-on'un da antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bulunmuştur [91].



Şekil 1.43. Pirimidin halkası içeren antimikrobiyal bileşik.

## 1.6. İmidazol

İmidazol,  $C_3H_4N_2$  formülüne sahip organik bir bileşiktir. Bu aromatik heterosiklik 1,3-diazol olup, bir alkaloid olarak sınıflandırılır. İmidazol (1) ana bileşiği belirtirken, imidazoller, benzer halka yapısına sahip, fakat değişken süstitüentlere sahip bir heterosiklik sınıfıdır. İmidazol molekülü düzlemseldir ve neredeyse düzenli bir beşgen yapıya sahiptir Bu halka sistemi, histidin (2) ve ilgili hormon histamin (3) gibi önemli biyolojik yapı taşlarında bulunur [92].



Şekil 1.44. İmidazol, histidin ve histamine ait molekül yapıları.

İmidazol halka sistemi amfoterik yapıdadır, yani hem asidik hem de bazik karakter göstermektedir. İmidazol halkasının iki tautomerik formu vardır, çünkü hidrojen atomu halka içindeki her iki azot atomu üzerinde de bulunabilir. Bu tautomerizm imidazol halkasının 1- ve 3- pozisyonları arasındaki hızlı proton transferiyle gerçekleşmektedir [93].



Şekil 1.45. İmidazolun tautomerik yapısı.

Elektronca zengin azot atomlarını içeren heterosiklik bileşikler medisinal alanda oldukça büyük bir öneme sahiptir. Heterosiklik halka sistemine ve elektronca zengin yapıları sahip olan azol bazlı türevler, koordinasyon bağları, hidrojen bağları, iyon-dipol etkileşimleri, hidrofobik etkiler ve Van-der Waals bağları gibi zayıf etkileşimlerle enzim ve reseptörleri birbirine bağlayabilir, böylelikle çeşitli biyolojik aktiviteleri gerçekleştirebilirler [94]. Çeşitli fonksiyonel gruplarla modifiye edilmeye oldukça uygun kimyasal yapıya sahiptir [95,96]. Ayrıca imidazol çekirdeği bazı endojen bileşiklerin ana yapısını oluşturan ve insan organizmasına yabancı olmayan kimyasal bir bileşiktir.

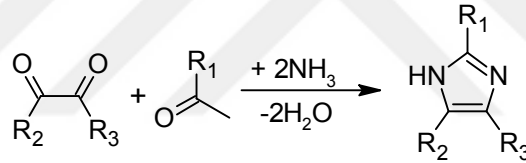
İmidazol içeren türevler, çeşitli biyolojik aktiviteler ve antibakteriyel [97,98], anti-alzheimer [99], anti-fungal [100], anti-HCV [101], anti-HIV [102], anti-sıtma [103] ve anti-kanser [104] aktiviteleri gibi farmakolojik özellikleri sergilemektedir, ayrıca ilaç keşfinde çok önemli bir rol oynamaktadır.

Bu azot içeren molekül sadece doğal bir motif değil (DNA bazı element, histidin, alkaloitler, biotin, B12 vitamini, vb.) aynı zamanda tarımda bitki büyüme düzenleyicileri ve pestisitler olarak da belgelenmiştir [105,106].

### 1.6.1. İmidazol Sentez Çalışmaları

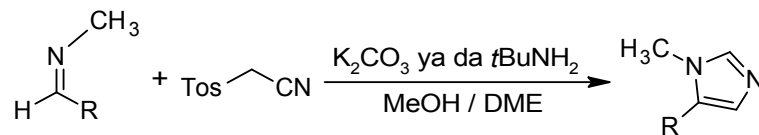
İmidazoller birçok farklı yöntemle sentezlenebilmektedir. Bu sentezler farklı süstitüe edilmiş imidazollere ve imidazol türevlerine sadece reaktantlar üzerindeki fonksiyonel gruplar değiştirilerek çeşitlendirilmektedir. İmidazollerin sentezi için Debus sentezi, Radiszewski sentezi,  $\alpha$ -halo ketonlardan imidazol eldesi, imidazolinlerin dehidrojenasyonu, aminonitril ve aldehitlerden imidazole eldesi, Wallach sentezi ve Marckwald sentezi [107] gibi çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Sentetik prosedürlere birkaçı aşağıda verilmiştir.

İmidazol ilk olarak 1858'de Heinrich Debus [108] tarafından glioksal, formaldehit ve amonyak kullanılarak sentezlenmiştir. Bu sentez yöntemi ile düşük verimli ürün elde edilmesine rağmen, C-süstitüeli imidazoller oluşturmak için hala kullanılmaktadır.



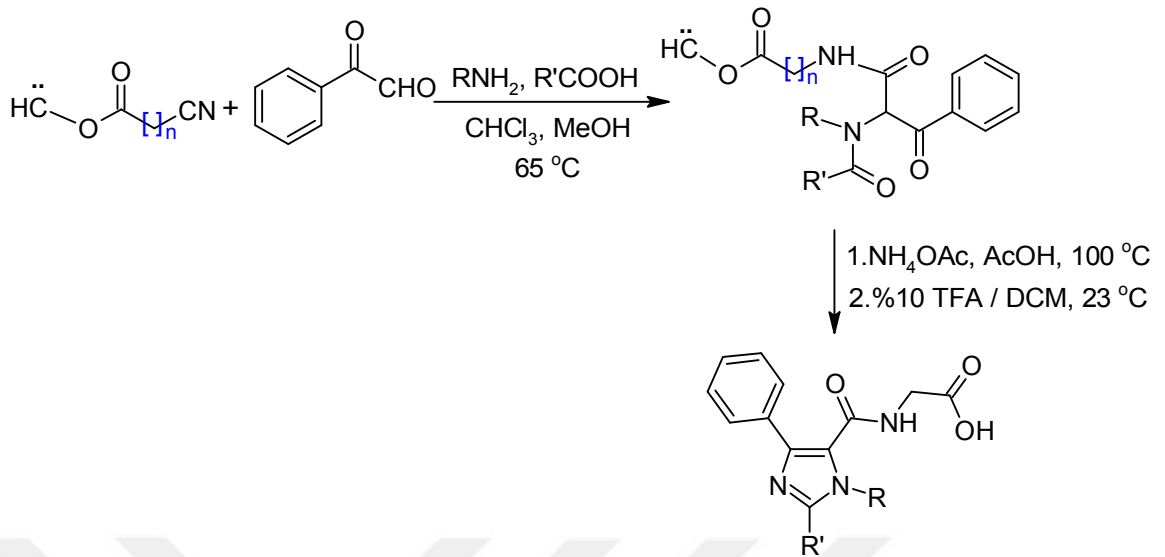
Şekil 1.46. Heinrich Debus sentez yöntemi ile imidazol sentezi.

Van Leusen 1977'de, aldiminler ve tosilmetil izosiyanat ile üç bileşenli bir reaksiyon yöntemi kullanarak imidazol türevleri sentezlemiştir. Ancak reaksiyon ürün veriminin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir [109].



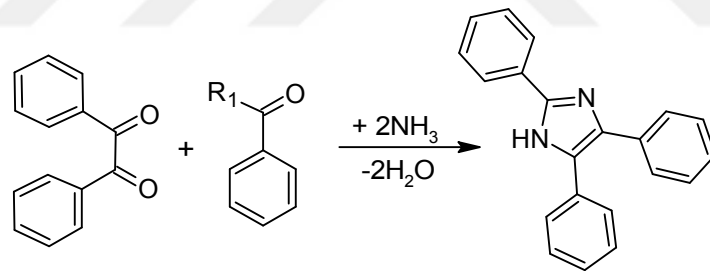
Şekil 1.47. Van Leusen üç bileşenli reaksiyon ile imidazol sentezi.

1996 yılında Zhang ve arkadaşları imidazollerin sentezleri için, Wang reçinesi üzerinde aril glioksal, primer amin, karboksilik asit ve izosiyanürden oluşan dört bileşenli Ugi reaksiyonunu rapor etmişlerdir [110].



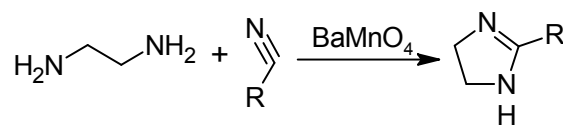
Şekil 1.48. Wang reçinesi üzerinde Ugi reaksiyonu ile imidazol sentezi.

Radiszewski yönteminde ise bir dikarbonil bileşiği (benzil ve  $\alpha$ -keto aldehit gibi) amonyak varlığında benzaldehit ya da  $\alpha$ -diketonların kondensasyonu ile 2,4,5-trifenilimidazol elde edilmiştir [111].



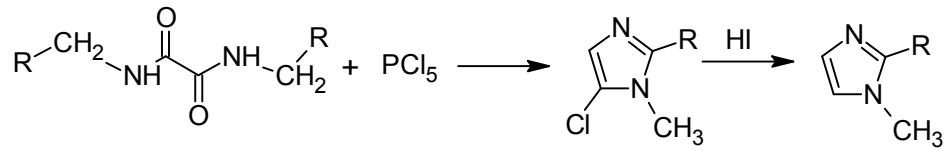
Şekil 1.49. Radiszewski sentez yöntemi ile imidazol sentezi.

İmidazolinlerin dehidrojenasyonu metoduunda ise 1,2-etandiamin ve alkil nitrilin kükürt varlığında reaksiyonu öncelikle imidazolinleri verirken  $\text{BaMnO}_4$  ile de 2-sübstitüe imidazoller elde edilmiştir [112].



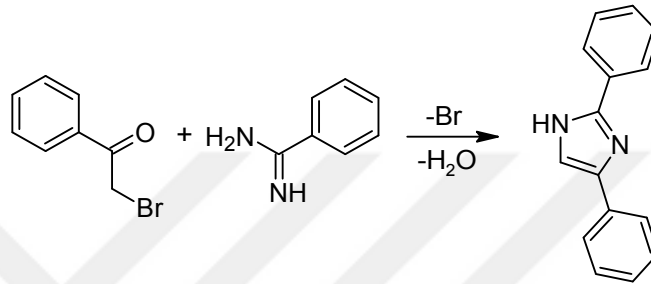
Şekil 1.50. İmidazolinlerin dehidrojenasyonu ile imidazol sentezi.

Wallach sentez yönteminde, *N,N*-dimetiloksamit fosfor pentaklorür ile muamele edildiğinde, hidroyodik asit ile indirgeme sonucu *N*-metilimidazol bileşiği elde edilmiştir [113].



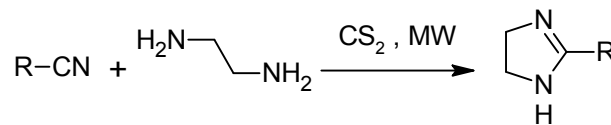
Şekil 1.51. Wallach sentez yöntemi ile imidazol sentezi.

2,4- veya 2,5-bifenil imidazolün sentezi için başarıyla uygulanan bu yöntem ise  $\alpha$ -halo ketonlar ile imidin arasındaki etkileşime dayanmaktadır [112].



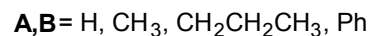
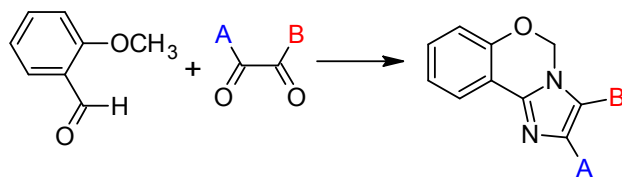
Şekil 1.52.  $\alpha$ -Halo ketonlardan imidazol sentezi.

Pathan ve arkadaşları, karbon siyanür varlığında alkil siyanürün etilendiamin ile mikrodalga ışıması altında reaksiyonu ile 2-süstitüe edilmiş 2-imidazolin sentezlemiştir [114].



Şekil 1.53. Mikrodalga destekli ile 2-imidazol sentezi.

Fantini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, imidazo benzoksazinlerin mikrodalga destekli basit ve etkili bir sentezi açıklamıştır [115].

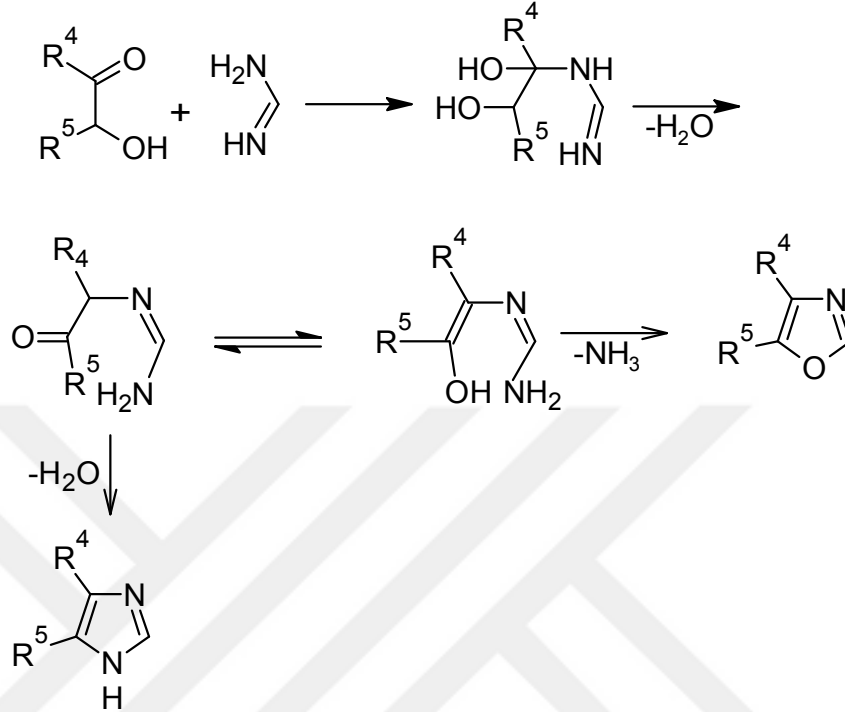


Şekil 1.54. Mikrodalga destekli ile imidazo benzoksazinlerin sentezi.

Formimidamid,  $\alpha$ -hidroksi veya  $\alpha$ -halo ketonlarla reaksiyona girerek oksazol ve imidazol karışımını vermektedir. Alifatik  $\alpha$ -hidroksi ketonlar ana ürün olarak %35-70

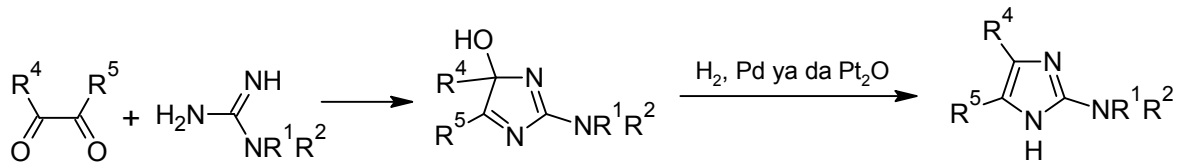


verimle imidazol ürünü verirken, benzoinler %67-80 verimle ana ürün olarak oksazollerini vermektedir [116]. Aşağıdaki şekilde reaksiyon mekanizması verilmiştir.



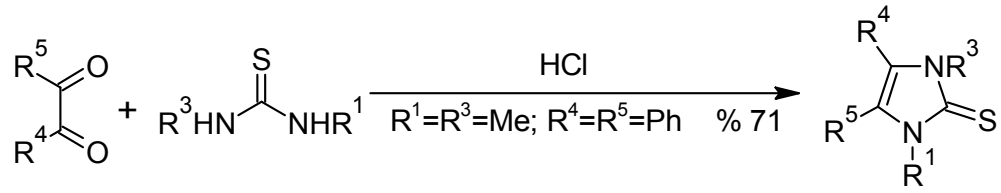
Şekil 1.55.  $\alpha$ -hidroksi keton ve formimidamiden, imidazol ve oksazol oluşumu için mekanizma.

$\alpha$ -Diketon ile guanidinin reaksiyonunda ise oluşan ürün imidazol-2-amin veya dihidroimidazol-2-amindir.  $\alpha$ -Diketonlarla guanidinin birincil reaksiyon ürünleri, 4H-imidazol-4-ol olup, katalitik hidrojenasyon yoluyla aromatik imidazol-2-aminlere kolayca dönüştürülür [117].



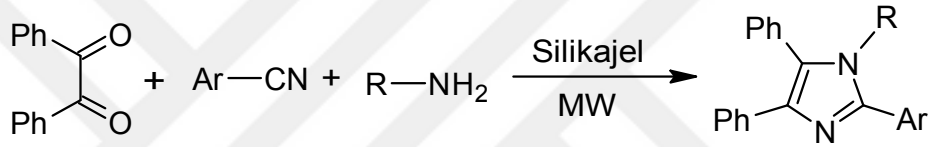
Şekil 1.56.  $\alpha$ -Diketon ve guanidin reaksiyonu ile imidazol-2-amin sentezi.

Üre, tiyoüre ve izotiyoüre bileşikleri, 2-konumunda oksijen ya da kükürt fonksiyonel grubuna sahip imidazoller vermek üzere  $\alpha$ -hidroksikarbonil,  $\alpha$ -halokarbonil veya  $\alpha$ -dikarbonil bileşikleri ile kondense olabilmektedir [118].



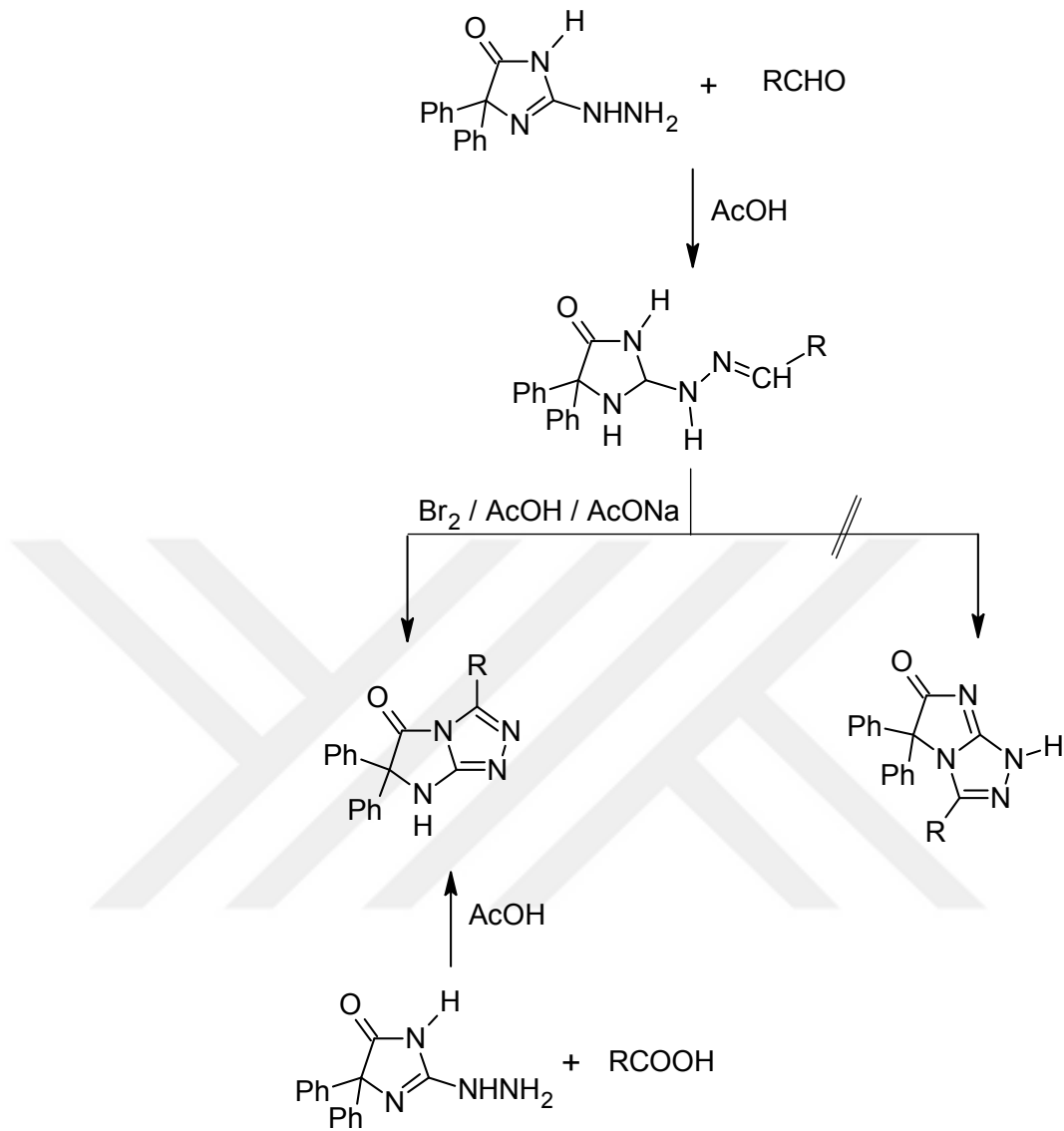
Şekil 1.57.  $\alpha$ -dikarbonil bileşikleri ve tiyöurelerden 1*H*-imidazol-2(3*H*)-tion eldesi.

2000'li yılların ortalarında yüksek verimli üretken yaklaşımlar araştırmacılar tarafından rapor edildi. 2003 yılında, çözücü içermeyen koşullarda ve mikrodalga ışıması altında tetra-sübstitüentli imidazollerin tek kap yöntemiyle sentezi Balalaie ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup verimin oldukça yüksek (%80–92) olduğu bildirilmiştir [119].



Şekil 1.58. Tek kap sentez yöntemiyle imidazol sentezi.

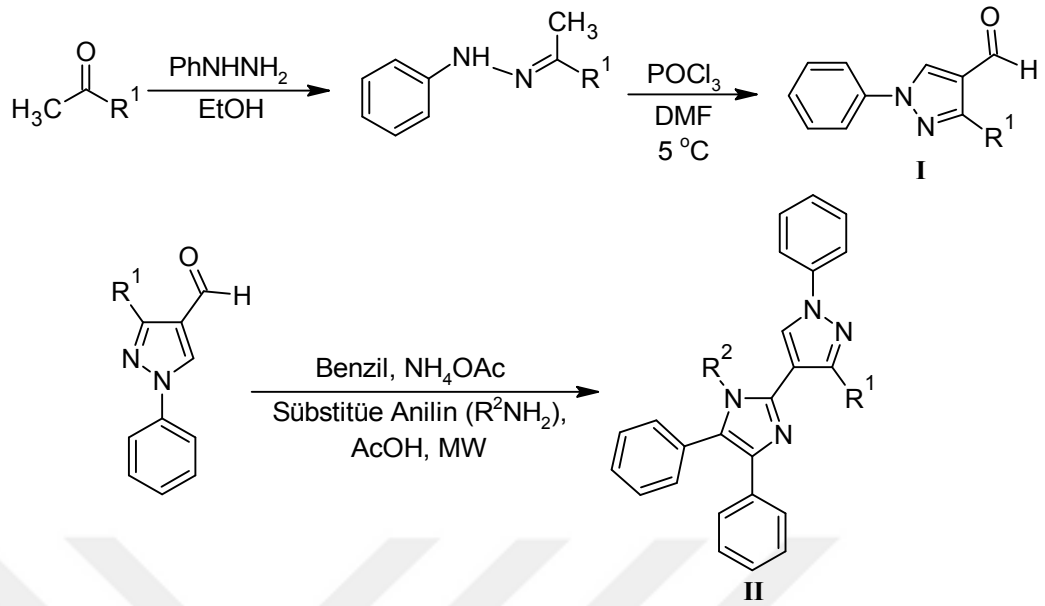
Farghaly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2-hidrazinil-4,4-difenil-1*H*-imidazol-5-(4*H*)-on [120] ile aldehit asetik asit ortamında öncelikle bir hidrazon yapısı oluşturmuştur. Daha sonra uygun miktarlarda asetik asit içinde brom ile yine asit ortamındaki hidrazon, eşdeğer mollerde sodyum asetat varlığında karıştırılmış 3-sübstitüentli-6,6-difenil-6,7-dihidro-imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazol-5-on serisi elde edilmiştir [121].



**R:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, vb. gruplar

Şekil 1.59. Asetik asitli ortamda hidrazin türevi ile aldehit/karboksilli asitten imidazol eldesi.

Abdel-Wahab ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada imidazolilpirazol türevleri sentezlenmiştir. Başlangıçta farklı süstitüeli pirazol-4-karbaldhit (I) elde edilmiştir. [122]. Bu başlangıç bileşiğinden yola çıkarak pirazol kısmı üzerinde bir imidazol çekirdeği oluşturmak için çok yönlü bir MCR Debus-Radziszewski reaksiyonu kullanılmıştır [123].

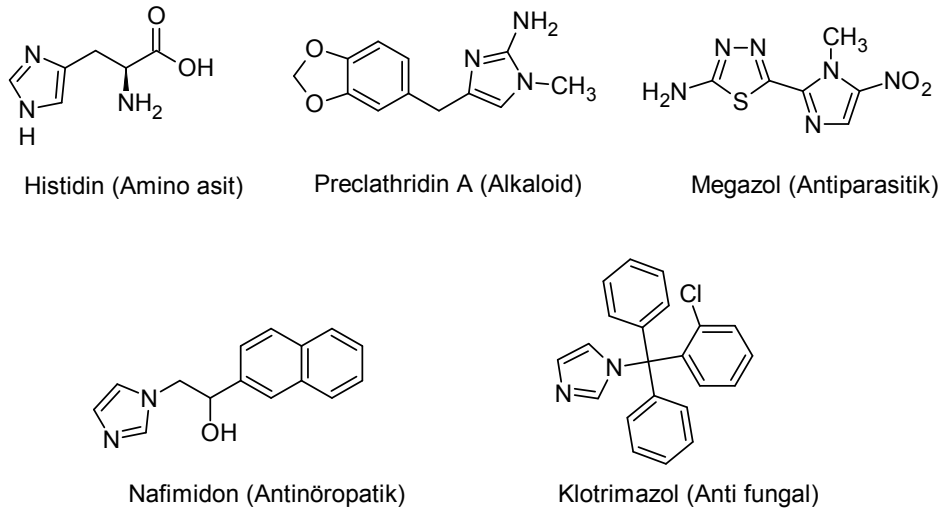


Şekil 1.60. Debus-Radziszewski reaksiyonu ile imidazolipirazol türevlerinin sentezi.

### 1.6.2. Biyolojik Aktivite Gösteren İmidazol Türevi Bileşikler

İmidazol, heterosiklik bileşiklerin önemli bileşenlerinden biri olup, çok yönlü uygulamalarda kullanılan benzersiz bir moleküldür. Optik endüstrilerinde boya ve floresan moleküller olarak, güneş pillerinde ve organik ışık yayan diyotlarda kataliz, analitik ve organometalik kimyada yaygın olarak kullanılırlar [124,125].

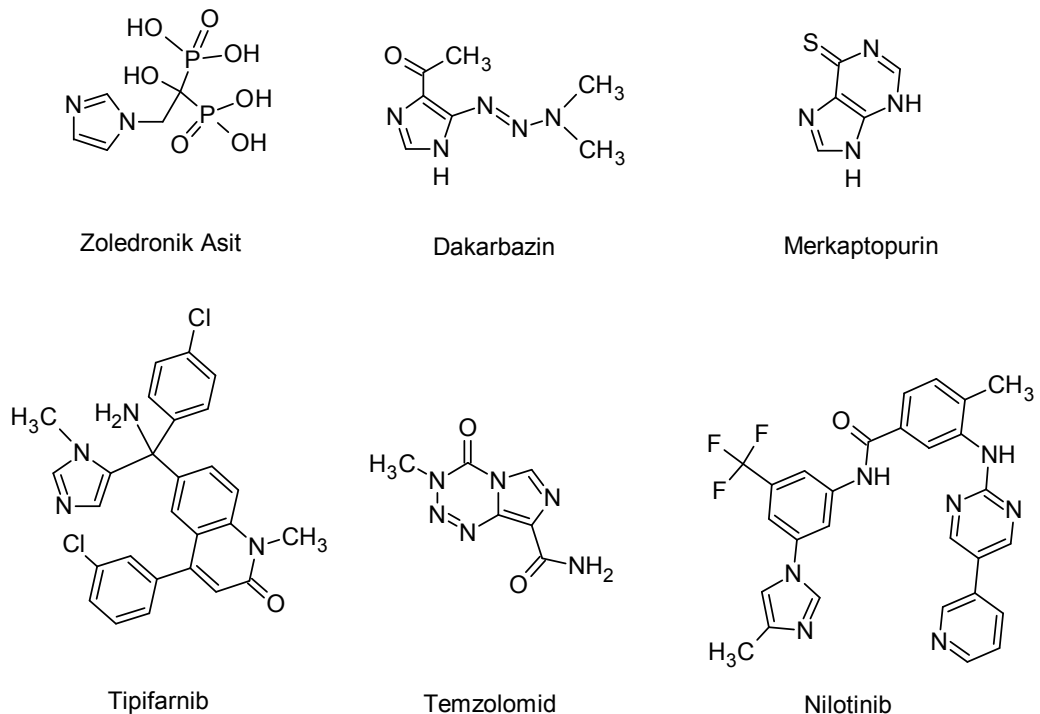
Farklı imidazol bazlı yapıların oldukça geniş bir alanda aktivite gösterdiği bilinmektedir. İmidazolün; anti-mikrobiyal [126-128], anti-viral [129], anti-tüberküler [130], anti-tümör [131] anti-kanser [132], anti-enflamatuar [133], anti-epileptik [134], anti-platelet [135] ve çeşitli enzim inhibitörleri [136-138] olarak kullanıldığı literatürde mevcuttur.



Şekil 1.61. Biyolojik olarak önemli imidazol bazlı bileşikler.

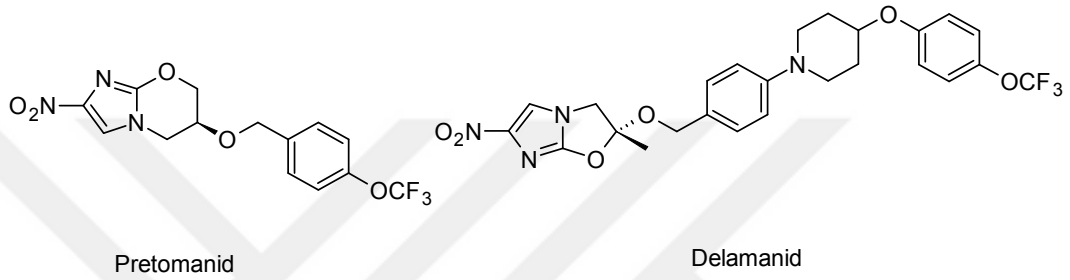
Yukarıda da bahsedildiği gibi çok geniş bir alanda biyolojik aktivite göstermesi nedeniyle günümüzde kullanılan birçok ilaç molekülünün yapısına girmiştir. Çeşitli farmasötik aktiviteler arasında, imidazoller etkili antikanser ajanları olarak kullanılmıştır.

İmidazol farmakoforu içeren; dakarbazin, temzolomid, zoledronik asit, merkaptopurin, nilotinib, tipifarnib vb. ilaçlar günümüzde halen kliniklerde çeşitli kanser türlerini tedavi etmek için kullanılmaktadır [139].



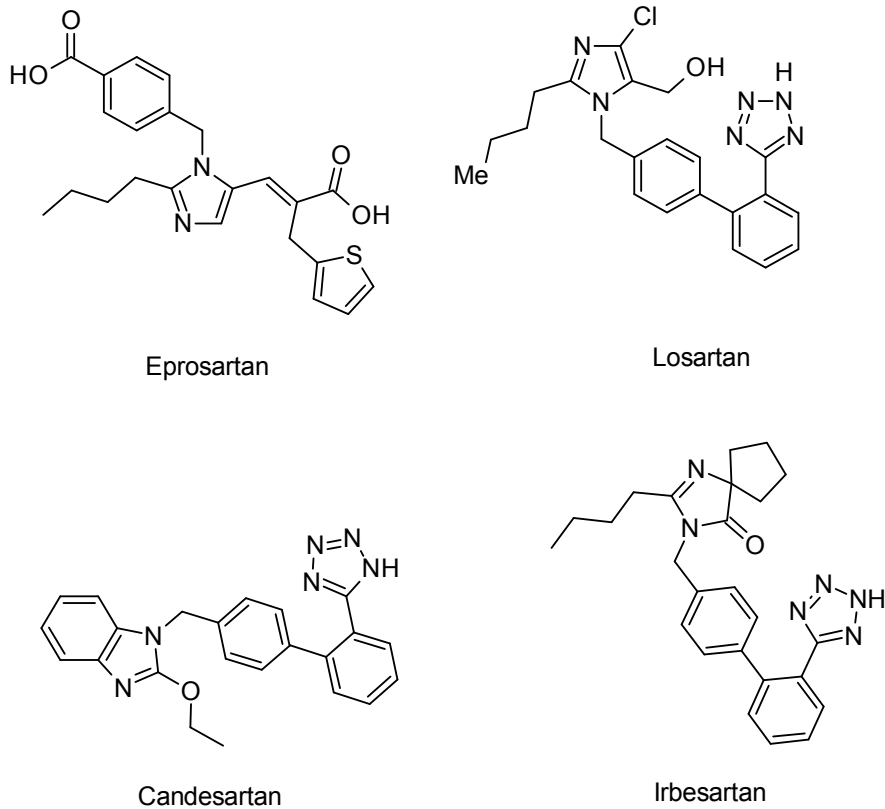
Şekil 1.62. Antikanser ilaçları olarak kullanılan bazı imidazol bazlı kimyasal yapılar.

Tüberküloz hala dünya genelinde insanlığın bildiği en yaygın, bulaşıcı ve en ölümcül hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. İmidazol içeren türevlerin bazıları anti-tüberküloz (anti-TB) aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. En sembolik örnek olarak verilen 4-nitroimidazol delamanid, ilaca dirençli tüberküloz hastalarının tedavisi için onay almıştır [140]. Buna ek olarak, 4-nitroimidazol pretomanid (PA-824) de iyi bir anti-TB aktivite profili göstermiştir [141-143]. Faz III klinik çalışmaları devam etmektedir [144].



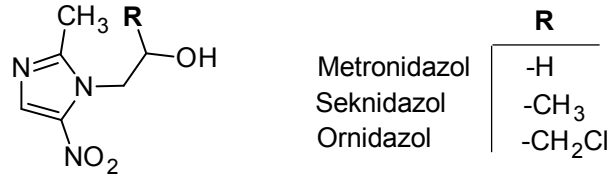
Şekil 1.63. İmidazol çekirdeği içeren Anti-TB ajanlar (pretomanid ve delamanid).

Anjiyotensin II reseptörü antagonistleri olarak kullanılan Eprosartan, Losartan, Canesartan ve Irbesartan gibi birçok ilaç imidazol çekirdeğine sahiptir [145].



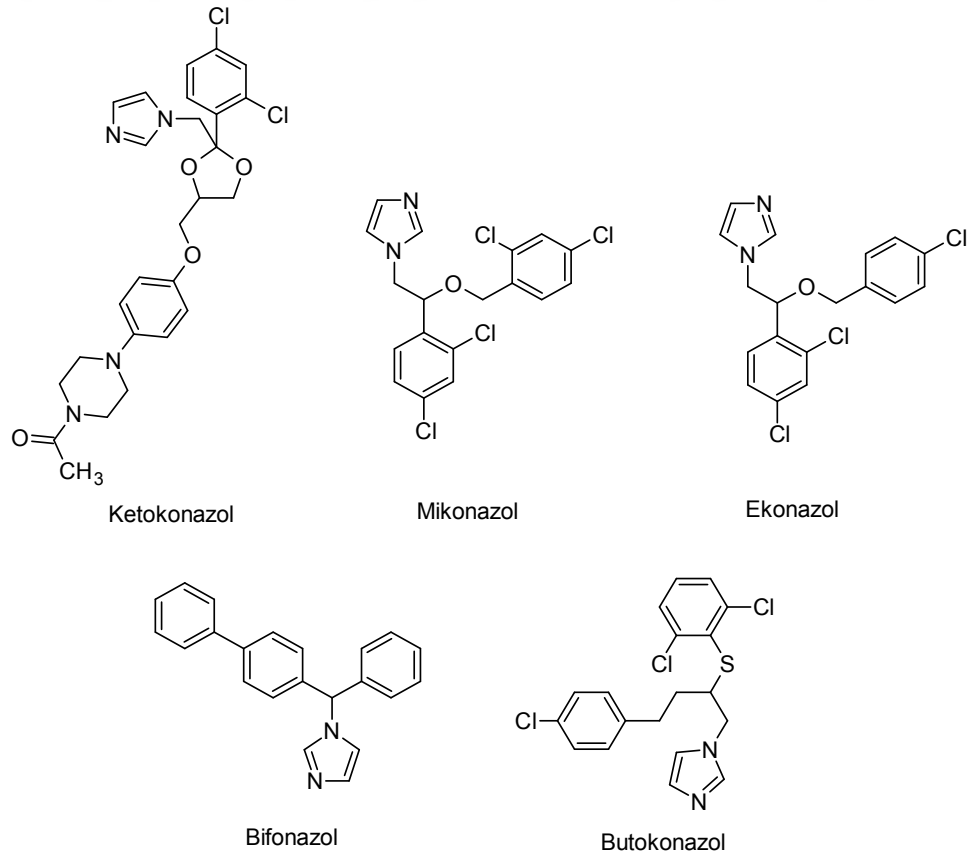
Şekil 1.64. İmidazol çekirdeği içeren anjiyotensin II reseptörü antagonistleri.

Azol grubu içeren antibakteriyel ajanlara örnek olarak nitroimidazol grubunda yer alan metronidazol, seknidazol, ornidazol ve tinidazol gösterilebilir. Nitroimidazol bazlı antibakteriyel ajanlar ile ilgili çalışmalar halen yapılmaktadır. Bu bileşiklerin daha az yan etkiye ve daha fazla dozaj formlarına sahip olduğu belirtilmiştir [146].



Şekil 1.65. Antibakteriyel etkili ajanlara ait kimyasal yapılar.

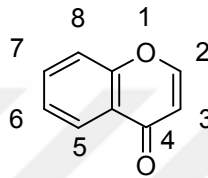
Azol yapısı taşıyan antifungal ilaçlar geniş antifungal spektrumlara ve sistemik etkilere sahip olması bakımından oldukça önemlidir. Klotrimazol (Bayer), mikonazol ve ekonazol (Janssen Pharm.) birkaç ay arayla tedaviye giren bu üç imidazol türevi bileşik halen mantar enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Özellikle ketokonazol ile antifungal kemoterapide büyük ilerleme görülmüştür [147]. Azoller özellikle AIDS hastalarında gelişen mikotik patojenlerin tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır [148-149].



Şekil 1.66. Anti-fungal etkili bazı imidazol türevlerine ait kimyasal yapılar.

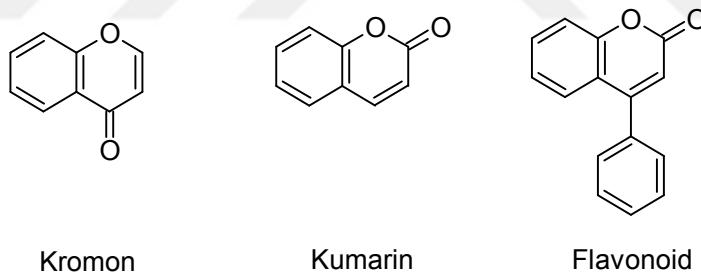
## 1.7. Kromon ve Türevleri

Kromonlar, pıran halkasına kondanase durumda benzen halkası içeren heterosiklik bileşikler olup bir kısmı ilaç olarak kullanılan bileşikleri içeren geniş bir ailedir. Bu bileşikler, pıran halkasının 4. konumunda karbonil grubu içeren benzopıran türevleri olarak da anılabilir. Sistematik olarak 4*H*-1-benzopıran-4-on şeklinde adlandırılmaktadır [150]. Benzo- $\alpha$ -pıranlar kumarin, benzo- $\gamma$ -pıranlar ise kromonlar olarak bilinir [151].



şekil 1.67. Kromon bileşiğinin kimyasal yapısı ve numaralandırılması.

Benzopıran halka sistemi, kromon, kumarin ve flavonoid gibi biyoaktif doğal ürünlerde önemli bir merkezdir.



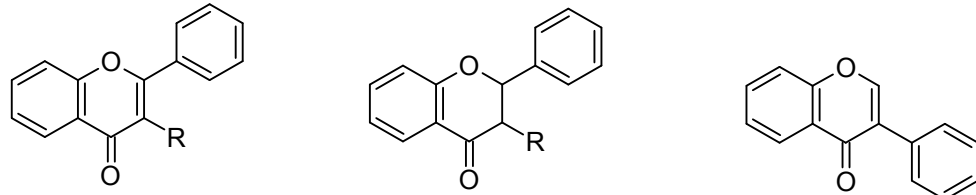
şekil 1.68. Pıran ekirdeği içeren bileşikler.

Kromon ana halkasına sahip flavonoid türevleri (şekil 1.69) içeren bileşikler doğada, bitkilerde oldukça yaygın olarak bulunmaktadırlar. Alglerden kozalaklı ağaçlara kadar bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan flavonoidler, bitki sekonder metabolitlerinin en iyi temsilcisi olup, dikkat çekici biyolojik aktiviteler sergilerler. Son yıllarda binlerce flavonoid ilaç keşiflerinde araştırıldı ve antikanser ajanları olarak geliştirilmeleri ile ilgili çalışmalar yapıldı [152,153].

Kromonlarda kromanonlardan farklı olarak C2-C3 arasında bulunan ifte bağ konjugasyonu sağlamaktadır. Böylece kromonlar ve kromon ana yapısı içeren flavonlar diğer flavonoidlerden daha dayanıklı bir halka yapısına sahip olmaktadır.



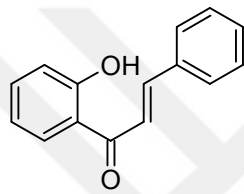
Antosiyanidinler, karbon halkasındaki değişiklik ile farklılık göstermesine rağmen biyolojik özelliklerinin flavonoidlerinkine benzediği görülmektedir. Şalkon ve auron türevleri de bu grupta incelenebilmektedir [154].



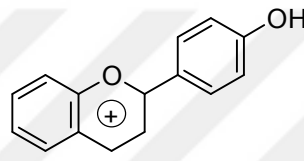
R=H, OH (flavon, flavonol)

R=H, OH (Flavanon, Flavanonol)

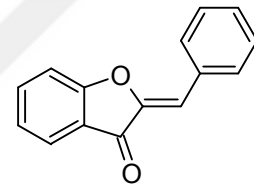
izoflavon



şalkon



antosiyanidin



auron

Şekil 1.69. Kromon çekirdeği içeren flavonoid türevleri.

Kromon kelimesi Yunanca renk anlamına gelen “chroma”dan türemiştir. Kromon türevlerinin geniş renk aralığında olduğuna işaret etmektedir. Farklı farmakolojik aktivitelerin eldesi için, yapısal iskelet olarak çeşitliliği yapmak mümkündür. Birçok kromon türevi geniş aralıkta florensans özellik de göstermektedir [155].

Kromon ve türevleri spazmolitik, anti-aritmik, kardiyotonik ve anti-kanser özelliklere sahiptir. Çoğu klinik olarak başarılı anti-kanser ilaçları kromonların doğal olarak var olan ya da sentetik analoglarından geliştirilmiştir. Kromon içeren bileşikler insan beslenme düzeninin bir parçasıdır. Kromonlar ayrıca anti-inflamatuar, anti-bakteriyel, anti-tümör, anti-HIV, antioksidant, anti-alerjik, anti-viral [156-160], anti-fungal, anti-ülser, immünostimülatör, biyolojik öldürücü, yara iyileştirici, iltihap önleyici, anti-konfülsif, anti-mikrobiyal gibi geniş bir farmakolojik aktivite spektrumu sergileyen önemli bir doğal ve sentetik bileşik sınıfıdır [161-174].

Astım ve kan dolaşım sistemlerinin ve karaciğer hücrelerinin yenilenmesinde tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Kumarinler ise bitki biyokimyası ve fizyolojisi [175], farmakolojik endüstri, kozmetikler, biyoloji, tıp, gıda kontrolleri ve lazer boyları [176] gibi alanlarda önemli bir etkiye sahiptir. Anti-oksidant, enzim inhibitörü ve toksik

metallerin habercileri olarak görev yaparlar. Ek olarak, bu bileşikler bitkilerin büyüme hormonları ve büyüme düzenleyici olarak, solunum kontrolünde, fotosentezde ve enfeksiyona karşı savunma ajanı gibi etkili görevlere sahiptirler. Kumarinlerin anti-inflamatuar, anti-oksidant, anti-alerjik, anti-viral, anti-karsinojenik [177] ve anti-tümör [178,179] aktivitelere sahip olduğu da bilinmektedir.

### 1.7.1. 3-Formilkromon ve Sentez Çalışmaları

Kromon türevleri, biyolojik olarak aktif bileşiklerin önemli bir sınıfı olarak bilinir. 3-süstitüe edilmiş kromonların kimyasal reaktivitesi, pozisyon 3'te mevcut olan fonksiyonel grubun doğasına ve reaksiyon koşullarına bağlı olarak büyük ölçüde farklıdır.

3-fonksiyonelleştirilmiş kromonlar arasında, 3-formil türevleri heterosiklik sentezde yaygın olarak kullanılır. 3-Formilkromonlar; 4-okso-4*H*-1-benzopiran-3-karboksaldehit, 4-okso-4*H*-kromen-3-karboksaldehit ve kromon-3-karboksaldehit olarak da bilinir. 3-Formilkromon çeşitli heterosiklik sistemlerin oluşturulmasında kullanılan önemli aktif gruplar arasındadır. 3-Formilkromon ve türevlerinin sentezi birçok çalışmaya konu olmuştur [180]. 3-Formilkromonun Schiff bazları ve kompleksleri biyolojik, klinik ve farmakolojik alanlarda çok fazla ve çeşitlilikte uygulama alanına sahiptir [181-183].

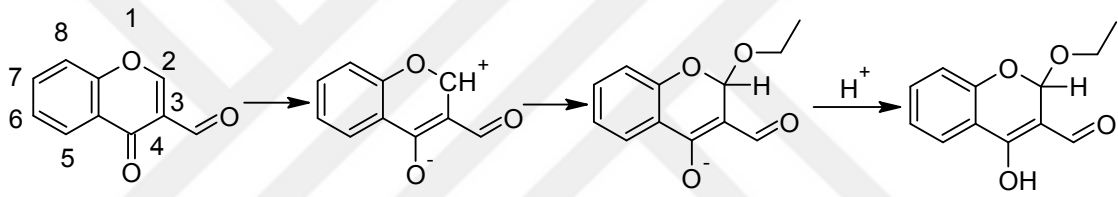
3-formilkromonlar, diyabetin (tip II) ve obezitenin yanı sıra bir dizi tümör hücresinin tedavisinde kullanılacak ilaçların tasarımı için yeni bir farmakofor sağlamaktadır [184]. Biyolojik aktiviteleri, Michael alıcısı olarak hareket edebilen bir  $\alpha,\beta$ -doymamış reaktif aldehitin varlığından kaynaklanabilir [185].

Bazı 3-formilkromon türevleri, tümör hücresi-sitotoksik, anti-Helikobakter pilori, üreaz inhibe edici ve anti-HIV aktivitesi açısından incelenmiştir. Göreceli sitotoksiteleri, dört insan tümör hücresi çizgileri ve üç normal insan hücresiyle karşılaştırıldığında, bazı 3-formilkromon türevlerinde tümör hücresine özgü sitotoksite tespit edildi. Sitotoksite ve bileşiklerin kimyasal yapıları arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır [186-187]. 3-formilkromon türevlerinin *Euglena gracilis*'te [188] kloroplast içermeyen mutantların indüksiyonunu gösterdiği, anti-proliferatif aktiviteye [189] sahip olduğu ve fare lenfoma hücrelerinde ve insan Colo320 kolon kanseri [190] hücrelerinde p56lck

tirozin kinaz inhibitörleri [191] ve çoklu ilaç direncinin değiştiricileri olarak görev yaptığı bilinmektedir.

Bazı 3-formilkromon türevlerinin nispeten güçlü bir anti-anafilaktik reaksiyon gösterdiği, ancak genellikle düşük bir LD<sub>50</sub>'ye sahip oldukları da bildirilmektedir [192].

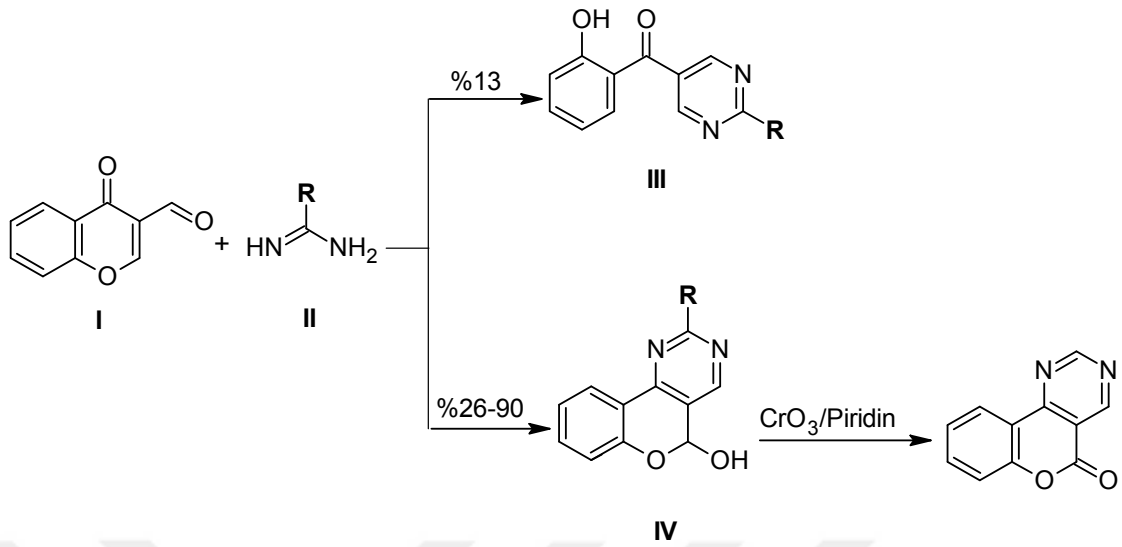
3-Formilkromon oldukça aktif bir reaktif olup yapısındaki aktif merkezler sayesinde birçok molekülle kolaylıkla etkileştiği rapor edilmiştir. Örneğin, en basit reaksiyonları arasında 3-formilkromonun çözücü molekülleri ile etkileştiği görölmektedir. Kromon halkası etil alkol ortamında değişime uğrayarak  $\gamma$ -piran halkası açılmaktadır. Daha sonrasında ise 2 pozisyonuna etoksi anyonu bağlanmaktadır [193]. Bu değişim spektroskopik analiz verilerinden yararlanılarak belirlenmiştir.



şekil 1.70. 3-formilkromonun etil alkol ile reaksiyonu.

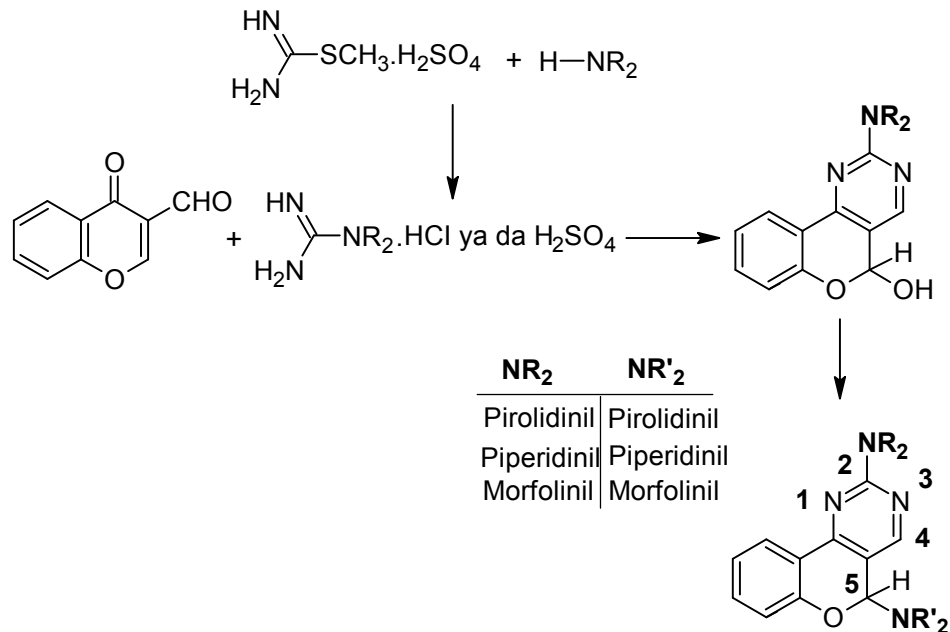
3-Formilkromon (**I**) üç elektrofilik merkeze sahiptir. Bunlardan birincisi; karbonil merkezi C-4, ikincisi C-3'teki formil grubu ve üçüncüsü ise yüksek reaktif elektrofilik özellikteki karbon olan doymamış C-2 karbon atomudur [193]. Bu durum, (**I**)'in bazı reaktiflerle reaksiyonu sonucu farklı verimlerde ürün karışımlarının oluşumuna yol açar [194].

Lowe tarafından bildirildiği üzere, 3-formilkromonun formamidin ile reaksiyonu, 5-(2-hidroksibenzoil)pirimidin (**III**) (R= H, %13) ve 5-hidroksi-5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin (**IV**) (R= H, %31) karışımlarını vermiştir. (**I**)'in farklı C-süstitüentli formamidinle (**II**) (R = alkil, aril, hetaril, NH<sub>2</sub>, NHCN, SH, SMe, OH, OMe, 1-pirrolidinil, 1-piperidinil, 4-morfolinil) reaksiyonu %26-90 verimle yalnızca kromeno-pirimidin (**IV**) vermiştir [195-197]. Dolayısıyla, 3-formilkromonlar, 1,3-bifonksiyonel nükleofiller olan amidin türevleri ile reaksiyonu pirimidin türevlerinin sentezi için iyi bir öncüdür.



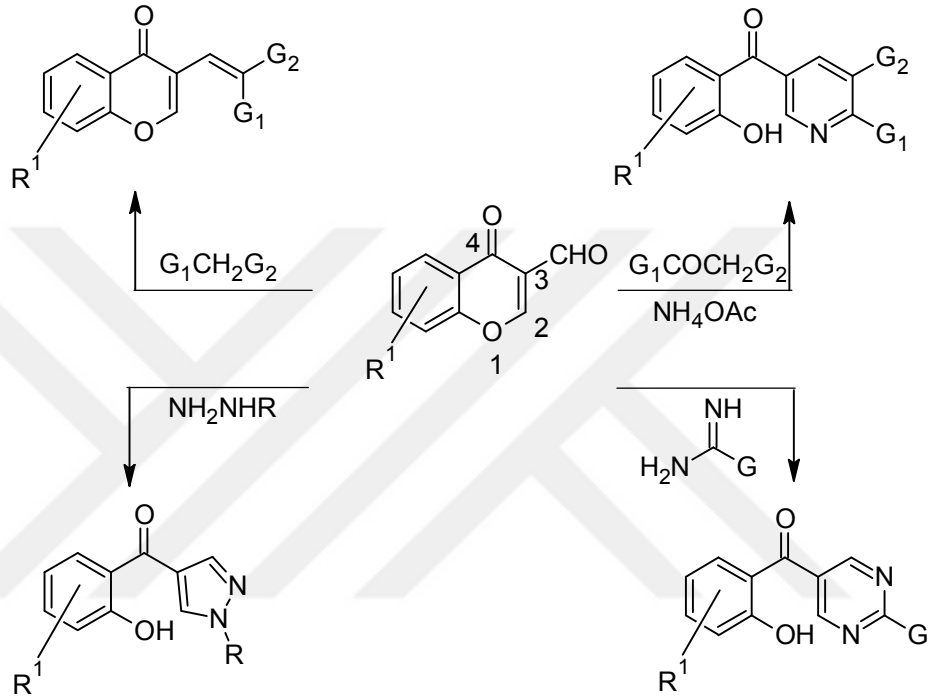
Şekil 1.71. 3-Formilkromonun 1,3-bifonksiyonel nükleofiller ile reaksiyonu.

Bruno ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada öncelikle Vilsmeier-Haack [198,199] reaksiyonu (DMF'de  $\text{POCl}_3$ ) ile 2-hidroksiasetofenondan başlanarak elde edilen 3-formilkromon, 2-sikloamino-5-hidroksi-5*H*-[1]benzopirano[4,3-*d*]pirimidin ara ürünleri verecek şekilde pirolidin-1-karboksamidin hidroklorür, piperidin-1-karboksamidin sülfat veya morfolin-4-karboksamidin hidroklorür (S-metilizotiyöre sülfattan ve uygun aminlerden başlayarak) [200] ile reaksiyonu yapılmıştır. Daha sonra, benzoprano[4,3-*d*] pirimidin sisteminin 5. pozisyonundaki hemiasetalik hidroksi grubu,  $\text{TiCl}_4$  varlığında uygun aminler ile değiştirilmiştir [201].



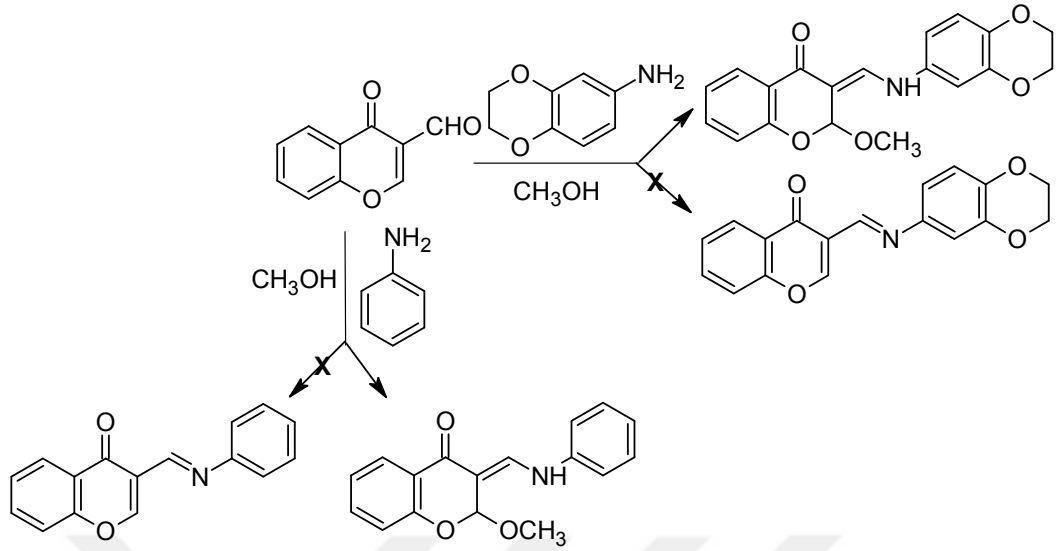
Şekil 1.72. 3-Formilkromonun pirolidin, piperidin ve morfolin türevleri ile reaksiyonu.

3-Formilkromon türevleri, çok sayıda heterosiklik sistemin sentezi için çok yönlü çözümlü yapı taşları olarak yaygın şekilde kullanılmıştır [202]. Buna karşılık, çözümlü fazı kimyasındaki çok yönlülüğüne rağmen, reçine bağlı kromon türevleri hiç ilgi görmemiştir. Borrell ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iki tip katı-destekli olarak 3-formilkromon türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir [196].



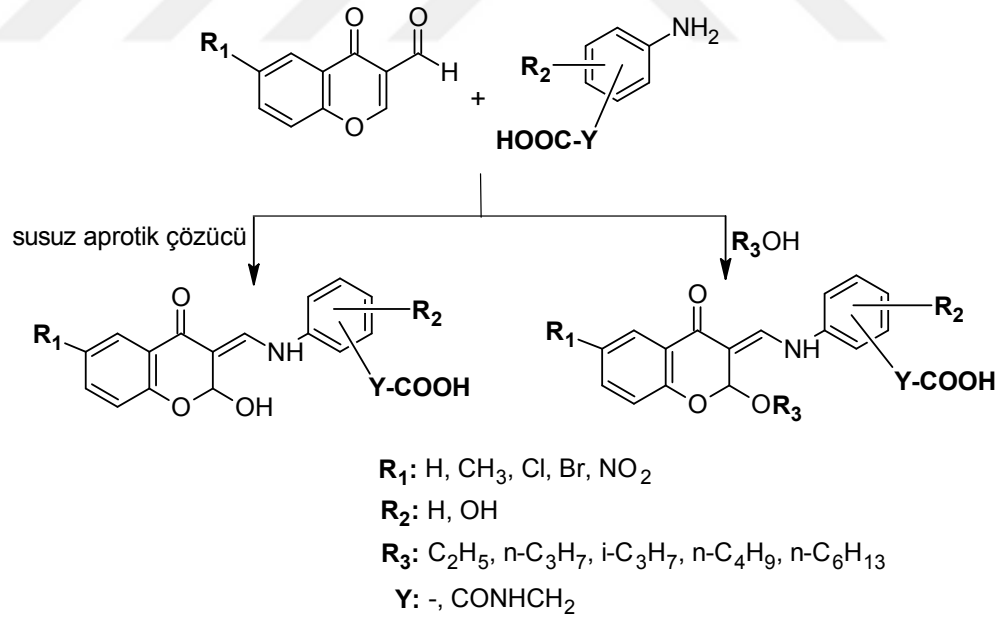
Şekil 1.73. 3-Formilkromonun farklı reaktifler ile reaksiyonu.

Genel olarak 3-formilkromonlar çözümlü ortamda primer aminler ile kolayca reaksiyona girerek enamin ürünü elde edilmektedir. Fakat nadiren de olsa reaksiyon ürünü olarak Schiff bazı da elde edilmektedir. Aşağıdaki reaksiyonlar kromonlardan kromanonların sentezi için verilmiştir [203].



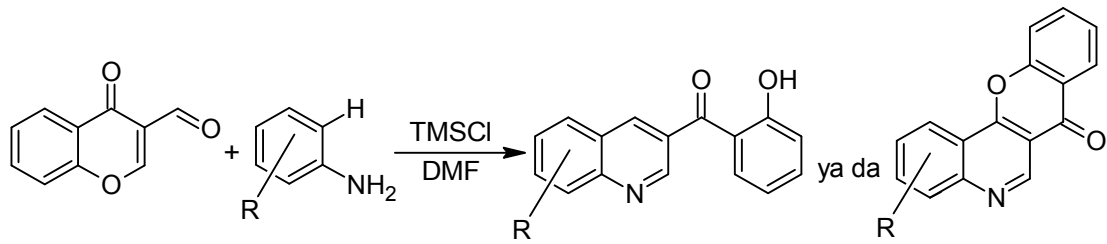
Şekil 1.74. 3-Formilkromonun çeşitli aminlerle verdiği reaksiyonlar.

3-Formilkromon ve aminin eşit mol oranlarında aprotik çözücülerde reaksiyonu gerçekleştirildiğinde geçici olarak oluşan imin ve enamin bileşiklerinden oluşan bir karışım elde edilmektedir.



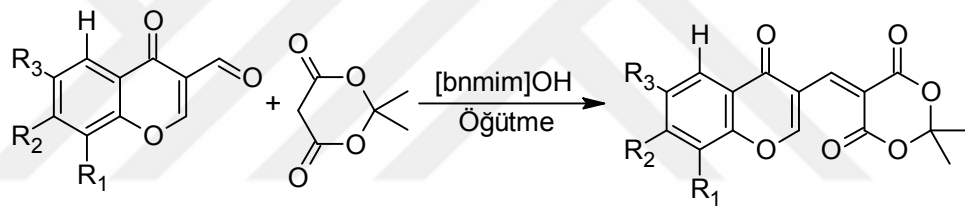
Şekil 1.75. 3-Formilkromonun protik ve aprotik çözücülerdeki reaksiyonları.

Plaskon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 3-formilkromon ile anilin türevleri dimetilformamid (DMF) çözücüsü içerisinde trimetilsilil klorür (TMSCl) katalizörlüğünde reaksiyonu gerçekleştirilmiş 3-(2-hidroksibenzoil)kinolin ve 7H-kromeno[3,2-c]kinolin-7-on bileşikleri sentezlenmiştir [204].



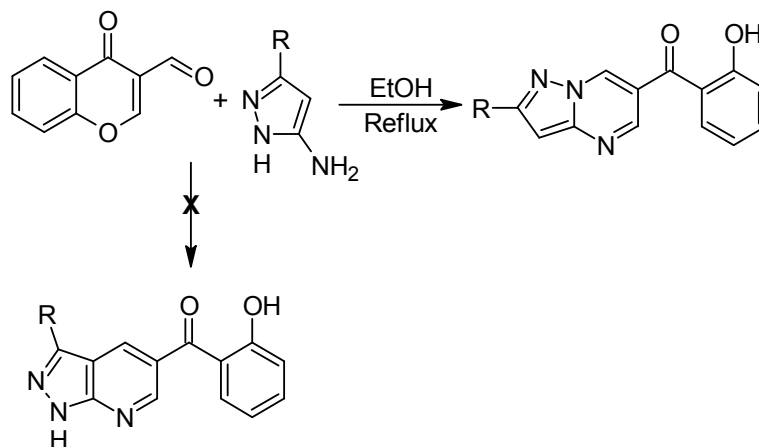
Şekil 1.76. 3-Formilkromonun TMSCl varlığında amin türevleri ile reaksiyonu.

Shelke ve çalışma arkadaşı ise 3-formilkromon türevleri ile Meldrum asidi (2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion) reaksiyonunu öğütme yöntemi ile katalitik miktarda iyonik sıvı varlığında gerçekleştirdi. İyonik sıvı olarak 1-bütül-3-metilimidazolyum hidroksit ([bmim]OH) ve 1-benzil-3-metilimidazolyum hidroksit ([bnmim]OH) kullanılarak reaksiyon süresi ve ürün verimi göz önüne alındığında, Knoevenagel kondenzasyonu desteklemek için optimum katalizör olarak [bnmim]OH seçilmiştir [205].



Şekil 1.77. 3-Formilkromon türevlerinin iyonik sıvı varlığında meldrum asidi ile reaksiyonu.

Quiroga ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 3-formilkromon, mutlak etanolde eşit miktarlarda aminopirazol ile geri soğutucu altında reaksiyona girerek 6-(2-hidroksibenzoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin türevleri elde edilmiştir [206].



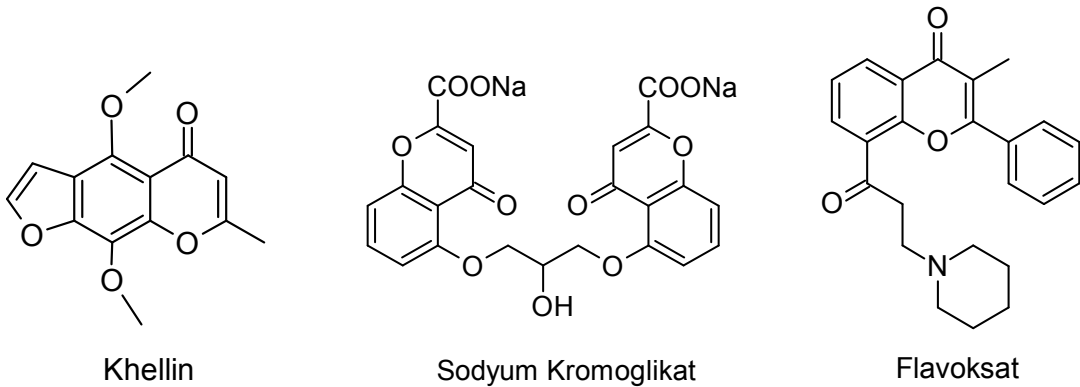
Şekil 1.78. 3-Formilkromonun aminopirazol türevleri ile reaksiyonu.

### 1.7.2. Biyolojik Aktivite Gösteren Kromon Türevi Bileşikler

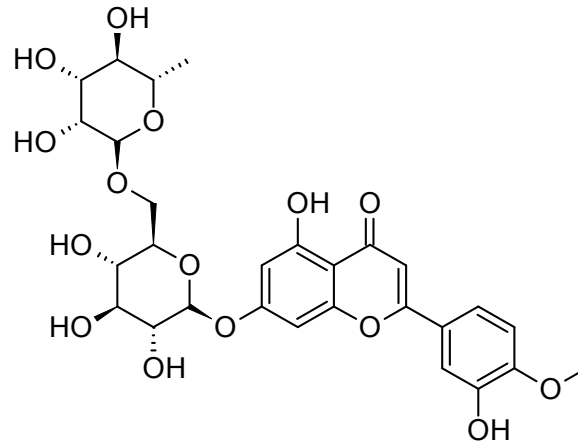
Farklı başlangıç maddeleri arasında özellikle fizikokimyasal özelliklerinden dolayı önemli olan oksijen içeren moleküllerin reaksiyonu sonucu oluşan heterosiklik bileşikler arasında yer alan kromenlerin [207] farklı birçok biyolojik özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir.

Çok sayıda kromon türevinin farmakolojik özelliklerinin bilinmesine rağmen, bugün tedavi edici ajanlar olarak az sayıda örnek bulunmaktadır. Klinik uygulamada kullanılan ve ilk kromon türevi olan Khellin (Şekil 1.79), Doğu Akdeniz ülkelerinde yetişen, Umbelliferae familyasına ait *Ammi visnaga* bitkisinin tohumlarından ekstrakte edilmiştir. Akdeniz bölgesinde renal kolik tedavisinde diüretik olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra mesane taşlarını düşürücü, kalp damarlarını genişletici, öksürük kesici, gaz söktürücü ve kurt düşürücü olarak, aynı zamanda diş çürüklerini tedavide, diş ağrısını dindirmede ve iltihaplara karşı kullanıldığı bilinmektedir [208].

1950'lerde, Khellin, astım ve göğüs anjiniinin tedavisinde düz kas gevşeticisi olarak kullanılan iki ayrı tablet formu tedaviye sunulmuştur [209]. Khellin son zamanlarda vitiligo hastalığının tedavisinde de kullanılmaktadır. Ayrıca, diğer kromon türevlerinden Sodyum kromoglikat alerjik rinit ve astım rahatsızlıklarının tedavisinde, Diosmin ise venöz hastalıklar için tedavi edici ajan olarak ve Flavoksat ise üriner inkontinansının (idrar kaçırma) tedavisinde düz kas gevşeticisi olarak kullanılmaktadır [210]. Ülkemizde antiastmatik ve antiallerjik olarak göz damlası, nazal sprey formülasyonları halinde kullanılmaktadır.







Diosmin

Şekil 1.79. Farmakolojik ajanlar olarak kullanılan bazı kromon temelli bileşikler.

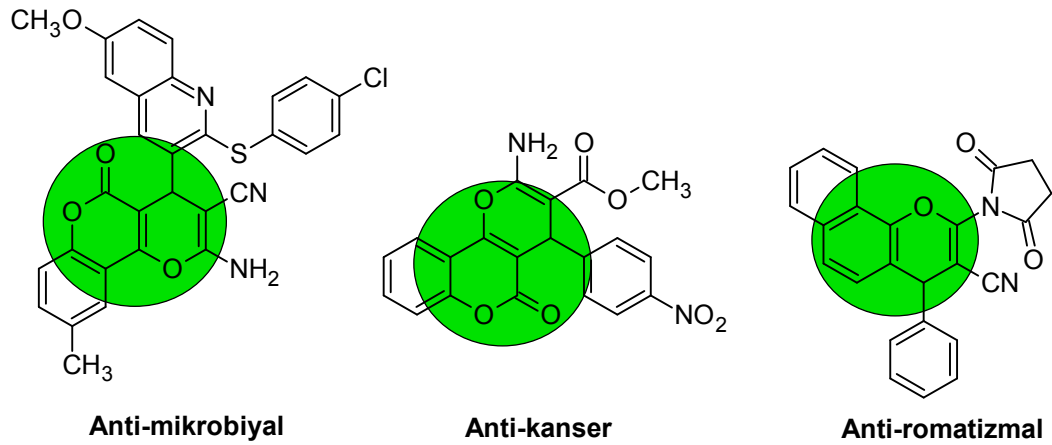
Bazı kromon türevlerinin hipoglisemik etki gösterdiği kaydedilmiştir. Santral sinir sistemini etkileyen kromonlar, analjezik ve analeptik, otonom sinir sistemini etkileyenler ise  $\beta$ -adrenerjik blokör ve spazmolitik aktivite göstermektedir.

Kardiyovasküler sistem üzerine kolesterol düzeyini düşürücü etki ve kapiller rezistansı arttırıcı etki gösterirken gastrointestinal sistem üzerine de antiülser ve antidiyareik etkisi vardır [211]. Ayrıca, kromonlar yüksek rekimyasal aktivitesi sayesinde, birçok enzimle etkileşebilir. Birçok kromon türevinin benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak kinaz inhibitörü gibi davrandığı ve kistik fibrozun tedavisinde etkili ajanlar gibi olduğu da bilinmektedir [210].

Naftokinon türevleri ise DNA modifikasyonu [212] yapabilme potansiyelleri nedeniyle, geniş bir biyolojik aktiviteye [213] sahip önemli bir doğal ürünler sınıfıdır.

Benzo[g]kromenler, pigmentler ve agrokimyasallar olarak yaygın şekilde kullanılır ve ilginç biyolojik aktiviteler [214] sergilemektedir. Down sendromu, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, şizofreni ve AIDS'e bağlı akıl hastalığı [215] gibi rahatsızlıklarda nörodejeneratif tedavi için kullanılmaktadır.

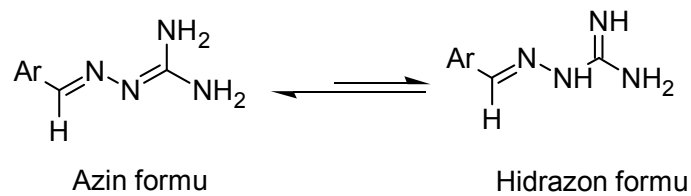
Benzo[g]kromen ve pirano[3,2-c]kromen halka iskeletlerine sahip bazı farmasötik bileşiklere örnekler Şekil 1.80'de gösterilmiştir [216-218].



Şekil 1.80. Farklı farmakolojik aktiviteleri olan üç dihidropirano[2,3-*c*]kromen ve benzo[*g*]kromen bazlı moleküllerin yapıları.

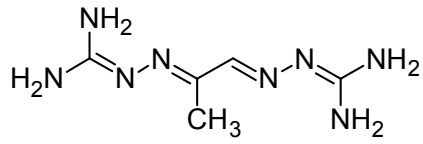
### 1.8. Guanilhidrazon

Amidinohidrazonlar olarak bilinen guanilhidrazonlar; okso bileşikleri (aldehit/keton) ile aminoguanidinin reaksiyonu ile elde edilmektedir. Bu bileşikler antiprotozoal, antibakteriyel, antimalaryal, tripanosidal, antisekretuar, antidiyaretik, antikoagülan, antihipertansif, antiviral ve antikanser aktivitelerine sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise yeni kanser ilaçları olabileceği rapor edilmiştir. Tıbbi önemi dışında önemli heterosiklik bileşiklerin sentezi için de kullanılmaktadır. Bu bileşikler aşağıda görüldüğü gibi 1,3-H kayması sonucu azin  $\rightleftharpoons$  hidrazon tautomerisi gösterirler.

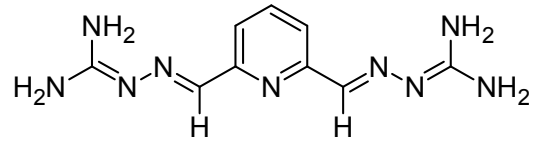


Şekil 1.81. Guanilhidrazonların olası iki tautomerik formu.

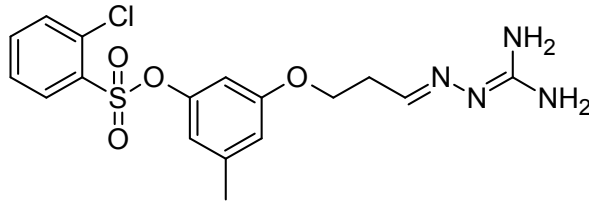
Azin tautomerlerinin hidrazon tautomerlerine göre 3-8 kcal/mol daha kararlı olduğu bulunmuştur. Aşağıda biyolojik yönden aktif bazı önemli guanidin türevleri görülmektedir [219].



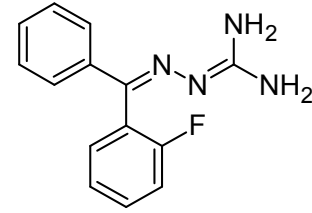
Anti-kanser ajan



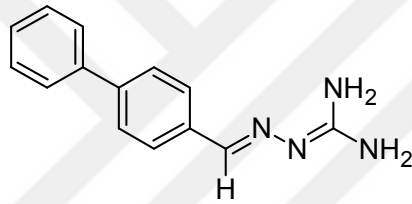
Tripanosidal ajan



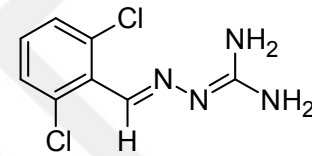
Trombin inhibitör



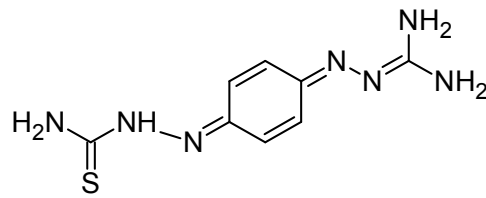
Anti-malaryal ajan



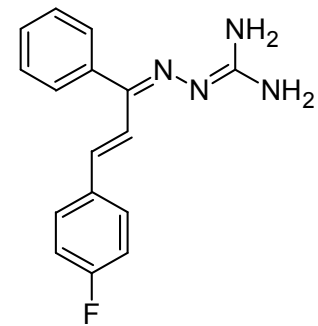
Anti-bakteriyal ajan



Anti-hipertansif ajan



Anti-septik ajan



Anti-tubulin

Şekil 1.82. Biyolojik aktivite gösteren guanidin türevi bileşikler.

## 2. BÖLÜM

### YÖNTEM VE MATERYAL

#### 2.1. Materyal

##### 2.1.1. Kullanılan reaktifler ve çözücüler

Deneylede kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta olup Merck, Sigma-Aldrich ve Alfa Aesar gibi firmaların ürünleridir. Ticari olarak satın alınan tüm reaktif ve çözücüler için ileri bir saflaştırma yöntemi kullanılmamıştır. Kullanılan kimyasal maddeler; benzaldehit, 4-metilbenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-etoksibenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-nitrobenzaldehit, 2,4-dimetoksibenzaldehit, 2-kloro-6-florobenzaldehit, 2-klorobenzaldehit, asetofenon, 4-(dimetilamino)benzaldehit, 4-izopropil benzaldehit, 4-metilasetofenon, 4-metoksiasetofenon, 4-(triflorometil)benzaldehit, 4-kloroasetofenon, 2,6-diflorobenzaldehit, 2,4-diklorobenzaldehit, 4-florobenzaldehit, 3-bromobenzaldehit, 3,4-dimetoksibenzaldehit, piperidin, etil siyanoasetat, fenil glioksal monohidrat, 3-formilkromon, etil alkol (EtOH), metil alkol (MeOH), dietil eter, kloroform, hekzan, etilasetat, sodyum hidroksit (NaOH), silika jel.

##### 2.1.2. Hücre Kültürü

İnsan meme kanser hücre hattı (MDA-MB-231), insan karaciğer kanser hücre hattı (HepG2), insan meme kanser hücre hattı (MCF-7) ve insan kolon kanser hücre hattı (DLD-1) ATCC (ABD)'den satın alınmıştır. Dulbecco'nun modifiye edilmiş Eagle besiyer (DMEM) Sigma-Aldrich Chemie GmbH'den satın alınmıştır. Trypan Blue boyası Thermo Fisher firmasından ticari olarak (Almanya) satın alınmıştır. 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il) 2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) boyası BioFrox'tan (Almanya) satın alınmıştır. Fetal Sığır Serumı (FBS) PAN Biotech'ten (Güney Amerika) satın alınmıştır. Glutamax<sup>TM</sup>-1 (100X) besiyerine koymak için Life Technologies firmasından satın alınmıştır. Tripsin-EDTA Wisent Şirketinden, cis-

diammineplatin(II) diklorür ise Toronto Araştırma Kimyasalları Şirketinden (Toronto/Kanada) satın alınmıştır. Fosfat Tamponlu Tuz (PBS) VWR 'den satın alınmıştır. 96 kuyucuklu hücre kültürü plakası Costar Corning Anonim Şirketi'nden (ABD) satın alınmıştır. 15 ml ve 50 ml santrifüj tüpleri, kriyojenik vial, 25 cm<sup>2</sup> ve 75 cm<sup>2</sup> hücre kültürü flaskları ve 5 ml/10 ml/20 ml serolojik pipet Nest Biyoteknoloji Ltd. Şti.'den (Çin) satın alınmıştır. 2,0 mL Santrifüj tüpü ve düz kapaklı 0,2 mL PCR tüpü isolab laborgerate GmbH'den (Almanya) alınmıştır. Mikropipet uçları LP Italiana SPA'dan (İtalya) satın alınmıştır.

### 2.1.3. Kullanılan Araç ve Cihazlar

- Bruker AVANCE III 400 MHz Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi (1D ve 2D NMR),
- Shimadzu Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometresi (FT-IR),
- CHNS-932 LECO elementel analiz cihazı,
- Invitrogen otomatik hücre sayım cihazı,
- Promega Glomax Elisa plaka okuyucu cihaz,
- Rotina 380 Santrifüj cihazı,
- Memmert su banyosu,
- Precisa analitik terazi,
- Leica Inverted ışık mikroskobu,
- IKA KS 260 mikro plaka çalkalayıcı,
- Heidolph Vortex,
- Hücre kültür kabini,
- Sanyo İnkübatör,
- Heidolph ve Isolab marka ısıtıcılı manyetik karıştırıcı,
- Heidolph marka rotary evaporatör,
- Memmert marka etüv,
- Elektrotermal 9200 model erime noktası cihazı,
- +4 °C, -20 °C ve -80 °C buzdolapları,
- Otoklav.

#### 2.1.4. Kullanılan Metodlar

Her bir seri için yapılan çalışmalarda öncelikle sıcaklık, çözücünün cinsi, zaman ve katalizör gibi parametreler gözönüne alınarak yapılan denemeler sonucunda en optimum reaksiyon şartları belirlenmiştir. Sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü ince tabaka kromatografisi (İTK) uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile reaksiyon balonlarından alınan numuneler ve sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücüde hazırlanmış çözeltileri, adsorban olarak seçilen silikajel 60 F<sub>254</sub> kaplı alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyon süreleri belirlenmiştir. Çalışma kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Safsızlık kontrolleri de ilk olarak İTK ile yapılmış olup, safsızlık içerdiği tespit edilen bileşikler için yıkama, kristallendirme ve kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapılmıştır. Bileşiklerin her birinin erime noktalarını (e.n.) tanımlamak için elektrotermal-9200 erime noktası cihazı kullanıldı.

Elde edilen ürünlerin yapıları Nükleer Manyetik Rezonans (NMR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR), Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometre (FT-IR) ve X-Işını Kırınımı Difraksiyonu (XRD) gibi çeşitli spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır.

Dötero Dimetil sülfoksit (DMSO-*d*<sub>6</sub>) içinde referans olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılarak alınan NMR spektrumlarının çizimi MestReNova programında yapılmıştır.

NMR, FT-IR ve elementel analizleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezinde (TAUM) gerçekleştirilmiştir. X-ışını çalışmaları ise Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapılmıştır.

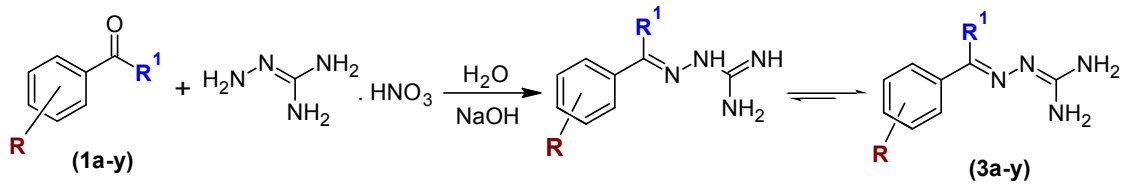
Hücre kültür çalışmaları Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezinde (GEN-KÖK) yapılmıştır.

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Guanilhidrazon Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem

5 g aminoguanidin nitrat tuzunun 20 ml saf su içerisindeki çözeltisi 100 ml'lik reaksiyon balon içerisinde hazırlanıp, üzerine eşdeğer molde aromatik aldehit/keton

ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında bir süre karışan reaksiyon balonu içerisine ortamı nötürleştirmek için yine eşdeğer molde NaOH ilave edildi. Tepkimeye oda sıcaklığında bir gün boyunca manyetik karıştırıcı üzerinde devam edildi. Tepkime süresi tamamlandıktan sonra elde edilen ham ürün süzüldü. Ürün önce saf su (2x10 mL) ile yıkanıp sonra etil alkolde (EtOH) kristallendirildi.



Şekil 2.1. Guanilhidrazon türevlerinin sentez şeması.

Çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılmak üzere çeşitli guanilhidrazon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen guanilhidrazon türevleri Tablo 2.1' de verilmiştir.

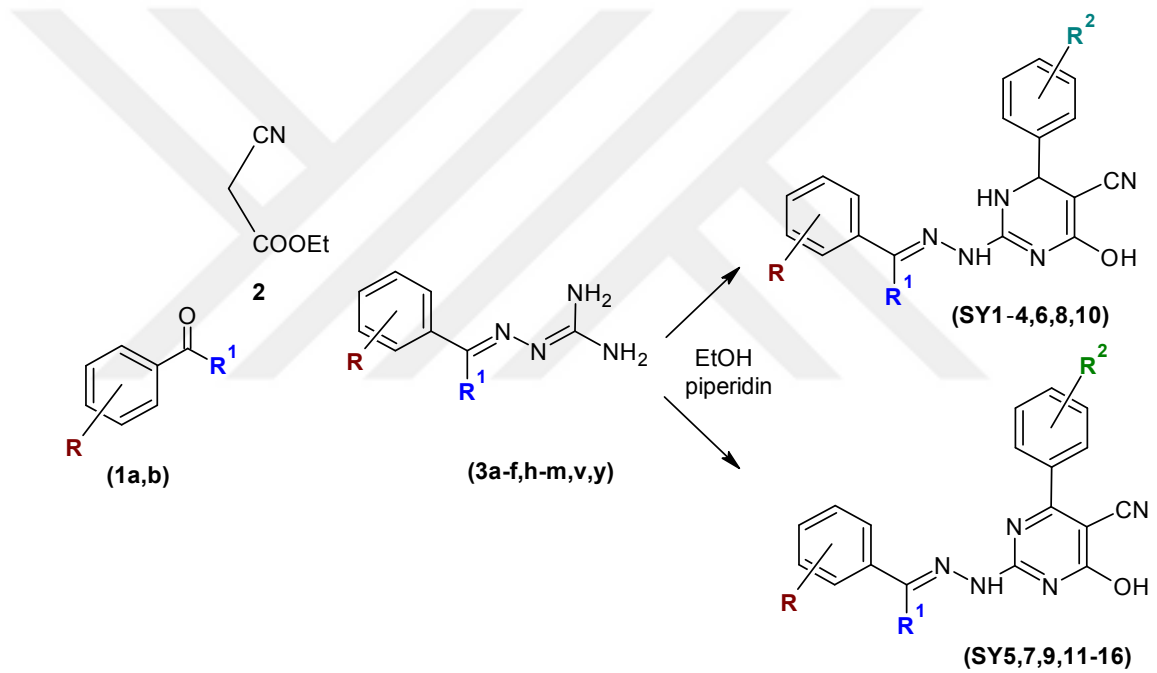
Tablo 2.1. Sentezlenen guanilhidrazon türevlerine ait süstitütentler.

Bileşik	R	R <sup>1</sup>
3a	4-CH <sub>3</sub>	H
3b	H	H
3c	2-Cl	H
3d	4-CH <sub>3</sub> O	H
3e	H	CH <sub>3</sub>
3f	4-NO <sub>2</sub>	H
3g	4-Cl	H
3h	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
3i	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
3j	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H
3k	2-Cl-6-F	H
3l	4-CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>
3m	2,4-diCH <sub>3</sub> O	H
3n	4-CF <sub>3</sub>	H
3o	4-Cl	CH <sub>3</sub>
3p	2,6-diF	H
3r	2,4-diCl	H
3s	4-F	H
3t	3,4-diCH <sub>3</sub> O	H
3u	3-Br	H
3v	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3y	4-CH <sub>3</sub> CONH	H

### 2.2.2. Çalışma-1

#### Pirimidin Türevlerinin Biginelli Yöntemi ile Sentezi İçin Genel Yöntem

Aromatik benzaldehit (**1a,b**) (1 mmol), etil siyanoasetat (**2**) (1 mmol), guanilhidrazon türevi (**3a-f, h-m, v, y**) (1 mmol) ve katalitik miktarda piperidin 100 ml'lik balona alınarak 10 ml EtOH'de 1-3 gün arasında oda şartlarında karıştırıldı. Çöken madde süzüldü. TLC ile maddenin safsızlığı kontrol edildi. Kristallendirme ve/veya kolon kromatografisinde (belirlenen yüzdelerdeki çözücü karışımlarında) saflaştırıldı. 60 °C'ye ayarlanmış vakum etüvünde veya vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutuldu.



Şekil 2.2. Pirimidin türevlerinin Biginelli yöntemi ile sentez şeması.

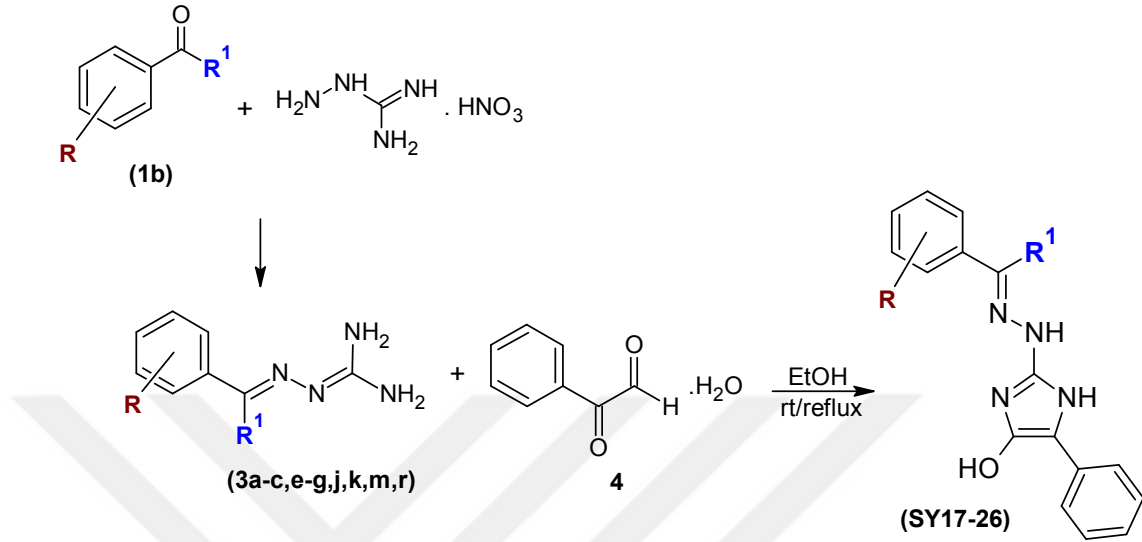
### 2.2.3. Çalışma-2

#### İmidazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem

Guanilhidrazon türevi (**3a-c, e-g, j, k, m, r**) (1 mmol) ve fenil gliksal monohidrat (**4**) (1 mmol) 100 ml'lik balona alınarak 10 ml EtOH'de 1-5 gün arasında oda şartlarında (**SY17, S18, SY20** ve **SY23** bileşikleri için) ve/veya gerisoğutucu altında (3-8 sa.) (**SY19, SY21, SY22, SY24, SY25** ve **SY26** bileşikleri için) karıştırıldı. Çöken madde süzüldü. TLC ile maddenin safsızlığı kontrol edildi. Kolon kromatografisinde (belirlenen yüzdelerdeki çözücü karışımlarında) ve/veya kristallendirilerek saflaştırıldı.



60 °C ye ayarlanmış vakum etüvünde veya vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutuldu.

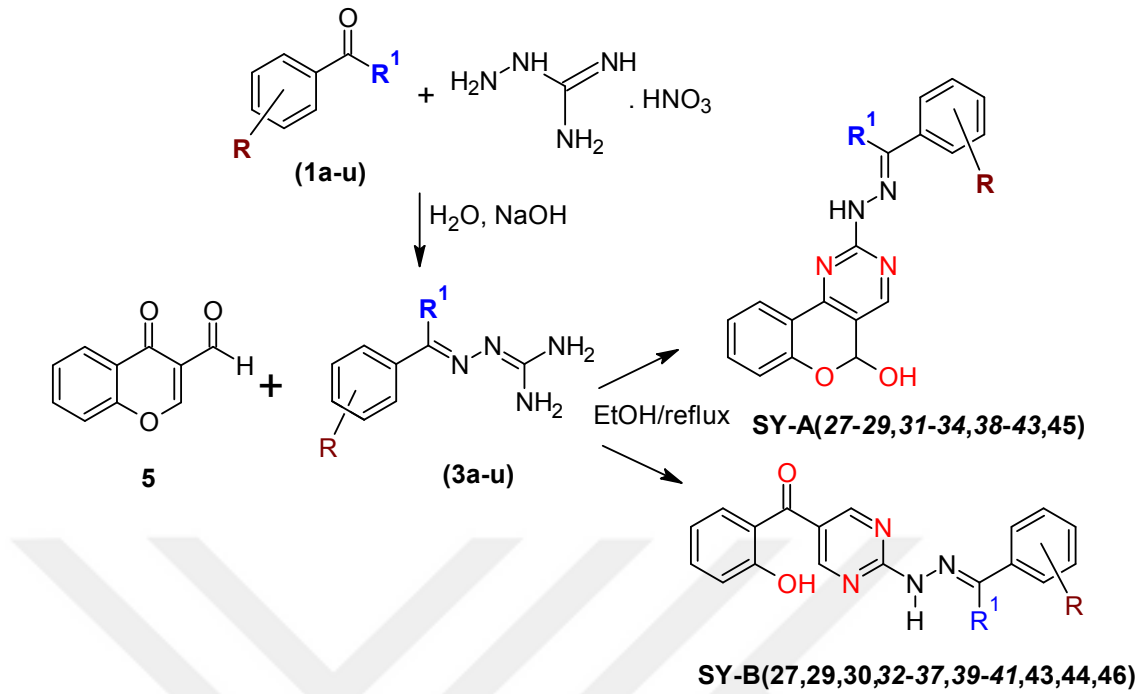


Şekil 2.3. İmidazol türevlerinin sentez şeması.

#### 2.2.4. Çalışma-3

##### Pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon ve 5H-kromeno[4,3-d]pirimidin Türevi Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Yöntem

Guanilhidrazon türevi (3a-u) (1 mmol) ve 3-formilkromon (5) (1 mmol) 100 ml'lik balona alınarak 10 ml EtOH'de 3-8 saat arasında geri soğutucu altında karıştırıldı. Çöken madde süzüldü. TLC ile safsızlığı kontrol edildi. Kolon kromatografisinde (SY27A, SY27B, SY29A, SY29B, SY30B, SY32A, SY32B, SY33A, SY33B, SY34A, SY34B, SY35B, SY36B, SY37B, SY39A, SY39B, SY40A, SY40B, SY41A, SY41B, SY43A, SY43B, SY44B, SY45A, SY46B (belirlenen yüzdelerdeki çözücü karışımlarında) ve/veya kristallendirilerek (SY28A, SY31A, SY38A, SY42A) saflaştırıldı. 60 °C ye ayarlanmış vakum etüvünde veya vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutuldu.



Şekil 2.4. 5H-kromeno[4,3,d]pirimidin (SY-A) ve pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil) metanon (SY-B) bileşik türevlerinin sentez şeması.

## 2.2.5. Çalışma-4

### Sentezlenen Bileşiklerin *In Vitro* Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

#### 2.2.5.1. Pirimidin Türevleri İçin Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

DLD-1 ve MDA-MB-231 hücreleri %10 FBS içeren DMEM içerisinde kültür edildi. Hücreler,  $4 \times 10^3$  hücre/kuyucuk yoğunluğunda steril 96 kuyucuklu plakalara ekildi ve 24 saat %5 CO<sub>2</sub> içeren bir inkübatörde 37 °C'de inkübe edildi. Hücreler, 0,5 µM ile 200 µM (0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 ve 200) arasında değişen dokuz farklı konsantrasyonda sentezlenen ilaç adaylarına (SY1-16) 48 saat için maruz bırakıldı. Ploxal-S, irinocam, fluro-5 ve cisplatin aynı deneysel koşullar altında dört pozitif kontrol ilaç olarak kullanıldı. İstenilen süre tamamlandıktan sonra her bir kuyucuğa 50 µL MTT boyası (5 mg/mL) eklendi ve 3 saat boyunca bir inkübatörde inkübe edildi. 3 saat tamamlandıktan sonra ortamdaki medium uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 200 µL dimetil sülfoksit (DMSO) ilave edildi ve plaka 30 dakika boyunca bir plaka çalkalayıcı üzerinde karıştırıldı. Absorbans değerleri Promega Glomax elisa plaka okuyucu ile 560 nm'de ölçüldü. IC<sub>50</sub> değerleri GraphPad Prism 7 software programı ile hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.8'de verilmiştir.

### 2.2.5.2. İmidazol Türevleri İçin Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

MCF-7 ve HepG2 hücreleri %10 FBS içeren DMEM içerisinde kültür edildi. Hücreler,  $4 \times 10^3$  hücre/kuyucuk yoğunluğunda steril 96 kuyucuklu plakalara ekildi ve 24 saat (HepG2 için) ve 72 saat (MCF-7 için) %5 CO<sub>2</sub> içeren bir inkübatörde 37 °C'de inkübe edildi. Hücreler, 5 µM ile 200 µM (5, 10, 20, 50, 100 ve 200) arasında değişen altı farklı konsantrasyonda sentezlenen ilaç adaylarına (**SY17-26**) maruz bırakıldı. İrinocam, fluro-5 ve cisplatin aynı deneysel koşullar altında üç pozitif kontrol ilaç olarak kullanıldı. İstenilen süreler tamamlandıktan sonra her bir kuyucuğa 50 µL MTT boyası (5 mg/mL) eklendi ve 4 saat boyunca bir inkübatörde inkübe edildi. 4 saat tamamlandıktan sonra ortamdaki medium uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 200 µL DMSO ilave edildi ve plaka 30 dakika boyunca bir plaka çalkalayıcı üzerinde karıştırıldı. Absorbans değerleri Promega Glomax elisa plaka okuyucu ile 560 nm'de ölçüldü. IC<sub>50</sub> değerleri GraphPad Prism 7 software programı ile hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.9'da verilmiştir.

### 2.2.5.3. Pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon ve 5H-kromeno[4,3-d]pirimidin Temelli Bileşik Türevleri İçin Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

MDA-MB-231 ve HepG2 hücreleri %10 FBS içeren DMEM içerisinde kültür edildi. Hücreler,  $4 \times 10^3$  hücre/kuyucuk yoğunluğunda steril 96 kuyucuklu plakalara ekildi ve 24 saat %5 CO<sub>2</sub> içeren bir inkübatörde 37 °C'de inkübe edildi. Hücreler, 5 µM ile 200 µM (5, 10, 20, 50, 100 ve 200) arasında değişen altı farklı konsantrasyonda sentezlenen ilaç adaylarına (**SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)** ve **SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)**) 48 saat için maruz bırakıldı. Melphalen, ploxal-S, fluro-5 ve cisplatin aynı deneysel koşullar altında dört pozitif kontrol ilaç olarak kullanıldı. İstenilen süre tamamlandıktan sonra her bir kuyucuğa 50 µL MTT boyası (5 mg/mL) eklendi ve 3 saat boyunca bir inkübatörde inkübe edildi. 3 saat tamamlandıktan sonra ortamdaki medium uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 200 µL dimetil sülfoksit (DMSO) ilave edildi ve plaka 30 dakika boyunca bir plaka çalkalayıcı üzerinde karıştırıldı. Absorbans değerleri Promega Glomax elisa plaka okuyucu ile 560 nm'de ölçüldü. IC<sub>50</sub> değerleri GraphPad Prism 7 software programı ile hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.10'da verilmiştir.

## 2.2.6. X-Işını Kırınımı Analizi

### 2.2.6.1. SY30B için X-Işını Kırınımı Analizi

**SY30B** kristaline ait kırınım şiddeti verileri D8-QUEST difraktometresinde MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0.7107\text{\AA}$ ) x-ışınları kullanılarak elde edilmiş ve yapı çözümü sırasında SHELXS-2013 [220] yapı çözümlene programı kullanılmıştır. Çözülen yapının arıtımı sırasında ise SHELXL-2013 [221] yazılımından yararlanılmıştır. Arıtım sonucunda hidrojen atomları dışında eksik atom olmadığı görülmüştür ve anizotropik arıtım yapılmıştır. Hidrojen atomlarının arıtımında riding model kullanılarak, aromatik C-H bağ uzunluğu 0,93-0,96Å, N-H bağ uzunluğu 0,86Å ve O-H bağ uzunluğu 0,82Å olarak sabitlenmiştir. Data toplama işleminde Bruker APEX2 [222] programı, bulunan sonuçları görsel hale getirmekte MERCURY [223] yazılımı ve datanın yayına hazırlanmasında WinGX [224] paket programı kullanılmıştır. Veri toplama ve kristal yapı tayinleri için detaylar Tablo 3.2'de verilmiştir.

### 2.2.6.2. SY38A için X-Işını Kırınımı Analizi

**SY38A** kristaline ait kırınım şiddeti verileri D8-QUEST difraktometresinde MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0.7107\text{\AA}$ ) x-ışınları kullanılarak elde edilmiş ve yapı çözümü sırasında SHELXS-2013 [220] yapı çözümlene programı kullanılmıştır. Çözülen yapının arıtımı sırasında ise SHELXL-2013 [221] yazılımından yararlanılmıştır. Arıtım sonucunda hidrojen atomları dışında eksik atom olmadığı görülmüştür ve anizotropik arıtım yapılmıştır. Hidroksil hidrojen atomları serbest belirlenmiş haritalar arasındaki farka yerleştirilmiştir. Diğer hidrojen atomlarının arıtımında riding model kullanılarak, aromatik C-H bağ uzunluğu 0,93-0,96 Å, N-H bağ uzunluğu 0,86 Å olarak sabitlenmiştir. Data toplama işleminde Bruker APEX2 [222] programı, bulunan sonuçları görsel hale getirmekte MERCURY [223] yazılımı ve datanın yayına hazırlanmasında WinGX [224] paket programı kullanılmıştır. Veri toplama ve kristal yapı tayinleri için detaylar Tablo 3.5'te verilmiştir.

## **3. BÖLÜM**

### **BULGULAR**

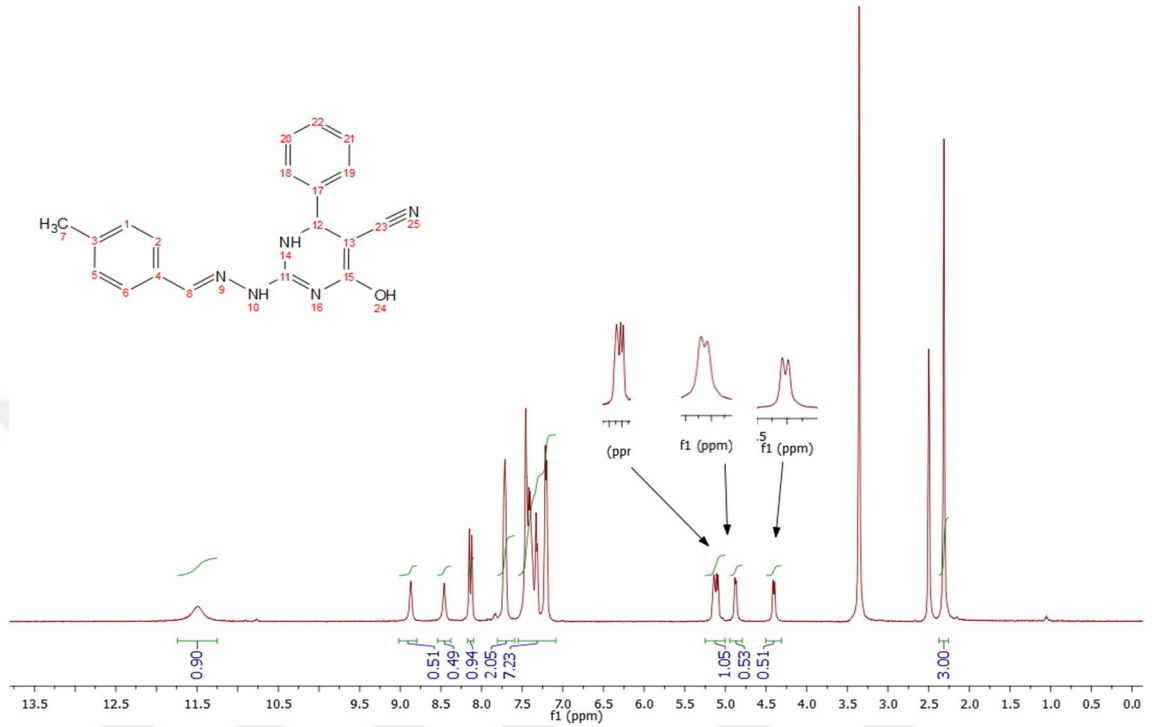
#### **3.1. Deneysel Çalışmalara Giriş**

Heterosiklik bileşikler, antibakteriyel, antiviral, antikanser gibi çeşitli biyolojik etkileri nedeniyle kimyada çok önemli bir alana sahiptir. Literatür taramaları dahilinde düşündüğümüz farklı heterosiklik yapıdaki bileşiklerin de antikanser özellik gösterebileceği düşüncesiyle hem schiff bazı yapısındaki imin gibi önemli aktif grubu barındıran hem de önemli biyolojik aktiviteler gösteren heterosiklik halka içeren toplam elli beş adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Bu tez çalışması birkaç adımda gerçekleştirildi. İlk olarak başlangıç maddesi olarak kullanacağımız guanilhidrazon türevleri sentezlendi (Tablo 2.1). Üç farklı seri olacak şekilde guanilhidrazon türevlerinin farklı başlangıç reaktifleri ile belirlenen reaksiyon şartlarında sentezi gerçekleştirildi. Çalışma 1, 2 ve 3 şeklinde önceki bölümde detaylı olarak bahsedilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu spektroskopik ve analitik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Son adımda ise tüm bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri MTT assay metodu ile incelenmiştir.

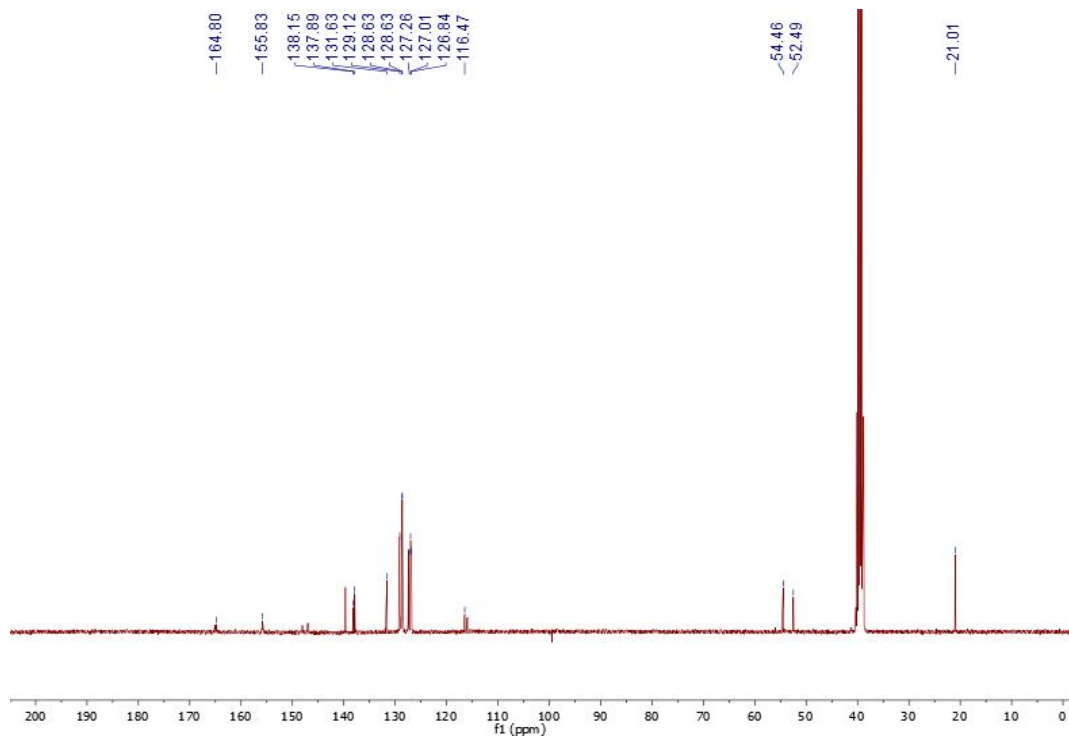
#### **3.2. Çalışma-1**

**Biginelli Yöntemi ile Sentezlenen Pirimidin Türevlerinin Spektroskopik Karakterizasyon Verileri**

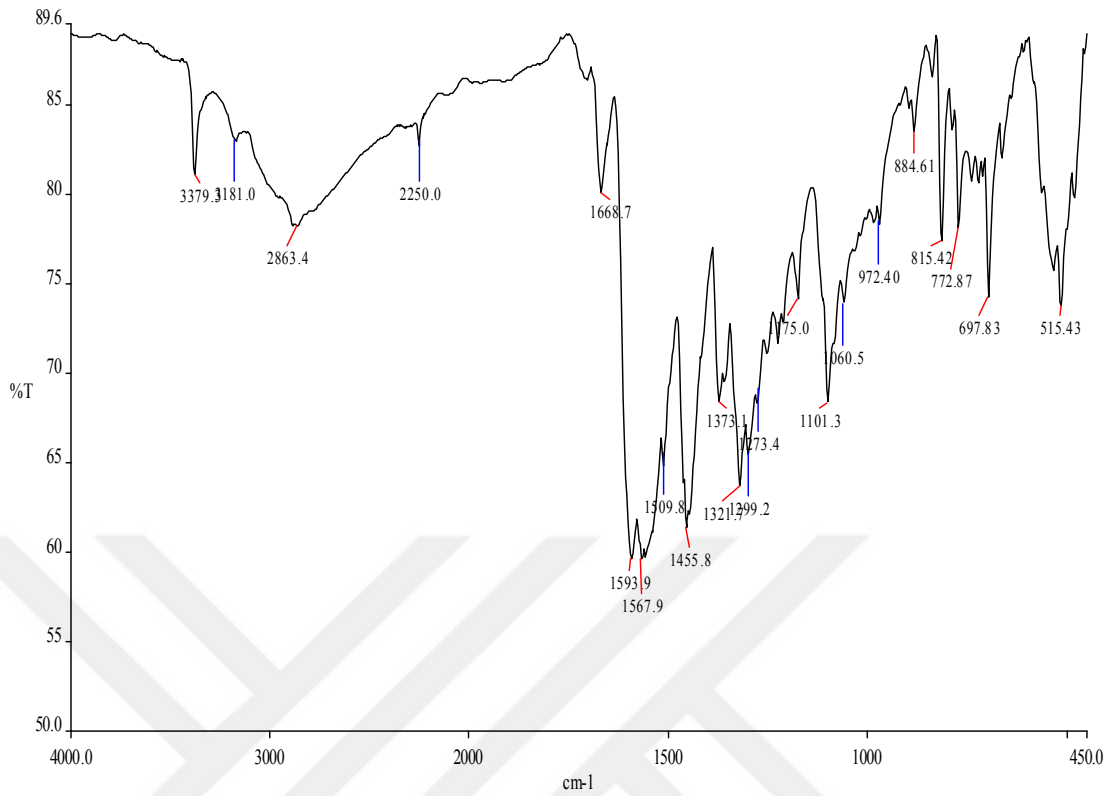
3.2.1. 4-Hidroksi-2-{(2E)-2-[(4-metilfenil)metiliden]hidrazino}-6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY1)



Şekil 3.1. SY1 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



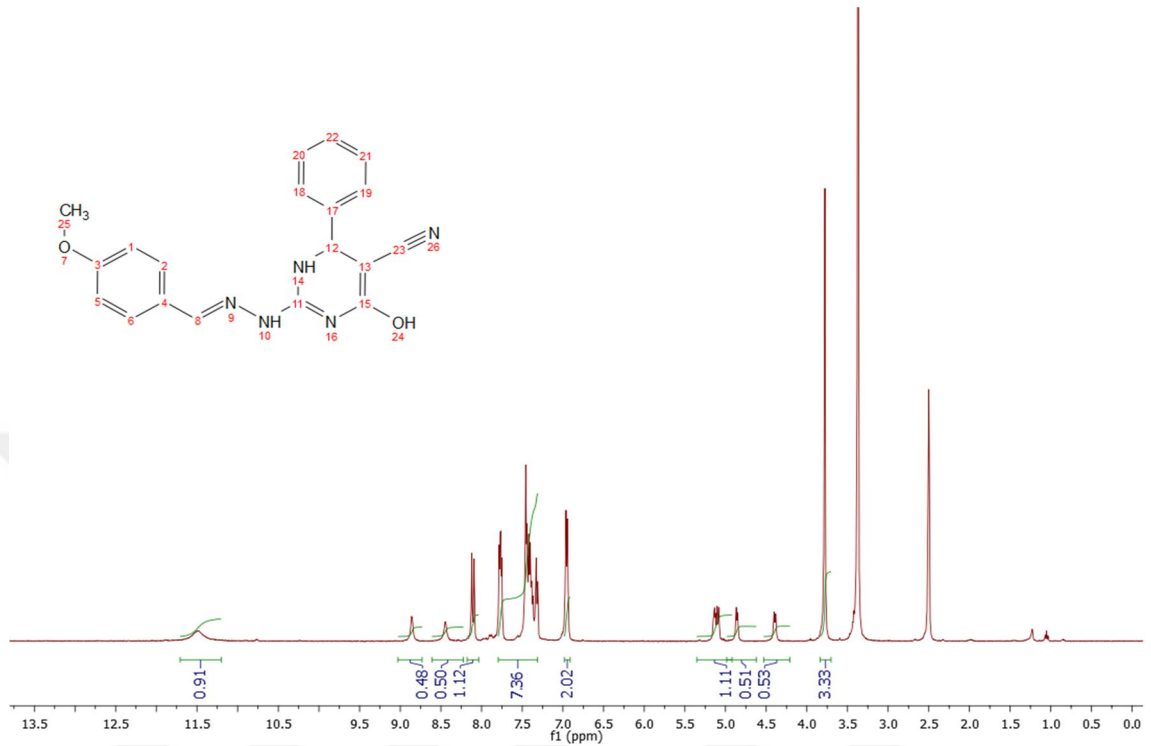
Şekil 3.2. SY1 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



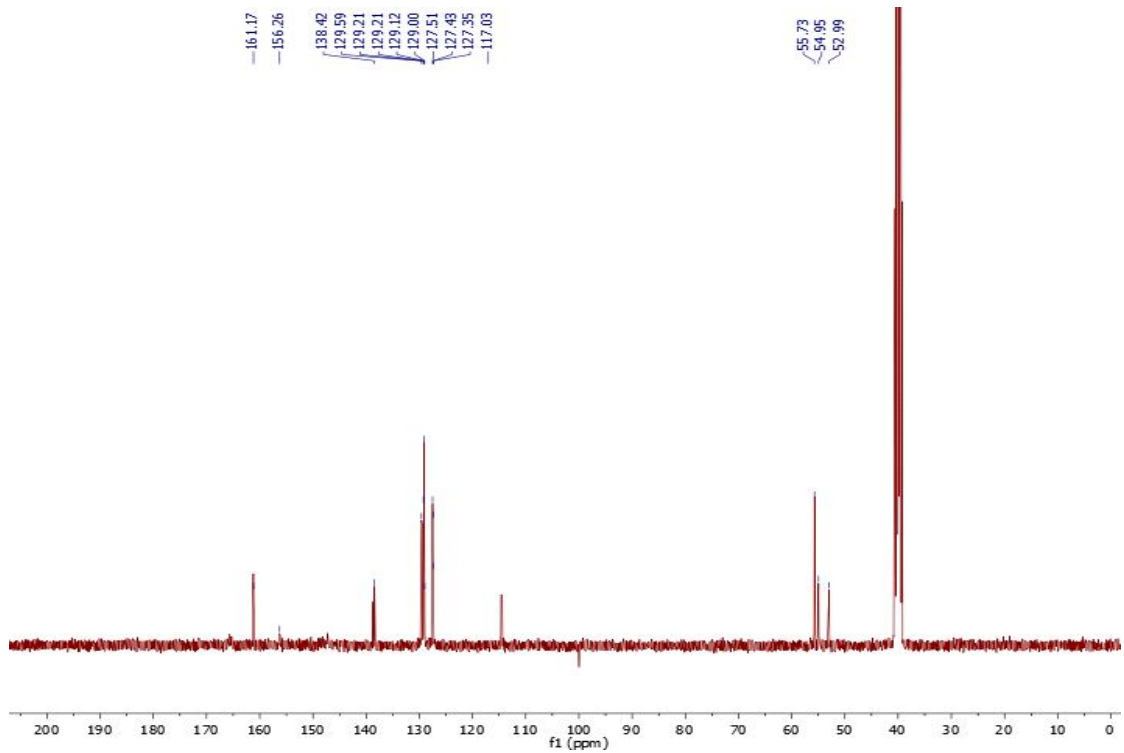
Şekil 3.3. SY1 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %82, e.n.: 238-239 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3379,3 (NH), 3181,0-2863,4 (C-H), 2250,0 (CN), 1593,9 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,49 (s, 1H, OH), 8,87 ve 8,46 (s, 1H, NH), 8,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHNNH), 7,09-7,71 (m, 6,2 Hz, 9H, Ar-H), 5,25-5,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCCN), 4,88 ve 4,41 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHNHC), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 164,80 (C=O), 155,83 (C=N), 138,15 (CH=N), 137,89, 131,63, 129,12, 128,63, 128,63, 127,26, 127,01 ve 126,84 (Ar-C, C-H), 116,47 (C≡N), 54,46 ve 52,49 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCCN), 21,01 (CH<sub>3</sub>). Elementel Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>1</sub> için, MA (331,37). Hesaplanan: % C, 68,86; H, 5,17; N, 21,13. Bulunan: % C, 68,91; H, 4,98; N, 21,02.

**3.2.2. 4-Hidroksi-2-[(2E)-2-[(4-metoksifenil)metiliden]hidrazino]-6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY2)**

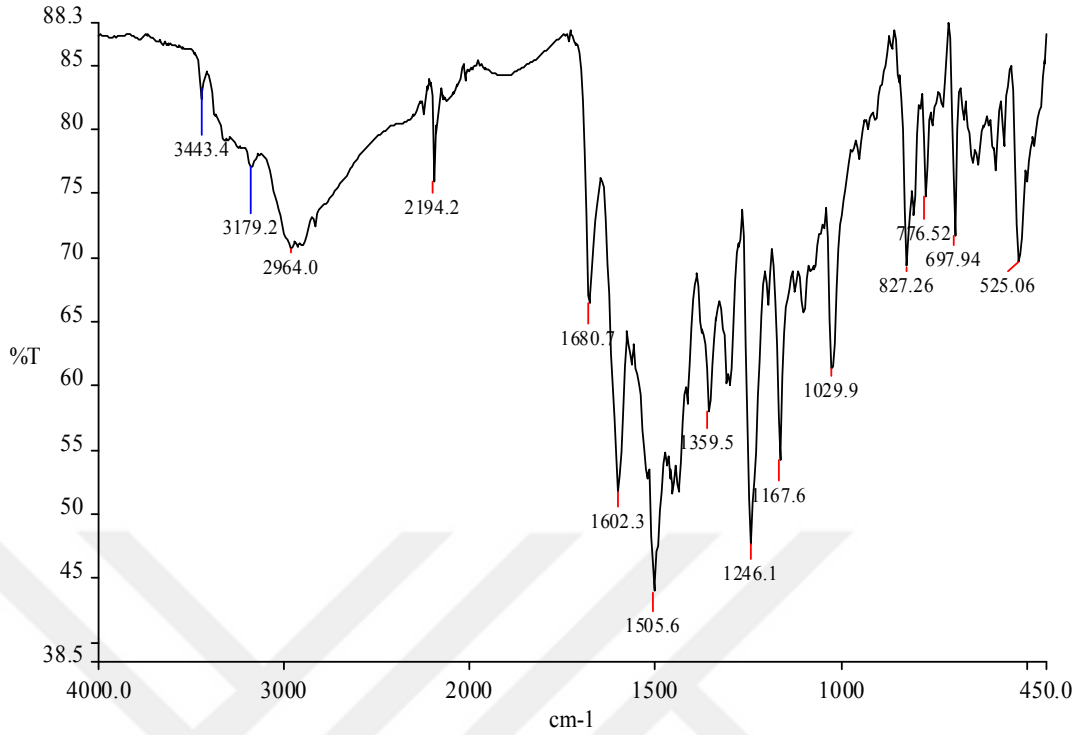


Şekil 3.4. SY2 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.5. SY2 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

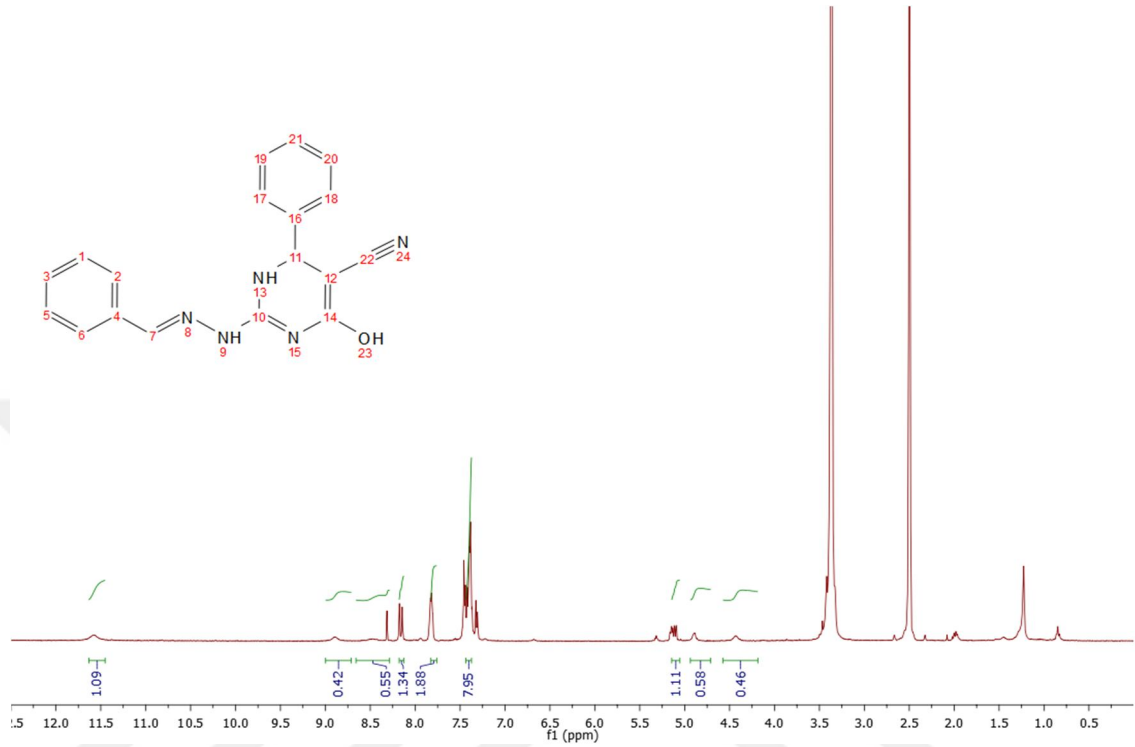




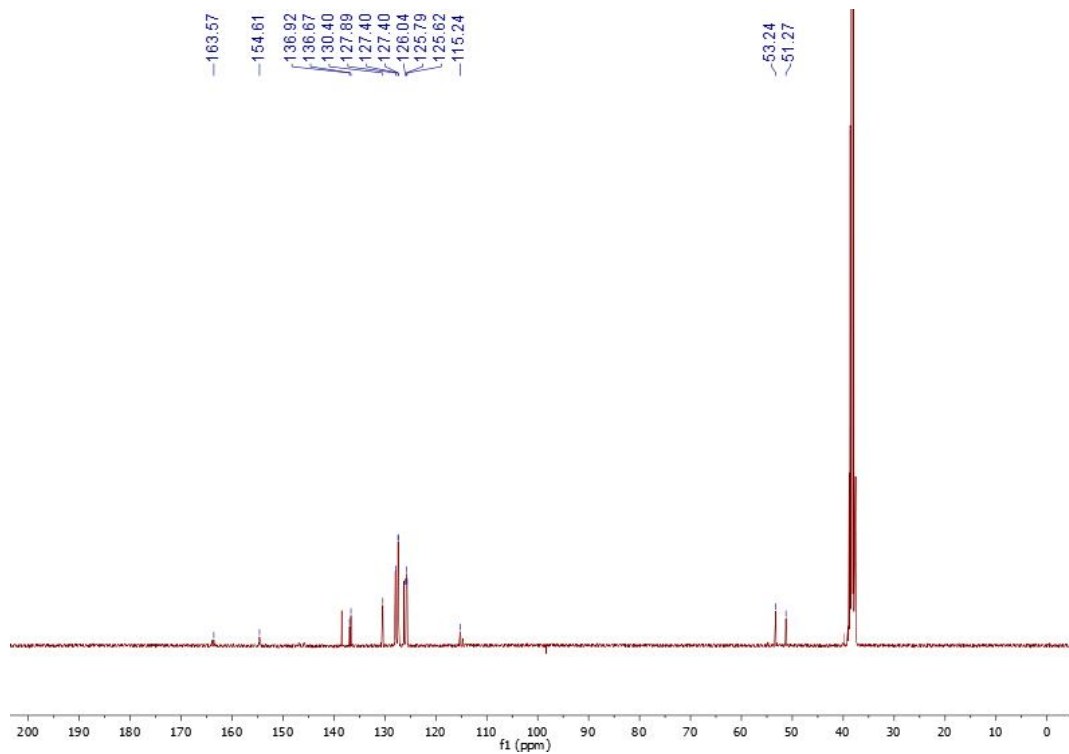
Şekil 3.6. SY2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %67, e.n.: 185-187 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3443,4 (NH), 3179,2-2964,0 (C-H), 2194,2 (CN), 1602,3-1505,6 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 11,49 (s, 1H,OH), 8,43 ve 8,85 (s, 1H, NH), 8,11 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHNNH}$ ), 6,84-7,31 (m, 9H, Ar-H), 5,11 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCCN}$ ), 4,86 ve 4,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHNHC}$ ), 3,84-3,70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 161,17 (C=O), 156,26, 138,42, 129,59, 129,21, 129,21, 129,12, 129,00, 127,51, 127,43 ve 127,35 (Ar-C, C-H), 117,03 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 55,73 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 54,95 ve 52,99 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCCN}$ ).

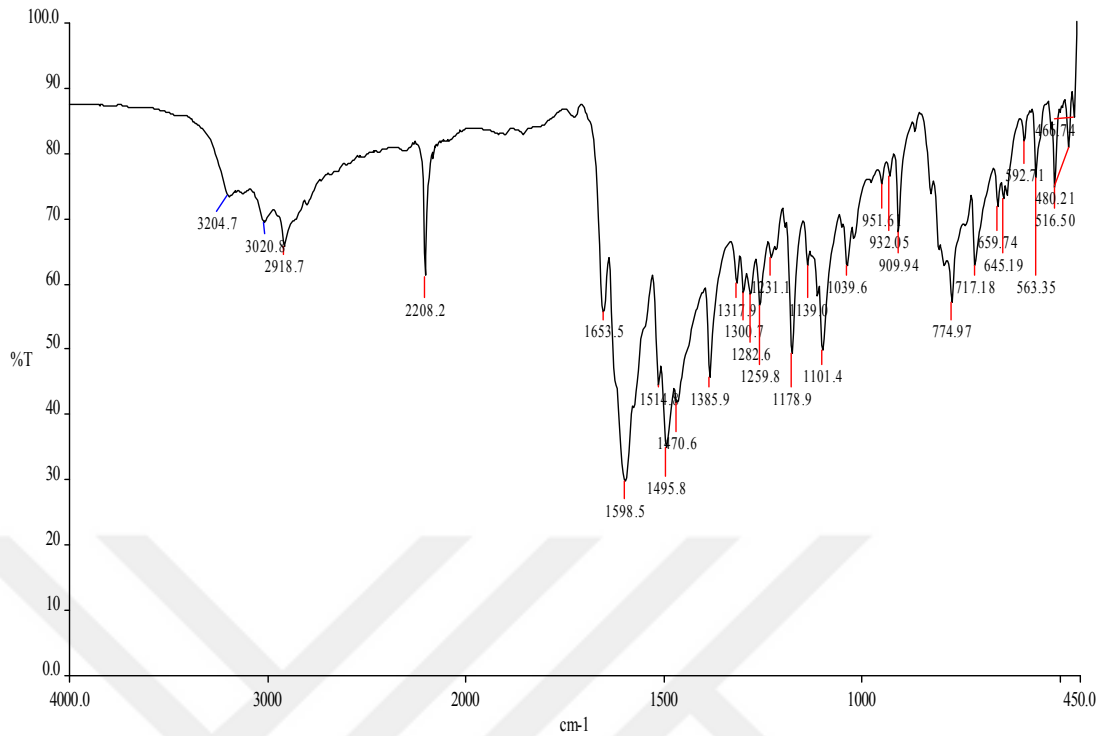
**3.2.3. 4-Hidroksi-6-fenil-2-[(2E)-2-(fenilmetiliden) hidrazino]-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY3)**



Şekil 3.7. SY3 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



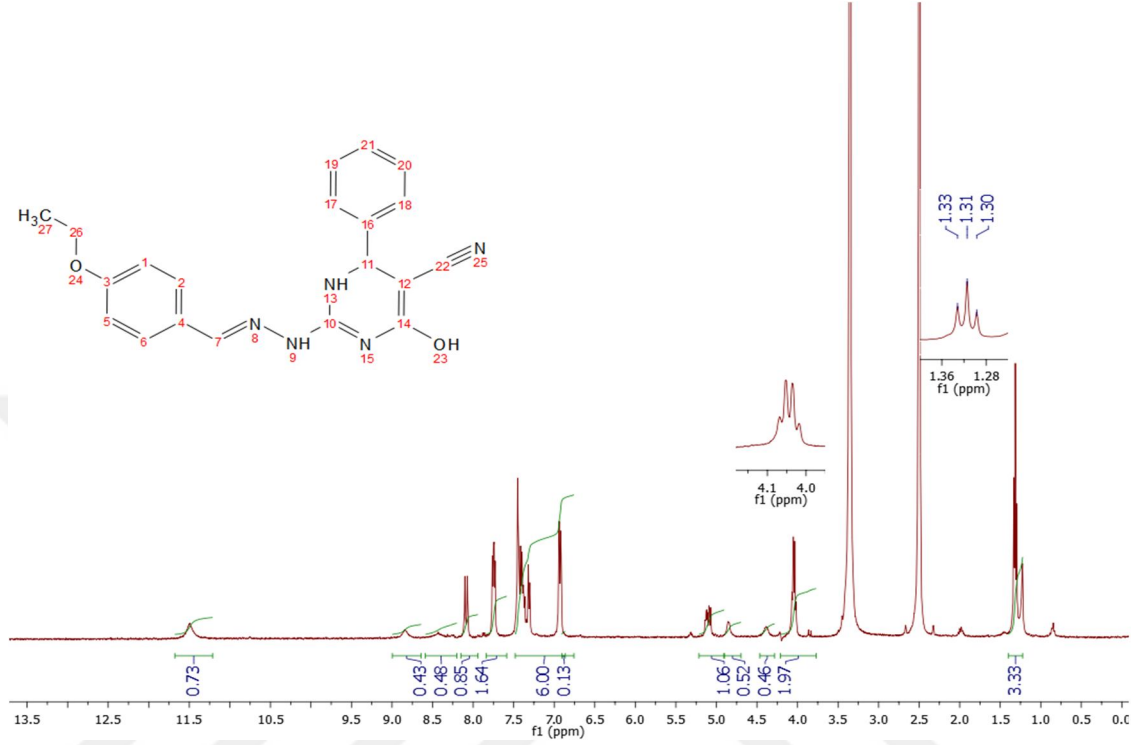
Şekil 3.8. SY3 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



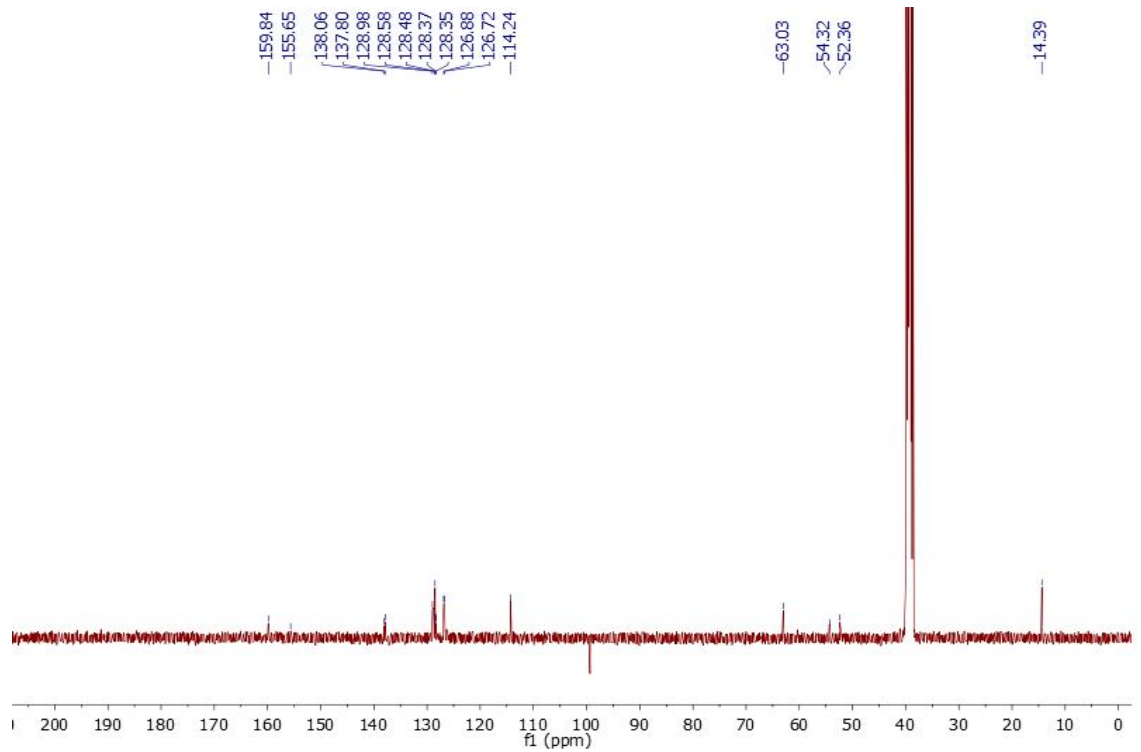
Şekil 3.9. SY3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %73, e.n.: 171-173 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3204,7 (NH), 3020,8-2918,7 (C-H), 2208,2 (CN), 1598,5 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11,58 (s, 1H, OH), 8,90 ve 8,57 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHNNH}$ ), 7,19-7,82 (m, 10H, Ar-CH), 5,18 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCCN}$ ), 5,03 ve 4,44 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHNHC}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 163,57, 154,61, 136,92, 136,67, 130,40, 127,89, 127,40, 127,40, 126,04, 125,79, 125,62, 115,24 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 53,24 ve 51,27 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCCN}$ ).

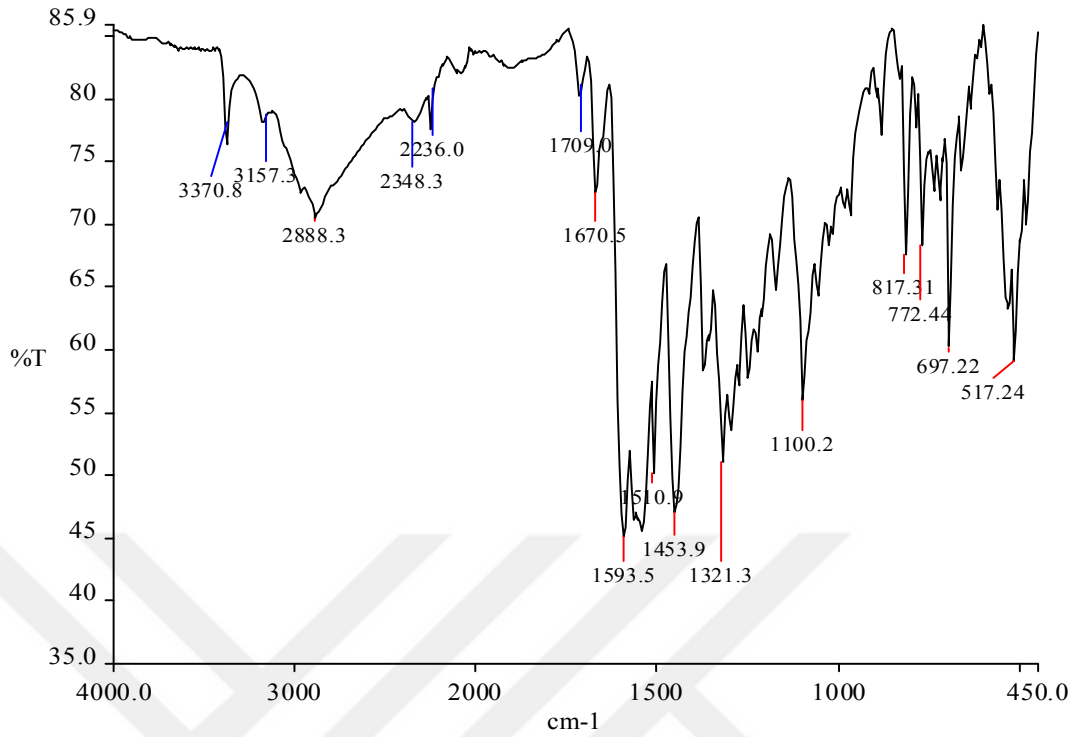
3.2.4. 2-[(2E)-2-[(4-etoksifenil)metiliden]hidrazino]-4-hidroksi-6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY4)



Şekil 3.10. SY4 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



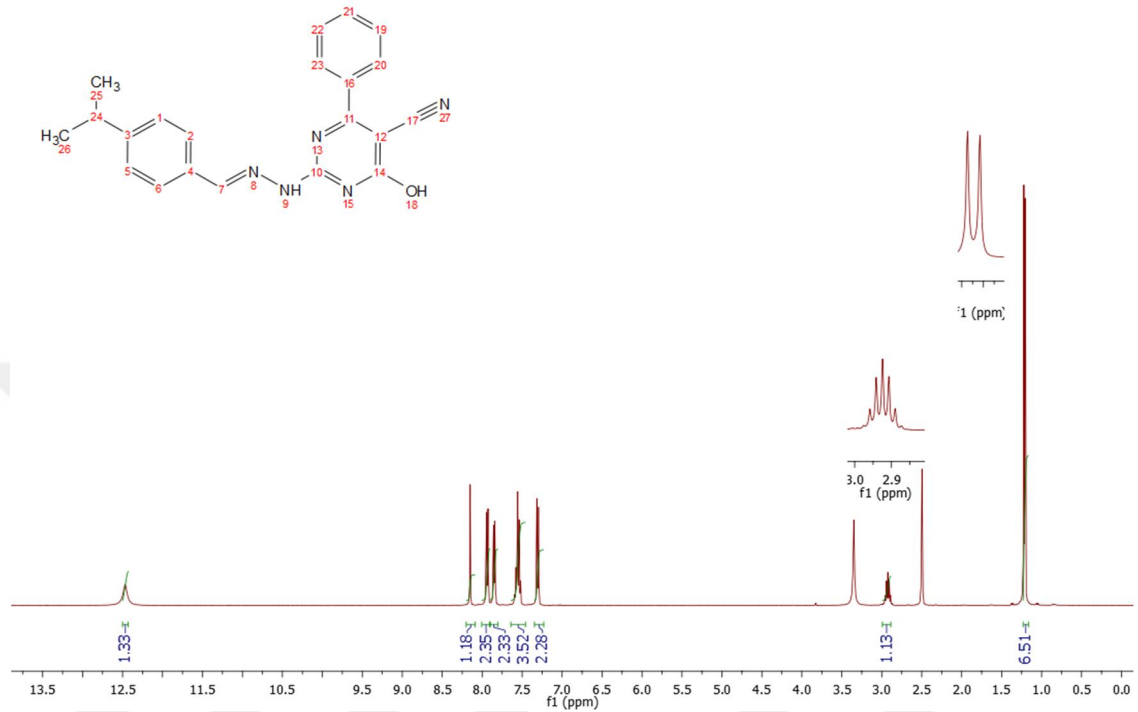
Şekil 3.11. SY4 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



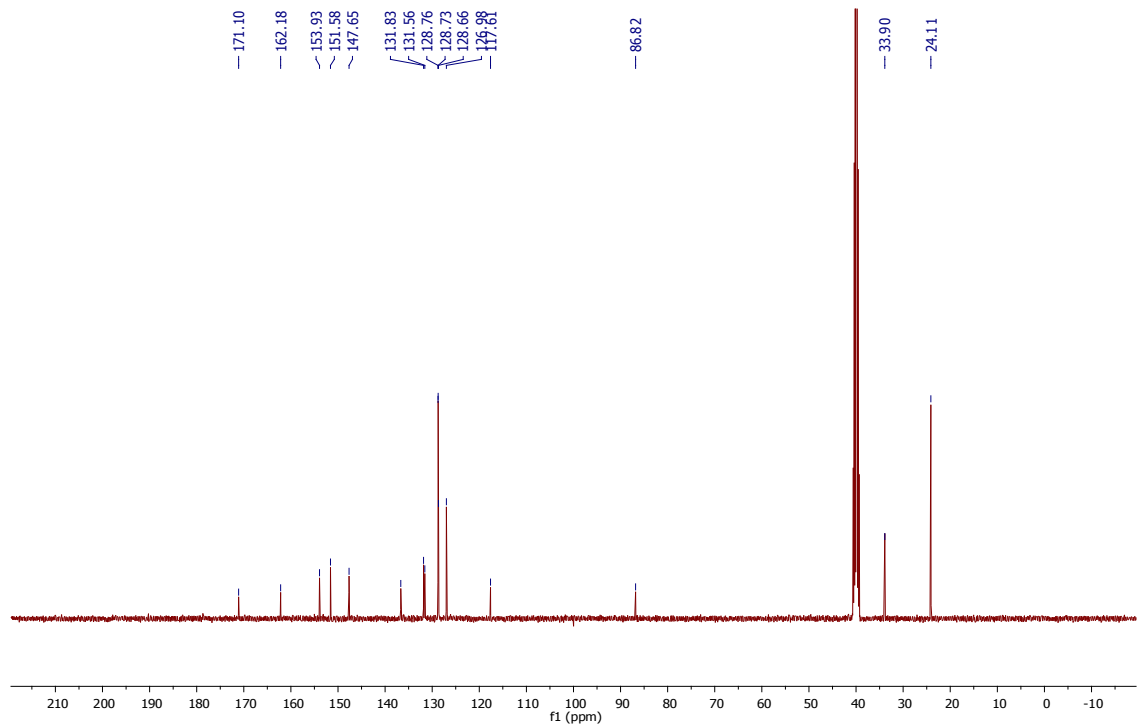
Şekil 3.12. SY4 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %55, e.n.: 189-191 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3370,8 (NH), 3157,3-2888,3 (C-H), 2236,0 (CN), 1593,5-1510,9 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,49 (s, 1H, OH), 8,83 ve 8,42 (s, 1H, NH), 8,09 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5\text{CHNNH}$ ), 6,94-7,84 (m, 9H, Ar-CH), 5,22 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCCN}$ ), 4,85 ve 4,38 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHNHC}$ ). 4,21–3,87 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1,31 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 159,84, 155,65, 138,06, 137,80, 128,98, 128,58, 128,48, 128,37, 128,35, 126,88, 126,72, 114,24 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 63,03 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 54,32 ve 52,36 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCCN}$ ), 14,39 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

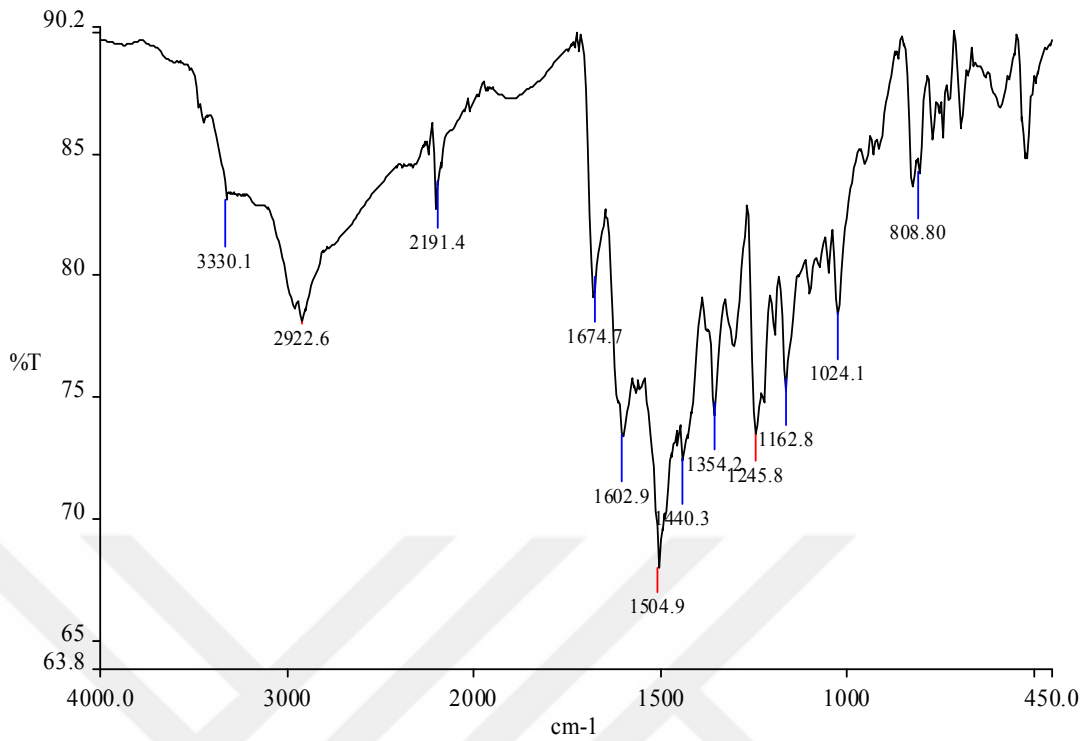
### 3.2.5. 4-Hidroksi-2-[(2E)-2-{4-(1-metiletil)fenil}metiliden}hidrazino]-6-fenil pirimidin-5-karbonitril (SY5)



Şekil 3.13. SY5 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



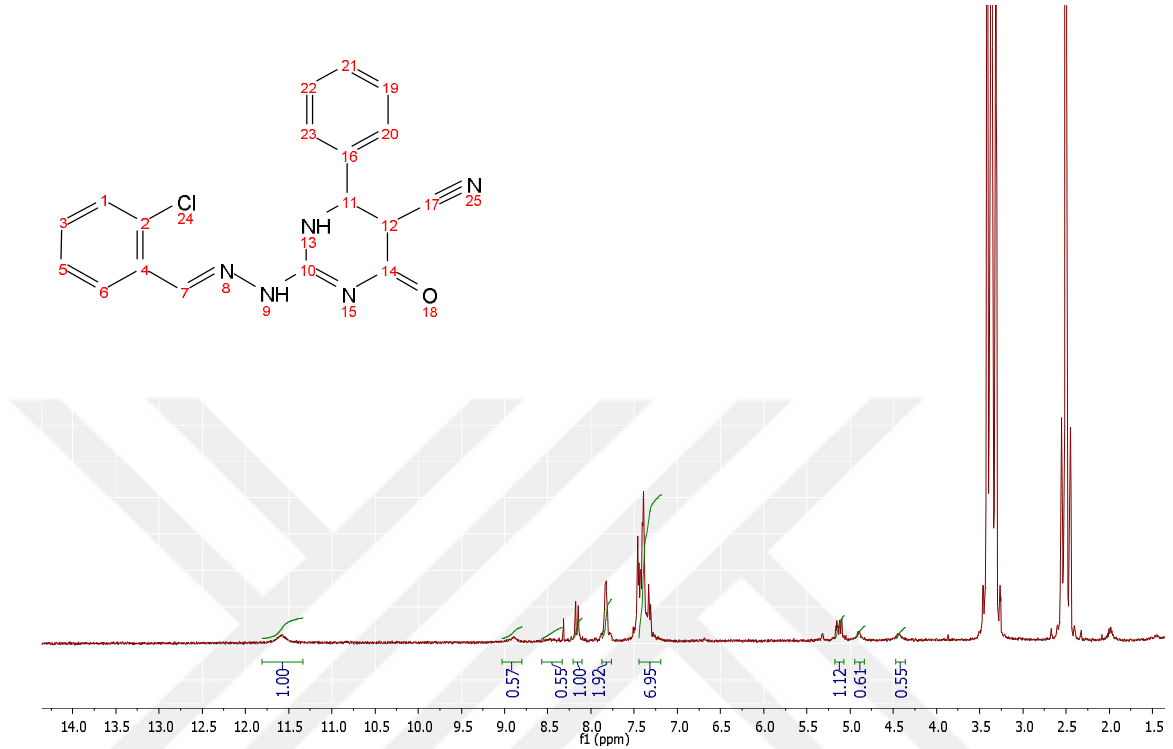
Şekil 3.14. SY5 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



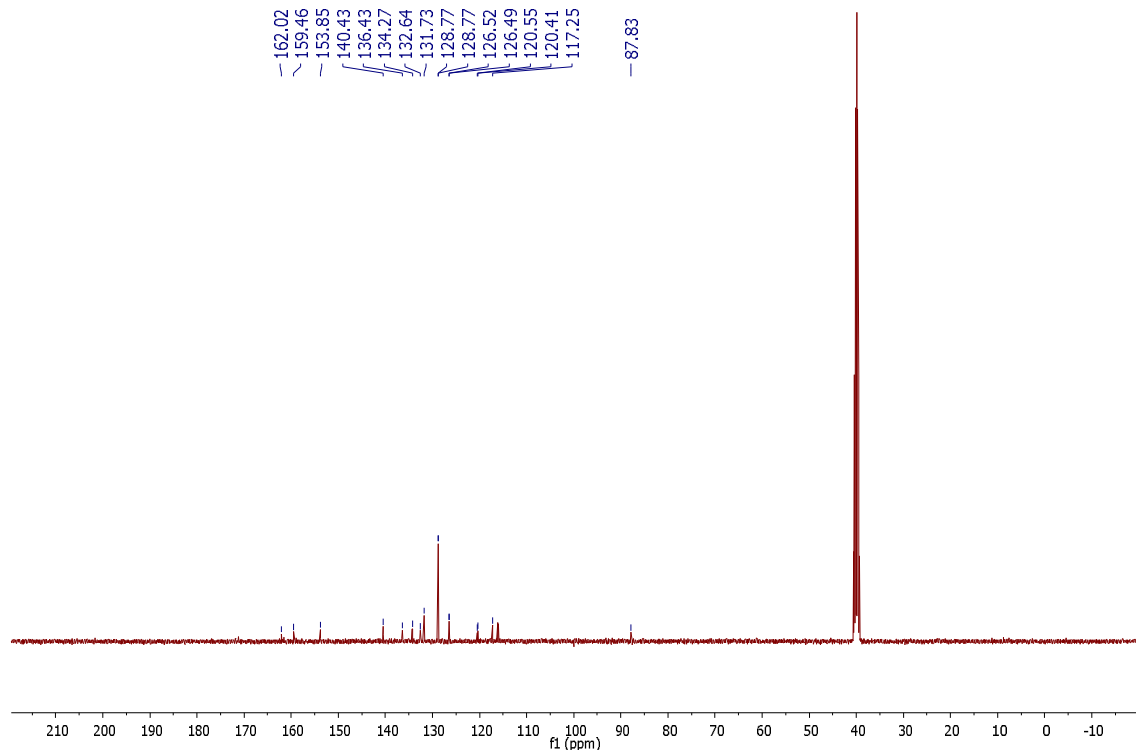
Şekil 3.15. SY5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %63, e.n.: 224-226 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3330,1 (NH), 2922,6 (C-H), 2191,4 (CN), 1602,9- 1504,9 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 12,47 (s, 1H, OH), 8,15 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_5\text{CHNNH}$ ), 7,31-7,94 (m, 9H, Ar-CH), 2,93 (h,  $J = 6,9$  Hz, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_5$ ), 1,21 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 171,10, 162,18, 153,93, 151,58, 147,65, 136,66, 131,83, 131,56, 128,76, 128,73, 128,66, 126,98, 117,61 (C $\equiv$ N), 86,82, 33,90 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_5$ ), 24,11 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_5$ ).

3.2.6. 2-[(2E)-2-[(2-klorofenil)metiliden]hidrazino}-4-hidroksi-6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY6)

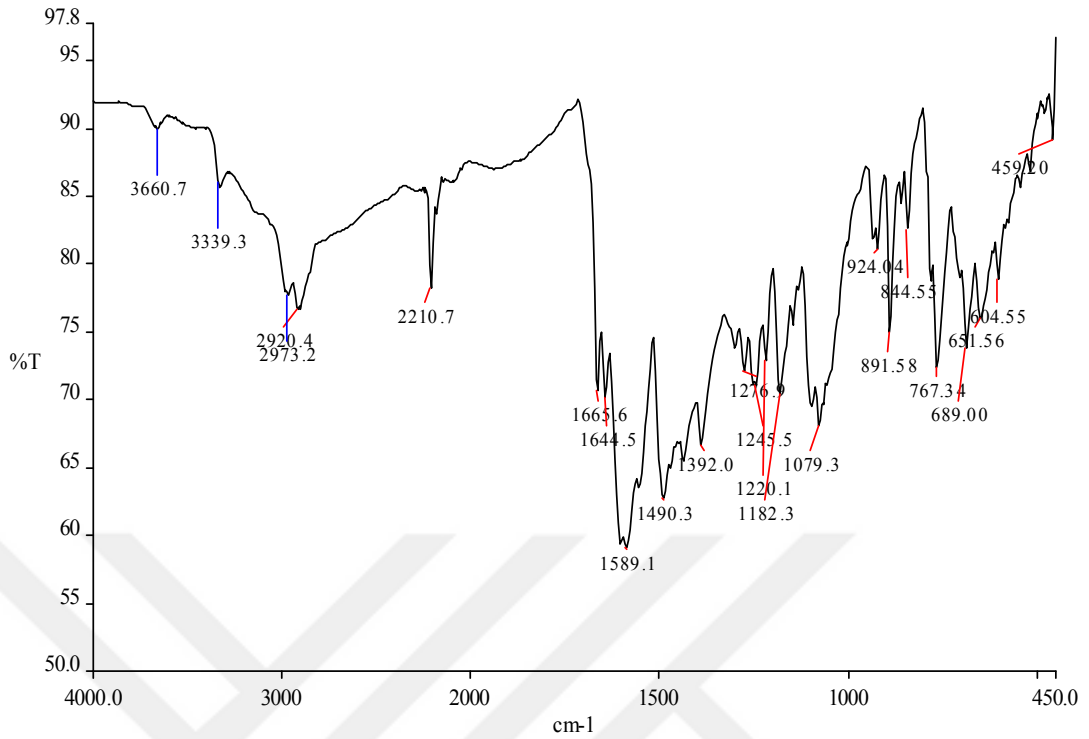


Şekil 3.16. SY6 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 3.17. SY6 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

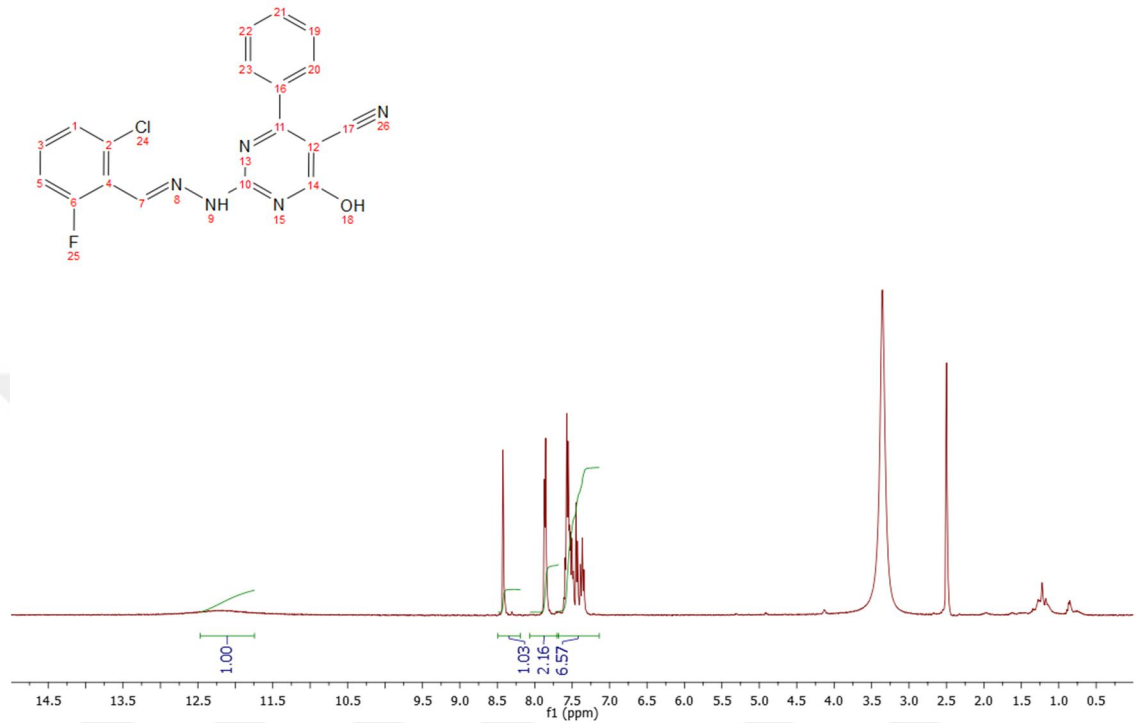




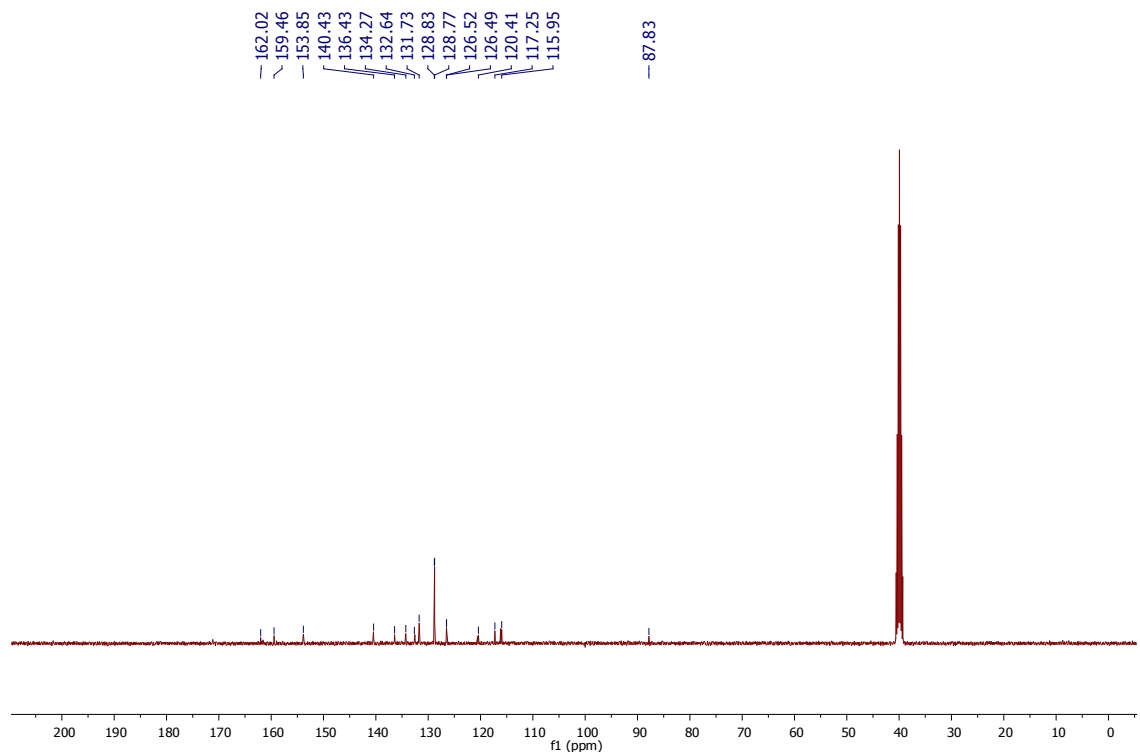
Şekil 3.18. SY6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %53, e.n.: 252-253 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3339,3 (NH), 2973,2-2920,4 (C-H), 2210,7 (CN), 1589,1 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,58 (s, 1H, OH), 8,90 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H,  $\text{ClC}_6\text{H}_5\text{CHNNH}$ ), 7,20-7,82 (m, 9H, Ar-CH), 5,18 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCCN}$ ), 5,07 ve 4,44 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHNHC}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 162,02, 159,46, 153,85, 140,43, 136,43, 134,27, 132,64, 131,73, 128,77, 128,77, 126,52, 126,49, 120,55, 120,41, 117,25 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 87,83.

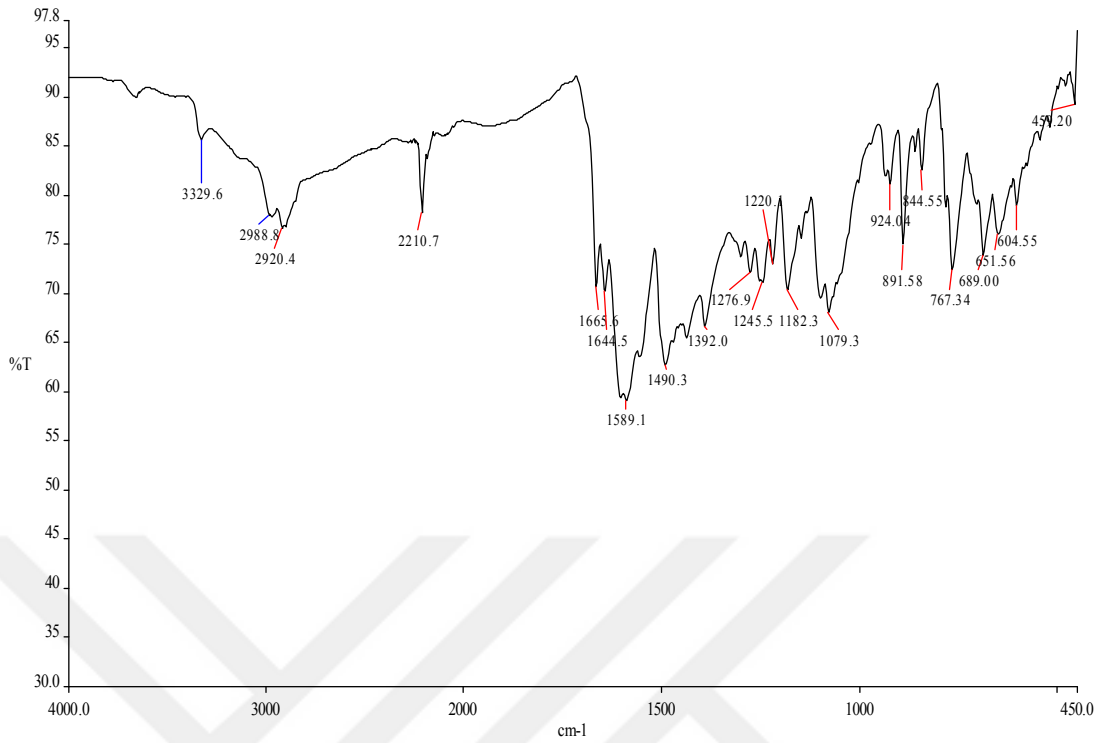
**3.2.7. 2-[(2E)-2-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]hidrazino}-4-hidroksi-6-fenil pirimidin-5-karbonitril (SY7)**



Şekil 3.19. SY7 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



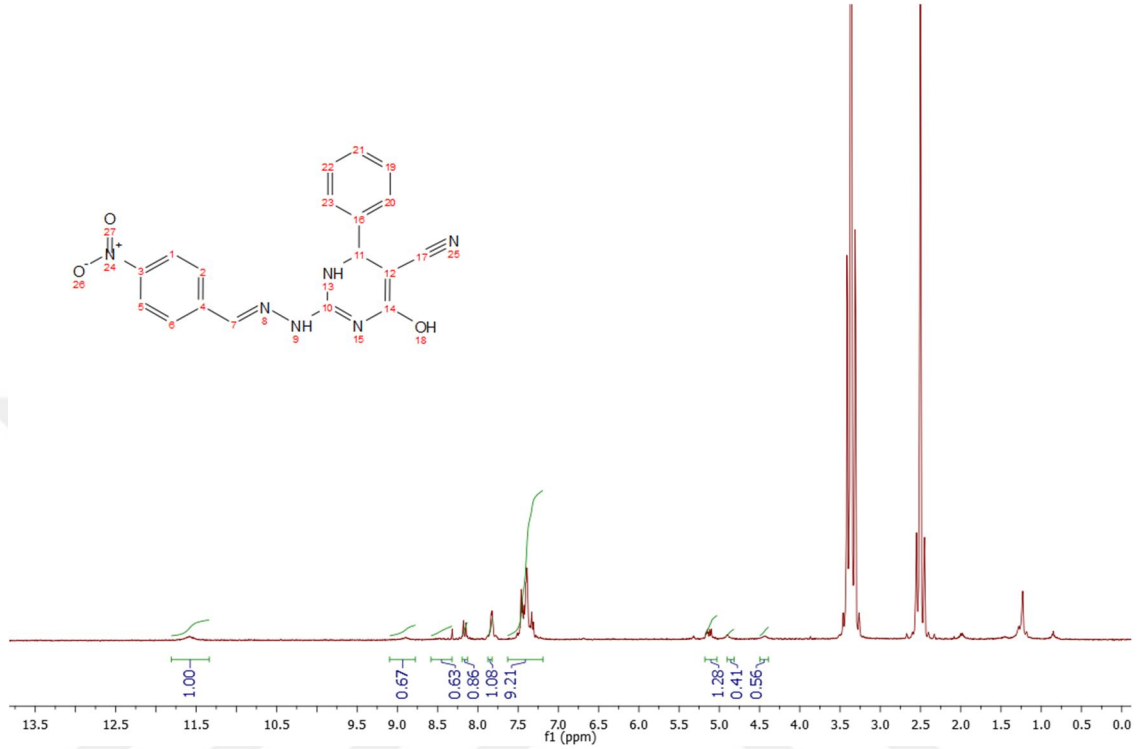
Şekil 3.20. SY7 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



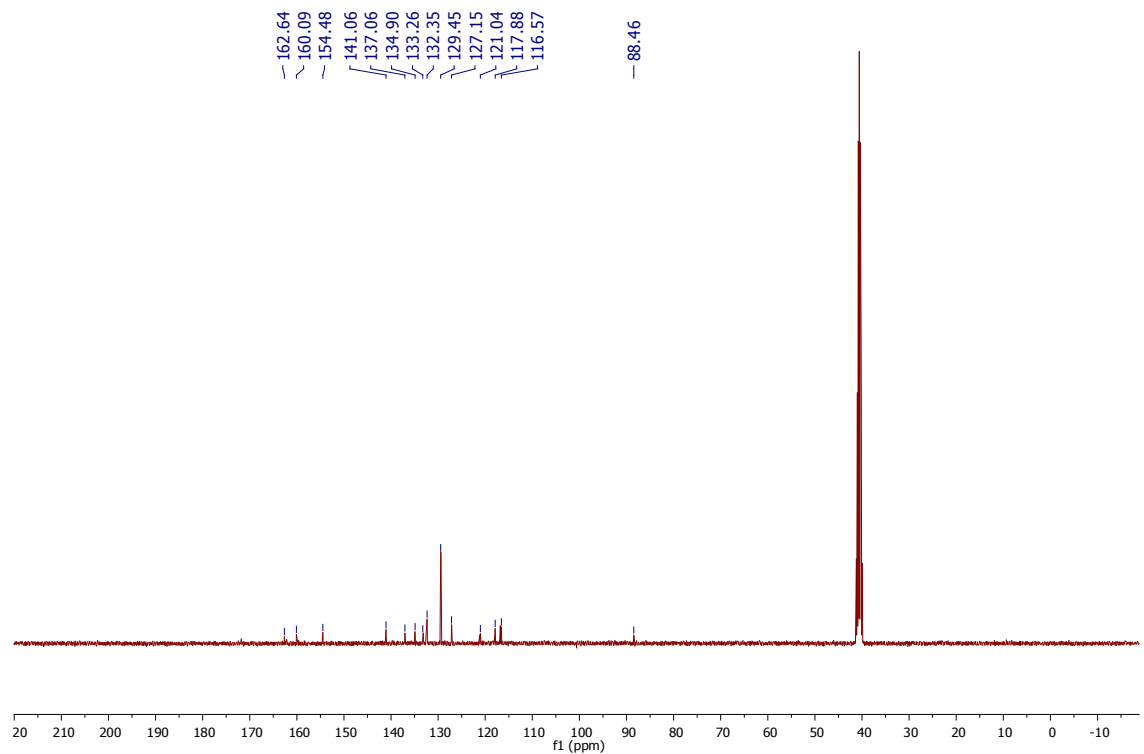
Şekil 3.21. SY7 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %55, e.n.: 229-230 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3329,6 (NH), 2988,8-2920,4 (C-H), 2210,7 (CN), 1589,1 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 12,16 (s, 1H, OH), 8,42 (s, 1H, (ClFC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHNNH)), 7,14-7,86 (m, 8H, Ar-CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 162,02, 159,46, 153,85, 140,43, 136,43, 134,27, 132,64, 131,73, 128,83, 128,77, 126,52, 126,49, 120,41, 117,25 (C $\equiv$ N), 115,95, 87,83.

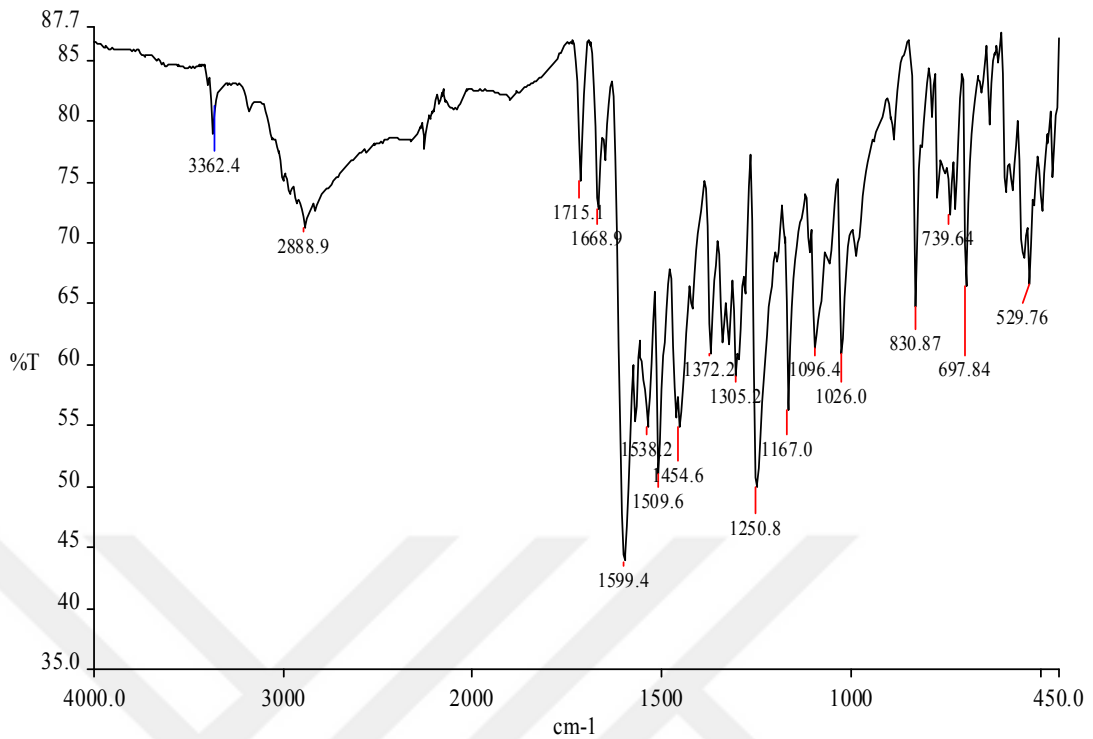
3.2.8. 4-Hidroksi-2-{(2E)-2-[(4-nitrofenil)metiliden]hidrazino}-6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY8)



Şekil 3.22. SY8 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



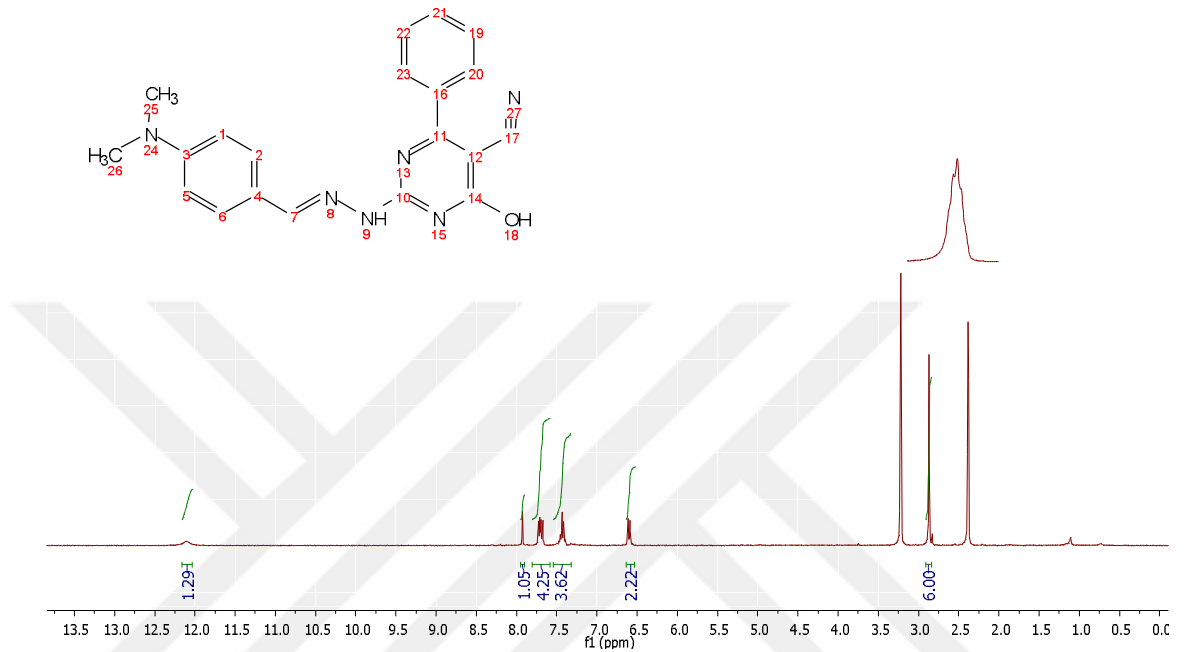
Şekil 3.23. SY8 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



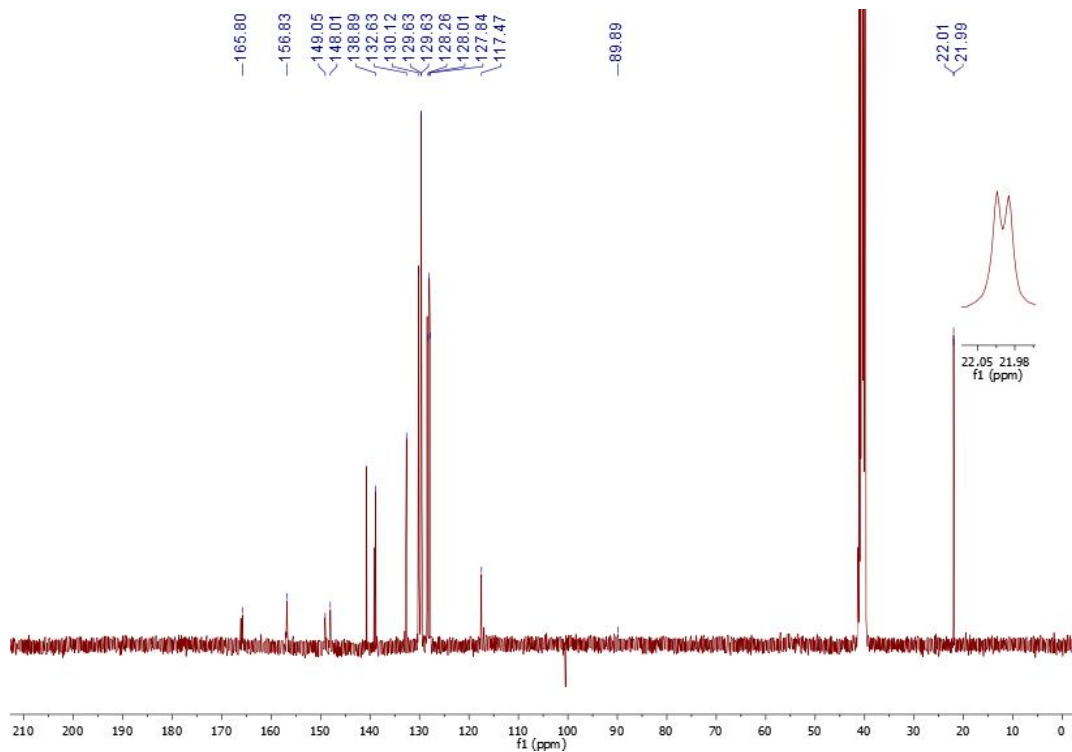
Şekil 3.24. SY8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Turuncu, verim %51, e.n.: 268-269 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3362,4 (NH), 2888,9 (C-H), 1599,4-1538,2 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,58 (s, 1H, OH), 8,90 ve 8,55 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHNNH), 7,20-7,84 (m, 9H, Ar-H), 5,18–5,03 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCCN), 4,83 ve 4,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHNHC). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 162,64, 160,09, 154,48, 141,06, 137,06, 134,90, 133,26, 132,35, 129,45, 127,15, 121,04, 117,88 (C≡N), 116,57, 88,46.

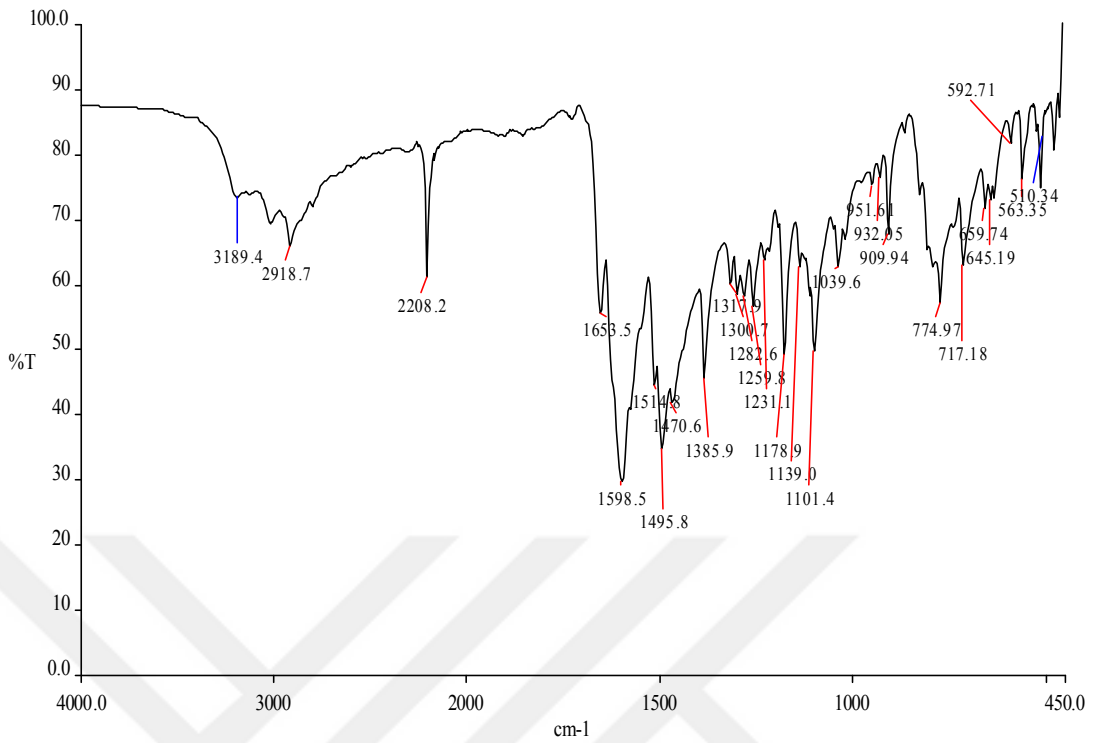
**3.2.9. 2-[(2E)-2-{[4-(dimetilamino)fenil]metiliden}hidrazino]-4-hidroksi-6-fenilpirimidin-5-karbonitril (SY9)**



Şekil 3.25. SY9 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 3.26. SY9 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

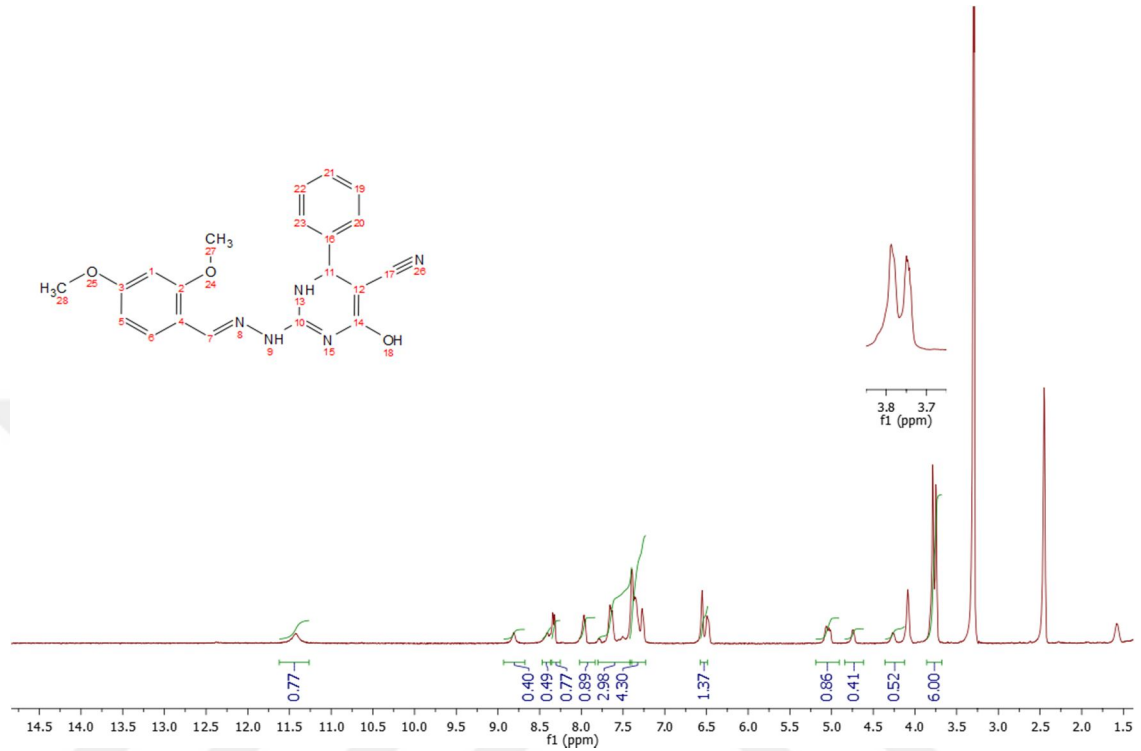


Şekil 3.27. SY9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

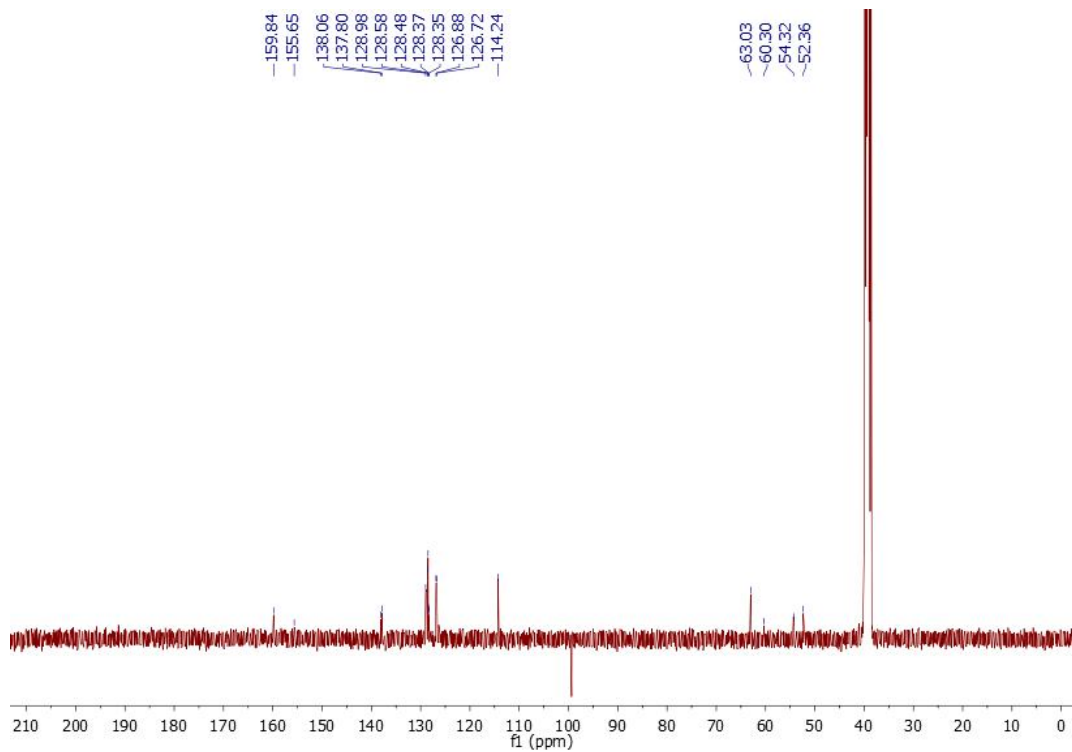
Bu bileşik Khalil ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir [27]. Khalil ve arkadaşları ilk önce, hidrazin hidrat ve 5-siyano-4-okso-6-fenil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidinin EtOH'de reaksiyonu ile 5-siyano-2-hidrazono-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-on elde etmişlerdir. Daha sonra, çeşitli aromatik aldehytler ve 5-siyano-2-hidrazono-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-on, nihai ürünün elde edilmesi için asetik asit içerisinde reaksiyonu yapılmıştır. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda hedef bileşik, üçlü reaksiyonla bir adımda ve daha yüksek verimle sentezlenmiştir.

Sarı, verim %82, e.n.: 298-301 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3189,4 (NH), 2918,7 (C-H), 2208,2 (CN), 1653,5 (C=O), 1598,5 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,16 (s, 1H, OH), 7,92 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHNNH), 7,81-6,60 (m, 9H, Ar-CH), 2,87 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 165,80, 156,83, 149,05, 148,01, 138,89, 132,63, 130,12, 129,63, 129,63, 128,26, 128,01, 127,84, 117,47 (C≡N), 89,89, 22,01 ve 21,99 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

3.2.10. 2-[(2E)-2-[(2,4-dimetoksifenil)metiliden]hidrazino]-4-hidroksi-6-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (SY10)

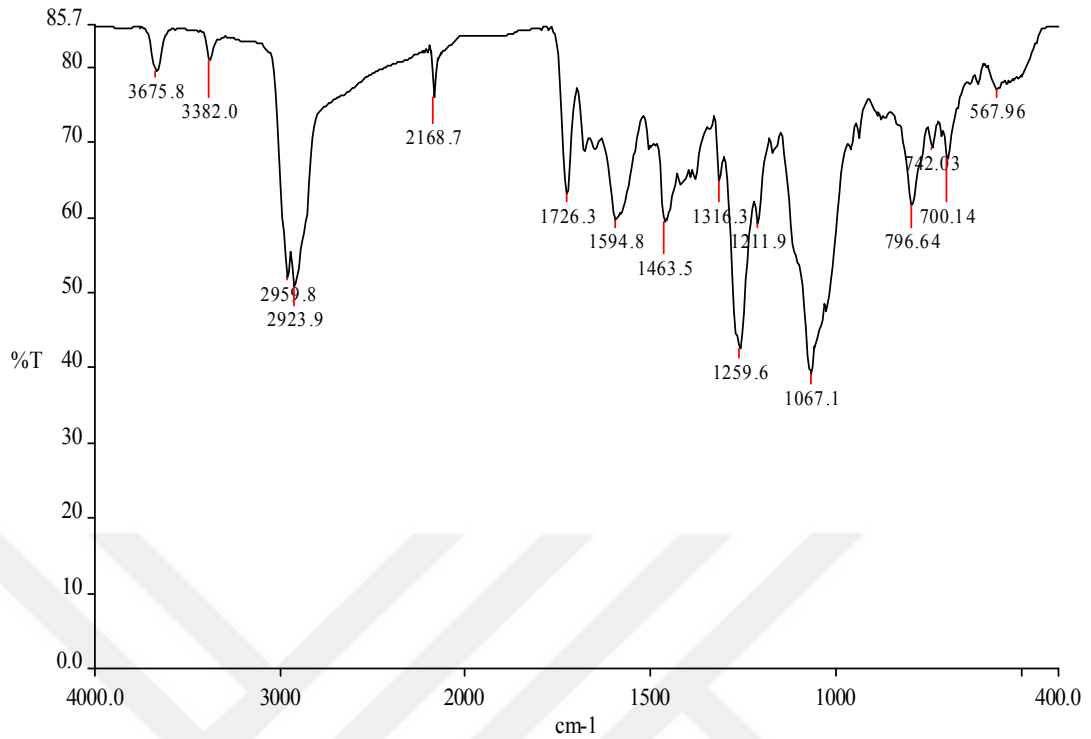


Şekil 3.28. SY10 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.29. SY10 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

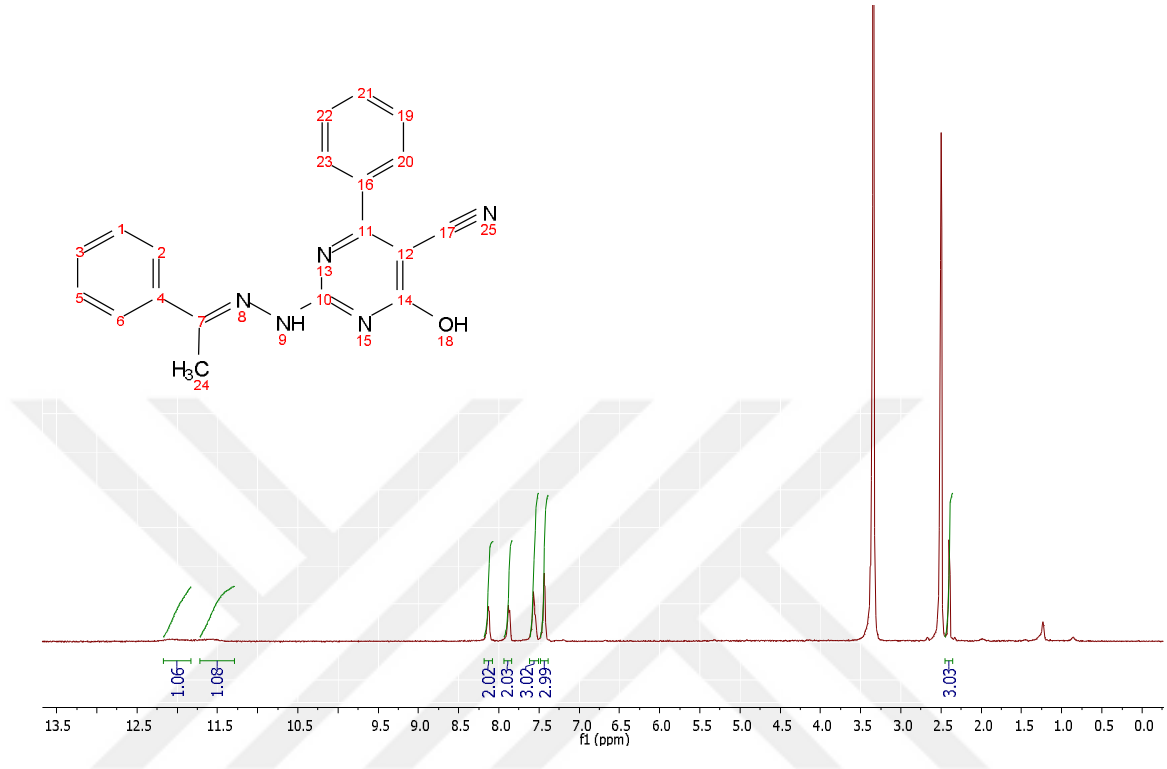




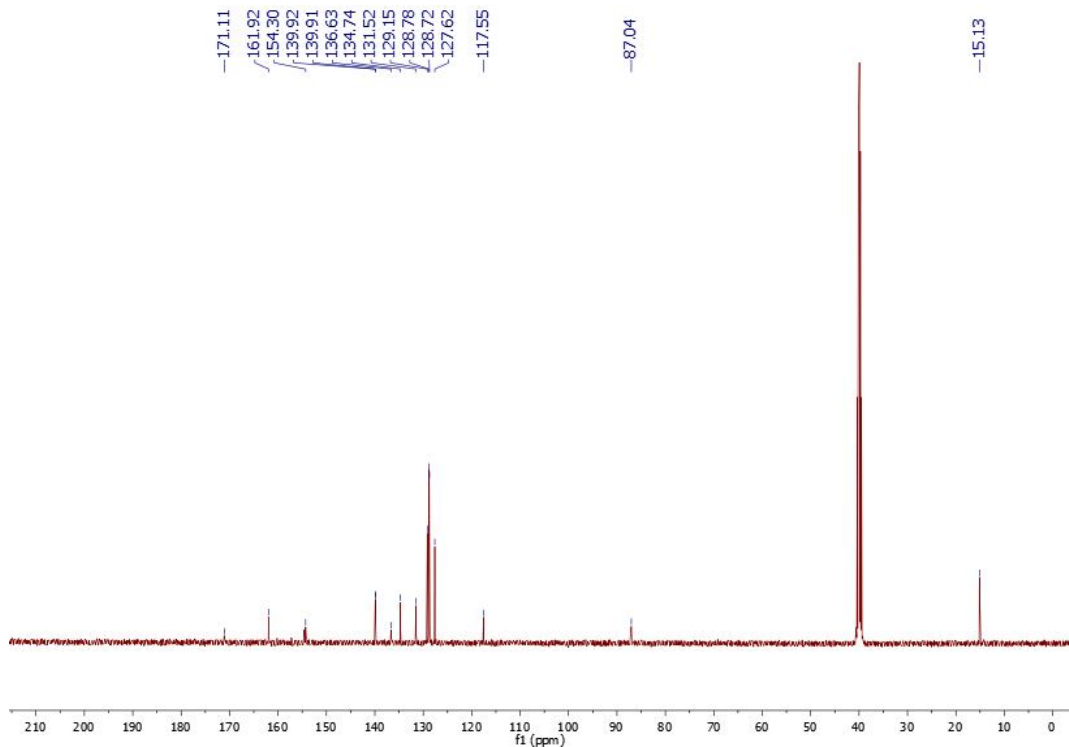
Şekil 3.30. SY10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %81, e.n.: 210-212 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3382,0 (NH), 2959,8-2923,9 (C-H), 2168,7 (CN), 1594,8 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,43 (s, 1H, OH), 8,86 ve 8,45 (s, 1H, NH), 8,33 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H,  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNNH}$ ), 6,52-8,02 (m, 8H, Ar-H), 5,06 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCCN}$ ), 4,27 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHNHC}$ ), 3,86-3,68 (m, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 159,84, 155,65, 138,06, 137,80, 128,98, 128,58, 128,48, 128,37, 128,35, 126,88, 126,72, 114,24 (C $\equiv$ N), 63,03, 60,30, 54,32 ve 52,36 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).

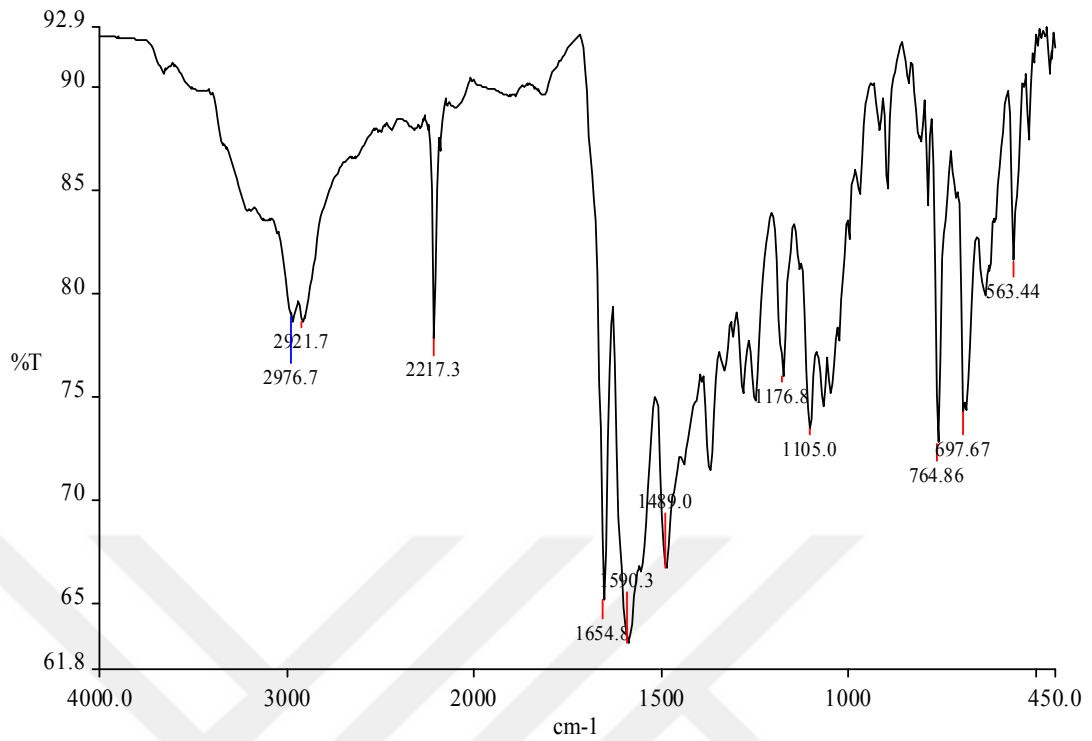
**3.2.11. 4-Hidroksi-6-fenil-2-[(2E)-2-(1-feniletiliden)hidrazino]pirimidin-5-karbonitril (SY11)**



Şekil 3.31. SY11 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



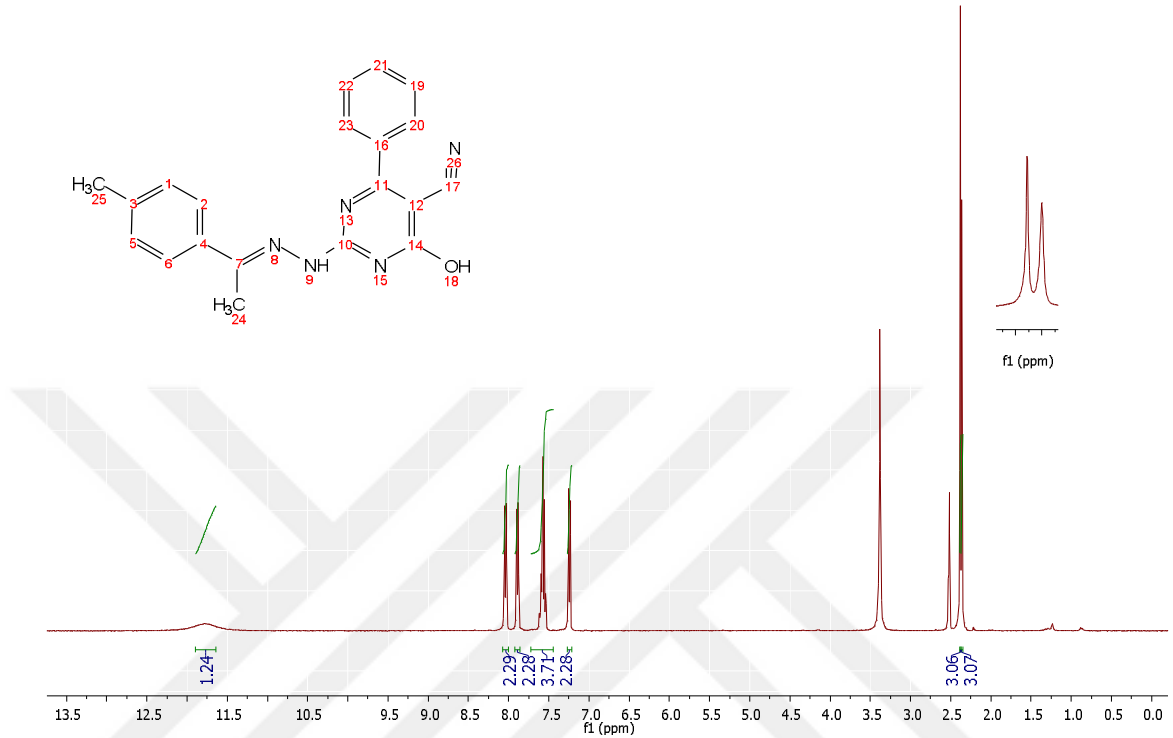
Şekil 3.32. SY11 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



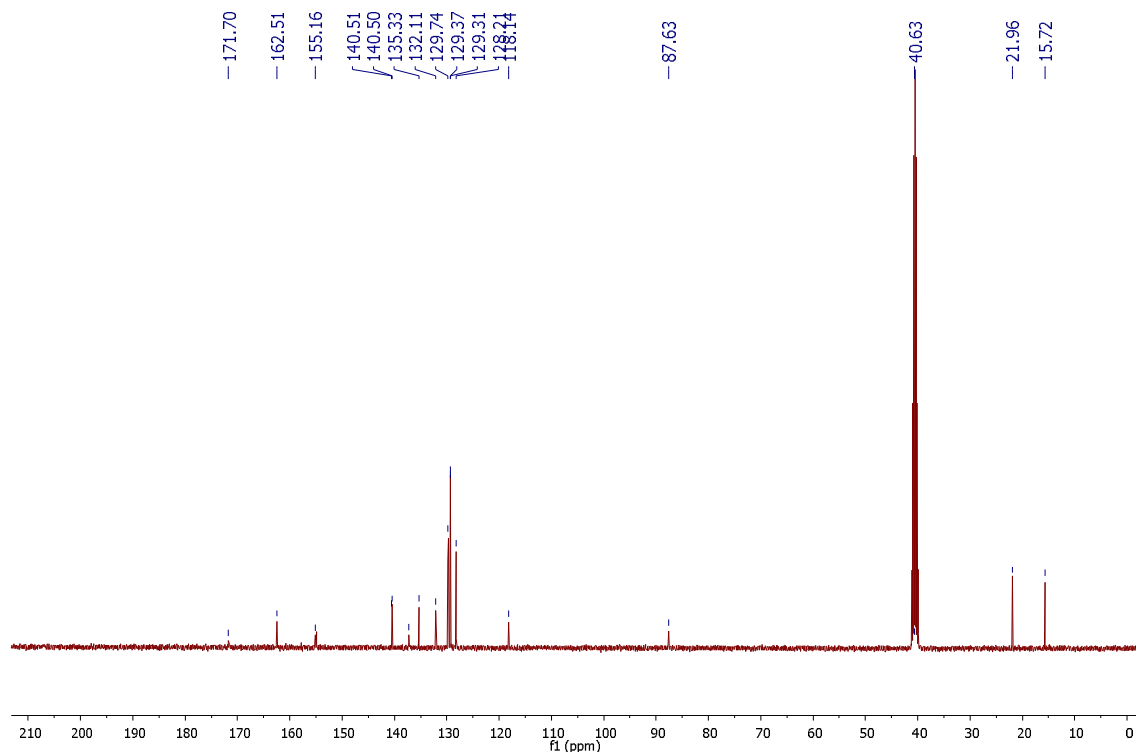
Şekil 3.33. SY11 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %81, e.n.: 238-239 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2921,7-2976,7 (C-H), 2172,3 (CN), 1590,3 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 12,05 ve 11,61 (s, 1H, OH ve NH), 7,43-8,12 (m, 10H, Ar-CH), 2,40 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CCH}_3\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 171,11, 161,92, 154,30, 139,92, 139,91, 136,63, 134,74, 131,52, 129,15, 128,78, 128,72, 127,62 ve 117,55 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 87,04 ve 15,13 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CCH}_3\text{N}$ ). Elementel Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_1$  için, MA (329.35). Hesaplanan: % C, 69,29; H, 4,59; N, 21,26. Bulunan: % C, 69,13; H, 4,18; N, 21,32.

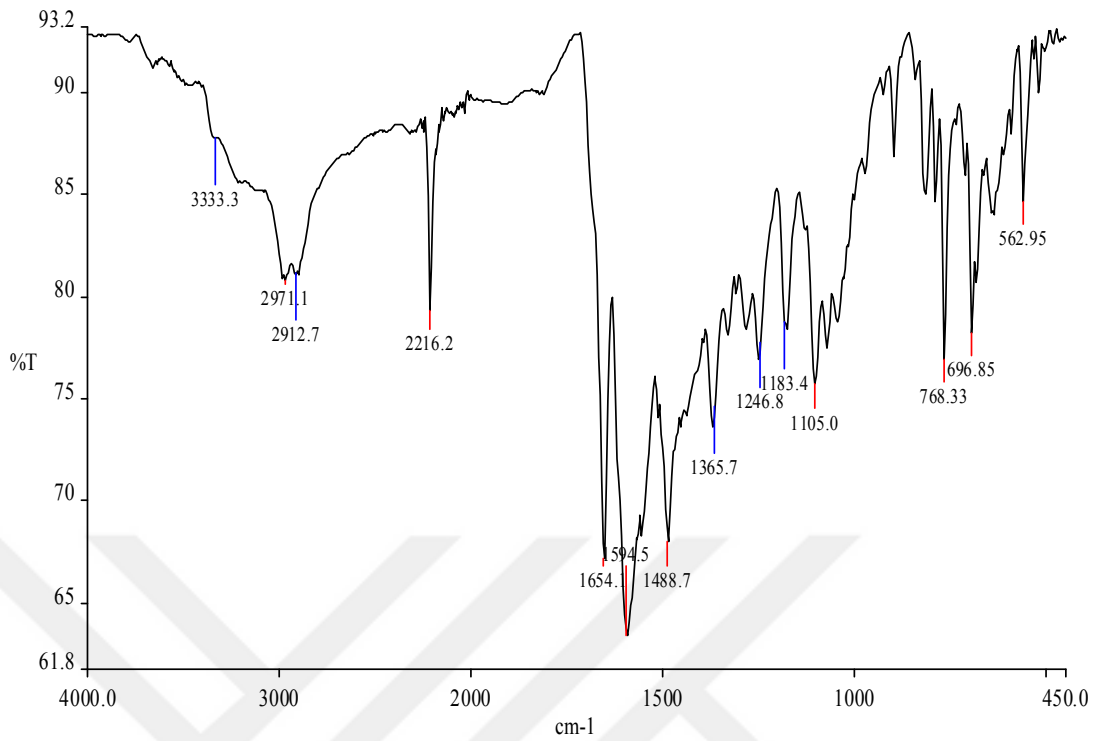
3.2.12. 4-Hidroksi-2-[(2E)-2-[1-(4-metilfenil) etiliden]hidrazino]-6-fenilpirimidin-5-karbonitril (SY12)



Şekil 3.34. SY12 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



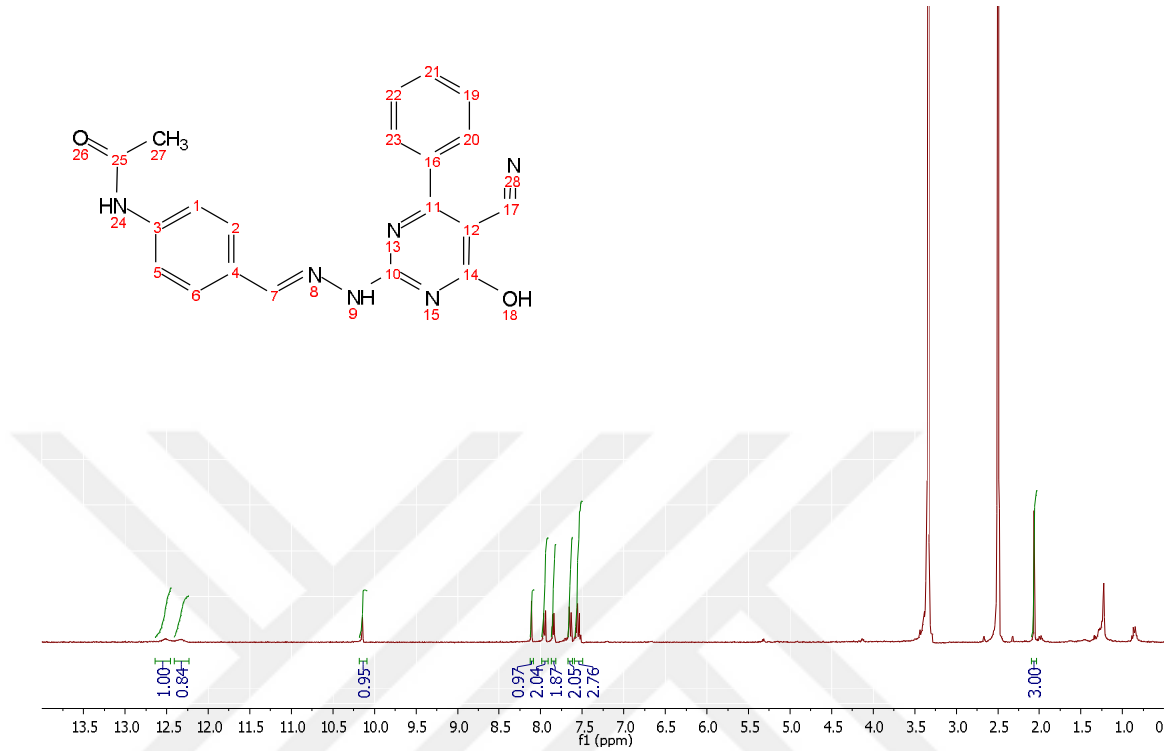
Şekil 3.35. SY12 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



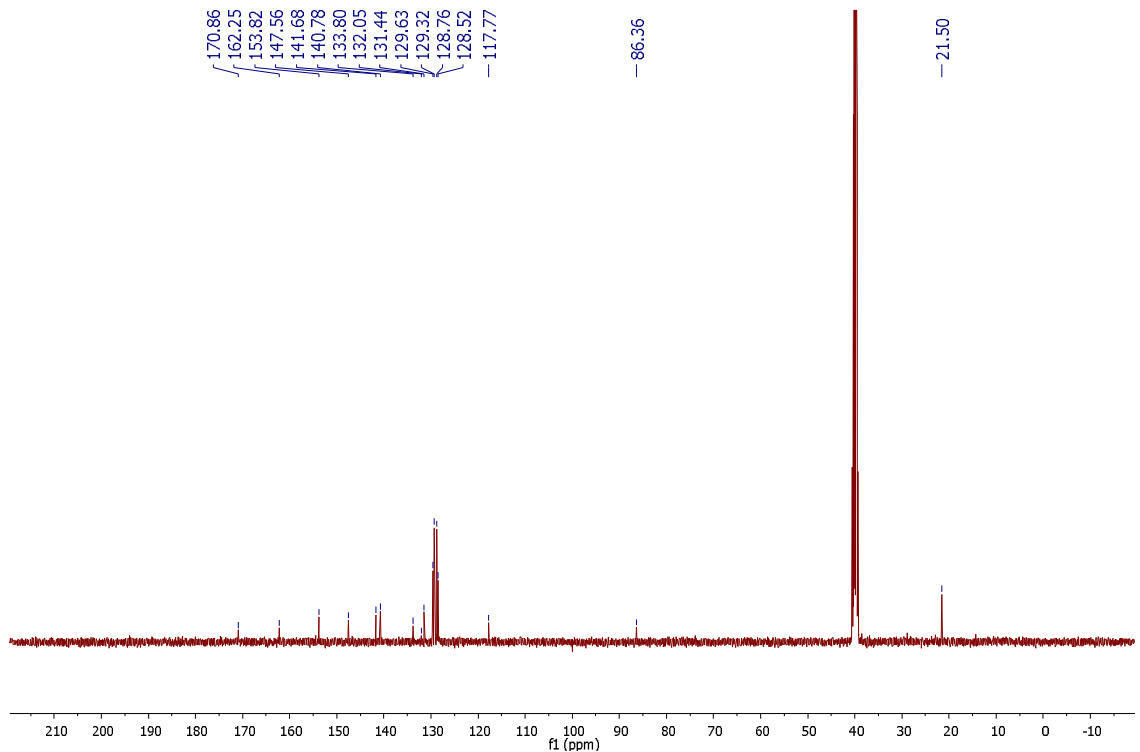
Şekil 3.36. SY12 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %65, e.n.: 215-217 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3333,3 (NH), 2971,1-2912,7 (C-H), 2216,2 (CN), 1594,5 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,77 (s, 1H, OH), 7,24-8,07 (m, 9H, Ar-CH), 2,38 ve 2,36 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{CCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 171,70, 162,51, 155,16, 140,51, 140,50, 137,22, 135,33, 132,11, 129,74, 129,37, 129,31, 128,21, 118,14 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 87,63, 21,96 ve 15,72 ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{CCH}_3$ ).

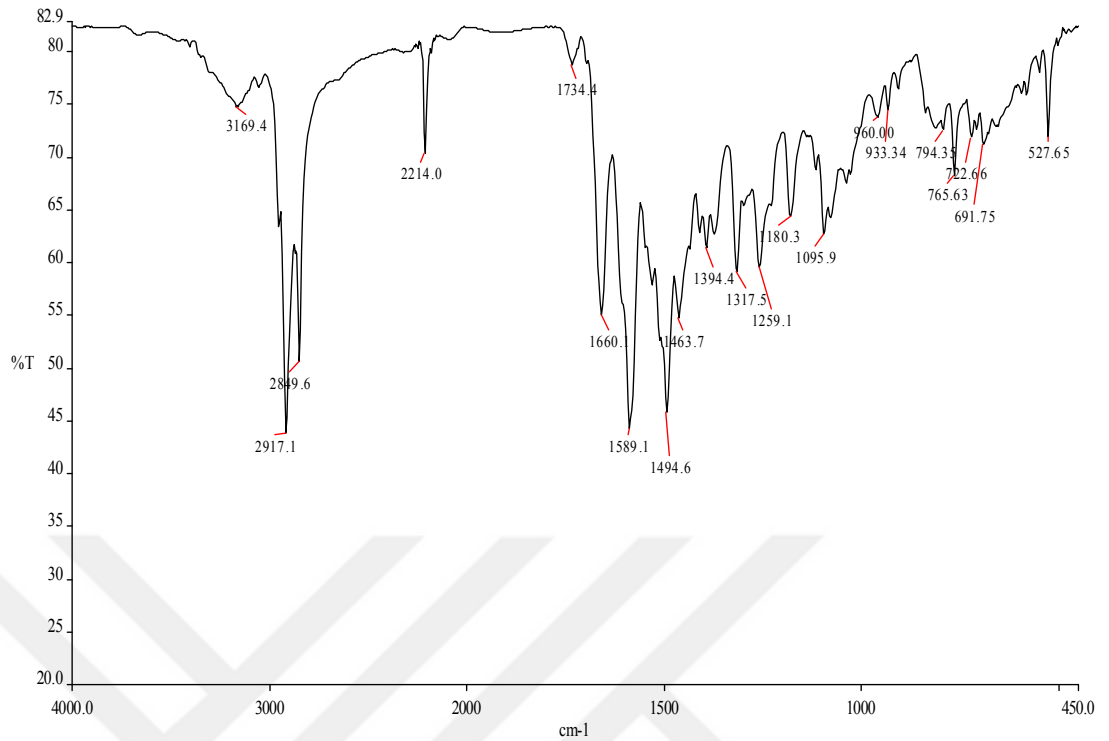
**3.2.13. N-(4-{(E)-[(5-siyano-4-hidroksi-6-fenilpirimidin-2-il)hidrazono]metil}fenil)asetamid (SY13)**



Şekil 3.37. SY13 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



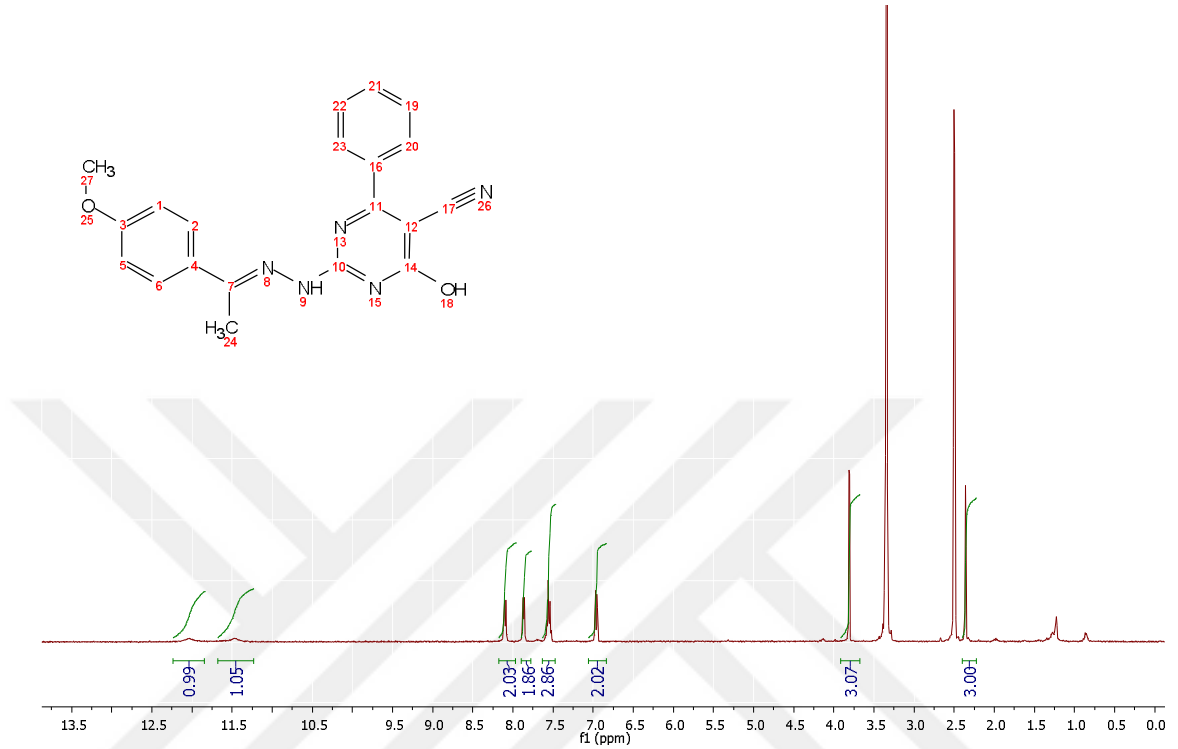
Şekil 3.38. SY13 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



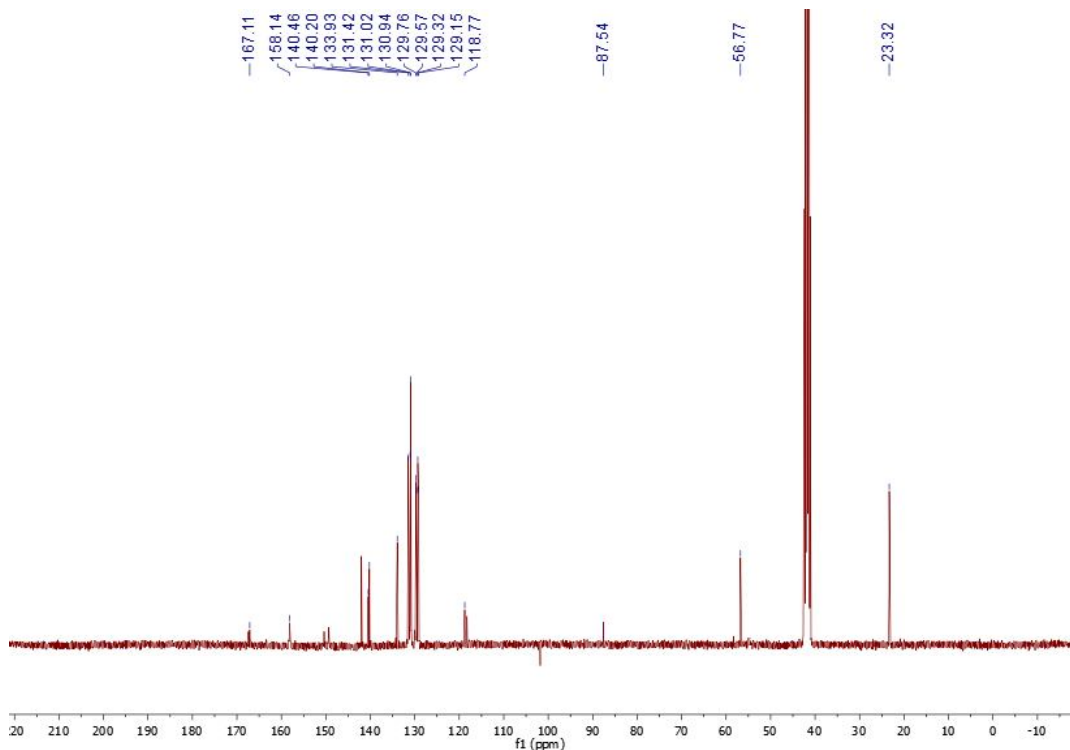
Şekil 3.39. SY13 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %55, m.p.: 265-267 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3169,4 (NH), 2917,1-2849,6 (C-H), 2214,0 (CN), 1589,1 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12,52 (s, 1H, OH), 12,33 (s, 1H,  $\text{CH}_3\text{OCNHC}_6\text{H}_4$ ), 10,14 (s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H,  $\text{CH}_3\text{OCNHC}_6\text{H}_4\text{CHNNH}$ ), 7,50-7,95 (m, 9H, Ar-CH), 2,06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OCNHC}_6\text{H}_4$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 170,86, 162,25, 153,82, 147,56, 141,68, 140,78, 133,80, 132,05, 131,44, 129,63, 129,32, 128,76, 128,52, 117,77 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 86,36, 21,50 ( $\text{CH}_3\text{OCNHC}_6\text{H}_4$ ).

**3.2.14. 4-Hidroksi-2-{(2E)-2-[1-(4-metoksifenil)etiliden]hidrazino}-6-fenilpirimidin-5-karbonitril (SY14)**

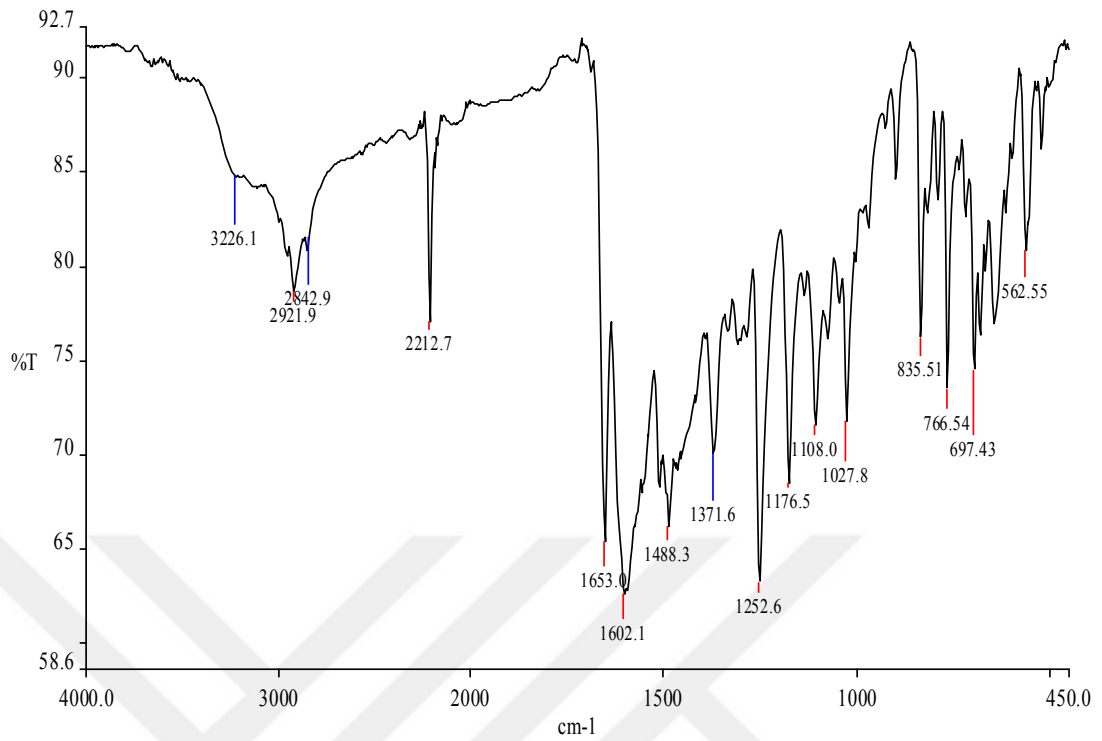


Şekil 3.40. SY14 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 3.41. SY14 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

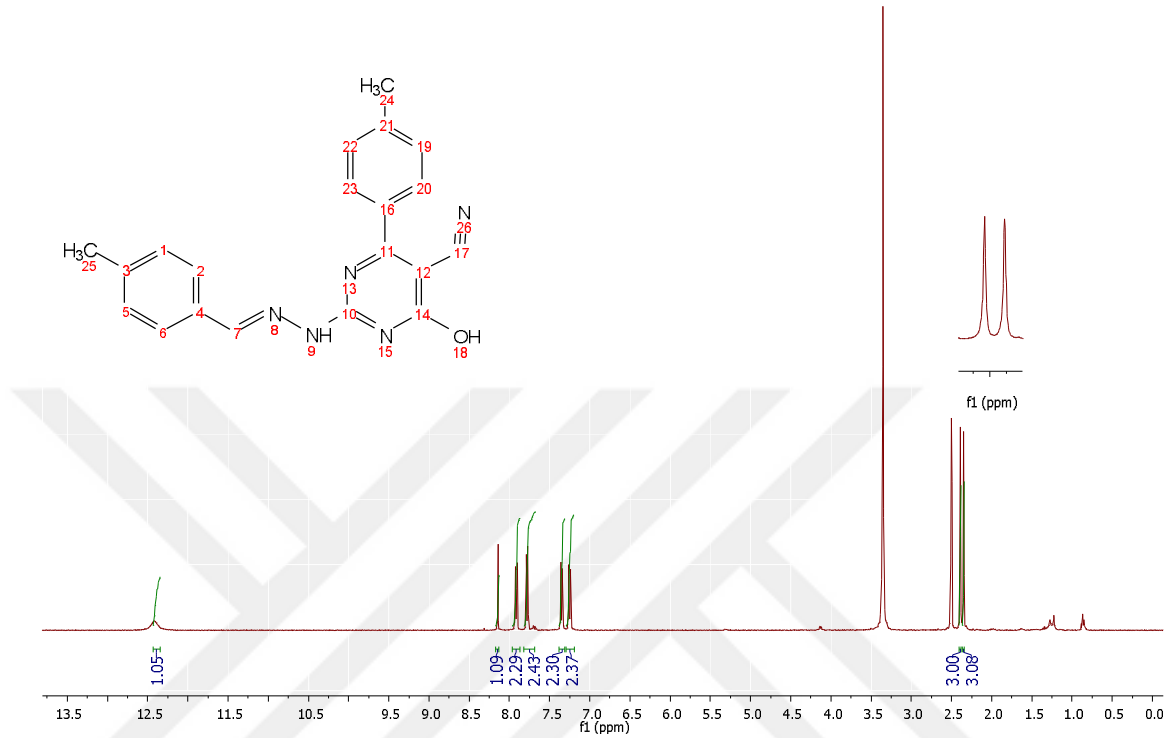




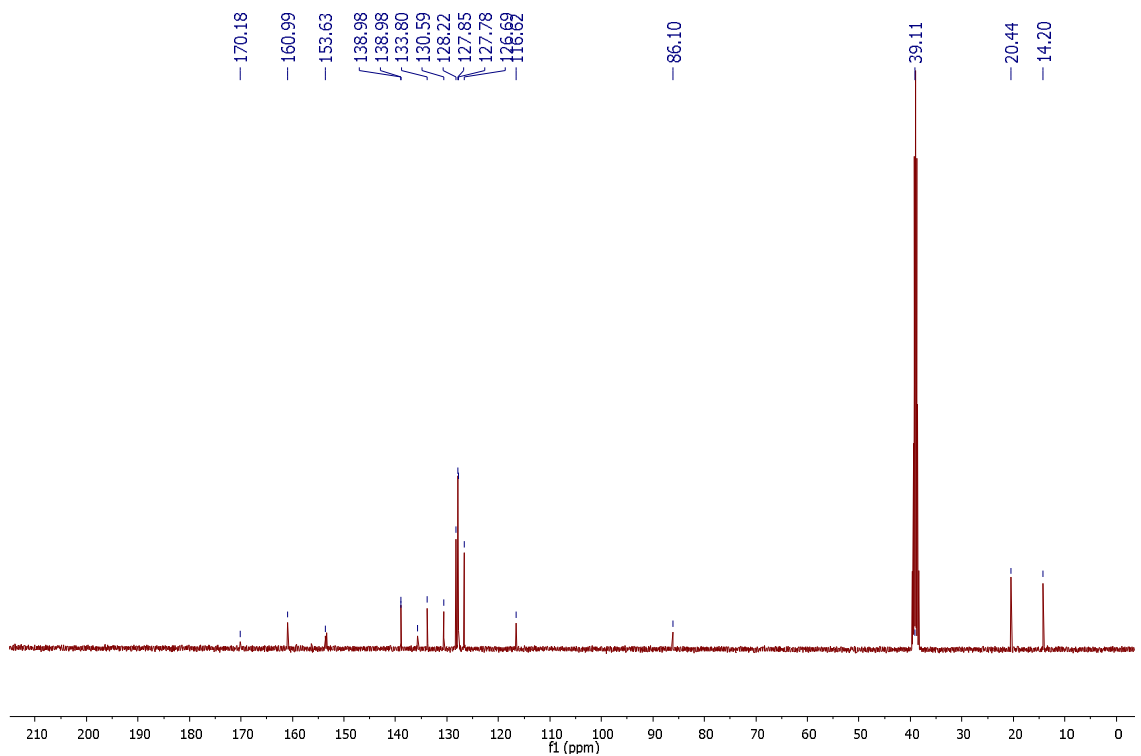
Şekil 3.42. SY14 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %53, e.n.: 212-213 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3226,1 (NH), 2921,9-2842,9 (C-H), 2212,7 (CN), 1602,1 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,03 (s, 1H, OH), 11,5 (s, 1H, NH), 6,84-8,10 (m, 9H, Ar-CH), 3,81 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHCH}_3\text{N}$ ), 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHCH}_3\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167,11, 158,14, 140,46, 140,20, 133,93, 131,42, 131,02, 130,94, 129,76, 129,57, 129,32, 129,15, 118,77 (C $\equiv$ N), 87,54, 56,77 ( $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHCH}_3\text{N}$ ), 23,32 ( $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHCH}_3\text{N}$ ).

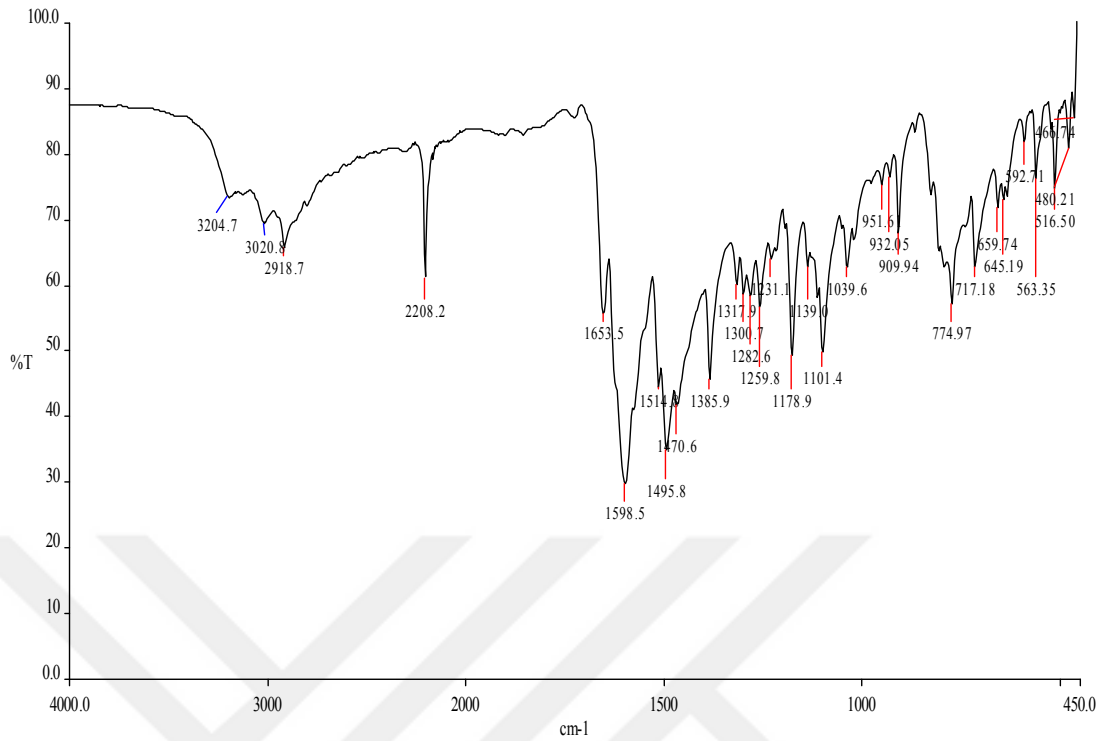
**3.2.15. 4-Hidroksi-6-(4-metilfenil)-2-{{(2E)-2-[(4-metilfenil)metiliden]hidrazino} pirimidin-5-karbonitril (SY15)}**



Şekil 3.43. SY15 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



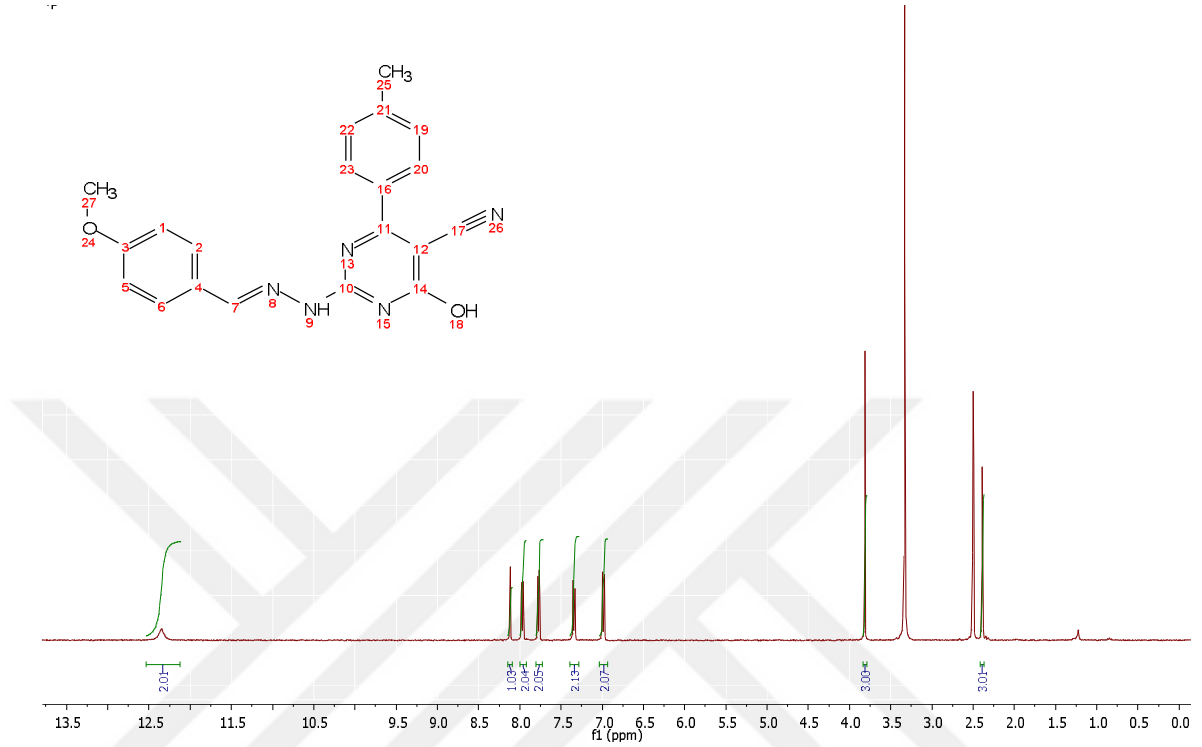
Şekil 3.44. SY15 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



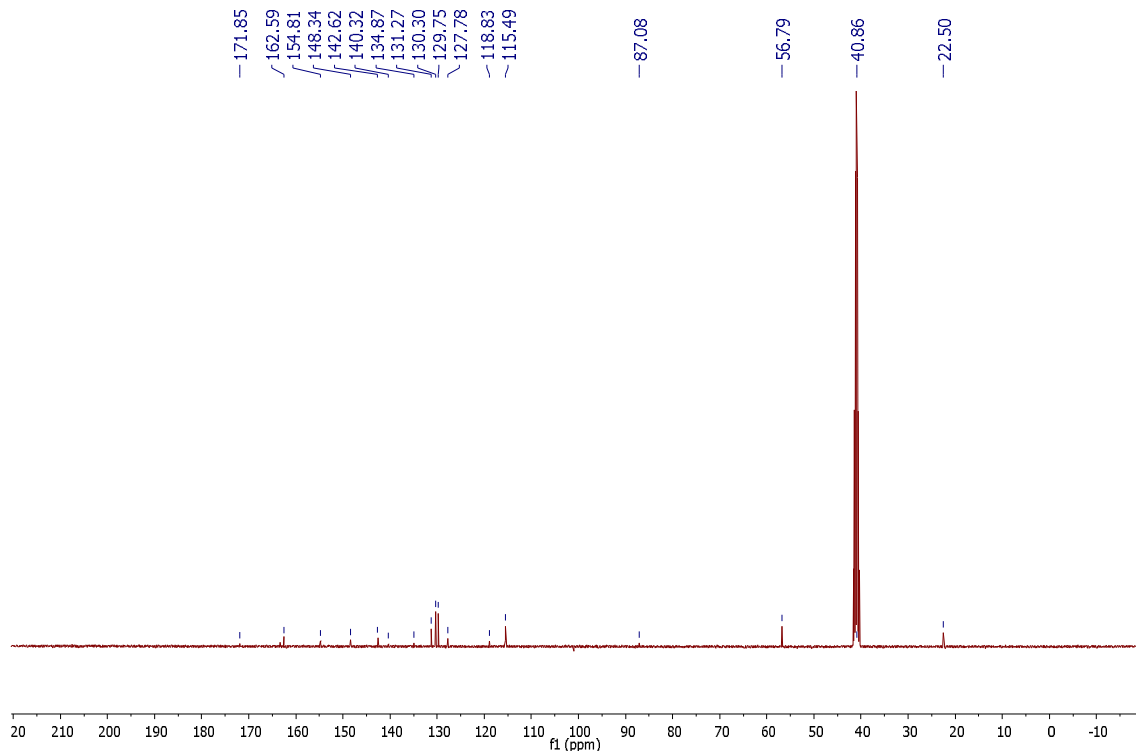
Şekil 3.45. SY15 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %54, e.n.: 221-223 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3204,7 (NH) 3020,8-2918,7 (C-H), 2208,2 (CN), 1598,5 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12,42 (s, 1H, OH), 8,14 (s, 1H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNNH}$ ), 7,25-7,91 (m, 8H, Ar-CH), 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNNH}$ ), 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CCCN}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 170,18, 160,99, 153,63, 138,98, 138,98, 135,70, 133,80, 130,59, 128,22, 127,85, 127,78, 126,69, 116,62 (C $\equiv$ N), 86,10, 20,44 ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNNH}$ ), 14,20 ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CCCN}$ ).

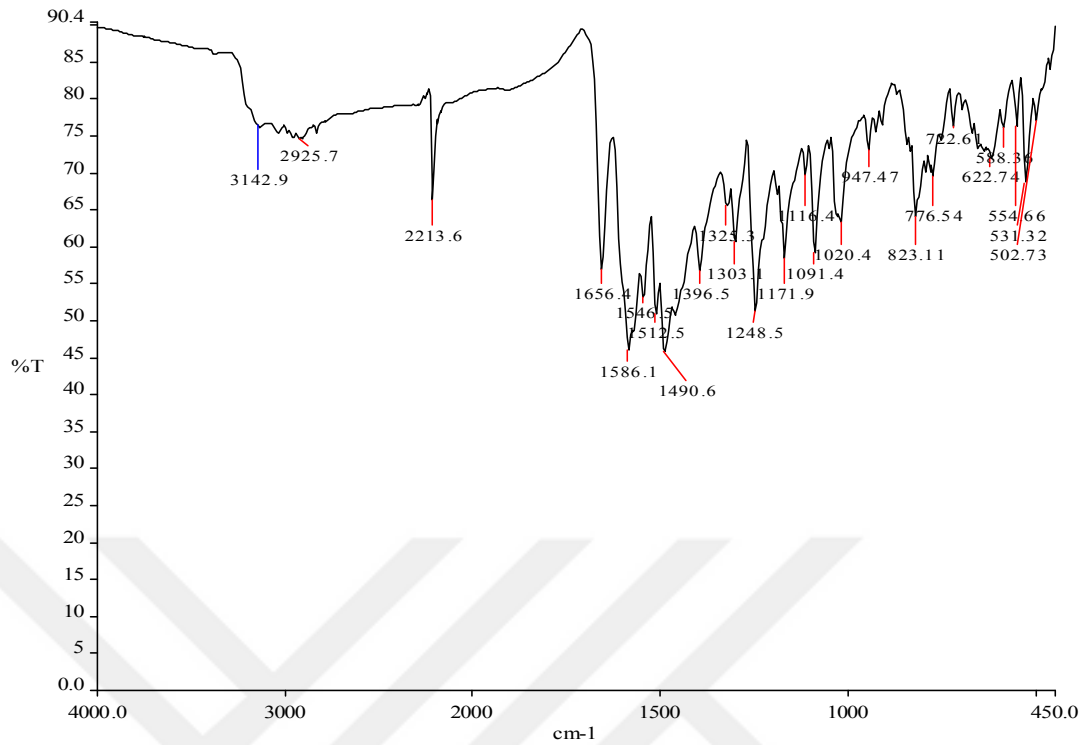
**3.2.16. 4-Hidroksi-2-{{(2E)-2-[(4-metoksifenil)metiliden]hidrazino}-6-(4-metilfenil)pirimidin-5-karbonitril (SY16)**



Şekil 4.46. SY16 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.47. SY16 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.48. SY16 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %50, e.n.: 239-240 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3142,9 (NH) 2925,7 (C-H), 2213,6 (CN), 1656,4 (C=O), 1586,1 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 12,35 (s, 1H, OH), 8,12 (s, 1H,  $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHNNH}$ ), 6,89-8,01 (m, 8H, Ar-CH), 3,81 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHNNH}$ ), 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CCCN}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 171,85, 162,59, 154,81, 148,34, 142,62, 140,32, 134,87, 131,27, 130,30, 129,75, 127,78, 118,83, 115,49, 87,08, 56,79 ( $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHNNH}$ ), 22,50 ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CCCN}$ ).

Reaksiyon koşulları ilk olarak NaOH, potasyum karbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) ve sodyum bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) gibi farklı bazlar kullanılarak optimize edilmiştir. Reaksiyona baz olarak NaOH (%10 mol) eklendiğinde reflux sistemi ve aynı zamanda oda şartlarında (sırasıyla %51 ve %56 verim) EtOH'de gerçekleştirilen reaksiyonda oluşan **SY1** ürünü, orta verimde elde edilmiştir (Tablo 3.1, Giriş 1-2).

NaOH'den sonra  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ve trifenilfosfin ( $\text{PPh}_3$ ) gibi diğer bazlar da tarandı. Bu bazlar kullanıldığında daha yüksek verimler elde edilememiştir (Tablo 3.1, Giriş 3, 4 ve 9). Bununla birlikte, reaksiyon ortamına organik bir baz olan piperidin eklendiğinde, aynı reaksiyon koşullarında (Tablo 3.1, Giriş 5-6) daha yüksek verimde **SY1** elde edilmiştir.

Bir sonraki adımda piperidin miktarı araştırıldı ve farklı piperidin miktarları reaksiyon ortamına eklenerek verimleri hesaplandı. Elde edilen verim sonuçlarına göre, bu reaksiyon için %10 piperidin miktarı uygun bulunmuştur. Daha sonra, metil alkol (CH<sub>3</sub>OH), DMF ve su (H<sub>2</sub>O) gibi farklı çözücüler incelendi, ancak tatminkar sonuçlar elde edilmemiştir (Tablo 3.1, Giriş 7-9). Optimizasyon deneyleri sadece bileşik **SY1** için yapılmıştır. Bu seride bazı bileşiklerin sentezi sırasında geri soğutucu işlemi de kullanılmıştır (**SY11,12-14**).

Tablo 3.1. SY1 ürünü için reaksiyon koşullarının optimizasyonu.

Giriş	Çözücü	Baz (%10 mol)	Sıcaklık	Verim (%)
1	EtOH	NaOH	rt	51
2	EtOH	NaOH	reflux	56
3	EtOH	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	rt	35
4	EtOH	PPh <sub>3</sub>	rt	13
5	EtOH	Piperidin	rt	82
6	EtOH	Piperidin	reflux	79
7	MeOH	Piperidin	rt	68
8	H <sub>2</sub> O	Piperidin	reflux	65
9	DMF	NaHCO <sub>3</sub>	rt	45

Pirimidin türevi bileşikleri, **SY1-16**, %50-82 arasında iyi verimde elde edilmiştir. Tüm spektral veriler, bileşik **SY1-16**'nın yapısı ile tutarlıdır. Şekil 2.2'de görüldüğü üzere **SY(1-4, 6, 8 ve 10)** bileşiklerine ait pirimidin halkası aromatik özellikte olmayıp azota bağlı bir proton ve yine pirimidin halkasında yer alan aril grubuna bağlı karbon atomuna ait bir proton mevcuttur. **SY(5, 7, 9, 11-16)** bileşiklerine ait yapıda ise bahsedilen pirimidin halkasına bağlı atomlarda proton mevcut değildir. Dolayısıyla **SY(1-4, 6, 8 ve 10)** bileşiklerinin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları; aromatik kısım, aromatik olmayan halkadaki karbonlar ve karakteristik sinyaller gösteren alkil grupları hariç, **SY(5, 7, 9, 11-16)** bileşiklerine benzer uygun kimyasal kaymalara sahiptir.

Ben Moussa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-on türevleri, aromatik aldehit, etil asetoasetat, üre ve %2,5 mol katalizör kullanılarak Biginelli reaksiyonu ile sentezlenmiştir [79].

Çalışmalarında, etil asetoasetat içindeki ester grubu, son yapı içinde kalmıştır. Bununla birlikte, Deshmukh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise reaksiyonda etil asetoasetattan gelen ester grubu, amaçlanan nihai ürünlerden ayrılmıştır [75]. Çalışmamızda, etil siyanoasetat reaktifindeki ester grubu, Deshmukh ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, hedef ürünlerin tümünde (**SY1-16**) görülmemiştir.

Şekil 2.2'de görüldüğü gibi reaksiyon üç bileşenli Biginelli reaksiyonu olup reaksiyona giren üç reaktif sırasıyla; (**1a,b**); **2** ve (**3a-f, h-m, v, y**) 'dir Serideki çeşitlilik (**1a,b**) ve (**3a-f, h-m, v, y**)'de mevcut olan aromatik halkalara bağlı sübstitüentlerin elektron verici-çekici grupların varlığından ileri gelmektedir. Halkaya bağlı sübstitüent bir elektron verici grup olduğunda reaksiyonların daha verimli olduğu gözlenmiştir.

**SY1**'in yapısı spektroskopik verilere dayanılarak aydınlatıldı. **SY1** bileşiğine ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, sırasıyla NH, C-H ve C≡N gruplarına ait 3379,3, 3181,0-2863,4 ve 2250,0 cm<sup>-1</sup> frekans değerleri ile tipik absorpsiyon bantları göstererek maddenin yapısını doğrulayıcı titreşim piklerine sahip olduğu gözlemlendi. **SY1** bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde pirimidin halkasına bağlı hidroksil (-OH) grubunun oksijene bağlı hidrojeni δ=11,49 ppm'de karakteristik bir singlet sinyali gösterirken, NH gruplarında azota bağlı protonların <sup>1</sup>H NMR spektrumu ise δ=8,87 ppm ve δ=8,46 ppm'de karakteristik bir singlet sinyal göstermiştir. İmin (CH=N) grubuna ait proton ise karakteristik olarak 8,17 ppm civarında singlet bir pik göstermiştir. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCCN grubuna ait proton, komşusunda yer alan NH grubunun etkisiyle dublet olarak δ=5,25-5,00 ppm civarında sinyal vermiştir. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHNHC grubundaki azota bağlı proton dublet şeklinde yarıma göstererek δ=4,88 ppm ve δ=4,41 ppm'de tautomer gösterir şekilde sinyal göstermiştir. Aromatik halkaya bağlı metil grubunun protonlarına ait singlet pik 2,31 ppm'de kimyasal kayma değeri göstermiştir.

**SY1** bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu incelendiğinde, pirimidin halkasında bulunan karbon gruplarının (C-H) ve aromatik bölgede yer alan karbon atomlarının (Ar. -C) varlığı, δ=137,89-126,84 ppm aralığındaki piklerle gözlemlendi. C=O, C=N ve C≡N grubundaki karbon atomuna ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu ise sırasıyla δ=164,80 ppm, δ=155,83 ppm, δ=116,47 ppm'de karakteristik bir sinyal göstermiştir. Metil (CH<sub>3</sub>) grubunun spektrumu δ=21,01 ppm'de gözlenmiştir.

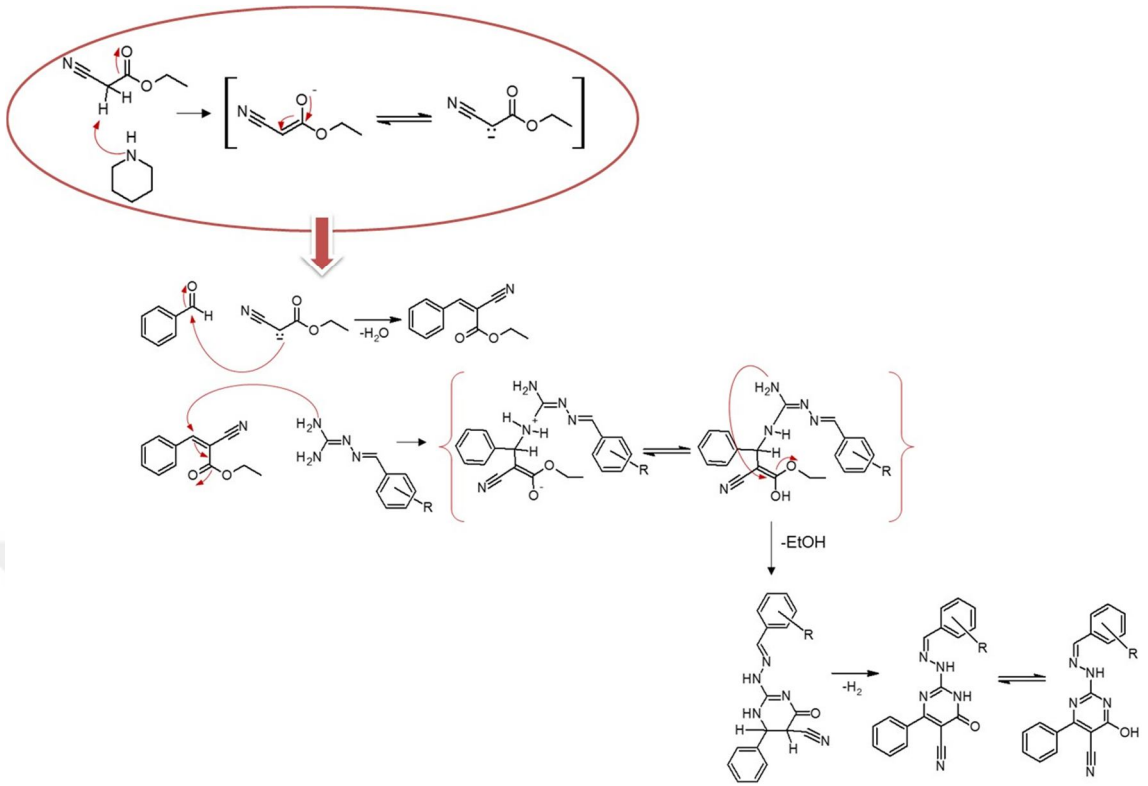
Genel olarak **SY1-16** bileşiklerinin spektral verileri incelendiğinde; pirimidin halkasına bağlı nitril ( $C\equiv N$ ) fonksiyonel grubunun titreşim frekansı, bu üç bileşenli reaksiyonun gerçekleştiğini doğrulamaktadır. Örneğin, sırasıyla **SY1-16** bileşikleri için FT-IR spektrumları 2250,0, 2194,2, 2208,2, 2236,0, 2191,4, 2210,7, 2210,7, 2166,7, 2208,2, 2168,7, 2172,3 2216,2 2214,0, 2212,7 2208,2, 2213,6  $cm^{-1}$   $C\equiv N$  titreşimlerine karşılık gelmektedir.

$^1H$  NMR spektrumunda, **SY1-16** bileşiklerinin pirimidin halkasına bağlı -OH grubunun protonu tek bir sinyal olarak sırasıyla;  $\delta$ : 11,49, 11,49, 11,58, 11,49, 12,47, 11,58, 12,16, 11,58, 12,16, 11,43, 12,05, 11,77, 12,52, 12,03, 12,42 ve 12,35 ppm'de gözlenmiştir. **SY1-16** bileşiklerinde pirimidin halkası üzerindeki nitril grubuna ait karbon sinyali ( $C\equiv N$ ) sırasıyla;  $\delta$ : 116,47, 117,03, 115,24, 114,24, 117,61, 117,25, 117,25, 117,88, 117,47, 114,24, 117,55, 118,14, 117,77, 118,77, 116,62, 15,49 ppm'de gözlenmiştir.

**SY1-16** bileşiklerinin aromatik halkaya ait protonların sinyalleri  $\delta$ : 6,52-8,12 ppm aralığında kimyasal kayma gösterirken, aromatik karbon sinyalleri ise  $\delta$ : 125,62-140,32 pmm aralığında göstermiştir. Ayrıca, element analizi sonuçları **SY1** ve **SY11** bileşiklerinin formülünü de doğrulamıştır.

Çalışma-1'de reaksiyona giren reaktiflerin reaksiyon balonuna eklenme sırası oldukça önemlidir. İlk olarak aromatik aldehit, etilsyanoasetat ve katalitik miktarda piperidin eklenmiştir. Karbonil grubu ile nitril grubu arasında bulunan  $\alpha$ -H'leri fazlasıyla aktif olduğundan siyanoester baz katalizörlüğünde aromatik aldehit ile kondensasyon reaksiyonuna girerek doymamış esteri oluşturmuştur. Bu reaksiyon Knoevenagel reaksiyonu olarak da bilinmektedir. Bir sonraki adımda nükleofilik guanilhidrazon türevi ile doymamış ester arasındaki halka kapanması reaksiyonu ile pirimidin türevi bileşikler elde edilmiştir. Şekil 3.49'da çalışma-1 için muhtemel reaksiyon mekanizması verilmiştir.



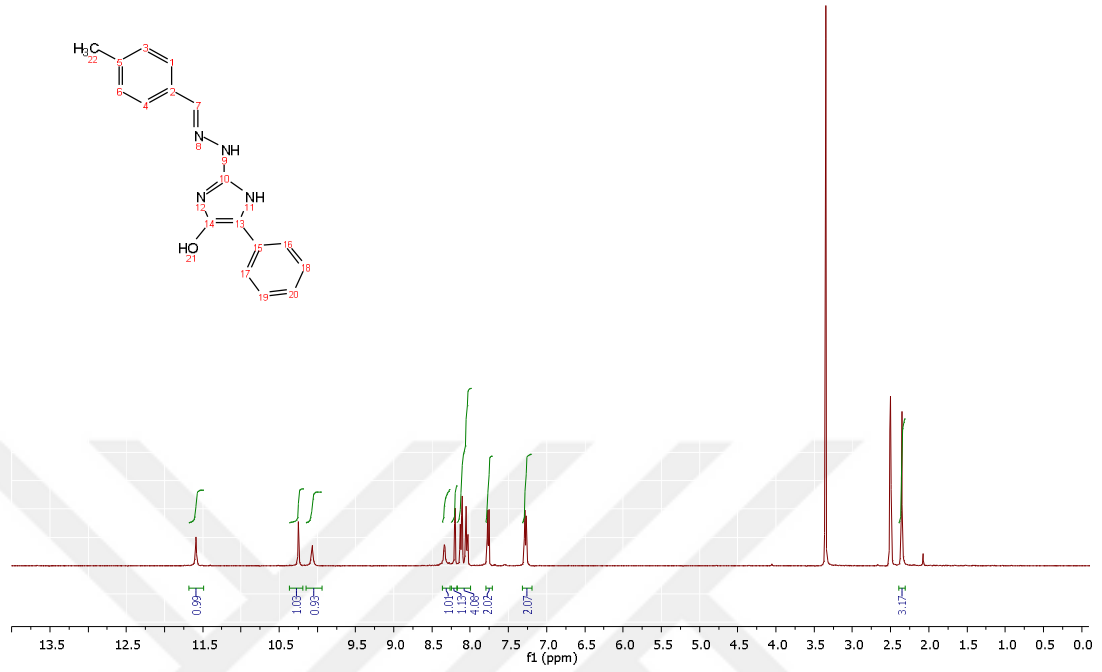


Şekil 3.49. Çalışma-1 için muhtemel reaksiyon mekanizması.

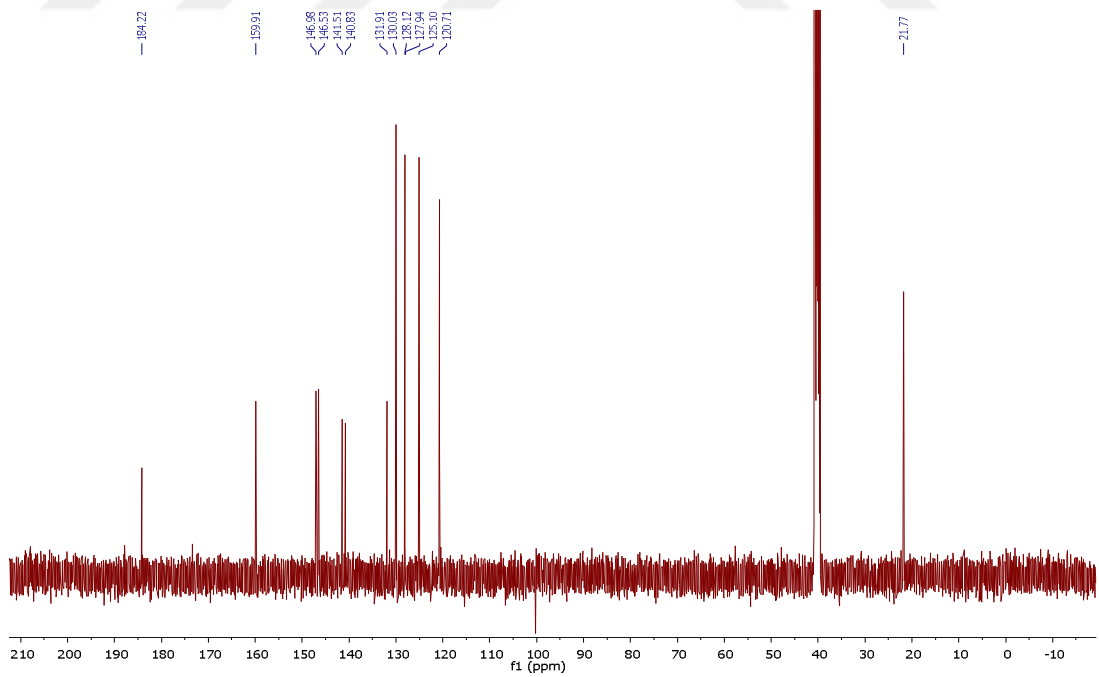
### 3.3. Çalışma-2

#### Sentezlenen İmidazol Türevlerinin Spektroskopik Karakterizasyon Verileri

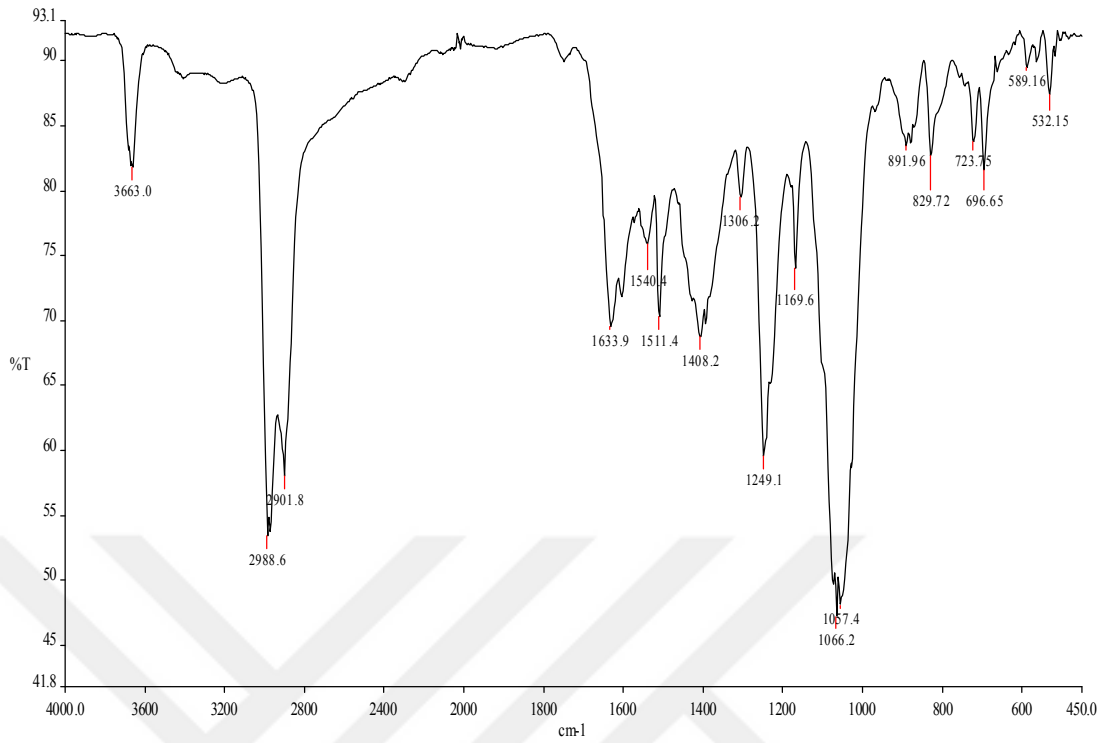
### 3.3.1. 2-{{(2E)-2-[(4-metilfenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1H-imidazol-4-ol (SY17)



Şekil 3.50. SY17 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



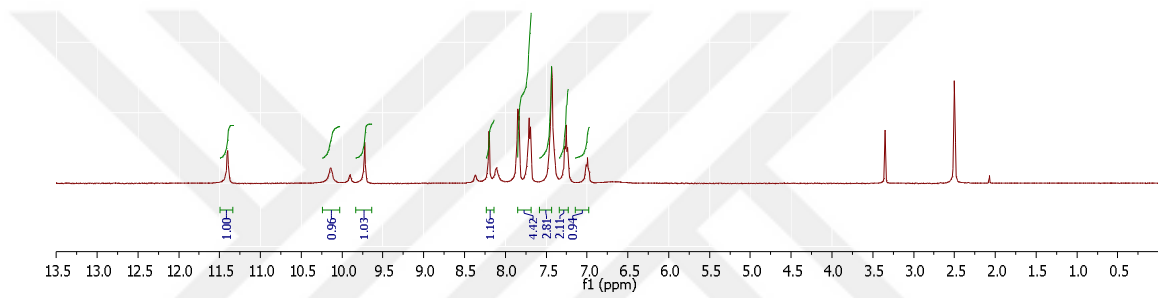
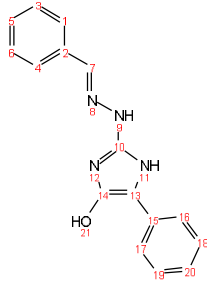
Şekil 3.51. SY17 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



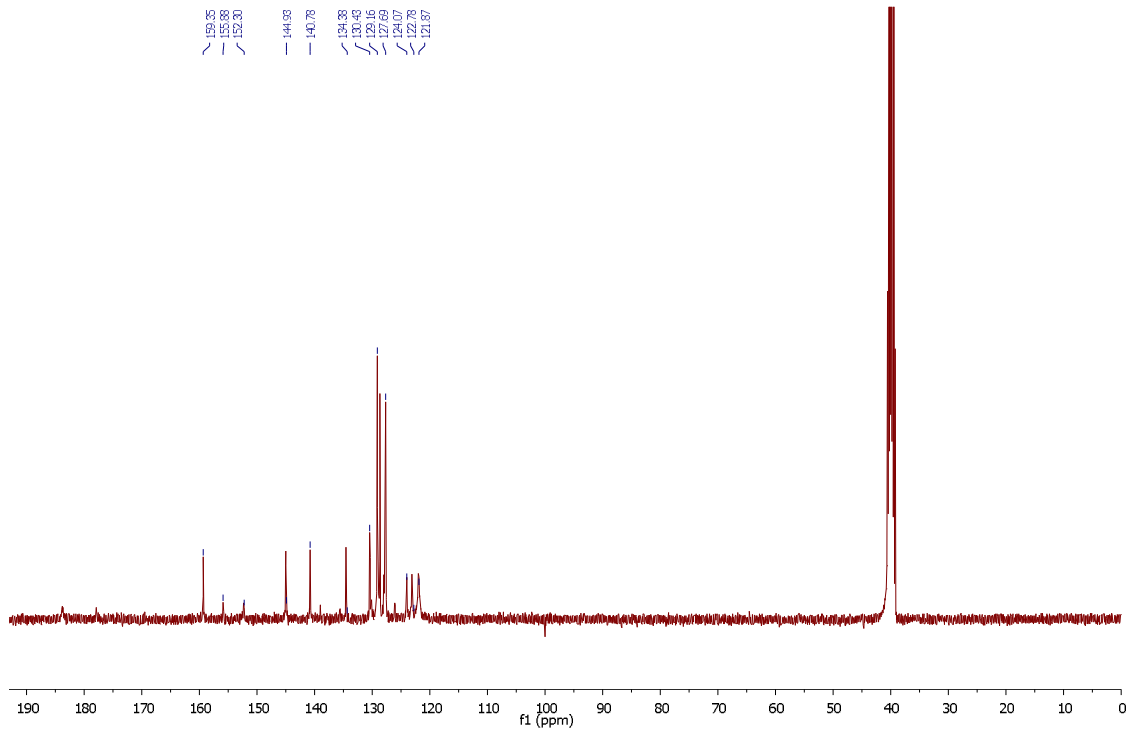
Şekil 3.52. SY17 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %78, e.n.: 178-180 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3663,0 (NH), 2988,6-2901,8 (C-H), 1633,9 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11,59 (s, 1 H, OH), 10,25 ve 10,07 (ss, 2H, NH), 8,34 (s, 1H, NHNCHC), 7,27-8,20 (m, 9H, Ar-H), 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 184,22, 159,91, 146,98, 146,53, 141,51, 140,83, 131,91, 130,03, 128,12, 127,94, 125,10, 120,71, 21,77 ( $\text{CH}_3$ ).

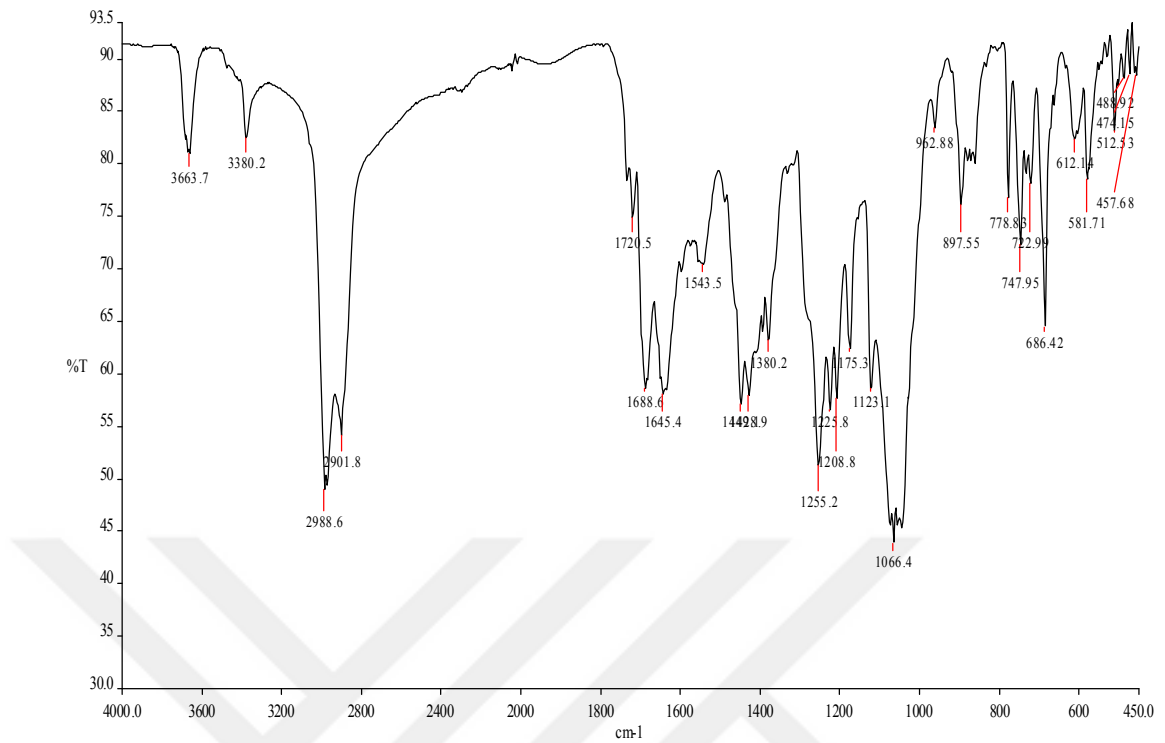
### 3.3.2. 5-fenil-2-[(2E)-2 (fenilmetiliden)hidrazino]-1H-imidazol-4-ol (SY18)



Şekil 3.53. SY18 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



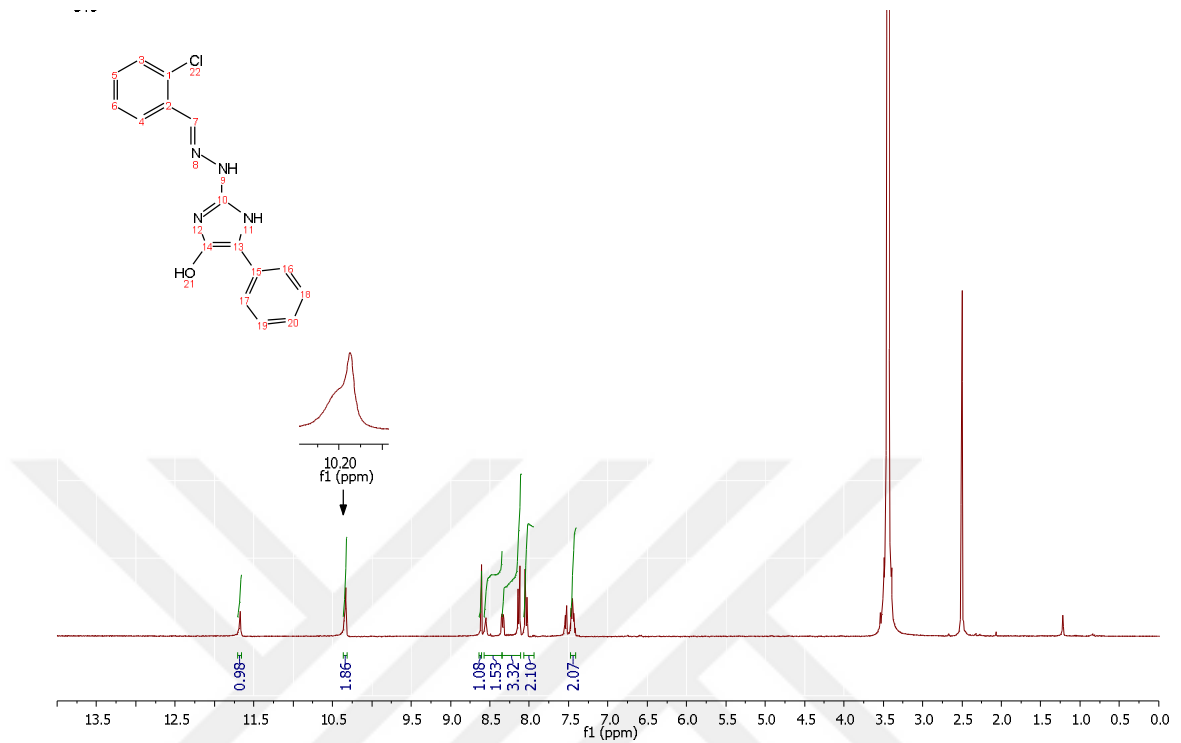
Şekil 3.54. SY18 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



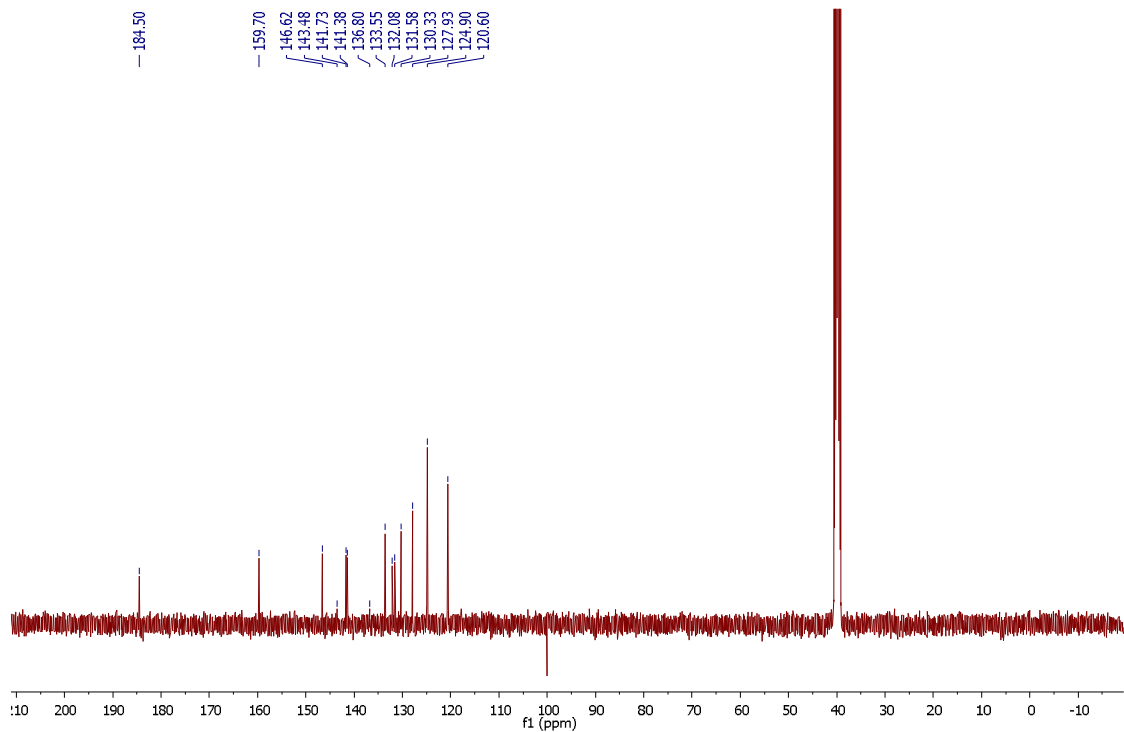
Şekil 3.55. SY18 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %74, e.n.: 182-183 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3380,2 (NH), 2988,6-2901,8 (C-H), 1720,5 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,40 (s, 1H, OH), 10,14 ve 9,72 (ss, 2H, NH), 8,20 (s, 1H, NHNCHC), 6,99-7,85 (m, 10H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 159,35, 155,88, 152,30, 144,93, 140,78, 134,38, 130,43, 129,16, 127,69, 124,07, 122,78, 121,87.

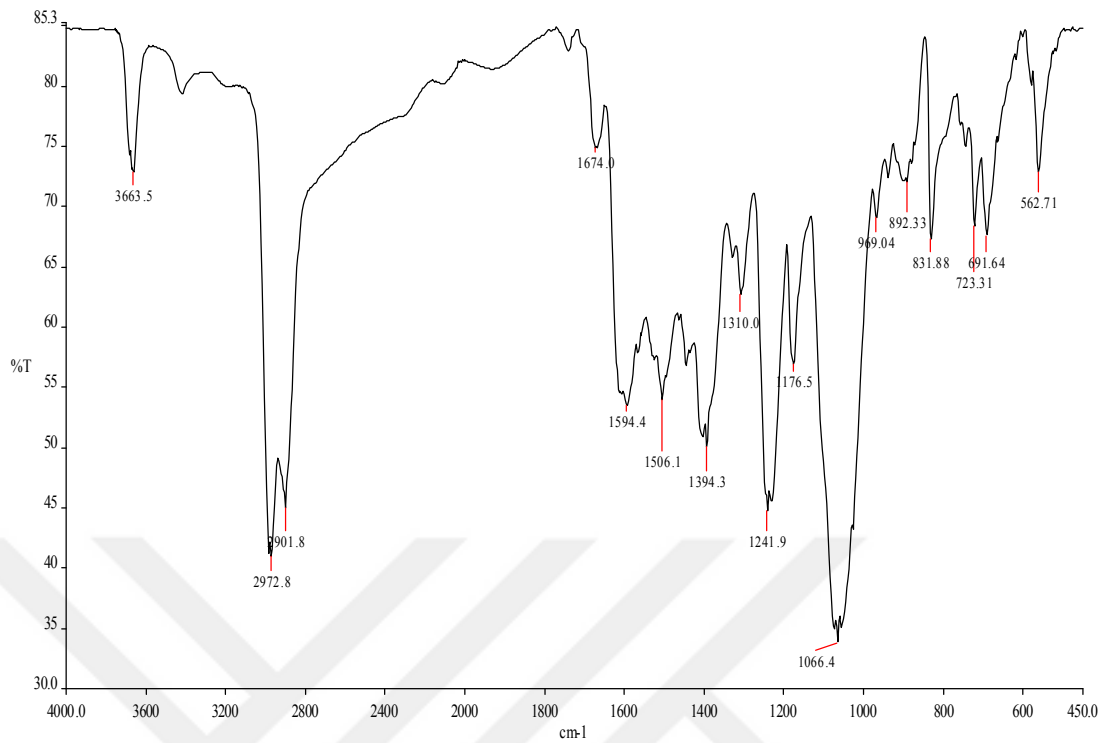
### 3.3.3. 2-{{(2E)-2-[(2-klorofenil)metiliden]hidrazino}-5-fenil-1H-imidazol-4-ol (SY19)



Şekil 3.56. SY19 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



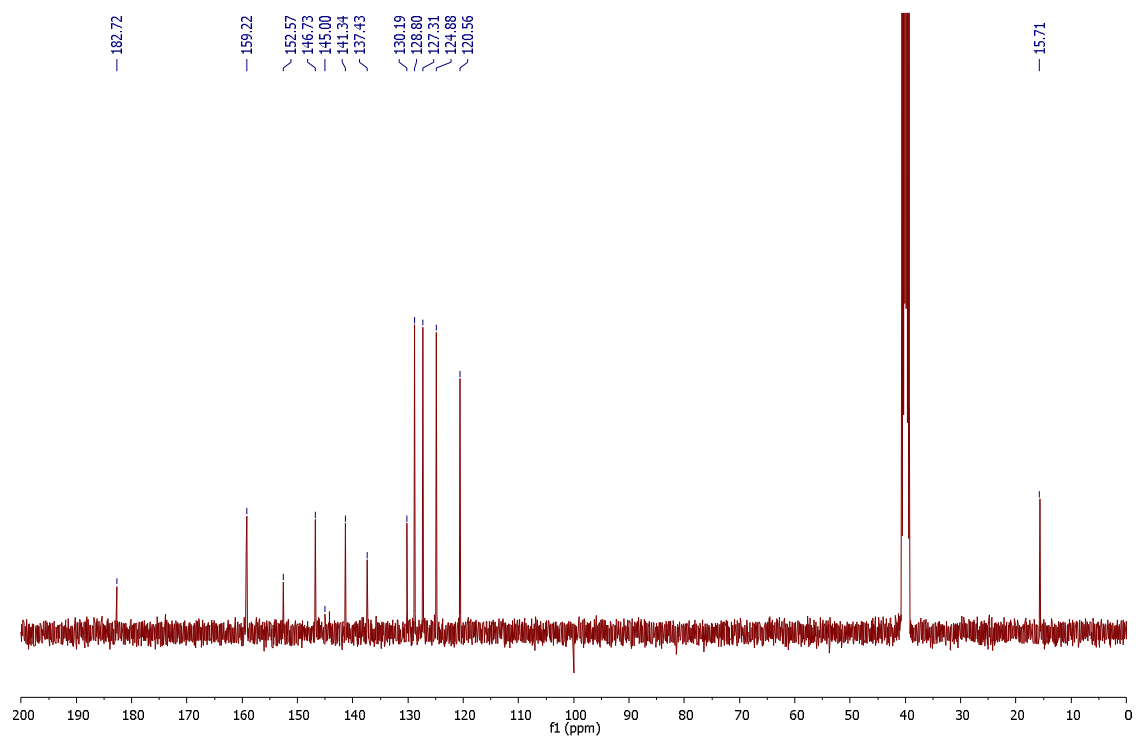
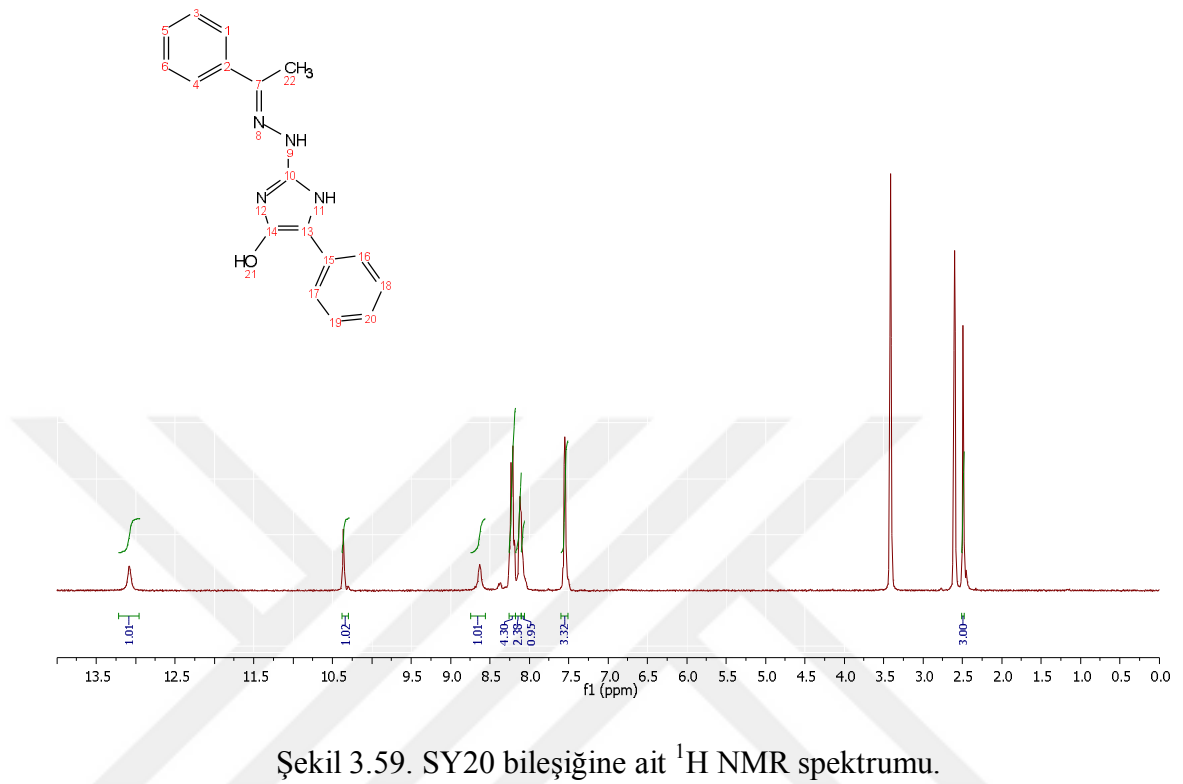
Şekil 3.57. SY19 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



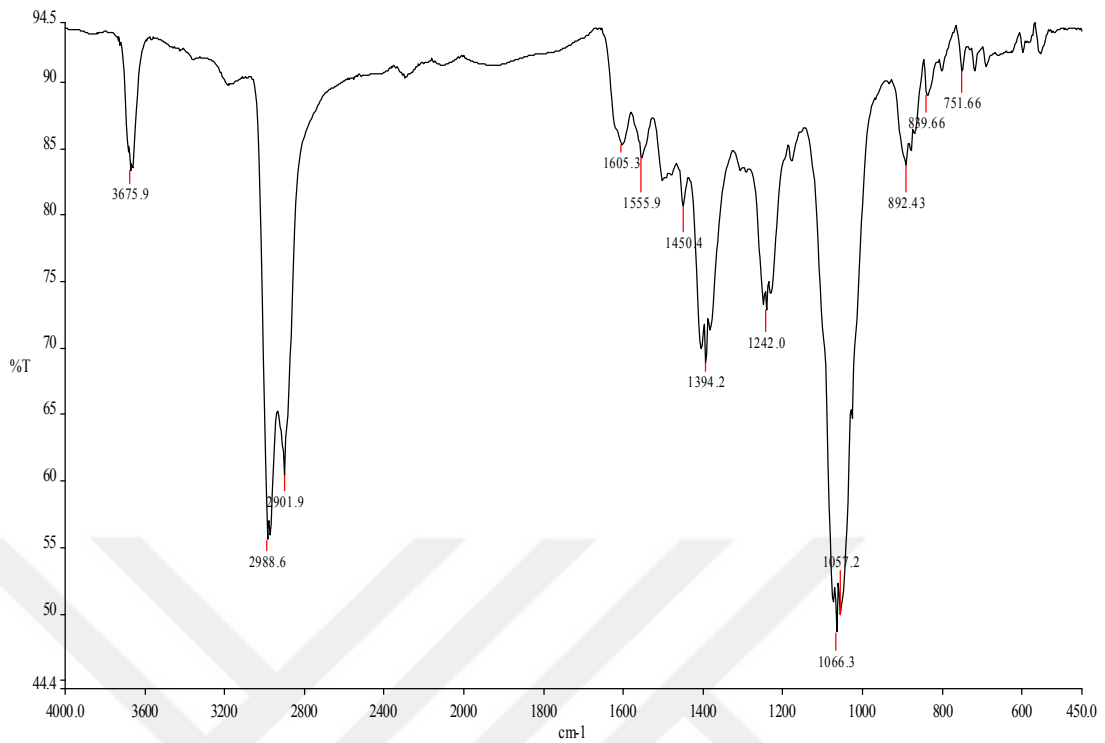
Şekil 3.58. SY19 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %63, e.n.: 216-217 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3663,5 (NH), 2972,8-2901,8 (C-H), 1594,4 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,67 (s, 1 H, OH), 10,37 ve 10,33 (ss, 2H, NH), 8,61 (s, 1H, NHNCHC), 7,41-8,55 (m, 9 H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 184,50, 159,70, 146,62, 141,73, 141,38, 136,76, 133,55, 132,08, 131,58, 130,79, 130,33, 127,93, 124,90, 120,60.

### 3.3.4. 5-fenil-2- [(2E)-2-(1-feniletilden)hidrazino]-1H-imidazol-4-ol (SY20)



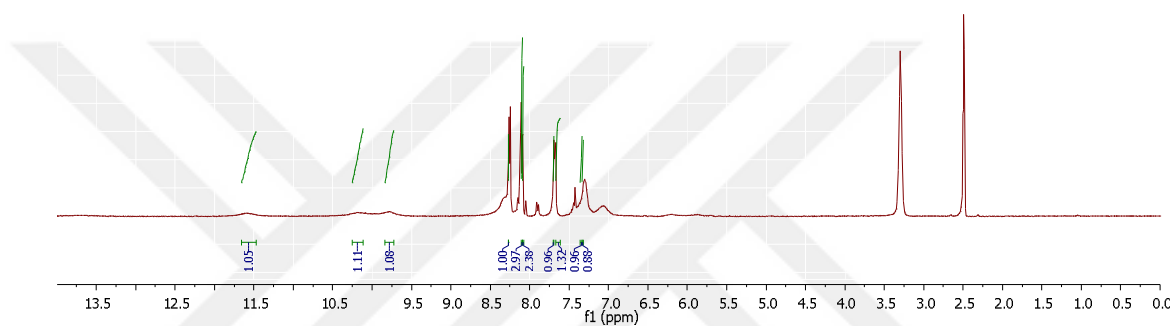
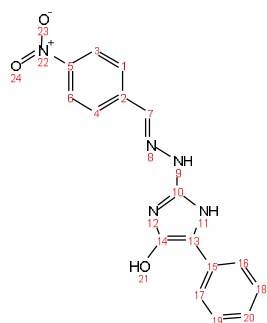




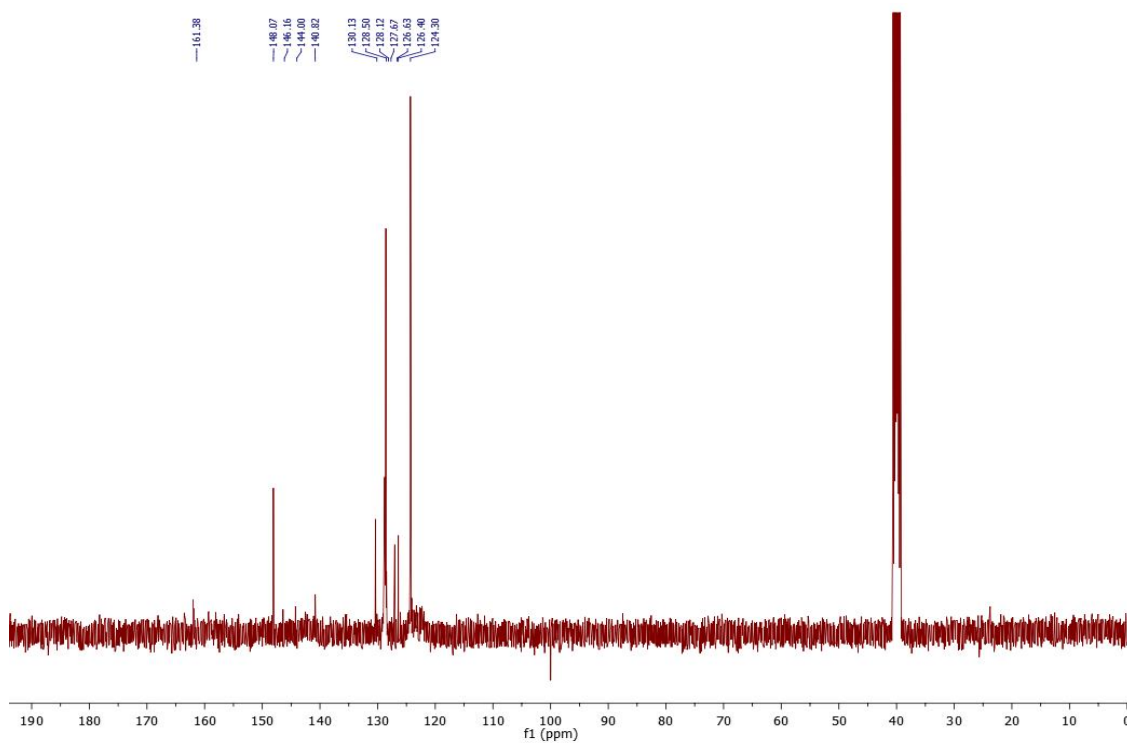
Şekil 3.61. SY20 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %51, e.n.: 213-214 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3675,9 (NH), 2988,6-2901,8 (C-H), 1605,3 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13,21 (s, 1 H, OH), 10,47 ve 8,73 (ss, 2H, NH), 7,51-8,26 (m, 10H, Ar-H), 2,47 (CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 182,72, 159,22, 152,57, 146,73, 145,00, 141,34, 137,43, 130,19, 128,80, 127,31, 124,88, 120,56, 15,71 (CH<sub>3</sub>).

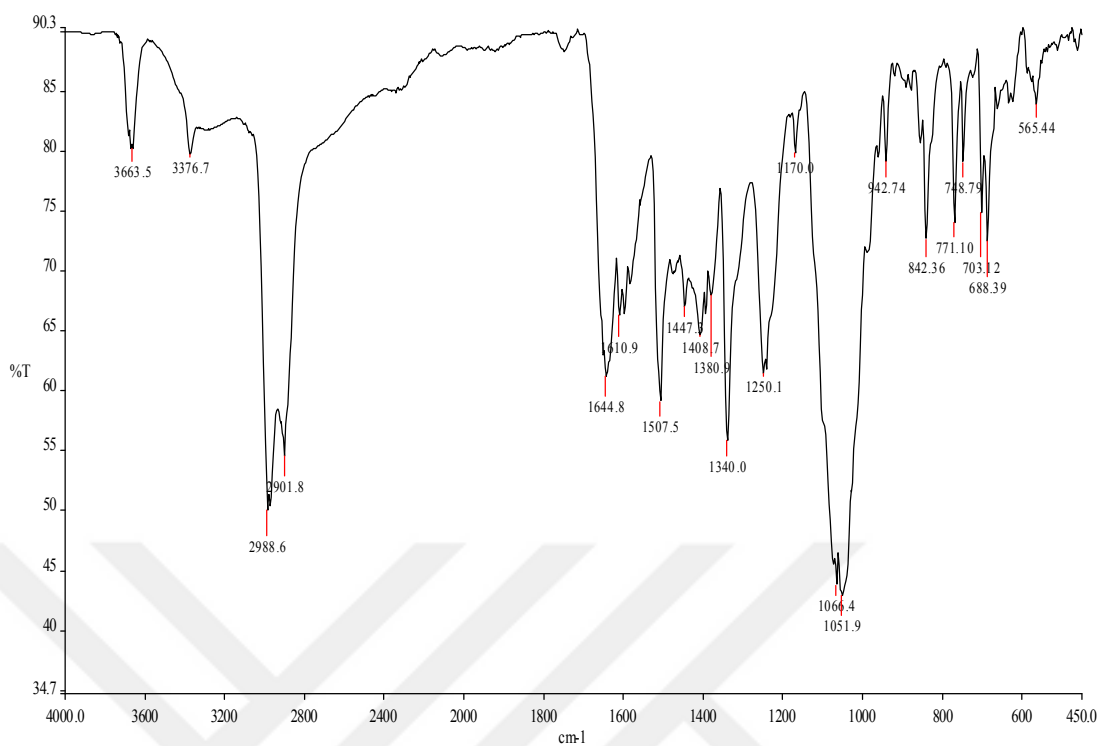
### 3.3.5. 2-[(2E)-2-[(4-nitrofenil)metiliden]hidrazino]-5-fenil-1H-imidazol-4-ol (SY21)



Şekil 3.62. SY21 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



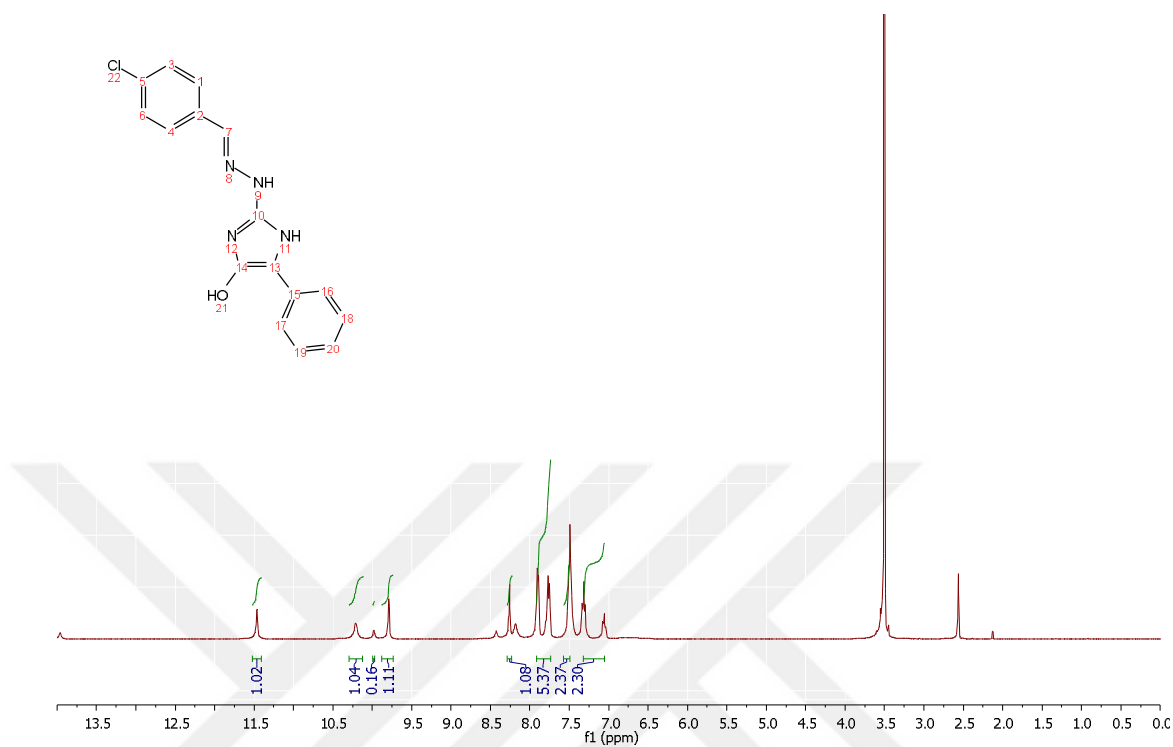
Şekil 3.63. SY21 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



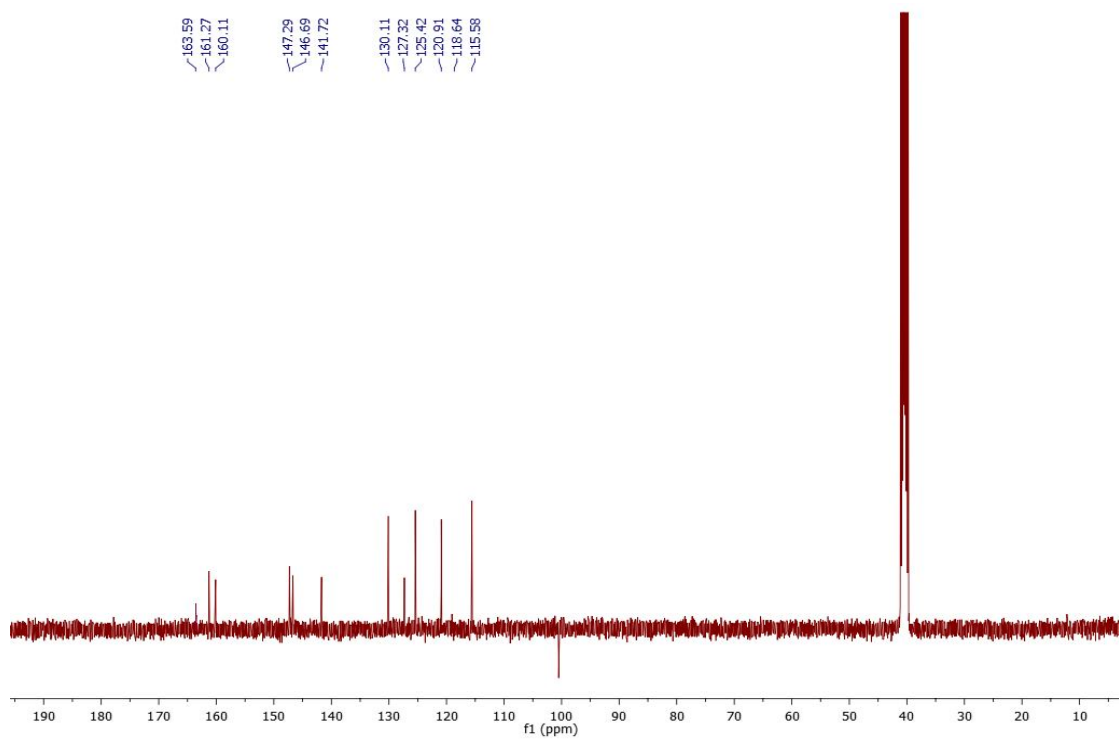
Şekil 3.64. SY21 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %55, e.n.: 184-186 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3663,5-3376,7 (NH), 2988,6-2901,8 (C-H), 1644,8 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,60 (s, 1 H, OH), 10,18 ve 9,77 (ss, 2H, NH), 8,26 (s, 1H, NHNCHC), 7,30-8,24 (m, 9H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 161,38, 148,07, 146,16, 144,00, 140,82, 130,13, 128,50, 128,12, 127,67, 126,63, 126,40, 124,30.

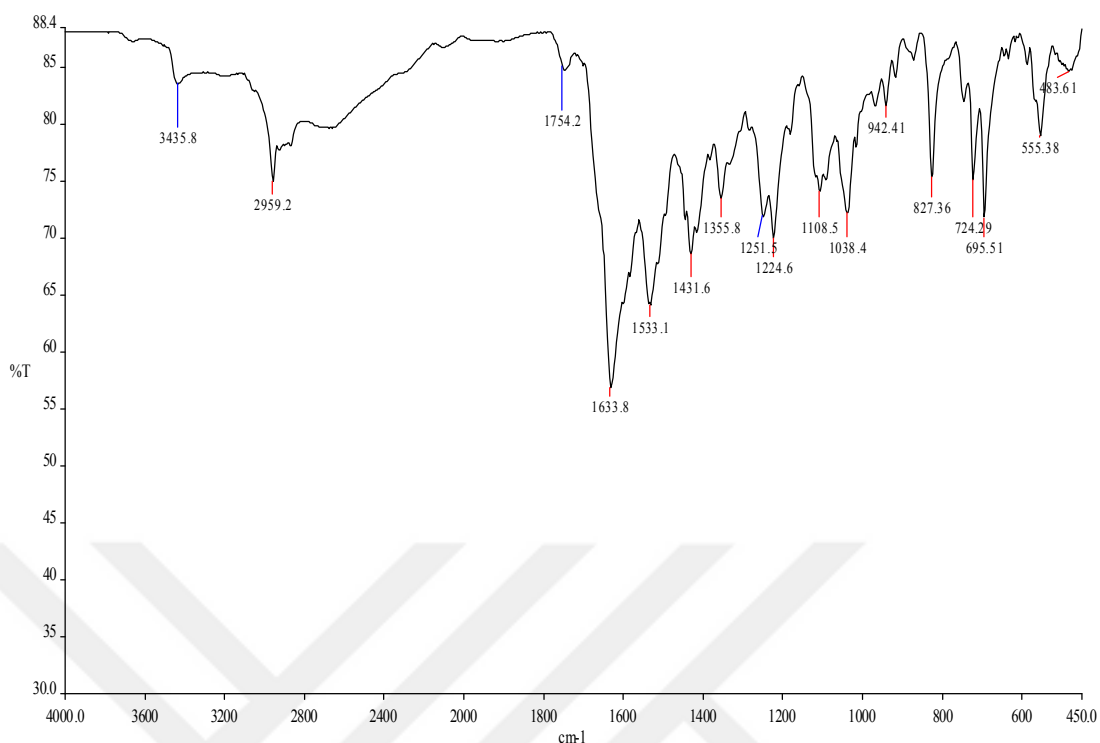
### 3.3.6. 2-((2E)-2-[(4-klorofenil)metiliden]hidrazino)-5-fenil-1H-imidazol-4-ol (SY22)



Şekil 3.65. SY22 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



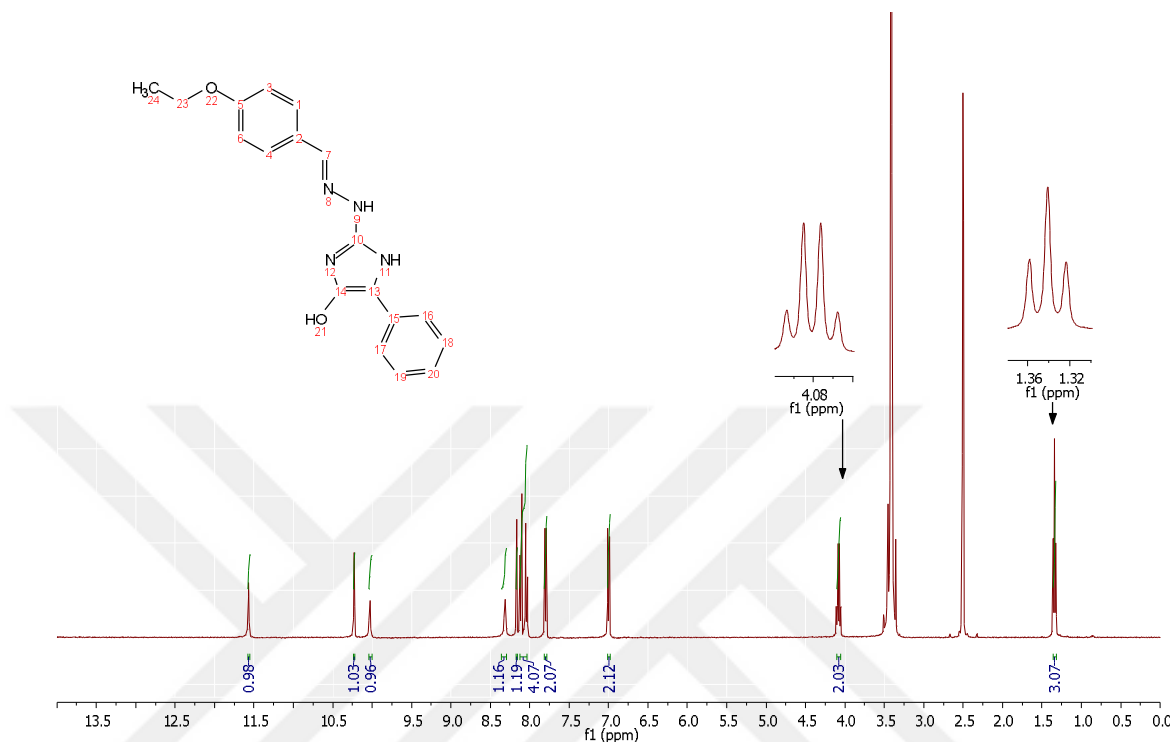
Şekil 3.66. SY22 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



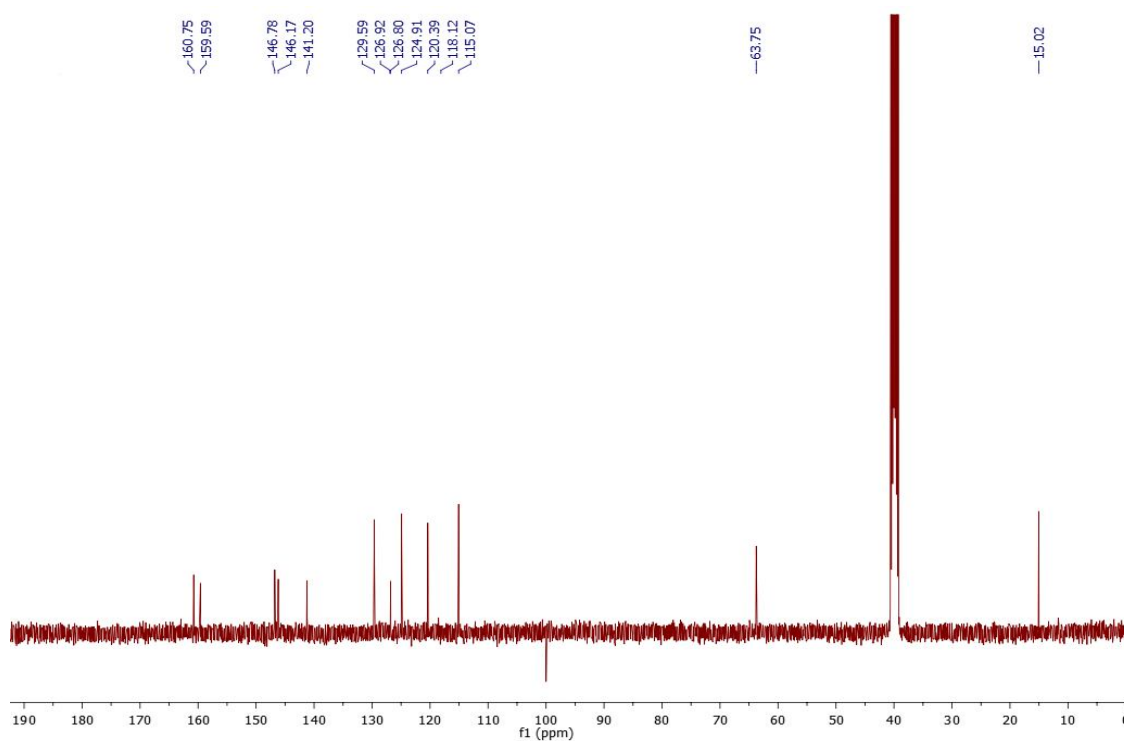
Şekil 3.67. SY22 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %55, e.n.: 188-190 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3435,8 (NH), 2959,2 (CH), 1633,8 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,46 (s, 1H, OH), 10,21 ve 9,79 (ss, 2H, NH), 8,26 (s, 1H, NHNCHC), 7,04-7,91 (m, 9H, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 163,59, 161,27, 160,11, 147,29, 146,69, 141,72, 130,11, 127,32, 125,42, 120,91, 118,64, 115,58.

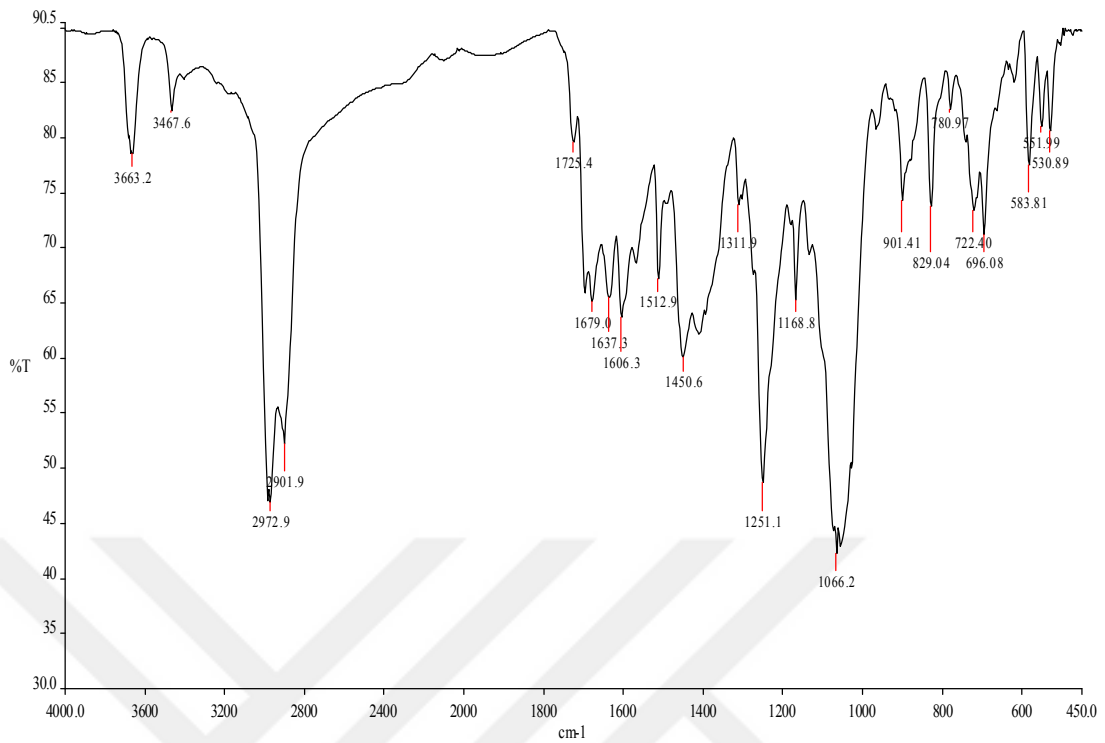
3.3.7. 2-[(2E)-2-[(4-etoksifenil)metiliden]hidrazino]-5-fenil-1H-imidazol-4-ol  
(SY23)



Şekil 3.68. SY23 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



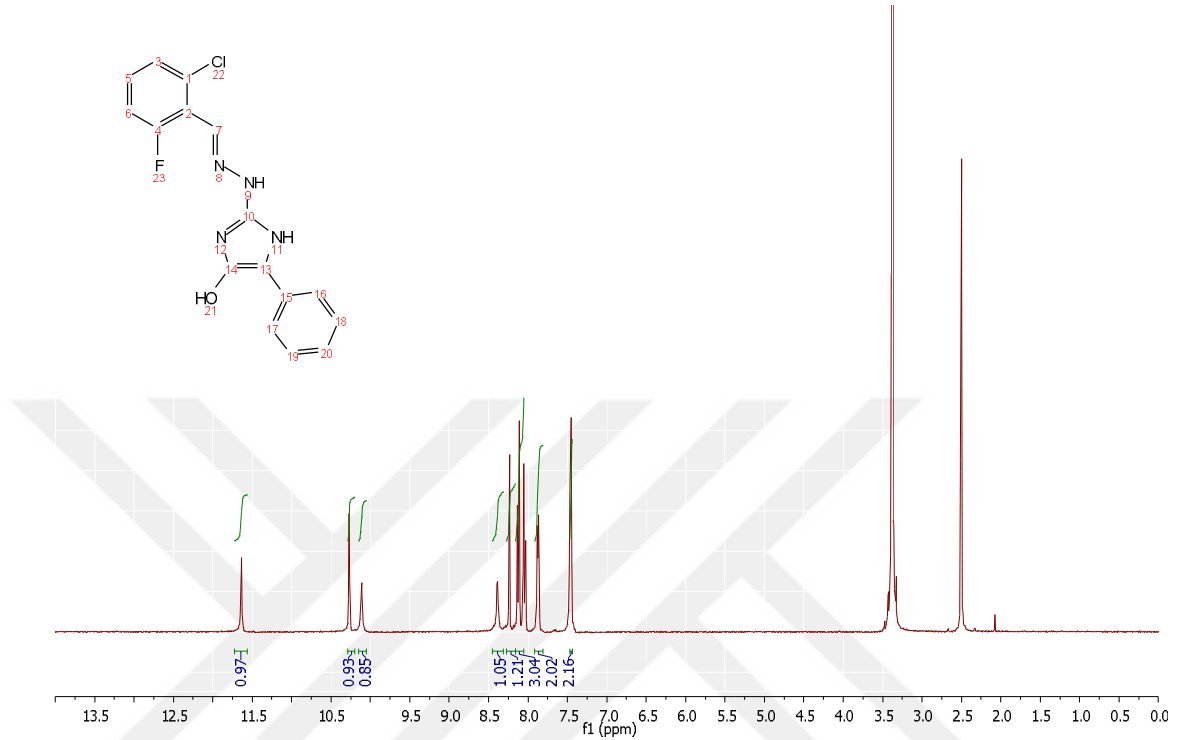
Şekil 3.69. SY23 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



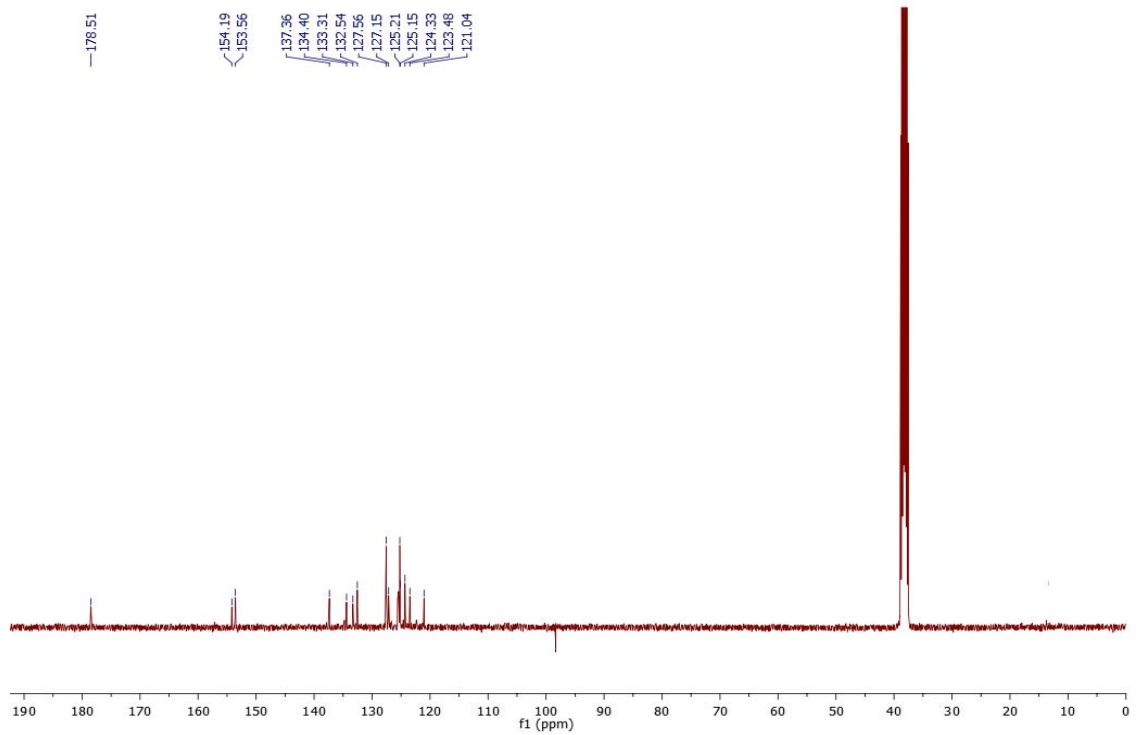
Şekil 3.70. SY23 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %76, e.n.: 219-221 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3663,2-3467,6 (NH), 2972,9-2901,9 (C-H), 1679,0 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,57 (s, 1 H, OH), 10,23 ve 10,03 (ss, 2H, NH), 8,31(s, 1H, NHCNHC), 6,99-8,17 (m, 9H, Ar-H), 4,06 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1,36 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160,75, 159,59, 146,78, 146,17, 141,20, 129,59, 126,92, 126,80, 124,91, 120,39, 118,12, 115,07, 63,75 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 15,02 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

3.3.8. 2-[(2E)-2-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]hidrazino]-5-fenil-1H-imidazol-4-ol (SY24)

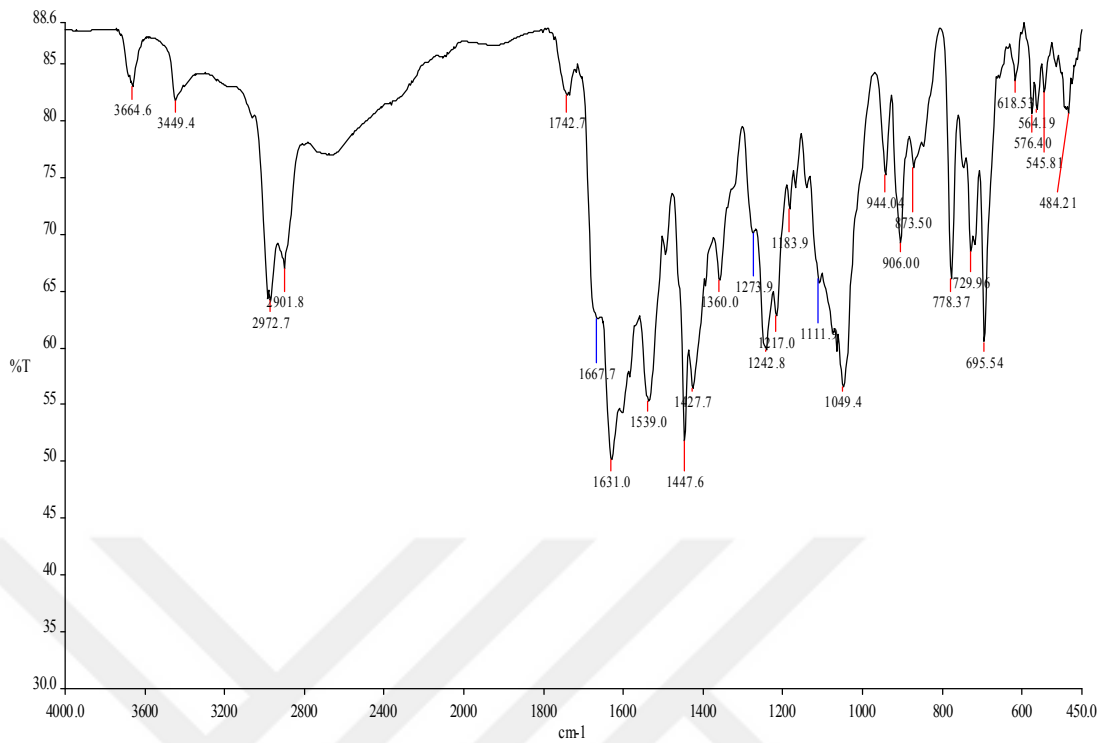


Şekil 3.71. SY24 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 3.72. SY24 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

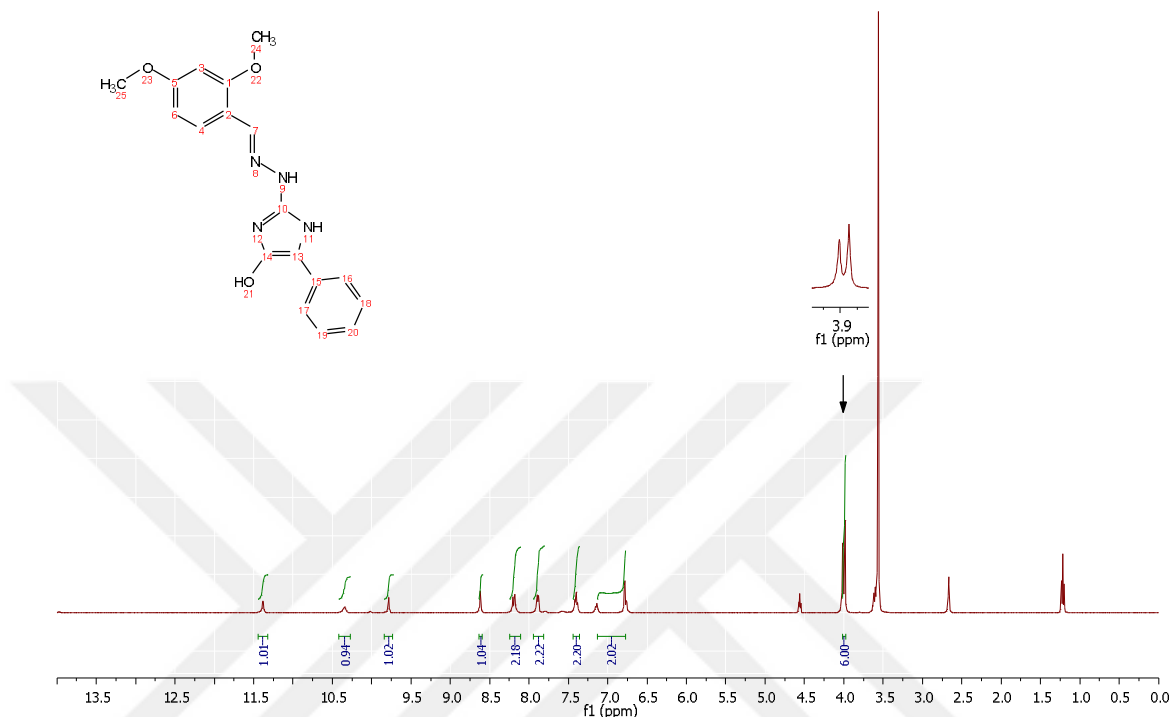




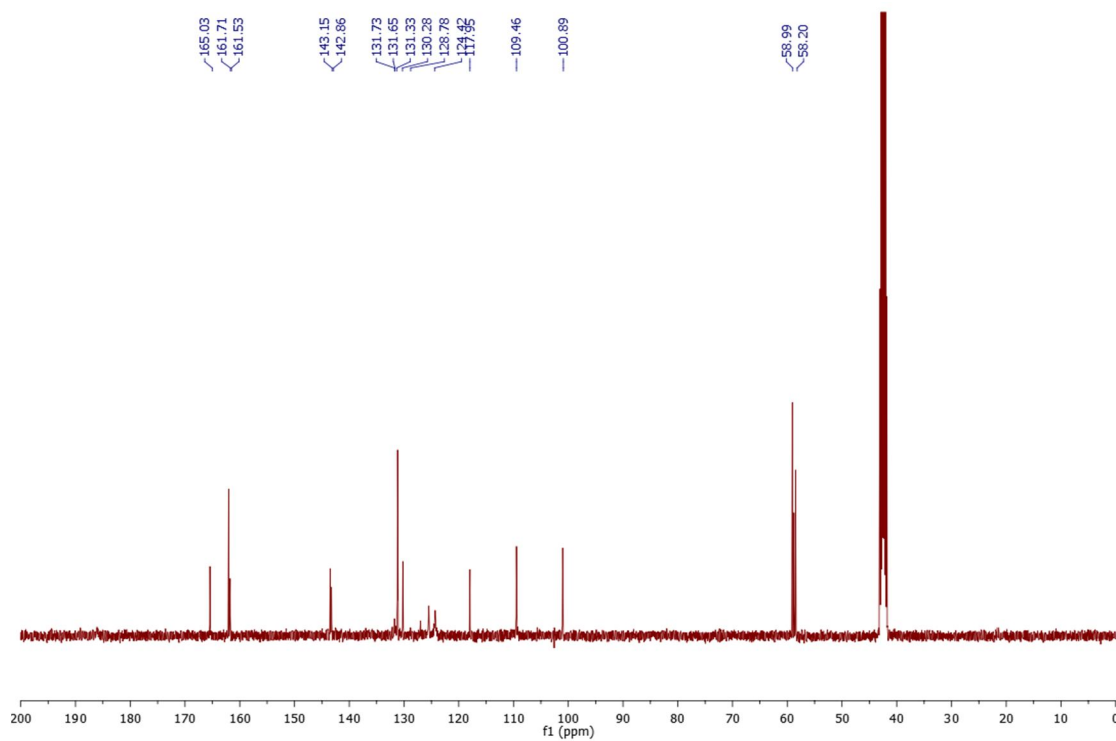
Şekil 3.73. SY24 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %58, e.n.: 138-139 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3664,6-3449,4 (NH), 2972,6-2901,8 (C-H), 1631,0 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11,64 (s, 1 H, OH), 10,27 ve 10,11 (ss, 2H, NH), 8,39 (s, 1H, NHNCHC), 7,46-8,24 (m, 8H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 178,51, 154,19, 153,56, 137,36, 134,40, 133,31, 132,54, 127,56, 127,15, 125,21, 125,15, 124,33, 123,48, 121,04.

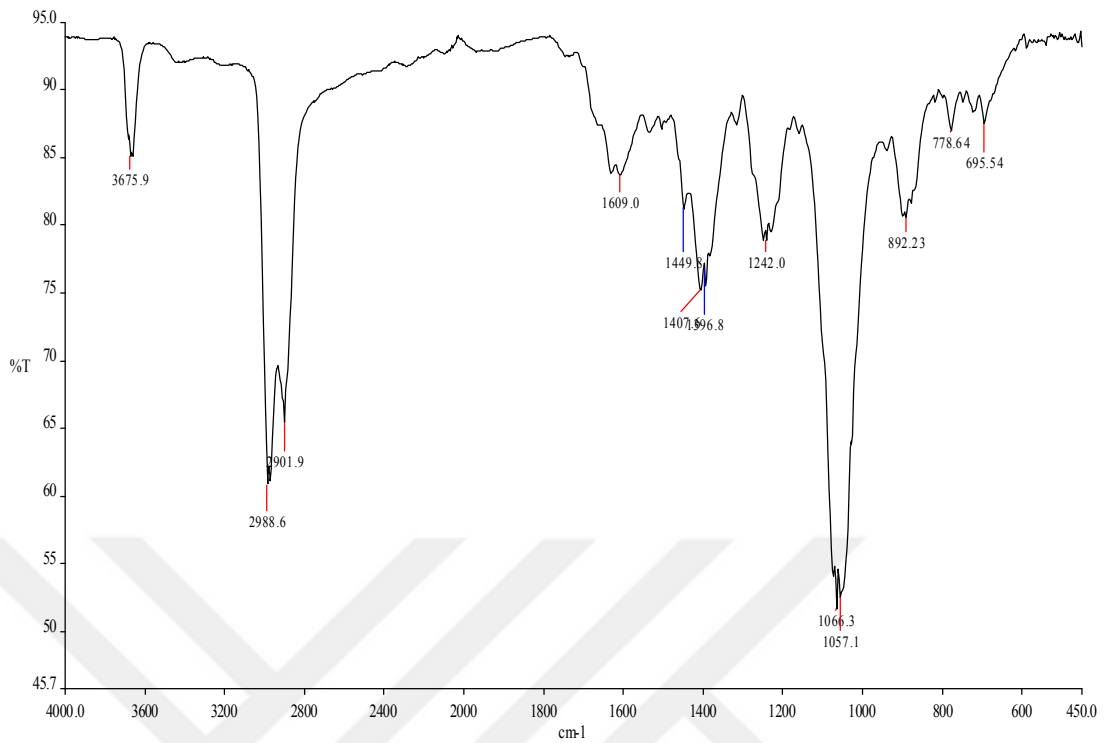
3.3.9. 2-[(2E)-2-[(2,4-dimetoksifenil)metiliden]hidrazino]-5-fenil-1H-imidazol-4-ol  
(SY25)



Şekil 3.74. SY25 bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



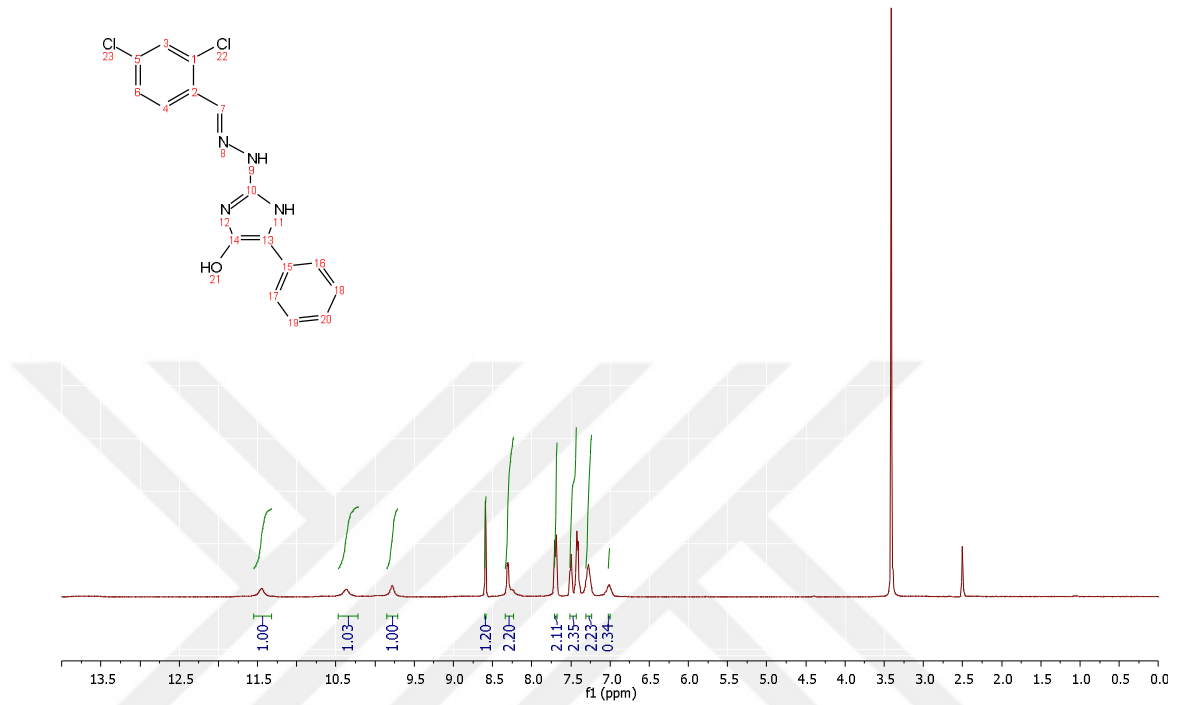
Şekil 3.75. SY25 bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



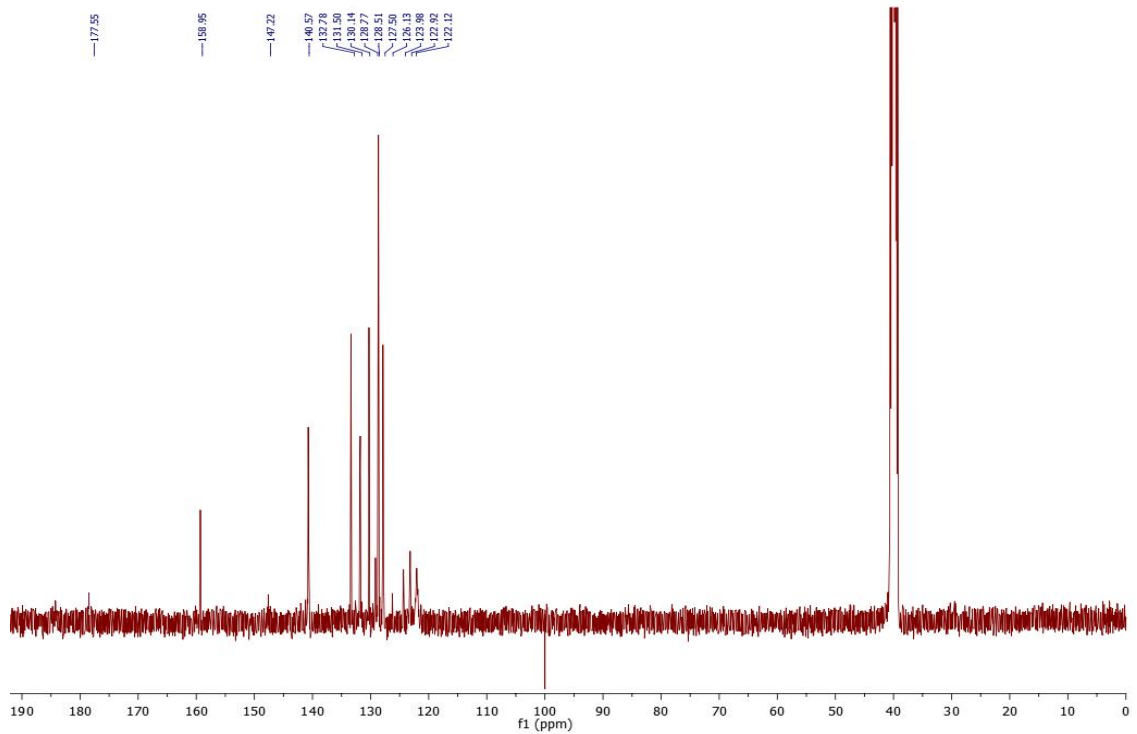
Şekil 3.76. SY25 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %73, e.n.: 118-121 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3675,9 (NH), 2988,6-2901,9 (C-H), 1609,0 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11,38 (s, 1H, OH), 10,34 ve 9,78 (ss, 2H, NH), 8,62 (s, 1H, NHNCHC), 6,76-8,20 (m, 8H, Ar-H), 4,01 ve 3,98 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 165,03, 161,71, 161,53, 143,15, 142,86, 131,73, 131,65, 131,33, 130,28, 128,78, 124,42, 117,95, 109,46, 100,89, 58,99 ve 58,20 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).

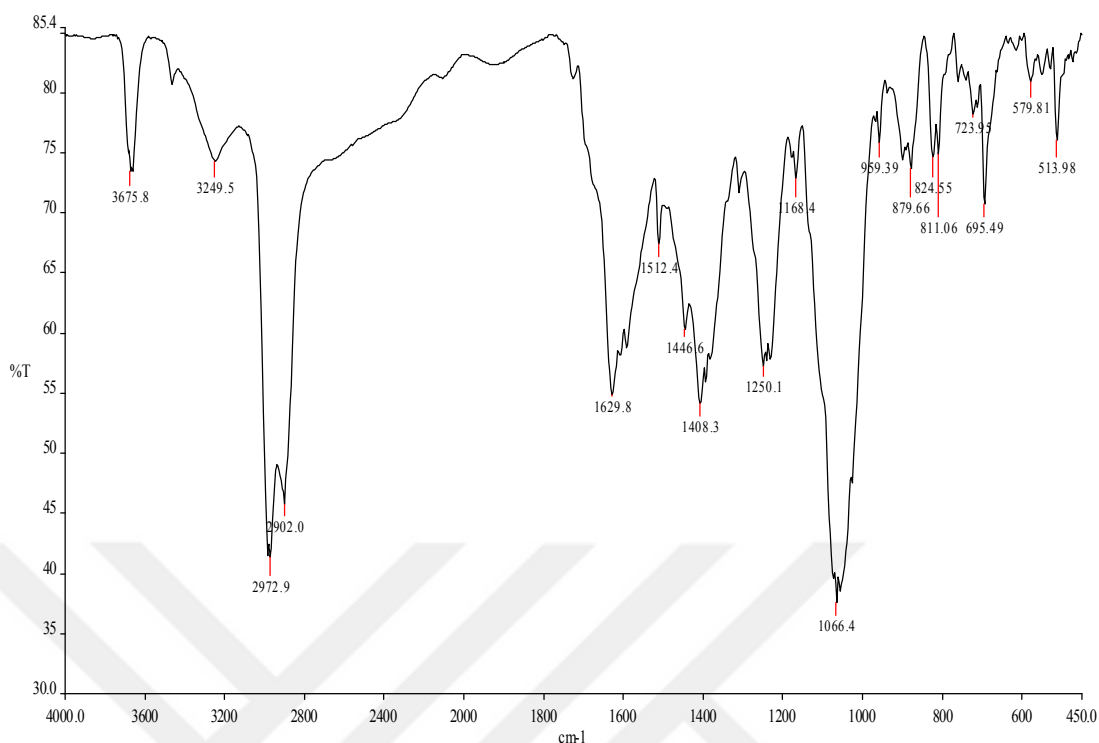
**3.3.10. 2-[(2E)-2-[(2,4-diklorofenil)metiliden]hidrazino]-5-fenil-1H-imidazol-4-ol (SY26)**



Şekil 3.77. SY26 bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 3.78. SY26 bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



Şekil 3.79. SY26 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Beyaz, verim %61, e.n.: 172-173 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3675,8-3249,5 (NH), 2972,9-2902,0 (C-H), 1629,8 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,45 (s, 1H, OH), 10,37 ve 9,78 (ss, 2H, NH), 8,59 (s, 1H, NHNCHC), 7,41-8,31 (m, 8H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 177,55, 158,95, 147,22, 140,57, 132,78, 131,50, 130,14, 128,77, 128,51, 127,50, 126,13, 123,98, 122,92, 122,12.

Reaksiyon ilk olarak farklı çözücüler (EtOH, MeOH, DMF) kullanılarak hem reflux sistemi hem de oda şartlarında gerçekleştirildi. DMF’de gerçekleştirilen reaksiyonlarda ürün verimi düşük ve safsızlık içermekteydi. EtOH’de yapılan reaksiyonlarda ürün veriminin diğer kullanılan çözücülere göre daha iyi olduğu gözlemlendi. İmidazol türevi bileşikler, **SY17-26**, %51-78 arasında orta verimde elde edilmiştir.

Şekil 2.3’te görüldüğü üzere **SY17-26** bileşiklerine ait ortak önemli fonksiyonel grup ve yapılar; imin ve hidroksil grubu, aromatik halka ve imidazol halkası şeklinde sıralayabiliriz. Tüm spektral veriler, bileşik **SY17-26**’nın yapısı ile tutarlıdır. Reaksiyon iki basamakta gerçekleşen iki bileşenli bir reaksiyon olup, son basamakta tepkimeye giren iki reaktif sırasıyla; (**3a-c, e-g, j, k, m, r**) ve **4** ‘tür Serideki çeşitlilik (**3a-c, e-g, j, k, m, r**)’de mevcut olan süstitüe aromatik halkaya bağlı elektron çekici ve electron

verici grupların varlığından ileri gelmektedir. Halkaya bağlı süstitüent bir elektron verici grup olduğunda reaksiyonların daha verimli olduğu gözlenmiştir.

**SY17**'nin yapısı spektroskopik verilere dayanılarak aydınlatıldı. **SY17** bileşiğine ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, sırasıyla NH, C-H ve C=N gruplarına ait 3663,0, 2988,6-2901,8 ve 1633,9  $\text{cm}^{-1}$  frekanslar değerleri ile tipik absorpsiyon bantları göstererek maddenin yapısını doğrulayıcı titreşim piklerine sahip olduğu gözlendi.

**SY17** bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde imidazol halkasına bağlı -OH grubunun oksijene bağlı hidrojeni  $\delta=11,59$  ppm'de karakteristik bir singlet sinyali gösterirken, NH gruplarında azota bağlı protonların  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ise  $\delta=10,07$  ppm ve  $\delta=10,25$  ppm'de karakteristik bir singlet sinyal göstermiştir. İmin (CH=N) grubuna ait proton ise karakteristik olarak 8,34 ppm civarında singlet bir pik göstermiştir. Aromatik halkanın protonlarına ait pikler  $\delta=7,27-8,20$  ppm aralığında gözlendi. Aromatik halkaya bağlı metil grubunun protonlarına ait singlet pik  $\delta=2,35$  ppm'de kimyasal kayma değeri göstermiştir.

**SY17** bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu incelendiğinde, guanilhidrazondan gelen imin grubu (C=N), imidazol halkasında bulunan karbon grupları (C=N, =C-NH, OHC-N) ve aromatik bölgede yer alan karbon atomlarının (Ar. -C) varlığı,  $\delta=184,22-120,71$  ppm aralığındaki piklerle gözlemlendi. Kimyasal kayma değeri  $\delta=184,22-146,98$  ppm aralığında olup, en fazla aşağı alana kayan pikler, C=N, =C-NH ve OHC-N grubundaki karbon atomlarına ait piklerdir. Aromatik halkaya bağlı metil ( $\text{CH}_3$ ) grubunun spektrumu  $\delta=21,77$  ppm'de gözlenmiştir.

Genel olarak **SY17-26** bileşiklerinin spektral verileri incelendiğinde; imidazol halkasının oluşumu ve **4** bileşiğinden gelen ikinci bir aromatik halkanın varlığı bu reaksiyonun gerçekleştiğini doğrulamaktadır. Örneğin, sırasıyla **SY17-26** bileşikleri için FT-IR spektrumları 3663,0, 3663,7-3380,2, 3663,5, 3675,9, 3663,5-3376,7, 3435,8, 3663,2-3467,6, 3664,6-3449,4, 3675,9 ve 3675,8-3249,5  $\text{cm}^{-1}$  değerleri NH titreşimlerine karşılık gelirken; 1633,9, 1720,5, 1594,4, 1605,3, 1644,8, 1633,8, 1679,0, 1631,0, 1609,0 ve 1629,8  $\text{cm}^{-1}$  değerleri C=N titreşimlerine karşılık gelmektedir.

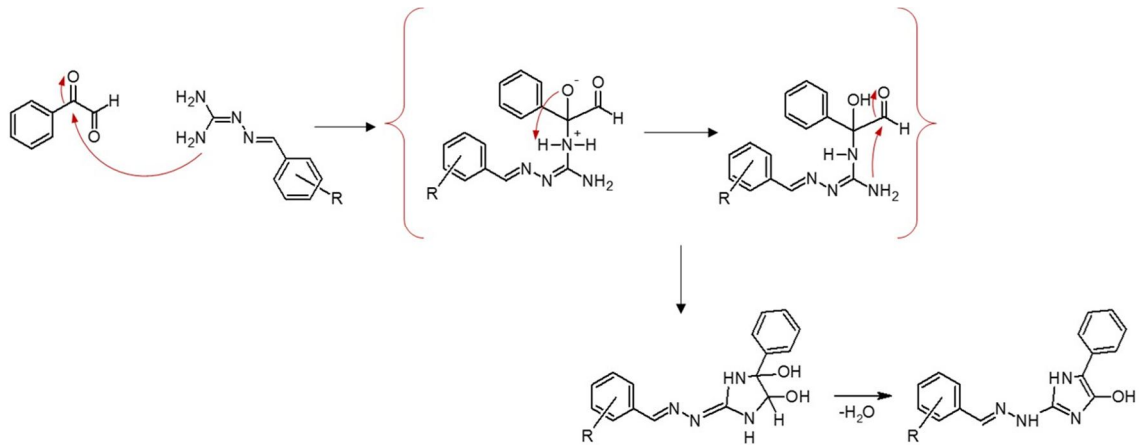
$^1\text{H}$  NMR spektrumunda, **SY17-26** bileşiklerinin imidazol halkasına bağlı -OH grubunun protonu tek bir sinyal olarak sırasıyla;  $\delta$ : 11,59, 11,40, 11,67, 13,21, 11,60, 11,46,

11,57, 11,64, 11,38 ve 11,45 ppm'de gözlenmiştir. **SY17-26** bileşik serisinde bulunan NH gruplarına ait pikler ise her bileşikte iki tane olmak üzere sırasıyla;  $\delta$ : 10,25-10,07, 10,14-9,72, 10,37-10,33, 10,47-8,73, 10,18-9,77, 10,21-9,79, 10,23-10,03, 10,27-10,11, 10,34-9,78 ve 10,37-9,78 ppm'de gözlenmiştir. Guanilhidrazondan gelen imin grubunun (NHNCHC) proton sinyali ise **S20** bileşiği hariç (imin karbonuna metil grubu bağlı) sırasıyla; 8,34, 8,20, 8,61, 8,26, 8,26, 8,31, 8,39, 8,62 ve 8,59 ppm'de gözlenmiştir.

**SY17-26** bileşiklerinin aromatik halkaya ait protonların sinyalleri  $\delta$ : 6,76-8,55 ppm aralığında kimyasal kayma değeri gösterirken, aromatik karbon sinyalleri ise  $\delta$ : 100,89-146,69 pmm aralığında kimyasal kayma değeri göstermiştir. **SY17**, **SY19**, **SY20**, **SY24** ve **SY26** bileşiklerinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu incelendiğinde imidazol halkasına bağlı -OH grubunun tautomeri olan karbonil (C=O) şeklinde bulunduğu sırasıyla;  $\delta$ : 184,22, 184,50, 182,72, 178,51 ve 177,55 ppm değerlerinde sinyal göstermesinden anlaşılmaktadır.

Literatürde imidazol çekirdeğinde bulunun -NH grubuna ait protonun sinyali  $\delta$ : 12,69-9,18 ppm aralığında kimyasal kayma değeri göstermiştir. Bu aralığın geniş olmasının sebebi ise imidazol halkasına bağlı grupların elektron çekici veya verici özellikte olmasına bağlı olarak değişmektedir. İmidazol halkasına bağlı -OH grubu ise literatürde tautomeri olan karbonil şeklinde daha çok bulunmaktadır. Aromatik karbonlara bağlı protonlara ait sinyaller ise  $\delta$ : 6,80-8,15 ppm aralığında görülmektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR da ise aromatik karbonlara bağlı sinyaller  $\delta$ : 114,03-149,10 ppm bölgesinde kimyasal kayma değeri göstermiştir. FT-IR spektrumu ise sırasıyla OH, NH ve C=O gruplarına ait yaklaşık 3440, 3324, 3228-3166, 1700  $\text{cm}^{-1}$  'de tipik absorpsiyon bantlarının ortaya çıktığını göstermiştir [225]. Böylece, bileşik **SY17-26** için verilen spektral verilerin literatürdeki veriler ile uyum içinde olduğu görülmektedir.

Çalışma-2'de; fenil glioksal monohidrat hem aldehit hem de keton fonksiyonel gruplarını içeren çok yönlü bir reaktif olduğundan ilk önce guanilhidrazon türevinin amin grubu fenil glioksal monohidratın karbonil karbonuna atak etmektedir. Sonrasında ise guanilhidrazonun diğer serbest amin grubu, fenil glioksal monohidratın fonksiyonel aldehit kısmı ile reaksiyona girerek beş üyeli imidazol halka sistemini oluşturmuştur. Şekil 3.80'de çalışma-2 için muhtemel reaksiyon mekanizması verilmiştir.

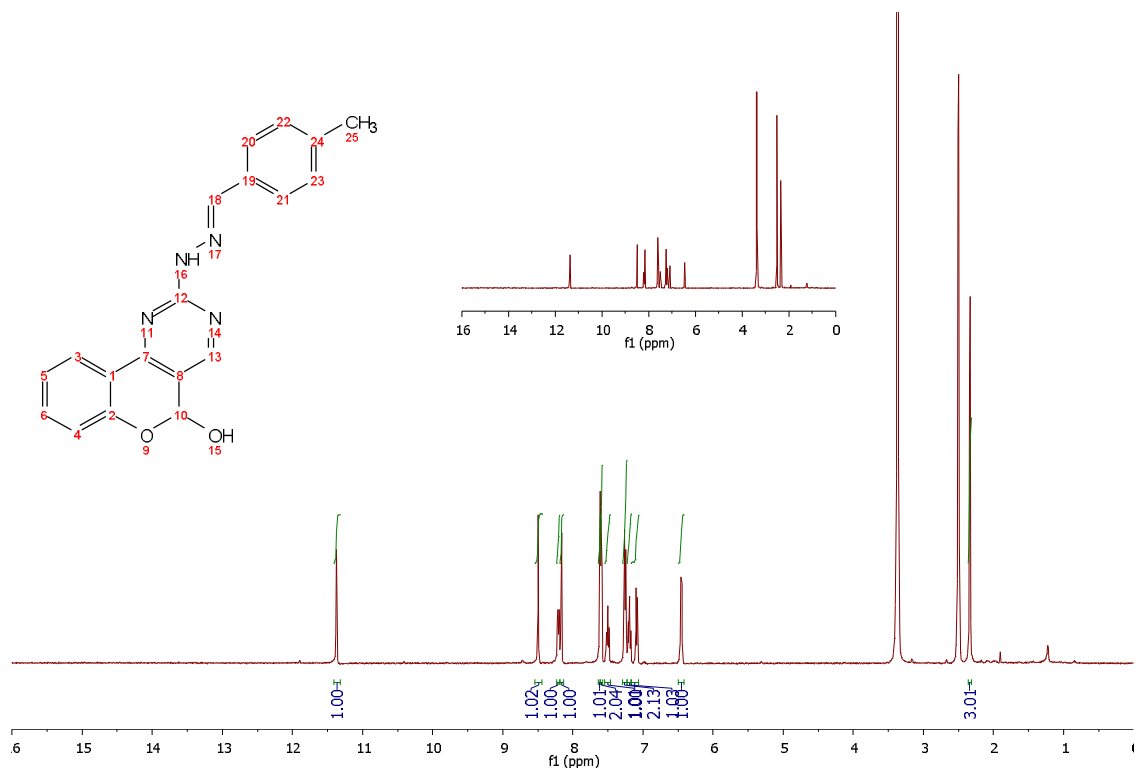


Şekil 3.80. Çalışma-2 için muhtemel reaksiyon mekanizması.

### 3.4. Çalışma-3

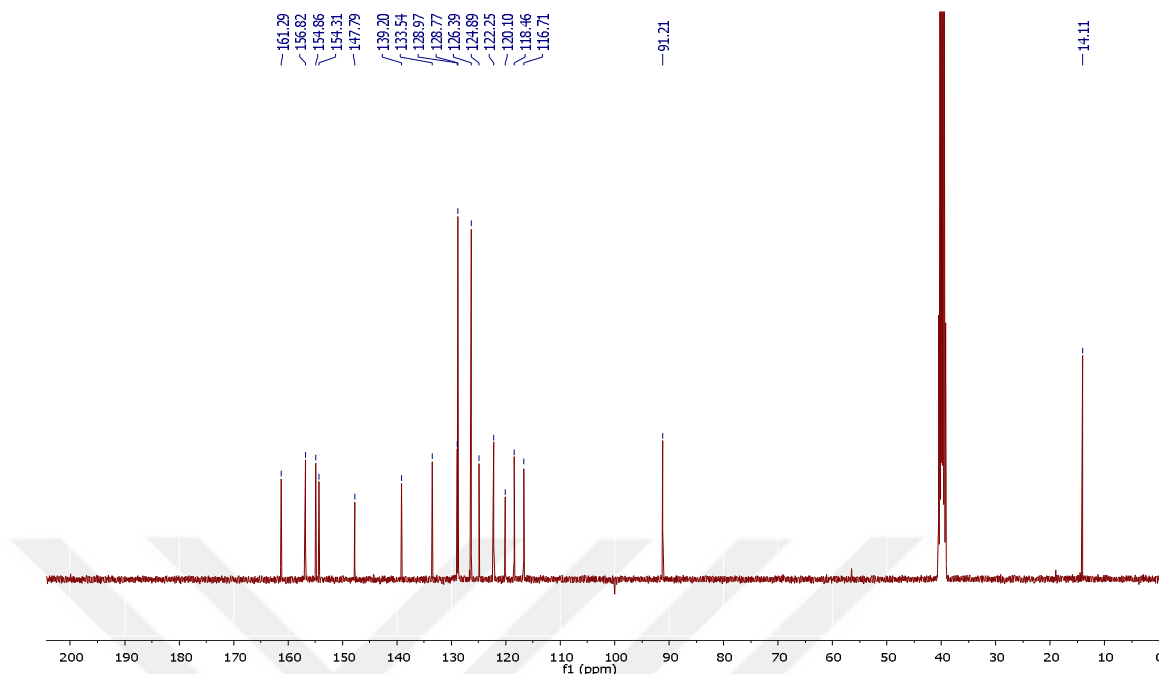
Sentezlenen Pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon ve 5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin Bileşik Türevlerinin Spektroskopik Karakterizasyon Verileri

#### 3.4.1. 2-{(2*E*)-2-[(4-metilfenil)metiliden]hidrazino}-5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin-5-ol (SY27A)

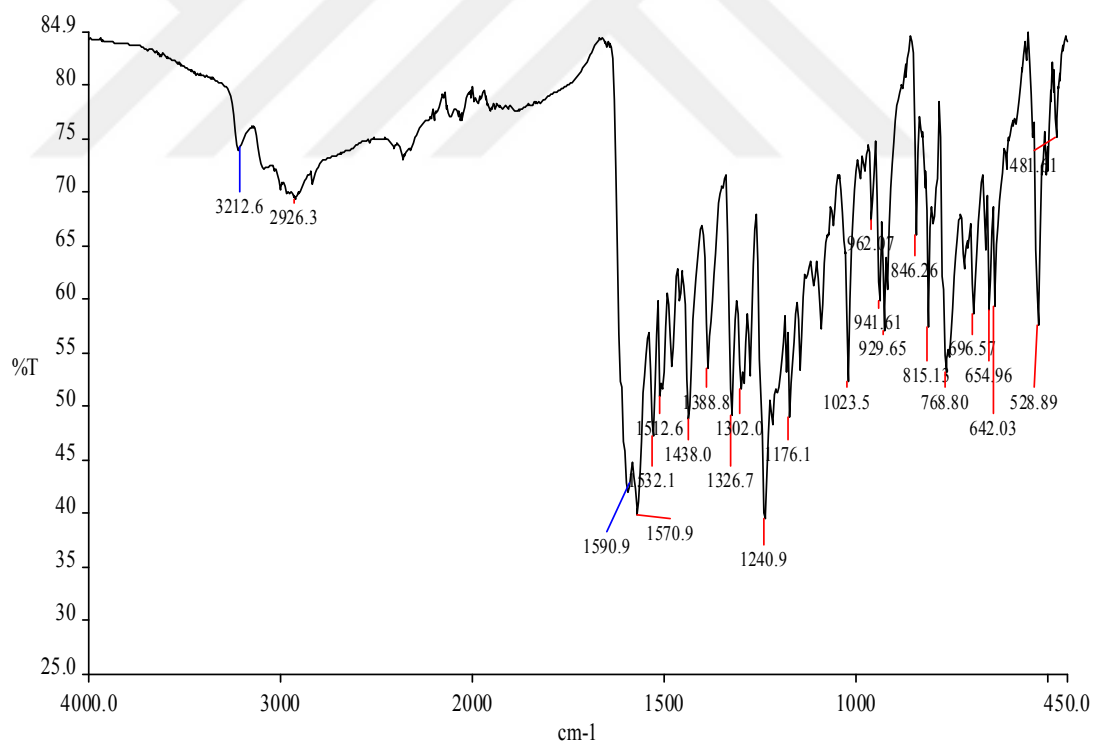


Şekil 3.81. SY27A bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.





Şekil 3.82. SY27A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

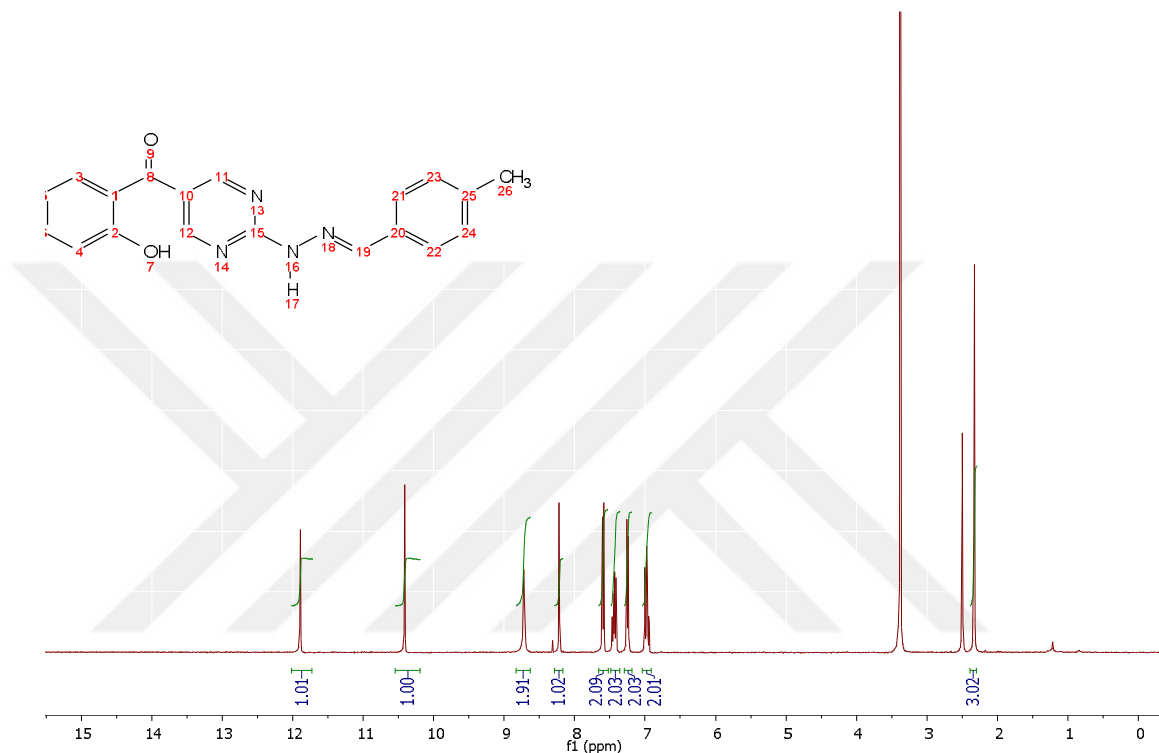


Şekil 3.83. SY27A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

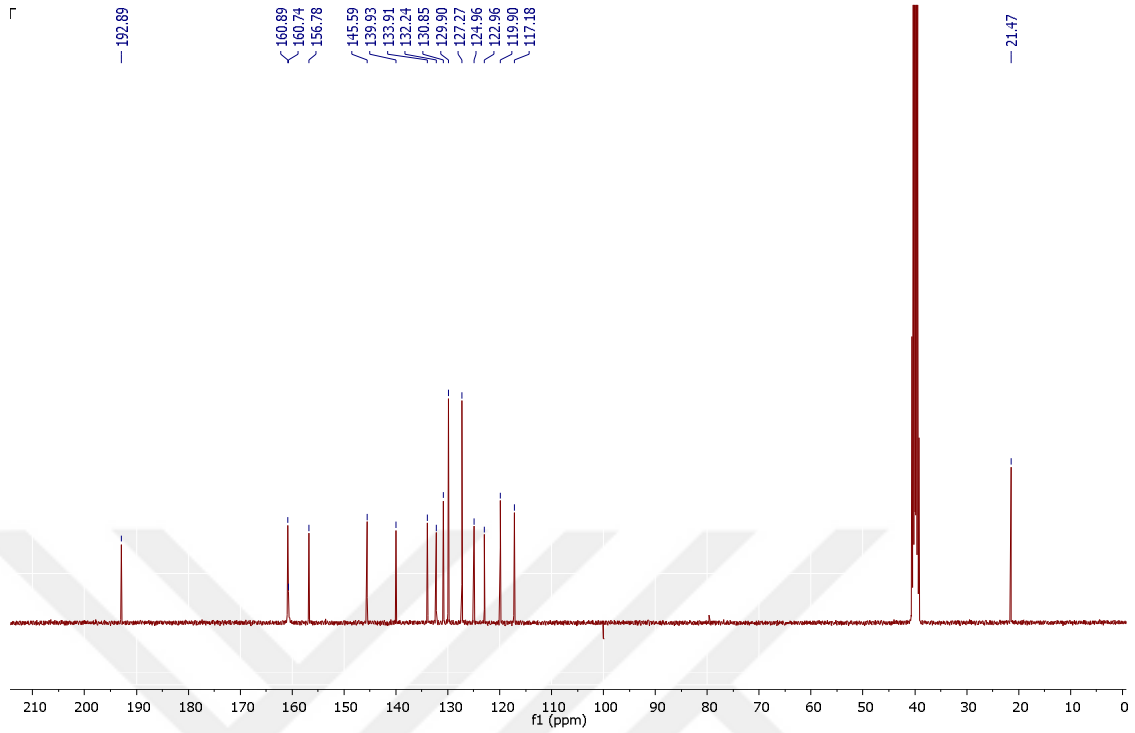
Sarı, verim %11, e.n. 251-253 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3212,6 (NH), 2926,3 (C-H), 1570.9-1590,9 (C=N), 1532,1-1438,0 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,37 (s, 1H, OH), 8,49 (s, 1H, NCHC), 8,22-7,08 (m, 9H, Ar-H), 7,61 (s, 1H, CNHN), 6,44-6,46 (d, 1H, OCHOHC), 2,34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 161,29, 156,82,

154,86, 154,31, 147,79, 139,20, 133,54, 128,97, 128,77, 126,39, 124,89, 122,25, 120,10, 118,46, 116,71, 91,21 (OCHOHC), 14,11 (CH<sub>3</sub>).

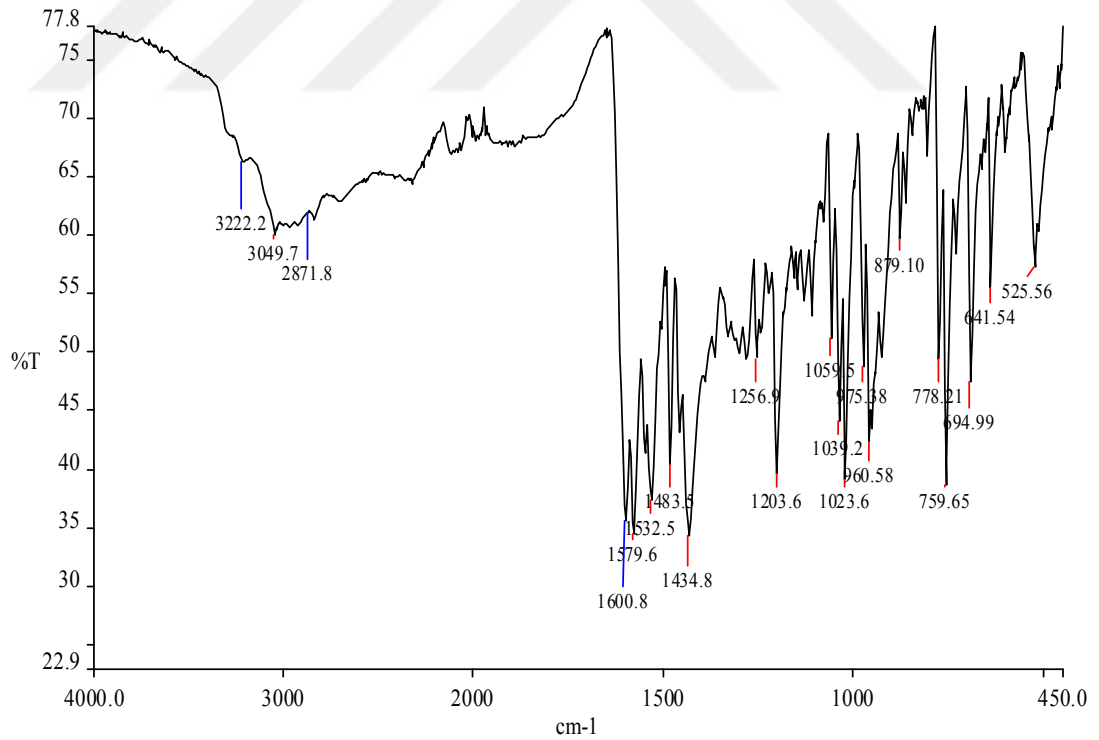
**3.4.2. (2-{(2E)-2-[(4-metilfenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY27B)**



Şekil 3.84. SY27B bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 3.85. SY27B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

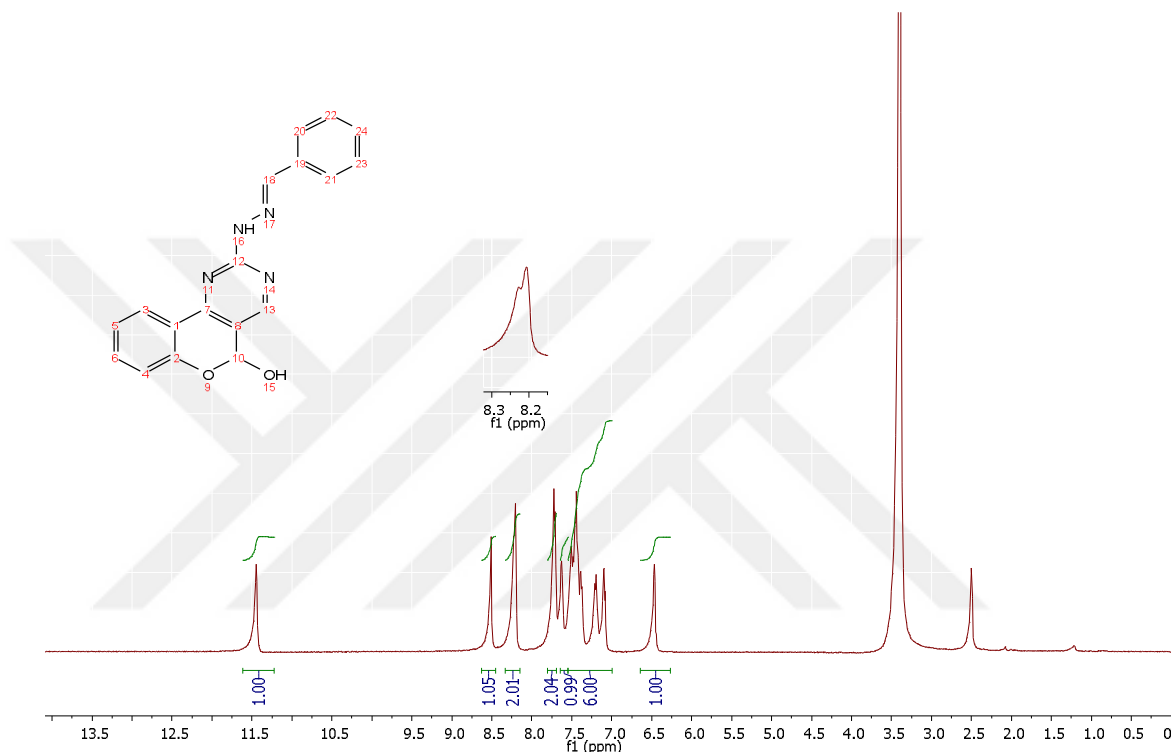


Şekil 3.86. SY27B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %82, e.n.: 213- 215 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3222,2 (NH), 3049,7-2871,8 (C-H), 1600,8 (C=O), 1579,6 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,89 (s, 1H, OH), 10,41 (s, 1H, NH), 8,72 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,22 (s, 1H, CCHNNHC), 6,94-7,61

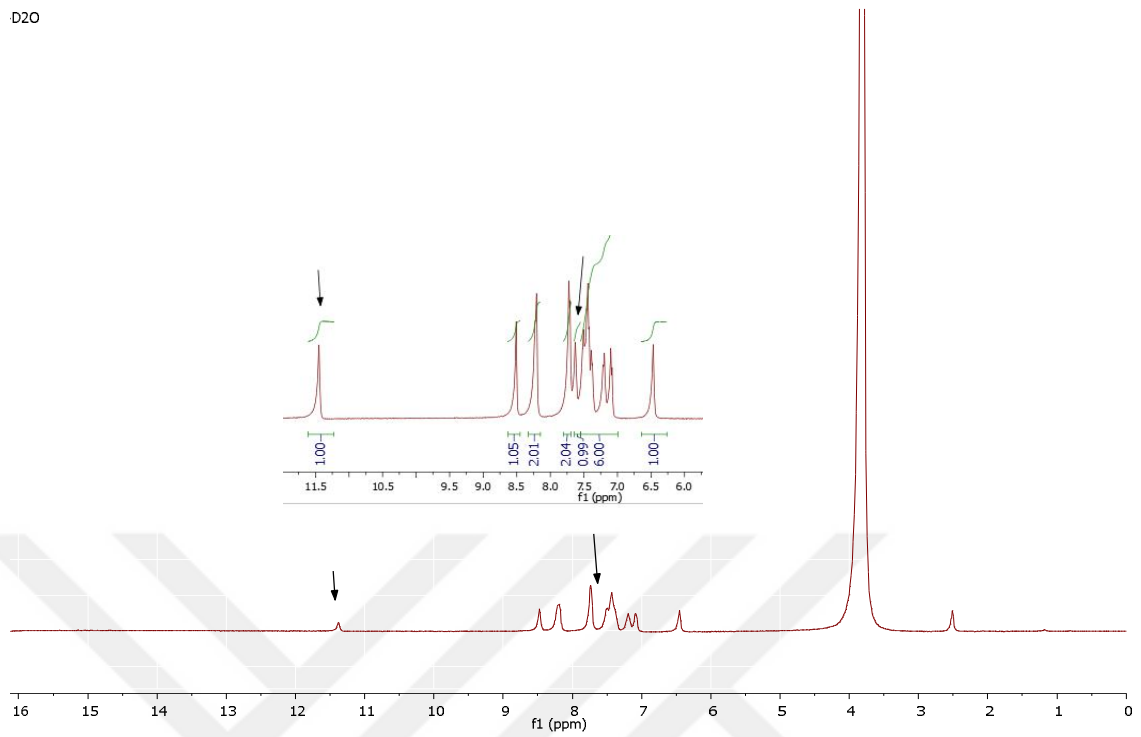
(m, 8H, Ar-H), 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 192,89 (C=O), 160,89, 160,74, 156,78, 145,59, 139,93, 133,91, 132,24, 130,85, 129,90, 127,27, 124,96, 122,96, 119,90, 117,18, 21,47 (CH<sub>3</sub>).

**3.4.3. 2-[(2*E*)-2-(fenilmetiliden)hidrazino]-5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin-5-ol (SY28A)**

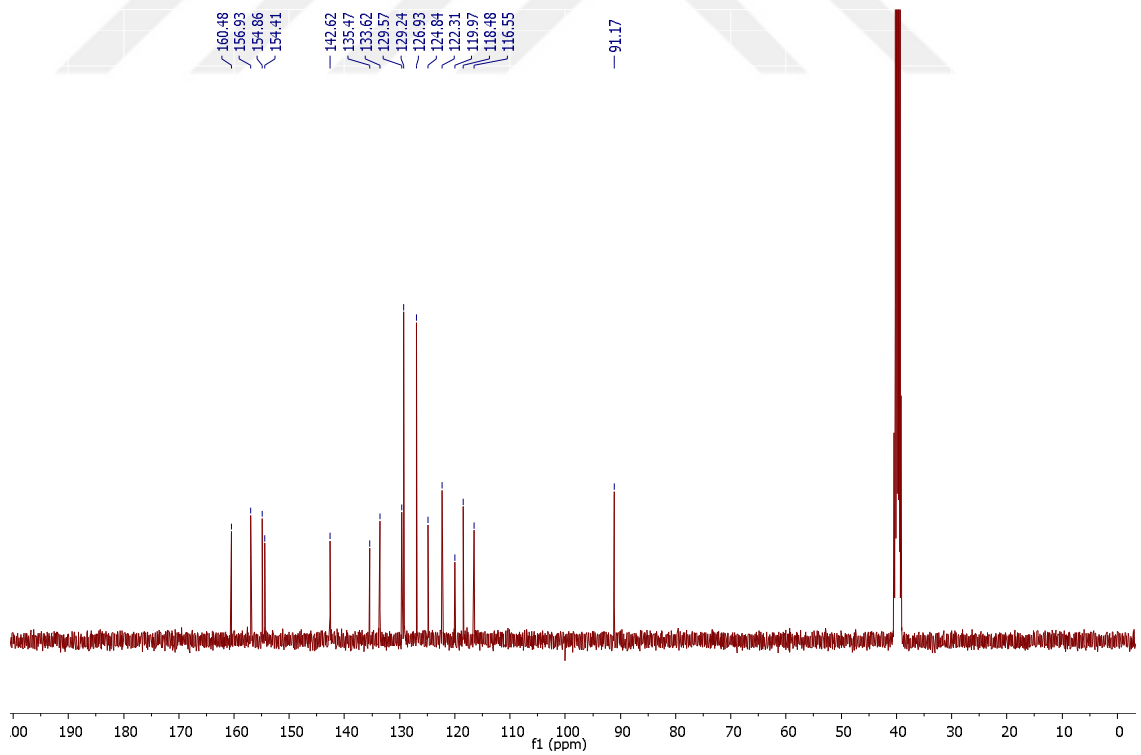


Şekil 3.87. SY28A bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

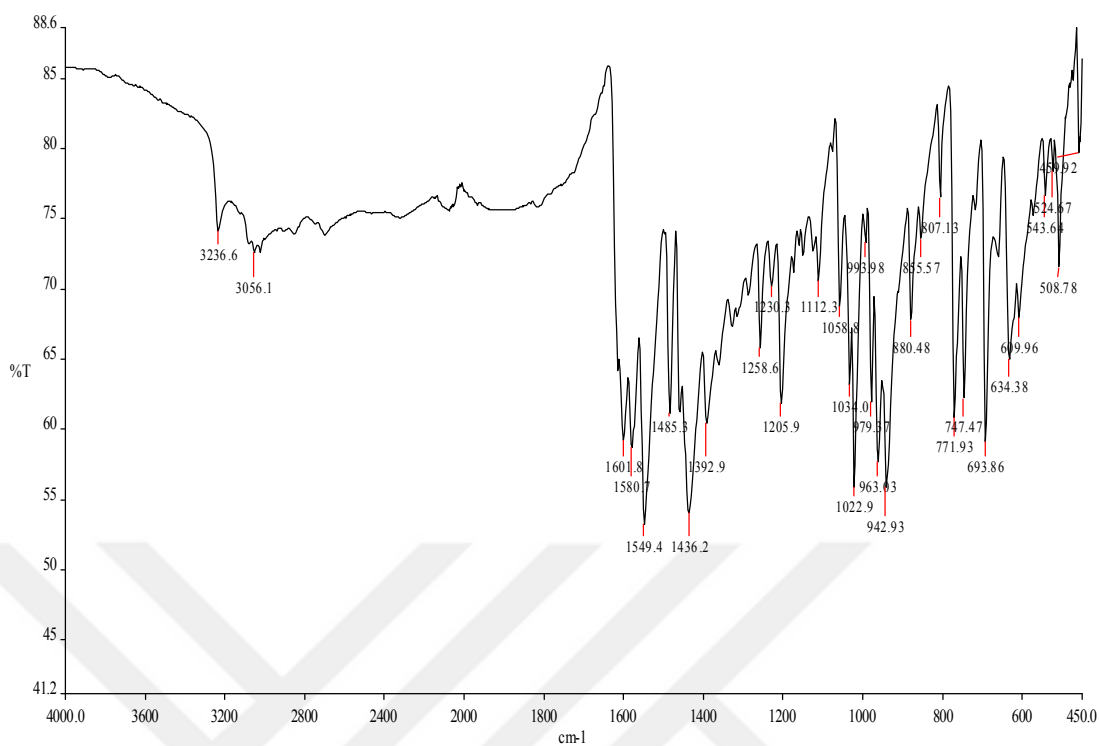
D2O



Şekil 3.88. SY28A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR  $\text{D}_2\text{O}$  değişim spektrumu.



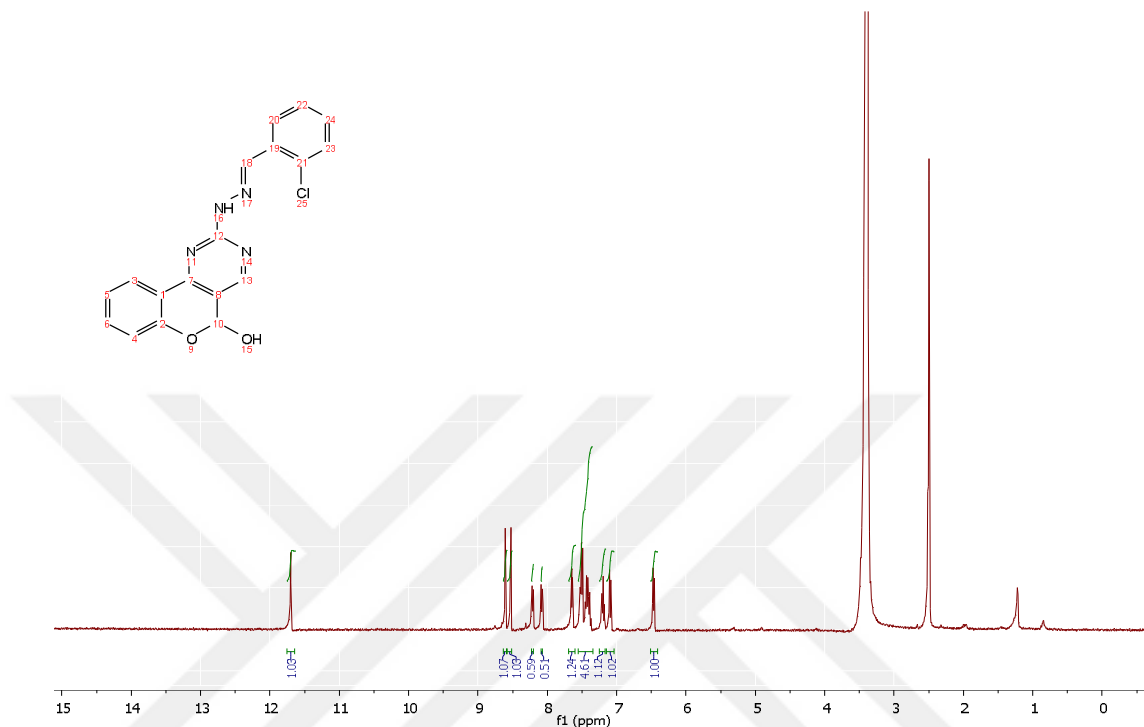
Şekil 3.89. SY28A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



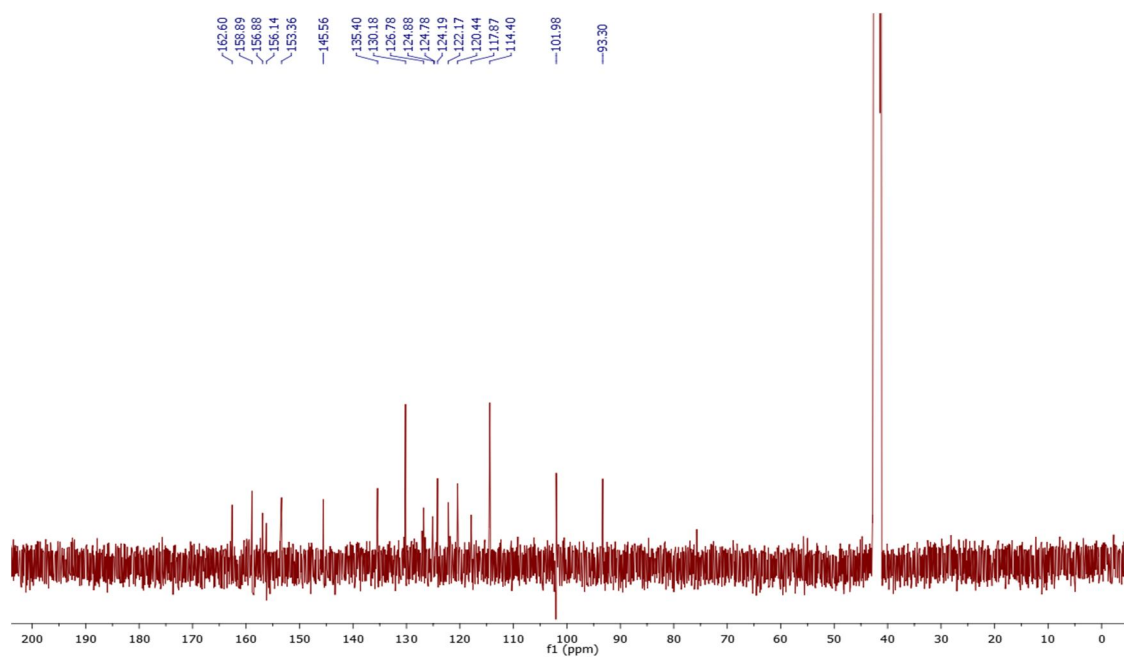
Şekil 3.90. SY28A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Krem, verim %70, e.n.: 256-258 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3236,6 (NH), 3056,1 (C-H), 1601,8-1580,7 (C=N), 1549,4-1436,2 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,45 (s, 1H, OH), 8,51 (s, 1H, NCHC), 8,23-7,08 (m, 10H, Ar-H), 7,63 (s, 1H, CNHN), 6,47 (s, 1H, OCHOHC).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 160,48, 156,93, 154,86, 154,41, 142,62, 135,47, 133,62, 129,57, 129,24, 126,93, 124,84, 122,31, 119,97, 118,48, 116,55, 91,17 (OCHOHC).

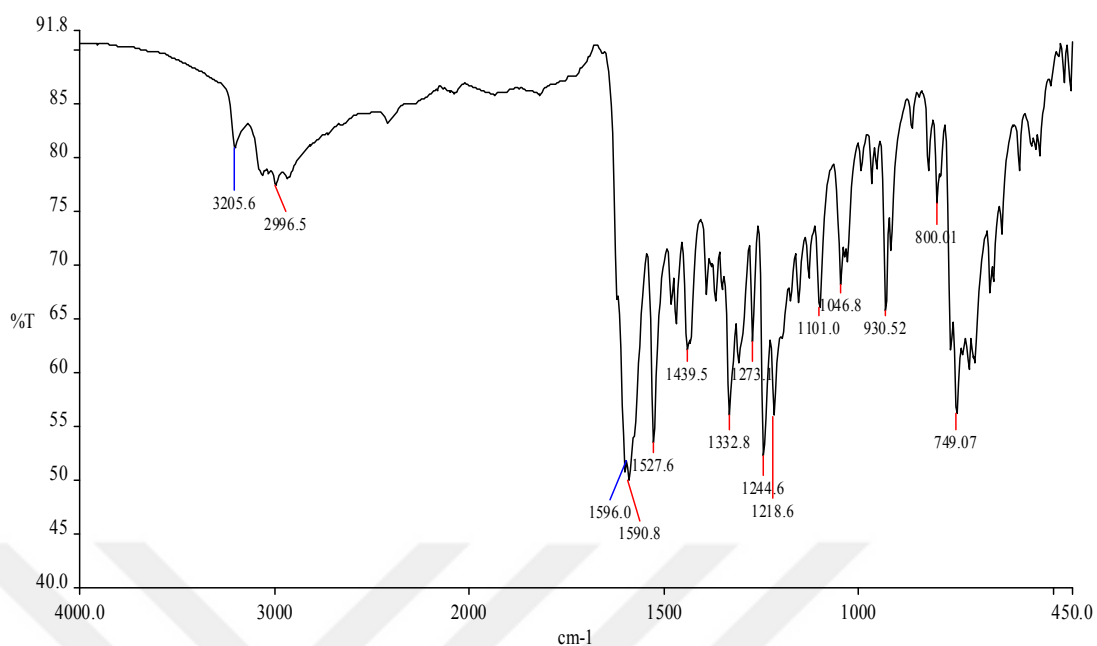
3.4.4. 2-{{(2E)-2-[(2-klorofenil)metiliden]hidrazino}-5H-kromeno[4,3-d]pirimidin-5-ol (SY29A)



Şekil 3.91. SY29A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.92. SY29A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

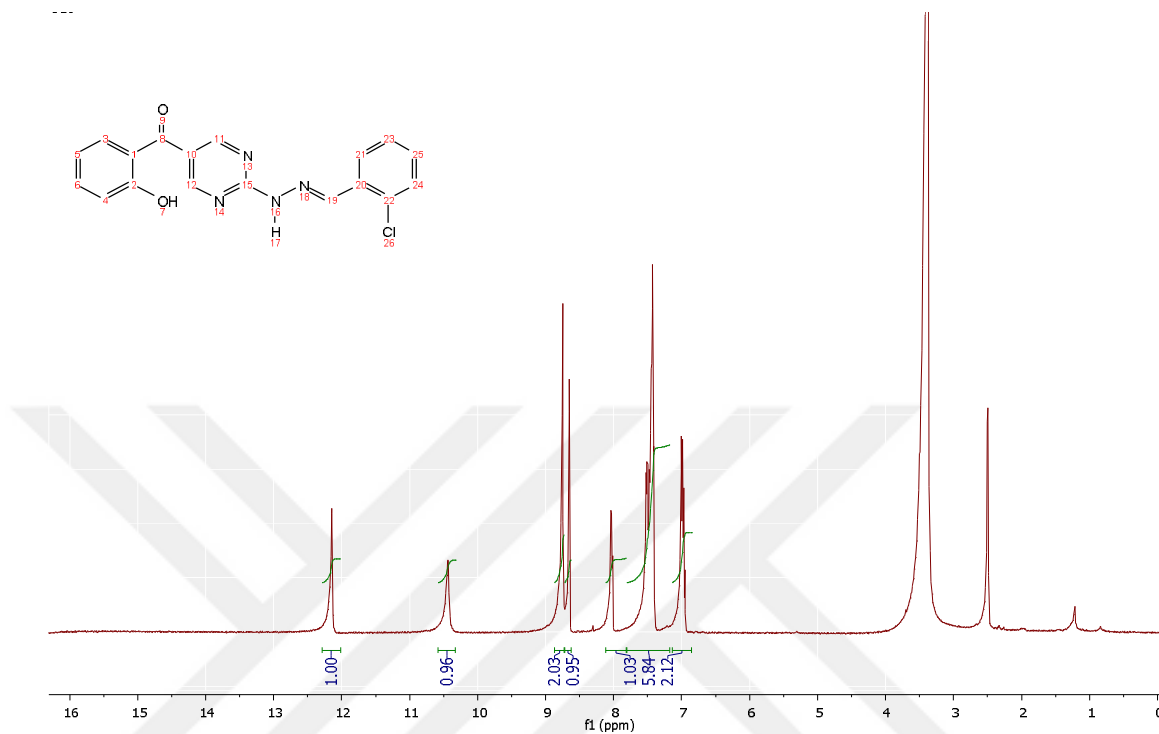


Şekil 3.93. SY29A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

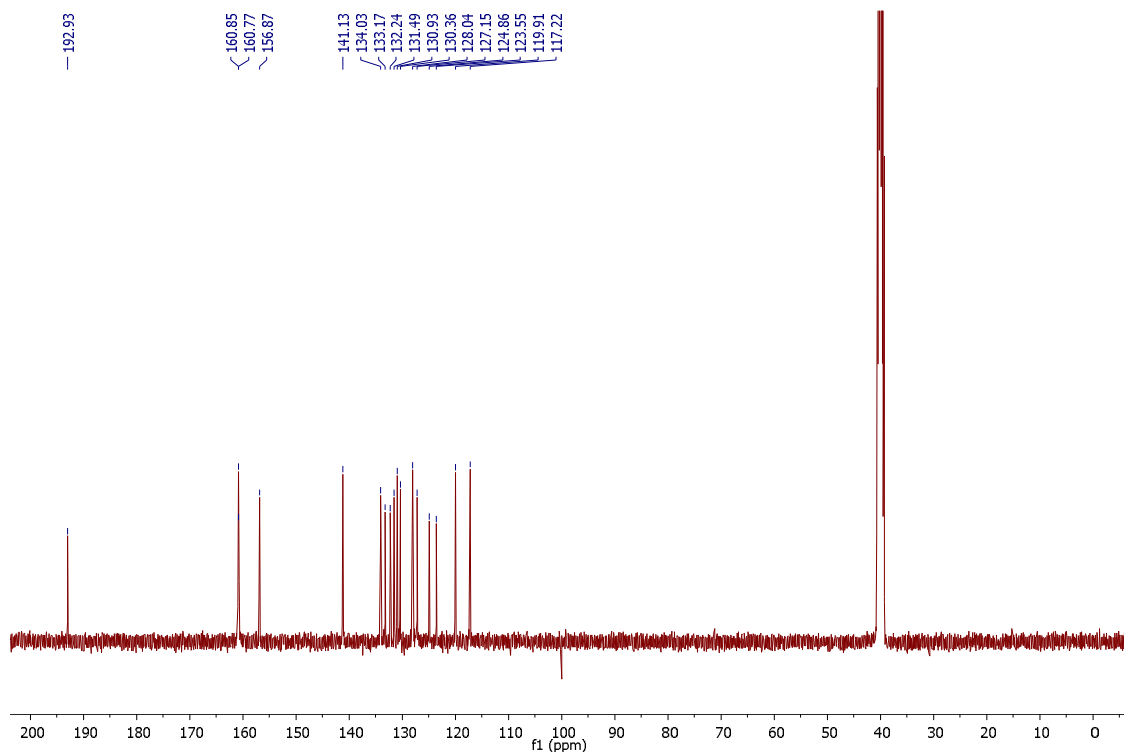
Sarı, verim %68, e.n.: 260-262 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3205,6 (NH), 2996,5 (C-H), 1596,0-1590,8 (C=N), 1527,6-1439,5 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,70 (s, 1H, OH), 8,60 (s, 1H, NCHC), 8,53-7,08 (m, 9H, Ar-H), 7,52 (s, 1H, CNHN), 6,46-6,47 (d, 1H, OCHOHC).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 162,60, 158,89, 156,88, 156,14, 153,36, 145,56, 135,40, 130,18, 126,78, 124,88, 124,78, 124,19, 122,17, 120,44, 117,87, 114,40, 101,98, 93,30 (OCHOHC).



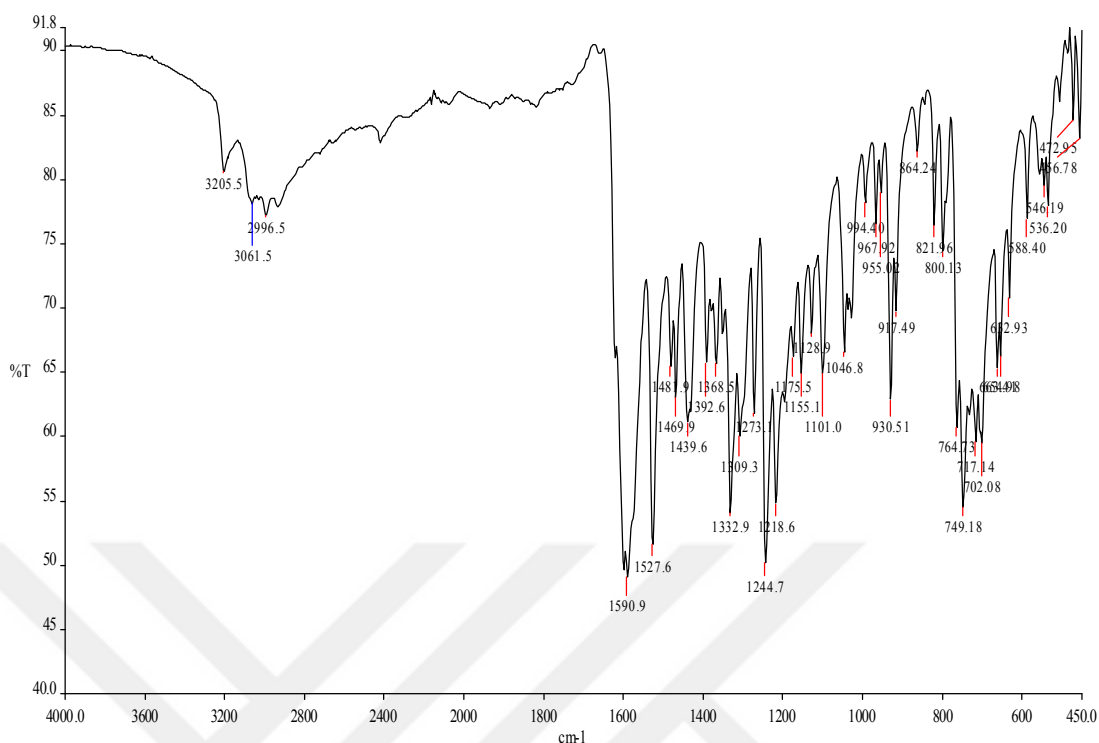
3.4.5. (2- $\{(2E)$ -2-[(2-klorofenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY29B)



Şekil 3.94. SY29B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



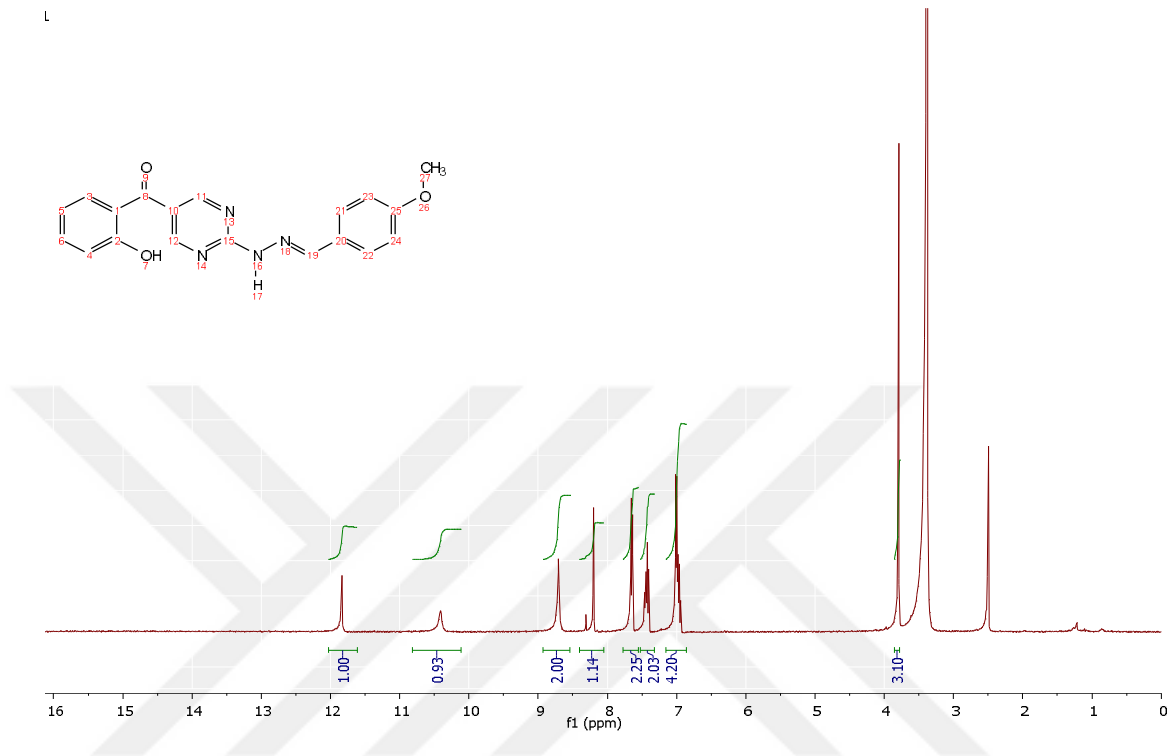
Şekil 3.95. SY29B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



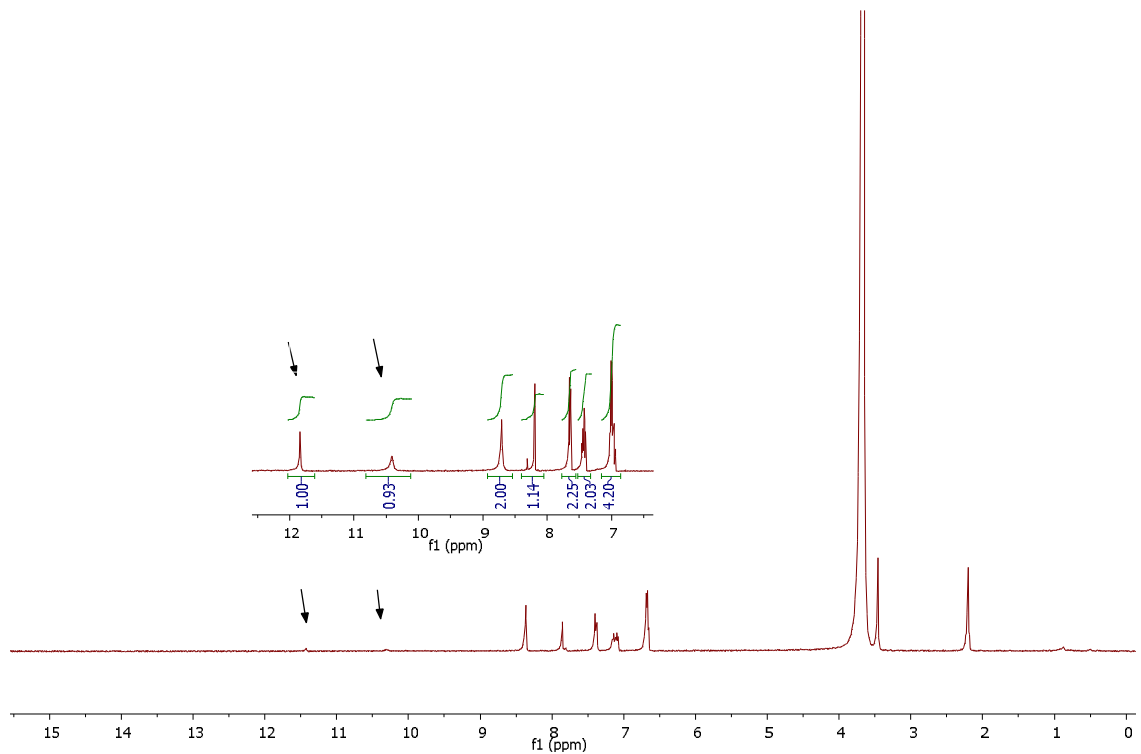
Şekil 3.96. SY29B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %26, e.n.: 221-223 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3205,5 (NH), 3061,5-2996,5 (C-H), 1590,9 (C=O), 1527,6 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,15 (s, 1H, OH), 10,44 (s, 1H, NH), 8,75 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,65 (s, 1H, CCHNNHC), 6,95-8,04 (m, 8H, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 192,93 (C=O), 160,85, 160,77, 156,87, 141,13, 134,03, 133,17, 132,24, 131,49, 130,93, 130,36, 128,04, 127,15, 124,86, 123,55, 119,91, 117,22.

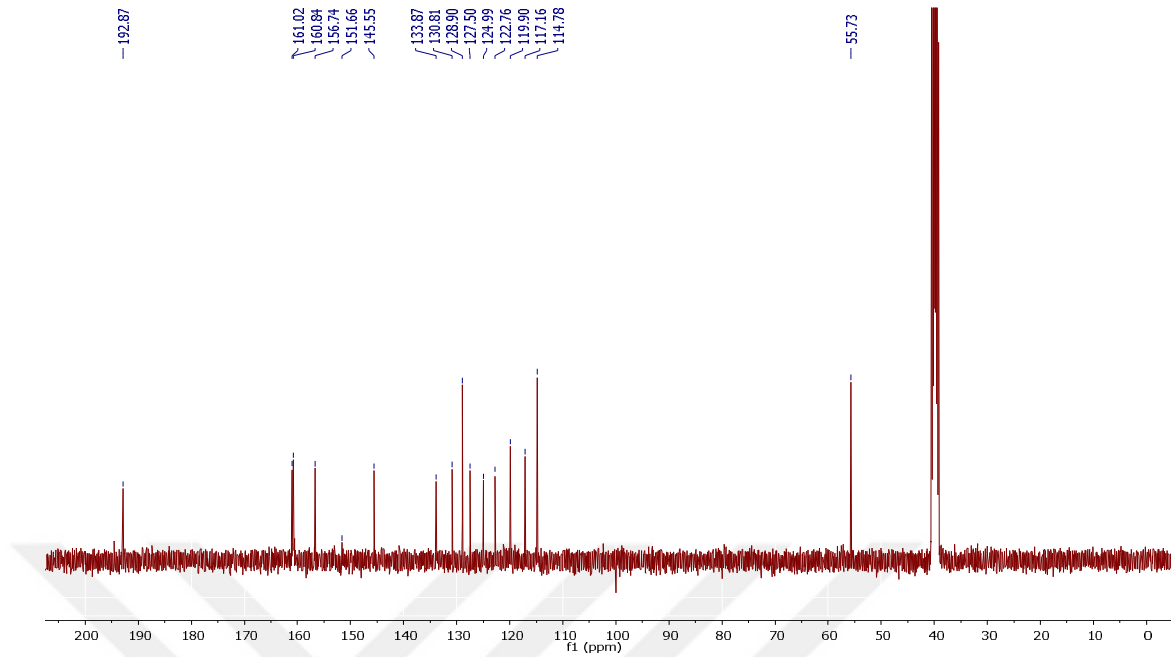
3.4.6. (2-{(2E)-2-[(4-metoksifenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY30B)



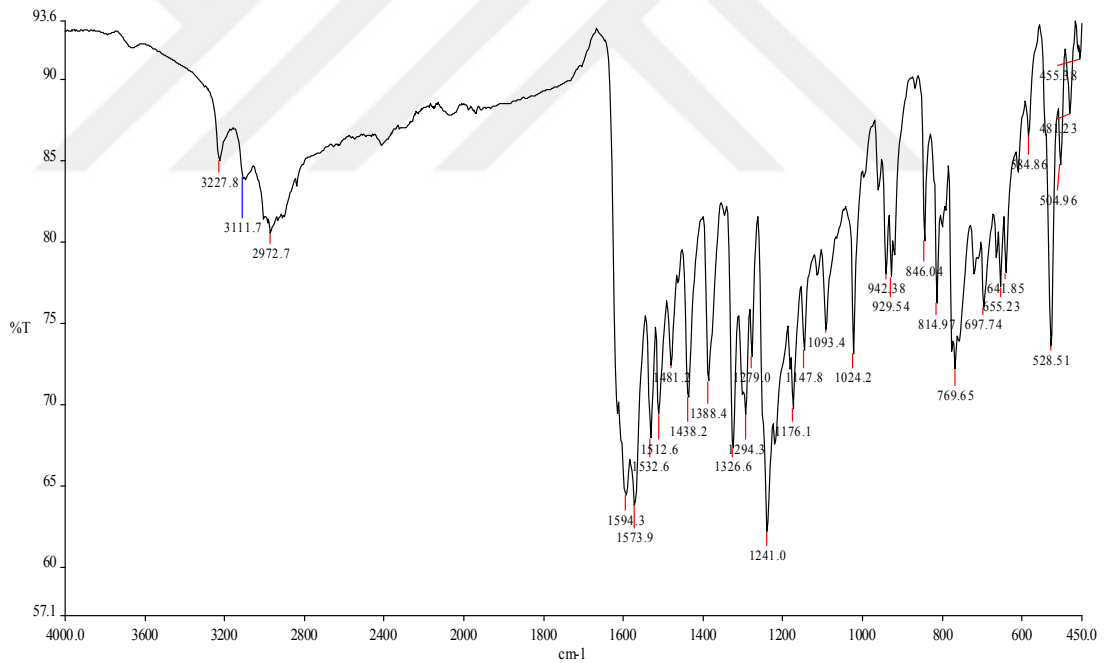
Şekil 3.97. SY30B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.98. SY30B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR D<sub>2</sub>O değişim spektrumu.



Şekil 3.99. SY30B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

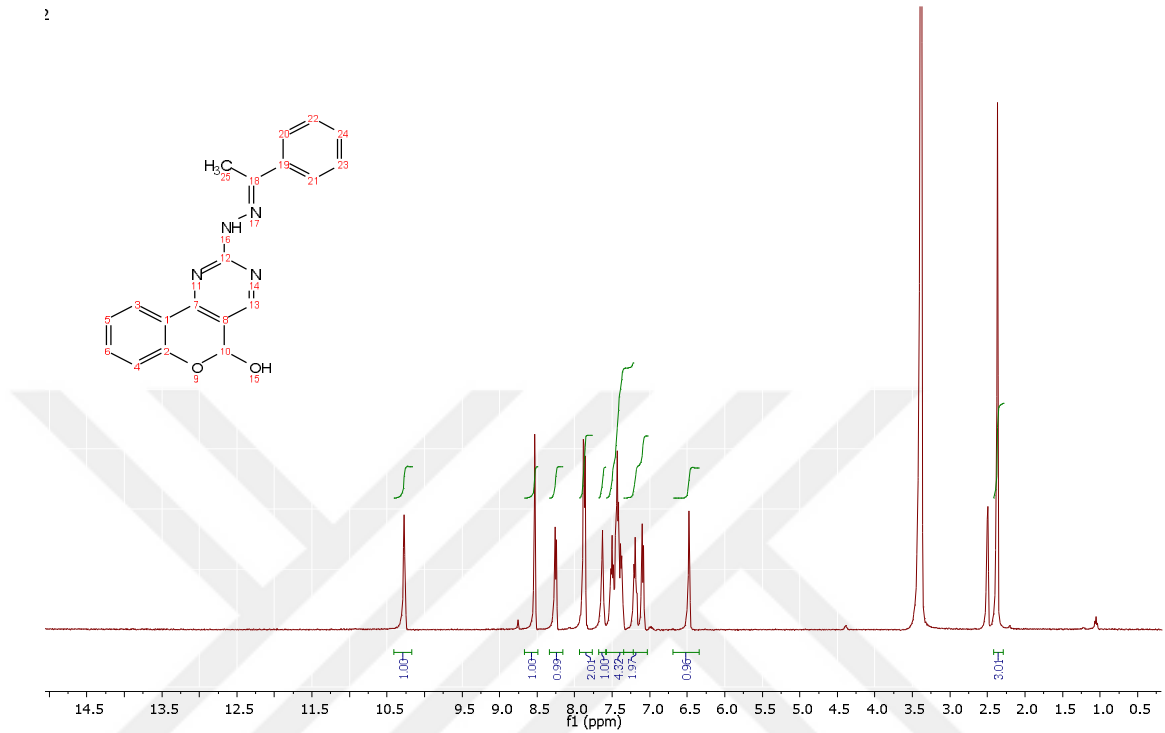


Şekil 3.100. SY30B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %71, e.n.: 243-245 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3227,8 (NH), 3111,7-2972,7 (C-H), 1594,3 (C=O), 1532,6-1512,6 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,84 (s, 1H, OH), 10,43 (s, 1H, NH), 8,70 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,19 (s, 1H, CCHNNHC), 6,94-7,66 (m, 8H, Ar-H), 3,79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 192.87 (C=O), 161,02, 160,84, 156,74, 151,66, 145,55, 133,87, 130,81, 128,90, 127,50, 124,99, 122,76, 119,90, 117,16, 114,78, 55,73 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).

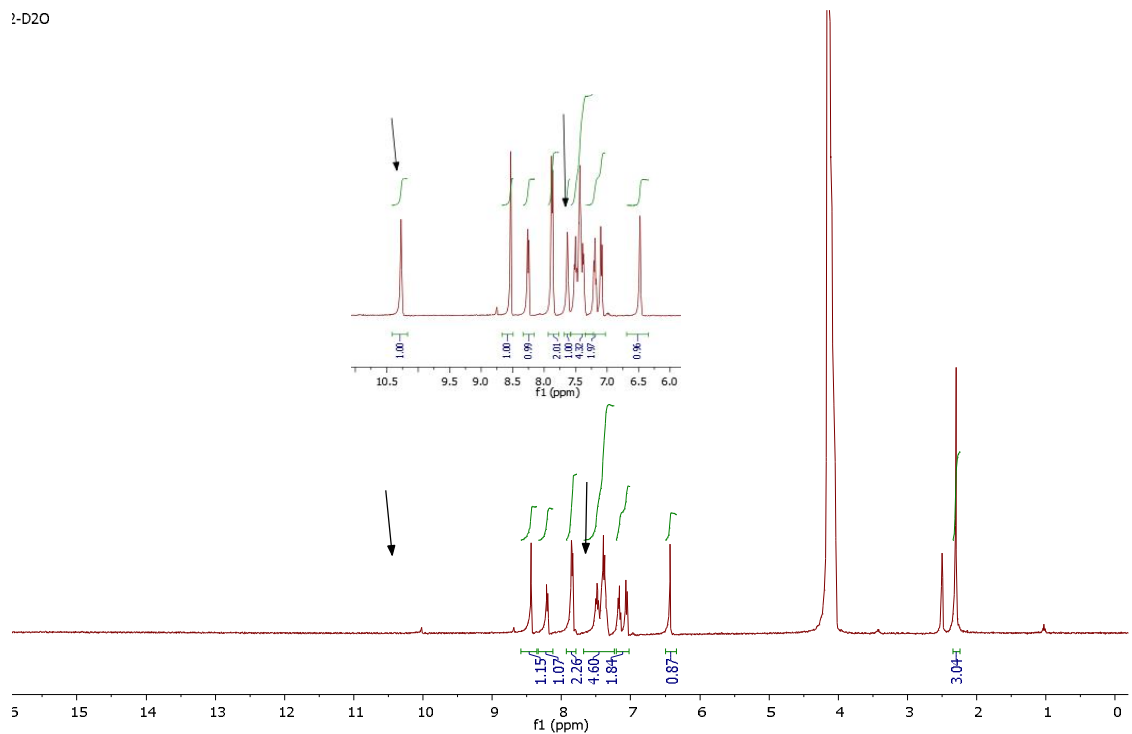
3.4.7. 2-[(2E)-2-(1-feniletiliden)hidrazino]-5H-kromeno[4,3-d]pirimidin-5-ol  
(SY31A)

2

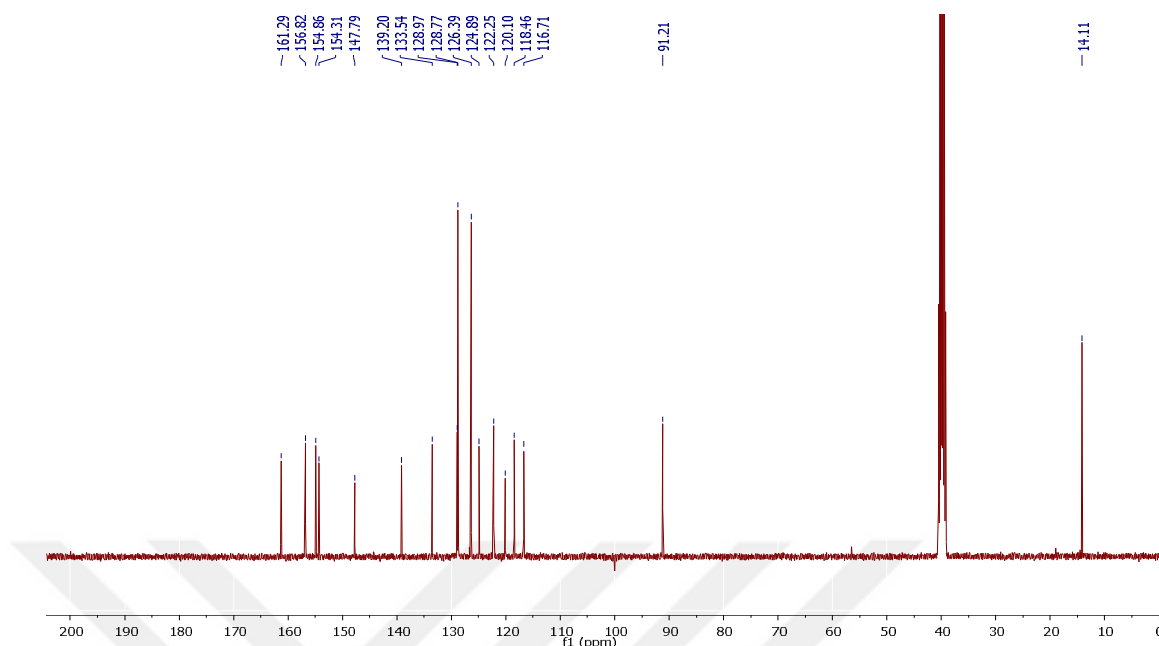


Şekil 3.101. SY31A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

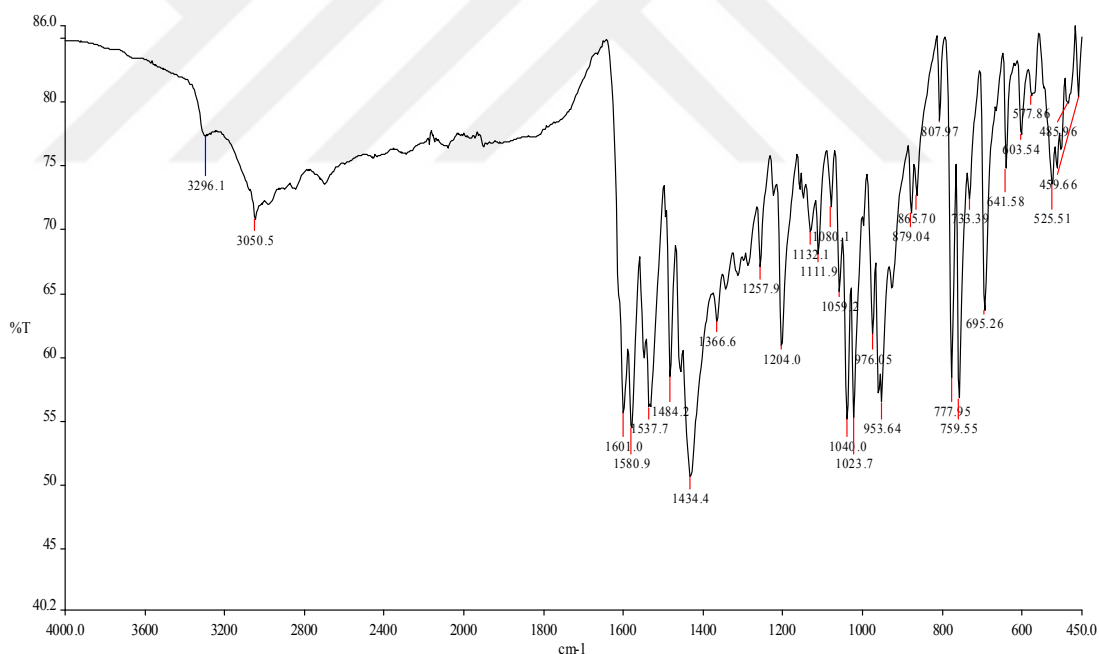
2-D2O



Şekil 3.102. SY31A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR D<sub>2</sub>O değişim spektrumu.



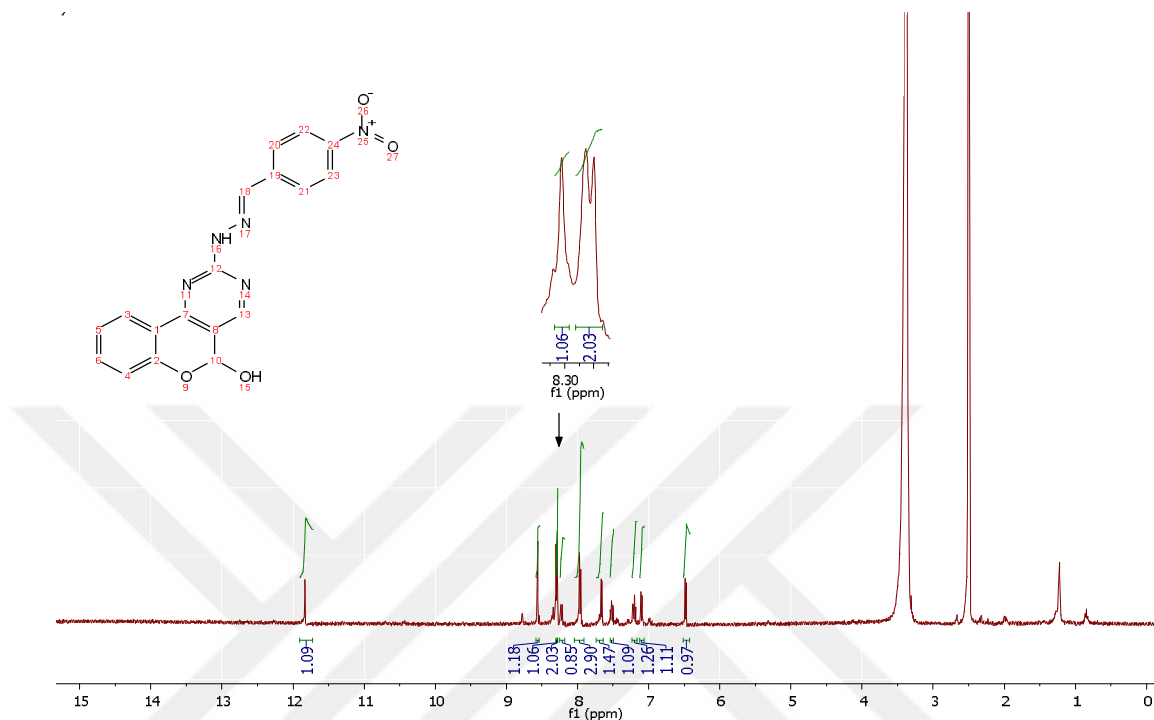
Şekil 3.103. SY31A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



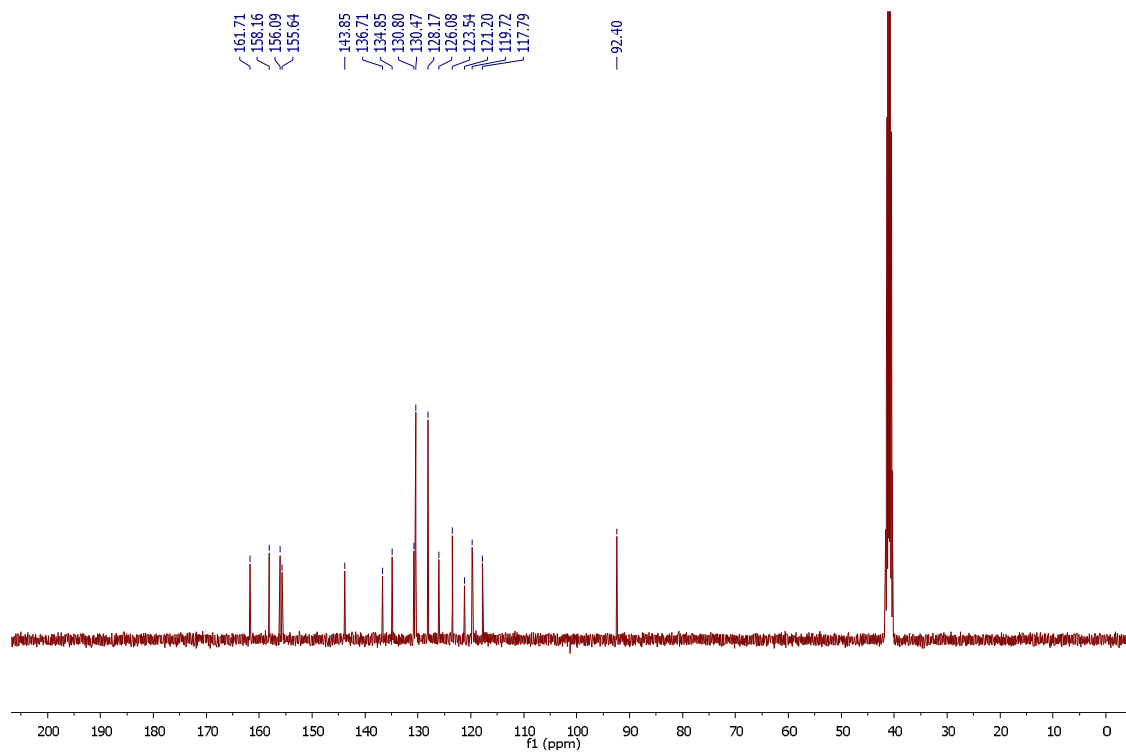
Şekil 3.104. SY31A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %85, e.n.: 217-218 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3296,1(NH), 3050,5 (C-H), 1601,0-1580,9 (C=N), 1537,7-1434,4 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10,27 (s, 1H, OH), 8,53-6,98 (m, 10H, Ar-H), 7,63 (s, 1H, CNHN), 6,48 (s, 1H, OCHOHC), 2,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 161,29, 156,82, 154,86, 154,31, 147,79, 139,20, 133,54, 128,97, 128,77, 126,39, 124,89, 122,25, 120,10, 118,46, 116,71, 91,21 (OCHOHC), 14,11 ( $\text{CH}_3$ ).

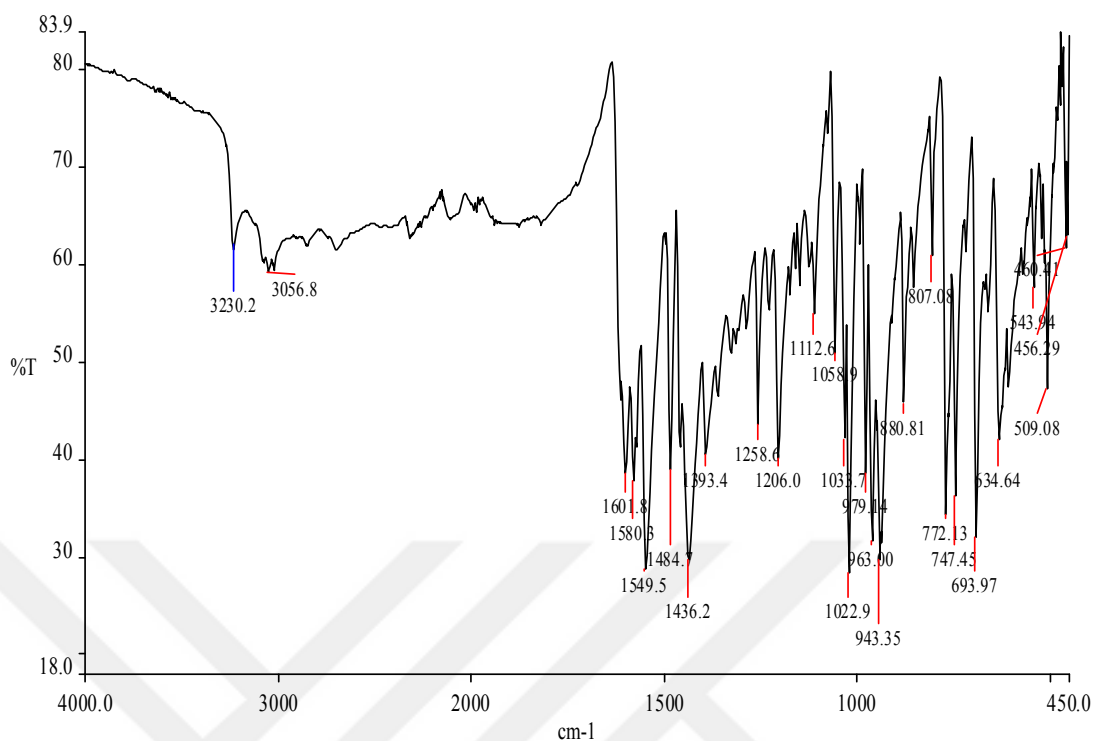
3.4.8. 2- $\{(2E)\text{-}2\text{-}[(4\text{-nitrofenil)metiliden]hidrazino}\}\text{-}5H\text{-kromeno}[4,3\text{-}d]\text{pirimidin-}5\text{-ol (SY32A)}$



Şekil 3.105. SY32A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.106. SY32A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

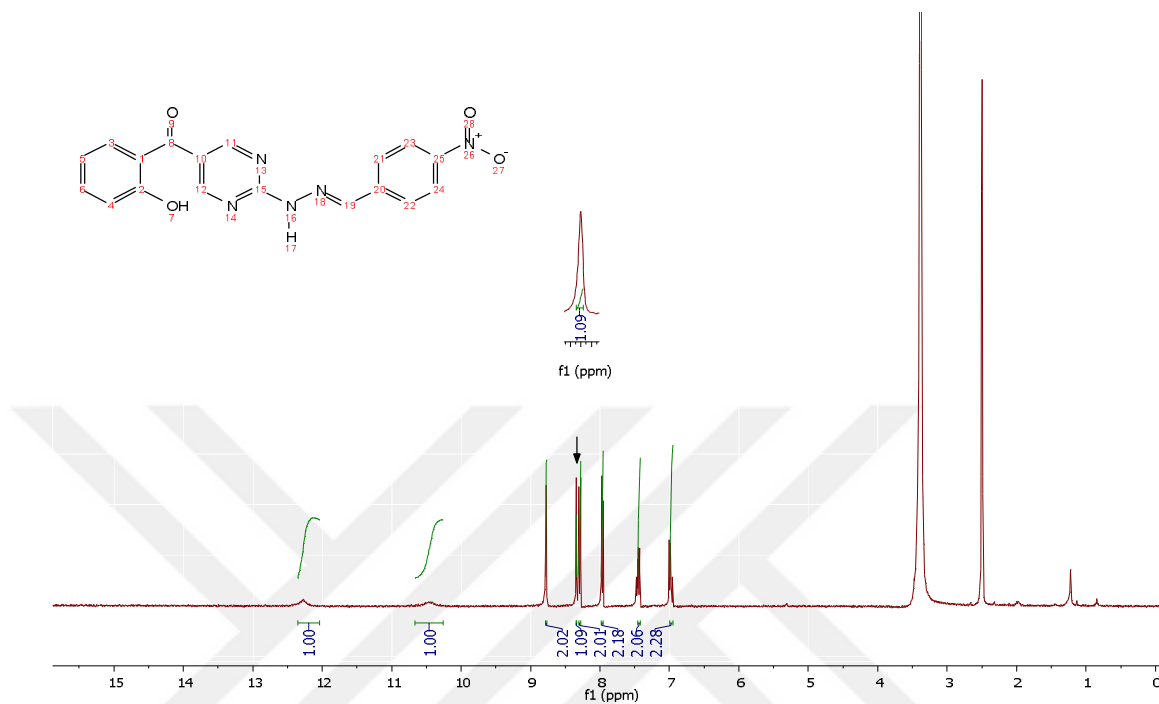


Şekil 3.107. SY32A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

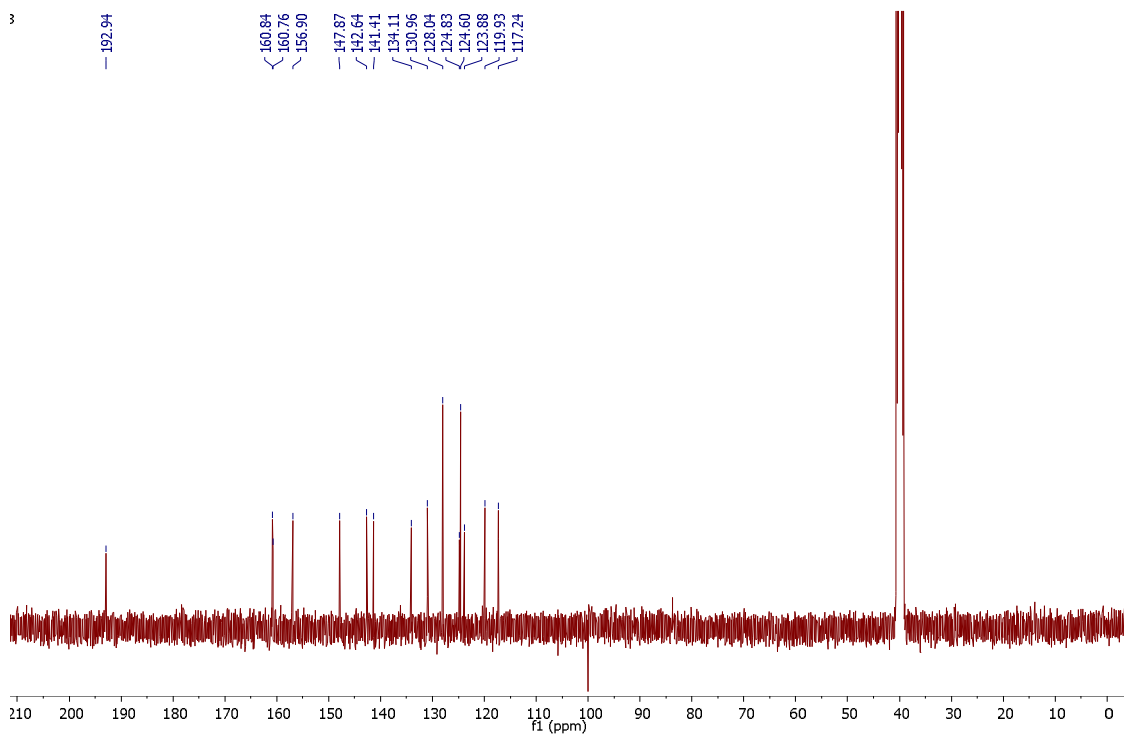
Sarı, verim %14, e.n.: 269-271 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3230,2 (NH), 3056,8 (C-H), 1601,8-1580,3 (C=N), 1549,5-1484,7 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,83 (s, 1H, OH), 8,56 (s, 1H, NCHC), 8,30-7,09 (m, 9H, Ar-H), 7,52 (s, 1H, CNHN), 6,47-6,49 (d, 1H, OCHOHC).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 161,71, 158,16, 156,09, 155,64, 143,85, 136,71, 134,85, 130,80, 130,47, 128,17, 126,08, 123,54, 121,20, 119,72, 117,79, 92,40 (OCHOHC).



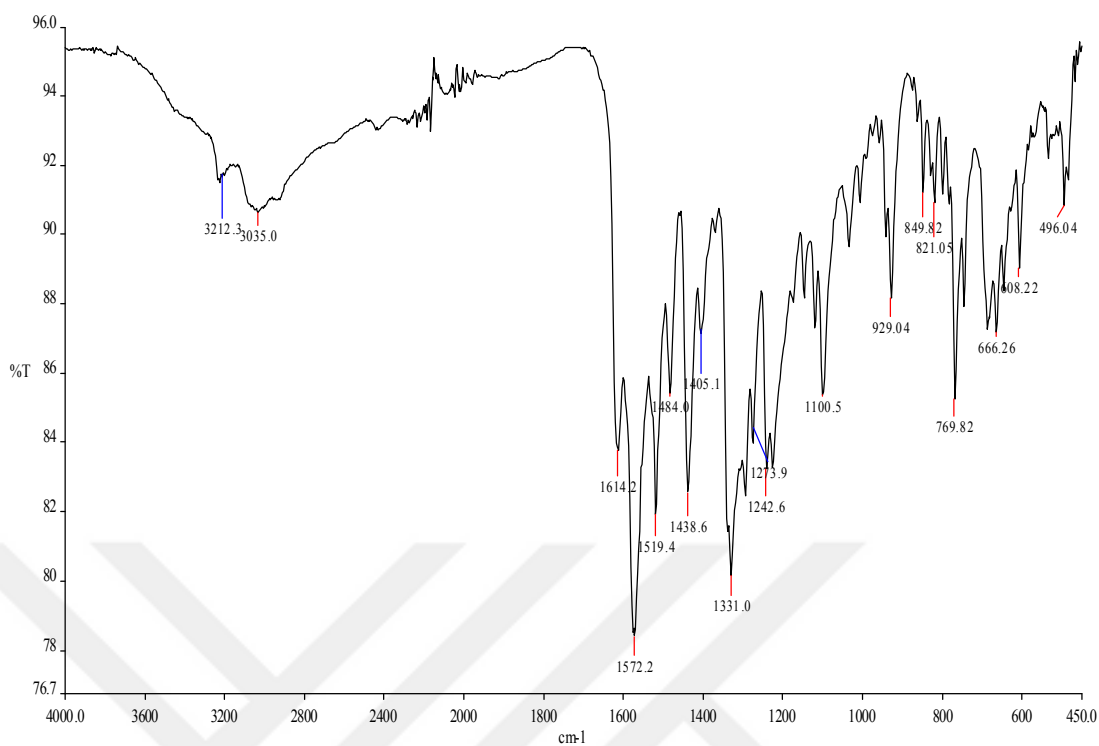
**3.4.9. (2-((2E)-2-[(4-nitrofenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil) metanon (SY32B)**



Şekil 3.108. SY32B bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



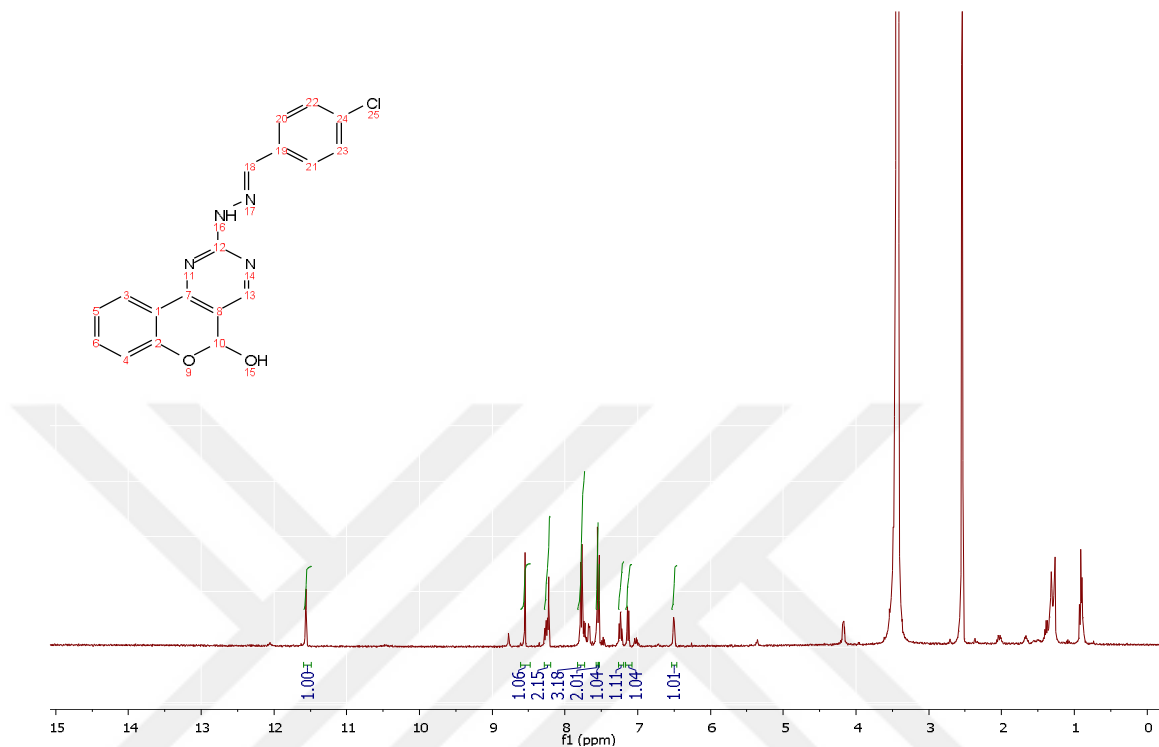
Şekil 3.109. SY32B bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



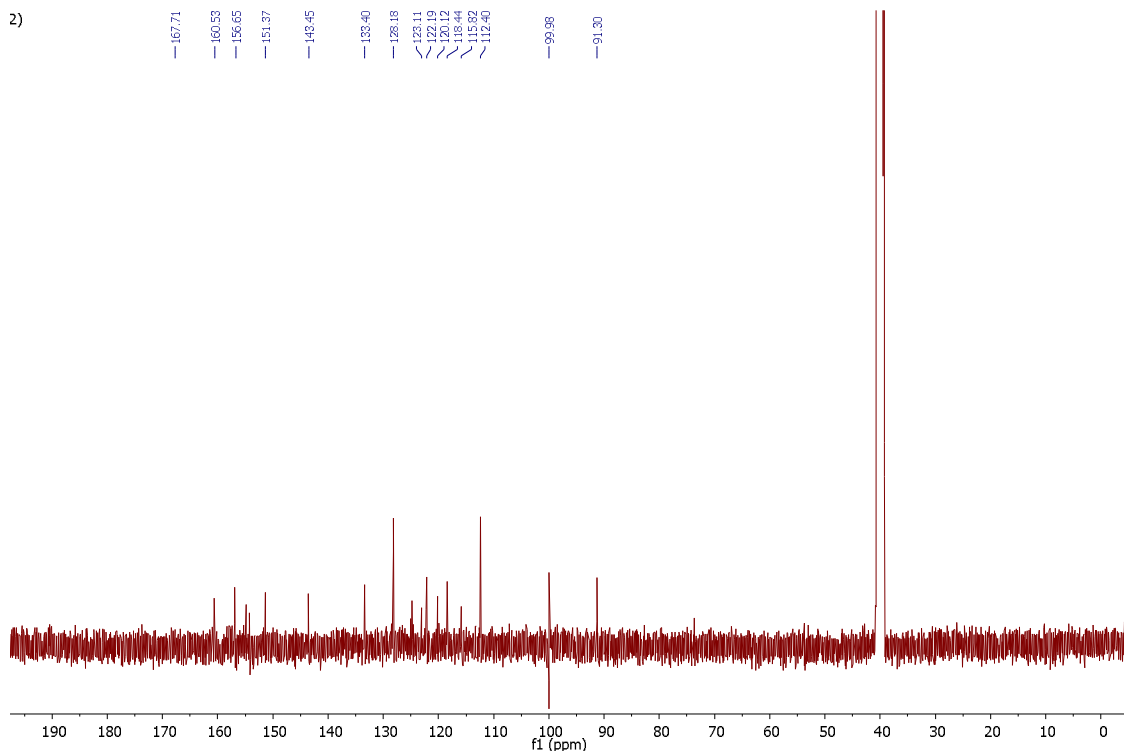
Şekil 3.110. SY32B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %70, e.n.: 260-262 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3212,3 (NH), 3035,0 (C-H), 1614,2 (C=O), 1572,2 (C=N), 1519,4-1438,6 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,27 (s, 1H, OH), 10,44 (s, 1H, NH), 8,78 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,34 (s, 1H, CCHNNHC), 6,96-8,30 (m, 8H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 192,94 (C=O), 160,84, 160,76, 156,90, 147,87, 142,64, 141,41, 134,11, 130,96, 128,04, 124,83, 124,60, 123,88, 119,93, 117,24.

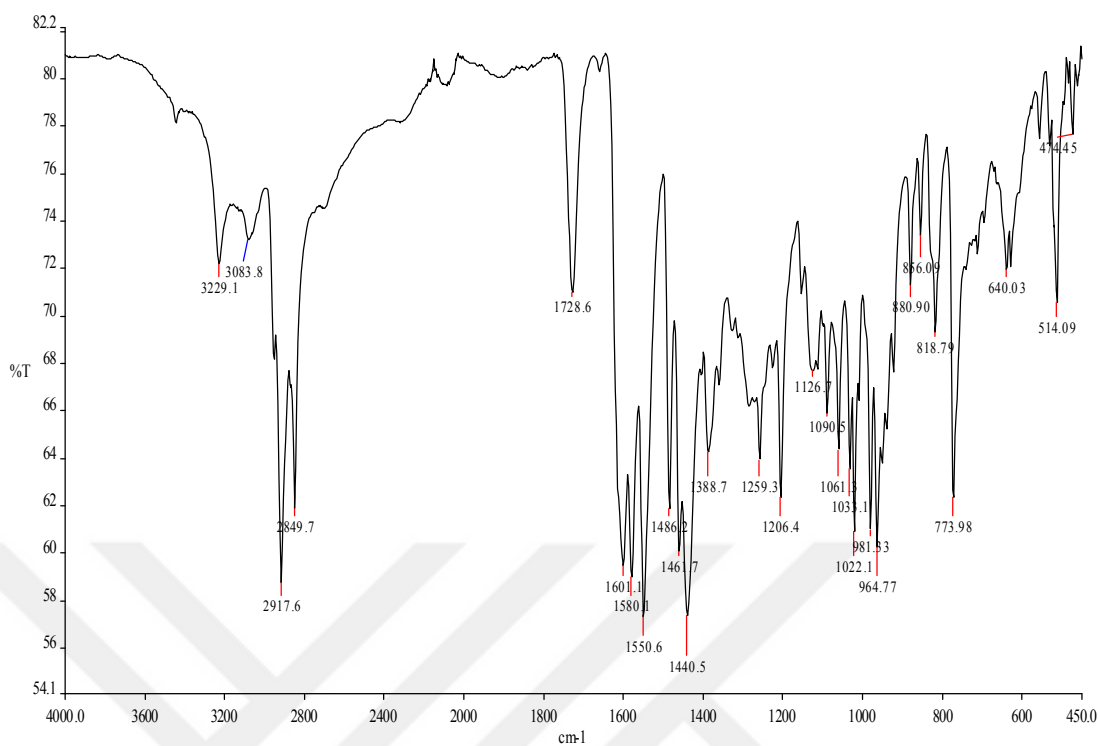
3.4.10. 2- $\{(2E)$ -2-[(4-klorofenil)metiliden]hidrazino}-5*H*-kromeno[4,3-*d*] pirimidin-5-ol (SY33A)



Şekil 3.111. SY33A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



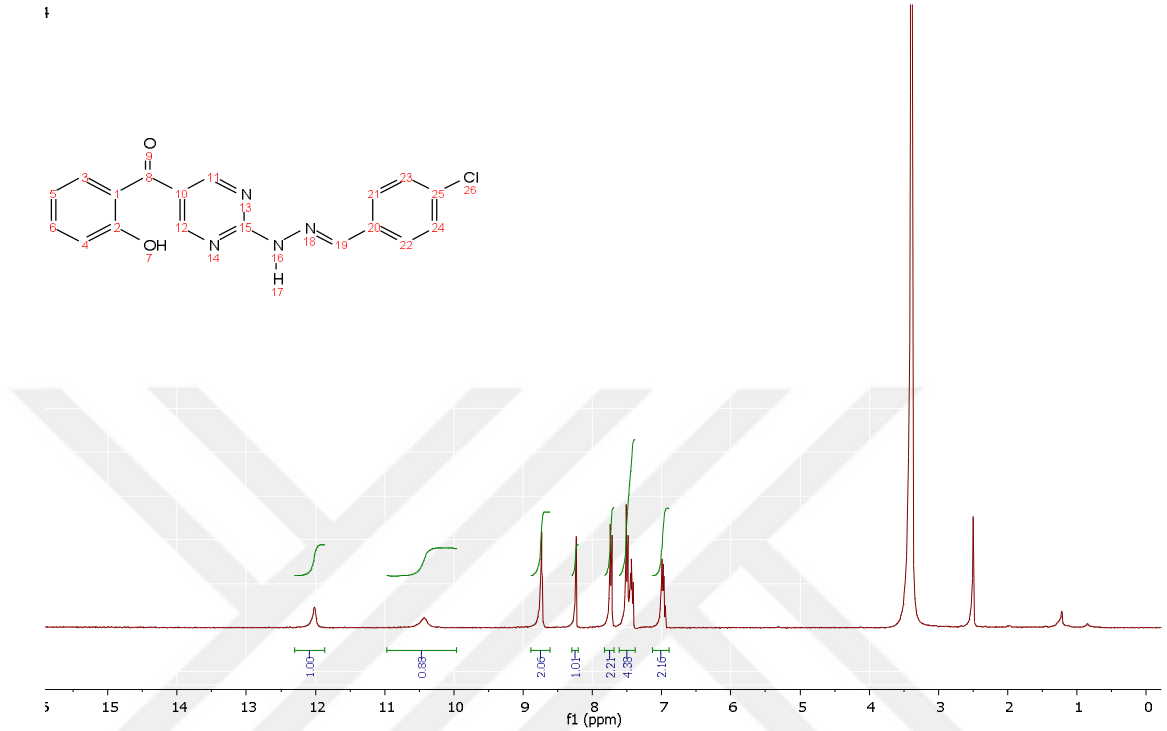
Şekil 3.112. SY33A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



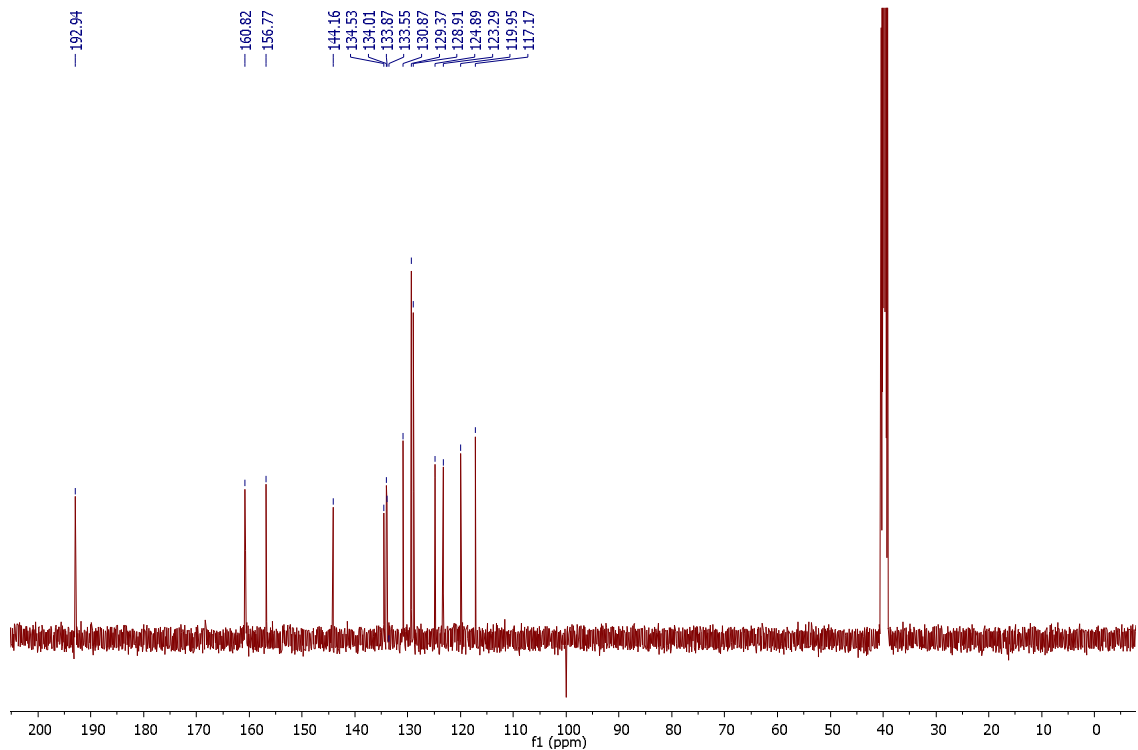
Şekil 3.113. SY33A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Krem, verim %21, e.n.: 243-245 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3229,1 (NH), 3083,8, 2917,6-2849,7 (C-H), 1601,1-1580,1 (C=N), 1486,2-1440,5 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,56 (s, 1H, OH), 8,55 (s, 1H, NCHC), 8,22-7,12 (m, 9H, Ar-H), 7,53 (s, 1H, CNHN), 6,51-6,50 (d, 1H, OCHOHC).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160,53, 156,65, 151,37, 143,45, 133,40, 128,18, 123,11, 122,19, 120,12, 118,44, 115,82, 112,40, 99,98, 91,30 (OCHOHC).

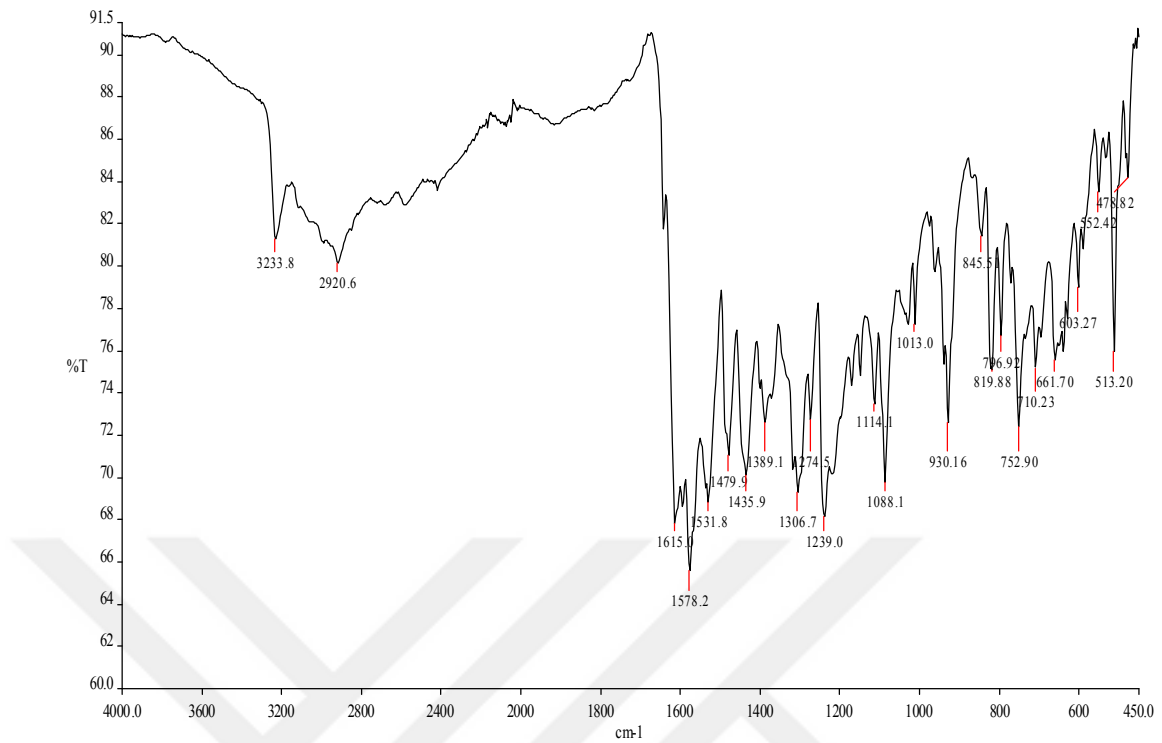
3.4.11. (2- $\{(2E)$ -2-[(4-klorofenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY33B)



Şekil 3.114. SY33B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



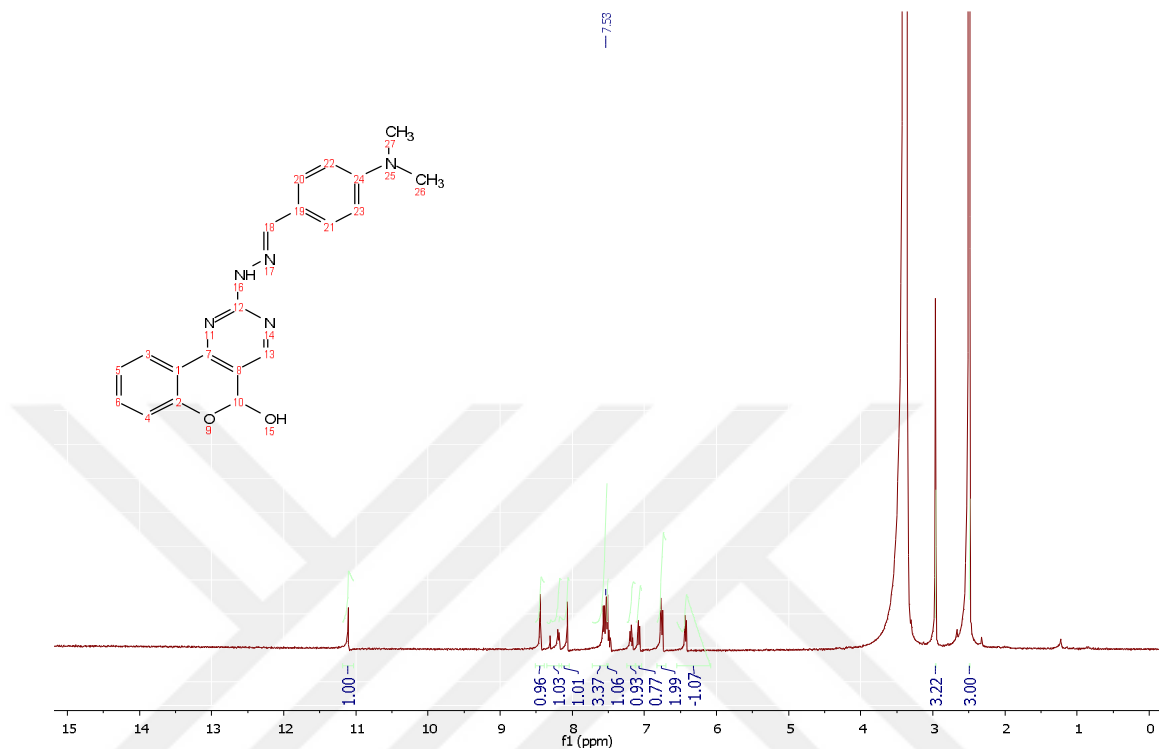
Şekil 3.115. SY33B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



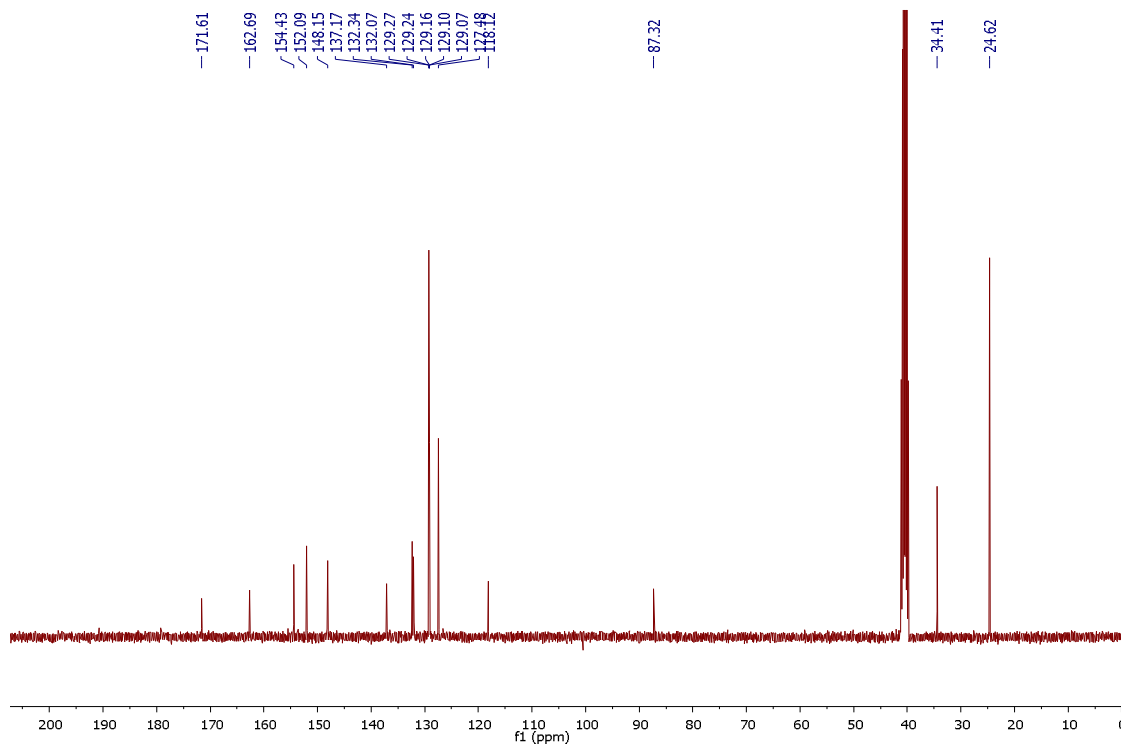
Şekil 3.116. SY33B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %65, e.n.: 208-210 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3233,8 (NH), 2920,6 (C-H), 1615,0 (C=O), 1578,2 (C=N), 1531,8-1479,9 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,01 (s, 1H, OH), 10,43 (s, 1H, NH), 8,73 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,23 (s, 1H, CCHNNHC), 6,95-7,74 (m, 8H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 192,94 (C=O), 160,82, 156,77, 144,16, 134,53, 134,01, 133,87, 133,55, 130,87, 129,37, 128,91, 124,89, 123,29, 119,95, 117,17.

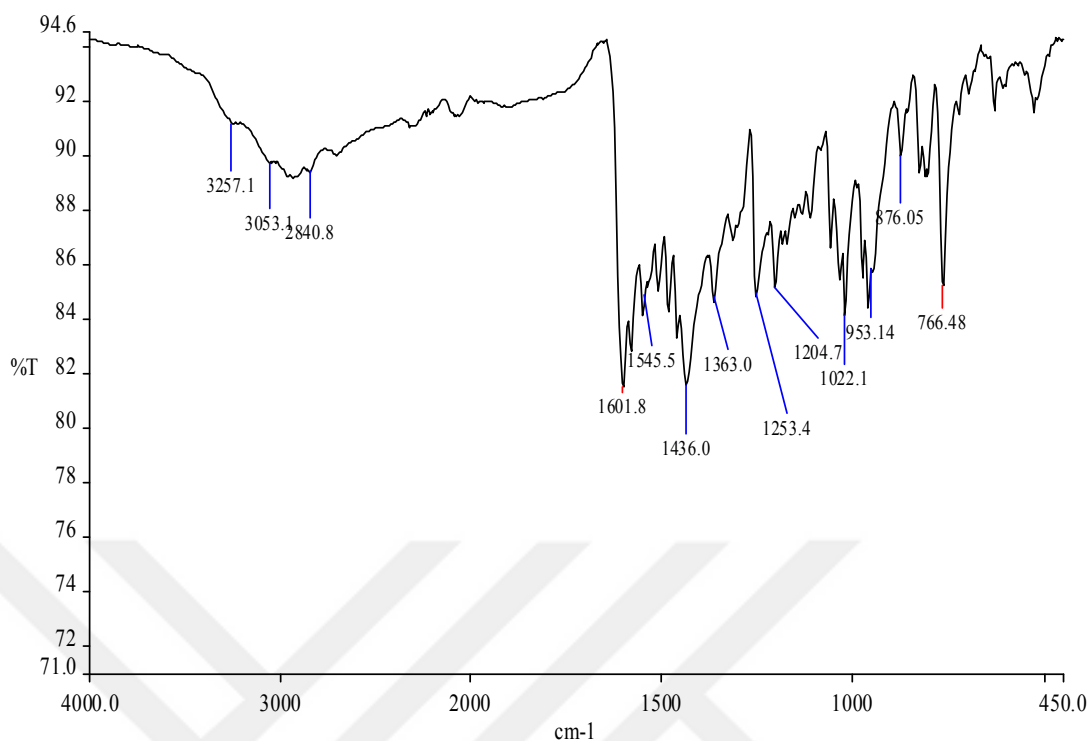
3.4.12. 2-[(2E)-2-{4-(dimetilamino)fenil}metiliden}hidrazino]-5H-kromeno[4,3-d]pirimidin-5-ol (SY34A)



Şekil 3.117. SY34A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.118. SY34A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

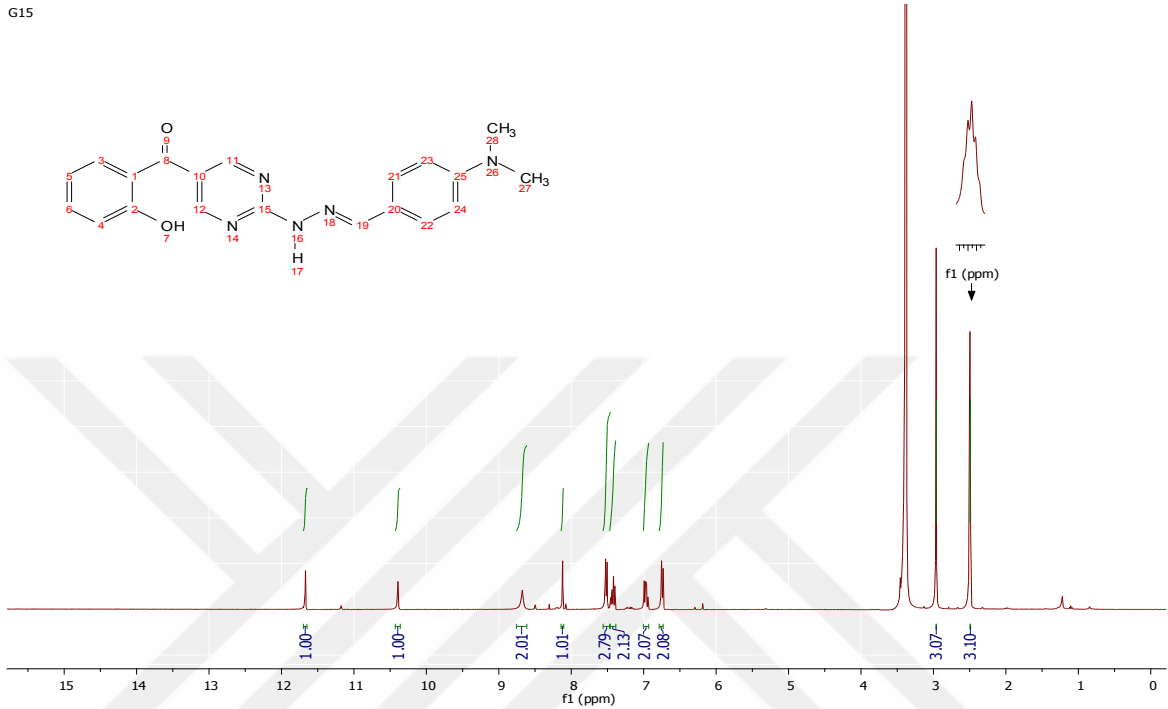


Şekil 3.119. SY34A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

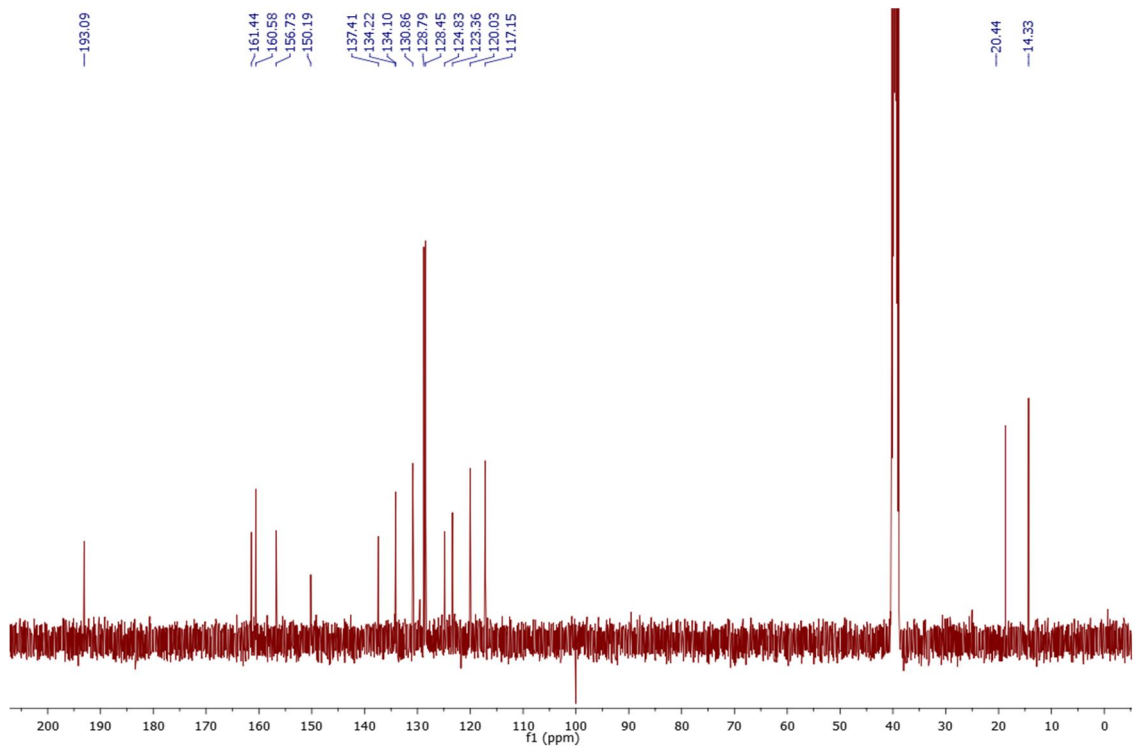
Sarı, verim %12, e.n.: 221-223 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3257,1 (NH), 3053,1-2840,8 (C-H), 1601,8-1545,5 (C=N), 1436,0-1363,0 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11,11 (s, 1H, OH), 8,44 (s, 1H, NCHC), 8,07-6,75 (m, 9H, Ar-H), 7,53 (s, 1H, CNHN), 6,51-6,50 (d, 1H, OCHOHC).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 171,61, 162,69, 154,43, 152,09, 148,15, 137,17, 132,34, 132,07, 129,27, 129,24, 129,16, 129,10, 129,07, 127,48, 118,12, 87,32 (OCHOHC), 34,41 ve 24,62 ( $\text{CH}_3\text{NCH}_3$ ).



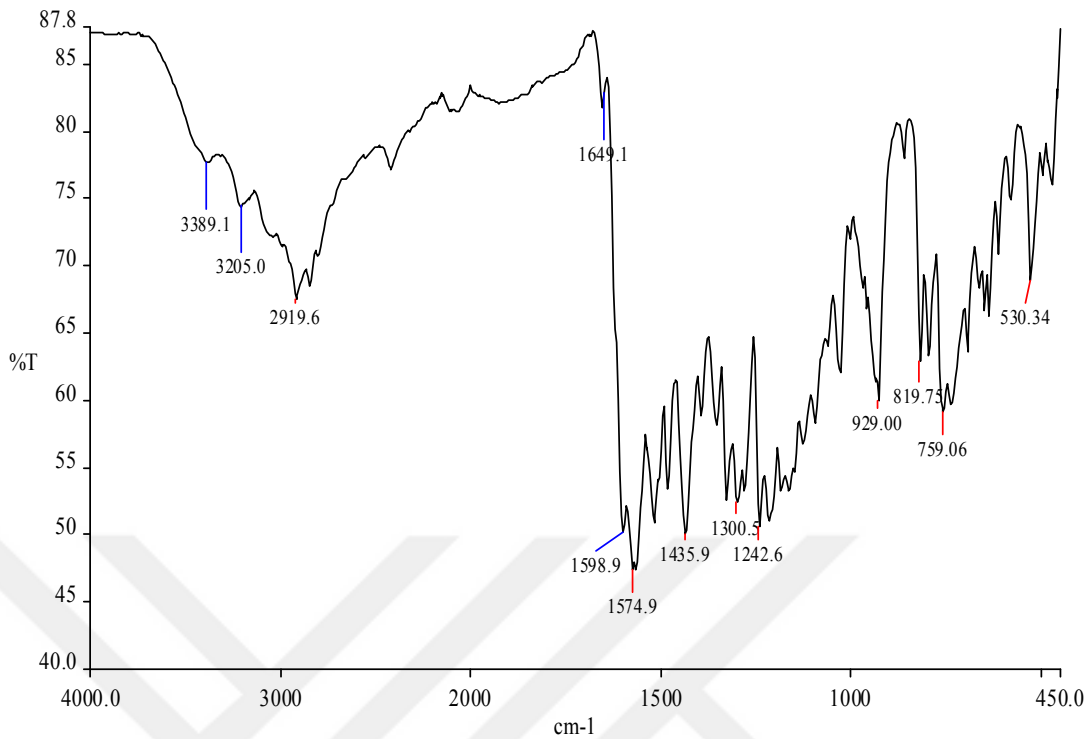
3.4.13. {2-[(2E)-2-{4-(dimetilamino)fenil}metiliden}hidrazino]pirimidin-5-il}(2-hidroksifenil)metanon (SY34B)



Şekil 3.120. SY34B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



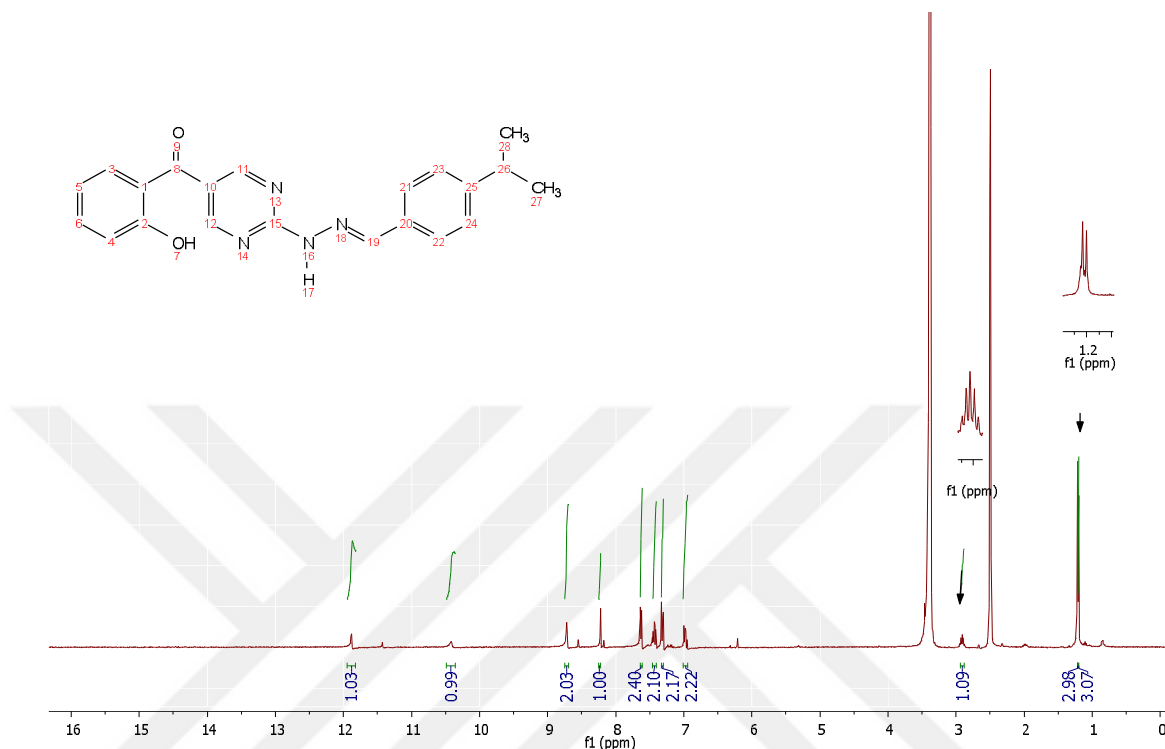
Şekil 3.121. SY34B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



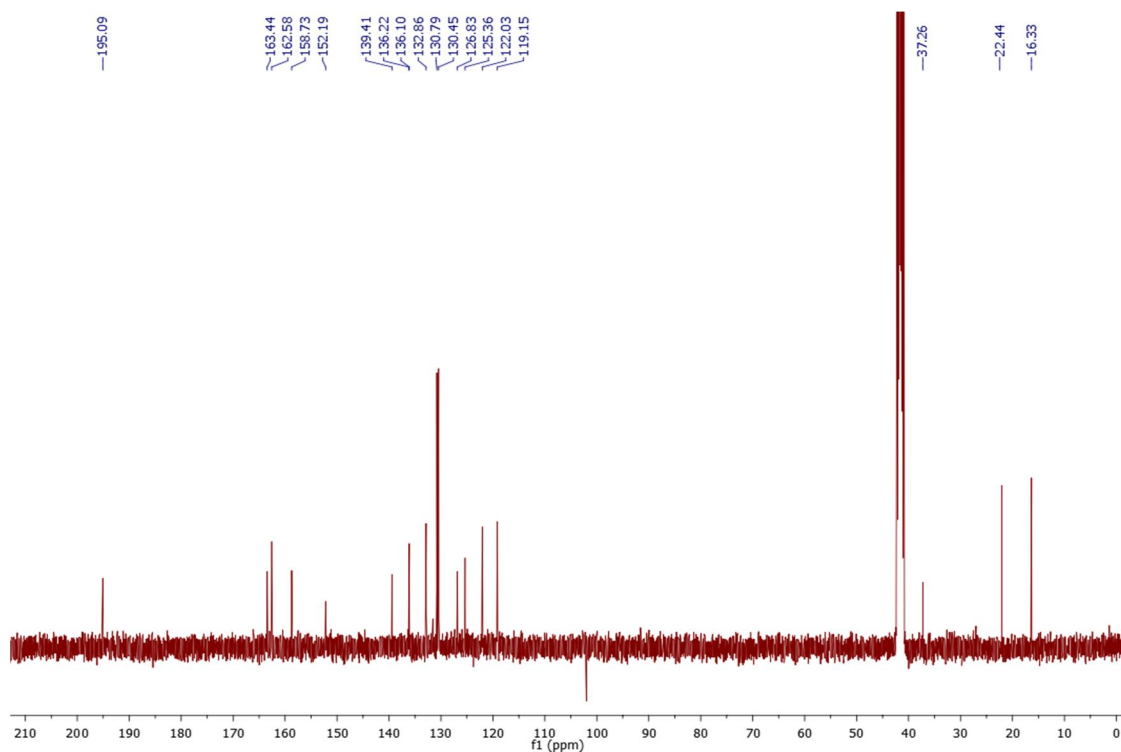
Şekil 3.122. SY34B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %80, e.n.: 231-233 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3389,1 (NH), 3205,0-2919.6 (C-H), 1655,2 (C=O), 1598,9 (C=N), 1574,9-1435,9 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,67 (s, 1H, OH), 10,39 (s, 1H, NH), 8,67 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,12 (s, 1H, CCHNNHC), 6,73-7,53 (m, 8H, Ar-H), 2,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{NCH}_3$ ), 2,48 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{NCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 193,09 (C=O), 161,44, 160,58, 156,73, 150,19, 137,41, 134,22, 134,10, 130,86, 128,79, 128,45, 124,83, 123,36, 120,03, 117,15, 20,44 ve 14,33 ( $\text{CH}_3\text{NCH}_3$ ).

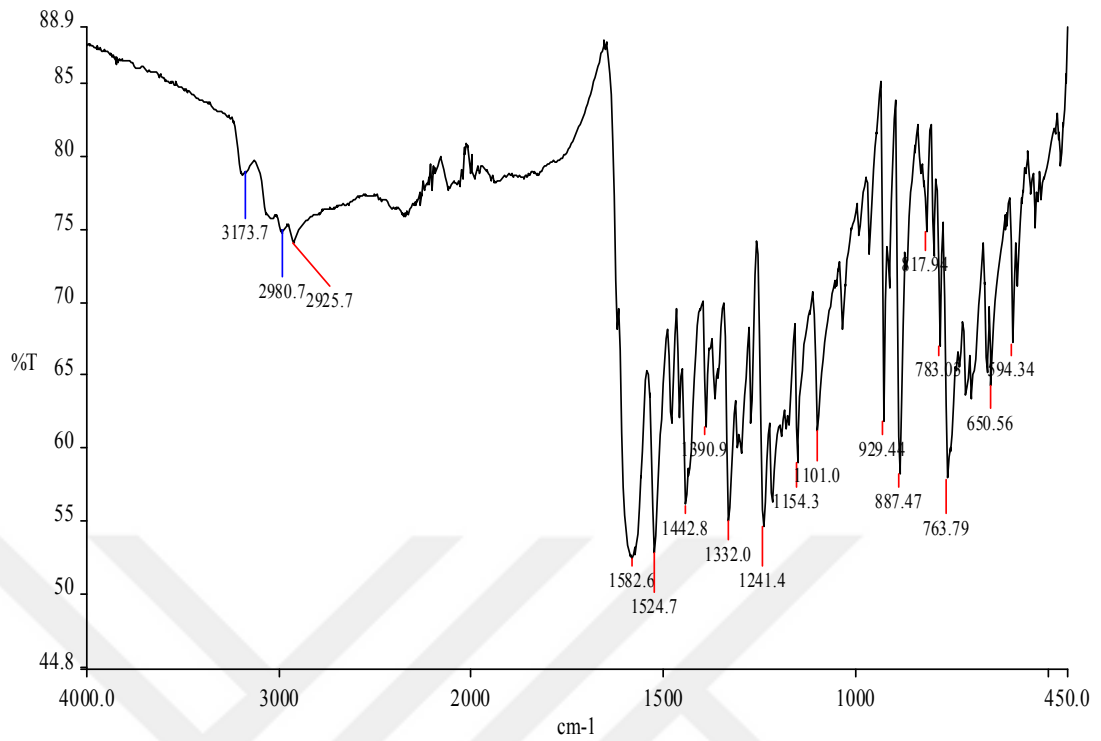
3.4.14. **{2-[(2E)-2-{[4-(1-metiletil)fenil]metiliden}hidrazino]pirimidin-5-il}(2-hidroksifenil)metanon (SY35B)**



Şekil 3.123. SY35B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



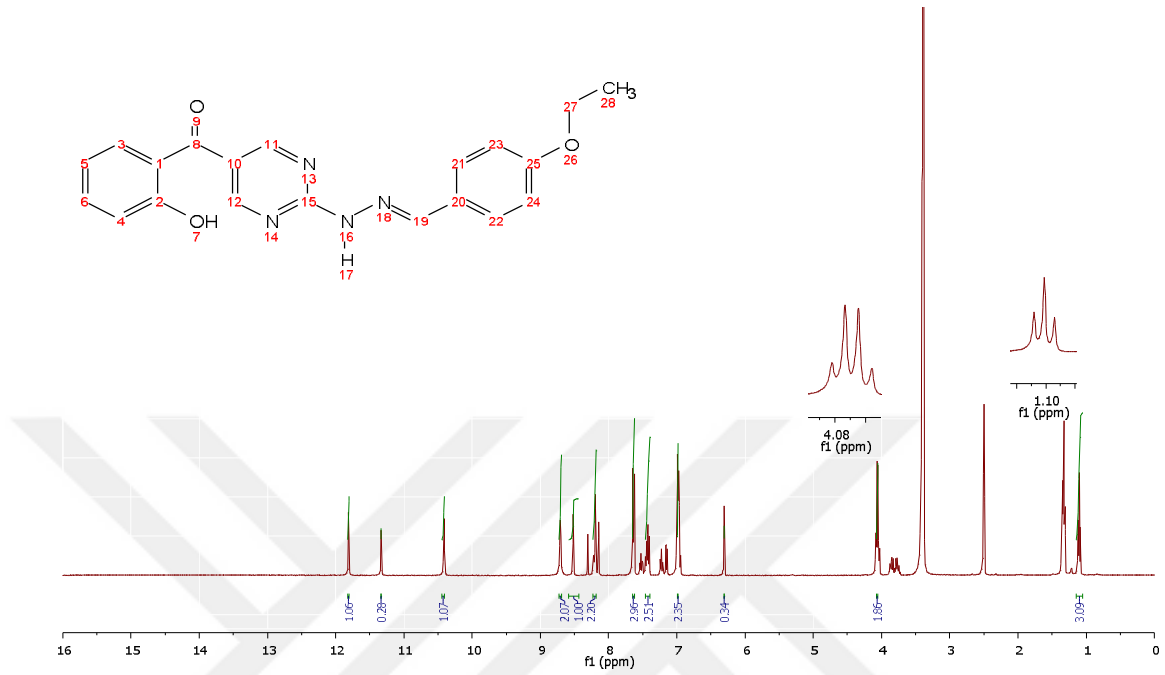
Şekil 3.124. SY35B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



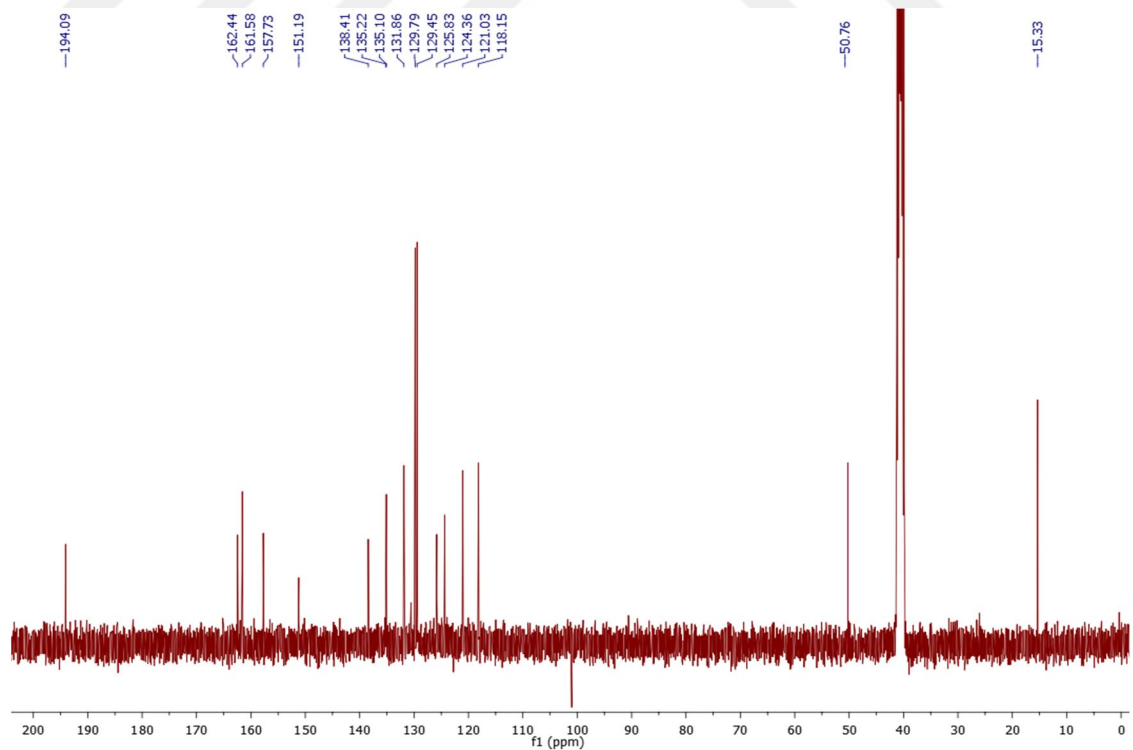
Şekil 3.125. SY35B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %83, e.n.: 209-213 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3173,7 (NH), 2980,7-2925,7 (C-H), 1582,6 (C=O), 1524,7 (C=N), 1442,8 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11,90 (s, 1H, OH), 10,42 (s, 1H, NH), 8,72 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,22 (s, 1H, CCHNNHC), 6,95-7,64 (m, 8H, Ar-H), 2,91 (h, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1,22 ve 1,20 (s, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 195,09 (C=O), 163,44, 162,58, 158,73, 152,19, 139,41, 136,22, 136,10, 132,86, 130,79, 130,45, 126,83, 125,36, 122,03, 119,15, 37,26 ( $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 22,44 ve 16,33 ( $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

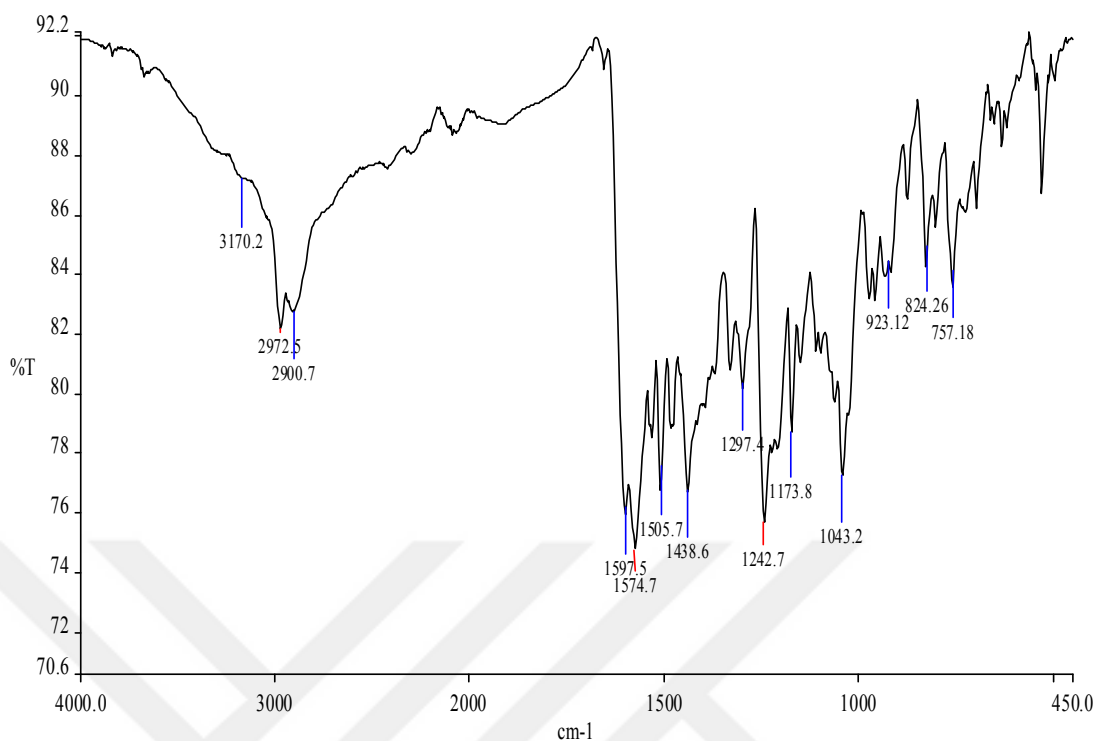
3.4.15. (2-((2E)-2-[(4-etoksifenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY36B)



Şekil 3.126. SY36B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



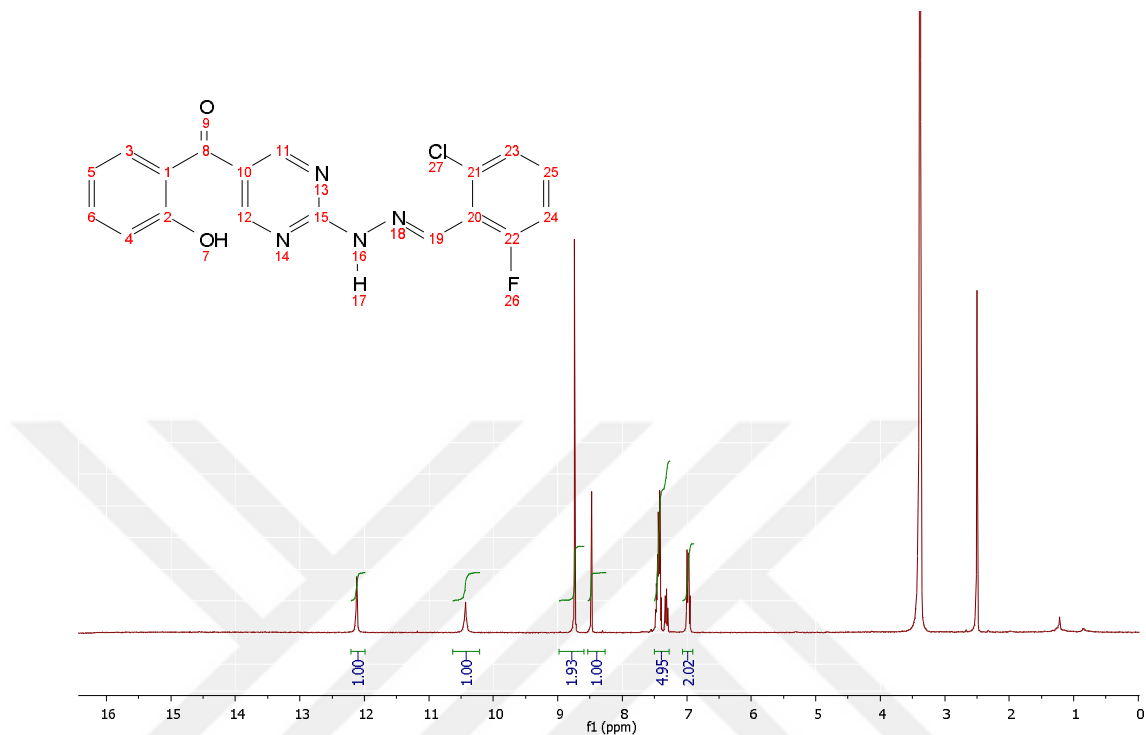
Şekil 3.127. SY36B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



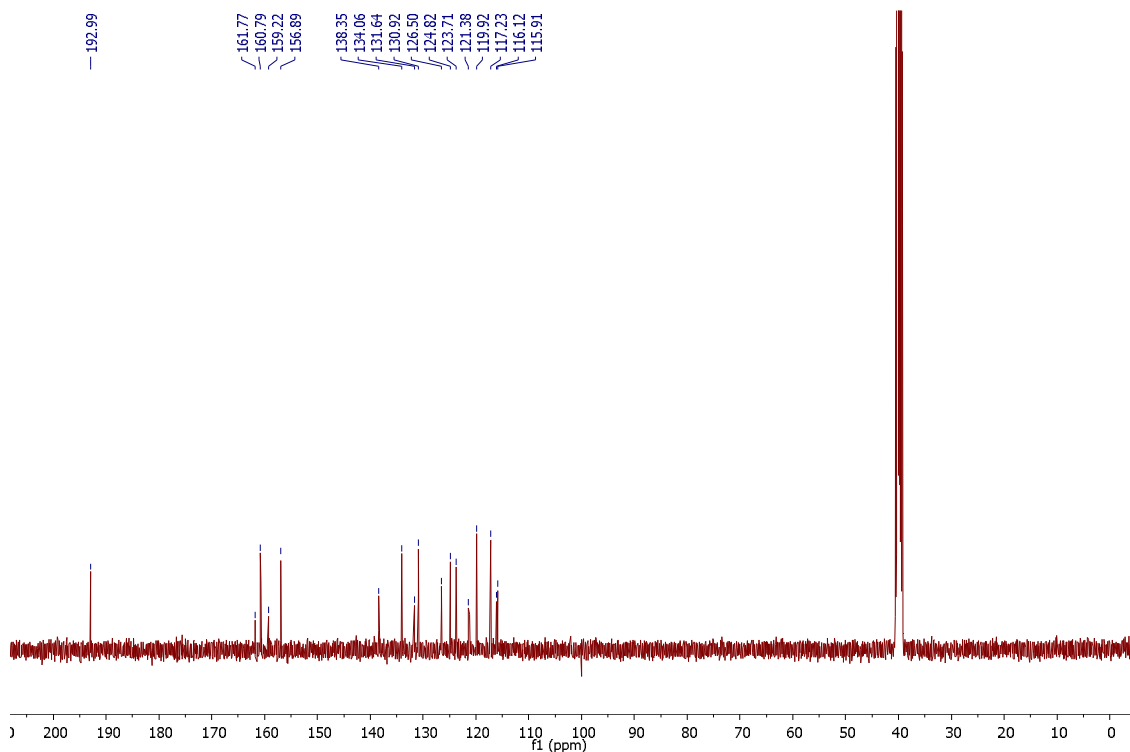
Şekil 3.128. SY36B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %91, e.n.: 168-170 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3170,2 (NH), 2972,5-2900,7 (C-H), 1597,5 (C=O), 1574,7 (C=N), 1505.7-1438,6 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11,81 (s, 1H, OH), 10,41 (s, 1H, NH), 8,66 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,52 (s, 1H, CCHNNHC), 6,97-8,19 (m, 8H, Ar-H), 4,05 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,12 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 194,09 (C=O), 162,44, 161,58, 157,73, 151,19, 138,41, 135,22, 135,10, 131,86, 129,79, 129,45, 125,83, 124,36, 121,03, 118,15, 50,76 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 15,33 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

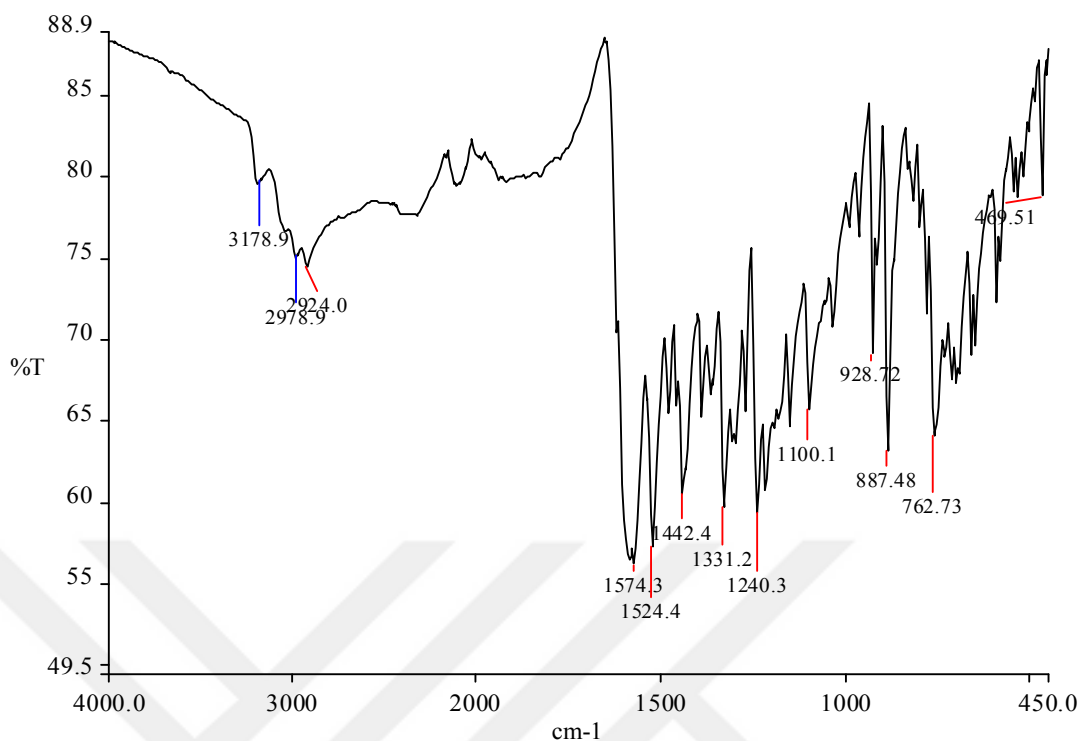
**3.4.16. (2-{{(2E)-2-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil) metanon (SY37B)**



Şekil 3.129. SY37B bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 3.130. SY37B bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

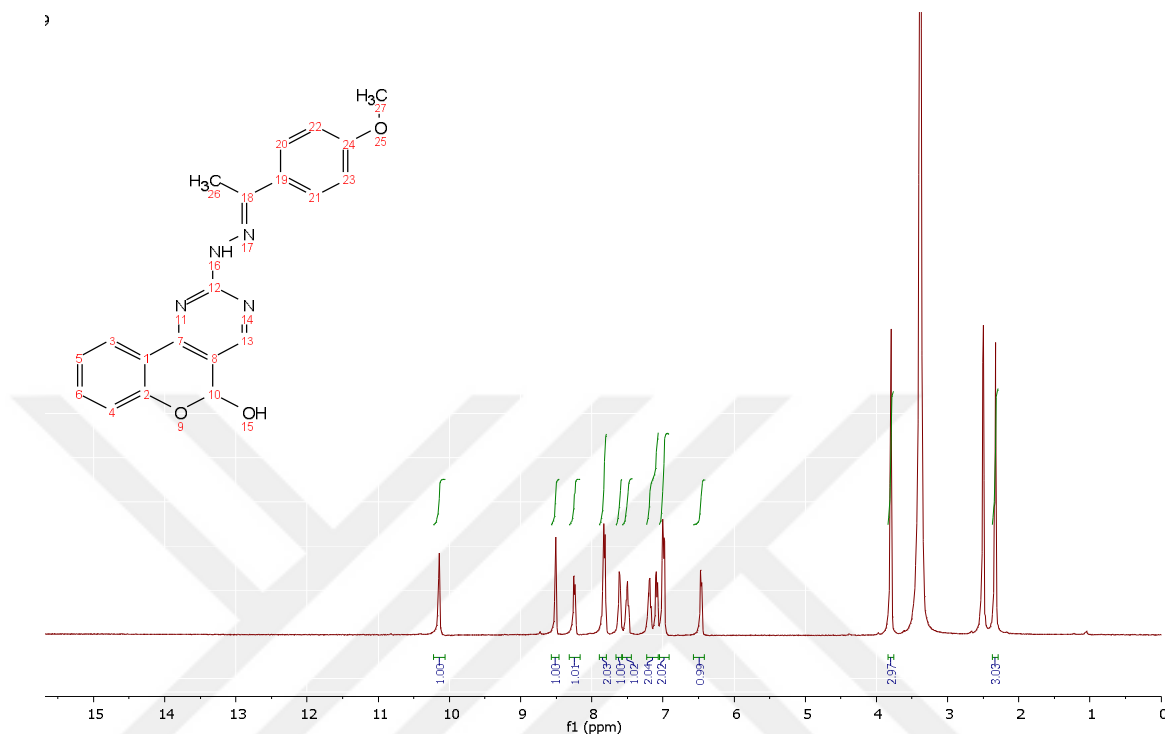


Şekil 3.131. SY37B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

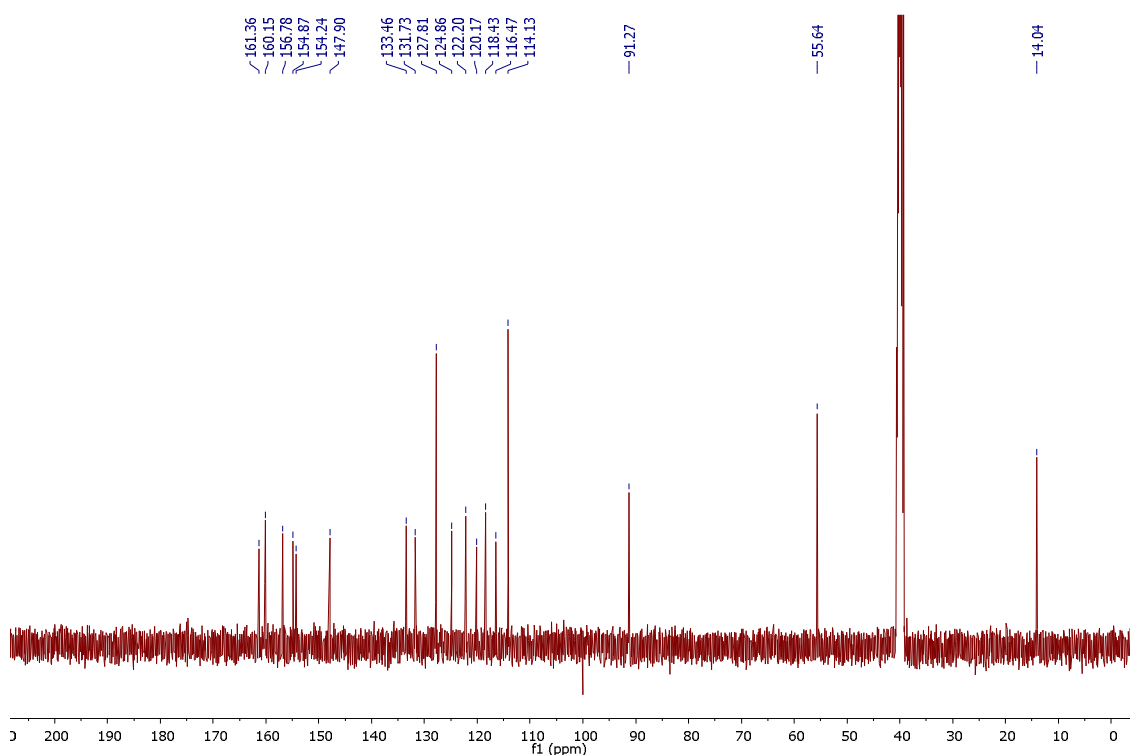
Sarı, verim %69, e.n.: 233-234 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3178,9 (NH), 2978,9-2924,0 (C-H), 1574,3 (C=O), 1524,4 (C=N), 1442,4 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,12 (s, 1H, OH), 10,43 (s, 1H, NH), 8,74 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,47 (s, 1H, CCHNNHC), 6,95-7,47 (m, 7H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 192,99 (C=O), 161,77, 160,79, 159,22, 156,89, 138,35, 134,06, 131,64, 130,92, 126,50, 124,82, 123,71, 121,38, 119,92, 117,23, 116,12, 115,91.



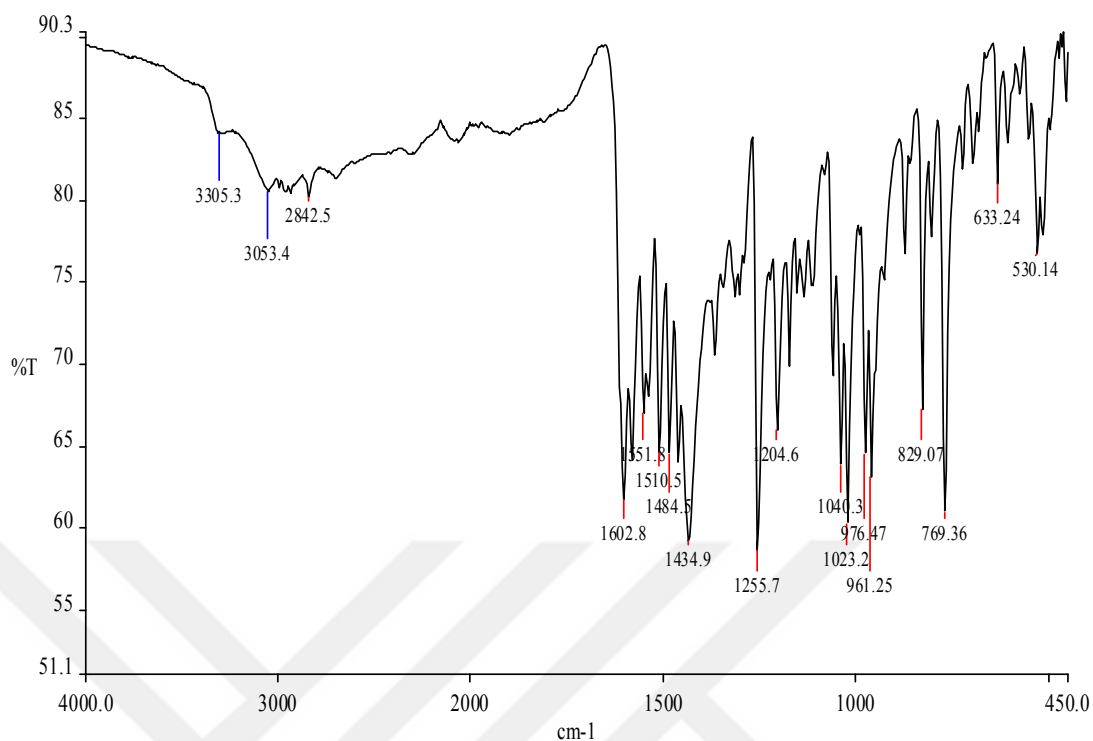
3.4.17. 2- $\{(2E)$ -2-[1-(4-metoksifenil)etiliden]hidrazino}-5*H*-kromeno[4,3-*d*] pirimidin-5-ol (SY38A)



Şekil 3.132. SY38A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



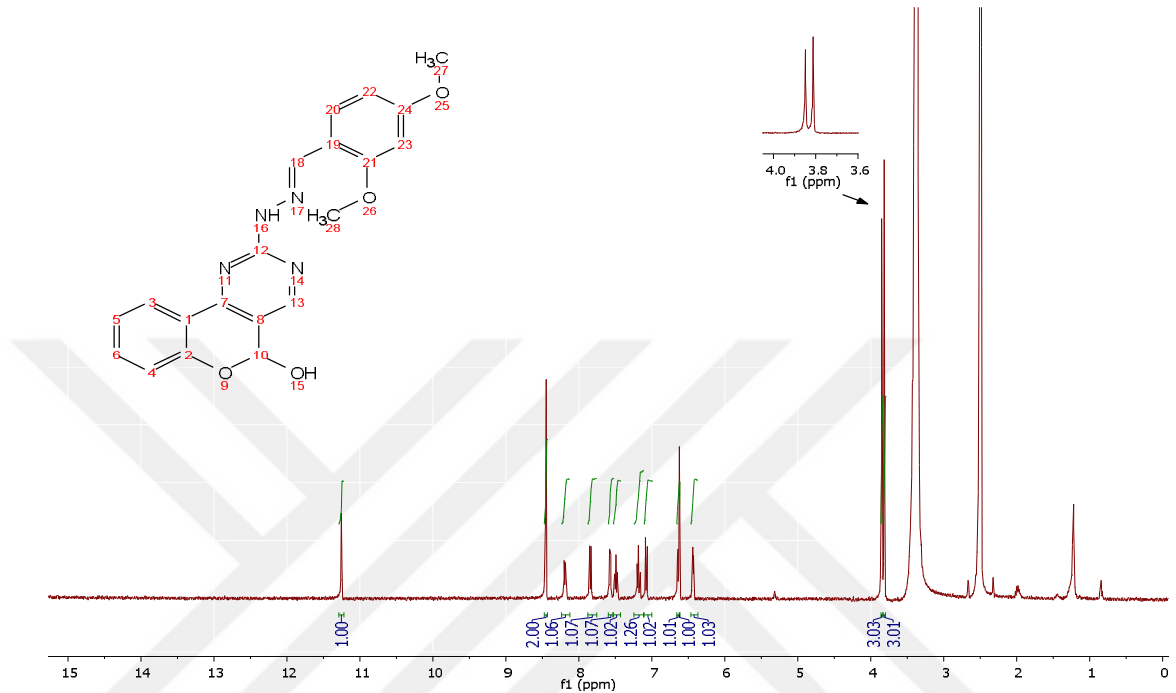
Şekil 3.133. SY38A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



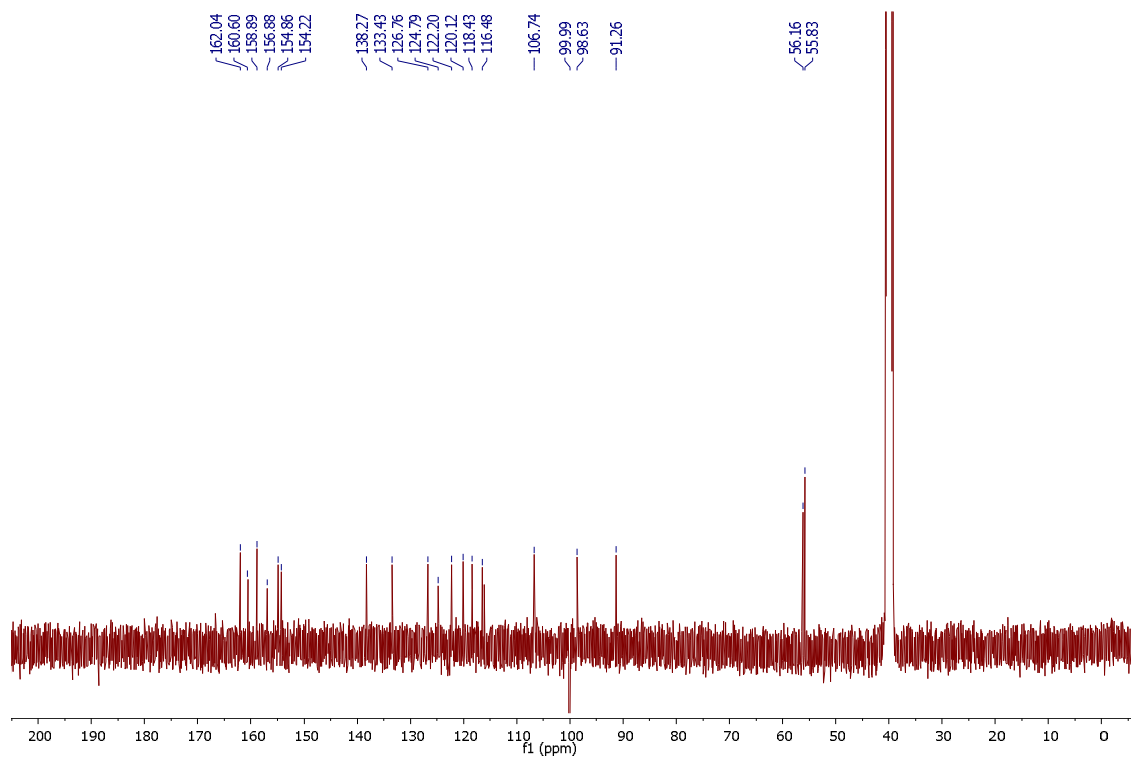
Şekil 3.134. SY38A bileşikine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %94, e.n.: 234-245 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3305,3 (NH), 3053,4-2842,5 (C-H), 1602,8-1581,2 (C=N), 1551,8-1510,5 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,14 (s, 1H, OH), 8,51-6,98 (m, 9H, Ar-H), 7,61 (s, 1H, CNHN), 6,46-6,47 (d, 1H, OCHOHC), 3,80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 161,36, 160,15, 156,78, 154,87, 154,24, 147,90, 133,46, 131,73, 127,81, 124,86, 122,20, 120,17, 118,43, 116,47, 114,13, 91,27 (OCHOHC), 55,64 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 14,04 ( $\text{CH}_3$ ).

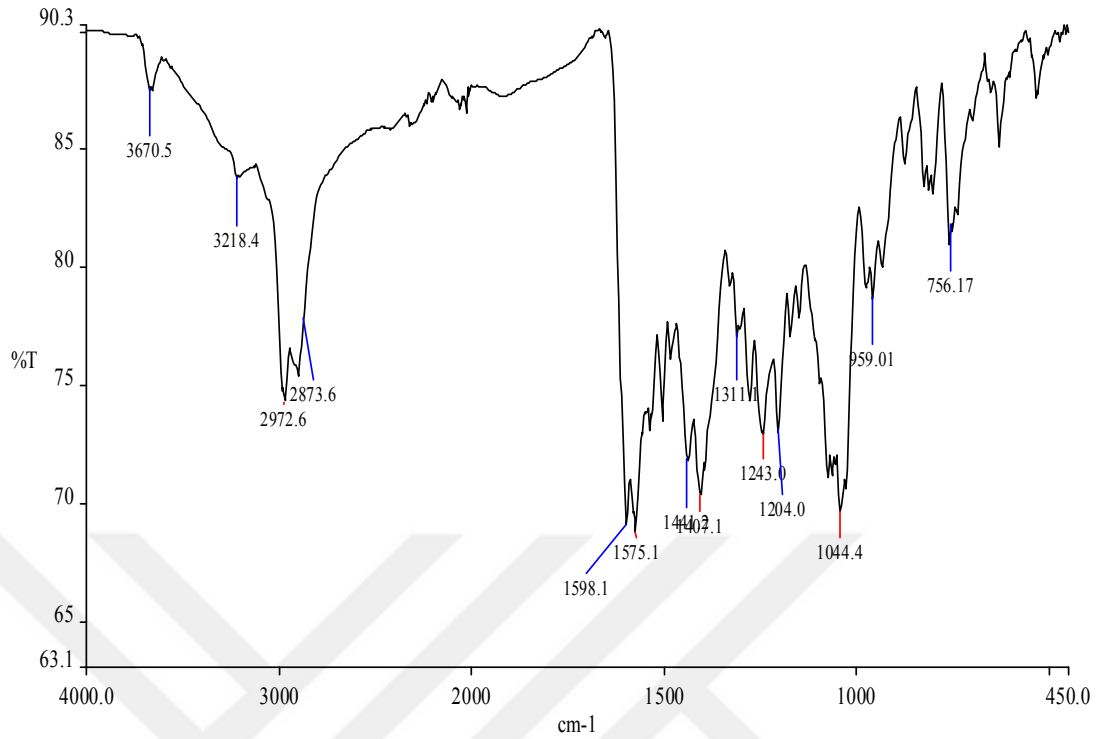
3.4.18. 2-{{(2E)-2-[(2,4-dimetoksifenil)metiliden]hidrazino}-5H-kromeno[4,3-d]pirimidin-5-ol (SY39A)



Şekil 3.135. SY39A bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



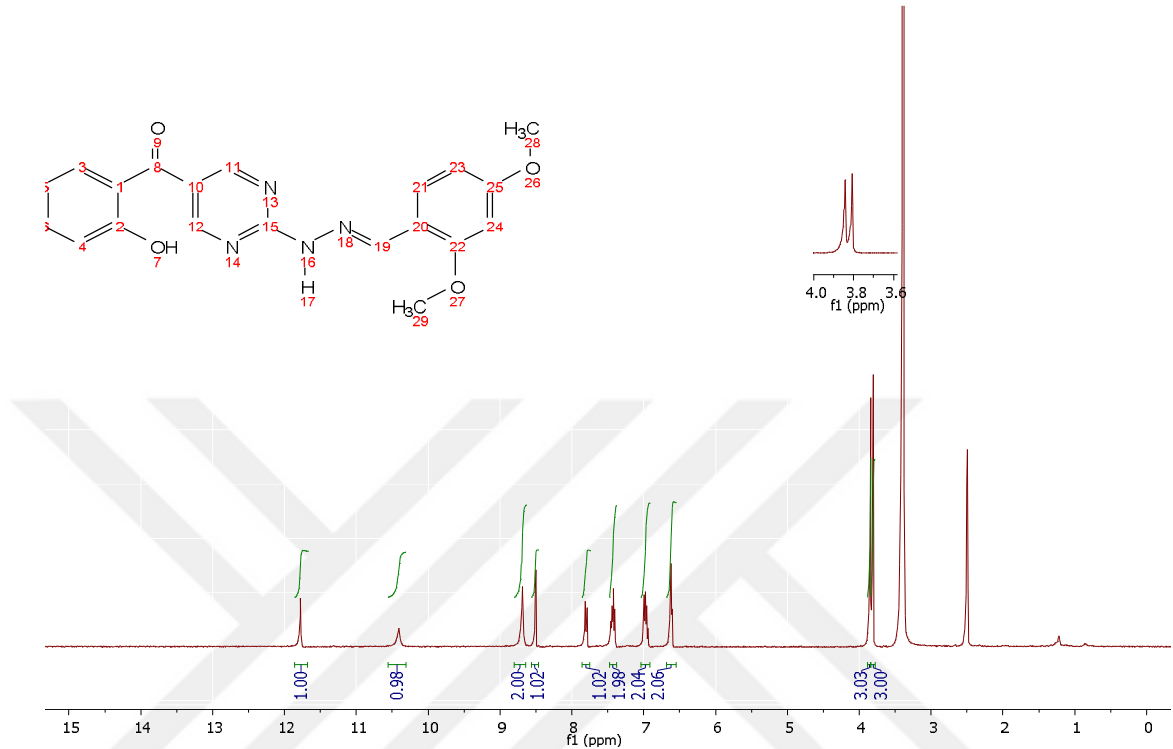
Şekil 3.136. SY39A bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



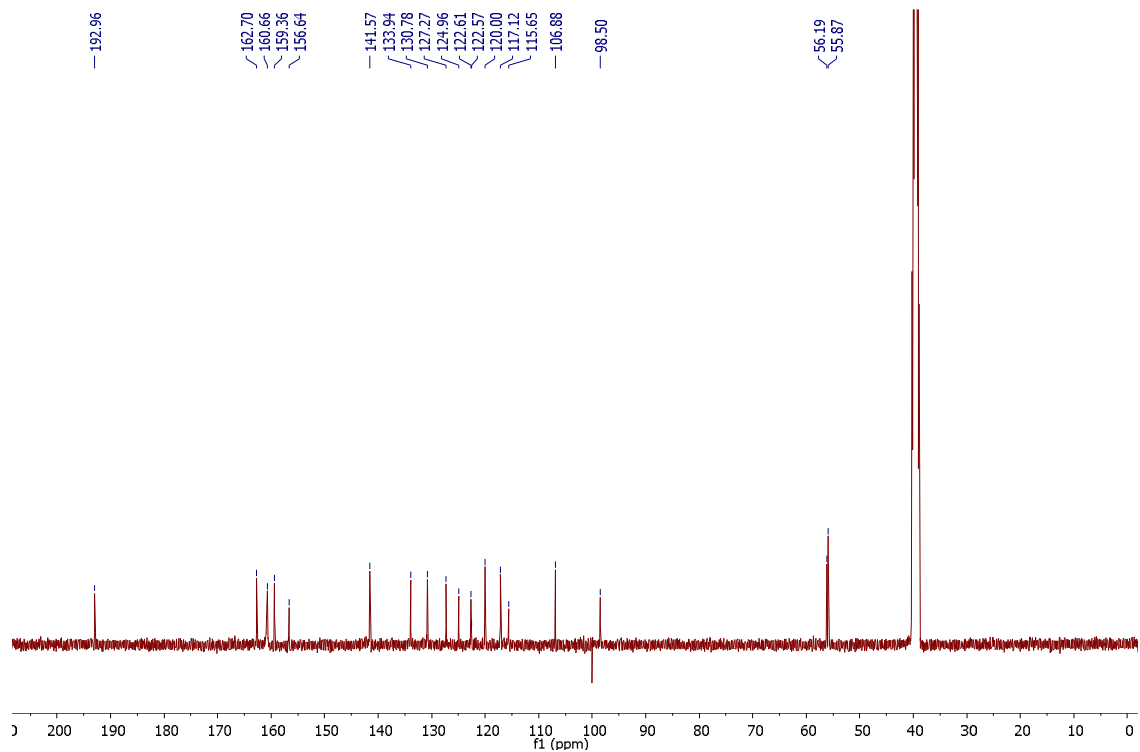
Şekil 3.137. SY39A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %13, e.n.: 198-201 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3218,4 (NH), 2972,6-2873,6 (C-H), 1598,1-1575,1 (C=N), 1444,7-1410,1 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,25 (s, 1H, OH), 8,45 (s, 2H, NCHC ve NCNCHC), 8,20-6,65 (m, 8H, Ar-H), 6,62 (s, 1H, CNHN), 6,43-6,44 (d, 1H, OCHOHC), 3,85 ve 3,81 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 162,04, 160,60, 158,89, 156,88, 154,86, 154,22, 138,27, 133,43, 126,76, 124,79, 122,20, 120,12, 118,43, 116,48, 106,74, 99,99, 98,63, 91,26 (OCHOHC), 56,16 ve 55,83 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).

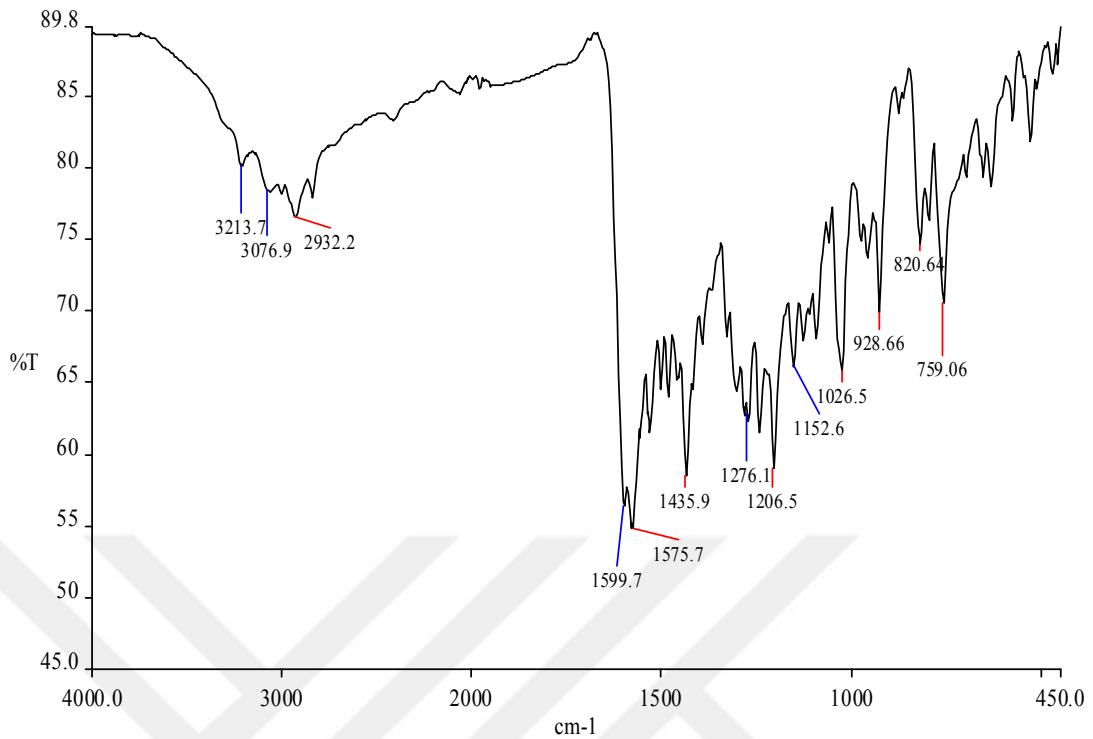
3.4.19. (2- $\{(2E)$ -2-[(2,4-dimetoksifenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil) metanon (SY39B)



Şekil 3.138. SY39B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



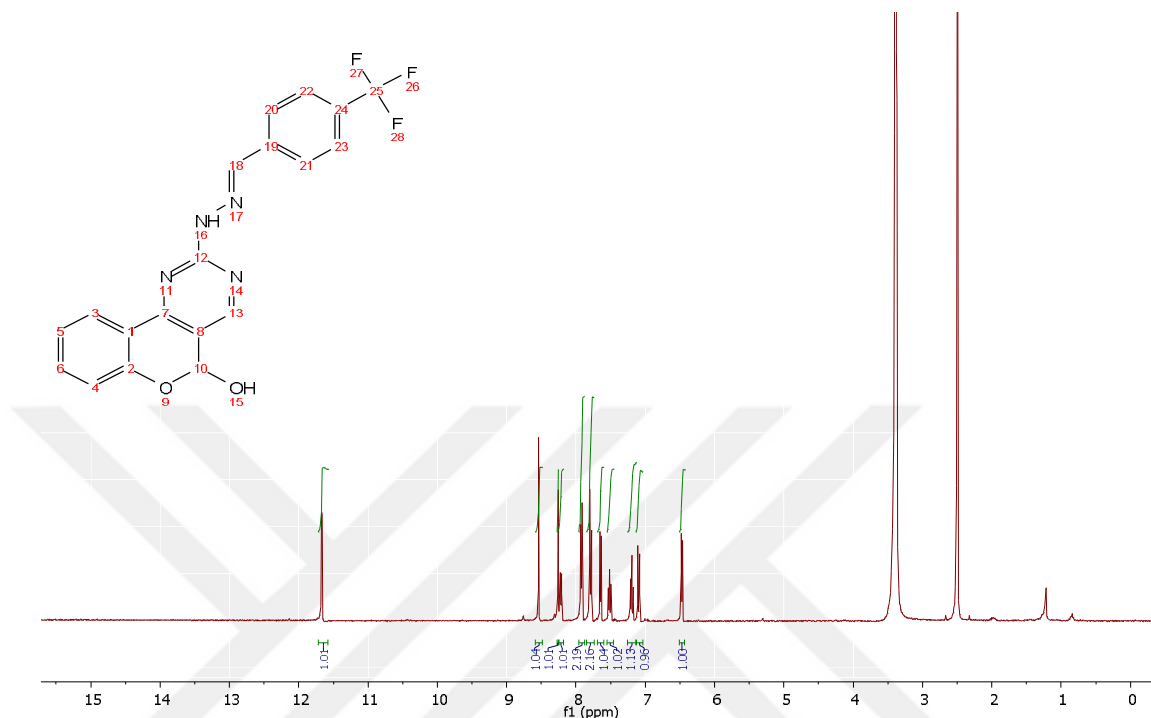
Şekil 3.139. SY39B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



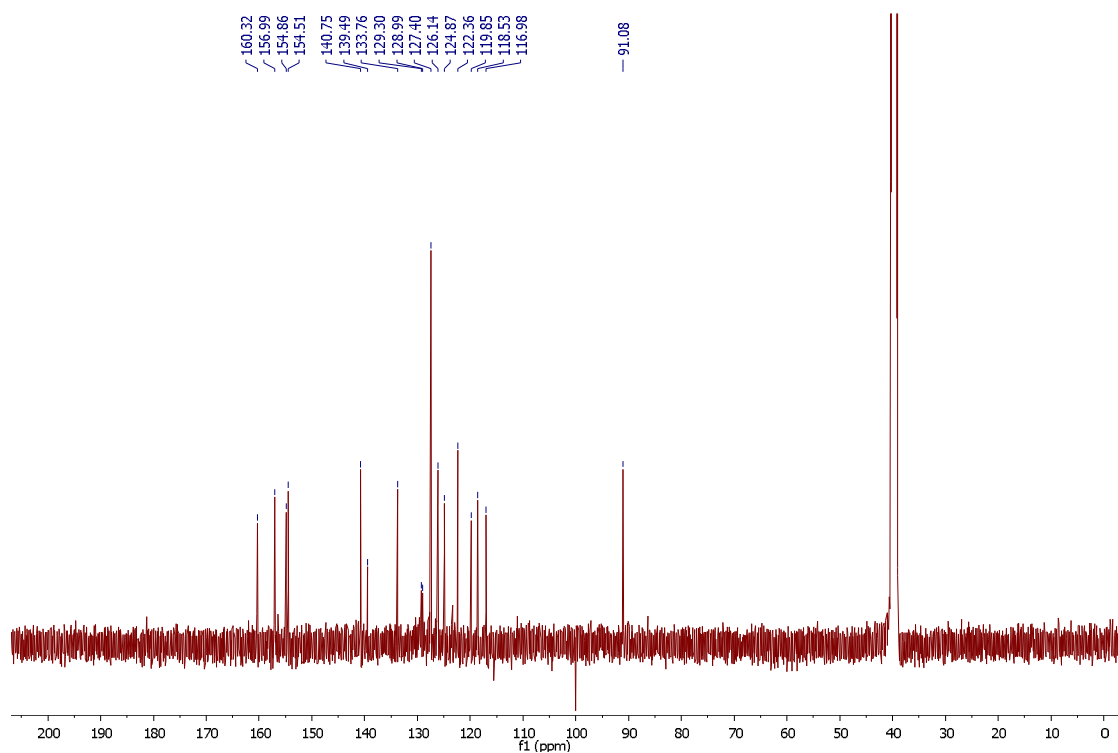
Şekil 3.140. SY39B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %82, e.n.: 212-213 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3213,7 (NH), 3076,9-2932,2 (C-H), 1599,7 (C=O), 1575,7 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,77 (s, 1H, OH), 10,41 (s, 1H, NH), 8,69 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,50 (s, 1H, CCHNNHC), 6,61-7,81 (m, 7H, Ar-H), 3,81 ve 3,84 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 192,96 (C=O), 162,70, 160,66, 159,36, 156,64, 141,57, 133,94, 130,78, 127,27, 124,96, 122,61, 122,57, 120,00, 117,12, 115,65, 106,88, 98,50, 56,19 ve 55,87 (CH<sub>3</sub>O).

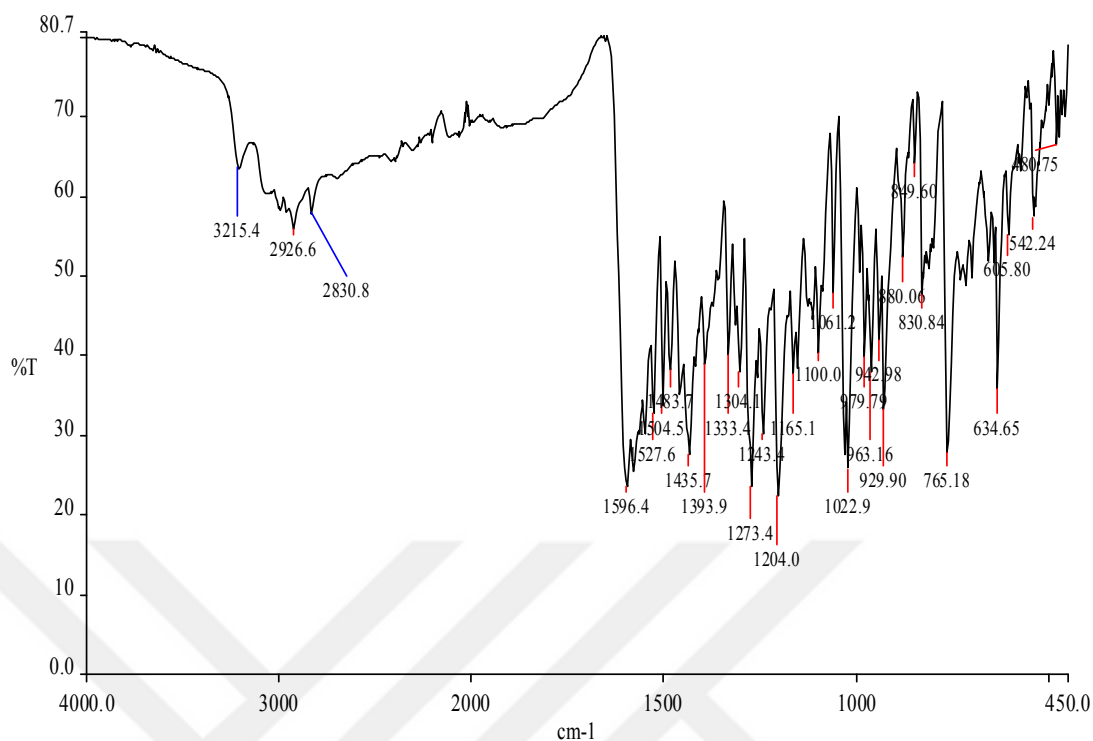
3.4.20. 2-[(2E)-2-{[4-(triflorometil)fenil]metiliden}hidrazino]-5H-kromeno[4,3-d]pirimidin-5-ol (SY40A)



Şekil 3.141. SY40A bileşğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.142. SY40A bileşğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

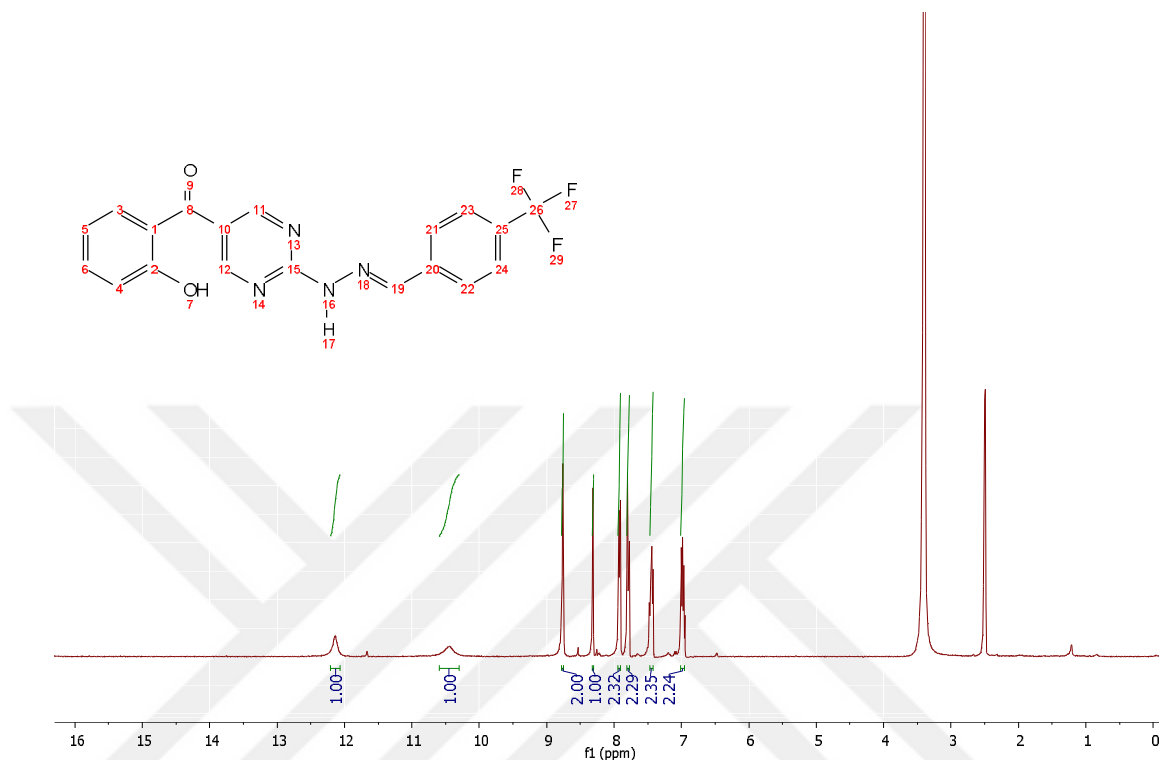


Şekil 3.143. SY40A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

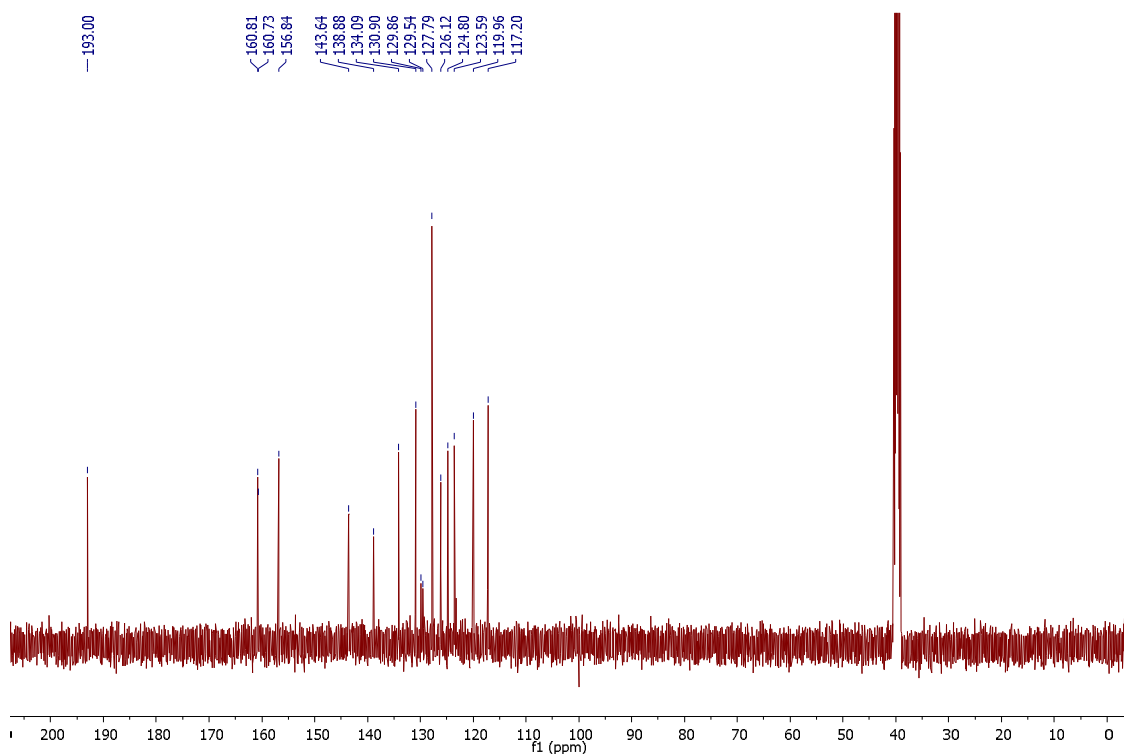
Sarı, verim %13, e.n.: 238-240 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3215,4 (NH), 2926,6-2830,8 (C-H), 1596,4-1527,6 (C=N), 1504,5-1435,7 (C-O). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,67 (s, 1H, OH), 8,26 (s, 1H, NCHC), 8,54-7,08 (m, 10H, Ar-H, CNHN), 6,46-6,48 (d, 1H, OCHOHC). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 160,32, 156,99, 154,86, 154,51, 140,75, 139,49, 133,76, 129,30, 128,99, 127,40, 126,14, 124,87, 122,36, 119,85, 118,53, 116,98, 91,08 (OCHOHC).



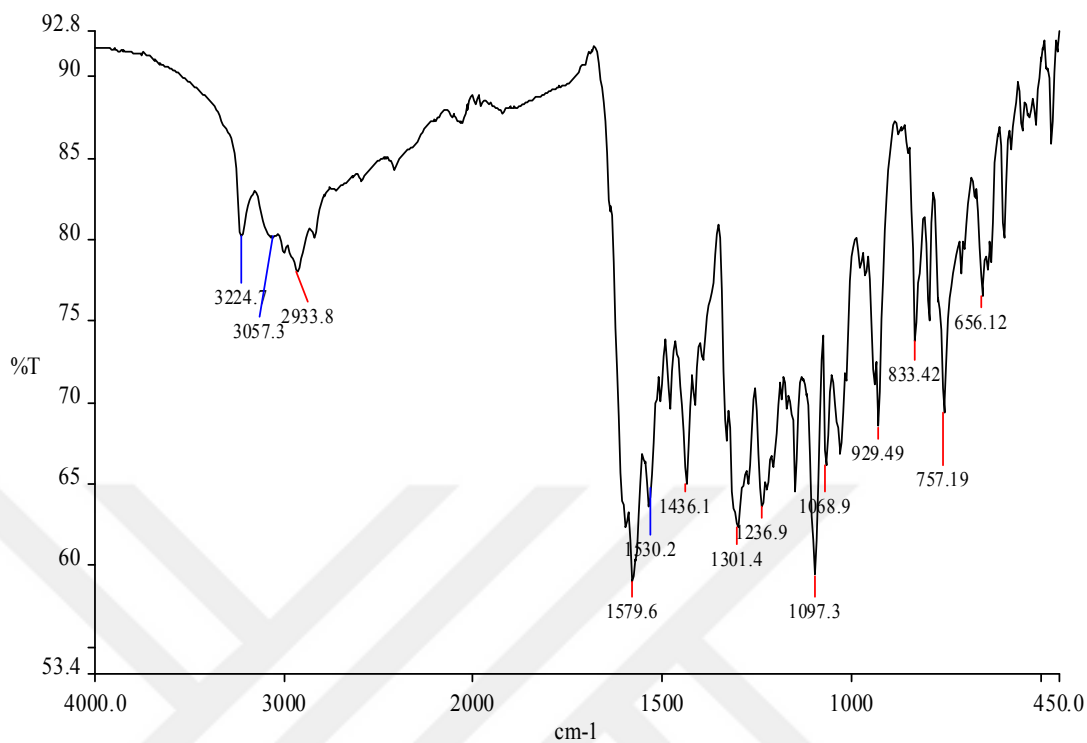
3.4.21. {2-[(2E)-2-{[4-(triflorometil)fenil]metiliden}hidrazino]pirimidin-5-il}(2-hidroksifenil) metanon (SY40B)



Şekil 3.144. SY40B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



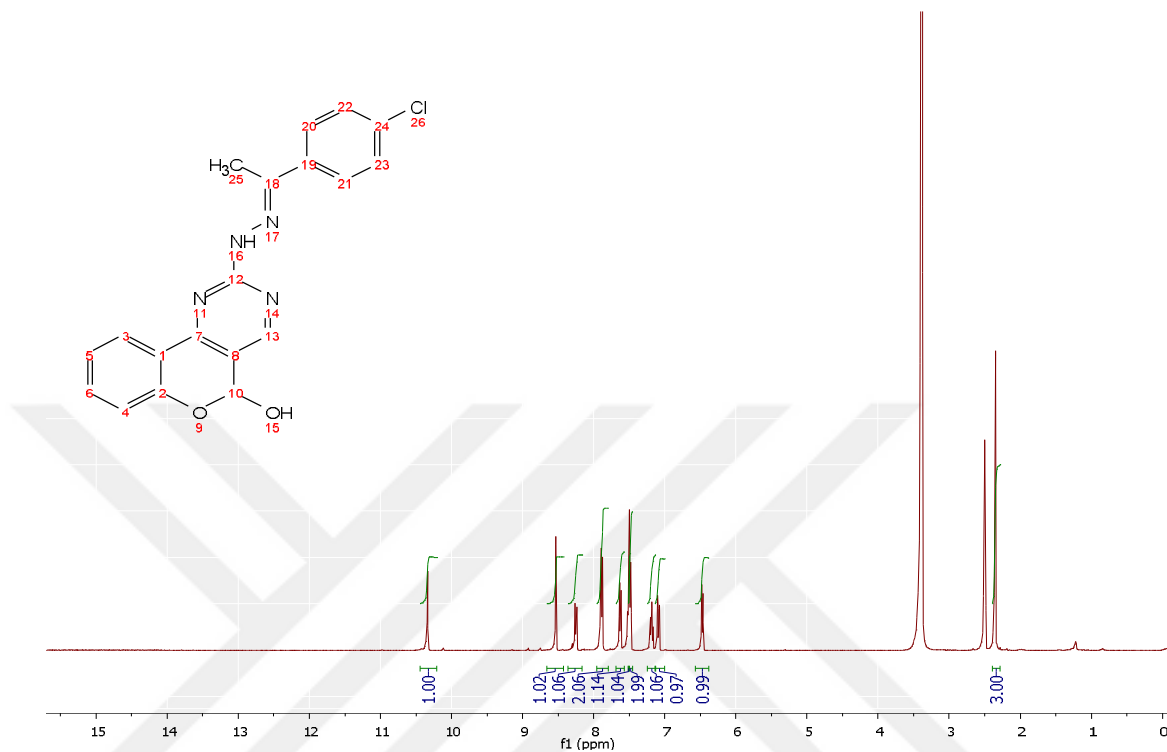
Şekil 3.145. SY40B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



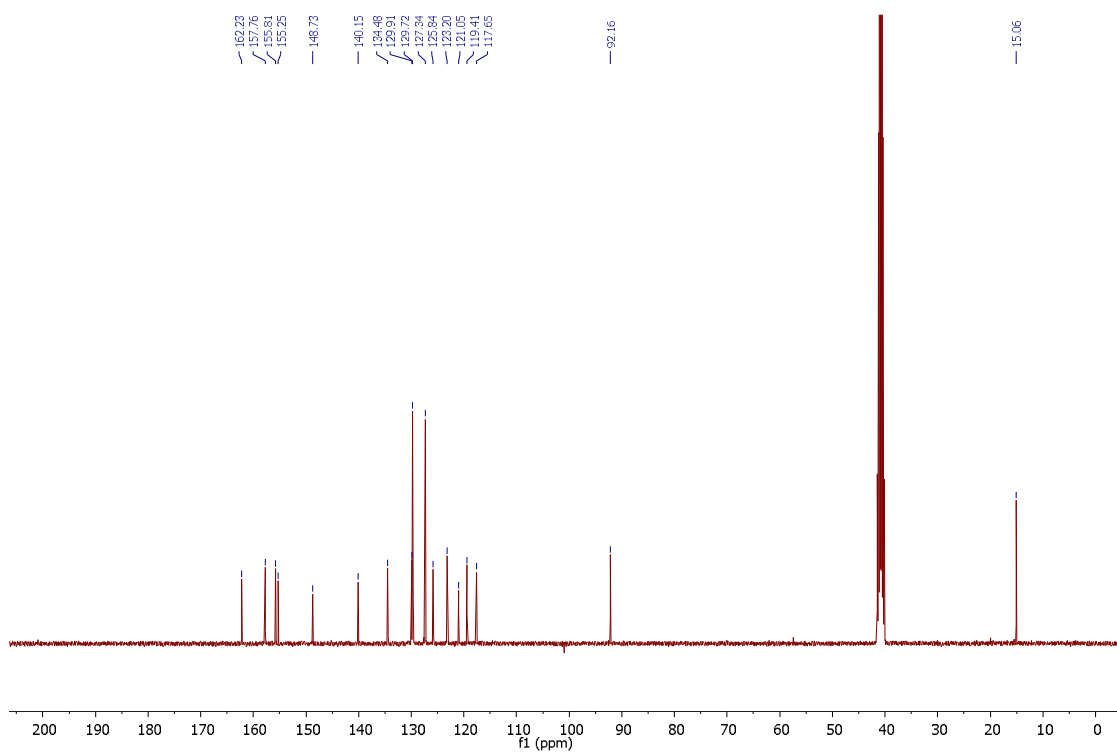
Şekil 3.146. SY40B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %67, e.n.: 245-247 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3224,7 (NH), 3057,3-2933,8 (C-H), 1579,6 (C=O), 1530,2-1436,1 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12,14 (s, 1H, OH), 10,44 (s, 1H, NH), 8,76 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,31 (s, 1H, CCHNNHC), 6,95-7,93 (m, 8H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 193,00 (C=O), 160,81, 160,73, 156,84, 143,64, 138,88, 134,09, 130,90, 129,86, 129,54, 127,79, 126,12, 124,80, 123,59, 119,96, 117,20.

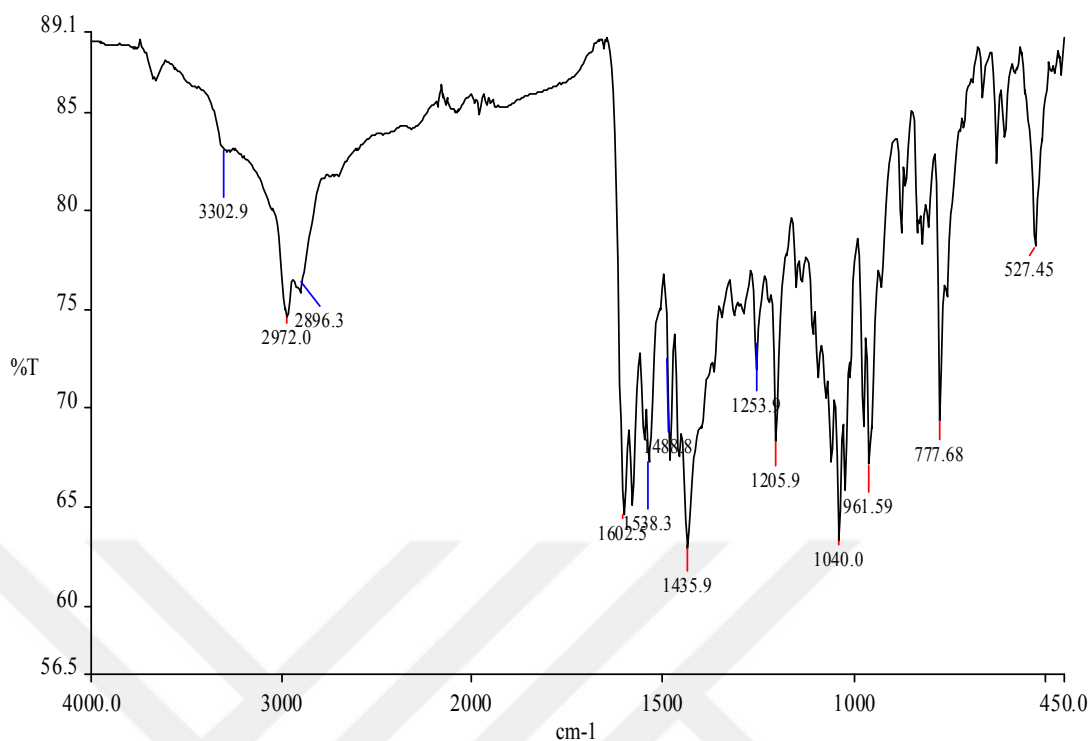
3.4.22. 2- $\{(2E)$ -2-[1-(4-klorofenil)etiliden]hidrazino}-5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin-5-ol (SY41A)



Şekil 3.147. SY41A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



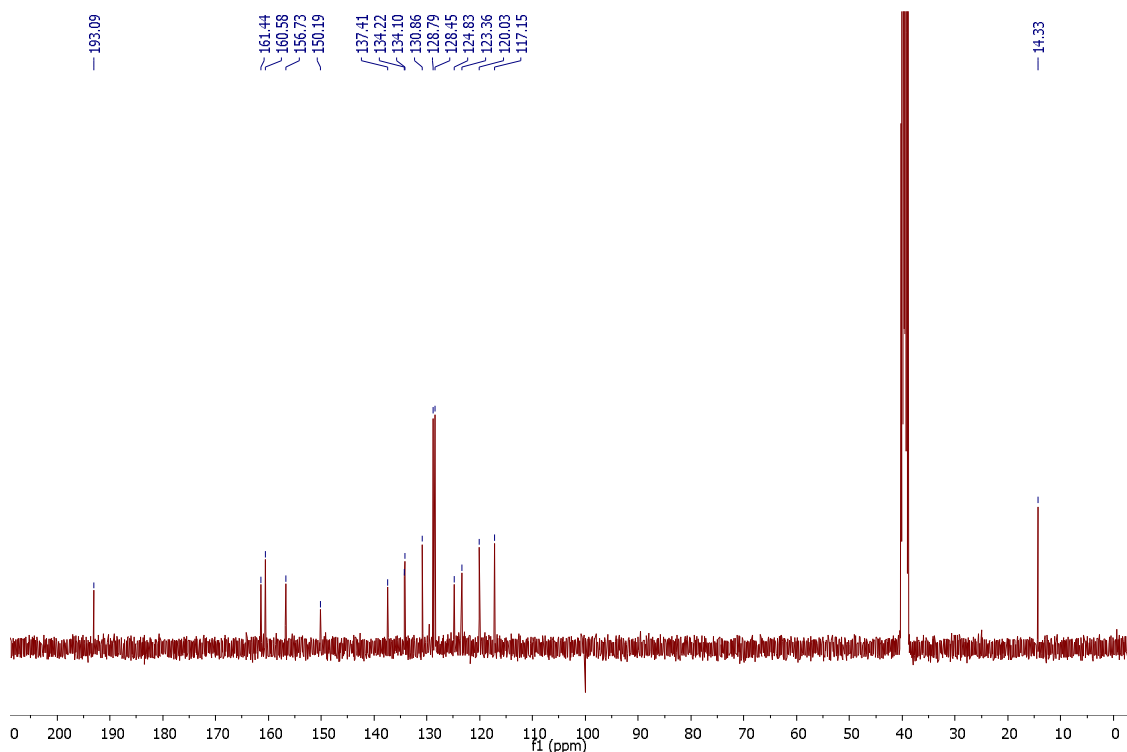
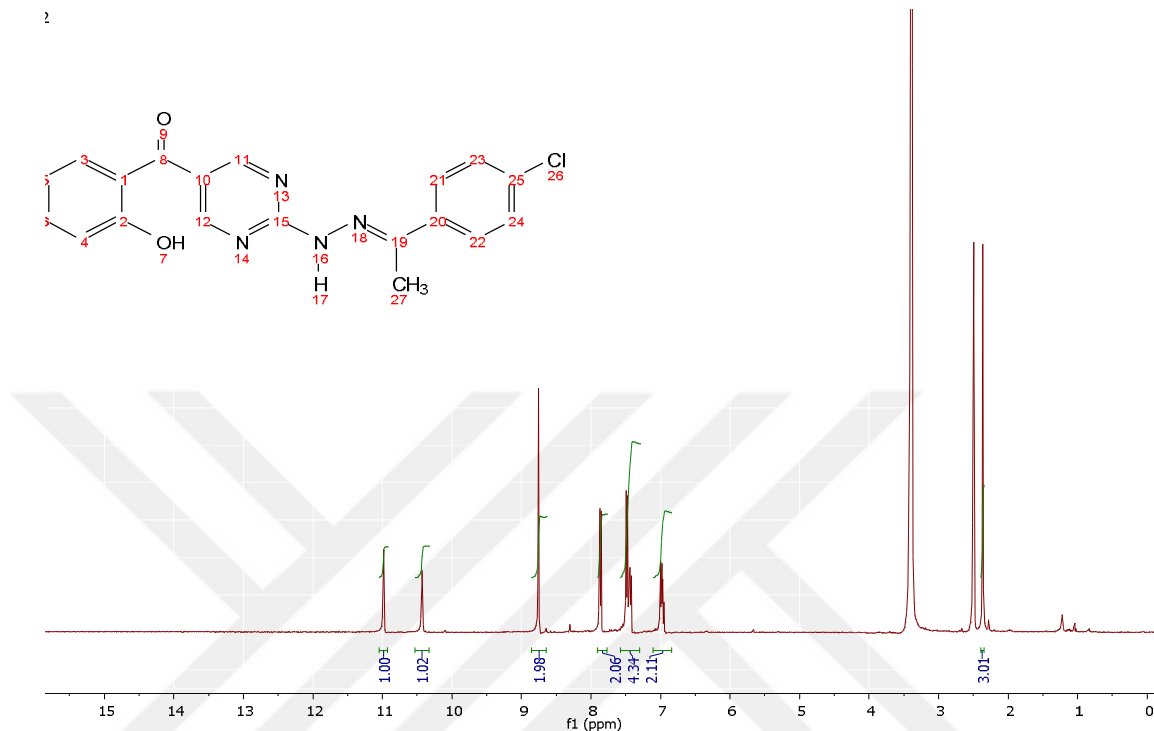
Şekil 3.148. SY41A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

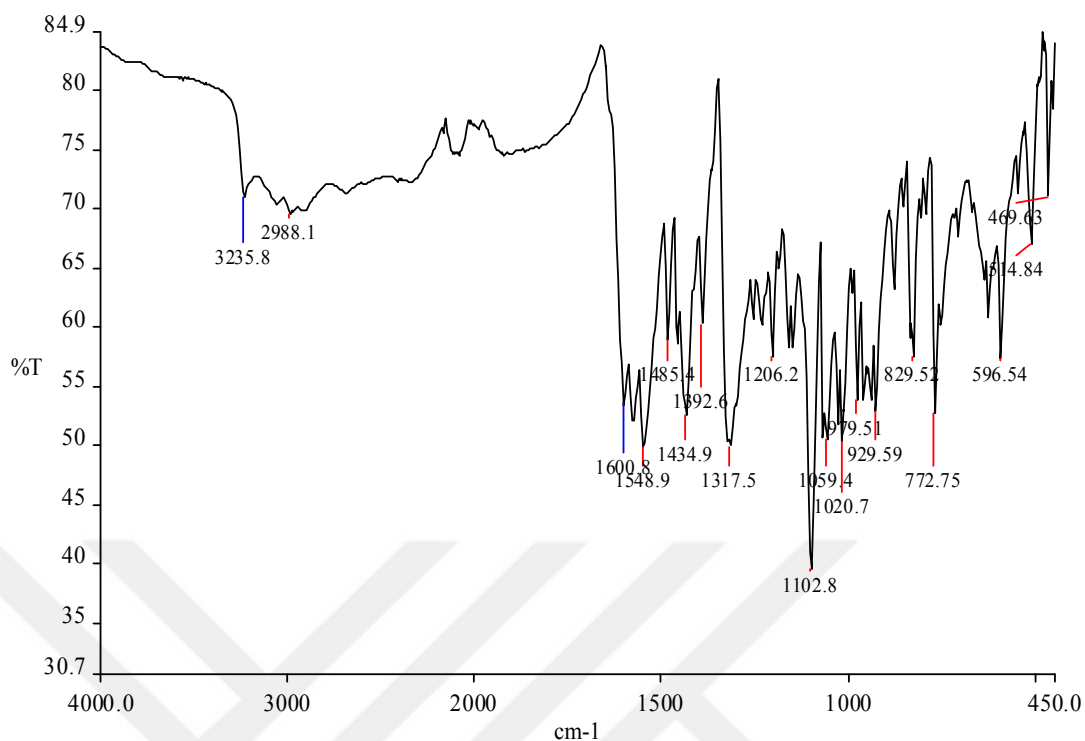


Şekil 3.149. SY41A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %10, e.n.: 233-235 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3302,9 (NH), 2972,0-2896,3 (C-H), 1602,5-1538,3 (C=N), 1488,8-1435,9 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,33 (s, 1H, OH), 8,53-7,08 (m, 9H, Ar-H), 7,50 (s, 1H, CNHN), 6,46-6,48 (d, 1H, OCHOHC), 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 162,23, 157,76, 155,81, 155,25, 148,73, 140,15, 134,48, 129,91, 129,72, 127,34, 125,84, 123,20, 121,05, 119,41, 117,65, 92,16 (OCHOHC), 15,06 ( $\text{CH}_3$ ).

3.4.23. (2-((2E)-2-[1-(4-klorofenil)etiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY41B)

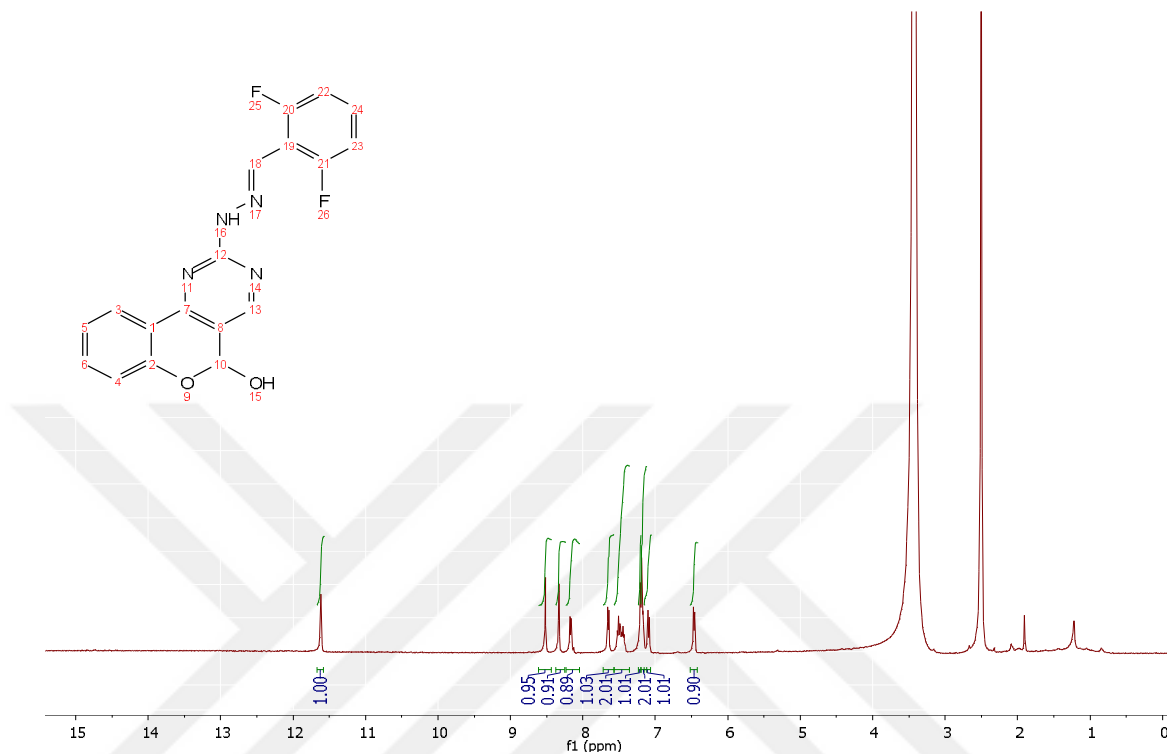




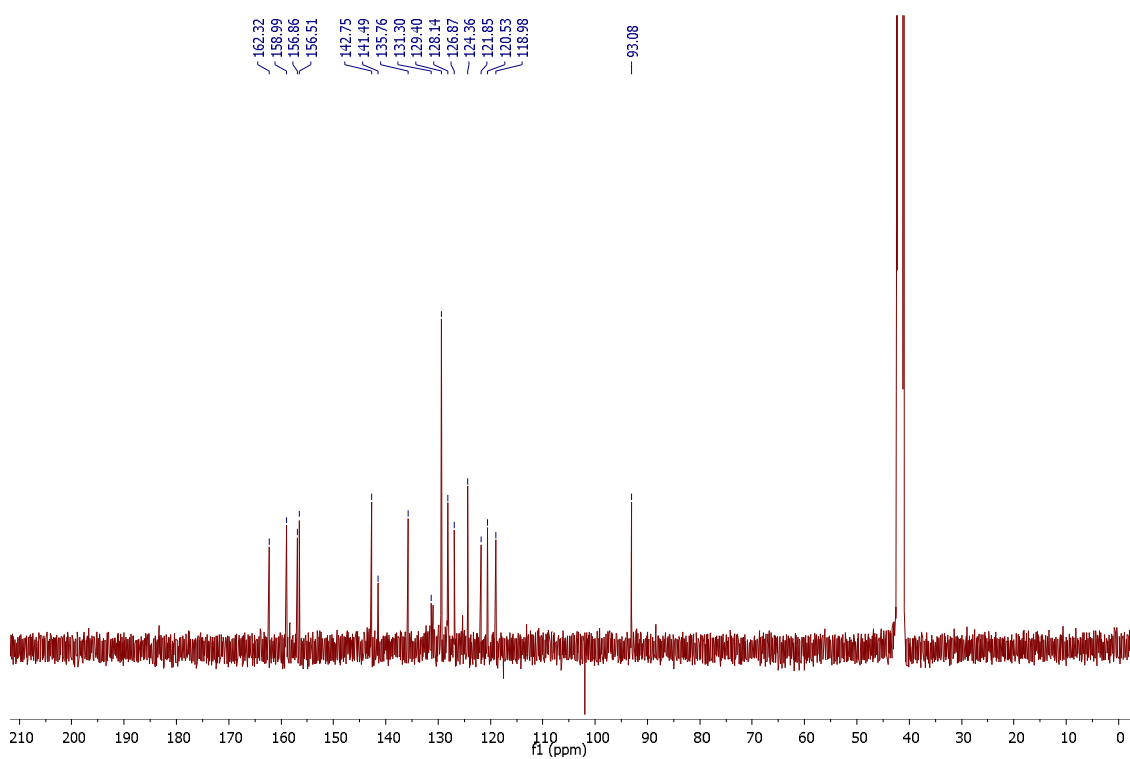
Şekil 3.152. SY41B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %78, e.n.: 219-221 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3235,8 (NH), 2988,1 (C-H), 1600,8 (C=O), 1548,9-1485,4 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,98 (s, 1H, OH), 10,43 (s, 1H, NH), 8,75 (ss, 2H, NCHCCHNC), 6,95-7,87 (m, 8H, Ar-H), 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 193,09 (C=O), 161,44, 160,58, 156,73, 150,19, 137,41, 134,22, 134,10, 130,86, 128,79, 128,45, 124,83, 123,36, 120,03, 117,15, 14,33 (NCCH $_3$ C).

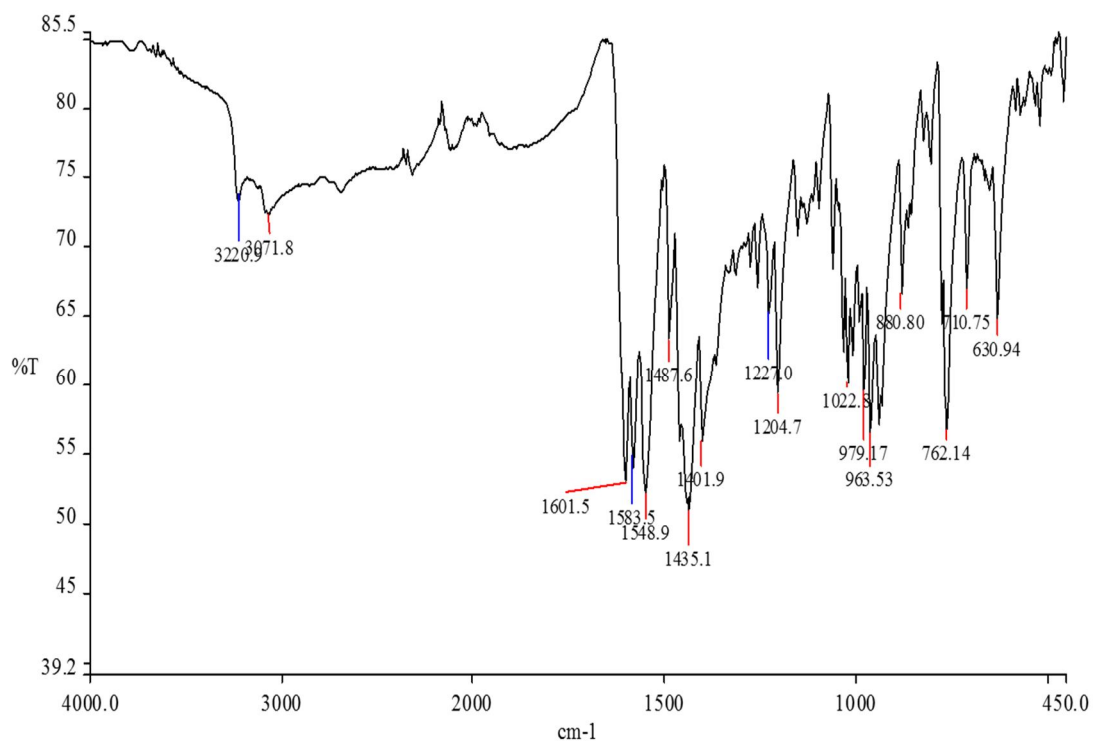
3.4.24. 2- $\{(2E)$ -2-[(2,6-diflorofenil)metiliden]hidrazino}-5H-kromeno[4,3-d]pirimidin-5-ol (SY42A)



Şekil 3.153. SY42A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.154. SY42A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

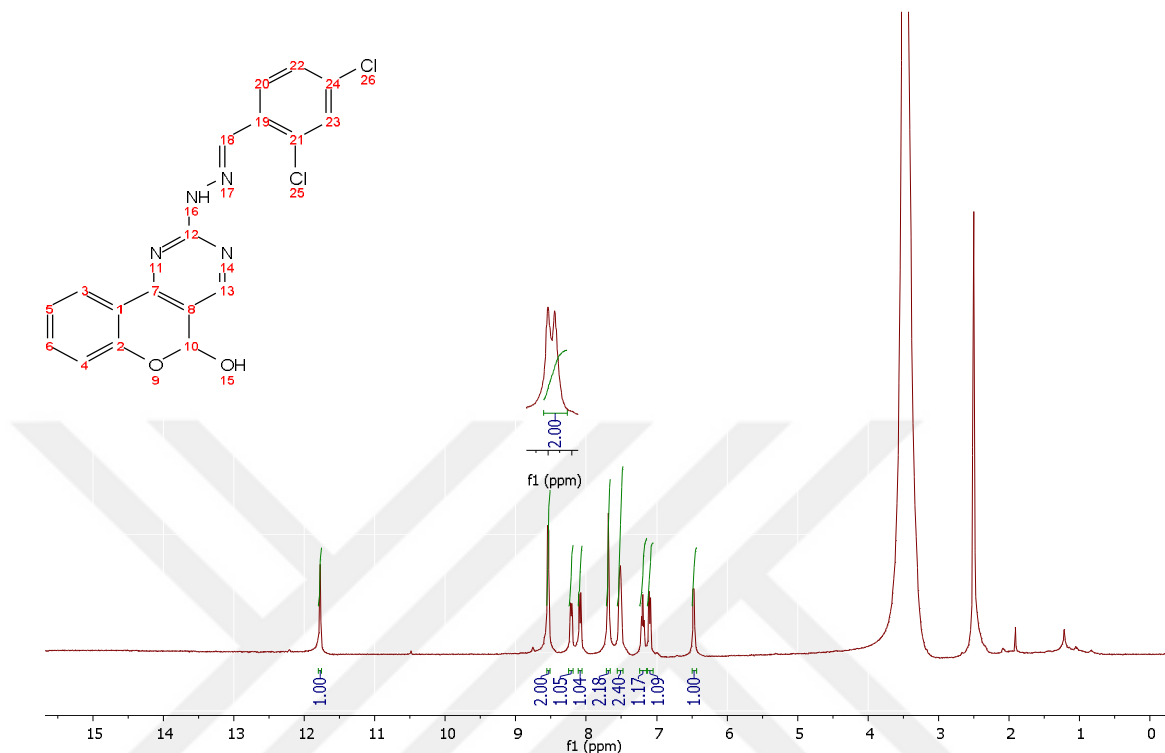


Şekil 3.155. SY42A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

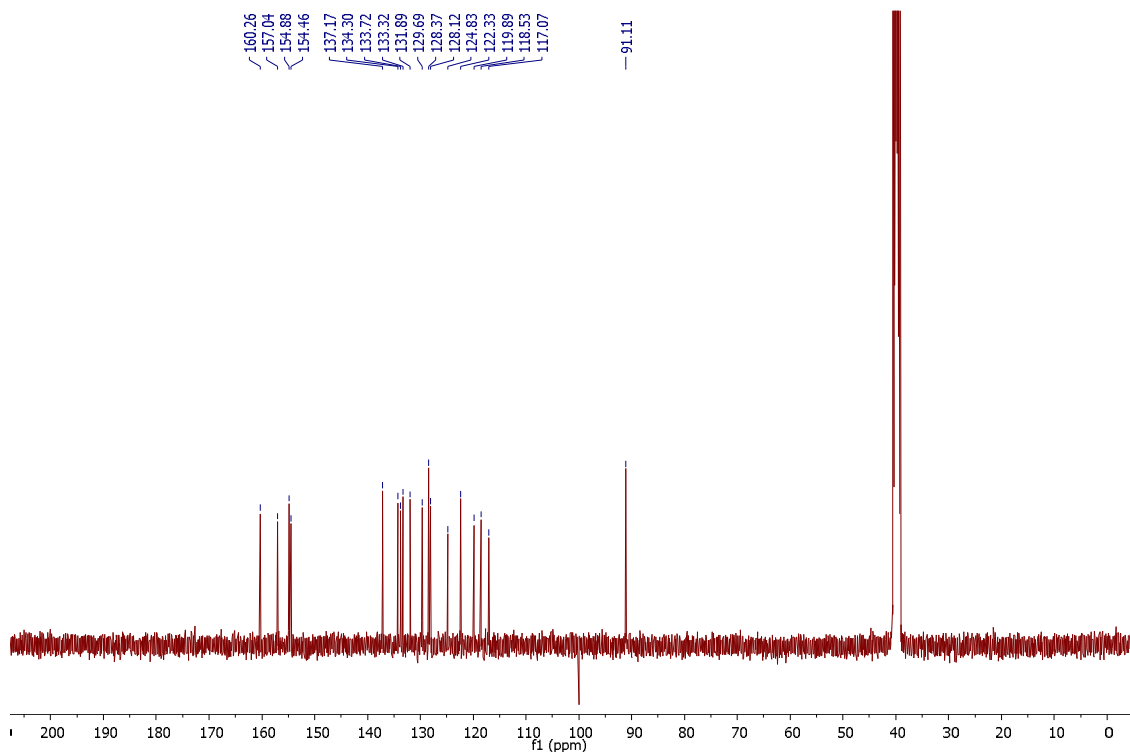
Sarı, verim %72, e.n.: 226-228 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3220,9 (NH), 3071,8 (C-H), 1601,5-1583,5 (C=N), 1548,9-1435,1 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,61 (s, 1H, OH), 8,33 (s, 1H, NCHC), 8,52-7,08 (m, 8H, Ar-H), 7,21 (s, 1H, CNHN), 6,46-6,47 (d, 1H, OCHOHC).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 162,32, 158,99, 156,86, 156,51, 142,75, 141,49, 135,76, 131,30, 129,40, 128,14, 126,87, 124,36, 121,85, 120,53, 118,98, 93,08. (OCHOHC).



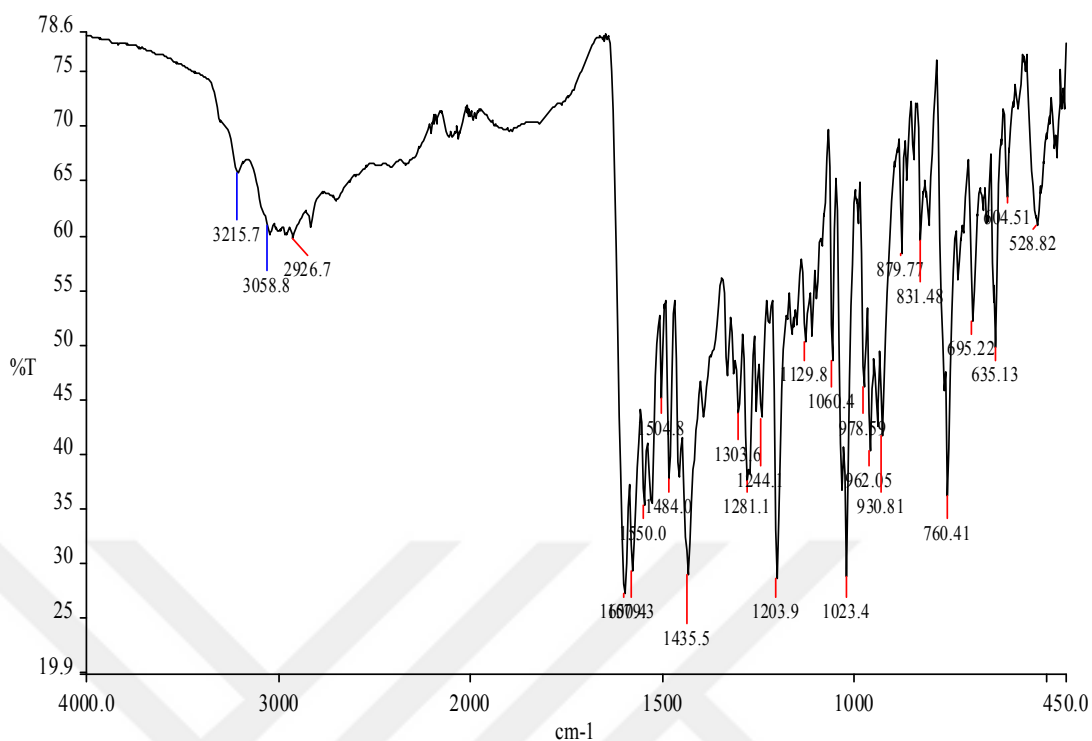
3.4.25. 2- $\{(2E)$ -2-[(2,4-diklorofenil)metiliden]hidrazino}-5H-kromeno[4,3-d]pirimidin-5-ol (SY43A)



Şekil 3.156. SY43A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



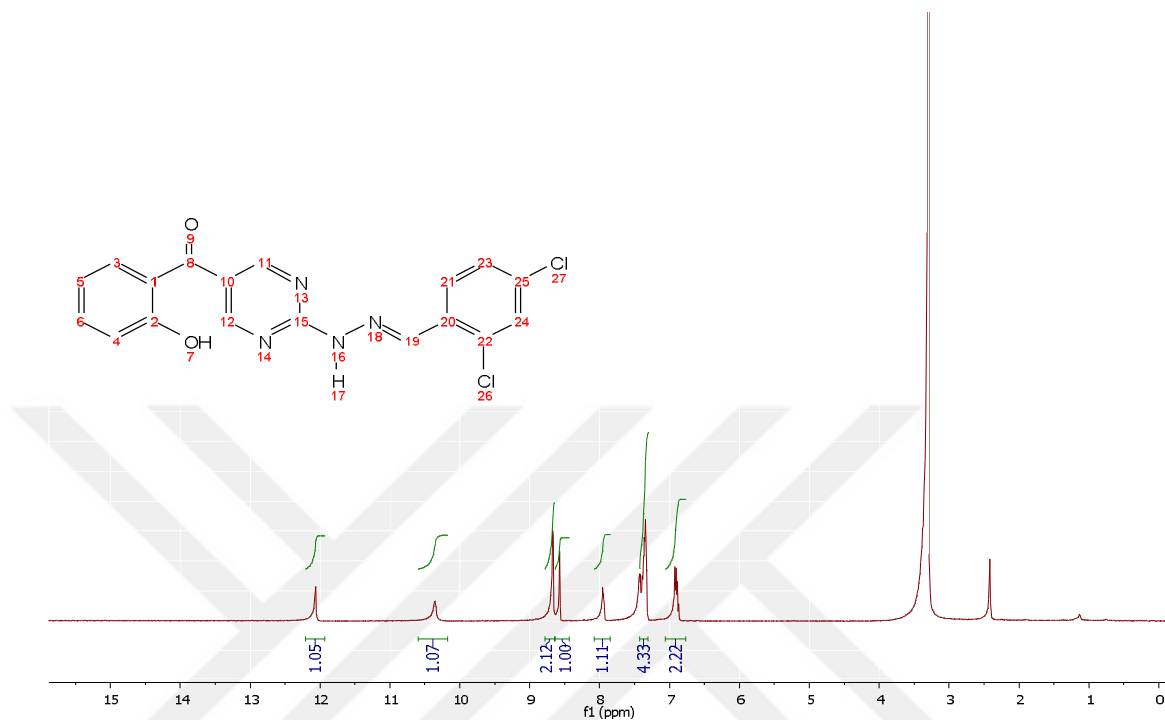
Şekil 3.157. SY43A bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



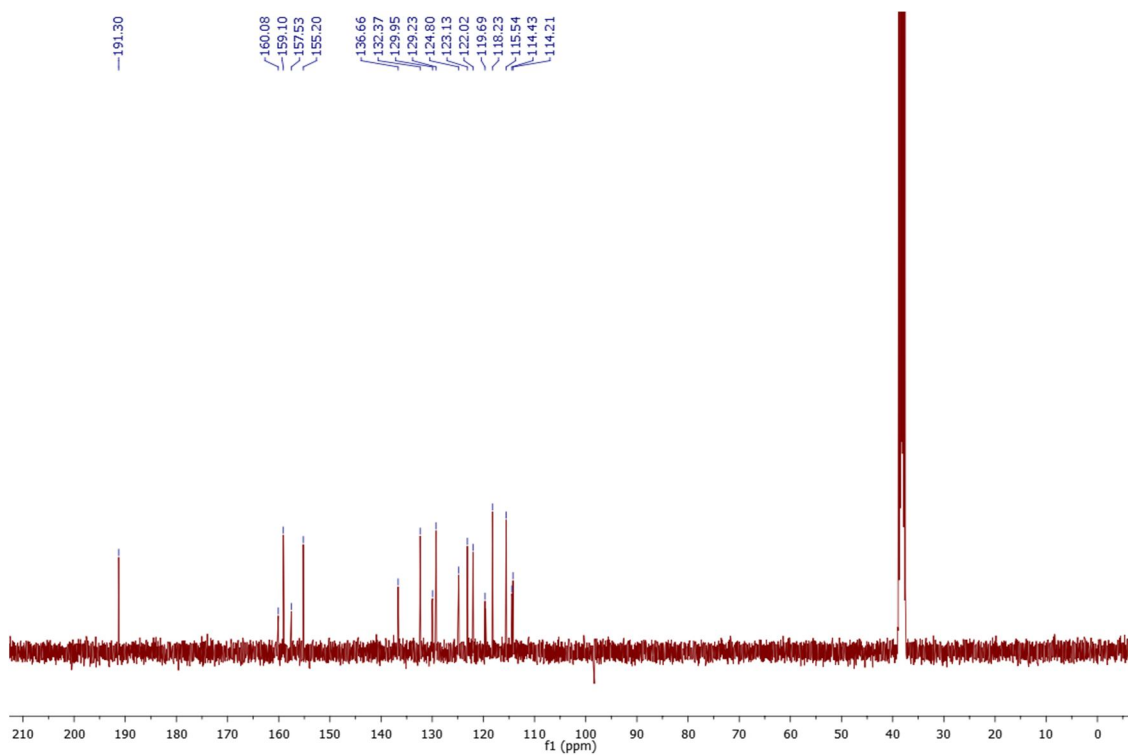
Şekil 3.158. SY43A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %66, e.n.: 249-251 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3215,7 (NH), 3058,8-2926,7 (C-H), 1604,5-1543,0 (C=N), 1550,5-1435,5 (C-O). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,78 (s, 1H, OH), 8,55-8,54 (ss, 2H, NCNCHC ve NCHC), 8,22-7,08 (m, 7H, Ar-H), 6,47-6,48 (d, 1H, OCHOHC). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 160,26, 157,04, 154,88, 154,46, 137,17, 134,30, 133,72, 133,32, 131,89, 129,69, 128,37, 128,12, 124,83, 122,33, 119,89, 118,53, 117,07, 91,11 (OCHOHC).

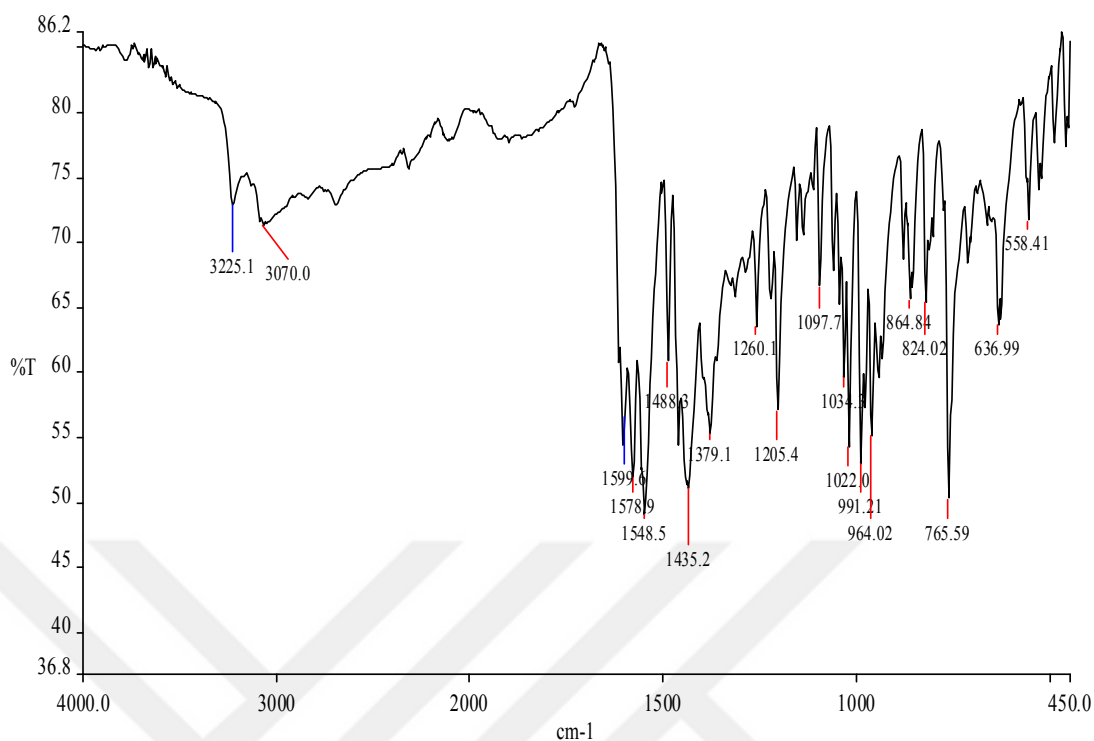
3.4.26. (2- $\{(2E)$ -2-[(2,4-diklorofenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)  
(2hidroksifenil)metanon (SY43B)



Şekil 3.159. SY43B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



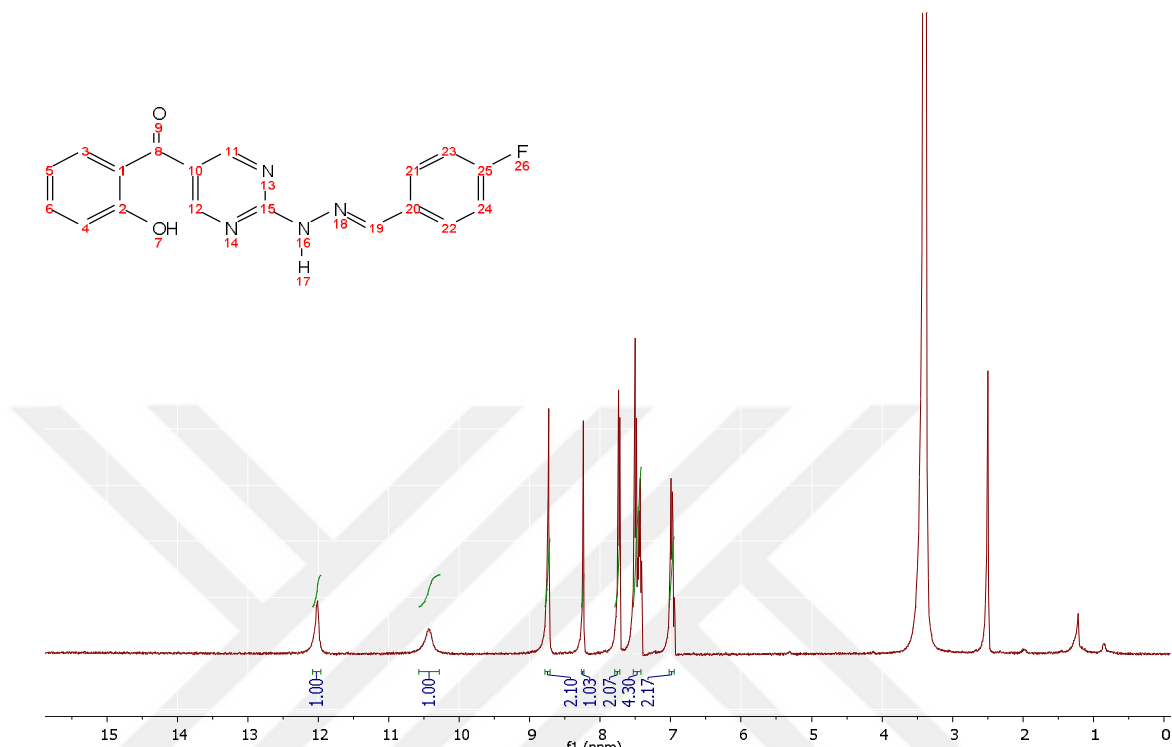
Şekil 3.160. SY43B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



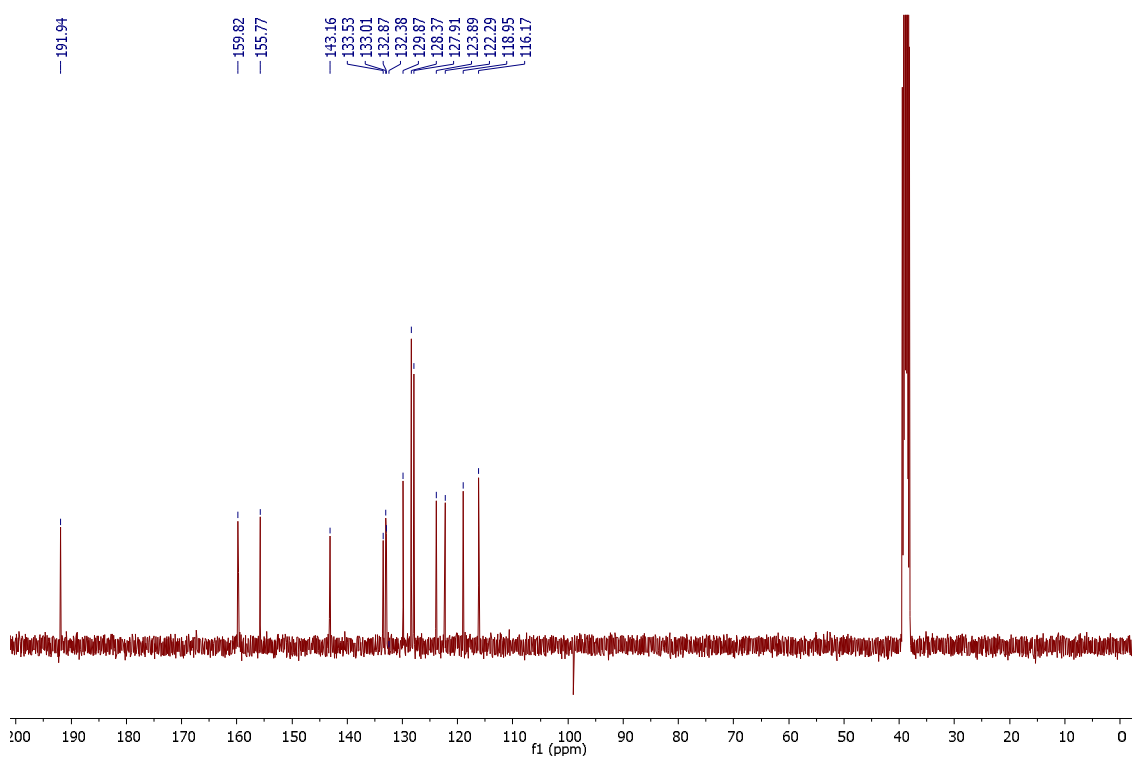
Şekil 3.161. SY43B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %13, e.n.: 235-237 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3225,1 (NH), 3070,0 (C-H), 1599,6 (C=O), 1548,5-1435,2 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,06 (s, 1H, OH), 10,35 (s, 1H, NH), 8,67 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,57 (s, 1H, CCHNNHC), 6,87-7,96 (m, 7H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 191,30 (C=O), 160,08, 159,10, 157,53, 155,20, 136,66, 132,37, 129,95, 129,23, 124,80, 123,13, 122,02, 119,69, 118,23, 115,54, 114,43, 114,21.

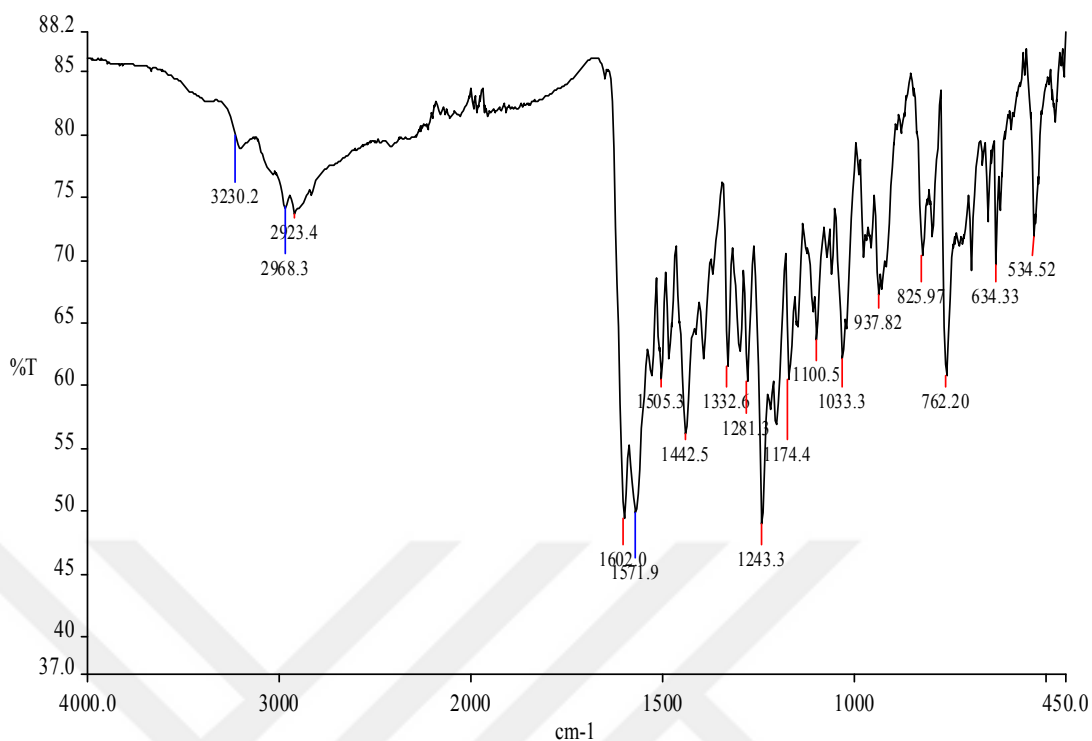
**3.4.27. (2-{{(2E)-2-[(4-florofenil)metiliden]hidrazino}pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil) metanon (SY44B)**



Şekil 3.162. SY44B bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



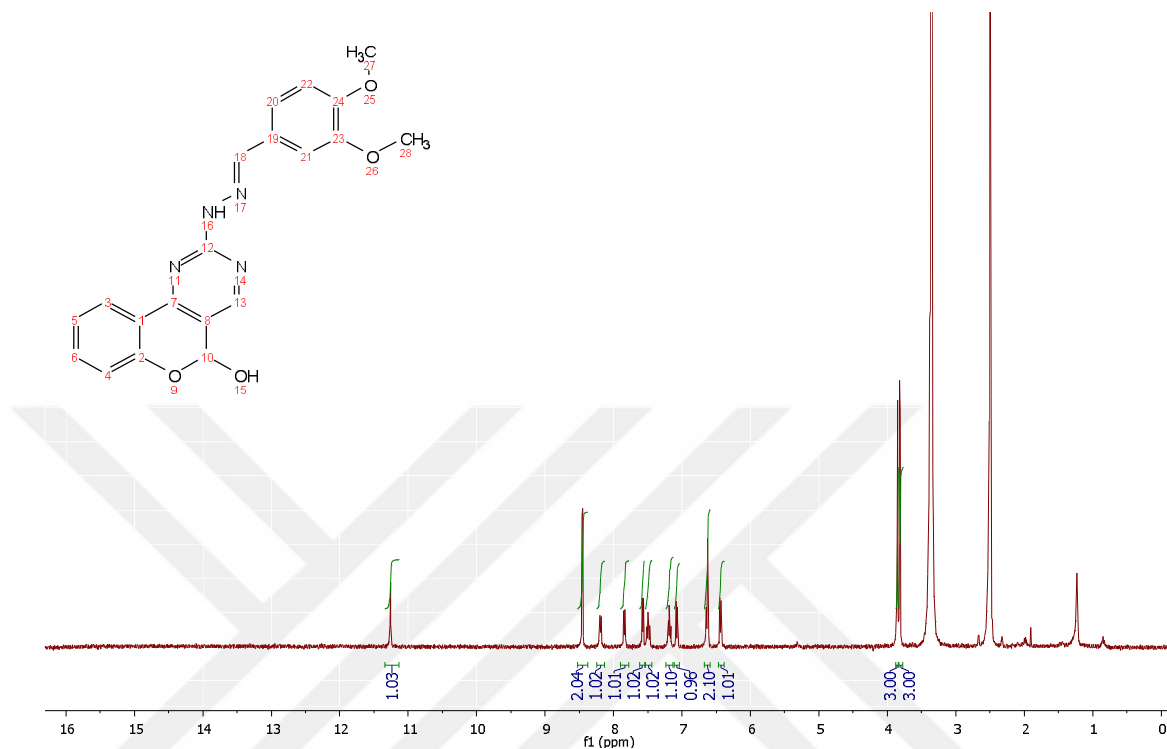
Şekil 3.163. SY44B bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



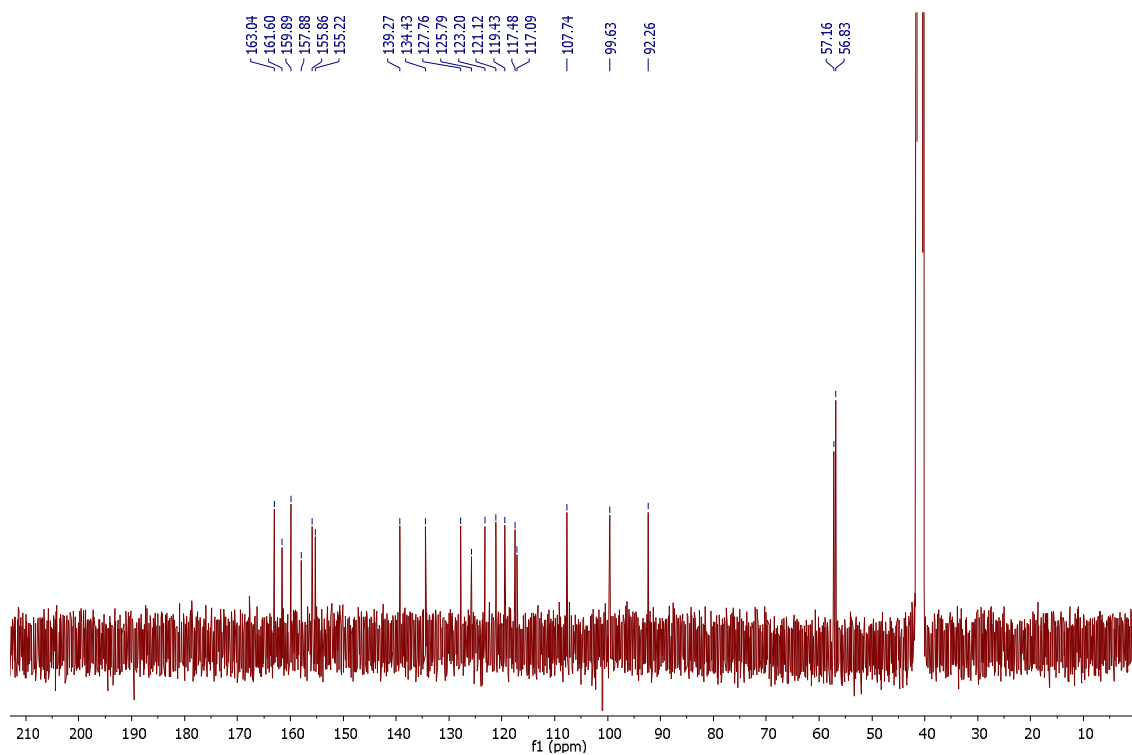
Şekil 3.164. SY44B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Krem, verim %77, e.n.: 184-186 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3230,2 (NH), 2968,3-2923,4 (C-H), 1602,0 (C=O), 1571,9-1442,5 (C=N).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12,01 (s, 1H, OH), 10,43 (s, 1H, NH), 8,73 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,23 (s, 1H, CCHNNHC), 6,95-7,74 (m, 8H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 191,94 (C=O), 159,82, 155,77, 143,16, 133,53, 133,01, 132,87, 132,38, 129,87, 128,37, 127,91, 123,89, 122,29, 118,95, 116,17.

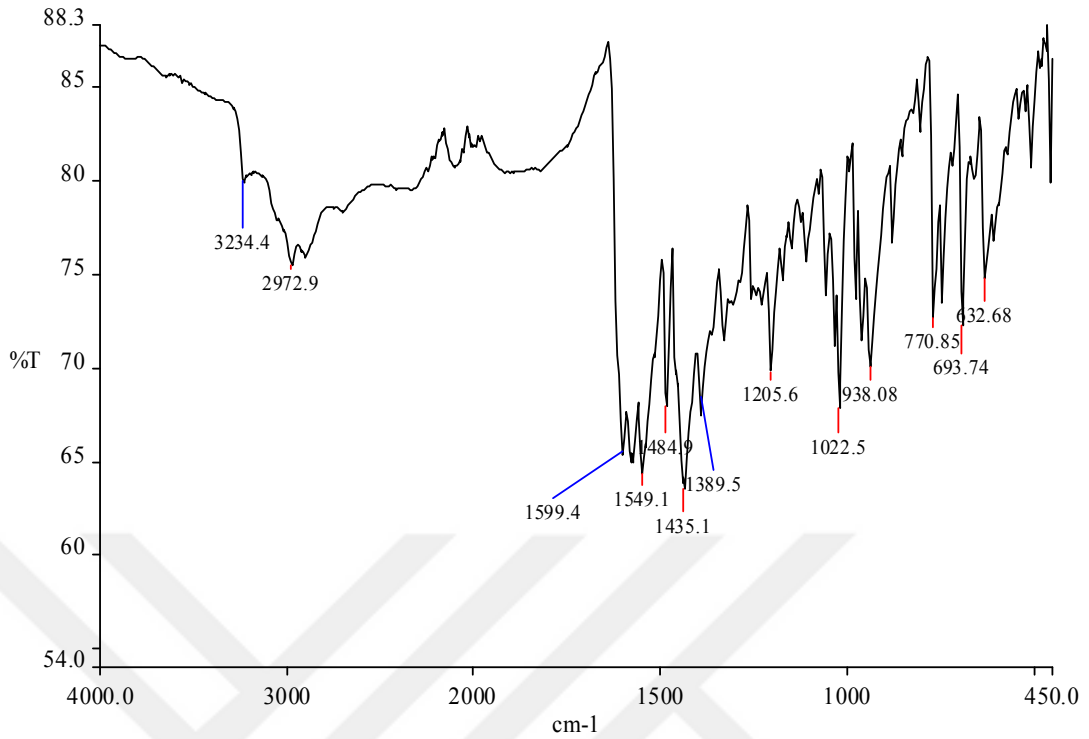
3.4.28. 2-{{(2E)-2-[(3,4-dimetoksifenil)metiliden]hidrazino}-5H-kromeno[4,3-d] pirimidin-5-ol (SY45A)



Şekil 3.165. SY45A bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 3.166. SY45A bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

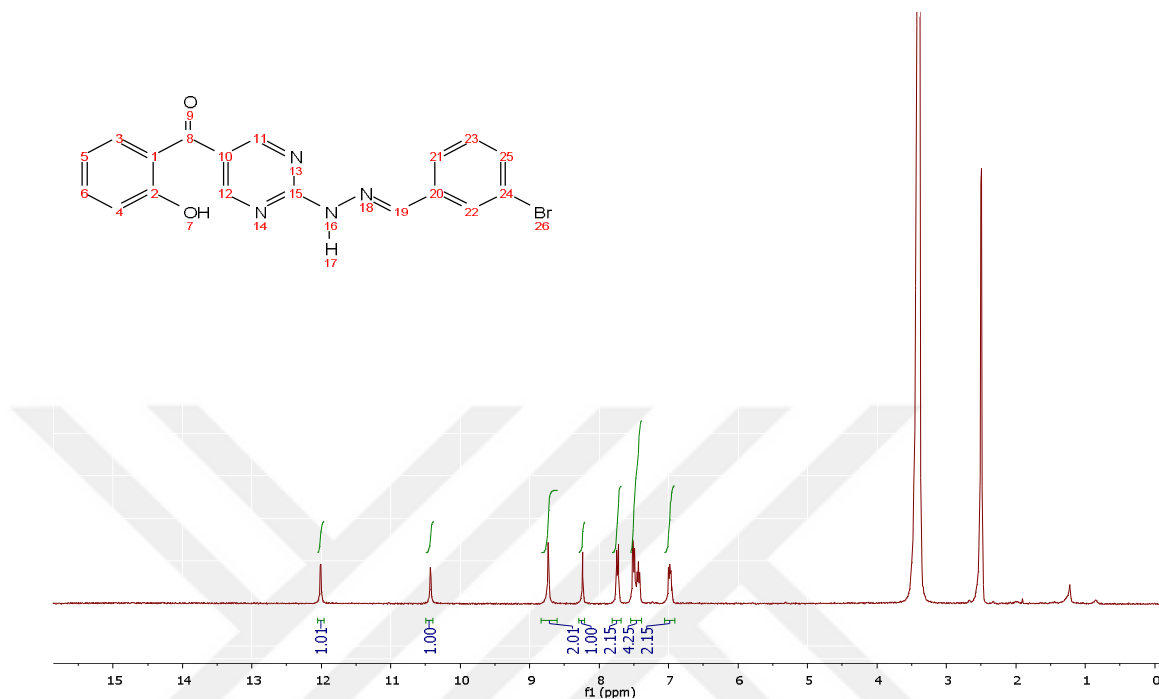


Şekil 3.167. SY45A bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

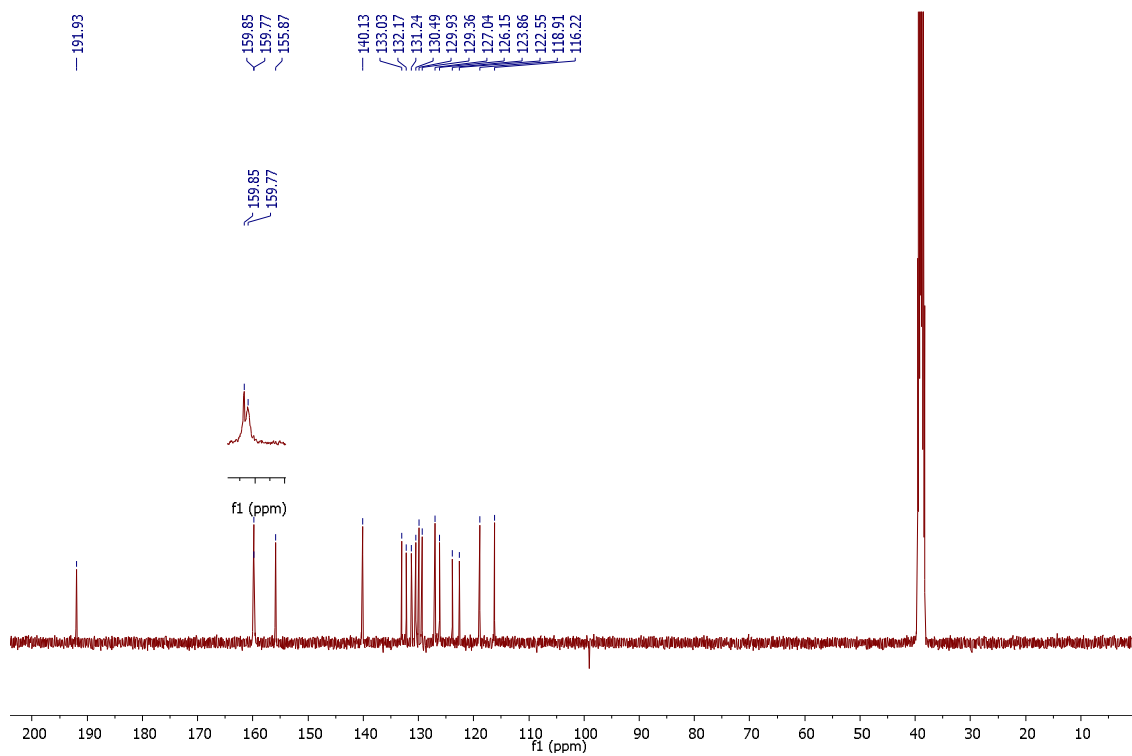
Sarı, verim %59, e.n.: 185-187 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3234,4 (NH), 2972,9 (C-H), 1599,4-1549,1 (C=N), 1484,9-1435,1 (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,26 (s, 1H, OH), 8,45 (s, 2H, NCHC ve NCNCHC ), 8,20-6,63 (m, 8H, Ar-H ve CNHN), 6,43-6,44 (d, 1H, OCHOHC), 3,85 ve 3,82 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 163,04, 161,60, 159,89, 157,88, 155,86, 155,22, 139,27, 134,43, 127,76, 125,79, 123,20, 121,12, 119,43, 117,48, 117,09, 107,74, 99,63, 92,26 (OCHOHC), 57,16 ve 56,83 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).



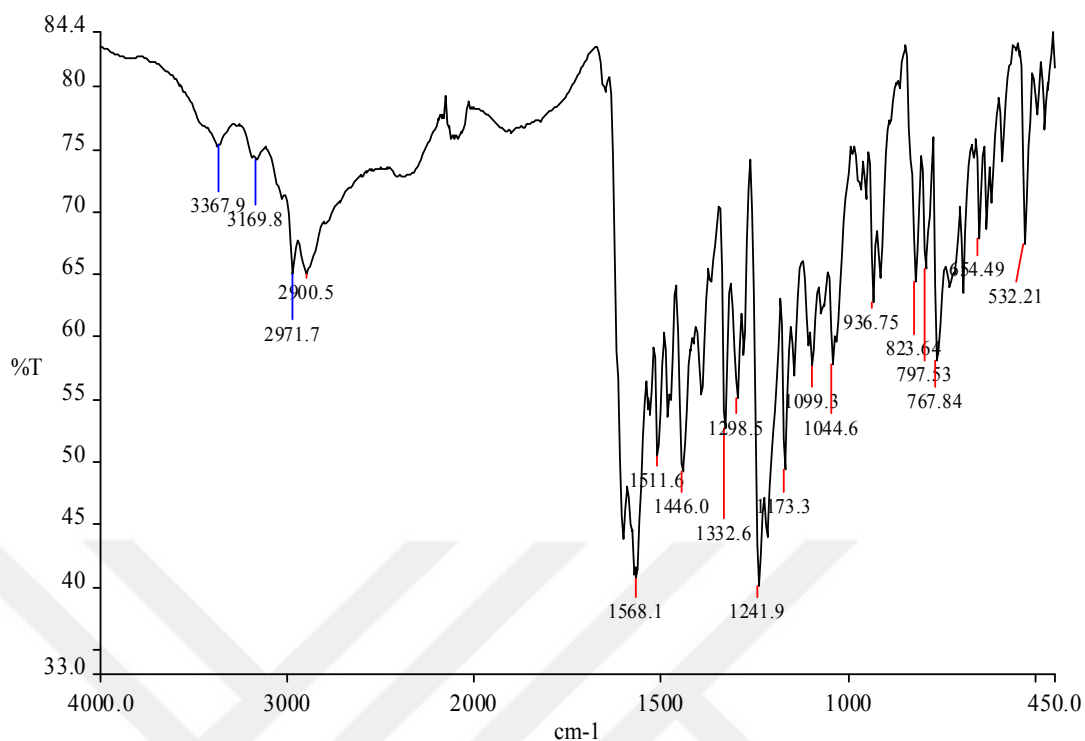
3.4.29. (2- $\{(2E)\text{-}2\text{-}[(3\text{-bromofenil)metiliden]hidrazino\}$ pirimidin-5-il)(2-hidroksifenil)metanon (SY46B)



Şekil 3.168. SY46B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.169. SY46B bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 3.170. SY46B bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Sarı, verim %73, e.n.: 225-227 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3367,9 (NH), 3169,8-2971,7,2900,5 (C-H), 1568,1 (C=O), 1511,6-1446,0 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,99 (s, 1H, OH), 10,41 (s, 1H, NH), 8,73 (ss, 2H, NCHCCHNC), 8,24 (s, 1H, CCHNNHC), 6,95-7,75 (m, 8H, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 191,93 (C=O), 159,85, 159,77, 155,87, 140,13, 133,03, 132,17, 131,24, 130,49, 129,93, 129,36, 127,04, 126,15, 123,86, 122,55, 118,91, 116,22.

**5** bileşiğinin üç elektrofilik merkeze sahip olduğu ve bunların; karbonil merkezi C-4, C-3'teki formil grubu ve elektrofilik özellikteki doymamış C-2 karbon atomu olduğu bir önceki bölümde detaylı bir şekilde bahsedilmiştir. Bu durum, **5**'in bazı reaktiflerle reaksiyonu sonucu farklı verimlerde ürün karışımlarının oluşumuna yol açmaktadır. Şekil 2.4'teki reaksiyon şeması incelendiğinde; **5** ile (**3a-u**) türevlerinin reaksiyonu sonucu ürün ya da ürün karışımının elde edildiği görülmektedir. Bu çalışmada, sentez sonucu çoğunlukla iki ürün oluşmuştur. Fakat bazı sentezlerde sadece bir tane ürün oluşmuştur; ikinci ürün elde edilememiştir ya da tam olarak saflaştırılamamıştır. Oluşan ürünler **SY-A** ve **SY-B** şeklinde simgelenmiştir. **A** ve **B** olarak belirtilmesinin sebebi oluşan ürün karışımının temel isletinin farklılık göstermiş olmasıdır. **A** ile simgelenen ürünler 5H-kromeno[4,3,*d*]pirimidin bileşik türevlerini belirtirken **B** ile simgelenen ürünler pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon bileşik türevlerini belirtmektedir. **5** ve

(**3a-u**)'nun reaksiyonu sonucu; sadece **A** ile simgelenen 5*H*-kromeno[4,3,*d*]pirimidin türevlerini oluşturan bileşikler **SY28**, **SY31**, **SY38**, **SY42** ve **SY45**; sadece **B** ile simgelenen pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon türevlerini oluşturan bileşikler **SY30**, **SY35-SY37**, **SY44** ve **SY46**; hem **A** hem de **B** ürünlerinin karışımını oluşturan bileşikler **SY27**, **SY29**, **SY32-SY34**, **SY39-SY41** ve **SY43**'tür.

**SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)-SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)** %11-94 arasında iyi verimde elde edilmiştir. Tüm spektral veriler, bileşik **SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)** ve **SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)**'nin yapısı ile tutarlıdır. Şekil 2.4'te görüldüğü üzere **SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)** ve **SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)** bileşiklerine ait ortak yapılar; pirimidin halkası ve guanilhidrazon (**3a-u**) türevlerinden gelen aromatik halka ile hidrazon yapısıdır. **SY-A** ile simgelenen bileşikler kromen yapısı içerirken, **SY-B** ile simgelenen bileşikler C=O grubu içermektedir.

Dolayısıyla **SY-A** ve **SY-B** bileşiklerinin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları; ortak olan benzer yapılar ve karakteristik sinyaller gösteren alkil grupları hariç, farklı kimyasal kayma değerleri göstermektedir.

Şekil 2.4'te görüldüğü gibi okso bileşikleri (aldehit/keton) (**1a-u**) ile aminoguanidinin reaksiyonu ile elde edilen guanilhidrazon türevleri (**3a-u**) (Tablo 2.1), **5** bileşiği ile reaksiyona girmiştir. Serideki çeşitlilik (**1a-u**) ve (**3a-u**)'da mevcut olan aromatik halkalara bağlı sübstitüentlerin elektron verici-çekici grupların varlığından ileri gelmektedir.

Genel olarak % verimler tatmin edici olup, halkaya bağlı sübstitüent bir elektron verici grup olduğunda reaksiyonların daha verimli olduğu gözlenmiştir.

İlk olarak, reaksiyon sonucu tek ürün olarak elde edilen ve iki farklı ürün olan **SY30B** ve **SY38A** bileşiklerin spektroskopik verilere dayanılarak ayrıntılı bir şekilde yapısı aydınlatılmıştır. **SY30B** ve **SY38A** bileşiklerinin sentezi sonrasında tek kristali elde edilerek, X-ışını tek kristal çalışmaları da yapılmıştır. Daha sonrasında genel olarak bileşiklerin tümü hakkında bilgi verilmiştir.

**SY30B** bileşiğine ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, sırasıyla NH, C-H, C=O ve C=N gruplarına ait 3227,8, 3111,7-2972,7, 1594,3 ve 1532,6-1512,6 cm<sup>-1</sup> frekans değerleri

ile tipik absorpsiyon bantları göstererek maddenin yapısını doğrulayıcı titreşim piklerine sahip olduğu gözlemlendi.

**SY30B** bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde aromatik halkaya bağlı  $-\text{OH}$  grubunun oksijene bağlı protonu  $\delta=11,84$  ppm'de karakteristik bir singlet sinyali gösterirken,  $\text{NH}$  grubunun azota bağlı proton spektrumu ise  $\delta=10,43$  ppm'de karakteristik bir singlet sinyal göstermiştir. Yapıda pirimidin halkasındaki karbonlara bağlı eşdeğer protonlar ( $\text{NCHCCHNC}$ )  $\delta=8,70$  ppm civarında birbirine çok yakın kimyasal kayma değerlerinde birer singlet sinyal göstermiştir. İmin ( $\text{CCHNNHC}$ ) grubuna ait proton ise karakteristik olarak  $8,19$  ppm civarında keskin singlet bir pik göstermiştir. Aromatik halkadaki karbonlara bağlı protonlar, ( $\text{Ar-H}$ ),  $6,94-7,66$  ppm aralığında sinyal göstermiştir. Aromatik halkaya bağlı metoksi ( $\text{CH}_3\text{O-}$ ) grubunun protonlarına ait singlet pik  $3.79$  ppm'de kimyasal kayma değeri göstermiştir.

Şekil 3.98'de  $^1\text{H}$  NMR  $\text{D}_2\text{O}$  değişim spektrumu incelendiğinde **SY30B** bileşiğinin  $-\text{OH}$  ve  $-\text{NH}$  protonuna ait piklerin ( $\delta_{\text{SY30B}}$ :  $11,84$  ve  $10,43$  ppm)  $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi sonrası bu protonların döteryumla yer değiştirmesi sonucu piklerin şiddetinin azaldığı gözlenmiştir. Böylelikle  $-\text{OH}$  ve  $-\text{NH}$  protonuna ait piklerin hangileri olduğu ve hangi kimyasal kayma değerine sahip olduğu netleştirilmiştir.

**SY30B** bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu incelendiğinde, **5** bileşiğinin **3d** ile reaksiyonu sırasında halka açılması ile oluşan  $\text{C}=\text{O}$  grubunun spektrumu  $\delta=192,87$  ppm'de gözlenmiştir. Pirimidin halkasında bulunan karbon grupları, guanilhidrazon türevinden gelen imin ( $\text{CCHNNHC}$ ) grubu ve aromatik bölgede yer alan karbon atomlarının ( $\text{Ar. -C}$ ) varlığı,  $\delta=161,02-114,78$  ppm aralığındaki piklerle gözlemlendi.  $\text{CH}_3\text{O-}$  grubunun spektrumu  $\delta=55,73$  ppm'de gözlenmiştir.

Genel olarak **SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)** bileşiklerinin spektral verileri incelendiğinde; farklı bir mekanizma üzerinden gerçekleşen reaksiyon sonucu elde edilen **B** ile simgelediğimiz pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon türevi tüm bileşiklerin sırasıyla;  $1600,8, 1590,9, 1594,3, 1614,2, 1615,0, 1655,2, 1582,6, 1597,5, 1574,3, 1599,7, 1579,6, 1600,8, 1599,6, 1602,0$  ve  $1568,1$   $\text{cm}^{-1}$  titreşim frekans değerleri yapısındaki fonksiyonel  $\text{C}=\text{O}$  grubunun varlığını desteklemektedir.

**SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)** bileşiklerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde, aromatik halkaya bağlı  $-\text{OH}$  grubunun protonu tek bir sinyal olarak sırasıyla;  $\delta: 11,89, 12,15, 11,84, 12,27, 12,01, 11,67, 11,90, 11,81, 12,12, 11,77, 12,14,$

10,98, 12,06, 12,01 ve 11,99 ppm'de gözlenmiştir.  $-NH$  grubuna ait proton sinyali ise sırasıyla;  $\delta$ : 10,41, 10,44, 10,43, 10,44, 10,43, 10,39, 10,42, 10,41, 10,43, 10,41, 10,44, 10,43, 10,35, 10,43 ve 10,41 ppm'de gözlenmiştir. Pirimidin halkasında karbon atomlarına bağlı eşdeğer protonlar ( $NCHCCHNC$ ) sırasıyla;  $\delta$ : 8,72, 8,75, 8,70, 8,78, 8,73, 8,67, 8,72, 8,66, 8,74, 8,69, 8,76, 8,75, 8,67, 8,73 ve 8,73 ppm'de gözlenmiştir.

İmin ( $CCHNNHC$ ) grubuna ait proton ise karakteristik olarak **SY41B** hariç sırasıyla;  $\delta$ : 8,22, 8,65, 8,19, 8,34, 8,23, 8,12, 8,22, 8,52, 8,47, 8,50, 8,31, 8,57, 8,23 ve 8,24 ppm'de keskin singlet bir pik göstermiştir.

**SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)** bileşiklerinin  $^{13}C$  NMR spektrumu incelendiğinde, oluşan ürün karışımındaki bileşikleri bir diğerinden ayıran, **B** olarak simgelediğimiz  $C=O$  grubu içeren bileşiklerin göstermiş oldukları karakteristik sinyal değerleridir. Bu bileşiklerde  $C=O$  grubunun spektrumu sırasıyla;  $\delta$ : 192,89, 192,93, 192,87, 192,94, 192,94, 193,09, 195,09, 194,09, 192,99, 192,96, 193,00, 193,09, 191,30, 191,94 ve 191,93 ppm'de gözlenmiştir. İmin grubu ( $CCHNNHC$ ) karbonu ve aromatik bölgede yer alan karbon atomlarının ( $Ar. -C$ ) varlığı,  $\delta=163,44-98,50$  ppm aralığında verdikleri piklerle gözlenmiştir.

**SY38A** bileşiğine ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, sırasıyla  $NH$ ,  $C-H$ ,  $C=N$  ve  $C-O$  gruplarına ait 3305,3, 3053,4-2842,5, 1602,8-1581,2, 1551,8-1510,5  $cm^{-1}$  frekans değerleri ile tipik absorpsiyon bantları göstererek maddenin yapısını doğrulayıcı titreşim piklerine sahip olduğu gözlemlendi.

**SY38A** bileşiğine ait  $^1H$  NMR spektrumu incelendiğinde; kromen halkasının 5 pozisyonunda bulunan karbona bağlı  $-OH$  grubunun protonu  $\delta=10,14$  ppm'de karakteristik bir singlet sinyali gösterirken, aynı karbona bağlı  $-H$  ise protonların geminal etkileşmesi sebebiyle  $\delta=6,46-6,47$  ppm'de dublet olarak sinyal göstermiştir. **A** ile simgelenen bileşik türevlerinde spesifik olarak bu pik görülmüştür.  $-NH$  grubunun protonuna ait  $\delta=7,61$  ppm değerinde gözlenmiştir.  $-OH$  ve  $-NH$  protonlarının varlığı  $D_2O$  (döteryum oksit) ilavesi sonrası bu protonların döteryumla yer değiştirmesi sonucu piklerin şiddetinin azalması ya da kaybolması ile netleştirilir. Şekil 3.88 ve Şekil 3.102'de  $^1H$  NMR  $D_2O$  değişim spektrumları incelendiğinde **SY28A** ve **SY31A** bileşiklerinin  $-OH$  ve  $-NH$  protonuna ait piklerin ( $\delta_{SY28A}$ : 11,45 ve 7,63 ppm,  $\delta_{SY31A}$ : 10,27 ve 7,63 ppm) kaybolduğu gözlenmiştir. Aromatik halkadaki karbonlara bağlı protonlar ( $Ar-H$ ),  $\delta$ : 8,51-6,98 ppm değerleri arasında sinyal göstermiştir.

$CH_3O-$  ve  $-CH_3$  protonlarına ait singlet pikler sırasıyla  $\delta=3,80$  ppm ve  $\delta=2,39$  ppm değerlerinde gözlenmiştir.

**SY38A** bileşiğine ait  $^{13}C$  NMR spektrumu incelendiğinde, kromen halkasının 5 pozisyonunda bulunan karbon atomu (OCHOHC)  $\delta=91,27$  ppm'de karakteristik bir sinyal vererek yapının aydınlatılmasını desteklemektedir.

Aromatik bölgede yer alan karbon atomlarının (Ar.  $-C$ ) varlığı,  $\delta$ : 161,36-114,13 ppm aralığındaki piklerle gözlemlendi.  $CH_3O-$  ve  $-CH_3$  karbonlarına ait pikler sırasıyla  $\delta=55,64$  ppm ve  $\delta=14,04$  ppm'de gözlenmiştir.

Genel olarak **SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)** bileşiklerinin spektral verileri incelendiğinde; farklı bir mekanizma üzerinden gerçekleşen reaksiyon sonucu elde edilen **A** ile simgelediğimiz 5-hidroksi-5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin türevi bileşiklerdir. Bu bileşiklerin sırasıyla; 1532,1-1438,0, 1549,4-1436,2, 1527,6-1439,5, 1537,7-1434,4, 1549,5-1484,7, 1486,2-1440,5, 1436,0-1363,0, 1551,8-1510,5, 1444,7-1410,1, 1504,5-1435,7, 1488,8-1435,9, 1548,9-1435,1, 1550,5-1435,5 ve 1484,9-1435,1  $cm^{-1}$  titreşim frekans değerleri yapısındaki fonksiyonel C-O grubunun varlığını desteklemektedir.

**SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)** bileşiklerinin  $^1H$  NMR spektrumu incelendiğinde,  $-OH$  grubunun protonu tek bir sinyal olarak sırasıyla;  $\delta$ : 11,37, 11,45, 11,70, 10,27, 11,83, 11,56, 11,11, 10,14, 11,25, 11,67, 11,33, 11,61, 11,78 ve 11,26 ppm'de gözlenmiştir.

$-NCHC$  grubuna ait proton sinyali (**SY31A, SY38A, SY41A** hariç) sırasıyla;  $\delta$ : 8,49, 8,51, 8,60, 8,56, 8,55, 8,44, 8,45, 8,26, 8,33, 8,55 ve 8,45 ppm'de gözlenmiştir.  $-CNHN$  grubuna ait proton sinyali ise  $\delta$ : 7,61, 7,63, 7,52, 7,63, 7,52, 7,53, 7,53, 7,61, 6,62, 7,54, 7,50, 7,21, 7,24 ve 7,50 ppm'de gözlenmiştir.

Kromen halkasının 5 pozisyonunda bulunan karbonun ( $-OH$  grubunun da bağlı olduğu) proton geminal etkileşmesi sebebiyle sırasıyla;  $\delta$ : 6,44-6,46, 6,47, 6,46-6,47, 6,48, 6,47-6,49, 6,50-6,51, 6,50-6,51, 6,46-6,47, 6,43-6,44, 6,46-6,48, 6,46-6,48, 6,46-6,47, 6,47-6,48 ve 6,43-6,44 ppm'de dublet olarak sinyal göstermiştir.

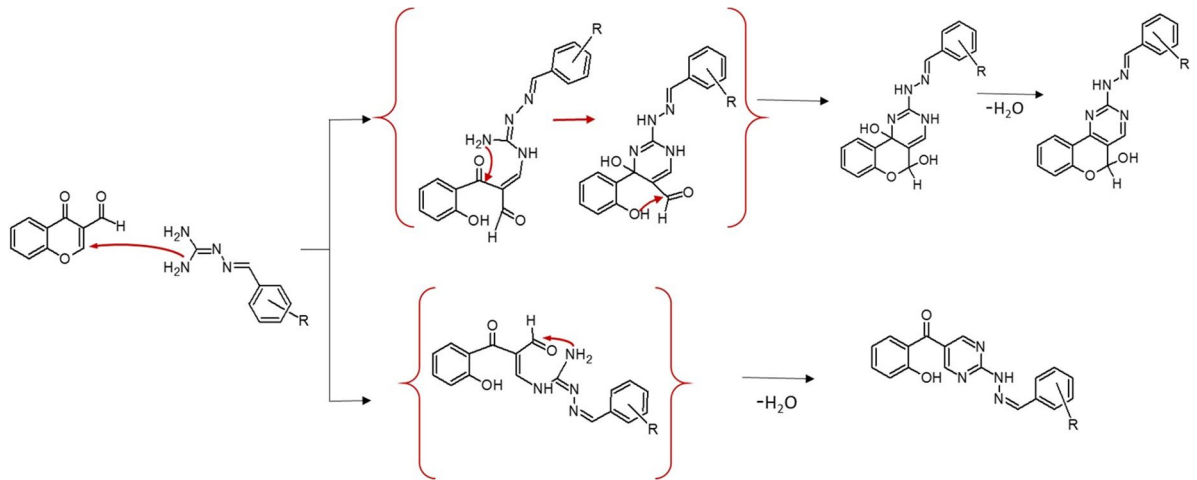
**SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)** bileşiklerinin  $^{13}C$  NMR spektrumu incelendiğinde, oluşan ürün karışımındaki bileşikler bir diğerinden ayıran, **A** olarak simgelediğimiz bileşiklerin göstermiş oldukları  $-OCHOHC$  karbonunun karakteristik sinyal değerleridir. Bu bileşiklerde  $-OCHOHC$  karbonunun spektrumu sırasıyla;  $\delta$ : 91,21, 91,17, 93,30, 91,21, 92,40, 91,30, 87,32, 91,27, 91,26, 91,08, 92,16, 93,08, 91,11 ve

92,26 ppm'de gözlenmiştir. İmin grubu (CCHNNHC) karbonu ve aromatik bölgede yer alan karbon atomlarının (Ar. -C) varlığı,  $\delta=171,61-99,63$  ppm aralığında verdikleri piklerle gözlenmiştir.

Lowe tarafından yapılan çalışmada [195] **5** bileşiğinin formamidin ile reaksiyonu, 5-(2-hidroksibenzoil)pirimidin ve 5-hidroksi-5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin ürün karışımını (**A** ve **B**) vermiştir.

Bruno ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada [201], 2,5-sikloamino-5*H*-[1]benzopirano[4,3-*d*]pirimidin türevleri sentezlenerek benzopirano[4,3-*d*]pirimidin sisteminin 5. konumundaki hemiasetalik hidroksi grubu  $TiCl_4$  varlığında amin grubuyla yer değiştirme tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Literatürde benzopirano[4,3-*d*]pirimidin sisteminin 5. konumundaki proton  $\delta$ : 6,39-6,55 ppm arasında pik verirken çalışmamızda bu pikin kimyasal kayma değeri  $\delta$ : 6,43-6,51 ppm arasındadır. Pirimidin sisteminde 4. konumdaki proton  $\delta$ : 8,10-8,55 ppm aralığında sinyal gösterirken, çalışmamızda  $\delta$ : 8,26-8,55 ppm arasında gözlenmiştir. Karakterizasyon verileri, çalışmamızda sentezlediğimiz **A** ile simgelenen ürün ile uyum sağladığı görülmüştür. Aynı şekilde **B** ile simgelenen ürün olan 5-(2-hidroksibenzoil)pirimidin türevlerinin karakteristik spektrumları da literatürdeki veriler ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Çalışma-3'te üç elektrofilik merkeze sahip olan 3-formilkromonun özellikle yüksek elektrofilik özellikteki doymamış C-2 karbon atomuna nükleofilik guanilhidrazonun amin grubu atak ederek halka açılmıştır.  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinde gözlenen Michael katılması olarak da bilinen bu reaksiyonda mekanizma halka açılmasından sonra iki farklı yolu tercih edebilmektedir. Bu durum ise ürün karışımlarının oluşumuna yol açmıştır. Şekil 3.171'de çalışma-3 için muhtemel reaksiyon mekanizması verilmiştir.



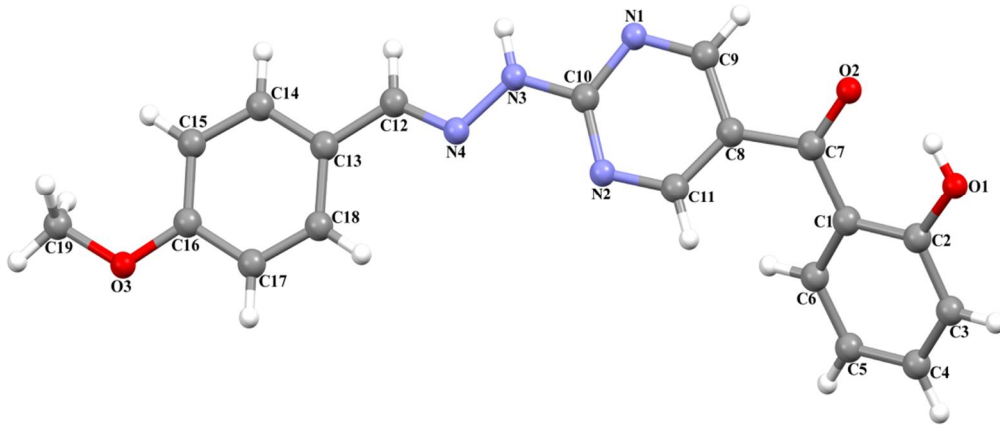
Şekil 3.171. Çalışma-3 için muhtemel reaksiyon mekanizması

### 3.5. Tek Kristal Yapı Analizi

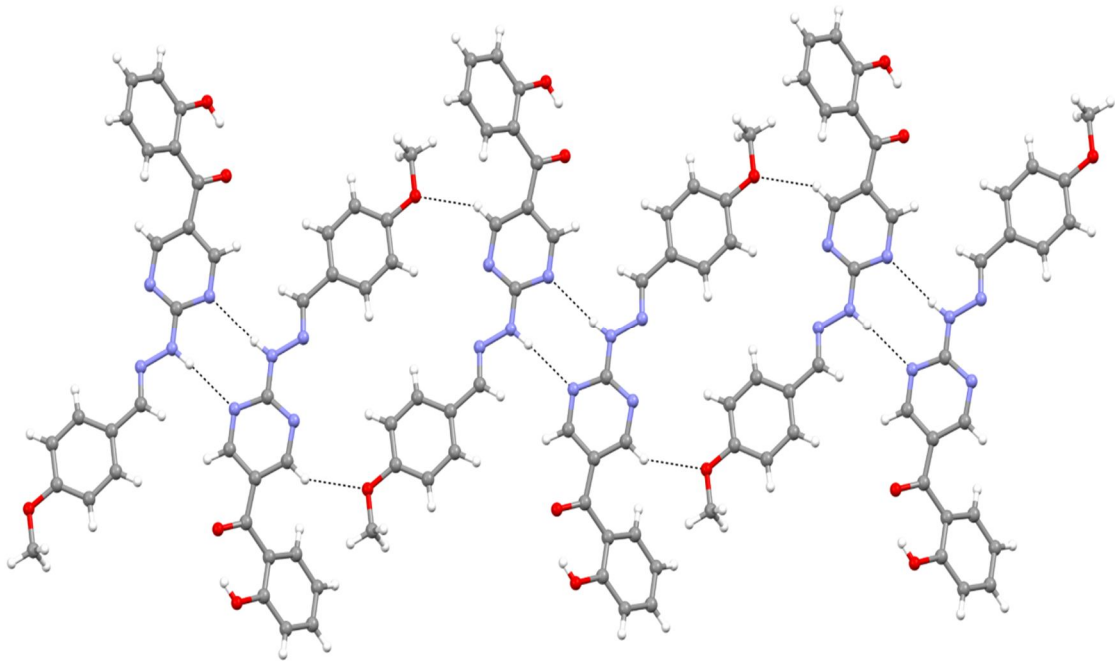
#### 3.5.1. SY30B Bileşiminin Kristal Yapı Analizi

**SY30B**' nin moleküler yapısı atom numaralandırma şeması gösterimi Şekil 3.169'da verilmiştir. C7=O2 bağ uzunluğu [1,234(5) Å] tipik çift bağ karakterindedir. **SY30B** molekülü N-H...N ve C-H...O uçlarından hidrojen bağları ile bağlanır (Tablo 3.4). N3 atomu H3A atomu vasıtasıyla N1<sup>ii</sup> atomuna hidrojen bağı donörü olarak görev yaparak (1, 1/2, 1) merkezli merkezi simetrik R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) halkası oluşturur. Benzer olarak, moleküldeki (x, y, z) konumundaki C11 atomu H11 atomu vasıtasıyla O3<sup>i</sup> atomuna hidrojen bağı donörü olarak görev yaparak (1/2, 1/2, 1/2) merkezli merkezi simetrik R<sub>2</sub><sup>2</sup>(24) halkası oluşturur. Hidrojen bağları kombinasyonu doğrultusunda paralel ilerleyen R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) and R<sub>2</sub><sup>2</sup>(24) halkaları bir zincir kenar birleşmesi meydana getirir (Şekil 3.173).





Şekil 3.172. SY30B moleküler yapısı atom numaralandırma şeması gösterimi.



Şekil 3.173. SY30B kristal yapısına ait paralel doğrultuda ilerleyen  $R_2^2(8)$  ve  $R_2^2(24)$  halkalarının zincir kenar birleşmesi gösterimi.

Tablo 3.2. SY30B bileşiğine ait kristal verileri ve arındırılmış yapı parametreleri.

Deneysel formül	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Formül ağırlık	348,36
Kristal system	Monoklinik
Uzay grubu	P2 <sub>1</sub> /n
a (Å)	5,4917 (5)
b (Å)	23,580 (3)
c (Å)	12,7642 (14)
β (°)	94,692 (4)
V (Å <sup>3</sup> )	1647,3 (3)
Z	4
D <sub>c</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1,405
μ (mm <sup>-1</sup> )	0,10
θ aralık (°)	3,1-26,4
Gözlenen yansıma	26885
Bağımsız yansıma	3010
R <sub>int</sub>	0,074
S	0,96
R1/wR2	0,099/0,208
Δρ <sub>max</sub> /Δρ <sub>min</sub> (eÅ <sup>-3</sup> )	0,21/-0,29

Tablo 3.3. SY30B bileşiği için seçilmiş bağ uzunluk ve açıları (Å, °)

*Geometrik parametreler**Bağ uzunluğu (Å)*

C1-C6	1,397 (6)	C11-H11	0,9300
C1-C2	1,409 (6)	C12-N4	1,273 (6)
C1-C7	1,469 (6)	C12-C13	1,450 (6)
C2-O1	1,353 (6)	C12-H12	0,9300
C2-C3	1,385 (7)	C13-C14	1,380 (6)
C3-C4	1,364 (8)	C13-C18	1,400 (6)
C3-H3	0,9300	C14-C15	1,381 (6)
C4-C5	1,380 (7)	C14-H14	0,9300
C4-H4	0,9300	C15-C16	1,381 (6)
C5-C6	1,376 (6)	C15-H15	0,9300
C5-H5	0,9300	C16-O3	1,363 (5)
C6-H6	0,9300	C16-C17	1,392 (6)
C7-O2	1,234 (5)	C17-C18	1,365 (6)
C7-C8	1,480 (6)	C17-H17	0,9300
C8-C11	1,390 (6)	C18-H18	0,9300
C8-C9	1,391 (6)	C19-O3	1,419 (6)
C9-N1	1,318 (6)	C19-H19A	0,9600
C9-H9	0,9300	C19-H19B	0,9600
C10-N2	1,340 (5)	C19-H19C	0,9600
C10-N3	1,340 (5)	N3-N4	1,376 (5)
C10-N1	1,369 (5)	N3-H3A	0,8600
C11-N2	1,326 (6)	O1-H1	0,8200

*Bağ Açılımları (°)*

C6-C1-C2	117,6 (4)	N4-C12-H12	117,6
C6-C1-C7	123,3 (4)	C13-C12-H12	117,6
C2-C1-C7	119,0 (4)	C14-C13-C18	118,0 (4)
O1-C2-C3	118,3 (5)	C14-C13-C12	118,4 (4)
O1-C2-C1	121,9 (4)	C18-C13-C12	123,6 (4)
C3-C2-C1	119,8 (5)	C13-C14-C15	122,1 (4)
C4-C3-C2	120,8 (5)	C13-C14-H14	119,0
C4-C3-H3	119,6	C15-C14-H14	119,0
C2-C3-H3	119,6	C16-C15-C14	119,2 (4)
C3-C4-C5	120,8 (5)	C16-C15-H15	120,4
C3-C4-H4	119,6	C14-C15-H15	120,4
C5-C4-H4	119,6	O3-C16-C15	123,9 (4)
C6-C5-C4	119,0 (5)	O3-C16-C17	116,6 (4)
C6-C5-H5	120,5	C15-C16-C17	119,5 (4)
C4-C5-H5	120,5	C18-C17-C16	120,7 (4)
C5-C6-C1	121,9 (4)	C18-C17-H17	119,6
C5-C6-H6	119,1	C16-C17-H17	119,6
C1-C6-H6	119,1	C17-C18-C13	120,5 (4)
O2-C7-C1	120,5 (4)	C17-C18-H18	119,7
O2-C7-C8	117,5 (4)	C13-C18-H18	119,7
C1-C7-C8	122,0 (4)	O3-C19-H19A	109,5
C11-C8-C9	114,9 (4)	O3-C19-H19B	109,5
C11-C8-C7	126,0 (4)	H19A-C19-H19B	109,5
C9-C8-C7	118,8 (4)	O3-C19-H19C	109,5
N1-C9-C8	124,2 (4)	H19A-C19-H19C	109,5
N1-C9-H9	117,9	H19B-C19-H19C	109,5
C8-C9-H9	117,9	C9-N1-C10	115,1 (4)
N2-C10-N3	120,3 (4)	C11-N2-C10	115,6 (4)
N2-C10-N1	126,1 (4)	C10-N3-N4	122,5 (4)
N3-C10-N1	113,5 (4)	C10-N3-H3A	118,8
N2-C11-C8	123,9 (4)	N4-N3-H3A	118,8
N2-C11-H11	118,0	C12-N4-N3	113,7 (4)
C8-C11-H11	118,0	C2-O1-H1	109,5
N4-C12-C13	124,8 (4)	C16-O3-C19	117,2 (4)
C6-C1-C2-O1	175,3 (4)	N4-C12-C13-C18	-5,6 (7)
C7-C1-C2-O1	-2,4 (7)	C18-C13-C14-C15	0,5 (7)
C6-C1-C2-C3	-4,7 (7)	C12-C13-C14-C15	178,4 (4)
C7-C1-C2-C3	177,6 (4)	C13-C14-C15-C16	-0,5 (7)
O1-C2-C3-C4	-176,4 (5)	C14-C15-C16-O3	179,6 (4)
C1-C2-C3-C4	3,5 (8)	C14-C15-C16-C17	0,3 (7)
C2-C3-C4-C5	0,0 (8)	O3-C16-C17-C18	-179,5 (4)
C3-C4-C5-C6	-2,2 (8)	C15-C16-C17-C18	-0,1 (7)
C4-C5-C6-C1	0,9 (7)	C16-C17-C18-C13	0,2 (7)
C2-C1-C6-C5	2,5 (7)	C14-C13-C18-C17	-0,4 (6)
C7-C1-C6-C5	-179,9 (4)	C12-C13-C18-C17	-178,1 (4)
C6-C1-C7-O2	-160,1 (5)	C8-C9-N1-C10	1,0 (7)
C2-C1-C7-O2	17,5 (7)	N2-C10-N1-C9	4,1 (7)

C6-C1-C7-C8	21,1 (7)	N3-C10-N1-C9	-176,5 (4)
C2-C1-C7-C8	-161,3 (4)	C8-C11-N2-C10	1,2 (6)
O2-C7-C8-C11	-145,7 (5)	N3-C10-N2-C11	175,4 (4)
C1-C7-C8-C11	33,2 (7)	N1-C10-N2-C11	-5,2 (7)
O2-C7-C8-C9	27,0 (7)	N2-C10-N3-N4	-1,9 (6)
C1-C7-C8-C9	-154,1 (4)	N1-C10-N3-N4	178,6 (4)
C11-C8-C9-N1	-4,4 (7)	C13-C12-N4-N3	-179,1 (4)
C7-C8-C9-N1	-177,9 (4)	C10-N3-N4-C12	-172,8 (4)
C9-C8-C11-N2	3,2 (7)	C15-C16-O3-C19	3,8 (6)
C7-C8-C11-N2	176,1 (4)	C17-C16-O3-C19	-176,9 (4)
N4-C12-C13-C14	176,6 (4)		

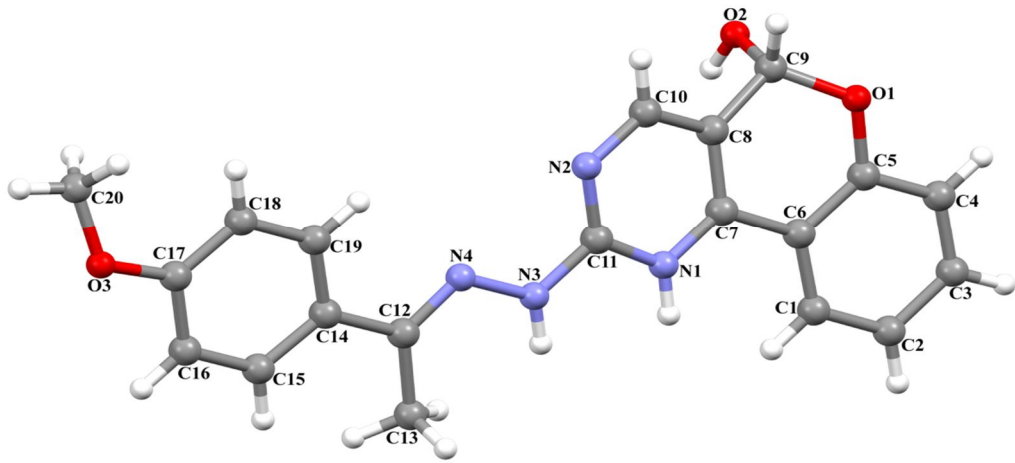
Tablo 3.4. Hidrojen-bağ parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
C11—H11···O3 <sup>i</sup>	0,93	2,51	3,331 (5)	147
N3—H3A···N1 <sup>ii</sup>	0,86	2,32	3,170 (5)	172
O1—H1···O2	0,82	1,83	2,556 (6)	146

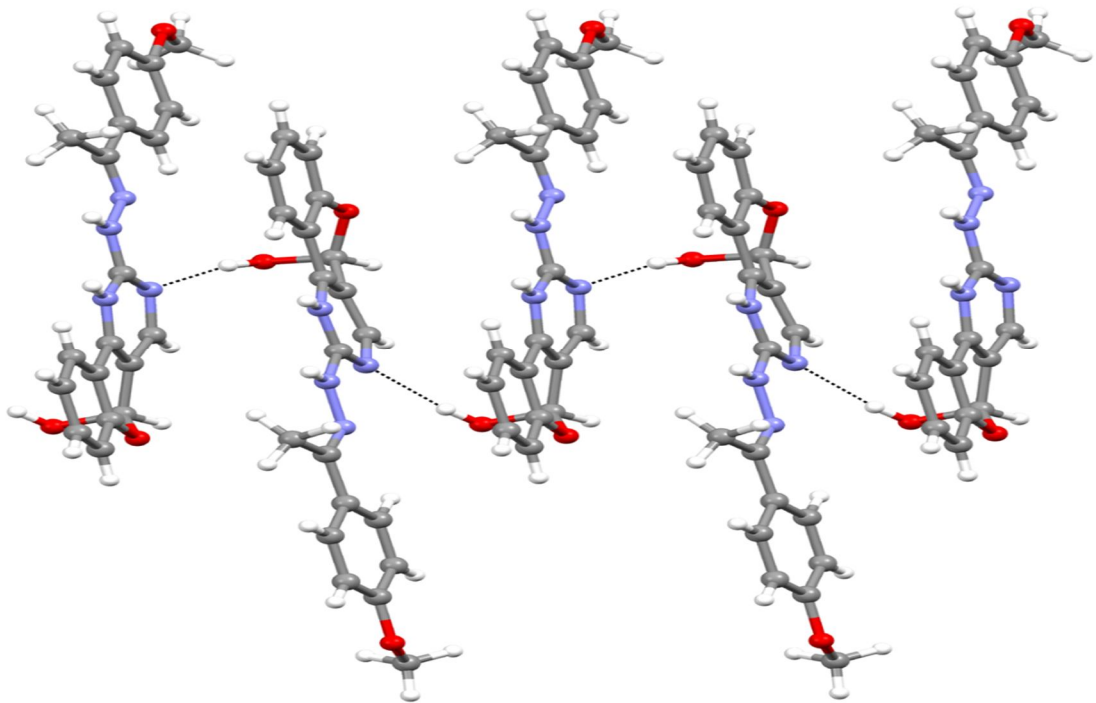
Simetri kodu: (i)  $-x+1, -y+1, -z+1$ ; (ii)  $-x+2, -y+1, -z+2$

### 3.5.2. SY38A Bileşiğinin Kristal Yapı Analizi

**SY38A**'nın moleküler yapısı atom numaralandırma şeması gösterimi Şekil 3.171'de verilmiştir. N4=C12 bağ uzunluğu [1,282(5) Å] tipik çift bağ karakterindedir. Pirimidin ve fenil halkaları arasındaki dihedral açı 10,28(17)°'dir. **SY38A** molekülü O-H···N uçlarından hidrojen bağları ile bağlanır (Tablo 3.7). O2 atomu H2A atomu vasıtasıyla N2<sup>i</sup> atomuna hidrojen bağı donörü olarak görev yaparak doğrultusuna  $[x+1/2, y, -z+1/2]$  paralel yönde ilerleyen C(6) zinciri oluşturur (Şekil 3.175).



Şekil 3.174. SY38A moleküler yapısı atom numaralandırma şeması gösterimi.



Şekil 3.175. SY38A kristal yapısına ait O-H...N hidrojen bağı ile oluşturulan bir zincirin oluşması gösterimi.

Tablo 3.5. SY38A bileşiğine ait kristal verileri ve arındırılmış yapı parametreleri.

Deneysel formül	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Formül ağırlık	363.39
Kristal system	Ortorombik
Uzay grup	Pbca
a (Å)	7,5704 (8)
b (Å)	13,3337 (16)
c (Å)	34,121 (4)
V (Å <sup>3</sup> )	3444,2 (7)
Z	8
D <sub>c</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1,402
μ (mm <sup>-1</sup> )	0,10
θ aralık (°)	2,9-23,5
Gözlenen yansıma	84213
Bağımsız yansıma	3188
R <sub>int</sub>	0,13
S	1,21
R1/wR2	0,100/0,200
Δρ <sub>max</sub> /Δρ <sub>min</sub> (eÅ <sup>-3</sup> )	0,26/-0,43

Tablo 3.6. SY38A bileşiği için seçilmiş bağ uzunluk ve açıları (Å, °).

<i>Geometrik parametreler</i>			
<i>Bağ uzunluğu (Å)</i>			
C1-C6	1,374 (5)	C12-C14	1,486 (5)
C1-C2	1,378 (5)	C12-C13	1,493 (6)
C1-H1	0,9300	C13-H13A	0,9600
C2-C3	1,397 (6)	C13-H13B	0,9600
C2-H2	0,9300	C13-H13C	0,9600
C3-C4	1,356 (7)	C14-C19	1,378 (6)
C3-H3	0,9300	C14-C15	1,388 (5)
C4-C5	1,379 (6)	C15-C16	1,379 (6)
C4-H4	0,9300	C15-H15	0,9300
C5-O1	1,367 (5)	C16-C17	1,368 (6)
C5-C6	1,410 (5)	C16-H16	0,9300
C6-C7	1,467 (5)	C17-O3	1,371 (5)
C7-N1	1,331 (5)	C17-C18	1,376 (6)
C7-C8	1,389 (5)	C18-C19	1,378 (5)
C8-C10	1,374 (5)	C18-H18	0,9300
C8-C9	1,506 (5)	C19-H19	0,9300
C9-O2	1,386 (5)	C20-O3	1,392 (5)
C9-O1	1,430 (5)	C20-H20A	0,9600
C9-H9	0,9800	C20-H20B	0,9600
C10-N2	1,336 (5)	C20-H20C	0,9600
C10-H10	0,9300	N1-H1A	0,8600
C11-N2	1,335 (5)	N3-N4	1,381 (4)
C11-N1	1,335 (5)	N3-H3A	0,8600
C11-N3	1,369 (5)	O2-H2A	0,84 (2)
C11-N4	1,282 (5)		

*Bağ Açılırları (°)*

C6-C1-C2	122,0 (4)	C12-C13-H13B	109,5
C6-C1-H1	119,0	H13A-C13-H13B	109,5
C2-C1-H1	119,0	C12-C13-H13C	109,5
C1-C2-C3	118,1 (4)	H13A-C13-H13C	109,5
C1-C2-H2	120,9	H13B-C13-H13C	109,5
C3-C2-H2	120,9	C19-C14-C15	116,2 (4)
C4-C3-C2	121,0 (4)	C19-C14-C12	122,3 (3)
C4-C3-H3	119,5	C15-C14-C12	121,5 (4)
C2-C3-H3	119,5	C16-C15-C14	121,7 (4)
C3-C4-C5	120,8 (4)	C16-C15-H15	119,1
C3-C4-H4	119,6	C14-C15-H15	119,1
C5-C4-H4	119,6	C17-C16-C15	120,8 (4)
O1-C5-C4	117,7 (4)	C17-C16-H16	119,6
O1-C5-C6	122,8 (4)	C15-C16-H16	119,6
C4-C5-C6	119,4 (4)	C16-C17-O3	115,9 (4)
C1-C6-C5	118,6 (4)	C16-C17-C18	118,6 (4)
C1-C6-C7	123,6 (3)	O3-C17-C18	125,4 (4)
C5-C6-C7	117,6 (3)	C17-C18-C19	120,0 (4)
N1-C7-C8	121,8 (4)	C17-C18-H18	120,0
N1-C7-C6	120,3 (3)	C19-C18-H18	120,0
C8-C7-C6	117,9 (3)	C14-C19-C18	122,6 (4)
C10-C8-C7	116,1 (4)	C14-C19-H19	118,7
C10-C8-C9	123,2 (4)	C18-C19-H19	118,7
C7-C8-C9	120,7 (4)	O3-C20-H20A	109,5
O2-C9-O1	111,3 (3)	O3-C20-H20B	109,5
O2-C9-C8	112,2 (3)	H20A-C20-H20B	109,5
O1-C9-C8	111,5 (4)	O3-C20-H20C	109,5
O2-C9-H9	107,2	H20A-C20-H20C	109,5
O1-C9-H9	107,2	H20B-C20-H20C	109,5
C8-C9-H9	107,2	C7-N1-C11	116,4 (3)
N2-C10-C8	123,4 (4)	C7-N1-H1A	121,8
N2-C10-H10	118,3	C11-N1-H1A	121,8
C8-C10-H10	118,3	C11-N2-C10	115,0 (3)
N2-C11-N1	126,5 (3)	C11-N3-N4	120,6 (3)
N2-C11-N3	119,4 (3)	C11-N3-H3A	119,7
N1-C11-N3	114,1 (3)	N4-N3-H3A	119,7
N4-C12-C14	116,4 (4)	C12-N4-N3	116,6 (3)
N4-C12-C13	124,5 (3)	C5-O1-C9	118,0 (3)
C14-C12-C13	119,0 (3)	C17-O3-C20	119,1 (4)
C12-C13-H13A	109,5	C9-O2-H2A	112 (4)
C6-C1-C2-C3	1,0 (6)	C19-C14-C15-C16	0,4 (7)
C1-C2-C3-C4	-1,5 (7)	C12-C14-C15-C16	-178,8 (5)
C2-C3-C4-C5	1,5 (7)	C14-C15-C16-C17	0,4 (8)
C3-C4-C5-O1	176,5 (4)	C15-C16-C17-O3	-178,8 (5)
C3-C4-C5-C6	-0,9 (7)	C15-C16-C17-C18	-0,5 (8)
C2-C1-C6-C5	-0,4 (6)	C16-C17-C18-C19	-0,2 (7)
C2-C1-C6-C7	-176,9 (4)	O3-C17-C18-C19	177,9 (4)
O1-C5-C6-C1	-176,9 (4)	C15-C14-C19-C18	-1,2 (7)

C4-C5-C6-C1	0,3 (6)	C12-C14-C19-C18	178, 0 (4)
O1-C5-C6-C7	-0,2 (6)	C17-C18-C19-C14	1,1 (7)
C4-C5-C6-C7	177,0 (4)	C8-C7-N1-C11	-1,6 (6)
C1-C6-C7-N1	4,2 (6)	C6-C7-N1-C11	177,9 (3)
C5-C6-C7-N1	-172,3 (4)	N2-C11-N1-C7	-6,6 (6)
C1-C6-C7-C8	-176,3 (4)	N3-C11-N1-C7	173,7 (3)
C5-C6-C7-C8	7,2 (5)	N1-C11-N2-C10	7,9 (6)
N1-C7-C8-C10	7,3 (6)	N3-C11-N2-C10	-172,4 (4)
C6-C7-C8-C10	-172,1 (4)	C8-C10-N2-C11	-1,1 (6)
N1-C7-C8-C9	-170,2 (4)	N2-C11-N3-N4	0,9 (6)
C6-C7-C8-C9	10,3 (6)	N1-C11-N3-N4	-179,3 (3)
C10-C8-C9-O2	-84,8 (5)	C14-C12-N4-N3	178,6 (3)
C7-C8-C9-O2	92,6 (5)	C13-C12-N4-N3	-0,9 (6)
C10-C8-C9-O1	149,6 (4)	C11-N3-N4-C12	176,5 (4)
C7-C8-C9-O1	-33,0 (5)	C4-C5-O1-C9	157,8 (4)
C7-C8-C10-N2	-6,0 (6)	C6-C5-O1-C9	-24,9 (6)
C9-C8-C10-N2	171,6 (4)	O2-C9-O1-C5	-86,6 (4)
N4-C12-C14-C19	0,0 (6)	C8-C9-O1-C5	39,5 (5)
C13-C12-C14-C19	179,5 (4)	C16-C17-O3-C20	-164,1 (5)
N4-C12-C14-C15	179,2 (4)	C18-C17-O3-C20	17,7 (7)
C13-C12-C14-C15	-1,3 (6)		

Tablo 3.7. Hidrojen-bağ parametreleri (Å, °).

D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
O2—H2A···N2 <sup>1</sup>	0,84 (2)	1,96 (2)	2,778 (4)	166

Simetri kodu: (i)  $x+1/2$ ,  $y$ ,  $-z+1/2$ .

### 3.6. Sentezlenen Bileşiklerin Sitotoksik Aktivitesi

Meme ve kolon kanseri, iki yaygın kanser türüdür. İngiltere Kanser Araştırma Kurumu (Cancer Research UK), verilerine göre 2014 yılında İngiltere'de, tüm kanser türlerinden ölümlerin %7' sini oluşturan meme kanserinden yaklaşık 11.400 kişi ölmüştür. Bu demektir ki; hergün yaklaşık 31 kişi meme kanserinden ölmektedir [226]. Sadece 2012 yılında, dünya çapında tahminlere göre 522.000 kadın bu kanser türünden hayatını kaybetmiştir.

Kolorektal kanser (kalın bağırsak kanseri), kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olan başka bir kanser türüdür, dünyada en sık tanı konan üçüncü hastalıktır [227]. 2012 yılında yaklaşık 1.3 milyon vakaya kolorektal kanser teşhisi kondu ve bunların neredeyse yarısı bu kanser türü nedeniyle hayatını kaybetmiştir. [228].



Bu nedenle, bu kanser türlerine karşı güvenli ve etkili bir antikanser ilacı geliştirme hedefi ile pirimidin türevleri (on altı adet), imidazol türevleri (on adet) ve pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon ile 5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin türevleri (yirmi dokuz adet) olmak üzere toplam elli beş yeni bileşik sentezlenmiştir. Bunlardan pirimidin türevleri; DLD-1 ve MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı, imidazol türevleri; HepG2 ve MCF-7 hücre hatlarına karşı, pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon ve 5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin türevleri; MDA-MB-231 ve HepG2 hücre hatlarına karşı *in vitro* olarak test edilmiştir.

### 3.6.1. SY1-16 Bileşiklerinin Sitotoksik Aktivitesi

Sentezlenen bileşikler, MTT assay yöntemi kullanılarak MDA-MB-231 ve DLD-1 hücre hatlarına karşı *in vitro* olarak 48 saat için test edildi. İlaç adayları 0,5  $\mu$ M ile 200  $\mu$ M (0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 ve 200  $\mu$ M) arasında değişen dokuz farklı konsantrasyonda hazırlandı ve hücre hatlarına karşı uygulandı. Ploxal-S, irinocam, fluro-5 ve cisplatin aynı deney koşulları altında pozitif kontrol ilaç olarak kullanıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.8'de verilmiştir.

Tablo 3.8. MDA-MB-231 ve DLD-1 hücre hatlarına karşı SY1-16 bileşiklerinin elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri.

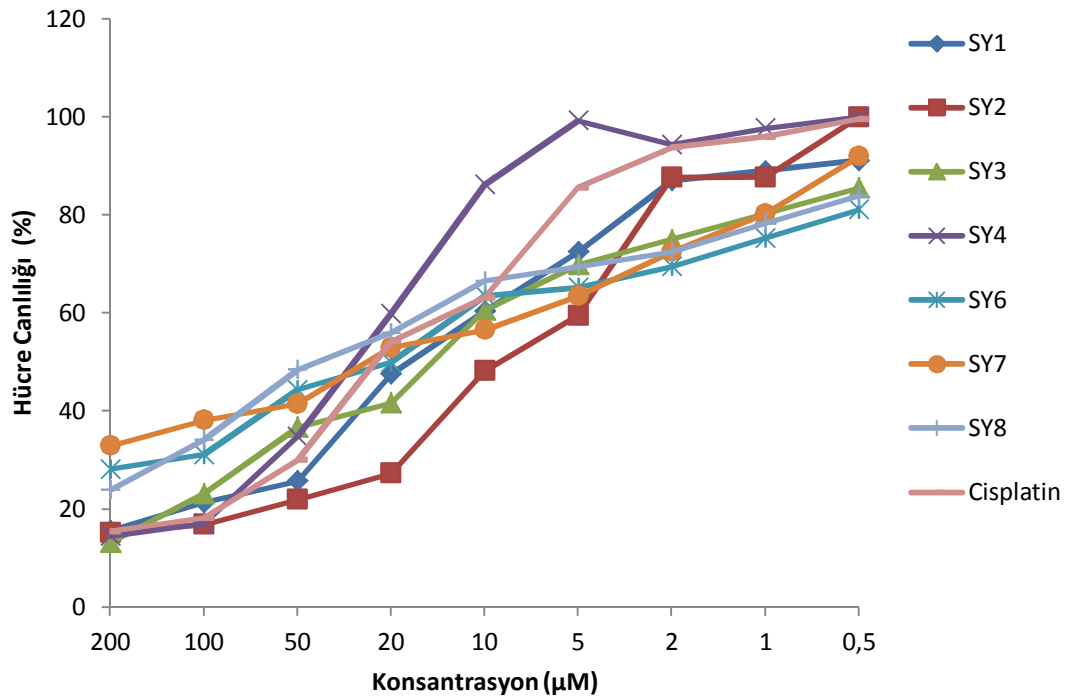
Bileşikler	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	
	DLD-1	MDA-MB-231
SY1	16,49	26,16
SY2	9,54	60,64
SY3	15,45	50,01
SY4	33,03	34,60
SY6	21,62	9,78
SY7	22,04	7,52
SY8	28,59	>200
SY9	128,30	>200
SY10	5,80	12,36
SY11	6,05	47,25
SY12	81,08	>200
SY13	10,29	7,10
SY14	6,54	19,35
SY15	18,70	7,75
SY16	116,80	>200
Cisplatin	22,87	7,03
Ploxal-S	T.E.*	4,25
Fluro-5	T.E.*	96,43
İrinocam	T.E.*	8,79

\*T.E.: test edilmedi

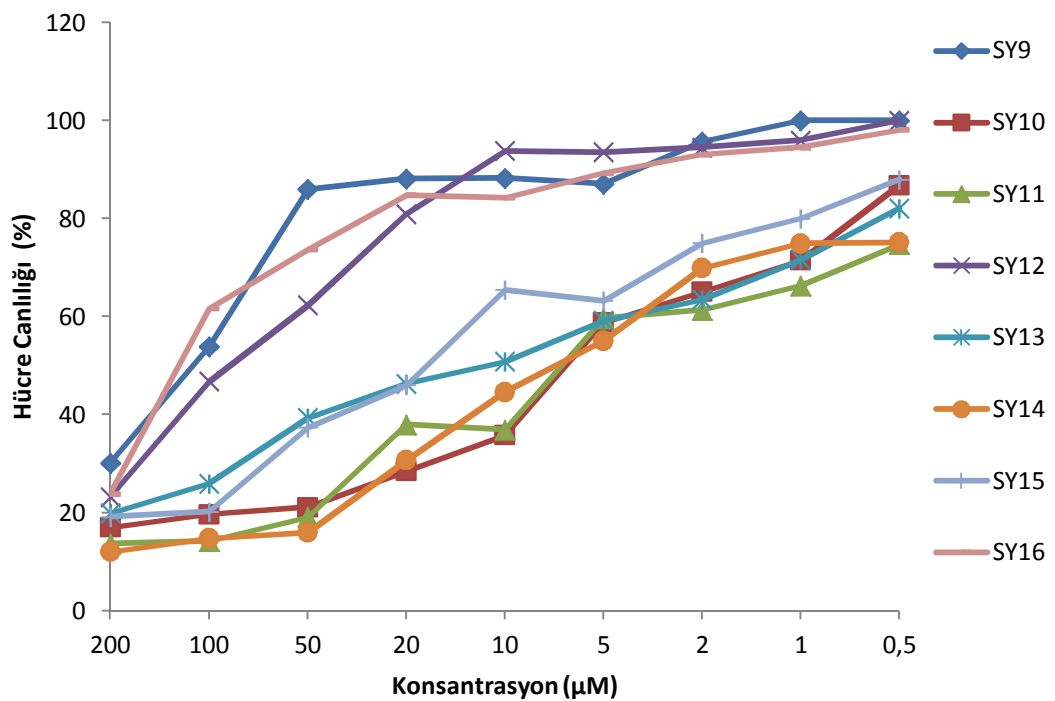
**SY1-16** bileşikleri, hem DLD-1 hem de MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Fakat, test edilen bileşiklerin genel olarak meme kanser hücre hattından ziyade kolon kanser hücre hattına karşı daha yüksek sitotoksik aktivite verdiği görülmüştür. **SY2**, **SY10**, **SY11** ve **SY14** bileşikleri, diğer bileşiklere kıyasla DLD-1 hücre hattına karşı sırasıyla 9,54, 5,80, 6,05 ve 6,54  $\mu\text{M}$  gibi daha düşük  $\text{IC}_{50}$  değerleri sergilemiştir. Ayrıca, bu ilaç adaylarının pozitif kontrol ilaç olarak kullanılan cisplatinden daha etkin olduğu hesaplanan  $\text{IC}_{50}$  değerleri ile görülmüştür (Tablo 3.8).

**SY7**, **SY13** ve **SY15** bileşikleri MDA-MB-231 hücre hattına karşı sırasıyla, 7,52, 7,10 ve 7,75  $\mu\text{M}$  gibi çok düşük  $\text{IC}_{50}$  değerleri vermiştir. Bu sonuçlarda geliştirilen bileşiklerin potansiyel antikanser ilaçlar olabileceğini göstermektedir. **SY1-4**, **SY11** ve **SY14** bileşiklerinin meme kanser hücre hattına karşı sitotoksik aktivite gösterdiği ve  $\text{IC}_{50}$  değerlerinin sırasıyla, 26,16, 60,64, 50,01, 34,60, 47,25 ve 19,35  $\mu\text{M}$  olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca, **SY8**, **SY9**, **SY12** ve **SY16** bileşiklerinin ise bu hücre hattına karşı inaktif olduğu görülmüştür.

**SY10** ve **SY13** bileşikleri her iki kanser hücre hattına karşı etkili olduğu ve yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği bulunmuştur. Sonuç olarak, **SY7**, **SY10**, **SY11**, **SY13** ve **SY15** bileşiklerinin sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde, bu ilaç adaylarının daha da geliştirilerek kanser araştırmalarında önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

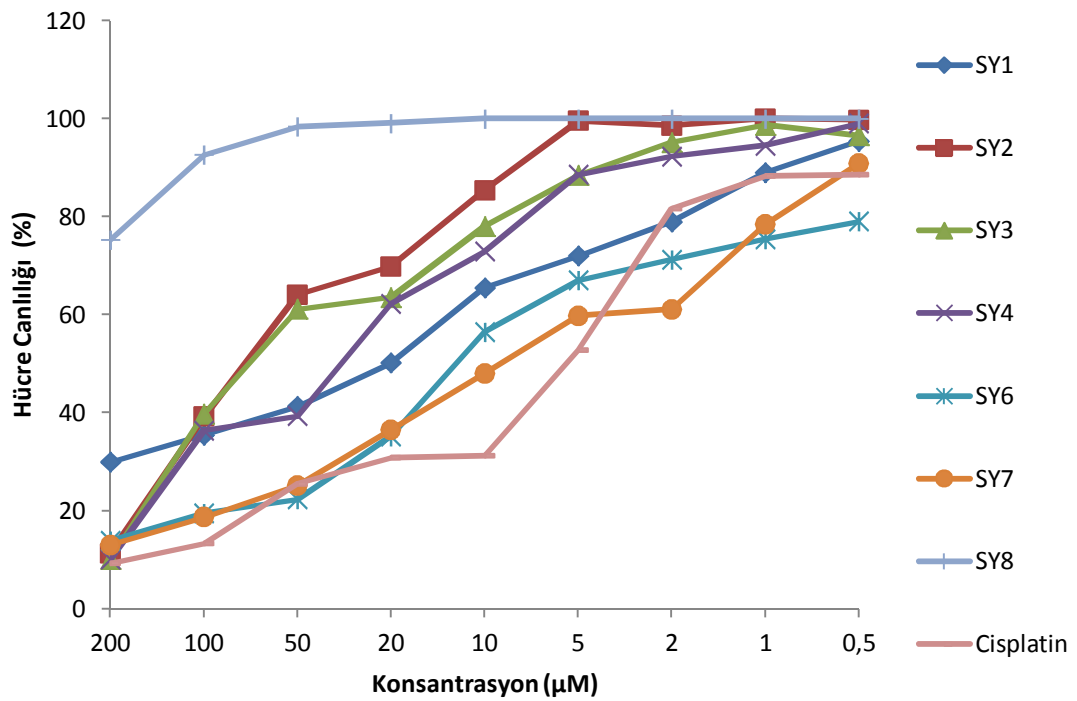


Şekil 3.176. DLD-1 hücrelerinin SY1-8 bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.

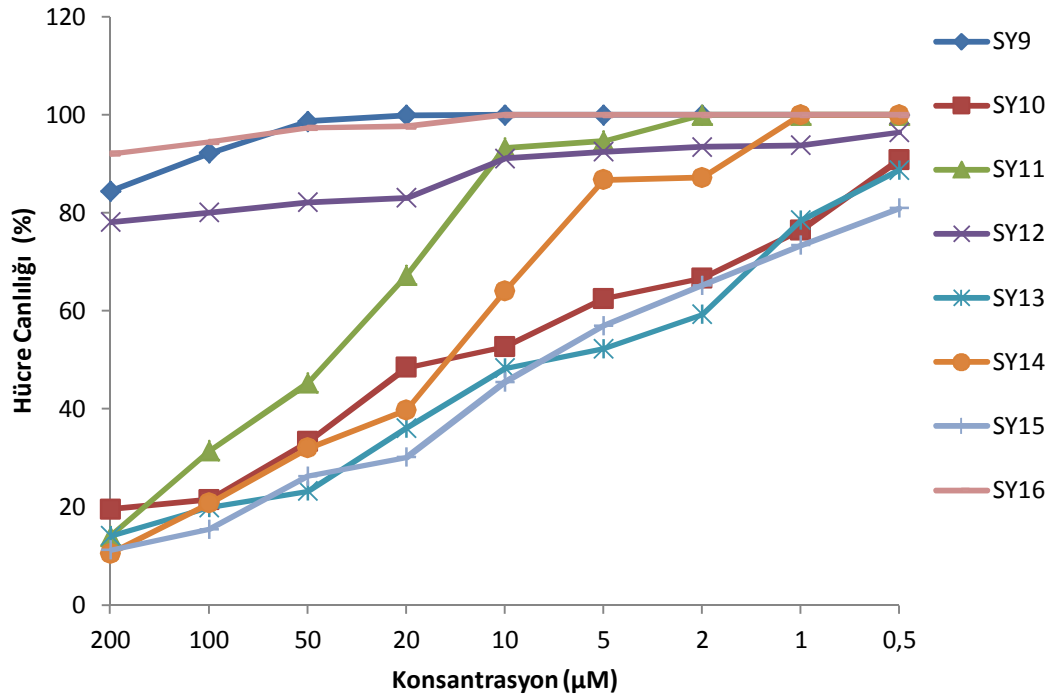


Şekil 3.177. DLD-1 hücrelerinin SY9-16 bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.

Kolon kanser hücre hatlarına karşı test edilen tüm bileşikler 200  $\mu\text{M}$ 'da en yüksek sitotoksik aktiviteyi gösterdi. Fakat ilaç konsantrasyonu 100  $\mu\text{M}$ 'a düştüğünde hücre canlılığında artış olduğu görüldü (özellikle **SY-9**, **SY-12**, **SY16**) (Şekil 3.174). Hücre canlılık oranında özellikle 5  $\mu\text{M}$ 'dan sonra ciddi bir artış görülmekte bu da geliştirilen bileşiklerin 5 $\mu\text{M}$ 'dan daha düşük konsantrasyonlarda çok etkili olmadığını göstermektedir (Şekil 3.176 ve Şekil 3.177).



Şekil 3.178. MDA-MB-231 hücrelerinin SY1-8 bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.



Şekil 3.179. MDA-MB-231 hücrelerinin SY9-16 bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.

Kolon kanser hücre hattında olduğu gibi, meme kanser hücre hattında da hücre canlılığı konsantrasyona bağlı olarak değişti ve üç ilaç adayı dışında (SY-9, SY-12, SY-16) diğerlerinin yüksek konsantrasyonda çok etkili olduğu ve bu etkinliğin konsantrasyon düştükçe azaldığı görüldü (Şekil 3. 178 ve Şekil 3.179).

### 3.6.2. SY17-26 Bileşiklerinin Sitotoksik Aktivitesi

SY17-26 bileşikleri, MTT assay yöntemi kullanılarak HepG2 ve MCF-7 'e karşı sırasıyla 24 veya 72 saat için *in vitro* olarak test edildi. İlaç adayları (SY17-26) ve pozitif kontrol olarak kullanılan irinocam ve fluro-5; 0,5 µM ile 200 µM (0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 ve 200 µM) arasında değişen dokuz farklı konsantrasyonda MCF-7 kanser hücre hattına karşı tarandı. İlaç adayları (SY17-26) ile pozitif kontrol olarak kullanılan cisplatin ise 5 µM ile 200 µM (5, 10, 20, 50, 100 ve 200 µM) arasında değişen altı farklı konsantrasyonda HepG2 kanser hücre hattına karşı tarandı ve elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri Tablo 3.9'da verildi.

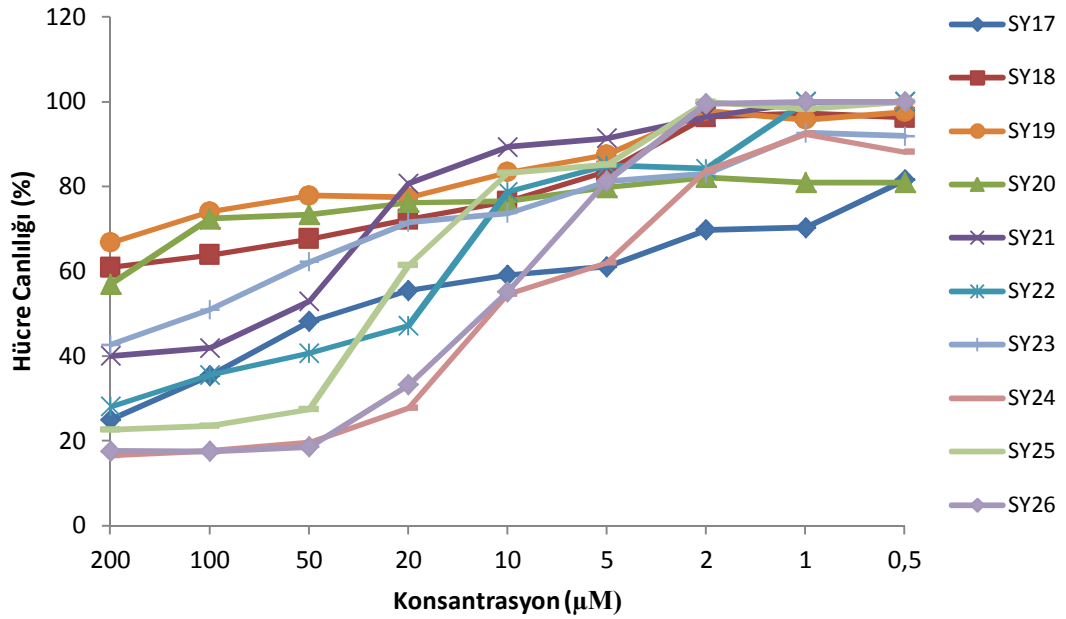
Tablo 3.9. MCF-7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı **SY17-26** bileşiklerinin elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri.

Bileşikler	IC <sub>50</sub> (µM)	
	MCF-7	HepG2
SY17	22,34	110,9
SY18	159,9	193,8
SY19	>200	157,8
SY20	>200	86,16
SY21	78,53	79,11
SY22	32,29	41,40
SY23	95,14	87,49
SY24	10,22	53,09
SY25	30,76	>200
SY26	14,80	40,34
Cisplatin	T.E.*	139,1
Fluro-5	26,31	T.E.*
İrinocam	27,84	T.E.*

\*T.E.: test edilmedi

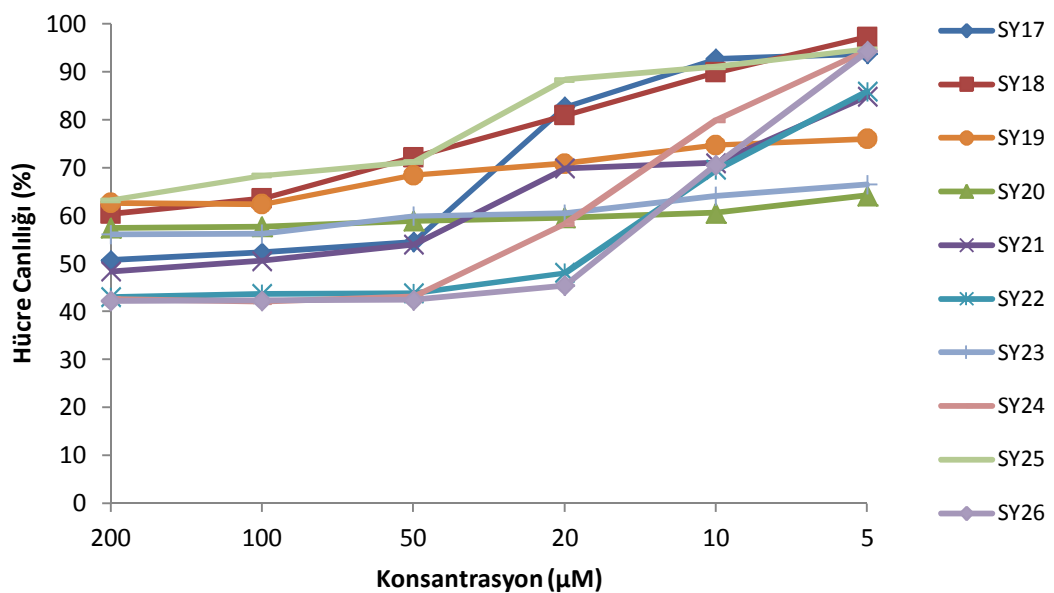
Genel olarak, **SY17-26** bileşikleri MCF-7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. **SY17**, **SY22**, **SY24**, **SY25** ve **SY26** bileşiklerinin, insan meme kanser hücre hattına karşı diğer bileşiklerden daha etkili olduğu bulunmuştur. **SY17**, **SY22**, **SY24**, **SY25** ve **SY26** için sırasıyla IC<sub>50</sub> değerleri 22,34, 32,29, 10,22 30,76 ve 14,80 µM olarak elde edilmiştir. Özellikle, **SY24** bileşiği, 10,22 µM IC<sub>50</sub> değeri ile test edilen pozitif kontrol ilaçlarından daha etkili bir sitotoksik aktivite değeri vermiştir. Fakat **SY20** ve **SY19** bileşiklerinin ise MCF-7 hücre hattına karşı antikanser etkisinin olmadığı bulunmuştur (Tablo 3.9). Bu da, geliştirilen bileşikler üzerindeki süstituentlerin kanser aktivitesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Tasarlanıp geliştirilen bileşikler (**SY17-26**), HepG2 hücre hattına karşı 24 saat için *in vitro* olarak sitotoksik aktivite göstermiştir. **SY26**, **SY22** ve **SY24** bileşikleri, pozitif kontrol ilaç olan cisplatinden ve test edilen diğer bileşiklerden daha yüksek antikanser aktivite göstermiştir. MCF-7 ve HepG2 hücrenin ilaç adayları ile muamele edildikten sonraki hücre canlılığı Şekil 3.180 ve Şekil 3.181’de verilmiştir.



Şekil 3.180. MCF-7 hücrelerinin SY17-26 bileşiklerine uygulandıktan 72 saat sonraki hücre canlılık oranları.

Şekil 3.180’de, sentezlenmiş bileşiklerin sitotoksik etkisi doza bağlı olarak değişmiş ve konsantrasyon düştükçe hücre canlılığının arttığı gözlenmiştir. **SY17, SY21, SY22, SY24, SY25** ve **SY26** bileşikleri, meme kanser hücrelerine karşı 200 μM ila 50 μM arasındaki konsantrasyonlarda daha etkili olduğu ve bu aralıklarda hücre canlılıklarının daha düşük olduğu görülmüştür.



Şekil 3.181. HepG2 hücrelerinin SY17-26 bileşiklerine uygulandıktan 24 saat sonraki hücre canlılık oranları.

Tüm bileşikler, karaciğer kanser hücrelerine karşı 200  $\mu$ M ila 50  $\mu$ M arasındaki konsantrasyonlarda 20  $\mu$ M-5  $\mu$ M'den daha yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir (Şekil 3.181). Şekil 3.181'de **SY18**, **SY19** ve **SY25** bileşiklerinin **SY22**, **SY24** ve **SY26** bileşiklerine kıyasla daha az etkili olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, tüm bileşiklerin sitotoksik aktivitesinin, hem MCF-7 hem de HepG2 hücre hatları için doza bağlı olduğu bulunmuştur.

### 3.6.3. **SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45) ve SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46) Bileşiklerinin Sitotoksik Aktivitesi**

**SY-A** ve **SY-B** olarak simgelenen bileşikler MTT assay yöntemi kullanılarak 48 saat için MDA-MB-231 ve HepG2 hücre hatlarına karşı *in vitro* olarak sitotoksik aktiviteleri araştırıldı. İlaç adayları ve pozitif kontrol ilaçlar olan cisplatin, melphalen, ploxal-S ve fluro-5; 5  $\mu$ M ile 200  $\mu$ M (5, 10, 20, 50, 100 ve 200  $\mu$ M) arasında değişen altı farklı konsantrasyonda hazırlandı. IC<sub>50</sub> sonuçları Tablo 3.10'da verilmiştir.

Tablo 3.10. MDA-MB-231 ve HepG2 hücre hatlarına karşı **SY-A** ve **SY-B** bileşiklerinin elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri.

Bileşikler	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	
	MDA-MB-231	HepG2
SY27A	>200	48,61
SY27B	>200	95,59
SY28A	>200	66,38
SY29A	65,21	67,03
SY29B	>200	>200
SY30B	88,54	103,40
SY31A	119,30	99,59
SY32A	>200	>200
SY32B	>200	>200
SY33A	>200	71,22
SY33B	155,20	199,9
SY34A	152,00	51,99
SY34B	198,00	51,56
SY35B	96,66	80,88
SY36B	163,80	35,87
SY37B	>200	154,70
SY38A	>200	53,27
SY39A	T.E.*	13,56
SY39B	>200	82,37
SY40A	>200	97,67
SY40B	199,40	44,23
SY41A	>200	65,68



SY41B	T.E.*	194,80
SY42A	>200	>200
SY43A	>200	146,90
SY43B	>200	22,76
SY44B	186,55	83,30
SY45A	>200	70,88
SY46B	>200	183,30
Cisplatin	2,78	31,68
Melphalen	25,88	187,70
Ploxal-S	4,30	22,25
Fluro-5	T.E.*	146,90

\*T.E.: test edilmedi

5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin-5-ol (**SY-A**) ve pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon (**SY-B**) bileşiklerinin yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışıldı ve bu bileşiklerin antikanser aktivitelerinin çoğunlukla benzilidenhidrazine bağlı olan R grubuna ve bunun pozisyonuna bağlı olarak değiştiği görüldü. R- grubu olarak **R**: -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> vs. kullanıldı. Örneğin, MDA-MB-231 hücre hattına karşı en güçlü antikanser ilaç adayı olan **SY29A**, benziliden halkasının meta pozisyonunda -Cl grubu içermektedir.

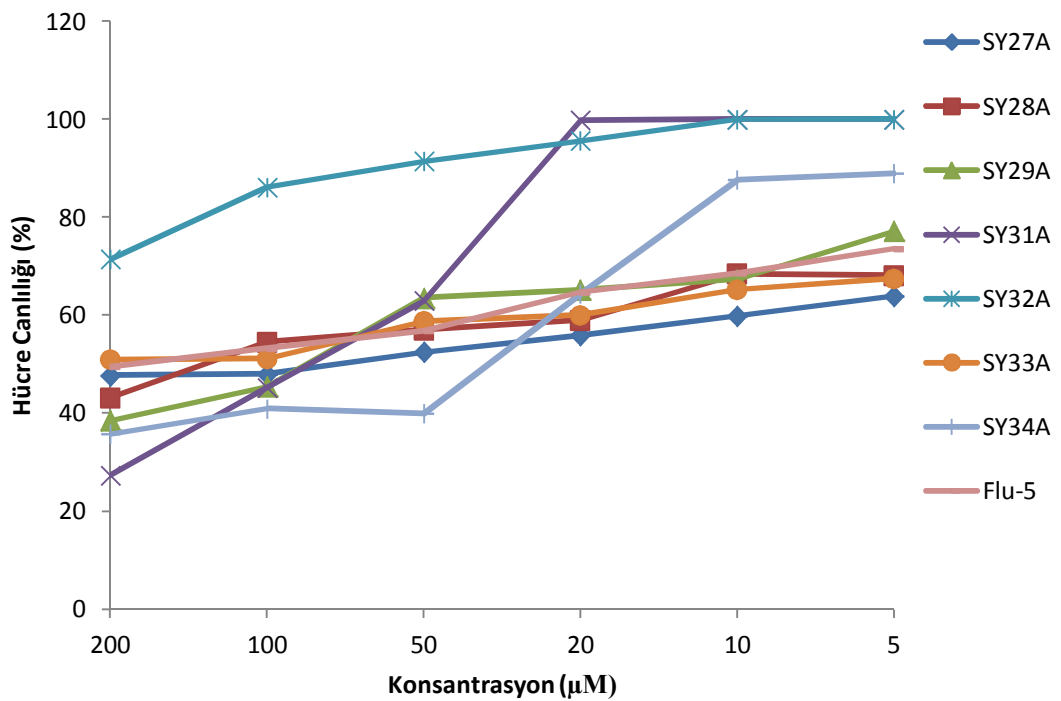
Çoğunlukla deaktive edici grupları içeren **SY-A(27, 28, 32, 33, 38, 40-43, 45)** ve **SY-B(27, 29, 32, 37, 39, 43, 46)** bileşiklerinin MDA-MB-231 hücre hattına karşı sitotoksik aktivite göstermediği bulunmuştur. IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla, 65,21, 88,54 ve 96,66 µM olan **SY29A**, **SY30B** ve **SY35B** bileşiklerinin, MDA-MB-231 hücre hattına karşı diğer bileşiklerden daha etkili olduğu bulunmuştur.

Tüm bileşiklerin sitotoksik etkileri HepG2 hücre hattına karşı da tarandı. **SY29B**, **SY32A**, **SY32B** ve **SY42A** dışındaki bileşikler, HepG2'ye karşı antitümör aktivite sergilemiştir.

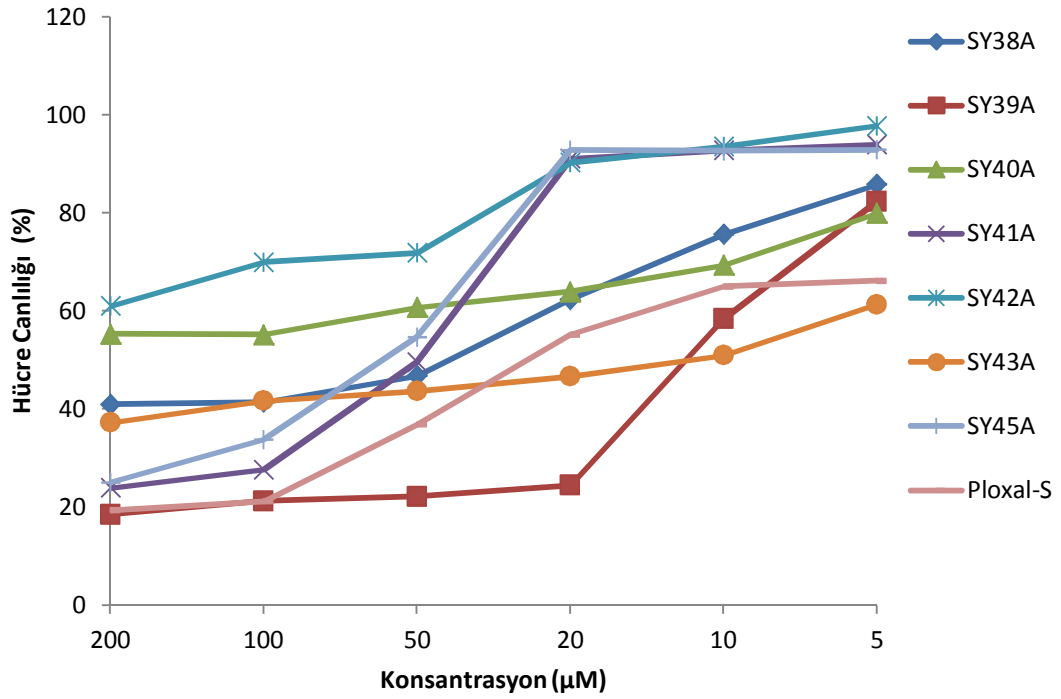
HepG2 hücre hattına karşı IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 44,23, 35,87, 48,61 ve 22,76 µM olan **SY27A**, **SY36B**, **SY40B** ve **SY43B** bileşiklerinin cisplatin, melphalen ve fluro-5 pozitif kontrol ilaçlarından daha etkili potansiyel antikanser ilaç adayları olduğu bulunmuştur. Ayrıca, **SY39A** bileşiği HepG2 hücre hattına karşı göstermiş olduğu 13,56 µM IC<sub>50</sub> değeri ile ploxal-S ve diğer pozitif kontrol ilaçlarından daha iyi bir sitotoksik aktivite sergilemiştir. Bu sonuç, **SY39A** bileşiğinin karaciğer kanseri için olası bir ilaç adayı olabileceğini göstermektedir.

Tablo 3.10'da görüldüğü gibi **SY29B**, **SY32A**, **SY32B** ve **SY42A** bileşikleri, HepG2 ve MDA-MB-231'e karşı 200  $\mu\text{M}$ 'dan daha büyük  $\text{IC}_{50}$  değerleri ile bu hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermediği bulunmuştur.

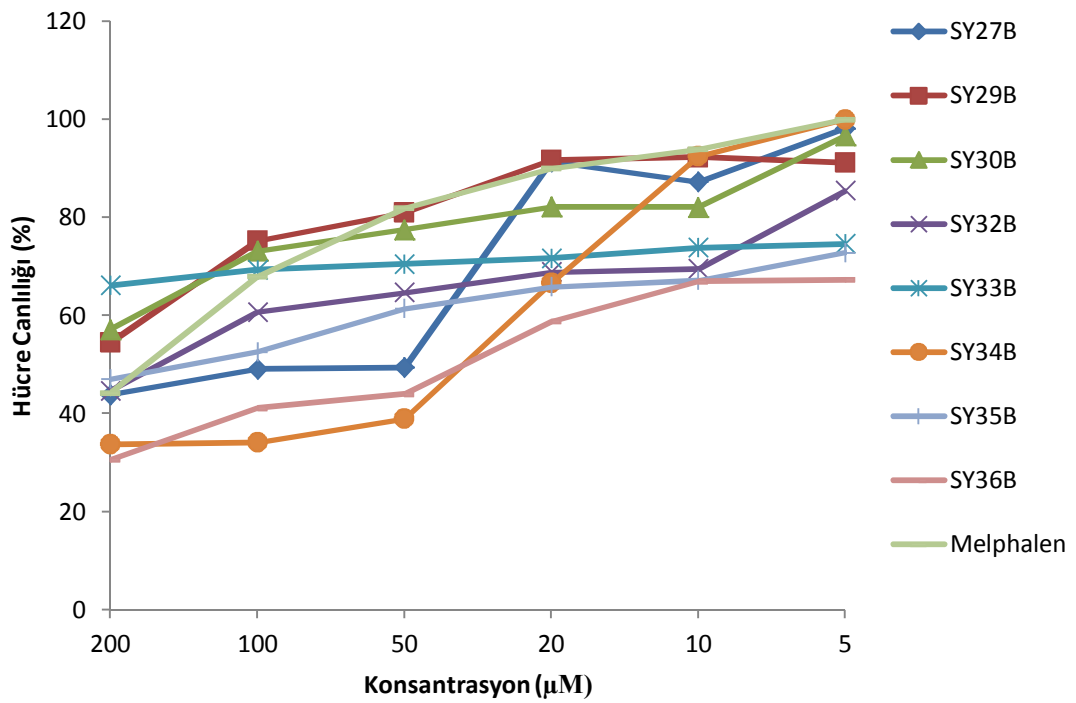
**SY27A**, **SY27B**, **SY28A**, **SY33A**, **SY37B**, **SY38A**, **SY39B**, **SY40A**, **SY41A**, **SY43A**, **SY43B**, **SY45A**, **SY46B** bileşikleri, HepG2'de ölçülebilir bir antiproliferatif aktivite gösterirken, MDA-MB-231'de sitotoksik aktivite göstermediği bulunmuştur. Bu nedenle, bu bileşiklerin meme kanseri yerine karaciğer kanseri için daha fazla araştırma yapmaya uygun olduğu düşünülmektedir.



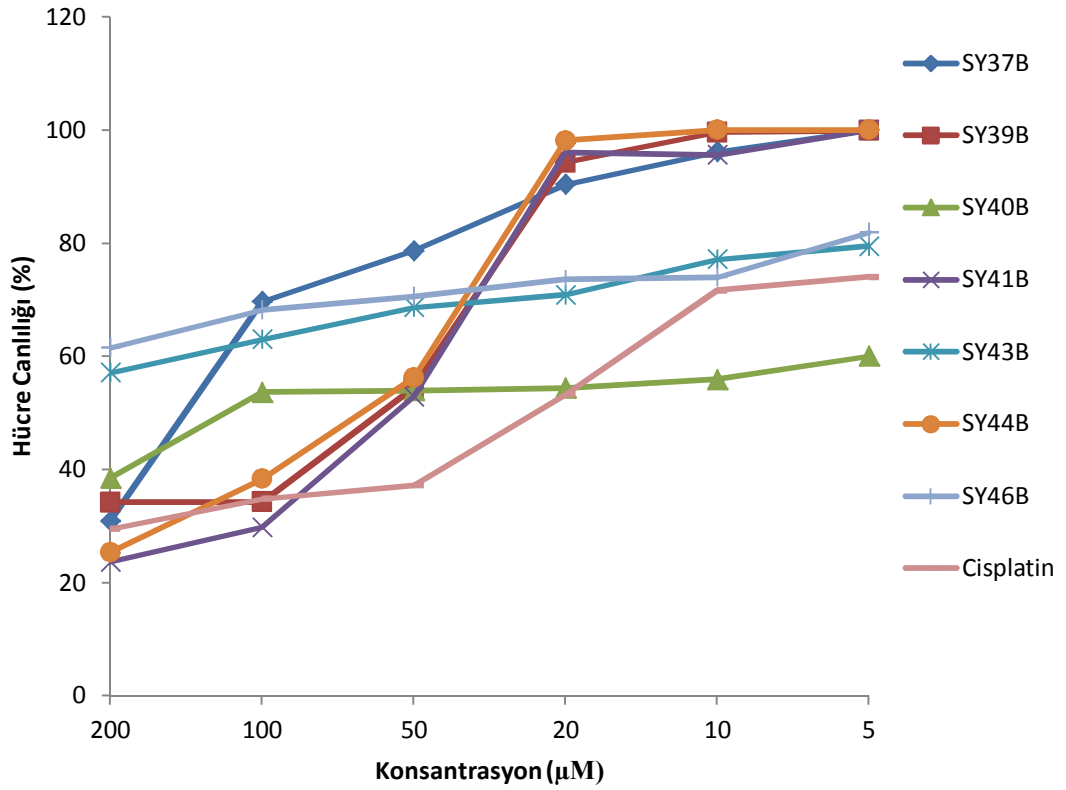
Şekil 3.182. HepG2 hücrelerinin SY-A bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.



Şekil 3.183. HepG2 hücrelerinin SY-A bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.

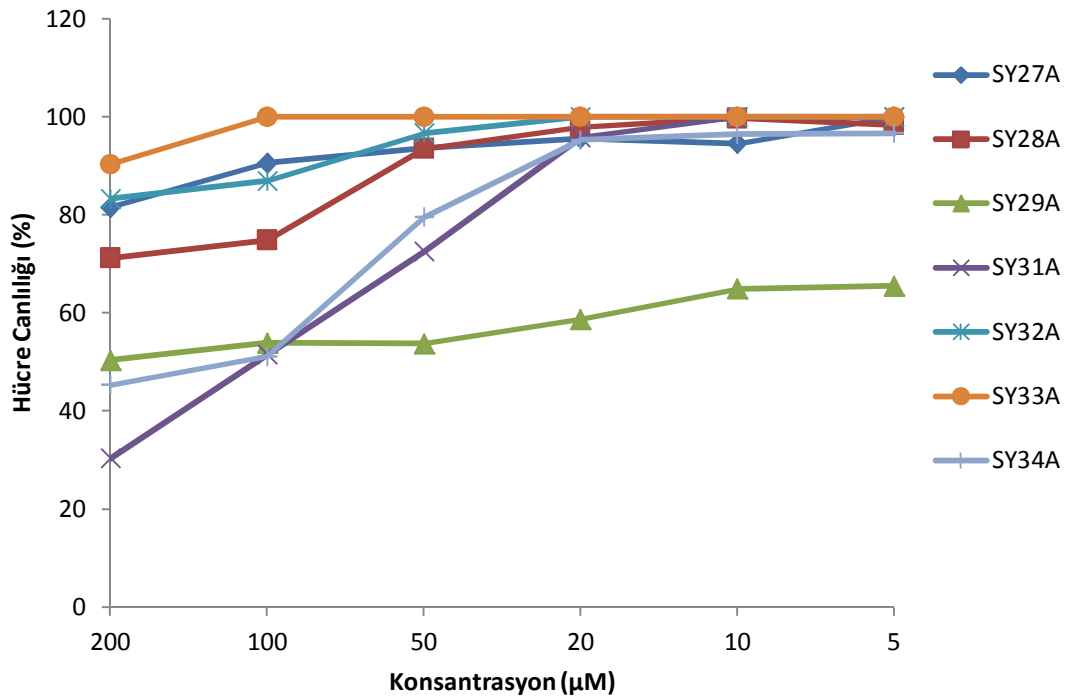


Şekil 3.184. HepG2 hücrelerinin SY-B bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.

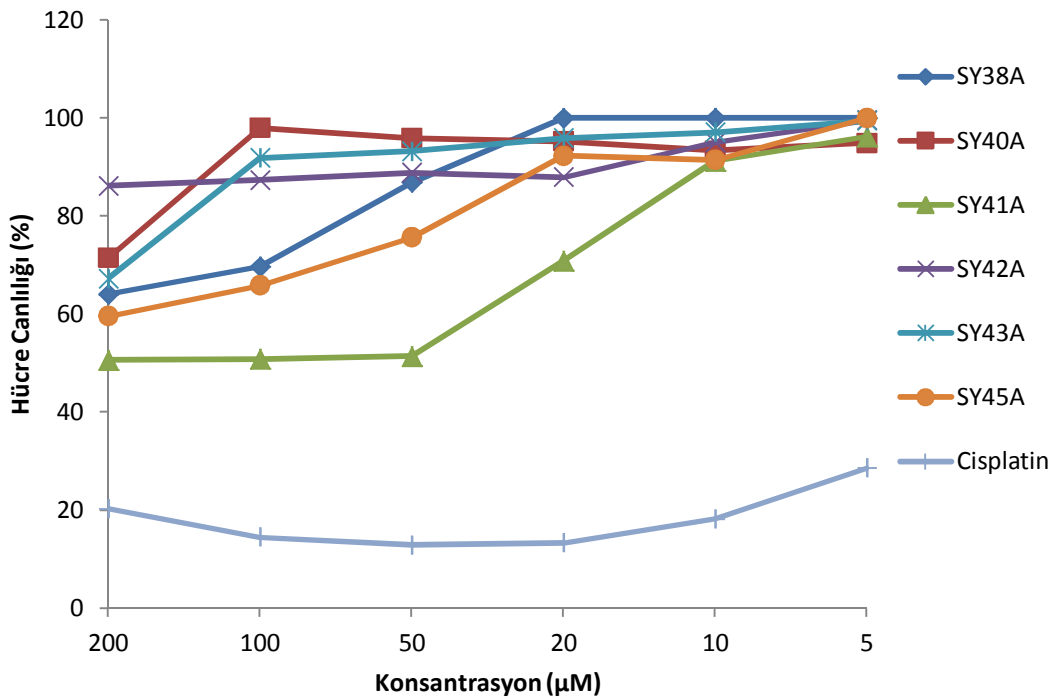


Şekil 3.185. HepG2 hücrelerinin SY-B bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.

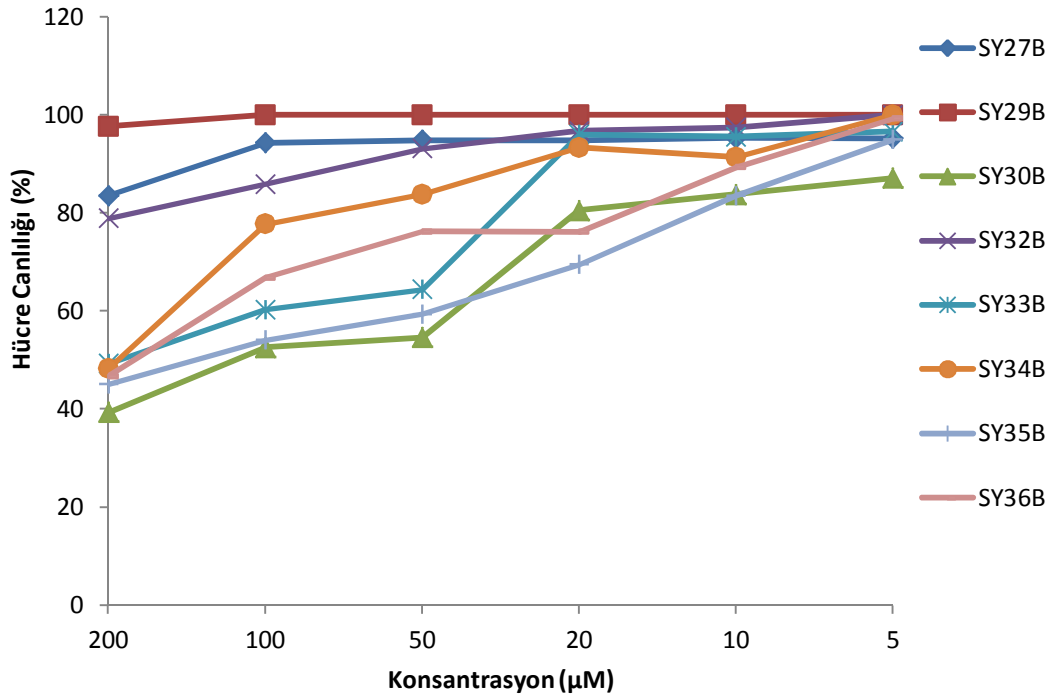
Geliştirilen bileşiklerde ilaç konsantrasyonu gibi bileşiklere bağlı olan süstitüentler de (elektron çekici-elektron verici) taranan hücre hatlarında önemli bir role sahiptir. Canlı hücre yüzdelerinin, MDA-MB-231 ve HepG2 hücre hatlarına karşı test edilen heterosiklik organik bileşiklerin konsantrasyonlarının azalması ile arttığı gözlenmiştir. (Şekil 3.182-189). HepG2 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında en yüksek hücre canlılık oranı test edilen bileşiklerin 5 µM konsantrasyonlarında görülmüştür.



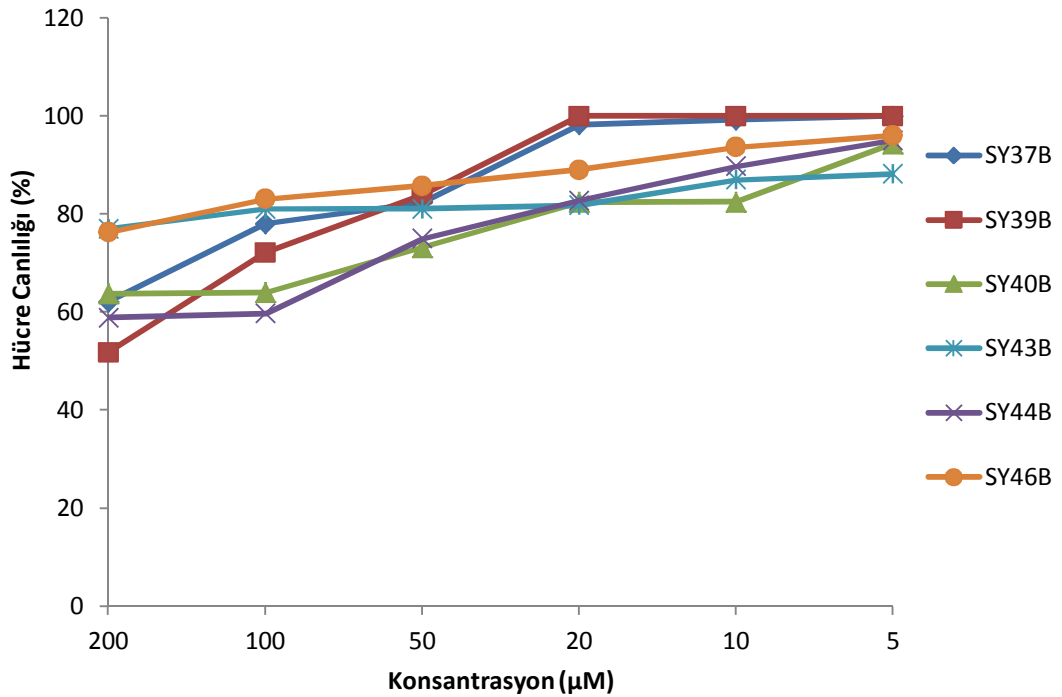
Şekil 3.186. MDA-MB-231 hücrelerinin SY-A bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.



Şekil 3.187. MDA-MB-231 hücrelerinin SY-A bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.



Şekil 3.188. MDA-MB-231 hücrelerinin SY-B bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.



Şekil 3.189. MDA-MB-231 hücrelerinin SY-B bileşiklerine uygulandıktan 48 saat sonraki hücre canlılık oranları.

## 4. BÖLÜM

### TARTIŞMA-SONUÇ

Guanilhidrazon türevleri; antiprotozoal, antibakteriyel, antimalaryal, antidiyaretik, antikoagülan, antiviral, antikanser ve antihipertansif olmak üzere çok geniş biyoaktif özelliklere sahiptirler. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda guanilhidrazon türevlerinin yeni kanser ilaçları olabileceği rapor edilmiştir. Tıbbi önemi dışında önemli heterosiklik bileşiklerin sentezi için de kullanılan bu bileşikler, Çalışma-1, Çalışma-2 ve Çalışma-3 kapsamında hedeflenen hidrazino-pirimidin ve hidrazino-imidazol hibrit bileşiklerinin elde edilmesinde başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır.

Literatürde guanilhidrazon, pirimidin ve imidazol türevli ilaçlar ile ilgili önemli çalışmalar mevcut olmasına karşın, Çalışma (1-3) kapsamında hedeflenen her iki grubu birden içeren hibrit bileşik türevlerinin sentezi ve *in vitro* sitotoksik aktivite çalışmaları mevcut değildir. Günümüze kadar çok sayıda hidrazino-pirimidin ve hidrazino-imidazol bileşik türevleri literatüre girmiş olsa da, bu bileşiklerin sahip oldukları geniş biyolojik özellikler göz önüne alındığında yeni pirimidin ve imidazol çekirdeği içeren bileşik türevlerinin sentezlenmesine hala gereksinim söz konusudur. Yapılan birçok yapı-aktivite çalışmalarında, aril halkaları üzerinde elektron verici/ elektron çekici gruplar ile yapılan süstitüsyon veya fonksiyonel yapıya aril/heteroaril gruplarının bağlanması antikanser aktivite üzerinde çok önemli bir etki sağladığı görülmüştür.

Çalışma-1 kapsamında gerçekleştirilen reaksiyonda üç bileşenli Biginelli sentez yöntemi ile pirimidin çekirdeği içeren bileşik türevleri sentezlenmiştir. Farklı bazlar kullanılarak reaksiyon koşulları optimize edilmiştir. Bu çalışmada katalizör olarak asit yerine baz tercih edilmesinin sebebi, başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz guanilhidrazon asidik ortamda protonlandığı için nükleofilik gücü azalmaktadır. Bu sebeple reaksiyon için farklı bazlar tarandı ve en optimum koşullar piperidin (%10 mol) kullanıldığında sağlanmıştır.

Genel olarak **SY1-16** bileşiklerinin spektral verileri incelendiğinde; pirimidin halkasına bağlı nitril ( $C\equiv N$ ) fonksiyonel grubunun titreşimleri IR spektrumunda  $2200\text{ cm}^{-1}$  civarında elde edilmiştir. Nitril grubuna ait karbon sinyali ( $C\equiv N$ );  $117\text{ ppm}$  civarında gözlenmiştir. Ayrıca, bazı bileşiklere ait element analizi sonuçları ile de bileşiklerin yapısı doğrulanmıştır.

Bileşiklerin karakterizasyonu tamamlandıktan sonra, etkili ilaç adayları bulmak için bu çalışmada sitotoksik aktivite çalışmaları yapılmıştır. **SY1-16** bileşikleri DLD-1 ve MDA-MB-231 kanser hücre hatlarına karşı in vitro olarak test edildi ve bilinen antikanser ilaçları olan cisplatin, ploxal-S, irinocam ve fluro-5 ile karşılaştırıldı.

Sitotoksik aktivite sonuçlarına göre, **SY10** ve **SY13** bileşikleri, DLD-1 ve MDA-MB-231 kanserli hücre hatlarına karşı daha etkili olduğu ve sırasıyla  $5,80$  ve  $12,36\text{ }\mu\text{M}$  (DLD-1 için)  $10,29$  ve  $7,10\text{ }\mu\text{M}$  (MDA-MB-231 için)  $IC_{50}$  değerleri sergilediği gözlenmiştir. Genel olarak sitotoksik aktivite sonuçlarına bakıldığında; DLD-1 hücre hattına karşı daha aktif olan bileşiklerin elektron çekici gruplar içeren bileşikler olduğu gözlenirken, MDA-MB-231 hücre hattına karşı daha aktif olan bileşiklerin ise elektron verici gruplar içeren bileşikler olduğu gözlenmiştir.

Çalışma-2 kapsamında gerçekleştirilen reaksiyonda imidazol çekirdeği içeren bileşik türevleri sentezlenmiştir. Genel olarak **SY17-26** bileşiklerinin spektral verileri incelendiğinde; imidazol halkasının oluşumu ve fenil glioksal monohidrat bileşiğinden gelen ikinci bir aromatik halkanın integrasyon değerleri bu reaksiyonun gerçekleştiğini doğrulamaktadır. NH titreşiminin FT-IR spektrumları  $3600-3300\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlenirken; C=N titreşimine ait frekans değerleri  $1600\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlenmiştir.

Bileşiklerin karakterizasyonu tamamlandıktan sonra bileşiklerin antikanser özellikleri, MTT yöntemi kullanılarak iki farklı kanser hücre hattına (MCF-7 ve HepG2) karşı in vitro olarak test edildi ve bilinen antikanser ilaçlar olan cisplatin, fluro-5 ve irinocam ile karşılaştırıldı.

**SY17**, **SY22**, **SY24**, **SY25** ve **SY26** bileşikleri, MCF-7 kanser hücre hattına karşı diğer bileşiklerden daha etkili olduğu elde edilen  $IC_{50}$  değerleri ile kanıtlandı. Sitotoksik aktivite sonuçlarına genel olarak bakıldığında; MCF-7 hücre hattına karşı aktif olan bileşiklerin elektron çekici gruplar içeren bileşikler olduğu gözlenmiştir. Özellikle,



**SY24** bileşiği, 10,22  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değeri ile test edilen pozitif kontrol ilaçlarından daha etkili bir antikanser aktivite sonucu göstermiştir.

**SY22**, **SY24** ve **SY26** bileşikleri, HepG2 kanser hücre hattına karşı pozitif kontrol ilaç olan cisplatinden ve test edilen diğer bileşiklerden daha yüksek antikanser aktivite göstermiştir.

Çalışma-3 kapsamında pirimidin çekirdeği içeren; pirimidin-5-il-(2-hidroksifenil)metanon ve 5*H*-kromeno[4,3-*d*]pirimidin türevi bileşikler sentezlenmiştir. **5** ile (**3a-u**) türevlerinin reaksiyonu sonucu ürün ya da ürün karışımı elde edilmiştir. **5** bileşiğinin  elektrofilik merkeze sahip olması sebebiyle sentez sonucu çoğunlukla iki ürün oluşmuştur. Fakat bazı sentezlerde sadece bir tane ürün oluşmuş olup, ikinci bir ürün oluşmamış ya da tam olarak saflaştırılamamıştır. Oluşan rn karışımının temel iskeletinin farklılık göstermiş olması sebebiyle **SY-A** ve **SY-B** şeklinde simgelenmiştir.

**SY-A** ile simgelenen bileşikler **SY-B** olarak simgelenen bileşiklerden farklı olarak kromen yapısı içermektedir. **SY-A** bileşiklerinin; 1500-1400  $\text{cm}^{-1}$  civarındaki titreşim frekans değerleri yapısındaki fonksiyonel C-O grubunun varlığından kaynaklanmaktadır. Ayrıca -OCHOHC karbonunun karakteristik kimyasal kayma değeri yaklaşık 91 ppm'de gözlenmiştir.

**SY-B** ile simgelenen bileşikler **SY-A** olarak simgelenen bileşiklerden farklı olarak C=O grubu içermektedir. **SY-B** bileşiklerinin; 1650  $\text{cm}^{-1}$  civarındaki titreşim frekans değerleri yapısındaki fonksiyonel C=O grubunun varlığından kaynaklanmaktadır. **SY-A** ve **SY-B** iskeletine sahip olan bu bileşikler ortak olarak pirimidin çekirdeği içermektedir. Tüm spektral veriler, bileşik **SY-A**(**27-29**, **31-34**, **38-43**, **45**) ve **SY-B**(**27**, **29**, **30**, **32-37**, **39-41**, **43**, **44**, **46**)' nın yapısı ile tutarlı olduğu gözlenmiştir. Bu rn karışımına ait yapılar X-ışını kırınımı yöntemi ile de doğrulanmıştır.

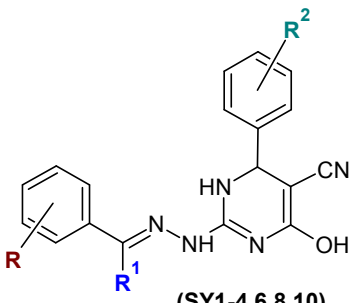
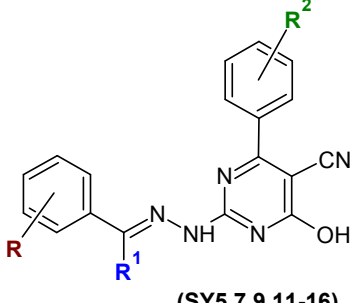
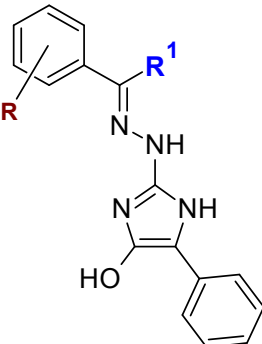
Bileşiklerin karakterizasyonu tamamlandıktan sonra, bileşiklerin antikanser zellikleri, MTT yöntemi ile iki farklı kanser hücre hattına (MDA-MB-231 ve HepG2) karşı in vitro olarak test edildi ve bilinen antikanser ilaçları cisplatin, ploxal-S, melphalen ve fluro-5 ile karşılaştırıldı.

Sitotoksik aktivite sonuçlarına göre benziliden halkasının meta pozisyonunda –Cl grubuna sahip **SY29A** bileşiği, MDA-MB-231 hücre hattına karşı en yüksek sitotoksik aktivite sonucunu verdiği görülmüştür.

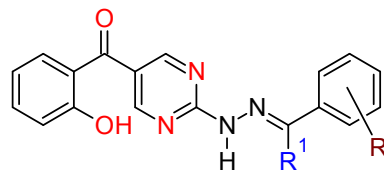
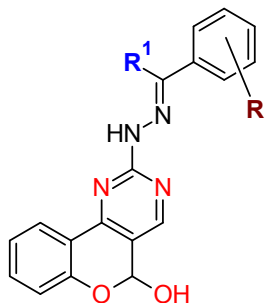
**SY39A** bileşiği HepG2 hücre hattına karşı ploxal-S ve diğer pozitif kontrol ilaçlarından daha iyi antikanser aktivite sonucu göstermiştir. Elde edilen bu sonuç, **SY39A** bileşiğinin karaciğer kanseri için olası bir ilaç adayı olabileceğini düşündürmektedir. Tablo 4.2’de bileşiklerin MDA-MB-231 ve HepG2’ye karşı yapılan sitotoksik aktivite sonuçlarına bakıldığında; karaciğer kanseri için bu bileşiklerin daha etkili ilaç adayları olabileceği ve bu yönde araştırma yapılmaya uygun olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, çalışma kapsamında sentezlenen tüm bileşikler (**SY1-26, SY-A(27-29, 31-34, 38-43, 45)** ve **SY-B(27, 29, 30, 32-37, 39-41, 43, 44, 46)**) ana iskeleti biyoaktif olan hidrazino-pirimidin ve hidrazino-imidazol çekirdeği üzerinde; aril halkalarında yer alan elektron verici/elektron çekici sübstitüentlerin farklılığı ile türevlendirilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma (1-3) kapsamında sentezlenen bileşikler ve % verimleri.

Çalışma-1					
		 (SY1-4,6,8,10)		 (SY5,7,9,11-16)	
Bileşik sayısı	Bileşik simgesi	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Verim(%)
1	SY1	4-CH <sub>3</sub>	H	H	82
2	SY2	4-CH <sub>3</sub> O	H	H	67
3	SY3	H	H	H	73
4	SY4	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H	H	55
5	SY5	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	63
6	SY6	2-Cl	H	H	53
7	SY7	2-Cl-6-F	H	H	55
8	SY8	4-NO <sub>2</sub>	H	H	51
9	SY9	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	82
10	SY10	2,4-diCH <sub>3</sub> O	H	H	81
11	SY11	H	CH <sub>3</sub>	H	81
12	SY12	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	65
13	SY13	4-CH <sub>3</sub> CONH	H	H	55
14	SY14	4-CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	H	53
15	SY15	4-CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	54
16	SY16	4-CH <sub>3</sub> O	H	4-CH <sub>3</sub>	50
Çalışma-2					
		 (SY17-26)			
Bileşik sayısı	Bileşik simgesi	R	R <sup>1</sup>	Verim(%)	
17	SY17	4-CH <sub>3</sub>	H	78	
18	SY18	H	H	74	
19	SY19	2-Cl	H	63	
20	SY20	H	CH <sub>3</sub>	51	
21	SY21	4-NO <sub>2</sub>	H	55	
22	SY22	4-Cl	H	55	
23	SY23	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H	76	
24	SY24	2-Cl-6-F	H	58	
25	SY25	2,4-diCH <sub>3</sub> O	H	73	
26	SY26	2,4-diCl	H	61	

## Çalışma-3



SY-A(27-29,31-34,38-43,45)		SY-B(27,29,30,32-37,39-41,43,44,46)		
Bileşik sayısı	Bileşik simgesi	R	R <sup>1</sup>	Verim(%)
27	SY27A	4-CH <sub>3</sub>	H	11
28	SY27B	4-CH <sub>3</sub>	H	82
29	SY28A	H	H	70
30	SY29A	2-Cl	H	68
31	SY29B	2-Cl	H	26
32	SY30B	4-CH <sub>3</sub> O	H	71
33	SY31A	H	CH <sub>3</sub>	85
34	SY32A	4-NO <sub>2</sub>	H	14
35	SY32B	4-NO <sub>2</sub>	H	70
36	SY33A	4-Cl	H	21
37	SY33B	4-Cl	H	65
38	SY34A	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	12
39	SY34B	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	80
40	SY35B	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	83
41	SY36B	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H	91
42	SY37B	2-Cl-6-F	H	69
43	SY38A	4-CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	94
44	SY39A	2,4-diCH <sub>3</sub> O	H	13
45	SY39B	2,4-diCH <sub>3</sub> O	H	82
46	SY40A	4-CF <sub>3</sub>	H	13
47	SY40B	4-CF <sub>3</sub>	H	67
48	SY41A	4-Cl	CH <sub>3</sub>	10
49	SY41B	4-Cl	CH <sub>3</sub>	78
50	SY42A	2,6-diF	H	72
51	SY43A	2,4-diCl	H	66
52	SY43B	2,4-diCl	H	13
53	SY44B	4-F	H	77
54	SY45A	3,4-diCH <sub>3</sub> O	H	59
55	SY46B	3-Br	H	73

Tablo 4.2. Sentezlenen tüm bileşiklerin dört farklı hücre hattına karşı elde edilen IC<sub>50</sub> sonuçları.

Bileşik	IC <sub>50</sub> (µM)		Bileşik	IC <sub>50</sub> (µM)		Bileşik	IC <sub>50</sub> (µM)	
	DLD-1	MDA-MB-231		MCF-7	HepG2		MDA-MB-231	HepG2
SY1	16,49	26,16	SY17	22,34	110,9	SY27A	>200	48,61
SY2	9,54	60,64	SY18	159,9	193,8	SY27B	>200	95,59
SY3	15,45	50,01	SY19	>200	157,8	SY28A	>200	66,38
SY4	33,03	34,60	SY20	>200	86,16	SY29A	65,21	67,03
SY6	21,62	9,78	SY21	78,53	79,11	SY29B	>200	>200
SY7	22,04	7,52	SY22	32,29	41,40	SY30B	88,54	103,40
SY8	28,59	>200	SY23	95,14	87,49	SY31A	119,30	99,59
SY9	128,30	>200	SY24	10,22	53,09	SY32A	>200	>200
SY10	5,80	12,36	SY25	30,76	>200	SY32B	>200	>200
SY11	6,05	47,25	SY26	14,80	40,34	SY33A	>200	71,22
SY12	81,08	>200	<i>Cisplatin</i>	<i>T.E.*</i>	<i>139,1</i>	SY33B	155,20	199,9
SY13	10,29	7,10	<i>Fluro-5</i>	<i>26,31</i>	<i>T.E.*</i>	SY34A	152,00	51,99
SY14	6,54	19,35	<i>İrinocam</i>	<i>27,84</i>	<i>T.E.*</i>	SY34B	198,00	51,56
SY15	18,70	7,75				SY35B	96,66	80,88
SY16	116,80	>200				SY36B	163,80	35,87
<i>Cisplatin</i>	<i>22,87</i>	<i>7,03</i>				SY37B	>200	154,70
<i>Ploxal-S</i>	<i>T.E.*</i>	<i>4,25</i>				SY38A	>200	53,27
<i>Fluro-5</i>	<i>T.E.*</i>	<i>96,43</i>				SY39A	<i>T.E.*</i>	13,56
<i>İrinocam</i>	<i>T.E.*</i>	<i>8,79</i>				SY39B	>200	82,37
						SY40A	>200	97,67
						SY40B	199,40	44,23
						SY41A	>200	65,68
						SY41B	<i>T.E.*</i>	194,80
						SY42A	>200	>200
						SY43A	>200	146,90
						SY43B	>200	22,76
						SY44B	186,55	83,30
						SY45	>200	70,88
						SY46B	>200	183,30
						<i>Cisplatin</i>	<i>2,78</i>	<i>31,68</i>
						<i>Melphalen</i>	<i>25,88</i>	<i>187,70</i>
						<i>Ploxal-S</i>	<i>4,30</i>	<i>22,25</i>
						<i>Fluro-5</i>	<i>T.E.*</i>	<i>146,90</i>

\*T.E.: test edilmedi

Sentezlenen pirimidin ve imidazol çekirdeği içeren bileşiklerin, test edilen farklı kanser hücrelerinin sitotoksik aktiviteleri üzerinde pozitif anlamda bir katkı sağladığı görülmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların umut verici olması bu bileşiklerin gelecekte ilaç adayı olabilecek bileşikler arasında yer alma ihtimalini güçlendirmektedir.

Sonuç olarak molekül yapılarının çok iyi bilinmeleri, sentezlerinin az basamaklı ve kolay olması ve geniş biyolojik özelliklere sahip olmalarından dolayı çalışmamız kapsamında elde edilen tüm bileşiklerin sentezleri ile daha efektif ve yeni ilaç molekülü

olabilecek potansiyele sahip bileşiklerin de elde edilebileceği düşünülmektedir. Son yıllarda sağlık harcamalarında dünya genelindeki artış göz önüne alındığında düşük maliyette, kolay sentezlenebilen ve daha etkili antikanser bileşikler olarak bileşik türevlerinin elde edilmeleri ekonomik anlamda büyük katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.



## KAYNAKÇA

1. Baykara, O., 2016. Current Modalities In Treatment of Cancer. **Balıkesir Health Sciences Journal**, **5** (3): 154-165.
2. Sudhakar, A., 2009. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. **Journal of Cancer Science & Therapy**, **1** (2): 1-4.
3. Kutluk, T., Kars, A., General Information about Cancer. *Turkish Association for Cancer Research & Control Publications*, 2001, Ankara. Ministry of Health of the Republic of Turkey.
4. Kuppusamy, P., Yusoff, M.M., Maniam, G. P., Ichwan, S.J.A., Soundharajan, I., Govindan, N., 2014. Nutraceuticals as Potential Therapeutic Agents for Colon Cancer: A Review, **Acta Pharmaceutica Sinica B**, **4** (3): 173-81.
5. Max PD, Freddie B, J. F, Paola P. Global Cancer Statistics, (2002). **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. **55**:74-108.
6. Akkoç, S., 2018. In Vitro Cytotoxic Activity Studies of Synthesized Benzimidazolium Salts. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 196 s.
7. Hemaiswarya, S., Doble, M., 2006. Potential Synergism of Natural Products in The Treatment of Cancer. **Phytotherapy Research**, **20** (4): 239-49. Cragg, G.M., Grothaus, P.G., Newman, D.J., 2009. Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents. **Chemical Reviews**, **109** (7): 3012-3043.
8. Rosenberg, B., Vancamp, L., Trosko, J.E., Mansour, V.H., 1969. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. **Nature**, **222** (5191): 385-386.
9. Ho, G.Y., Woodward, N., Coward, J.I.G., 2016. Cisplatin Versus Carboplatin: Comparative Review Of Therapeutic Management In Solid Malignancies. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, **102**: 37-46.
10. To, K.K.W., Poon, D.C., Wei, Y., Wang, F., Lin, G., Fu, L.W., 2016. Data Showing The Circumvention Of Oxaliplatin Resistance By Vatalanib in Colon Cancer. **Data in Brief**, **7** (2): 437-44.

11. Wheate, N.J., Walker, S., Craig, G.E., Oun, R., 2010. The Status of Platinum Anticancer Drugs in The Clinic And in Clinical Trials. **Dalton Transactions**, **39** (35): 8113-8127.
12. Wu, Y., Spicer, J., 2015. Nedaplatin: A New Platinum for Squamous Lung Cancer? **The Lancet Oncology**, **16** (16): 1573-1574.
13. Liu, W., Jiang, J., Xie, C., Hou, S., Quan, H., Ye, Q., Lou, L., (2014). Synthesis, Anticancer Activity and Toxicity of a Water-Soluble 4S,5S-Derivative of Heptaplatin,  $\text{cis-}\{Pt(II)(4S,5S)-4,5\text{-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane}\cdot(3\text{-hydroxyl-cyclobutane-1,1-dicarboxylate})\}$ . **Journal of Inorganic Biochemistry**, **140**:126-130.
14. Yang, F., Yu, Y., Lei, Q., Zeng, A., Li, Y., Xie, Y., Ye, T., Wei, Y., 2015. Lobaplatin Arrests Cell Cycle Progression, Induces Apoptosis and Impairs Migration and Invasion in B16-F10 Melanoma Cell Line in Vitro. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, **69**:402-408.
15. Busschots, S., O'Toole, S., O'Leary, J.J., Stordal, B., 2015. Carboplatin and Taxol Resistance Develops More Rapidly in Functional BRCA1 Compared to Dysfunctional BRCA1 Ovarian Cancer Cells. **Experimental Cell Research**, **336** (1): 1-14. 20.
16. Kelland, L., 2007. The Resurgence of Platinum-Based Cancer Chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, **7** (8): 573-84.
17. Tanaka, M., Kataoka, H., Yano, S., Ohi, H., Kawamoto, K., Shibahara, T., ... & Joh, T., 2013. Anti-cancer Effects of Newly Developed Chemotherapeutic Agent, Glycoconjugated Palladium (II) Complex, Against Cisplatin-resistant Gastric Cancer Cells. **BMC Cancer**, **13** (1), 237-245.
18. Oliveira, W.X.C., da Costa, M.M., Fontes, A.P.S., Pinheiro, C.B., de Paula, F.C.S., Jaimes, E.H.L., Pedroso, E.F., de Souza, P.P., Pereira-Maia, E.C., Pereira C.L.M., 2014. Palladium(II) and Platinum(II) Oxamate Complexes as Potential Anticancer Agents: Structural Characterization and Cytotoxic Activity. **Polyhedron**, **76**:16-21.



19. Matesanz, A.I., Hernández, C., Souza, P., 2014. New Bioactive 2,6-Diacetylpyridine Bis(P-Chlorophenylthiosemicarbazone) Ligand and Its Pd(II) and Pt(II) Complexes: Synthesis, Characterization, Cytotoxic Activity and DNA Binding Ability. **Journal of Inorganic Biochemistry**, **138**:16-23.
20. Sanchez-Moreno, M., Entrala, E., Janssen, D., Fernandez-Becerra, C., Salas-Peregrin, J.M., Osuna, A., 1996. Inhibition of Superoxide Dismutase from *Ascaris suum* by Benzimidazoles and Synthesized Pyrimidine and Glycine Derivatives. **Pharmacology**. **52** (1): 61-68.
21. Schulz, J., Renfrew, A.K., Císařová, I., Dyson, P.J., Štěpnička, P., 2010. Synthesis and Anticancer Activity of Chalcogenide Derivatives and Platinum(II) and Palladium(II) Complexes Derived From a Polar Ferrocene Phosphanyl-Carboxamide. **Applied Organometallic Chemistry**, **24**:392-397.
22. Yang, F.R., Li, Y., Zhang, X.H., Wang, M., Guo, H.R., Ruan, W.J., 2015. Anticancer Effect and Mechanism of a Se-Modified Porphyrin Au(III) Complex. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **25** (17): 3592-3596.
23. Levina, A., Mitra, A., Lay, P.A., 2009. Recent Developments in Ruthenium Anticancer Drugs. **Metallomics**, **1** (6): 458-470.
24. Deepthi, S.B., Trivedi, R., Giribabu, L., Sujitha, P., Kumar, C.G., 2014. Palladium(II) Carbohydrate Complexes of Alkyl, Aryl and Ferrocenyl Esters and Their Cytotoxic Activities. **Inorganica Chimica Acta**, **416**:164-170.
25. Alizadeh, R., Yousuf, I., Afzal, M., Srivastav, S., Srikrishna, S., Arjmand, F., 2015. Enantiomeric Fluoro-Substituted Benzothiazole Schiff Base-Valine Cu(II)/Zn(II) Complexes as Chemotherapeutic Agents: DNA Binding Profile, Cleavage Activity, MTT Assay and Cell Imaging Studies. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, **143**:61-73.
26. Venil, C.K., Sathishkumar, P., Malathi, M., Usha, R., Jayakumar, R., Yusoff, A.R.M., Ahmad, W.A., 2016. Synthesis of Flexirubin-Mediated Silver Nanoparticles Using *Chryseobacterium Artocarpi* CECT 8497 and Investigation of Its Anticancer Activity. **Materials Science and Engineering: C**, **59**:228-34.

27. Nayak, D., Pradhan, S., Ashe, S., Rauta, P.R., Nayak, B., 2015. Biologically Synthesised Silver Nanoparticles From Three Diverse Family of Plant Extracts and Their Anticancer Activity Against Epidermoid A431 Carcinoma. **Journal of Colloid and Interface Science**, **457**:329-338.
28. Gómez-Ruiz, S., Gallego, B., Žižak, Ž., Hey-Hawkins, E., Juranić, Z.D., Kaluđerović, G.N., 2010. Titanium(IV) Carboxylate Complexes: Synthesis, Structural Characterization and Cytotoxic Activity. **Polyhedron**, **29** (1): 354-360.
29. Joule, A.J., Smith, G.F., 1978. Heterocyclic Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company, London-England, 126.
30. Sukach, V.A., Tkachuk, V.M., Rusanov, E.B., Roschenthaler, G.V., Vovk, M.V., 2012. Heterocyclization of N-(1-chloro-2,2,2-trifluoro ethylidene)carbamates With B-Enamino Esters-A Novel Synthetic Strategy to Functionalized Trifluoromethylated Pyrimidines. **Tetrahedron**, **68**:8408-8415.
31. Gondkar, A.S., Deshmukh, V.K., Chaudhari, S.R., 2013. Synthesis, Characterization And in Vitro Antiinflammatory Activity of Some Substituted 1,2,3,4 Tetrahydropyrimidine Derivatives. **Drug Invention Today**, **5** (3): 175-181.
32. Çalış, U., Köksal, M., 2001. Synthesis And Evaluation Of Anticonvulsant Activities Of Some New Aryl-Hexahydropyrimidines-2,4-Diones. **Arzneimittelforschung**, **51**: 523–528.
33. Saladino, R., Ciambecchini, U., Maga, G., Mastromarino, P., Conti, C., Botta, M., 2002. A New and Efficient Synthesis of Substituted 6-[(2'-Dialkylamino)ethyl]pyrimidine and 4, N,N-dialkyl-6-vinylcytosine Derivatives and Evaluation of Their Anti-Rubella Activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **10** (7): 2143–2153.
34. Gössnitzer, E., Feierl, G., Wagner, U., 2002. Synthesis, Structure investigations, and Antimicrobial Activity of Selected s-tran-6-aryl-4-isopropyl-2-2[2-[(E)-1-phenylalkylidene]-(E)-hydrazino]-1,4-dihydro pyrimidine Hydrochlorides. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, **15** (1): 49–61.

35. Ram, V.J., Haque, N., 1995. Synthesis of Functionalized Pyrazolo [3,4-*d*] Pyrimidine as Potential Leishmanicides. **Indian Journal of Chemistry - Section B**, **34** (6): 521–524.
36. Prabakaran, P., Robert, J.J., Muthiah, P.T., 2001. Bocelli, G., Righi, L., Aminopyrimidine-Carboxylate Interactions in Trimethoprim Maleate, an Antifolate Drug. **Acta Crystallographica Section C**, **57** (4): 459–461.
37. Kumar, R., Nath, M., Tyrrell, D.J., 2002. Design and Synthesis of Novel 5-Substituted Acyclic Pyrimidine Nucleosides as Potent and Selective Inhibitor of Hepatitis B Virus. **Journal of Medicinal Chemistry**, **45** (10): 2032–2040.
38. Zhu, J., Bienayme, H., 2005. Multicomponent Reactions, Wiley-Vch Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 484 p.
39. Ugi, I., Almstetter, M., Bock, H., Dömling, A., Ebert, B., Gruber, B., Hanusch-Kompa, C., Heck, S., Kehagia-Drikos, K., Lorenz, K., Papatoma, S., Raditschnig, R., Schmid T., Werner, B. and Zychlinski, A.V., 1998. MCR XVII. Three Types of MCRs and the Libraries- Their Chemistry of Natural Events and Preparative Chemistry. **Croatica Chemica Acta**, **71** (3): 527-547.
40. Zhang, Z., Tan, Z. B., Hong, C. Y., Wu, D. C., & You, Y.Z., 2016. One-pot Sequential Multicomponent Reaction and a Multicomponent Polymerization Method for the Synthesis of Topologically Different Polymers. **Polymer Chemistry**, **7** (7): 1468-1474.
41. Dömling, A., 2000. Discovery of New Isocyanide-based Multi-component Reactions. **Current Opinion in Chemical Biology**, **4** (3): 318-323.
42. Wender, P.A., Handy, S.T., Wright, D.L., 1997. Towards the Ideal Synthesis. **Chemistry&Industry**, **19**:765-769.
43. Kappe, C.O., 2003. The Generation of Dihydropyrimidine Libraries Utilizing Biginelli Multicomponent Chemistry. **QSAR & Combinatorial Science**, **22** (6): 630-645.
44. Ugi, I., Meyr, R., Fetzer, U., Steinbruckner, C., 1959. Versuche mit Isonitrilen. **Angewandte Chemie International Edition**, **71** (11): 386.
45. Banfi, L., Riva, R., 2005. The Passerini Reaction. **Organic Reactions**, **65**:1-140.

46. Biginelli, P., 1891. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, **24**:1317-1319.
47. Kappe O., 2000. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New tricks from an old dog. **Accounts of Chemical Research**, **33** (12): 879-888.
48. Mannich, C., Krosche, W., 1912. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. **Archiv der Pharmazie**, **250** (1): 647-667.
49. Mannich, C., 1917. Eine Synthese von  $\beta$ -Ketonbasen, **Archiv der Pharmazie**, **255** (2-4): 261-276.
50. Tramontini, M., Angiolini, L., 1990. Further Advances in the Chemistry of Mannich Bases. **Tetrahedron**, **46** (6): 1791-1837.
51. Passerini, M., 1921. Compostodel p-isonitril-azobenzolo Con Acetone Ed Acido Acetico. **Gazzetta Chimica Italiana**, **51**: 126-129.
52. Neo, A.G., Marcos, C.F., 2018. Selective Synthesis of 3-Substituted Pyrrolidinones by Enol-Passerini and Anomalous Enol-Passerini Condensations. **Organic Letters**, **20** (13): 3875-3878.
53. Kappe, C.O., 1993. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. **Tetrahedron**, **49** (32): 6937-6963.
54. Shutalev, A.S., Kuksa, V.A., 1997. Application of Amidoalkylalium Reaction in Synthesis of Hydrogenated Pyrimidine-2-Thiones. **Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii**, **1**:105-109.
55. Hu, E.H., Sidler, D.R., Dolling, Ulf-H., 1998. Catalytic Synthesis of 5-Methoxycarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one by Strong Acidic Ion-Exchange Membrane. **The Journal of Organic Chemistry**, **63** (10): 3454-3457.
56. Kappe, C.O., Falsone, S.F., 1998. Polyphosphate Ester-Mediated Synthesis of Dihydro Pyrimidines. Improved Conditions for the Biginelli Reaction. **Synlett**, **1998** (7): 718-720.

57. Gupta, R., Gupta, A.K., Paul, S., Kachroo, P.L., 1995. Improved Syntheses of Some Ethyl 4-aryl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one/thione-5-carboxylates by Microwave Irradiation. **Indian Journal of Chemistry - Section B**, **34** (2): 151-152.
58. Folkers, K., Johnson, T.B., 1933. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, **55** (9): 3784- 3791.
59. Kumarachari, R.K., Peta, S., Surur, A.S., & Mekonnen, Y.T., 2016. Synthesis, Characterization and in silico Biological Activity of some 2-(N,N-dimethyl guanidiny)-4,6-diarylpyrimidines. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, **8** (3): 181-187.
60. Kappe, C.O., Uray, G., Roschger, P., Lidner, W., Kratky, C., Keller, W., 1992. Synthesis and Reactions of Biginelli Compounds –5. Facile Preparation and Resolution of a Stable 5-Dihydropyrimidinecarboxylic Acid. **Tetrahedron**, **48** (26): 5473- 5480.
61. Zigeuner, G., Knopp, C., Blaschke, H., 1976. Über Tetrahydro-6-methyl- bzw. 6-Phenyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäuren und Ihre Derivate Über Heterocyclen, 48 Mitt. **Monatshefte für Chemie**, **107** (3): 587-603.
62. Dubur, G.Y., Khanina, E.L., 1976. Tetrahydropyrimidine-5-carboxylic Acid Amides. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, **12** (2): 191-193.
63. Remennikov, G.Y., Boldyrev, I.V., Kapran, N.A., Kurilenko, L.K., 1993. Synthesis and Some Transformations of 6-Methyl- and 1,6-Dimethyl-5-nitro-4-phenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. **Khimiya Geterotsikliches kikh Soedinenii**, **3**:388-392.
64. Sweet, F., Fissekis, J.D., 1973. Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. **Journal of the American Chemical Society**, **95** (26): 8741-8749.
65. Kappe, C.O., 1997. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliiminium Ion Intermediate. **The Journal of Organic Chemistry**, **62** (21): 7201-7204.

66. Atwal, K.S., 1989. Substituted 1,4-Dihydropyrimidines. 3. Synthesis of Selectively Functionalized 2-Hetero-1,4-dihydropyrimidines. **The Journal of Organic Chemistry**, **54** (25): 5898-5907.
67. Aslanoğlu, F., Akbaş, E., Sönmez, M., Anıl, B., 2007. 5-Benzoil-4,6-difenil-1,2,3,4-tetrahydro-2-tiyoksopirimidin. **Phosphorus, Sulfur and Silicon**, **182** (7): 1589-1597.
68. Chhillar, A.K., Arya, P., Mukherjee, C., Kumar, P., Yadav, Y., Sharma, A. K., Yadav, V., Gupta, J., Dabur, R., Jha, H.N., Watterson, A.C., Parmar, V.S., Prasad, A.K., Sharma, G.K., 2006. Microwave-assisted Synthesis of Antimicrobial Dihydropyrimidines and Tetrahydropyrimidin-2-ones: Novel Against Aspergillosis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **14** (4): 973-981.
69. Liang, B., Wang, X., Wang, J.X., Du, Z., 2007. New Three-component Cyclocondensation Reaction: Microwave-assisted One-pot Synthesis of 5-Unsubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones Under Solvent-free Conditions. **Tetrahedron**, **63**:1981-1986.
70. Bahekar, S.S., Shinde, B.D., 2004. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Some [4,6-(4-substituted aryl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]-acetic Acid Derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **14** (7): 1733-1736.
71. Mizar, P., Myrboh, B., 2008. Three-component Synthesis of 5:6 and 6:6 Fused Pyrimidines Using KF-alumina as a Catalyst. **Tetrahedron Letters**, **49** (36): 5283-5285.
72. Wang, Z.T., Xu, L.W., Via, C.G., Wang, H.Q., 2004. Novel Biginelli-like Three Component Cyclocondensation Reaction: Efficient Synthesis of 5-Unsubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. **Tetrahedron Letters**, **45** (42): 7951-7953.
73. Bose, D.S., Sudharshan, M., Chavhan, S.W., 2005. New Protocol for Biginelli Reaction-A Practical Synthesis of Monastrol. **Arkivoc**, **3**:228-236.
74. Li, Y. X., Bao, W.I., 2003. Microwave-assisted Solventless Biginelli Reaction Catalyzed by Montmorillonite Clay-SmCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O System. **Chinese Chemical Letters** **14** (10): 993-995.

75. Deshmukh, M.B., Salunkhe, S.M., Patil, D.R., Anbhule, P.V., 2009. A Novel and Efficient One Step Synthesis of 2-Amino-5-cyano-6-hydroxy-4-aryl Pyrimidines and Their Anti-bacterial Activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **44** (6): 2651-2654.
76. Bhatewara, A., Jetti, S.R., Kadre, T., Paliwal, P., Jain, S., 2013. Microwave-Assisted Synthesis and Biological Evaluation of Dihydropyrimidinone Derivatives as Anti-Inflammatory, Antibacterial, and Antifungal Agents. **International Journal of Medicinal Chemistry**, **2013**:1-5.
77. Siddiqui, I.R., Shamim, R.S., Shireen, R.P., Waseem, M.A., Srivastava, A., Srivastava, A., 2016. Basic Ionic Liquid Promoted Domino Knoevenagel-Thia-Michael Reaction: An Efficient and Multicomponent Strategy for Synthesis of 1,3-Thiazines, **Journal of Heterocyclic Chemistry**, **53**:1284-1291.
78. Jetti S.R., Bhatewara, A., Kadre, T., Jain, S., 2014. Silica-bonded N-propyl Sulfamic Acid as an Efficient Recyclable Catalyst for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/thiones Under Heterogeneous Conditions. **Chinese Chemical Letters**, **25** (3): 469-473.
79. Moussa, S.B., Lachheb, J., Gruselle, M., Maaten, B., Kriis, K., Kanger, T., Tonsuaadu, K., Badraoui, B., 2017. Calcium, Barium and Strontium Apatites: A New Generation of Catalysts in the Biginelli Reaction. **Tetrahedron**, **73**:6542-6548.
80. Amir, M., Javed, S. A., & Kumar, H., 2007. Pyrimidine as Antiinflammatory Agent: A Review. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, **69** (3): 337-343.
81. Sahu, M., Siddiqui, N., 2016. A Review on Biological Importance of Pyrimidines in the New Era Review Article. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, **8** (5): 8-21.
82. Sunduru, N., Palne, S., Chauhan, P.M. and Gupta, S. 2009. Synthesis and Antileishmanial Activity of Novel 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidines and 1,3,5-Triazines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **44** (6): 2473-2481.

83. Yılmaz, S., Diktaş H., 2012. New Antibiotics in Development Against Multidrug-Resistant Bacteria. **Journal of Clinical and Analytical Medicine**, **4** (3): 249-252.
84. Gül, Ü., Şahin, M., Tekakça, E., 1994. Kollajen Pet, Hidrofilik Poliüretan Sargı, % 1 Silver Sülfadiazin Krem ve Gazlı Bezin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. **Journal of Dermatology**, **4** (1): 15-20.
85. İkizler, A., 1996. Heterohalkalı Bileşikler. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edb. Fak. Yayınları II. Baskı, Trabzon, 87-91.
86. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Sağlık Hizmetleri, Kemoterapötik İlaçlar. 2017, Ankara.
87. Brown, D.J., 1984. Pyrimidines and Their Benzo Derivatives. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**. **3**: 57-155.
88. Sundaraganesan, N., Sathesh Kumar, K., Meganathan, C., Dominic Joshua, B., 2006. Vibrational Spectroscopy Investigation Using ab initio and Density Functional Theory Analysis on the Structure of 2-Amino-4,6-dimethoxypyrimidine. **Spectrochimica Acta**, **65** (5): 1186–1196.
89. Herrera, A., Alvarez, R.M., Ramiro, P., Almy, J., Molero, D., Sánchez, A., 2006. A New Synthetic Route to Polyalkoxypyrimidines Based on the Reaction of Esters and Methyl Thiocyanate. **European Journal of Organic Chemistry**, **2006** (15): 3332–3337.
90. Venu, T. D., Khanum S. A., Firdouse, A., Manuprasad, B. K., Shashikanth, S., Mohamed., R., Vishwanth, B.S., 2008. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of 2-(2-Aroyloxy)-4,6-dimethoxypyrimidines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **18** (15): 4409–4412.
91. Lobo, G., Charris, J., Valderrama, M., Romero, J., Castelli, C., Taddei, A., 2010. 4,6-Diamino-5-(4-methylbenzylidene)pyrimidin-2(5*H*)-one. **Molbank**, **2010** (1): M653.
92. Breslow, R., 1991. How Do Imidazole Groups Catalyze The Cleavage of RNA in Enzyme Models and in Enzymes? Evidence From ‘Negative Catalysis’. **Accounts of Chemical Research**, **24** (11): 317-324.



93. Katritzky, A.R., Elquero, J., 1976. The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press., London, 61-79.
94. Rohini, R., Shanker, K., Reddy, P.M., Ho, Y.P., Ravinder, V., 2009. Mono and Bis-6-arylbenzimidazo[1,2-*c*]quinazolines: A New Class of Antimicrobial Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **44** (8): 3330–3339.
95. Zhang, L., Chang, J.J., Zhang S.L., Damu, G.L.V., Geng, R.X., Zhou, C.H., 2013. Synthesis and Bioactive Evaluation of Novel Hy Derivativeds of Metronidazole and Berberine as New Type of Antimicrobial Agents and Their Transportation Behavior by Human Serum Albumin, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **21** (14): 4158-4169.
96. Zhang, L., Chang, J.J., Damu, G.L.V., Geng, R.X., Zhou, C.H., 2013. Berberine Azoles as Antimicrobial Agents: Synthesis, Biological Evaluation and Their Interactions with Human Serum Albumin. **Medicinal Chemistry Communication**, **4** (5): 839-846.
97. Hu, Y., Shen, Y.F., Wu, X.H., Tu, X., Wang, G.X., 2018. Synthesis and Biological Evaluation of Coumarin Derivatives Containing Imidazole Skeleton as Potential Antibacterial Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **143**:958-969.
98. Zhang, G.F., Zhang,S., Pan, B.F., Liu, X.F., Feng, L.S., 2018. 4-Quinolone derivatives and their activities against Gram positive pathogens. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **143**:710-723.
99. Xu, Y.X., Wang, H., Li, X.K., Dong, S.N., Liu, W.W., Gong, Q., Wang, T.D.Y., Tang, Y., Zhu, J., Li, J., Zhang, H.Y., Mao, F., 2018. Discovery of Novel Propargylamine-Modified 4-Aminoalkyl Imidazole Substituted Pyrimidinylthiourea Derivatives as Multifunctional Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **143**:33-47.
100. Hu, X.L., Xu, Z., Liu, M.L., Feng, L.S., Zhang, G.D., 2017. Recent Developments of Coumarin Hybrids as Anti-fungal Agents. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, **17** (29): 3219-3231.

101. Wittine, K., Babic, M.S., Makuc, D., Plavec, J., Pavelic, S.K., Sedic, M., Pavelic, K., Leyssen, P., Neyts, J., Balzarini, J., Mintas, M., 2012. Novel 1,2,4-Triazole and Imidazole Derivatives of L-Ascorbic and Imino-ascorbic Acid: Synthesis, Anti-HCV and Antitumor Activity Evaluations. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **20** (11): 3675-3685.
102. Serrao, E., Xu, Z.L., Debnath, B., Christ, F., Debyser, Z., Long, Y.Q., Neamati, N., 2013. Discovery of a Novel 5-Carbonyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide Class of Inhibitors of the HIV-1 Integrase-LEDGF/P75 Interaction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **21**:5963-5972.
103. Hu, Y.Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L.S., Wu, X., Zhao, F., Quinoline Hybrids and Their Antiplasmodial and Antimalarial Activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **139**:22-47.
104. Bistrovi, A., Krstulovic, L., Harej, A., Grbcic, P., Sedic, M., Kostrun, S., Pavelic, S.K., Bajic, M., Raic-Malic, S., 2018. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazole Amidines as Potent Multi-target Inhibitors for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **143**:1616-1634.
105. Randaccio, L., Geremia, S., & Wuerger, J., 2007. Crystallography of Vitamin B12 Proteins. **Journal of Organometallic Chemistry**, **692** (6): 1198-1215.
106. Field, R.A., Haines, A.H., Chrystal, E.J.T., Luszniak, M.C., 1991. Histidines, Histamines and Imidazoles as Glycosidase Inhibitors. **Biochemical Journal**, **274** (3): 885-889.
107. Bhatnagar, A., Sharma, P.K., Kumar, N., 2011. A Review on Imidazoles: Their Chemistry and Pharmacological Potentials. **International Journal of PharmTech Research**, **3** (1): 268-282.
108. Debus, H., 1858. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. **Annalen der Chemie und Pharmacie**, **107** (2): 199-208.
109. Vanleusen, A.M., Wildeman, J., Oldenzel, O., 1977. Base Induced Cycloaddition of Sulfonylmethyl Isocyanides to *c, n* Double-bonds-synthesis of 1,5-Disubstituted and 1,4,5-Trisubstituted Imidazoles from Aldimines and Imidoyl Chlorides. **The Journal of Organic Chemistry**, **42** (7): 1153-1159.

110. Zhang, C., Moran, E. J., Woiwode, T. F., Short, K.M., Mjalli, A.M., 1996. Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles via  $\alpha$ -(N-acyl-N-alkylamino)- $\beta$ -ketoamides on Wang Resin, **Tetrahedron Letters**, **37** (6): 751–754.
111. Lunt, E., Newton, C.G., Smith, C., Stevens, G.P., Stevens, M.F., Straw, C.G., Walsh, R.J., Warren, P.J., Fizames, C., Lavelle, F., 1987. Antitumor Imidazotetrazines. 14. Synthesis and Antitumor Activity of 6- and 8-Substituted Imidazo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazinones and 8-Substituted Pyrazolo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazinones. **Journal of Medicinal Chemistry**, **30** (2), 357- 66.
112. Robert, C., 1957. Heterocyclic Compounds. Edited by Elderfield. John Wiley & Sons, Inc., New York.
113. Wallach, O., Schuelze, E., 1881. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, **14**:420-423.
114. Pathan, M.Y., Paik, V.V., Pachmase, P.R., More, S.P., Ardhapure, S.S., Pawar, R.P., 2006. Microwave-assisted Facile Synthesis of 2-Substituted 2-Imidazolines. **Arkivoc**, **15**:205-210.
115. Fantini, M., Zuliani, V., Spotti, M.A., Rivara, M., 2010. Microwave Assisted Efficient Synthesis of Imidazole-Based Privileged Structures. **Journal of Combinatorial Chemistry**, **12** (1):181-185.
116. Brederick, H., Gompper, R., Schuh, H.G.V., Theilig, W., 1964. Academic: New York, 241 s.
117. Little, T.L., Webber, S.E., 1994. A Simple and Practical Synthesis of 2-Aminoimidazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, **59** (24): 7299-7305.
118. Broan, C.J., Butler, A.R., 1991. Mechanistic Studies in the Chemistry of Thiourea. Part 2. Reaction with Benzil in Acid Solution. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, **10**:1501-1504.
119. Balalaie, S., Hashemi, M.M., Akhbari, M., 2003. A Novel One Pot Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles Under Solventfree Conditions and Microwave Irradiation. **Tetrahedron Letters**, **44** (8): 1709–1711.

120. Muccioli, G.G., Poupaert, J.H., Wouters, J., Norberg, B., Poppitz, W., Gerhard, K., Lamberta, D.M., 2003. A Rapid and Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Hydantoins and Thiohydantoins. **Tetrahedron**, **59** (8): 1301-1307.
121. Farghaly, T.A., Gomha, S.M., Abdalla, M.M., 2014. Synthesis of a New Series of Angiotensin II Receptor Antagonists and Antibacterial Agents. **Archives of Pharmacal Research**, **37** (3): 306–314.
122. Abdel-Wahab, B.F., Khidre, R.E., Farahat, A.A., 2011. Pyrazole-3(4)-carbaldehyde: Synthesis, Reactions and Biological Activity. **ARKIVOC**, **1**:196–245.
123. Chaudhrya, F., Naureen, S., Ashraf, M., Al-Rashida, M., Jahan, B., Munawar, M.A., Khan, M.A., 2019. Imidazole-pyrazole Hybrids: Synthesis, Characterization and In-vitro Bioevaluation Against  $\alpha$ -glucosidase Enzyme with Molecular Docking Studies. **Bioorganic Chemistry**, **82**:267–273.
124. Vock, C.A., Scolaro, C., Phillips, A.D., Scopelliti, R., Sava, G., Dyson, P.J., 2006. Synthesis, Characterization, and In Vitro Evaluation of Novel Ruthenium(II) Eta<sup>6</sup>-Arene Imidazole Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, **49** (18): 5552–5561.
125. Kumar, D., Thomas, K.R.J., Lee, C.P., Ho, K.C., 2014. Organic Dyes Containing Fluorene Decorated with Imidazole Units for Dye-Sensitized Solar Cells. **The Journal of Organic Chemistry**, **79** (7): 3159–3172.
126. Rani, N., Sharma, A., Singh, R., 2013. Imidazoles as Promising Scaffolds for Antibacterial Activity: A Review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, **13** (12): 1812–1835.
127. Wen, S.Q., Jeykkumar, P., Avula, S.R., Zhang, L., Zhou, C.H., 2016. Discovery of Novel Berberine Imidazoles as Safe Antimicrobial Agents by Down Regulating ROS Generation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **26** (12): 2768–2773.
128. Zhao, D., Zhao, S., Zhao, L., Zhang, X., Wei, P., Liu, C., Hao, C., Sun, B., Su, X., Cheng, M., 2017. Discovery of Biphenyl Imidazole Derivatives as Potent

Antifungal Agents: Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **25**:750–758.

129. Edwards, T.G., Fisher, C., 2018. Antiviral Activity of Pyrrole-Imidazole Polyamides Against SV40 and BK Polyomaviruses. **Antiviral Research**, **152**:68–75.
130. Pieroni, M., Wan, B., Zuliani, V., Franzblau, S.G., Costantino, G., Rivara, M., 2015. Discovery of Antitubercular 2,4-Diphenyl-1*H*-Imidazoles from Chemical Library Repositioning and Rational Design. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **100**:44-49.
131. Xiao, Z., Lei, F., Chen, X., Wang, X., Cao, L., Ye, K., Zhu, W., Xu, S., 2018. Synthesis of Novel Benzimidazole Acrylonitriles for Inhibition of Plasmodium Falciparum Growth by Dual Target Inhibition. **Archiv der Pharmazie**, **351** (1): 1–11.
132. Liu, Z., Zhang, Z., Zhang, W., & Yan, D., 2018. 2-Substituted-1-(2-morpholinoethyl)-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazole-4,9-diones: Design, Synthesis and Antiproliferative Activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **28** (14): 2454-2458.
133. Ravindernath, A., Reddy, M.S., 2017. Synthesis and Evaluation of Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Densely Functionalized Novel Benzo [*d*] Imidazolyl Tetrahydropyridine Carboxylates. **Arabian Journal of Chemistry**, **10**: S1172–S1179.
134. Mishra, R., Ganguly, S., 2012. Imidazole as an Anti-epileptic: An Overview. **Medicinal Chemistry Research**, **21** (12): 3929-3939.
135. Tanaka, A., Ito, K., Nishino, S., Motoyama, Y., Takasugi, H., 1994. Studies on Anti-platelet Agents. II. Synthesis and Platelet-Inhibitory Activity of 5-Methyl-4-(3-pyridyl)-2-(substituted Benzimidazol-5-yl)imidazoles. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, **42** (3): 560–569.
136. Narasimhan, B., Sharma, D., Kumar, P., 2011. Biological Importance of Imidazole Nucleus in the New Millennium. **Medicinal Chemistry Research**, **20** (8): 1119–1140.

137. Dimova, D., Iyer, P., Vogt, M., Totzke, F., Kubbutat, M.H.G., Schachtele, C., Laufer, S., Bajorath, J., 2012. Assessing the Target Differentiation Potential of Imidazole-Based Protein Kinase Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, **55** (24): 11067–11071.
138. Kumar, S., Ceruso, M., Tuccinardi, T., Supuran, C.T., Sharma, P.K., 2016. Pyrazolylbenzo[d]imidazoles as New Potent and Selective Inhibitors of Carbonic Anhydrase Isoforms hCA IX and XII. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **24** (13): 2907–2913.
139. Ali, I., Lone, M.N., Aboul-Enein, H.Y., 2017. Imidazoles as Potential Anticancer Agents. **Medicinal Chemistry Communications**, **8** (9): 1742-1773.
140. Fan, Y.L., Jin, X.H., Huang, Z.P., Yu, H.F., Zeng, Z.G., Gao, T., Feng, L.S., 2018. Recent Advances of Imidazole-containing Derivatives as Antitubercular Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **150**:347-365.
141. Xu, Z., Gao, C., Ren, Q.C., Song, X.F., Feng, L.S., Lv, Z.S., 2017. Recent Advances of Pyrazole-containing Derivatives as Anti-Tubercular Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **139**:429-440.
142. Xu, Z., Zhang, S., Gao, C., Zhao, F., Lv, Z.S., Feng, L.S., 2017. Isatin Hybrids and Their Antituberculosis Activity, **Chinese Chemical Letters**, **28** (2): 159-167.
143. Fan, Y.L., Wu, J.B., Cheng, X.W., Zhang, F.Z., Feng, L.S., 2018. Fluoroquinolone Derivatives and Their Anti-Tubercular Activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **146**:554-563.
144. Chety, S., Ramesh, M., Snghillay, A., Solian, M.E.S., 2017. Recent Advancements in The developments of Anti-Tuberculosis Drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **27** (3): 370-386.
145. Farghaly, T.A., Gomhfa, S.M., Abdalla, M.M., 2014. Synthesis of a New Series of Angiotensin II Receptor Antagonists and Antibacterial Agents. **Archives of Pharmacal Research**, **37** (3): 306-314.
146. Li, Z.L., Li, Q.S., Zhang, H.J., Hu, Y., Zhu, D.D., Zhu, H.L., 2011. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Urea Derivatives from O-

- hydroxybenzylamines and Phenylisocyanate as Potential FabH Inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **19** (15): 4413-4420.
147. Johansson, B.C., 1992. Antibiyotikler, Antifungal İlaçlar. M.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 69-70.
148. Kayaalp, O., 2005. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 245-884.
149. Koltin, Y., 1990. Targets for Antifungal Drug Discovery. **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, **25**: 141-148.
150. Edwards, A.M., Howell, J.B.L., 2000. The Chromones: History, Chemistry and Clinical Development. A Tribute to the work of Dr R.E.C. Altounyan. **Clinical & Experimental Allergy**, **30** (6): 756-774.
151. Li, H., Chai, L., Chen, Z., 2012. Coumarine-Derived Fluorescent Chemosensors. **Advances in Chemical Sensors**, **6**:121-150.
152. Tavsan, Z., Kayali, H.A., 2019. Flavonoids Showed Anticancer Effects on the Ovarian Cancer Cells: Involvement of Reactive Oxygen Species, Apoptosis, Cell Cycle And İnvasion. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, **116**: 109004-109015.
153. Chang, H., Mi, M., Ling, W., Zhu, J., Zhang, Q., Wei, N., et al., 2008. Structurally Related Cytotoxic Effects of Flavonoids on Human Cancer Cells in vitro. **Archives of Pharmacal Research**, **31** (9): 1137-1144.
154. Havsteen, B., 1983. Flavonoids, a Class of Natural Products of High Pharmacological Potency. **Biochemical Pharmacology**, **32** (7): 1141-1148.
155. Martynov, I. Y., Barachevsky, V. A., Ayt, A. O., Kobeleva, O. I., Valova, T. M., Levchenko, K. S., et al., 2014. Fluorescence Properties of Light-sensitive Chromones Used in Archival Polymer Recording Media. **Optical Materials**, **37**: 488-492.
156. Nawrot-Modranka, J., Nawrot, E. Graczyk, J., 2006. In Vivo Antitumor, In Vitro Antibacterial Activity and Alkylating Properties of Phosphorohydrazine Derivatives of Coumarin and Chromone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **41**:1301-1309.

157. Horton, D.A., Bourne, G.T., Smythe, M.L., 2003. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures. **Chemical Reviews**, **103** (3): 893-930.
158. Jaiyeola, A.O., Anand, K., Kasumbwe, K., Ramesh, M., Gengan, R.M., 2017. Catalytic Synthesis of  $\alpha$ -amino Chromone Phosphonates and Their Antimicrobial, Toxicity and Potential HIV-1 RT Inhibitors Based on Silico Screening. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, **166**: 136-147.
159. Wang, B., Yang, Z.Y., Li, T., 2006. Synthesis, Characterization, and DNA-binding Properties of the Ln(III) Complexes with 6-Hydroxy chromone-3-carbaldehyde-(2'-hydroxy) benzoyl hydrazone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **14** (17): 6012-6021.
160. Opretzka, L. C. F., do Espírito-Santo, R. F., Nascimento, O. A., Abreu, L. S., Alves, I. M., Döring, E., et al., 2019. Natural Chromones as Potential Anti-Inflammatory Agents: Pharmacological Properties and Related Mechanisms. **International Immunopharmacology**, **72**: 31-39.
161. Jiang, Y.Y., Guo, F.X., Chen, L.X., Xu, L.L., Zhang, W., Liu, B., 2019. The Antitumor Activity of Naturally Occurring Chromones: A Review. **Fitoterapia**, **135**:114-129.
162. Demetgül, C., Beyazit, N., 2018. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Chitosan-chromone Derivatives. **Carbohydrate Polymers**, **181**: 812-817.
163. Walenzyk, T., Carola, C., Buchholz, H., König, B., 2005. Chromone Derivatives Which Bind to Human Hair. **Tetrahedron**, **61** (31): 7366-7377.
164. Boumendjel, A., Nicolle, E., Moraux, T., Gerby, B., Blanc, M., Ronot, X., Boutonnat, J., 2005. Piperazinobenzopyranones and Phenalkylamino benzopyranones: Potent Inhibitors of Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2). **Journal of Medicinal Chemistry**, **48** (23): 7275-7281.
165. Lee, K.S., Seo, S.H., Lee, Y.H., Kim, H.D., Son, M.H., Chung, B.Y., Lee, J.Y., Jin, C., Lee, Y.S., 2005. Synthesis and Biological Evaluation of Chromone



- Carboxamides as Calpain Inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **15** (11): 2857-2860.
166. Huang, W, Liu, M.Z., Li, Y., Tan, Y., Yang, G.F., 2007. Design, Syntheses, and Antitumor Activity of Novel Chromone and Aurone Derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **15** (15): 5191-5197.
167. Mays, J. R., Hill, S.T., Moyers, J. T., Blagg, B.S.J., 2010. The Synthesis and Evaluation of Flavone and Isoflavone Chimeras of Novobiocin and Derrubone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **18** (1): 249-266.
168. Zhang, S., Ma, J., Bao, Y., Yang, P., Zou, L., Li, K., Sun, X., 2008. Nitrogen-containing Flavonoid Analogues as CDK1/cyclin B Inhibitors: Synthesis, SAR Analysis, and Biological Activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **16** (15): 7127-7132.
169. Nam, D. H., Lee, K.Y., Moon, C.S., Lee, Y.S., 2010. Synthesis and Anticancer Activity of Chromone-based Analogs of Lavendustin A. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **45**:4288–4292.
170. Singh, P., Kaur, M., Holzer, W., 2010. Synthesis and Evaluation of Indole, Pyrazole, Chromone and Pyrimidine Based Conjugates for Tumor Growth Inhibitory Activities – Development of Highly Efficacious Cytotoxic Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **45**:4968-4982.
171. Huang, W., Ding, Y., Miao, Y., Liu, M.Z., Li, Y., Yang, G.F., 2009. Synthesis and Antitumor Activity of Novel Dithiocarbamate Substituted Chromones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **44**:3687-3696.
172. Gaspar, A., Reis, J., Fonseca, A., Milhazes, N., Vina, D., Uriarte, E., Borges, F., 2011. Chromone 3-phenylcarboxamides as Potent and Selective MAO-B Inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **21** (2): 707-709.
173. Piao, L.Z., Park, H.R., Park, Y.K., Lee, S.K., Park, J.H., Park, M.K., 2002. Mushroom Tyrosinase Inhibition Activity of Some Chromones. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, **50** (3): 309-311.

174. Keri, R.S., Budagumpi, S., Pai, R.K., Balakrishna, R.G., 2014. Chromones as a Privileged Scaffold in Drug Discovery: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **78**:340–374.
175. Lin, Y., Sun, X., Yuan, Q., & Yan, Y., 2013. Combinatorial Biosynthesis of Plant-Specific Coumarins in Bacteria. **Metabolic Engineering**, **18**: 69-77.
176. Formica, M., Fusi, V., Giorgi, L., Micheloni, M., 2012. New Fluorescent Chemosensors for Metal Ions in Solution. **Coordination Chemistry Reviews**, **256** (1-2): 170-192.
177. Esenpinar, A.A., Özkaya, A.R., Bulut, M., 2011. Synthesis and Electrochemical Properties of Crown Ether Functionalized Coumarine Substituted Cobalt and Copper Phthalocyanines. **Journal of Organometallic Chemistry**, **696** (24): 3873-3881.
178. Serra, S., Chicca, A., Delegu, G., Rodriguez, S.V., Santana, L., Uriarte, E., Casu, L., Gerthsah, J., 2012. Synthesis and Cytotoxic Activity of Non-Naturally Substituted 4-Hydroxy coumarine Derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, **22** (18): 5791-5794.
179. Bisi, A., Cappadone, C., Rampa, A., Farruggia, G., Sargenti, A., Belluti, F., ... & Gobbi, S. (2017). Coumarin derivatives as potential antitumor agents: growth inhibition, apoptosis induction and multidrug resistance reverting activity. *European journal of medicinal chemistry*, *127*, 577-585.
180. Kulaczowska, A.D., Mazur, L., 2011. Structural Studies and Characterization of 3- Formylchromone and Products of Reactions with Chosen Primary Aromatic Amines. **Journal of Molecular Structure**, **985** (2): 233-242.
181. Khan, K.M., Ambreen, N., Mughal, U.R., Jalil, S., Perveen, S., Choudhary, M.I., 2010. 3-Formylchromones: Potential Antiinflammatory Agents. **European Journal of Chemistry**, **45** (9): 4058-4064.
182. Khan, K.M., Ambreen, N., Hussain, S., Perveen, S., Choudhary, M.I., 2009. Schiff Bases of 3-formylchromone as Thymidine Phosphorylase Inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, **17** (8): 2983-2988.

183. Kalanithi, M., Kodimunthiri, D., Rajarajan, M., Thatmaraj, P., 2011. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Some New VO(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of Chromone Based NNO Schiff Base Derived from 2-Aminothiazole. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, **82** (1): 290-298.
184. Shim, Y.S., Kim, K.C., Chi, D.Y., Lee, K., Cho, H., 2003. Formylchromone Derivatives as a Novel Class of Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, **13** (15): 2561-2563.
185. Gasparova, R., Lácová, M., 2005. Reactions of 3-formylchromone with Active Methylene and Methyl Compounds and Some Subsequent Reactions of the Resulting Condensation Products. **Molecules**, **10** (8): 937-960.
186. Kawase, M., Tanaka, T., Kan, H., Tani, S., Nakashima, H., Sakagami, H., 2007. Biological Activity of 3-Formylchromones and Related Compounds. **In Vivo**, **21** (5): 829-834.
187. Nakano, K., Nakayachi, T., Yasumoto, E., Morshed, S.R.M.D., Hashimoto, K., Kikuchi, H., Nishikawa, H., Sugiyama, K., Amano, O., Kawase, M., Sakagami, H., 2004. Induction of Apoptosis by  $\beta$ -diketones in Human Tumor Cells. **Anticancer Research**, **24** (2B): 711-718.
188. Foltinova, P., Lacova, M., Loos, D., 2000. Activity of Some 3-formylchromone Derivatives on the Induction of Chloroplast-free Mutants in *Euglena Gracilis*. **Farmaco**, **55** (1): 21-26.
189. Pisco, L., Kordian, M., Peseke, K., Feist, H., Michalik, D., Estrada, E., Carvalho, J., Hamilton, G., Rando, D., Quincoces, J., 2006. Synthesis of Compounds with Antiproliferative Activity as Analogues of Prenylated Natural Products Existing in Brazilian Propolis. **European Journal of Chemistry**, **41** (3): 401-407.
190. Barath, Z., Radics, R., Spengler, G., Ocsovszki, I., Kawase, M., Motohashi, N., Shirataki, Y., Shah, A., Molnar, J., 2006. Multidrug Resistance Reversal by 3-formylchromones in Human Colon Cancer and Human *mdr1* Gene-Transfected Mouse Lymphoma Cells. **In Vivo**, **20** (5): 645-650.

191. Miller, D., Wang, S., Reid, J., Xie, W., Gauvin, B., Kelley, M., Sarup, J., Sawutz, D.G., Miski, M., Dolle, R.E., Faltynek, C.R., 1995. Approach to the Discovery of Novel, Selective Inhibitors of p56lck Tyrosine Kinase: Identification of Non-hydroxylated Chromones as p56lck Inhibitors. **Drug Development Research**, **34** (4): 344-352, 1995.
192. Klutchko et al. US Pat 4, 098 799, 1978.
193. El-Sayed Ali, T., Ibrahim, M.A., El-Gohary, N.M., El-Kazak, A.M., 2013. 3-Formylchromones as Diverse Building Blocks in Heterocycles Synthesis. **European Journal of Chemistry**, **4** (3): 311-328.
194. Ryabukhin, S.V., Plaskon, A.S., Volochnyuk, D.M., Pipko, S.E., Tolmachev, A.A., 2008. Chlorotrimethylsilane Mediated Synthesis of 5-(2-Hydroxybenzoyl) pyrimidines from 3-Formylchromones. **Heterocycles**, **75** (3): 583-597.
195. Lowe, W., 1976. The Cyclization of 3-formyl-chromones with Formamidine and Amidines Afforded 5-(2-Hydroxybenzoyl)-pyrimidines. **Synthesis**, 274-276.
196. Borrell, J. I., Teixido, J., Schuler, E., Michelotti, E., 2001. Solid-supported Synthetic Equivalents of 3-Formylchromone and Chromone. **Tetrahedron Letters**, **42** (31): 5331-5334.
197. Bruno, O., Brullo, C., Ranis, A., Schenone, S., Bondavalli, F. and et al. 2011. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2,5-cycloamino-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidines Endowed with in vitro Antiplatelet Activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, **11** (11): 1397-1400.
198. Harnisch, H., 1972. Chromon-3-carbaldehyde. **Liebigs Annalen der Chemie**, **765** (1): 8-14.
199. Nohara, A., Umetani, T., Sanno, Y., 1974. Studies on Antianaphylactic Agents-I: A Facile Synthesis of 4-oxo-4*H*-1-benzopyran-3-carboxaldehydes by Vilsmeier Reagents **Tetrahedron**, **30** (19): 3553-3561.
200. Andrews, K.J.M., Anand, N., Todd, A.R., Topham, A., 1949. Experiments on the Synthesis of Purine Nucleosides. Part XXVI. 9-D-

- Glucopyranosidoisoguanine **Journal of the Chemical Society**, **523** (0): 2490-2497.
201. Bruno, O., Brullo, C., Ranis, A., Schenone, S., Bondavalli, F., Barocelli, E., Ballabeni, V., Chivarini, M., Tognolini, M., Impicciatore, M., 2001. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2,5-cycloamino-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidines Endowed with in vitro Antiplatelet Activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, **11** (11): 1397-1400.
202. Sabitha, G., 1996. 3-Formylchromone as a Versatile Synthone in Heterocyclic Chemistry. **Aldrichimica Acta**, **29** (1): 15-25.
203. Plaskon, A.S., Ryabukhin, S.V., Volochnyuk, D.M., Gavrilenko, K.S., Shivanyuk, A.N., Tolmachev, A.A., 2008. Synthesis of Quinolines from 3-Formylchromone, **The Journal of Organic Chemistry**, **73** (15): 6010-6013.
204. Plaskon, A.S., Ryabukhin, S.V., Volochnyuk, D.M., Gavrilenko, K.S., Shivanyuk, A.N., Tolmachev, A.A., 2008. Synthesis of Quinolines from 3-Formylchromone, **The Journal of Organic Chemistry**, **73** (15): 6010-6013.
205. Shelke, K.F., Khadse, R.E., 2015. Ionic Liquid is an Efficient Catalyst for Knoevenagel Condensation Under Grinding Method. **Der Pharma Chemica**, **7** (1): 191-196.
206. Quiroga, J., Mejía, D., Insuasty, B., Abonía, R., Nogueras, M., Sánchez, A., Cobo, J., Low, J.N., 2002. Synthesis of 6-(2-Hydroxybenzoyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines by Reaction of 5-Amino-1*H*-pyrazoles and 3-Formylchromone. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, **39**:51-54.
207. Okasha, R.M., Alblewi, F.F., Afifi, T.H., Naqvi, A., Fouda, A.M., Al-Dies, A.A.M., El-Agrody, A.M., 2017. Design of New Benzo[*h*]chromene Derivatives: Antitumor Activities and Structure-activity Relationships of the 2,3-Positions and Fused Rings at the 2,3-Positions, **Molecules**, **22** (3): 479.
208. Baytop, T., 1984. Türkiye’de Bitkilerle Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul. Yücel, E., Tülükoğlu, A., 2000. Gediz (Kütahya) Çevresinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler. **Ekoloji Çevre Dergisi**, **9** (36): 12-14.

209. Yücel, E., Tülükoğlu, A., 2000. Gediz (Kütahya) Çevresinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler. **Ekoloji Çevre Dergisi**, **9** (36): 12-14.
210. Dyrager, C., 2012. Design And Synthesis of Chalcone and Chromone Derivatives as Novel Anticancer Agents, Gothenburg Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Göteborg, 89 s.
211. Öz, B.E., 2015. Yeni Sentezlenmiş Kromon Temelli Sülfonamidlerin (Kts) Sitozolik Karbonik Anhidraz I-II (Ca I-II) Ve Tümör İlişkili Karbonik Anhidraz IX-XII (Ca IX-XII) İzoenzimleri Üzerine İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kanser Biyolojisi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 97 s.
212. Yu, Y., Guo, H., Li, X., 2011. An Improved Procedure for the Three-component Synthesis of Benzo[g]chromene Derivatives Using Basic Ionic Liquid. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, **48** (6):1264-1268.
213. Thomson, R.H., 1997. Naturally Occurring Quinones IV: Recent Advances, Blackie Academic and Professional, London.
214. Habibi, D., Shamsian, A., 2013. An Efficient One-pot Synthesis of Dihydropyrano[c]chromenes and Amino-2-chromenes Under Solvent-free Conditions. **Journal of Chemical Research**, **37** (4): 253-255.
215. Konkoy, C.S., Fick, D.B., Cai, S.X., Lan, N.C., Keana, J.F.W., 2001. Silica-Grafted Ionic Liquids as Recyclable Catalysts for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrano[c]chromenes and Pyra-no[2,3-*c*]pyrazoles. **Chemical Abstracts**, **4** (2): 134-138.
216. Tiwari, J., Saquib, M., Singh, S., Tufail, F., Singh, M., Singh, J., Singh, J., 2016. Visible Light Promoted Synthesis of Dihydropyrano[2,3-*c*]chromenes via a Multicomponent-tandem Strategy Under Solvent and Catalyst Free Conditions. **Green Chemistry**, **18** (11): 3221-3231.
217. Pandit, K.S., Chavan, P.V., Desai, U.V., Kulkarni, M.A., Wadgaonkar, P.P., 2015. Trishydroxymethylaminomethane (THAM): A Novel Organocatalyst for an Environmentally Benign Synthesis of Medicinally Important Tetrahydrobenzo[*b*]pyrans and Pyran-annulated Heterocycles. **New Journal of Chemistry**, **39** (6): 4452-4463.

218. Nasri, S., Bayat, M., 2018. One-pot Synthesis of New Heterocyclic Systems: Polysubstituted Pyrano[3,2-*c*]chromene and Benzo[*g*]chromene Derivatives, **Journal of Molecular Structure**, **1164**:77-83.
219. Chourasiya, S.S., Kathuria, D., Nikam, S.S., Ramakrishnan, A., Khullar, S., Mandal, S.K., Chakraborti, A.K., Bharatam, P.V., 2016. Azine-hydrazone Tautomerism of Guanylhydrazones: Evidence for the Preference Toward the Azine Tautomer. **Journal of Organic Chemistry**, **81** (17): 7574-7583.
220. Sheldrick, G.M., 2008. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A**, **64** (1): 112-122.
221. Sheldrick, G. M., 2015. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C**, **71** (1) 3-8.
222. APEX2, Bruker AXS Inc. Madison Wisconsin USA 2013.
223. Macrae, C.F., Bruno, I.J., Chisholm, J.A., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P.A., 2008. Mercury CSD 2.0-New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. **Journal of Applied Crystallography**, **41** (2): 466-470.
224. Farrugia, L.J., 2012. WinGX and ORTEP for Windows: An Update. **Journal of Applied Crystallography**, **45** (4): 849-854.
225. Gomha, S.M., Hassaneen, H.M.E., 2011. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Pyrazoles, Fused Pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidine and 1,2-Dihydroimidazo-[2,1-*c*][1,2,4]triazin-6-one Derivatives. **Molecules**, **16** (8): 6549-6560.
226. Karaoun, N., Renfrew, A.K., 2015. A Luminescent Ruthenium(ii) Complex for Lighttriggered Drug Release and Live Cell Imaging. **Chemical Communications**, **51** (74): 14038-14041.
227. Haggart, F.A., Boushey, R.P., 2009. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**. **22** (4):191-197.
228. Pox, C.P., 2014. Controversies in Colorectal Cancer Screening. **Digestion**, **89** (4): 274-281.

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı:** Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ  
**Uyruğu:** Türkiye (T.C)  
**Doğum Tarihi ve Yeri:** 16.04.1987 - Taşköprü  
**Medeni Durum:** Evli  
**e-mail:** sevtapcaglaryavuz@gmail.com  
**Yazışma Adresi:** Yenidoğan Mah. Bilge Kağan Cad. Bilge Apt. No:18 D:42  
Talas/KAYSERİ

### EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü	2013
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Kimya	2009
Lise	İMKB Çok Programlı Lise, Ordu	2004

### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2019-Halen	Yozgat Bozok Üniversitesi	Öğr. Gör.
2010-2019	Erciyes Üniversitesi	Arş. Gör.

### YABANCI DİL

İngilizce



**YAYINLAR****ULUSLARARASI ve ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YAYIMLANAN MAKALELER**

1. Yavuz, S. Ç., Sabancı, N., Sarıpınar, E., 2018. Pharmacophore Modelling and 4D-QSAR Study of Ruthenium(II) Arene Complexes As Anticancer Agents (Inhibitors) By Electron Conformational-Genetic Algorithm Method. **Current Computer-Aided Drug Design**, 14 (1): 79-94.
2. Tüzün, B., Yavuz, S. Ç., Sabancı, N., Sarıpınar, E., 2018. 4D-QSAR Study of Some Pyrazole Pyridine Carboxylic Acid Derivatives by Electron Conformational-Genetic Algorithm Method. **Current Computer-Aided Drug Design**, 14 (4): 370-384.
3. Akkoç, S., Akkurt, M., Yavuz, S. Ç., Ersanlı, C. C., 2018. Density Functional Theory Study of a Silver N-Heterocyclic Carbene Complex. **Journal of The Chinese Chemical Society**, 6 (2): 112-122.
4. Özalp, A., Yavuz, S. Ç., Sabancı, N., Çopur, F., Kökbudak, Z., Sarıpınar, E., 2016. 4D-QSAR Investigation and Pharmacophore Identification of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepines Using Electron Conformational-Genetic Algorithm Method. **Sar and Qsar In Environmental Research**, 27 (4): 317-342.
5. Tüzün, B., Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., 2018. 4D-QSAR Analysis and Pharmacophore Modeling: Propoxy Methylphenyl Oxasiazole Derivatives By Electron Conformational-Genetic Algorithm Method. **Journal of Physical and Theoretical Chemistry**, 14 (2): 149-164.
6. Akkoç, S., Çelikesir, S. T., Gök, Y., Yavuz, S. Ç., Akkurt, M., Özdemir, N., 2016. DFT Studies and Crystal Structure of Synthesized 1,3-Bis(2-thiophenylmethyl)-4,5-Dihydroimidazolidinium Hexafluorophosphate Salt. **Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry**, 4 (1): 45-58.

## ULUSLARARASI KONGRELERDE SUNULAN SÖZLÜ SUNUMLAR

1. Karataş, H., Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., Türkmenoğlu, B., Kökbudak, Z., 5-8 Temmuz 2018. Reactions of Aminoguanidine Derivatives with Dimethyl Acetylenedicarboxylate. *II. International Scientific and Vocational Studies Congress, Bilmes Congress, Nevşehir.*
2. Aslan, H. G., Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., 5-8 Temmuz 2018. A New Dimethylacetylenedicarboxylate (DMAD) Derivative and Its Cu(II) Complex. *II. International Scientific and Vocational Studies Congress, Bilmes Congress, Nevşehir.*
3. Yavuz, S. Ç., Akkoç, S., Sarıpınar, E., 5-8 Temmuz 2018. Cytotoxic Activity Properties of Pyrimidine Derivative Compounds. *II. International Scientific and Vocational Studies Congress, Bilmes Congress, Nevşehir.*
4. Çatalkaya, S., Yavuz, S. Ç., Sabancı, N., Sarıpınar, E., 26-30 Ekim 2016. 4D-QSAR Analysis of Some Dipeptidyl Boron Compounds: Pharmacophore Identification and Bioactivity Estimation. *2th International Turkic World Conference on Chemical Sciences and Technologies, Skopje, Makedonya.*

## ULUSLARARASI KONGRELERDE ÖZET METİN ve TAM METİN OLARAK YAYINLANAN BİLDİRİLER

1. Akkoç, S., Türkmenoğlu, B., Yavuz, S. Ç., 8-11 Kasım 2017. Synthesized A New Organic Compound's Cytotoxic Activity Quantum Mechanics Calculations and Docking Studies. *2nd NPCPT International Conference on Natural Products for Cancer Prevention and Therapy, Kayseri (Özet Metin).*
2. Yavuz, S. Ç., Yılmaz, B. S., Özdemir, N., Sarıpınar, E., 8-11 Kasım 2017. Synthesis of Copper Ion Incorporated Aminoguanidine Derivatives-Based Hybrid Nanoflowers. *2nd NPCPT International Conference on Natural Products for Cancer Prevention and Therapy, Kayseri (Özet Metin).*
3. Aslan, H. G., Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., 5-8 Temmuz 2018. A New Dimethylacetylenedicarboxylate (DMAD) Derivative and Its Cu(II) Complex. *I. International Scientific and Vocational Studies Congress, Bilmes Congress, Nevşehir (Tam Metin).*

**ULUSLARARASI KONGRELERDE SUNULAN BİLDİRİLER**

1. Yavuz, S. Ç., Al-Janabia, I., Sarıpınar, E., Patat, Ş., 19-21 Haziran 2018. Synthesis and Characterization of Some Thiazolidine Derivatives. *International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials (Pcfm '18)*, Elazığ.
2. Akkoç, S., Yavuz, S. Ç., Türkmenoğlu, B., 19-21 Haziran 2018. Theoretical Calculations and Molecular Docking Study Anticancer Effect of Synthesized Salt Against Hela Cell Line. *International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials (Pcfm '18)*, Elazığ.
3. Yavuz, S. Ç., Akkoç, S., 19-21 Haziran 2018. Theoretical and X-Ray Studies of An Ag-NHC Complex. *International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials (Pcfm '18)*, Elazığ.
4. Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., 19-21 Haziran 2018. Synthesis of Some Imidazole Derivatives. *International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials (Pcfm '18)*, Elazığ.
5. Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., 26-27 Nisan 2018. Synthesis of Pyrimidine Derivatives by Biginelli Reactions. *International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018)*, Ankara.
6. Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., 26-27 Nisan 2018. "Synthesis and Characterization of Some Imidazole Derivatives. *International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018)*, Ankara.
7. Yavuz, S. Ç., Memiş, Y., Köprü, S., Sarıpınar, E., 19-21 Ekim 2017. 4D-QSAR Analysis and Pharmacophore Modeling: Electron Conformational-Genetic Algorithm Approach for Imidazol Derivatives. *5th International Bau Drug Design Congress*, İstanbul.
8. Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., 5-8 Ekim 2017. Synthesis And Characterization Of New Heterocyclic Compounds. *I. International Scientific and Vocational Studies Congress*, Nevşehir.
9. Al-Janabia, I., Yavuz, S. Ç., Köprü, S., Sarıpınar, E., 19-21 Ekim 2017. Reaction of N(aminoamidino) Thiourea Derivatives With Dimethylacetylene Dicarboxylate, *5th International Bau Drug Design Congress*, İstanbul.

10. Yavuz, S. Ç., Karataş, H., Sabancı, N., Kökbudak, Z., Küp, F. Ö., Sarıpınar E., 19-21 Ekim 2017. Synthesis of Hydrazino-Pyrimidine Derivatives by Multi-Component Reactions. *5th International Bau Drug Design Congress*, İstanbul.
11. Özdoğan, R., Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., 13-15 Ekim 2016. Investigation of Effect of the Phenylpyrazole Glutamic Acid Piperazine Compounds as an Coagulation Inhibitor on P2Y12 (Ki) Receptor by 4D-QSAR EC-GA Method. *4th International Bahçeşehir University (BAU) Drug Design Congress*, İstanbul.
12. Özalp, A., Yavuz, S. Ç., Sabancı, N., Çopur, F., Kökbudak, Z., Sarıpınar, E., 1-3 Ekim 2015. 4D-QSAR Investigation and Pharmacophore Identification Of Pyrrolo[2,1-C][1,4]Benzodiazepines Using EC-GA Method. *3rd. International BAU-Drug Design Congress*, İstanbul.
13. Çağlar, S., Sarıpınar, E., 21-23 Mart 2013. 4D-QSAR Analysis and Pharmacophore Modeling Electron Conformational-Genetic Algorithm Approach For Ruthenium (II) Arene Complexes", *1rd. International BAU-Drug Design Symposium*, İstanbul.
14. Çağlar, S., 10-12 Ekim 2012. Determination of Pharmacophore Group and Bioactivity Account to Benzothienopyrimidinones Compunds By Electron Conformational-Genetic Algorithm Method. *10. Kimyasal Fizik Kongresi (CPC-X)*, Ankara.

#### **ULUSAL KONGRELERDE SUNULAN BİLDİRİLER**

1. Doğan, N., Yavuz, S. Ç., Karataş, H., Köprü, S., Şahin, O., Kökbudak, Z., et al., 30 Mart-2 Nisan 2017. Yeni Oksotiazolidin Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. *Uluslararası Katılımlı 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi*, İstanbul.
2. Memiş, Y., Yavuz, S. Ç., Köprü, S., Sarıpınar, E., 30 Mart - 2 Nisan 2017. İmidazo[4,5]Piridin-2-on Türevlerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Metodu (EC-GA) İle 4D-QSAR Analizi. *Uluslararası Katılımlı 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi*, İstanbul.

3. Doğan, N., Karataş, H., Yavuz, S. Ç., Sarıpınar, E., 15-21 Ağustos 2016. Synthesis of Guanidine Based Oxothiazolidine Derivatives and Quantum-Chemical Calculations. 28. *National Chemistry Congress*, Mersin.
4. Özalp, A., Yavuz, S. Ç., Kökbudak, Z., Sarıpınar, E., 20-22 Mart 2015. Melanokortin-4 Türevlerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Yötemi ile Nicel Yapı Aktivite İlişkisinin İncelenmesi ve Aktif Yapının Belirlenmesi. 3. *İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi*, Antalya.
5. Doğan, N., Karataş, H., Yavuz, S. Ç., Sabancı, N., Küp, F. Ö., Kökbudak, Z., et al., 23-28 Ağustos 2015. Malonitril, Aldehit ve Tiyosemikarbazon Bileşiklerinden Üç Bileşenli Yeni 4-Amino-5-karbonitril Pirimidin Sentezi ve HF Hesaplamaları. 27. *Ulusal Kimya Kongresi*, Çanakkale.
6. Özalp, A., Yavuz, S. Ç., Kökbudak, Z., Sarıpınar, E., 20-22 Mart 2015. Elektron Konformasyonel Genetik Algoritma 4D-QSAR Metodu ile Benzodiazepin Serisinde GI50 Aktivitesi için Farmakofor Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. 3. *İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi*, Antalya.
7. Çağlar, S., Sarıpınar, E., Çopur, F., Köprü, S., Memiş, Y., 29 Nisan - 31 Mart 2013. İlaç Tasarımında 4D-QSAR Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu: Bilgisayar Destekli Emre Yazılımı ve Uygulamaları. 1. *İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi*, Antalya.
8. Çağlar, S., Sarıpınar, E., 12-15 Temmuz 2012. 4D-QSAR EC-GA Metodu ile Benzotiyenopirimidin Bileşik Serisinin Farmakofor Grubunun Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. III. *Fiziksel Kimya Günleri Kongresi*, Balıkesir.
9. Çağlar, S., Sarıpınar, E., 1-6 Ekim 2012. Rutenyum(II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu İle Farmakofor Modellemesi ve 4D-QSAR Analizi. 26. *Ulusal Kimya Kongresi*, Muğla.

## ULUSAL KONGRELERDE SUNULAN SÖZLÜ SUNUMLAR

1. Çağlar, S., Sarıpınar, E., 27 Haziran - 2 Temmuz 2011. 4D-QSAR Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Metodu ile İmidazol Türevlerinin Farmakofor Grubunun Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. 25. *Ulusal Kimya Kongresi*, Erzurum.
2. Aydın, S., Sarıpınar, E., Yanmaz, E., Çağlar, S., 27 Haziran - 2 Temmuz 2011. Piperazin Türevlerinin HIV-1 İnhibitörü Olarak Konformasyonel-Genetik Algoritma Yöntemi ile 4D-QSAR İncelenmesi. 25. *Ulusal Kimya Kongresi*, Erzurum.

## PROJELER

1. Mustafa Çetin, Emin Sarıpınar, Şengül Dilem Doğan, Sevtap Çağlar Yavuz, Hilal Doğan, Sümeyye Uğur, FOA-2018-7808. “Glikozillenmiş Kemoterapötik İlaçlar Geliştirme: Glikolize-Melphalan Türevlerinin Sentezi” BAP Öncelikli Alan Araştırma Projesi, Araştırmacı, Devam Ediyor.
2. Sevtap Çağlar Yavuz, Emin Sarıpınar, FHD-2019-8842. “Pirimidin Bazlı Bileşiklerin Sentezi” BAP Hızlı Destek, Araştırmacı, Devam Ediyor.
3. Emin Sarıpınar, Sevtap Çağlar Yavuz, FDK-2016-6664. “Beta-Lactam Antibiotiklerin Ugi Reaksiyonları ve 4D-QSAR EC-GA Hesaplamaları” BAP Doktora, Araştırmacı, Devam Ediyor.
4. Emin Sarıpınar, Sevtap Çağlar Yavuz, FHD-2017-7290. “Guanidin Bazlı Oksotiazolidin Türevlerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu” BAP Hızlı Destek, Araştırmacı.
5. Emin Sarıpınar, Halis Karataş, Sevtap Çağlar Yavuz, Fatma Öztürk Küp, Nuriye Doğan, Zülbiye Kökbudak, Nazmiye Sabancı, FOA-2014-5365. “Çok Bileşenli Reaksiyonlar: Ugi - Biginelli Melez Reaksiyonlarının Geliştirilmesi ve Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi Biyoaktivite ve 4D-QSAR Çalışmaları” BAP Öncelikli Alan Araştırma Projesi, Araştırmacı.
6. İlhan Özer İlhan, Emin Sarıpınar, Sevtap Çağlar Yavuz, Fatma Gürbüz Boz, FYL-2012-4174. “EC-GA Metodu ile Diketopiperazin Türevlerinde Farmakofor Grubunun Belirlenmesi ve Bioaktivite Tahmini: 4D-QSAR Yaklaşımı” BAP Yüksek Lisans, Araştırmacı,
7. Emin Sarıpınar, Sevtap Çağlar Yavuz, FBY-12-4037. “Rutenyum(II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA)

Metodu ile Farmakofor Modellemesi ve 4D-QSAR Analizi” BAP Yüksek Lisans, Araştırmacı.

8. Emin Sarıpınar, Sevtap ağlar, Harun Keskin, Sevinç atalkaya, Semiha Aydın, FBY-11-3425. “Benzotiyenopirimidin Bileşik Serisinin Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) Yöntemi İle QSAR İncelenmesi” BAP Yüksek Lisans, Araştırmacı.

