

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca destek ve ilgisiyle her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Sayın Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL' e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her anında varlığını hissettiren, bana inanan, hayatım boyunca tüm sıkıntılarımı paylaşan, her zaman, her koşulda desteğini hiç esirgemeyen tüm zorluklara rağmen bugünlere ulaşmam için ellerinden geleni yapan, değerlerini kelimelerle ifade edemeyeceğim ailem; annem Semiye ÖZKARA' ya, kardeşim Gökçe ERÖZDERİM' e sonsuz teşekkür ederim.

Bugüne kadar her türlü desteğiyle ve sevgisiyle yanımda olan yol arkadaşım Fatih Ömer ÇOBAN' a sonsuz teşekkür ederim.

Mart, 2016

Özge ERÖZDERİM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGE DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xii
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Herbisitler	3
2.1.1. Yabancı Ot	3
2.1.2. Allelopatik Etki	3
2.1.3. Pestisit	5
2.1.4. Herbisit	7
2.1.4.1. Herbisitlerin Sınıflandırılması	7
2.1.4.2. Herbisitlerin Etkileri	8
2.1.4.3. Herbisitlerin Avantajları	9
2.1.4.4. Herbisitlerin Dezavantajları	9
2.2. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)	10
2.2.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) Analizi	10
2.2.1.1. Hansch Analiz Metodu	11
2.2.1.2. Fizikokimyasal Parametreler	17
2.3. Sentezlenen Bileşiklerde Bulunan Gruplar	22
2.3.1. Triazololler	22
2.3.1.1. 1,2,3-Triazololler	22
2.3.1.2. 1,2,4-Triazololler	26
2.3.2. Pirimidin.....	29
2.3.3. Tiyofen	32
2.3.4. Tiyenopirimidin	36
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	43
3.1. Materyaller.....	43
3.1.1. Kullanılan Maddeler	43
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	43
3.1.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	44
3.2. Sentezler.....	45
3.2.1. Tiyofen Türevlerinin Sentezi (Gewald Sentezi)	46
3.2.4. Hidrazit Türevlerinin Sentezi	49

3.2.5. Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi	50
3.2.6. Triazol Türevlerinin Sentezi	51
3.3. Yöntemler	52
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	55
4.1. Sentezlenen Hedef Bileşiklerin Sonuçları	55
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışması	71
5. SONUÇ	73
KAYNAKLAR	74
EKLER	83
Ek 1. IR Spektrumları	83
Ek 2. ¹ H-NMR Spektrumları	99
Ek 3. MS Spektrumları	115
ÖZGEÇMİŞ	131

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Pestisitlerin kullanım amaçlarına göre sınıflandırılması.....	6
Şekil 2.2. İlaç etken maddesi bileşiğın Hansch'ın tanımladığı şekilde etki bölgesine taşınması ve biyolojik yanıtın ortaya çıkışı	12
Şekil 2.3. Hidrofobik parametre (log P) ile biyolojik etki (log 1/C) arasındaki Hansch'ın tanımladığı parabolik (nonlinear) ilişkinin grafiksel gösterimi	13
Şekil 2.4. Hansch metodu ile yürütölen kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri temel basamaklarını gösteren sistem	16
Şekil 2.5. Monosübstitöe benzen yapısı	18
Şekil 2.6. Meta veya para konumundan sübstitöe benzoik asit türevleri	19
Şekil 2.7. X-CH ₂ -COOR yapısındaki esterın asidik ortamdaki hidroliz basamağı.....	21
Şekil 2.8. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol izomerleri	22
Şekil 2.9. 1,2,3-Triazol türevleri sentezi	23
Şekil 2.10. Tandem reaksiyonu ile 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi.....	23
Şekil 2.11. Çözöcüsüz ortamda 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi.....	23
Şekil 2.12. 1,2,3-Triazol türevleri sentezi	24
Şekil 2.13. [CuBr(PPh ₃) ₃] katalizör ile 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi	24
Şekil 2.14. [Cu*RuCl] katalizör ile 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi.....	24
Şekil 2.15. 1-Aril-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi	25
Şekil 2.16. 4-Aril-1H-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi	25
Şekil 2.17. 4-Aril-1H-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi	25
Şekil 2.18. 1,4-Disübstitöe-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi.....	26
Şekil 2.19. 1,4-Disübstitöe-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi.....	26
Şekil 2.20. 3,5-Disübstitöe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.....	26
Şekil 2.21. Tek-kap yönetimi ile 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.....	27
Şekil 2.22. 1,3,5-Trisübstitöe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.....	27
Şekil 2.23. 1,5-Disübstitöe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.....	27
Şekil 2.24. 3-N,N-Dialkilamino-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.....	28
Şekil 2.25. Katalizörsüz tek-kap yöntemi ile 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi	28
Şekil 2.26. Mikrodalga ışınmasıyla 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin türevleri sentezi	28
Şekil 2.27. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]piridin türevleri sentezi.....	29
Şekil 2.28. Diazin izomer yapıları.....	29
Şekil 2.29. Halka kapanması reaksiyonu ile furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi	30

Şekil 2.30. Sübstitüe edilmiş pirimidin türevlerinin sentezi	31
Şekil 2.31. Sübstitüe edilmiş pirimidin türevlerinin sentezi	31
Şekil 2.32. Mikrodalga ışması ile pirimidin türevlerinin sentezi	31
Şekil 2.33. 2,4,6-Trisübstitüepirimidin türevlerinin sentezi.....	32
Şekil 2.34. Mültisübstitüepirimidin türevlerinin sentezi	32
Şekil 2.35. Tek-kap yöntemi ile pirimidin türevlerinin sentezi.....	32
Şekil 2.36. Tiyofenin yapısı	33
Şekil 2.37. Tertenil ve Biotin yapıları	33
Şekil 2.38. Aminotiyofen yapısı.....	34
Şekil 2.39. Gewald reaksiyonu ile 2-aminotiyofenlerin sentezi.....	34
Şekil 2.40. Aminotiyofen türevlerinin sentezi.....	34
Şekil 2.41. Mültisübsititüe 2-aminotiyofen sentezi.....	35
Şekil 2.42. Biyolojik önem taşıyan mültisübstitüe 2-aminotiyofen türevleri.....	35
Şekil 2.43. Tiyenopirimidin yapısı	36
Şekil 2.44. Bazı biyolojik aktif tiyenopirimidinler	36
Şekil 2.45. Çeşitli benzotiyenopirimidin türevlerinin sentez yöntemleri	37
Şekil 2.46. 4-Aminotiyeno[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi.....	38
Şekil 2.47. Bazı tiyenopirimidin sentezleri	39
Şekil 2.48. 6-Sübstitüe-tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-amin-o-bifosfat türevleri sentezi	40
Şekil 2.49. Bazı biyoaktif tiyenopirimidin türevleri.....	41
Şekil 2.50. Çeşitli tiyenopirimidin türevleri sentezi.....	42
Şekil 3.1. Genel sentez şeması	45
Şekil 3.2. Tiyofen halkası oluşturma basamağı.....	46
Şekil 3.3. Tiyenopirimidin halkası oluşturma basamağı	47
Şekil 3.4. Esterleme basamağı.....	48
Şekil 3.5. Hidrazinleme basamağı	49
Şekil 3.6. İzotiyosiyatlanma basamağı	50
Şekil 3.7. Triazol halkası oluşturma basamağı	51
Şekil 3.8. 2-(2-(4-(2,4-Diklorofenil)-5-merkpto-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi- 5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin bileşğinin doğru denklemi	53
Ek 1 – Şekil 4.1. Bileşik 6a'ya ait IR Spektrumu	83
Ek 1 – Şekil 4.2. Bileşik 6b' ye ait IR Spektrumu	84
Ek 1 – Şekil 4.3. Bileşik 6c' ye ait IR Spektrumu	85
Ek 1 – Şekil 4.4. Bileşik 6d' ye ait IR Spektrumu	86

Ek 1 – Şekil 4.5. Bileşik 12a' ya ait IR Spektrumu	87
Ek 1 – Şekil 4.6. Bileşik 12b' ye ait IR Spektrumu	88
Ek 1 – Şekil 4.7. Bileşik 12c' ye ait IR Spektrumu	89
Ek 1 – Şekil 4.8. Bileşik 12d' ye ait IR Spektrumu	90
Ek 1 – Şekil 4.9. Bileşik 12e' ye ait IR Spektrumu	91
Ek 1 – Şekil 4.10. Bileşik 12f' ye ait IR Spektrumu	92
Ek 1 – Şekil 4.11. Bileşik 12g' ye ait IR Spektrumu	93
Ek 1 – Şekil 4.12. Bileşik 12h' ye ait IR Spektrumu	94
Ek 1 – Şekil 4.13. Bileşik 18a' ya ait IR Spektrumu	95
Ek 1 – Şekil 4.14. Bileşik 18b' ye ait IR Spektrumu	96
Ek 1 – Şekil 4.15. Bileşik 18c' ye ait IR Spektrumu	97
Ek 1 – Şekil 4.16. Bileşik 18d' ye ait IR Spektrumu	98
Ek 2 – Şekil 4.1. Bileşik 6a' ya ait ¹ H-NMR Spektrumu	99
Ek 2 – Şekil 4.2. Bileşik 6b' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	100
Ek 2 – Şekil 4.3. Bileşik 6c' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	101
Ek 2 – Şekil 4.4. Bileşik 6d' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	102
Ek 2 – Şekil 4.5. Bileşik 12a' ya ait ¹ H-NMR Spektrum	103
Ek 2 – Şekil 4.6. Bileşik 12b' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	104
Ek 2 – Şekil 4.7. Bileşik 12c' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	105
Ek 2 – Şekil 4.8. Bileşik 12d' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	106
Ek 2 – Şekil 4.9. Bileşik 12e' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	107
Ek 2 – Şekil 4.10. Bileşik 12f' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	108
Ek 2 – Şekil 4.11. Bileşik 12g' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	109
Ek 2 – Şekil 4.12. Bileşik 12h' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	110
Ek 2 – Şekil 4.13. Bileşik 18a' ya ait ¹ H-NMR Spektrumu	111
Ek 2 – Şekil 4.14. Bileşik 18b' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	112
Ek 2 – Şekil 4.15. Bileşik 18c' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	113
Ek 2 – Şekil 4.16. Bileşik 18d' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	114
Ek 3 – Şekil 4.1. Bileşik 6a' ya ait MS Spektrumu	115
Ek 3 – Şekil 4.2. Bileşik 6b' ye ait MS Spektrumu	116
Ek 3 – Şekil 4.3. Bileşik 6c' ye ait MS Spektrumu	117
Ek 3 – Şekil 4.4. Bileşik 6d' ye ait MS Spektrumu	118
Ek 3 – Şekil 4.5. Bileşik 12a' ya ait MS Spektrumu	119
Ek 3 – Şekil 4.6. Bileşik 12b' ye ait MS Spektrumu	120

Ek 3 – Şekil 4.7. Bileşik 12c' ye ait MS Spektrumu	121
Ek 3 – Şekil 4.8. Bileşik 12d' ye ait MS Spektrumu	122
Ek 3 – Şekil 4.9. Bileşik 12e' ye ait MS Spektrumu	123
Ek 3 – Şekil 4.10. Bileşik 12f' ye ait MS Spektrumu.....	124
Ek 3 – Şekil 4.11. Bileşik 12g' ye ait MS Spektrumu	125
Ek 3 – Şekil 4.12. Bileşik 12h' ye ait MS Spektrumu	126
Ek 3 – Şekil 4.13. Bileşik 18a' ya ait MS Spektrumu	127
Ek 3 – Şekil 4.14. Bileşik 18b' ye ait MS Spektrumu	128
Ek 3 – Şekil 4.15. Bileşik 18c' ye ait MS Spektrumu	129
Ek 3 – Şekil 4.16. Bileşik 18d' ye ait MS Spektrumu	130

ÇİZELGE DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşikler.....	52
Çizelge 4.1. Biyolojik cevaplar ve fizikokimyasal parametreler	71
Çizelge 4.2. Regresyon parametrelerine karşı korelasyon matrisi	71
Çizelge 4.3. Gözlenen ve hesaplanan biyolojik cevaplar	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ac	: Asetat
AcOH	: Asetik asit
Ar	: Aril
ATP	: Adenozin trifosfat
Bn	: Benzil
C	: Konsantrasyon
Cbz-	: Karboksibenzil
2,4-D	: Diklorofenoksiasetik asit
DIPEA	: Diizopropiletilamin
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-<i>d</i>₆	: Heksadöterodimetilsülfoksit
ED₅₀	: Etkili dozun % 50' si
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EPA	: Birleşik Devletler Çevre Koruma Kurumu
Es	: Sterik süstitüent sabiti
Et	: Etil
EtOH	: Etanol
EWG	: Elektron çekici grup
F	:Fragment sabiti
h	: Saat
HATU	:1-[Bis(dimetilaminometilen)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinyum heksaflorofosfat 3-oksit
¹H-NMR	: ¹ H Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
I₅₀	: Duyarlı dozun % 50' si

IR	: Kızıl ötesi spektroskopisi
LD₅₀	: Öldürücü dozun % 50' si
m/z	: Kütle/yük
M	: Molar
MA	: Molekül ağırlığı
MCPA	: 2-Metil-4-klorofenoksiasetik asit
Me	: Metil
MeOH	: Metanol
MIK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
min	: Dakika
mmol	: Milimol
MR	: Molar refraktivite
MS	: Kütle spektroskopisi
MW	: Mikrodalga ışıması
NBS	: N-Bromosüksinimid
NMe₂	: N,N-Dimetilamin
-OtBu	: Tersiyerbütoksi
ONO	: Nitrito
P	: Partisyon katsayısı sabiti
ppm	: Milyonda bir
Ph	: Fenil
PMB	: 4-Metoksibenzil eter
PrOH	: Propanol
QSAR	: Kantitatif yapı-etki ilişkileri
R	: Rezonans sabiti
R_m	: Kromatografik dağılım sabiti
tBu	: Tersiyerbütül

TD₅₀	: Toksik dozun % 50' si
TEA	: Trietanolamin
THF	: Tetrahidrofuran
TFA	: Trifloroasetik asit
TFAA	: Trifloroasetik anhidrit
TMS	: Tetrametilsilan
TMSN₃	: Trimetilsilil azit
UV	: Ultraviole ışığı
δ	: Kimyasal kayma
π	: Aromatik süstitüent sabiti
σ	: Elektronik süstitüent sabiti

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Bazı Merkapto-1,2,4-triazoliletilyeno[2,3-d]pirimidin Türevlerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması Ve *Lepidium sativum* L. Tohumları Üzerinde Herbisit Etkilerinin Araştırılması

Özge ERÖZDERİM

**Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Doç. Dr. İsmail KAYAĞİL

Mart, 2016

Tarımsal alanlarda sıkıntıya yol açan allelopatik bitkilerle mücadele için kullanılan herbisitler iyi tarım ürünleri elde edebilmek için oldukça önemlidir. Araştırmalar heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların oldukça güçlü antimikrobik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Pek çok tohum içerisinde tohumun çimlenmesine yardımcı olan bakteriler bulunmaktadır. Bu bakteriler enzimatik olarak büyümeye ve bitkinin gelişmesine yardımcı olurlar. Bu bakterilerin yok edilmesi büyümeyi yavaşlatır hatta durdurur. Antimikrobik aktiviteye sahip moleküller, tohumların içine girerek bu bakterileri etkisiz hale getirerek fitotoksik etki gösterebilirler, yani dolaylı olarak antimikrobiyal etki ile fitotoksik etki örtüşebilir. Bu amaçla fitotoksik etkileri incelenmek üzere bir seri özgün bileşik sentezlenmiştir.

Siklopentanon, sikloheksanon ve sikloheptanon bileşiklerinden başlanarak bir seri reaksiyon sonucunda sırasıyla 4-hidroksi-5,6,7-trimetilyeno[2,3-d]pirimidin, 4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilyeno[2,3-d]pirimidin ve 4-hidroksi-5,6,7,8,9-pentametilyeno[2,3-d]pirimidin bileşikleri elde edilmiştir. Bu başlangıç maddeleri yine bir seri reaksiyonsonrasında tiyosemikarbazit türevlerine çevrilerek son basamakta yapıda merkapto-1,2,4-triazol halkası oluşturulmuştur. Elde edilen bileşikler, merkapto-1,2,4-triazoliletilyeno[2,3-d]pirimidin türevlerinin (**6a-d**, **12a-h**, **18a-d**) yapıları, IR, ¹H-NMR ve MS spektroskopik verileri ve elementel analiz sonuçları yardımıyla kanıtlanmıştır. Elde edilen bileşikler, *Lepidium sativum* L. (tere) tohumları ile biyolojik aktivitelerinin incelenmesi için test edilmiştir. Bu testin sonucunda bileşiklerin fitotoksik etkileri ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Herbisit Etki, Fitotoksik Etki, *Lepidium sativum* L. Tohumları, Tiyenopirimidin, Triazol.

Hazırlanan bu Yüksek Lisans Tezi Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 0218-YL-14 no' lu projeden desteklenmiştir

SUMMARY

M. Sc. Thesis

Synthesis And Characterization Of Some Novel Mercapto-1,2,4-triazolyethythieno[2,3-d]pyrimidine Derivatives And Investigation Of Their Herbicide Effects On The Seeds Of *Lepidium sativum* L.

Özge ERÖZDERİM

Mehmet Akif Ersoy University
Graduate School of Natural And Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İsmail KAYAĞİL

March, 2016

Herbicides used to struggle allelopathic plants causing trouble in agricultural areas are very crucial to achieve good crops. Researches show that heterocyclic nucleus bearing structures have very strong antimicrobial effect. There are bacteria in seeds such as *Lepidium sativum* L. which help seeds to germinate. These bacteria help growth enzymatically. Extermination of these bacteria slows growth even stop it. Molecules with antimicrobial activity, can show phytotoxic effects by entering into the seeds and inactivating these bacteria, namely phytotoxic effect and antimicrobial effect may overlap. For this purpose a new series of specific compound has been synthesized to analyze phytotoxic effects.

As a result of a series of reactions starting from cyclopentanone, cyclohexanone, and cyclohexanone compounds, 4-hydroxy-5,6,7-trimethylenethieno[2,3-d]pyrimidine, 4-hydroxy-5,6,7,8-tetramethylenethieno[2,3-d]pyrimidine and 4-hydroxy-5,6,7,8,9-pentamethylene thieno[2,3-d]pyrimidine compounds were obtained respectively. After again a series of reactions these onset substances were converted into thiosemicarbazide derivative, in the last step mercapto-1,2,4-triazole ring structure was formed. The obtained compounds were proved with the help of (**6a-d**, **12a-h**, **18a-d**) structures of mercapto-1,2,4-triazolethienothieno[2,3-d]pyrimidine derivatives, IR, ¹H-NMR and MS spectroscopic data and elemental analysis results.

The obtained compounds were tested with seeds of *Lepidium sativum* L. (cress) for the study of biological activity. Cytotoxic effects of the compounds were found on the results of this test.

Keywords: Herbicide Effect, Phytotoxic Effect, Seeds of *Lepidium sativum* L., Thienopyrimidine, Thiazole.

The present M. Sc. Thesis was supported by Management Unit of Scientific Research Project of Mehmet Akif Ersoy University under the project no of 0218-YL-14

1. GİRİŞ

Heterohalkalı bileşikler organik kimya önemli yere sahiptir. Heteroatom içeren halka sistemlerindeki bileşiklerin sentezleri, sentez yöntemlerinin geliştirilmeleri ve biyolojik aktivite özelliklerinin incelenmeleri üzerine yapılan çalışmalar günümüzde önemini sürdürmektedir (Turgut ve Öztürkcan, 2009).

Heteroaromatik bir bileşik olan tiyofen ve türevleri; antimikrobiyal, antiviral, analjezik, antiinflamatuvar ve antikanser, pirimidin ise, antibakteriyal, antibiyotik, antiviral, antikanserojen, antitümoral gibi geniş bir biyolojik aktivite göstermektedir (Turgut ve Öztürkcan, 2009). Ayrıca pirimidin ve tiyofen halkasının birleştirilmesi ile oluşan tiyopirimidinler ise önemli farmakolojik ve potansiyel biyoaktif moleküller olduklarından çalışmacıların ilgi odağı olmaktadır. Son yirmi yılda birçok tiyopirimidin türevinin antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antitümör, antihistaminik, antihipertansif, antiparazitik, antiviral, antifungal, antidepresan, antialerjik ve analjezik gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği tespit edilmiştir (Çobanoğlu, 2005).

Önemi hızla artan heterosiklik bileşikler başta biyokimya, farmosötik ve pestisit kimyası olmak üzere birçok bilim dalının ve araştırmacının ilgi konusu olmuştur. Önceleri sentez çalışmaları ile ilerleyen araştırmalar daha sonraları bu maddelerin biyolojik aktiviteleri ve fonksiyonlarının belirlenmesine yönelmiştir. Bu nedenle, heterohalkalı bileşikler; tıpta tedavi amaçlı, kimya endüstrisinde ara madde olarak ve tarımda zararlılara karşı mücadelede yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (Çobanoğlu, 2005).

Tarım ilaçlarının üretimi ve kullanımı, günümüzde oldukça dikkat çeken bir araştırma konusudur. Günümüzde bu maddelerin birçoğunun tarımda karşılaşılan zararlı bitkilerin yok edilmesi amacıyla kullanılan herbisitlerin çeşitlendirilmesi önemlidir. Zararlı bitkilerin her biri için spesifik herbisitler kullanılmaktadır. Dolaylı olarak yeni herbisitler, yeni tarım mücadelesi anlamına gelmektedir. Piyasadaki tarım ilaçları zararlı bitkilerle mücadele ederken yetiştirilmek istenen bitkilere de zarar verebilmektedir. Daha spesifik bileşikler bularak sadece zararlı bitkiyi yok edebilmek için bu tip çalışmaların artması ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca zararlı bitkiler, zamanla kullanılan tarım ilaçlarına karşı bir direnç gösterebilmektedirler. Bu nedenle, yeni bileşiklerin bulunması bu bakımdan da önemlidir. Dahası, yetiştirilen tarım ürünleri üzerinde yapılan herbisit analizlerinde yüksek dozların kullanılması insan sağlığını tehdit ederken, düşük dozlarda

kullanılması ise etkisizlik ile sonuçlanacaktır. Dolayısıyla etkili dozlarda olacak şekilde yeni herbisit bileşiklerin sentezi önem kazanmaktadır. Bahsi geçen bu amaçlara ulaşmak için bu çalışmada, elde edilen bileşikler üzerinde *Lepidium sativum* L. tohumlarının büyümeleri incelenerek fitotoksik etkinin bulunması sağlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Herbisitler

2.1.1. Yabancı Ot

İnsanlar, tarımın başlamasıyla birlikte yabancı otlar ile tanışmışlar, o günden bugüne yabancı otlarla mücadele etmektedirler. İstemediğimiz yerde yetişen ve zararı yararından fazla olan bitkiler olarak tanımladığımız bu bitkiler, herhangi bir biyolojik faktörün (insan, hayvan, bitki, mikroorganizmalar v.b.) etki etmediği süreç boyunca buldukları alana egemen olurlar. İster buldukları coğrafyanın özgün bitkisi olsunlar, isterse dışarıdan gelmiş olsunlar, yabancı otlar tarımsal alanlardan mera alanlara, sulak alanlara, spor alanlarına, parklara, arkeolojik alanlara, demiryollarına, tarla ve yol kenarlarına kadar çeşitli ortamlara kolaylıkla uyum sağlarlar (Uygur ve Uygur, 2010).

Yabancı otların verdiği zarar kültür bitkilerine göre değişmekle birlikte % 90' lara kadar ulaşabilmektedir (Lacey, 1985). Tek bir yabancı ot türü herhangi bir kültür bitkisinin ana zararlısı olabilir iken diğer zararlı etmenlerden fazla zarar oluşturabilmektedir. Örneğin Yabancı yulaf. (*Avena sterilis L*) Çukurova Bölgesi' ndeki buğdayın ana zararlısıdır (Uygur, 2002).

Geleneksel olarak başlangıçta yabancı ot mücadelesine elle yolma ile başlanmış, M.Ö. 6.000 yıllarında ilkel çapalar, M.Ö. 1.000 yıllarında hayvan gücü ile çalışan aletler dahil olmuştur ve 1920' li yıllarda mekanik aletlerin devreye girmesinden sonra 1930' lu yıllarda da biyolojik mücadele yapılmaya başlanmıştır. II. Dünya Savaşı' nın ardından arsenik pentoksit gibi inorganik zehirlerin bulunması ile kimyasal mücadele kullanılmaya başlanmıştır. Avustralya' da 1924 yılında zehirli arsenik pentoksitini Hint inciri (*Opuntia sp.*) köklerine enjekte edilerek kullanılmıştır (Harley ve Forno, 1992). 1947 yılında ise 2,4-D ve MCPA etkili maddeli herbisitlerin kullanılması devrim kabul edilmiştir. Bu yıldan itibaren, herbisitler yabancı ot mücadelesinde en başarılı yöntem olmuştur. Ardından organik herbisitler hızla geliştirilmiş ve yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Dünyada en fazla kullanılan pestisit grubunu % 37' lik bir oranla 2001 EPA verilerine göre herbisitler oluşturmaktadır (Kiely vd., 2004). Ülkemizde de yabancı otlarla mücadelede en fazla kullanılan pestisit grubu yine herbisitlerdir (Uluğ, 1993).

2.1.2. Allelopatik Etki

Allelopati terimi bir diğeri anlamına gelen yunan kökenli “allelon” kelimesi ile “acı çekmek” anlamına gelen “pathos” kelimelerinin birleştirilmesiyle ortaya çıkmıştır.

Allelopati, ortama kimyasal madde yayarak bir bitkinin diğeri bir bitki üzerinde olumlu veya olumsuz etkisi olarak tanımlanmıştır (Bhadoria, 2011).

Bitkilerde ototoksite ve heterotoksite olarak iki şekilde allelopatik etkiler meydana gelir. Ototoksite, bir bitki türünün salgıladığı kimyasal maddelerin aynı bitki türünden diğeri bireylerin çimlenmesini engellemesi, geciktirmesi veya büyümesini durdurması şeklinde gerçekleşir. Heterotoksite ise, diğeri türden bitkilerin çimlenmesini engellemesi, büyüme ve gelişmesinde gerilemeye sebep olması şeklinde meydana gelmektedir. Allelopatinin olumsuz etkileri çevre şartlarından kaynaklanan kuraklık, besin elementi yetersizliği, hastalık ve zararlı istilası gibi etkilerle iki katına çıkmaktadır (Temel ve Tan, 2004). Yabani bitkiler ve kültür bitkilerinden allelopatik maddeler, suda çözünebilir fitotoksik maddeler olarak, bitkilerin kök, gövde, yaprak, rizom, çiçek, meyve, tohum, bez ve tüyler gibi kısımlarından toprağa sızılmaktadırlar (Alam, 1990a; Alam vd., 1990b). Yabani bitkiler, kültür bitkileri ile tarla ortamında besin maddesi, çevresel ortamı kullanmak suretiyle yarışmakta ve bitki büyümesini engellemektedirler. Bunun için allelopatik potansiyelin, hem laboratuvar ortamında hem de tarla ortamında bitkiye etkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır (Alam, 1990a; Alam vd., 1990b; Bhomik ve Doll, 1982).

İlk defa Molisch (1937) tarafından “her çeşit bitki ve mikroorganizma arasındaki ilişki” olarak tanımlanmıştır (Molisch, 1937). Bu konuda bilinen ilk rapor, Mishustin ve Naumova (1955), tarafından yoncanın toprak mikroflorasını ve ardından ekilen pamuğun büyümesini etkileyen toksik maddeler salgılaması konusunda yayınlanmıştır. Ardından Guenzi ve diğeri (1964), mısırın çimlenmesi ve fide büyümesi üzerine Ranger ve Buffalo yoncalarından elde edilen ekstraktların etkisini açıklamışlardır (Guenzi vd., 1964). Petersen (1965), yoncadan salgılanan saponinlerin pamukta çimlenme oranını ve kök uzunluğunu azalttığını fark etmiştir. Webster vd. (1967), çok geniş alanlarda ekilen yoncada, bitkilerin ihtiyaçları tam karşılanmasına rağmen yoncayı takiben yonca ekimi yapıldığı zaman zayıf büyüyen, ince, kısa boylu, yetersiz nodul oluşturan bitkilerin oluştuğunu, allelopatiyeye bağlanmamakla birlikte toksiditenin olabileceğini ortaya atmışlardır. McElgunn ve Heinrichs (1970), farklı varyete kullanarak aynı sonuçları bulmuşlardır. Jensen vd. (1981), daha önce iki yıl süreyle yonca yetiştirilmiş tarla ve nadas toprağını alarak steril ettikten sonra yaptıkları saksı çalışmasında bu zararın bakteri, mantar gibi bir mikroorganizma kaynaklı olmadığını ve yoncanın ototoksik bir tür olduğunu ortaya koymuşlardır. Ardından 1983 yılında Illinois Üniversitesinde yapılan çalışmalarla yoncada kendisine zarar veren maddelerin saponinler olduğu ortaya konulmuştur (Miller, 1983). Oleszek ve Jurzysta (1987), çayır uçgülünün de yonca gibi saponin salgıladığını ve

buğdayın çimlenmesi ile fide gelişmesinde olumsuz etkisiye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Miller vd. (1988), yoncada allelopatik etkiye sahip olan en az sekiz bileşik olduğunu rapor etmişlerdir.

Malik (1986), kalm (*Kalmia angustifoli*)' ın, Newfoundland' daki orman toprakları ve siyah ladin ağaçlarının fidelerinin birincil kök ve gövde gelişimi üzerine etkisini incelediği çalışmada; artıkların ve toprak ekstraktlarının, tohumun çimlenme oranına ve gövde gelişimi üzerine önemli etkisi olmadığını, fakat kök gelişimini azalttığını tespit etmiştir.

Alam vd. (1990b), yapışkan otunun yaprağından, gövdesinden, kökünden, rizomundan, çiçeğinden, meyvesinden ve tohumundan elde edilen ekstraktların buğday bitkisinin gelişimi üzerine etkisini incelediklerinde; yaprak ekstraktlarının tohumun çimlenmesi ve gövde gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığını, fakat kök gelişimini azalttığını belirlemişlerdir.

Bu konuda devam eden çalışmalar bitkiler arasında bu özelliğin oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Bu durum çayır-meralarda bitkiler arasındaki rekabetin düzenlenmesinde önemli bir unsurdur. Bu konuda bilinçli olunması başlangıçta zararlı gibi görünen allelopatik özellikleri yabancı ot mücadelesinde bir avantaj durumuna getirebilir. Bu nedenle allelopatik bitkilerin tanınması, bunların etkili olduğu bitkilerin ve etki mekanizmalarının bilinmesi ve allelopatik etkiyi en aza indirecek tarımsal mücadele yöntemleri sürdürülebilir tarım için büyük önem taşımaktadır (Temel ve Tan, 2004).

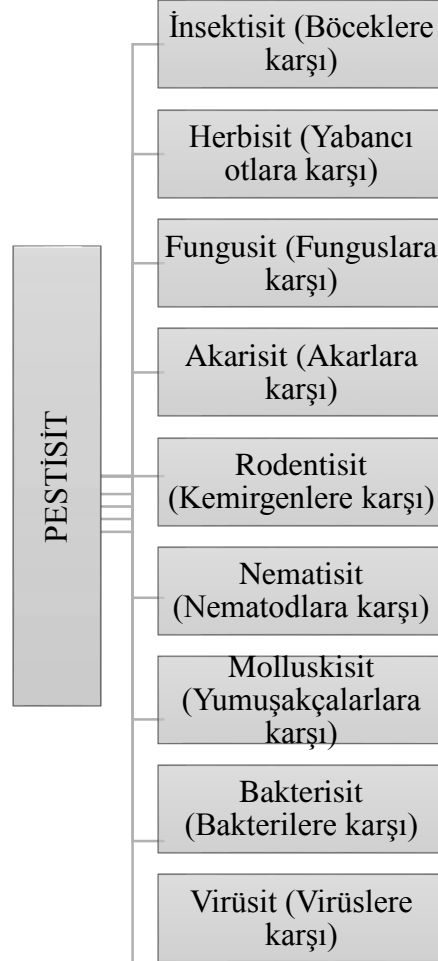
Allelopatik etki gösteren kimyasal maddelere ise “allelokimyasal” denilmektedir (Kiely vd., 2004). Allelopatik potansiyele sahip kimyasallar yaprak, sap, rizom, kök, çiçek, meyve ve tohum gibi hemen hemen her bitki dokusunda bulunmaktadır. Bu allelokimyasallardan fungusit, insektisit, herbisit olmak üzere en çok üçünden yararlanılmaktadır (Temel ve Tan, 2004).

2.1.3. Pestisit

Kültür bitkilerine zarar veren hastalık etmenleri, zararlılar ve yabancı otlar gibi organizmaları öldüren canlı kökenli veya kimyasal maddelere “pestisit” adı verilmektedir. Pestisit kelime olarak yabancı kaynaklı olup, “pest” zararlı, “cide” öldürücü olmak üzere zararlı öldürücü anlamındadır (Öncüer, 1995).

Pestisitler, görünüş, fiziksel yapı ve formülasyon şekillerine göre, etkiledikleri zararlı ve hastalık grubu ile bunların biyolojik dönemine göre, içerdikleri aktif maddenin cins ve grubuna göre, zehirlilik derecesine ve kullanım tekniğine göre çok değişik

şekillerde sınıflandırılırlar. Kullanıldıkları zararlı gruplarına ya da hedef alınan organizmaya göre yapılan sınıflandırmada; en önemli üç pestisit grubu, insektisit, fungusit ve herbisitlerdir (Şekil 2.1) (Öncüer, 1995; Toros vd., 1991).



Şekil 2.1. Pestisitlerin kullanım amaçlarına göre sınıflandırılması

Modern tarım tekniklerinin ve girdilerinin kullanılması için tarımsal ürünlerin verim ve kalitesini artırmak gerekmektedir. Bu girdilerden biri olan bitki koruma ürünleri içerisinde yer alan pestisitlerin kullanımı modern tarımın tamamlayıcı bir bileşeni olmaktadır. Pestisit kullanımı, tarımsal ürünü hastalık, zararlı ve yabancı otların zararından koruyabilmek, kaliteli üretimi arttırabilmek için kullanılan bir tarımsal mücadele şeklidir. 1940' lı yıllardan beri üretimi arttıran en önemli bileşendir. Pestisit kullanımı kısa sürede etki göstermesi ve kullanımının kolay olması sebebi ile en çok tercih edilen yöntemdir.

Bugün pestisitler kimyasal mücadelede hastalık, zararlı ve yabancı otlara karşı farklı zirai mücadele yöntemleri arasında, % 95' lik bir orana sahiptir. Pestisitlerin kullanılmadığı durumlarda ürünlerde % 60' lara varan oranlarda verimin düştüğü

bilinmektedir. Bu nedenle, zararlıları kontrol etmek amacıyla tüm dünya ülkelerinde de olduğu gibi, ülkemizde de bitki koruma ürünleri kullanılmaktadır (Turabi, 2010).

2.1.4. Herbisit

Dünya nüfusu hızla artarken tarım alanlarının yüzölçümü de azalmaktadır. Bu azalmayla birim alandan elde edilen verimin artırılması zorunlu hale getirmiştir. Zirai mücadelede en çok kullanılan yöntem pestisitler grubundan olan herbisitlerle yapılan kimyasal mücadele yöntemidir (Tepe, 1997).

Yabancı otlar ve bitki kontrolü ziraatle uğraşanları en çok uğraştıran konuların başında gelmektedir. Herbisit, yabancı ot kontrolünde kullanılan kimyasalların genel adıdır. Herbisit, Latince bitki (Herb-) kelimesinden türetilmiş ve bitki öldücü anlamında gelmektedir. Yabancı ot mücadelesinde dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan oranda herbisit kullanımının önemli bir yeri vardır. Çünkü herbisit kullanılmadığında ürün içine yabancı ot tohumları karışarak onun üretim değerinin artmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yabancı ot kontrolünde özellikle sentetik herbisitler kullanılmaktadır (Anonim, 1995).

Herbisitler ilk olarak Bordo Bulamacı'nın asma mildiyösü hastalığını için kullanıldığı sırada, 1896 yılında bu bulamacın bağlardaki yabancı otları da öldürdüğü fark edilince bu tarihten itibaren kültür bitkisi içerisindeki yabancı otlara karşı kimyasal mücadele üzerinde çalışmalara başlanmıştır. 1900 yılından itibaren de sülfürik asit, demirsülfat, bakırnitrat, amonyak ve bazı potasyum tuzları herbisit olarak kullanılmıştır. Bugün herbisitler değişik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (Anonim, 1995).

2.1.4.1. Herbisitlerin Sınıflandırılması

Özelliklerine göre herbisitlerin sınıflandırılması;

Herbisitlerin Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması

- ✓ Fotosentezi engelleyen herbisitler
- ✓ Solunumu engelleyen herbisitler
- ✓ Büyütücü hormonlar
- ✓ Mitoz bölünmeyi engelleyen herbisitler
- ✓ Çimlenmeyi engelleyen herbisitler (Anonim, 2010).

Herbisitlerin Bitki Bünyesinde Taşınma Özelliğine Göre Sınıflandırması

Kontakt herbisitler: Bitki ile temas eden bölgede etkili olup kullanılan herbisitlerdir.

Sistemik herbisitler: Bitki ile temas eden dokulardan giren ve bitkinin diğer dokularını öldürmek amacıyla kullanılan herbisitlerdir (Anonim, 2010).

Herbisitlerin Kullanım Amaçlarına Göre Sınıflandırılması

Total herbisitler: Toprak üstündeki bütün bitkileri öldürmek amacıyla kullanılan herbisitlerdir.

Seçici (Selektif) herbisitler: Bitkilerin belirli bir grubuna zarar vermeden diğerlerini öldürmek için kullanılan herbisitlerdir (Anonim, 2010).

Herbisitlerin Uygulama Yer ve Dönemlerine Göre Sınıflandırılması

Herbisitler kullanılma amaçlarına göre değişik dönemlerde farklı yerlerde uygulanmaktadır. (Anonim, 2010).

✓ Uygulama yerlerine göre;

Toprağa uygulama: Doğrudan bitkinin köklerine uygulama yapılır.

Yaprağa uygulama: Bitkinin yapraklarına doğrudan uygulama yapılır.

✓ Uygulama dönemlerine göre;

Ekim veya dikim öncesi uygulama: Kültür bitkisinin ekimi veya dikimi yapılmadan önce toprağın ilaçlanmasıdır.

Çıkış öncesi uygulama: Yabancı otlar toprak üzerine çıkmadan önce toprağın ilaçlanmasıdır.

Çıkış sonrası uygulama: Toprak üzerine çıktıktan sonra yabancı otların ilaçlanmasıdır (Anonim, 2010).

Herbisitlerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Herbisitlerin yapısındaki C, H₂ ve O₂ oluşturduğu farklı dizilimlere göre gruplandırılmıştır.

Herbisit grupları;

✓ Fenoksi grubu

✓ Alifatik asit grubu

✓ Bipirimidinyum grubu

✓ Dinitroanilin grubu

✓ Petrol yağları (Anonim, 2010).

2.1.4.2. Herbisitlerin Etkileri

Herbisitler bitkilerin anatomisini, fizyolojik ve biyokimyasal olayların normal ilerleyişini bozarak ya ölümlerine ya da gelişimlerinin bozulmasına neden olmaktadır (Anonim, 1995).

Herbisitler hücre bölünmesi, hücre uzaması, protein sentezi ve solunum gibi bitki metabolizmasını düzenleyen hormonal dengeyi bozmaktadır (Seiler, 1978). Herbisitler bunlardan başka karbonhidrat metabolizması, enzim mekanizması, tohumların çimlenmesi, yapraklarda klorofil oluşumu, yaprak şekli, gövdenin kıvrılması ve köklerin uzaması gibi bitkinin değişik anatomik ve fizyolojik yapısı üzerine etkili olmaktadır (Anonim, 1995). Dünyada ve ülkemizde seçici olarak en yaygın şekilde kullanılan herbisitlerden biri 2,4-D' dir. 2,4-D bitki metabolizmasında gerçekleşen enzim aktivitesi, nükleik asit sentezi, protein sentezi ve hücre bölünmesi gibi bazı olayları etkileyerek bitki gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bu doğrultuda bitkilerde belirlenen doz ve şartlarda herbisit kullanımının oluşturacağı bazı problemler meydana gelmektedir. Herbisitlerde birim alana düşecek doz çok önemli olduğundan düşük dozların etkisizlik, yüksek dozların zehir (fitotoksite) oluşturabileceği bilinmektedir. Bu nedenle yabancı otlarla mücadelede öncelikle gerekli tedbirler alınmalı, sorun çözülmiyorsa kimyasal mücadele yöntemi tercih edilmelidir (Seiler, 1978).

2.1.4.3. Herbisitlerin Avantajları

- ✓ Yabancı ot mücadelesinde yakmadan sonraki en ucuz yöntemidir.
- ✓ Doğru seçim ile herbisit uygulamalarında mutlak sonuç alınır.
- ✓ Herbisit uygulamalarında istenen bölgedeki bitki kökünden kuruduğu için beton, asfalt ve dolgu malzemelerinin tahribini engeller.
- ✓ Bölgedeki tohum ve kök rezervini düzenli kullanımlarda düşürür.
- ✓ İşgücü ihtiyacı azdır.
- ✓ Yeşil kimyaya uygundur.
- ✓ Doğru seçimlerle hızlı sonuç alınır (Anonim, 2010).

2.1.4.4. Herbisitlerin Dezavantajları

Modern tarım, yabancı ot ve diğer zararlıların kontrolünde büyük oranda sentetik kimyasalların kullanımına dayanmakta olup üretimi arttırmayı amaçlamaktadır. Ancak insan sağlığı ve çevre kalitesi üzerine olumsuz etkisi olabilmektedir. Üstelik sentetik herbisitlere dayanıklılığın yabancı otlar arasında gelişmesi ayrı bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle sentetik kimyasalların kullanımı ile bağlantılı yan etkilerden dolayı benzersiz etki bölgeleri bulunan yeni bileşik sınıflarının bulunması istenmektedir. Biyolojik olarak kendiliğinden parçalanabilen doğal bitki ürünleri yapısal çeşitlilik ve karışıklılık

göstermektedir. Bunlar ya direkt herbisit olarak etki gösterirler ya da herbisitlerin keşfine öncü olmaktadır (Batish vd., 2002).

2.2. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)

2.2.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) Analizi

Corvin Hansch' ın 1962 yılında başlattığı çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ve İngilizce, “Quantitative Structure Activity of Relationships” olarak adlandırılan tanımdaki kelimelerin baş harflerinin biraraya getirilmesi ile meydana gelmiştir. QSAR terimi, günümüzde, dünyanın her yerinde aktif olarak kullanılır hale gelmiştir.

Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler özellikleri (fizikokimyasal/yapısal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki bağlantının matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlene çalışmalarıdır. Bu analizleri yürütmek için,

- ✓ Gözlenen biyolojik etkiyi aynı mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkaran bir dizi kimyasal bileşiğe,
- ✓ Bu dizide yer alan kimyasal bileşiklerin veya sübstitüentlerin fizikokimyasal/yapısal özelliklerini nicel olarak ifade eden parametrik sabitlerine,
- ✓ Bu dizideki kimyasal bileşiklere ait biyolojik etkinin aynı ortam ve şartlarda nicel olarak tespit edilmesine ve
- ✓ Moleküler özelliklerini belirten parametrik değişkenlerle, gözlenen biyolojik etkiyi belirten değerler arasındaki bağlantıyı çözümlenecek matematiksel işlemlere (kemometrik yöntemlere) gereksinim duyulmaktadır.

Hansch' ın tanımladığı analiz metodunun ortaya çıkmasından sonra, yapı-etki arasındaki nicel bağlantıların çözümlenmesini gerçekleştirmek için farklı metotlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu analiz metodlarının birbirinden farklılığı, analizlerde kullanılan parametrisasyonun veya matematiksel işlemlerin farklılık oluşturmalarıdır. Günümüzde de yaygın bir şekilde kullanılan QSAR analiz yöntemleri;

Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)

- ✓ Hansch Analiz Metodu
- ✓ Free-Wilson Analiz Metodu
- ✓ Fujita-Ban Analiz Metodu
- ✓ Karışım Analiz Metodu
- ✓ Bilineer Analiz Metodu (Şener ve Yalçın, 2002)

2.2.1.1. Hansch Analiz Metodu

Fizikokimyacılar, 1930' lu yıllarda, organik kimyasal reaksiyonların mekanizmalarını aydınlatılabilmek amacıyla, başta serbest enerji ilişkileri olmak üzere çeşitli termodinamik etkinlikleri araştırmaya başlanarak, fizikokimyasal özelliklerle organik reaksiyonlar arasındaki bağlantıları belirlemeye çalışmışlardır.

Bu kapsamda, Hammett, 1937 yılında gerçekleştirdiği çalışmaların neticesinde, meta-/para-süstitüentlerin elektronik etkilerini tanımlayan sigma (σ) aromatik süstitüent sabitini belirlemiş ve iyonizasyonla ilgili elektronik özellikleri içeren doğrusal (lineer) serbest enerji bağlantılarını hesaplanabilir duruma getirerek, önemli bir kademe kaydedilmiştir. (Hammett vd., 1937; Hammett, 1940).

Diğer taraftan, 1956 yılında Taft ve arkadaşları, bir sterik süstitüent parametresi olan E_s sabitini bularak, organik reaksiyonlarda, süstitüentlere ait elektronik etkilerin yanı sıra sterik özelliklerinde tanımlanabileceği doğrusal (lineer) serbest enerji bağlantılarına ait analizleri geliştirmiştir (Taft vd., 1956).

Corvin Hansch, 1962 yılında, bulduğu fizikokimyasal süstitüent parametrelerinin yanına pi (π) aromatik süstitüent sabiti olarak adlandırılan hidrofobik nitelikteki parametreyi de ekleyerek, kantitatif yapı-etki ilişkileri analiz çalışmalarına ait ilk örnekleri ortaya koymuş ve bu teknik Hansch Analiz Metodu olarak adlandırılmıştır (Tute, 1990; Kubinyi, 1993).

Süstitüentlerin hidrofobik, elektronik ve sterik özelliklerini belirten çeşitli fizikokimyasal parametrik değişkenlerin kendi aralarında gösterdikleri serbest enerji ilişkilerini belirten bu bağıntılar, ekstra-termodinamik ilişkiler olarak adlandırılmıştır. Bu nedenle, bir dizi bileşikde yer alan süstitüentlere ait çeşitli fizikokimyasal parametrelerin biyolojik etki üzerinde oynadıkları rolü nicel olarak çözümleyen Hansch' ın yaptığı bu analizler, ekstra-termodinamik yöntem analizleri olarak da adlandırılmıştır (Tute, 1990; Kubinyi, 1993).

Hansch ve arkadaşları, 1962 yılında, biyolojik ortama uyarladıkları doğrusal (lineer) serbest enerji ilişkilerini kullanarak, kantitatif yapı-etki arasındaki ilişkilerin nicel çözümlenmesine imkan sağlayan denklemleri ortaya çıkarıncaya kadar, bu alanda pratik çözümler içeren pek fazla bir çözüme ulaşamamıştır.

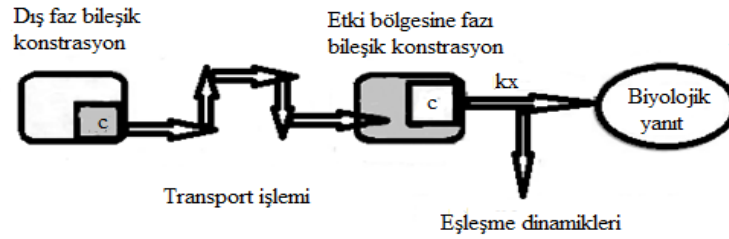
Antimikrobiyal ve bazı enzim inhibitör etkileri başta olmak üzere farklı biyolojik aktiviteler ile benzeş (homolog) diziler içeren çeşitli bileşikler (alkoller, esterler, anilinler, fenoller, amonyum tuzları ve üre yapısındaki bileşikler gibi) ve yapıları birbiri ile

benzeşmeyen bazı moleküllerin, Eşitlik 2.1' de belirtilen korelasyon denklemi aracılığıyla, kantitatif yapı-etki ilişkilerini gösteren matematiksel çözümleme işlemi ortaya konmuştur.

$$\log 1/C = a \log P + b \quad (2.1)$$

Bu eşitlikte C, test serisi bileşiklerin molar konsantrasyonlarını içeren dozlarının, I₅₀, LD₅₀, ED₅₀ veya MIK şeklinde gözlenen biyolojik aktivite değerlerini, log P terimi ise biyolojik aktiviteleri gözlenen bileşiklerin 1-oktanol/su sistemi içerisinde ölçülmüş olan partiyon katsayısının (P) logaritmik değerini gösteren hidrofobik parametreyi belirtir. Gözlenen bu değerler x ve y eksenleri üzerinde yer alarak, fonksiyonun eğimi a değerini, kesişim noktası ise b nin değerini gösterir. a katsayısının değeri analizlenen bileşiklerin hidrofobik özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki doğrusal (lineer) bağlantıyı gösterirken, b katsayısı değeri ise korelasyon sabiti olarak bulunur (Hansch vd., 1962; Hansch vd., 1963; Hansch vd., 1964; Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Hansch vd., 1972; Hansch vd., 1989).

Ancak, Hansch, in vivo ortamda yürütülen kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde hidrofobik özelliklerin sürekli artan oranda doğrusal (lineer) bir nitelik içermeyeceğini fark etmiştir. Bu duruma neden olan etkenin ise biyolojik sistem içerisinde yer alan kimyasal bileşiklerin etki bölgesine taşınmasındaki kinetiklerden kaynaklandığını gözlemlemiştir (Şekil 2.2) (Hansch vd., 1972).



Şekil 2.2. İlaç etken maddesi bileşiğinin Hansch'ın tanımladığı şekilde etki bölgesine taşınması ve biyolojik yanıtın ortaya çıkışı

Hansch vd., kimyasal bileşiğinin hidrofobilitesi aşırı şekilde yüksek olursa biyolojik sistemde rastgele bir yürüyüş şeklinde oluşan geçişi sırasında karşılaştığı ilk sulu faz bölümünü geçemeyeceğini veya hidrofobilitesi düşük durumda bulunur ise karşısına çıkan organik faz bölümünü aşamayacağından etki bölgesine taşınmasının sorun olacağını belirtmişlerdir. Hidrofobik özelliği devamlı artan benzeş (homolog) bileşik dizilerinde, biyolojik etki bir tepe noktasına ulaştıktan sonra, bileşiklerin hidrofobik özellikleri

arttırılmaya devam edilirse biyolojik etkinin düşmeye başlayacağını göstermişlerdir (Hansch vd., 1972).

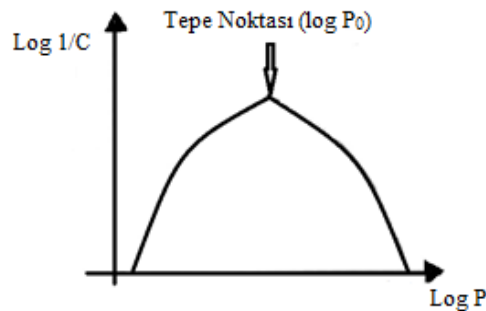
Hansch, bu durumu Şekil 2.3’ de verildiği gibi, artan log P değeri ile biyolojik etki (log 1/C) arasında nonlineer (parabolik) bir bağlantı ile belirtmiştir. Sonuç olarak, biyolojik sistemde ilaç etken maddesi olarak bulunan kimyasal bileşiğin etki bölgesine istenilen konsantrasyonda taşınabilmesi için aranan optimum hidrofobik niteliği (log P₀) içerir durumda olması gerektiğini açıklamıştır (Iwasa vd., 1965; Hansch vd., 1972).

Hansch vd., söz konusu olan bu nonlineer bağıntıyı nicel olarak analizleyebilmek için, Eşitlik 2.1’ i modifiye ederek, log P’ nin karesinin kullanıldığı ikinci dereceden bir denklemi elde etmişlerdir (Hansch vd., 1973; Fujita, 1990).

$$\log 1/C = a \log P - b (\log P)^2 + c \quad (2.2)$$

Eşitlik 2.2 ile belirtilen bu parabolik nitelikteki denklemde, molekülün hidrofobik özelliği ile biyolojik aktivitesi arasındaki bağlantıyı belirtirken, b katsayısı ≤ 0 olacak şekilde parabolün inişini gösteren yayın eğimi olarak hesaplanır. Parabolün yükselen kısmını gösteren doğrusal nitelikteki yayın eğimi de, regresyondaki a katsayısının gösterdiği değer olarak bulunur. Optimum hidrofobik özelliğin (log P₀) saptanması ise, Eşitlik 2.3’ de gösterilen denklemde regresyon katsayıları olarak yer alan a ve b değerlerinin diferansiyel hesabı üzerinden, aşağıda verilen eşitlik ile hesaplanır (Franke, 1984).

$$\log P_0 = - a / 2b \quad (2.3)$$



Şekil 2.3. Hidrofobik parametre (log P) ile biyolojik etki (log 1/C) arasındaki Hansch’ ın tanımladığı parabolik (nonlineer) ilişkinin grafiksel gösterimi

Hansch' ın bu alanda gerçekleştirdiği önemli katkılardan birisi de hidrofobik özellikleri belirten bir parametre olan π (aromatik süstitüent sabiti değerlerini ortaya çıkarmasıdır. Böylece, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde bir benzeş (homolog) dizide farklı aromatik süstitüentleri barındıran bileşiklerin log P değerlerinin tek tek hesaplanarak kullanılması yerine, π aromatik süstitüent sabiti değerlerinin kullanımı tercih sebebi olmuştur (Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Leo vd., 1971; Fujita vd., 1983).

Ancak, ilaç etken maddesi bileşiklerde, karbon ve hidrojen atomlarının oluşturduğu kısımların dışında farklı elektronegatif özelliklerdeki atom veya atom gruplarının da var olması, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde hidrofobik parametrelerin kullanımının tek başına yeterli olmadığı ortaya çıkmıştır. Özellikle, sentezlenen bileşiklere ait elektronik ve sterik özellikleri içeren dinamiklerin de yer aldığı durumlarda, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde bu fizikokimyasal parametreleri de dikkate almak gereksinim haline gelmiştir. Böylece, Hansch Analiz Metodu' nun temelini oluşturan yaklaşım aşağıda verildiği şekilde tanımlanmıştır (Fujita, 1990).

$$\text{Biyolojik Etki} = f(\text{Fizikokimyasal Özellikler}) + \text{Diğer Etkenler} \quad (2.4)$$

Bu tanımlamada yer alan fizikokimyasal dinamiklerin niteliğini aşağıda Eşitlik 2.5 gösterilen şekilde başlıca üç ana grup altında toplanmıştır.

$$\text{Biyolojik Etki} = f(\text{Hidrofobik} + \text{Elektronik} + \text{Sterik}) + \text{Diğer Etkenler} \quad (2.5)$$

Oluşturulan bu son bağıntının matematiksel olarak açılımı ise Eşitlik 2.6 ile gösterilmiştir.

$$\log 1/C = fh(x)h + fe(x)e + fs(x)s + c \text{ (sabit)} \quad (2.6)$$

Bu eşitlikte, $fh(x)h$, $fe(x)e$ ve $fs(x)s$; sırasıyla kimyasal bileşiğin hidrofobik, elektronik ve sterik özelliklerini gösteren fonksiyonlardır. Bu özellikler dışında, biyolojik aktivite üzerinde rol oynadığı düşünülen diğer etkenler ise korelasyon sabiti (c) olarak gösterilir. Bu matematiksel bağıntıyı pratikte kullanabilmek için Hansch, hidrofobik parametrelerin yanı sıra, Hammett ve Taft' ın geliştirdiği elektronik ve sterik özellikleri içeren fizikokimyasal sabitlerin de yer aldığı analiz denklemlerini oluşturarak, kantitatif

yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesinin günümüze kadar gelmesini kolaylaştırmıştır (Fujita, 1990).

Hansch analiz denklemleri olarak bilinen bu eşitlikler, kimyasal bileşiklerin fizikokimyasal dinamikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlenmektedir (Franke, 1984; Fujita, 1990; Kubinyi, 1993).

Hansch' ın, analizlenen bileşiklerin, kantitatif yapı-etki ilişkilerini çözümlenmek amacıyla, önerdiği doğrusal nitelikli korelasyon denklemleri Eşitlik 2.7 ve 2.8 şeklinde aşağıda gösterilmektedir.

✓ Doğrusal (Lineer) Hansch Analiz Denklemleri:

$$\log 1/C = k_1 \log P + k_2 \sigma + k_3 E_s + k_0 \quad (2.7)$$

$$\log 1/C = k_1 \pi + k_2 \sigma + k_3 E_s + k_0 \quad (2.8)$$

Eğer, sentezlenen bileşiklerin hidrofobik özellikleri doğrusal olmayan (nonlinear) özellikte bir bağıntıyı kapsıyorsa, Hansch, yukarıda verilen eşitlikler 2.7 ve 2.8' yi modifiye ederek, aşağıda belirtilen doğrusal olmayan (nonlinear) özellikli denklemler olan, Eşitlik 2.9 ve 2.10' nun analizlerde kullanılmasını önermiştir.

✓ Nonlinear Hansch Analiz Denklemleri:

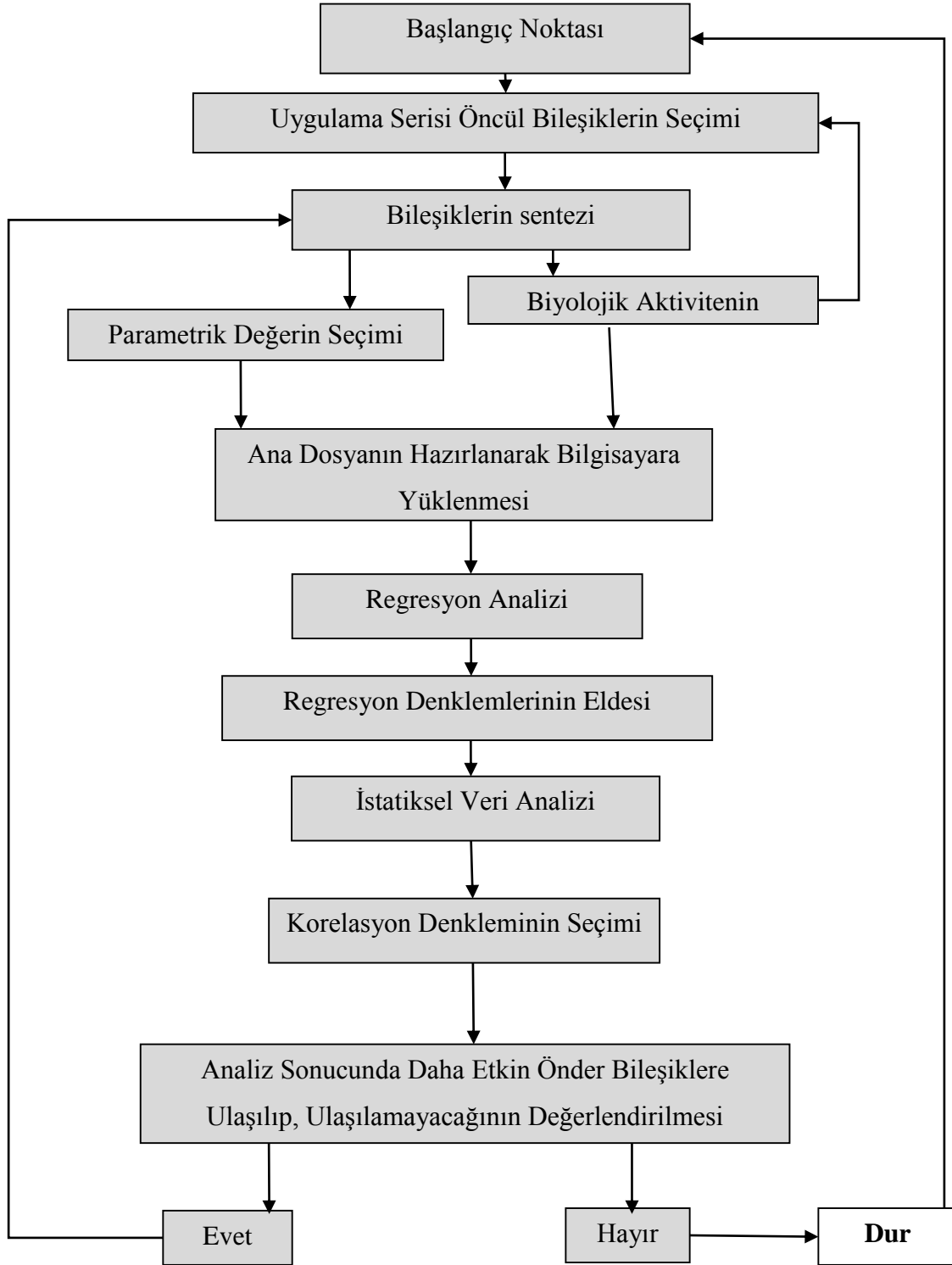
$$\log 1/C = k_1 \log P - k_2 (\log P)^2 + k_3 \sigma + k_4 E_s + k_0 \quad (2.9)$$

$$\log 1/C = k_1 \pi - k_2 (\pi)^2 + k_3 \sigma + k_4 E_s + k_0 \quad (2.10)$$

Bu denklemlerde yer alan fizikokimyasal parametreler ($\log P$, π , σ ve E_s), Hansch analizlerinin uygulandığı ilk yıllarda en yaygın olarak kullanılan sabitleri oluşturmuşlardır. Zamanla, fizikokimyasal etkinlikleri daha özgün ve spesifik şekilde belirten yeni parametrik değerlerin belirlenmesi sonucunda, Hansch analiz denklemlerinde farklı fizikokimyasal sabitler de bulunarak kullanılmıştır.

Hansch Analiz Yönteminin Uygulanışı

Hansch analiz yönteminin uygulanışında yer alan temel basamaklar sırası ile Şekil 2.4' de verilen sistem akışı içerisinde gösterilmiştir (Şener ve Yalçın, 2002).



Şekil 2.4. Hansch metodu ile yürütülen kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri temel basamaklarını gösteren sistem

2.2.1.2. Fizikokimyasal Parametreler

Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesi için yürütülen matematiksel denklemlerde bağımsız değişkenler olarak kullanılan fizikokimyasal parametreler, moleküler veya süstitüent sabitleri şeklinde yer alırlar. Bu amaçla, gerek efektör-hedef arasındaki etkileşmelerde rol oynayan dinamiklerin, gerekse de ilaç etken maddesi kimyasal bileşiğin organizmadaki geçişini içeren farmokinetik olayların çözümlenmesinde,

- ✓ Hidrofobik,
- ✓ Elektronik,
- ✓ Sterik

etkinliklerini belirten moleküler ve/veya süstitüent sabitleri, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde en yaygın olarak kullanılan fizikokimyasal parametreleridir (Şener ve Yalçın, 2002).

Hidrofobik Parametreler

Hidrofobik (lipofilik) etkileri tanımlayan parametreler, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yaygın bir şekilde kullanılırlar. Hidrofobik etkinlikler, biyolojik yanıtın ortaya çıkışı sırasında, ilaç etken maddesi bileşiklerin organizmada dağılışı, biyoçevrimi, etki bölgesine taşınması ve efektör-hedef etkileşmelerini içeren olaylarda, önemli rol oynarlar (Leo vd., 1971; Hansch vd., 1979; Kubinyi vd., 1979; Franke, 1984; Van de Waterbeemd vd., 1987; Taylor, 1990; Leo, 1990; Kubinyi, 1993).

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılan başlıca hidrofobik parametreler;

- ✓ Partisyon Katsayı Sabiti ($\log P$),
- ✓ Pi Aromatik Süstitüent Sabiti (π),
- ✓ Kromatografik Dağılım Sabiti (R_m),
- ✓ Fragment Sabiti (f)

Bu tezde Hansch analiz metodunda ilgilenilen $\log P$ ve π olmak üzere iki hidrofobik parametre vardır.

Partisyon Katsayı Sabiti ($\log P$)

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde en eski ve en yaygın olarak kullanılan hidrofobik parametredir. Kimyasal bileşiğin organik faz ile sulu fazdaki partisyon (ayrılma) katsayısını belirten P' nin logaritmik değeridir. Partisyon katsayısı, kimyasal bileşiğin su (polar) ve organik (apolar) şeklinde bulunan iki fazlı sistemde denge halindeki

bağıl konsantrasyon (C) oranları Eşitlik 2.11' de ve logaritmik değerleride Eşitlik 2.12' de gösterildiği şekilde hesaplanır. Logaritmik değerleri molekülün hidrofobik özelliğini gösteren bir parametre olarak kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılır.

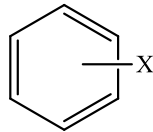
$$P = C_{(\text{organik})} / C_{(\text{su})} \quad (2.11)$$

$$\log P = \log C_{(\text{organik})} / C_{(\text{su})} = \log C_{(\text{organik})} - \log C_{(\text{su})} \quad (2.12)$$

Partisyon katsayısının hesaplanmasında zeytinyağı başta olmak üzere birçok organik çözücü kullanılmıştır. Ancak, Hansch' ın yaptığı çalışmalar neticesinde, biyolojik verilerle oluşturulan olasılıklar göz önüne alındığında en uygun sistemin 1-oktanol/su olduğu görülmüştür (Hansch vd., 1962; Hansch vd., 1964; Hansch, 1969; Hansch, 1971; Smith vd., 1975; Taylor, 1990).

Pi Aromatik Sübstitüent Sabiti (π)

Hansch, 1962 yılında, bileşiklerin log P değerlerinin molekülü oluşturan atom veya atom gruplarının hidrofobik özelliklerinin katkısız değerlerinin toplamı şeklinde olduğunu Eşitlik 2.13' deki denklemle belirtmiştir. Buradan yola çıkarak, 1-oktanol/su sistemi içerisinde log P değerleri belirlenen değişik monosübstitüe benzen türevleri üzerinden aromatik halkaya bağlı sübstitüentlerin hidrofobik katkı değerlerini Eşitlik 2.14 ile hesaplayarak, pi (π) aromatik sübstitüent sabiti olarak belirtilen hidrofobik katkı değerlerini ortaya çıkarmıştır (Şekil 2.5) (Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Leo vd., 1971; Fujita, 1983).



Şekil 2.5. Monosübstitüe benzen yapısı

Böylece, değişik aromatik sübstitüentleri içeren bir benzeş dizideki bileşiklerin kantitatif yapı-etki ilişkileri analiz edilirken, moleküllerin tek tek log P değerlerinin hesaplanarak kullanılması yerine, pi (π) aromatik sübstitüent sabiti değerlerinin yer alması daha pratik bulunarak, uygulamalarda kullanılmıştır (Fujita vd., 1964; Iwasa vd., 1965; Leo vd., 1971; Fujita, 1983).

$$\log P_{AR-X} = \pi_x + \log P_{AR-H} \quad (2.13)$$

$$\pi_x = \log P_{AR-X} - \log P_{AR-H} \quad (2.14)$$

Elektronik Parametreler

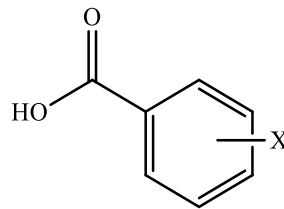
Biyolojik yanıtın ortaya çıkışında rol oynayan çeşitli etkileşimler arasında, ilaç etken maddesine ait elektronik parametreler de yer almaktadır. Molekülün elektronik özellikleri, çeşitli mekanizmalarla biyolojik yanıtın ortaya çıkışını sağlayan efektör-hedef etkileşimlerindeki dağılım olaylarında etkinlik gösterir. Bu etkinliklere, yük-transfer etkileşimleri, hidrojen bağ oluşumları, elektrostatik etkileşimler, polarizasyon ve iyonizasyon gibi olaylar örnek verilebilir (Şener ve Yalçın, 2002).

Benzeş bir dizi kapsamında yer alan bileşiklerin taşıdığı süstitüentlere ait elektronik özellikleri nicel olarak belirten ve kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yaygın olarak kullanılan bu süstitüent sabitleri aşağıdaki gibidir.

- ✓ Sigma (σ) Elektronik Süstitüent Sabitleri
- ✓ Süstitüent Alan Etkisi (F) ve Süstitüent Rezonans Etkisi (R) Sabitleri (Şener ve Yalçın, 2002).

Sigma (σ) Elektronik Süstitüent Sabitleri

1937 yılında Hammett' in yaptığı çalışmalar sonucunda, sigma elektronik süstitüent sabitleri, aromatik bileşiklerin taşıdığı süstitüentlere ait elektronik etkileri, nicel olarak hesaplamak için ortaya çıkarmıştır (Hammett vd., 1937; Hammett vd., 1938; Hammett, 1940). Hammett eşitlikleri olarak tanımlanan Eşitlik 2.15, 2.16 ve 2.17 ile gösterilen logaritmik bağıntılar, Şekil 2.6' da belirtilen meta veya para konumundan süstitüebenzoik asit türevlerinin elektronik etkinlikleri ile kimyasal etkinlikleri arasındaki bağıntıyı tanımlar (Hansch vd., 1979; Bowden, 1990; Kubinyi, 1993; Ergenç vd., 1997).



Şekil 2.6. Meta veya para konumundan süstitüe benzoik asit türevleri

$$\log (k_x / k_H) = \rho \sigma_x \quad (2.15)$$

$$\log k_x - \log k_H = \rho \sigma_x \quad (2.16)$$

$$\log k_x = \rho \sigma_x + \log k_H \quad (2.17)$$

Bu eşitlikte, k_x ; $X \neq H$ durumunda bulunan $X-CH_2-COOR$ yapısındaki esterin, k_H ise, $X=H$ şeklindeki türevin hidroliz oranlarını gösterir. ρ , reaksiyon merkezinin cinsine, reaksiyonun ortamına, ısısına bağlı olarak ortaya çıkmış bir sabit değer iken σ_x ise X süstitüentine ve hidrojene göre hesaplanan elektronik etki katkı değerini gösteren parametredir.

Süstitüent Alan Etkisi (F) ve Süstitüent Rezonans Etkisi (R)

1968 yılında, süstitüentlerin elektronik etkilerinin, süstitüentlere ait alan (F) ve rezonans (R) etki sabitlerinin bileşkesini Eşitlik 2.18' de verilen fonksiyonla açıklamışlardır. Bu fonksiyonda, f ve r , alan ve rezonans etki ağırlık faktörlerini gösterir (Swain vd., 1968; Hansch vd., 1979; Franke, 1984; Bowden, 1990).

$$\sigma = fF + rR \quad (2.18)$$

Swain ve Lupton, bir seri 4-süstitüent-bisiklo[2.2.2]oktan-1-karboksilik asit türevine ait iyonizasyon oranlarını saptayarak yürüttükleri çalışmada, bu bileşiklerde yer alan süstitüentlerin sadece elektronik etkilerinden kaynaklanması nedeniyle ($r=0$), bir dizi süstitüentin F sabit değerlerini saptamışlardır (Swain vd., 1968).

Sterik Parametreler

Kimyasal bileşikler veya süstitüentlere ait sterik etkilerin organik reaksiyonlarda oynadıkları rolün tanımlanması ile ilgili araştırmalar 19. yüzyılın sonlarında başlamış (Unger vd., 1976) ve nicel sonuçlar içeren ilk çalışma 1895 yılında Meyer tarafından yayınlanmıştır. Meyer, çalışmasında o-süstitüentlerin atomik ağırlıkları arasındaki ilişkiyi tanımlamak için o-süstitüent aromatik asitlerin esterifikasyon oranlarını kullanmıştır (Meyer, 1895). Taft ise 1952 yılında, süstitüentlerin sterik özelliklerini nicel olarak belirten ilk parametreyi ortaya çıkarmıştır (Taft vd., 1952).

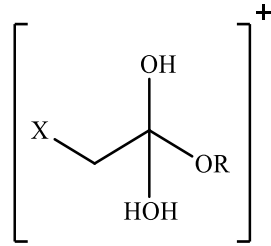
Sterik parametreler, moleküler yapıda yer alan süstitüentler arasındaki veya efektör-hedef arasındaki moleküller arası sterik etkileşimleri tanımlar. Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılan sterik parametreler, taşıdıkları benzer fizikokimyasal özelliklere göre aşağıda belirtilen başlıca grupları oluştururlar.

- ✓ Geometrik özellikleri belirten parametreler
- ✓ Moleküler farklılıkları belirten parametreler
- ✓ Polarize özellikleri belirten parametreler

Taft' ın Sterik Sübstitüent Sabiti (E_s)

Taft' ın hesapladığı bir kimyasal sterik sübstitüent sabiti olan E_s değeri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yer alan ilk sterik parametredir. Taft, 1952 ve 1956 yılları arasında, organik reaksiyonlarda rol oynayan polar ve sterik etkinliklerle ilgili birçok çalışma yürütmüştür. Bunun için gerçekleştirdiği araştırmalarda, X-CH₂-COOR yapısı taşıyan çeşitli alifatik esterlerin hidroliz mekanizmaları üzerinde çalışmıştır. Bu esterlerin asidik ortamda gerçekleşen ve Şekil 2.7' de gösterilen hidroliz basamağı üzerinde, molekülde yer alan sterik özelliğin X-CH₂ sübstitüentine ait olduğunu belirtmiştir (Taft vd., 1952; Hansch vd., 1979; Bowden, 1990).

Taft, bu esterlerin asidik ortamdaki hidroliz oranlarını belirten değerleri kullanarak, alifatik sübstitüentlere ait sterik etkiyi hesaplamıştır. Eşitlik 2.19 üzerinden hesaplanan bu parametrik değerler, Taft' ın sterik sübstitüent sabiti (E_s) olarak adlandırılır (Hansch vd., 1979; Franke, 1984; Silipo vd., 1990).



Şekil 2.7. X-CH₂-COOR yapısındaki esterin asidik ortamdaki hidroliz basamağı

$$E_s = \log (k_x / k_H) \quad (2.19)$$

Bu eşitlikte, k_x; X≠H durumunda bulunan X-CH₂-COOR yapısındaki esterin, k_H ise, X=H şeklindeki türevin hidroliz oranlarını gösterir.

Molar Refraktivite (MR)

Molar refraktivite (MR) sabiti, kimyasal yapının polarizasyon etkilerini tanımlar ve Lorentz-Lorenz denklemi ile hesaplanır. (Hansch vd., 1979; Silipo vd., 1990; Kubinyi, 1993)

$$MR = \frac{n^2-1}{n^2+2} \times MV \quad (2.20)$$

$$MV = MA/d \quad (2.21)$$

$$MR = \frac{n^2-1}{n^2+2} \times \frac{MA}{d} \quad (2.22)$$

Bu denklemlerde, n ; sıvı haldeki organik kimyasal yapının 20 °C' de sodyum ışığında ölçülen refraksiyon indeksini, MV ; molar değerini, d ; 20 °C' de hesaplanan yoğunluğunu ve MA ; moleküler ağırlığını gösterir.

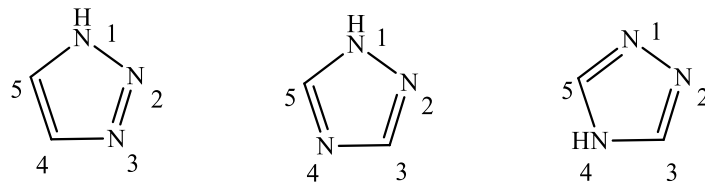
Eğer, organik kimyasal yapının refraktif indeks aralığı küçükse (polarizasyon özelliği düşükse), eşitliklerde gösterilen $(n^2-1) / (n^2+2)$ teriminin hesaplanan değeri de küçük olacağından, hesaplanan MR değeri, yapının düzeltilmiş molar değeri olarak ortaya çıkar.

2.3. Sentezlenen Bileşiklerde Bulunan Gruplar

2.3.1. Triazoller

Molekül formülü $C_2H_3N_3$ beş üyeli bir halkadır. 1,2,3-Triazol izomeri ve 1,2,4-triazol izomeri olmak üzere iki izomeri bulunmaktadır. 1,2,4-Triazoller ise 1H veya 4H halinde bulunmaktadır. Triazol türevleri günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır (Şekil 2.8) (Gisi vd., 2002).

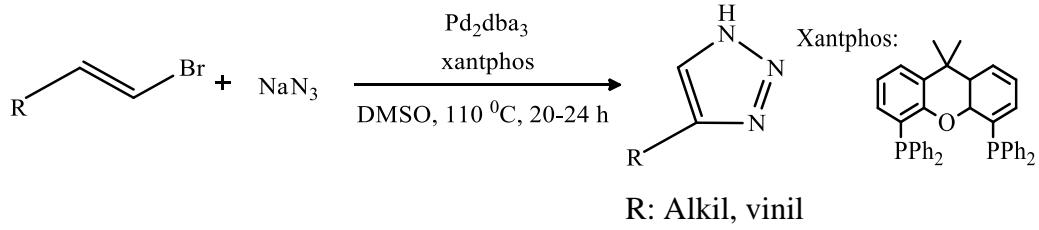
- ✓ Bitkilerin büyüme, gelişme ve metabolizma faaliyetlerinde etkilidirler. Abiyotik ve biyotik etmenlere karşı koyma yeteneklerini önemli derecede etkilerler.
- ✓ Antifungal ilaçlardaki itrakonazol, vorikanazol, flukonazol, osakonazol gibi etken maddelerde bulunurlar.
- ✓ Kemoterapide kullanılan ilaçların yapısında bulunurlar.
- ✓ Optik beyazlatıcı olarak tekstil sanayisinde kullanılırlar.
- ✓ Bazı türevleri fotoğrafçılıkta kullanılırlar.



Şekil 2.8. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol izomerleri

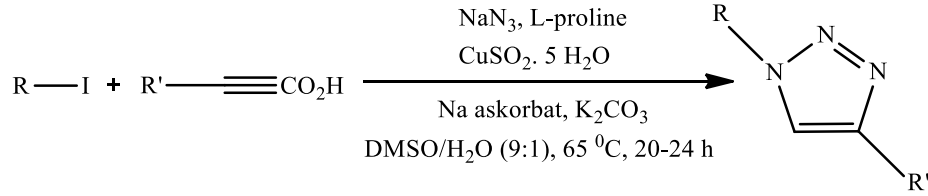
2.3.1.1. 1,2,3-Triazoller

Alkenil halojenürler ve sodyum azid, palladyum ile katalizlenerek 1,2,3-triazoller sentezlenmiştir (Şekil 2.9) (Barluenga vd., 2006).



Şekil 2.9. 1,2,3-Triazol türevleri sentezi

Alkinoik asitler ve azidlerin 1,3-dipolar siklokatılma dekarboksilatif bağlanması ile bir tandem reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon kataliz, gaz ya da yüksek ölçüde uçucu alkinlerin kullanımını önlemiştir (Şekil 2.10) (Kolarovic vd., 2011).

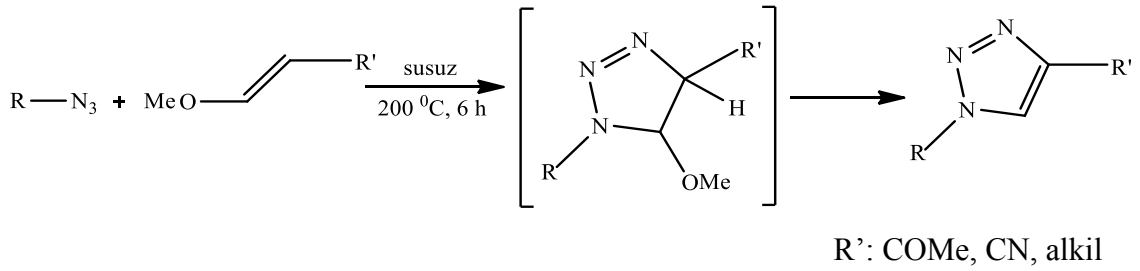


R: Ar, vinyl

R': Alkil, H

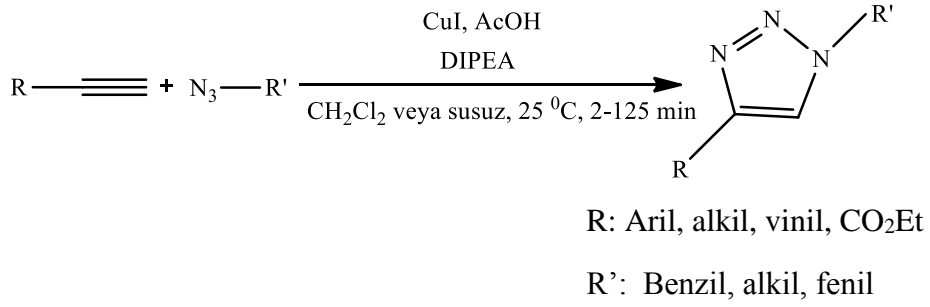
Şekil 2.10. Tandem reaksiyonu ile 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

1,2,3-Triazoller çözücüsüz şartlar altında enol eterleri üzerine azidlerin siklo-alkil etkileşimiyle hazırlanmıştır (Şekil 2.11) (Rogue vd., 2005).



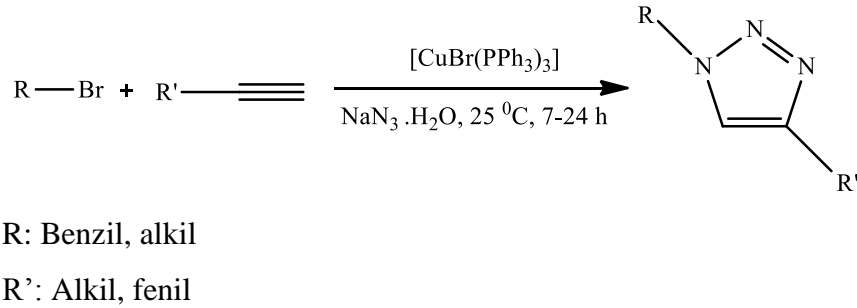
Şekil 2.11. Çözücüsüz ortamda 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

Bakır(I) katalizli azide alkin siklokatılma ile 1,2,3-triazoller sentezlenmiştir (Şekil 2.12) (Shao vd., 2011).



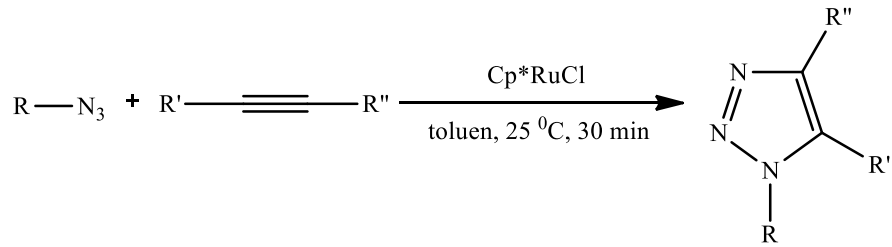
Şekil 2.12. 1,2,3-Triazol türevleri sentezi

Herhangi bir katkı maddesi yokluğunda, % [CuBr(PPh₃)₃] katalizör ile oda sıcaklığında, aktif ve saf triazoller izole etmek için bir saflaştırma adımı gerektirmeksizin sentezlenmiştir (Şekil 2.13) (Lal ve Díez-González, 2011).



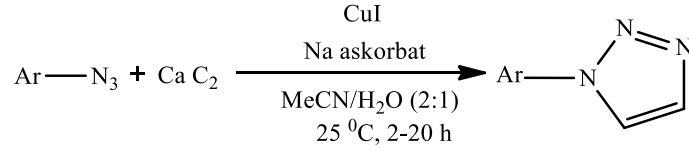
Şekil 2.13. [CuBr(PPh₃)₃] katalizör ile 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

Cp*RuCl(PPh₃)₂ ya da Cp*RuCl (COD) katalizörlüğü varlığında, toluen içerisinde, birinci ve ikinci azidler seçici olarak 1,4,5-trisübstitüe edilmiş 1,2,3-triazoller sentezlenmiştir (Şekil 2.14) (Boren vd., 2008).



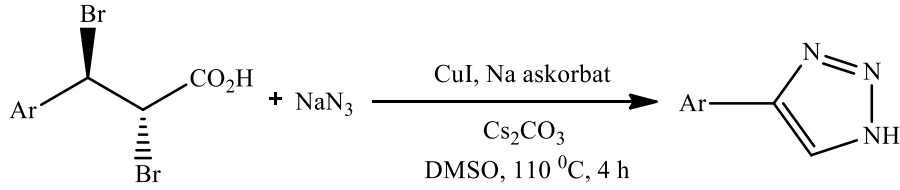
Şekil 2.14. [Cp*RuCl] katalizör ile 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

1-Monosübstitüe edilmiş aril ile 1,2,3-triazollerin sentezinde asetilen kaynağı olarak kalsiyum karbür kullanılmıştır. Bakır katalize edilmiş 1,3-dipolar siklo reaksiyonlar MeCN-H₂O karışımı içinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.15) (Jiang vd., 2009).



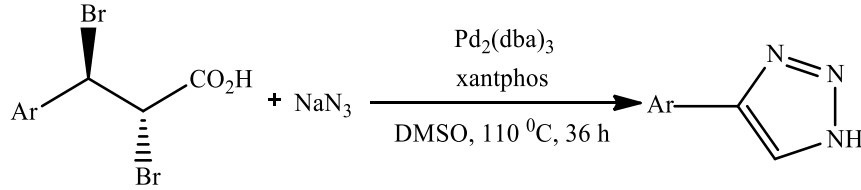
Şekil 2.15. 1-Aril-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

Anti-3-aril-2,3-dibromopropanoik asitler ve sodyum azidler çözücü olarak DMSO kullanılarak sezyum karbonat varlığında, bakır(I)iyodür katalizörlüğünde 4-aril-1H-1,2,3-triazoller sentezlenmiştir (Şekil 2.16) (Yubo, 2010).



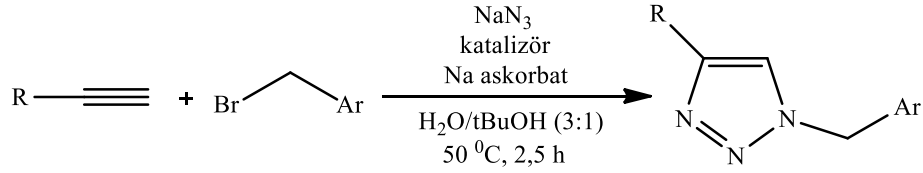
Şekil 2.16. 4-Aril-1H-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

Anti-3-aril-2,3-dibromopropanoik asitler ve sodyum azid çözücü olarak N-dimetilformamid $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ve xantphos varlığında 4-aril-1H-1,2,3-triazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.17) (Wensheng, 2010).

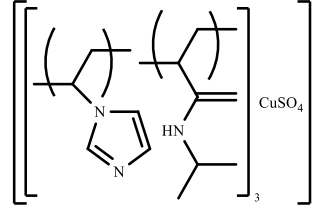


Şekil 2.17. 4-Aril-1H-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

Bakır sülfat son derece aktif, tekrar kullanılabilir, katı fazlı bir katalizördür. Çok düşük katalizör yüklemelerinde alkin ve organik azidler, 1,2,3-triazoller vermek üzere aktivite kaybı olmadan tekrar kullanılabilir (Şekil 2.18) (Yamada, 2012).



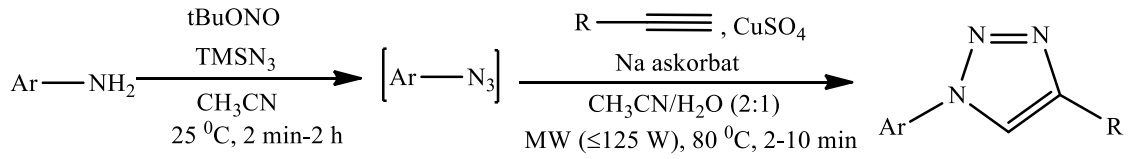
Katalizör:



R: Aril, alkil

Şekil 2.18. 1,4-Disübstitüe-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

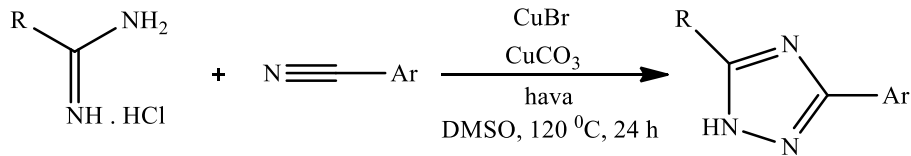
Azit reaktif kombinasyonu, t-BuONO ve TMSN₃ anilinleri etkin bir tek-kap yöntemi ile üretilmiştir. Üretilen anilinlerden CuSO₄ katalizörlüğünde, mikrodalga ışınlamasıyla hızlı bir şekilde 1,2,3-triazoller sentezlenmiştir (Şekil 2.19) (Moorhouse ve Moses, 2008).



Şekil 2.19. 1,4-Disübstitüe-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

2.3.1.2. 1,2,4-Triazoller

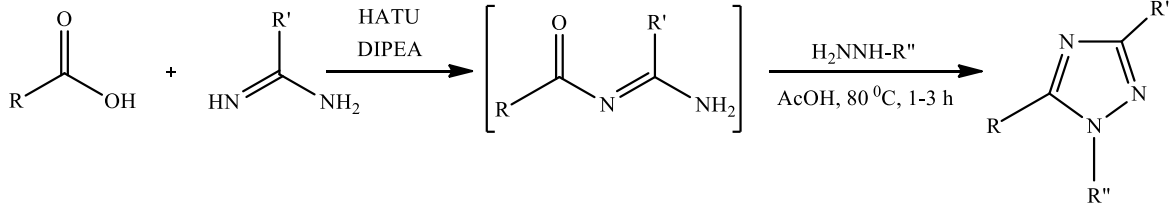
Bakır katalizli reaksiyon oksitleyici birleştirme tepkimeleri ile sıralı NC ve NN bağ oluşturarak 1,2,4-triazol türevleri üretilmiştir. Başlangıç malzemeleri ve bakır katalizör kolayca kullanılabilir ve ucuzdur (Şekil 2.20) (Satoshi ve Nagasawa, 2009).



R: NMe₂, Alkil, Fenil

Şekil 2.20. 3,5-Disübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi

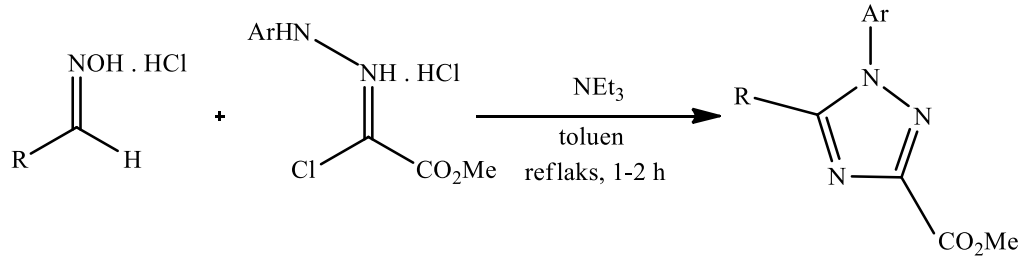
Bir tek-kap yöntemi ile karboksilik asitler, primer amidinlerin reaksiyonundan çok çeşitli 1,3,5-trisübstitüe-1,2,4-triazol hızlı bir şekilde elde edilmiştir (Şekil 2.21) (Castaneda vd., 2011).



R, R', R'': Alkil, aril

Şekil 2.21. Tek-kap yönetimi ile 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi

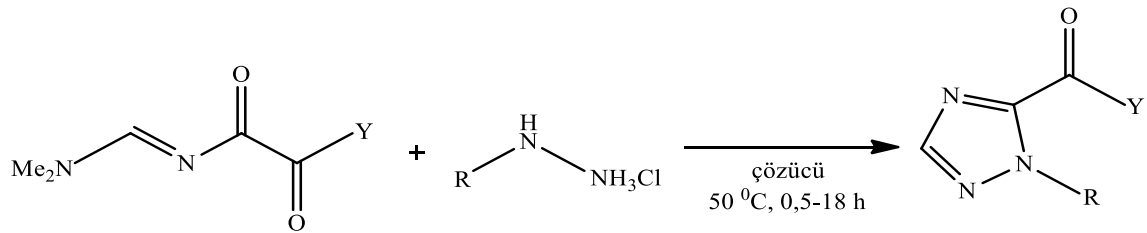
Bir baz olarak trietilamin kullanılarak hidrazonoil hidroklorit ile reaksiyonu ile oksimlerin 1,3,5-trisübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi için 1,3-dipolar siklo katılması etkili bir yöntemdir (Şekil 2.22) (Wang vd., 2011).



R: Alkil, aril

Şekil 2.22. 1,3,5-Trisübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi

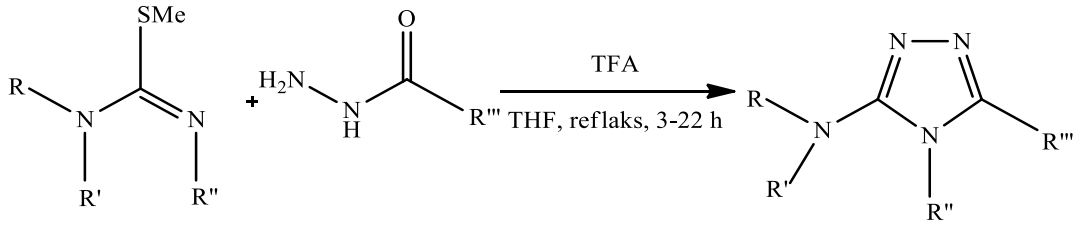
Karboksamid türevi amidin reaktiflerine bir dizi gerekli minimal saflaştırma ve mükemmel verimle erişilebilinmiştir. Çeşitli hidrazin hidroklorit tuzları bu reaktiflerin bir ek tepkime ile etkili bir şekilde iyi verimlerle 1,5-disübstitüe-1,2,4-triazol bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 2.23) (Xu vd., 2010).



R: Aril, alkil, Y: HN-benzil, HN-tBu, OtBu, N(allil)2, Çözücüler: AcOH, 2-PrOH

Şekil 2.23. 1,5-Disübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi

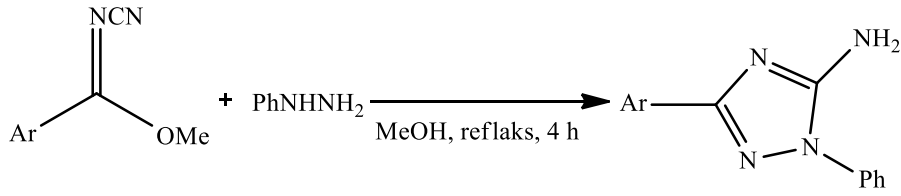
S-Metilizotiyöurelerin ve asil hidrazidler ile 3-N,N-dialkilamino-1,2,4-triazoller iyi verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 2.24) (Batchelor vd., 2008).



R: Alkil, R': Alkil, R'': Alkil, aril, R''': Alkil

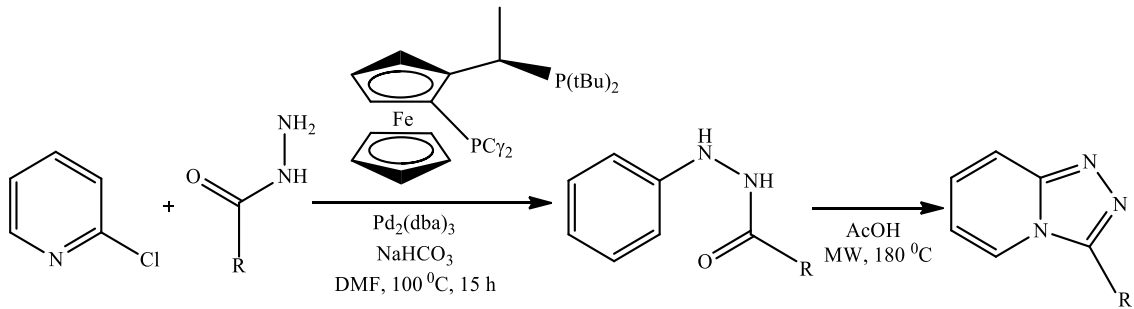
Şekil 2.24. 3-N,N-Dialkilamino-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi

Bir nitrojen kaynağı ve NBS gibi siyanamid ile aldehitlerin tek-kap yöntemi ile katalizör ilavesi olmadan, 1,2,4-triazol türevleri siklizasyon reaksiyonu sonucu yüksek verimlerle elde edilmiştir (Şekil 2.25) (Yin vd., 2009).



Şekil 2.25. Katalizörsüz tek-kap yöntemi ile 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi

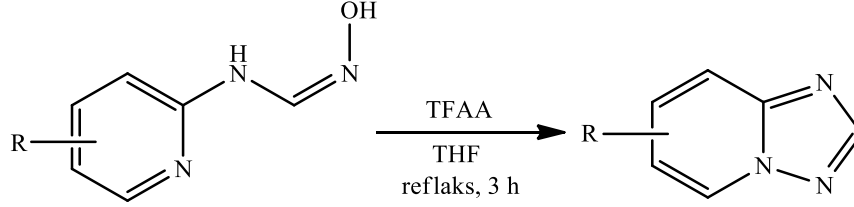
2-Kloropiridin başlangıç maddesiyle hidrazidlerin palladyum katalizli ortamda etkileşimin ardından oluşan üründen, mikrodalga ışımasıyla 1,2,4-trizolo[4,3-a]piridin sentezlenmiştir (Şekil 2.26) (Reichelt vd., 2010).



R: Aril, alkil

Şekil 2.26. Mikrodalga ışımasıyla 1,2,4-trizolo[4,3-a]piridin türevleri sentezi

2-Aminopiridin türevleri ile N-trifloroasetik anhidrit reaksiyona girerek 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin türevlerini iyi verimlerle oluşturmuştur (Şekil 2.27) (Huntsman ve Balsells, 2005).

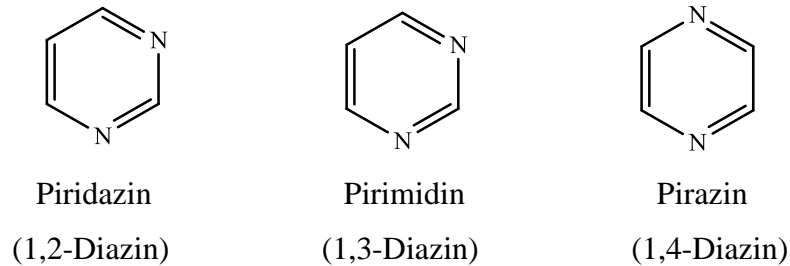


Şekil 2.27. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]piridin türevleri sentezi

2.3.2. Pirimidin

Altılı halkada heteroatom olarak iki azot içeren heterosiklik bileşikler “diazinler” olarak tanımlanır. Birbirleri ile izomer olan, piridazin (1,2-diazin), pirimidin (1,3-diazin) ve pirazin (1,4-diazin) olmak üzere üç diazin vardır. Doğada en yaygın bulunan izomer pirimidin halka sistemidir. Hücrelerin yapısında bulunan, nükleik asitler bileşimlerinde pirimidin ve pürin bazlarını içerirler. Enerjinin büyük bir kısmını taşıyan ATP, folik asit, B1 ve B2 vitamini pirimidin halkası içeren önemli türevlerdir (Sarıkaya, 2008).

Pirimidin türevleri, birçok biyolojik aktiveye sahiptir. İlaç kimyasında çoğunlukla hipertansiyon, kalp ritim bozukluğu ve boğaz iltihabı rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Yarım vd., 1999). Kozmetik sektöründe ise kırışıklıkların tedavi edilmesinde, ayrıca saçların sağlıklı uzamasını sağlamak ve gri saç oluşumunu engellemek için epidermis tabakasının güçlendirilmesinde de kullanılmaktadır (Yamada vd., 2012). Ayrıca bazı pirimidin türevi bileşikler sıtma tedavisinde kullanılan pirimetamin, sinirleri yatıştırıcı veya uyku verici olarak kullanılan barbitürük ilaçlar (veronal, lüminal, dial vb.), uçuk tedavisinde kullanılan ve antiviral etkili asiklovir, kanser tedavisinde kullanılan 6-merkaptopürin yapılarında pirimidin türevleri bulunduran biyolojik ve farmosötik öneme sahip bileşiklerdir (Şekil 2.28) (Mobinikhaledi vd., 2004).



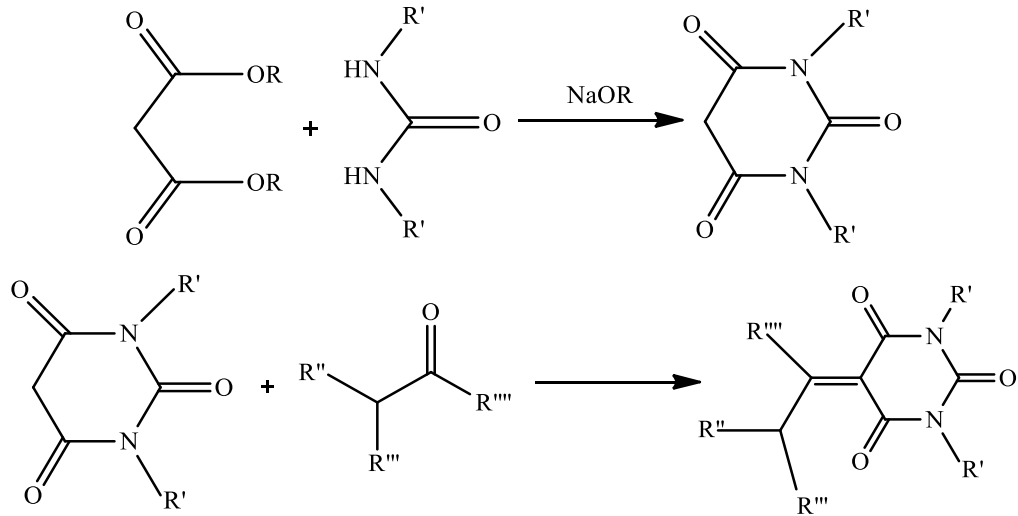
Şekil 2.28. Diazin izomer yapıları

Pirimidin türevleri antibakteriyal, antikanser, antikanserojen, antibiyotik, antiviral ve antitümör aktiviteleri göstermektedir (Sarıkaya, 2008).

Pirimidin türevleri benzerlikleri nedeniyle farklı makro yapılarla ve reseptörlerle etkileşebilir. Bu nedenle yeni ilaç aktif maddeleri sentezinde pirimidinler ve iki veya üç halkalı türevleri oldukça önemlidir (Sarıkaya, 2008).

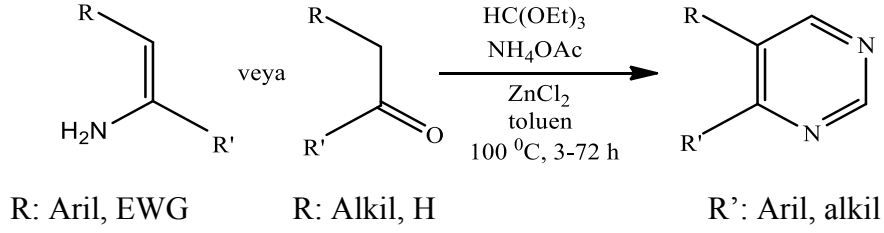
Fuopirimidin türevleri; herbisit, antitümoral ve kemoterapötik etki gibi değişik biyolojik aktivite gösteren heterohalkalı bileşikler olarak bilinmektedir. Bu bileşiklerin özellikle halka üzerinde değişik pozisyonlarda amino ve hidroksi grupları içeren birçok türevi sentezlenerek bunların birçoğunun biyolojik aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Sarıkaya, 2008).

Birinci aşamada üre ile malonat esterleri türevlerinin reaksiyonundan sentezlenen 1,3-dialkilbarbitürik asitlerin karbonil bileşikleriyle kondenzasyonundan 5-alkiliden barbitürik asit türevleri sentezlenmiştir. Ardından 5-alkilidenbarbitürik asitlerin reaksiyonu ile furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi sağlanmıştır (Şekil 2.29) (Sarıkaya, 2008).



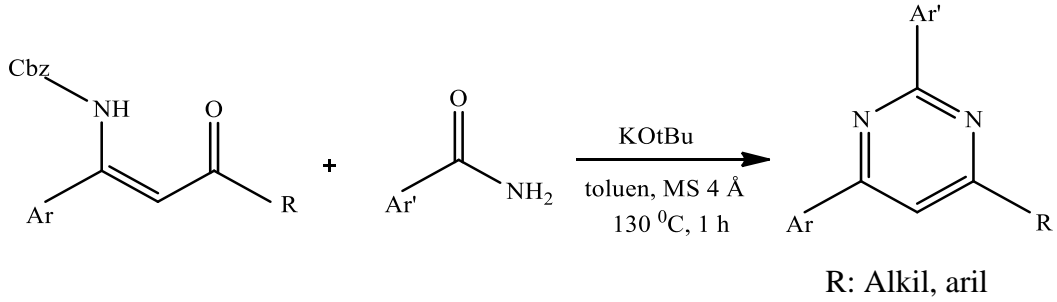
Şekil 2.29. Halka kapanması reaksiyonu ile furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi

ZnCl₂ ile katalize edilmiş üç bileşenli birleştirme reaksiyonu sağlanabilmektedir. Böylece işlevselleştirilmiş enaminler, trietil ortoformat ve amonyum asetattan, tek bir aşamada çeşitli 4,5-disüstitüe edilmiş pirimidin türevleri sentezlenmiştir. Bu prosedür enaminlerin yerine metilketon türevleri kullanılarak, mono- ve di- süstitüe edilmiş pirimidin türevlerinin sentezinde de uygulanabilir (Şekil 2.30) (Sasada vd., 2009).



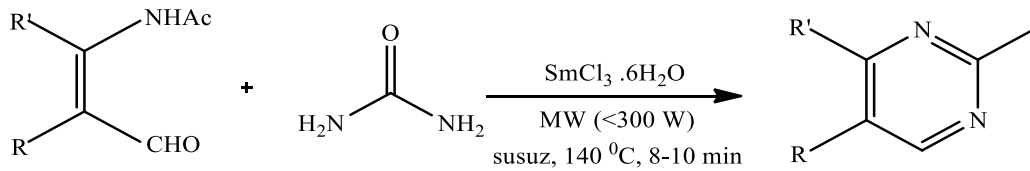
Şekil 2.30. Süstitüe edilmiş pirimidin türevlerinin sentezi

Proparjillik hidrosilaminlerin yeniden düzenleme ile Cbz-korunmalı β -enaminonları için stereoselektif bir durum sağlanmışır (Şekil 2.31) (Zhinchkin vd., 2002).



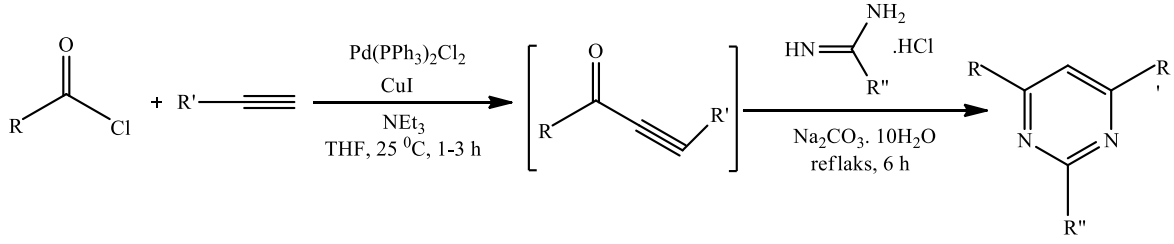
Şekil 2.31. Süstitüe edilmiş pirimidin türevlerinin sentezi

Samaryum klorür ile mikrodalga ışıması altında, bir amonyak kaynağı olarak üre kullanılarak β -formilenamid ile gelen yeni ve etkin bir pirimidin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.32) (Barthakur vd., 2007).



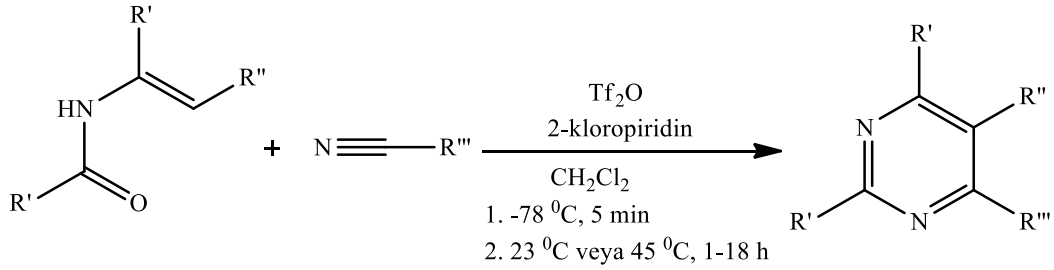
Şekil 2.32. Mikrodalga ışıması ile pirimidin türevlerinin sentezi

Terminal alkinlerin asit klorürler ile bağlanması, trietilamin koşulları altında ve yüksek verimlerle enaminonların oluşumunu sağlamaktadır. Aminler ya da amidinyum tuzları ilave edilmesiyle basit bir şekilde pirimidinlerin eldesi sağlanmışır (Şekil 2.33) (Karpov ve Müller, 2003).



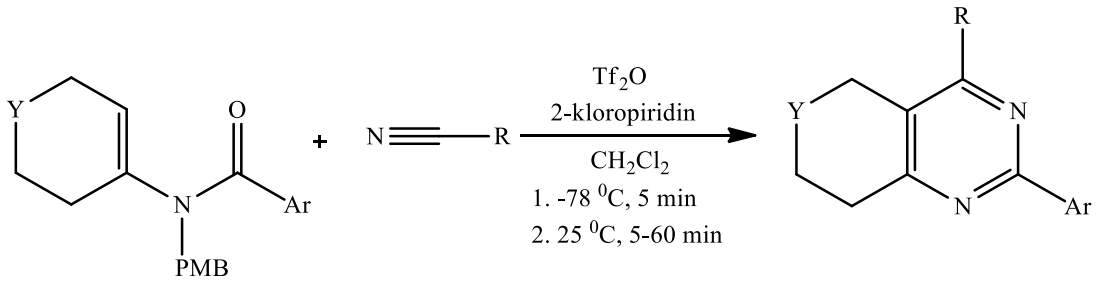
Şekil 2.33. 2,4,6-Trisübstitüepirimidin türevlerinin sentezi

N-vinil ve N-aril amidlerden pirimidin ve kinazolin türevlerini sentezlenmek için 2-kloropiridin ve triflorometansülfonik anhidrit ile amit aktivasyonu sayesinde sentezlenmiştir (Şekil 2.34) (Mohammad ve Hill, 2006).



Şekil 2.34. Mültisübstitüepirimidin türevlerinin sentezi

N-PMB grubunun geniş bir aralıkta yapı etkinliği, N-vinil üçüncü enamidler ile basit ve verimli bir tek-kap yöntemi ile pirimidinler sentezlenmiştir (Şekil 2.35) (Estrada vd., 2011).



Y: CH₂, CF₂, NCbz, O(CH₂)₂O

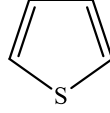
R: Alkil

Şekil 2.35. Tek-kap yöntemi ile pirimidin türevlerinin sentezi

2.3.3. Tiyofen

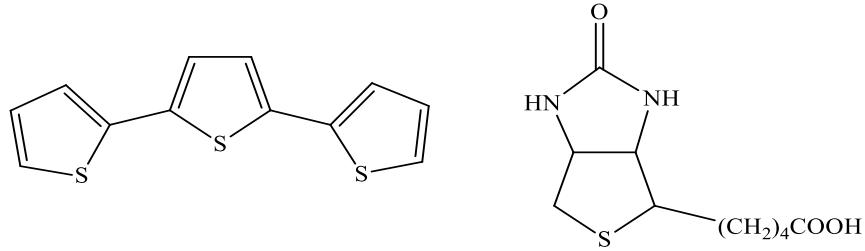
Taş kömürü katranından elde edilen benzenin, az miktarda başka bir madde içerdiği tespit edilmiş ve bu yapı 1882 yılında ünlü kimyager Victor Meyer tarafından

aydınlatılarak bu maddeye ‘‘tiyofen’’ adı verilmiştir. Taş kömürü katranında ve ham petrolde bulunan tiyofen ve basit türevleri kararlı bileşikler olup benzen ve basit türevlerine kaynama noktaları ve kokuları gibi fiziksel özellikleri bakımından büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Tiyofen, renksiz ve naftaline benzer kokusu olan bir moleküldür. Kaynama noktası 84 °C’ dir. Tiyofen asitlere karşı pirol ve furandan daha dayanıklı iken bazik özellik göstermez (Şekil 2.36) (İkizler, 1996).



Şekil 2.36. Tiyofenin yapısı

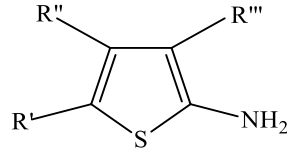
Tiyofenin az sayıda türevine bitkilerde rastlanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi Hindistan’ daki bir bitkiden ele edilen tertenioldür. Biotin ise tetrahidrotiyofen ve indirgenmiş imidazol halkalarını içeren bir bileşik olup yumurta sarısında bulunmaktadır (Şekil 2.37) (Isloor vd., 2010).



Şekil 2.37. Terteniol ve Biotin yapıları

Tiyofenler ve çeşitli heterosiklik halkalı sistemleri içeren türevleri; antimikrobiyal (Isloor vd., 2010; Bondock vd., 2010), antiviral (Rashad vd., 2010), analjezik (Alasgarsamy vd., 2006), antiinflamatuvar (Kumar vd., 2004) ve antikanser (Alqasoumi vd., 2009; Romagnoli vd., 2011) gibi geniş bir alanda biyolojik aktivite göstermektedir.

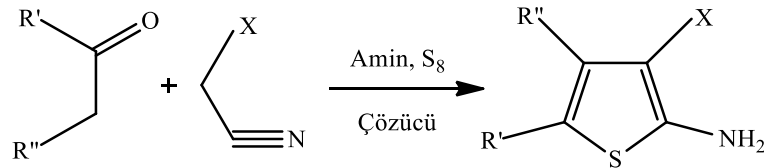
Süstitüe 2-aminotiyofenler, ilaç, tarım ve boya endüstrisinin çeşitli uygulamalarında kullanılan önemli moleküllerdir. Çeşitli Gram(+) ve Gram(-) bakterilere ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktiviteleri, *S. Aureus*, *B. Subtilis* ve *E-coli* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitelerinin yanı sıra antioksidan ve antiinflamatuvar aktivite göstermektedir. Ayrıca bu moleküller boyalar ve azoboyanın öncüleri olmaktadır (Şekil 2.38) (Feroci vd., 2008).



Şekil 2.38. Aminotiyofen yapısı

Aminotiyofenlerin sentezi ilk defa 1965 yılında Gewald vd., tarafından gerçekleştirilerek bu sentez yöntemi Gewald Metodu olarak literatüre geçmiştir (Medou vd., 1999). Bu bileşikler başlangıç materyalleri olarak kullanıldıkları için günümüzde de önemli bir yere sahip olmaktadır.

Gewald 1966 yılındaki çalışmasında etanol, dioksan veya dimetilformamit içerisinde, morfolin, dietilamin veya trietilamin katalizörlüğünde çeşitli aldehitler, ketonlar veya 1,3-dikarbonil bileşiklerinin, malononitril, siyanoasetik esterler, siyanoasetamit veya heteroarilasetonitrillerin ve elementel kükürtün etkileşiminden tek basamakta, yüksek verimlerde çeşitli 2-aminotiyofenler sentezlemiştir (Şekil 2.39) (Sabris vd., 1999).

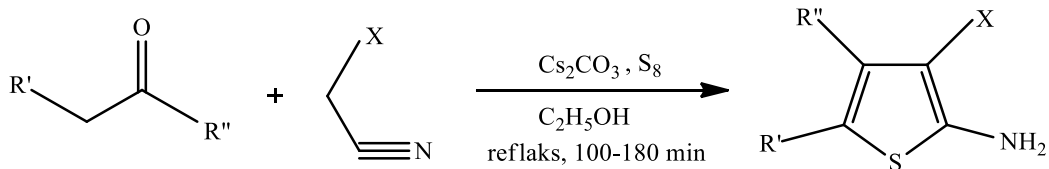


R', R'': H, Alkil, aril, sikloaril, hetaril

X: CN, COOMe, COOEt, CPh, CONH₂, CO, hetaril

Şekil 2.39. Gewald reaksiyonu ile 2-aminotiyofenlerin sentezi

Gewald metodunu kullanarak yapılan diğer bir çalışmada ise 2-aminotiyofen türevlerindietilamin, KF-alümin, L-prolin, etilendiamonyumdiasetat ve sezyumkarbonat katalizörleri ile sentezlemiştir. Çalışmada sezyumkarbonat katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonda çok kısa sürede ve en yüksek verimle (% 85-95) 2-aminotiyofen türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.40) (Moeinpour vd., 2011).

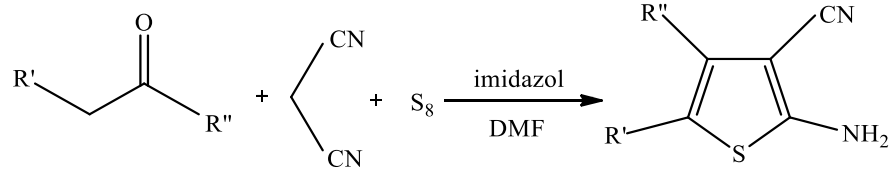


R': CH₃, C₆H₅, C₂H₆, 4-Br-C₆H₄, 4-bütül

R'': H, CH₃, COCH₃, X: CN, COOEt

Şekil 2.40. Aminotiyofen türevlerinin sentezi

Zeng ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada; 2-aminotiyofen türevlerinin sentezi için basit ve verimli bir prosedür geliştirmişlerdir. Gewald metodunu kullandıkları çalışmada katalitik miktarda imidazol, keton ya da aldehitleri, disiyanometan ve elementel kükürt varlığında 60 °C’ de DMF içerisinde karşılık gelen 2-aminotiyofen türevlerine dönüştürmüşlerdir (Şekil 2.41) (Zeng vd., 2011).

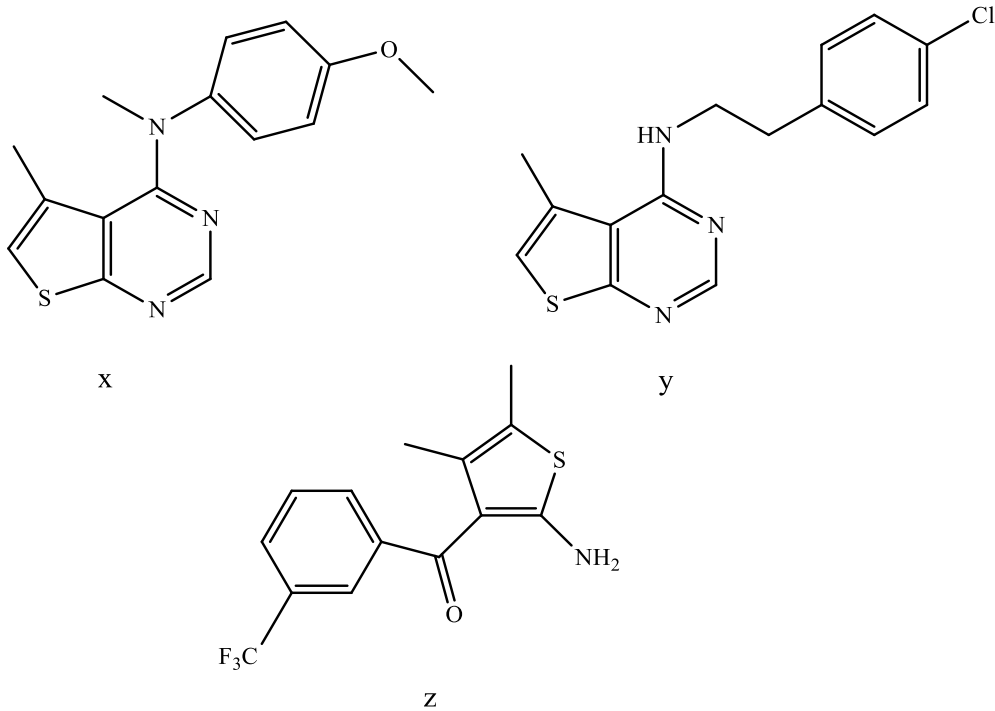


R': H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅, CH₂-C₆H₅, t-C₄H₉, n-C₇H₁₅

R'': H, CH₃, C₃H₇, C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄

Şekil 2.41. Mültisübsitüe 2-aminotiyofen sentezi

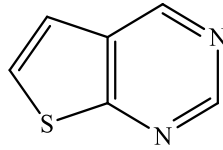
Multisübsitüe 2-aminotiyofenler biyolojik aktif moleküller içerisinde önemli ölçüde ilgi çekmiş ayrıcalıklı yapılardır. Üstelik, 2-aminotiyofen türevlerinin, güçlü bir apoptoz indükleyici ajan (x), potansiyel bir antiinflamatuvar ve antiostiotteoparaz ajan (y), adenozin A1 reseptörlerde (A1AR) allosterik artırıcı bir agonist (z) gibi çeşitli biyolojik uygulamaları saptanmıştır (Şekil 2.42) (Zeng vd., 2011).



Şekil 2.42. Biyolojik önem taşıyan mültisübsitüe 2-aminotiyofen türevleri

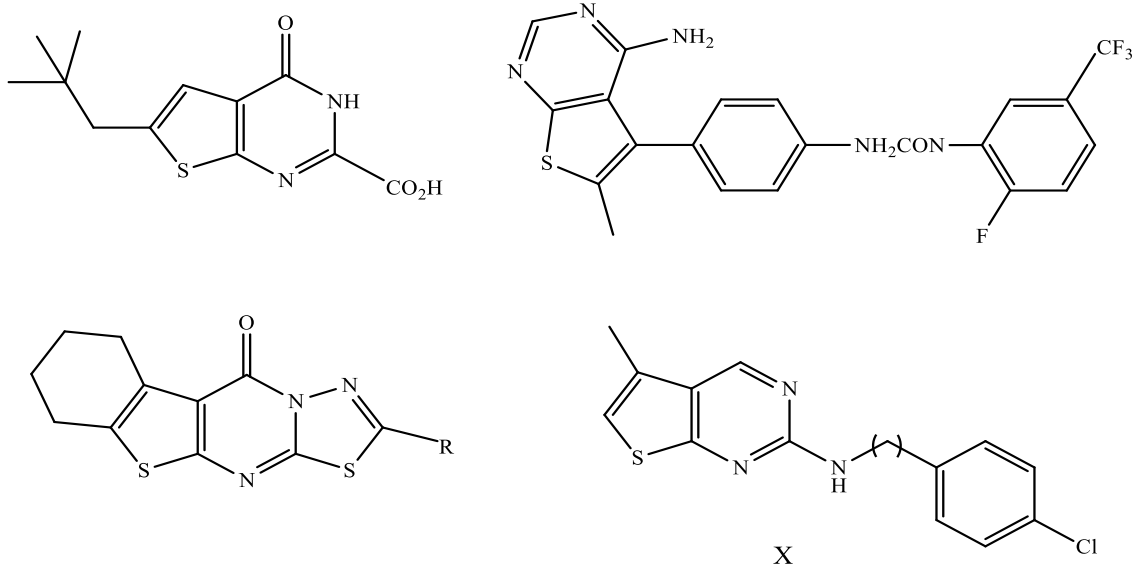
2.3.4. Tiyenopirimidin

Pirimidin ve tiyofen halkasının birleştirilmesi tiyenopirimidinleri oluşturur. Tiyenopirimidin parçası içeren heterosiklikler, önemli farmakolojik ve biyolojik aktiviteleriyle ilgi çekmektedirler. Bu nedenle son yirmi yılda birçok tiyenopirimidin; antienflamatuar, antimikrobiyal, antidepresan, antikanser, antihipertansif, antihistaminik, antiparazitik, antibakteriyal, antitümör, antiviral, antialerjik, analjezik, nörotropik, sedatifve radyasyondan korunma gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 2.43) (Eger vd., 1990; Barnett ve Wilson, 1993; Ghorab, 2000).



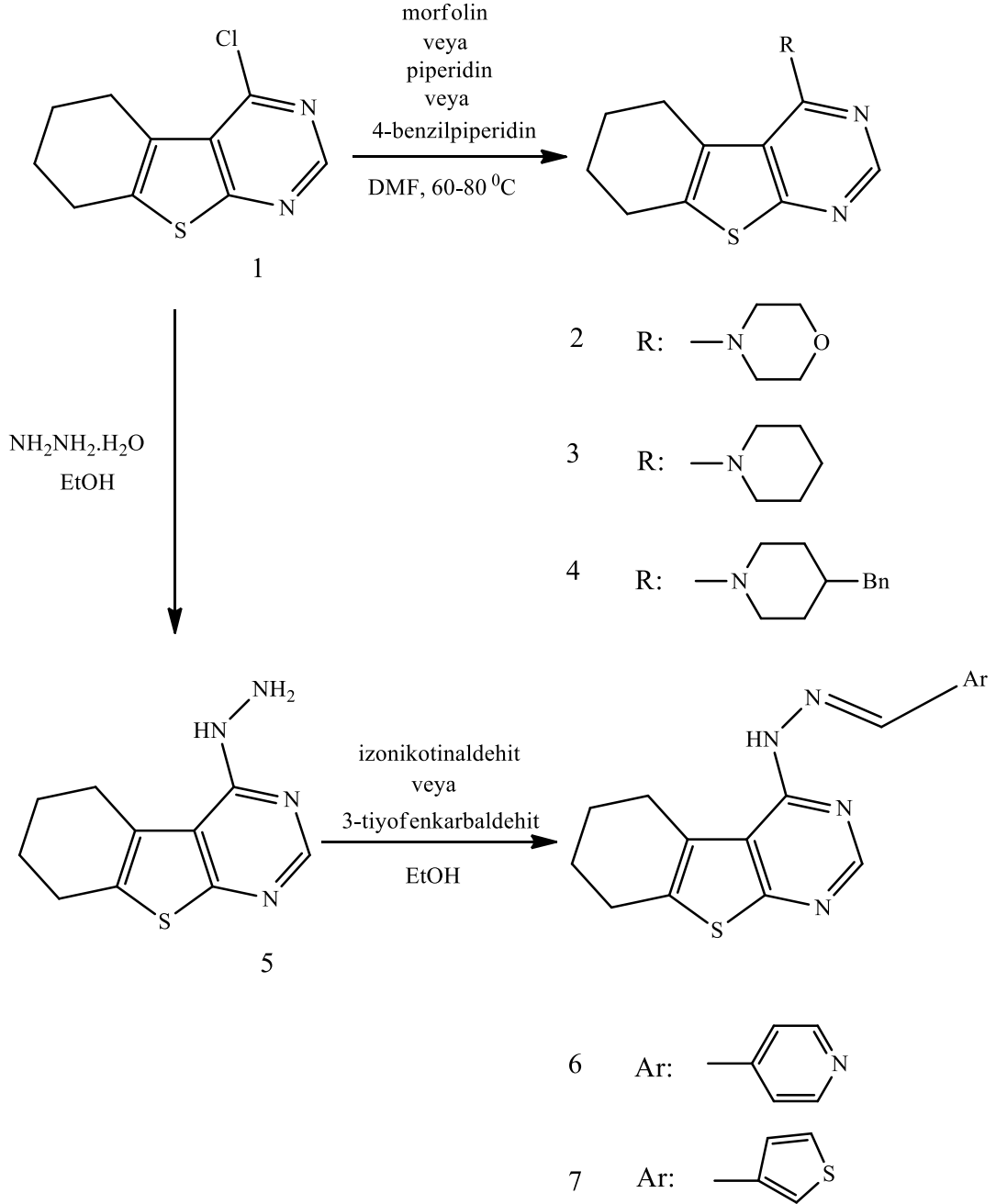
Şekil 2.43. Tiyenopirimidin yapısı

2-Alkil süstitüe edilmiş tiyenopirimidinlerin önemli antifungal ve antibakteriyal aktivite, diğer tiyenopirimidin türevlerinin ise iyi antikonvülzan ve anjiyotensin veya H1 reseptör antagonistik aktivite sergiledikleri saptanmıştır. Ayrıca tiyenopirimidinlerin kimyası, başlangıç materyeli olarak rahatlıkla sentezlenebilen 2-amino-3-karboksi-tiyofenler olduğu için büyük ilgi gördüğü açıklanmıştır (Nirogi vd., 2011). Genel yapısı (x) olarak bilinen bileşikler çeşitli lösemi hücre hatlarına karşı kuvvetli ve spesifik sitotoksiste gösterirken bazı tiyenopirimidin türevlerinin iyi antitümör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.44) (Al-Taisan vd., 2010).



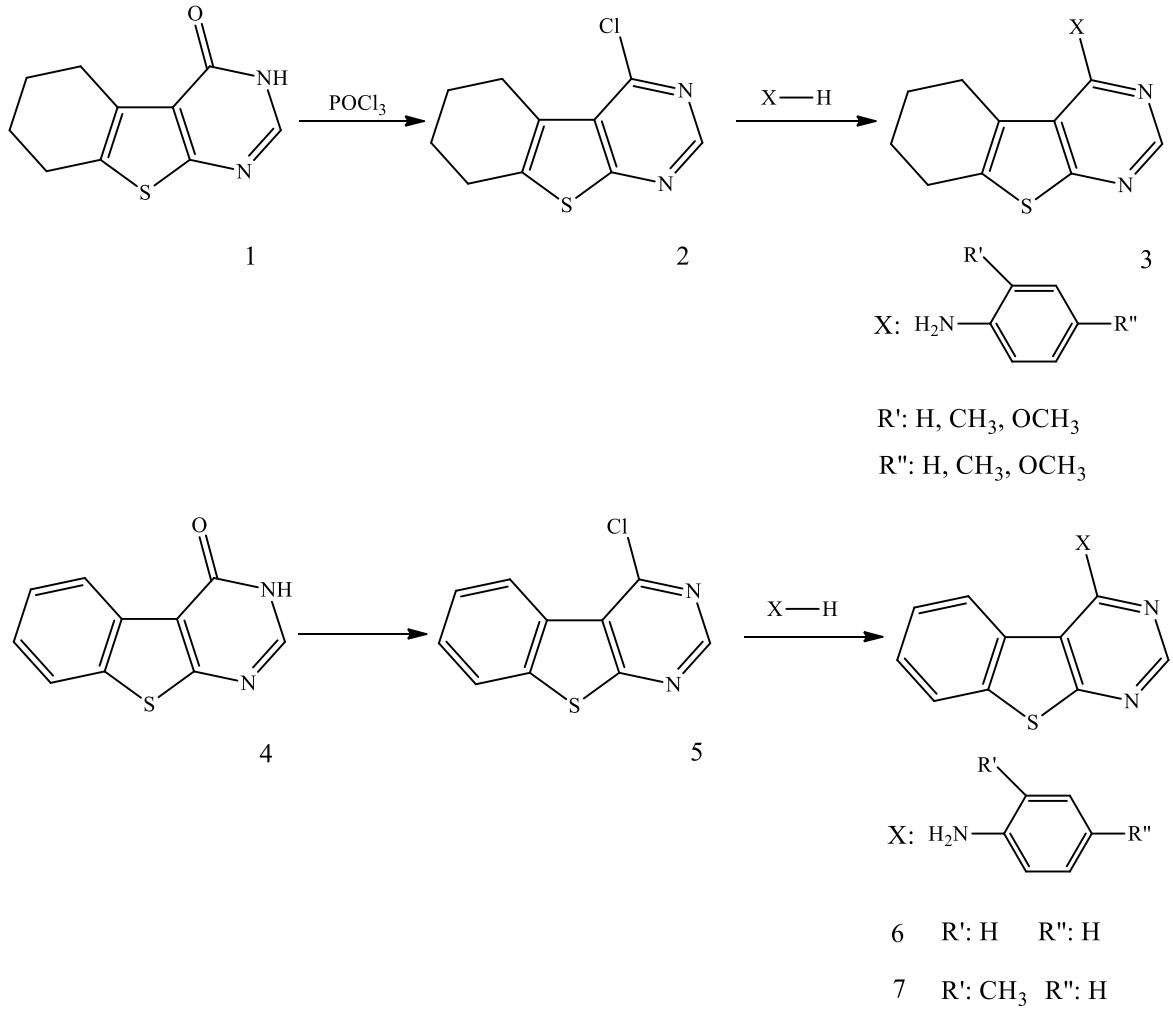
Şekil 2.44. Bazı biyolojik aktif tiyenopirimidinler

2009 yılında yapılan bir çalışmada, tetrahydrobenzotiyenopirimidin halkası içeren bileşiklerin antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini bildirmişler ve yeni biyolojik olarak aktif olabilecek 4-sübstitüeamino veya 4-sübstitüemetilenhidrazin türevlerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerden, 2 nolu bileşiği antifungal aktiflik, 4 nolu bileşiğin antibakteriyel aktiflik; 3, 6 ve 7 nolu bileşiklerinin hem antifungal hem de antibakteriyel aktiflik gösterdiğini açıklamışlardır (Şekil 2.45) (Raafat vd., 2009).



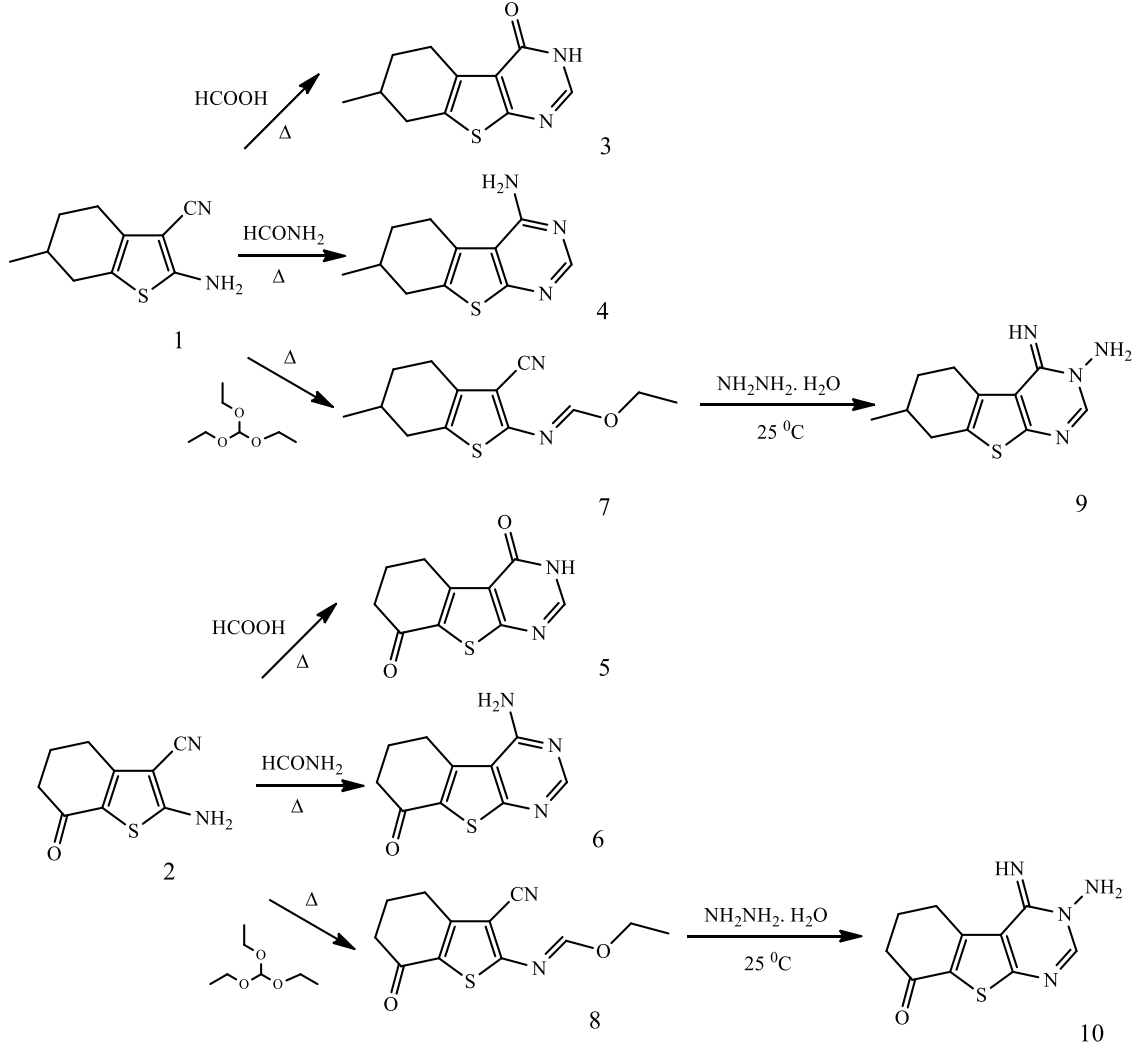
Şekil 2.45. Çeşitli benzotiyenopirimidin türevlerinin sentez yöntemleri

Yapılan bir çalışmada, yapısal iskeleti aşağıda belirtilen bileşiklerden tiyenopirimidin bileşikleri sentezlemişlerdir. Bu amaçla etil-2-aminotiyofen-3-karboksilatın uygun türevlerinin formamit ile halkalaştığı tepkimelerle tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-on türevleri hazırlanmıştır. Ardından fosforoksiklorür ile klor süstitüentli bileşikler hazırlanmıştır. Son olarak dimetilformamidin uygun anilin türevleri ile tepkimesinden farklı süstitüent grupları içeren 4-anilintiyeno[2,3-d]pirimidin türevleri sentezlemişlerdir. 6 ve 7 nolu bileşiklerin, anti-EGFR özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 2.46) (Pedeboscq, 2010).



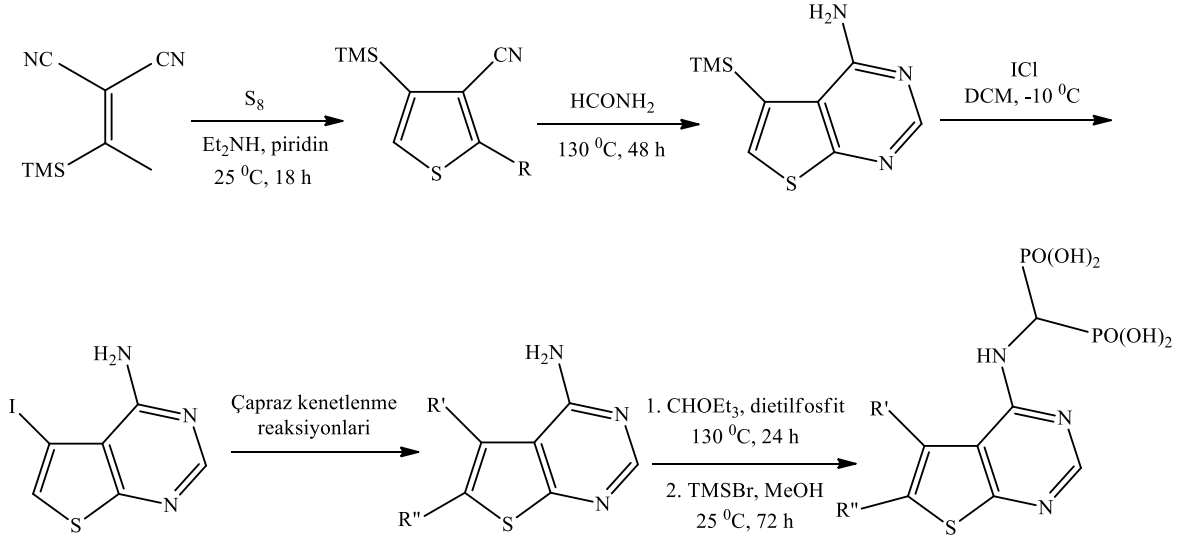
Şekil 2.46. 4-Aminotiyeno[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi

Tiyenopirimidin bileşiklerini sentezlemek amacıyla 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiyofen-3-karbonitril (1) ve 2-amino-7-okso-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiyofen-3-karbonitril (2) bileşiklerini çıkış maddeleri olarak kullanarak 3-10 maddelerini sentezlemiştir. Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi sonucunda 4 ve 6 bileşiklerinin antibakteriyel, 9 ve 10 bileşiklerinin antifungal aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Şekil 2.47) (Khazı vd., 2009).



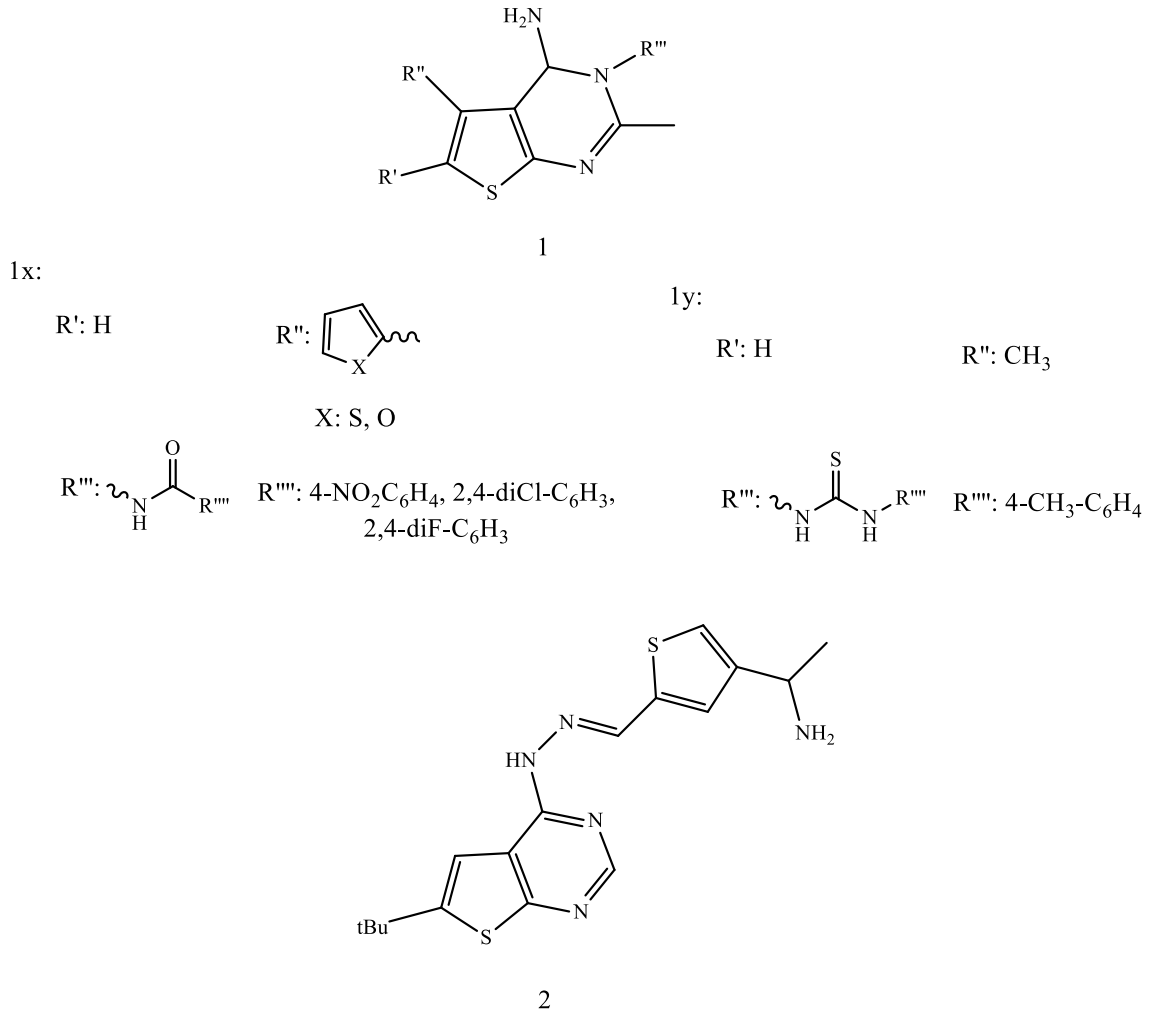
Şekil 2.47. Bazı tiyenopirimidin sentezleri

Leung ve grubu farklı iki başlangıç maddesi kullanılarak 6-bromotiyeno[2,3-d]pirimidin-4-amin elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerden 6-sübstitüe-tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-amin-o-bifosfat türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşikler antifungal, antiviral ve antikanser konusunda son derece etkindir (Şekil 2.48) (Leung vd., 2013).



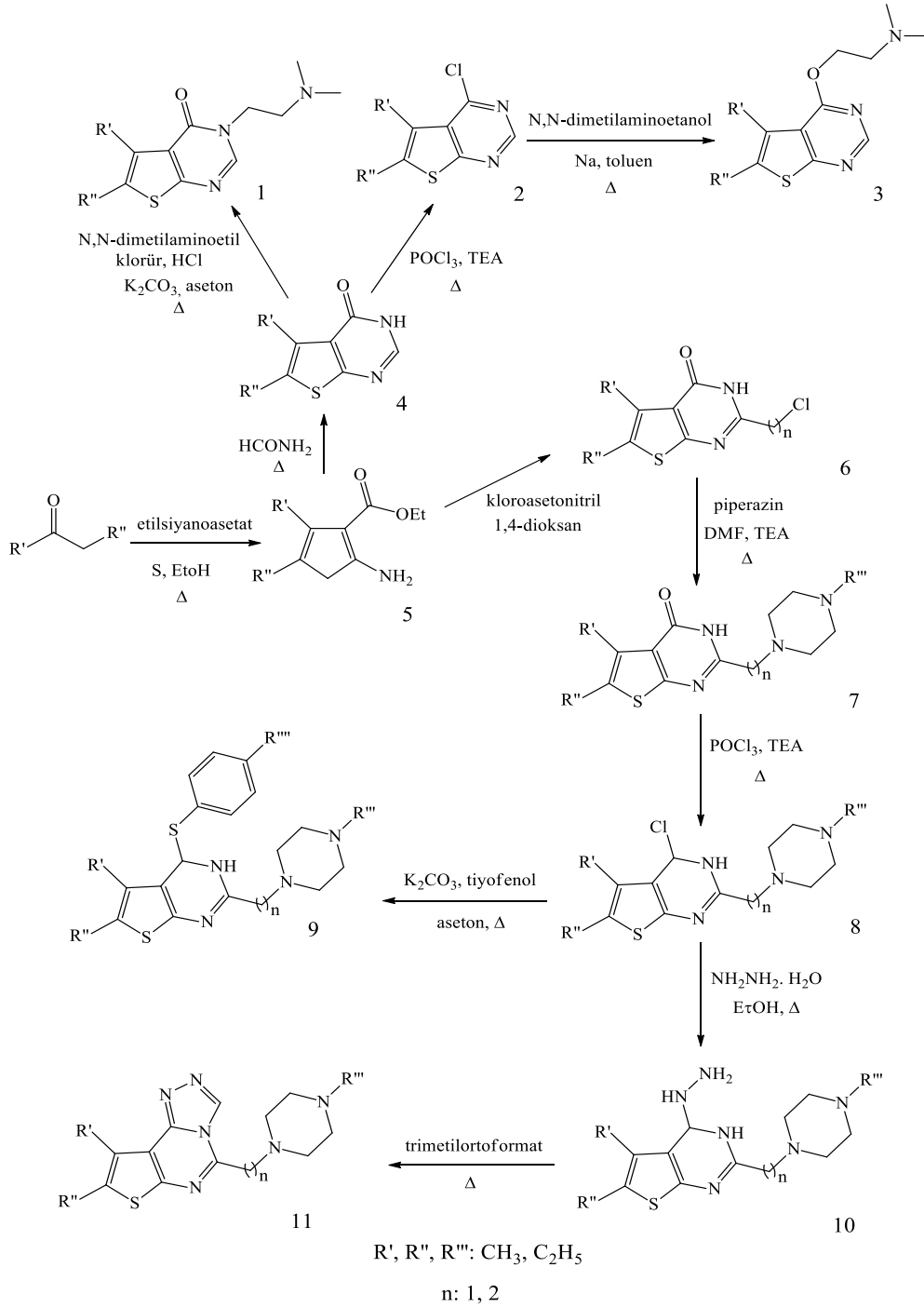
Şekil 2.48. 6-Sübstitüe-tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-amin-o-bifosfat türevleri sentezi

Tiyenopirimidinler potansiyel biyoaktif moleküllerdir. Tiyenopirimidinler biyojenik pürinlerin ve potansiyel sayılabilen nükleik asit antimetabolitlerinin yapısal analoglarıdır. Bunların biyolojik aktiviteleri geniş bir spektrum ile karakterize edilmiştir. Tiyenopirimidin türevleri 1y bileşiği antienflamatuar aktivite gösterirken, 1x, belirgin antibakteriyel ve antimikrobakteriyel aktivite gösterdiği açıklanmıştır. 2 bileşiğinin kanser gibi hiperproliferatif hastalığının tedavisinde yararlı olabileceği ayrıca antibakteriyel ve antifungal aktivitelerin her ikisini de sergilediği bildirilmiştir (Şekil 2.49) (Raafat vd., 2009).



Şekil 2.49. Bazı biyoaktif tiyenopirimidin türevleri

Nirogi ve grubunun yaptıkları çalışmada; çeşitli fonksiyonlu tiyepirimidinler basit sentetik metotla sentezlenmiştir. Bu metodun ilk basamağını Gewald reaksiyonunu kapsamaktadır. Bu fonksiyonlu tiyepirimidinler çeşitli biyolojik öneme sahip yeni bileşiklere dönüştürülerek (2, 4, 10) hücre dışı biyolojik aktiviteleri incelenerek umut verici ajanolarak açıklanmıştır (Şekil 2.50) (Nirogi vd., 2011).



Şekil 2.50. Çeşitli tiyepirimidin türevleri sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

3.1.1. Kullanılan Maddeler

Asetik asit	(Merck)
Etanol	(Merck)
Etilizotiyosiyanat	(Alfa Aesar)
Fenilizotiyosiyanat	(Alfa Aesar)
Hidrazin hidrat	(Merck)
4-Klorofenilizotiyosiyanat	(Aldrich)
2,4-Diklorofenilizotiyosiyanat	Aldrich)
3,4-Diklorofenilizotiyosiyanat	(Aldrich)
Susuz toluen	(Aldrich)
Kükürt (elementel)	(Merck)
Metilizotiyosiyanat	(Aldrich)
4-Metilfenilizotiyosiyanat	(Alfa Aesar)
4-Metoksifenilizotiyosiyanat	(Alfa Aesar)
Morfolin	(Merck)
Potasyum karbonat	(Merck)
Siklopentanon, Sikloheksanon, Sikloheptanon	(Riedel-de Haen)
2-Siyanoasetamit	(Merck)
Sodyum hidroksit	(Riedel-de Haen)
Süksinik anhidrit	(Alfa Aesar)
Sülfürik asit	(Sigma Aldrich)

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Karıştırıcı: Heidolph MRHEI-Standard Ayarlı Isıtıcı Karıştırıcı

İnkübatör: Nüve Cooled Incubator ES 120 Soğutmalı İnkübatör

UV Lambası: UVGL-58 Handheld UV Lamp 6 watt, 254/365 nm, P/N 95-0007-06

Element Analiz Cihazı: Leco CHNS Elementel Analiz Aleti

Erime Noktası Tayini Cihazı: WRS-2A Microprocessor Erime Noktası Tayini Cihazı

Infrared Spektrometresi (IR): Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre Cihazı

NMR Spektroskopisi (NMR): Bruker DPX 500 NMR Spektrometresi

Kütle Spektrometresi (MS): Agilent 1100 MSD Kütle Spektrometresi

3.1.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

Tohum Çimlenmesi

Elde edilen bileşiklerin sürgün edilme süreci, % 40 nem, 25 °C’ de ve karanlık ortam kullanarak Nüve Cooled Incubator ES 120 Soğutmalı İnkübatör’ den sağlanmıştır.

C, H, N Tayini

Kristalize bileşiklerin C, H, N yüzdelerinin analizi bir Leco CHNS Elementel Analiz Cihazı kullanılarak alınmıştır.

Erime Noktası Tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz edilmiş maddenin bir ucu açık kapiler borulara 1/5 cm kadar doldurularak WRS-2A Microprocessor Erime Noktası Tayini cihazında yapılmıştır.

Infrared Spektrumların Alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, maddenin yaklaşık % 1 oranında KBr içinde karıştırılarak hazırlanan tabletleri kullanarak bir Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre’ de alınmıştır.

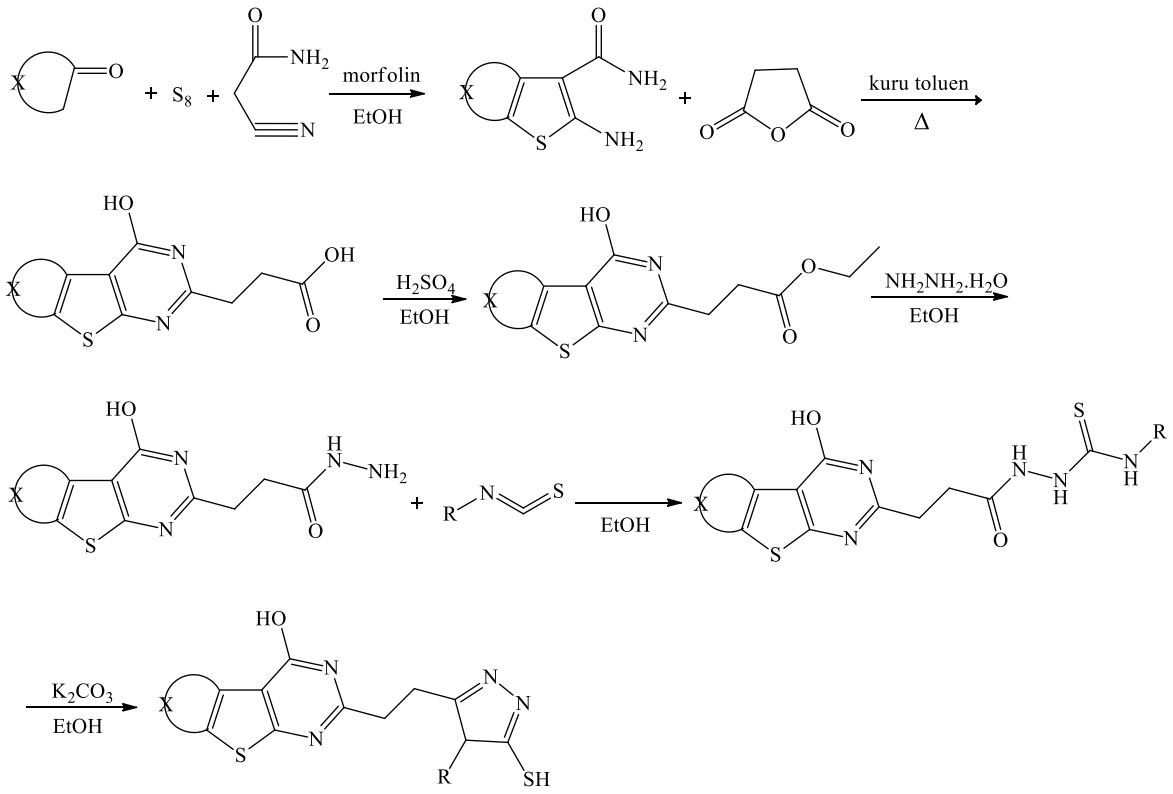
NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları, yaklaşık 20 mg kadar maddenin DMSO-*d*₆ veya CDCl₃ içindeki çözeltisinde TMS’ e karşı bir Bruker DPX 500 NMR Spektrometre’ de alınmıştır.

MS Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ES-MS (Elektron-Spray Kütle Spektroskopisi) spektrumları, maddenin asetonitrildeki çözeltisi kullanılarak “Electron Spray” tekniği kullanarak bir Agilent 1100 MSD Kütle Spektrometre’ de alınmıştır.

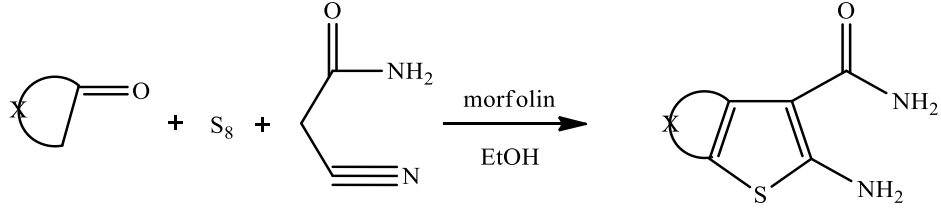
3.2. Sentezler



Şekil 3.1. Genel sentez şeması

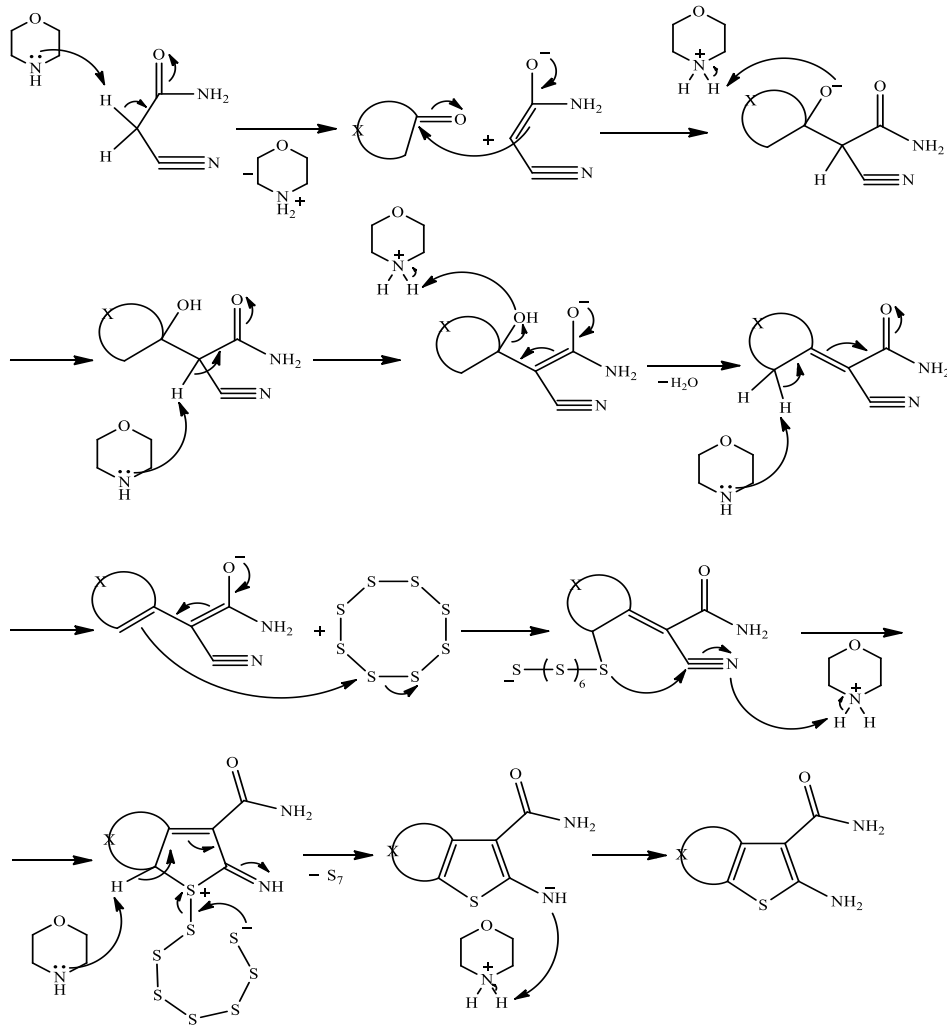
3.2.1. Tiyofen Türevlerinin Sentezi (Gewald Sentezi)

220 mmol uygun keton türevi, 23 mmol kükürt (S_8) ve 240 mmol 2-siyanoasetamid reaksiyon ortamına 20 mL morfolin eklenip etanol içinde $40^\circ C$ bir gün boyunca reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Oluşan ürün suya dökülerek çöktürülmüştür. Çöken tiyofen türevleri (1, 7, 13) süzülüp, alınmıştır. Etil alkolden kristallendirilmiştir.



X: $(-CH_2)_3$, $(-CH_2)_4$, $(-CH_2)_5$

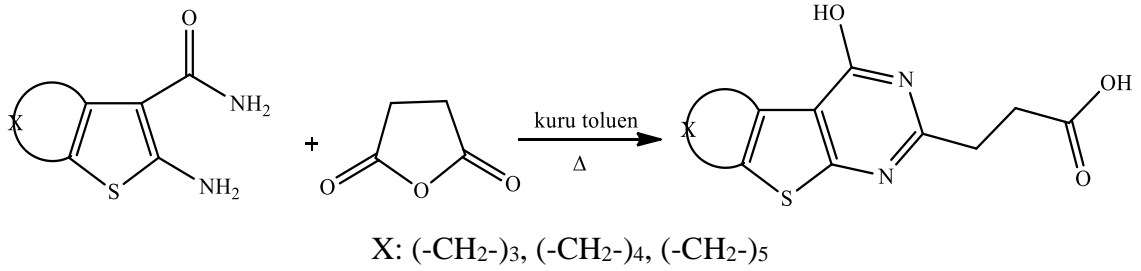
Önerilen mekanizma:



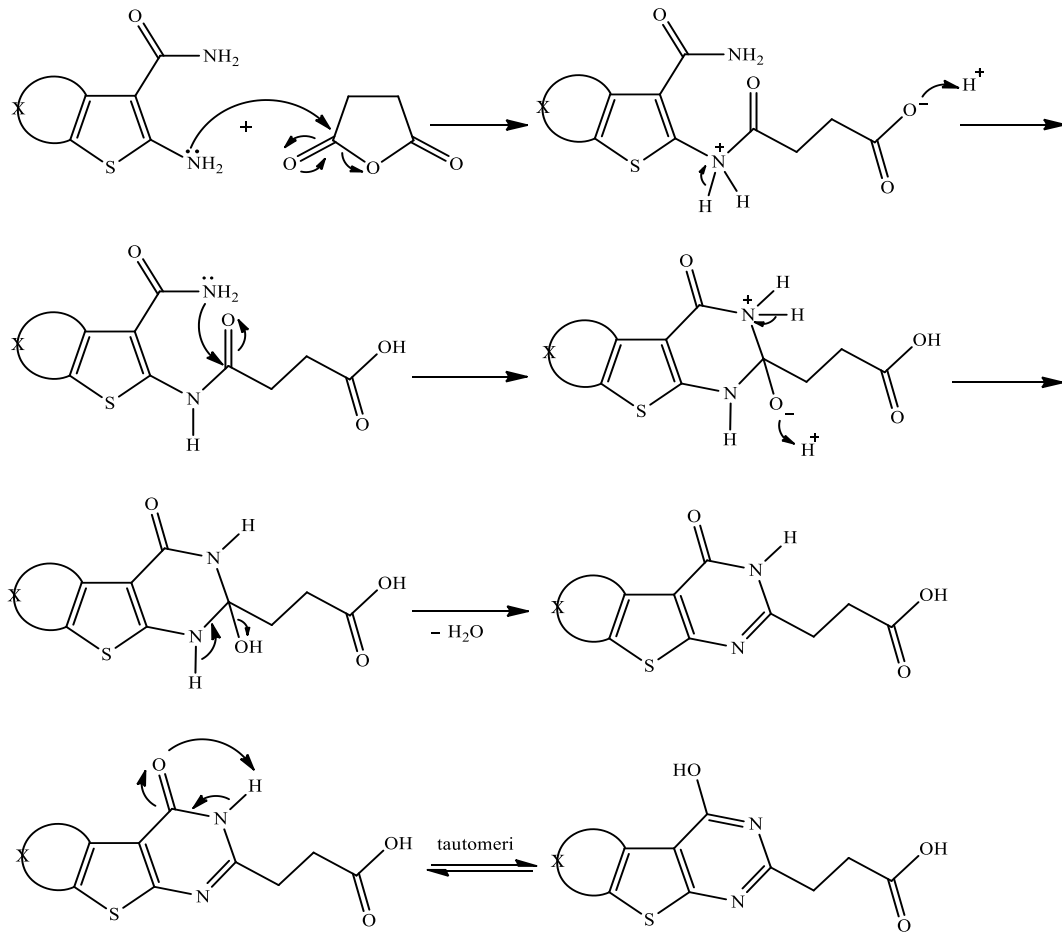
Şekil 3.2. Tiyofen halkası oluşturma basamağı

3.2.2. Tiyenopirimidin Türevlerinin Sentezi

120 mmol uygun tiyofen türevi (1, 7, 13), 130 mmol reaktif kuru toluen içerisinde geri soğutucu altında altı saat kaynatılmıştır. Reaksiyon ortamı soğutulduktan sonra evaporatör ile toluen uçurulmuştur. Üzerine 160 mL NaOH çözeltisi ilave edilmiştir. İki saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Suya dökülerek asetik asit ile nötralize edilmiştir. Çöken tiyenopirimidin türevleri (2, 8, 14) süzülüp, alınmıştır. Etil alkolden kristallendirilmiştir.



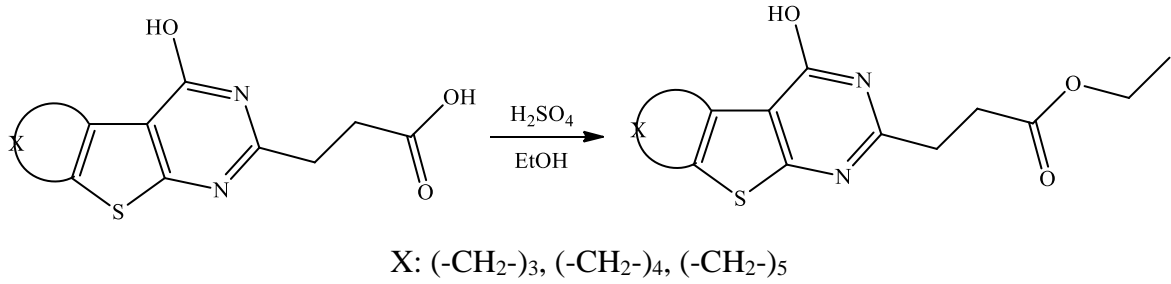
Önerilen mekanizma:



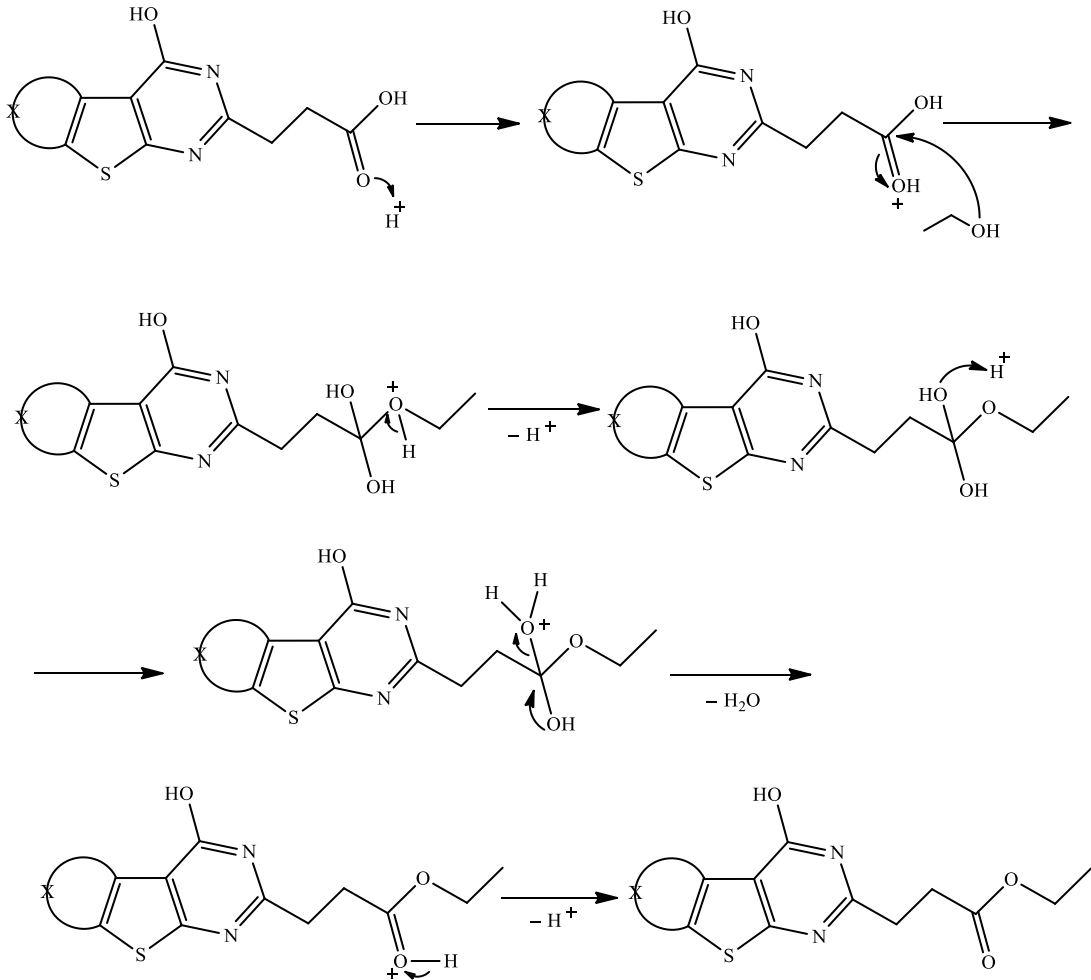
Şekil 3.3. Tiyenopirimidin halkası oluşturma basamağı

3.2.3. Ester Türevlerinin Sentezi

110 mmol uygun tiyopirimidin türevi (2, 8, 14), 5 mL sülfürik asit ile etanol içerisinde üç saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Su ile yıkanarak süzülmüştür. Çöken tiyopirimidin etilesteri türevleri (3, 9, 15) kurutularak etil alkolden kristallendirilmiştir.



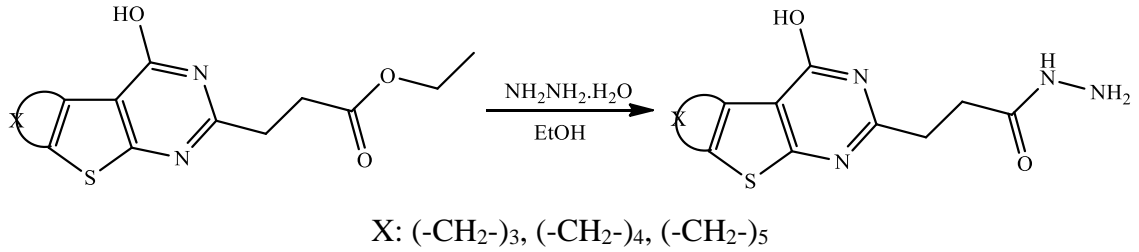
Önerilen mekanizma:



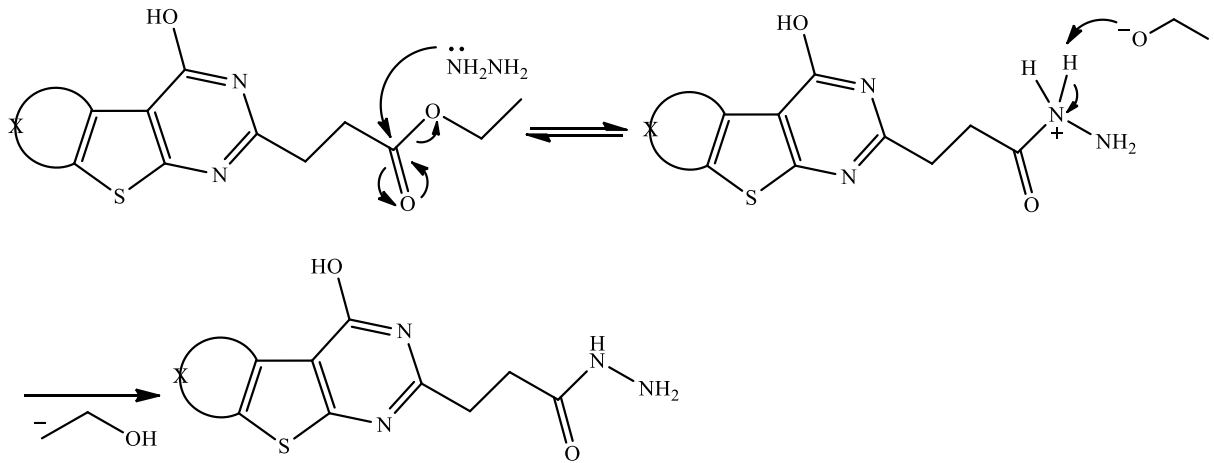
Şekil 3.4. Esterleme basamağı

3.2.4. Hidrazit Türevlerinin Sentezi

85 mmol uygun tiyepirimidin etilesteri türevi (3, 9, 15), 10 mL etanol içerisinde geri soğutucu altında bir gün kaynatılmıştır. İTK ile kontrol edilerek bitirilmiştir. Çöken tiyepirimidin hidrazit türevleri reaksiyon ortamında çöktürülmüştür. Ardından süzülerek alınıp, kurutulup etil alkolden kristallendirilmiştir.



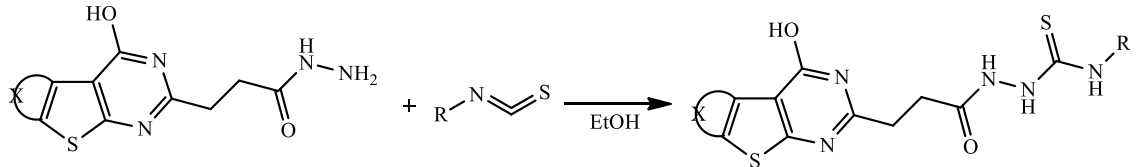
Önerilen mekanizma:



Şekil 3.5. Hidrazinleme basamağı

3.2.5. Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi

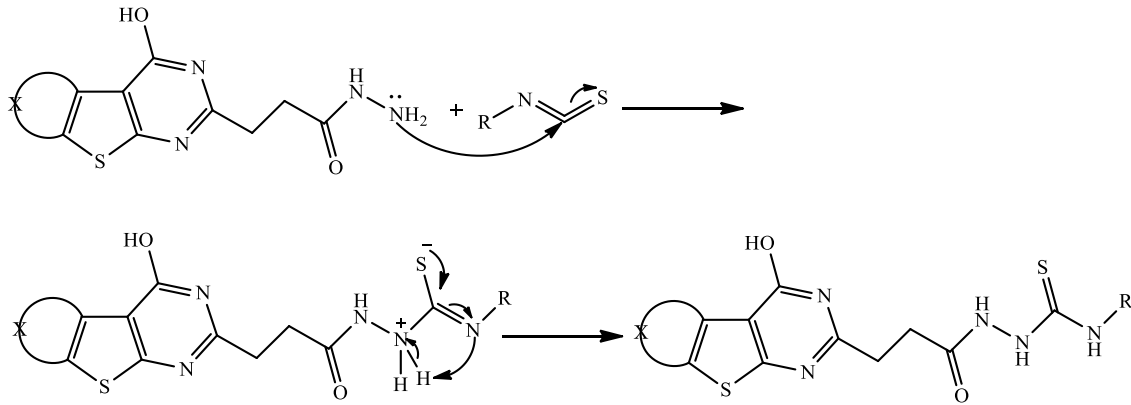
15 mmol uygun tiyopirimidin hidrazit türevleri, 15 mmol uygun izotiyosiyanat türevleri ile etanol içerisinde geri soğutucu altında iki gün kaynatılmıştır. İTK uygulandığında ürünler parlak lekeli olarak gözlenmiştir. Tiyopirimidin izotiyosiyanat türevleri (5a-d, 11a-h, 17a-d) reaksiyon ortamı soğuduktan sonra çökelmiştir. Ham ürünler süzülüp alındıktan sonra etil alkolden kristallendirilmiştir.



X: $(-\text{CH}_2-)_3$, $(-\text{CH}_2-)_4$, $(-\text{CH}_2-)_5$

R: $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-Cl}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-2,4-Cl}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-3,4-Cl}$

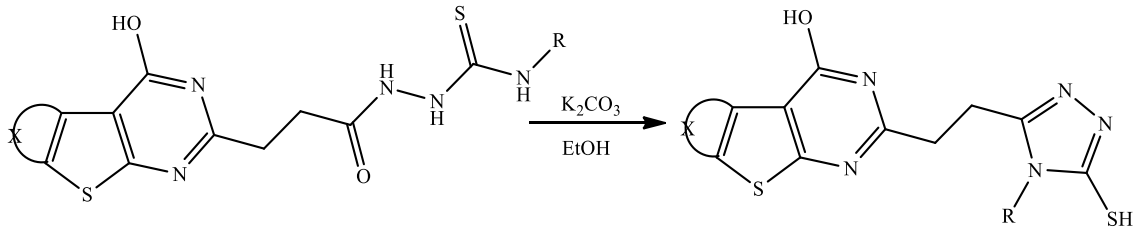
Önerilen mekanizma:



Şekil 3.6. İzotiyosiyanatlama basamağı

3.2.6. Triazol Türevlerinin Sentezi

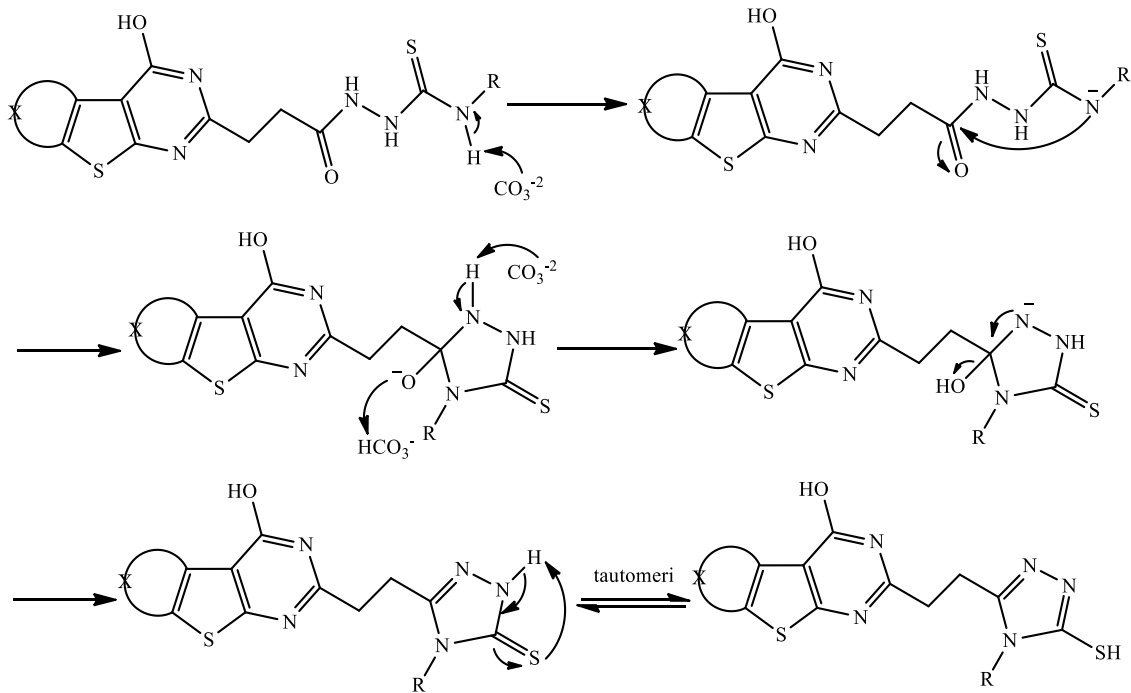
8 mmol uygun tiyopirimidin tiyosemikarbazit türevi (5a-d, 11a-h, 17a-d), 40 mmol reaktif potasyum karbonat ile etanol içerisinde iki saat kaynatılmıştır. Suya dökülerek asetik asit ile nötralize edilip bir gün bekletilmiştir. Çöken sonuç ürünler (6a-d, 12a-h, 18a-d) süzülüp alınmıştır. Ham ürünler süzülüp alındıktan sonra etil alkolden kristallendirilmiştir.



X: $(-CH_2)_3$, $(-CH_2)_4$, $(-CH_2)_5$

R: $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_6H_5$, $-C_6H_4-p-CH_3$, $-C_6H_4-p-OCH_3$, $-C_6H_4-p-Cl$, $-C_6H_4-2,4-Cl$, $-C_6H_4-3,4-Cl$

Önerilen mekanizma:



Şekil 3.7. Triazol halkası oluşturma basamağı

Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşikler

Bileşik	X	R
6a	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
6b	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph
6c	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph-4-CH ₃
6d	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph-4-Cl
12a	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
12b	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
12c	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph
12d	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph-4-CH ₃
12e	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph-4-OCH ₃
12f	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph-4-Cl
12g	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph-2,4-Cl ₂
12h	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph-3,4-Cl ₂
18a	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
18b	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph
18c	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph-4-CH ₃
18d	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Ph-4-Cl

3.3. Yöntemler

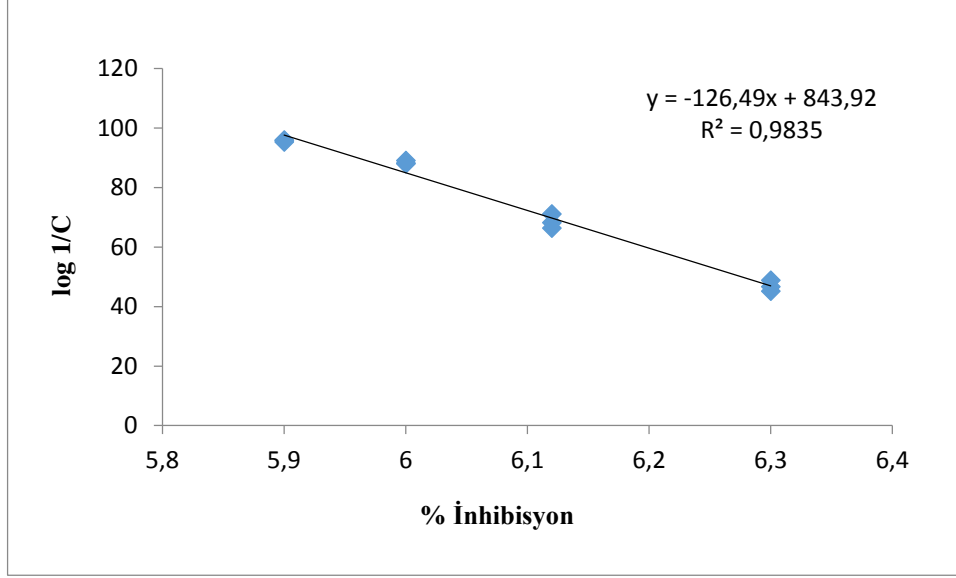
Elde edilen bileşikler inkübatör cihazında *Lepidium sativum* L. tohumları üzerinde test edilmiştir.

Bir miktar *Lepidium sativum* L. petri kabında bir gün çimlendirildikten sonra düzgün filizlenmiş olan 25 tanesi ayrı bir petri kabına alınarak 10 mL % 0,5' lik hidroksi metil selüloz çözeltisine eklenmiştir. Bu şahit petri kabıdır. Elde edilen bileşiklerden dimetilsülfoksit (DMSO) ile seyreltik stok çözeltiler hazırlanmıştır. Her bileşiğin stok çözeltisinden alınarak % 0,5' lik hidroksi metil selüloz ile farklı seyretmeler ile 10 mL' lik petriler hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir seyretmesi için 3 tekrar petrisi hazırlanmıştır. Bu süre sonunda kök uzunlukları ölçülerek Eşitlik 3.1 ile inhibisyon değeri hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Inhibisyon} = \frac{\text{şahit petrideki kök uzaması ortalaması} - \text{test petrideki kök uzaması ortalaması}}{\text{şahit petrideki kök uzaması ortalaması}} \times 100$$

(3.1)

% İnhibisyon değerleri (y) ile bileşiklerin derişimlerinden hesaplanan log (1/C) değerleri (x) grafiğe alınarak bir doğru çizilmiş ve $y=mx+n$ doğru denklemi hesaplanmıştır. Bu denklemden yola çıkılarak, % 50 inhibasyondaki log (1/C) değeri hesaplanmıştır. % 50 inhibisyon toksik dozdur. Bu sebeplebu değer TD₅₀ olarak kaydedilmiştir. Bu grafik ve hesaplama tüm hedef bileşikler için yapılmıştır.



Şekil 3.8. 2-(2-(4-(2,4-Diklorofenil)-5-merkapt-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin bileşiğinin doğru denklemi

Yukarıdaki Şekil 3.8’ deki denklemde $y=50$ iken x değerleri bulunur. Bu bulunan x değerleri deneysel TD₅₀ değerleridir.

Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri İncelemesi

QSAR çalışması olarak bilinen çalışmanın ayrıntıları aşağıdaki gibidir.

Moleküldeki yapının fizikokimyasal parametreleri ile biyolojik etkinin birbiriyle olan ilişkileri incelenmiştir. Bunun için fitotoksik etki sonuçları olan TD₅₀ değerleri kullanılmıştır. Fizikokimyasal parametre olarak hidrofobik parametreler (partisyon katsayısı, clog P ve Hansch aromatik sabitesi π), elektronik parametreler (Hammet sabiti, σ ve Swain-Lupton sabiti, F) ve sterik parametreler (Taft sabiti, E_s ve molar refraktivite, MR) kullanılır. clog P değeri internet sitesi üzerinden otomatik olarak hesaplanmıştır. π , σ , F ve MR parametreleri Hansch yöntemine göre teorik olarak, E_s parametresi ise Taft yöntemine göre teorik olarak hesaplanmıştır. Biyolojik etki ve altı fizikokimyasal parametreye Excel yardımı korelasyon uygulanmıştır. Ardından Eşitlik 3.2’ deki gibi farklı

parametreler için eşitlikler yazılmıştır. Çoklu regresyon sonuçlarına göre istatistiki açıdan en uygun denklem Eşitlik 3.3' deki olarak seçilmiştir.

$$\text{Biyolojik aktivite} = \text{Parametre katsayısı } (\pm \text{ parametre standart hatası}) \text{ parametre} + \text{ parametre katsayısı } (\pm \text{ parametre standart hatası}) \text{ parametre} + \text{ kesişim katsayısı } (\pm \text{ kesişim standart hatası}) \quad (3.2)$$

$$\text{Biyolojik aktivite} = 0,118 (\pm 0,063) \text{ clogP} - 0,107 (\pm 0,201) \sigma + 5,540 (\pm 0,307)$$

$$r = 0,468 \quad s = 0,201 \quad (3.3)$$

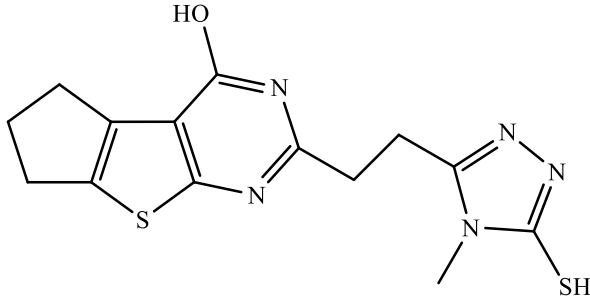
Seçilen denklem ile fitotoksik etki her bir hedef bileşik için hesaplanmıştır. Elde edilen deneysel TD₅₀ değerleri ile kullanılacak fizikokimyasal parametrelerle, Hansch denkleminden elde edilen teorik sonuçlar yorumlanarak bir yapı-etki ilişkisi belirlenmiştir.

Deneysel ve teorik TD₅₀ değerleri ile kıyaslanarak moleküler yapının biyolojik etkiyle olan ilişkisi ortaya konularak yorumlanmıştır. Böylece en etkili bileşiğin süstitüent açısından değerlendirilmesi yapılarak sonraki sentezlerde uygun moleküler yapı üzerinde daha fazla mantık yürütülebilir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Hedef Bileşiklerin Sonuçları

2-(2-(4-Metil-5-merkпто-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7-trimetilentiyo[2,3-d]pirimidin (6a)



Verim: % 88

E.n.: >300 °C

Analiz : C₁₄H₁₅N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 50,43 H: 4,53 N: 21,00

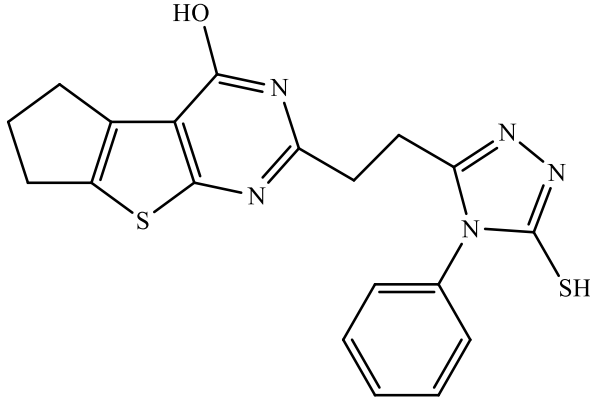
Bulunan (%) : C: 50,64 H: 4,42 N: 20,88

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3200-3050 (N-H gerilim bandı), 2950 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1660 (C=O gerilim bandı), 1600-1574 (C=C, C=N gerilim bandı), 1503 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,37-2,39 (2H, m, trimetilen halkası), 2,90 (4H, t, J: 7,09 Hz, etilenköprüsü), 3,03 (2H, t, J: 7,12 Hz, trimetilenhalkası), 3,06 (2H, t, J: 7,15 Hz, trimetilenhalkası), 3,46 (3H, s, metil), 12,25 (1H, s, OH), 13,53 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 334 (M+1)

2-(2-(4-Fenil-5-merkpto-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7-trimetilentiyo[2,3-d]pirimidin (6b)



Verim: % 86

E.n.: 281,7 °C

Analiz : C₁₉H₁₇N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 57,70 H: 4,33 N: 17,71

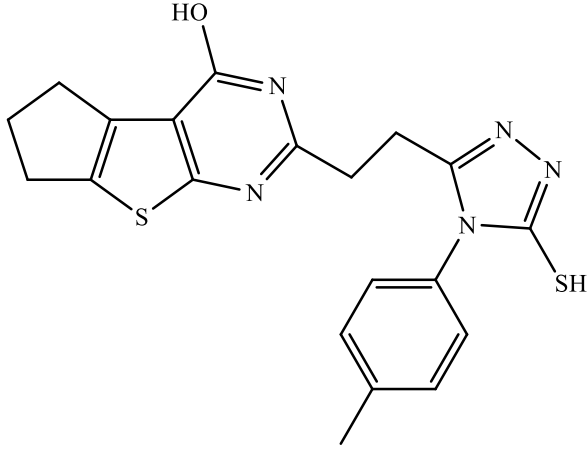
Bulunan (%) : C: 57,81 H: 4,20 N: 17,83

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3300-3100 (N-H gerilim bandı), 3039 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2953 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 1587-1563 (C=C, C=N gerilim bandı), 1486 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,35-2,38 (2H, m, trimetilen halkası), 2,84-2,90 (4H, m, etilen köprüsü), 2,98 (4H, t, J: 7,21 Hz, trimetilen halkası), 7,45 (1H, d, J: 7,24 Hz, fenil), 7,55-7,62 (4H, m, fenil), 12,38 (1H, s, OH), 13,71 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 396 (M+1)

2-(2-(4-(4-Metilfenil)-5-merkпто-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7-trimetilentiyo[2,3-d]pirimidin (6c)



Verim: % 89

E.n.: 239,5 °C

Analiz : C₂₀H₁₉N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 58,66 H: 4,68 N: 17,10

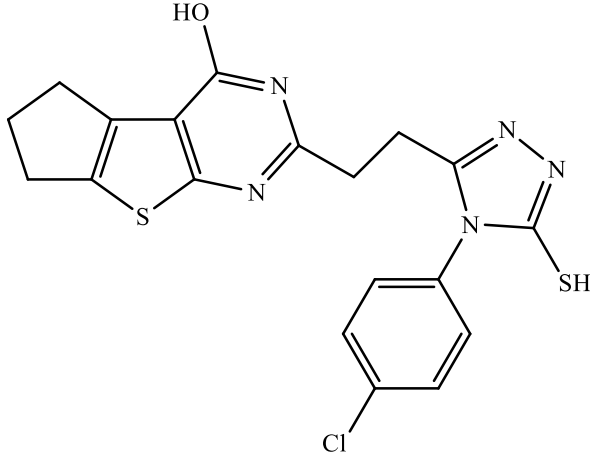
Bulunan (%) : C: 58,78 H: 4,55 N: 16,54

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3250-3100 (N-H gerilim bandı), 3050 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2935-2850 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1671 (C=O gerilim bandı), 1573 (C=C, C=N gerilim bandı), 1514-1493 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,35-2,37 (2H, m, trimetilen halkası), 2,39 (3H, s, metil), 2,51 (4H, t, J: 7,11 Hz, etilen köprüsü), 2,83-2,90 (4H, m, trimetilen halkası), 7,29 (2H, d, J: 8,21 Hz, fenil), 7,38 (2H, d, J: 8,17 Hz, fenil), 12,38 (1H, s, OH), 13,71 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 410 (M+1)

2-(2-(4-(4-Klorofenil)-5-merkпто-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7-trimetilentiyeno[2,3-d]pirimidin (6d)



Verim: % 90

E.n.: >300 °C

Analiz : C₁₉H₁₆ClN₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 53,08 H: 3,75 N: 16,29

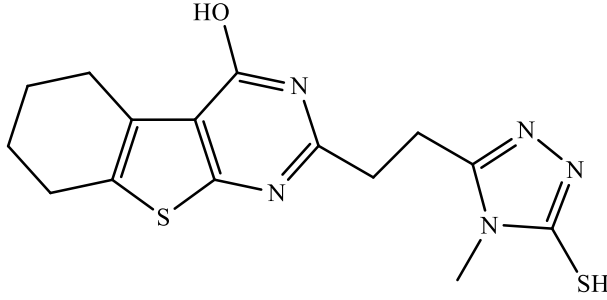
Bulunan (%) : C: 53,22 H: 3,60 N: 16,18

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3300-3150 (N-H gerilim bandı), 3070 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2920 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1645 (C=O gerilim bandı), 1574 (C=C, C=N gerilim bandı), 1494 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,33-2,39 (2H, m, trimetilen halkası), 2,51 (4H, t, J: 7,18 Hz, etilen köprüsü), 2,86-2,95 (4H, m, trimetilen halkası), 7,46 (2H, d, J: 8,62 Hz, fenil), 7,64 (2H, d, J: 8,63 Hz, fenil), 12,43 (1H, s, OH), 13,20 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 430 (M+1)

2-(2-(4-Metil-5-merkpto-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (12a)



Verim: % 84

E.n.: >300 °C

Analiz : C₁₅H₁₇N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 51,85 H: 4,93 N: 20,16

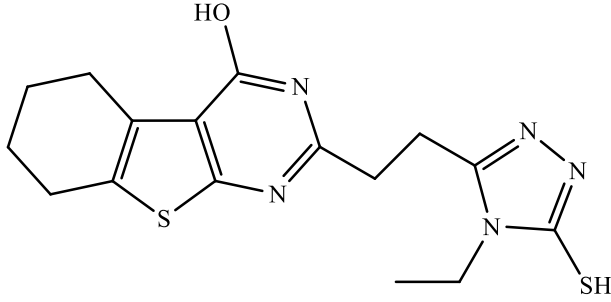
Bulunan (%) : C: 52,01 H: 4,76 N: 20,00

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3300-3030 (N-H gerilim bandı), 2933 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1866 (C=O gerilim bandı), 1580 (C=C, C=N gerilim bandı), 1484 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,74-1,80 (4H, m, tetrametilen halkası), 2,72-2,85 (4H, m, etilen köprüsü), 3,03 (2H, t, J: 7,07 Hz, tetrametilen halkası), 3,11 (2H, t, J: 7,33 Hz, tetrametilen halkası), 3,45 (3H, s, metil), 12,33 (1H, s, OH), 13,48 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 348 (M+1)

2-(2-(4-Etil-5-merkпто-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (12b)



Verim: % 84

E.n.: >300 °C

Analiz : C₁₆H₁₉N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 53,16 H: 5,30 N: 19,37

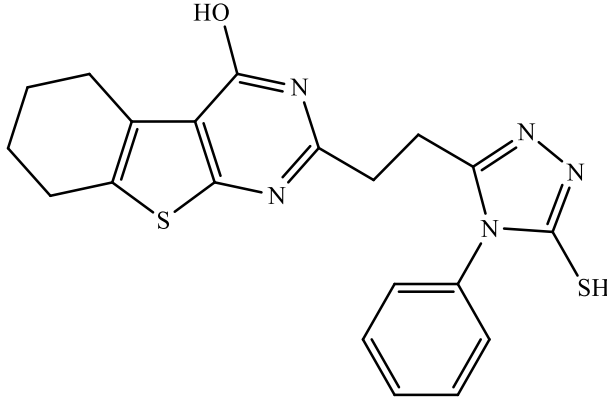
Bulunan (%) : C: 53,35 H: 5,19 N: 19,23

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3300-3050(N-H gerilim bandı), 2938 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1657 (C=O gerilim bandı), 1596-1567 (C=C, C=N gerilim bandı), 1494 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,22 (3H, t, J: 14,22 Hz, metil), 1,75-1,80 (4H, m, tetrametilen halkası), 2,70-2,85 (4H, m, etilen köprüsü), 3,04 (2H, t, J: 5,98 Hz, tetrametilen halkası), 3,08 (2H, t, J: 6,25 Hz, tetrametilen halkası), 3,98 (2H, q, J: 27,15 Hz, metilen), 11,55 (1H, s, OH), 13,10 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 362 (M+1)

2-(2-(4-Fenil-5-merkпто-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (12c)



Verim: % 83

E.n.: >300 °C

Analiz : C₂₀H₁₉N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 58,66 H: 4,68 N: 17,10

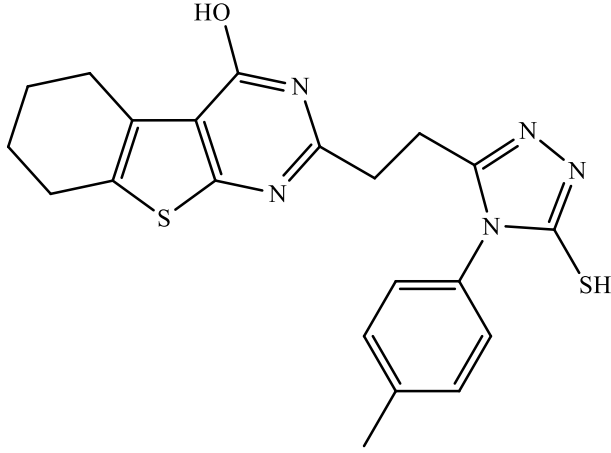
Bulunan (%) : C: 58,75 H: 4,47 N: 16,58

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3300-3100 (N-H gerilim bandı), 3050 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2935 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1576 (C=C, C=N gerilim bandı), 1504 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,73-1,79 (4H, m, tetrametilen halkası), 2,70 (2H, t, J: 5,78 Hz, tetrametilen halkası), 2,84 (4H, t, J: 6,89 Hz, etilen köprüsü), 2,97 (2H, t, J: 7,13 Hz, tetrametilen halkası), 7,44 (1H, d, J: 7,14 Hz, fenil), 7,55-7,61 (4H, m, fenil), 12,28 (1H, s, OH), 13,71 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 410 (M+1)

2-(2-(4-(4-Metilfenil)-5-merkпто-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (12d)



Verim: % 85

E.n.: 299,6 °C

Analiz : C₂₁H₂₁N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 59,55 H: 5,00 N: 16,53

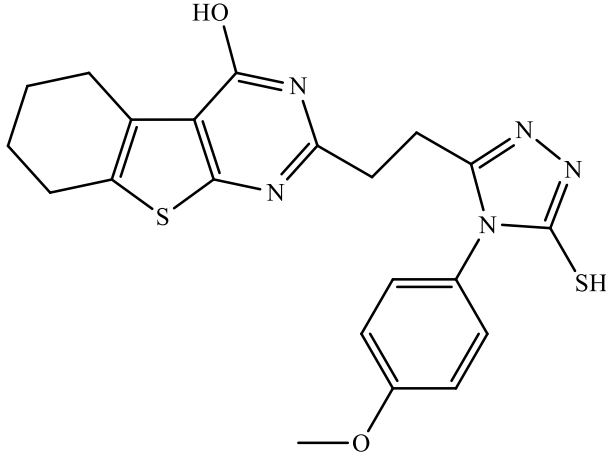
Bulunan (%) : C: 59,38 H: 5,16 N: 16,69

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3350-3100 (N-H gerilim bandı), 3097 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2930 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1663 (C=O gerilim bandı), 1571 (C=C, C=N gerilim bandı), 1515-1489 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,73-1,78 (4H, m, tetrametilen halkası), 2,38 (3H, s, metil), 2,70 (2H, t, J: 5,61 Hz, tetrametilen halkası), 2,82 (4H, t, J: 7,37 Hz, etilen köprüsü), 2,94 (2H, t, J: 7,20 Hz, tetrametilen halkası), 7,25 (2H, d, J: 8,18 Hz, fenil), 7,35 (2H, d, J: 7,88 Hz, fenil), 12,30 (1H, s, OH), 13,61 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 424 (M+1)

2-(2-(4-(4-Metoksifenil)-5-merkпто-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (12e)



Verim: % 86

E.n.: >300 °C

Analiz : C₂₁H₂₁N₅O₂S₂

Hesaplanan (%) : C: 57,38 H: 4,82 N: 15,93

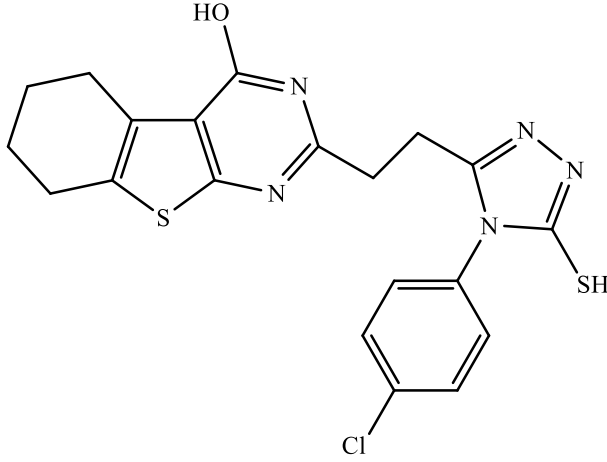
Bulunan (%) : C: 57,49 H: 4,64 N: 15,78

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3350-3100 (N-H gerilim bandı), 3085 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2960 (C-H gerilim bandı), 2880 (-OCH₃ gerilim bandı), 1668 (C=O gerilim bandı), 1596-1557 (C=C, C=N gerilim bandı), 1503 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,74-1,79 (4H, m, tetrametilen halkası), 2,71 (2H, t, J: 5,76 Hz, tetrametilen halkası), 2,84 (4H, t, J: 6,82 Hz, etilen köprüsü), 2,95 (2H, t, J: 7,00 Hz, tetrametilen halkası), 3,83 (3H, s, metoksi), 7,09 (2H, d, J: 8,85 Hz, fenil), 7,35 (2H, d, J: 8,82 Hz, fenil), 12,28 (1H, s, OH), 13,66 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 440 (M+1)

2-(2-(4-(4-Klorofenil)-5-merkaptotriazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (12f)



Verim: % 87

E.n.: >300 °C

Analiz : C₂₀H₁₈ClN₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 54,11 H: 4,09 N: 15,77

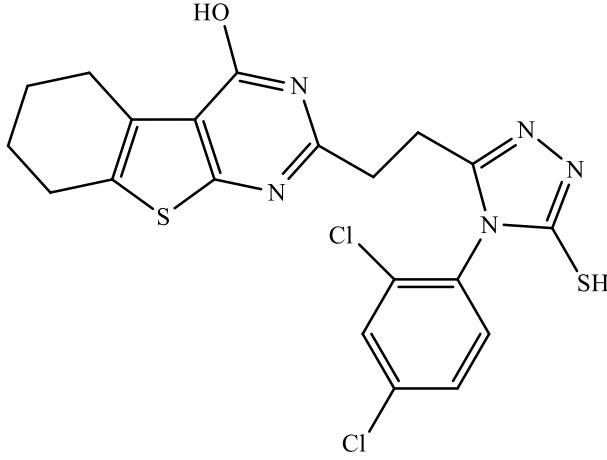
Bulunan (%) : C: 54,28 H: 3,91 N: 15,65

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3350-3100 (N-H gerilim bandı), 3098 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2938 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1638 (C=O gerilim bandı), 1576 (C=C, C=N gerilim bandı), 1497 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,74-1,80 (4H, m, tetrametilen halkası), 2,71 (2H, t, J: 5,43 Hz, tetrametilen halkası), 2,85 (4H, t, J: 6,75 Hz, etilen köprüsü), 2,94 (2H, t, J: 7,12 Hz, tetrametilen halkası), 7,44 (2H, d, J: 8,57 Hz, fenil), 7,62 (2H, d, J: 8,56 Hz, fenil), 12,13 (1H, s, OH), 13,40 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 444 (M+1)

2-(2-(4-(2,4-Diklorofenil)-5-merkpto-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (12g)



Verim: % 83

E.n.: 296,2 °C

Analiz : C₂₀H₁₇Cl₂N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 50,21 H: 3,58 N: 14,64

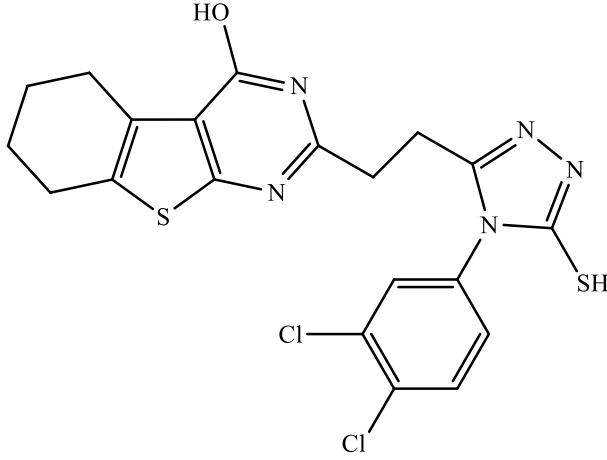
Bulunan (%) : C: 50,09 H: 3,71 N: 14,82

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3370-3150 (N-H gerilim bandı), 3096 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2932 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1642 (C=O gerilim bandı), 1576 (C=C, C=N gerilim bandı), 1511-1488 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,73-1,79 (4H, m, tetrametilen halkası), 2,73 (2H, t, J: 5,50 Hz, tetrametilen halkası), 2,85 (4H, t, J: 6,74 Hz, etilen köprüsü), 2,96 (2H, t, J: 7,19 Hz, tetrametilen halkası), 7,54 (1H, d, J: 8,49 Hz, fenil), 7,64 (1H, d, J: 8,48 Hz, fenil), 7,92 (1H, s, fenil), 12,38 (1H, s, OH), 13,75 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 479 (M+1)

2-(2-(4-(3,4-Diklorofenil)-5-merkpto-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8-tetrametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (12h)



Verim: % 85

E.n.: 293,3 °C

Analiz : C₂₀H₁₇Cl₂N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 50,21 H: 3,58 N: 14,64

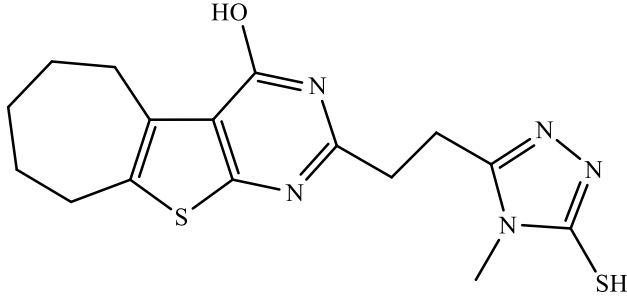
Bulunan (%) : C: 50,11 H: 3,67 N: 14,77

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3300-3100 (N-H gerilim bandı), 3056 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2933 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1640 (C=O gerilim bandı), 1575 (C=C, C=N gerilim bandı), 1512-1471 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,74-1,80 (4H, m, tetrametilen halkası), 2,71 (2H, t, J: 5,83 Hz, tetrametilen halkası), 2,85-2,88 (4H, m, etilen köprüsü), 2,93 (2H, t, J: 6,70 Hz, tetrametilen halkası), 7,42 (1H, d, J: 8,48 Hz, fenil), 7,75 (1H, s, fenil), 7,80 (1H, d, J: 8,52 Hz, fenil), 12,42 (1H, s, OH), 13,78 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 479 (M+1)

2-(2-(4-Metil-5-merkpto-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8,9-pentametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (18a)



Verim: % 82

E.n.: >300 °C

Analiz : C₁₆H₁₉N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 53,16 H: 5,30 N: 19,37

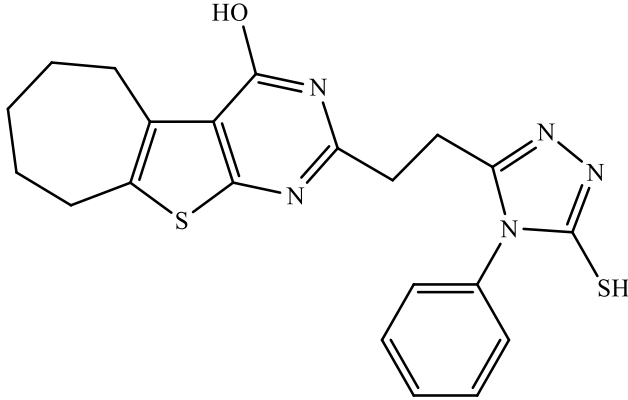
Bulunan (%) : C: 53,33 H: 5,19 N: 19,21

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3350-3100 (N-H gerilim bandı), 2912-2844 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1660 (C=O gerilim bandı), 1574 (C=C, C=N gerilim bandı), 1493 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,27 (2H, s, pentametilen halkası), 1,40 (2H, s, pentametilen halkası), 1,61 (2H, s, pentametilen halkası), 2,84 (2H, t, J: 5,73 Hz, pentametilen halkası), 3,04 (4H, t, J: 7,35 Hz, etilen köprüsü), 3,12 (2H, t, J: 6,68 Hz, pentametilen halkası), 3,46 (3H, s, metil), 12,37 (1H, s, OH), 13,47 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 362 (M+1)

2-(2-(4-Fenil-5-merkpto-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8,9-pentametilentiyo[2,3-d]pirimidin (18b)



Verim: % 86

E.n.: >300 °C

Analiz : C₂₁H₂₁N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 59,55 H: 5,00 N: 16,53

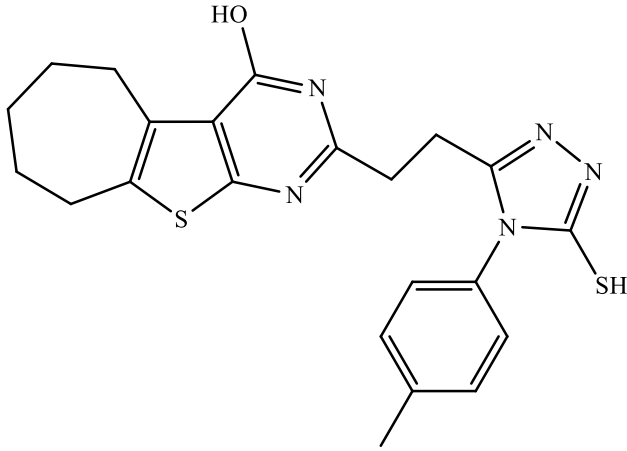
Bulunan (%) : C: 59,71 H: 4,88 N: 16,40

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3350-3200 (N-H gerilim bandı), 3120-3048 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2923-2952 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1552 (C=C, C=N gerilim bandı), 1502 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,24 (2H, s, pentametilen halkası), 1,39 (2H, s, pentametilen halkası), 1,59 (2H, s, pentametilen halkası), 2,75-2,82 (4H, m, etilen köprüsü), 2,95 (2H, t, J: 7,20 Hz, pentametilen halkası), 3,01 (2H, t, J: 5,77 Hz, pentametilen halkası), 7,32 (2H, d, J: 7,90 Hz, fenil), 7,40-7,43 (1H, m, fenil), 7,47-7,50 (2H, m, fenil), 12,22 (1H, s, OH), 13,35 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 424 (M+1)

2-(2-(4-(4-Metilfenil)-5-merkпто-1,2,4-triazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8,9-pentametilentiyeno[2,3-d]pirimidin (18c)



Verim: % 83

E.n.: 276,9 °C

Analiz : C₂₂H₂₃N₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 60,39 H: 5,30 N: 16,00

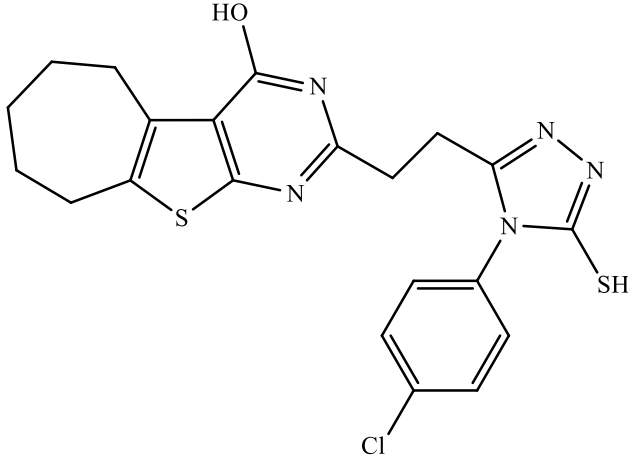
Bulunan (%) : C: 60,22 H: 5,48 N: 16,19

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3350-3150 (N-H gerilim bandı), 3099-3044 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2928-2853 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (C=O gerilim bandı), 1570 (C=C, C=N gerilim bandı), 1518- 1509 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,26 (2H, s, pentametilen halkası), 1,40 (2H, s, pentametilen halkası), 1,59 (2H, s, pentametilen halkası), 2,38 (3H, s, metil), 2,75-2,83 (4H, m, etilen köprüsü), 2,96 (2H, t, J: 7,19 Hz, pentametilen halkası), 3,02 (2H, t, J: 5,86 Hz, pentametilen halkası), 7,26 (2H, d, J: 8,15 Hz, fenil), 7,34 (2H, d, J: 8,14 Hz, fenil), 12,35 (1H, s, OH), 13,14 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 438 (M+1)

2-(2-(4-(4-Klorofenil)-5-merkaptotriazol-3-il)etil)-4-hidroksi-5,6,7,8,9-pentametilentiyo[2,3-d]pirimidin (18d)



Verim: % 85

E.n.: >300 °C

Analiz : C₂₁H₂₀ClN₅OS₂

Hesaplanan (%) : C: 55,07 H: 4,40 N: 15,29

Bulunan (%) : C: 55,18 H: 4,32 N: 15,14

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3350-3150 (N-H gerilim bandı), 3097 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2926-2850 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1674 (C=O gerilim bandı), 1596-1567 (C=C, C=N gerilim bandı), 1504 (C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,26 (2H, s, pentametilen halkası), 1,39 (2H, s, pentametilen halkası), 1,59 (2H, s, pentametilen halkası), 2,82 (4H, t, J: 7,28 Hz, etilen köprüsü), 2,97 (2H, t, J: 7,16 Hz, pentametilen halkası), 3,01 (2H, t, J: 5,78 Hz, pentametilen halkası), 7,40 (2H, d, J: 8,59 Hz, fenil), 7,59 (2H, d, J: 8,59 Hz, fenil), 12,30 (1H, s, OH), 13,35 (1H, s, SH).

MS (ES) m/z: 459 (M+1)

4.2. Biyolojik Aktivite Çalışması

Çizelge 4.1. Biyolojik cevaplar ve fizikokimyasal parametreler

Bileşik	TD ₅₀ (deneysel)	clogP	π	σ	F	MR	E _s
6a	5,93	2,23	1,76	-0,43	-0,31	19,59	-2,62
6b	5,88	3,67	3,16	-0,27	-0,19	39,30	-2,51
6c	5,55	3,98	3,72	-0,44	-0,23	44,95	-3,63
6d	5,93	4,28	3,87	-0,04	0,22	45,33	-4,49
12a	5,90	2,55	1,95	-0,65	-0,53	24,24	-2,81
12b	5,98	2,88	2,41	-0,63	-0,54	28,94	-3,00
12c	6,36	3,99	3,35	-0,49	-0,41	43,95	-2,70
12d	6,24	4,30	3,91	-0,66	-0,45	49,60	-3,82
12e	6,16	3,88	3,33	-0,76	-0,15	51,82	-4,26
12f	6,02	4,60	4,06	-0,26	0,00	49,98	-3,67
12g	6,28	5,21	4,77	-0,03	0,41	56,01	-4,64
12h	6,33	5,21	4,77	-0,03	0,41	56,01	-4,64
18a	6,10	2,87	2,14	-0,87	-0,75	28,89	-3,00
18b	5,94	4,30	3,54	-0,71	-0,63	48,60	-2,89
18c	6,08	4,62	4,10	-0,88	-0,67	54,25	-4,01
18d	6,26	4,92	4,25	-0,48	-0,22	54,63	-4,87

Çizelge 4.2. Regresyon parametrelerine karşı korelasyon matrisi

	TD ₅₀ (deneysel)	clogP	π	σ	F	MR	E _s
TD ₅₀ (deneysel)	1						
clogP	0,449048	1					
π	0,392375	0,990413	1				
σ	0,076979	0,433589	0,485712	1			
F	0,222942	0,56902	0,619961	0,912979	1		
MR	0,433047	0,967352	0,955921	0,269651	0,472636	1	
E _s	-0,39834	-0,76345	-0,78206	-0,37369	-0,62938	-0,7561	1

Çizelge 4.3. Gözlenen ve hesaplanan biyolojik cevaplar

Bileşik	TD₅₀(deneysel)	TD₅₀(teorik)
6a	5,93	6,10
6b	5,88	5,51
6c	5,55	5,41
6d	5,93	6,09
12a	5,90	5,93
12b	5,98	5,94
12c	6,36	6,02
12d	6,24	6,02
12e	6,16	5,98
12f	6,02	6,07
12g	6,28	6,13
12h	6,33	6,13
18a	6,10	5,92
18b	5,94	5,99
18c	6,08	6,37
18d	6,26	6,27

5. SONUÇ

Bu tez çalışmasında; literatür araştırmaları sonucunda biyolojik aktiflik gösterebilecek tiyeno[2,3-d]pirimidin türevleri sentezlenmiştir. Bu amaçla Gewald metodu ile başlangıç maddeleri uygun sikloketon türevleri kullanılarak elde edilmiştir ve bir dizi reaksiyon basamağı ile 6a-d, 12a-h, 18a-d bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çeşitli spektral verilerle yapısı aydınlatılmıştır. Yapısı aydınlatılan bileşiklere biyolojik aktivite çalışması uygulanmıştır. Bu biyolojik aktivite çalışmaları neticesinde deneysel TD₅₀ değerleri ve QSAR çalışmaları sonucunda da teorik TD₅₀ değerleri elde edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin ¹H nükleer magnetik rezonans (¹H NMR) spektroskopisinden alınan değerler incelendiğinde bileşiklerin yapılarında hiç bir kuşku olmadığı görülmektedir. Bu durumu kızıl ötesi (IR) spektroskopisi, kütle (MS) spektroskopisi ve elemental analiz sonuçlarının desteklediği görülmüştür.

Uygulanan biyolojik aktivite çalışması *Lepidium sativum* L. tohumlarında uygulanmıştır. Bu tekniğe göre *Lepidium sativum* L. tohumları literatürde yabancı ot olarak düşünülmüş ve bu tohumların çimlenmesinin durumuna göre fitotoksik aktivite tanımlanmıştır. Fitotoksik açıdan inceleme ise yabancı otu öldüren yani herbisit etki olarak değerlendirilmektedir. Bu durumda elde edilen bileşiklerin TD₅₀ sonuçları onların herbisit etkileri olarak ifade edilmektedir.

Elde edilen bileşiklerin deneysel TD₅₀ değerlerine bakıldığında birbirlerine yakın değerler görülmektedir. Veriler incelendiğinde ve QSAR çalışması yapıldığında siklopentan olanlarda metil ve klorofenil gruplarının daha etkili olduğu anlaşılmaktadır. Sikloheksan olanlarda fenil ve diklorofenil gruplarının daha etkili olduğu anlaşılmaktadır. Sikloheptan olanlarda ise yine metil ve klorofenil gruplarının daha etkili olduğu görülmektedir. Buna göre uzay geometrisinde asimetriklik yaratmış olan siklopentan ve sikloheptanda metil ve klorofenil etkili iken simetrik olan sikloheksanlı bileşiklerde fenil ve diklorofenil grupları daha etkili çıkmıştır. QSAR çalışması da bu durumu desteklemektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında, tiyeno[2,3-d]pirimidin ana çatısı üzerinde klorofenil gruplarının etkili olduğu sonucu çıkarılabilir.

Bu durum, bu konuyla ilgili yapılacak çalışmalarda sentezi planlanan bileşikler hakkında önemli bilgiler vermiştir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda tiyofen ya da benzeri gruplar içeren heterosiklik sistemlerde klorofenil sübstitüentlerine öncelik vermek akıllıca olabilir.

KAYNAKLAR

- Ahmad, O. K., Hill, M. D., Movassaghi, M., 2009. Synthesis of densely substituted pyrimidine derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 74 (21), 8460-8463.
- Alagarsamy, V., Meena, S., Ramseshu, K. V., Solomon, V. R., Thirumurugan, K., Dhanabal, K., Murugan, M., 2006. Synthesis, analgesic, antiinflammatory, ulcerogenic index and antibacterial activities of novel 2-methylthieno-3-substituted-5,6,7,8-tetrahydrobenzo(b)thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (11), 1293-1300.
- Alam, S. M., 1990a. Effect of wild plant extracts on germination and seedling growth of wheat. *Rachis*, 9 (2), 12-35.
- Alam, S. M., Azmi, A. R., Ali, S. A., 1990b. Effect of purple nutsedge (*Cyperus rotundus* L.) leaf extract on germination and seedling growth of wheat. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research*, 33, 835.
- Alqasoumi, S. I., Ragab, F. A., Alafeefy, A. M., Galal, M., Ghorab, M. M., 2009. Ethyl 2-amino-4,5-dimethylthiophene-3-carboxylate. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 184, 3241-3257.
- Al-Taisan, K. M., Al-Hazimi, H. M. A., Al-Shihry, S. S., 2010. Synthesis characterization and biological studies of some novel thieno[2,3-d]pyrimidines. *Molecules*, 15 (6), 3932-3957.
- Anonim, 1995. Zirai Mücadele Teknik Talimatları. *T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü*, Ankara, 1.
- Anonim, 2010. <http://www.herbicon.com.tr/herbisit.aspx> (Erişim Tarihi: 13.12.2014).
- Barluenga, J., Valdés, C., Beltrán, G., Escribano, M., Aznar, F., 2006. Developments in Pd catalysis: synthesis of 1H-1,2,3-triazoles from sodium azide and alkenyl bromides. *Angewandte Chemistry International Edition*, 45 (41), 6893-6896.
- Barnett, C.H., Wilson, T. M., 1993. Synthesis of LY288601, A 5,6-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidine based antifolate compound related to LY231514. *Heterocycles*, 35 (2), 925-936.
- Barthakur, M. G., Borthakur, M., Devi, P., Saikia, C. J., Saikia, A., Bora, U., Chetia, A., Boruah, R. C., 2007. A novel and efficient lewis acid catalysed preparation of pyrimidines: microwave promoted reaction of urea and β -formyl enamides. *Thieme Chemistry Journals Synlett*, 2, 223-226.
- Batchelor, D. V., Beal, D. M., Brown, T. B., Ellis, D., Gordon, D. W., Johnson, P. S., Mason, H. J., Ralph, M. J., Underwood, T. J., Wheeler, S., 2008. Synthesis of 3-N,N-dialkylamino-1,2,4-triazoles from S-methylisothioureas and acyl hydrazides. *Thieme Chemistry Journals Synlett*, 10, 2421-2424.
- Batish, D. R., Singh, H. P., Kohli, R. K., Saxena, D. B., Kaur, S., 2002. Allelopathic effects of parthenin against two weedy species, *Avena fatua* and *Bidens pilosa*. *Environmental and Experimental Botany*, 47 (2), 149-155.
- Bhadoria, P. B. S., 2011. Allelopathy: a natural way towards weed management. *American Journal of Experimental Agriculture*, 1 (1), 7-20.

- Bhowmik, P. C., Doll, J. D., 1982. Corn and soybean response to allelopathic effects of weed and crop residues. *Agronomy Journal*, 74 (4), 601-606.
- Bondock, S., Fadaly, W., Metwally, M. A., 2010. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzothiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (9), 3692-3701.
- Boren, M. Ö., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., Jia, G., Fokin, V. V., 2008. Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 130 (28), 8923-8930.
- Bowden, K., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition. Pergamon Press, Oxford, 240 s.
- Castanedo, G. M., Seng, P. S., Blaquiere, N., Trapp, S., Staben, S. T., 2011. Rapid synthesis of 1,3,5-substituted-1,2,4-triazoles from carboxylic acids, amidines, and hydrazines. *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (4), 1177-1179.
- Çobanoğlu, S., 2005. Süstitüe Tiyosemikarbozanlar ve Tiyodiazollerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1.
- Eger, K., Grieb, G., Spätling, S., 1990. Synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ribosides and their potential in chemotherapeutics. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27, 2069-2075.
- Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, Ö., 1997. *Farmasötik Kimya Ders Kitabı, Medisinal Kimya*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 308 s.
- Estrada, A. A., Lyssikatos, J. P., St-Jean, F., Bergeron, P., 2011. Access to saturated fused pyrimidine derivatives via a flexible N-vinyl tertiary enamide synthesis. *Thieme Chemistry Journals Synlett*, 16, 2387-2391.
- Feroci, M., Chiarotto, I., Rossi, L., Inesi, A., 2008. Activation of elemental sulfur by electrogenerated cyanomethyl anion: synthesis of substituted 2-aminothiophenes by the Gewald reaction. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 350 (17), 2740-2746.
- Franke, R., 1984. *Theoretical Drug Design Methods, Pharmacochimistry Library*, W. T. Nauta, R. F. Rekker Editions. Elsevier, Amsterdam, 142 s.
- Fujita, T., 1983. Substituent effects in the partition coefficient of disubstituted benzenes: bidirectional Hammett-type relationships. *Progress in Physical Organic Chemistry*, 14, 75-113.
- Fujita, T., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition. Pergamon Press, Oxford, 506 s.
- Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C., 1964. A new substituent constant, π , derived from partition coefficients. *Journal of the American Chemical Society*, 86 (23), 5175-5180.
- Gayon, E., Szymczyk, M., Gérard, H., Vrancken, E., Campagne, J. M., 2012. Stereoselective and catalytic access to β -enamionones: an entry to pyrimidines. *The Journal of Organic Chemistry*, 77 (20), 9205-9220.

- Ghorab, M. M., 2000. New biologically active N-(tetrahydrobenzothineo-pyrimidin-4-yl)-amino acids, thiourethane, sulfonamides and related compounds. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 165, 221-235.
- Gisi, U., Sierotzki H., Cook A., McCaffery A., 2002. Mechanisms influencing the evolution of resistance to Qo inhibitor fungicides. *Pest Management Science*, 58 (9), 859-867.
- Guenzi, W. D., Kehr, W. R., McCalla, T. M., 1964. Water-soluble phytotoxic substances in alfalfa forage: variation with variety, cutting, year, and stage of growth. *Agronomy Journal*, 56 (5), 499-500.
- Hammett, L. P., 1937. The effect of structure upon the reactions of organic compounds, benzene derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 59 (1), 66-103.
- Hammett, L. P., 1938. Linear free energy relationships in rate and equilibrium phenomena. *Transactions of the Faraday Society*, 34, 156-165.
- Hammett, L.P., 1940. *Physical Organic Chemistry, Reaction Rates, Equilibria and Mechanisms*. McGraw-Hill, New York, 404 s.
- Hansch, C., 1969. Quantitative approach to biochemical structure-activity relationships. *Accounts of Chemical Research*, 2 (8), 232-239.
- Hansch, C., 1971. *Drug Design*, E. J. Ariens Edition. Academic Press, New York, 271 s.
- Hansch, C., Clayton, J. M., Pharm, J., 1973. Lipophilic character and biological activity of drugs II: The parabolic case. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62 (1), 1-21.
- Hansch, C., Dunn, W. J., 1972. Linear relationships between lipophilic character and biological activity of drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61 (1), 1-19.
- Hansch, C., Fujita, T., 1964. ρ - σ - π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *Journal of the American Chemical Society*, 86 (8), 1616-1626.
- Hansch, C., Leo, A., 1979. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, 1-47.
- Hansch, C., Maloney, P. P., Fujita, T., Muir, R. M., 1962. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. *Nature*, 194, 178-180.
- Hansch, C., Muir, R. M., Fujita, T., Maloney, P. P., Geiger, F., Streich, M., 1963. The correlation of biological activity of plant growth regulators and chloromycetin derivatives with Hammett constants and partition coefficients. *Journal of the American Chemical Society*, 85, 2817.
- Harley, K. L. S., Forno I. W., 1992. *Biological control of weeds: a handbook for practitioners and students*. Inkata Press, 74 s.

- Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Kansız, K. B., Fokin, V. V., 2005. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 127 (1), 210-216.
- Huntsman, E., Balsells, J., 2005. New method for the general synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridines. *European Journal of Organic Chemistry*, (17), 3761-3765.
- Isloor, A. M., Kalluraya, B., Pai, K. S., 2010. Synthesis, characterization and biological activities of some new benzo[b]thiophene derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2), 825-830.
- Iwasa, J., Fujita, T., Hansch, C., 1965. Substituent constants for aliphatic functions obtained from partition coefficients. *Journal of Medicinal Chemistry*, 8 (2), 150-153.
- İkizler, A., 1996. Hererohalkalı Bileşikler, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları*, Trabzon, 38, 1-3.
- Jensen, E. H., Hartman, G. J., Lundin, F., Knapp, S., Brookerd, B., 1981. Autotoxicity in alfalfa. *Nevada Agric. Exp. Stat. Report*, 144.
- Jiang, Y., Kuang, C., Yang, Q., 2009. The use of calcium carbide in the synthesis of 1-monosubstituted-aryl-1,2,3-triazole via click chemistry. *Thieme Chemistry Journals Synlett*, 19, 3163-3166.
- Karpov, A. S., Müller, T. J. J., 2003. Straightforward novel one-pot enaminone and pyrimidine syntheses by coupling addition cyclocondensation sequences. *Thieme Chemistry Journals Synthesis*, 18, 2815-2826.
- Khazi, M. I. A., Shetty, S. N., Lamani, S. R., 2009. Synthesis and antimicrobial activity of some novel thienopyrimidines and triazolothienopyrimidines. *Journal of Chemical Sciences*, 121 (3), 301-307.
- Kiely, T., Donaldson, D., Grube, A., 2004. Pesticides industry sales and usage. Office of prevention, pesticides and toxic substances. *United States Environment Protection Agency*, 16, 20-39.
- Kolarovic, A., Schnürch, M., Mihovilovic, M., D., 2011. Tandem catalysis: from alkynoic acids and aryl iodides to 1,2,3-triazoles in one-pot. *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (8), 2613-2618.
- Kubinyi, H., 1993. *QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches, Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, R. Mannhold, P. Krogsgaard-Larsen, H. Timmermann Editions. Weinheim, 240 s.
- Kubinyi, H., Preston, N. W., Sarett, L. H., Saxena, A. K., Ram, S., Smythies, J. R., West, G. B., 1979. *Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques*, E. Jucker Edition. Birkhäuser Basel, 23, 320 s.
- Kumar, R. P., Raju, S., Goud, S., P., Sailaja, M., Sarma, M. R., Reddy, G. O., Kumar, P. M., Reddy, K. V. V. R. M., Suresha, T., Hegde, P., 2004. Synthesis and biological

evaluation of thiophene[3,2-b]pyrole derivatives as potential antiinflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12 (5), 1221-1230.

- Lacey, A. J., 1985. *Pesticide application: principles and practice*, P. T. Haskell Edition. Oxford University Press, New York, 456-485.
- Lal, S., Díez-González, S., 2011. [CuBr(PPh₃)₃] for Azide-alkyne cycloaddition reactions under strict click conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (7), 2367-2373.
- Leo, A., Hansch, C., Elkins, D., 1971. Partition coefficients and their uses. *Chemical reviews*, 71 (6), 525-616.
- Leo, A. J., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition, Pergamon Press, Oxford, 295 s.
- Leung, C. Y., Park, J., De Schutter, J. W., Sebag, M., Berghuis, A. M., Tsantrizos, Y. S., 2013. Thienopyrimidine bisphosphonate (ThPBP) inhibitors of the human farnesyl pyrophosphate synthase: optimization and characterization of the mode of inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56 (20), 7939-7950.
- Malik, A. U., 1986. Allelopathic effects of *kalmia angustifolia* on forest soil in Newfoundland. *Transactions XII. Congress of the International Society of Soil Extended Informative Summaries*, Hamburg, 3, 13-20.
- McElgunn, J. D., Heinrich, D. H., 1970. Effects of root temperature and a suspected phytotoxic substance on the growth of alfalfa. *Canadian Journal of Plant Science*, 50 (3), 307-311.
- Medou, M., Priem, G., Rocheblave, L., Pepe, G., Meyer, M., Chermann, J. C., Kraus, J. L., 1999. Synthesis and anti-HIV activity of α -thiophenoxy hydroxyethylamide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34 (7), 625-638
- Meyer, V., 1895. Ueber die esterbildung aromatischer säuren. *Chemische Berichte*, 28 (1), 1254-1270.
- Miller, D. A., 1983. Allelopathic effects of alfalfa. *Journal Chemistry Ecology*, 9 (8), 1059-1072.
- Miller, R. W., Kleiman, R., Powell, R. G., Putnam, A. R., 1988. Germination and growth inhibitors of alfalfa. *Journal of Natural Products*, 51 (2), 328-330.
- Mishustin, B. N., Naumova, A. N., 1955. Secretion of toxic substances by alfalfa and their effect on cotton and soil microflora. *Akademia Nauk USSR Izvestija Ser. Biologicheskaya*, 6, 3-9.
- Mobinikhaledi, A., Foroughifar, N., Goodarzi, F., 2004. Synthesis of some bicyclic thiazolo and thiazepinopyrimidine derivatives. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 179 (3), 507-512.
- Moeinpour, F., Omidinia, R., Dorostkar-Ahmadi, N., Khoshdeli, B., 2011. Cesium carbonate as heterogeneous base catalyst for synthesis of 2-aminothiophenes via Gewald reaction. *The Bulletin of the Korean Chemical Society*, 32, 2091-2092.
- Mohammad, M., Hill M. D., 2006. Single-step synthesis of pyrimidine derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 128 (44), 14254-14255.

- Molisch, H., 1937. *Der Einfluss einer Pflanze auf die andere-Allelopathie*, G. F. Verlag Edition. Jena, 106 s.
- Moorhouse, A. D., Moses, J. E., 2008. Microwave enhancement of a one-pot tandem azidation-click cycloaddition of anilines. *Thieme Chemistry Journals Synlett*, 14, 2089-2092.
- Nirogi, R. V. S., Kambhampati, R. S., Kothmirkar, P., Arepalli, S., G. Pamuleti, N. R., K. Shinde, A., Dubey, P. K., 2011. Convenient and efficient synthesis of some novel fused thienopyrimidines using Gewald's reaction. *Synthetic Communications*, 41 (19), 2835-2851.
- Oleszek, W., Jurzysta, M., 1987. The allelopathic potential of alfalfa root medicagenic acid glycosides and their fate in soil environments. *Plant and Soil*, 98 (1), 67-80.
- Öncüer, C., 1995. Tarımsal Zararlılarla Savaş Yöntemleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü. Ege Üniversitesi Basımevi*, İzmir, 260 s.
- Pedeboscq, S., Gravier, D., Casadebaig, F., Hou, G., Gissot, A., De Giorgi F., Ichas, F., Cambar, J., Pometan, J., 2010. Synthesis and study of antiproliferative activity of novel thienopyrimidines on glioblastoma cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (6), 2473-2479.
- Pedersen, M. W., 1965. Effect of alfalfa saponin on cotton seed germination. *Agronomy Journal*, 57 (5), 516-517.
- Raafat, S., Nargues, S. H., Alaa, A. El-T., Soad, A. M. El-H., Omaima, G. S., 2009. Synthesis of tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidine and tetrahydrobenzothieno[3,2-e]-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents. *Scientia Pharmaceutica*, 77, 755-773.
- Rashad, A. E., Shamroukh, A. H., Abdel-Megeid, R. E., Mostafa, A., El-Shesheny, R., Kandeil, A., Ali, M. A., Banert, K., 2010. Synthesis and screening of some novel fused thiophene and thienopyrimidine derivatives for antiavian influenza virus (H5N1) activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (10), 5251-5257.
- Reichelt, A., Falsey, J. R., Rzasa, R. M., Thiel, O. R., Achmatowicz, A. A., Larsen, R. D., Zhang, D., 2010. Palladium-catalyzed chemoselective monoarylation of hydrazides for the synthesis of [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridines. *Organic Letters*, 12 (4), 792-795.
- Rogue, D. R., Neill, J. L., Antoon, J. W., Stevens, E. P., 2005. Synthesis of 1,2,3-triazoles by cycloadditions of azides with enol ethers. *Thieme Chemistry Journals Synthesis*, 15, 2497-2502.
- Romagnoli, R., Baraldi, P. G., Cruz-Lopez, O., Tolemeo, M., Di Cristina, A., Pipitone, R. M., Grimaudo, S., Balzarini, J., Brancale, A., Hamel, E., 2011. Synthesis of novel anti-mitotic agents based on 2-amino-3-aryl-5-(hetero)arylethynyl thiophene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (9), 2746-2751.
- Sabnis, R. W., Rangnekar, D. W., Sonawane, N. D., 1999. 2-Aminothiophenes by the Gewald reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 36 (2), 333-345.

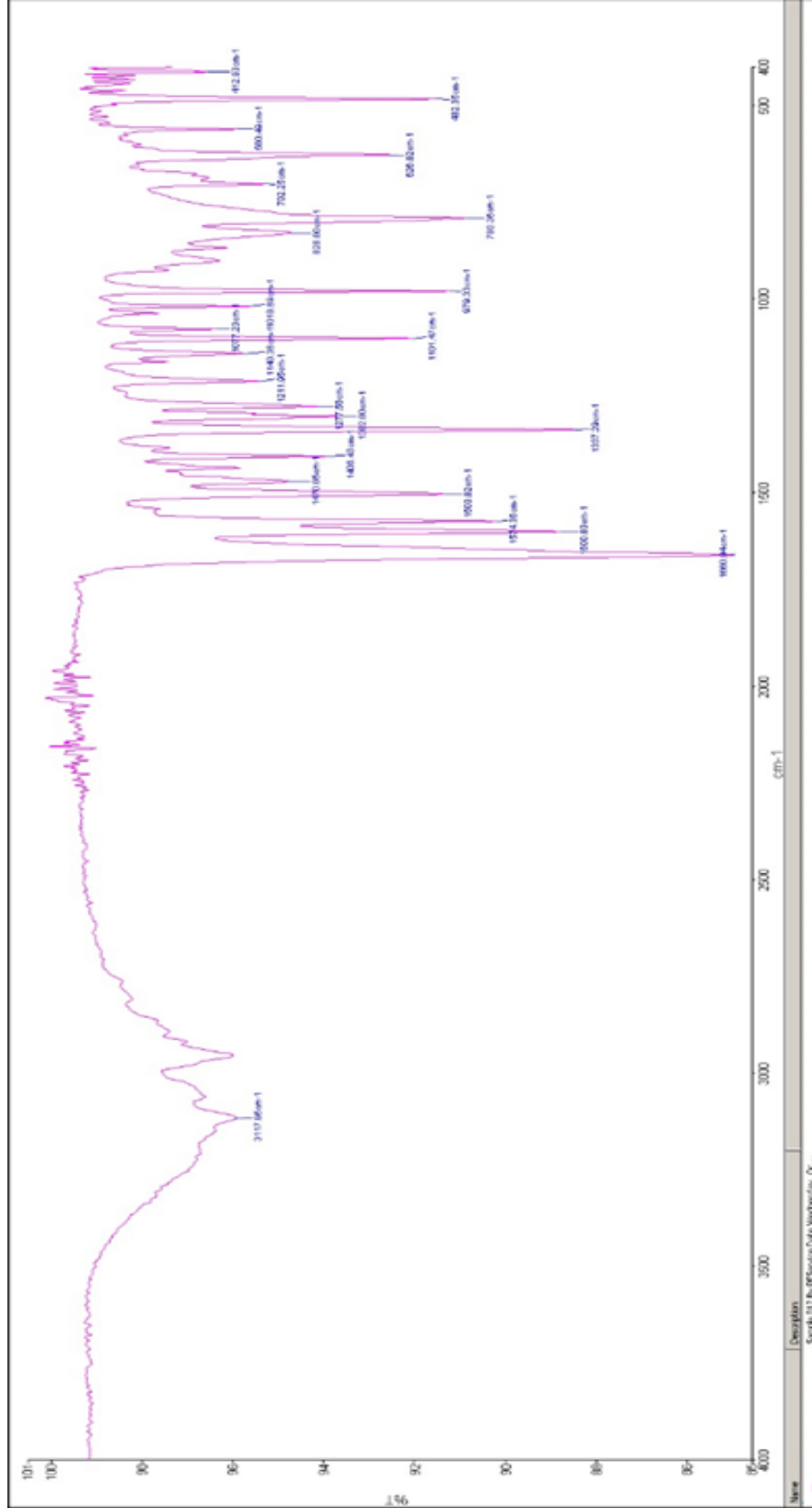
- Sarıkaya, A., 2008. Pirimidin Bazı Aldehit ve Ketonlarla Kondenzasyon ve Halkalaşma Reaksiyonlarının Araştırılması. 2. *İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi Bildiriler Kitabı*, Antalya, 1-4.
- Sasada, T., Kobayashi, F., Sakai, N., Konakahara, T., 2009. An unprecedented approach to 4,5-disubstituted pyrimidine derivatives by a ZnCl₂-catalyzed three-component coupling reaction. *Organic Letters*, 11 (10), 2161-2164.
- Satoshi U., Nagasawa H., 2009. Facile synthesis of 1,2,4-triazoles via a copper(I)-catalyzed tandem addition-oxidative cyclization. *Journal of the American Chemical Society*, 131 (42), 15080-15081.
- Seiler, J. P. 1978. The genetic toxicology of phenoxy acids other than 2,4,5-T. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 55 (3), 197-226.
- Shao, C., Wang, X., Zhang, S., Luo, S., Zhao, J., Hu, Y., 2011. Acid-base jointly promoted copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (16), 6832-6836.
- Silipo, C., Vittoria, A., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition. Pergamon Press, Oxford, 168-177.
- Smith, R. N., Hansch, C., Ames, M. M., 1975. Selection of a reference partitioning system for drug design work. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64 (4), 599-606.
- Swain, C. G., Lupton, E. C., 1968. Fieldandresonance components of substituent effects. *Journal of the American Chemical Society*, 90 (16), 4328-4337.
- Şener, E., Yalçın, İ., 2002. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, Ankara, 86, 329 s.
- Taft, Jr, R. W., 1952. Polar and steric substituent constants for aliphatic and o-benzoate groups from rates of esterification and hydrolysis of esters. *Journal of the American Chemical Society*, 74 (12), 3120-3128.
- Taft, Jr. R.W., 1956. *Steric Effects in Organic Chemistry*, M. S. Newman Edition. New York, 710 s.
- Taylor, P. J., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition. Pergamon Press, Oxford, 272-274.
- Temel, S., Tan, M., 2004. Allelopathy in forage crops and its effects on agroecosystems. *Journal of the Faculty of Agriculture*, 35, 1-2.
- Tepe, I., 1997. Türkiye' de Tarım ve Tarım Dışı Alanlarda Sorun Olan Yabancı Otlar ve Mücadelesi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü Ders Kitabı*, 18, 237 s.
- Toros, S., Maden, S., Sözeri, S., 1991. Tarımsal Savaşım Yöntem ve İlaçları. *Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları*, 1222, 332 s.
- Turabi, M. S., 2010. Bitki Koruma Ürünlerinin Ruhsatlandırılması, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26 (2), 154-169.

- Turgut, Z., Öztürkcan S. A., 2009. 1,3-Disubstitue-2,3-dihidro-1H-naft- [1,3]oksazin bileşiklerinin sentezi, Araştırma Makalesi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi*, İstanbul, 171-176 s.
- Tute, M. S., 1990. *Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry*, C. A. Ramsden Edition, Pergamon Press, Oxford, 4-9.
- Uluğ, E., Kadioğlu, İ., Üremiş, İ., 1993. *Türkiye' nin Yabancı Otları ve Bazı Özellikleri*. T. C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı, Ziraî Mücadele Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Adana, 513 s.
- Unger, S. H., Hansch, C., 1976. Quantitative models of steric effects. *Progress in Physical Organic Chemistry*, 12, 91-118.
- Uygur S., Uygur F. N., 2010. Yabancı Otların Biyolojik Mücadelesi. *Türkiye Biyolojik Mücadele Dergisi*, 1 (1), 79-95.
- Uygur, F. N., 2002. *Bitki Yabancı Otlar ve Biyolojik Mücadele*. Türkiye 5. Biyolojik Mücadele Kongresi Bildiriler Kitabı, Erzurum, 49-60.
- Van de Waterbeemd, H., Testa, B., 1987. The parametrization of lipophilicity and other structural properties in drug design. *Advances in Drug Research*, 16, 85-225.
- Wang, L. Y., Tseng, W. C., Lin, H. Y., Wong, F. F., 2011. An effective nitrilimine cycloaddition for the synthesis of 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles from oximes with hydrazonoyl hydrochlorides. *Thieme Chemistry Journals Synlett*, 10, 1467-1471.
- Webster, G. R., Khan, S. U., Moore. A. W., 1967. Poor growth of alfalfa (*Medicago sativa*) on some Alberta soils. *Agronomy Journal*, 59 (1), 37-41.
- Wensheng, Z., Kuang, C., Yang, Q., 2010. Palladium-catalyzed one-pot synthesis of 4-aryl-1H-1,2,3-triazoles from anti-3-aryl-2,3-dibromopropanoic acids and sodium azide. *Thieme Chemistry Journals Synthesis*, 2, 283-287.
- Xu, Y., McLaughlin, M., Bolton, E. N., Reamer, R. A., 2010. Practical synthesis of functionalized 1,5-disubstituted-1,2,4-triazole derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 75 (24), 8666-8669.
- Yamada, Y. M. A., Sarkar, S. M., Uozumi, Y., 2012. Amphiphilic self-assembled polymeric copper catalyst to parts per million levels: click chemistry. *Journal of the American Chemical Society*, 134 (22), 9285-9290.
- Yarım, M., Sarac, S., Ertan, M., Batu, O., Erol, K., 1999. Synthesis, structural elucidation and pharmacological properties of some 5-acetyl-3,4-dihydro-6-methyl-4-(substituted phenyl)-2(1H)-pyrimidinones. *Il Farmaco*, 54 (6), 359-363.
- Yin, P., Ma, W. B., Chen, Y., Huang, W. C., Deng, Y., He, L., 2009. Highly efficient cyanoimidation of aldehydes. *Organic Letters*, 11 (23), 5482-5485.
- Yubo, J., Kuang, C., Yang. Q., 2010. Copper(I)iodide-catalyzed synthesis of 4-aryl-1H-1,2,3-triazoles from anti-3-aryl-2,3-dibromopropanoic acids and sodium azide. *Thieme Chemistry Journals Synthesis*, 2010, (24), 4256-4260.

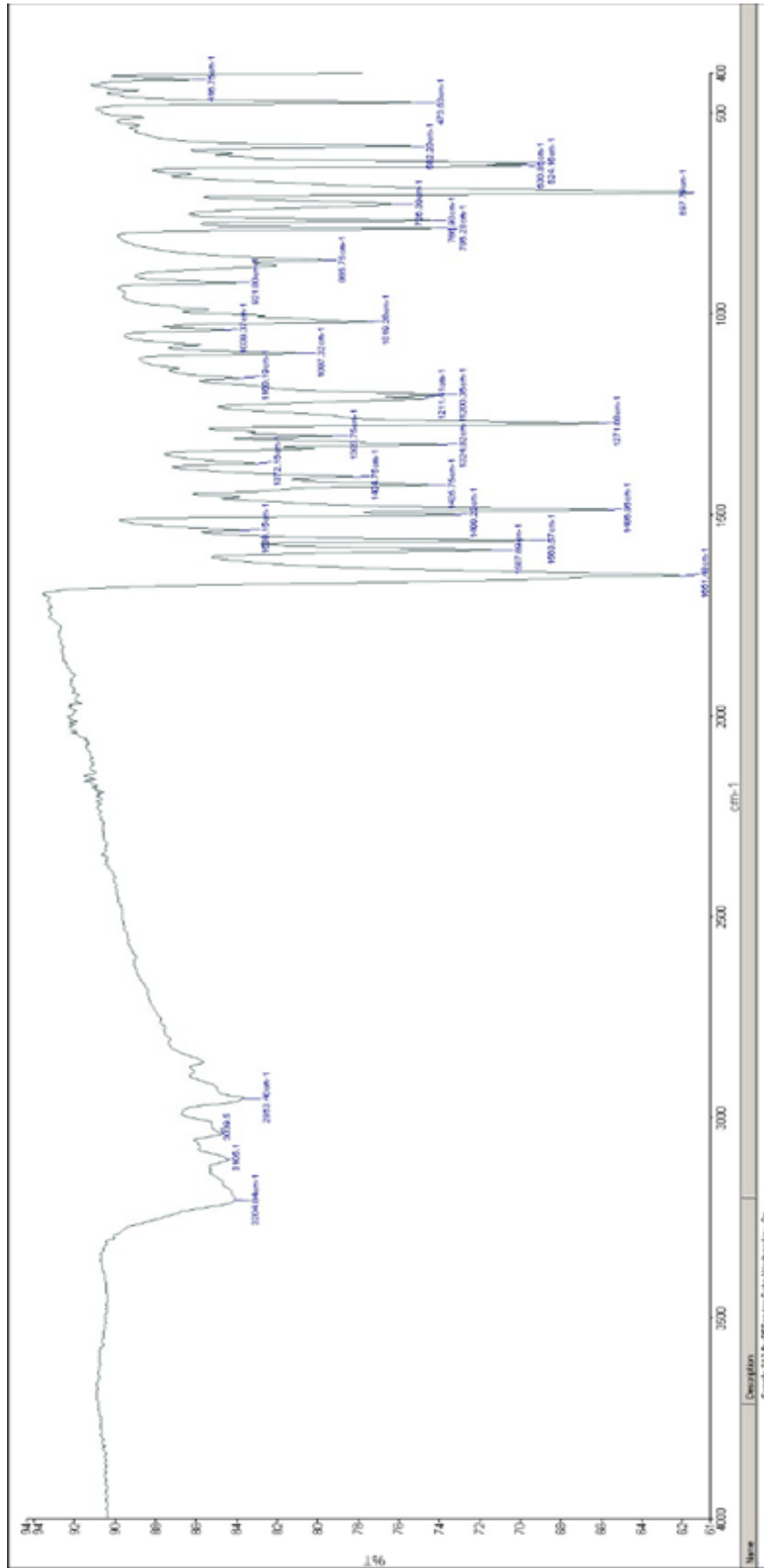
- Zeng, B. B., Huang, X., Liu, J., Ren, J., Wang, T., Chen, W., 2011. A facile and practical one-pot synthesis of multisubstituted 2-aminothiophenes via imidazole-catalyzed Gewald reaction. *Tetrahedron Letters*, 67 (34), 6202-6205.
- Zhichkin, P., Fairfax, D, J., Eisenbeis, S. A., 2002. A general procedure for the synthesis of 2-substituted pyrimidine-5-carboxylic esters. *Thieme Chemistry Journals Synthesis*, 6, 720-722.

EKLER

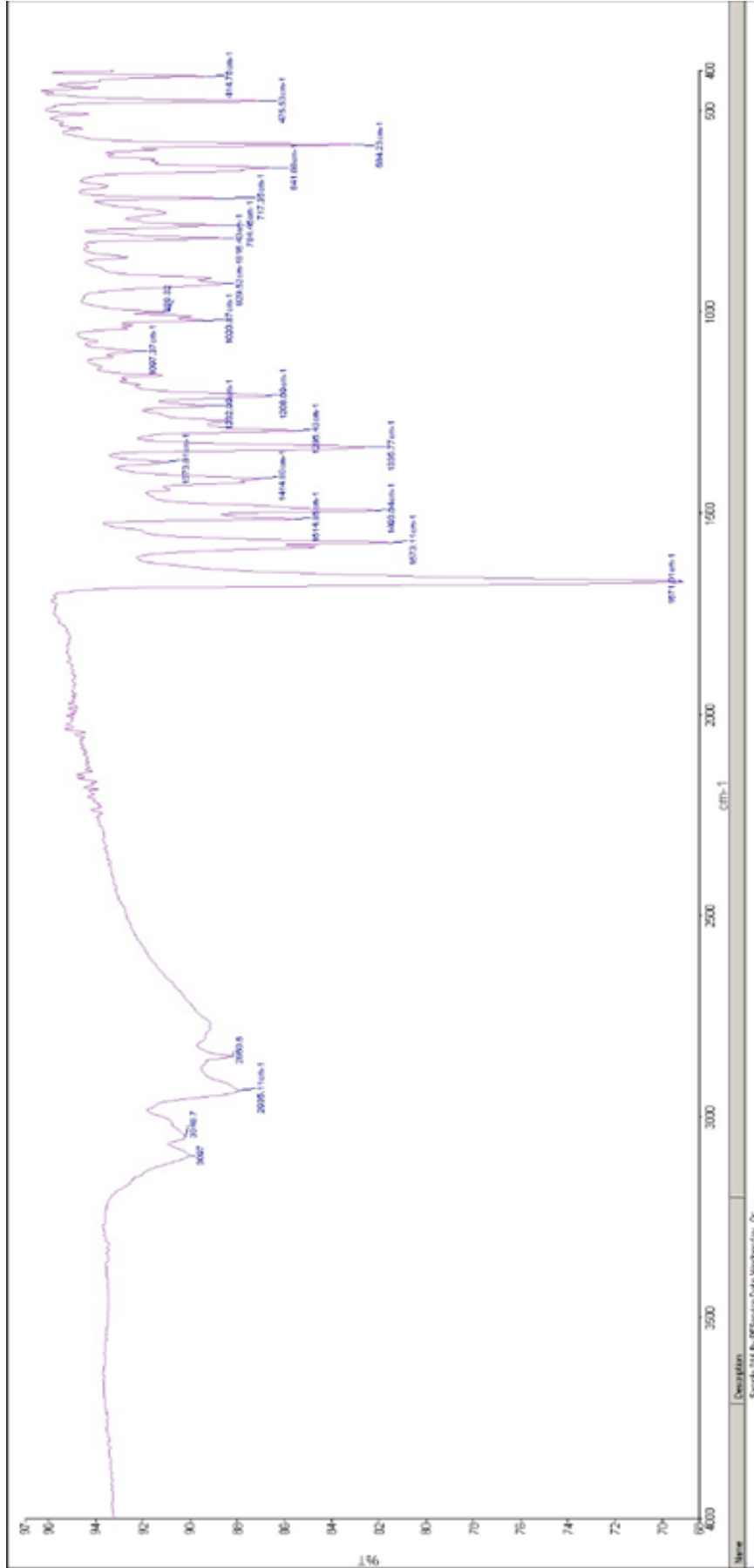
Ek 1. IR Spektrumları



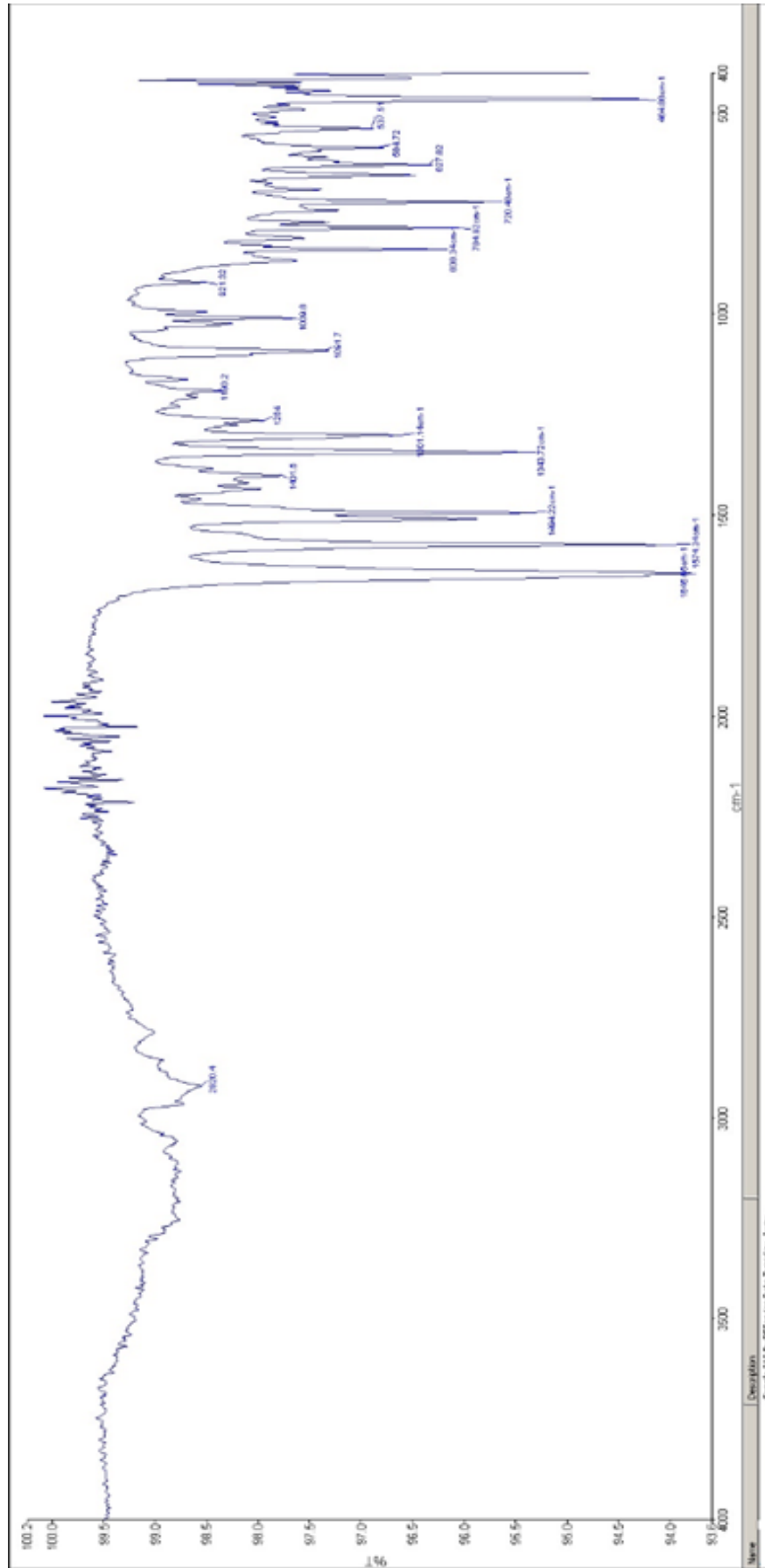
Ek 1 – Şekil 4.1. Bileşik 6a'ya ait IR Spektrumu



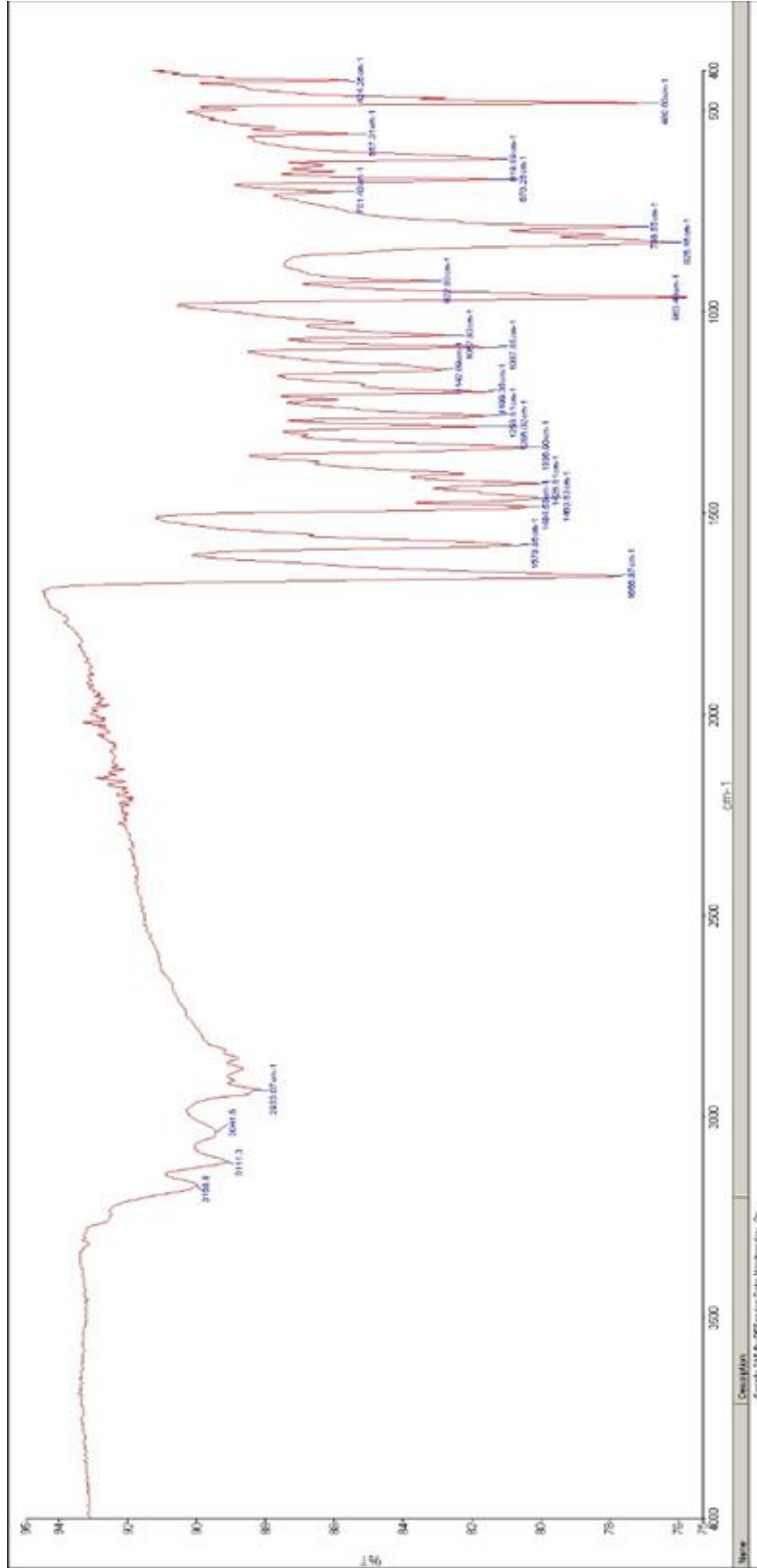
Ek 1 – Şekil 4.2. Bileşik 6b' ye ait IR Spektrumu



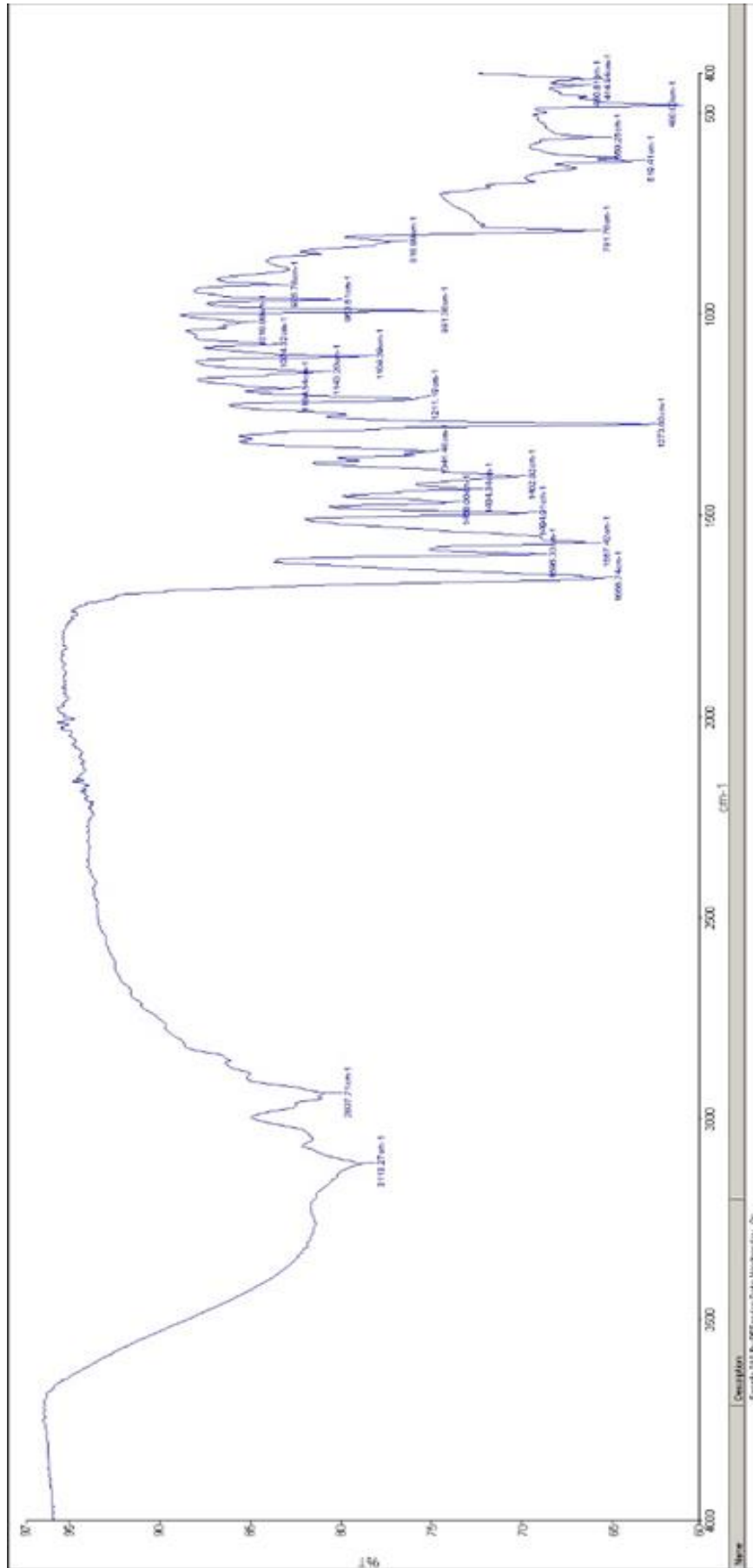
Ek 1 – Şekil 4.3. Bileşik 6c' ye ait IR Spektrumu



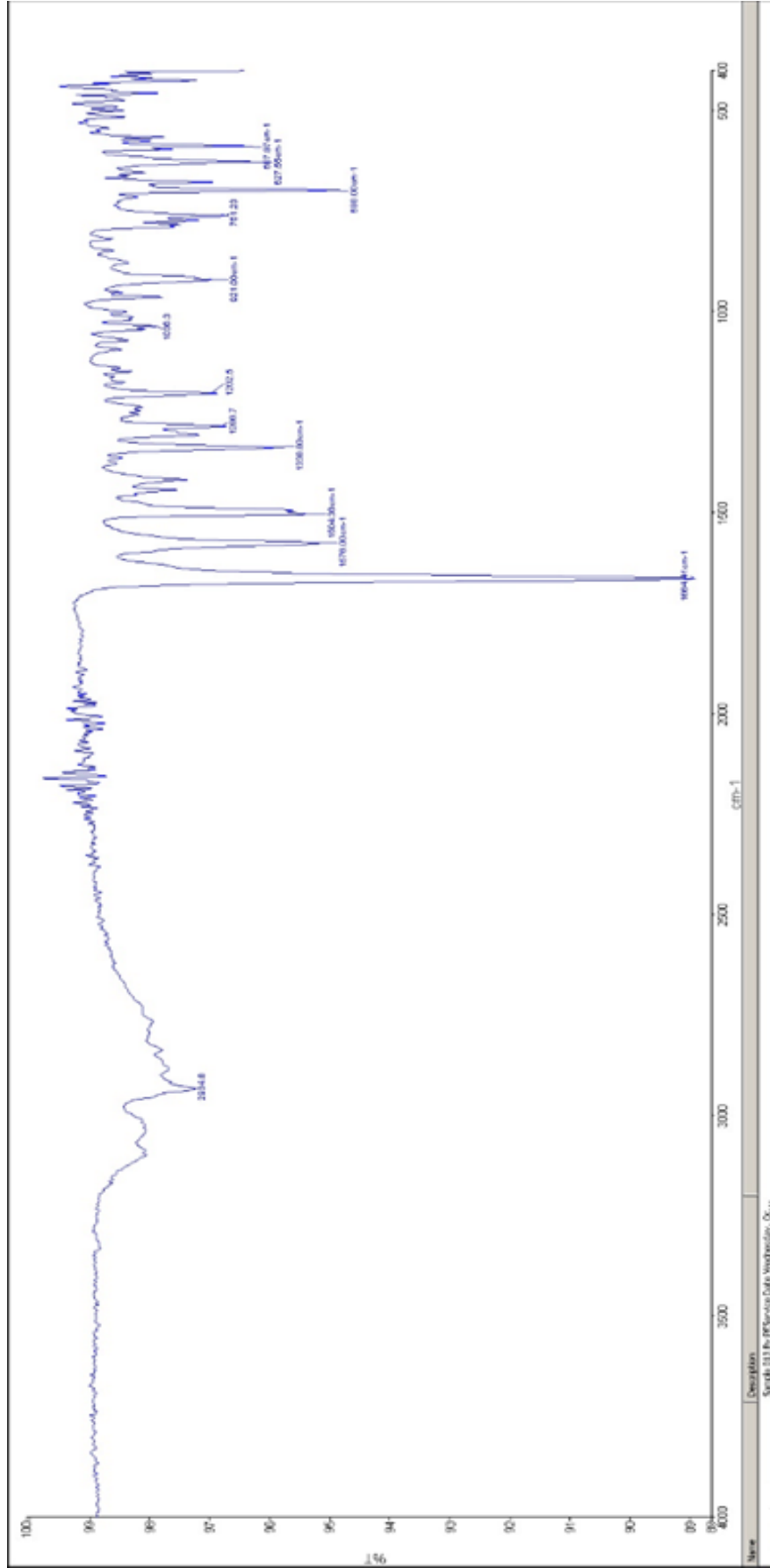
Ek 1 – Şekil 4.4. Bileşik 6d' ye ait IR Spektrumu



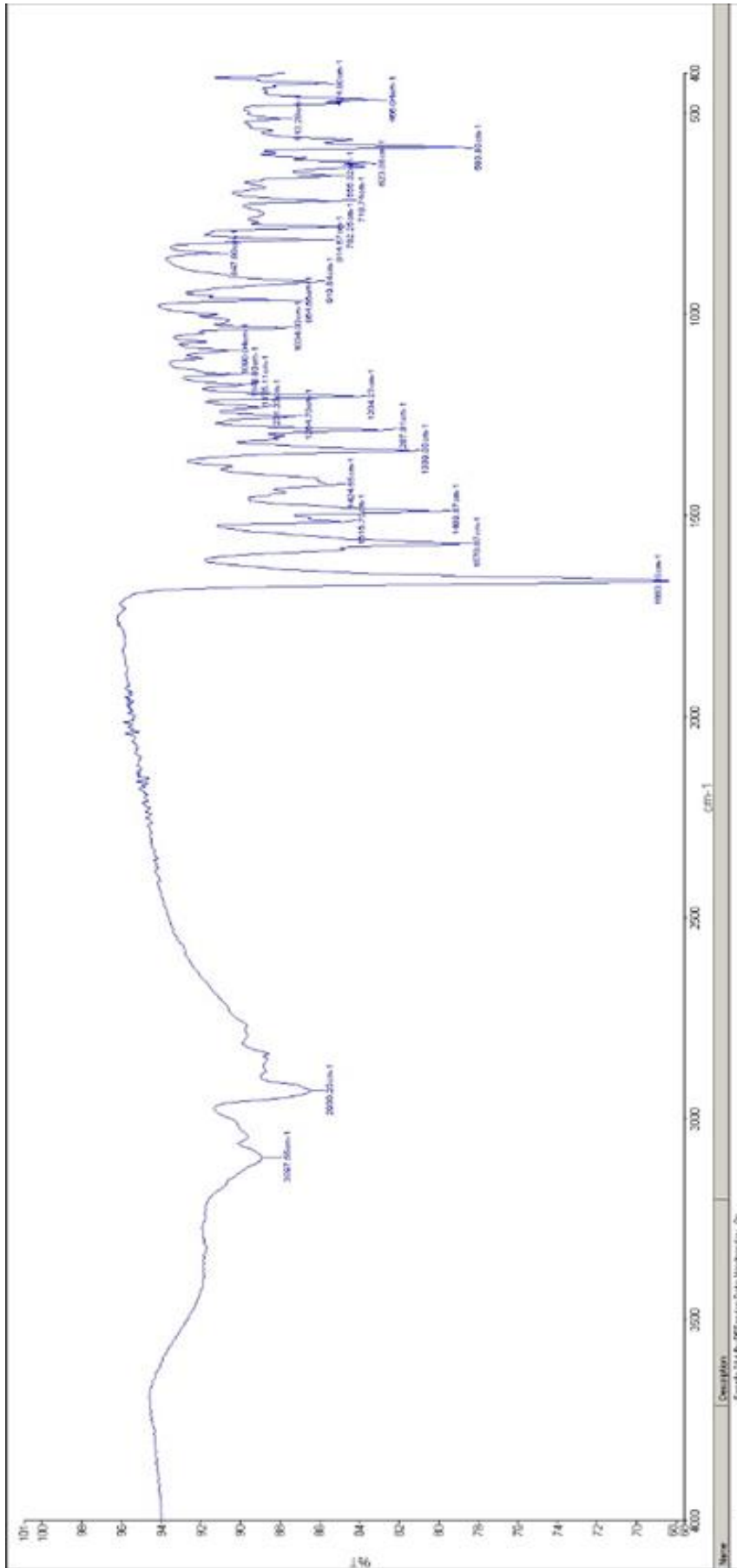
Ek 1 – Şekil 4.5. Bileşik 12a' ya ait IR Spektrumu



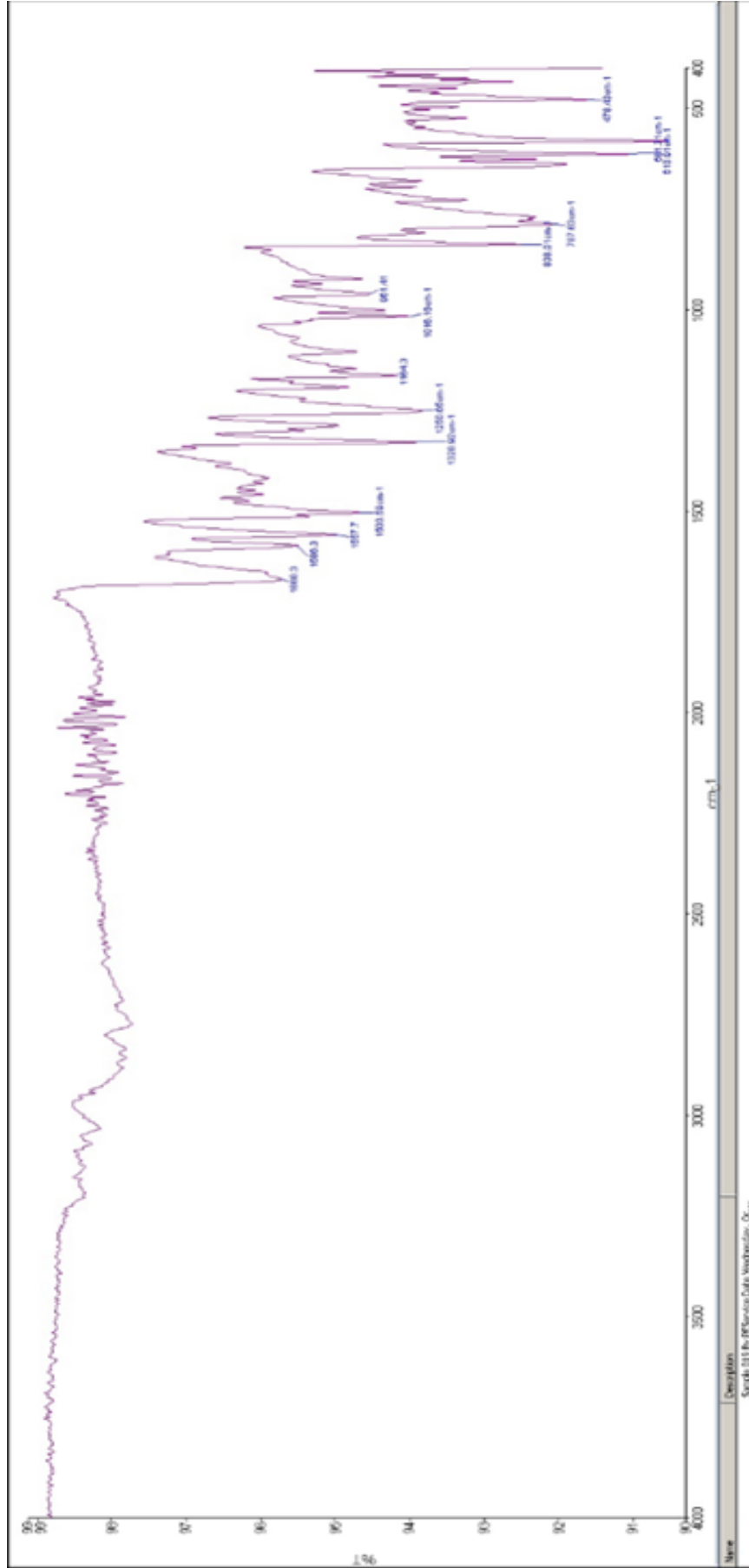
Ek 1 – Şekil 4.6. Bileşik 12b' ye ait IR Spektrumu



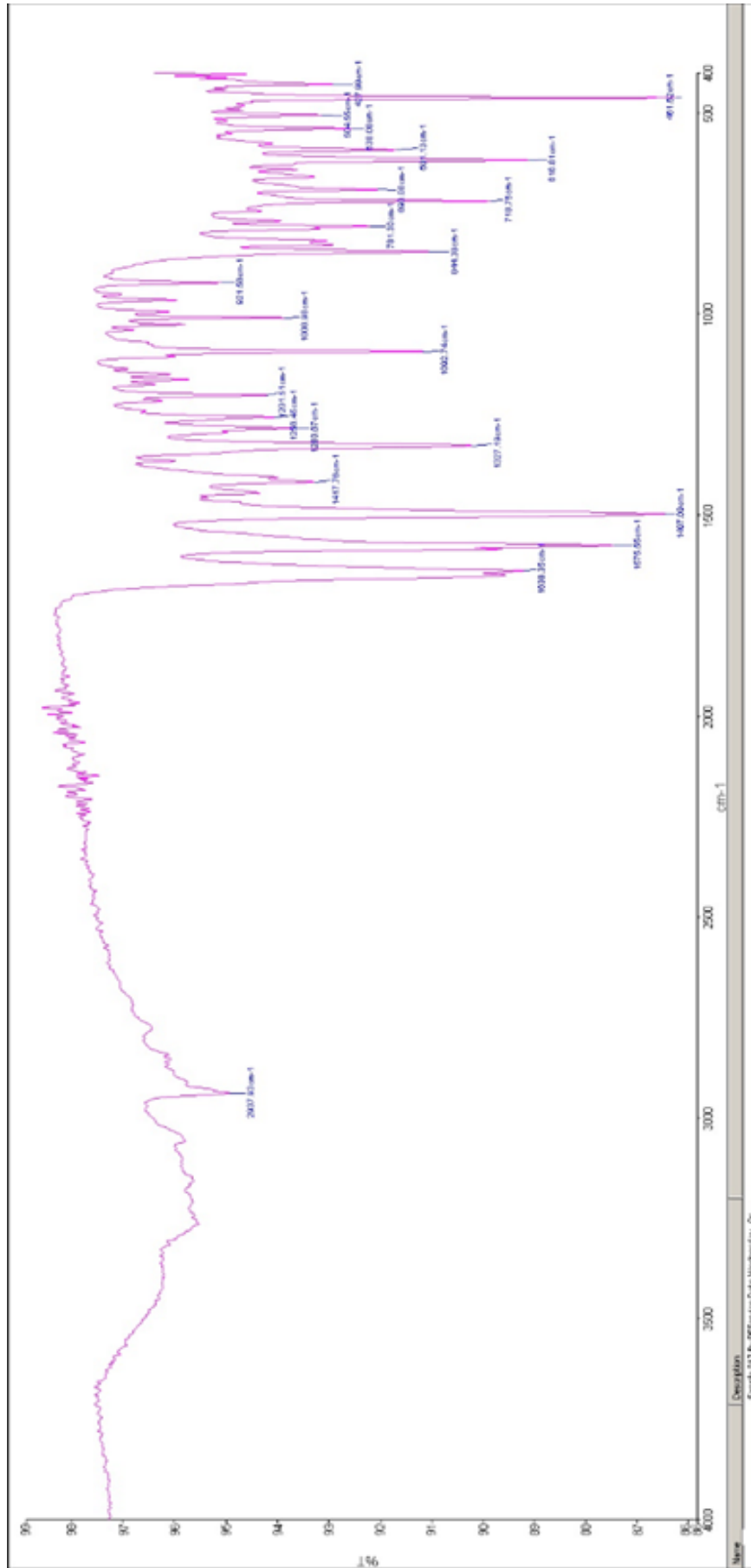
Ek 1 – Şekil 4.7. Bileşik 12c' ye ait IR Spektrumu



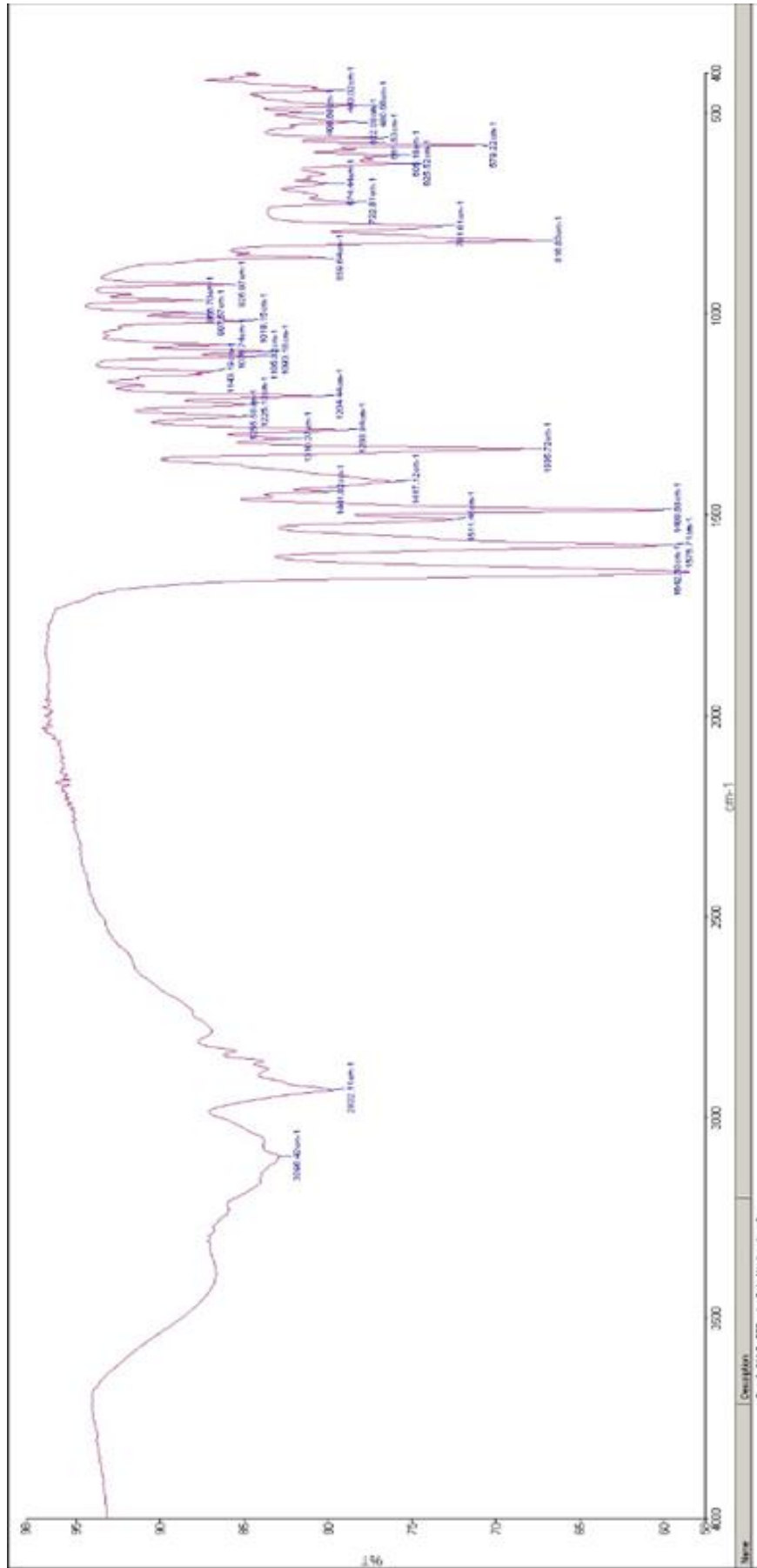
Ek 1 – Şekil 4.8. Bileşik 12d' ye ait IR Spektrumu



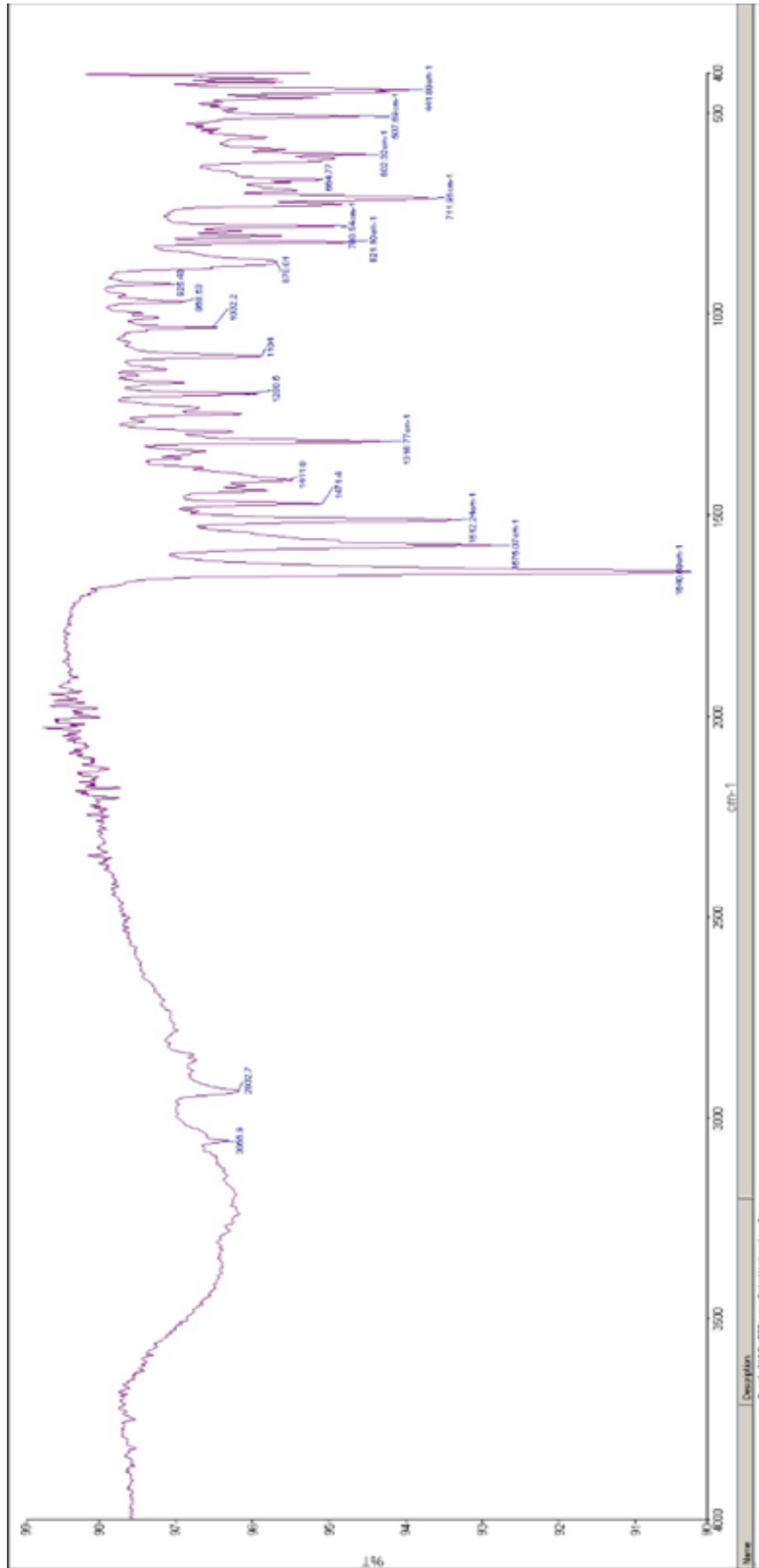
Ek 1 – Şekil 4.9. Bileşik 12e' ye ait IR Spektrumu



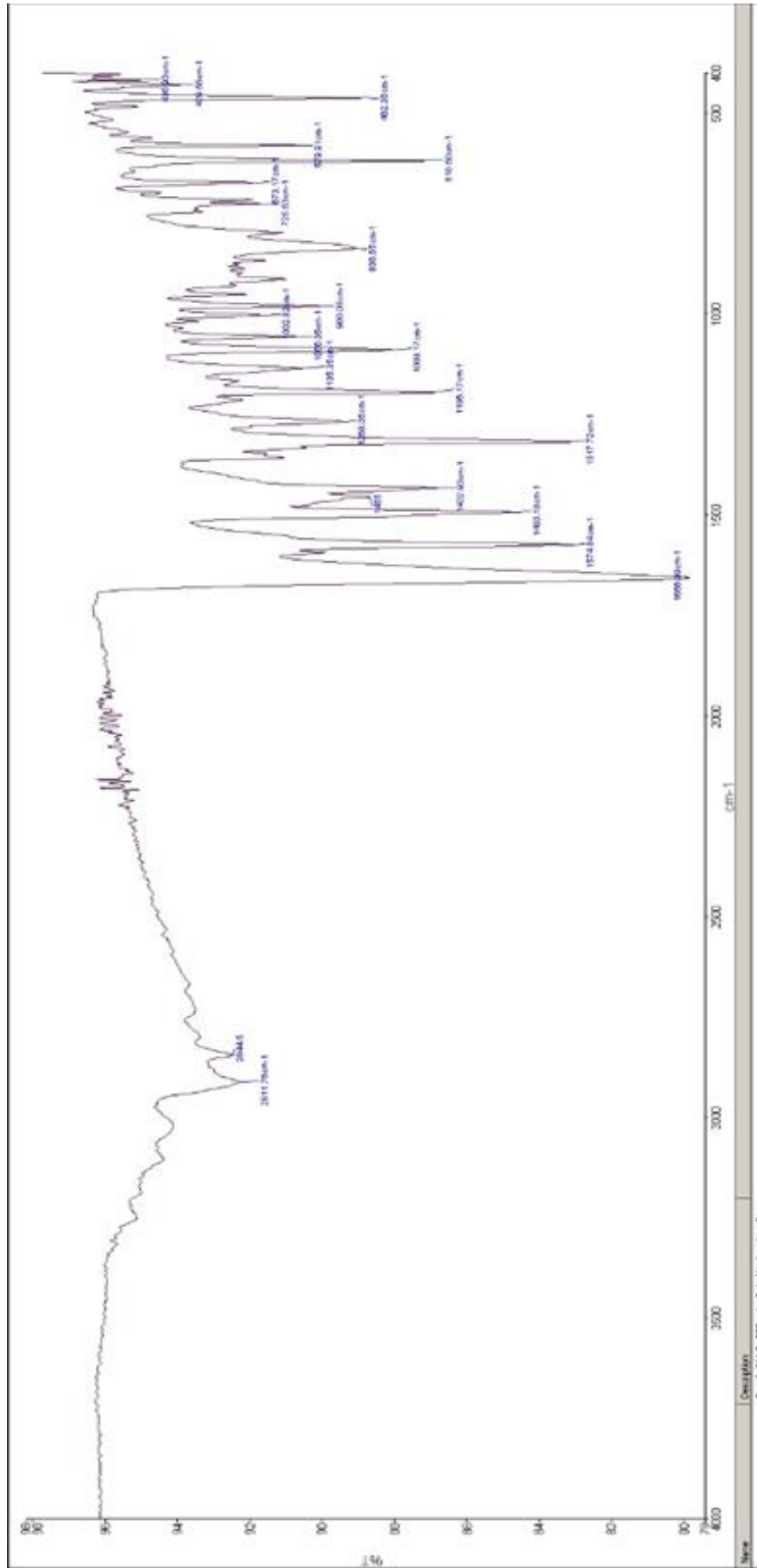
Ek 1 – Şekil 4.10. Bileşik 12f' ye ait IR Spektrumu



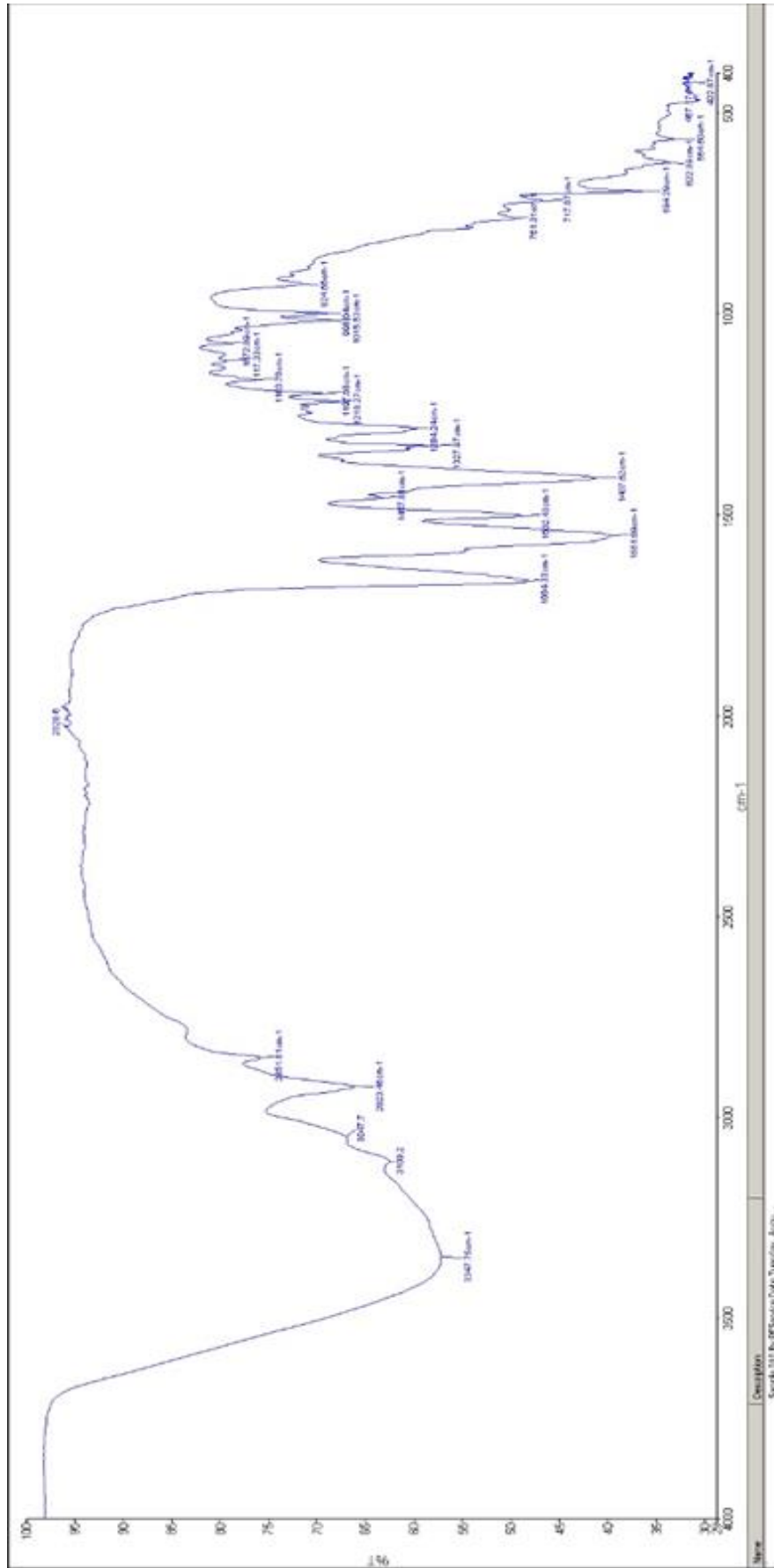
Ek 1 – Şekil 4.11. Bileşik 12g' ye ait IR Spektrumu



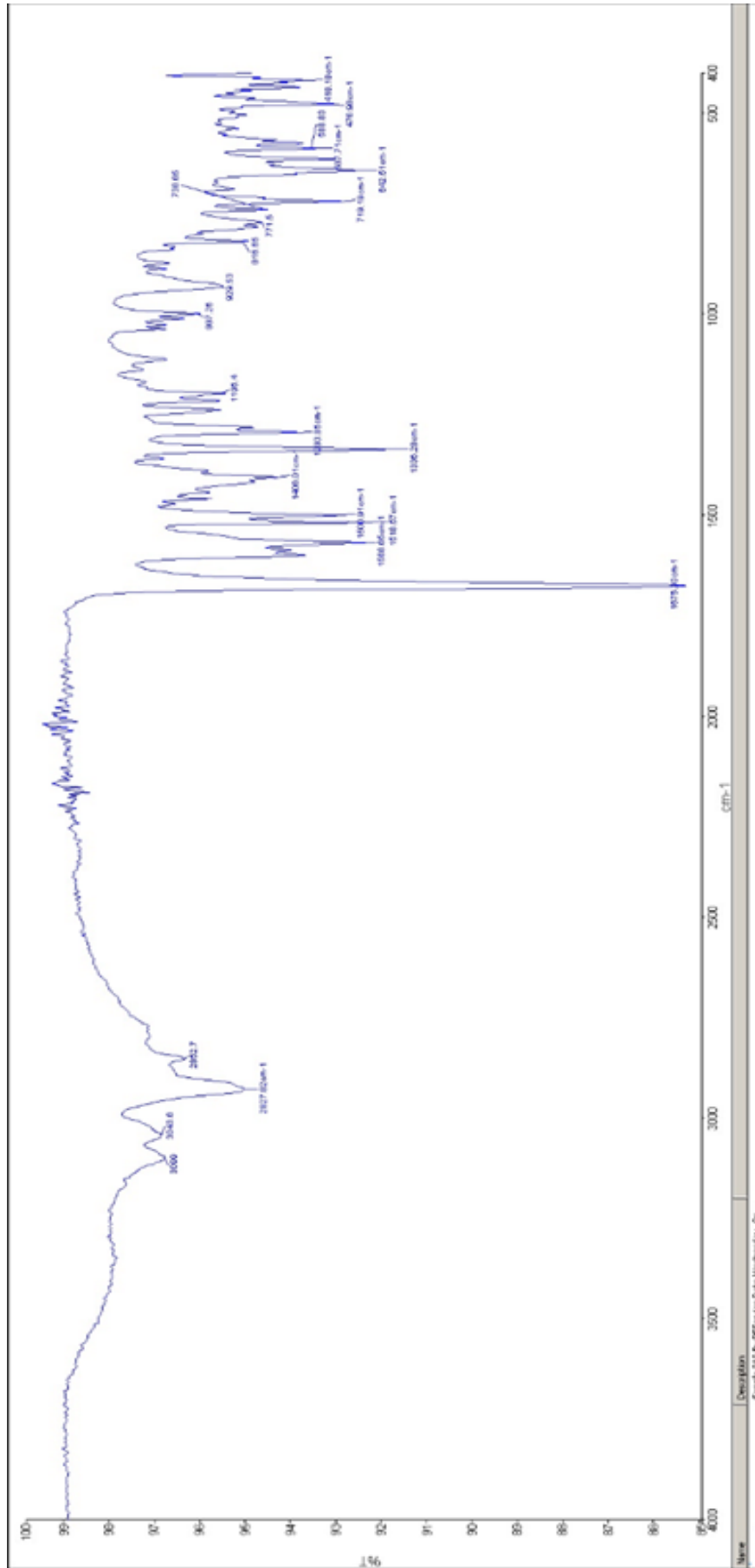
Ek 1 – Şekil 4.12. Bileşik 12h' ye ait IR Spektrumu



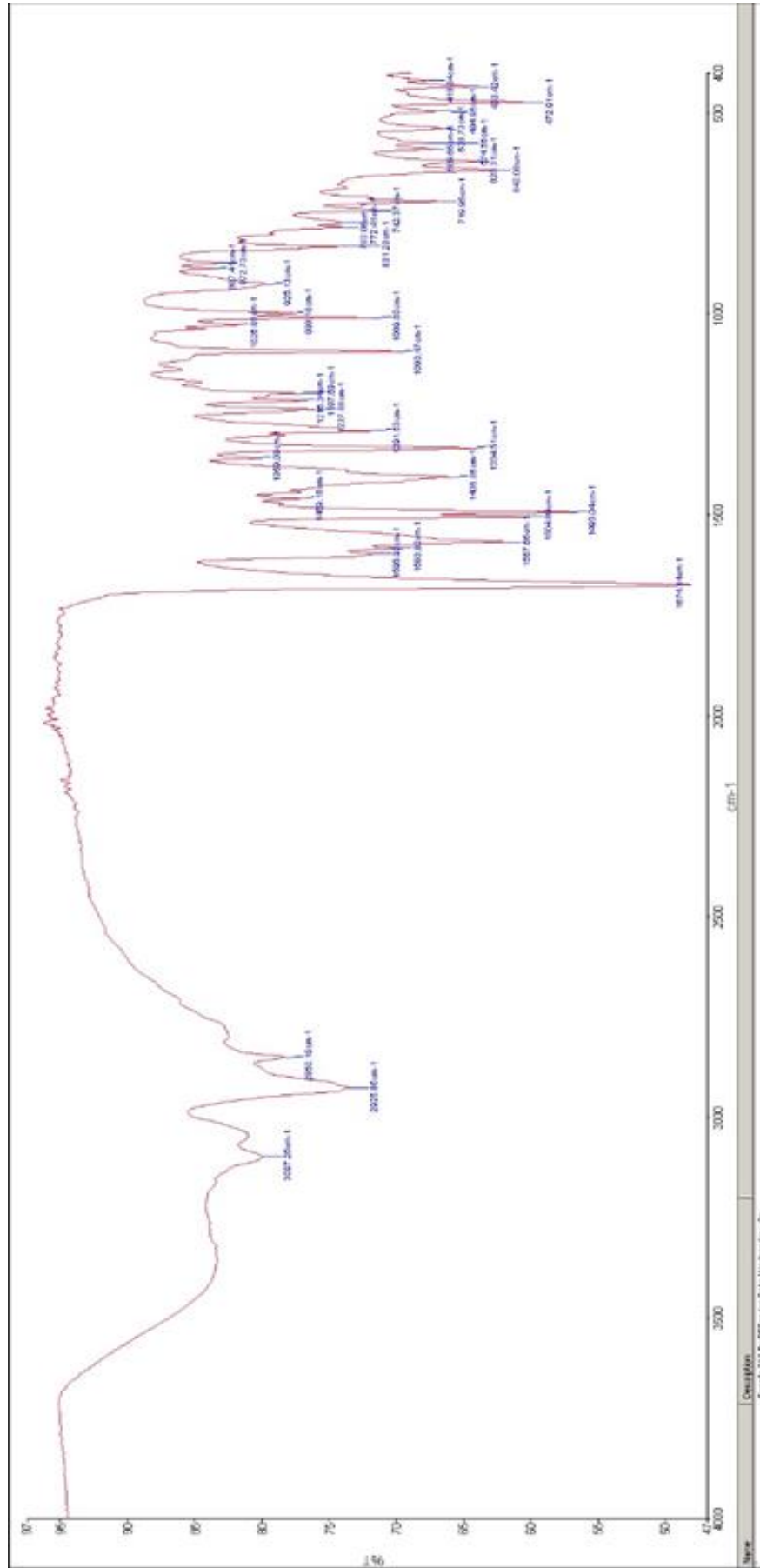
Ek 1 – Şekil 4.13. Bileşik 18a' ya ait IR Spektrumu



Ek 1 – Şekil 4.14. Bileşik 18b' ye ait IR Spektrumu

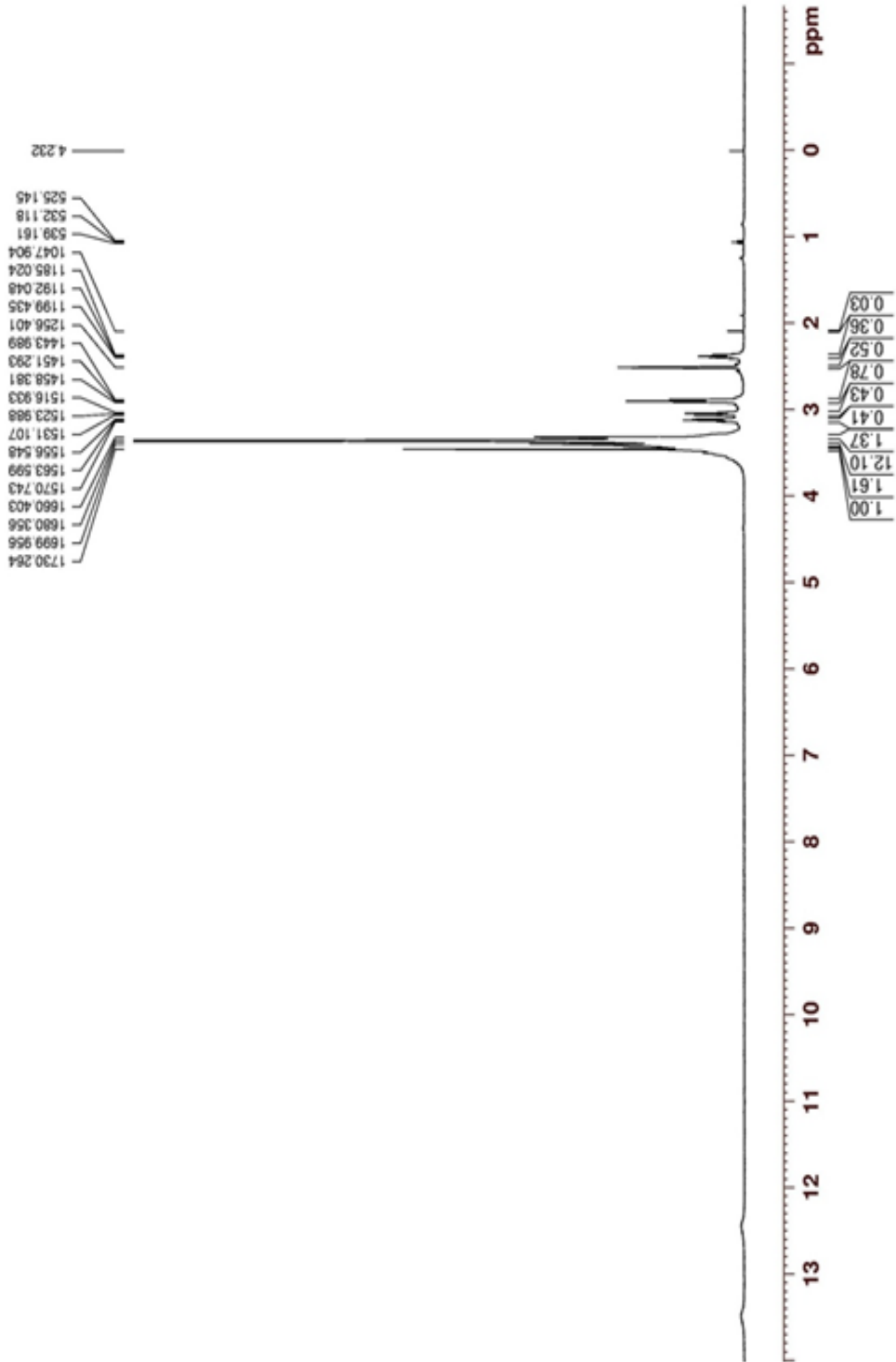


Ek 1 – Şekil 4.15. Bileşik 18c' ye ait IR Spektrumu

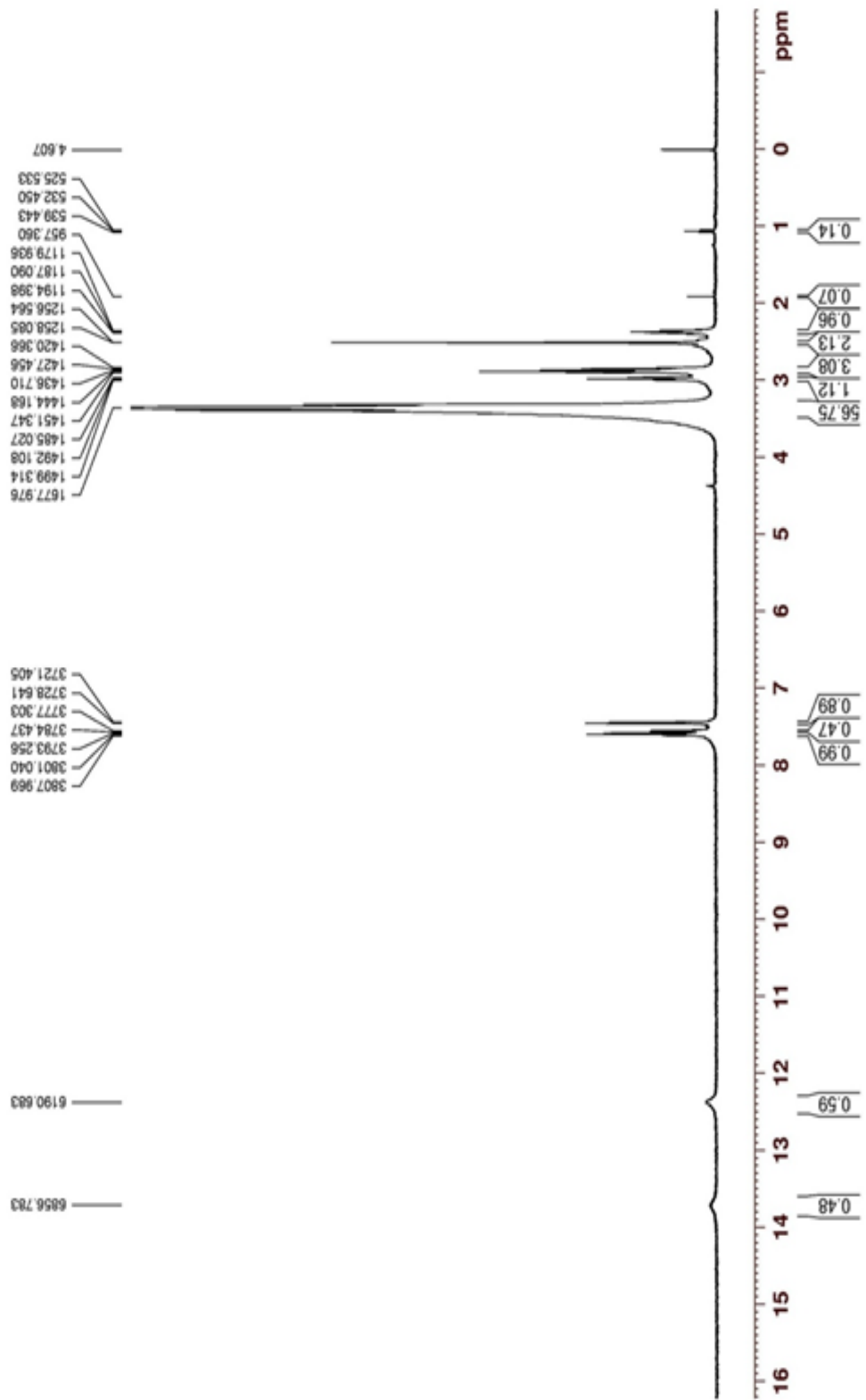


Ek 1 – Şekil 4.16. Bileşik 18d' ye ait IR Spektrumu

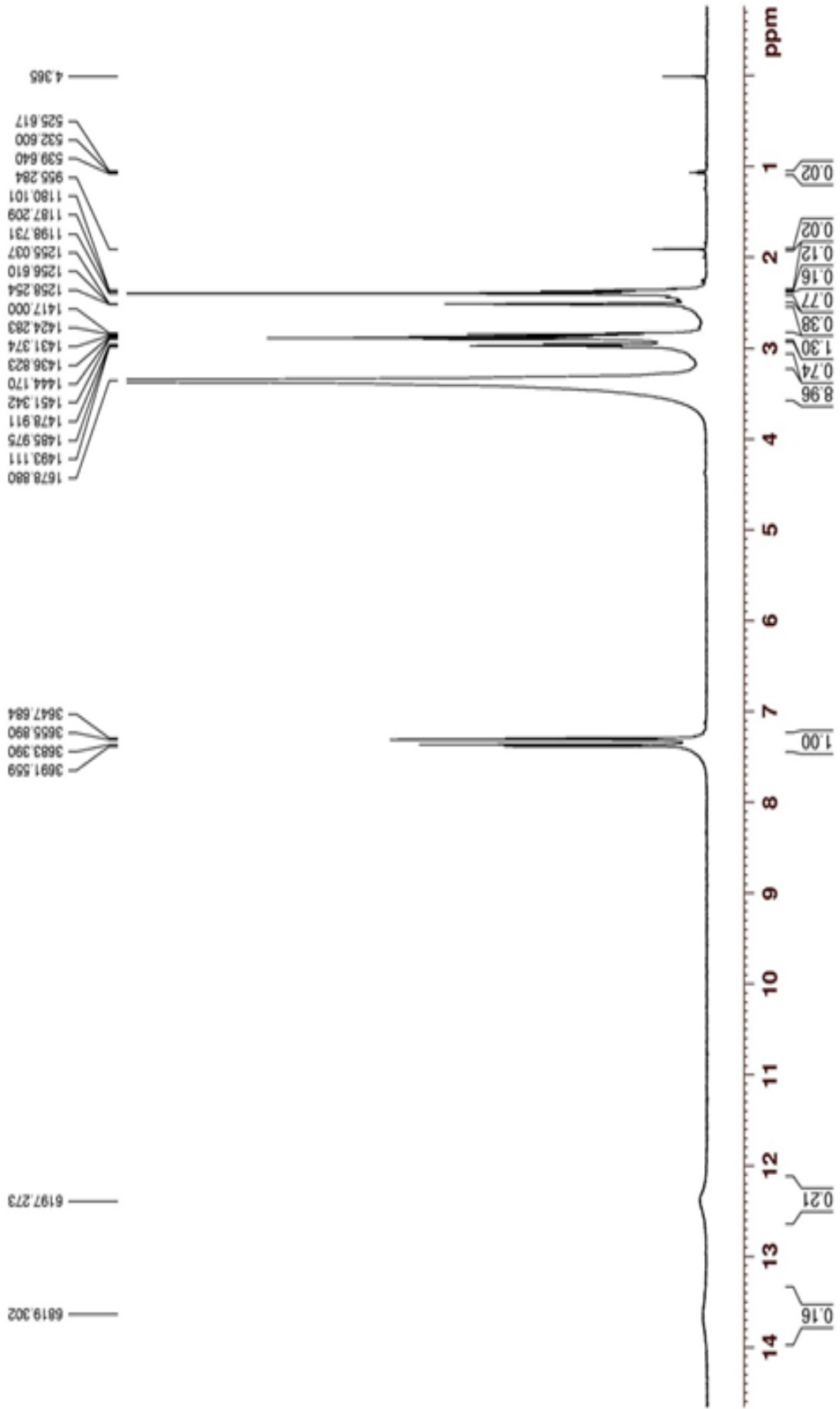
Ek 2. ^1H -NMR Spektrumları



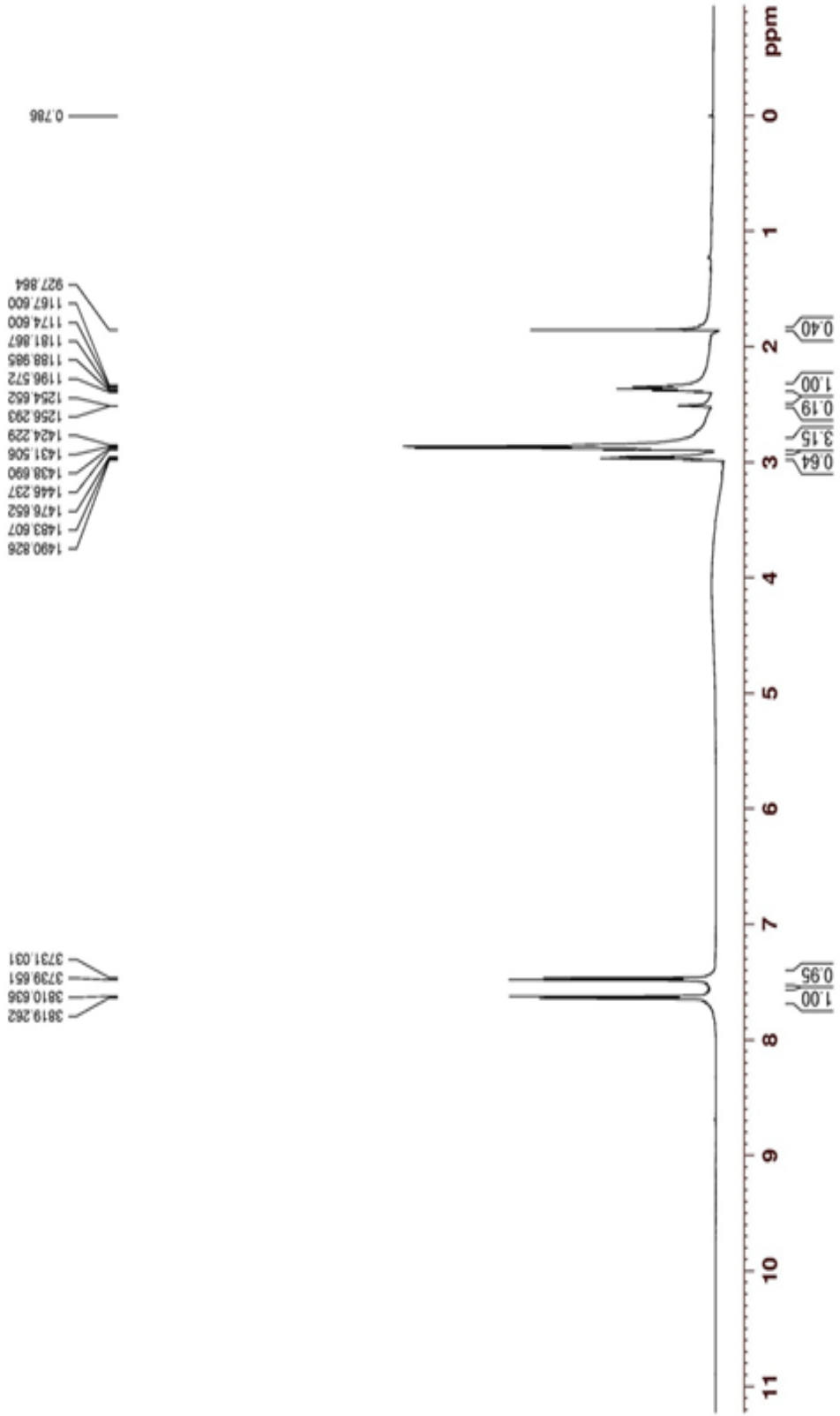
Ek 2 – Şekil 4.1. Bileşik 6a' ya ait ^1H -NMR Spektrumu



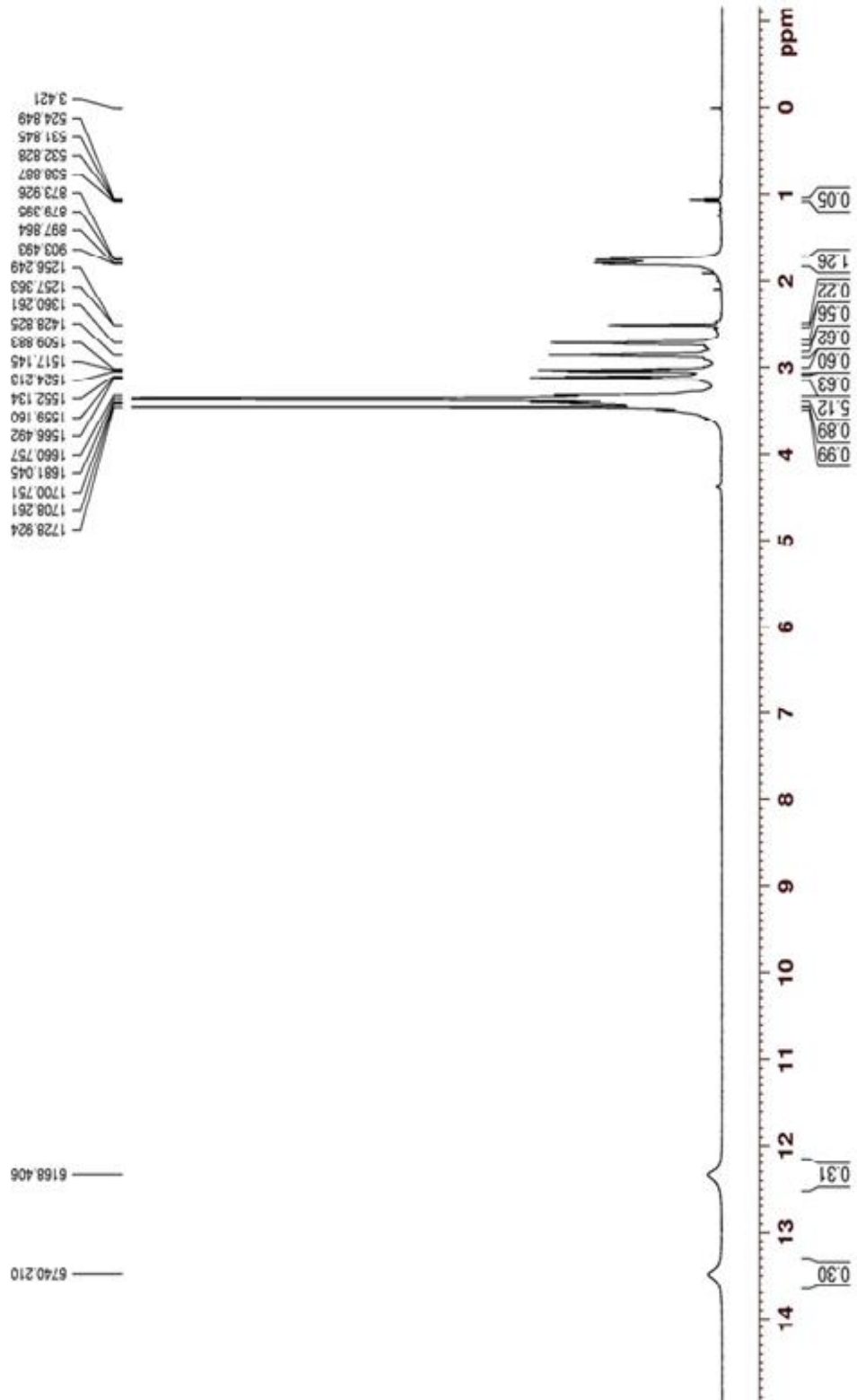
Ek 2 – Şekil 4.2. Bileşik 6b' ye ait ^1H -NMR Spektrumu



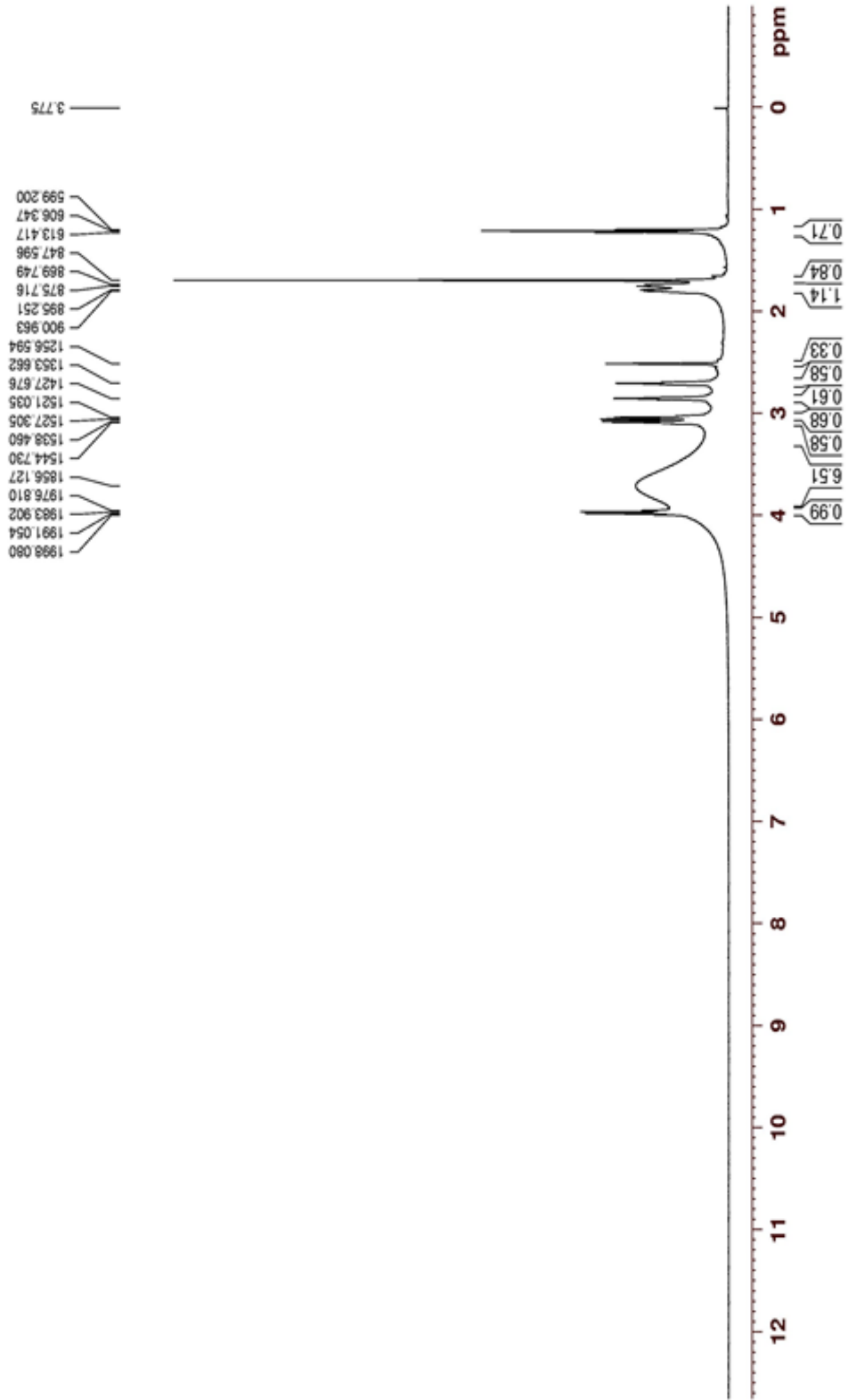
Ek 2 – Şekil 4.3. Bileşik 6c' ye ait ¹H-NMR Spektrumu



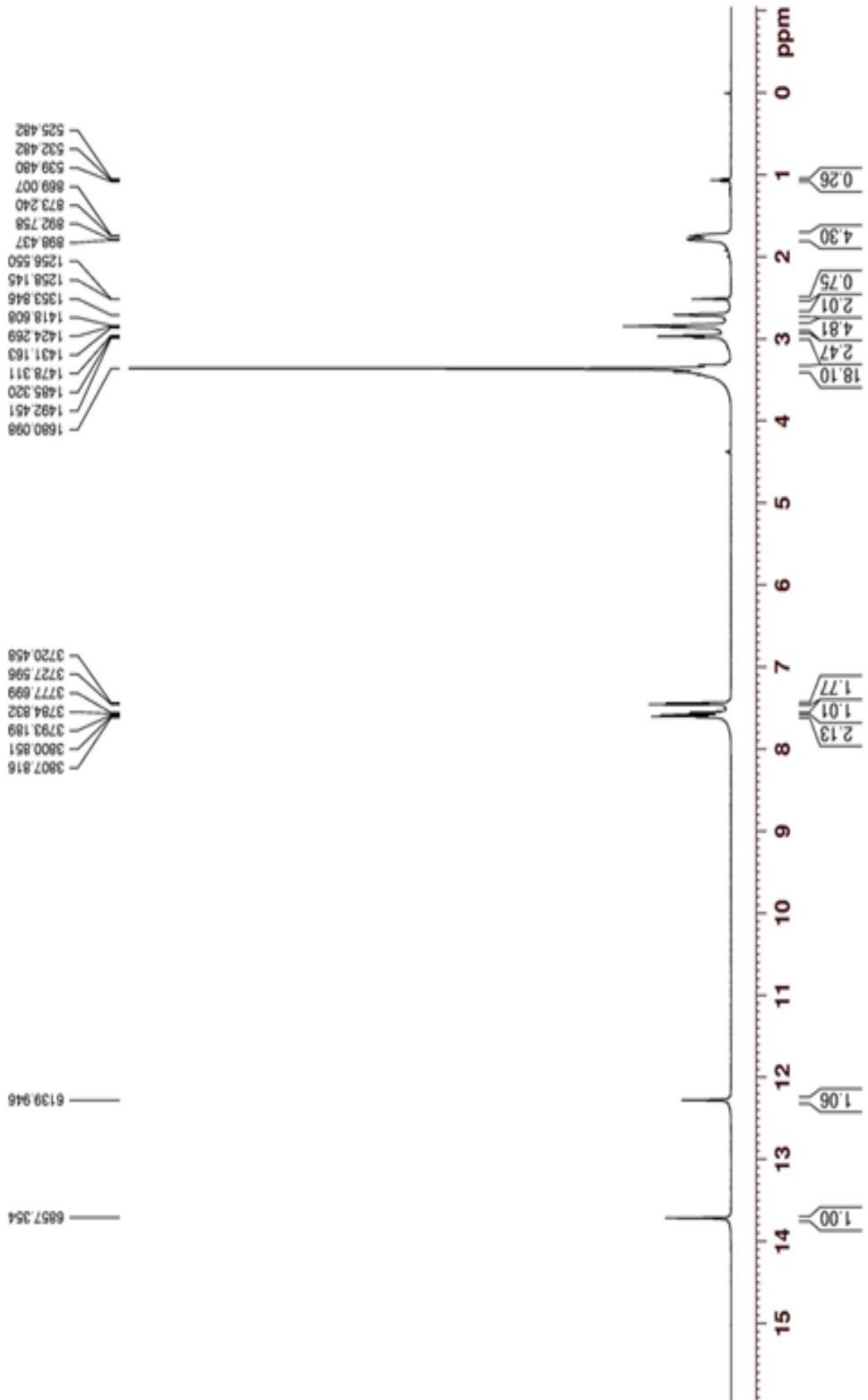
Ek 2 – Şekil 4.4. Bileşik 6d' ye ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



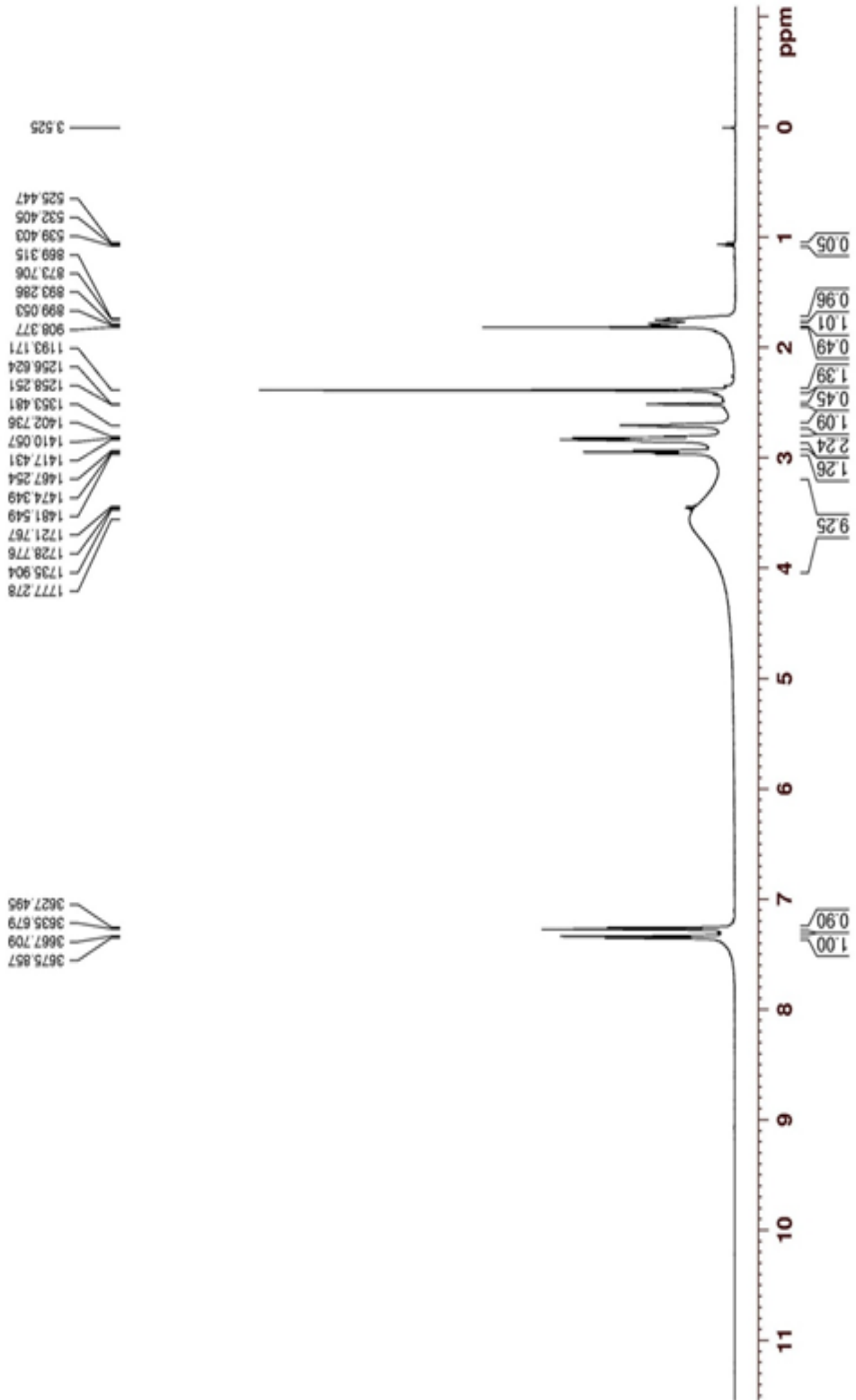
Ek 2 – Şekil 4.5. Bileşik 12a' ya ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrum



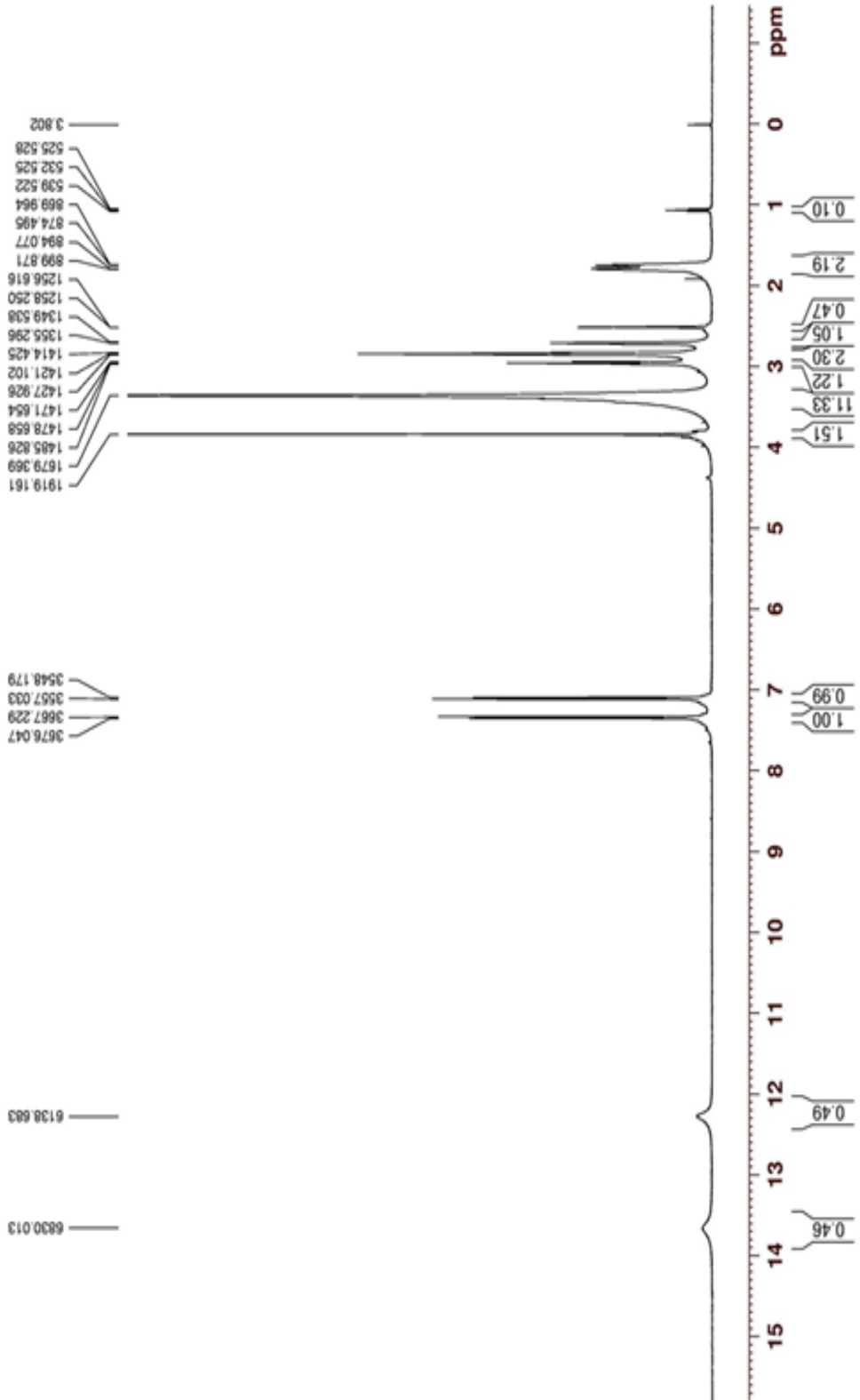
Ek 2 – Şekil 4.6. Bileşik 12b' ye ait ^1H -NMR Spektrumu



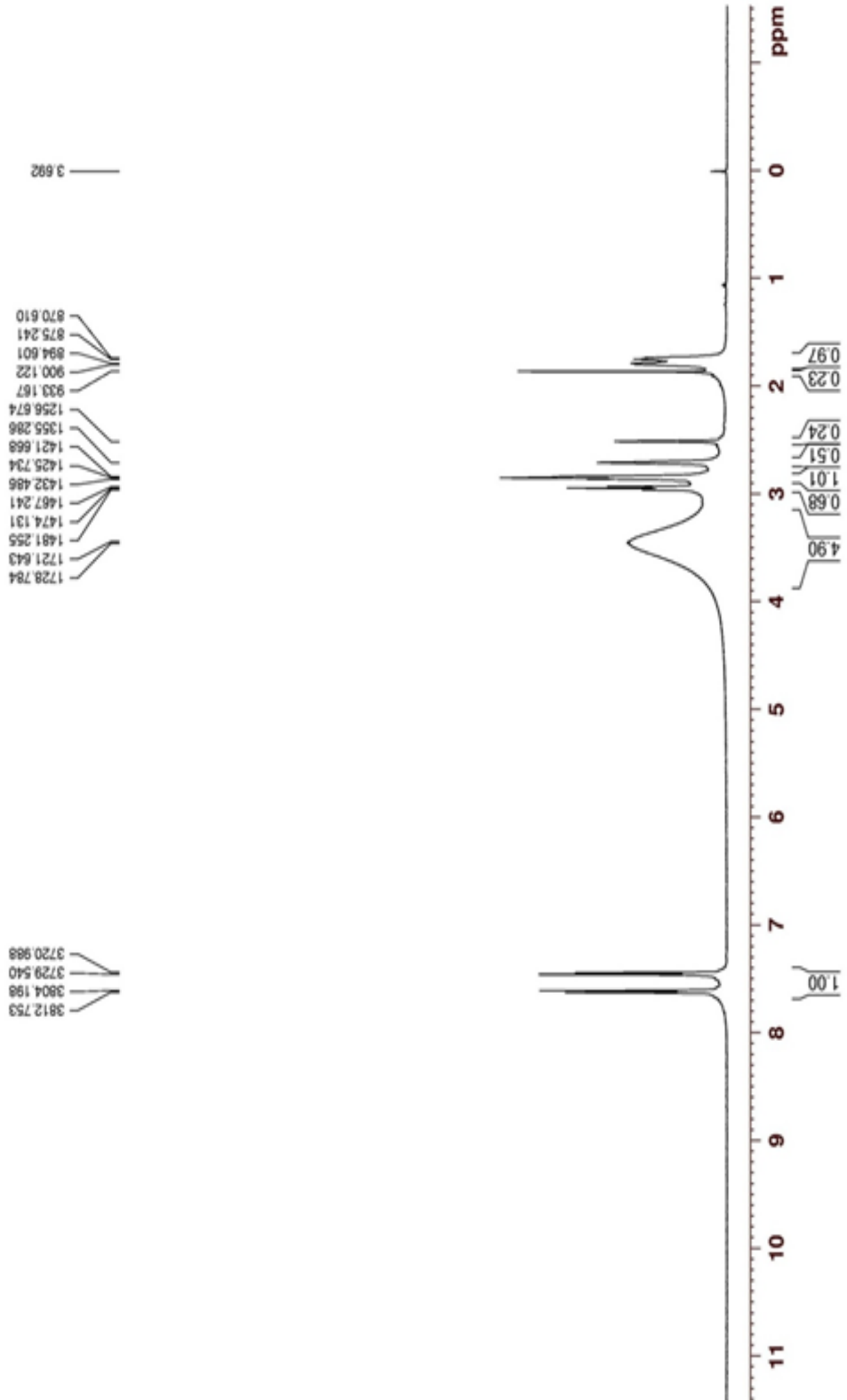
Ek 2 – Şekil 4.7. Bileşik 12c' ye ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



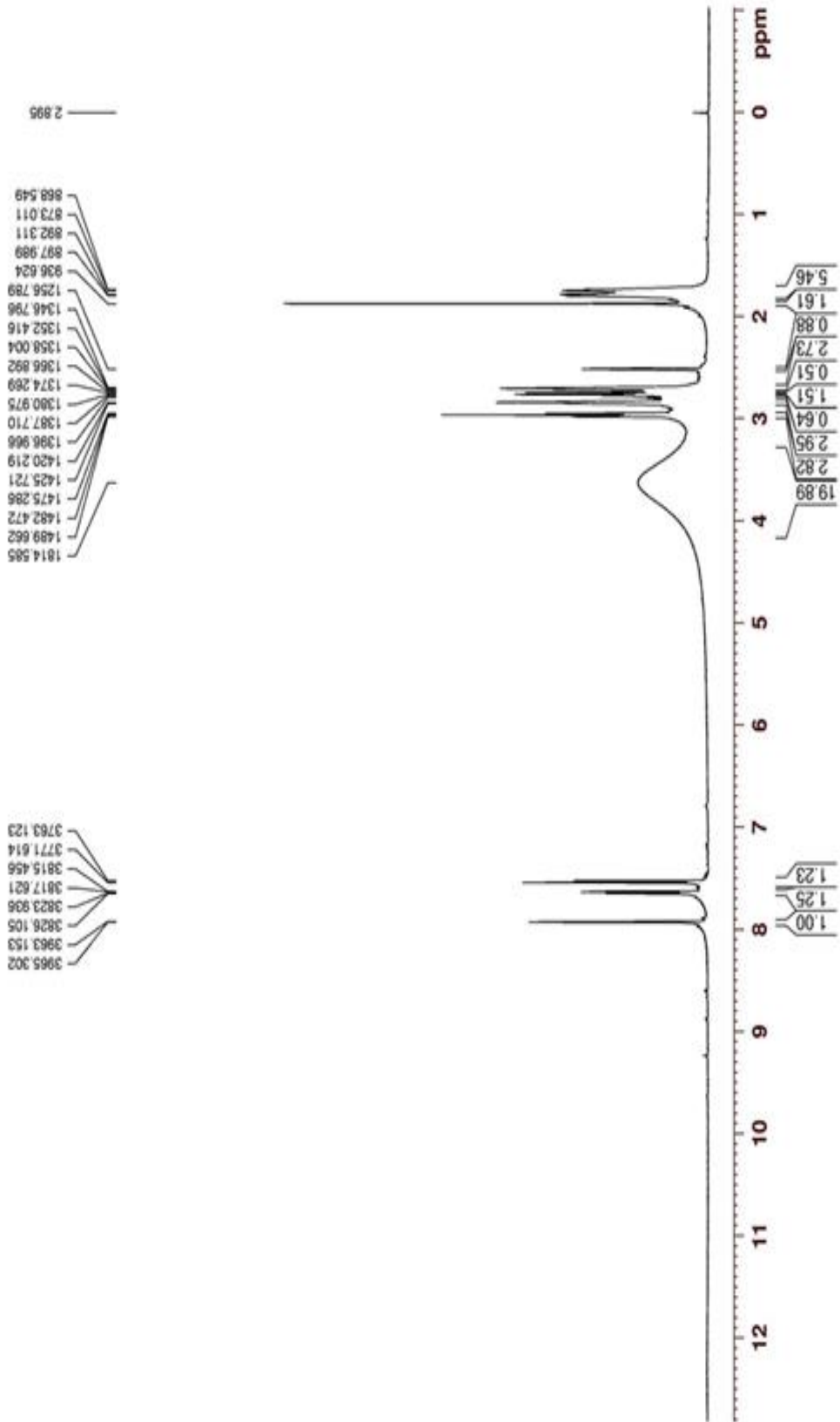
Ek 2 – Şekil 4.8. Bileşik 12d' ye ait ^1H -NMR Spektromu



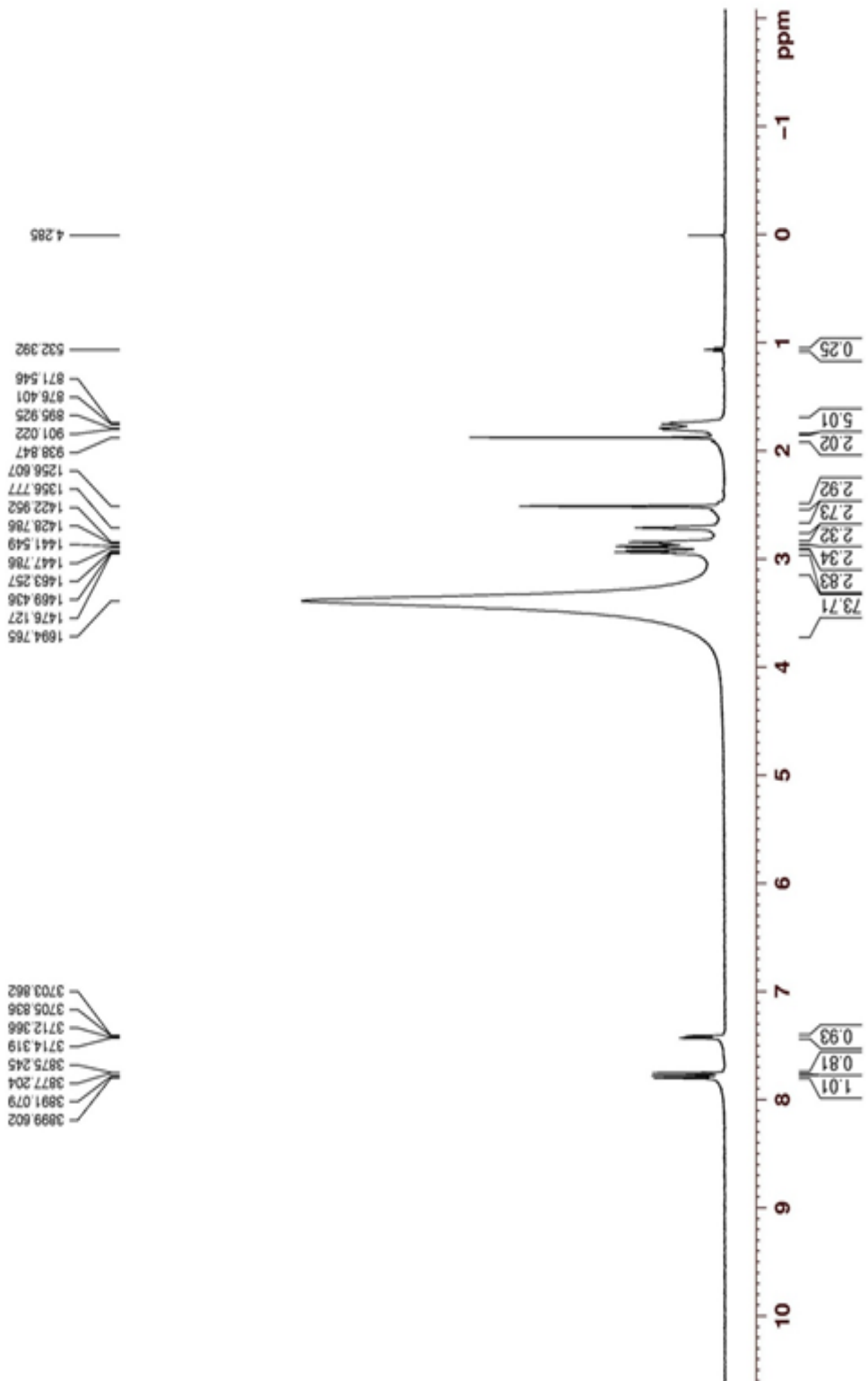
Ek 2 – Şekil 4.9. Bileşik 12e' ye ait ^1H -NMR Spektrumu



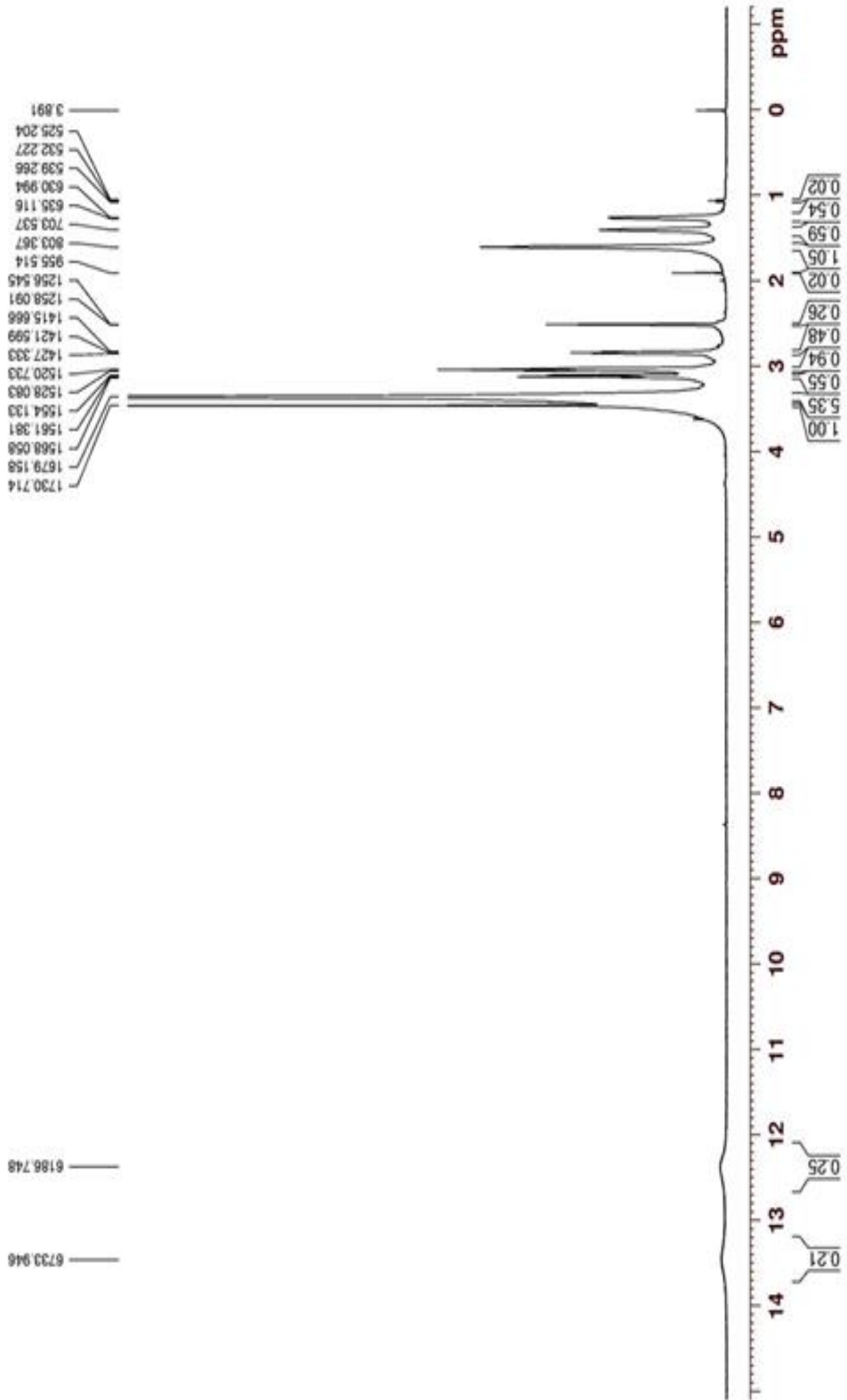
Ek 2 – Şekil 4.10. Bileşik 12f' ye ait ¹H-NMR Spektrumu



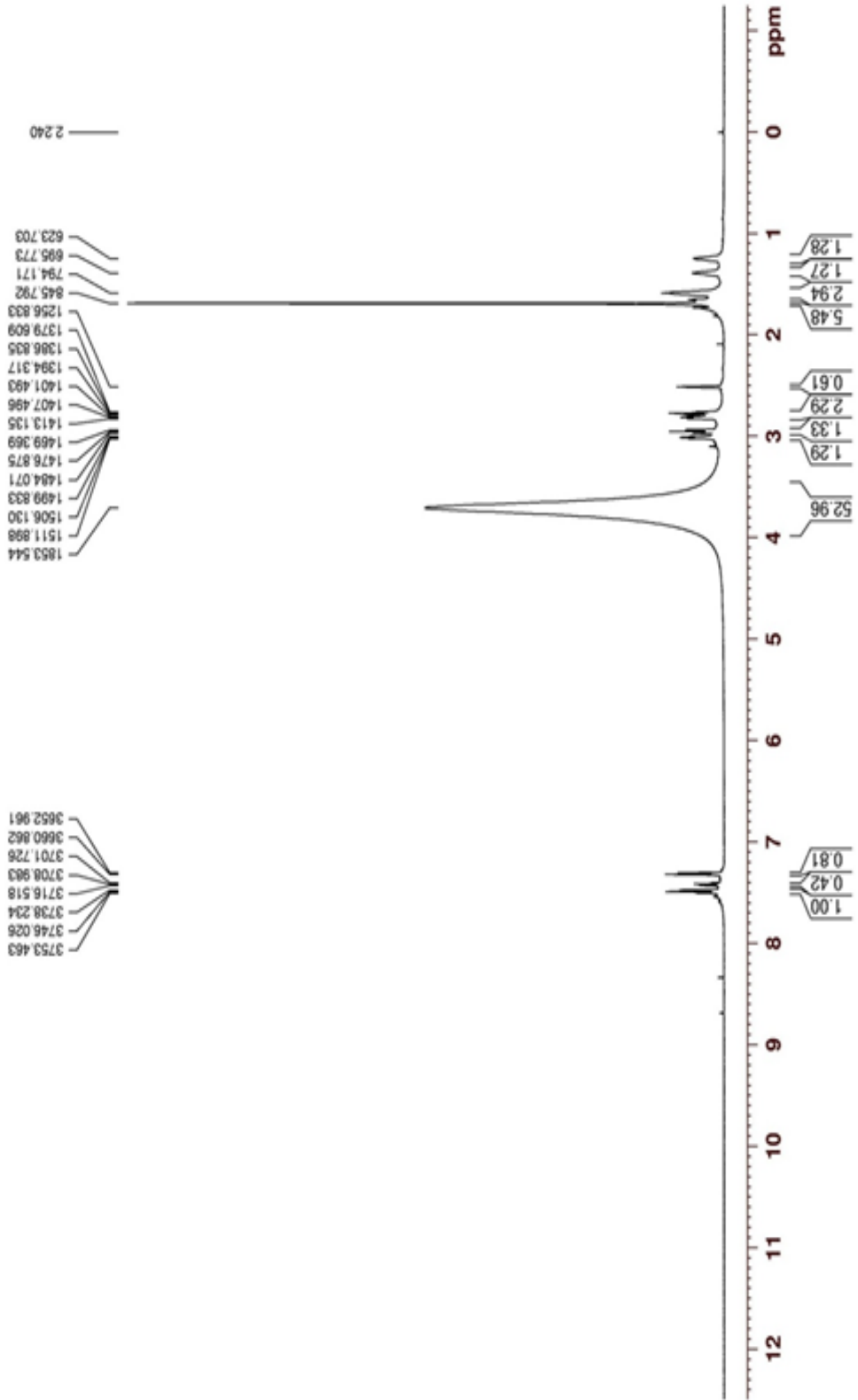
Ek 2 – Şekil 4.11. Bileşik 12g' ye ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



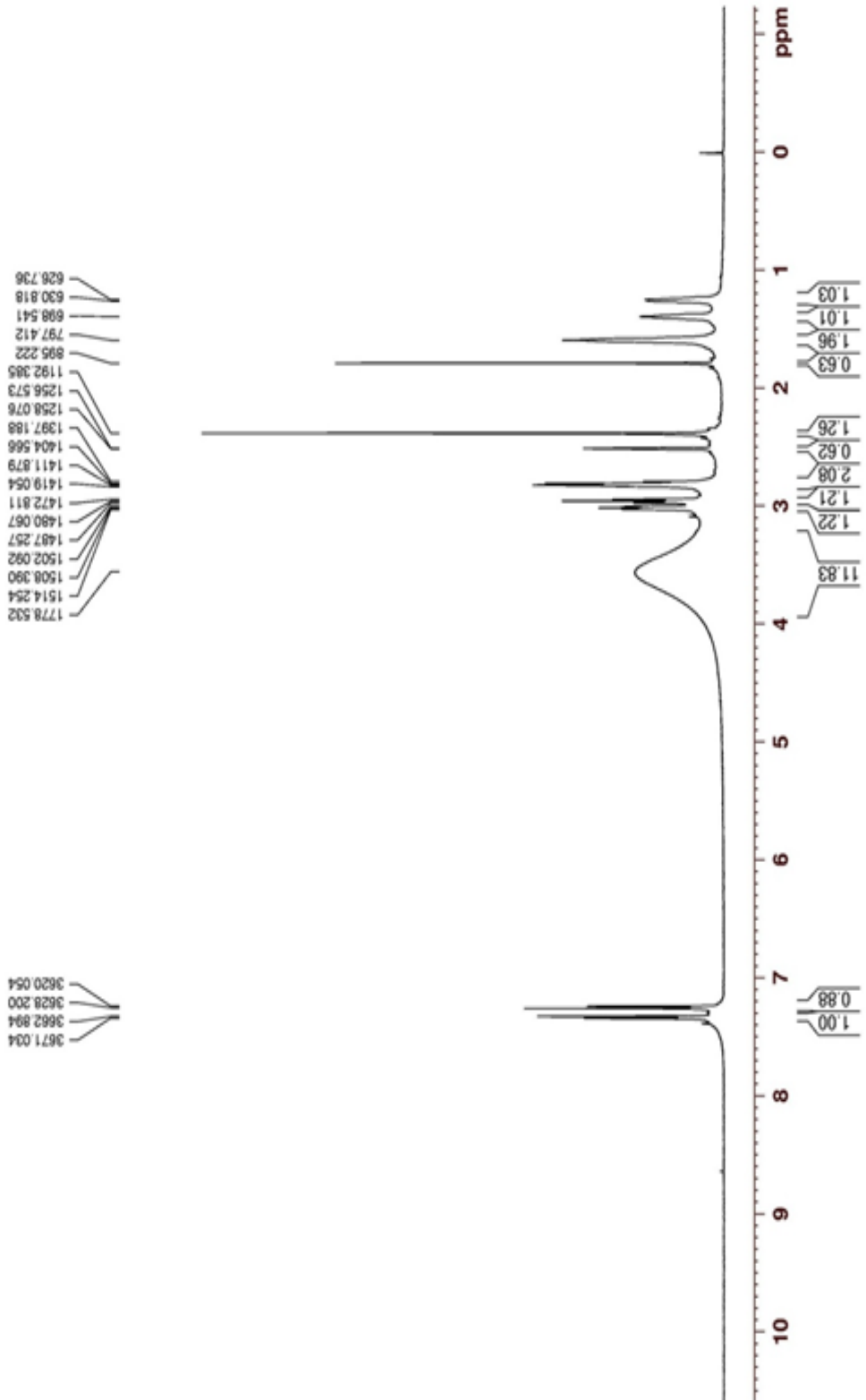
Ek 2 – Şekil 4.12. Bileşik 12h' ye ait ^1H -NMR Spektrumu



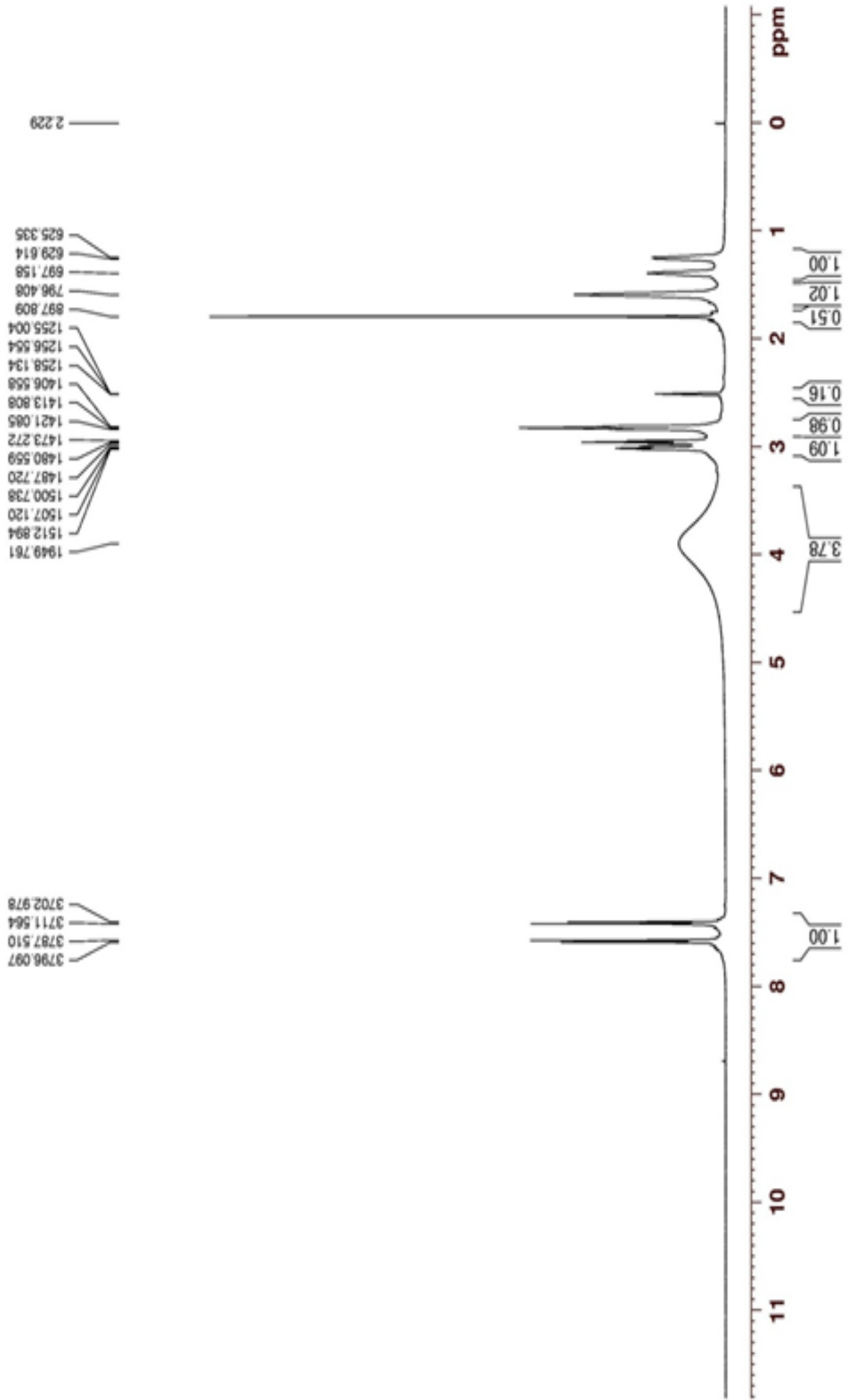
Ek 2 – Şekil 4.13. Bileşik 18a' ya ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek 2 – Şekil 4.14. Bileşik 18b' ye ait ¹H-NMR Spektrumu

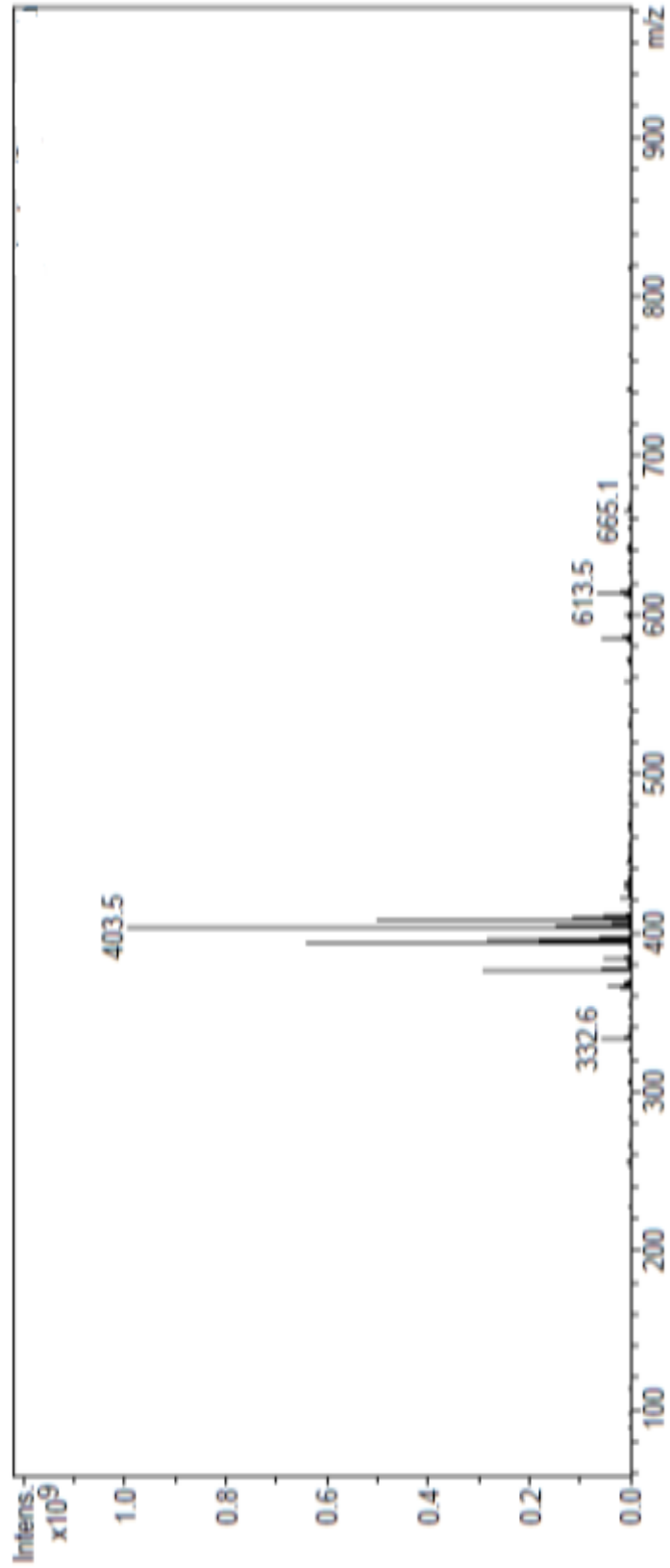


Ek 2 – Şekil 4.15. Bileşik 18c' ye ait ¹H-NMR Spektrumu

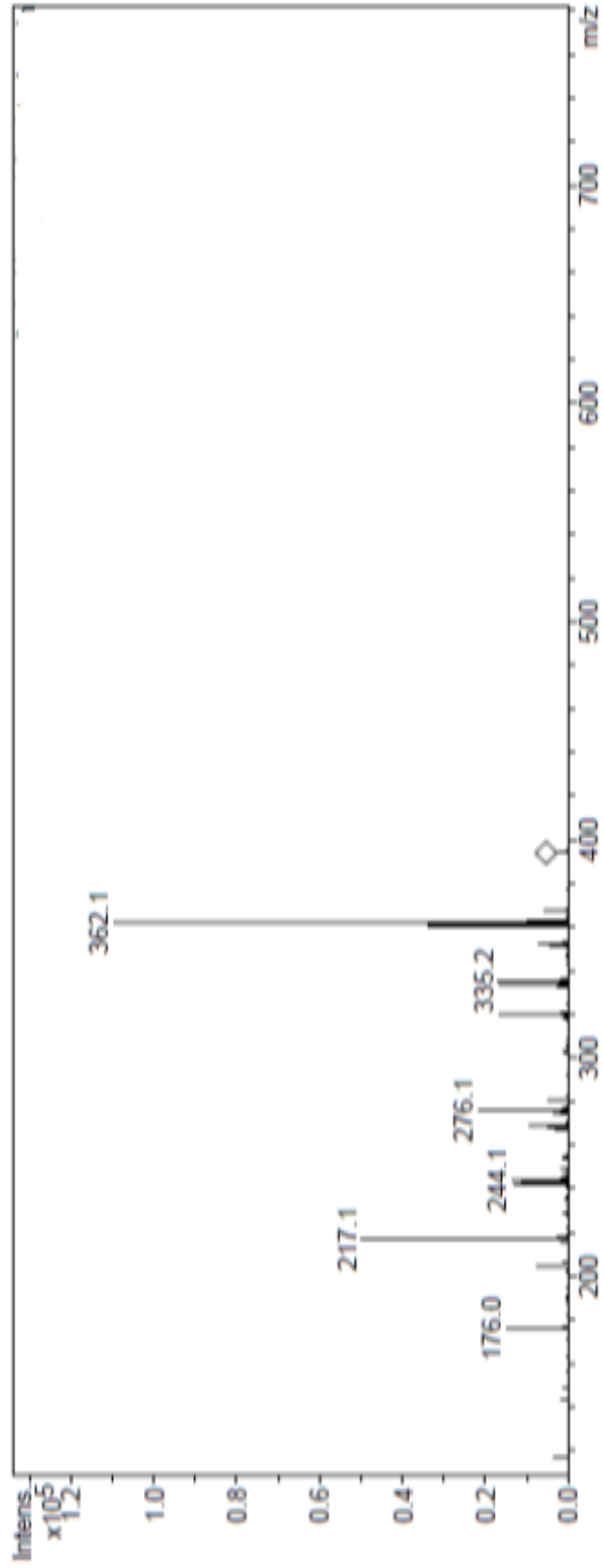


Ek 2 – Şekil 4.16. Bileşik 18d' ye ait ^1H -NMR Spektrumu

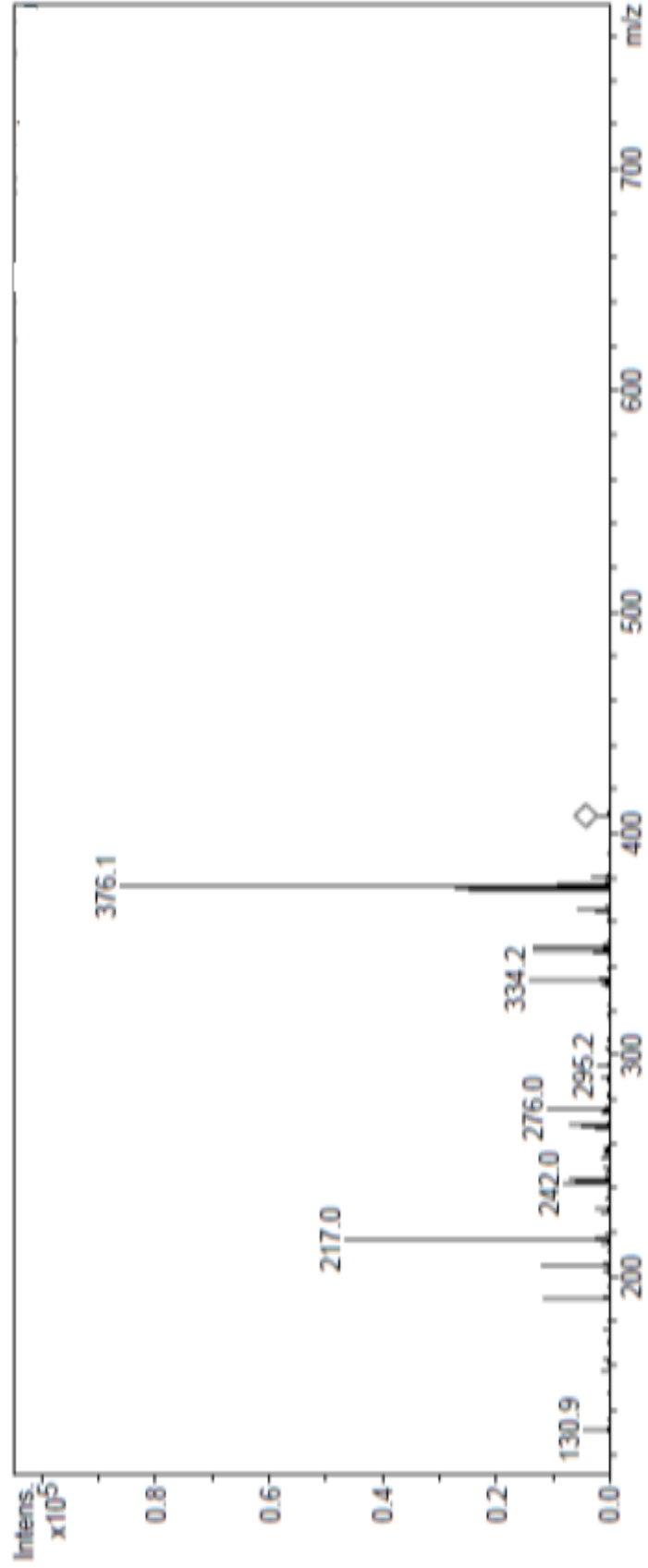
Ek 3. MS Spektrumları



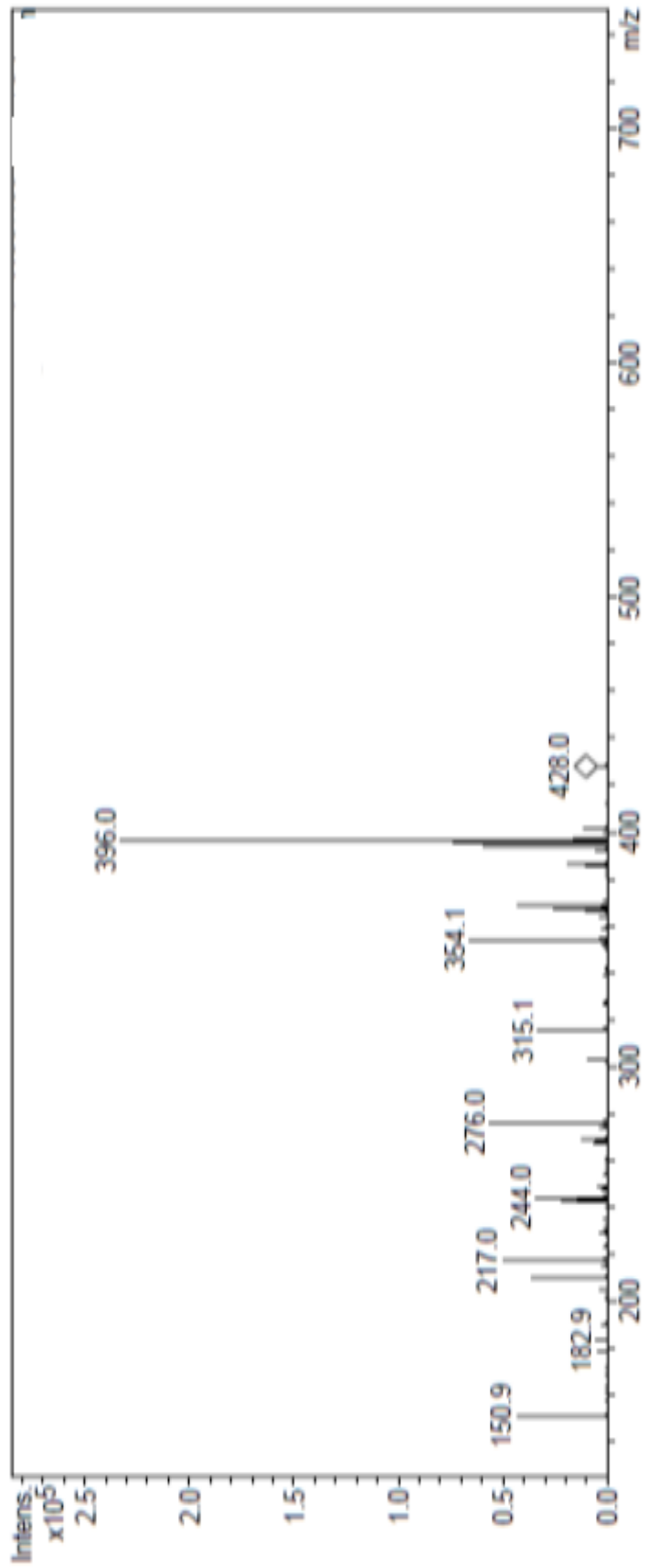
Ek 3 – Şekil 4.1. Bileşik 6a' ya ait MS Spektrumu



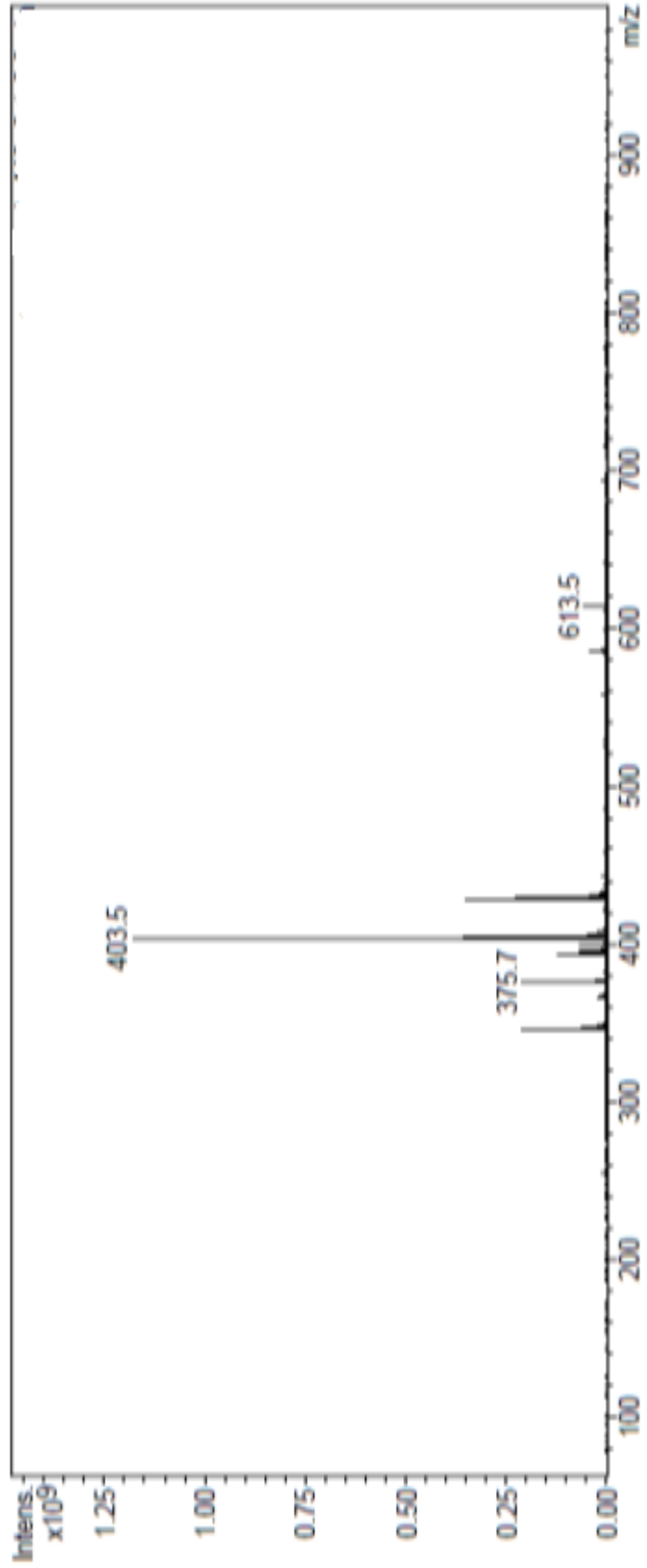
Ek 3 – Şekil 4.2. Bileşik 6b' ye ait MS Spektrumu



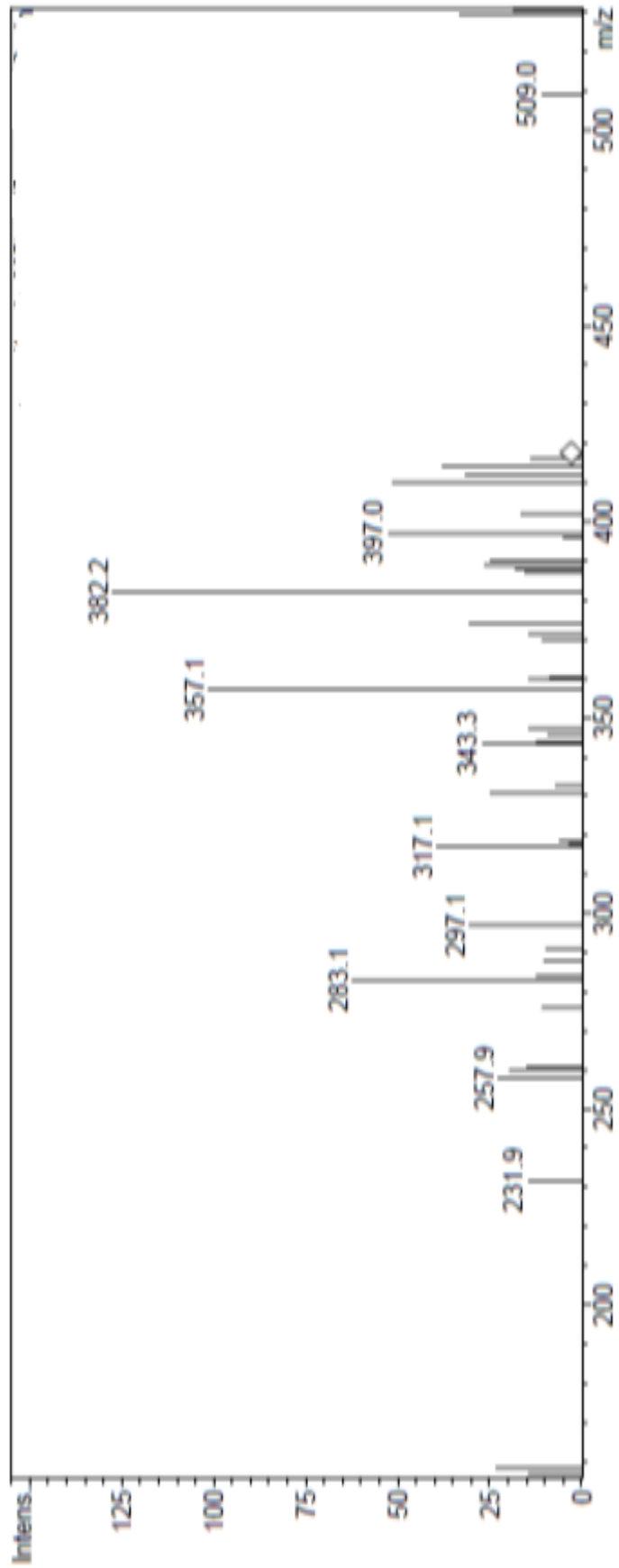
Ek 3 – Şekil 4.3. Bileşik 6c' ye ait MS Spektrumu



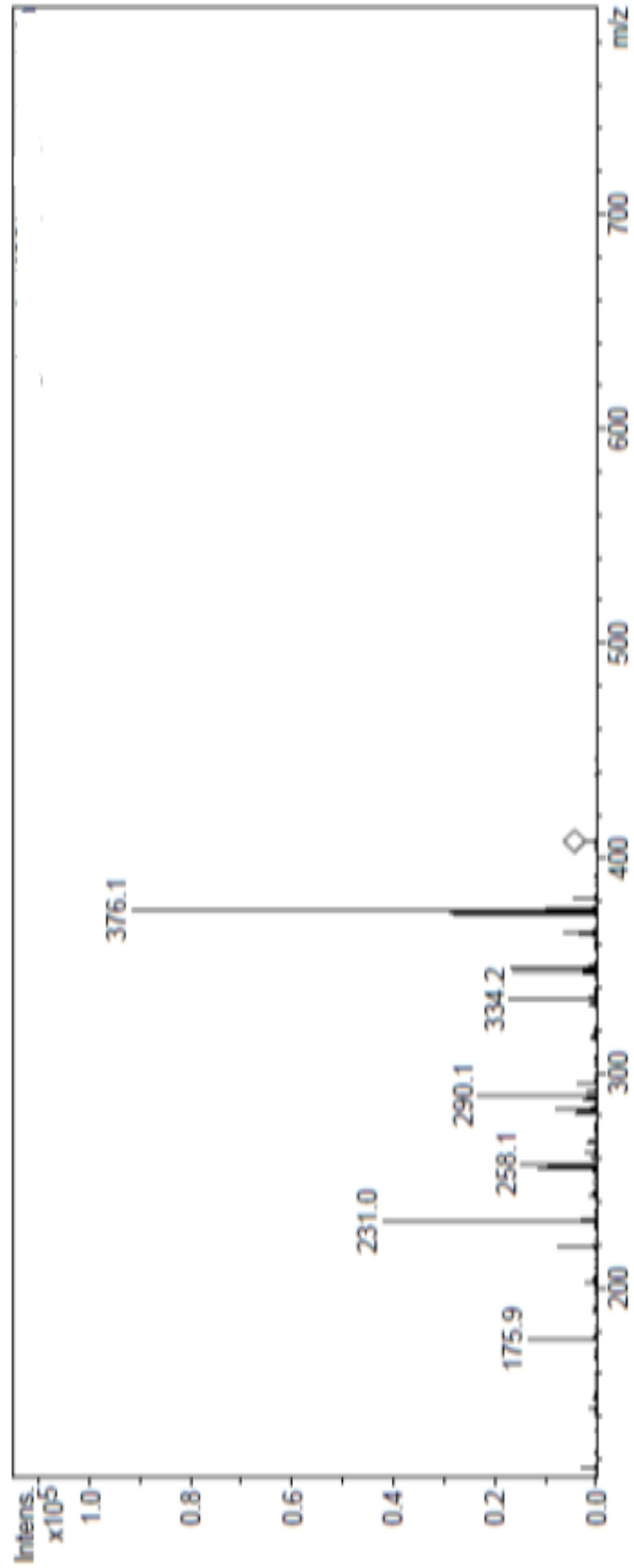
Ek 3 – Şekil 4.4. Bileşik 6d' ye ait MS Spektrumu



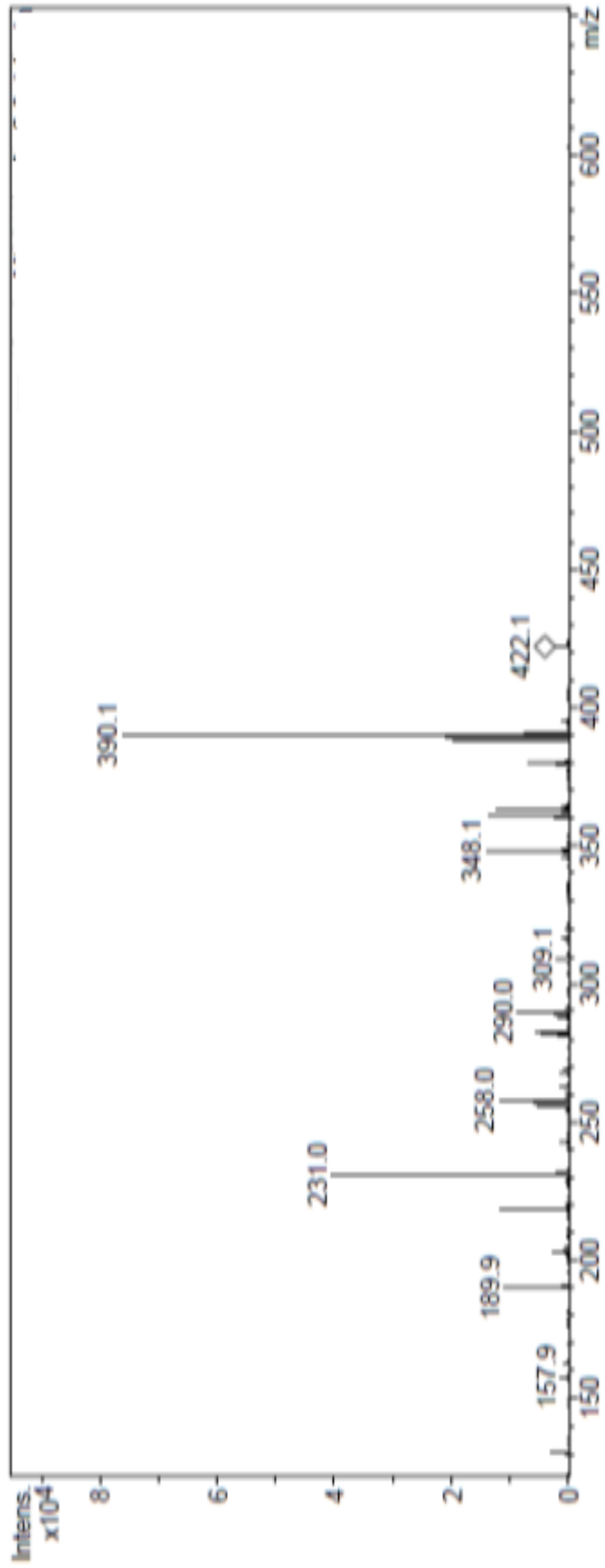
Ek 3 – Şekil 4.5. Bileşik 12a' ya ait MS Spektrumu



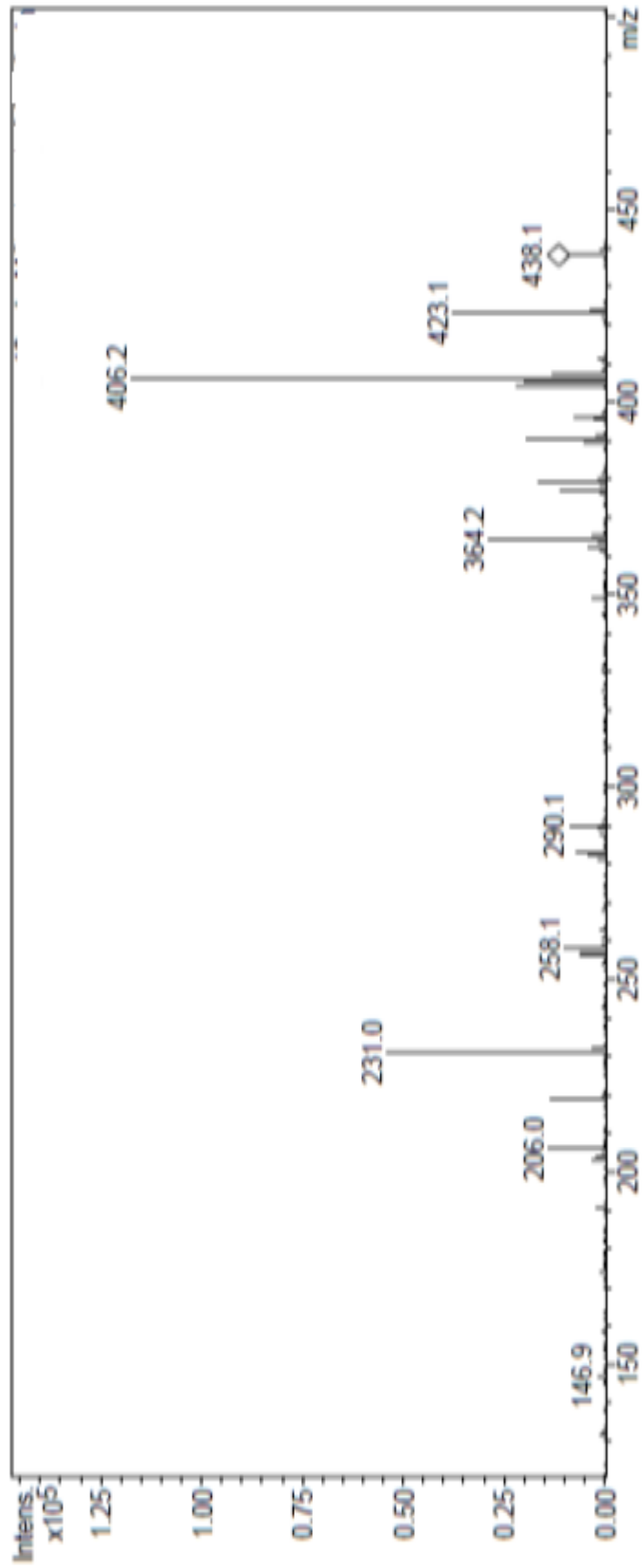
Ek 3 – Şekil 4.6. Bileşik 12b' ye ait MS Spektrumu



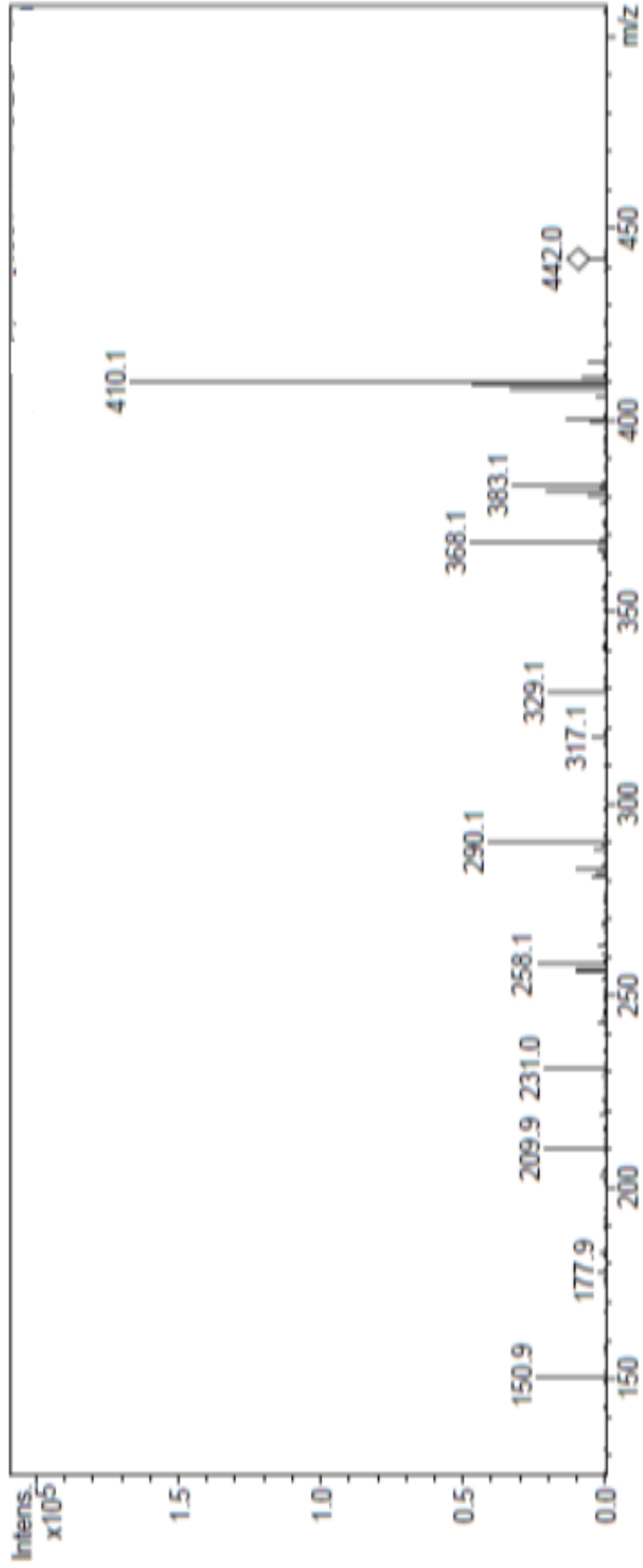
Ek 3 – Şekil 4.7. Bileşik 12c' ye ait MS Spektrumu



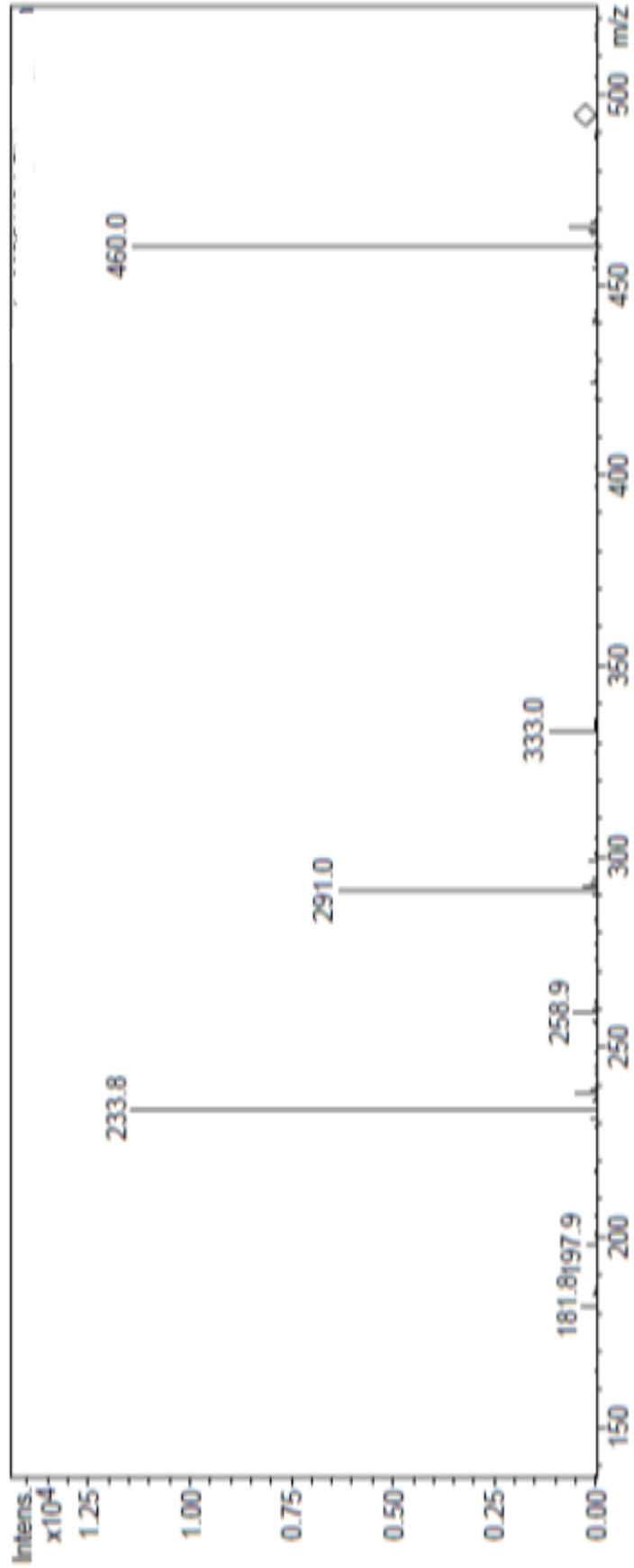
Ek 3 – Şekil 4.8. Bileşik 12d' ye ait MS Spektrumu



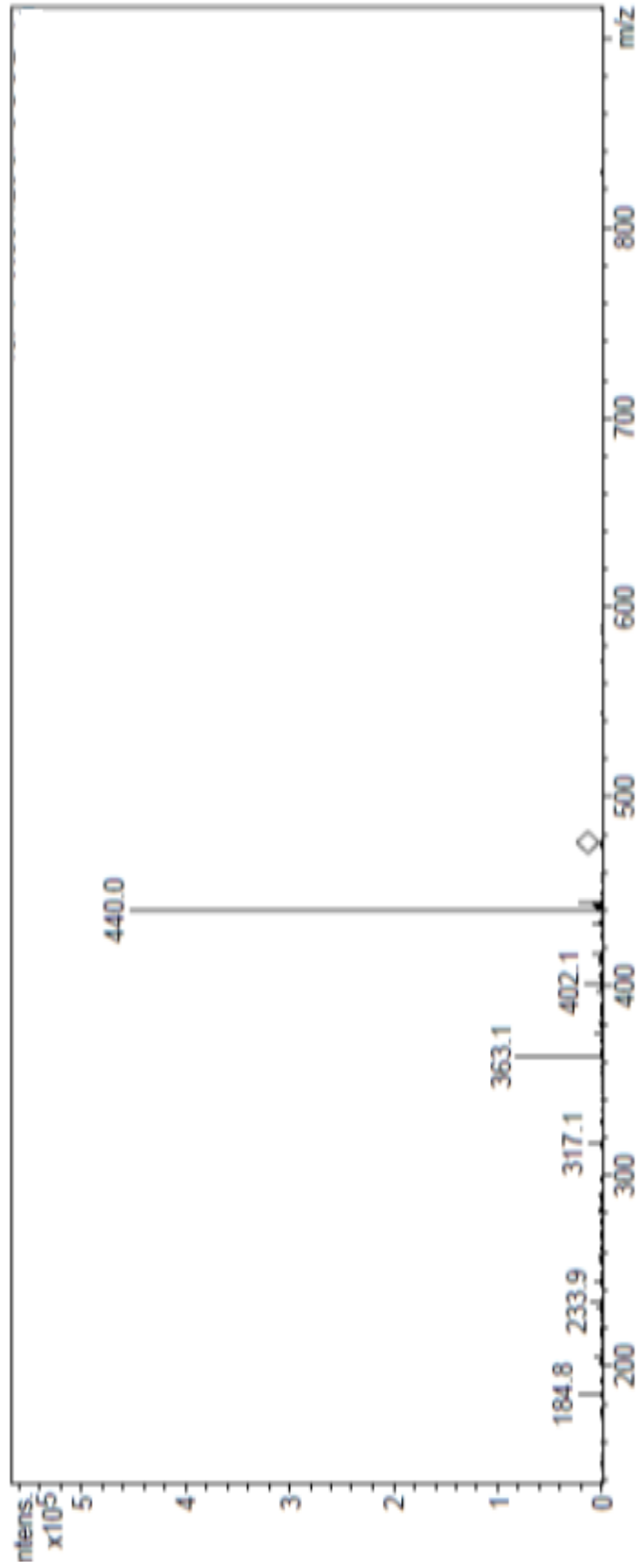
Ek 3 – Şekil 4.9. Bileşik 12e' ye ait MS Spektrumu



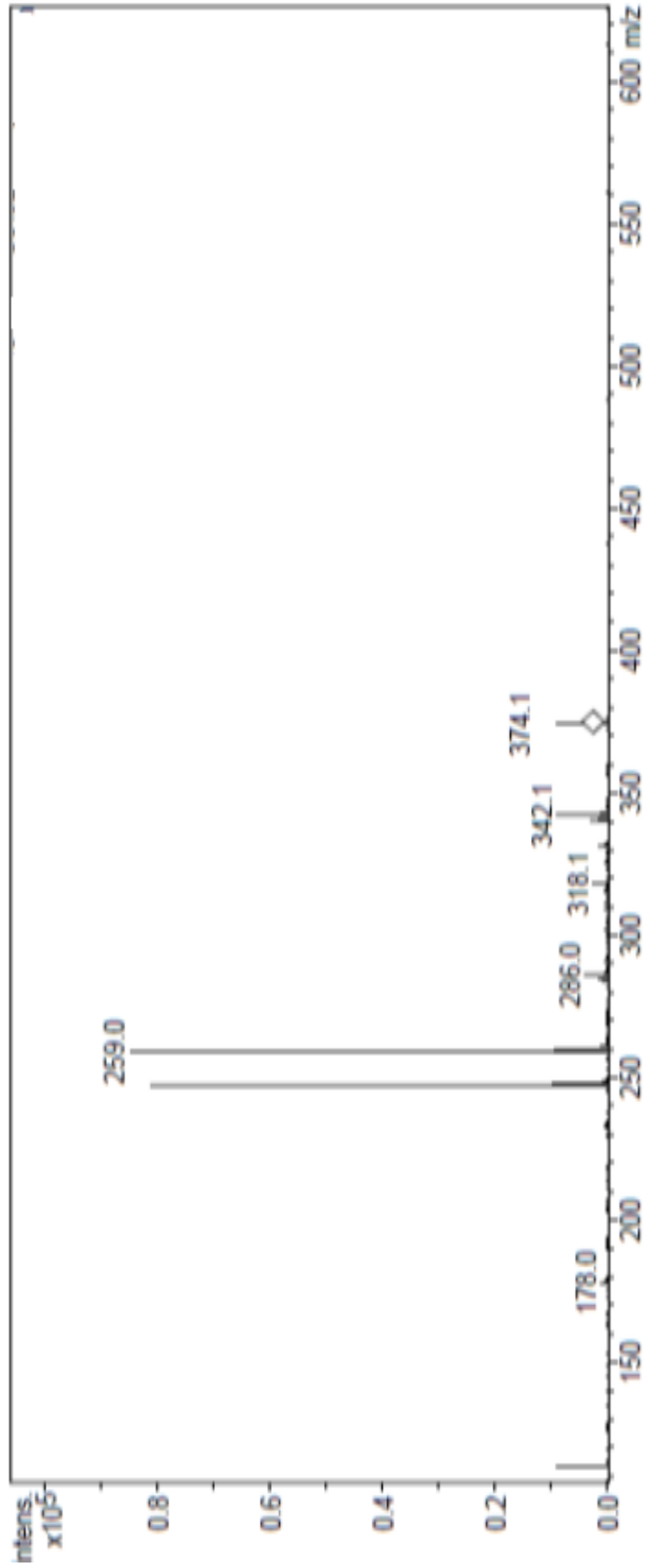
Ek 3 – Şekil 4.10. Bileşik 12f' ye ait MS Spektrumu



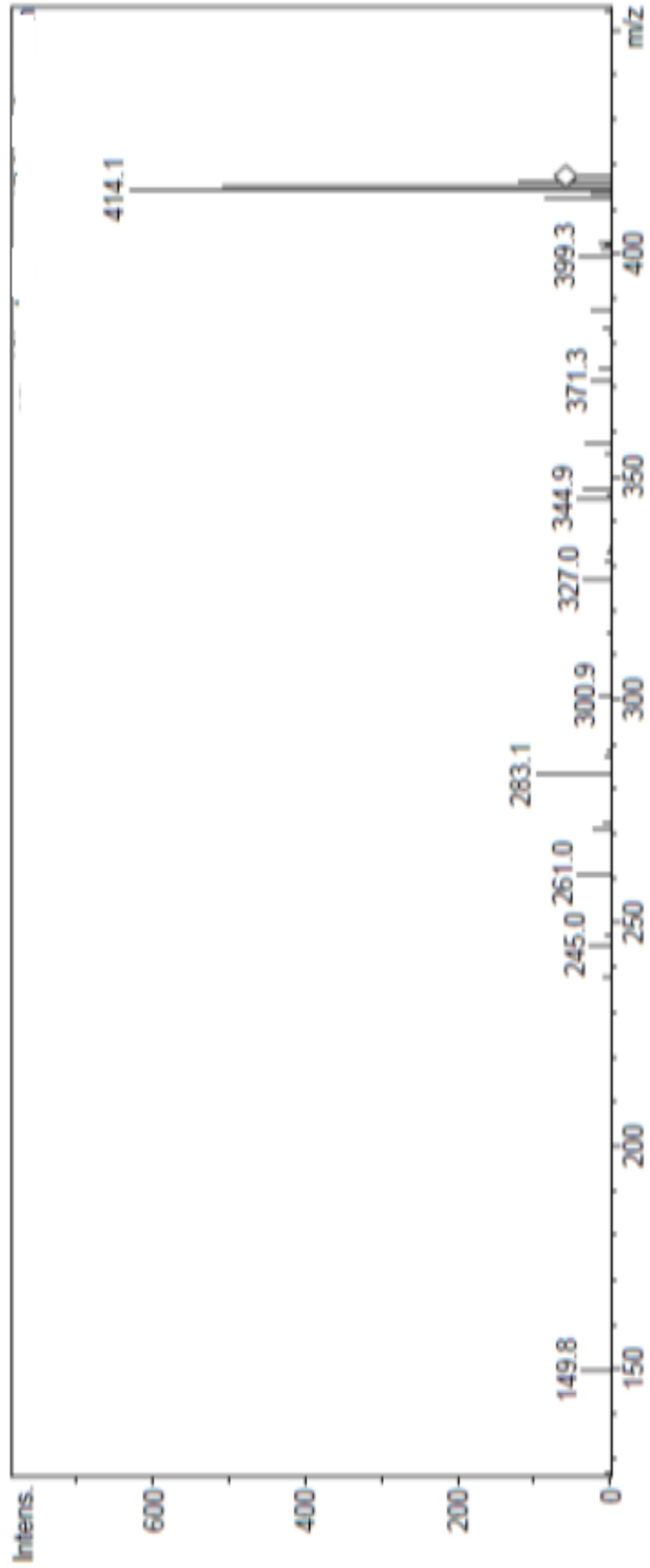
Ek 3 – Şekil 4.11. Bileşik 12g' ye ait MS Spektrumu



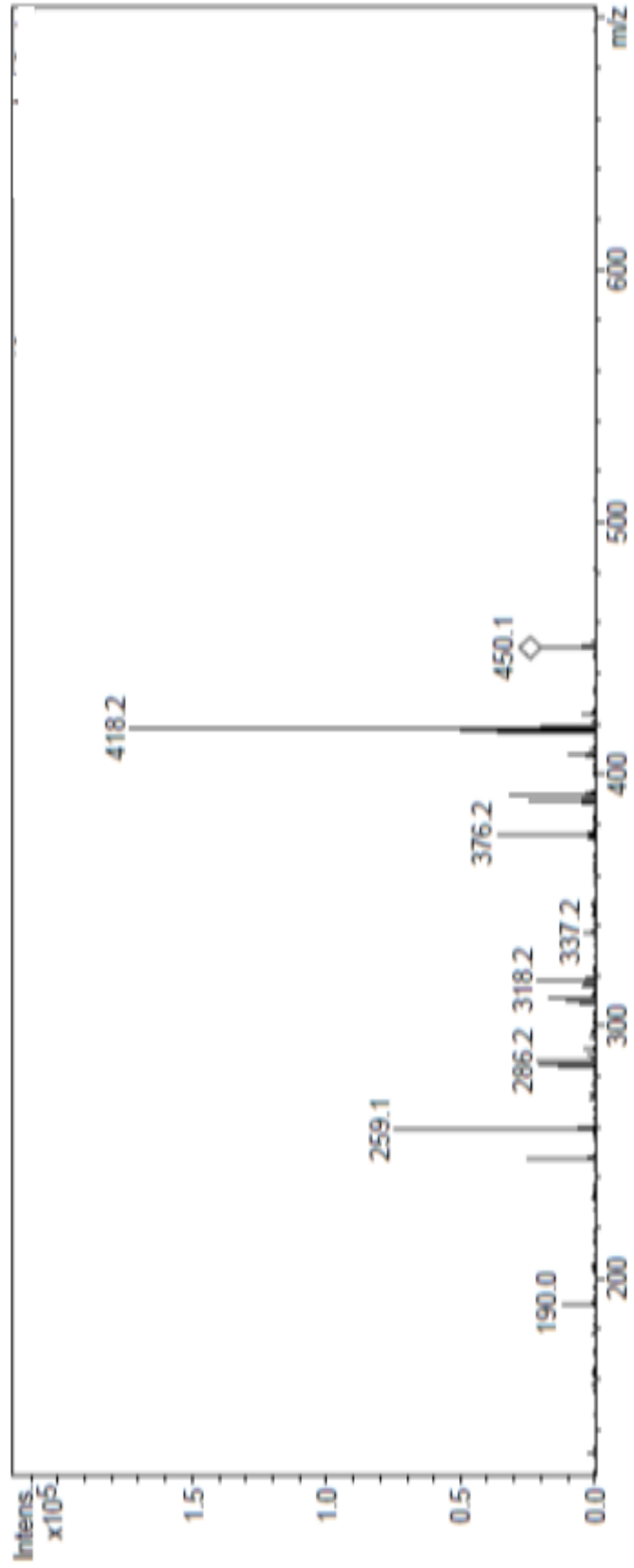
Ek 3 – Şekil 4.12. Bileşik 12h' ye ait MS Spektrumu



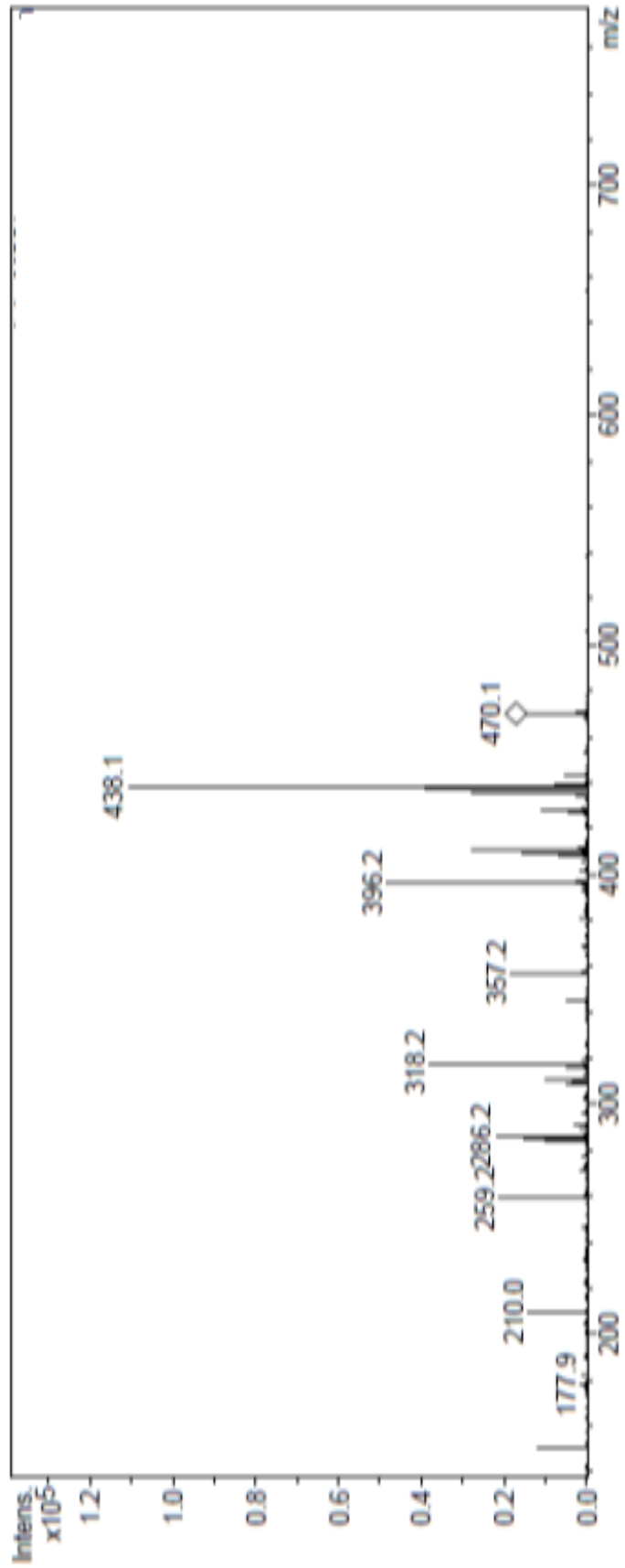
Ek 3 – Şekil 4.13. Bileşik 18a' ya ait MS Spektrumu



Ek 3 – Şekil 4.14. Bileşik 18b' ye ait MS Spektrumu



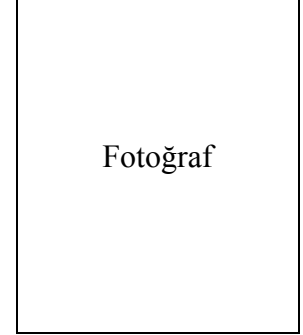
Ek 3 – Şekil 4.15. Bileşik 18c' ye ait MS Spektrumu



Ek 3 – Şekil 4.16. Bileşik 18d' ye ait MS Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Özge ERÖZDERİM
Doğum Yeri ve Yılı : Karşiyaka, 01.03.1989



<u>Eğitim Durumu</u>		<u>Yıl</u>
Lise	: Mustafa Kemal Lisesi	2008
Lisans	: Gazi Üniversitesi / Kimya Bölümü	2009
Lisans	: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi / Kimya Bölümü	2012
Yüksek Lisans	: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi / Kimya A.B.D	

Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

- 1) I. Ulusal Organik Kimya Kongresi, 25-29 Ekim 2013, Sakarya.