T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

Yeni *N*-Heteroaril Substitued Tiyazol *N*-Aril Üre Türevlerinin Sentezi ve p38 MAPK İnhibitör Aktivitelerinin İncelenmesi ve Teorik Yapı Aktivite Çalışmaları

Proje No: TCD-2015-5602

Çok Disiplinli Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Yrd. Doç. Dr. Şengül Dilem Doğan
Eczacılık Fakültesi/Temel Eczacılık Bilimler Bölümü

Araştırmacının Adı Soyadı
Doç.Dr. Mükerrem Betül AYCAN
Arş. Gör. Dr. Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN
Eczacılık Fakültesi/Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü

Kasım 2017
KAYSERİ

Bu projede farklı tiyofen-tiyazol ve pirimidin yapılarını içeren hibrit üre türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapı karekterizasyonları ^{1}H-, ^{13}C-NMR, IR ve HRMS ile yapılmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında, sentezi gerçekleştirilecek bileşiklerin farmakolojik özellikleri incelenecektir. Bu kısımda farklı kanser hücre hatlarında (MDA-MB-468 meme kanseri, A549 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, RL95-2 endometriyum kanser hücrelerinde) sentezlenen bu yeni üre türevlerinin p38MAPKα üzerinden antienflamatuvar ve antikanser etkileri araştırılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesine yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma Uygulama Merkezi çalışanlarına NMR, IR ölçümleri için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	6
ABSTRACT	7
1. AMAÇ VE KAPSAM	8
2.GENEL BİLGİLER	9
2.1. ÜRE	9
2.1.1. ÜRE HAKKINDA GENEL BİLGİLER	9
2.1.2. ÜRE TÜREVLERİNİN GENEL	9
SENTEZ YOLLARI	10
2.2. TİYOFEN	14
2.3. TİYAZOL	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. KİMYASAL SENTEZ ÇALIŞMALARI	23
3.2. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	48
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	93

Özet: Mitogen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) enzimleri istisnai düzenleme özelliğine sahip olup, kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde önemli bir katkıya sahiptirler. p38 mitogen aktive olan protein kinaz (p38MAPK) enzimi sinyal iletim yollarında, ağrı ve inflammasyonda önemli göreve sahip oldukları bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise p38MAPK enzimin dört farklı analoğundan biri olan p38MAPKα inhibitörlerinin kanser tedavisinde, nöropathik ağrılarda ve periodental hastalıklarda önemli tedavi edici özellikleri ortaya konulmuştur. Sonuç olarak antiinflamatuvar ve anti kanser ilaç olma potansiyeline sahip p38MAPKα inhibitörü geliştirme çalışmaları çok büyük ilgi çekmektedir. Küçük moleküller sınıfında yer alan üre bileşikleri p38MAPKα enzim inhibisyonu gösteren bileşikler arasında yer almaktadırlar.

Üre NH2-CO-NH2 kapalı formülüne sahip organik bir bileşiktir. Karbamik asitin diamidi olan üre karbamit olarak da bilinir. Üre türevleri farmasötik kimyada çok önemli bir yere sahiptir. Antikanser, antikonvülzan, CXCR3 antagonisti gibi etkileri en çok bilinen etkileridir. Bunun yanında son yıllarda HIV proteaz enzimi, raf-1 kinaz, NADH-oksidaz, g-sekretaz enzimleri üzerinde güçlü inhibe edici etkilerine de rastlanılmıştır. Az sıklıkla da antifungal ve antibakteriyel etkileri olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada, yeni daha önce sentezlenmemiş 50 den fazla üre türevleri sentezlenecektir. Sentezlenen *N*-Heteroaryl substitue tiyazol-*N′*-fenil üre türevlerinin p38MAPKα enzim inhibisyon çalışmaları ve farklı kanser hücreleri üzerine (MDA-MB-468 meme kanseri, A549 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, RL95-2 endometriyum kanser hücre hatlarında) sitotoksisite çalışmaları yapılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Üre, tiyazol, p38MAPKα, sitotoksitite.

Abstract:

Mitogen-activated protein kinase (MAPK) enzymes have exceptional regulation and have a significant contribution to the treatment of cancer and other diseases. It is known that p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) has important relative roles in pain and inflammation in enzyme signal transduction pathways. Recent studies have shown that p38MAPKa inhibitors, one of four different analytes of p38MAPK enzyme, have important therapeutic properties in cancer treatment, neuropathic pain and periodental diseases. As a result, the development of p38MAPKα inhibitor with potency to become an anti-inflammatory and anti-cancer drug is of great interest. The urea compounds in the small molecule class are among the compounds exhibiting the enzyme inhibition of p38MAPKα.

Urea is an organic compound with the formula NH2-CO-NH2 closed. Urea, which is the diamide of carbamic acid, is also known as carbamide. Urea derivatives have a very important place in pharmaceutical chemistry. The most common known effects are antikanser, anticonvulsant, CXCR3 antagonist. In addition, strong inhibitory effects on HIV protease enzyme, raf-1 kinase, NADH-oxidase, g-secretase enzymes have been observed in recent years. It is known that antifungal and antibacterial effects are less frequent.

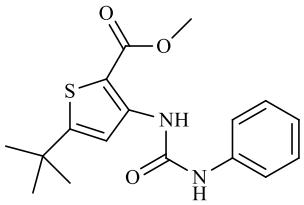
In this work, new 50 urea urea derivatives were synthesized. The cytotoxicity studies of the synthesized N-heteroaryl substituted thiazole-N-phenyl urea derivatives on p38MAPKα enzyme inhibition studies and different cancer cells (MDA-MB-468 breast cancer, A549 non-small cell lung cancer, RL95-2 endometrial cancer cell lines) were performed.

Key Words: Urea, thiazol, p38MAPKα, cytotoxicity.

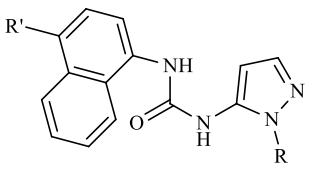
3. AMAÇ VE KAPSAM

Günümüzde, mevcut ilaçlar ve kombinasyonları ile kanser kemoterapisi yetersiz kalmakta ve birçok kanser türünde tedavi sağlanamamaktadır.

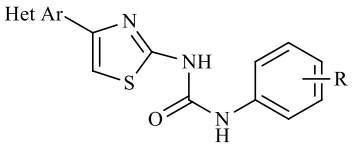
Mitogen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) enzimleri istisnai düzenleme özelliğine sahip olup, kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde önemli bir katkıya sahiptirler.[1] *p*38 mitogen ile aktive olan protein kinaz (p38MAPK) enzimi sinyal iletim yollarında, ağrı ve inflammasyonda önemli göreve sahip oldukları bilinmektedir.[2] Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise *p*38MAPK enzimin dört farklı anoloğundan biri olan *p*38MAPKα inhibitörlerinin kanser tedavisinde, nöropatik ağrılarda ve periodantal hastalıklarda önemli tedavi edici özellikleri ortaya konulmuştur.[3] Sonuç olarak antienflamatuvar ve anti kanser ilaç olma potansiyeline sahip *p*38MAPKα inhibitörü geliştirme çalışmaları çok büyük ilgi çekmektedir.[4] Küçük moleküller sınıfında yer alan üre bileşikleri p38MAPKα enzim inhibisyonu gösteren bileşikler arasında yer almaktadırlar. Üre türevi olan GK-00687 (1) ve BIRB-796 (2) otoimmün hastalıklardan olan romatoid artrit için faz II çalışmaları aşamasındadır.[3]



GK-00687 (1)



BIRB-796 (2)



3

Bu çalışmada *p*38MAPKα enzim inhibisyonu aktivitesine sahip bir seri *N*-aril *N*-tiayazol üre bileşiklerinin **3** sentezleri gerçekleştirilecektir. Çalışmada sentezi tasarlanan bileşiklerin farmakolojik özellikleri incelenecektir.

Bu çalışmada, ilk aşamada 4-heteroaryl-2-amino-thiazole (**5**) bileşiklerini sentezleyerek bunların ilgili fenil isosiyanat bileşikleriyle reaksiyonu sonucu yeni *N*-Heteroaryl substitue thiazol-*N′*-phenyl üre türevlerinin (**3**) sentezlerini gerçekleştirmektir.

Çalışmanın ikinci aşamasında, sentezi gerçekleştirilecek bileşiklerin farmakolojik özellikleri incelenecektir. Bu kısımda farklı kanser hücre hatlarında (MDA-MB-468 meme kanseri, A549 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, RL95-2 endometriyum kanser hücrelerinde)

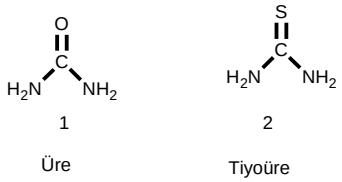
sentezlenen bu yeni üre türevlerinin p38MAPKα üzerinden antienflamatuvar ve antikanser etkileri araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

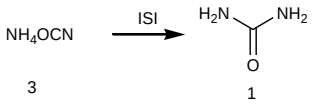
2.1.ÜRE

2.1.1.Üre Hakkında Genel Bilgiler

Üre kapalı formülü $CO(NH_2)_2$ olan organik bir bileşiktir. Bileşik iki adet $–NH_2$ grubu ve bu iki grubun bağlı olduğu bir karbonil (C=O) taşır. Karbamik asitin diamidi olan üre karbamit ismiyle de bilinir.



Amonyum karbonatın 150-200^oC'ye ısıtılmasıyla üre elde edilir. Diğer bir üre sentez reaksiyonu ise Wöhler sentezi olarak bilinen reaksiyondur. Wöhler'in reaksiyonuna göre bir organik bileşik olan ürenin önce KCN ile PbO_2 karışımı ısıtılarak KCNO elde edilmesi ve elde edilen KCNO'nun amonyum sülfat ile birleştirilmesi sonucu oluşan amonyum siyanatın (**3**) buharlaştırılması ile elde edildiğini göstermiştir.



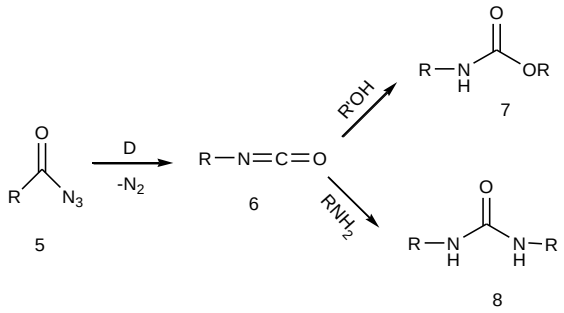
Gübre olarak da kullanılan üre, plastik ve ilaç sanayi için çok önemli bir maddedir. Asit ve tuzlarla katılma reaksiyonu verir. Aynı zamanda bitkiler içinde çok önemli bir besin kaynağıdır.[1]

Memelerin proteini yıkmaları sonucu meydana gelen amonyak karaciğer vasıtasıyla karbondioksit ve üreye parçalanır. Parçalanma ürünü olan üre kana geçip idrarla vücuttan itrah edilir. Üre idrar dışında çok az miktarlarla da olsa ter, süt ve gözyaşı ile vücuttan uzaklaştırılır. İnsan kanının normal kabul edilen üre düzeyi %50 mg'dır. Bu düzeyin üstünde üre değerleri anormal olarak kabul edilmektedir. [2]

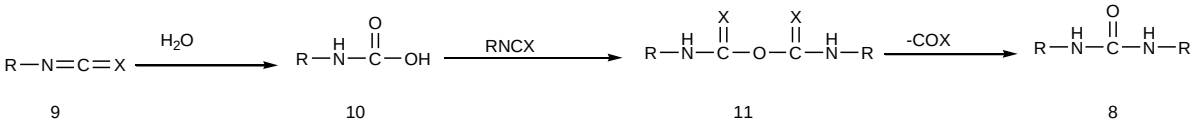
2.1.2.Üre Türevlerinin Genel Sentez Yolları

2.1.2.1.

Üre sentezi için en genel ve basit yol izosiyanatların amin türevleri ile kondenzasyonu sonucu sübstitüe üre türevlerinin elde edilmesidir.[3]

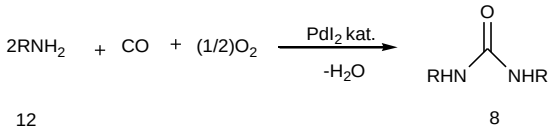


Perveen, 2005'te izosiyanatlardan simetrik 1,3-disübstitüe üre (**8**) ve tiyoüreyi bu yol ile sentezlemiştir.[3]



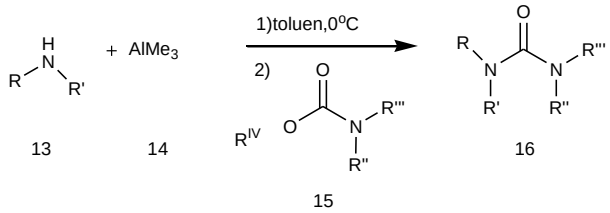
2.1.2.2.

Gabriele ve grubu, aminlerden paladyum katalizörü ile üre türevlerini (**8**) sentezlemiştir.[4]



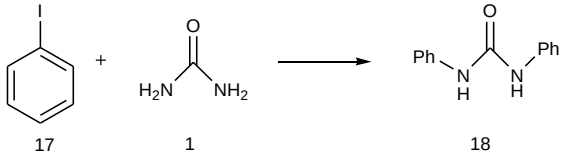
2.1.2.3.

Lee ve grubu, bi-,tri-, ve tetra- sübstitüe üre türevlerini primer ya da sekonder aminlerle korunmuş karbamatların trimetilalüminyum katalizörlüğünde primer ya da sekonder aminlerle reaksiyonu yoluyla sentezlemişlerdir.[5]



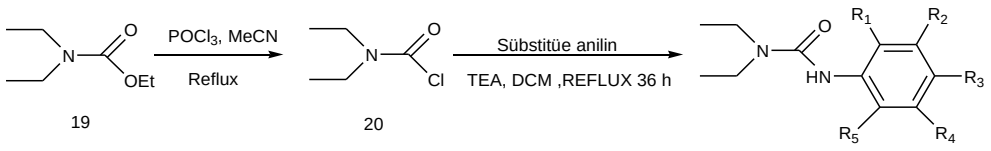
2.1.2.4.

Aminlerden bakır katalizörlüğünde üre sentezini ise Mecheril yayınlamıştır.[6]



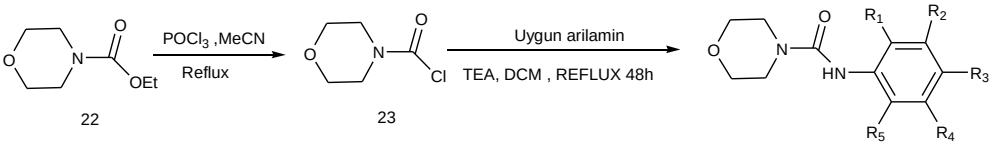
2.1.2.5.

Dietil karbamil klorür ve 4-morfolin karbonil klorürden hareketle sübstitüe üre türevlerinin sentezini ise Zheng ve grubu yapmıştır.[7]

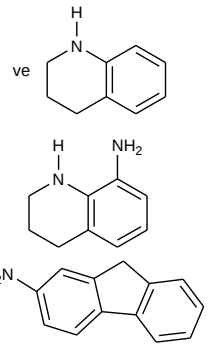


R_1=R_2=R_4=R_5=H ,R_3=i-Pr
R_1=R_2=R_4=R_5=H ,R_3=F
R_1=F ,R_2=R_3=R_4=R_5=H
R_1=R_3=F ,R_2=R_4=R_5=H
R_3=Br ,R_1=R_2=R_4=R_5=H
R_1=R_3=Cl ,R_2=R_4=R_5=H

Dietil karbamik klorürden üre sentezi



R_1=R_2=R_4=R_5=H ,R_3=i-Pr
R_1=R_2=R_4=R_5=H ,R_3=F
R_1=F ,R_2=R_3=R_4=R_5=H
R_1=R_3=F ,R_2=R_4=R_5=H
R_3=Br ,R_1=R_2=R_4=R_5=H
R_1=R_3=Cl ,R_2=R_4=R_5=H
R_1=Cl ,R_2=R_3=R_4=R_5=H
R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H
R_1=R_2=R_4=R_5=H ,R_3=Me
R_1=R_2=R_4=R_5=H ,R_3=OMe
R_1=R_3=R_5=H ,R_2=R_4=Cl



Morfolin karbonil klorürden üre türevi sentezi

2.1.3.Ürenin Kullanım Alanları ve Biyolojik Aktivitesi

Üre türevleri farmasötik kimyada çok büyük bir öneme sahiptir. Üre türevleri antikanser, antikonvülsan ve CXCR3 antagonisti etkileri bilinmekle birlikte HIV-proteaz enzimi, reseptör tirözin kinaz (RTKs), Raf-1 kinazlar, NADH oksidazlar, g-sekretaz ve açil koenzim-A-kolestrol açiltransferaz (ACAT) üzerinde de güçlü inhibe edici etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Antifungal ve antibakteriyel etkileri de vardır fakat bu etkileri çok azdır.[7]

Azot ve kükürt içeren bileşikler çok geniş biyolojik aktiviteye sahiptir. Tiyoüre ve üre endüstriyel, tarım ve madencilikteki atıkların arıtma ajanı olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda glimepirid gibi bazı antidiyabetikler de yapısında üre grubu taşımaktadır.

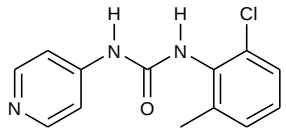
Bakterisit, fungusit, algeasidal ve yabani otlarla mücadele de kullanılan üre ve tiyoüre (2-amino 1,3-tiyazin) bileşikleri de vardır. Bu bileşiklerden tarım, iplik, boya sanayinde yararlanılmaktadır. Katyon sürfaktanlar gibi davrandığı tanımlanan açil üre türevlerinden izotiyoüre memeli cildini radyasyona karşı koruduğu gösterilmiştir. Üre ve tiyoüre grubu bileşikler pamuk ve pamuk polyester kumaşlar için kırışmasını engelleyici ajanlar olarak kullanılmışlardır. Triazin, izoksazol ve oksazol türevlerini hazırlanmasında üre ve tiyoüre türevlerinden yararlanılmaktadır. Heterosiklik üre türevleri ile yapılan bir çalışmada hipokolestrolemik ajan olarak davranıp kolestrol *o*-alkil transferazı (ACAT) inhibe ettiği gözlemlenmiştir. N,N'-disübstitüe siklik üre 3-benzamidin HIV-proteaz inhibitörü olarak bulunması AIDS tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Sicklecell anemi ve beta talesemi gibi durumlarda vücuttan hemoglobinopati tedavisi için süper antijen eliminasyonu ya da arındırma işlemi için üre ve tiyoüre bileşikleri kullanılabilir. [8]

Büyük bir endüstriyel öneme sahip olan ve izosiyanatlar veya izosiyanatlar ve aminler ile şalkonların reaksiyonu sonucu elde edilen üre ve tiyoüreler yabani otlarla mücadele, nitrik oksit inhibisyonu, anti-HIV, antiviral ve analjezik özellikleri ile oldukça büyük öneme sahiptir. Antienflamatuar ve antimalaryal aktiviteye sahip bazı 1-fenil-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-fenil}-üre türevleri de vardır.[9]

Bazı 1,3-disübstitüe tiyoüre türevleri çok geniş biyoaktivite spekturumuna sahip çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezi için önemli yapıtaşlarıdır ve N,N'-dialkil-N-aril üreler ise platin grubu metallerin ayrılması için önemli ligantlardır. Pcricularia Oryzae ve Drechslera Oryzae bitkilerinin patojenlerine karşı 1,3-dialkil veya diaril tiyoüre bileşikleri güçlü antifungal aktiviteye sahiptir. 1-benzoil-3-(4,6-disübstitüe-2-pirimidin-il) tiyoüreler yabani otlarla mücadele de güçlü etkinlik göstermiştir. Reçineye bağlı tiyoüreler kullanılarak katı-faz Biginelli pirimidin sentezi ve imidazolidin türevleri sentezi gerçekleştirilmiştir aynı zamanda tiyoüreler verimli guanilat ajanlarıdır. Pestisit, fungusidal, antiviral ve bitki büyümesi için düzenleyici aktivitelere sahip olan açil tiyoüre türevleri bilinmektedir. Nitro-Mannisch reaksiyonu, aza-Henry reaksiyonu, Michael aktivitesi gibi birçok enansiyoselektif sentezler için tiyoüreler kullanılmaktadır.[10]

Anti-HIV, antiviral, tüberküloz tedavisi, analjezik ve antikanser gibi özelliklerinin yanı sıra üre ve tiyoüre türevlerinin antikonvülsan etkileri de ortaya çıkarılmıştır.[11]

Cl-953 (**25**) isimli yeni bir antiepileptik sınıfı fenil ya da piridil ile sübstitüe edilmiş üreler iyi bir antikonvülzan profil göstermiş olup Faz-1 klinik çalışmaları için seçilmiştir.[12]



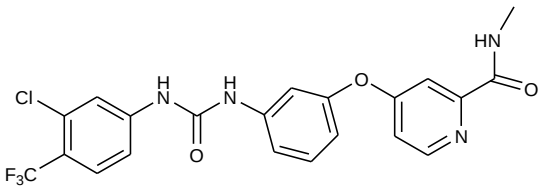
25

Cl-953

Antikonvülzan aktiviteli kolşisin kör antagonisti ve CXCR3 antagonisti gibi son yıllarda sentezlenen üre türevleri oldukça dikkat çekicidir. Çok sayıda kanser hücresi üzerinde hücre büyümesini inhibe eden çok sayıda bileşik üzerinden çeşitli kemoterapi mekanizmaları geliştirilmiş ve bu bileşikler bir dizi trans-membran büyüme faktörünü ve hücresel onkogen ürünlerinden epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) PTK aktivitesi üzerinde inhibitör etkileri olabilir.

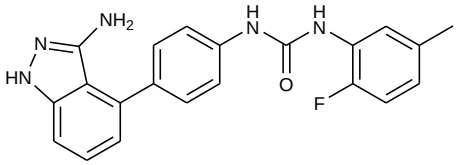
İnsan-lösemi K562 hücre dizisi üzerinde üre benzeri bir bileşiğin etkisi incelenmiş olup özellikle bir morfolin halkasının aktiviteyi çok artırabileceği bulunmuştur.[13]

Kanser ölüm oranı dünyadaki ölümlerin %20'si olan yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Akciğer kanseri kötü huylu tümörler içerisinde en sık görülen kanser türüdür. İkinci sıklıkta karşılaşılan kanser türü ise meme kanseridir. Kullanılabilir kanser ilaçlarının sınırlı olması ile birlikte kanser tedavisinde önemli yer tutan kemoterapinin oldukça sık rastlanan istenmeyen yan etkileri vardır. Mevcut durumun yeterli olmaması yeni antikanser ilaçlarının geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir. 1990'ların başlarında bulunan küçük moleküllü kinaz inhibitörleri kanser tedavisi için yeni bir umut oldu. Tek bağlanma modu ve kinaz inhibisyon profili nedeniyle diaril üre bileşikleri 1996 yılında odak noktası haline gelmiştir. Sorafenib (BAY-43-9006) (**26**) ,ABT-869 (**27**) ve KRN-951 (**28**)'den güçlü antitümör aktiviteler elde edilmiştir.



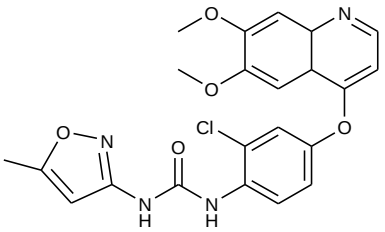
26

BAY-43-9006 (Sorafenib)



27

ABT-869 (Linifanib)



28

KRN-951 (Tivozanib)

2005 ve 2007'de sırasıyla VEGFR ve PDGFR için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan sorafenib (**26**); ilerlemiş renal hücreli karsinom (BHK) ve anrezektabl hepatoselüler karsinom tedavisinde kullanılmıştır.[14]

ABT-869 (**27**) Faz III klinik araştırmasında bir ilaç olup hepatoselüler kanser türüne karşı etkinliği denenmektedir.

KRN-951 (**28**) ise FDA'den onay almış bir tirozin kinaz inhibitörü olup renal hücre karsinomunda kullanılmaktadır.

2.2.TİYOFEN

2.2.1.Tiyofen Hakkında Genel Bilgiler

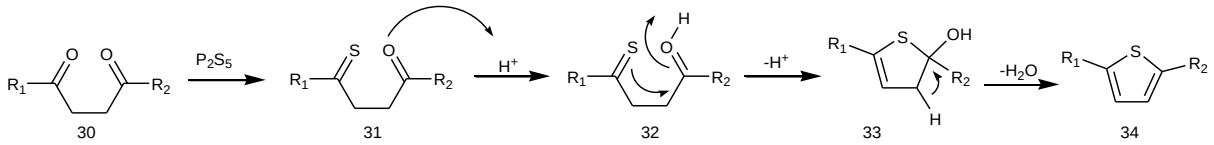
Tiyofen, 5 elemanlı bir aromatik halkadan oluşmuş ve C_4H_4S kapalı formülüne sahip heterosiklik bir bileşiktir.



29

Tiyofen, kaynama noktası ve hatta kokusu bile benzene benzeyen kararlı bir sıvıdır. Pirol yapısına benzer bir yapıya sahiptir. Yoğun bir elektron bulutuna sahiptir ve son derece reaktif bir benzen türevi gibi davranır.

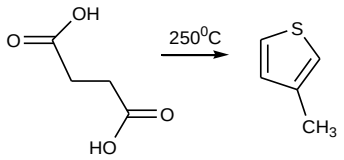
Tiyofen, yüksek kararlılık gösterir. Bu yüzden kükürt ve hidrokarbon içeren birçok reaksiyonda tiyofen oluşur. Özellikle Viktor Meyer'in tiyofeni ilk sentezlediğinde olduğu gibi doymamış hidrokarbon içeren reaksiyonlarda tiyofen oluşma oranı daha yüksektir.[16]



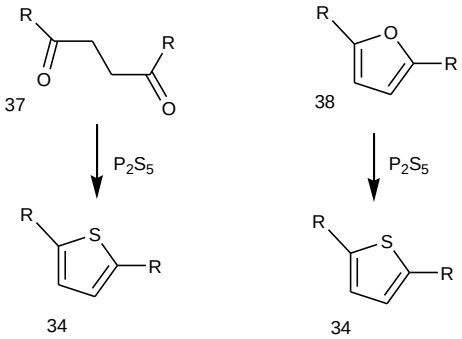
2.2.2.Tiyofen Sentezi

2.2.2.1.Paal- Knorr Tiyofen Sentezi

Bu sentez yöntemi Paal-Knorr sentez yöntemi olarak geçer ve 1,4 dikarbonil bileşiklerinin sülfür kaynağı ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilir.



Ayrıca Paal ve Knorr kükürt kaynağı olarak yine P_2S_5 kullanarak çeşitli tiyofen türevleri elde etmişlerdir.

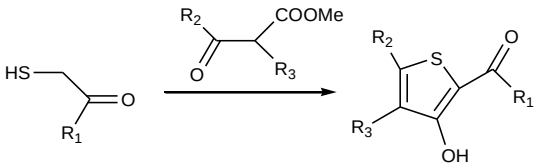


R=CH_3	%70 verim	%13 verim
R=Ph	%25 verim	%0 verim

Bu sentezlerde metil ve fenil kullanılarak doğrudan bir karşılaştırma yapılmıştır. Reaksiyonlar P_2S_5 katalizörlüğünde 2,5-hekzandion ve 1,2-dibenzoetilen; 2,5-dimetilfuran ve 2,5-difenilfuran başlangıç maddeleri olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Sonuçta ise diketonlar kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonların daha verimli olduğu gözlenmiştir.

2.2.2.2. Fiesselmann Tiyofen Sentezi

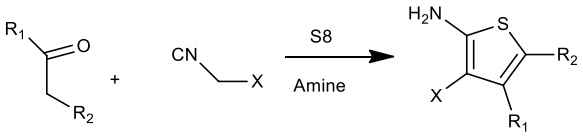
Bu sentez, α, β-asetilenik esterlerin tiyoglikolik asit varlığında 3-hidroksi-2-tiyofenkarboksilik asit oluşumuna davranır.



39 40

2.2.2.3. Gewald Aminotiyofen Sentezi

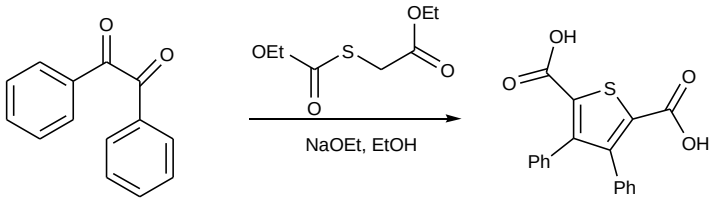
Gewald bu yöntemi 1966 yılında rapor etmiştir. Amaç 2-aminotiyofen türevi bir bileşik sentezlemektir. Bu sentez CH_2 grubuna sahip keton ile β-ketonitrilin baz katalizörlüğünde kondenzasyonu sonucu oluşan olefinin elementel sülfür ile siklizizasyonu sonucu 2-Aminotiyofen (**43**) oluşumuna dayanır.



41 42 43

2.2.2.4. Hinsberg Tiyofen Sentezi

1,2-dikarbonil bileşiği ve dietiltiyodiasetat bileşikleri arasındaki ardışık iki aldol kondenzasyonu sonucu tiyofen oluşur.

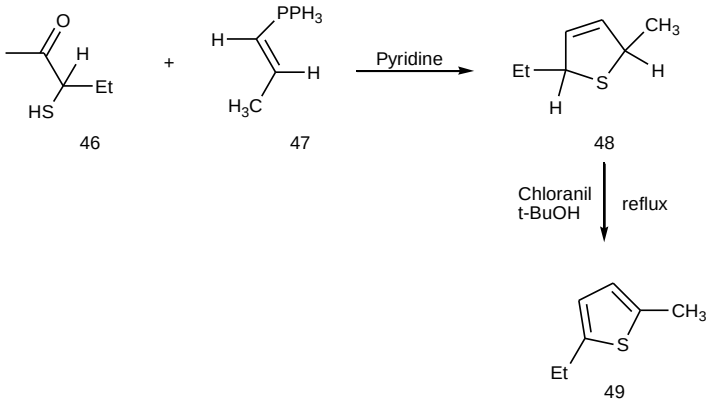


44 45

2.2.3.Genel Sentez Yöntemleri

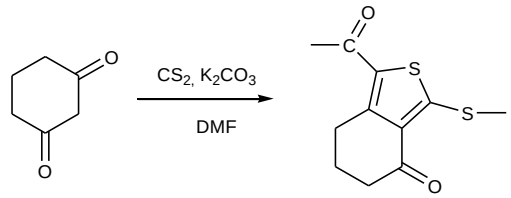
2.2.3.1.Tiyokarbonil Bileşiklerinden

2-ketotiyollerin (**44**) alkenil fosfonyum iyonlarına (**45**) katılımı ve sonrasında Witting reaksiyonu ile halka kapanması sonucu 2,5-dihidrotiyofen (**47**) elde edilir.



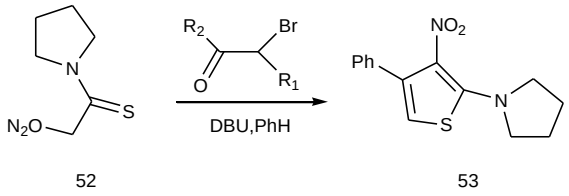
2.2.3.2.Karbon Disülfid ile

S-alkilasyon sonrasında karbon disülfide karbonyum ilavesiyle 2-alkil tiyofen sentezlenir.



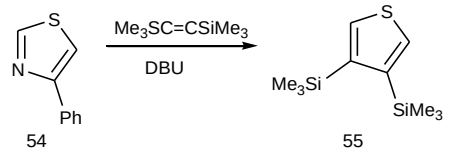
2.2.3.3.Tiyo-nitroasetamitlerden

Tiyo-nitroasetamitler ile 2-bromoketonların S-alkilasyonu ile 2-amino-3-nitrotiyofen meydana gelir.



2.2.3.4.Tiyazollerden

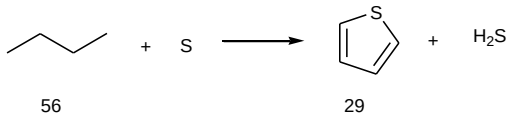
Tiyazoller alkinlerle güçlü bir şekilde ısıtıldıklarında tiyofen oluşur. Uygun koşullarda yüksek verimle elde edilir.



2.2.4.Sanayi Ölçeğinde Sentezi

2.2.4.1.

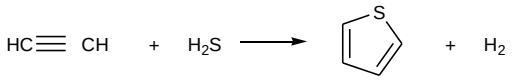
Tiyofen, n-bütan (**56**) ve kükürt arasındaki yüksek ısı reaksiyonu ile endüstriyel ölçekte sentezlenebilir.



56 29

2.2.4.2.

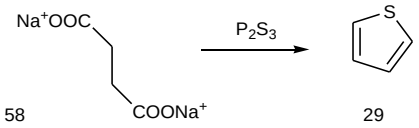
400°C'de alümiyum içeren bir borudan, asetilen ve hidrojen sülfid karışımını geçirilmesiyle sentezlenebilir. Bu yöntem ticari olarak da kullanılır.



57 29

2.2.4.3.

Sodyum süksinatın **(58)**, fosfor trisülfidi ile ısıtılmasıyla da tiyofen meydana gelir.



58 29

2.2.5.Tiyofenin Çekirdek Hareketleri

Temel koşullar altında heterosiklik sistemlerin çekirdek hareketlerinin bilinmesi pratikte önemli olan bileşiklerin sentezlerinin yönlendirmesini yapmak için gereklidir. Tiyofen türevlerinin önemli bir kısmı organosülfür bileşikleri olan petrol ve diğer fosil yakıtlarının ürünlerinden oluşur. Petrol distilasyon ürünlerinden de elde edilebilir.

2.2.5.1.Tiyofenin Fiziksel Davranışı

Tiyofen kükürt atomu içeren basit aromatik bir bileşiktir. Benzen ile benzer kimyasal özelliklere sahiptir. Oda sıcaklığında hafif hoş kokulu ve renksiz bir sıvıdır. Bu özelliği ile benzene benzer. Benzen ile kaynama noktaları yakın olduğu için damıtılarak ayrılmaları zordur. Tiyofenin yüksek reaktivitesi ayrımda temel ilkedir. Teorik hesaplara göre tiyofenin aromatiklik derecesi benzenden daha düşüktür. Ancak tiyofen de aromatik olarak kabul edilir. Tiyofenin verdiği yer değiştirme reaksiyonları aromatik olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Tiyofen toksik ve yanıcı bir aromatik bileşiktir. Suda çözünmez fakat alkol ve eter gibi organik çözücülerde çözünür. Erime noktası -38°C, kaynama noktası ise 84°C'dir.

2.2.5.2. Tiyofenin Kimyasal Davranışı

Tiyofen kararlı bir kimyasal bileşik olup, kullanıma hazırdır ve kendisi ve türevleri araştırmalara açıktır. Kükürt taşıyan aromatik yapılara basit bir örnektir.

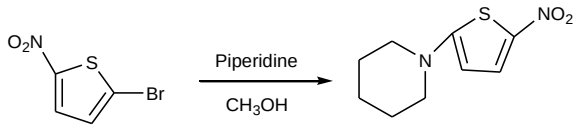
Tiyofenler sülfitin tipik oksidaysonuna uğramaz. Ancak elektrofilik sübsitisyona, nitrasyona, sülfanasyona, halojenasyona, Friedel-Crafts açilasyonuna uğrar. Hatta tiyofen Reimer-Tiemann reaksiyonuna uğrayabilir. Diazonyum tuzları oluşumunda da bağlantılıdır. Rezonans enerjisi benzenden daha düşüktür ve 22-28 K.Cal./mol'dür (benzenin ki 36 K.Cal/mol). Bu özellikten dolayı tiyofen aromatik kabul edilir. Pirole benzer bir yapısı vardır. Tiyofen sp^2 hibritleşmesi yapar. 4 n + 2 π kuralına uyar. Kükürt atomu 5 elemanlı halkada elektron vererek hareket eder bu yüzden elektronca zengin heterosiklik bir bileşik olarak kabul edilir.

2.2.5.2.1.Oksitleyici reaktifler ile reaksiyona girer

Tiyofen halka sistemi kararlı oksidantlar ve karboksilik asit gruplarının yan zincirleri ile okside olabilir.

2.2.5.2.2.Nükleofilik reaktifler ile reaksiyona girer

Benzene benzeyen bileşikler için nükleofilik yer değiştirmeler en az yüz kat daha hızlı devam eder.

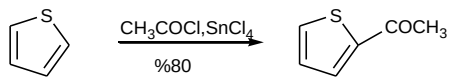


59 60

2.2.5.2.3.Elektrofilik reaktifler ile reaksiyona girer

i)Açilasyon

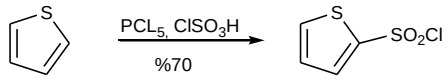
Kontrollü koşullar altında tiyofen, Friedel-Crafts açilasyonunu yüksek verimle verir. Fosforik asit varlığında anhidrit ile açillenmesi etkili bir yöntemdir.



29 61

ii)Sülfanasyon

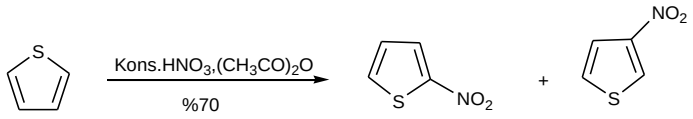
Tiyofen sülfirik asit ile tiyofen-2-sülfonik asit ve 2-klorosülfonu verir.



29 62

iii)Nitrasyon

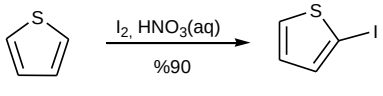
Bu reaksiyon nitröz asit varlığında yapılmamalıdır. Nitröz asit varlığında gerçekleştirilirse patlayıcı bir reaksiyon olabilir. Bunu önlemek için asetil nitrat veya nitronyum tetrafluoroborat kullanılabilir. Ana ürün 2-nitrolu olandır. Yan ürün olarak da %10 3-nitro oluşur.



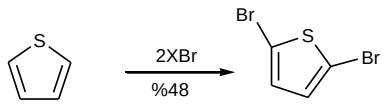
29 63 64

iv)Halojenasyon

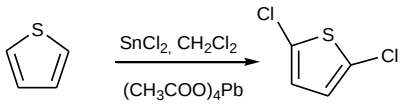
Tiyofenin halojenasyonu oda sıcaklığında kolayca meydana gelir. Hatta 300°C'de karanlıkta daha hızlı gerçekleşir.250°C'de ise benzene göre 10^8 kat daha hızlıdır.



29 65



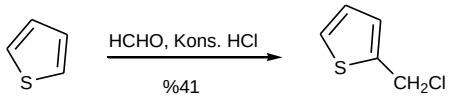
29 66



29 67

v)Aldehit ve ketonlarla kondensasyonu

Reaksiyon koşullarında hidroksi alkil tiyofenler kararlı değildir. Kloroalkil türevleri ise kararlı oldukları için sentezleri mümkündür. Reaksiyon koşullarının seçiminde dikkatli olunmalıdır, çünkü di-2-tiyenillmetan veya 2, 5-bis(klorometil)tiyofen oluşma olasılığı vardır.



29 68

2.2.6.Tiyofenin Biyolojik Aktiviteleri ve Bazı Kullanım Alanları

Tıbbi kimyada tiyofen türevleri terapötik uygulamalar için çok iyi bilinmektedir. Birçok tiyofen türevi kemoterapötik ajanlar olarak geliştirilmiştir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiyofen çekirdeği dikkat çekici farmakolojik aktivite gösterir. Tiyofen parçası taşıyan bileşikler çeşitli aktiviteler gösterirler. Örneğin; 1-[1-(2,5-dimetiltiyofen-3-il)etil]-1-hydroksiüre antiinflamatuvar aktivite gösterir. Maleat tuzu olan 1-(2,5-dimetiltiyofen- 3- il)-3-(5- metil- 1 Himidazol- 4- il) propan-1-on seratonin antagonisti gibi davranır ve Alzheimer tedavisinde kullanılır. Xerox Grup tarafından bilgisayar yazıcısı için mürekkep ve herbisit/pestisitler için ham madde olarak tasarlanmıştır.

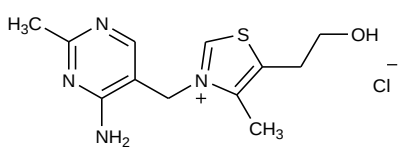
2-metiltiyofen antikanser ajanlar için ham madde olarak kullanılmıştır. 2-oktiltiyofen ise antiaterosklerotik ajanların sentezinde ham madde görevi görmüştür. 2-hekziltiyofen sıvı kristallerle ilgili patentlerde ham madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Birden fazla heteroaromatik yapıdan oluşan bileşikler, biyolojik aktiviteleri yönünden tek halkalı aromatik yapı içeren bileşiklere göre daha aktiftir. Bu yüzden tiyofenin farklı heterosiklik sistemlerle birleşerek oluşturduğu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri daha fazladır.

Bazı tiyenopirimidin türevleri, antialerjik, antibakteriyel, antidepresan, antidiyabetik, analjezik ve anti-inflamatuar faaliyetler sergiler.[17]

2.3.TİYAZOL

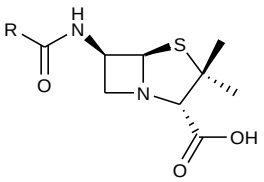
2.3.1.Tiyazol Hakkında Genel Bilgi

Kükürt ve azot taşıyan beşli bir halka sisteminin en önemli temsilcisi tiyazollerdir. Doğal bir halkadır. Doğada bulunan birçok bileşikte tiyazol halkası bulunur. Vitamin B_1 (tiyamin)'in (**69**) etkin halkasını oluşturur. Bu halkayı içeren birçok sentetik ilaç da yapılmıştır. Antibiyotiklerde dahil olmak üzere birçok biyomolekülün biyolojik öneme sahip olmaları yapılarında tiyazol ve türevlerini bulundurmalarından kaynaklanmaktadır. Bir sülfonamid olan sülfatiyazol ile antibiyotik olan penisilinin (**70**) yapısında da tiyazol halkası bulunmaktadır. Tiyazol halkaları kimyanın pek çok alanında başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır.[26]



69

Tiyamin(B1 Vitamini)



70

Penisilin

Beşli halka sisteminde azot ve kükürt atomu 1-3 konumunda bulunuyorsa tiyazol 1-2 konumunda bulunuyorsa izotiyazol (**72**) adını alır.



71 72

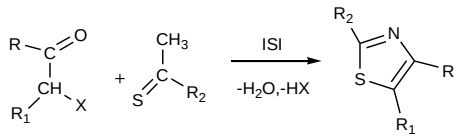
Tiyazol izotiyazol

Kaynama noktası 117°C olan piridin kokusunda bir sıvıdır. Erime noktası 250°C olup tuz halindedir. Renksiz, kristal yapılıdır ve suda çözünür. Bu bileşik ilk defa Jones ve Donatlı tarafından pirinç kepeğinden kristaller halinde elde edilmiştir.[27]

2.3.2.Tiyazollerin Genel Sentez Yöntemleri

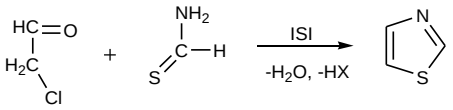
2.3.2.1. α-Halojen karbonil bileşiklerinden Tiyazollerin elde edilmesi:

Genellikle α –halojen karbonil bileşiklerinin bir tiyoamit ile reaksiyonundan tiyazoller elde edilir.



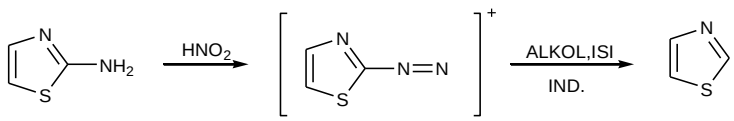
73 74 75

Kloroasetaldehitin tiyoformamid ile reaksiyonundan tiyazol elde edilebilir.



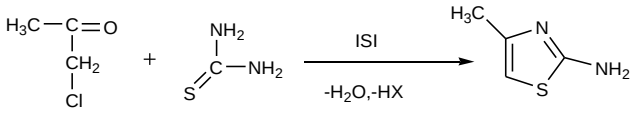
76 77 71

Bu yöntemde tiyoamidler yerine tiyoüre de kullanılabilir. Bu durumda 2-amino tiyazoller elde edilir.



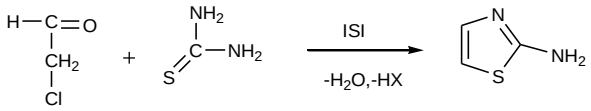
78 79 71

Kloraseton ile tiyoüre, aynı reaksiyon ile 2-amino-4-metiltiyazolü verir.



80 1 81

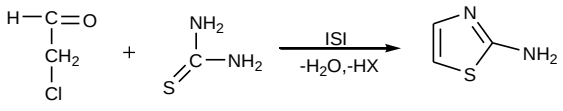
Bu yöntemde kloraseton yerine klorasetaldehit de kullanılabilir. Bu durumda 2-aminotiyazoller elde edilir.



82 1 83

2.3.2.2. α-Açilaminoketonlardan

α-açilaminoketonların tiyoüre ile reaksiyonundan bir halka kapanması sonucu tiyazoller oluşur.



82 1 83

2.3.2.3. Tiyazol elde edilmesi

Tiyazol en iyi şekilde 2-aminotiyazolün diazolanması üzerinden oluşan 2-bromotiyazolün indirgenmesinden elde edilir.[28]



84 85 86 71

2.3.3.Tiyazolün Kullanım Alanı Ve Biyolojik Aktivitesi

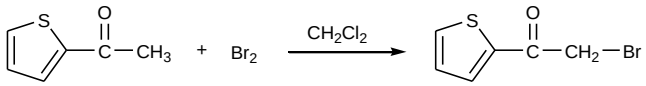
Tiyazol türevleri çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Sıralayacak olursak;

- Kanserde
- Hücrenin proliferatif bozukluklarında
- Alzheimer hastalığı
- Viral enfeksiyonlarda
- Oto-immün hastalıkların tedavisinde
- Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. KİMYASAL SENTEZ ÇALIŞMALARI

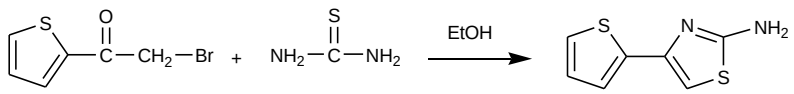
3.1.1-BROMOASETİLTİYOFEN SENTEZİ



87 88

2g 2-asetiltiyofen oda sıcaklığında 10 ml diklorometanda çözülür. 10 ml CH_2Cl_2 içine 2,53g (0,82ml, 15,8 mmol) brom eklenir. 2-asetiltiyofen ve diklorometan karışımına damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edilir (oda sıcaklığında). Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. 1 saat sonunda ekstraksiyon işlemlerine geçilir: Doymuş $NaHCO_3$ ile nötralleştirilir (Ortamda kalan Br_2'u NaBr tuzuna dönüştürür). Diklorometan ile ekstraksiyon yapılır.(3×20ml). Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur. Çözücü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırılır. Sonuçta 2,86 g 2-bromoasetiltiyofen elde edilmiştir. Verim %88,3'tür.

3.1.2-AMİNO-4-(2-TİYENİL)TİYAZOL SENTEZİ



89 90 91

1g 2-bromoasetiltiyofen 5-10 ml etanolde oda sıcaklığında yuvarlak dipli balonda çözülür. 0,44 g (1,2 eqv) tiyoüre eklenir. Oda sıcaklığında 15 dk karıştırılır. Reaksiyon ortamı sarı-turuncu bir renk alır. Sıcaklık 80°C 'ye getirilerek yağ banyosunda 2 saat karıştırılır. 2 saat sonunda soğutulur. %10'luk NaOH çözeltisiyle bazikleştirilir. Oluşan sarı katı kısım süzülür. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılır. Kuruduktan sonra elde edilen ürün miktarı 0,63 g'dır. Verim ise %70'dir. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.13 – 6.95 (m, 1H), 6.83 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 168.72, 144.90, 139.62, 128.19, 125.14, 123.19, 100.22.

3.2.1.YÖNTEM A

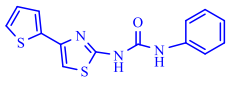
Bu yöntemde sentezlenecek maddenin benzoik asit türevinden yola çıkılır. Okzalil klorid kullanılır. 0,5g benzoik asit türevi bileşik yuvarlak dipli balona ilave edilir. Üzerine 1,3 eqv okzalil klorid (MA=126,92, d=1,48 kg/l) ilave edilir. Bunların üzerine de 2-3 damla DMF ve 25-30 ml diklorometan ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılır. İTK yardımıyla başlangıç maddesinin bitip bitmediği kontrol edilir. 1saat sonunda başlangıç maddesi hâlâ varsa reaksiyon sıcaklığı 50°C' ye çıkarılarak İTK bakılmaya devam edilir. Başlangıç maddesinin bittiğine karar verildiğinde rotavaporda çözücü uzaklaştırılır. Üzerine 25 ml aseton ve 1,5 eqv

(MA=65 g/mol) NaN_3 0°C'de ilave edilir. Reaksiyonun bittiği İTK ile kontrol edilir. Daha sonra aşağıdaki work-up işlemleri uygulanır. Ayırma hunisine alınan balon içerisindeki madde üzerine 100 ml distile su ilave edilir. EtOAc ile ekstraksiyon yapılır.(4×20ml). Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur. Çözücü düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırılır. Yuvarlak dipli balonda bulunan madde üzerine 1eqv 2-amino-4-(2-tiyenil)tiyazol ilave edilir. 10 ml dry benzen de ilave edilerek 24 saat 80°C'(yağ banyosunun sıcaklığı) de karışmaya bırakılır. Bu süre sonunda çöken madde süzülür ve kurutulur.

3.2.YÖNTEM B

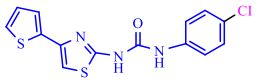
Bu yöntemde sentezlenecek maddenin izosiyanat türevi kullanılır. 0,5 g 2-amino-4-(2-tiyenil)tiyazol yuvarlak dipli balona alınır ve üzerine 1,2 eq ilgili izosiyanat türevinden ilave edilir. 10 ml susuz benzen varlığında 80 ^{0}C'de çökme gerçekleşinceye kadar karışmaya bırakılır.

A ve/veya B yöntemleri kullanılarak 20 farklı tiyofen-tiyazol yapılarını içeren üre türevleri (**1a-23a**) ve pirimidin yapısı içeren 30 üre türevi (**1b-31b**) sentezlenmiştir.



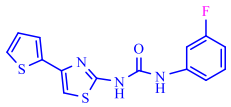
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(fenil)üre

1a



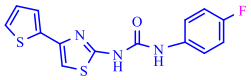
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(4-klorofenil)üre

2a



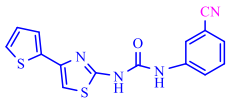
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(3-florofenil)üre

3a



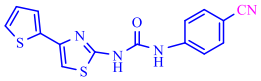
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(4-florofenil)üre

4a



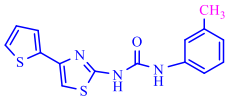
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(3-siyanofenil)üre

5a



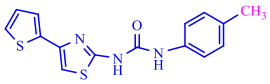
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(4-siyanofenil)üre

6a



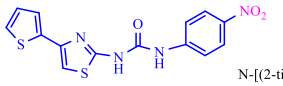
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(m-tolylfenil)üre

7a



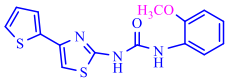
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(p-tolylfenil)üre

8a



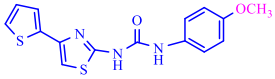
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(4-nitrofenil)üre

9a



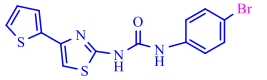
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(2-metoksifenil)üre

10a



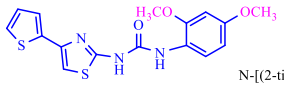
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(4-metoksifenil)üre

11a



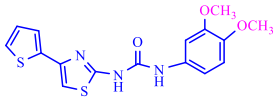
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(4-bromofenil)üre

12a



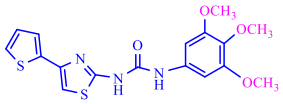
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(2,4-dimetoksifenil)üre

13a



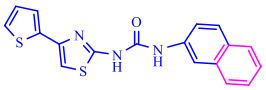
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(3,4-dimetoksifenil)üre

14a



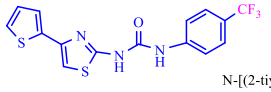
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(3,4,5-trimetoksifenil)üre

15a



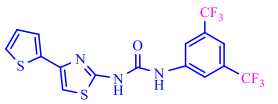
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(1-naftil)üre

16a



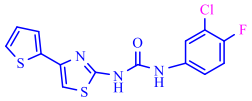
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(4-trifloro metilfenil)üre

17a



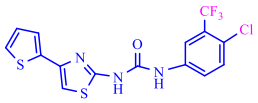
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(3,5-bistrifloro metilfenil)üre

18a



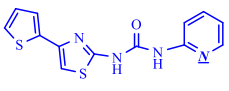
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(3-kloro-4-florofenil)üre

19a



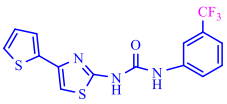
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(3-trifloro metil-4-klorofenil)üre

20a



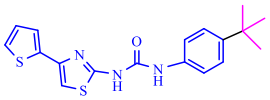
N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(2-piridinl)üre

21a



N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(3-trifloro metilfenil)üre

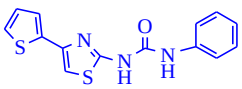
22a



N-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-N'-(4-tert-butilfenil)üre

23a

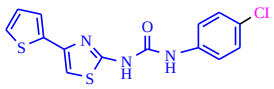
1a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(fenil)üre



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.8 Hz,4H), 7.31 (dd, *J* = 13.7, 5.5 Hz, 3H), 7.08 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 159.59, 151.90, 144.02, 138.92, 138.88, 129.41, 128.46, 125.81, 124.01, 123.35, 119.15, 106.01. En: 199-201 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09

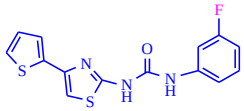
(d, *J* = 4.0 Hz, 1H). HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 302.04163(hesaplanan $C_{14}H_{11}N_3OS_2$: 302.04661).

2a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(4-klorofenil)üre



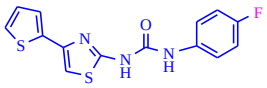
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (t, 1H). HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 403.99004 (hesaplanan $C_{15}H_9ClF_3N_3OS_2$: 403.99614).

3a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(3-florofenil)üre



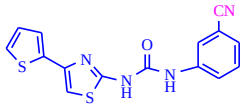
En: 192-194 ^{o}C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H). HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 320.03221 (hesaplanan $C_{14}H_{10}FN_3OS_2$: 320.03847).

4a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(4-florofenil)üre



En: 206-210 ^{o}C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 7.37 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.19 – 7.00 (m, 2H). HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 320.03221 (hesaplanan $C_{14}H_{10}FN_3OS_2$: 320.03287).

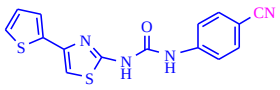
5a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(3-siyanofenil)üre



En: 192-194 oC; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.15 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (d, J =

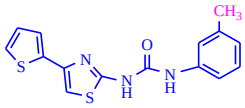
4.4 Hz, 1H). HRMS: m/z [M-Na]- bulunan 349.01992 (hesaplanan C15H10N4OS2: 325.03969).

6a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N′*-(4-siyanofenil)üre



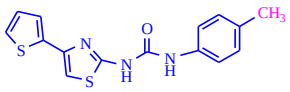
En: 199-201 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H). HRMS: *m/z* [M-Na]$^{-}$ bulunan 349.01992 (hesaplanan $C_{15}H_{10}N_4OS_2$: 325.02780).

7a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N′*-(m-tolylfenil)üre



En: 200-202 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 159.63, 151.88, 144.00, 138.94, 129.25, 128.46, 125.80, 124.00, 119.59, 116.27, 105.97, 40.58, 40.37, 40.16, 39.95, 39.75, 39.54, 21.60. HRMS: *m/z* [M-H]$^{-}$ bulunan 316.05728 (hesaplanan $C_{15}H_{13}N_3OS_2$: 316.05943).

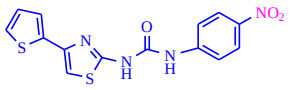
8a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N′*-(p-tolylfenil)üre



En: 175-179 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.34 (s, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 159.74, 151.95, 143.95, 138.89, 136.26, 134.49, 132.35, 129.80, 128.50, 125.79, 124.00, 119.25, 105.93. En: 199-201 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.34 (s,

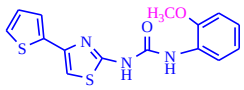
1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H). HRMS: *m/z* $[M-H]^-$ bulunan (hesaplanan $C_{15}H_{13}N_3OS_2$:347.03116).

9a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(4-nitrofenil)üre



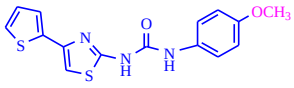
En: 275-280 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 4.9, 3.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 159.12, 151.69, 145.48, 144.20, 142.31, 138.76, 128.49, 125.94, 125.59, 124.18, 118.69, 106.55.HRMS: *m/z* $[M-H]^-$ bulunan 347.02671(hesaplanan $C_{14}H_{10}N_4O_3S_2$: 347.03116).

10a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(2-metoksifenil)üre



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 13.6, 1.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 159.69, 151.82, 148.44, 144.03, 138.75, 128.55, 127.79, 125.83, 124.08, 123.63, 121.10, 119.05, 111.43, 105.90, 56.33. HRMS: *m/z* $[M-H]^-$ bulunan 332.05219 (hesaplanan $C_{15}H_{13}N_3O_2S_2$: 332.05798).

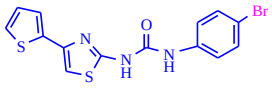
11a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(4-metoksifenil)üre



En: 187-189 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 0H), 6.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H). ^{13}C

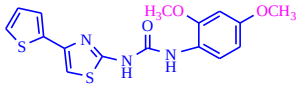
NMR (100 MHz, DMSO) δ 158.73, 155.49, 143.90, 139.10, 132.79, 132.00, 128.79, 128.45, 125.69, 123.87, 120.87, 120.98, 114.51, 105.70, 105.33, 55.65. HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 332.05219 (hesaplanan $C_{15}H_{13}N_3O_2S_2$: 336.05389).

12a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(4-bromofenil)üre



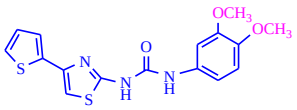
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 199.22, 161.13, 160.96, 138.42, 132.06, 132.02, 128.78, 128.60, 126.23, 125.63, 124.46, 106.20. HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 379.95214 (hesaplanan $C_{14}H_{10}BrN_3OS_2$: 379.95499).

13a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(2,4-dimetoksifenil)üre



En: 193-195 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 159.76, 156.10, 151.81, 149.89, 144.00, 138.98, 128.45, 125.78, 123.95, 121.11, 120.31, 105.73, 104.65, 99.34, 56.42, 55.76. HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 362.06276(hesaplanan $C_{16}H_{15}N_3O_3S_2$: 362.06868).

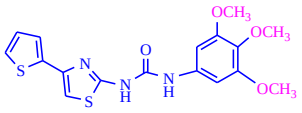
14a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(3,4-dimetoksifenil)üre



En: 185-187 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.34 (s, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 4.9, 3.7 Hz, 1H), 6.91 (dt, *J* = 17.6, 5.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 149.30, 145.16, 143.93, 139.05, 132.50, 128.88, 128.42, 125.70, 123.92, 112.86, 112.81, 111.27, 105.77,

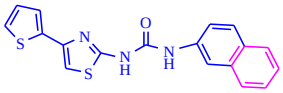
104.75, 56.29, 55.92. HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 362.06276 (hesaplanan $C_{16}H_{15}N_3O_3S_2$: 362.06819).

15a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(3,4,5-trimetoksifenil)üre



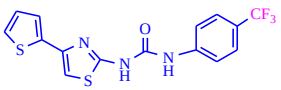
En: 229-232 ^{o}C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 159.64, 153.42, 151.89, 144.03, 138.92, 134.94, 133.76, 128.45, 125.80, 124.03, 106.00, 97.16, 60.59, 56.30. HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 392.07332(hesaplanan $C_{17}H_{17}N_3O_4S_2$: 392.07365).

16a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(1-naftil)üre



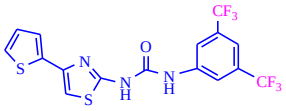
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 30.9 Hz, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 5H), 7.39 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 159.70, 152.34, 144.07, 138.93, 134.13, 133.56, 128.99, 128.79, 128.51, 126.66, 126.59, 126.30, 125.86, 124.40, 124.03, 121.44, 118.16, 106.02. En: 199-201 ^{o}C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H). HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 352.05728(hesaplanan $C_{18}H_{13}N_3OS_2$: 352.06291).

17a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(4-triflorometilfenil)üre



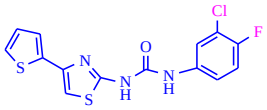
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.7, 4.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H). HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 370.02901(hesaplanan $C_{15}H_{10}F_3N_3OS_2$: 370.03529).

18a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(3,5-bistriflorometilfenil)üre



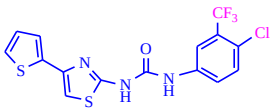
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.70 (s ,1H), 7.49 (m, 2H), 7.40 (s,1H), 7.09 (dd, 1H). HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 438.01640 (hesaplanan $C_{16}H_9F_6N_3OS_2$: 438.02316).

19a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(3-kloro-4-florofenil)üre

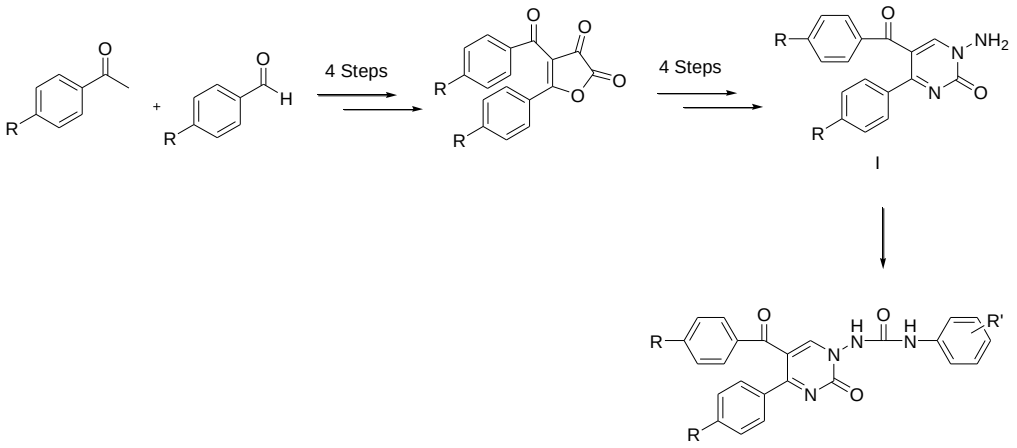


En: 230-232 ºC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H). HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 353.99324 (hesaplanan $C_{14}H_9ClFN_3OS_2$: 353.99914).

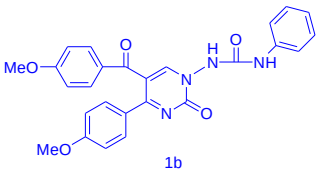
20a: *N*-[(2-tiyenil)-2-tiyazolil]-*N'*-(3-triflorometil-4-klorofenil)üre



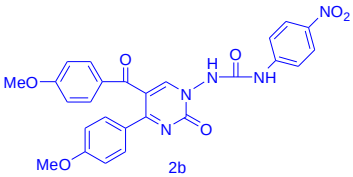
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (t, 1H). HRMS: *m/z* [M-H]$^-$ bulunan 403.99004 (hesaplanan $C_{15}H_9ClF_3N_3OS_2$: 403.99614).



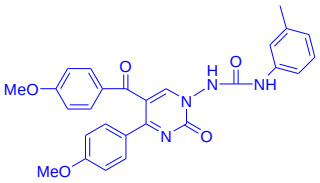
1b-30b



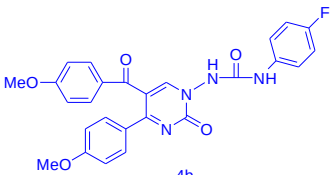
1b



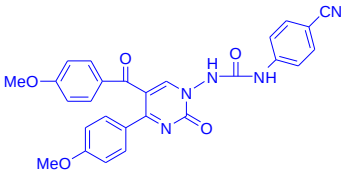
2b



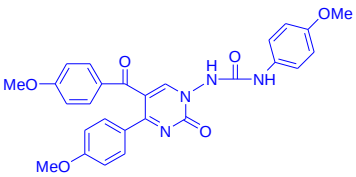
3b



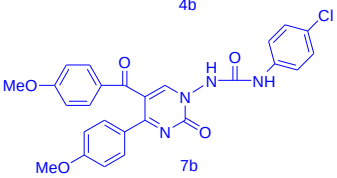
4b



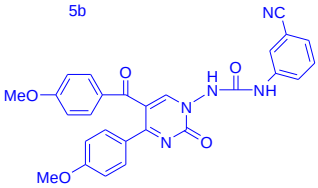
5b



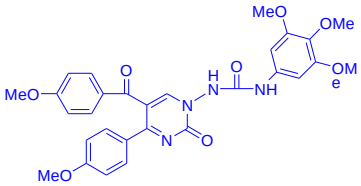
6b



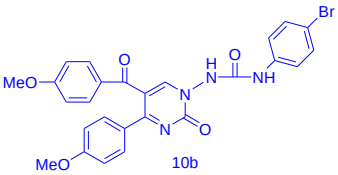
7b



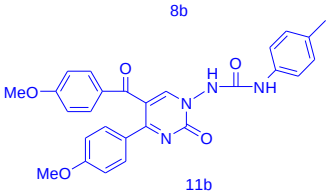
8b



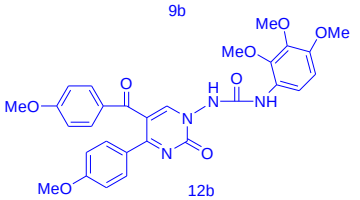
9b



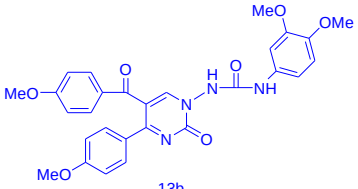
10b



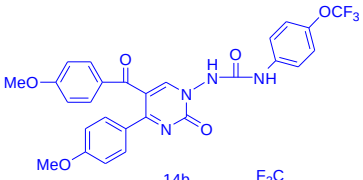
11b



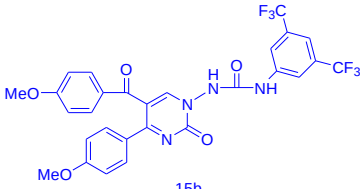
12b



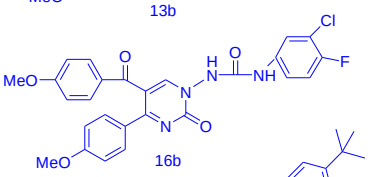
13b



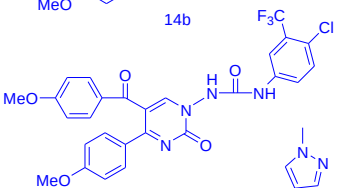
14b



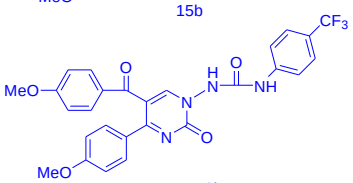
15b



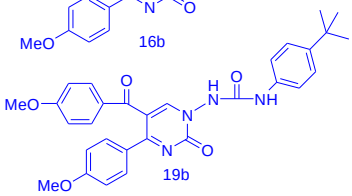
16b



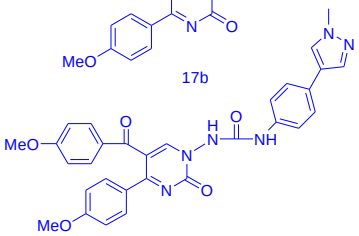
17b



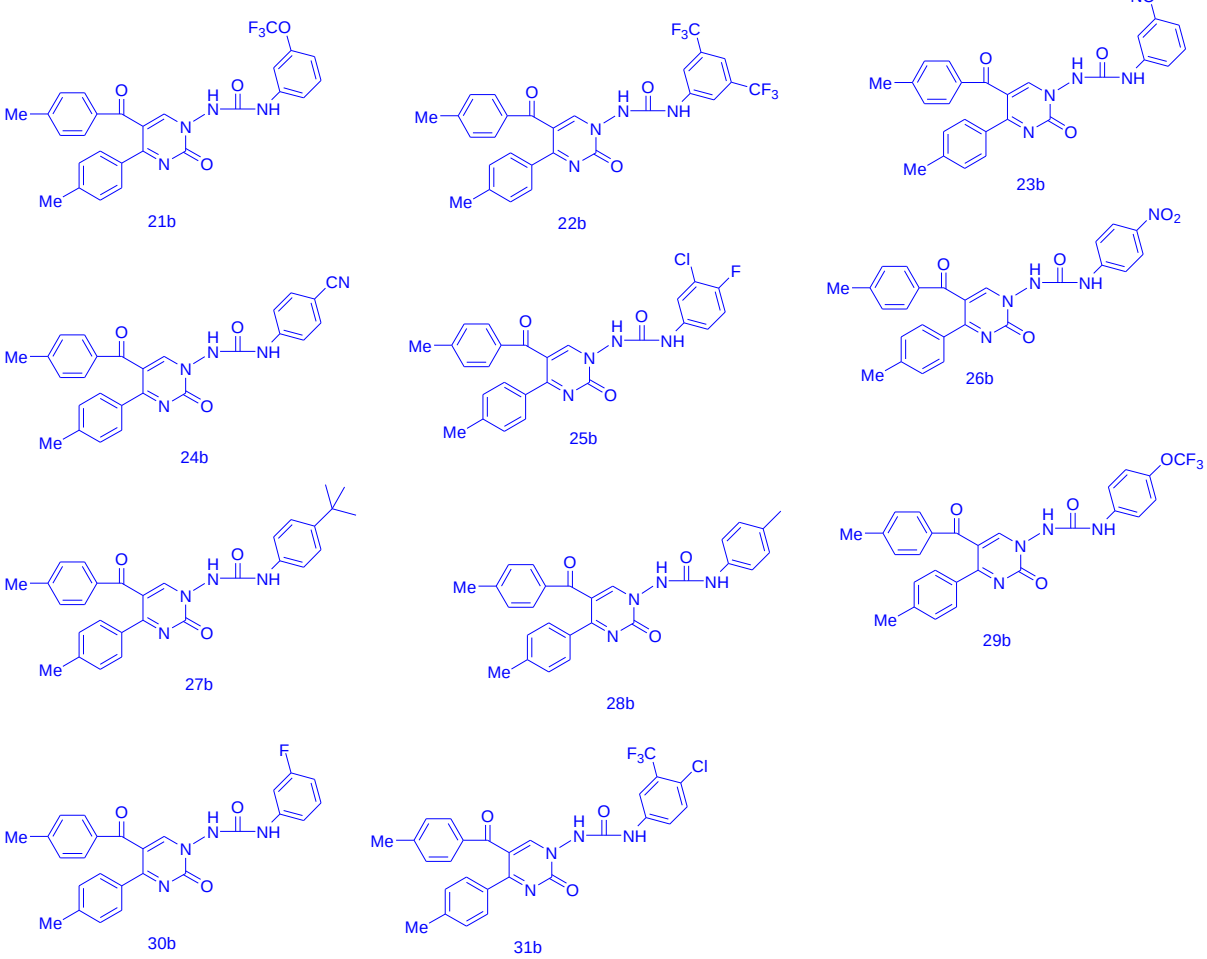
18b



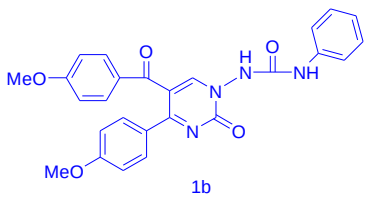
19b



20b

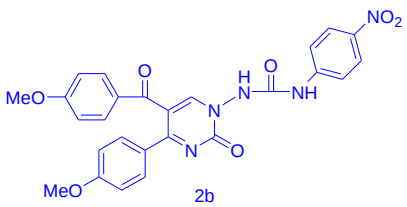


1b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-fenil-üre**



Renk; beyaz katı,verim;%46, EN;238-240ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.49 (s, 4H), 7.33 (s, 2H), 6.97 (d, *J* = 38.4 Hz, 5H), 3.80 (d, *J* = 28.1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.46, 171.50, 164.03, 162.08, 154.84, 153.71, 153.54, 139.22, 132.58, 131.11, 129.85, 129.34, 123.23, 119.17, 116.18, 114.58, 114.30, 56.11, 55.81, 40.62, 40.42, 40.21, 40.00, 39.79, 39.58, 39.37. IR(ATR); 3231.64, 1721.36, 1593.25, 1167.44, 1013.38, 843.70.

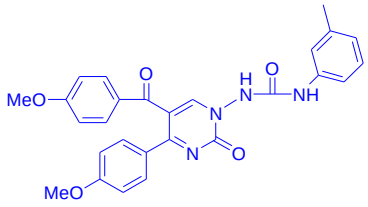
2b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-nitrofenil)-üre**



2b

Renk; beyaz katı,verim;%28, EN; 223-225 ºC , ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (d, *J* = 133.3 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 22.3, 8.8 Hz, 4H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 38.0, 8.7 Hz, 4H), 3.78 (d, *J* = 27.5 Hz, 6H). IR(ATR); 2967.23, 1736.20, 1596.05, 1253.89, 1169.56, 841.84.

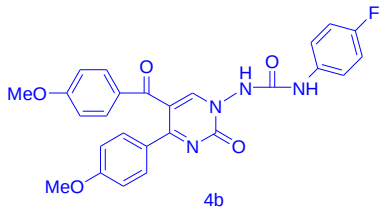
3b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3-metilfenil)-üre**



3b

Renk; beyaz katı,verim; %70, EN; 219-222 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 28.8, 17.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.46, 164.02, 162.07, 154.84, 153.68, 139.12, 138.55, 132.56, 131.10, 129.86, 129.16, 119.72, 116.36, 114.58, 114.30, 56.11, 55.81, 40.64, 40.43, 40.22, 40.01, 39.80, 39.59, 39.38, 21.61. IR(ATR);3237.74, 1724.54, 1596.81, 1422.13, 1252.90, 1168.87.

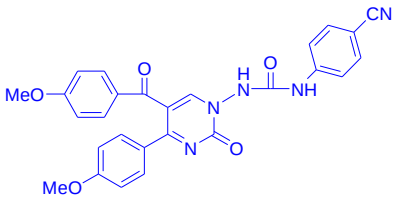
4b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-florfenil)-üre**



4b

Renk; beyaz katı,verim; %15, EN; 245-247 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 19.9 Hz, 4H), 7.15 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 18.8 Hz, 6H). IR(ATR); 3111.67, 1721.54, 1651.86, 1595.55, 1254.12, 1016.10.

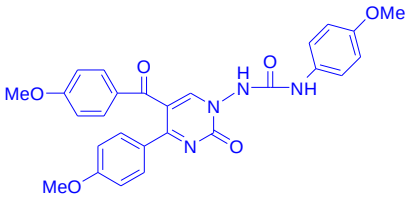
5b: *N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-siyanofenil)-üre



5b

Renk; beyaz katı,verim; %68, EN; 248-250 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 4H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 10.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.47, 171.73, 164.05, 162.12, 154.60, 153.72, 153.47, 143.77, 133.85, 132.62, 131.16, 129.69, 129.17, 119.59, 119.07, 116.39, 114.58, 114.30, 104.76, 56.09, 55.81, 40.36, 40.15, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31, 39.11.IR(ATR); 3208.24, 2224.68, 1595.32, 1254.09, 1164.56, 831.91.

6b: *N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-metoksifenil)-üre

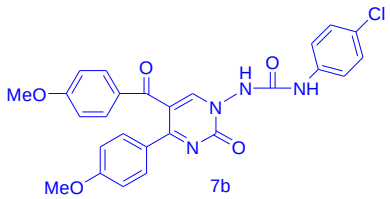


6b

Renk; beyaz katı, Verim; %45, EN; 186-188 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.9

Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 11.7, 8.9 Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 13.5 Hz, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 164.01, 132.61, 131.12, 121.05, 114.56, 114.47, 114.28, 56.10, 55.80, 55.60, 40.42, 40.21, 40.00, 39.79, 39.58, 39.38, 39.17. IR(ATR); 3203.12, 2905.44, 1593.53, 1253.98, 1169.27, 831.75.

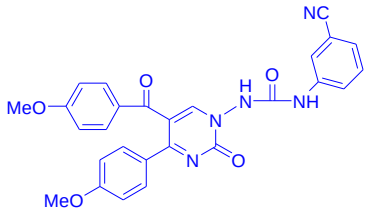
7b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-metoksifenil)-üre**



7b

Renk; beyaz katı,verim; %82, EN; 252-254 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 9.2 Hz, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.74 (s, 2H). IR(ATR); 3237.67, 1728.14, 1646.03, 1421.22, 1656.45, 839.86.

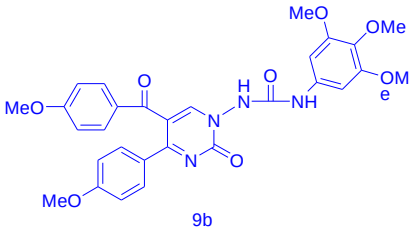
8b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(2-siyanofenil)-üre**



8b

Renk; beyaz katı,verim; %37, EN; 234-236 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.81 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 16.4, 8.4 Hz, 3H), 7.56 – 7.44 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 21.5, 8.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 2H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.47, 171.73, 164.05, 162.12, 154.60, 153.72, 153.47, 143.77, 133.85, 132.62, 131.16, 129.69, 129.17, 119.59, 119.07, 116.39, 114.58, 114.30, 104.76, 56.09, 55.81, 40.36, 40.15, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31, 39.11. IR(ATR); 3609.41, 2233.14, 1716.92, 1170.22, 1066.53, 780.28.

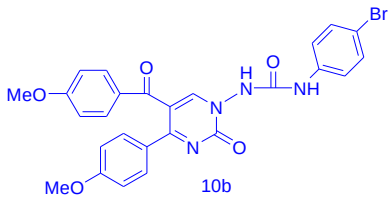
9b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(2-siyanofenil)-üre**



9b

Renk; krem katı, verim; %90, EN; 217-219ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 39.9 Hz, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 9H), 3.60 (s, 3H). IR(ATR); 3231.66, 2839.69, 1643.87, 1593.34, 1254.94, 1016.76.

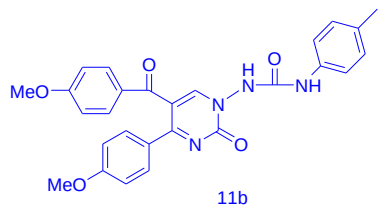
10b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-bromofenil)-üre**



10b

Renk;açık sarı katı,verim; %11, EN; 259-261ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 18.5, 8.9 Hz, 2H), 7.65 – 7.10 (m, 5H), 6.92 (ddd, *J* = 37.8, 19.5, 8.9 Hz, 4H), 3.76 (dd, *J* = 29.7, 7.4 Hz, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.56, 171.63, 163.95, 161.87, 154.86, 153.80, 138.43, 132.49, 132.11, 131.13, 129.99, 129.33, 120.97, 116.38, 114.29, 56.21, 55.81, 40.41, 38.67, 21.19. IR(ATR); 3232.61, 1727.70, 1592.80, 1256.05, 1162.65, 839.54.

11b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-metilfenil)-üre**

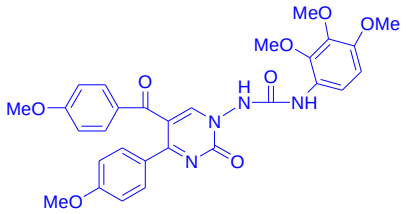


11b

Renk; beyaz katı,verim; %5, EN; 194-196 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (d, *J* = 33.6 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 28.3 Hz, 6H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.40, 185.95, 171.19, 164.02,

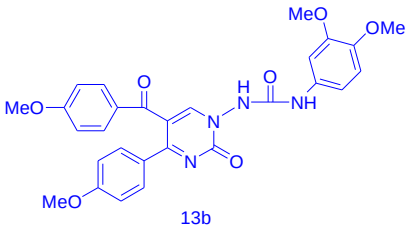
161.77, 154.63, 153.35, 136.40, 132.58, 132.04, 131.11, 129.77, 128.87, 121.33, 119.46, 115.99, 114.70, 114.11, 56.35, 55.75, 20.59. IR(ATR); 2904.96, 1675.17, 1595.31, 1257.12, 1168.96, 788.40.

12b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(2,3,4-trimetoksi)fenil)-üre**



Renk; krem katı, verim; %34, EN; 234-236 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 11.9 Hz 2H), 7.42 (dd, *J* = 39.5, 9.3 Hz, 3H), 7.04 – 6.74 (m, 6H), 3.86 – 3.68 (m,12H), 3.60 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.47, 171.54, 164.01, 162.08, 154.84, 153.77, 153.59, 153.32, 135.33, 133.48, 132.58, 131.11, 129.80, 129.33, 116.22, 114.57, 114.31, 96.92, 60.57, 56.14, 55.81, 40.54, 40.33, 40.13, 39.92, 39.71, 39.50, 39.29. IR(ATR); 3214.98, 1726.28, 1594.42, 1254.73, 1170.88, 1009.58.

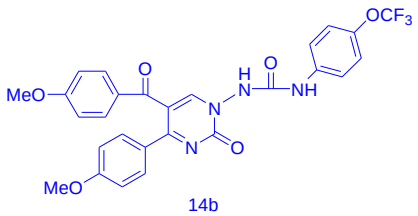
13b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3,4-dimetoksi)fenil)-üre**



13b

Renk; koyu sarı katı,Verim; %55, EN; 210-212 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1), 9.31 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 23.9 Hz, 2H), 7.19 (s, 4H), 7.09 – 6.93 (m, 9H), 6.89 (dd, *J* = 12.5, 8.7 Hz, 15H), 3.74 (dd, *J* = 28.2, 15.5 Hz, 49H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 205.31, 190.23, 171.34, 169.62, 161.85, 155.22, 153.12, 150.32, 144.76, 135.29, 132.48, 131.05, 119.91, 114.26, 112.54, 111.11, 110.82, 104.85, 104.11, 56.18, 55.81, 40.48, 39.51, 31.37. IR(ATR); 3189.94, 2837.60, 2312.84, 1594.85, 1253.55, 1018.60.

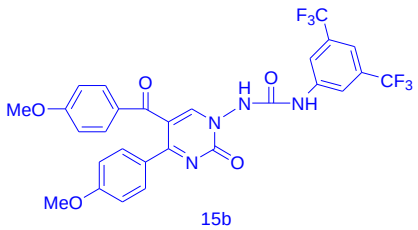
14b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-triflorometanol)fenil)-üre**



14b

Renk; beyaz katı,verim; %67, EN; 242-244 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (d, *J* = 24.4 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 27.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.37, 164.04, 162.14, 154.94, 153.34, 138.28, 132.34, 131.05, 129.48, 121.93, 120.36, 116.00, 114.41, 114.11, 106.88, 87.48, 74.28, 56.34, 55.76, 18.09.

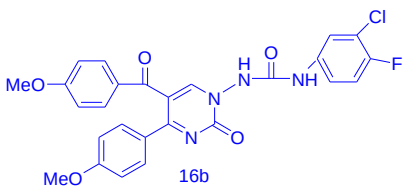
15b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3,5-ditrifloro metan)fenil)-üre**



15b

Renk; beyaz katı, verim; %84, EN; 232-234 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.14 (d, *J* = 20.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 – 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 36.0, 8.8 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 26.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.41, 171.79, 164.07, 162.16, 154.90, 153.69, 153.43, 141.54, 132.60, 131.43, 131.16, 129.73, 129.20, 125.02, 118.96, 116.53, 114.60, 114.33, 56.10, 55.83, 40.49, 40.28, 40.07, 39.87, 39.66, 39.45, 39.24. IR(ATR); 3012.24, 2069.85, 1599.82, 1254.85, 1184.63, 838.72.

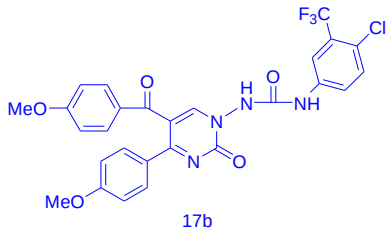
16b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3-klor 4-flor)fenil)-üre**



16b

Renk; beyaz katı,verim; %72, EN; 227-229 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 6.99 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 6.98 – 6.82 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 30.0, 7.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.43, 171.62, 164.04, 162.11, 154.86, 153.71, 153.48, 136.57, 132.58, 131.13, 129.79, 129.27, 120.64, 119.58, 116.33, 114.59, 114.31, 56.11, 55.81, 40.57, 40.36, 40.15, 39.94, 39.73, 39.53, 39.32. IR(ATR); 3231.01, 1720.25, 1593.42, 1261.94, 1016.21, 842.23.

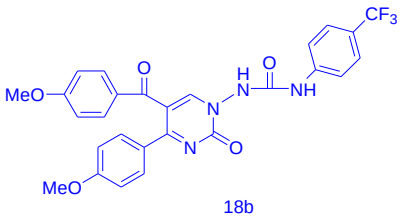
17b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3-triflorometanol 4-klor)fenil)-üre**



17b

Renk; beyaz katı,verim; %67, EN; 205-207 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (d, *J* = 33.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 – 7.60 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 36.6, 8.7 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 27.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.46, 171.76, 164.05, 162.13, 154.84, 153.71, 153.50, 138.93, 132.61, 131.15, 129.71, 129.18, 127.07, 124.09, 123.85, 117.82, 116.46, 114.58, 114.31, 56.09, 55.81, 40.38, 40.18, 39.97, 39.76, 39.55, 39.34, 39.13. IR(ATR); 2971.88, 1596.56, 1253.38, 1166.57, 1019.10, 838.01.

18b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-triflorometanol)fenil)-üre**

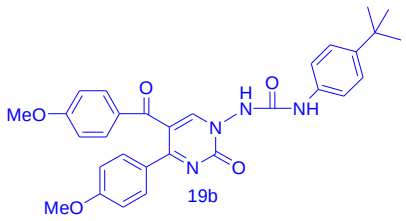


18b

Renk; beyaz katı,Verim; %64, EN; 206-209 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.79 (d, *J* = 36.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 37.1, 8.8 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 27.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.42, 171.62, 164.04, 162.11, 154.90,

153.71, 140.22, 132.58, 131.12, 130.53, 129.82, 129.30, 116.34, 114.59, 114.32, 56.11, 55.82, 40.62, 40.41, 40.20, 39.99, 39.78, 39.57, 39.37. IR(ATR); 3252.98, 1718.99, 1597.75, 1251.65, 1018.40, 845.04.

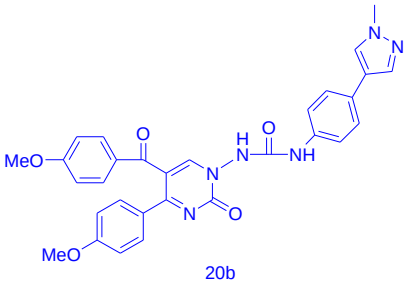
19b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-tertbutil)fenil)-üre**



19b

Renk; beyaz katı,verim; %68, EN; 262-264 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 7H), 7.30 (dd, *J* = 13.6, 8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 27.6 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.25 (s, 7H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.47, 164.01, 162.05, 154.87, 132.58, 131.11, 125.95, 118.98, 116.13, 114.57, 114.29, 56.11, 55.81, 40.59, 40.38, 40.17, 39.97, 39.76, 39.55, 39.34, 34.41, 31.66. IR(ATR); 3582.79, 2956.35, 1735.63, 1543.74, 1256.50, 840.59.

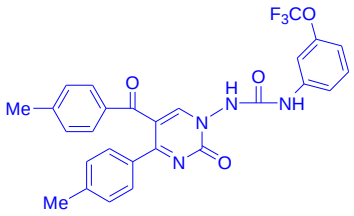
20b: ***N*-(5-(4-metoksi-benzoil)-2-oxo-4-(4-metoksi fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-(1-metilpayrazol)fenil)-üre**



20b

Renk; beyaz katı,verim; %74, EN; 224-226 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.46, 171.58, 164.04, 162.10, 154.93, 153.53, 142.99, 139.62, 138.41, 132.58, 131.12, 129.86, 129.30, 123.24, 119.00, 116.26, 114.58, 114.30, 106.20, 56.10, 55.82, 40.55, 40.35, 40.14, 39.93, 39.72, 39.51, 39.30, 37.95. IR(ATR); 3269.17, 1723.36, 1597.99, 1254.76, 1170.57, 1015.40.

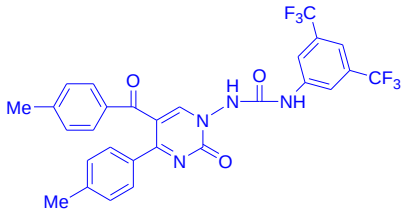
21b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3-triflorometanol) fenil-üre**



21b

Renk; beyaz, verim; %67, EN; 242-244 ^{O}C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (d, *J* = 24.4 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 27.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.37, 164.04, 162.14, 154.94, 153.34, 138.28, 132.34, 131.05, 129.48, 121.93, 120.36, 116.00, 114.41, 114.11, 106.88, 87.48, 74.28, 56.34, 55.76, 18.09.

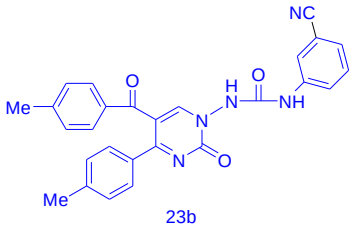
22b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3,5-triflorometan) fenil-üre**



22b

Renk; beyaz katı,Verim; %84, EN; 232-234 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.14 (d, *J* = 20.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 – 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 36.0, 8.8 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 26.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.41, 171.79, 164.07, 162.16, 154.90, 153.69, 153.43, 141.54, 132.60, 131.43, 131.16, 129.73, 129.20, 125.02, 118.96, 116.53, 114.60, 114.33, 56.10, 55.83, 40.49, 40.28, 40.07, 39.87, 39.66, 39.45, 39.24. IR(ATR); 3012.24, 2069.85, 1599.82, 1254.85, 1184.63, 838.72.

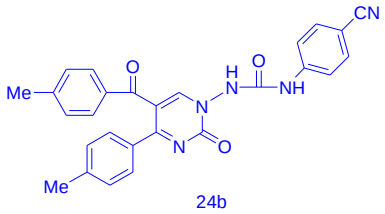
23b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3-siyano) fenil-üre**



23b

Renk; beyaz katı, verim; %54, EN; 254-256 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.84 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 191.31, 153.41, 144.76, 141.56, 140.25, 134.49, 130.80, 130.25, 129.84, 129.42, 129.12, 123.86, 121.81, 112.13, 40.61, 40.40, 40.19, 39.98, 39.78, 39.57, 39.36, 21.63, 21.37.IR(ATR);3236.39, 1645.87, 1602.96, 1179.08, 1097.69, 779.54.

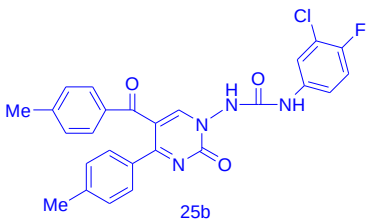
24b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-siyano) fenil-üre**



24b

Renk; krem katı,Verim; %76, EN; 248-250 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (dd, *J* = 13.2, 8.5 Hz, 4H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 27.3 Hz, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 191.31, 183.25, 172.69, 154.52, 154.17, 153.50, 153.13, 144.77, 143.71, 141.58, 134.22, 133.85, 130.38, 129.33, 128.95, 119.16, 116.36, 104.85, 40.75, 39.34, 21.86, 21.57. IR(ATR); 3231.56, 2227.79, 1646.22, 1420.60, 1176.14, 835.69.

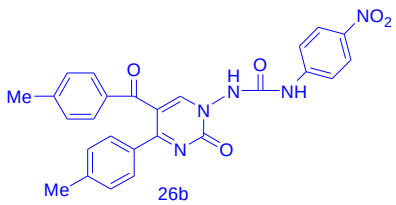
25b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3-klor,4-flor) fenil-üre**



25b

Renk; beyaz katı, verim; %80, EN; 238-240 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.75 (d, *J* = 24.8 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 26.4, 6.6 Hz, 3H), 7.35 (t, *J* = 15.3 Hz, 4H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 27.4 Hz, 6H). IR(ATR); 3236.83, 2097.04, 1602.04, 1417.72, 812.86, 599.10.

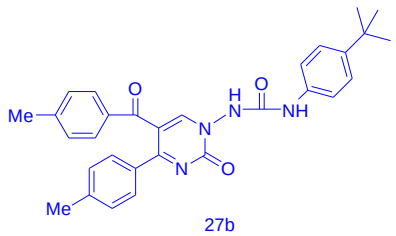
26b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-nitro) fenil-üre**



26b

Renk; beyaz katı, verim; %80, EN; 253-255 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (d, *J* = 54.9 Hz, 2H), 8.55 (d, *J* = 25.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 22.8, 8.4 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 34.8, 7.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 25.9, 17.7 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 17.4 Hz, 2H), 7.31 – 7.17 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.29 (t, *J* = 17.8 Hz, 6H). IR(ATR); 3214.61, 1647.16, 1528.79, 1179.65, 835.83, 637.19.

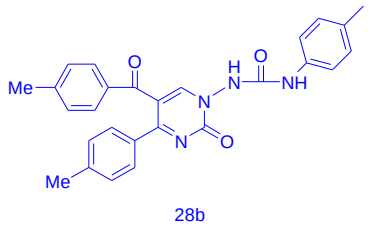
27b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-tert-butil) fenil-üre**



27b

Renk; beyaz katı, verim; %41, EN; 287-289 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (d, *J* = 20.3 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 – 7.37 (m, 3H), 7.34 (dd, *J* = 24.1, 8.8 Hz, 4H), 6.99 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 18.9 Hz, 6H), 1.25 (s, 9H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 191.29, 172.70, 154.54, 154.18, 153.49, 145.75, 144.71, 141.22, 136.71, 134.88, 130.37, 129.99, 129.70, 129.40, 125.86, 118.86, 116.38, 41.14, 39.05, 34.52, 31.35, 21.87, 21.55. IR(ATR); 3236.89, 1596.72, 1411.02, 1251.52, 1166.57, 838.50.

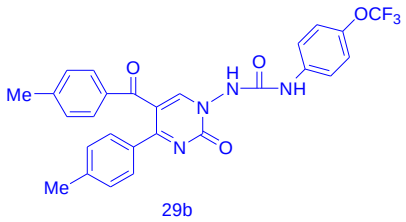
28b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-metil) fenil-üre**



28b

Renk; açık sarı katı, verim; %14, EN; 256-259 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 7.36 (dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 4H), 7.13 (dd, *J* = 20.4, 8.1 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 22.2 Hz, 3H), 2.25 (d, *J* = 10.5 Hz, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 191.60, 172.37, 155.22, 154.54, 153.78, 145.05, 141.61, 136.71, 134.61, 132.48, 130.37, 130.00, 129.69, 129.32, 119.56, 116.01, 40.42, 38.66, 21.87, 21.19, 20.82. IR(ATR); 3272.07, 1602.87, 1420.53, 1172.97, 815.88, 597.23.

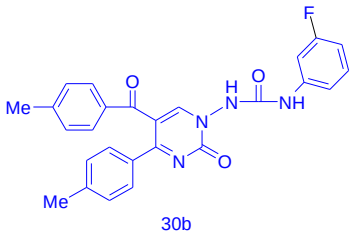
29b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(4-triflorometoksi) fenil-üre**



29b

Renk; beyaz katı, verim; %80, EN; 231-233 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.81 (d, *J* = 27.9 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 35.1, 22.2 Hz, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.03 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 7.01 – 6.78 (m, 1H), 2.28 (dd, *J* = 23.6, 15.5 Hz, 6H). IR(ATR);3097.56, 1641.52, 1600.74, 1173.65, 1108.70, 701.14.

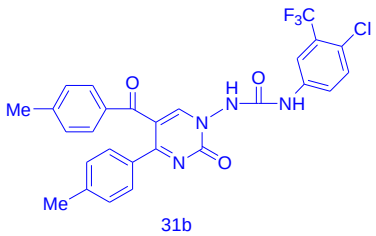
30b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3-flor) fenil-üre**



30b

Renk; beyaz katı, verim; %71, EN; 270-272 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 25.6, 18.3 Hz, 3H), 7.37 – 7.22 (d, 3H), 7.18 (t, *J* = 12.5 Hz, 3H), 6.84 (s, 1H), 2.30 (d, *J* = 27.1 Hz, 6H). IR(ATR); 2988.12, 1740.77, 1637.64, 1602.65, 1176.36, 777.26.

31b: ***N*-(5-(4-metil-benzoil)-2-oxo-4-(4-metil fenil)-1(2*H*)-pirimidinil)-*N*'-(3-triflorometan, 4-flor) fenil-üre**



31b

Renk; beyaz katı, verim; %72, EN; 227-229 ^{O}C, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 6.99 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 6.98 – 6.82 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 30.0, 7.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 190.43, 171.62, 164.04, 162.11, 154.86, 153.71, 153.48, 136.57, 132.58, 131.13, 129.79, 129.27, 120.64, 119.58, 116.33, 114.59, 114.31, 56.11, 55.81, 40.57, 40.36, 40.15, 39.94, 39.73, 39.53, 39.32. IR(ATR); 3231.01, 1720.25, 1593.42, 1261.94, 1016.21, 842.23.

3.2 BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

A549 küçük hücreli olmayan akciğer ve RL95-2 endometriyum kanser hücrelerinin kültürü gerçekleştirilerek sentezlenmiş maddelerin bu hücreler üzerindeki sitotoksisiteleri, xcelligence gerçek zamanlı hücre analizörü ile incelendi.

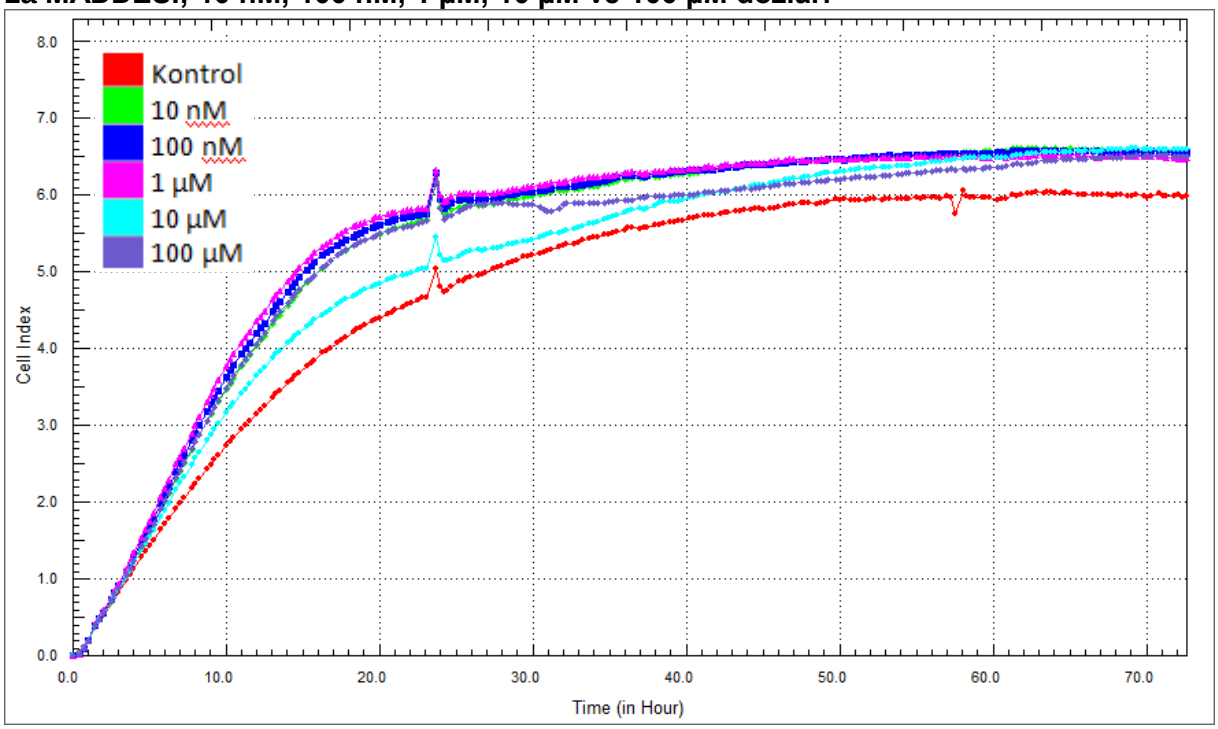
Gerçek zamanlı hücre analiz deneylerinde sentezi yapılmış maddelerin genel doz taraması 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM olarak 5 farklı konsantrasyonda, BIRB 796; 100 nM, 1 µM ve 10 µM olarak 3 farklı konsantrasyonda 4 tekrarlı olarak yapıldı.

Deney sonuçları; hücre endeksi-zaman grafiği şeklinde aşağıda verilmiştir.

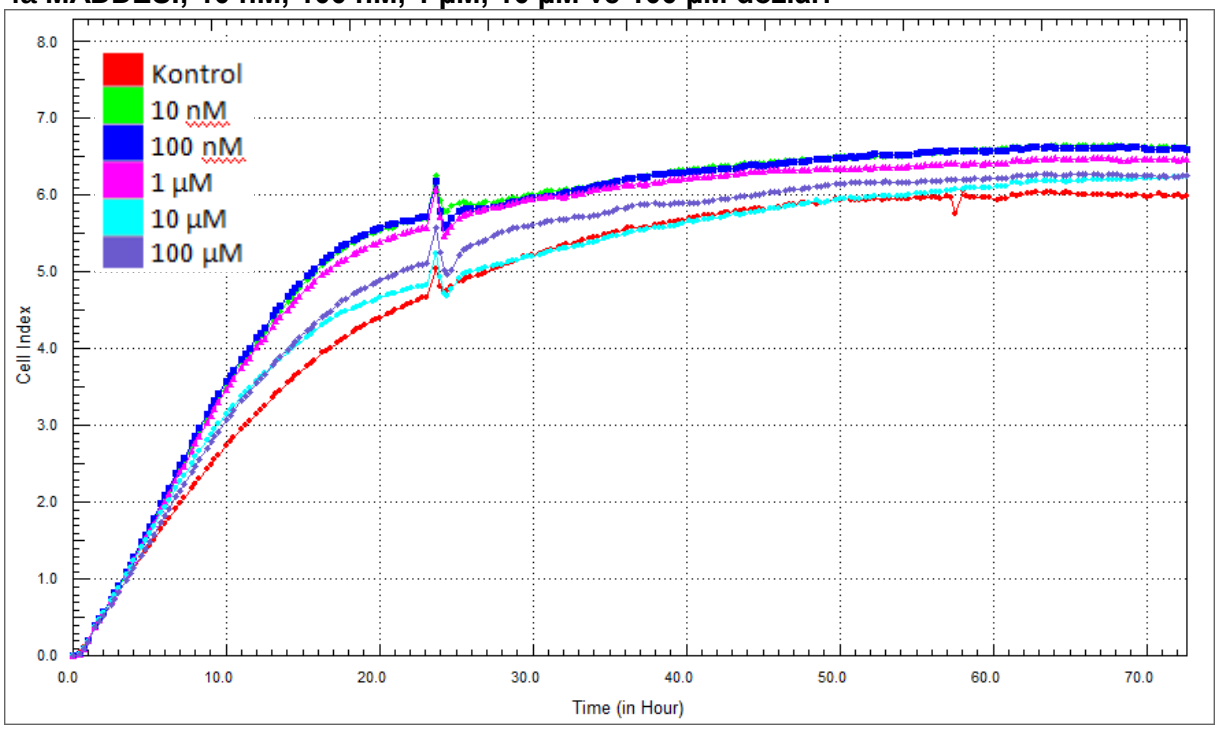
A549 ve RL95-2 Hücre Hatlarında Hücre-Endeksi-Zaman Grafikleri

A549 12.500HÜCRE/KUYU 1a, 4a, 6a, 9a ve BIRB 796 MADDELERİ

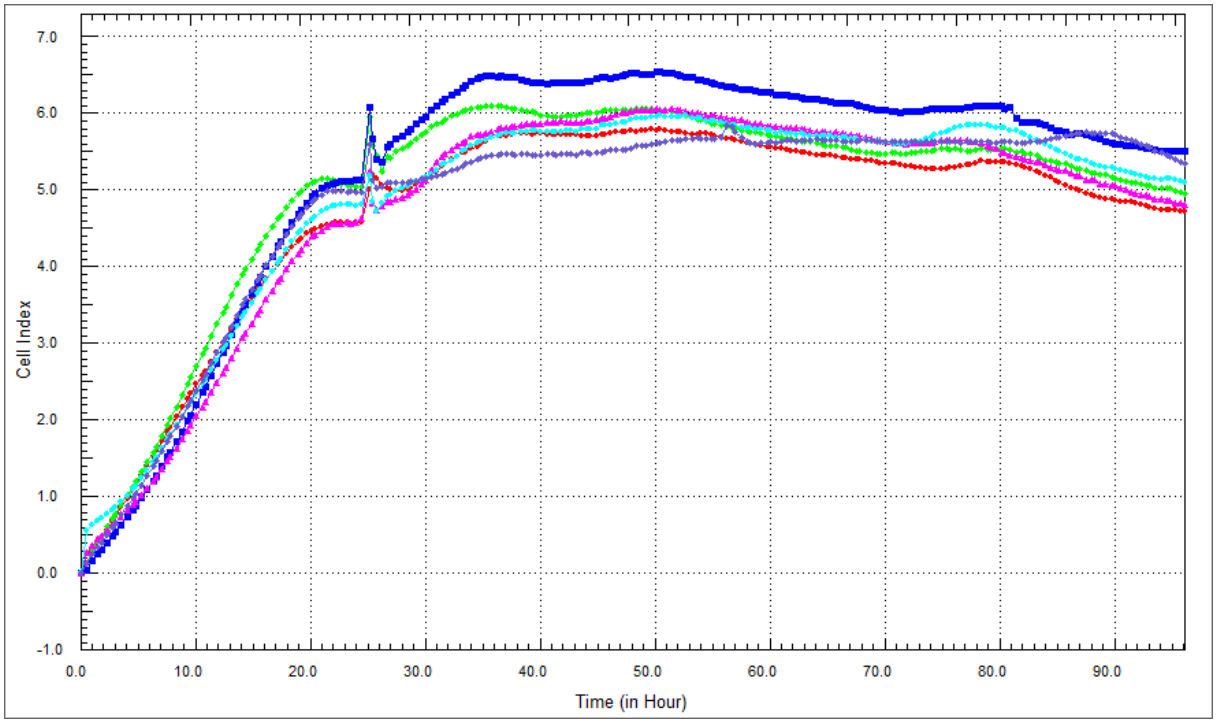
1a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



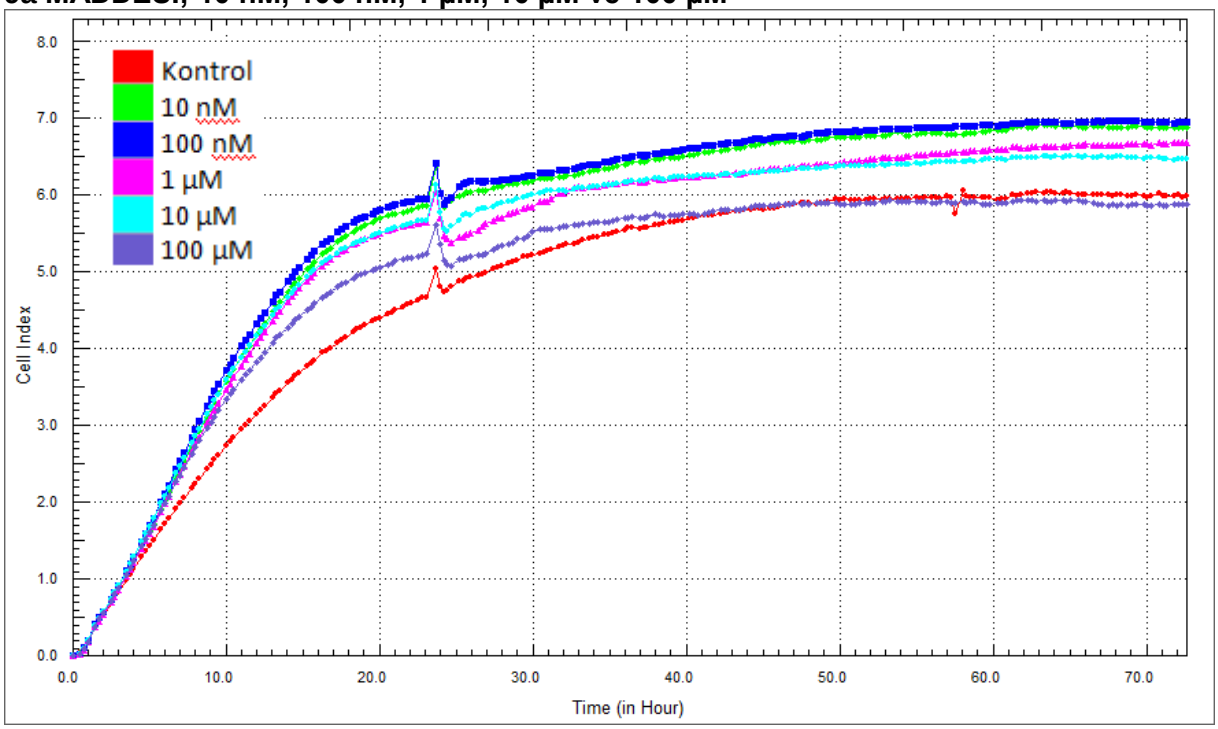
4a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



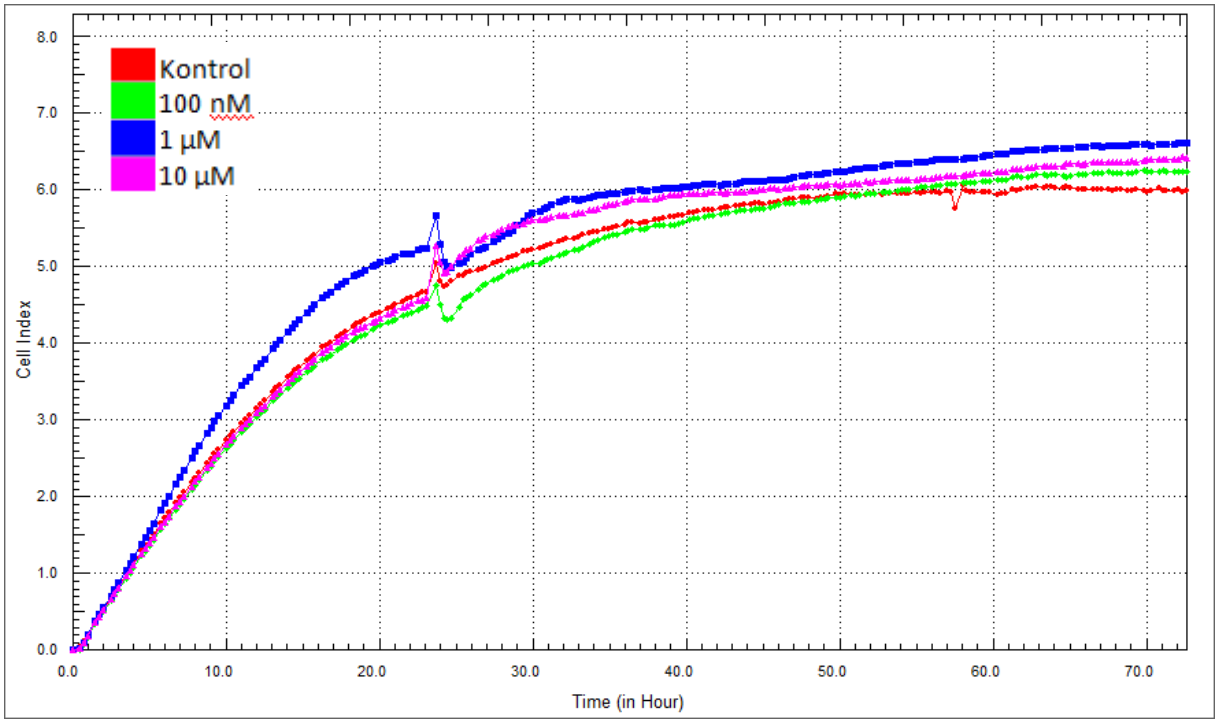
6a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



9a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM

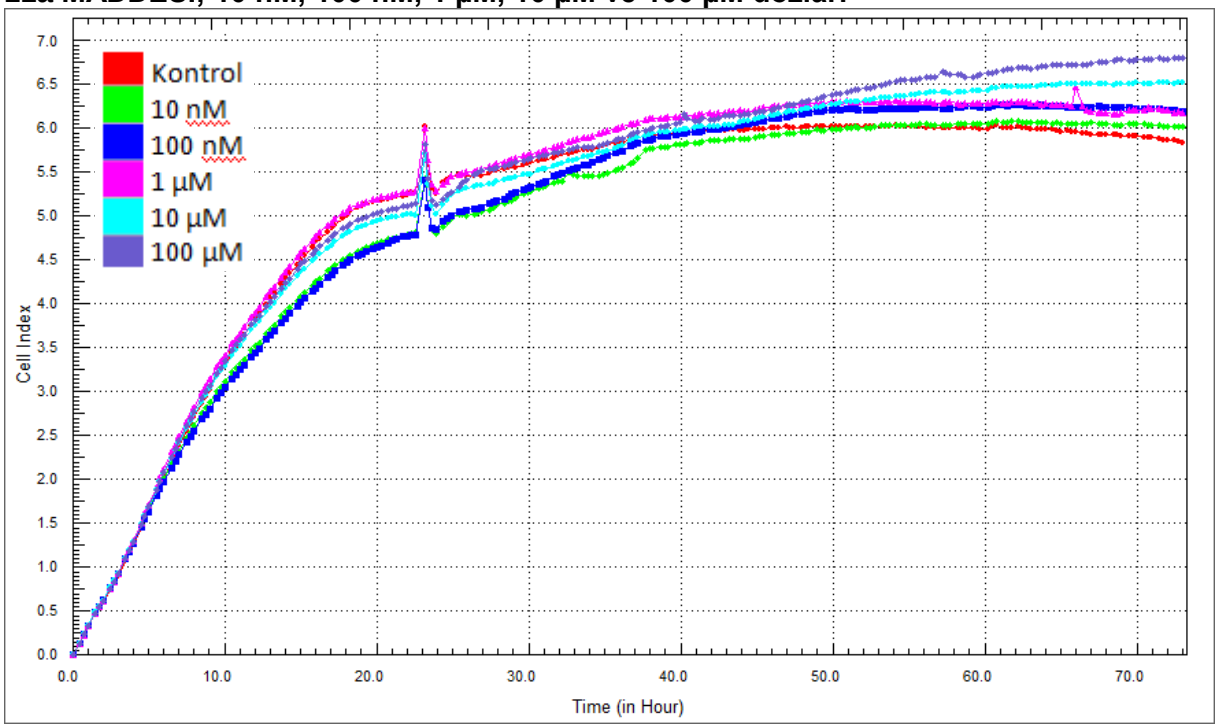


BIRB 796

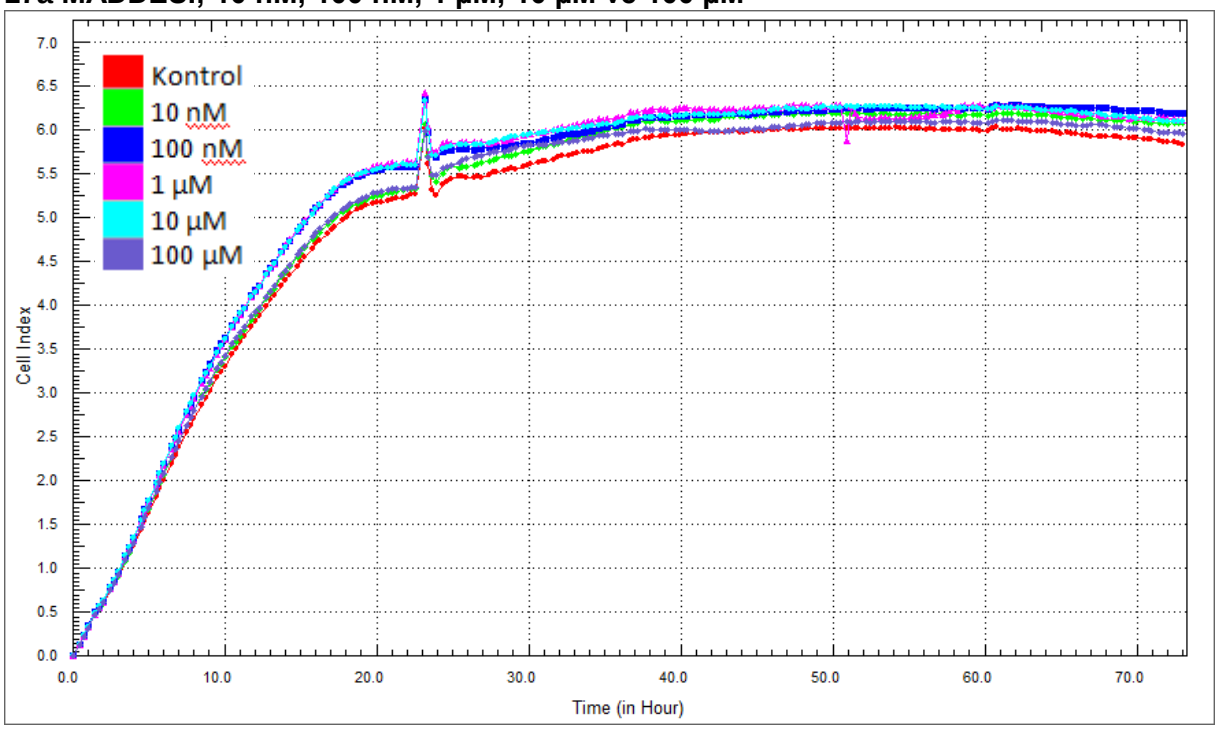


A549 12500HÜCRE/KUYU 11a, 17a, 18a, 20a ve BIRB 796 MADDELERİ

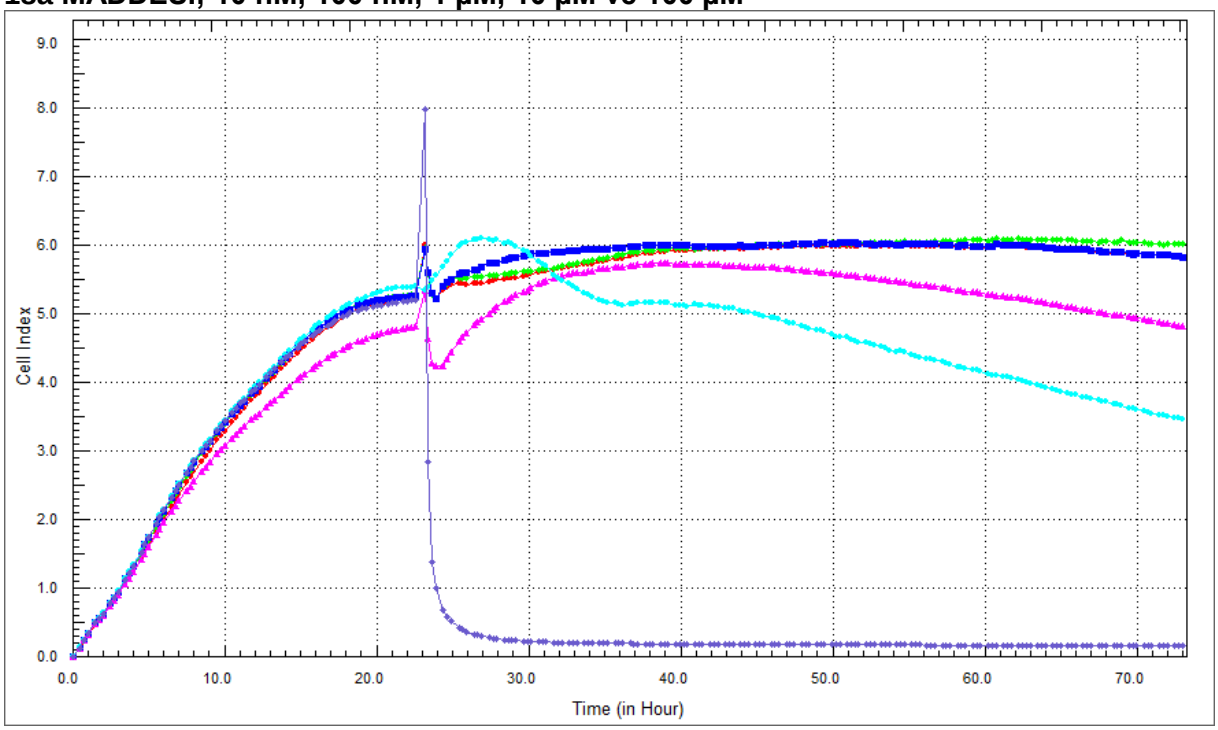
11a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



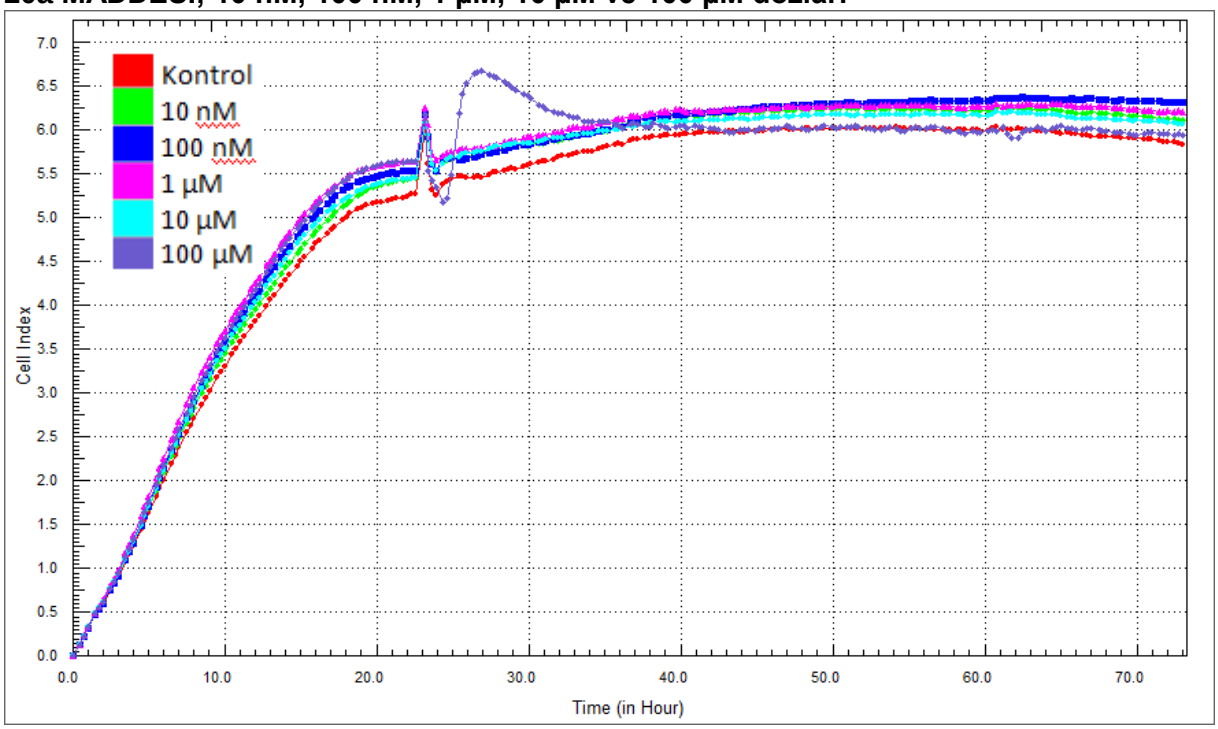
17a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM



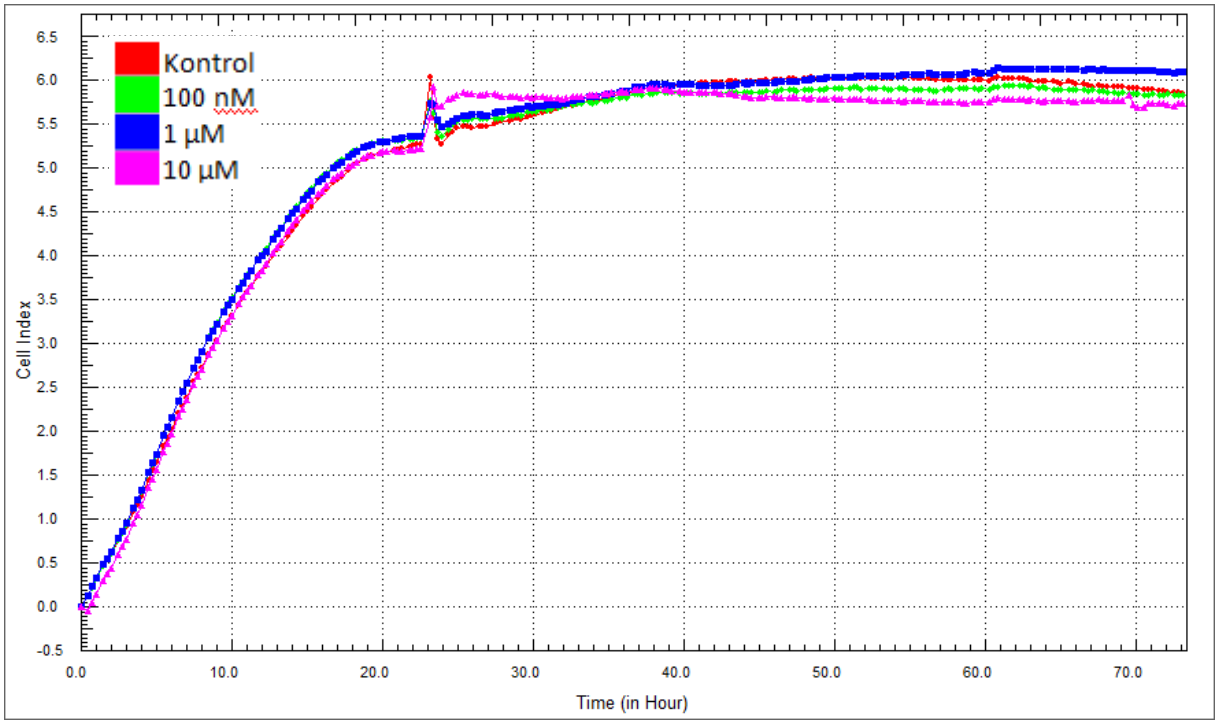
18a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM



20a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

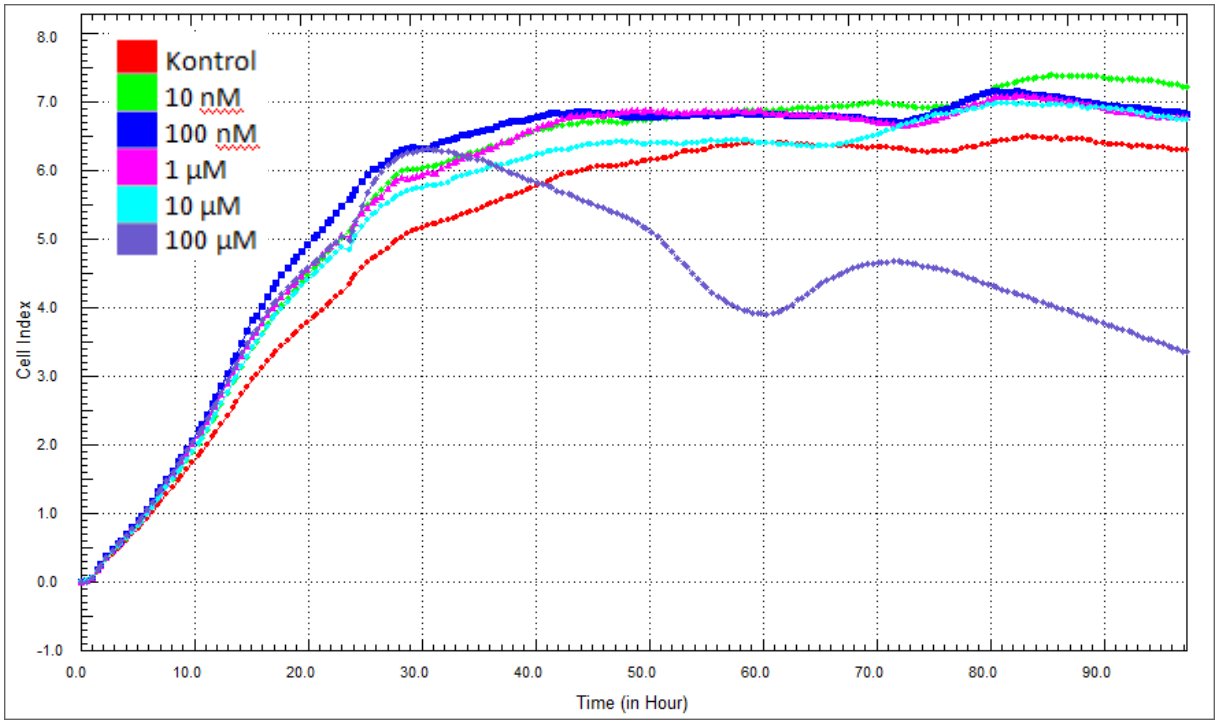


BIRB 796

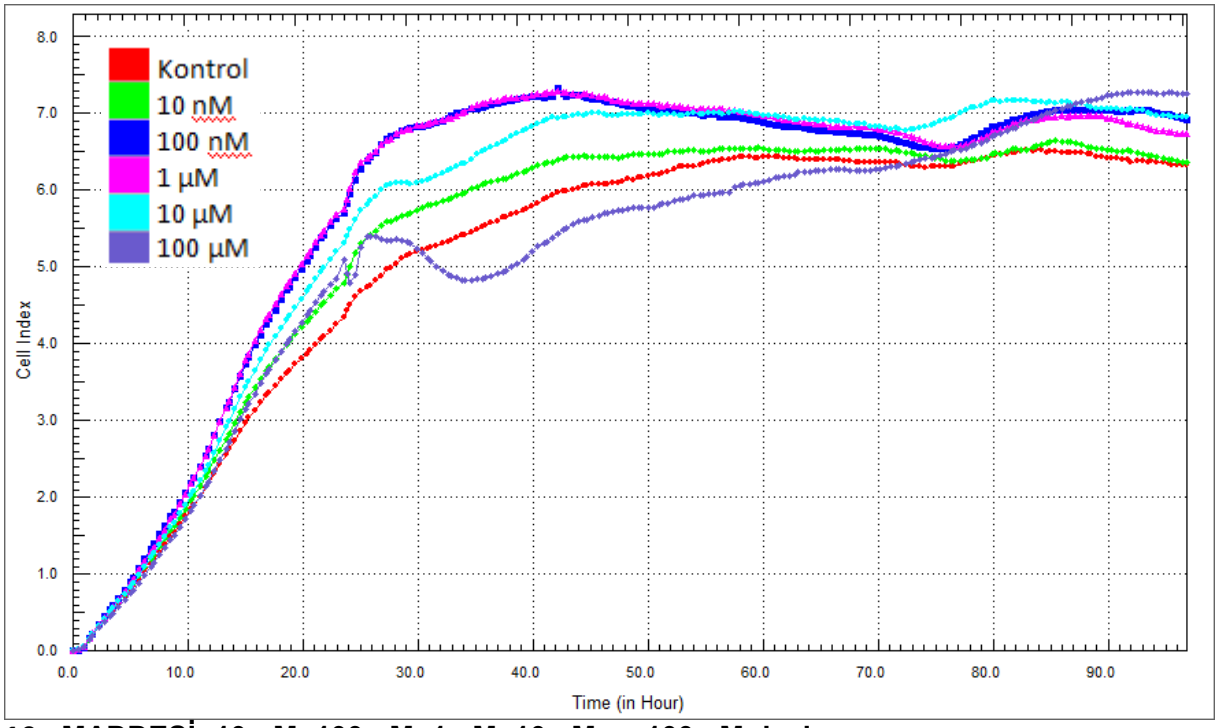


A549 12500HÜCRE/KUYU 19a, 7a, 16a ve BIRB 796 MADDELERİ

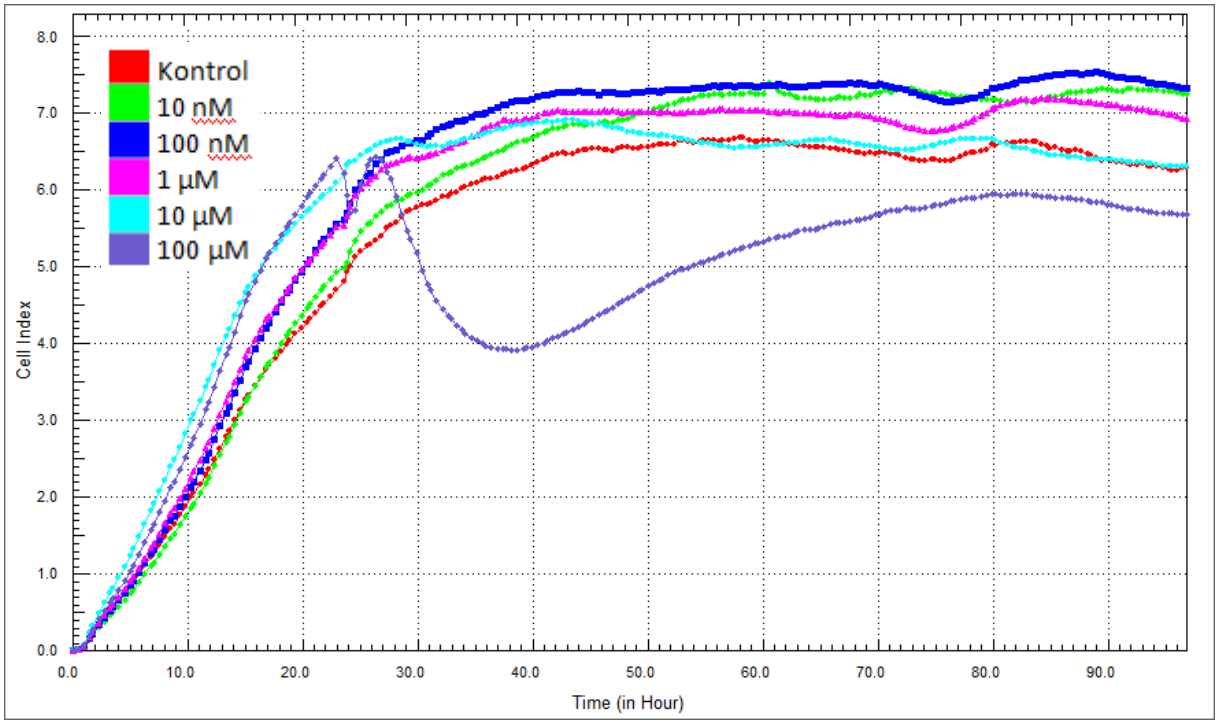
19a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



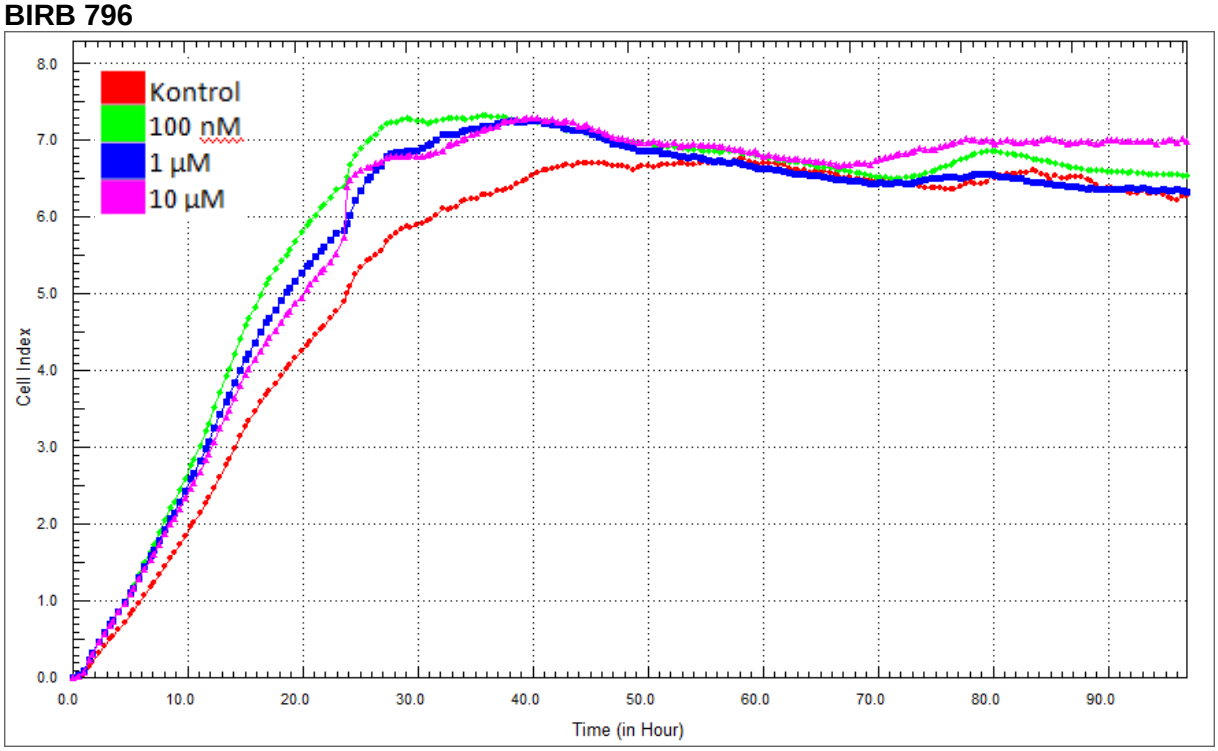
7a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM



16a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

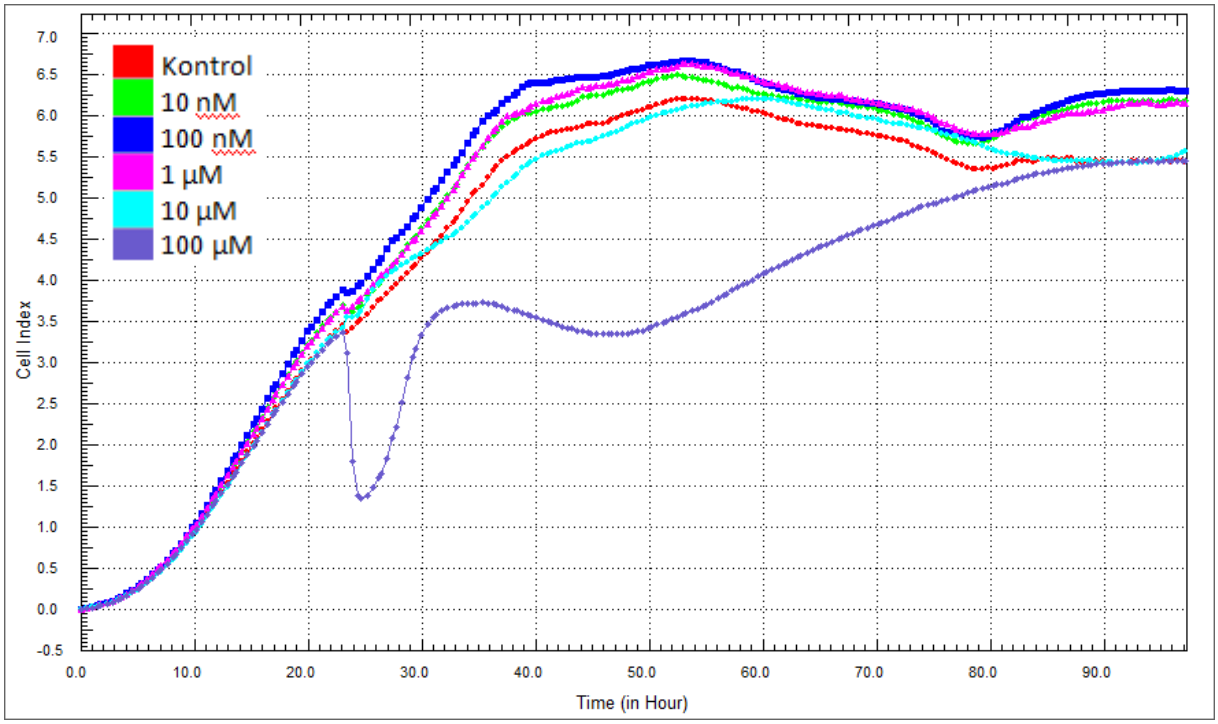


BIRB 796

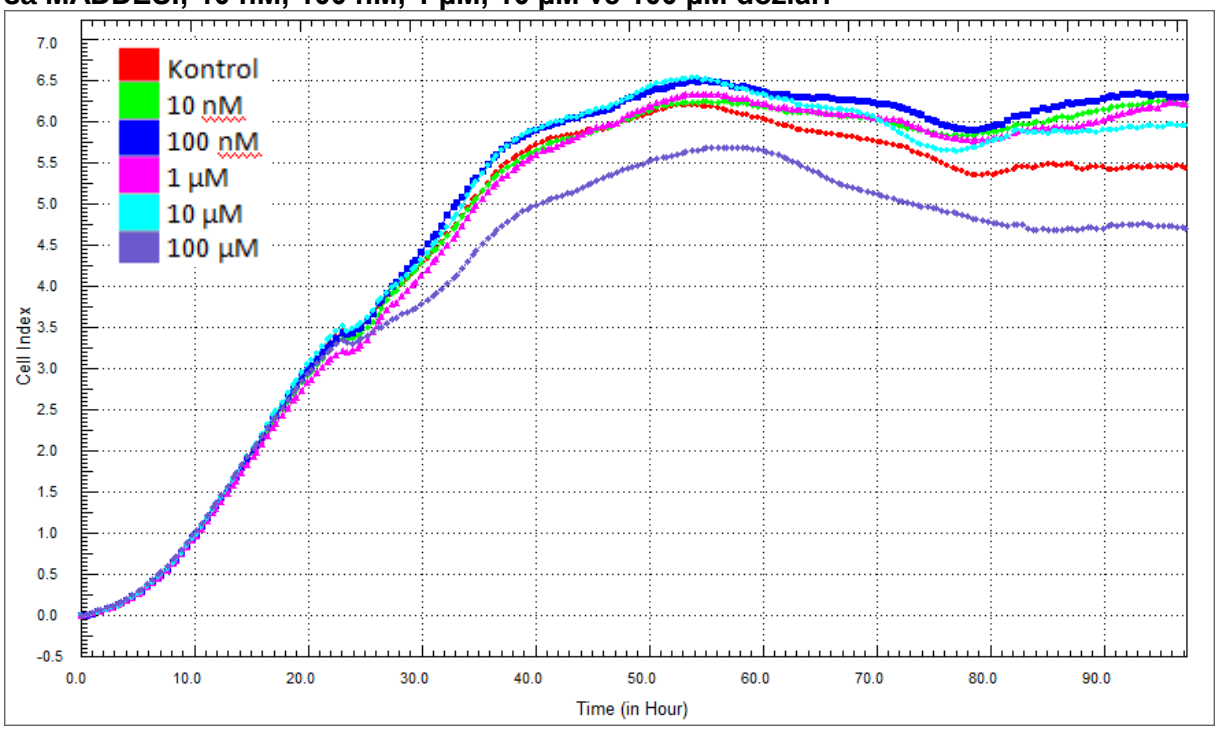


A549 12500HÜCRE/KUYU 14a, 3a, 15a, 5a ve BIRB 796 MADDELERİ

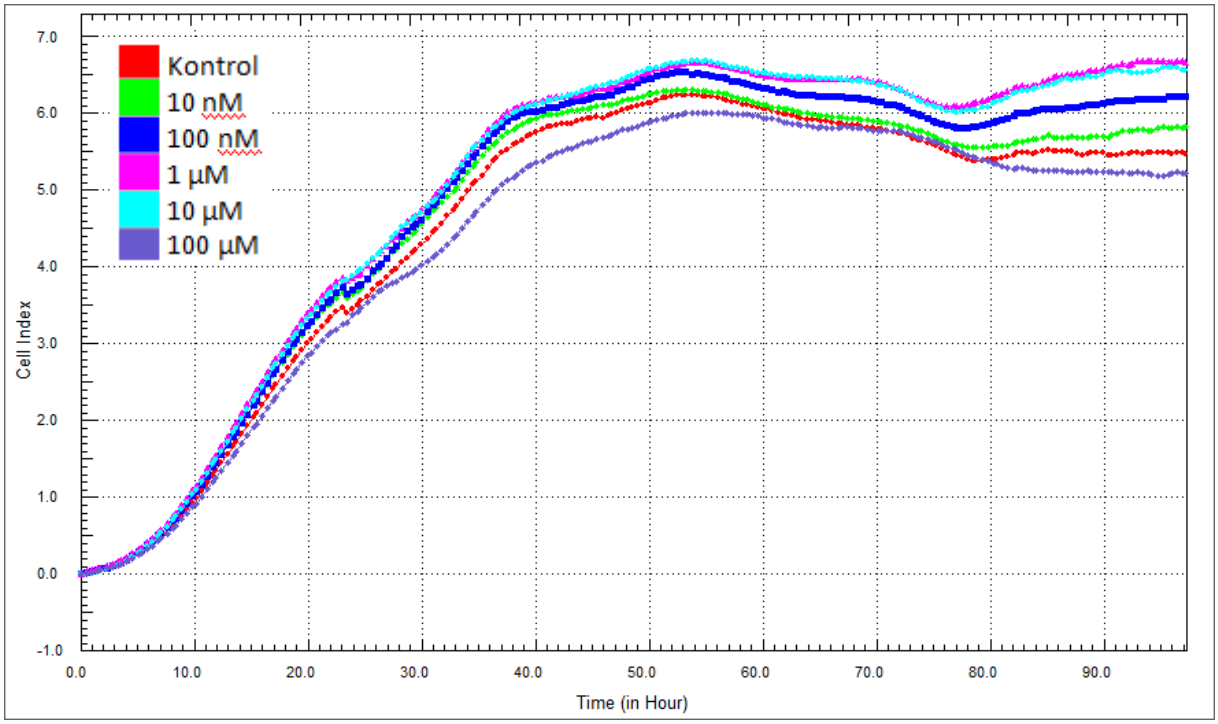
14a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



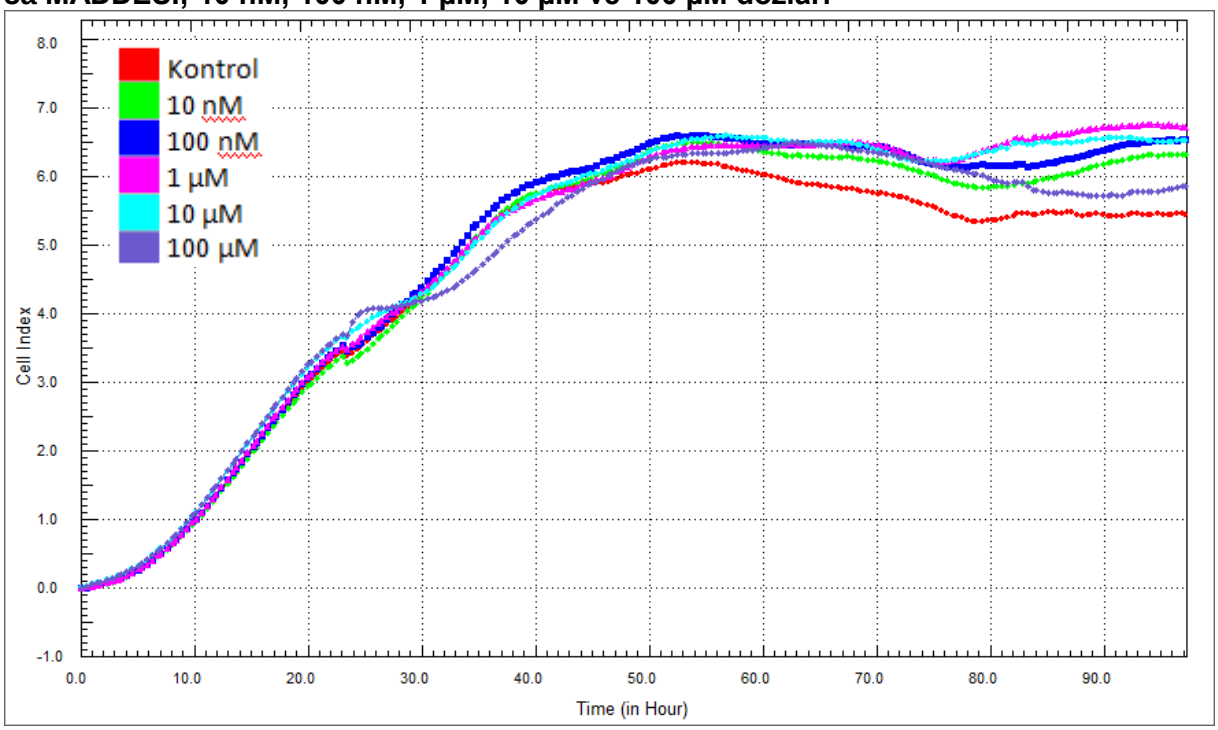
3a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



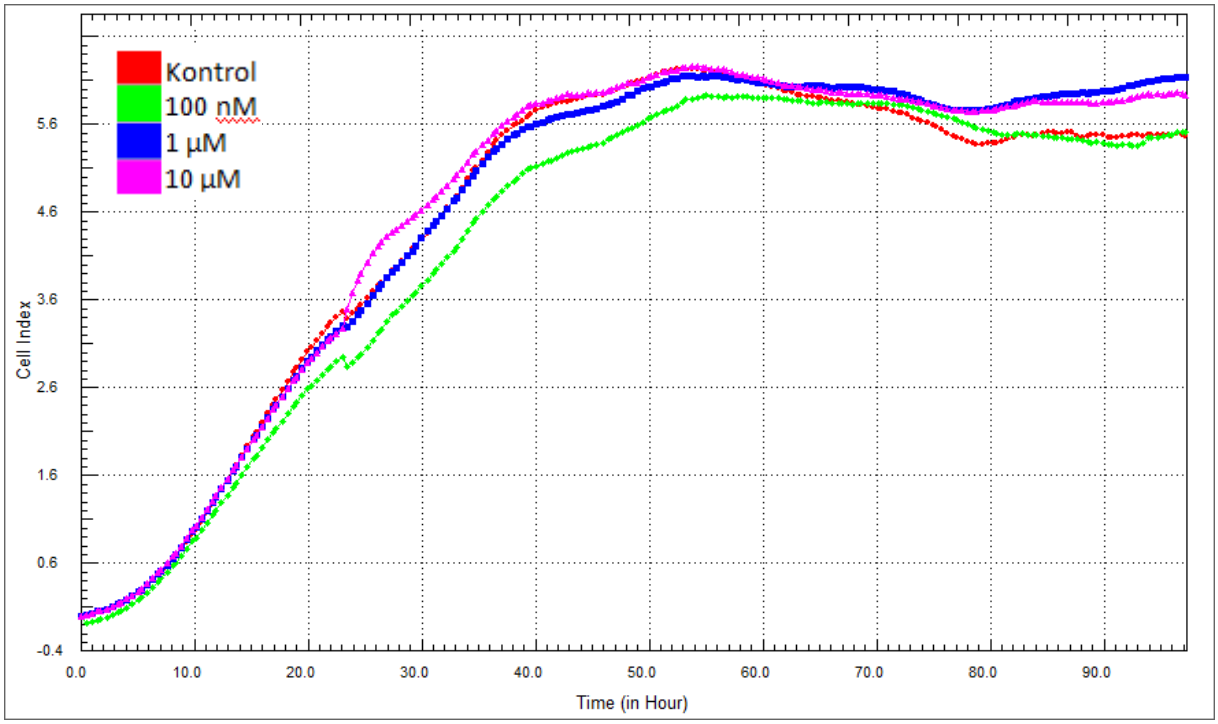
15a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



5a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

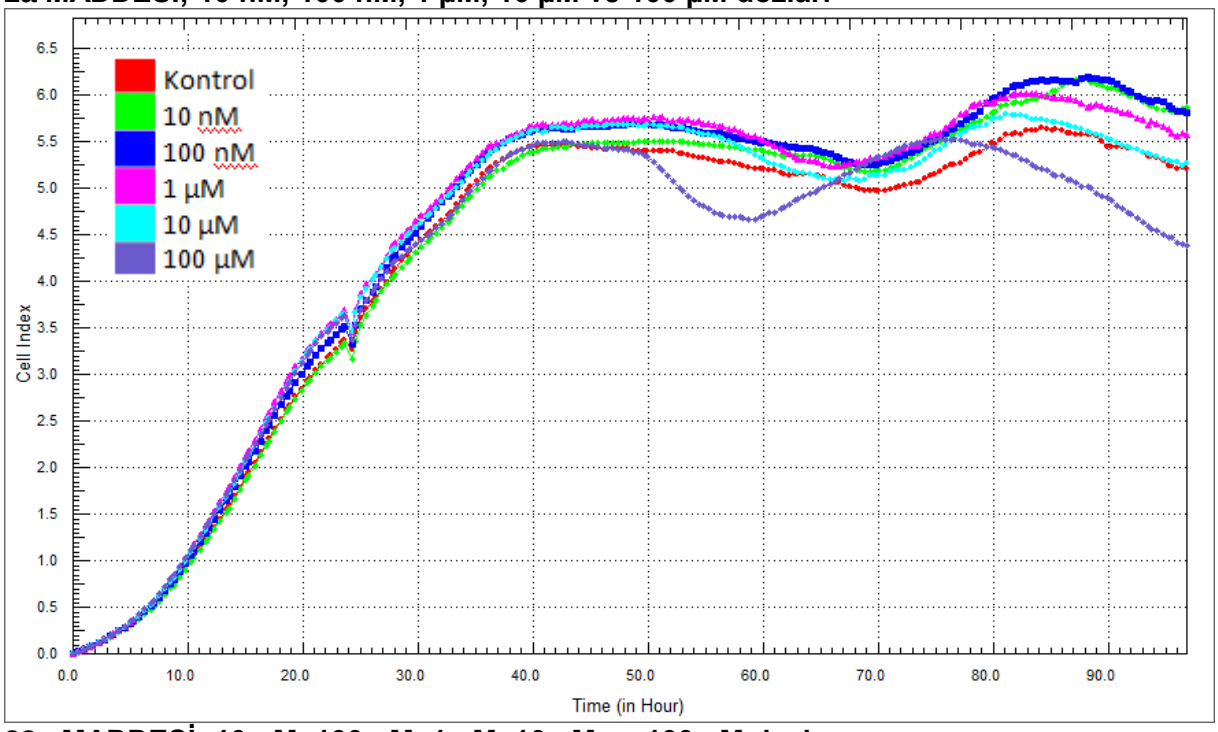


BIRB 796 MADDESİ; 100 nM, 100 nM, 1 µM ve 10 µM dozları

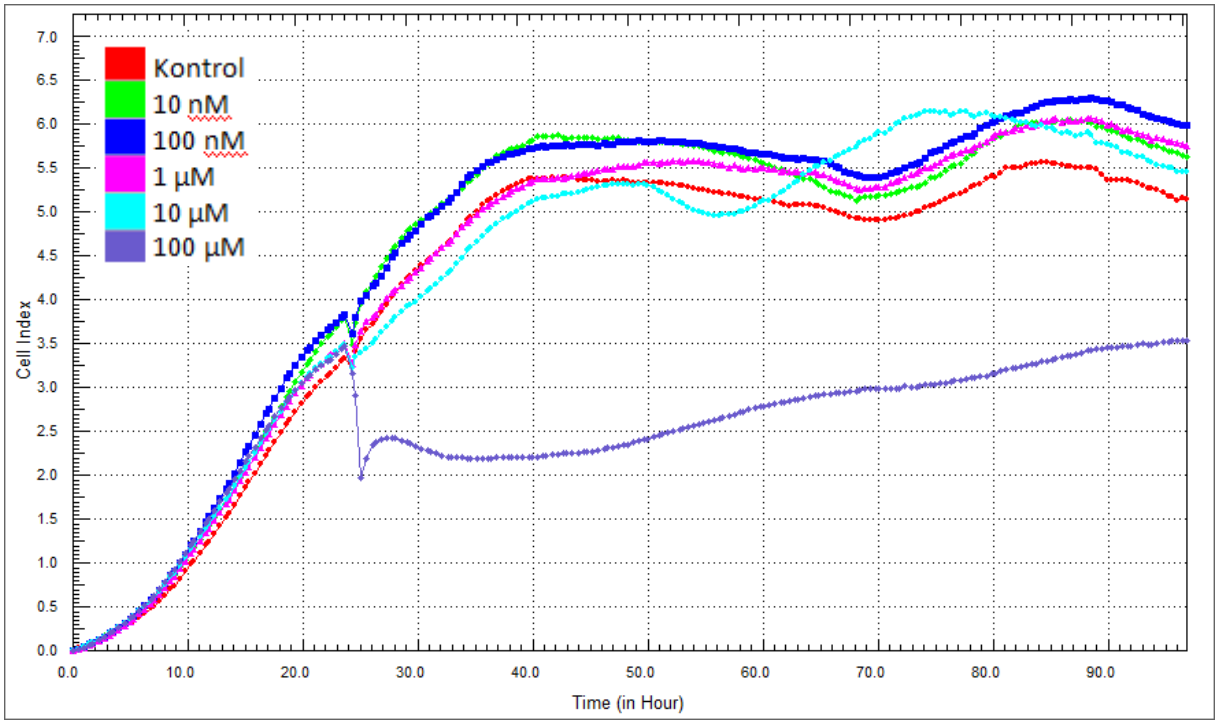


A549 12500HÜCRE/KUYU 2a, 23a, 21a, 12a, 13a ve BIRB 796 MADDELERİ

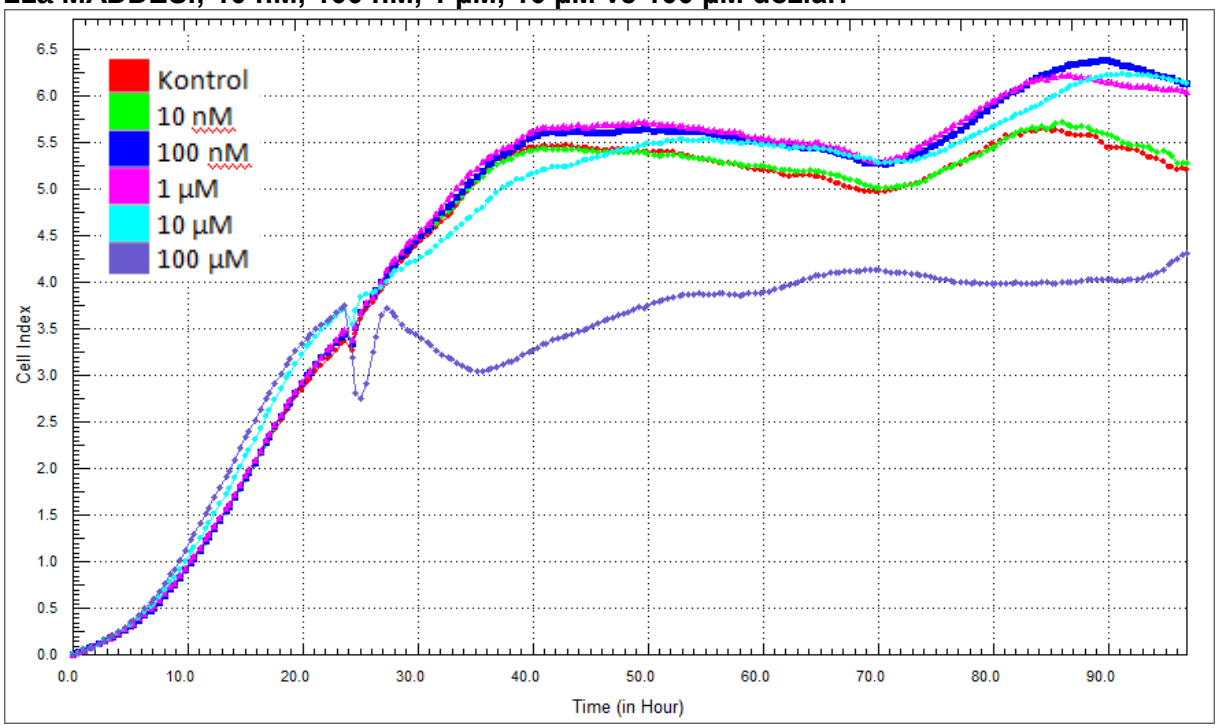
2a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



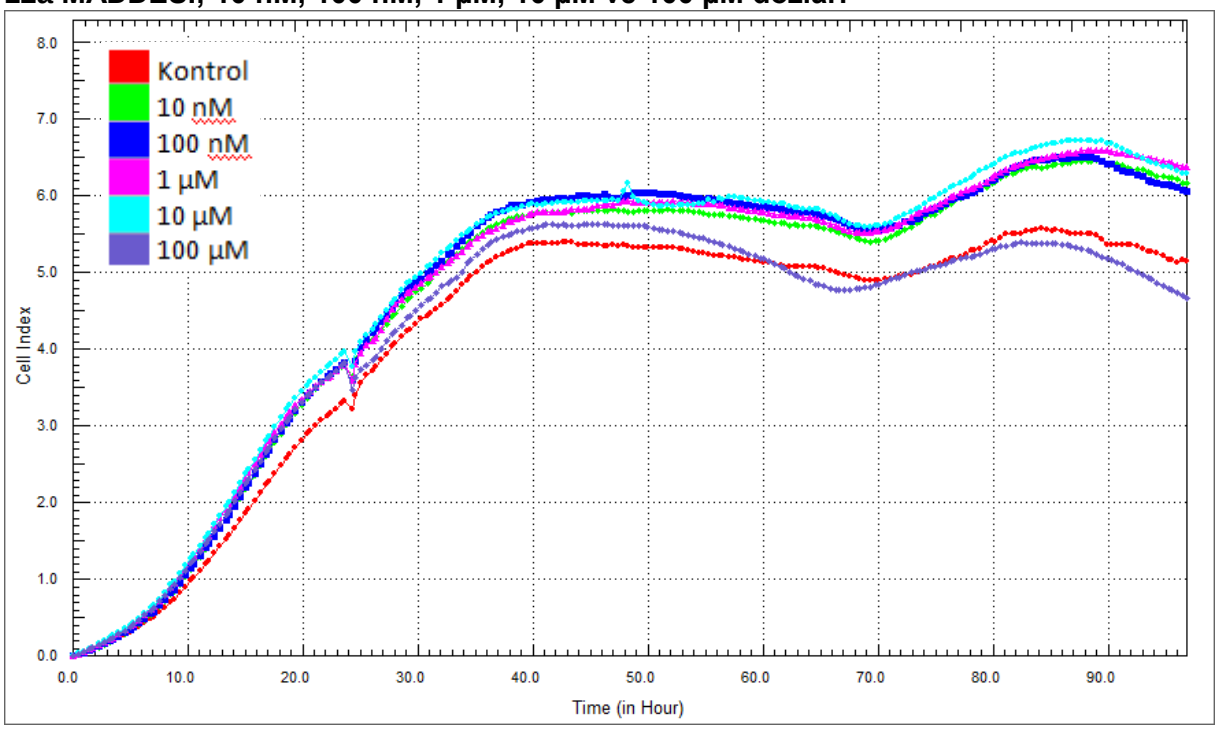
23a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



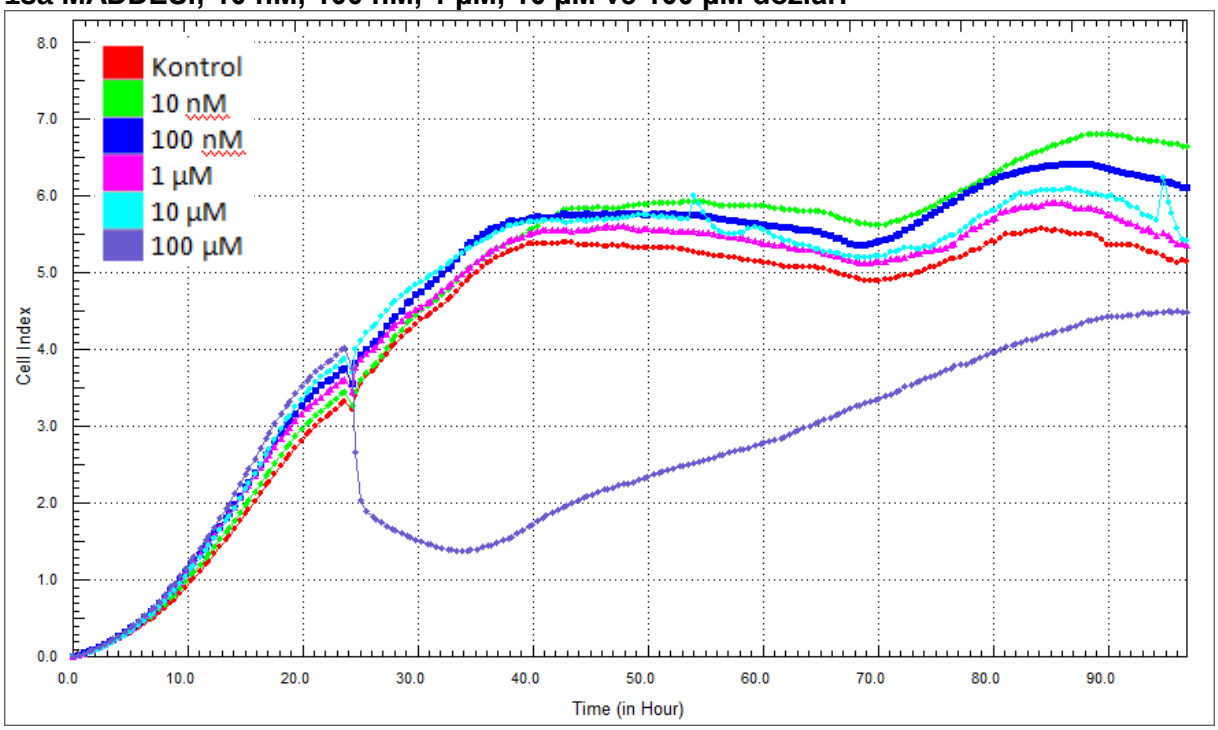
21a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



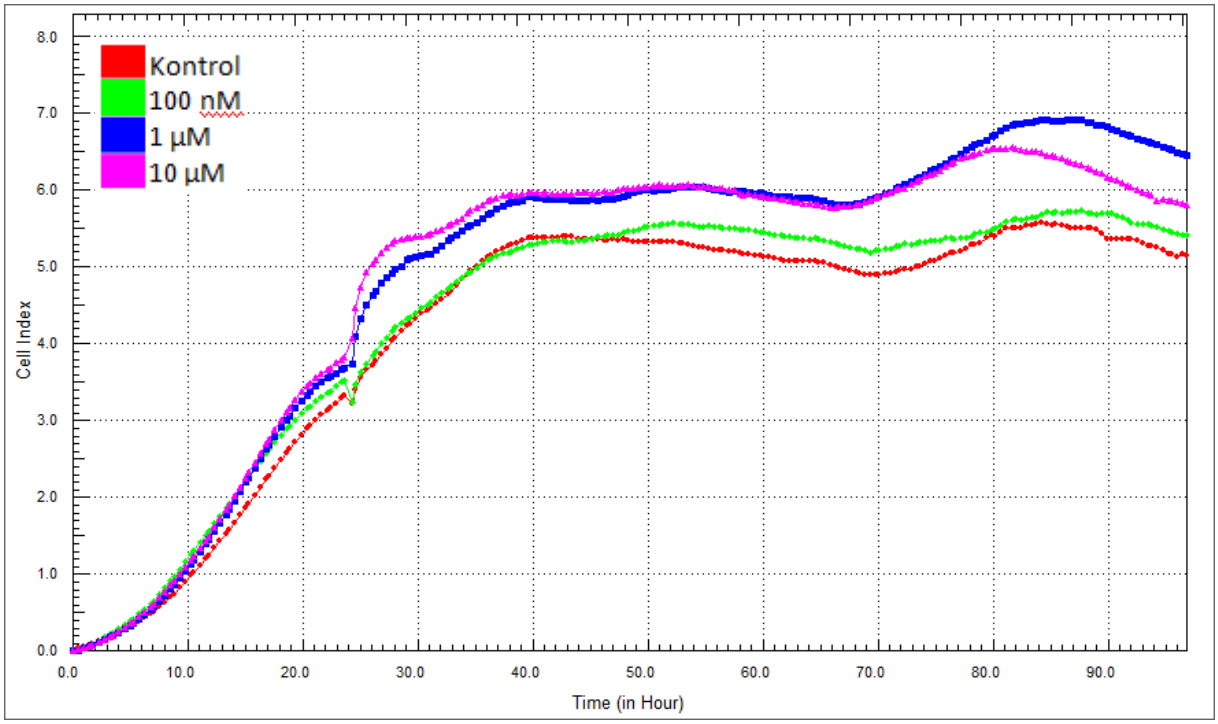
12a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



13a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

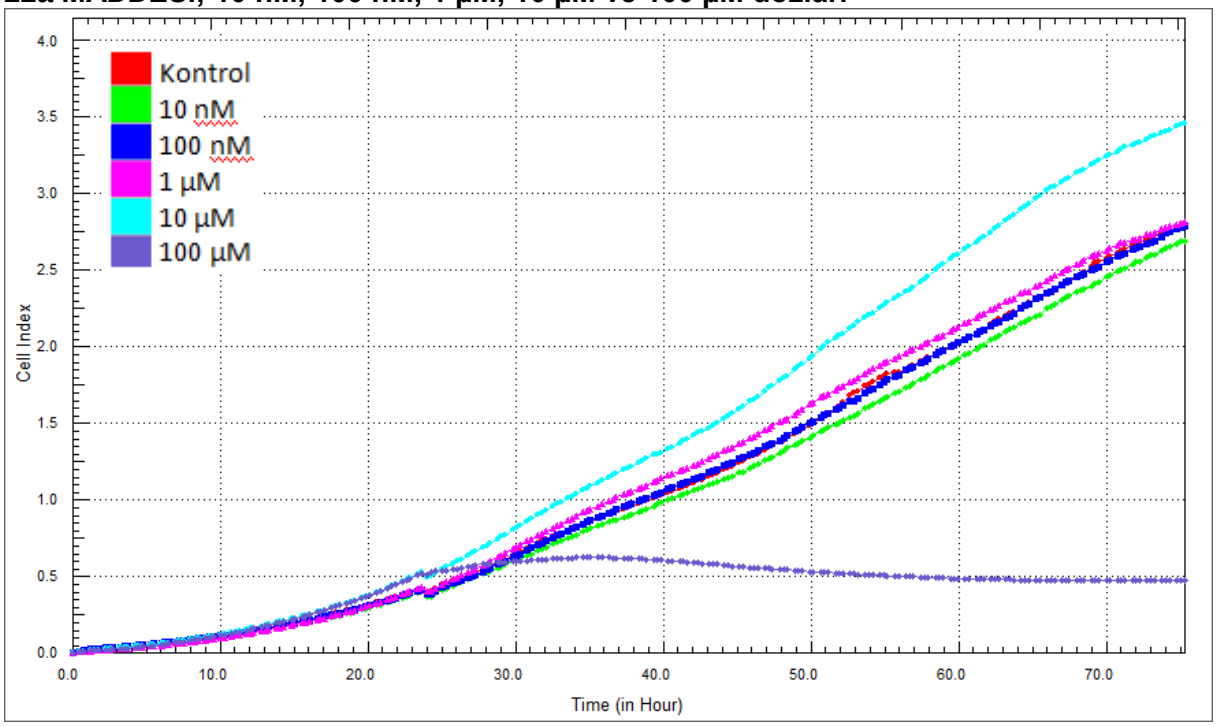


BIRB 796

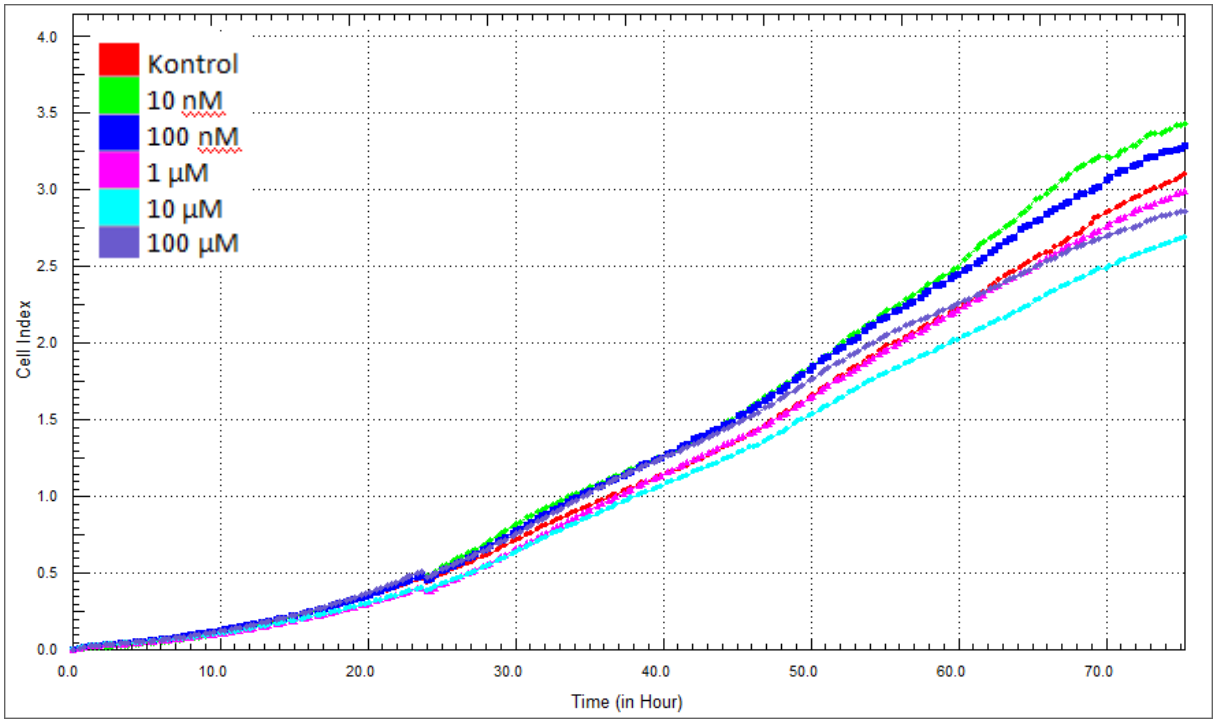


A549 12.500HÜCRE/KUYU 22a, 8a, 10a ve BIRB 796 MADDELERİ

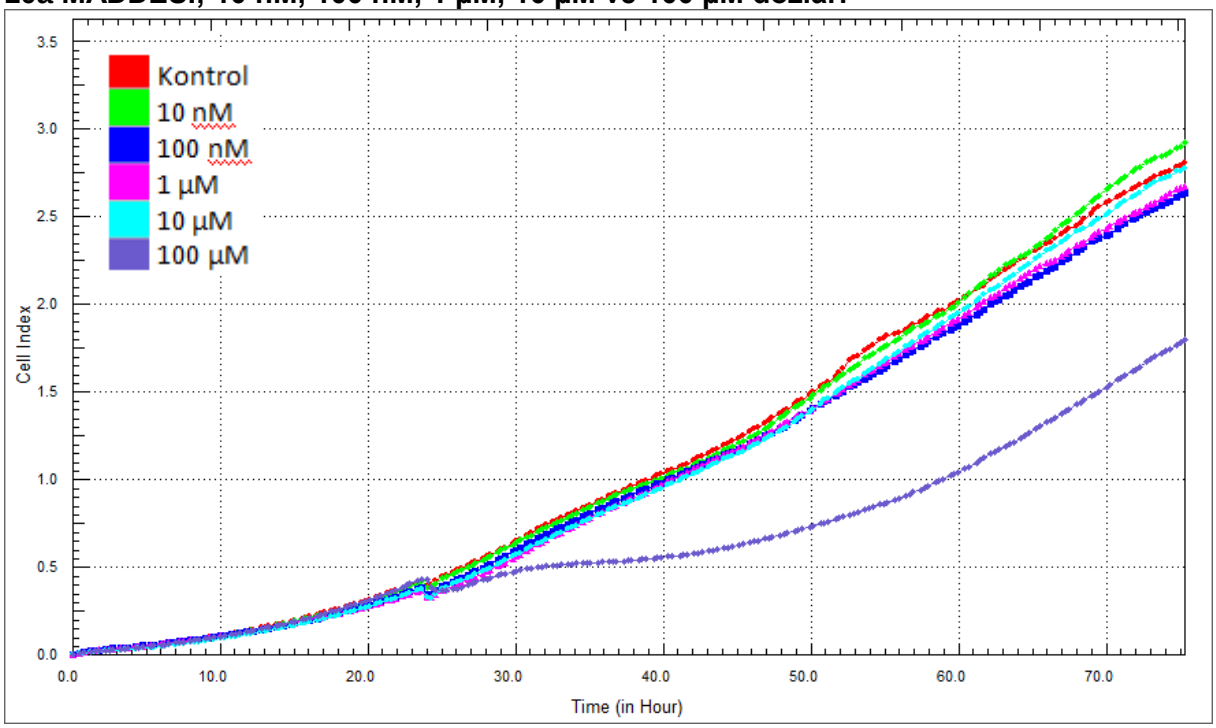
22a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



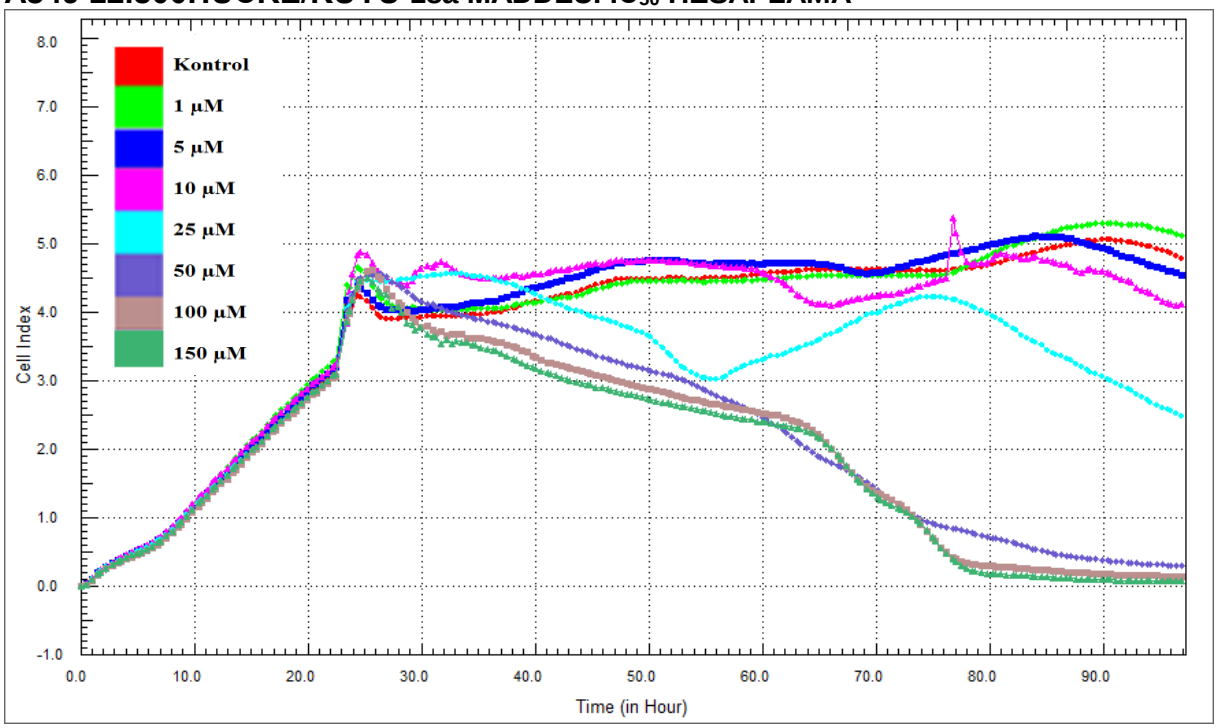
8a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



10a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



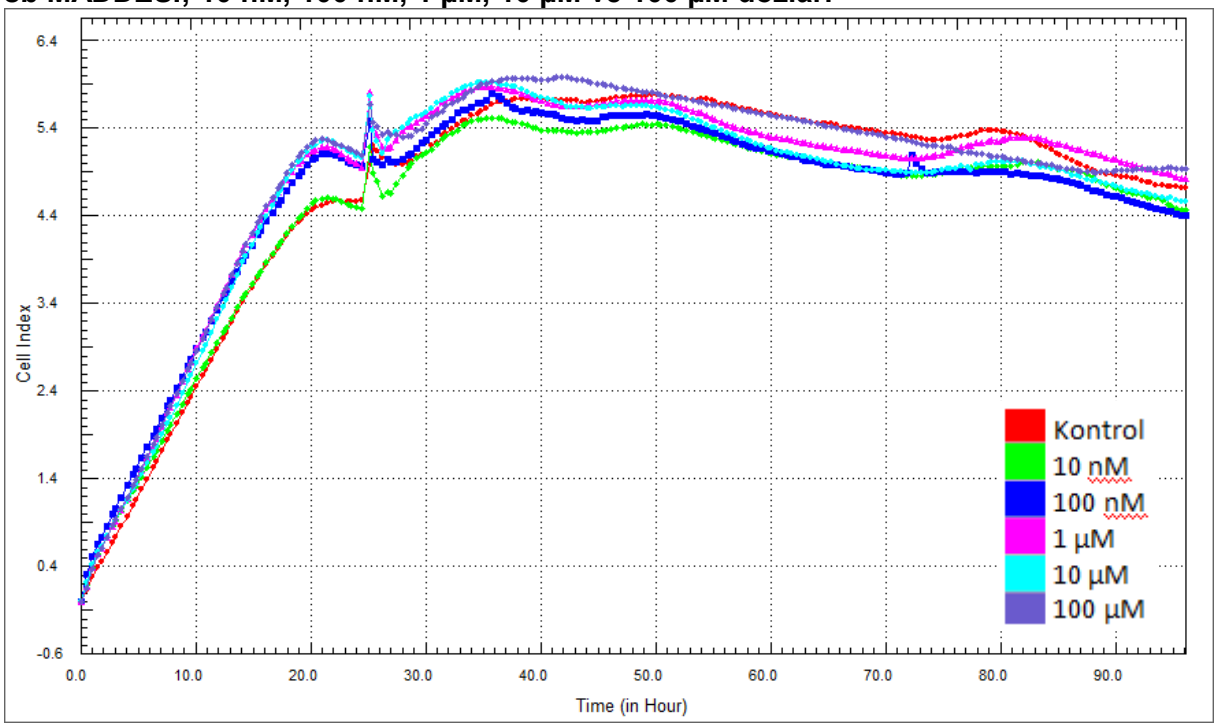
A549 12.500HÜCRE/KUYU 18a MADDESİ IC_{50} HESAPLAMA



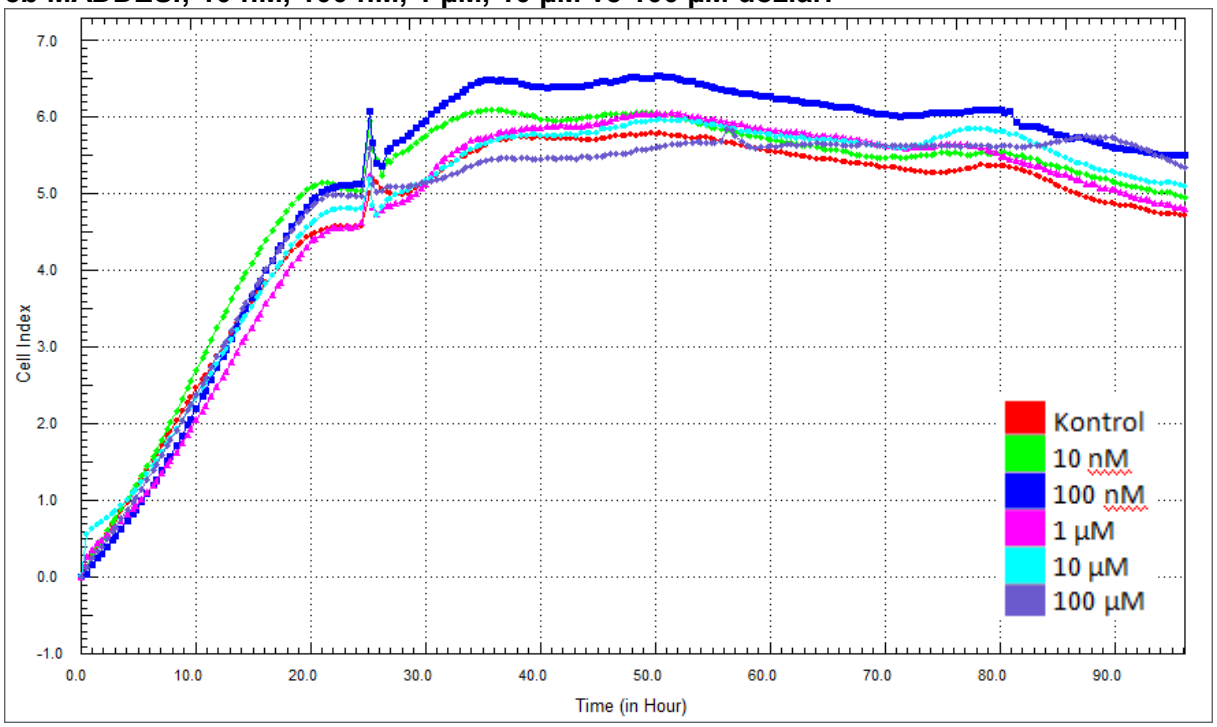
24. sa. IC50 27,10 µM
48. sa. IC50 28,58 µM
72. sa. IC50 25,04 µM

A549 12.500HÜCRE/KUYU 5b, 6b, 8b VE 9b MADDELERİ

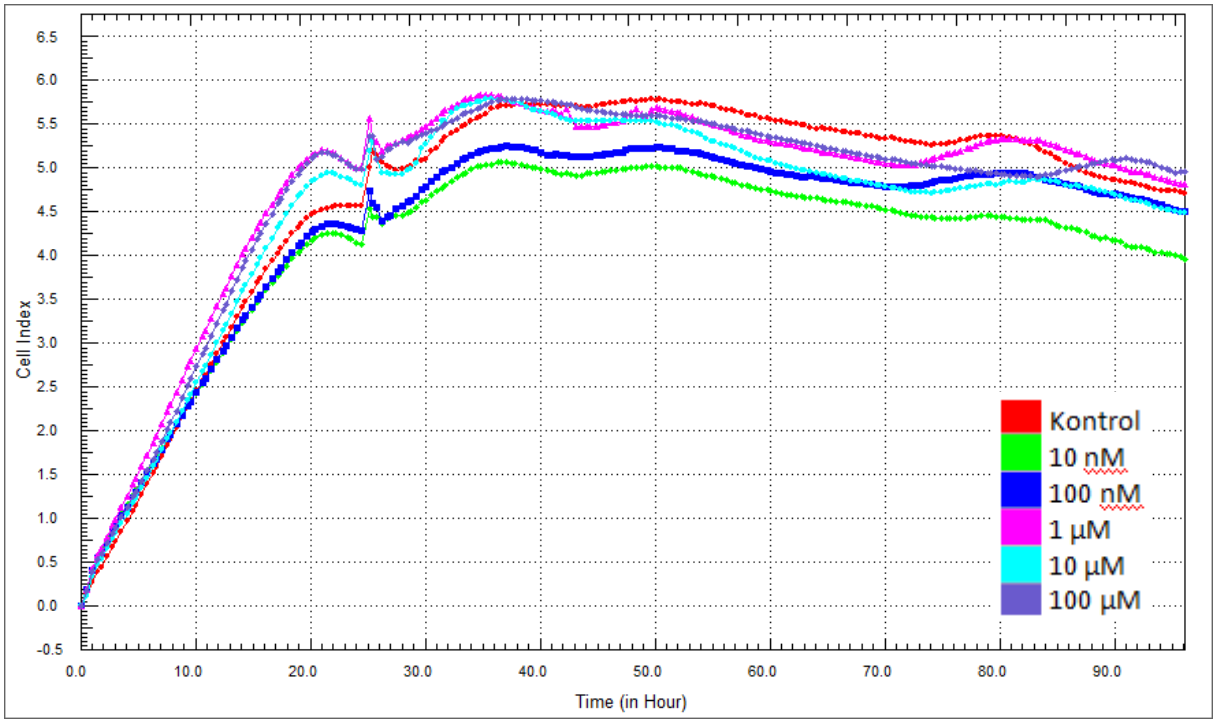
5b MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



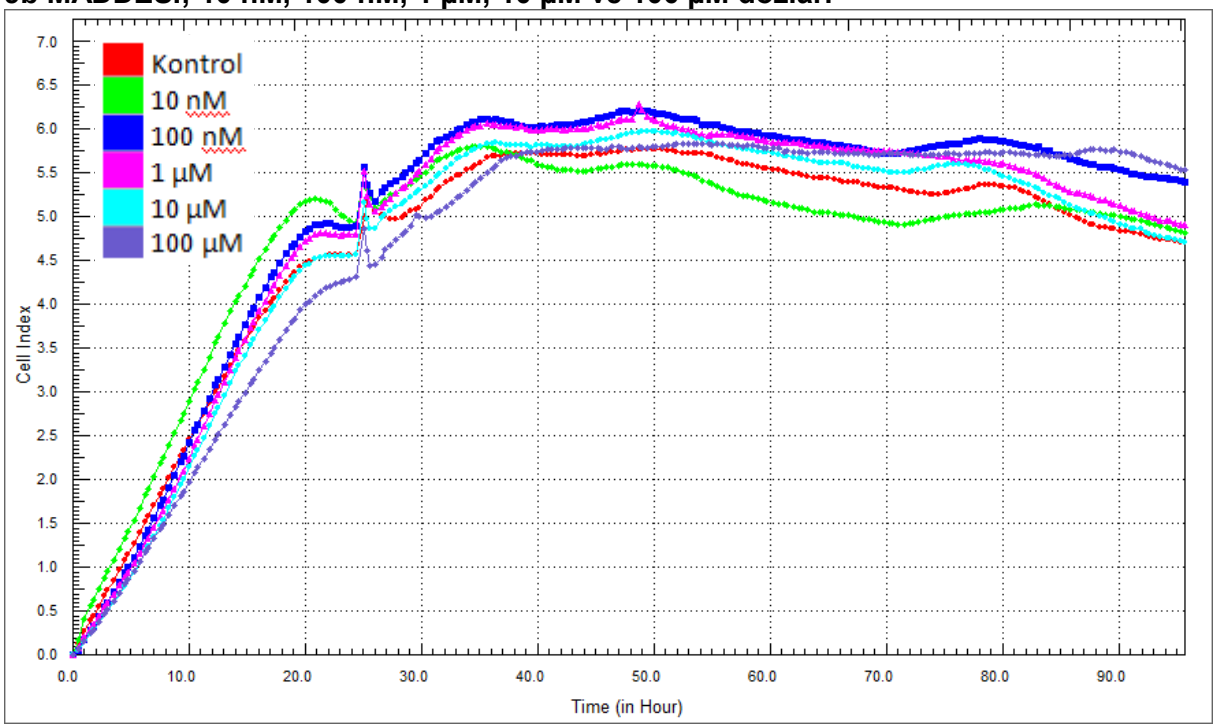
6b MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



8b MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

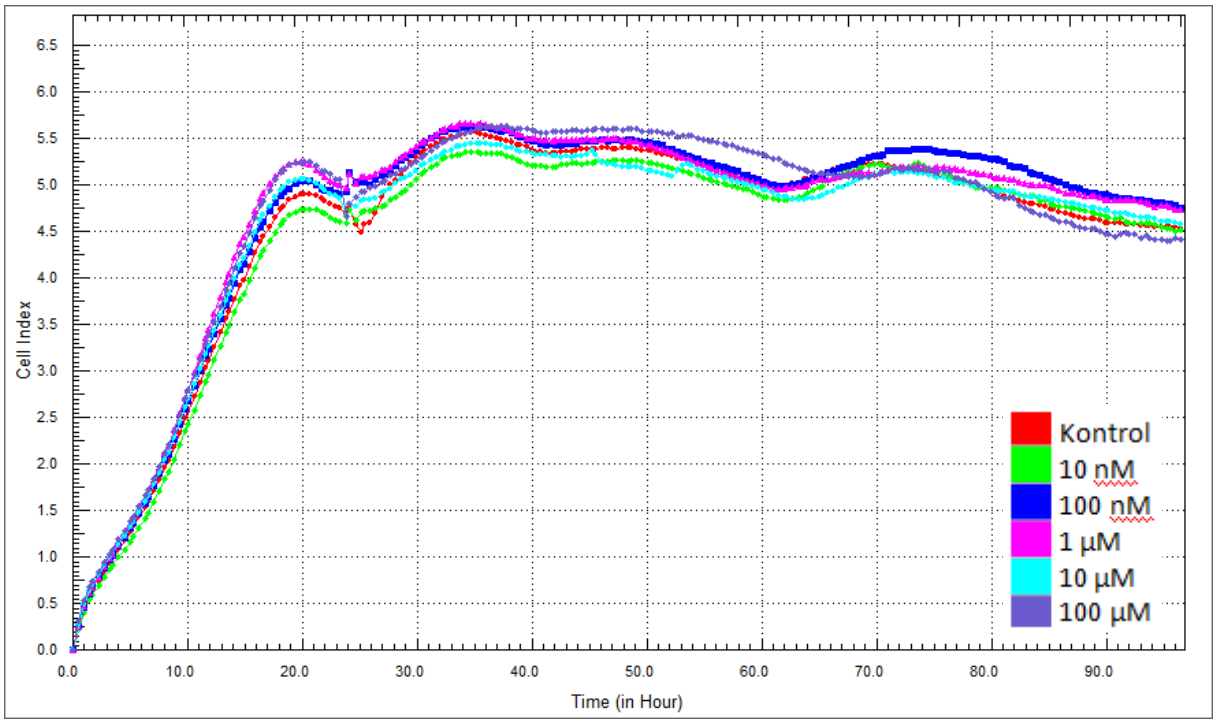


9b MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

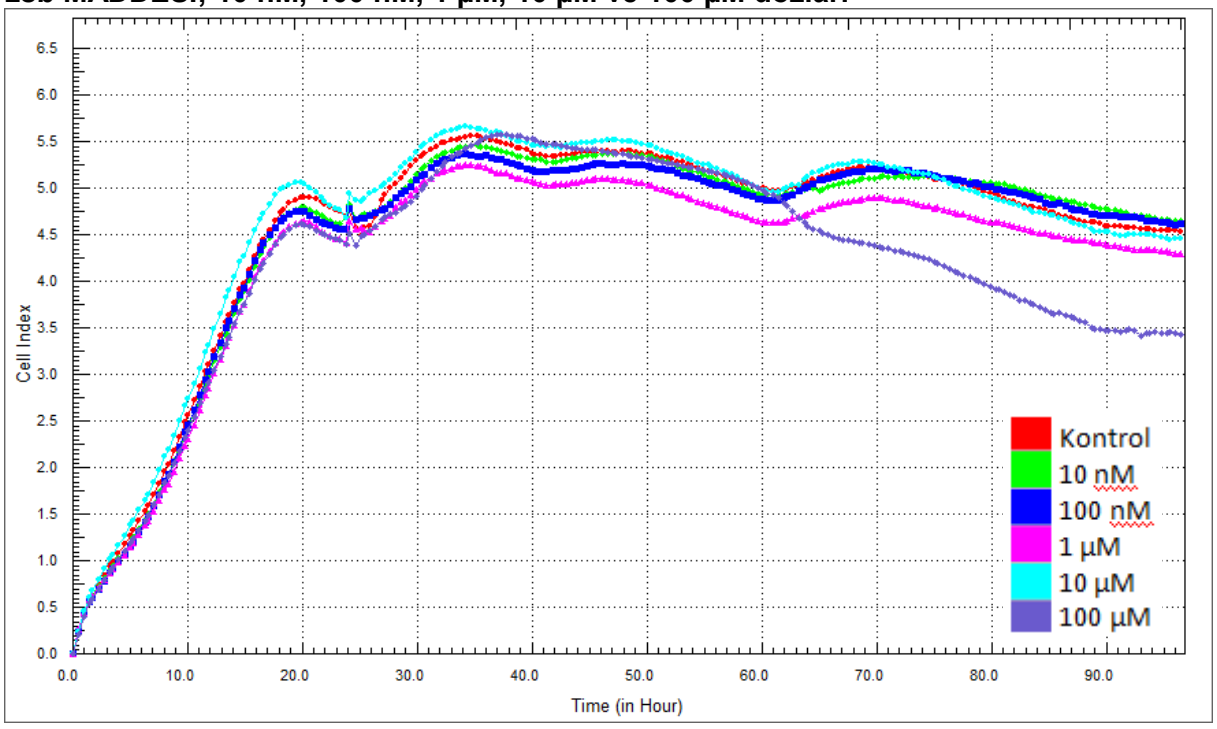


A549 12.500HÜCRE/KUYU 14b, 15b, 16b VE 17b MADDELERİ

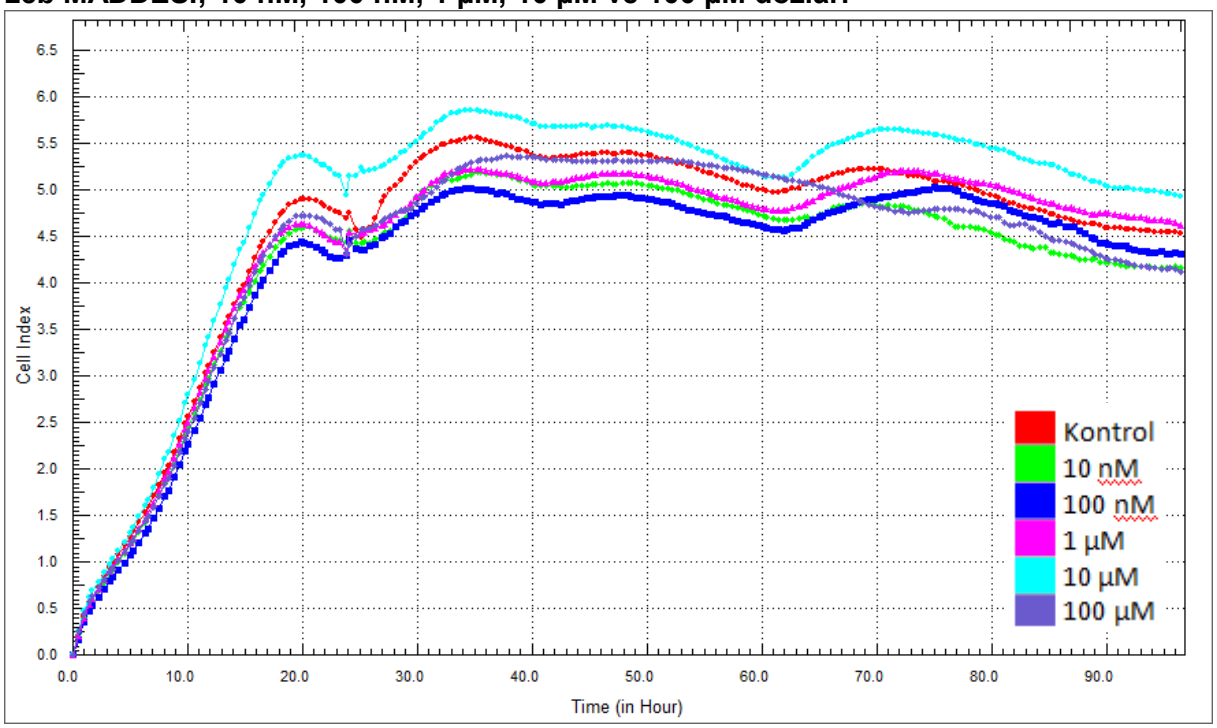
14b MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



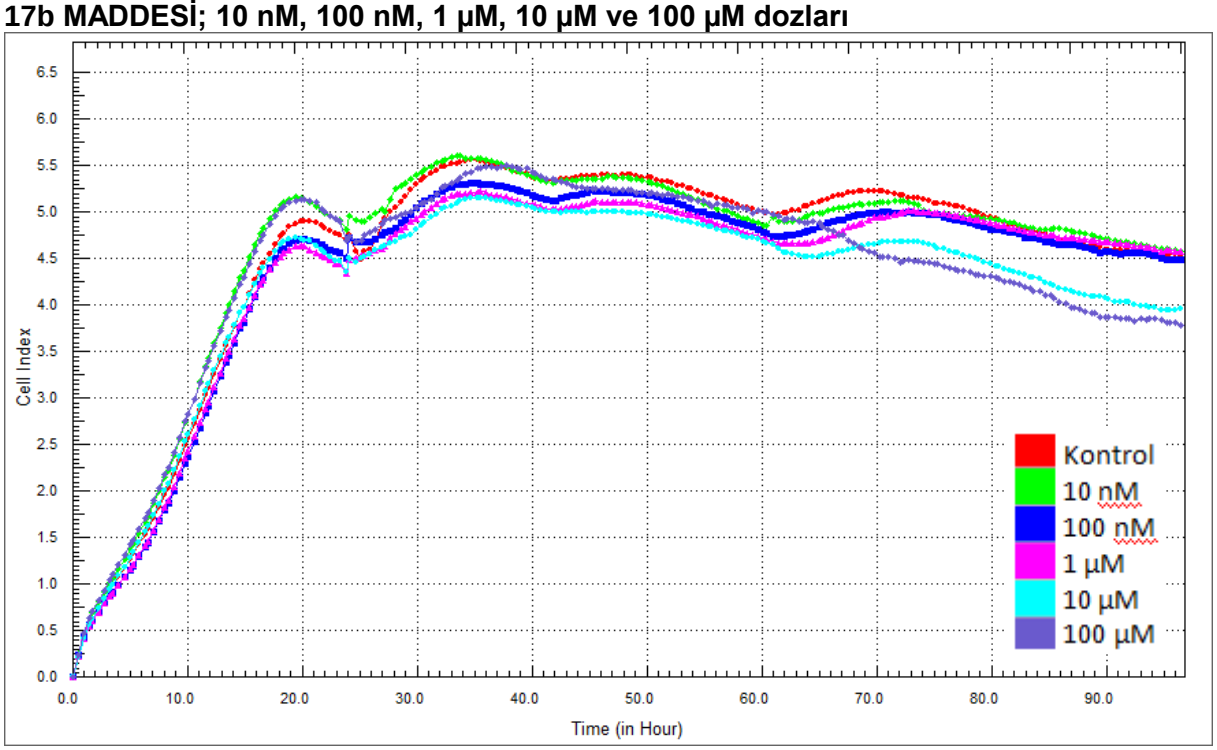
15b MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



16b MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

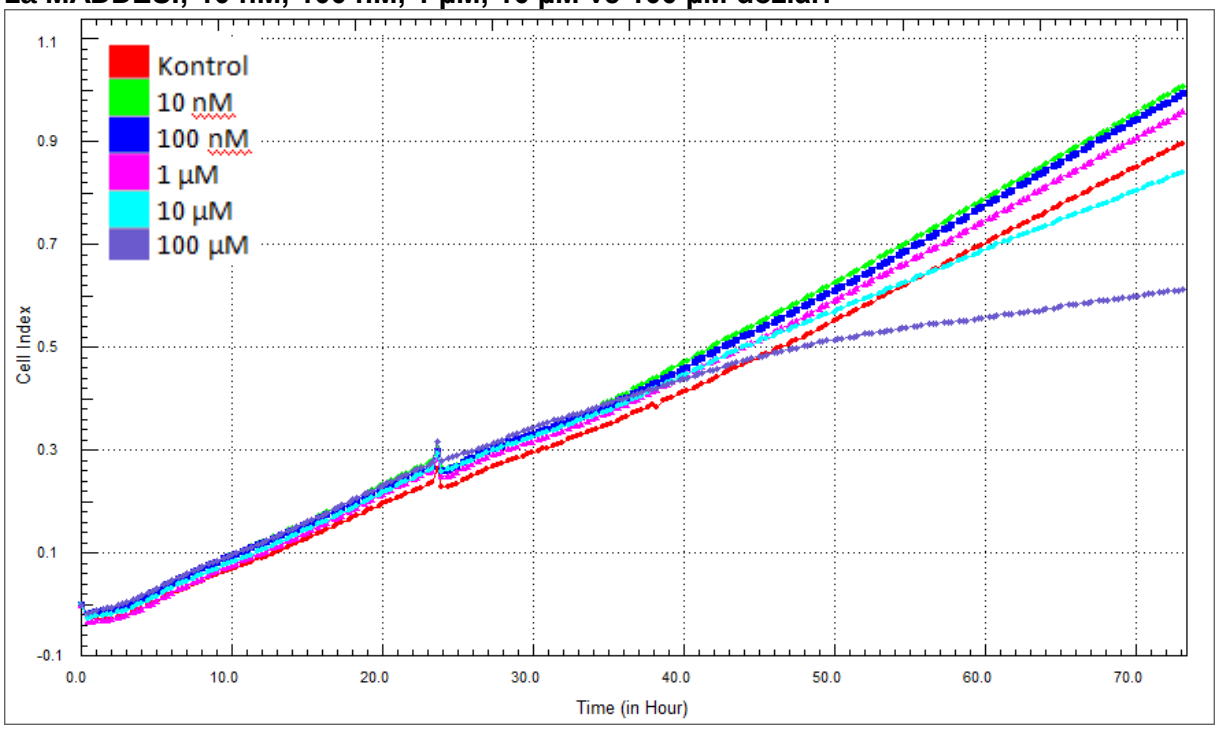


17b MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

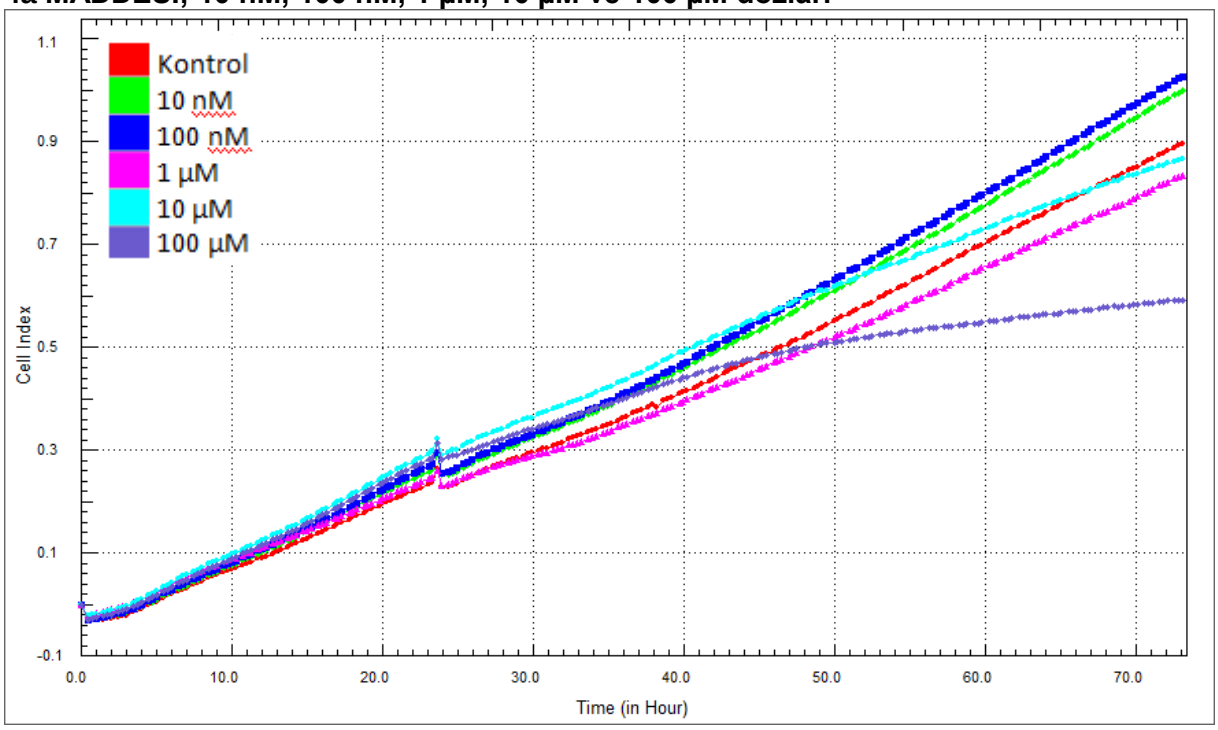


RL95-2 20.000HÜCRE/KUYU 1a, 4a, 6a, 9a ve BIRB 796 MADDELERİ

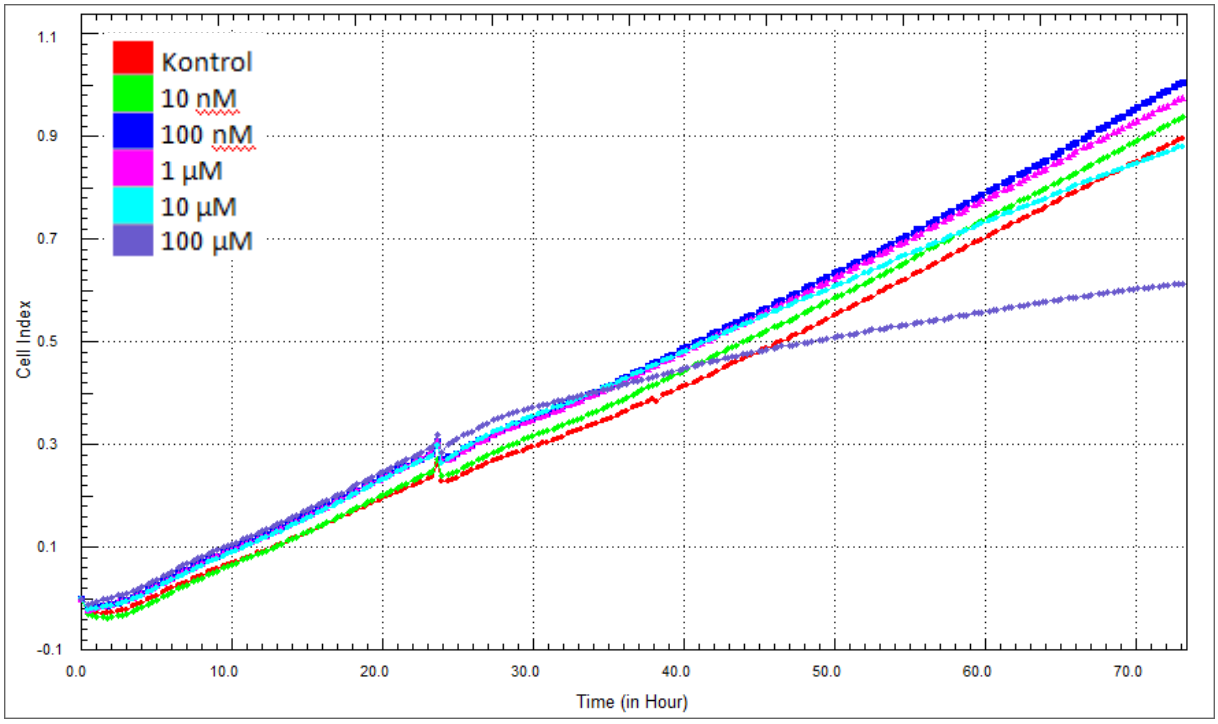
1a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



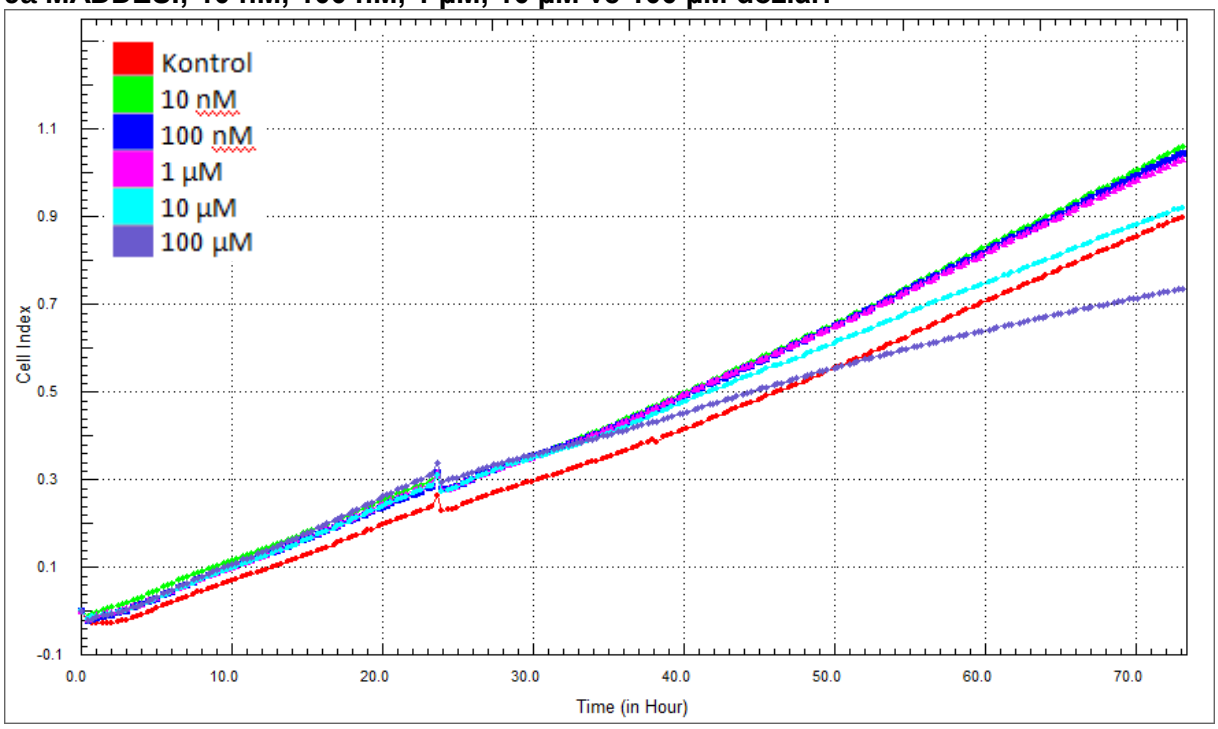
4a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



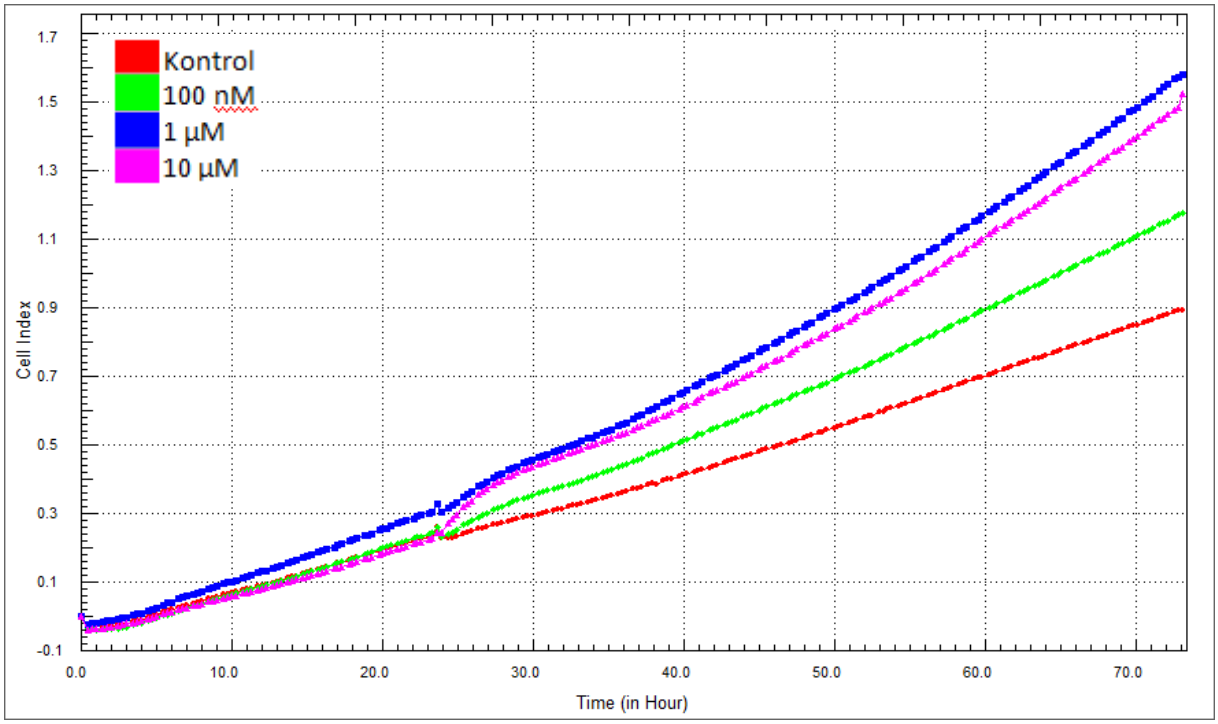
6a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



9a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

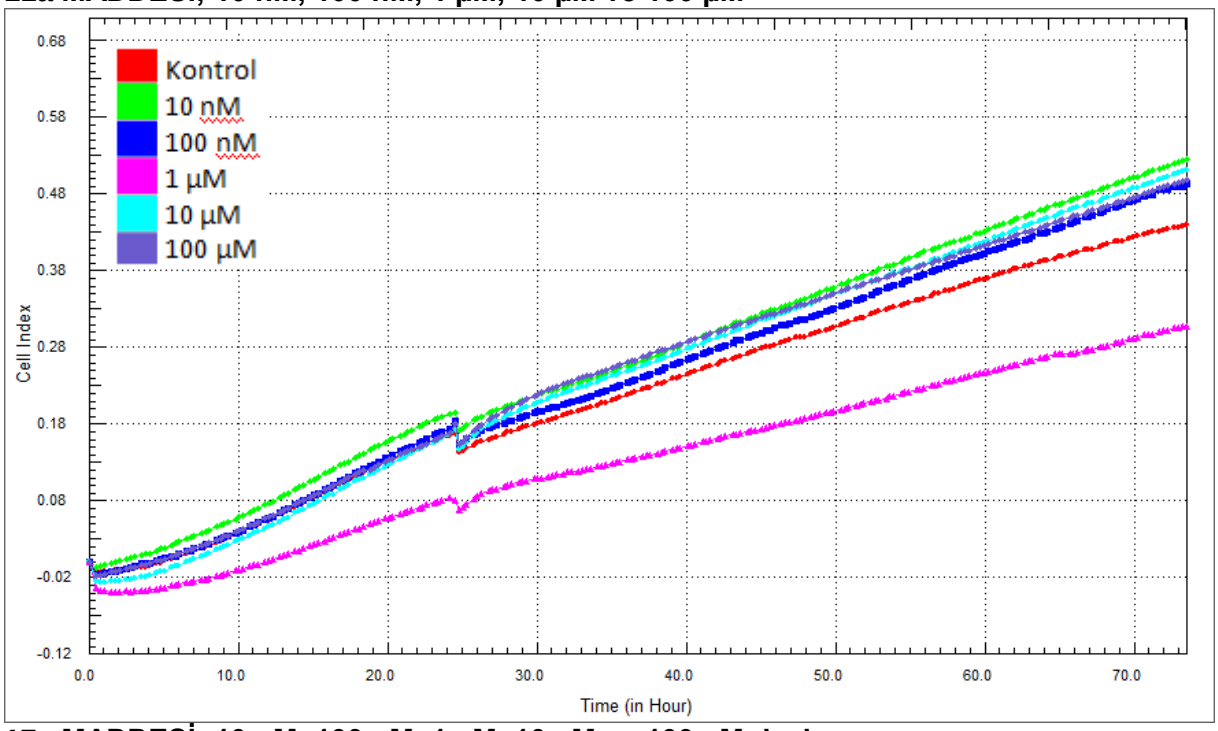


BIRB 796

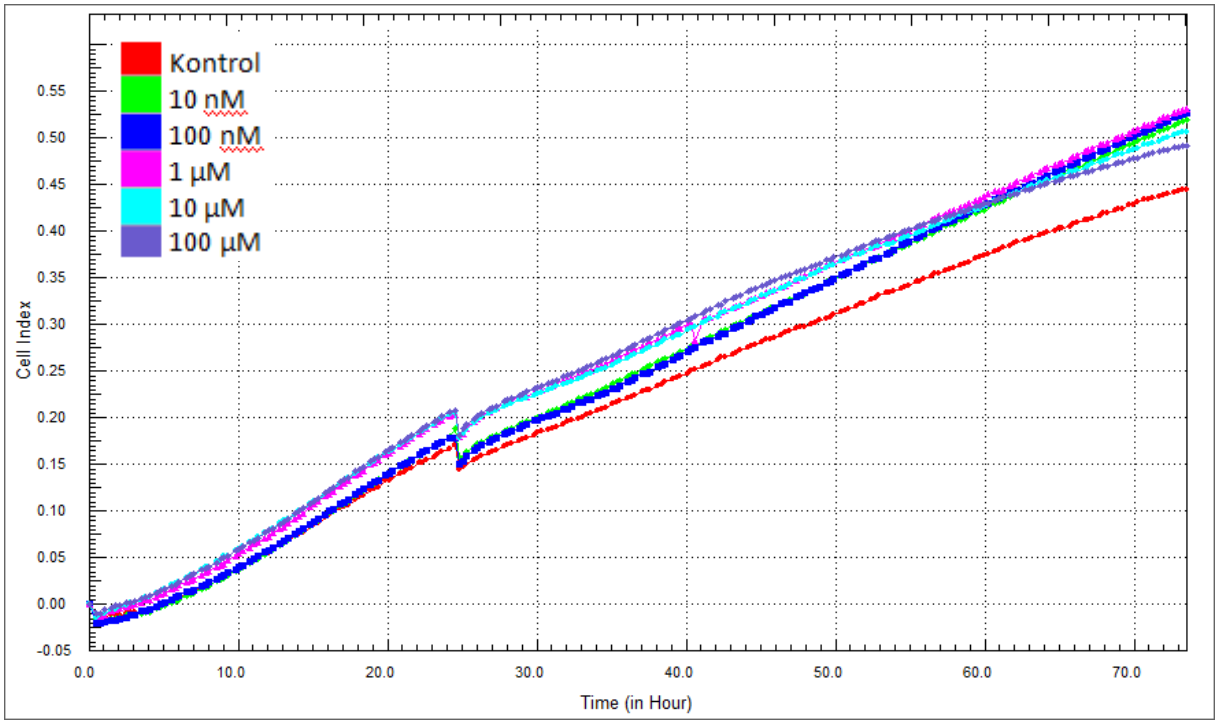


RL95-2 20000HÜCRE/KUYU 11a, 17a, 18a, 20a ve BIRB 796 MADDELERİ

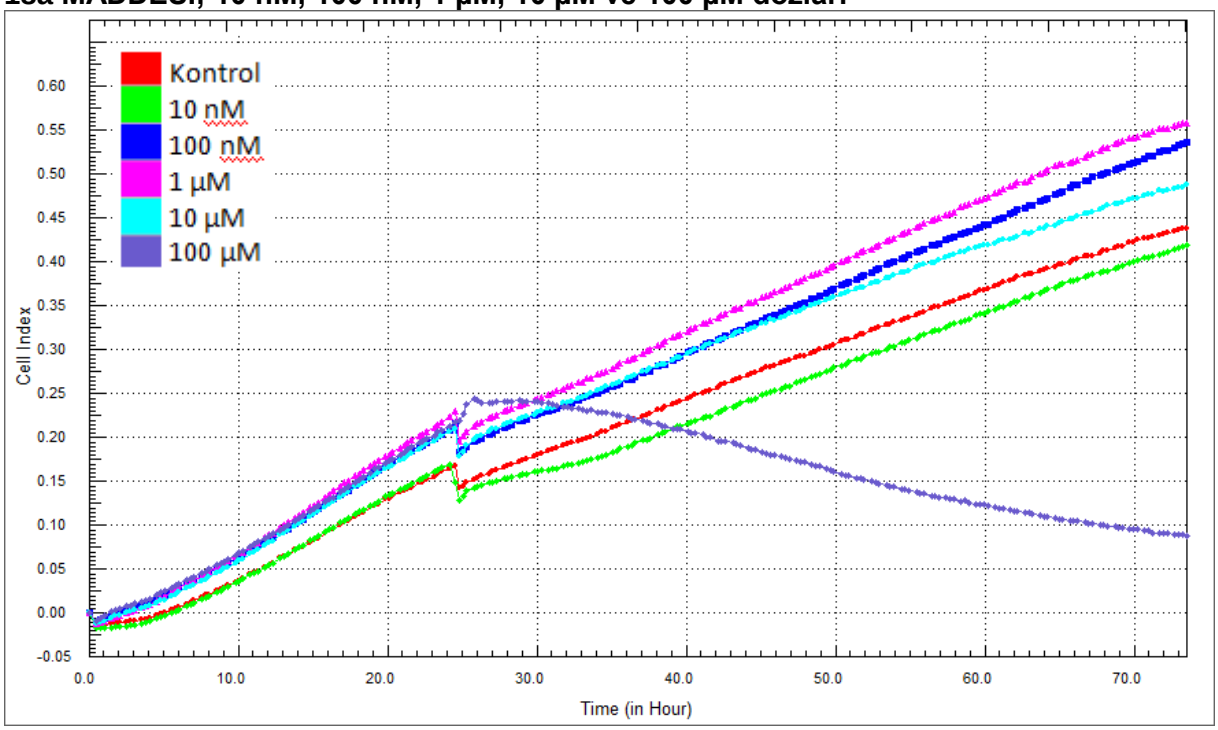
11a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM



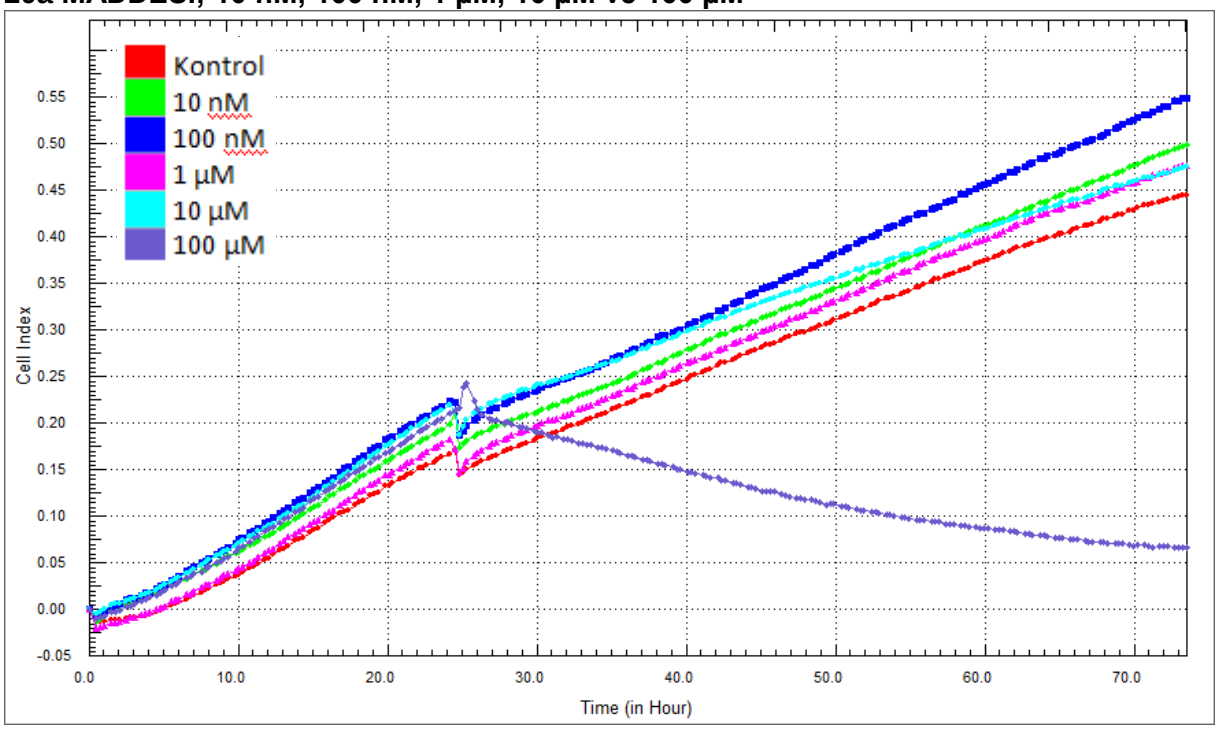
17a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



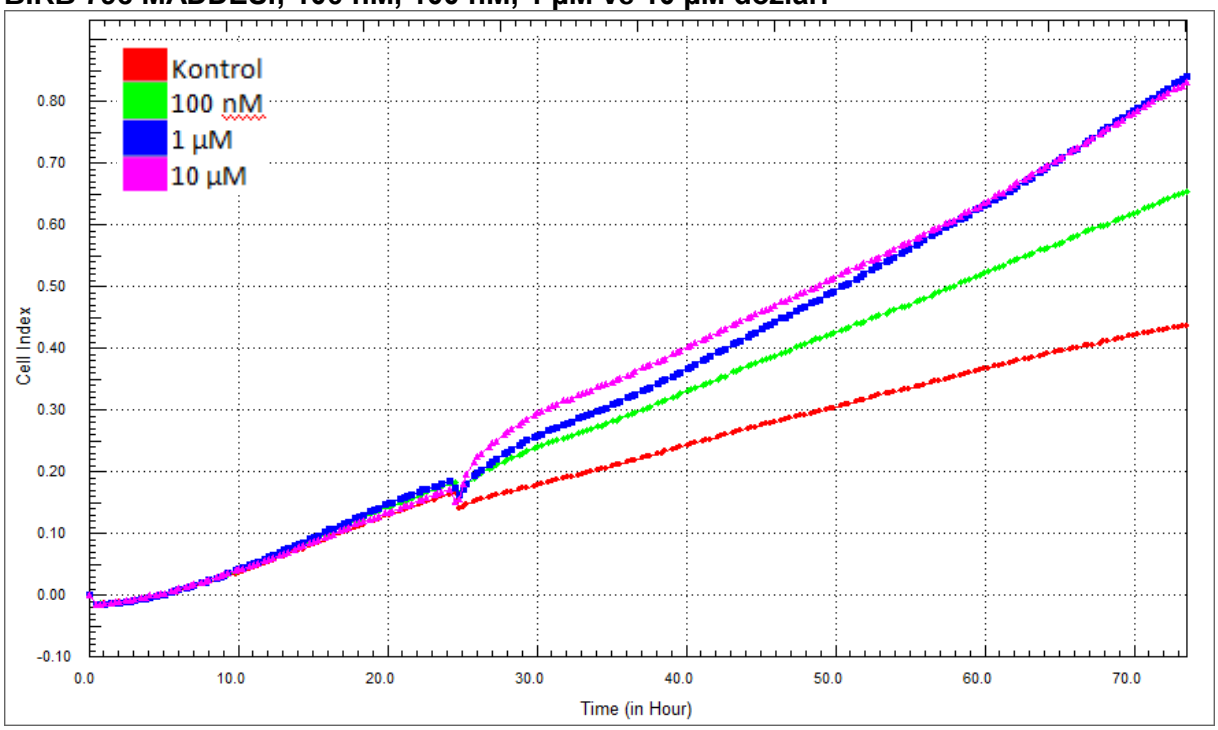
18a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



20a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM

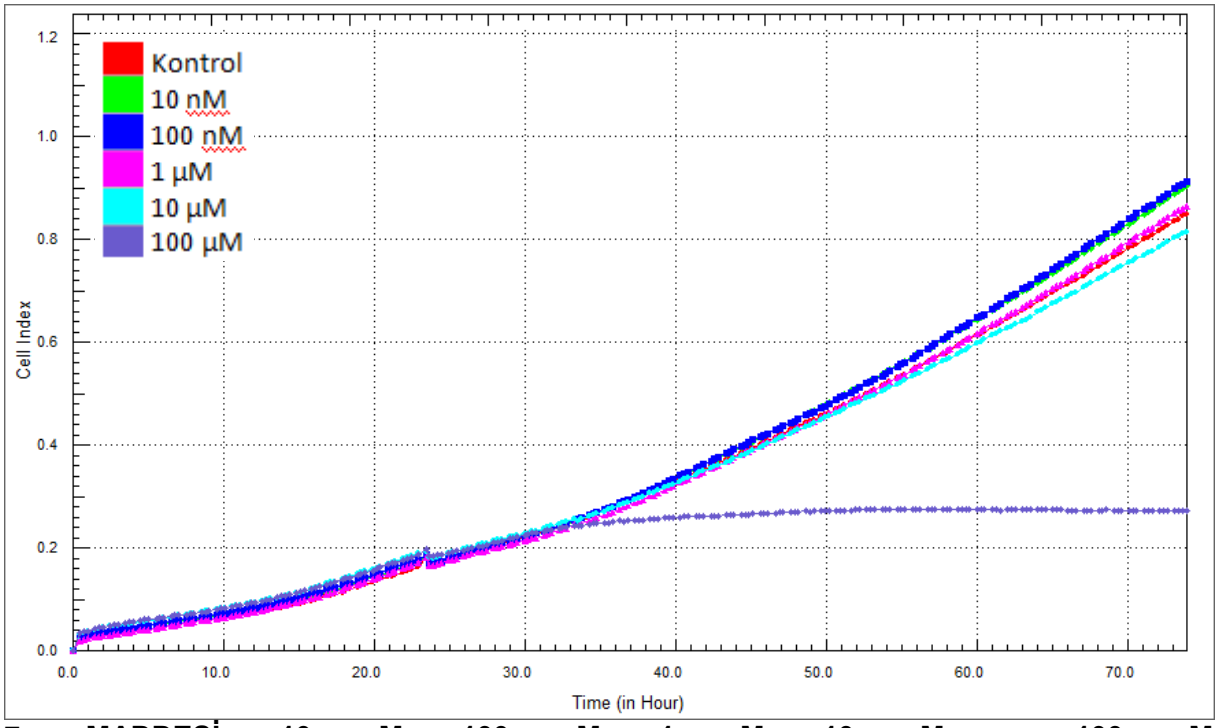


BIRB 796 MADDESİ; 100 nM, 100 nM, 1 µM ve 10 µM dozları

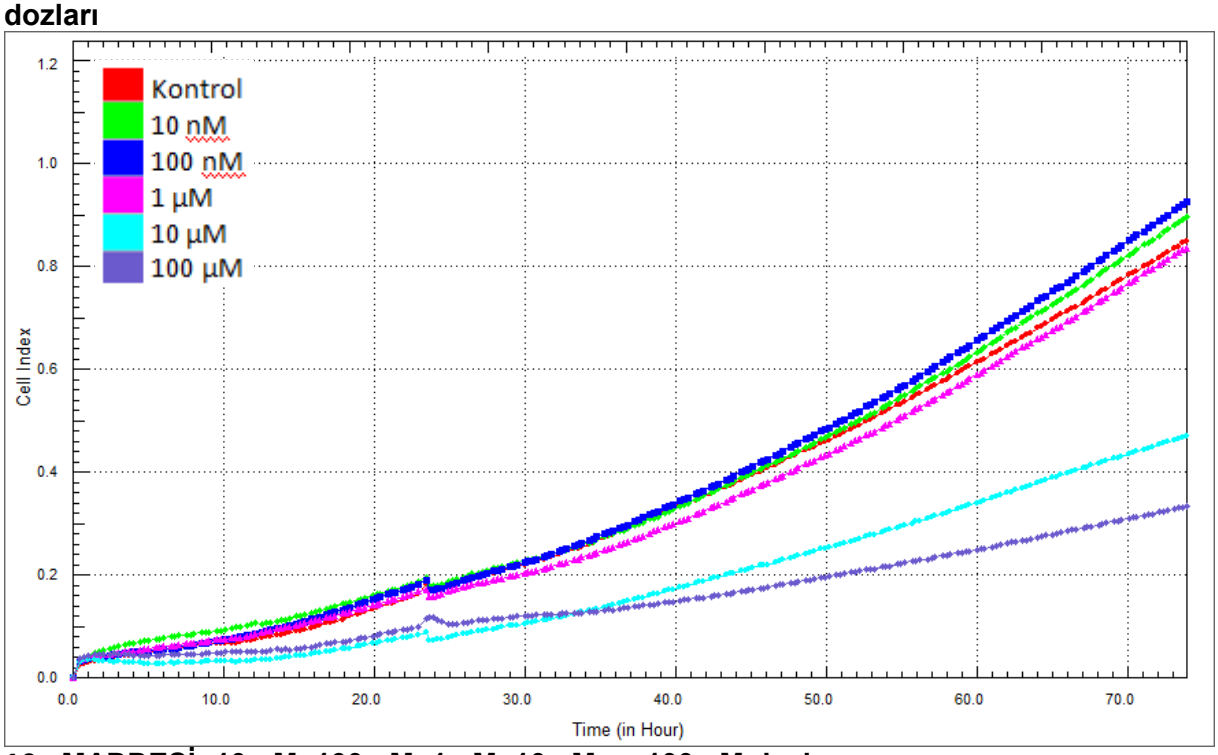


RL95-2 20000HÜCRE/KUYU 19a, 7a, 16a, 14a ve BIRB 796 MADDELERİ

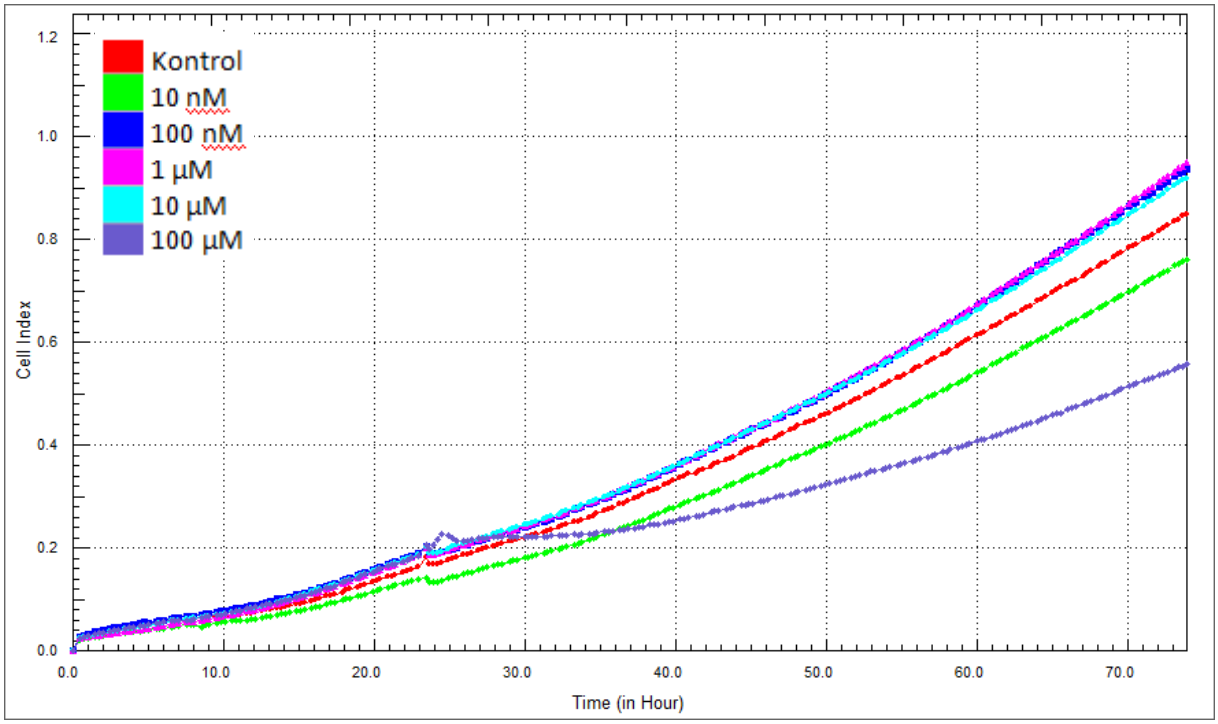
19a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



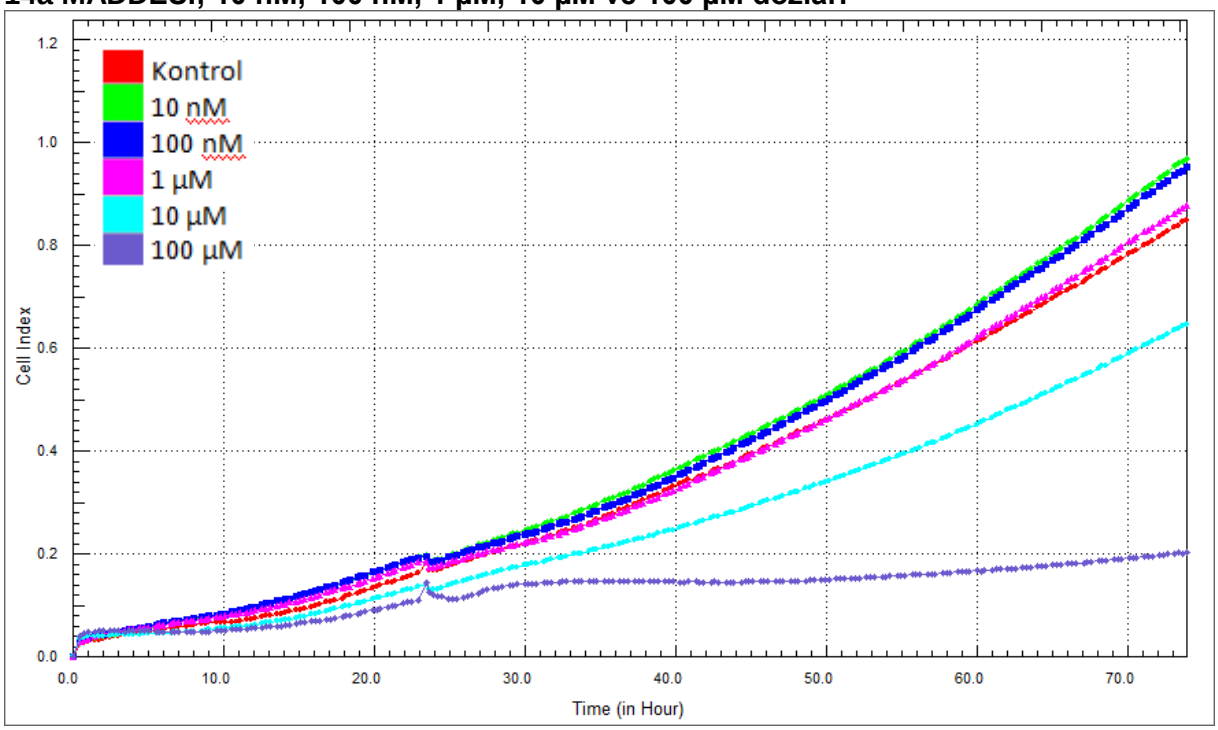
7a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



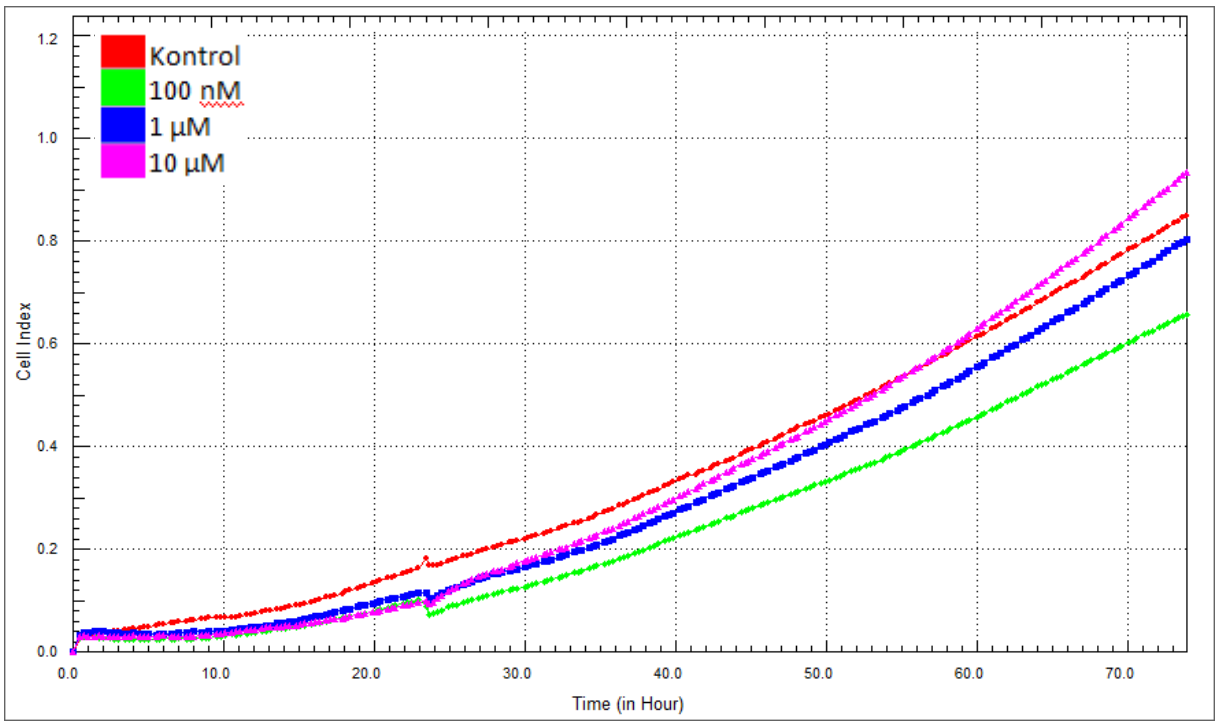
16a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



14a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

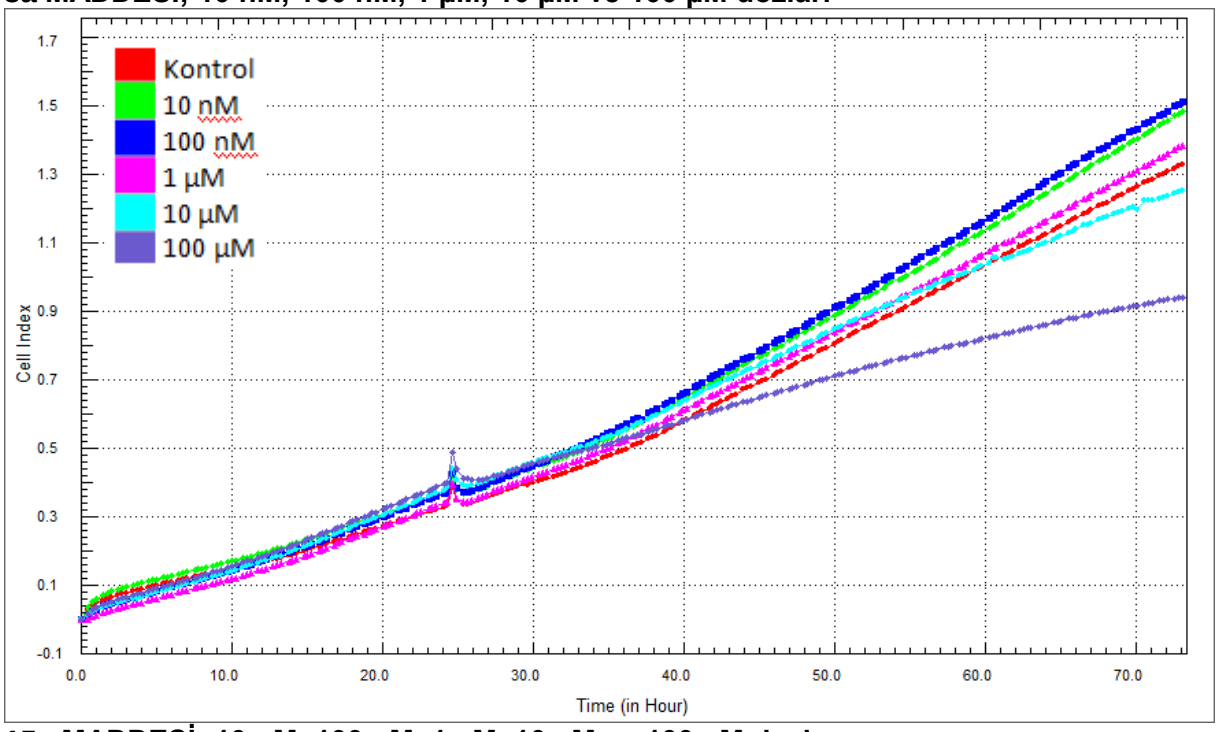


BIRB 796

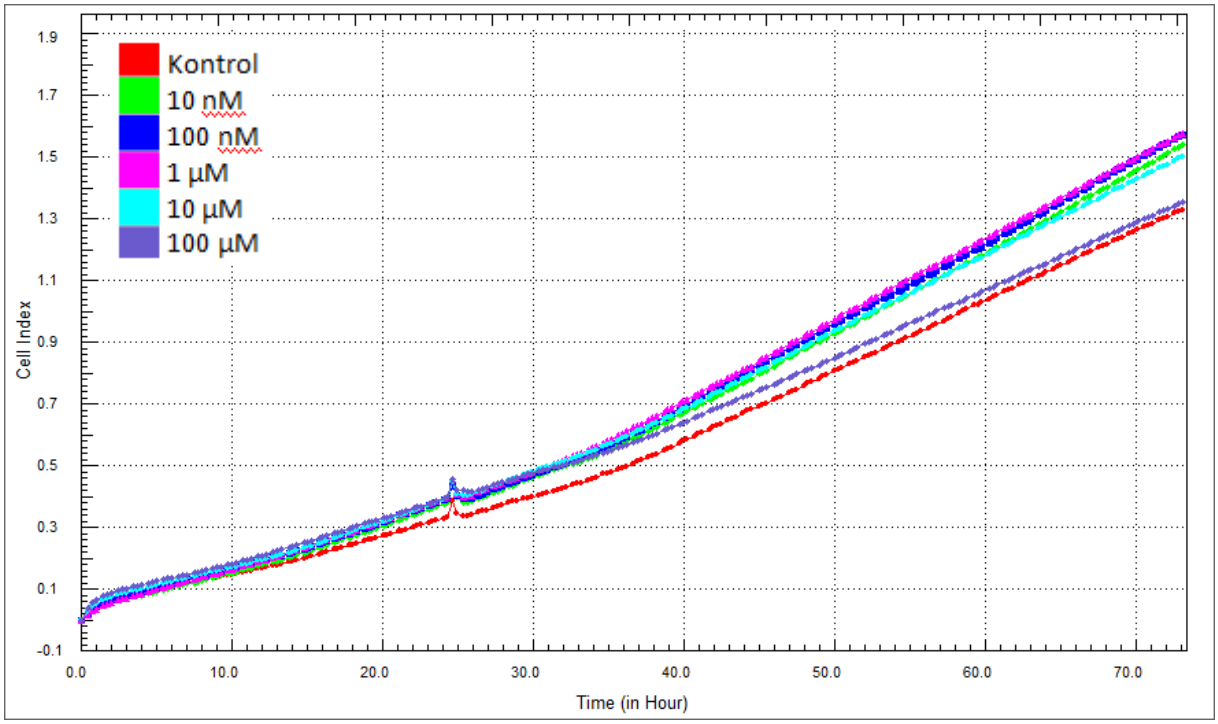


RL95-2 20000HÜCRE/KUYU 3a, 15a, 5a, 2a ve BIRB 796 MADDELERİ

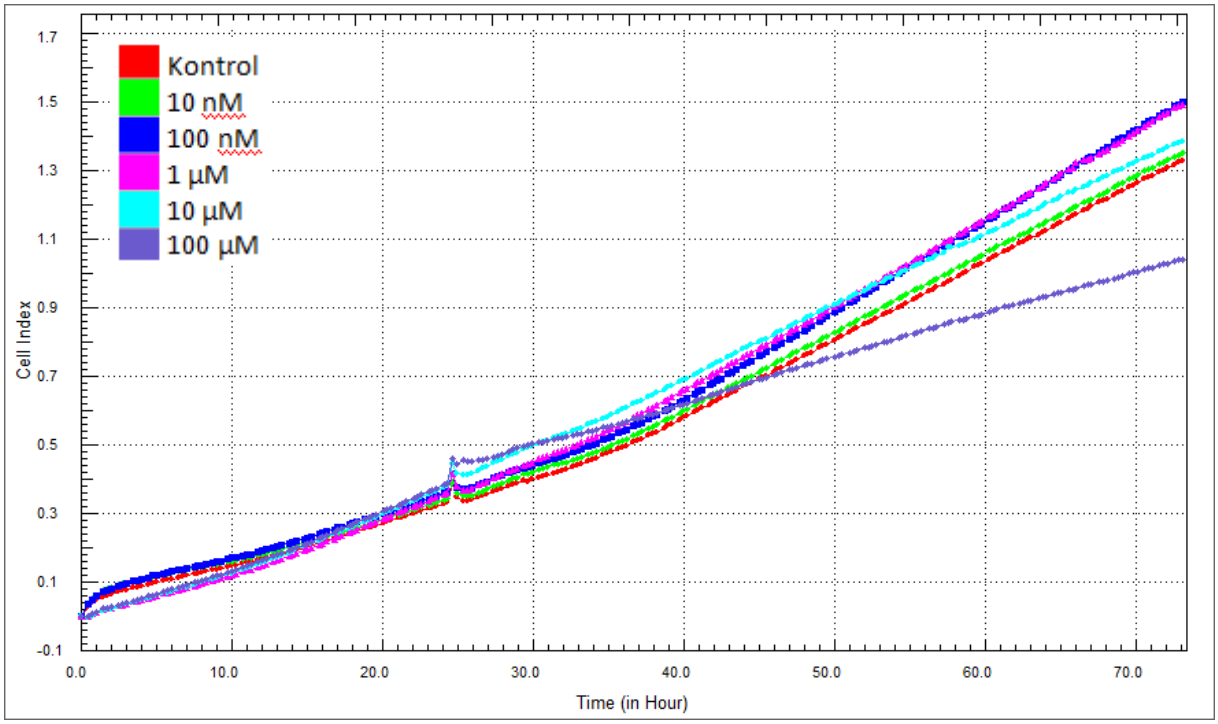
3a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



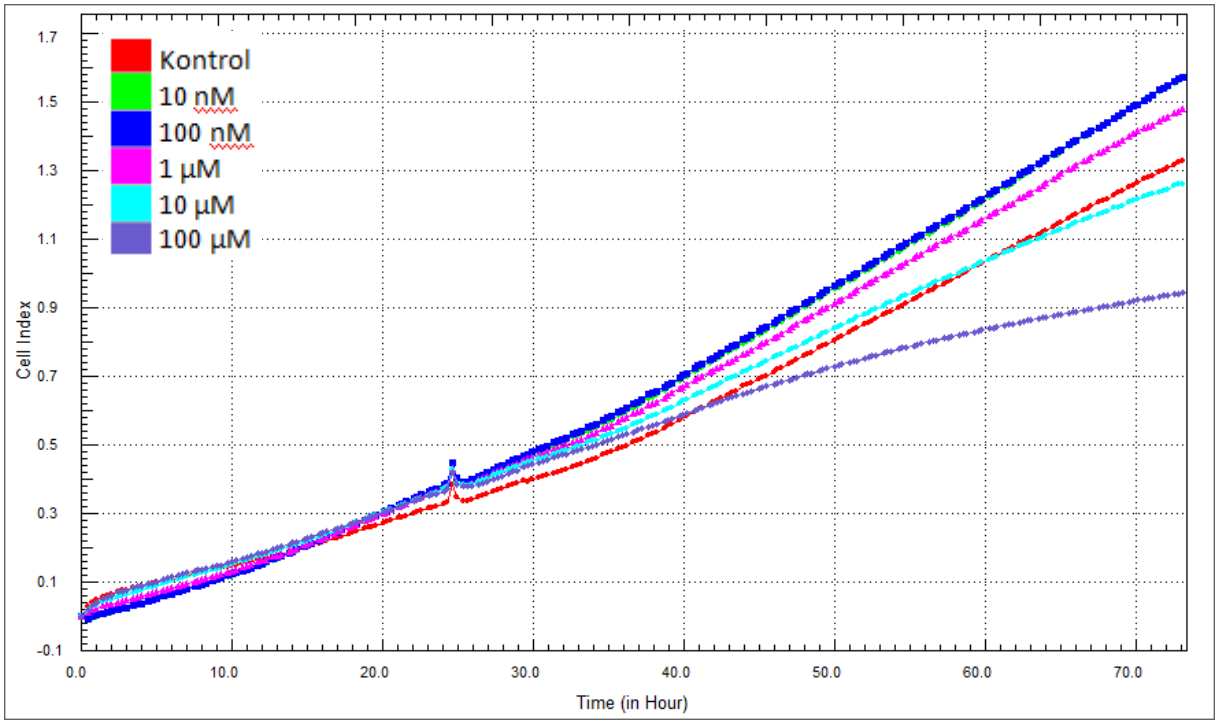
15a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



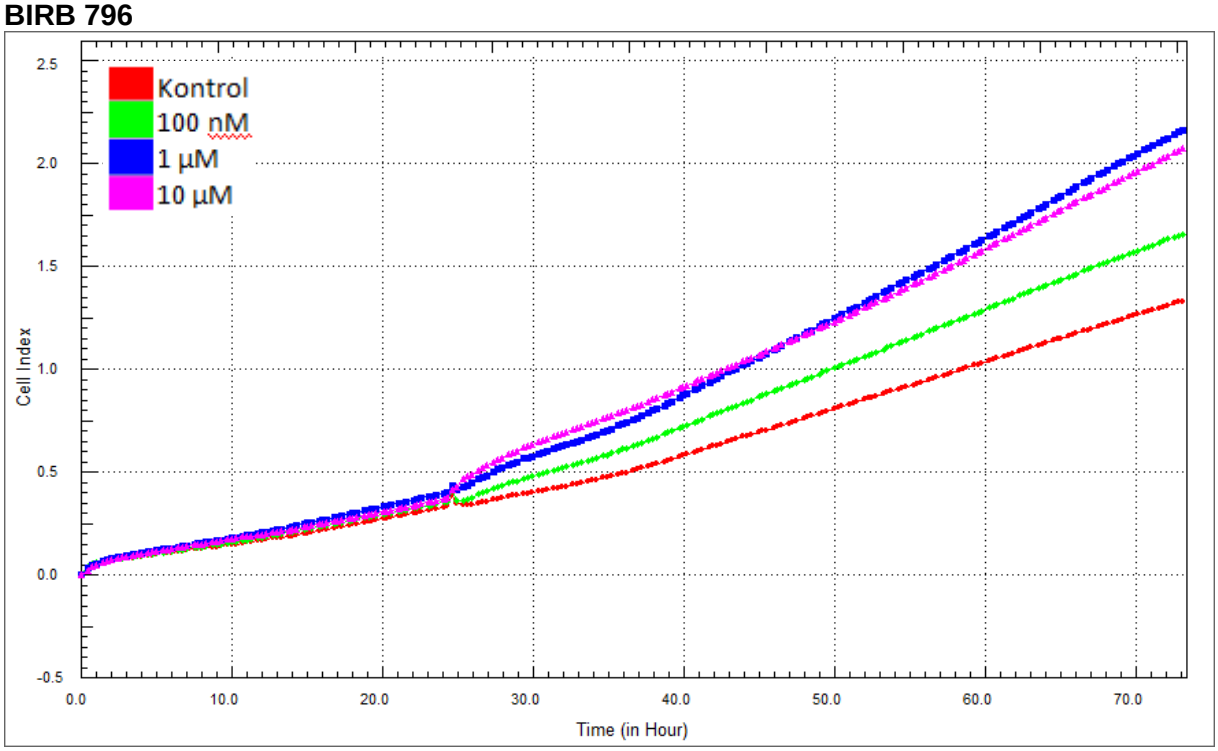
5a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



2a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

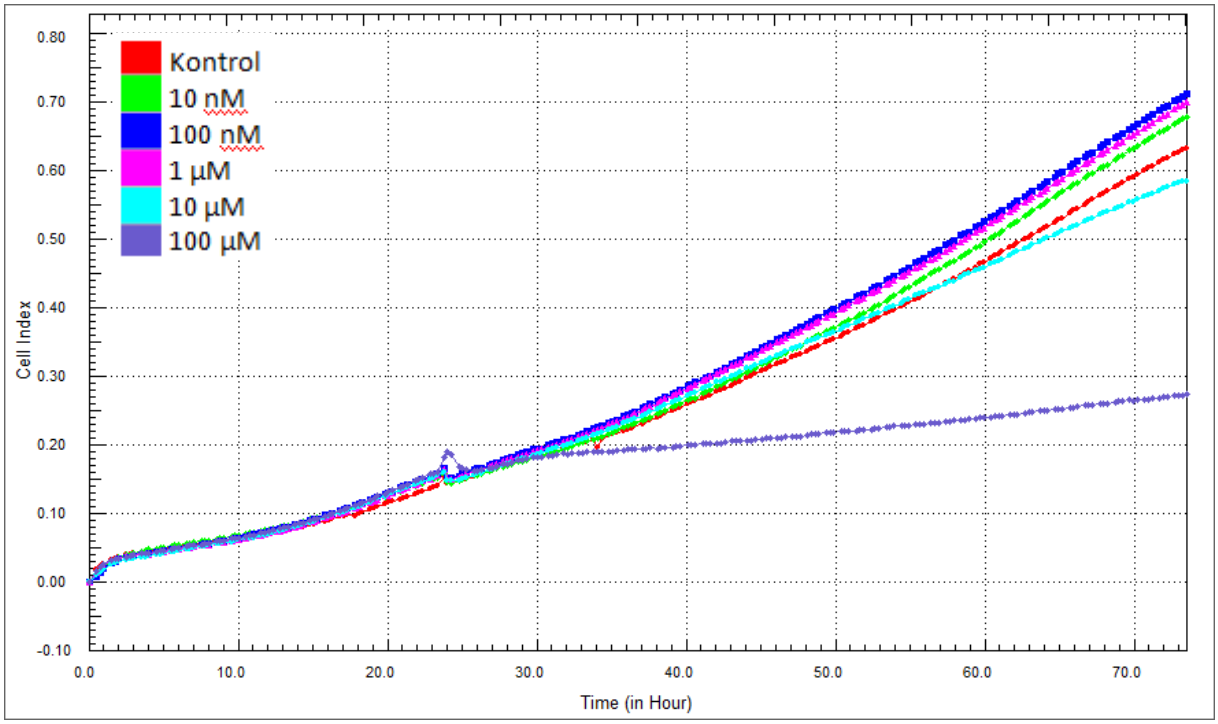


BIRB 796

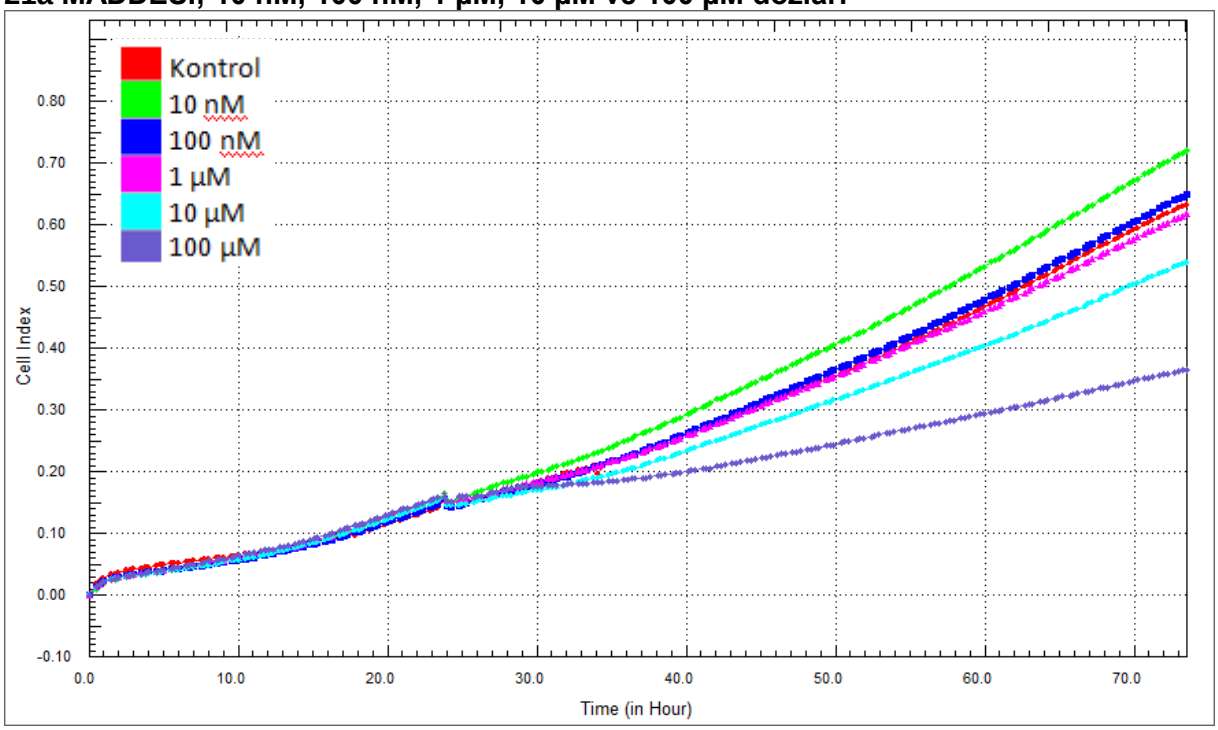


RL95-2 20000HÜCRE/KUYU 23a, 21a, 12a, 13a ve BIRB 796 MADDELERİ

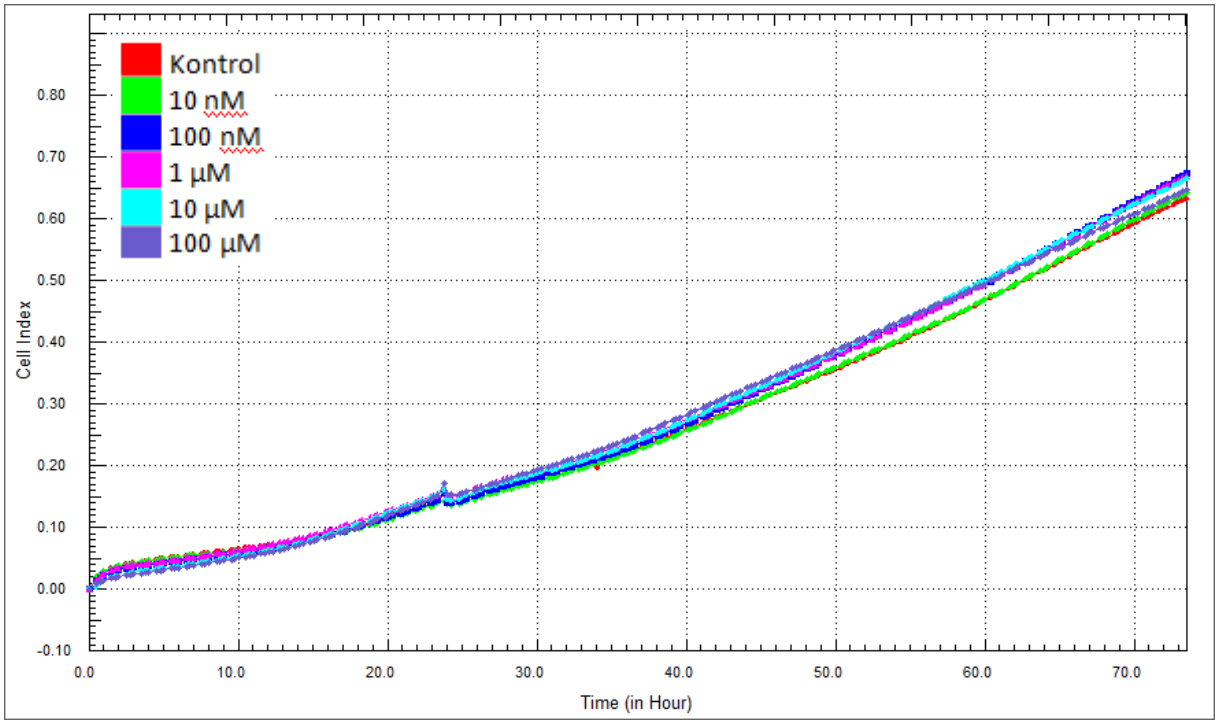
23a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



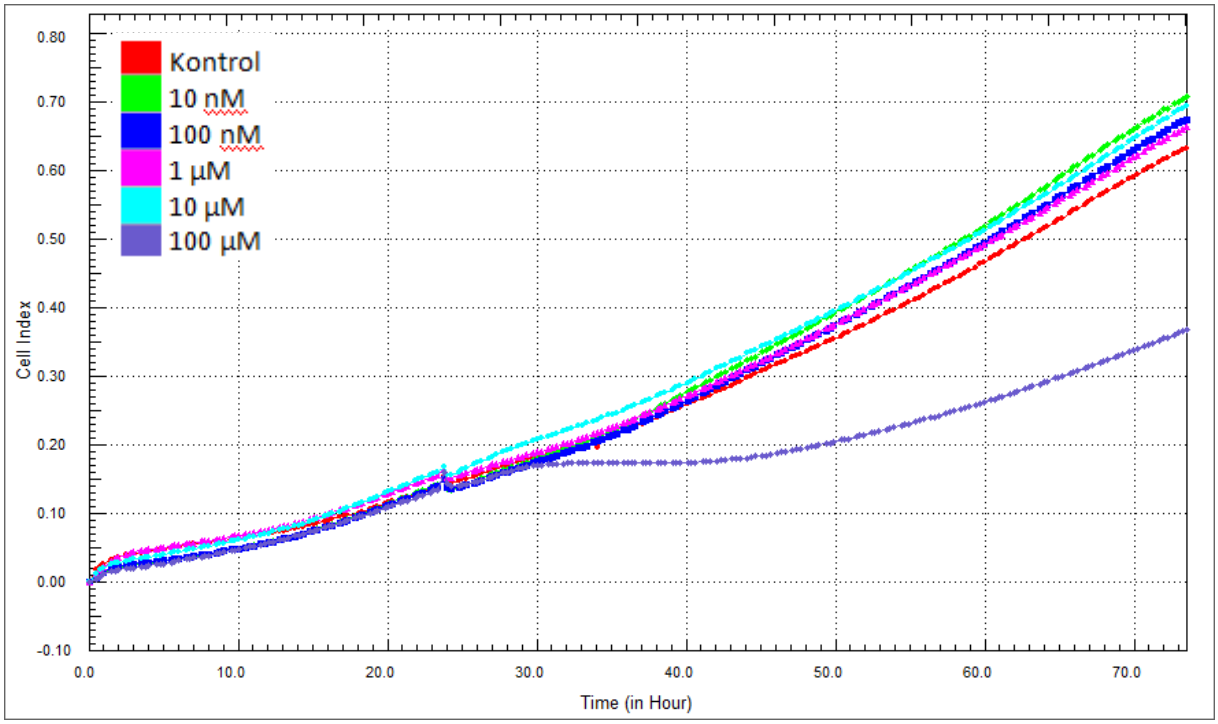
21a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



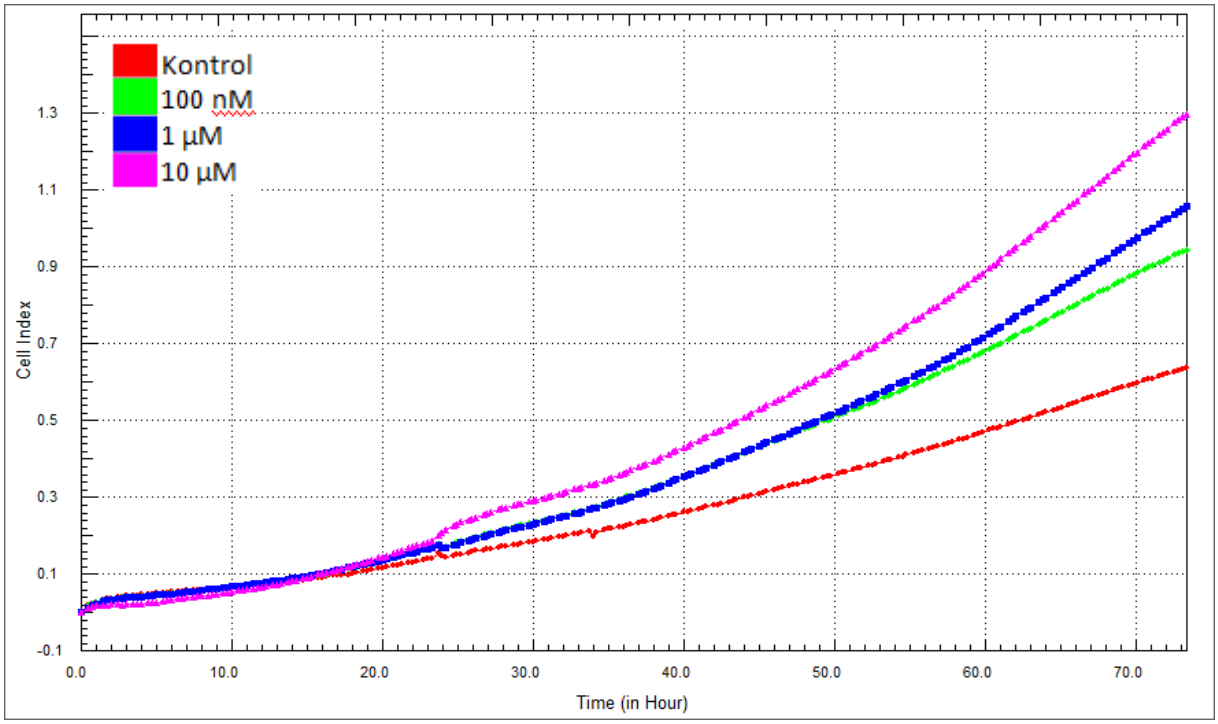
12a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları



13a MADDESİ; 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM ve 100 µM dozları

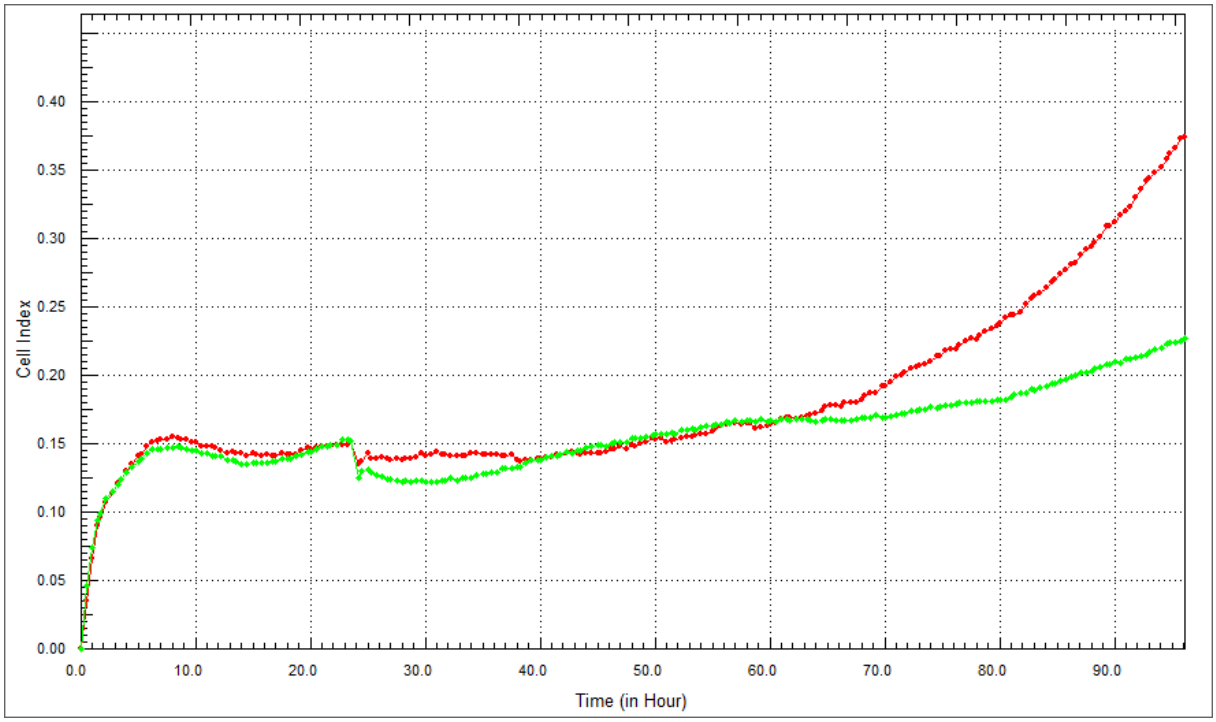


BIRB 796

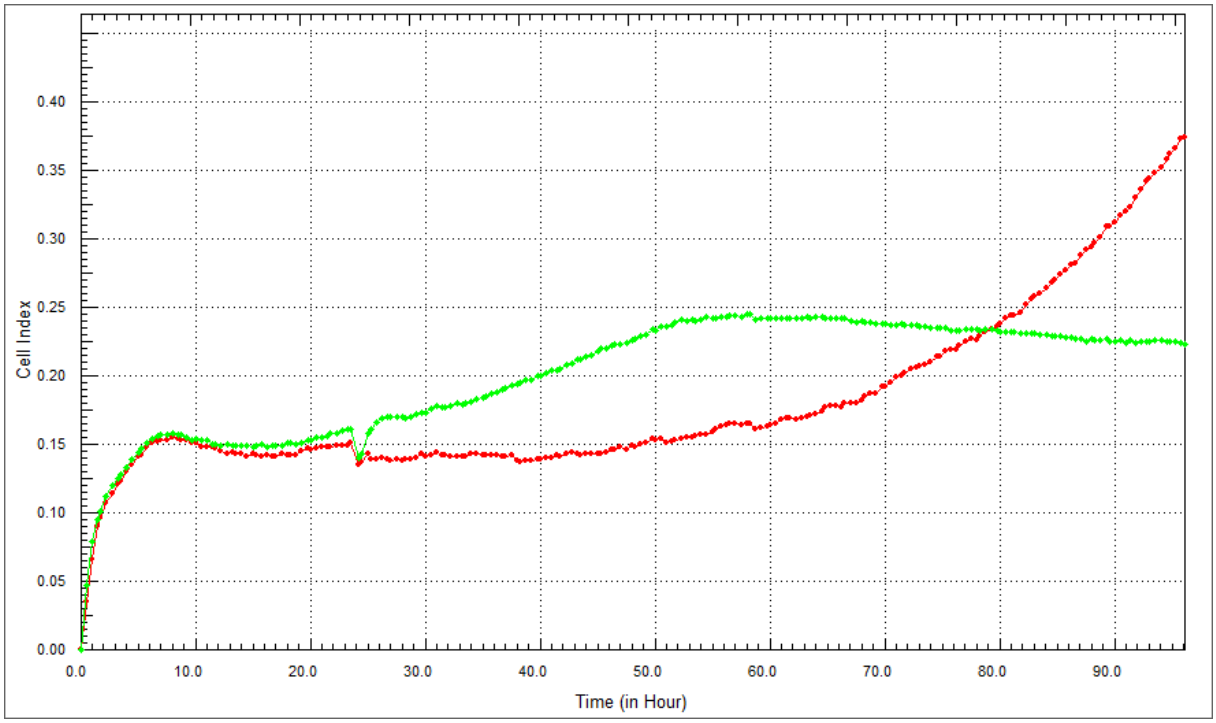


MDA MB 231 1000 HÜCRE/KUYU 100 µM; 15b, 21b, 22b, 23b, 25b, 27b, 28b, 30b, 31b, 6a, 18a, 20a, 19a, 7a, 16a, 14a, 5a, 23a, 21a, 22a ve BIRB 796 MADDELERİ

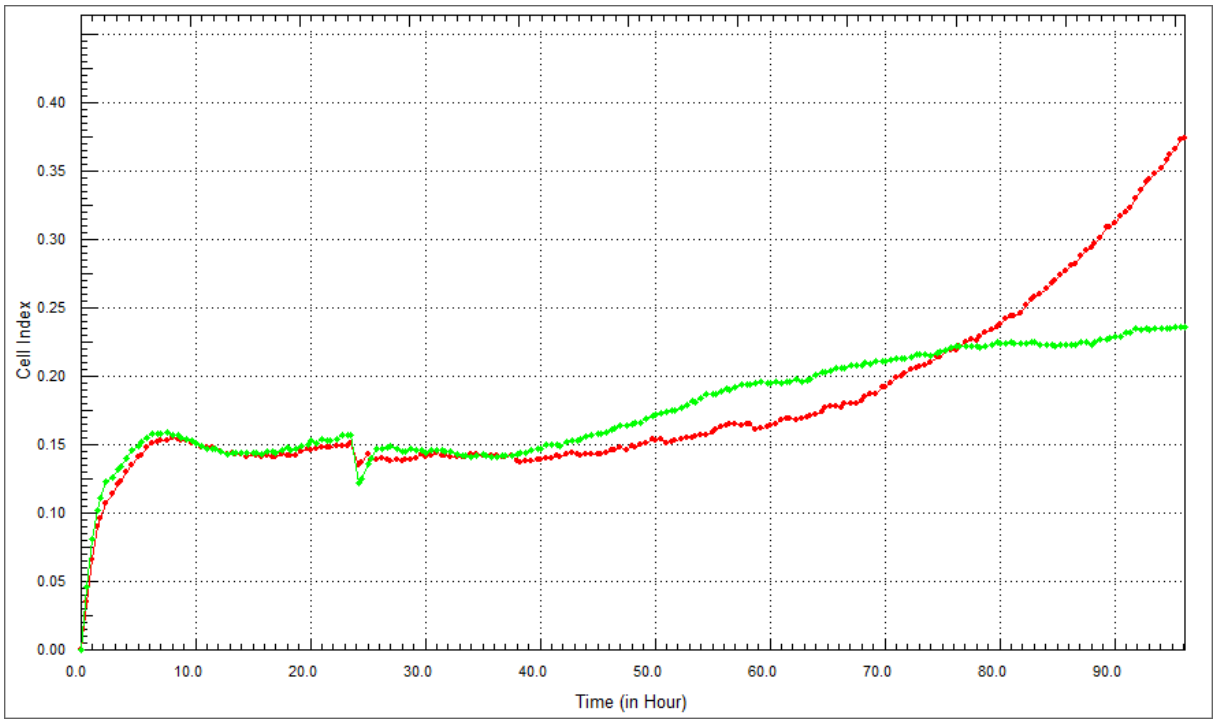
15b



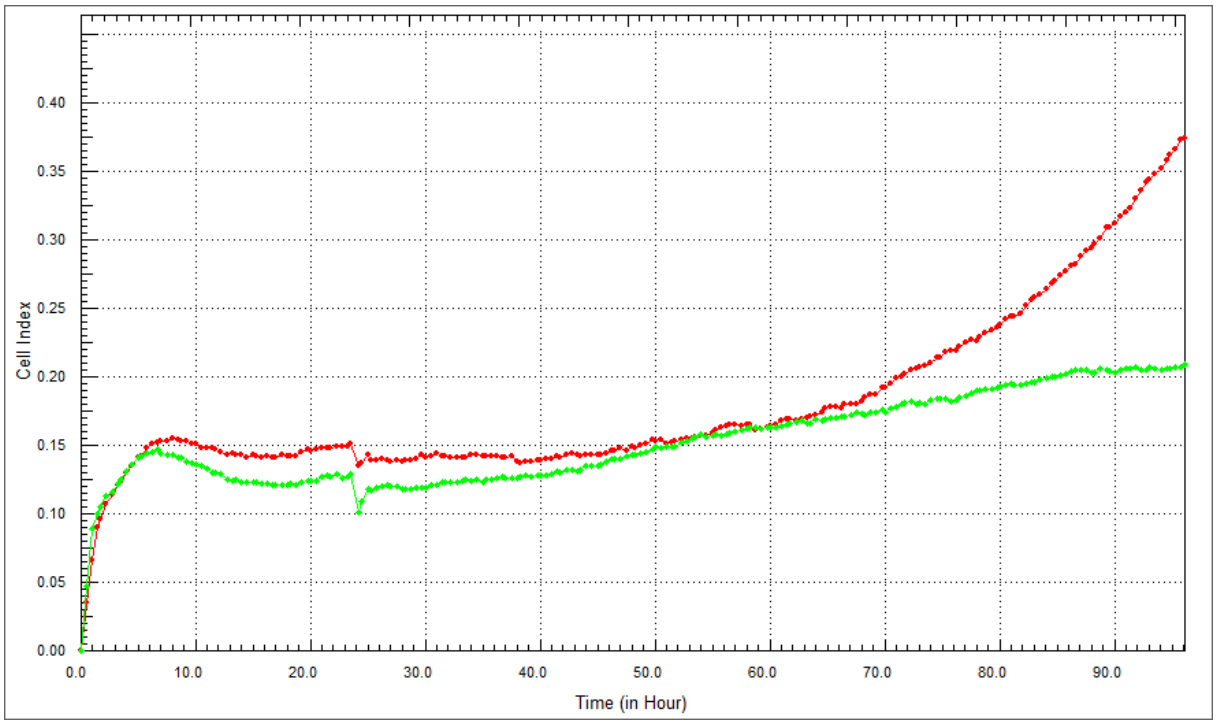
21b


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

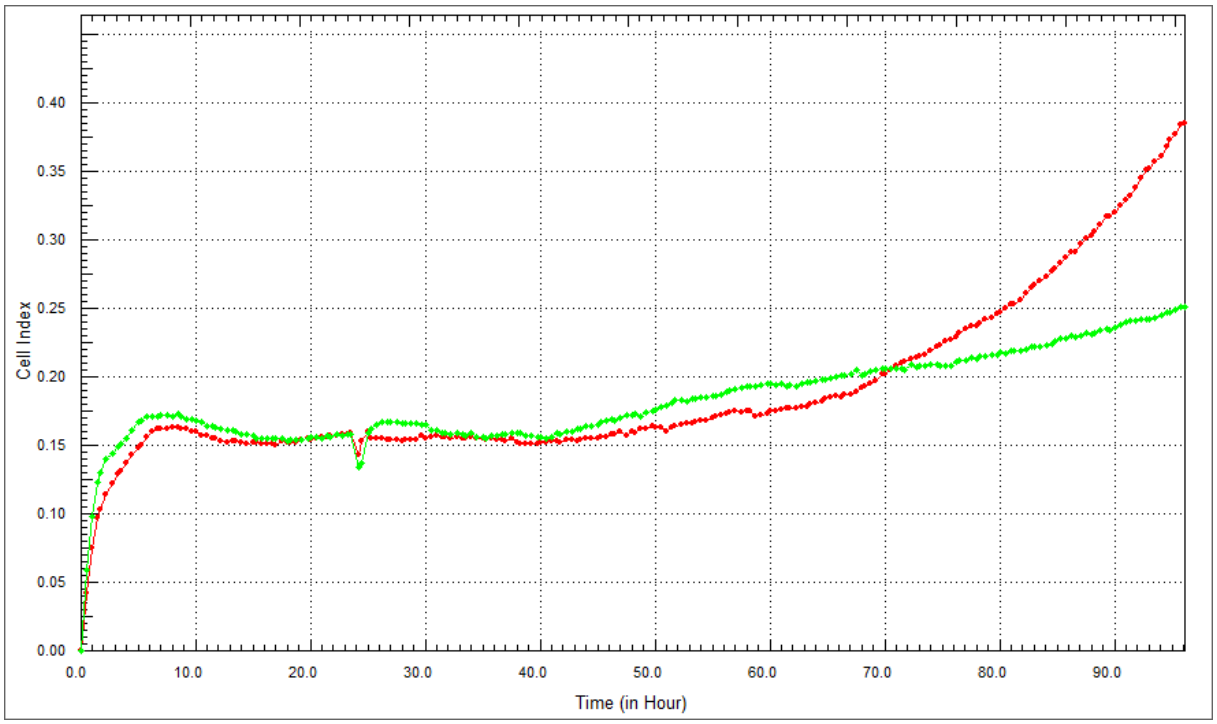
22b


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

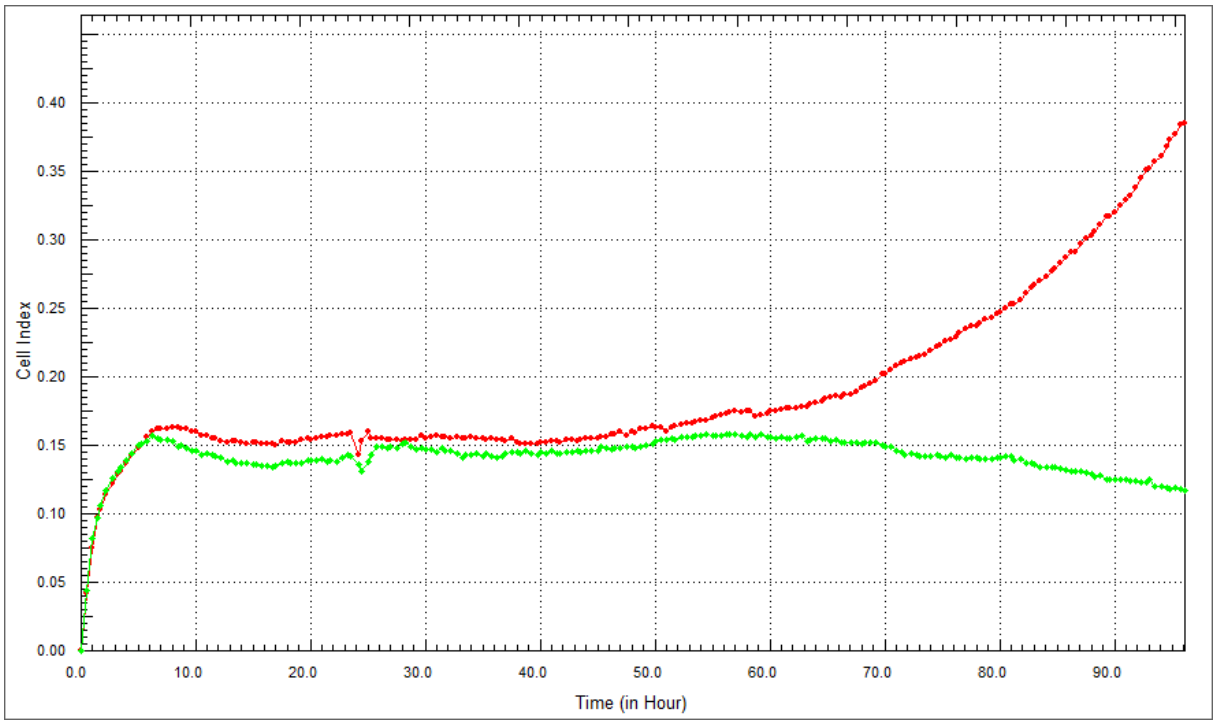
23b


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

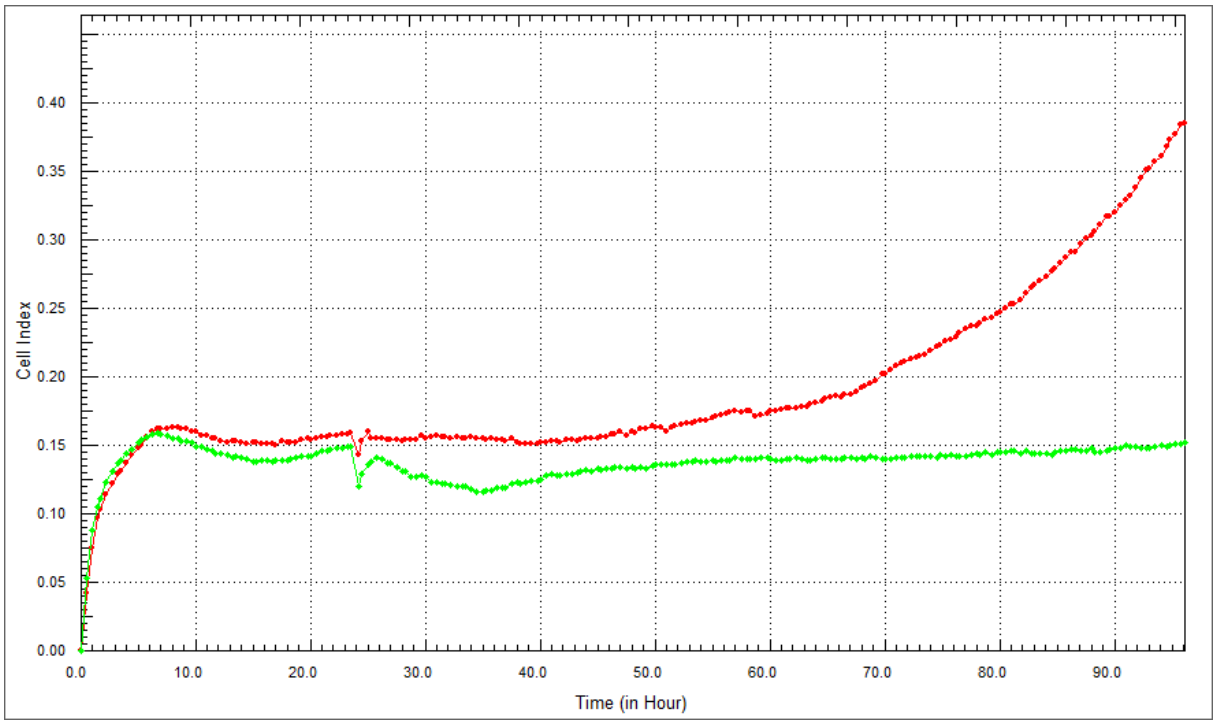
25b


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

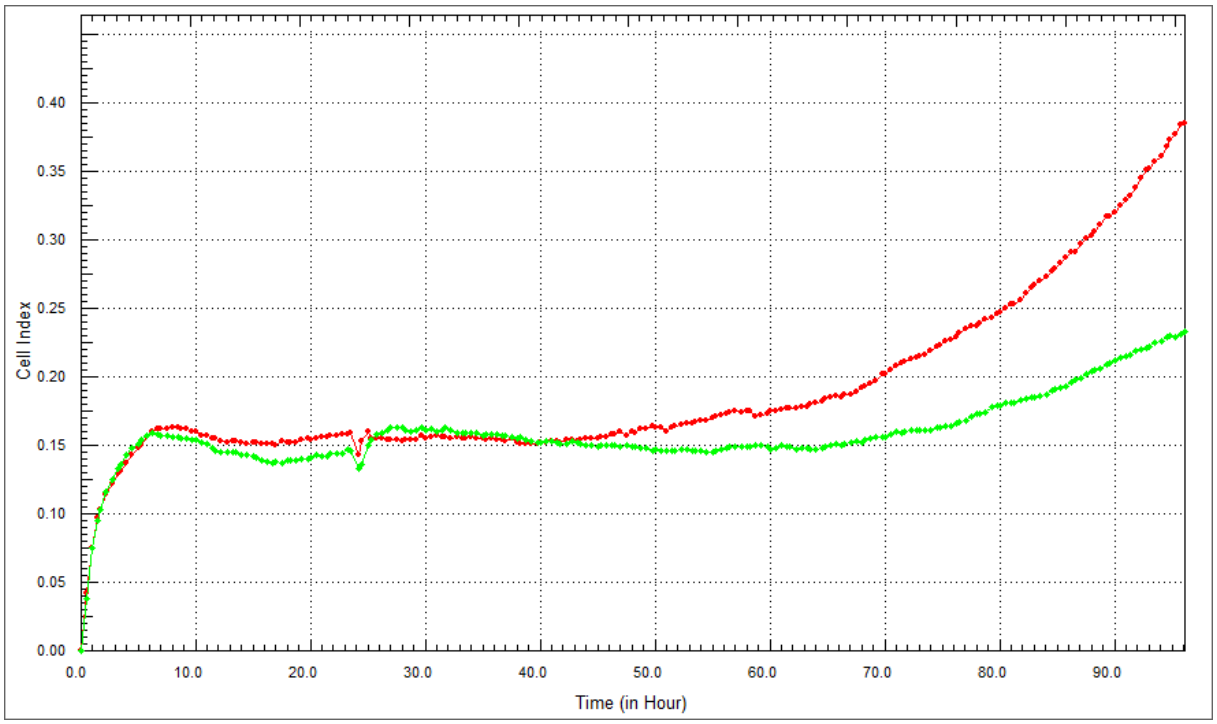
27b


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

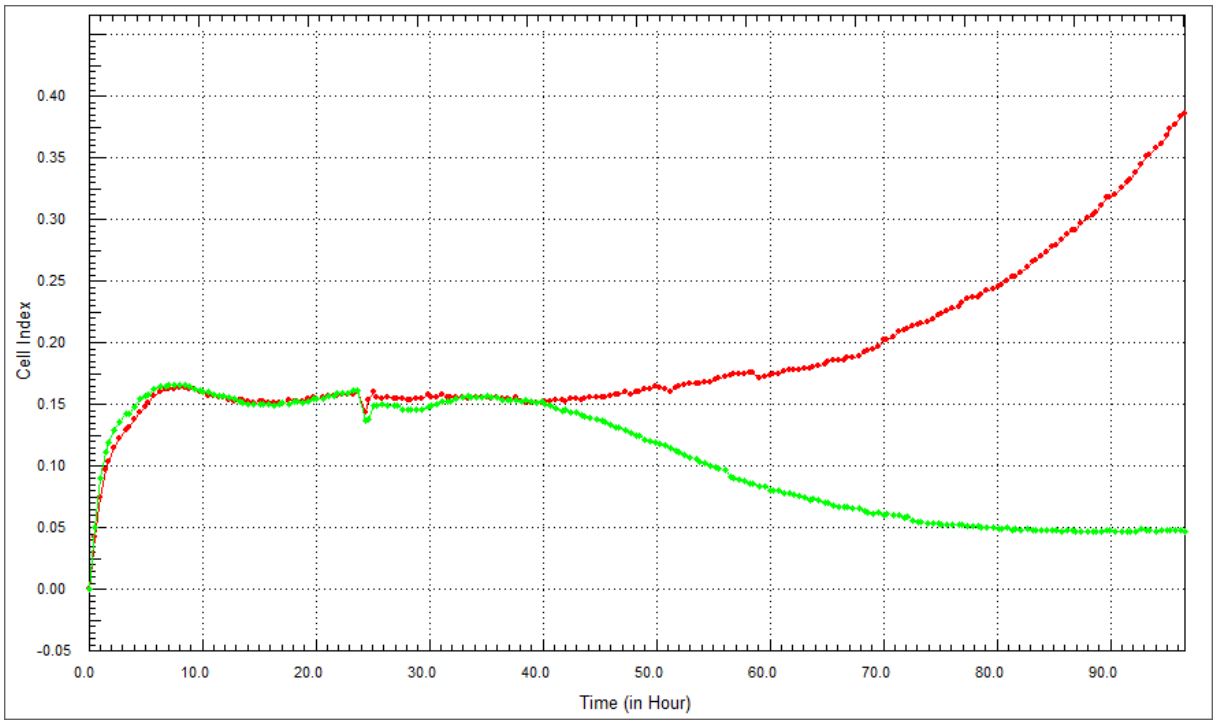
28b


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

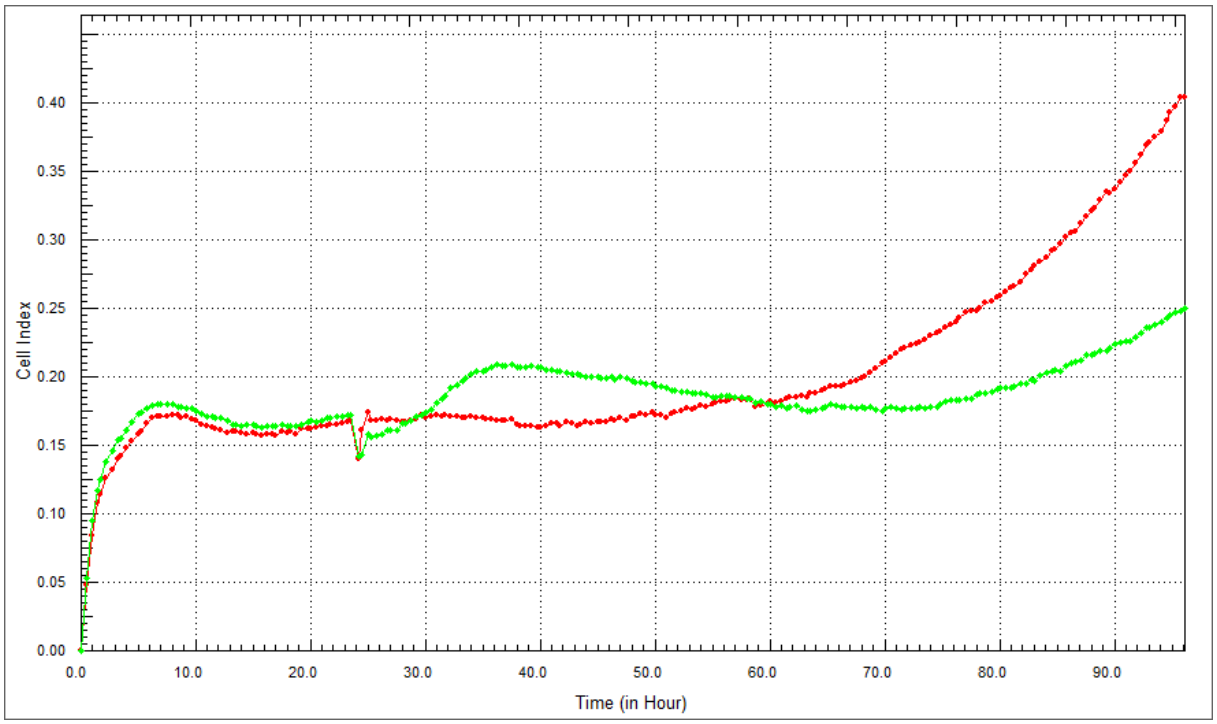
30b


Cell Index
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

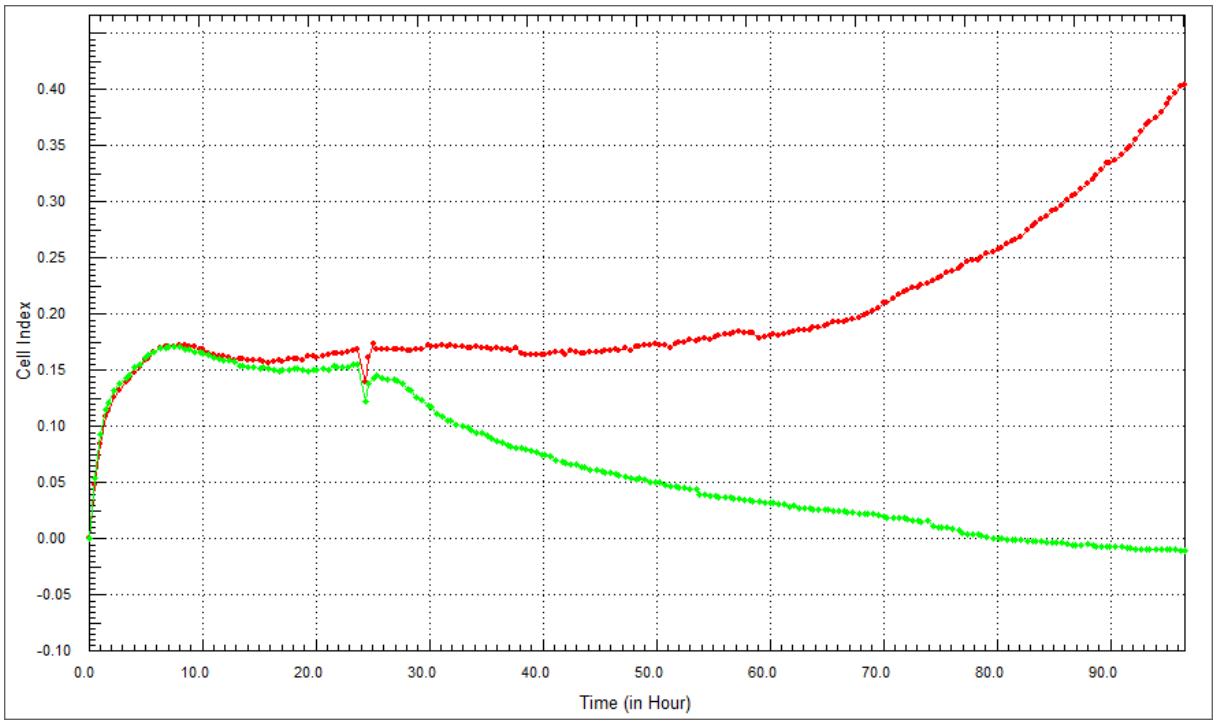
31b


Cell Index
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

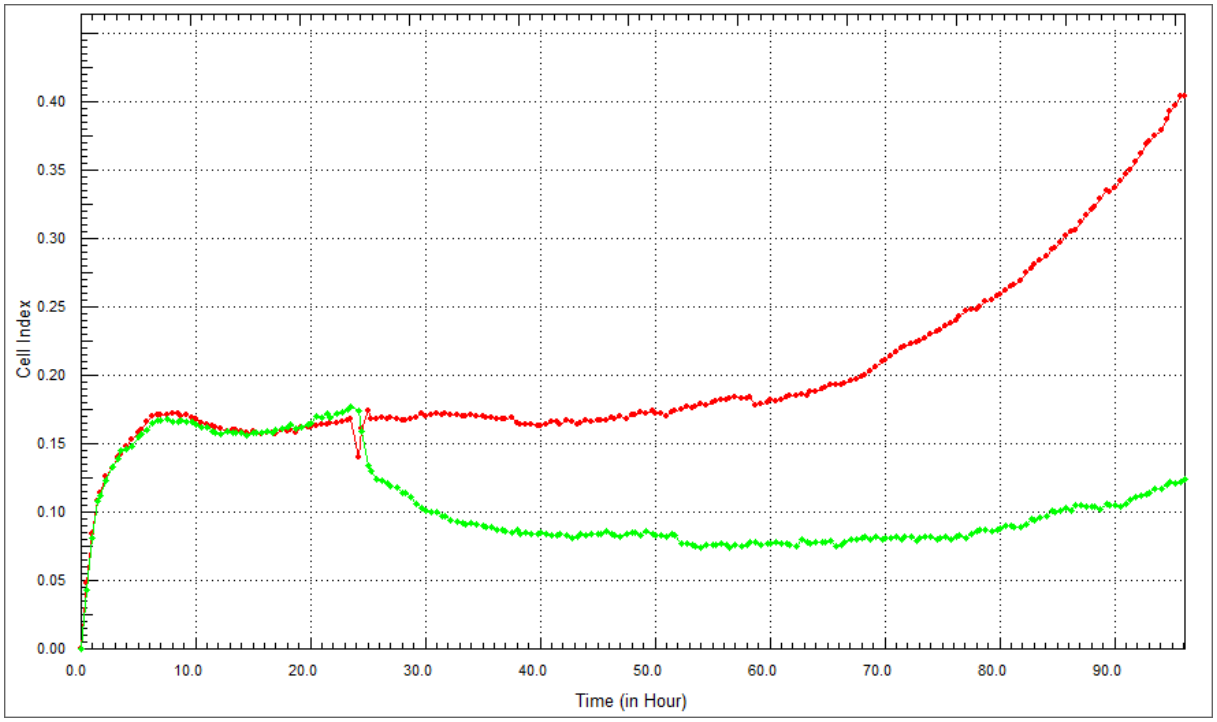
6a


Cell Index
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

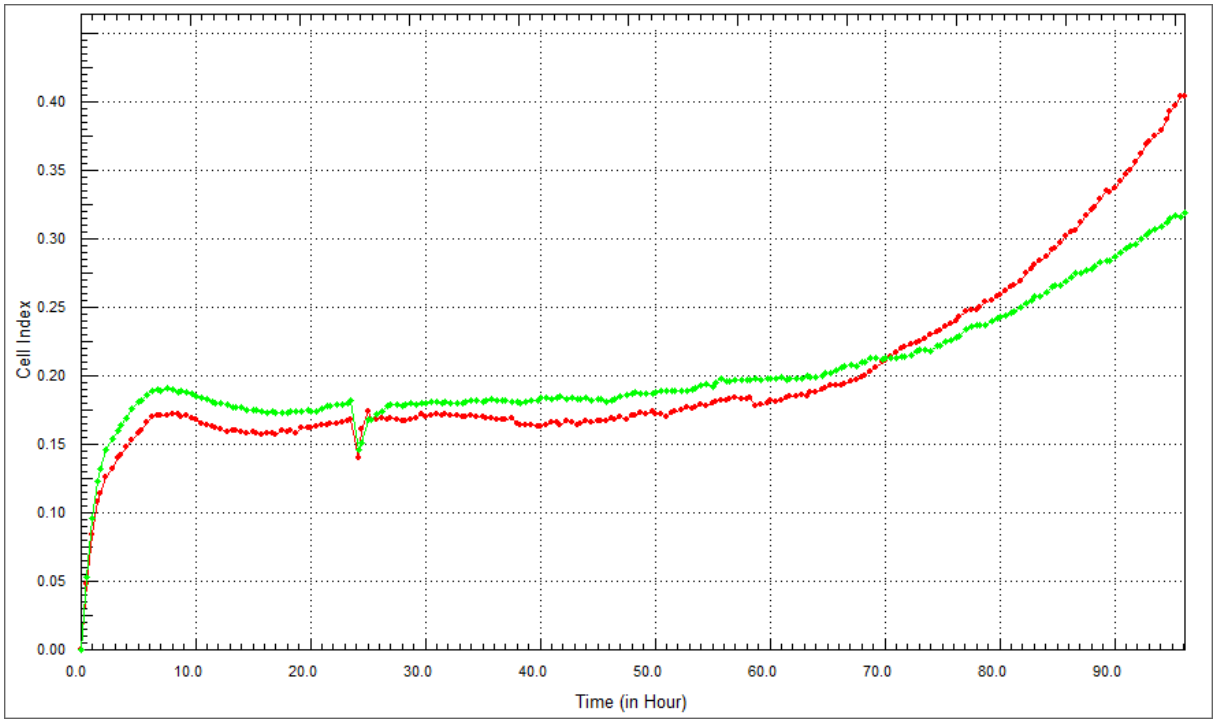
18a


Cell Index
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
-0.10
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

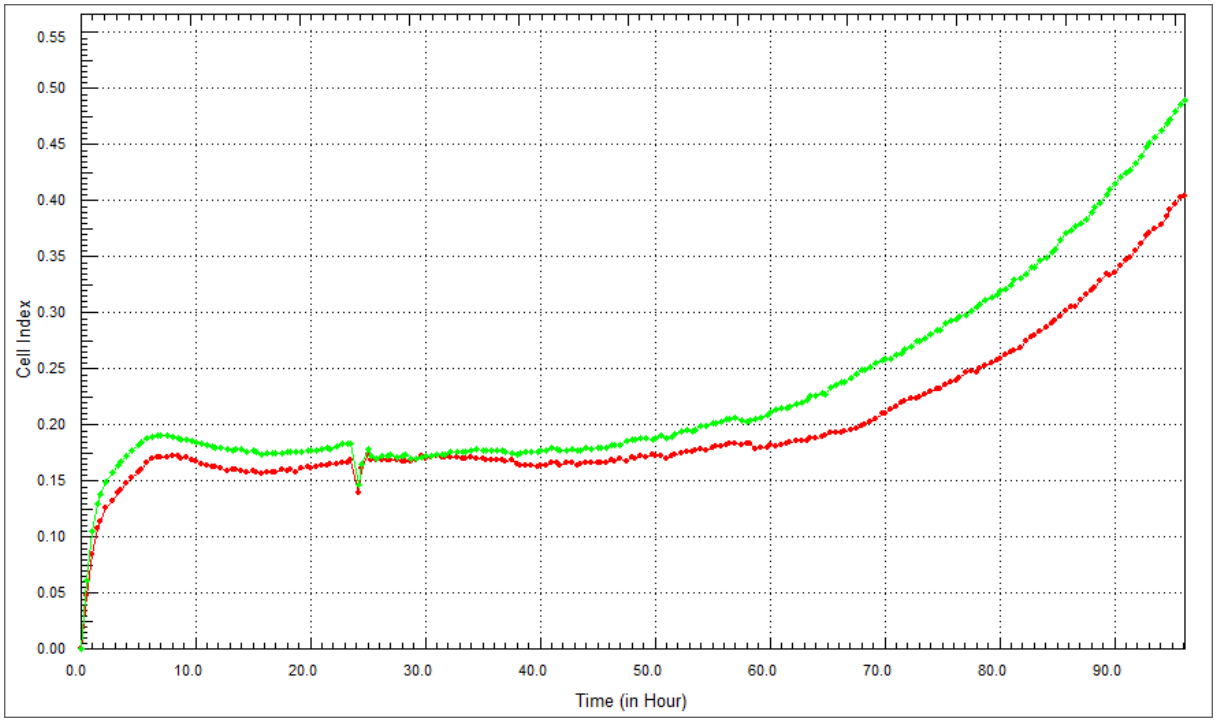
20a


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

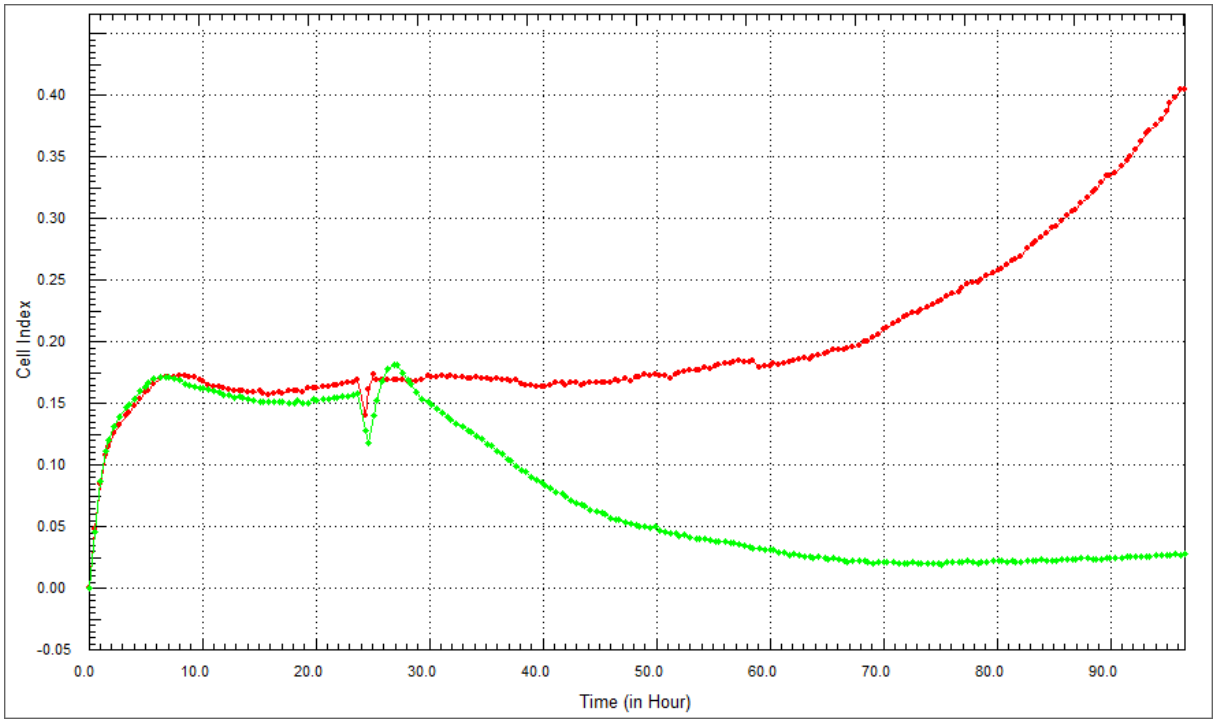
19a


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

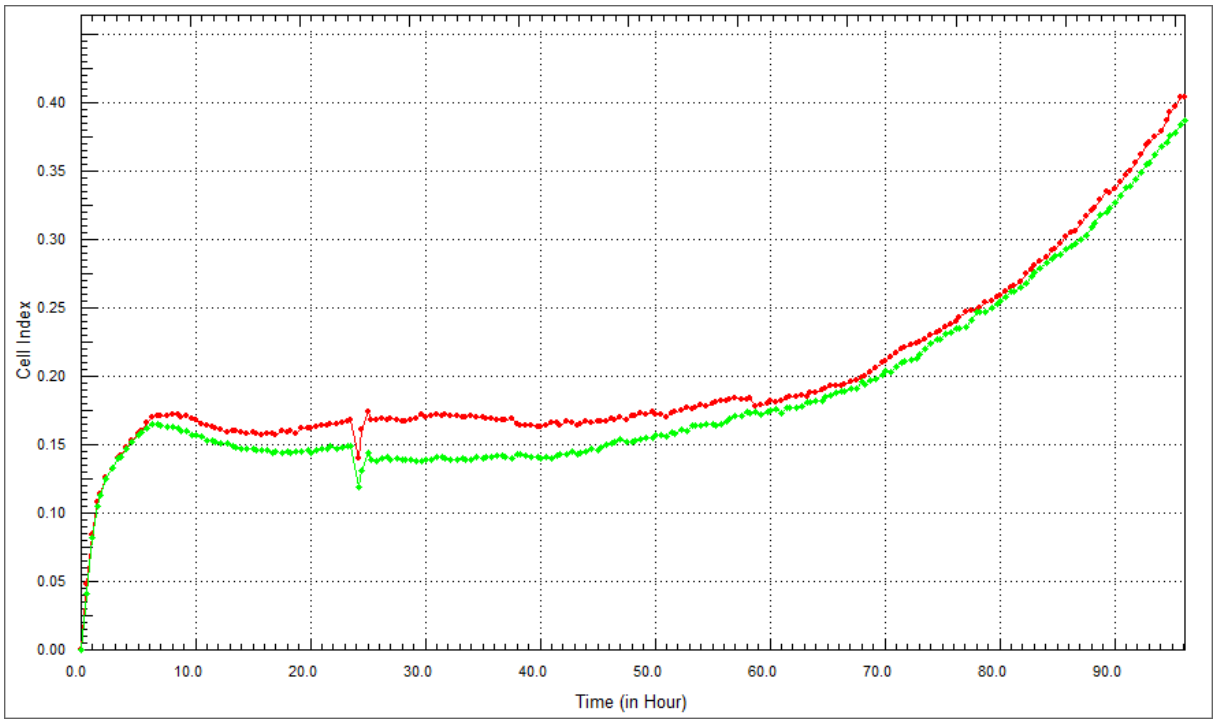
7a


Cell Index
0.55
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

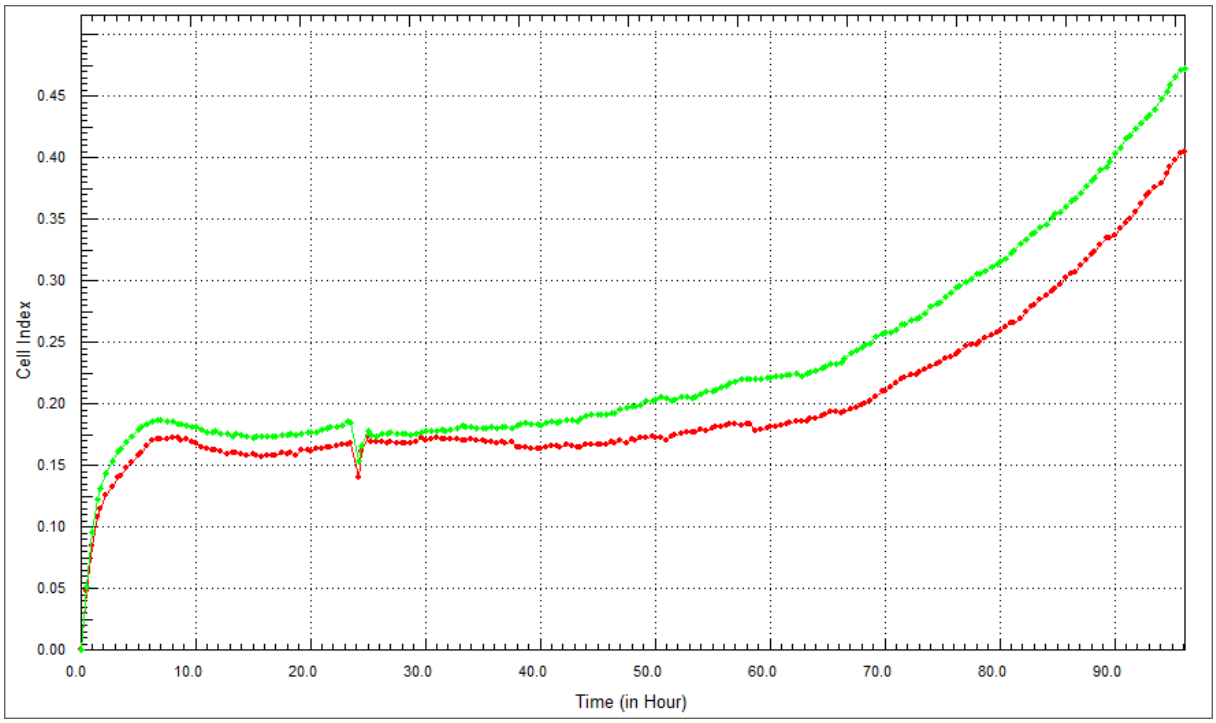
16a


Cell Index
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

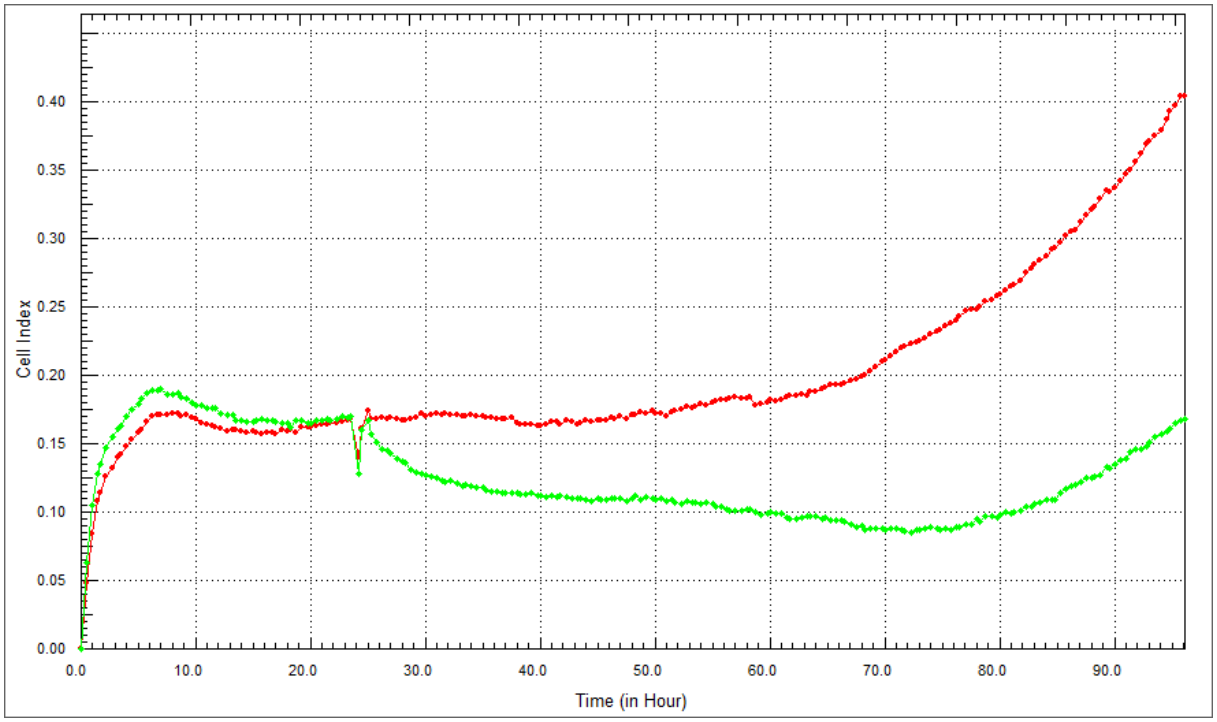
14a


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

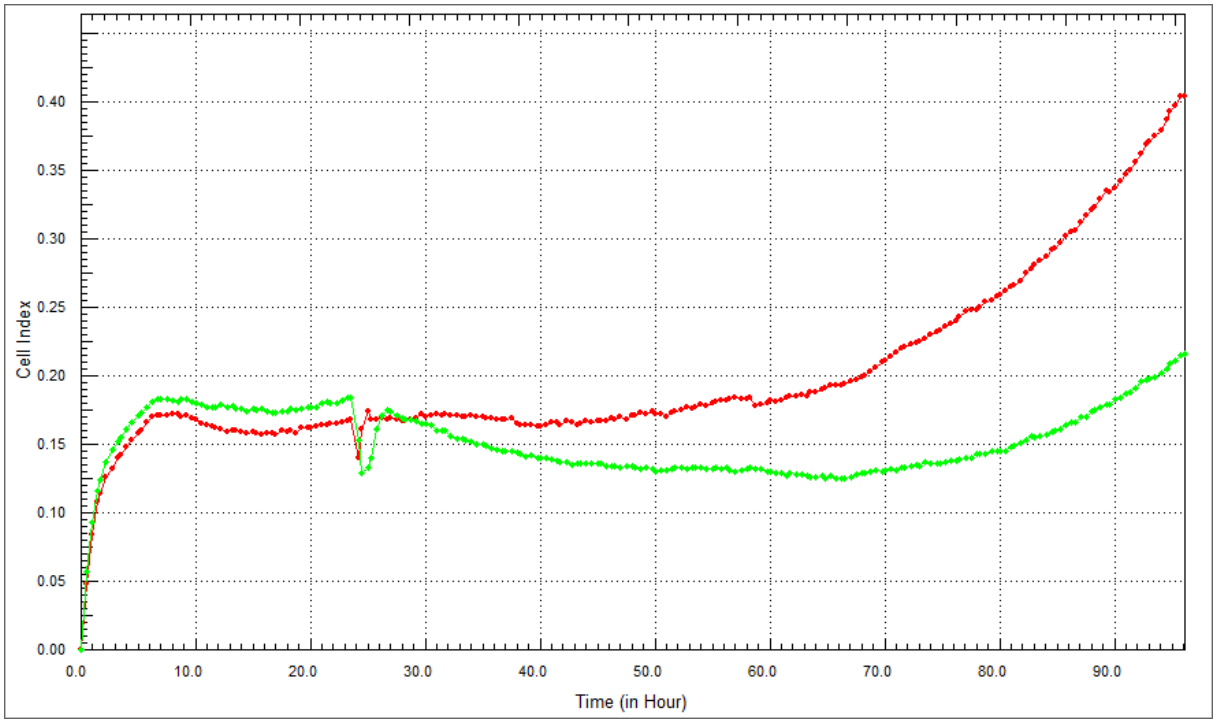
5a


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.45
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

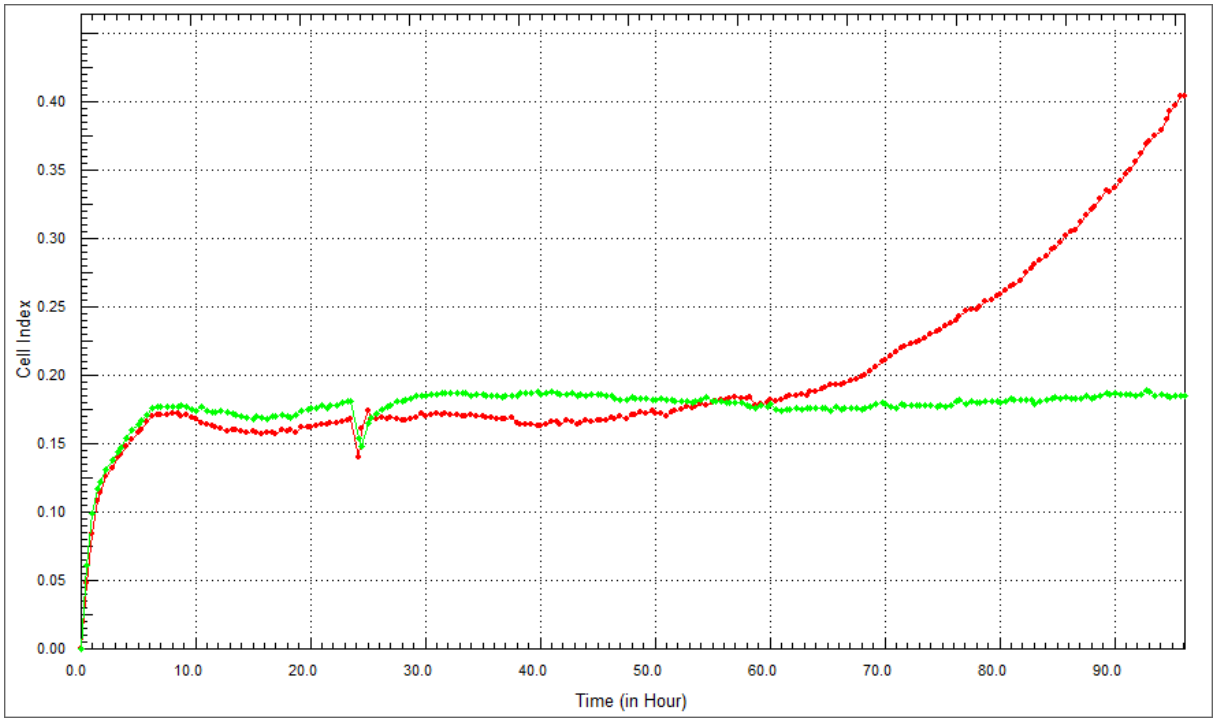
23a


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

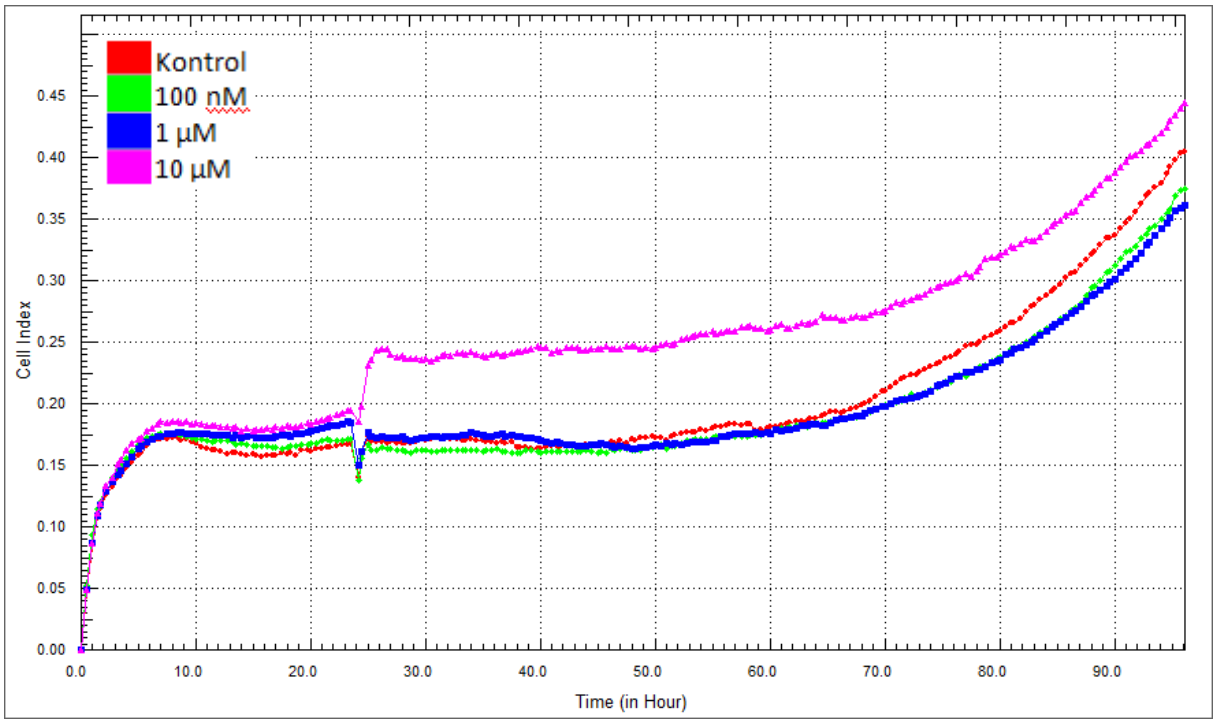
21a


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

22a


Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

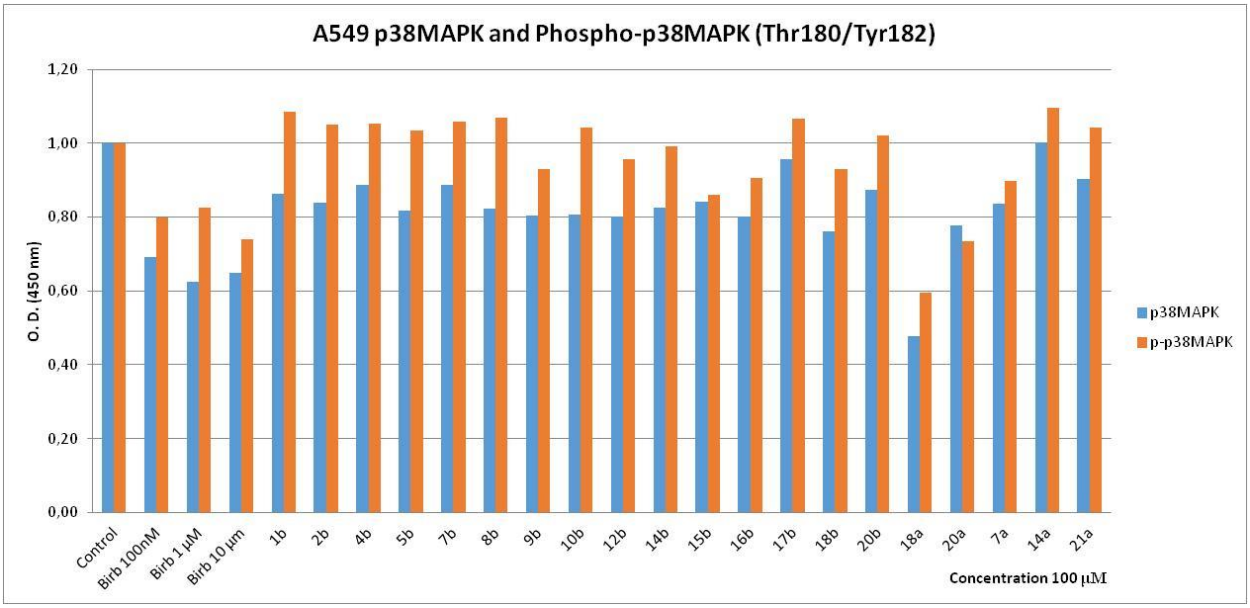
BIRB 796

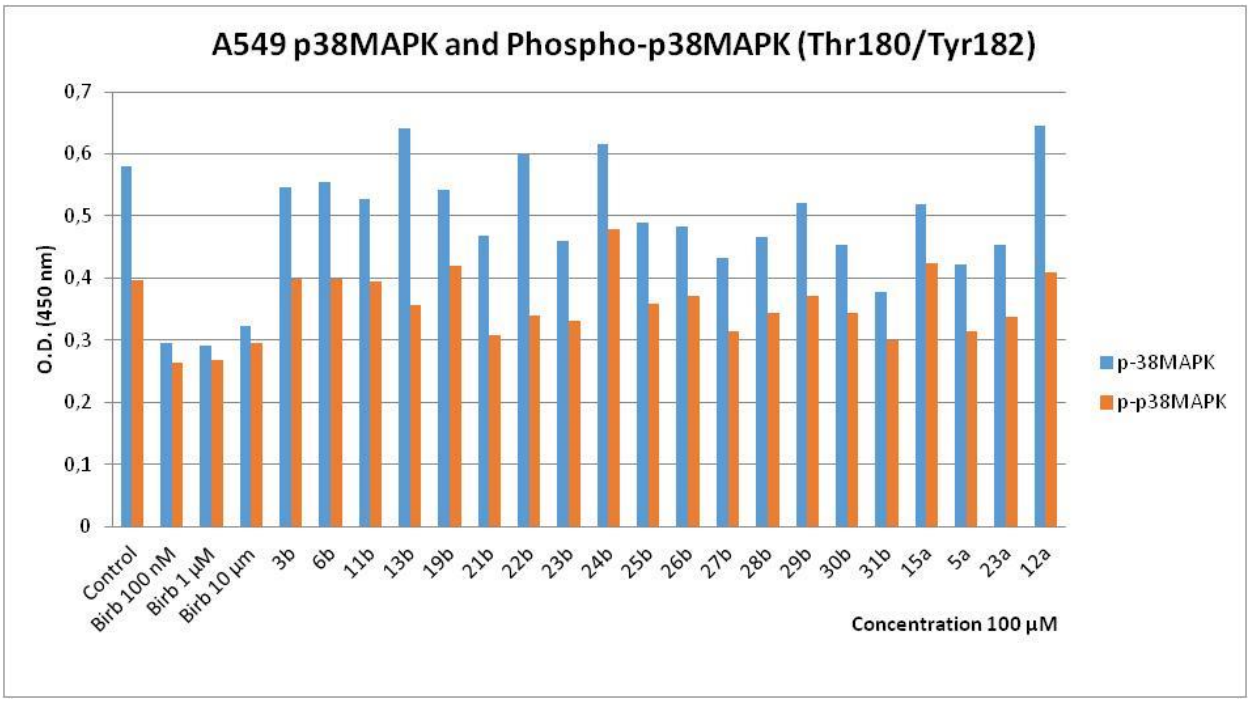

Kontrol
100 nM
1 µM
10 µM
Cell Index
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
0.40
0.45
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
Time (in Hour)

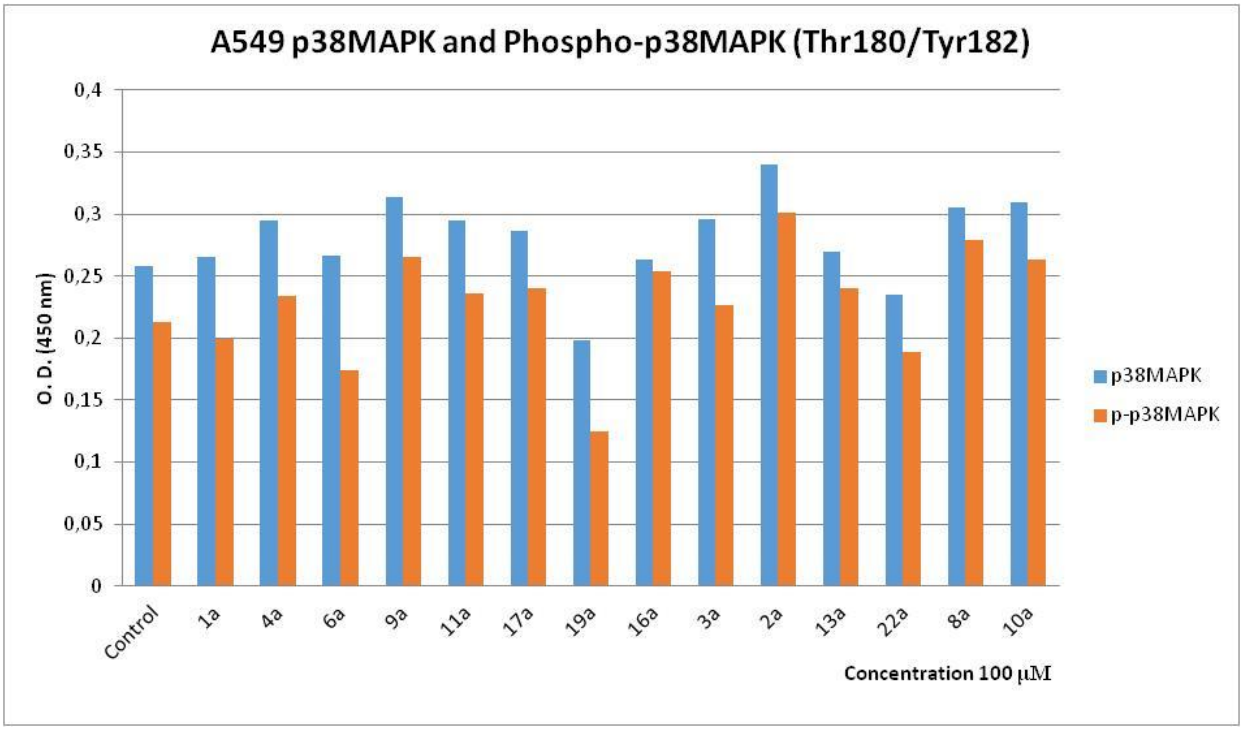
p38 MAPKα ELISA Deney Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin (**1a-23a** ve **1b-31b**) biyolojik aktivite çalışmaları A549, MDA MB 231 ve RL95-2 hücre hatlarında gerçekleştirilmiş olup p38MAPK fosforilasyonunun kantitatif ölçümü gerçekleştirildi.

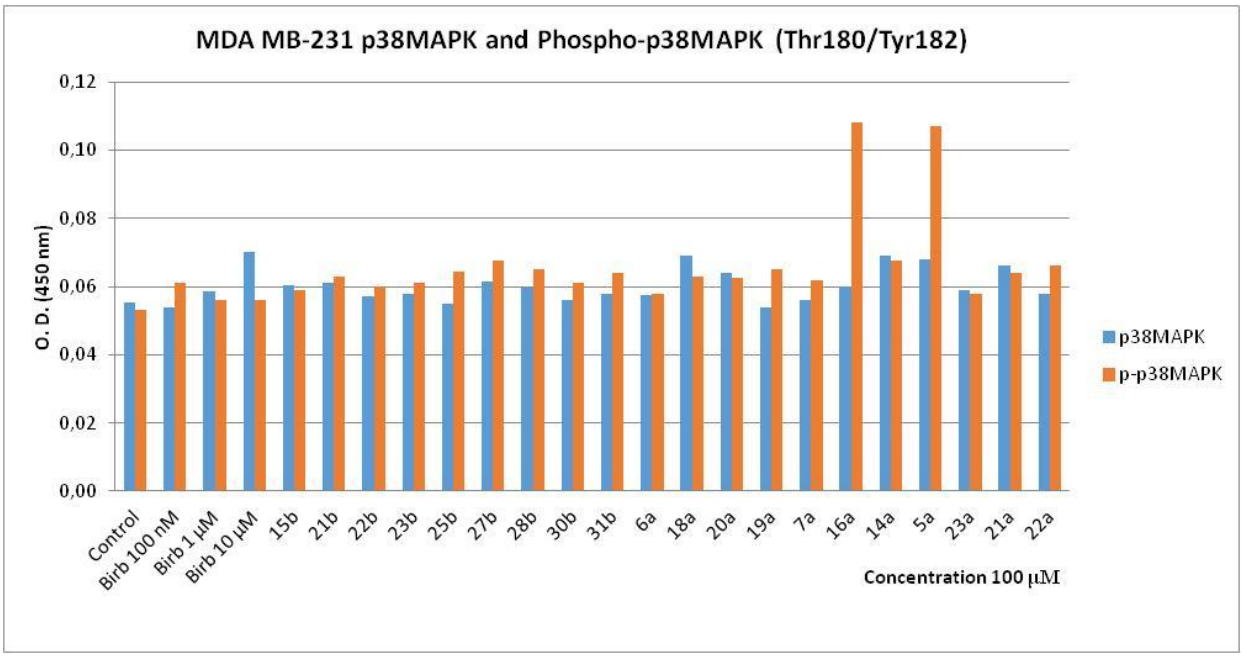
A549 hücreleri için:



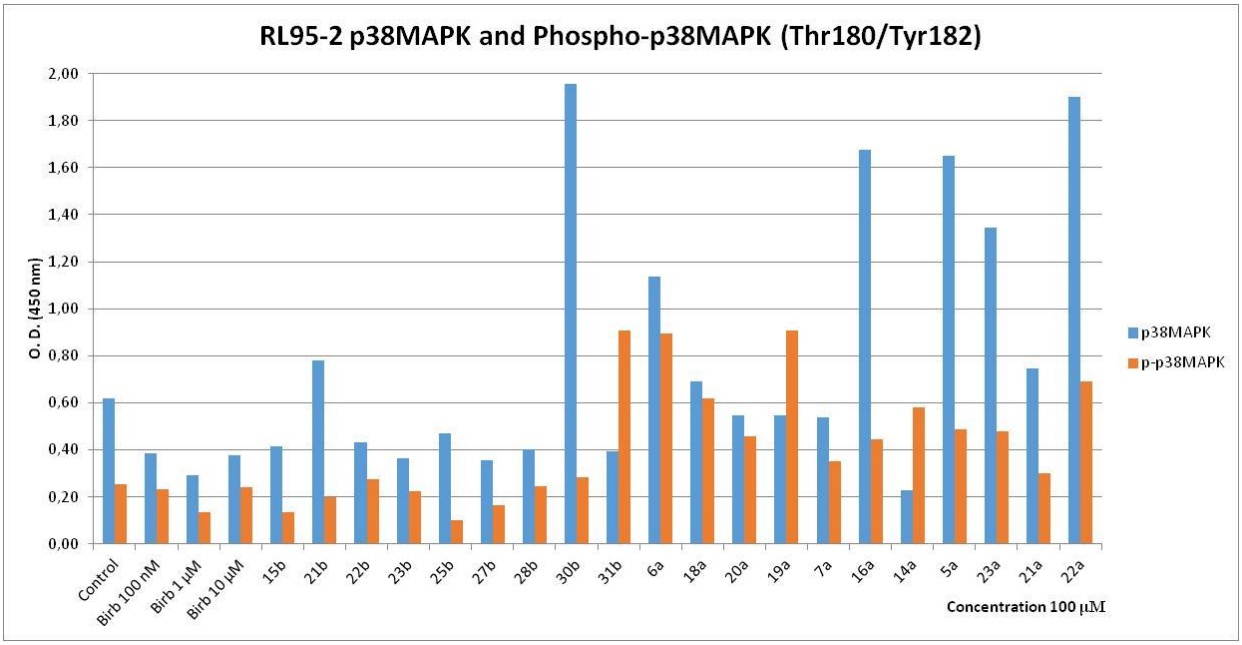




MDA-MB 231 hücreleri için:



RL95-2 hücreleri için:



4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada 2-asetiltiyofen bileşiğinden yola çıkılarak 1-((tiyofen-2-il)tiyazol-2-il)-3-(fenil)üre türevi bileşikler **1a-23a** ve 8 basamakta sentezlenen pirimidin yapısı içeren aminden de **1b-31b** üre bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen bileşikler ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, IR ve HRMS analizleri yapılarak karekterize edildi.

Sentezlenen bileşiklerin (**1a-23a** ve **1b-31b**) gerçek zamanlı hücre analizi deneyleri sonucunda:

Maddelerin A549 hücrelerindeki etkisine bakıldığında; 1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a, 9a, 11a, 12a, 15a, 17a, 20a, 5b, 6b, 8b, 9b, 14b, 15b, 16b ve 17b maddeleri çalışılan konsantrasyonlarda etkisiz bulundu. 16a madde uygulamasından sonraki ilk 24 saatte akut sitotoksik etkili ancak 24. saatten sonra sitostatik etkili olduğu görüldü. 21a ve 23a 100 µM konsantrasyonda 72 saat boyunca sitostatik etki gösterdi. Sitostatik etkiye bakıldığı zaman, madde uygulamasından sonraki 72. saatte hücre endeksini 3,5'e düşüren 23a; 4,25'e düşüren 21a'ya göre daha etkili bulundu. 10a 100 µM konsantrasyonda hücre proliferasyonunu yavaşlattı ancak sitostatik kabul edilecek bir azalmaya neden olmadı. Ayrıca 22a maddesinin 100 µM konsantrasyonda A549 hücrelerinde sitotoksik etki gösterdi. 14a maddesi 100 µM konsantrasyonda madde uygulamasından sonraki 24. saatte toksik etki gösterdi ancak 24.-72. saatler arasında kontrolle aynı hücre endeksi değerlerine ulaştı. 19a maddesi 100 µM'da toksik bulundu. 18a maddesi ise 1, 10 ve 100 µM'da konsantrasyona ve zamana bağlı olarak

sitotoksik etki gösterdi. 18a maddesinin A549 hücresindeki 24., 48. Ve 72. sa IC_{50} değerleri sırasıyla 27,10; 28,58; 25,04 µM olarak xCELLigence yazılımı aracılığıyla hesaplandı.

Maddelerin RL95-2 hücrelerinde etkisine bakıldığında; 7a, 9a, 11a, 12a, 15a, 16a ve 17a maddeleri çalışılan konsantrasyonlarda bu hücreler üzerinde etkisiz bulundu. 18a ve 20a maddelerinin 100 µM konsantrasyonda sitotoksik etkili olduğu görüldü. 4a ve 6a maddeleri 100 µM'da madde uygulamasında 12. saatten sonra hücre çoğalmasını yavaşlattı ve aynı etki 1a, 2a ve 5a maddeleri için aynı konsantrasyonda 16. saatten sonra; 3a, 13a ve 21a maddeleri için 100 µM konsantrasyonda 6. saatten sonra görüldü.14a, 19a ve 23a maddeleri 100µM'da RL95-2 hücrelerinde sitostatik etki gösterdi.

Maddelerin MDA MB 231 hücrelerinde etkisine bakıldığında; 5a, 6a, 7a, 14a, 19a, 24a, 15b, 21b, 22b, 23b, 25b ve 30b maddeleri çalışılan konsantrasyonlarda bu hücre üzerinde etkisiz bulundu. 20a, 21a, 22a, 23a, 27b ve 28b maddeleri hücreler üzerinde sitostatik etki gösterdi. 31b maddesi ilaç uygulamasından 16. Saatten sonra sitotoksik etkili olduğu görüldü. 16a ve 18a maddeleri 100 µM konsantrasyonda zaman bağlı olarak MDA MB 231hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdi.

Sentezlenen bileşiklerin hücrelerde sitotoksik etkilerini hangi mekanizma üzerinden gerçekleştirdiğini belirlemek amacıyla p38MAPK'ın fosforilasyon derecesi değerlendirilmiştir. Bu amaçla pozitif kontrol olarak p38 MAPK inhibitörü BİRB796 maddesi kullanılmıştır. Gerçekleştirilen deneylerde özellikle A549 ve RL95-2 hücrelerinde BİRB'ün p38MAPK'ı özellikle 1uM konsantrasyonda inhibe ettiği gösterilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin p38MAPK inhibisyonu pozitif kontrol BİRB ile karşılaştırıldığında A549 hücrelerinde en güçlü p38 inhibisyonu 18a ve 19a maddeleri yapmıştır. Bunun dışında 5a, 20a, 21b, 22b, 23b, 27b, 31b BIRB'le hemen hemen aynı inhibisyon derecesine sahiptir. Ayrıca 6a, 22a, 23a, 26b, 29b, 30b maddeleri kontrole göre p38MAPK fosforilasyonunu azaltmıştır ancak BIRB kadar etkin bulunmamıştır.

RL95-2 hücresinde ise 21b ve 27b maddeleri kontrole göre p38MAPK fosforilasyonunu inhibe etmekle birlikte 15b ve 25b maddeleri BIRB ile hemen hemen aynı düzeyde p38MAPK'ı inhibisyonu yapmıştır.

MDA-MB-231 hücrelerinde p38MAPK kiti çalışmadığı için geçerli bir sonuç alınamamıştır.

Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında sentezlenen bileşikler arasında 18a maddesi denenen tüm hücrelerde sitotoksik bulunmuştur ve p38MAPK'ı da en güçlü inhibe eden bileşiklerden birisi olduğu gösterilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında o nedenle 18a bileşiği etki mekanizması olarak p38MAPK yolağı üzerinden sitotoksik etki gösteriyor olabilir kanaatine

varılmıştır. Diğer maddelerden ise 19a maddesi yine A549 ve RL95-2 hücrelerinde sitotoksik bulunmuş ve aynı zamanda bu hücrelerde p38MAPK'ı inhibe ettiği gösterilmiştir. Sentezlenen maddelerden 23a ise tüm hücrelerde sitostatik etki göstermiştir ve kısmi p38MAPK inhibisyonu yaptığı görülmüştür.

Bu maddeler dışında sentezlenen bileşiklerden farklı hücrelerde farklı sitotoksisite profilleri sergileyen maddeler bulunmakla birlikte bu etkilerini sadece 100uM gibi yüksek bir konsantrasyonda gösterdikleri için bu maddelerin pratikte uygulanabilirliğini kısıtladığı düşünülmektedir.

Çalışmada sentezlenen ve biyolojik aktiviteleri araştırılan toplam 54 maddeden özellikle 18a, 19a ve 23a maddeleri ile ilgili etki mekanizmasını aydınlatmaya yönelik ileri çalışmalar planlanmaktadır ve bu bileşiklerin kanser tedavisinde oldukça umut vaad edici patent alınabilecek ürünler oldukları kanaatine varılmıştır.