

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**ÇOK BİLEŞENLİ REAKSİYONLAR: UĞİ-
BİĞİNELLİ MELEZ REAKSİYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ ve
HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, BİYOAKTİVİTE ve 4D-
QSAR ÇALIŞMALARI**

Proje No: FOA-2014-5365

Öncelikli Alan Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Emin SARIPINAR
Fen Fakültesi/Kimya Bölümü

Arş. Gör. Halis KARATAŞ, Arş. Gör. Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ,
Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK, Yrd. Doç. Dr. Nazmiye SABANCI,
Nuriye DOĞAN
Fen Fakültesi/Kimya Bölümü
Doç. Dr. Fatma ÖZTÜRK KÜP
Fen Fakültesi/Biyoloji Bölümü

Aralık 2017
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Bu proje çalışmasına maddi destek veren Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: FOA-14-5365) teşekkür ederiz.

**ÇOK BİLEŞENLİ REAKSİYONLAR: UĞI-
BİĞİNELLİ MELEZ REAKSİYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ ve
HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, BİYOAKTİVİTE ve 4D-
QSAR ÇALIŞMALARI**

ÖZET

Bu çalışmada sentezini tasarladığımız bileşikler; gerek ilaç yapısındaki pirimidin temelli bileşikler, gerekse çok çeşitli biyolojik aktiviteleri olan heterosiklik yapıları içermeleri sebebiyle önem arz etmektedir. Bu proje kapsamında amacımız ilk aşamada deneysel olarak; ilaç aktif ve enzim inhibisyon özellikleri birçok çalışmada ortaya çıkmış ve kanıtlanmış olan heterosiklik yapılarını içeren bileşiklerin sentezlenmesi, sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite tayinlerinin gerçekleştirilmesidir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları NMR (^1H -NMR ve ^{13}C -NMR) Spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: heterosiklik bileşikler, EC-GA, biyolojik aktivite

**MULTI COMPOUND REACTIONS: DEVELOPMENT OF UGI-BIGINELLI MELEZ
REACTIONS ANDSYNTHESIS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS,
BIOACTIVITY AND 4D-QSAR STUDIES**

ABSTRACT

Compounds in which we design synthesis in this work; pyrimidine-based compounds, both in drug form, and in heterocyclic structures with a wide range of biological activities. Within the scope of this project, our goal is to experimentally; drug active and enzyme inhibition properties have been established in many studies and the synthesis of compounds containing the proven heterocyclic structures is the realization of biological activity determinations of the synthesized compounds. The structures of the synthesized compounds were determined by NMR (^1H -NMR and ^{13}C -NMR) spectroscopy

Keywords: heterocyclic compounds, EC-GA, biological activity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi

I. BÖLÜM

1. GİRİŞ.....	1
1.2. Aminoguanidinler.....	3

II. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	14
2.2. Deneyde Kullanılan Araç ve Cihazlar.....	14
2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar.....	15
2.4. Aminoguanidin Türevlerinin Sentezi.....	15
2.5. Malonitril Türevlerinin Sentezi.....	16
2.6. Malonitril Türevleri ile Aminoguanidinlerin Reaksiyonları.....	16

2.6.1 Reaksiyonların Genel Yapılışı.....	16
2.6.2. HK1: 5-Amino-2,7-dip-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	16
2.6.3.HK2:5-Amino-2-phenyl-7-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile	18
2.6.4. HK3: 5-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-7-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	19
2.6.5.HK6:5-amino-7-(4-fluorophenyl)-2-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	20
2.6.7.HK8:5-amino-7-(4-chlorophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	21
2.6.8. HK16: 5-amino-7-(4-chlorophenyl)-2-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	22
2.6.9.HK17:5-Amino-7-(3-bromophenyl)-2-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	23
2.6.10.HK18:5-Amino-2-p-tolyl-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	24
2.6.11.HK20:5-Amino-7-(3-bromophenyl)-2-(4-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	25
2.6.12.HK26:N-(4-(5-Amino-8-cyano-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidin-7-yl)phenyl)acetamide.....	26
2.6.13.HK27:5-Amino-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-7-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	26
2.6.14.HK28:5-Amino-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-7-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	28
2.6.15.HK29:5-Amino-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	28
2.6.16. HK30: 5-amino-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-7-(4-ethoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	30
2.6.17. HK31: 5-Amino-7-(3-bromophenyl)-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	31
2.6.18.HK33:5-Amino-2,7-bis(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile.....	32
2.6.19.HK37:5-Amino-2,7-bis(4-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-	

carbonitrile.....	33
2.6.20.HK39:5-Amino-2,7-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f] pyrimidine-8-carbonitrile.....	34
2.7. Aminoguanidinlerin Çeşitli İzotiyosiyanatlarla Reaksiyonları; N-(aminoamidino) tiyoüre Sentezi.....	35
2.8. N-(aminoamidino)tiyoürelerle DMAD'nın Reaksiyonları: 4-oxo-1,3-thiazolidin-5- ylidene acetate Türevlerinin Sentezi.....	36
2.9. Maddelerin Antimikrobiyal Sonuçları.....	37
2.10. Agaroz Jel Elektroforezi ile Bileşik–DNA Etkileşimi Sonuçları.....	45

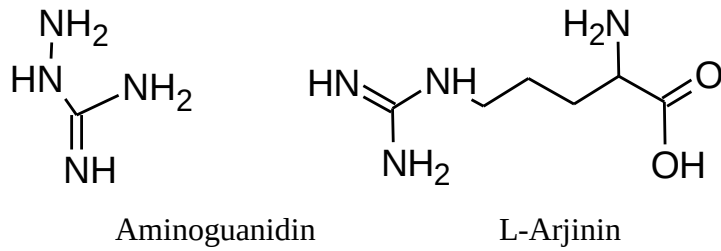
III. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ.....	55
KAYNAKLAR.....	56

BÖLÜM-1

1.GİRİŞ

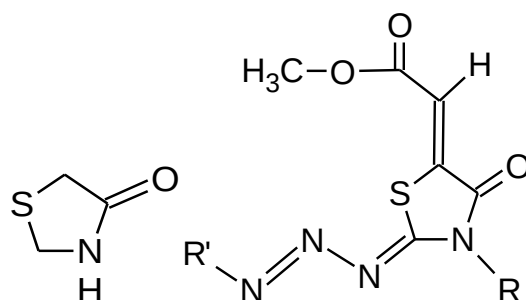
Aminoguanidin (AMG), yaklaşık olarak 100 yıldan beri bilinmesinin yanı sıra bir guanidin türevi olup hidrazin bileşikler sınıfına dahil edilmektedir. AMG yapısal olarak L-Arjininaminoasiti ile benzerlik göstermektedir. AMG'nin ve L-Arjininin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiş olup L-Arjinin de guanidin grubu içermektedir. Bu bileşik nitrikoksit sentaz (NOS)'ın katalitik etkisiyle nitrik oksit (NO)'ın oluşumunda önemli bir moleküldür [1].



Şekil 1. Aminoguanidin ve L-Arjininin Kimyasal Yapısı

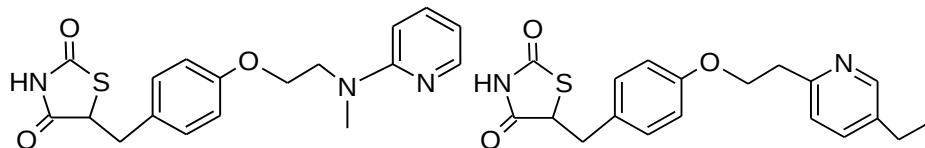
Aminoguanidin ve türevlerinin önemli biyolojik etkileri olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. Bu bileşiklerin genellikle diaminoksidaz inhibisyonu gibi biyolojik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Güçlü bir antioksidan olan AMG'nin diyabette olası komplikasyonlara karşı yararlı etkileri olduğu farklı hayvan modellerinde gösterilmiştir. Ayrıca, diyabette AMG'nin kullanımına ilişkin klinik denemeler yürütülmektedir. AMG'nin Alzheimer ve parkinson hastalıklarına karşı da kullanılabileceğine dair çalışmalara rastlanmıştır. AMG'nin katarakt oluşturulmuş sıçanlarda antikatarakt aktivitesi özelliği olduğu bulunmuştur. Son dönemlerde, AMG yaşlanmayı geciktirici yeni ve umut vadeden bir bileşik olarak görülmektedir. Yaşla artan damar sertliğinin AMG uygulanmasıyla azaldığı tespit edilmiştir [2].

Guanidinler gibi tiazolidinler ve türevleri Tip 2 diyabet hastalarında kullanılan ağızdan alınan yeni antidiyabetik sınıf ilaçlardır [3]. Thiazoldin-4-on temel iskeleti heterosiklik bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiazolidinler boyar maddelerin sentezinin yanı sıra antikanser, anti-inflamatory, antimikrobiyal antitansiyon, antimantar, antituberkoliz, antiaids gibi aktiviteleri bilinmektedir [4].



Şekil 2. Tiazolidinlerin genel yapısı

Bunlardan avandia (rosiglitazone) ve aktos(pioglitazone) kandaki şeker seviyesini kontrol amacıyla kullanılan oral bir diyabet ilacıdır [5].



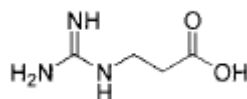
Son on yılda geliştirilen bazı bileşiklerde hem aminoguanidin yapısı hem de tiyazol halkası içeren yeni bileşiklerin biyolojik yönden öneme sahip olduğu gözlenmiştir. Yukarıda bahsedilen aktiviteye sahip söz edilen hastalıkların tedavisi açısından umut vadedecek yeni ve etkin aminoguanidin yapısı hem de tiyazol halkası içeren biyolojik aktivite göstermesi muhtemel olan yeni bileşikler sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Organik maddelerin yarısını oluşturan heterosiklik bileşikler oldukça öneme sahiptirler. Heterosiklik bileşikler ilaçların, çoğu vitaminlerin, doğal maddelerin antitümör, antibiyotik, antidiyabetik gibi biyolojik yönden aktif maddelerin yapısında bulunurlar. Bunların dışında boya, sensör, polimer maddeler için de önemli bileşiklerdir. Asetilen türevleri önemli heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan maddelerden biridir. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmada biyolojik yönden öneme sahip olabileceğini düşündüğümüz yapısal iskeletinde hem aminoguanidin yapısı hem de tiyazol halkası içeren yeni bileşikler sentezlenmesi planlanmıştır. Bahsedilen aktiviteye sahip söz edilen hastalıkların tedavisi açısından umut vadedecek yeni ve etkin bileşiklerin sentezlenmesi için DMAD ile N-(aminoamidino)tiyoüre başlangıç maddesi olarak kullanmayı ve bunların reaksiyonlarını yaparak guanil-tiazolidin türevlerini sentezlemeyi hedeflemekteyiz.

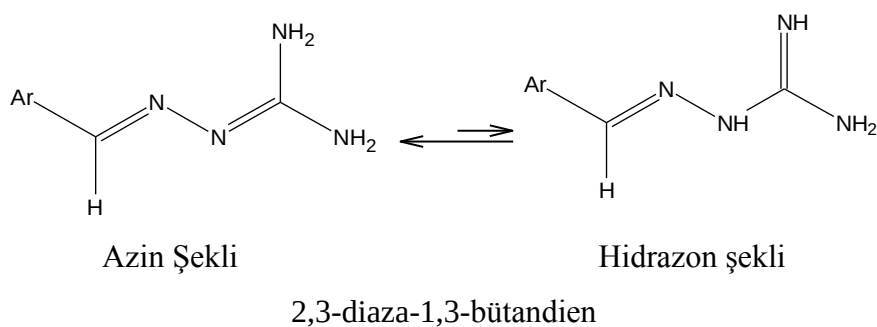
1.2. Aminoguanidinler

3-guanidinon propiyonikasit bileşiğinin hem insülin hem de kilo kaybına neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu bileşik hem kreatinin taşınmasına hem de kreatin kinazın aktivitesine etkili olduğu bulunmuştur [6].



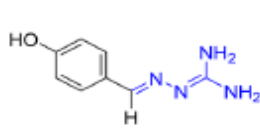
3-guanidinon propiyonikasit

Aminoguanidinin okso bileşikler ile (aldehit, keton) kondenzasyon reaksiyonları sonucu aminohidrazonlar olarak da bilinen guanilhidrazonlar elde edilir. Bu bileşikler antiprotozoal, antibakteriyel, antimalaryal, tripanosidal, antisekretuar, antidiyaretik, antikoagülan, antihipertansif, antiviral, antilösemik, kardiyotoni, antikanser aktivitelerine sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni kanser ilaçları olabileceği rapor edilmiştir. Tıbbi önemi dışında önemli heterosiklik bileşiklerin sentezi için de kullanılmaktadır. Bu bileşikler aşağıda görüldüğü gibi 1,3-H kayması sonucu azin $\rightleftharpoons$ hidrazon tautomerisi gösterirler.

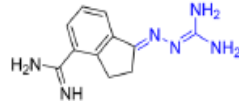


Şekil 3. Guanil hidrazonların muhtemel iki tautomerik formu

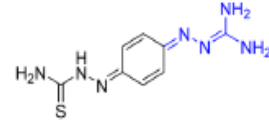
Azin tautomerlerinin hidrazon tautomerlerine göre 3-8 kcal/mol daha kararlı olduğu bulunmuştur. Aşağıda biyolojik yönden aktif bazı önemli guanidin türevleri görülmektedir [7].



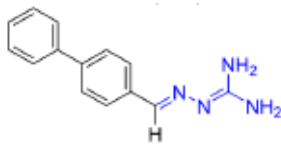
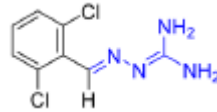
MAO İnhibitör



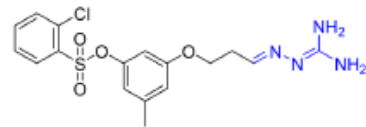
SAMDC İnhibitör



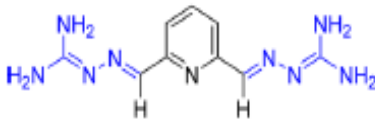
Antiseptik Ajan

Antibakteriyel Ajan
İnhibitör

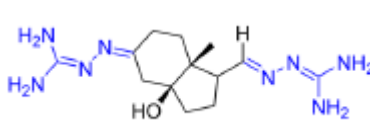
Antihipertansif Ajan



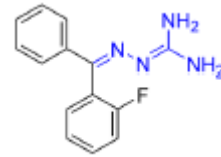
Trombin



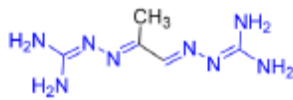
Trypanosidal Ajan



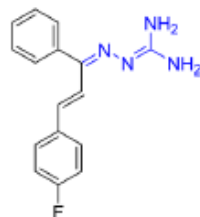
İnotropik Ajan



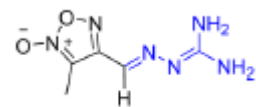
Antimalaryal Ajan



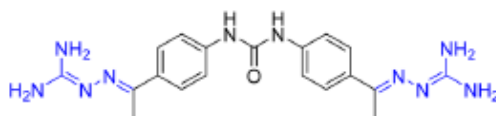
Antikanser Ajan



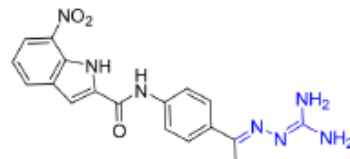
Antitubulin Ajan



Yüksek Enerji materyali

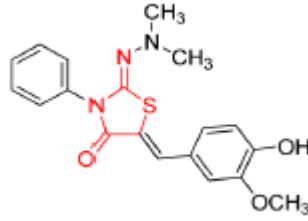
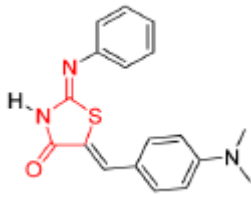


Chk İnhibitör(NSC 1095655)

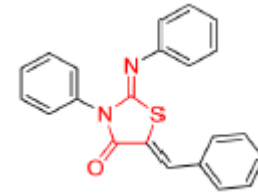
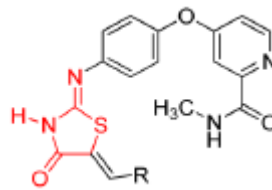
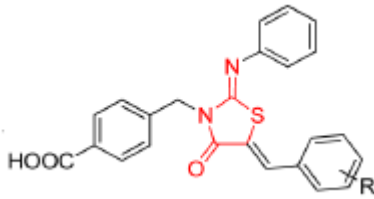


Chk İnhibitör

2-iminotiazolidin-4-on çekirdeği biyolojik olarak aktif farmakofor grubu olarak kabul edilmekte ve bunların sentezi organik kimyada çok önemli konular arasında gösterilmektedir. Bu çekirdek aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi çok geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Antikanser aktif S1P1 reseptör agonist, antiaids, antidiyabetik, antitümör, antiinflamator kardiyovisküler etkisi, antimikrobiyal, tüberküloz, antihipertansiyon, antibakteriyal gibi etkiye sahip bileşiklerdir. Bu bileşiklerden bazıları aşağıda verilmiştir [8].



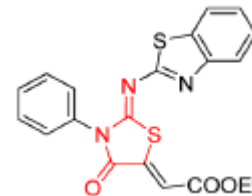
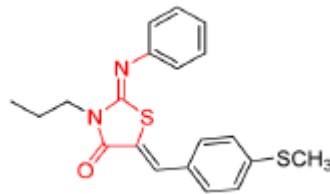
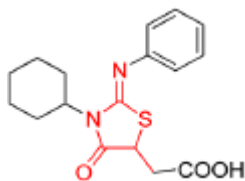
Antikanser Aktivite Ağızdan etkili S1P1 reseptör Agonistleri Meme ve akciğer kanserine karşı sitotoksiste



Antidiyabetik Aktivite

Potansiyel Antiproliferatif Ajanlar Aktivite

Antiinflamatuvar

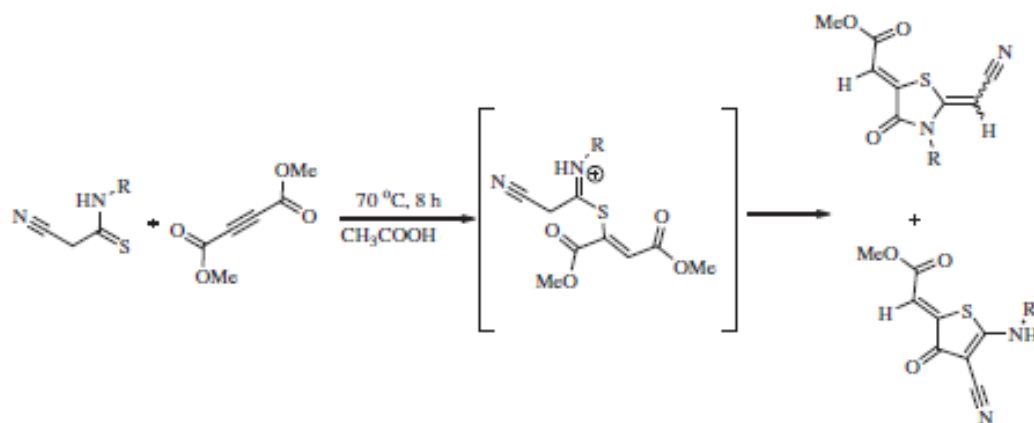


Kardiyovüskiler Aktivite

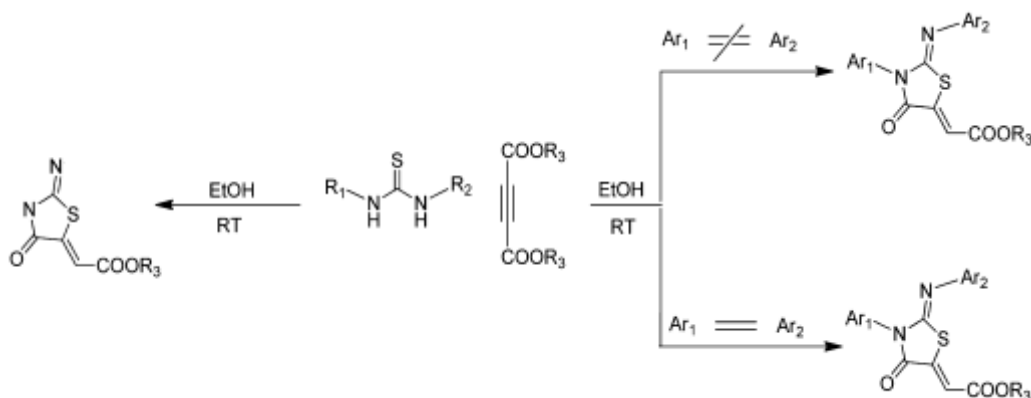
Antimoebik aktivite

Aldoz redüktaz inhibitörü

Siyanotiyoasetamitlerin dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) ile reaksiyonunda tiazolidin sistemleri elde edilmiştir [9]. Reaksiyon denklemi aşağıdadır.



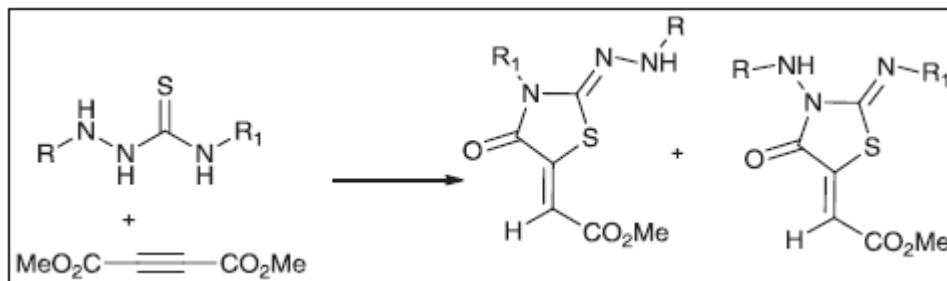
Simetrik ve asimetrik 1,3-diariltiyoüre ile dimetilasetilendikarboksilat (DMAD)'nin oda sıcaklığındaki etanoldeki çözeltisinde katalize gerek olmadan 4-okstiazolidin türevleri çevreci ve etkili metotla sentez edilmiştir. Aşağıda reaksiyon denklemi görülmektedir.



Literatürde tiyoürenin dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) ile reaksiyonunda 5 ve 6 üreli heterosiklik bileşikler elde edilmektedir. Genel olarak metil alkol, aseton, susuz diklormetan, THF, etil laktat gibi çözücüler reaksiyon ortamı olarak kullanılmaktadır [8].

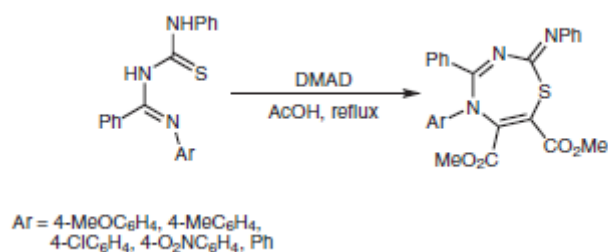
Hidrazine karbotiyoamitlerin (tiyosemikarbazitler) elektronca eksik bileşikler ile reaksiyonundan tiazoller sentezlenir. Tiyosemikarbazitlerin DMAD ile reaksiyonunda

tiazolidin-4-on'lar elde edilmiştir. Hidrazinkarbontioamidler dimetil asetilendikarboksilat ile yüksek verimde 4-oxo-Z-(tiazolidin-5-ylidin)acetat türevleri vermek üzere reaksiyona girerler. Bazı muhtemel reaksiyon mekanizmaları literatürde mevcuttur [10].

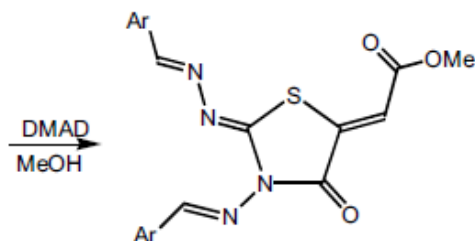
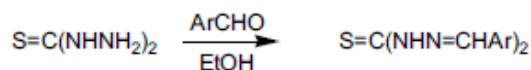


Bu bileşikler çeşitli biyolojik aktivite gösteren bileşiklerdir. Bu bileşikler antimikrobiyal, antimikrobakteriyel, antiaids, antiinflammatory ve antikanser özellikleri olan yapılardır [11]. Tiyosemikarbazitlerin DMAD ile reaksiyonunda tiazolidin-4-on'lar sentez edilmiştir [10].

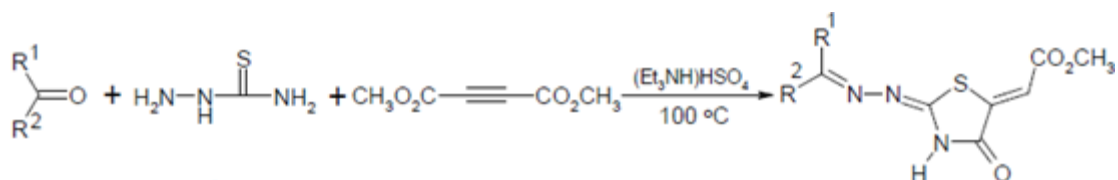
DMAD' nin tiyoüre ile reaksiyonunda 4-tiazolidinon türevleri hazırlanır. Ayrıca çeşitli tiyosemikarbazon türevleri ile yine bu türevler hazırlanır. Tiyosemikarbazonların asetik asitli ortamda geri soğutucu altında kaynatılmasıyla yedili halka olan tiyodiazepinler elde edilmektedir [12] . Aşağıda reaksiyon denklemi görülmektedir.



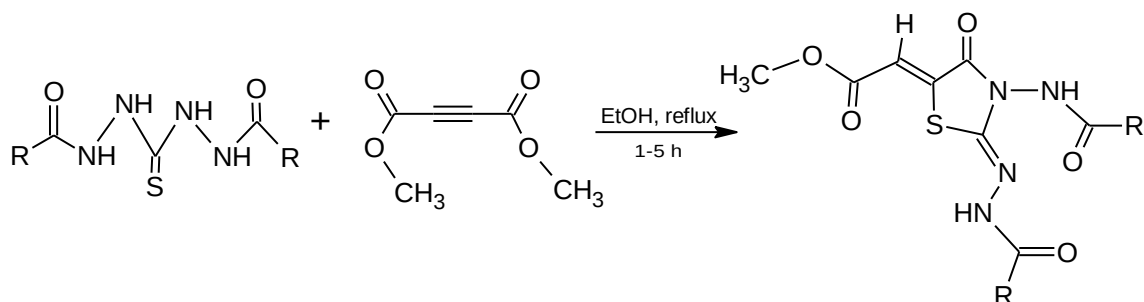
Tiyokarbonodihidrazonların DMAD ile metanollü reaksiyonundan trisubstitü tiazolidin-4-on bileşikleri sentez edilmiştir [13].

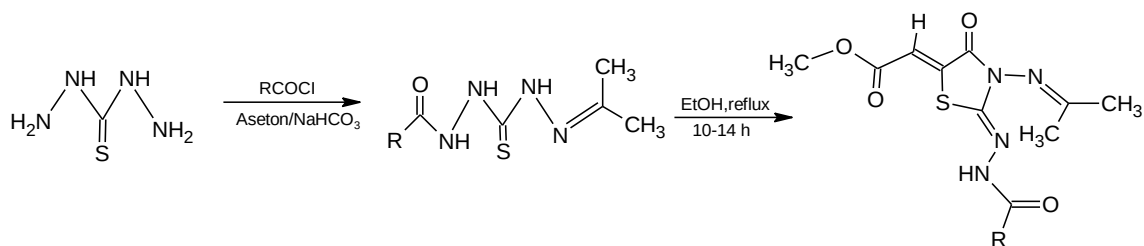


Tiyosemikarbazonların DMAD ile reaksiyonunda 4-oxo-thiazolidin-5-ylidene maddesi elde edilir. Tiyosemikarbazitlerden elde edilen tiazolidinler, karbonil bileşikleri ve DMAD 'nin tek basamak çok bileşenli reaksiyonu aşağıdaki şekilde verilmiştir [14].

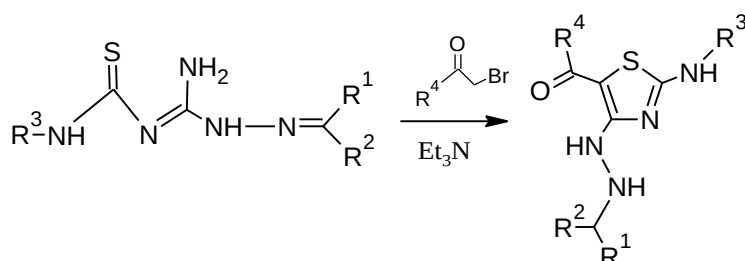


Diaçil tiyokarbohidrazitlerin DMAD ile reaksiyonunda 4-okso-tiazolidin-5-ylidin asetatlar yüksek verimle elde edilir. Diaçiltiyokarbohidrazitlerin dimetil but-2-ynedioatlarla etanol içinde geri soğutucuda reaksiyona sokulduğu zaman yüksek verimde 4-oxa-thiazolidine-5-ylidene- acetat oluştururlar. İlk kez sentezlenmiş N-(2-(propan-2-ylidene) hydrazine-carbonothioyl)arylhydrazidlerindimethyl but-2-ynedioatlarla reaksiyonu(Z)-methyl-2-arylhydrazide-4-oxo-3-(propan-2-ylideneamino) thiazolidine-5-ylidene)-acetatları verirler. Mekanizma ve Antitümör ve antioksidan aktiviteleri çalışmada verilmiştir.



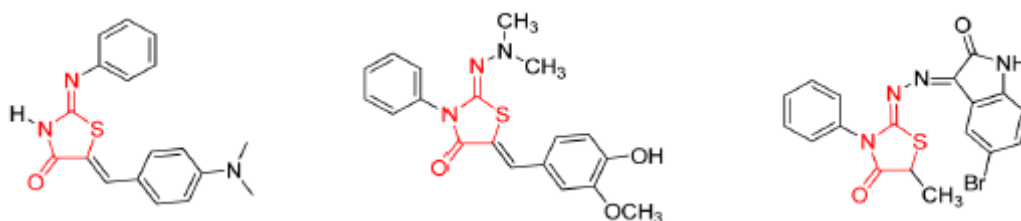


N-(aminoamidino)tiyoüre 'lerin α -haloketonlar ile ılıman şartlardaki reaksiyonunda 4-hidrazinotiazoller sentezlenmiştir [15].

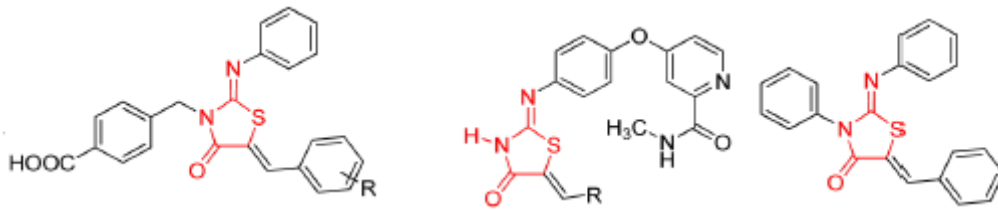


Bu çalışmada biyolojik yönden öneme sahip olabileceğini düşündüğümüz yapısal iskeletinde aminoguanidin yapısı hem de tiyazol halkası içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesi planlanmıştır. Yukarıda bahsedilen aktiviteye sahip söz edilen hastalıkların tedavisi açısından umut vadedecek yeni ve etkin bileşiklerin sentezlenmesi için DMAD ile N-(aminoamidino)tiyoüre'yi başlangıç maddesi olarak kullanmayı ve bunların reaksiyonlarını yaparak guanil-tiazolidin türevlerini sentezlemeyi hedeflemekteyiz.

2-iminotiazolidin-4-on çekirdeği biyolojik olarak aktif farmakofor grubu olarak kabul edilmekte ve bunların sentezi organik kimyada çok önemli konular arasında gösterilmektedir. Bu çekirdek aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi çok geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Antikanser aktif S1P1 reseptör agonist, antiaids, antidiyabetik, antitümör, antiinflamator kardiyovisküler etkisi, antimikrobiyal, tüberküloz, antihipertansiyon, antibakteriyal gibi etkiye sahip bileşiklerdir. Bu bileşiklerden bazıları aşağıda verilmiştir [8].



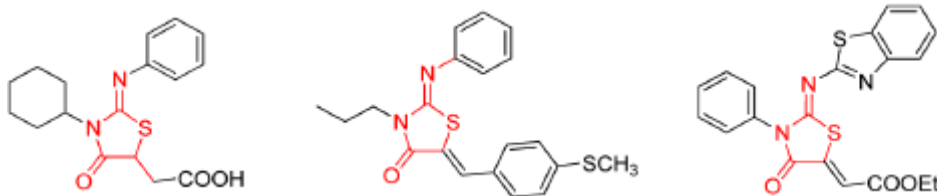
Antikanser Aktivite Ağızdan etkili S1P1 reseptör Agonistleri Meme ve akciğer kanserine karşı sitotoksisite



Antidiyabetik Aktivite

Potansiyel Antiproliferatif Ajanlar Aktivite

Antiinflamatuvar

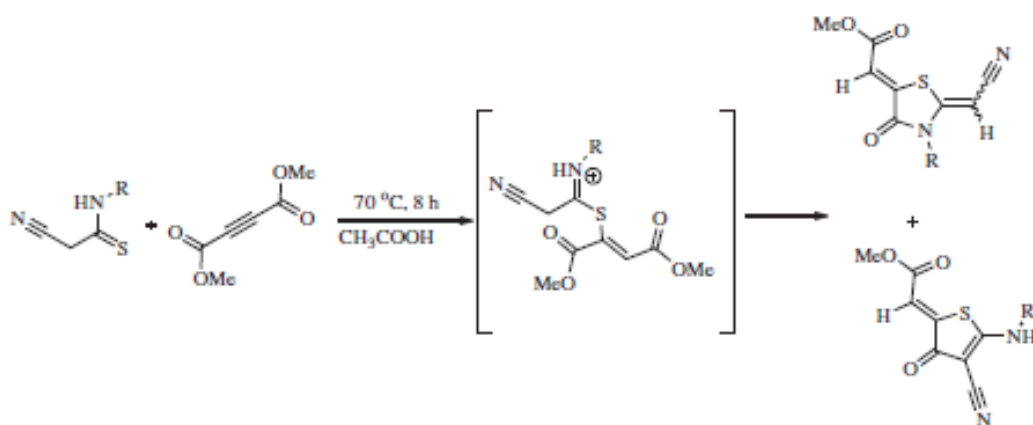


Kardiyovüskiler Aktivite

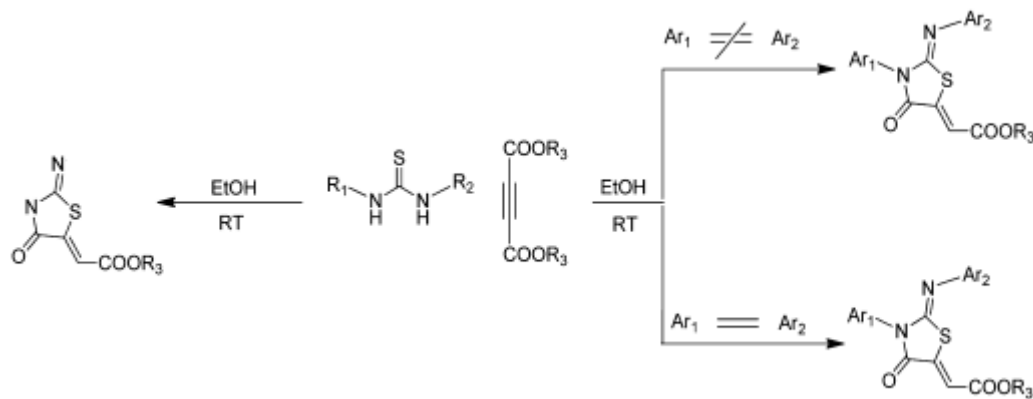
Antimoebik aktivite

Aldoz redüktaz inhibitörü

Siyanotiyoasetamitlerin dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) ile reaksiyonunda tiazolidin sistemleri elde edilmiştir [9]. Reaksiyon denklemi aşağıdadır.

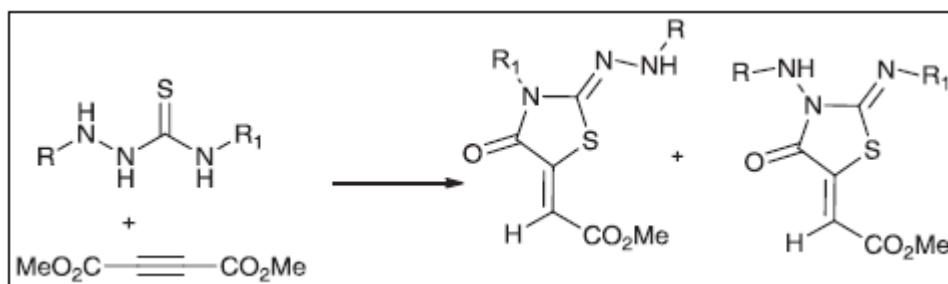


Simetrik ve asimetrik 1,3-diariltiyoüre ile dimetilasetilendikarboksilat (DMAD)'nin oda sıcaklığındaki etanoldeki çözeltisinde katalize gerek olmadan 4-okstiazolidin türevleri çevreci ve etkili metotla sentez edilmiştir. Aşağıda reaksiyon denklemi görülmektedir.



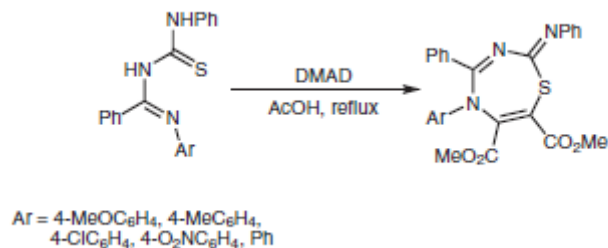
Literatürde tiyoürenin dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) ile reaksiyonunda 5 ve 6 üreli heterosiklik bileşikler elde edilmektedir. Genel olarak metil alkol, aseton, susuz diklormetan, THF, etil laktat gibi çözücüler reaksiyon ortamı olarak kullanılmaktadır [8].

Hidrazine karbotiyoamitlerin (tiyosemikarbazitler) elektronca eksik bileşikler ile reaksiyonundan tiazoller sentezlenir. Tiyosemikarbazitlerin DMAD ile reaksiyonunda tiazolidin-4-on'lar elde edilmiştir. Hidrazinkarbondiyoamidler dimetil asetilendikarboksilat ile yüksek verimde 4-oxo-Z-(tiazolidin-5-ylidin)acetat türevleri vermek üzere reaksiyona girerler. Bazı muhtemel reaksiyon mekanizmaları literatürde mevcuttur [10].

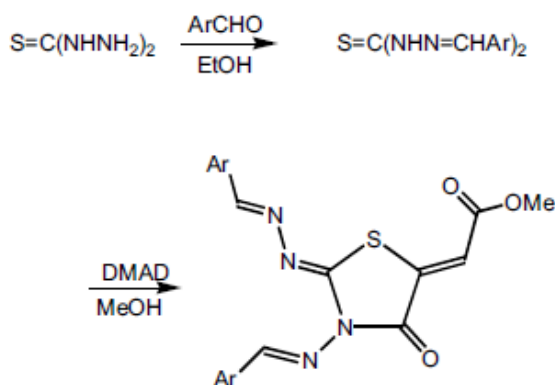


Bu bileşikler çeşitli biyolojik aktivite gösteren bileşiklerdir. Bu bileşikler antimikrobiyal, antimikrobakteriyel, antiaids, antiinflammatory ve antikanser özellikleri olan yapılardır [11]. Tiyosemikarbazitlerin DMAD ile reaksiyonunda tiazolidin-4-on'lar sentez edilmiştir [10].

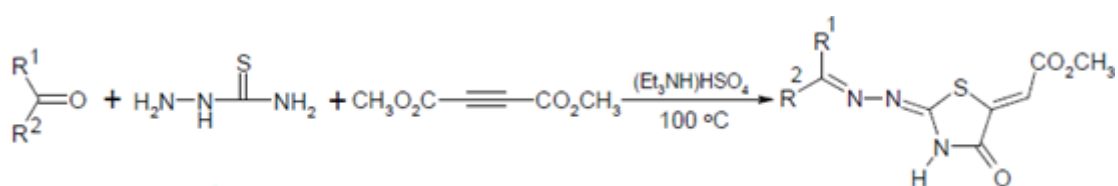
DMAD' nin tiyoüre ile reaksiyonunda 4-tiazolidinon türevleri hazırlanır. Ayrıca çeşitli tiyosemikarbazon türevleri ile yine bu türevler hazırlanır. Tiyosemikarbazonların asetik asitli ortamda geri soğutucu altında kaynatılmasıyla yedili halka olan tiyodiazepinler elde edilmektedir [12] . Aşağıda reaksiyon denklemi görülmektedir.



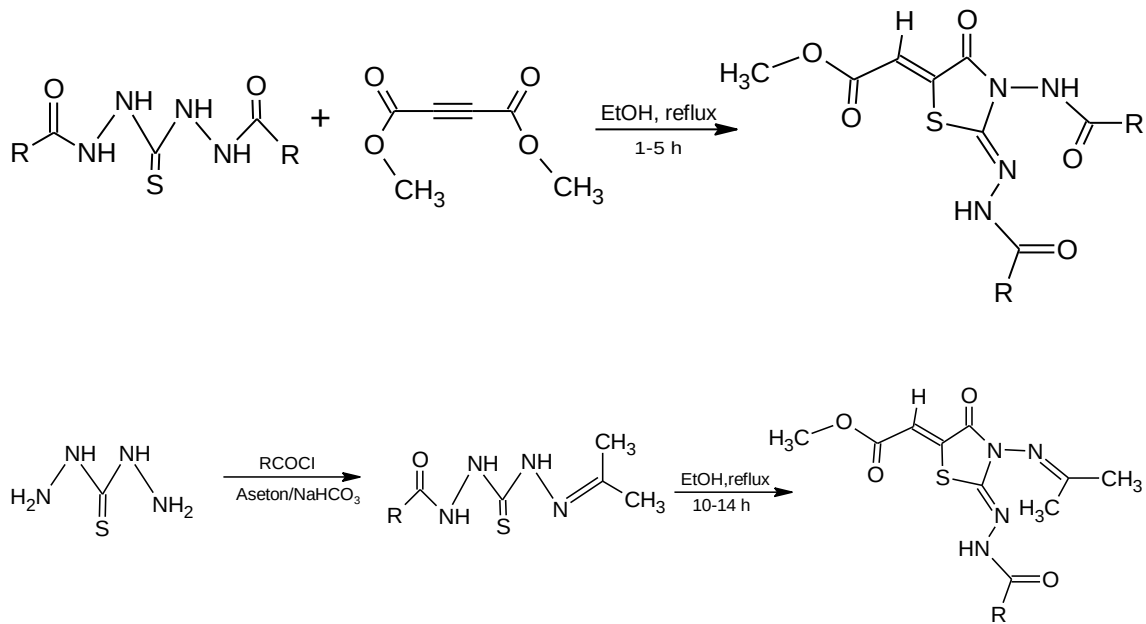
Tiyokarbonodihidrazonların DMAD ile metanollü reaksiyonundan trisubstitü tiazolidin-4-on bileşikleri sentez edilmiştir [13].



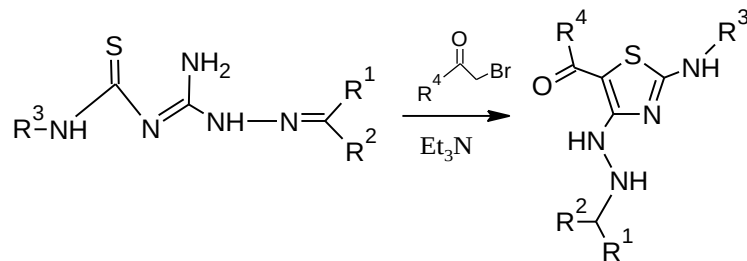
Tiyosemikarbazonların DMAD ile reaksiyonunda 4-oxo-thiazolidin-5-ylidene maddesi elde edilir. Tiyosemikarbazitlerden elde edilen tiazolidinler, karbonil bileşikler ve DMAD 'nin tek basamak çok bileşenli reaksiyonu aşağıdaki şekilde verilmiştir [14].



Diaçil tiyokarbohidrazitlerin DMAD ile reaksiyonunda 4-okso-tiazolidin-5-ylidin asetatlar yüksek verimle elde edilir. Diaçiltiyokarbohidrazitlerin dimetil but-2-yenedioatlarla etanol içinde geri soğutucuda reaksiyona sokulduğu zaman yüksek verimde 4-oxa-thiazolidine-5-ylidene- acetat oluştururlar. İlk kez sentezlenmiş N-(2-(propan-2-ylidene) hydrazine-carbonothioyl)arylhydrazidlerindimethyl but-2-yenedioatlarla reaksiyonu(Z)-methyl-2-arylhydrazide-4-oxo-3-(propan-2-ylideneamino) thiazolidine-5-ylidene)-acetatları verirler. Mekanizma ve Antitümör ve antioksidan aktiviteleri çalışmada verilmiştir.



N-(aminoamidino)tiyoüre 'lerin α -haloketonlar ile ılıman şartlardaki reaksiyonunda 4-hidrazinotiazoller sentezlenmiştir [15].



Bu çalışmada biyolojik yönden öneme sahip olabileceğini düşündüğümüz yapısal iskeletinde aminoguanidin yapısı hem de tiyazol halkası içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesi planlanmıştır. Yukarıda bahsedilen aktiviteye sahip söz edilen hastalıkların tedavisi açısından umut vadedecek yeni ve etkin bileşiklerin sentezlenmesi için DMAD ile N-(aminoamidino)tiyoüre'yi başlangıç maddesi olarak kullanmayı ve bunların reaksiyonlarını yaparak guanil-tiazolidin türevlerini sentezlemeyi hedeflemekteyiz.

II. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan başlıca kimyasal maddeler; Merck, Sigma-Aldrich gibi firmalara ait maddelerdir. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde etil alkol, metil alkol, toluen, dietileter gibi organik çözücüler ileri saflaştırma yapılmadan kullanıldı.

2.2. Deneyde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Bu araştırmada elde edilen tüm bileşiklerin IR spektrumları ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi(ERÜ TAUM) 'da alındı. Çalışma sırasında aşağıdaki cihazlardan gerektiği yerlerde yararlanıldı.

- Bruker- 400 MHz Ultra Shield NMR Spektrofotometresi,
- Shimadzu 8400 FT-IR Spektrofotometresi,
- Electrothermal Marka 9200 Model Erime noktası Cihazı,
- Vakum Pompası,
- Isıtıcıli Magnetik Karıştırıcı,
- Heidolph Marka Laborota 4001 HB digital Rotary Evaporator,
- Camag Marka İnce Tabaka Kromatogram Cihazı (254/366 nm)
- DC Alufolien Kieselgel 60 / 254 Merck TLC levhaları

- Nüve Marka FN-500 Model Etüv (0–300 °C)
- VacuCell-MMM marka vakum etüvü

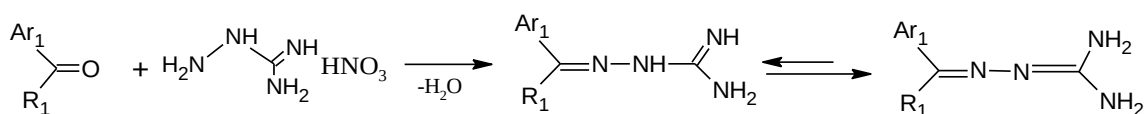
2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar

Bu çalışmada kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler olan sıcaklık, zaman, katalizör, konsantrasyon, çözücünün cinsi, reaktiflerin yapısı ve aktifliği göz önüne alınarak defalarca yapılan denemelerle en optimum reaksiyon şartları belirlenmiştir. Reaksiyonların ilerleyişi ve elde edilen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip ve kontrol edilmiştir. Sentezlenen bileşikler uygun çözücülerde yıkama ve kristallendirme işlemi ile saflaştırılıp erime noktasına bakıldıktan sonra IR ve NMR spektrometreleri kullanılarak yapıları aydınlatıldı.

CDCl₃ ve DMSO gibi çözücülerde alınan NMR spektrumlarının yorumu, literatür bilgileri, bazı yardımcı kitaplardan ve bilgisayar programlarından faydalanılarak yapılmıştır. Yorumlamalarda Mestr Nova programından yararlanıldı. Çizimlerde Chem Sketch, Chem Draw programlarından, Quantum Kimyasal Hesaplamalarda Spartan paket programı kullanılarak moleküllerin çizimi yapıldı. NMR analizleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkez'inde (ERÜ TAUM)' da yapılmıştır.

2.4. Aminoguanidin Türevlerinin Sentezi

Aminoguanidinler tuz halinde bulunurlar. Organik kimyada kullanılan kuvvetli bir bazdır. Bu çalışmada çeşitli aldehit, ketonlarla reaksiyonları yapılarak aminoguanidinler sentez edilmiştir. Aminoguanidinler tautomeri gösterdikleri için muhtemel iki farklı şekilde bulunabilirler. Yapılan X- ışınları, NMR ve quantum kimyasal hesaplamalarında azin yapısının daha kararlı olduğu bulunmuştur. Hesaplamalara göre 3-12 kcal/mol azin yapısının hidrazon yapısına göre daha kararlı olduğu bulunmuştur [7].



5 gram (36,46 mmol) aminoguanidin nitrat tuzu tartılır. Eşdeğer molde NaOH ile nötürleştirilir. Suda çözülerek 1,5 saat oda şartlarında karıştırılır. Üzerine eşdeğer molde aldehit, keton eklenir. 1 gün oda şartlarında karıştırılır. Çökmenin sağlanması için buzdolabında bekletilir. Ertesi gün süzülür, kristallendirilir. Saflık sağlandıktan sonra vakum etüvünde kurutularak kullanılır.

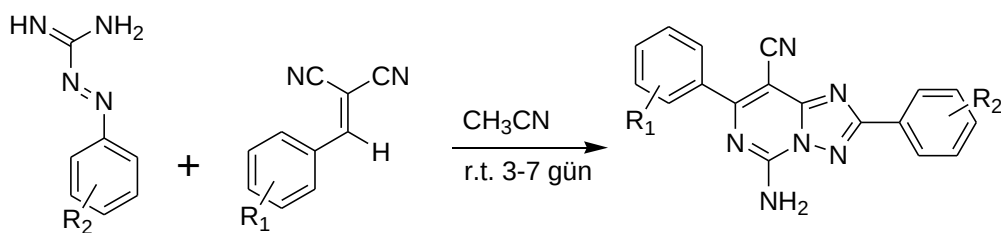
2.5. Malonitril Türevlerinin Sentezi

(1:1 molar) oranlarında aromatik aldehitler ve malonitril 100 ml 'lik reaksiyon balonuna alındı, kalsiyum korür kurutma başlığı takılarak, oda şartlarında 1-3 gün karıştırıldı. Çöken ürün süzüldü ve kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.6. Malonitril Türevleri ile Aminoguanidinlerin Reaksiyonları

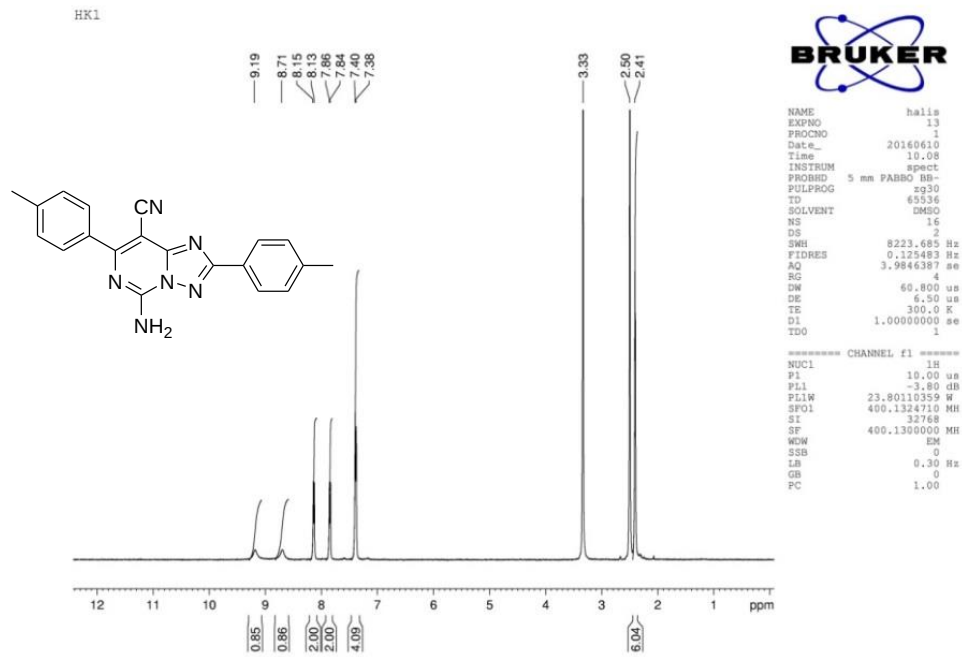
2.6.1 Reaksiyonların Genel Yapılışı

(1:1 molar) oranlarında aminoguanidin türevi ve malonitril türevi 100 mL'lik reaksiyon balonuna kondu kalsiyum korür kurutma başlığı takılarak, oda şartlarında 3-7 gün karıştırıldı. Çöken ürün süzüldü ve etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı.

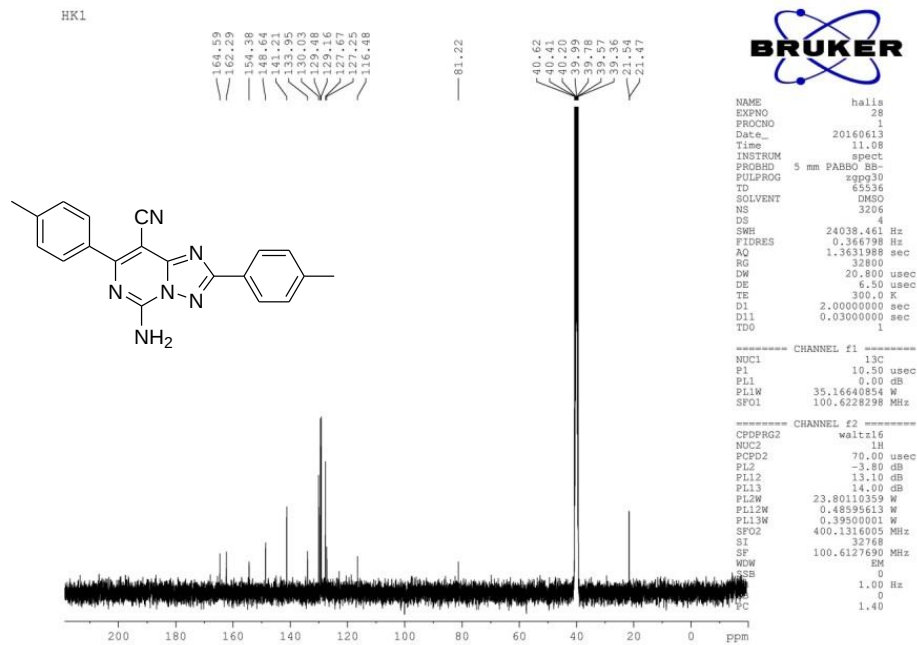


2.6.2. HK1: 5-Amino-2,7-dip-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 34%; E.N.: 178–180 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.19 (s, 1H, NH), 8.71 (s, 1H, NH), 8.15-7.38 (m, 8H, Ar-H), 2.50, 2.41 (s, 6H, 2CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 164.59-81.22 (Aromatik-C), 21.54, 21.47 (s, 6H, 2CH₃). Molekül formülü: C₂₀H₁₆N₆.



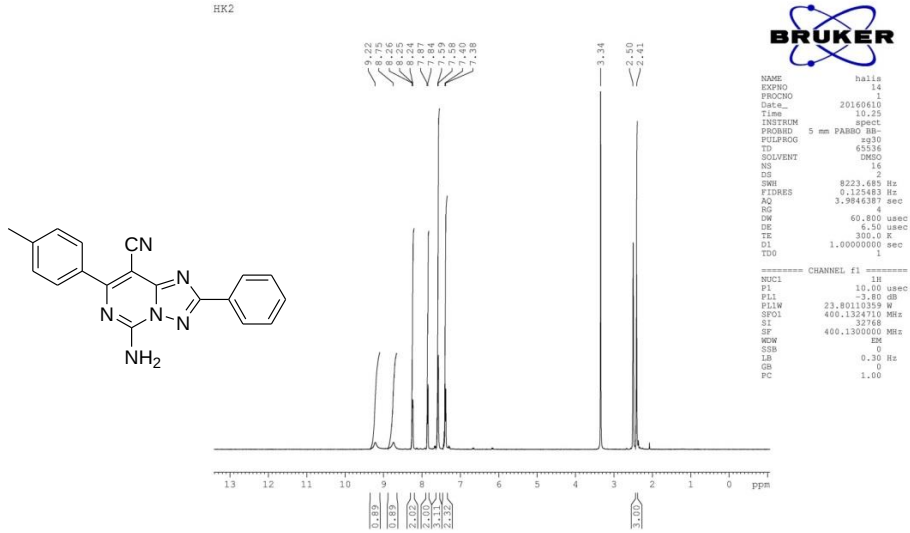
Şekil 1: HK1 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



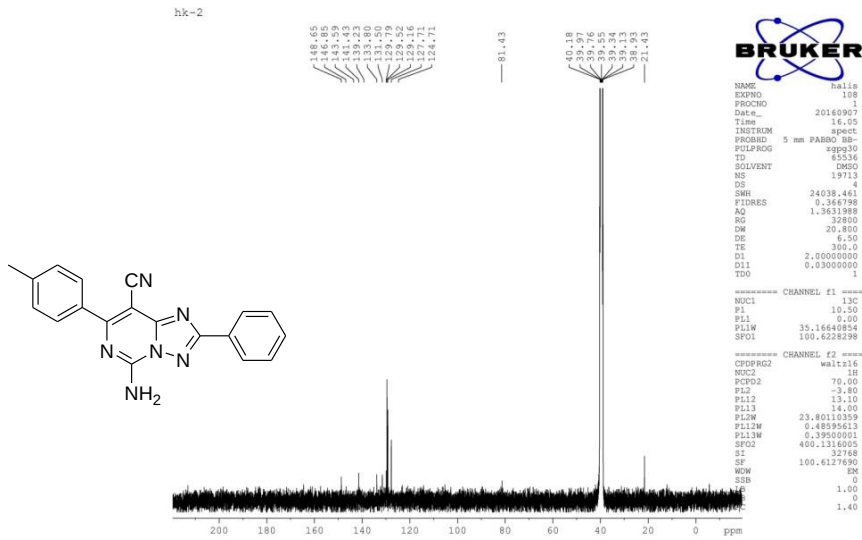
Şekil 2: HK1 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.3. HK2:5-Amino-2-phenyl-7-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 35%; E.N.: 190–192 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.22 (s, 1H, NH), 8.75 (s, 1H, NH), 8.26-7.38 (m, 8H, Ar-H), 2.41 (s, 3H, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 148.65-81.43 (m, Aromatik-C), 21.43 (s, CH₃). Molekül formülü: C₁₉H₁₄N₆



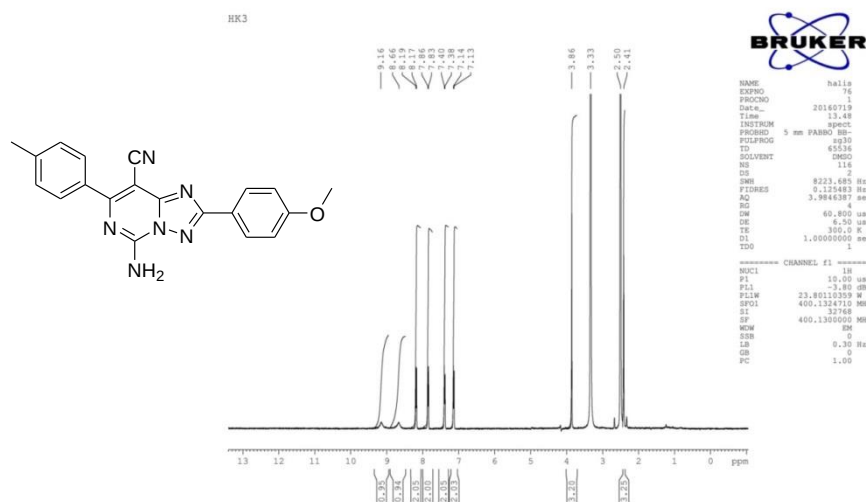
Şekil 3: HK2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



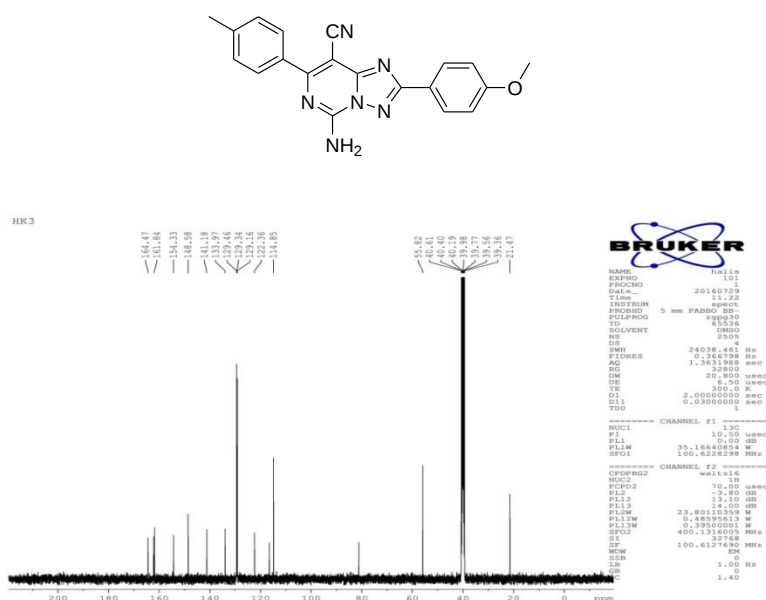
Şekil 4: HK2 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.4. HK3: 5-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-7-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 40%; E.N.: 184–186 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.16 (s, 1H, NH), 8.66 (s, 1H, NH), 8.19-7.13 (m, 8H, Ar-H), 3.86 (s, 3H, CH_3O). 2.41 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 164.47-81.42 (m, Aromatik-C), 55.82 (s, CH_3O), 21.47 (s, CH_3). Molekül formülü: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$.

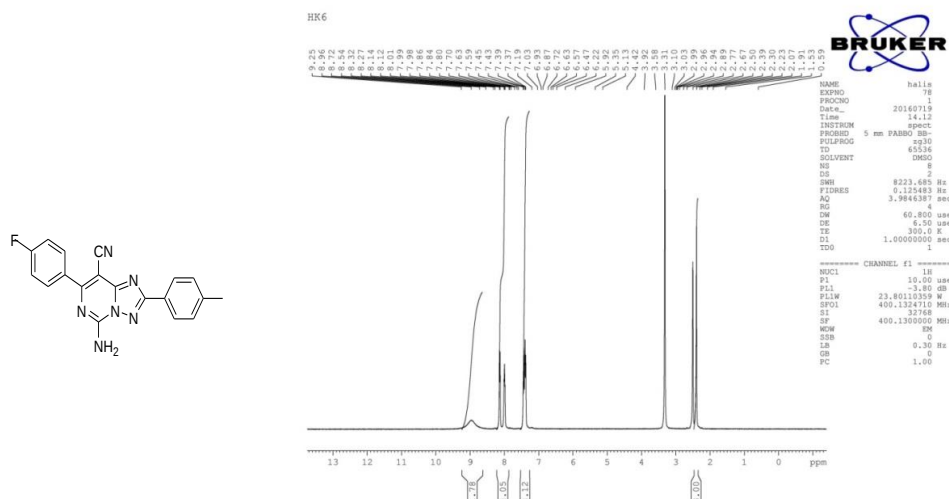


Şekil 5: HK3 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

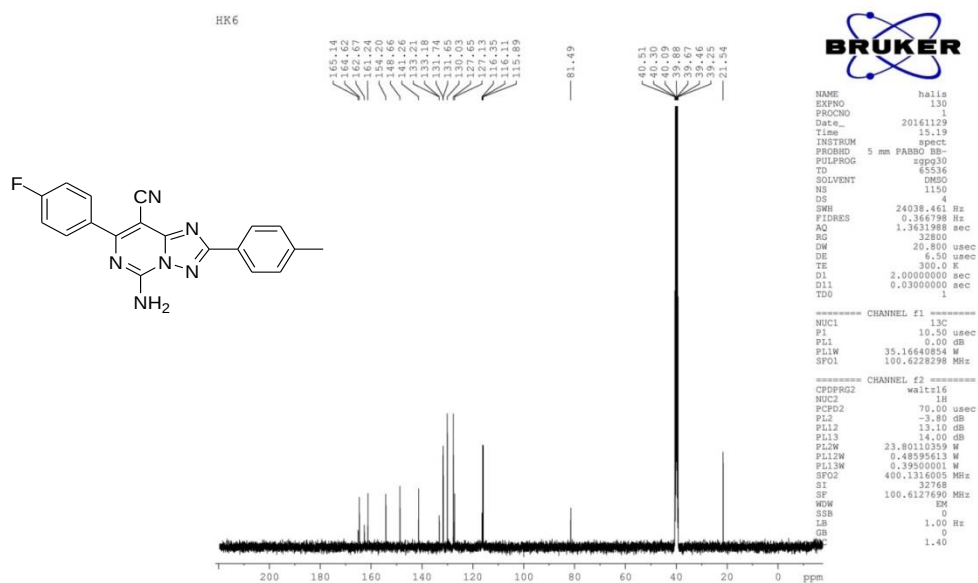


2.6.5. HK6: 5-amino-7-(4-fluorophenyl)-2-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 35%; E.N.: 200–202 °C. 178–179 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.25-8.72 (b, 2H, NH), 8.54-7.03 (m, 8H, Ar-H), 3.86 (s, 3H, CH_3O). 2.39 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMS δ_6) 165.14-81.49 (m, Aromatik-C), 21.54 (s, CH_3). Molekül formülü: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{F}$.



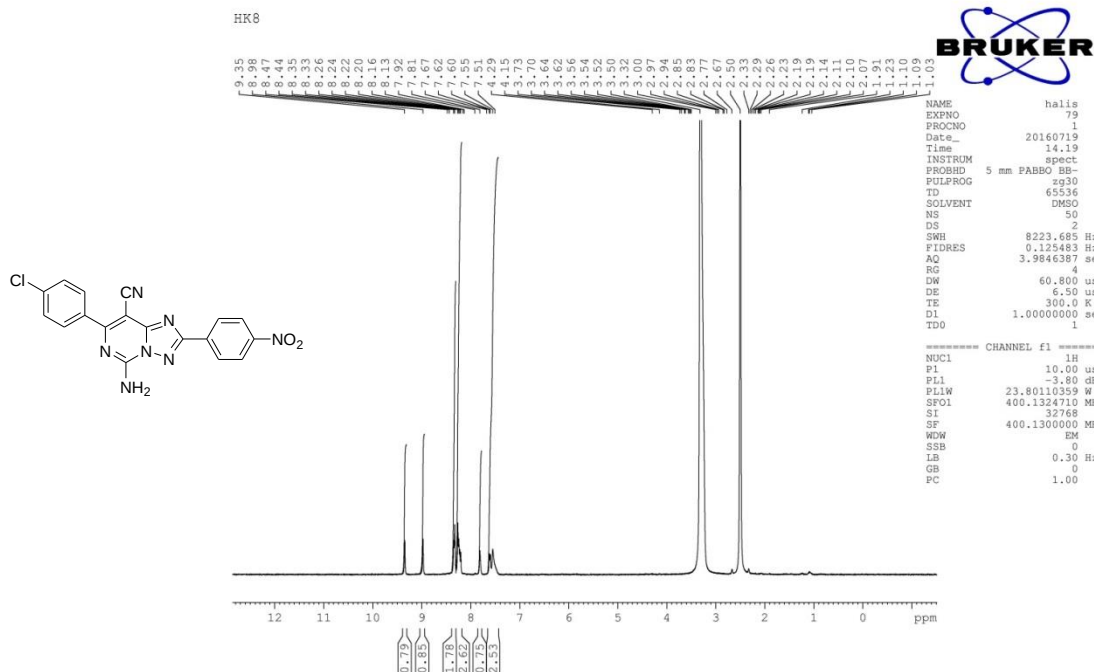
Şekil 7: HK6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 8: HK6 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.7. HK8: 5-amino-7-(4-chlorophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

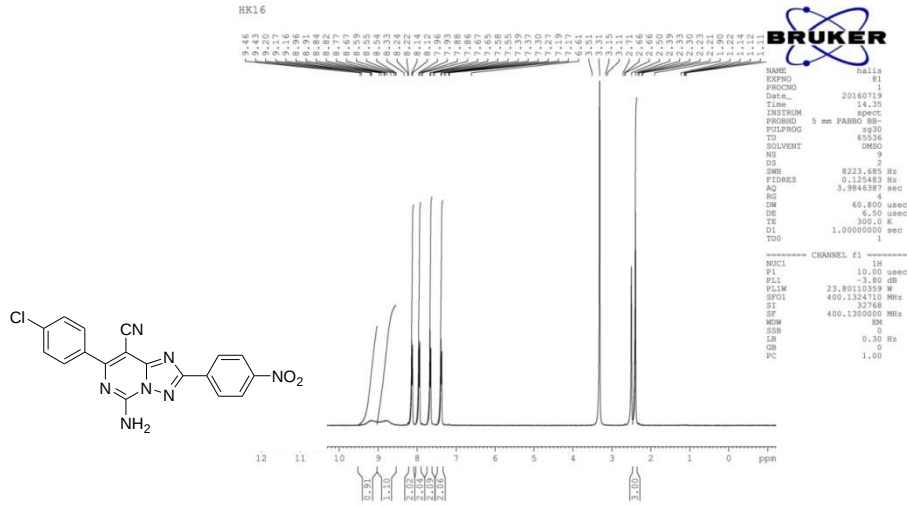
Verim: 38%; E.N.: 196–198 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.358 (s, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, NH), 8.47-7.51 ppm (m, 7H, Ar-H). Molekül formülü: C₁₈H₈N₇Cl₂O₂.



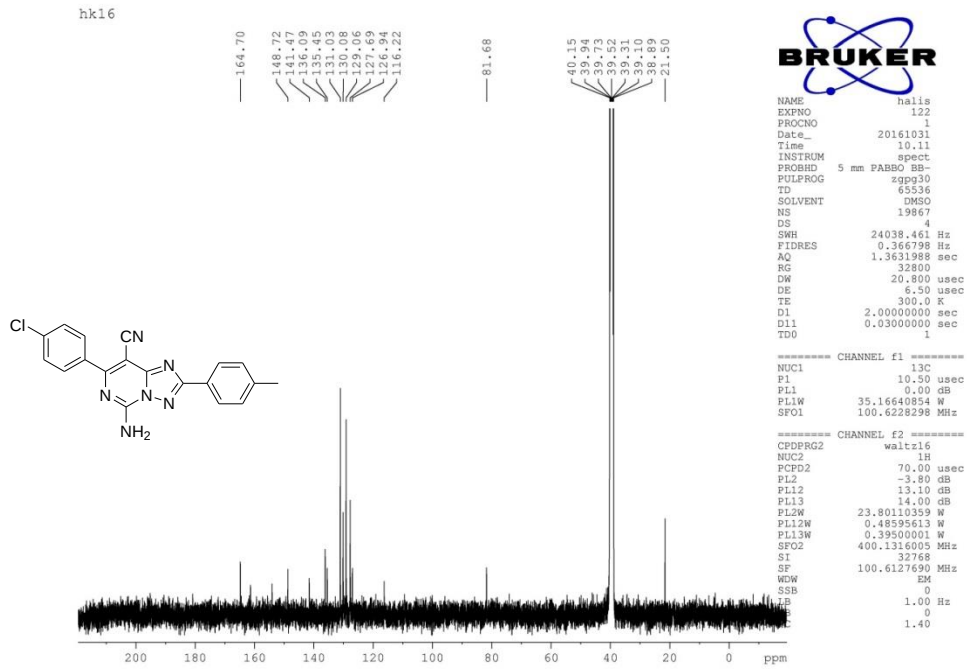
Şekil 9: HK8 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

2.6.8. HK16: 5-amino-7-(4-chlorophenyl)-2-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 35%; E.N.: 204–206 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.46-9.16 (b, 1H, NH), 8.66-8.77 (b, 1H, NH), 8.88-7.17 (m, 8H, Ar-H), 2.50 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 164.70-81.68 (m, Aromatik-C), 21.50 (s, CH₃). Molekül formülü: C₁₉H₁₃N₆Cl.



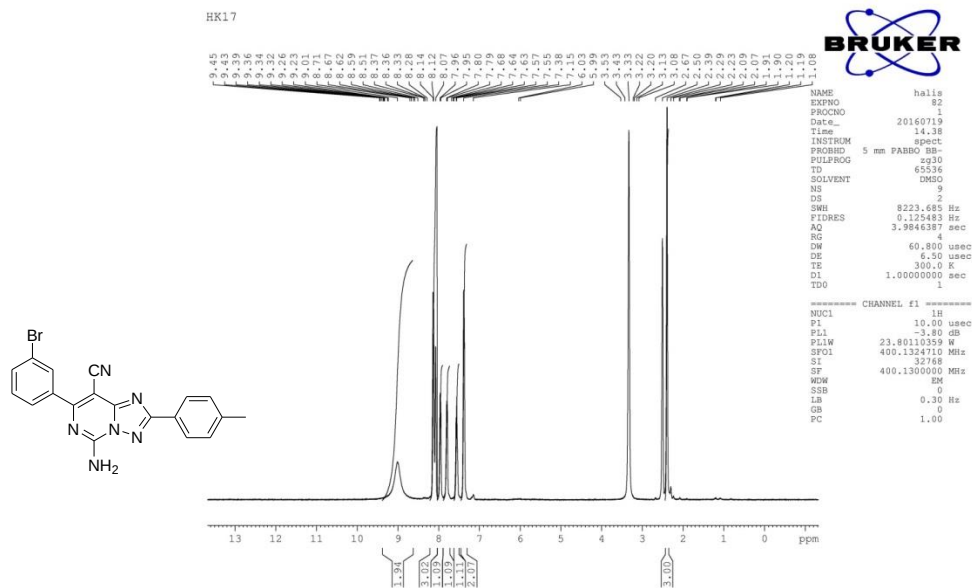
Şekil 10: HK16 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



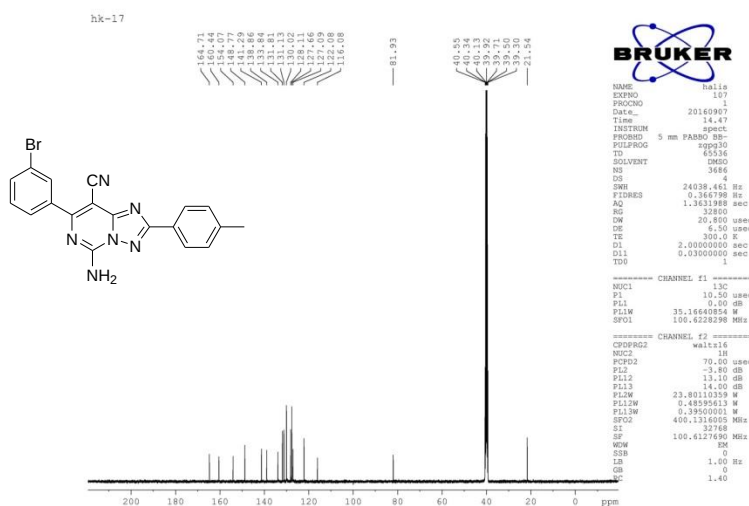
Şekil 11: HK16 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.9. HK17:5-Amino-7-(3-bromophenyl)-2-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 42%; E.N.: 210–212 °C. 178–179 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.45-8.51 (b, 2H, NH), 8.38-7.38 (m, 8H, Ar-H), 2.50 (s, 3H, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 164.71-81.93 (m, Aromatik-C), 21.54 (s, CH₃). Molekül formülü: C₁₉H₁₃N₆Br.



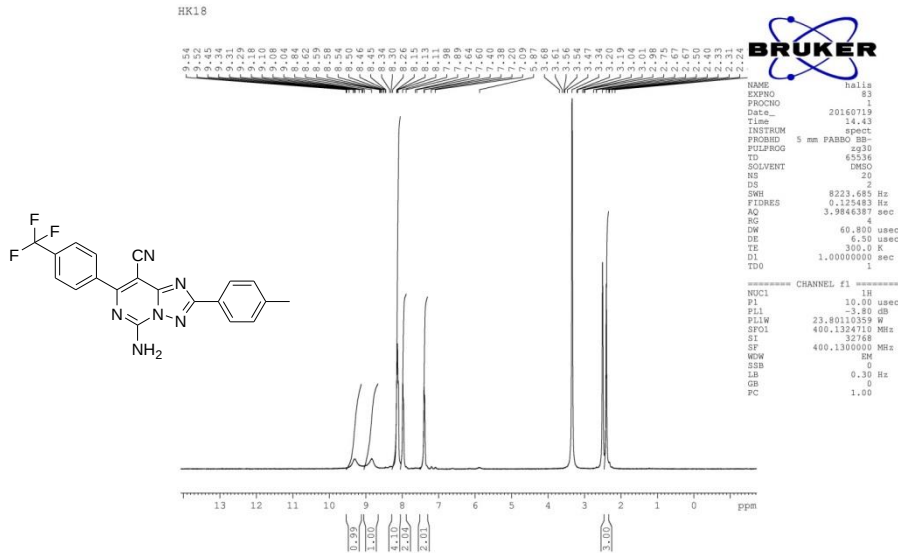
Şekil 12: HK17 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



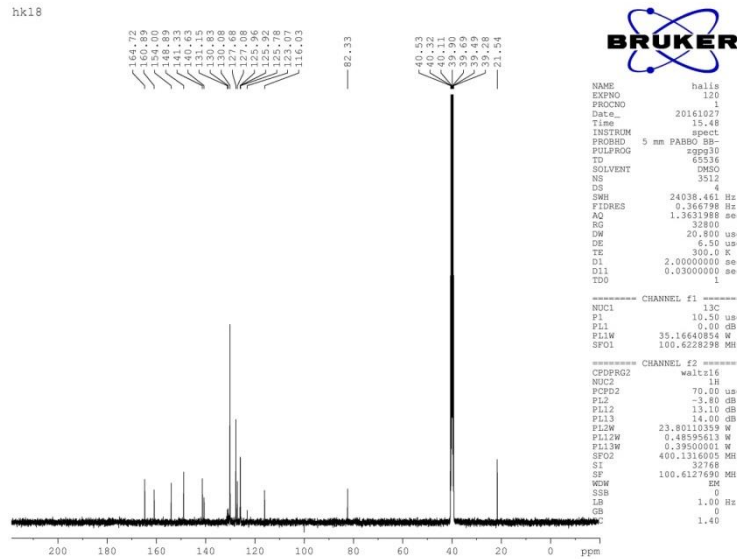
Şekil 13: HK17 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.10. HK18 5-Amino-2-p-tolyl-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 37%; E.N.: 215–217 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.54 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, NH), 8.34-7.40 (m, 8H, Ar-H), 2.40 (s, 3H, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 164.72-82.33 (m, Aromatik-C), 21.54 (s, CH₃). Molekül formülü: C₂₀H₁₃N₆F₃.



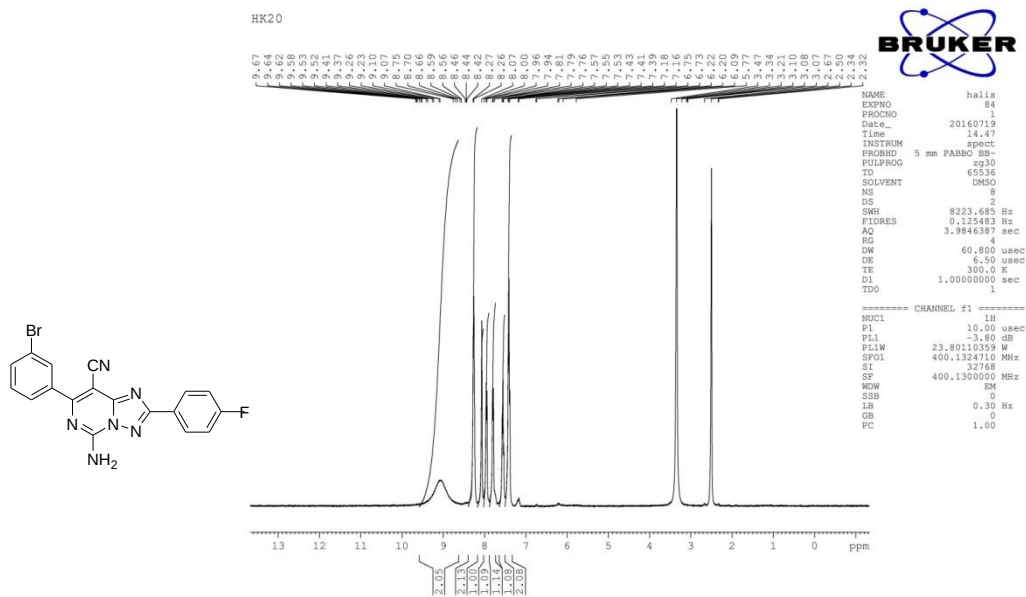
Şekil 14: HK18 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



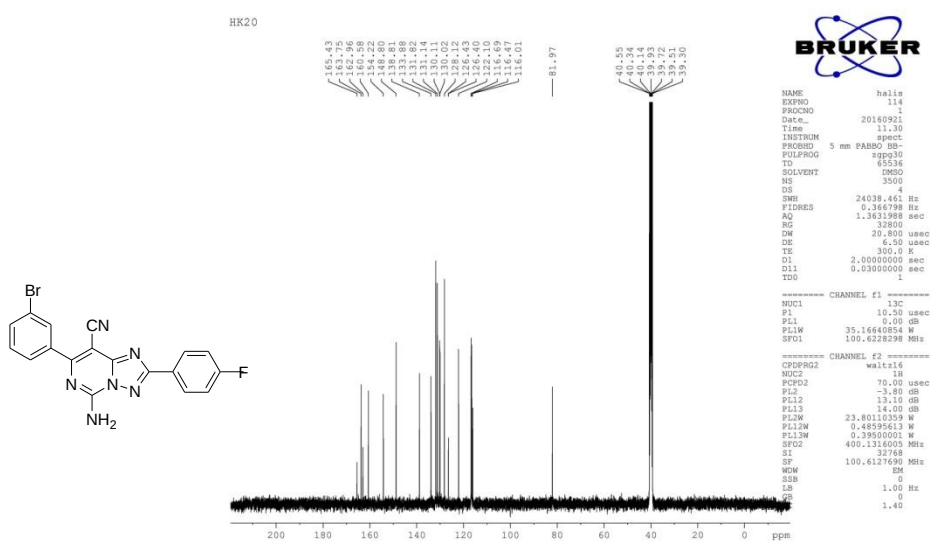
Şekil 15: HK18 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.11. HK20: 5-Amino-7-(3-bromophenyl)-2-(4-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 35%; E.N.: 220–222 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.67-8.70 (b, 2H, NH), 8.34-7.40 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 165.43-81.97 (m, Aromatik-C). Molekül formülü: $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{BrF}$.



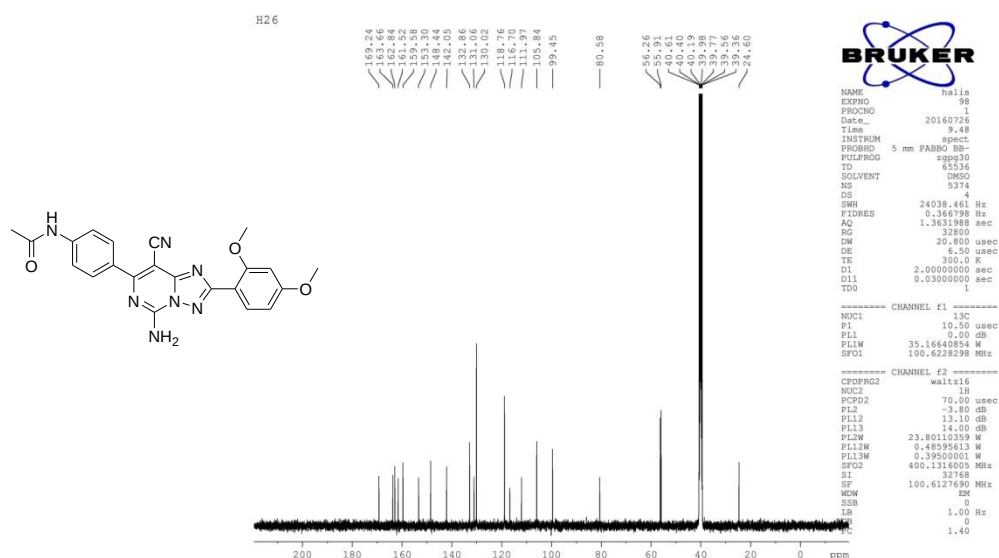
Şekil 16: HK20 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 17: HK20 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.12. HK26: N-(4-(5-Amino-8-cyano-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidin-7-yl)phenyl)acetamide

Verim: 42%; E.N.: 215–217 °C. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 169.24-80.58 (m, Aromatik-C), 56.26, 55.91 (s, 2CH₃O), 24.60 (s, CH₃). Molekül formülü: C₂₂H₁₉N₇O₃.



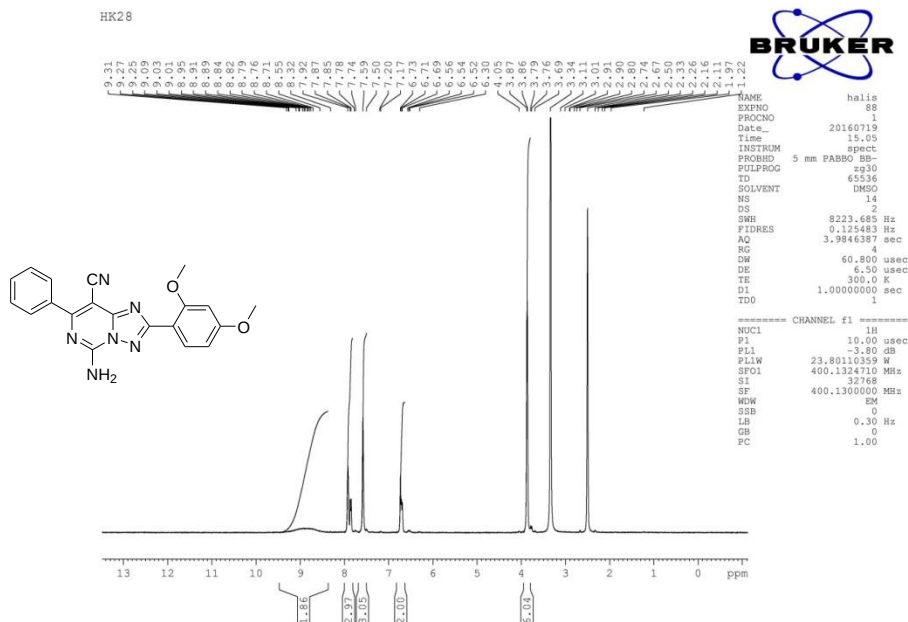
Şekil 18: HK26 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.13.HK27:5-Amino-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-7-p-tolyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 44%; E.N.: 220–222 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.31 (s, 1H, NH), 8.88 (s, 1H, NH), 8.85-6.51 (m, 8H, Ar-H), 3.78 (s, 6H, 2CH₃O), 2.40 (s, 3H, CH₃) ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 169.24-80.58 (m, Aromatik-C), 56.26, 55.91 (s, 2CH₃O), 24.60 (s, CH₃). Molekül formülü: C₂₁H₁₈N₆O₂.

2.6.14. HK28: 5-Amino-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-7-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

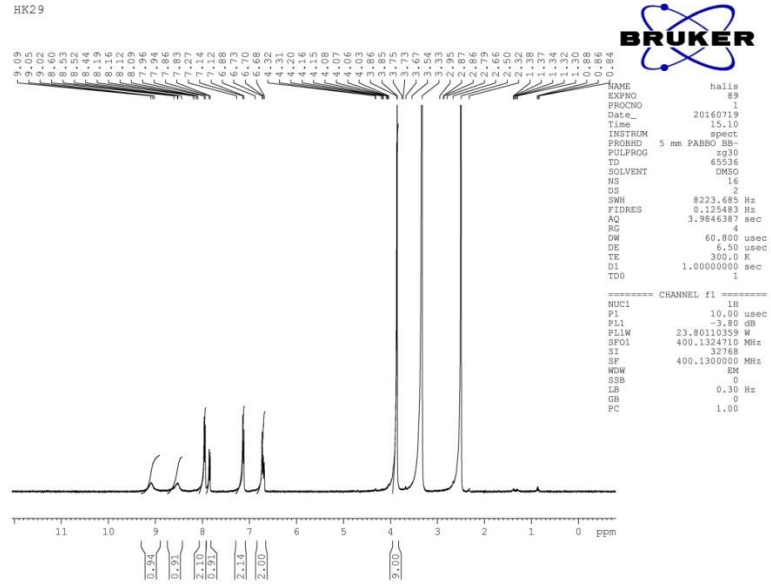
Verim: 45%; E.N.: 230-232 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.31-8.55 (b, 2H, NH), 7.92-6.69 (m, 8H, Ar-H), 3.86 (s, 6H, 2CH₃O). Molekül formülü: C₂₀H₁₆N₆O₂.



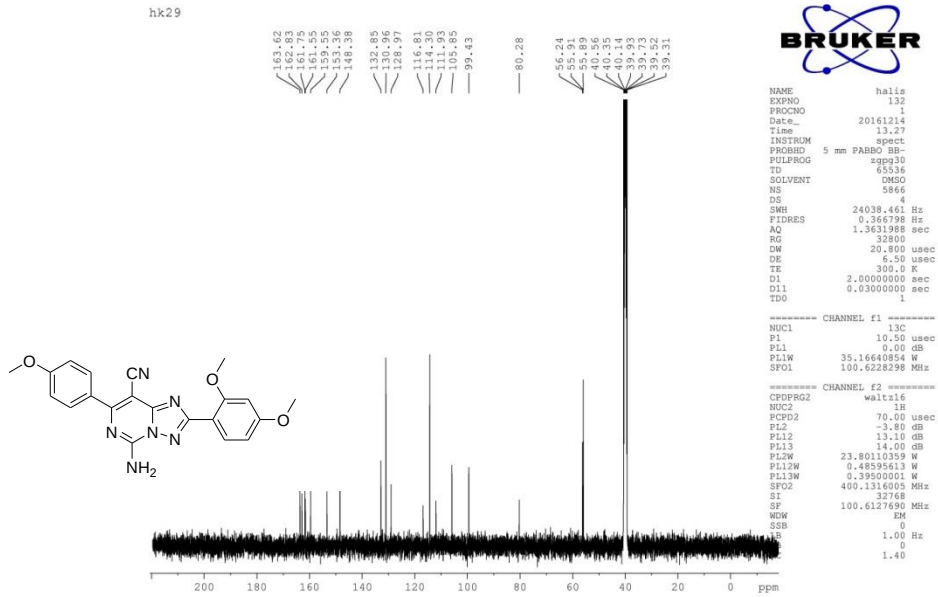
Şekil 21: HK28 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

2.6.15. HK29: 5-Amino-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 32%; E.N.: 224-226 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.22 (s, 1H, NH), 8.72 (s, 1H, NH), 7.27-6.70 (m, 8H, Ar-H), 3.80 (s, 9H, 3CH₃O). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 163.62-80.28 (m, Aromatik-C), 56.24, 55.91, 55.89 (s, 3CH₃O). Molekül formülü: C₂₁H₁₆N₆O₃.



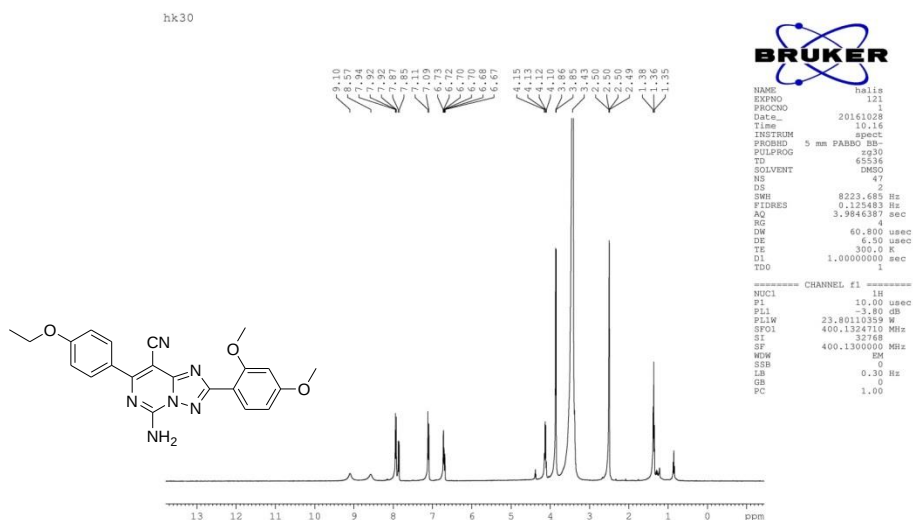
Şekil 22: HK29 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



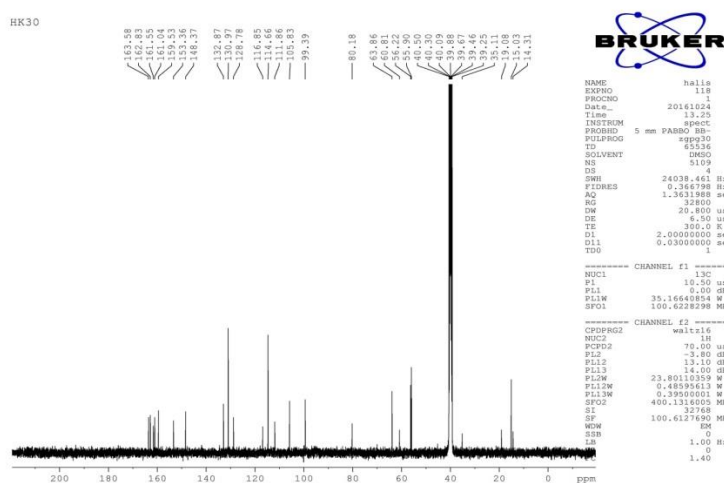
Şekil 23: HK29 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.16. HK30: 5-amino-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-7-(4-ethoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 46%; E.N.: 228-230 °C. 178–179 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.10 (s, 1H, NH), 8.57 (s, 1H, NH), 7.94-6.67 (m, 8H, Ar-H), 3.86, 3.85 (s, 6H, 2CH₃O), 4.10 (q, 2H, CH₂), 1.36 (t, 3H, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 163.00-80.18 (m, Aromatik-C), 56.22, 55.90 (s, 2CH₃O), 60.81 (CH₂). 15.03 (CH₃). Molekül formülü: C₂₂H₂₀N₆O₃.



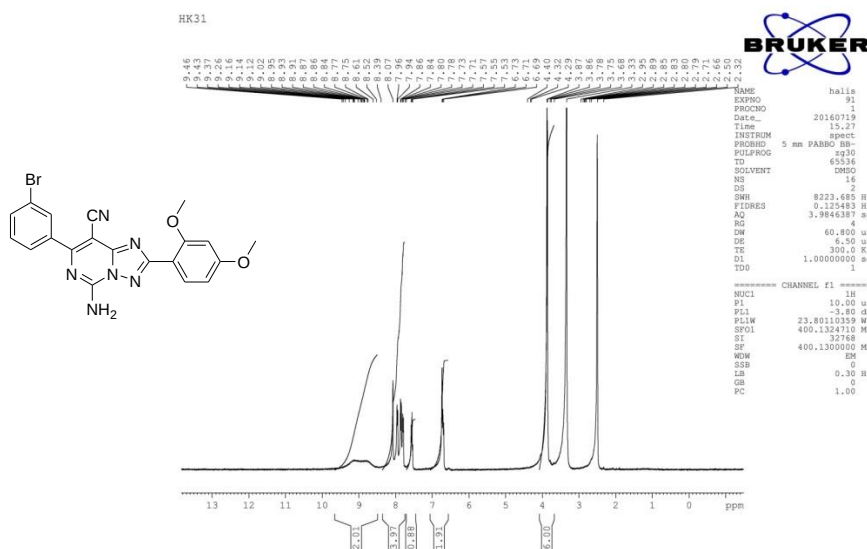
Şekil 24: HK30 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



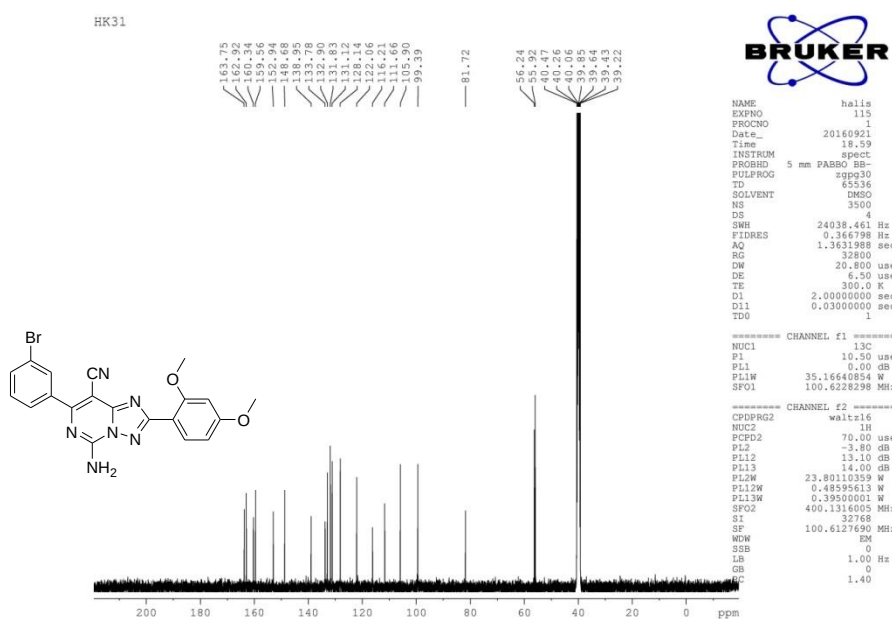
Şekil 25: HK30 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.17. HK31: 5-Amino-7-(3-bromophenyl)-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 40%; E.N.: 194-196 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.46-8.60 (b, 2H, NH), 7.96-6.69 (m, 8H, Ar-H), 3.87, 3.86 (s, 6H, 2CH₃O). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 163.75-81.72 (m, Aromatik-C), 56.24, 55.92 (s, 2CH₃O). Molekül formülü: C₂₂H₂₀N₆O₂Br.



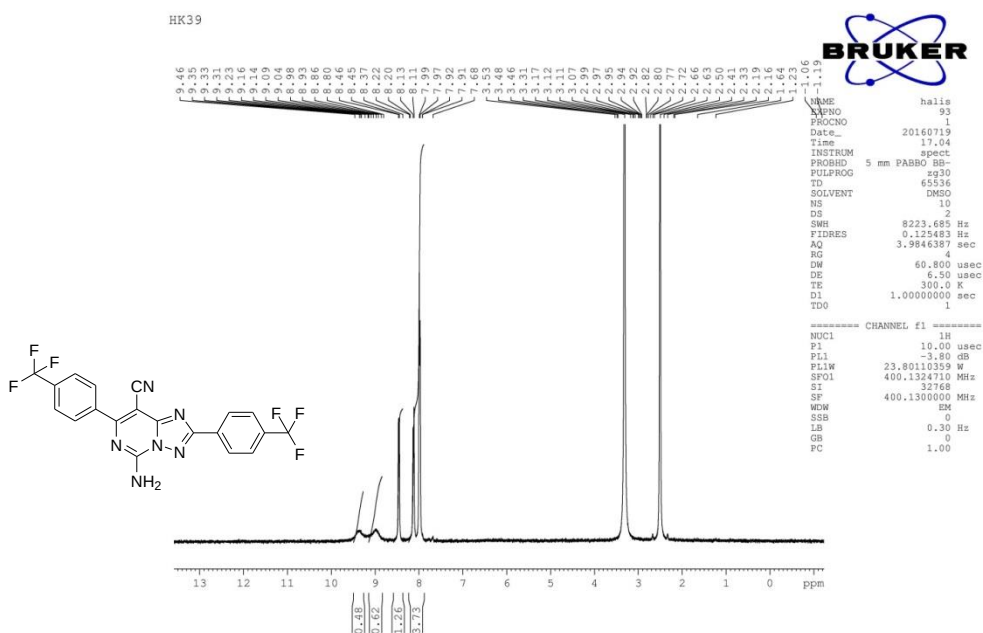
Şekil 26: HK31 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



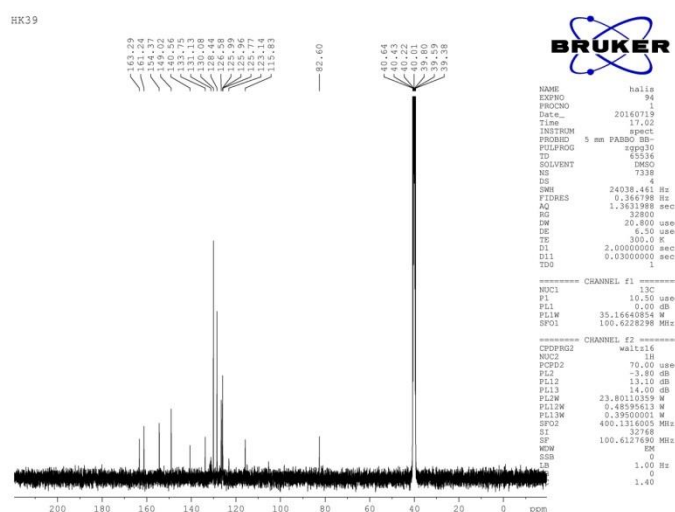
Şekil 27: HK31 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.6.20. HK39: 5-Amino-2,7-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-f]pyrimidine-8-carbonitrile

Verim: 42%; E.N.: 220-222 °C. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO δ_6) 9.33 (s, 1H, NH), 8.93 (s, 1H, NH), 8.46-7.93 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO δ_6) 163.29-82.60 (m, Aromatik-C). Molekül formülü: $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{F}_6$.



Şekil 32: HK39 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

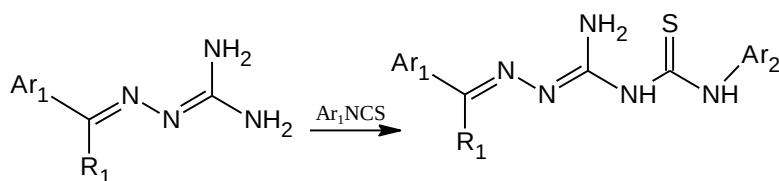


Şekil 33: HK39 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

2.7. Aminoguanidinlerin Çeşitli İzotiyosiyanatlarla Reaksiyonları; N-(aminoamidino) tiyoüre Sentezi:

Aminoguanidinler oldukça kuvvetli nükleofiller olup izotiyosiyanatlarla reaksiyona girdiğinde katılma reaksiyonu vererek düz zincirli hydrazine-1-carboximidamide türevleri elde edilirler [16]. Aminoguanidinler 5-10 ml asetonitrilde ısıtılır daha sonra üzerine eşdeğer miktarda tiyoizosiyanat ilave edilerek 1 saat geri soğutucuda kaynatılır. 1 gün oda şartlarında bekletilerek çöken madde süzülür, sıcak etanolde yıkanır [18].

Bu bileşikleri yapmaktaki amaç bunların DMAD ile reaksiyonları yapılarak yeni bileşikler sentez edilmesi amaçlanmıştır.



AAxT

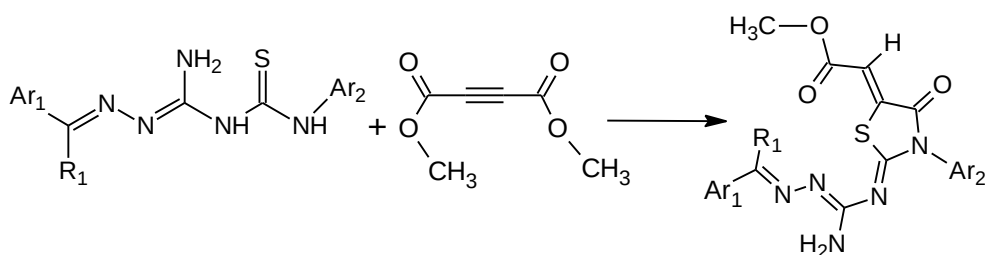
karboksimidamit türevler

BİLEŞİK	Ar ₁	R ₁	Ar ₂
DO ₁ T	-Fenil	-H	-Fenil
AA2T	-Fenil	-Metil	-Fenil
AA3T	-Fenil	-H	-Fenil
AA4T	p-nitro-fenil	-H	-Fenil
AA5T	o-kloro-fenil	-H	-Fenil
AA7T	p-etoksi-fenil	-H	-Fenil
AA8T	2,4-dimetoksi-fenil	-H	-Fenil
AA9T	p-metil-fenil	-Metil	-Fenil
AA10T	p-metoksi-fenil	-Metil	-Fenil
AA11T	p-metil-fenil	-H	-p-nitrofenil
AA12T	-Fenil	-Metil	-p-nitrofenil
AA13T	-Fenil	-H	-p-nitrofenil
AA15T	o-kloro-fenil	-H	-p-nitrofenil
AA16T	p-etoksi-fenil	-H	-p-nitrofenil
AA19T	p-metil-fenil	-Metil	-1-naftil
AA24T	p-kloro-fenil	-H	-1-naftil

2.8. N-(aminoamidino)tiyoürelerle DMAD'nın Reaksiyonları: 4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene acetate Türevlerinin Sentezi

Dimetilasetilendikarboksilat, elektronca fakir bir bileşiktir. DMAD bileşiği maleik asidin önce bromlanması sonra da dehidrohalojenasyon reaksiyonu ile elde edilebilir [12].

Aşağıda sentez ettiğimiz bileşikler için çeşitli optimum şartlar denendi. Benzen, etanol, metanolde denemeler yapıldı. En uygun optimum şart metanolde sağlandı. Sıcaklık taramaları yapıldı. Farklı denemeler sonucunda en uygun optimum şartlar yakalandı ve reaksiyonlar bu koşullara göre gerçekleştirildi [18].

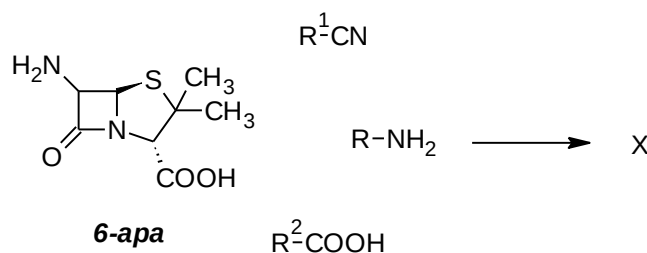


Tablo 2.1. Sentezlenen 4-oxo-1,3 tiazolidin-5-ylidene acetate türevleri

BİLEŞİK	Ar ₁	R ₁	Ar ₂
NUR11	p-metil-fenil	-metil	Fenil-
DO1T ₁	p-metil-fenil	-H	Fenil-
NUR3	Fenil-	-metil	Fenil-
NUR5	Fenil-	-H	Fenil-
NUR6	p-nitro-fenil	-H	Fenil-
NUR7	o-klor-fenil	-H	Fenil-
NUR9	p-etoksi-fenil	-H	Fenil-
NUR10	2,4-dimetoksi-fenil	-H	Fenil-
NUR12	p-etoksi-fenil	-metil	Fenil-
NUR13	p-metil-fenil	-H	p-nitro-fenil
NUR14	Fenil-	-metil	p-nitro-fenil
NUR15	Fenil-	-H	p-nitro-fenil
NUR17T	o-klor-fenil	-H	p-nitro-fenil

NUR18	p-etoksi-fenil	-H	p-nitro-fenil
NUR21T	p-metil	-H	1-naftil
NUR22	p-klor-fenil	-H	1-naftil

Bu proje kapsamında aynı zamanda Ugi reaksiyonlarında kullanılan organik asitler yerine karboksil grubu içeren penisilin türevleri kullanılarak yeni penisilin temelli peptit yapıları sentezlemesi de hedeflenmekteydi. Bir seri denemeler yapıldı fakat istenilen sonuç elde edilemedi. MeOH, DMF, DMSO gibi çözücülerde hem rt sıcaklığında hem de reflux reaksiyonlar gerçekleştirildi Sıcakta gerçekleştirilen reaksiyonlarda 6-aminopenicillanic asitin parçalandığı NMR analizi sonuçlarından anlaşıldı. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonlarda ise istenilen sonuç elde edilemedi.



2.9. Maddelerin Antimikrobiyal Sonuçları

Sentezlenen maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri 5 mg ml^{-1} konsantrasyonunda agar kuyucuk yöntemi ile Gram (+) bakterilerden *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B 37, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterococcus faecalis* ATCC 292112; Gram (-) bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883 ve mayalardan *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 1424' e karşı denenmiştir. Test edilen maddelerin bakterilere ve mayalara karşı olan antimikrobiyal aktivite sonuçları (inhibisyon zon çapı değerleri) Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.2'de gösterildiği gibi AA2t bileşiğinin test edilen konsantrasyon da çalışılan bakterilerden *E. fecalis*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* üzerinde sırasıyla 10, 7 ve 8 mm zon çapı değeri ile etkili olduğu belirlenmiştir. Bileşiğin diğer bakteriler ve mayalar üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

AA₅T bileşiğinin çalışılan bakterilerden *S. aureus*, *E. fecalis*, *P. aeuroginosa* ve *E. coli* üzerinde etkisi olduğu belirlenmiş etki eden zon çapı değerleri sırasıyla 8 11, 11 ve 10 mm olarak ölülmüřtür. Bileşiğin diğer bakteriler ve mayalar üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Diğer bileşiklerin çalışılan bakteri ve maya türleri üzerinde herhangi bir inhibe edici olmadığı belirlenmiştir.

AA ₁₅ T	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA ₁₆ T	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA ₁₈ T	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA ₁₉ T	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampisilin (50 µg)	51	26	28	26	-	16	14		
Flukonazol (10µg)								29	30

-: İnhibisyon yok

*: İnhibisyon zonlarına 6 mm delik çapı dahil edilmiştir.

Tablo 2.3. Oxoimidazolidin-4-ylidene asetat türevlerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları [19]

Mikroorgan izmalar									
Maddeler	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. fecalis</i>	<i>B. cereus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>
B2	24	19	21	20	-	-	-	-	-
B3	16	10	12	15	-	-	-	-	-
B4	10	11	10	11	-	-	-	-	-
B5		12	13	-	-	11	-	-	-
B6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B7	-	-	9	-	-	-	-	-	-
B8	12	14	15	15	-	-	-	-	-
B9	11	12	14	15	-	-	-	-	-
B11	16	10	12	17	-	8	-	-	-
B12	-	-	10	-	-	-	-	-	-
B13	-	11	14	-	-	-	-	-	-
B16	-	-	9	-	-	-	-	-	-
E1	15	12	18	12	-	11	8	13	20

E2	22	18	24	16	-	10	14	-	-
E7	14	14	15	12	-	10	10	-	-
E8	-	-	11	8	-	-	-	-	-
E10	12	-	12	10	-	-	-	15	-
E11	22	-	8	18	-	-	-	-	-
E14	-	-	-	-	-	-	-	21	16
E17	-	-	-	-	-	-	-	12	20
E20	-	-	-	7	-	-	-	-	12
E22	-	14	7	-	-	-	-	11	-
E29	10	-	-	11	-	-	12	35	50
Ampisilin (50 µg)	51	26	28	26	-	16	13	-	-
Flukonazol (10µg)								29	30

-: İnhibisyon yok

*: İnhibisyon zonlarına 6 mm delik çapı dahil edilmiştir.

B kodlu (Oxoimidazolidin-4-ylidene asetat türevleri) bileşiklerin özellikle Gram (+) bakteriler üzerinde inhibe edici etkiye sahip olduğu görülmektedir (Tablo 2.3). B2 bileşiği 24 mm zon çapı ile *S. aureus* üzerinde en yüksek inhibisyona neden olmuştur. *E. fecalis*, *B. cereus* ve *B. subtilis* üzerinde ise sırasıyla 21, 20 ve 19 mm zon çapı ile etki göstermiştir.

B3 bileşiği *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. fecalis* ve *B. cereus* üzerinde sırasıyla 16, 10, 12 ve 15 mm inhibisyon zon çapı ölçülmüştür.

B5 bileşiği Gram (+) bakterilerden *B. subtilis* (10 mm) ve *E. fecalis* (13 mm) üzerinde Gram (-) bakterilerden ise sadece *E. coli* (11 mm) üzerinde etkili olmuştur.

B7 ve B16 bileşikleri 9 mm zon çapı ile sadece *E. fecalis*' e karşı etki göstermiştir.

B8 bileşiği *S. aureus* üzerinde 12 mm, *B. subtilis* üzerinde 14 mm ve *E. fecalis* ve *B. cereus* üzerinde 15 mm zon çapı ile etkili olmuştur.

B11 bileşiği Gram (+) bakterilerden *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. fecalis* ve *B. cereus* üzerinde sırasıyla 16 mm, 10 mm, 12 mm ve 17 mm zon çapı ile aktivite göstermiştir. Gram (-) bakterilerden sadece *E. coli* üzerinde 8 mm zon çapı ile etkili olmuştur.

B12 bileşiği 10 mm zon çapı ile sadece *E. fecalis* üzerinde etkili olmuştur.

B kodlu bileşiklerin bakterilere karşı göstermiş oldukları inhibe edici aktivite değerleri kontrol antibiyotik ampisilinin inhibe edici etkisinden düşüktür.

B kodlu bileşiklerin mayalar üzerinde herhangi bir inhibe edici etkisi olmamıştır.

E kodlu (Oxoimidazolidin-4-ylidene asetat türevleri) bileşikler hem Gram (+) ve Gram (-) bakteriler hem de mayalar üzerinde antimikrobiyal etki göstermiştir.

E1 bileşiği Gram (+) bakterilerden *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. fecalis* ve *B. cereus* üzerinde sırasıyla 15, 12, 18 ve 12 mm zon çapı değerleri ile aktivite göstermiştir. Gram (-) bakterilerden *E. coli* ve *K. pneumonia* üzerinde sırasıyla 11 ve 8 mm zon çapı ile etki göstermiştir. E1 bileşiği test edilen mayaların ikisi üzerinde inhibe edici etki göstermiştir. Mayalar üzerindeki zon çapı *C. albicans*'da 13 mm, *C. krusei*'de 20 mm olarak ölçülmüştür.

E2 bileşiği gram(+) bakterilerden *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. fecalis* ve *B. cereus* üzerinde sırasıyla 22, 18, 24 ve 16 mm zon çapı değerleri ile orta derecede aktivite göstermiştir. Gram (-) bakterilerden *E. coli* ve *K. pneumonia* üzerinde sırasıyla 10 ve 14 mm zon çapı ile etki göstermiştir. Mayalar üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

E7 bileşigi Gram (+) bakterilerden *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. fecalis* ve *B. cereus* üzerinde sırasıyla 14, 14, 15 ve 12 mm zon çapı değerleri ile aktivite göstermiştir. Gram (-) bakterilerden *E. coli* ve *K. pneumonia* üzerinde 10 mm zon çapı ile etki göstermiştir. Mayalar üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

E8 bileşigi Gram (+) bakterilerden *E. fecalis* ve *B. cereus* üzerinde sırasıyla 11 ve 8 mm zon çapı değerleri ile aktivite göstermiştir. Gram (-) bakteriler ve mayalar üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

E10 bileşigi Gram (+) bakterilerden *S. aureus*, *E. fecalis* ve *B. cereus* üzerinde sırasıyla 12, 12 ve 10 mm zon çapı değerleri ile aktivite göstermiştir. Gram (-) bakteriler üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Mayalardan *C. albicans*'a karşı 15 mm inhibisyon zon çapı ölçülmüştür.

E11 bileşigi Gram (+) bakterilerden *S. aureus*, *E. fecalis* ve *B. cereus* üzerinde sırasıyla 22, 8 ve 18 mm zon çapı değerleri ile aktivite göstermiştir. Gram (-) bakteriler ve mayalar üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

E14 bileşigi Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Mayalardan *C. albicans* üzerinde 22 mm, *C. krusei* üzerinde 16 mm zon çapı ile inhibe edici etki göstermiştir.

E17 bileşigi Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Mayalardan *C. albicans* üzerinde 22 mm, *C. krusei* üzerinde 16 mm zon çapı ile inhibe edici etki göstermiştir.

E20 bileşigi Gram (+) bakterilerden sadece *B. cereus* üzerinde 7 mm zon çapı ile etkili olmuştur. Mayalardan ise *C. krusei* üzerinde 12 mm zon çapı ile inhibe edici etki göstermiştir.

E22 bileşigi Gram (+) bakterilerden sadece *B. subtilis* ve *E. fecalis* üzerinde sırasıyla 14 ve 7 mm zon çapı ile etkili olmuştur. Mayalardan ise *C. albicans* üzerinde 11 mm zon çapı ile inhibe edici etki göstermiştir.

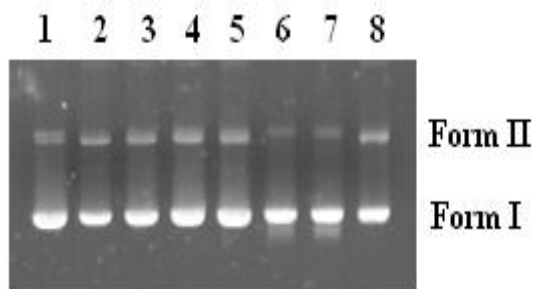
E29 bileşigi Gram (+) bakterilerden sadece *S. aureus* ve *B. cereus* üzerinde sırasıyla 10 ve 11 mm zon çapı ile etkili olmuştur. Gram (-) bakterilerden ise sadece *K. pneumonia* üzerinde 11 mm zon çapı ile aktivite göstermiştir. E29 bileşigi test edilen mayalar üzerinde oldukça güçlü bir antifungal aktivite göstermiştir. Yapılan anliz sonucunda bileşigin *C. albicans* üzerinde 35 mm, *C. krusei* üzerinde ise 50 mm zon çapı oluşturduğu belirlenmiştir. Elde edilen değerler kontrol antibiyotik flukonazolün inhibisyon etkisinden oldukça yüksektir.

2.10. Agaroz Jel Elektroforezi ile Bileşik–DNA Etkileşimi Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin 5000, 2500, 1250, 625, 312 ve 78 μ M konsantrasyonlardaki çözeltileri DMF (Dimetil formamid) içerisinde çözülerek hazırlanmıştır.

Hazırlanan çözeltiler pBR322 Plazmid DNA ile +37 °C de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda örnekler %1 lik agaroz jel üzerinde 60 V'ta 3 saat elektroforezle yürütülerek bileşiklerin DNA üzerindeki etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

Agaroz jel elektroforez yöntemine göre incelenen bileşik-DNA etkileşim çalışmalarının gösterdiği sonuçlara göre DMF' nin DNA üzerine hiçbir etkisi olmamıştır (Şekil 34).

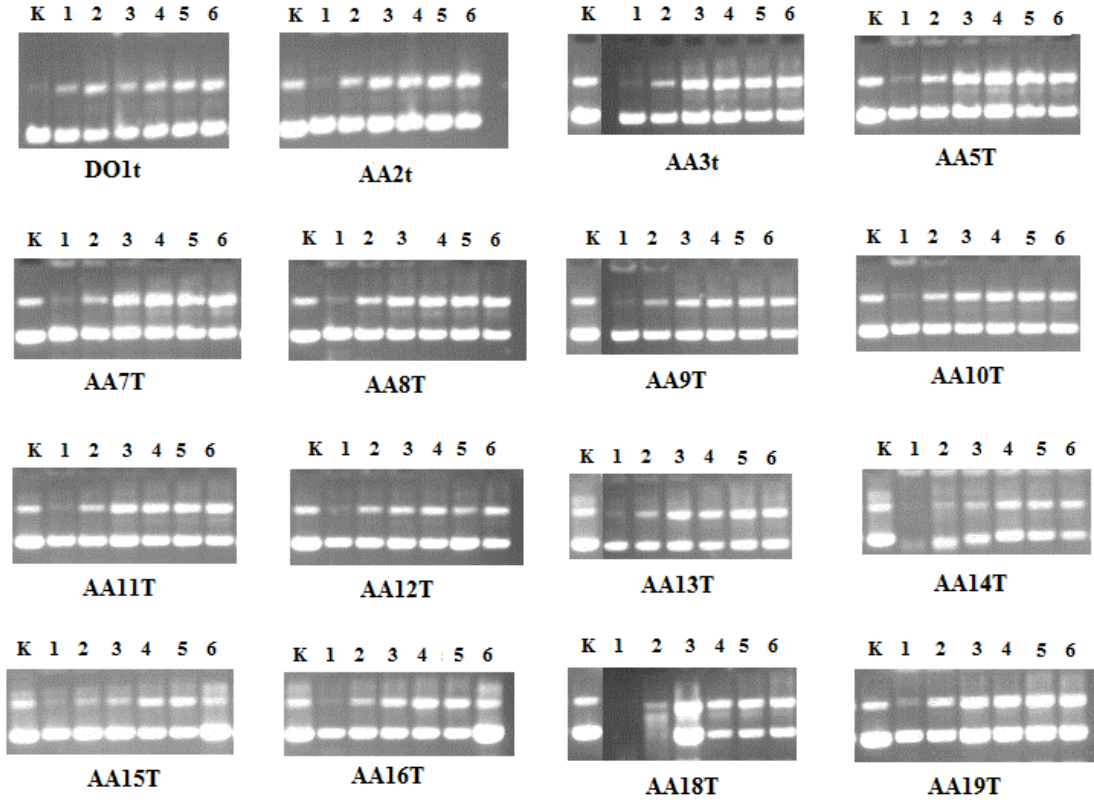


Şekil 34. DMF- pBR322 DNA etkileşim sonuçları. **1**-pBR322 plazmit DNA, **2**-% 100 DMF+ pBR322, **3**-% 80 DMF + pBR322, **4**-% 60 DMF + pBR322, **5**-% 40 DMF + pBR322, **6**-% 20 DMF + pBR322, **7**-% 10 DMF + pBR322, **8**-% 5 DMF + pBR322

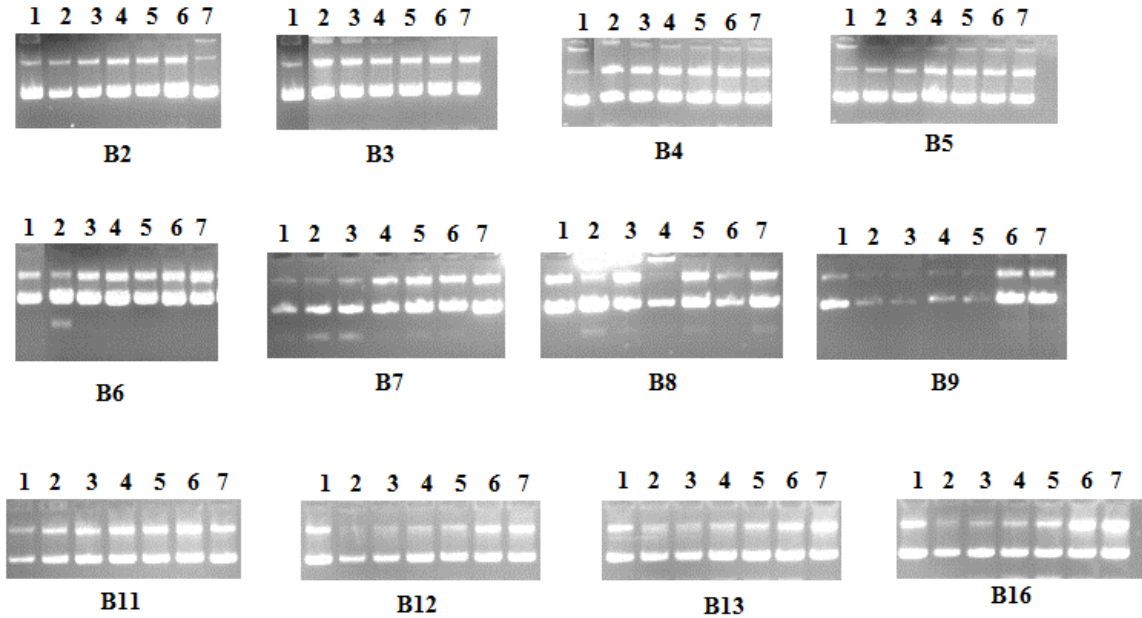
Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan bileşiklerin Plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda elde edilen agaroz jel görüntüleri Şekil 35'te gösterilmektedir. Bileşiklerden AA₁₄ ve AA₁₈ hariç hiçbirinin Plazmid DNA'nın supersarmal ve gevşek sarmal (Form I ve Form II) yapısında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir.

AA₁₄ bileşiğinin 5000 μ M'lık yüksek konsantrasyonunda plazmid DNA' nın Form I ve Form II yapısının güçlü bir gevşeme göstererek bozulduğu ve yoğunluğunun azaldığı belirlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda ise Form I ve Form II yapısında herhangi bir bozulma olmadığı belirlenmiştir.

AA₁₈ (M) bileşiğinin 5000 μ M'lık yüksek konsantrasyonlarında plazmid DNA' nın Form I ve Form II yapısının güçlü bir gevşeme göstererek DNA yapısının tamamen parçalandığı, 2500 μ M'lık konsantrasyonda ise form I yapısının açılarak yoğunluğunun azaldığı ve form III yapısının oluştuğu görülmüştür.



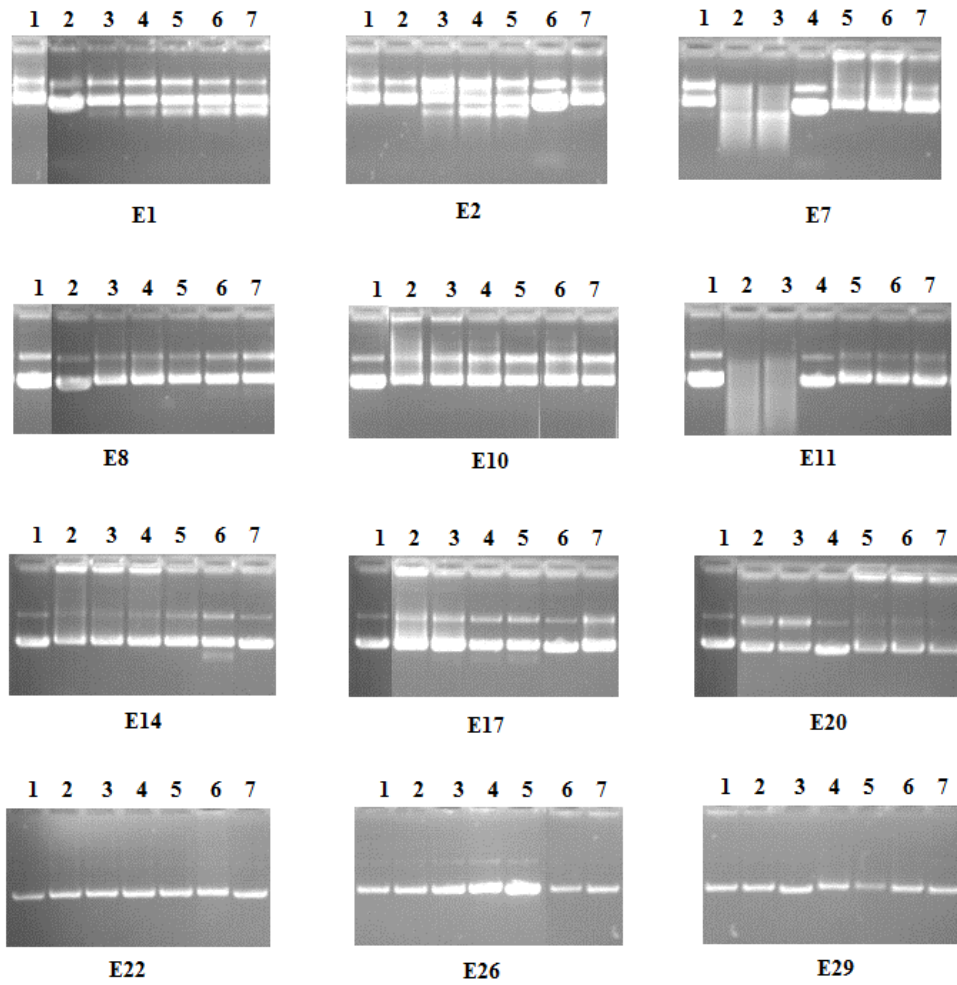
Şekil 35. A kodlu karboksimidamit Bileşiklerin pBR322 DNA agaroz jel elektroforezi, K-pBR322 plazmit DNA, 1-5000 μ M bileşik + pBR322, 2-2500 μ M bileşik + pBR322, 3-1250 μ M bileşik + pBR322, 4-625 μ M bileşik + pBR322, 5-312 μ M bileşik + pBR322, 6-156 μ M bileşik + pBR322,



Şekil 36. B kodlu bileşiklerin pBR322 DNA agaroz jel elektroforezi, 1-pBR322 plazmit DNA, 2-5000 μ M bileşik + pBR322, 3-2500 μ M bileşik + pBR322, 4-1250 μ M bileşik + pBR322, 5-625 μ M bileşik + pBR322, 6-312 μ M bileşik + pBR322, 7-156 μ M bileşik + pBR322,

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan B kodlu bileşiklerin Plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda elde edilen agaroz jel görüntüleri Şekil 36'da gösterilmektedir. Bileşiklerden B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B11, B12, B13 ve B16'nın plazmid DNA ile herhangi bir etkileşiminin olmadığı ve plazmid DNA'nın form I ve form II yapısında herhangi bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir.

B9 bileşiğinin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda 5000, 2500, 1250 ve 625 μM 'lık konsantrasyonlarda plazmid DNA'nın form I ve form II yapısının yoğunluğunda azalma olduğu belirlenmiştir.



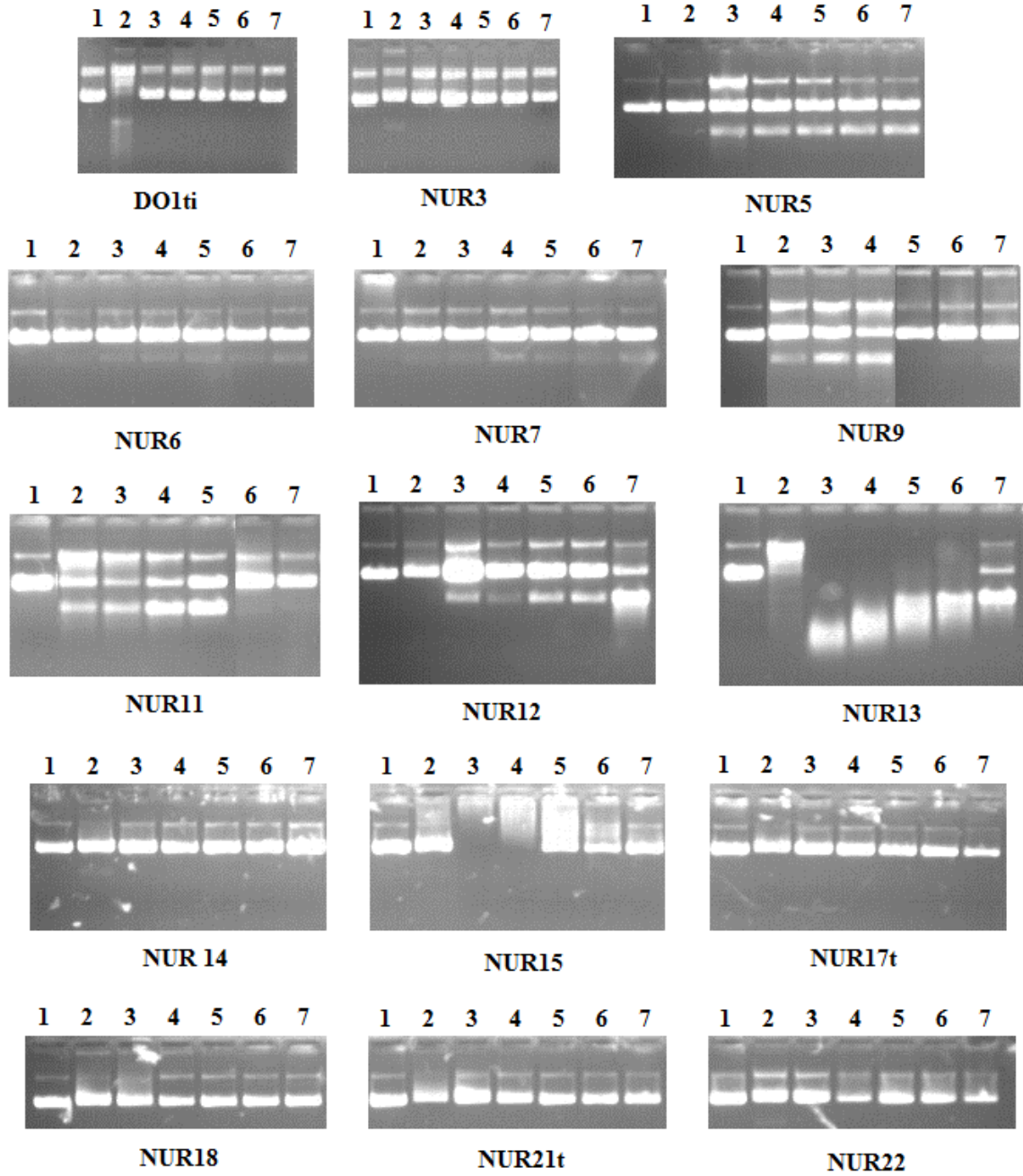
Şekil 37. E kodlu bileşiklerin pBR322 DNA agaroz jel elektroforezi, **1**-pBR322 plazmit DNA, **2**-5000 μM bileşik + pBR322, **3**-2500 μM bileşik + pBR322, **4**-1250 μM bileşik + pBR322, **5**-625 μM bileşik + pBR322, **6**-312 μM bileşik + pBR322, **7**-156 μM bileşik + pBR322,

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan E kodlu bileşiklerin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda elde edilen agaroz jel görüntüleri Şekil 37’de gösterilmektedir. Bileşiklerden E8, E10, E14, B5, E17, E20, E22, E26 ve E29’un plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda plazmid DNA’nın form I ve form II yapısında herhangi bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir.

E1 bileşiğinin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda test edilen konsantrasyonlarda form I yapısında parçalanma meydana geldiği ve çift bant oluşumunun gerçekleştiği görülmüştür.

E2 bileşiğinin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda bileşiğin DNA’nın yapısını bozduğu ve 2500, 250 v3 625 μM ’lık konsantrasyonlar form I yapısının ayrılarak çift bant oluşturduğu belirlenmiştir.

E7 ve E11 bileşiklerinin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda bileşiğin 5000 ve 2500 μM ’lık konsantrasyonlarında etki ederek plazmid DNA’nın yapısını tamamen parçaladığı görülmektedir.



Şekil 38. NUR kodlu bileşiklerin pBR322 DNA agaroz jel elektroforezi, **1**-pBR322 plazmit DNA, **2**-5000 μ M bileşik + pBR322, **3**-2500 μ M bileşik + pBR322, **4**-1250 μ M bileşik + pBR322, **5**-625 μ M bileşik + pBR322, **6**-312 μ M bileşik + pBR322, **7**-156 μ M bileşik + pBR322,

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan NUR kodlu bileşiklerin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda elde edilen agaroz jel görüntüleri Şekil 38’de gösterilmektedir. Bileşiklerden NUR3, NUR6, NUR7, NUR14, NUR17t, NUR18, NUR21t, ve NUR22’nin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda plazmid DNA’nın form I ve form II yapısında herhangi bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir.

DO1ti bileşiminin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda 5000 μM 'lık en yüksek konsantrasyonda form I yapısının tamamen açıldığı ve form II yapısına dönüşerek yoğunluğunu arttığı görülmüştür. Aynı zamanda form III yapısının meydana geldiği görülmüştür.

NUR5 ve NUR 12 bileşiminin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda bileşimin DNA'nın yapısını bozduğu ve 2500, 1250, 625, 312, 156 μM 'lık konsantrasyonlar form I yapısının ayrılarak çift bant oluşturduğu belirlenmiştir.

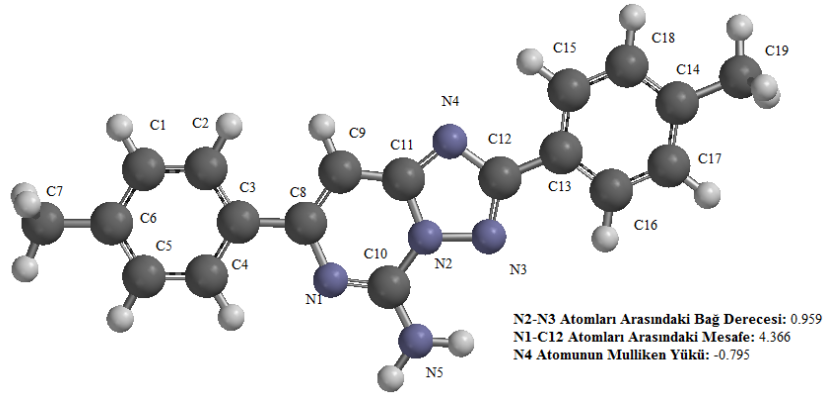
NUR9 ve NUR11 bileşiminin bileşiminin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda bileşimin DNA'nın yapısını bozduğu ve 5000, 2500, 1250, 625 μM 'lık konsantrasyonlar form I yapısının ayrılarak çift bant oluşturduğu ve ilk iki konsantrasyonda form II yapısının yoğunluğunun arttığı görülmüştür.

NUR13 bileşiminin plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda 5000 μM 'lık konsantrasyonda form I yapısının tamamen açılarak form II yapısına dönüştüğü ve yoğunluğunu arttırdığı belirlenmiştir. 2500, 1250, 625 ve 312 μM 'lık konsantrasyonlarda ise Form I yapısının parçalandığı, 156 mM'lık konsantrasyonda ise form I yapısının açılarak çift bant olduğu görülmektedir.

NUR 15 bileşiminin 2500 ve 1250 μM 'lık konsantrasyonlarda plazmid DNA ile inkübasyonu sonucunda Form I ve Form II yapısının parçalandığı görülmektedir.

HK1

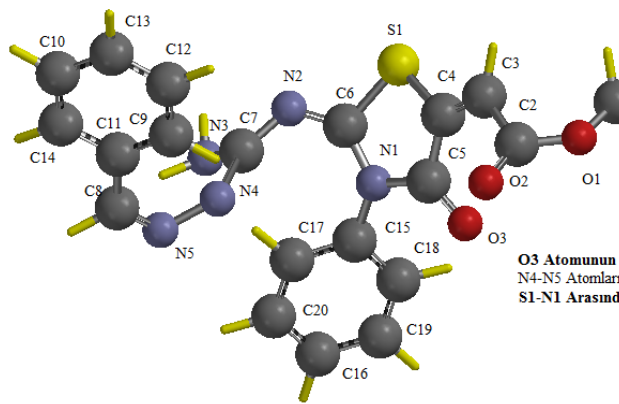
C1	C4	C2	C6	C5	C3	C7	C8	C9	N1	C10	N2	C11	N3	N4	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	N5	H10	H11	
-0.369	2.754	1.447	1.363	2.382	2.408	2.521	3.781	4.351	4.814	6.023	6.412	5.755	7.782	6.801	7.889	9.243	11.890	9.568	10.360	11.616	10.923	13.357	7.126	7.160	8.012	C1
	-0.059	2.386	2.408	1.402	1.385	3.805	2.478	3.737	2.743	4.036	4.905	4.844	6.296	6.137	6.835	8.292	11.074	8.992	9.143	10.498	10.372	12.589	4.846	4.653	5.818	C4
		-0.130	2.409	2.755	1.374	3.796	2.520	2.974	3.705	4.825	5.088	4.379	6.439	5.428	6.512	7.865	10.521	8.213	8.984	10.238	9.575	11.994	6.014	6.183	6.844	C2
			0.431	1.405	2.805	0.947	4.288	5.176	5.004	6.292	6.940	6.523	8.344	7.689	8.645	10.058	12.779	10.526	11.074	12.382	11.901	14.272	7.217	7.059	8.171	C6
				-0.380	2.408	2.531	3.757	4.906	4.125	5.416	6.272	6.119	7.669	7.381	8.161	9.612	12.385	10.247	10.502	11.850	11.630	13.897	6.178	5.897	7.161	C5
					-0.071	4.321	1.059	2.502	2.408	3.623	4.142	3.766	5.544	4.996	5.863	7.294	10.045	7.861	8.275	9.593	9.243	11.550	4.725	4.821	5.605	C3
						-0.815	5.804	6.663	6.483	7.777	8.455	8.025	9.859	9.169	10.152	11.558	14.265	11.989	12.586	13.891	13.358	15.752	8.649	8.417	9.618	C7
							0.569	1.476	1.098	2.320	2.664	2.370	4.062	3.661	4.413	5.859	8.629	6.517	6.800	8.128	7.897	10.141	3.568	3.907	4.344	C8
								-0.884	2.392	2.757	2.372	1.166	3.584	2.516	3.539	4.905	7.604	5.370	6.013	7.268	6.751	9.097	4.090	4.687	4.633	C9
									-0.772	1.420	2.291	2.742	3.623	4.030	4.366	5.814	8.591	6.723	6.512	7.885	8.063	10.104	2.319	2.543	3.205	N1
										0.843	0.839	2.396	2.470	3.476	3.434	4.819	7.547	5.881	5.357	6.736	7.161	9.044	0.969	2.015	2.025	C10
											0.023	0.798	0.959	2.181	2.108	3.535	6.304	4.536	4.244	5.610	5.837	7.815	2.294	3.199	2.470	N2
												0.768	2.273	1.279	2.136	3.535	6.279	4.150	4.606	5.874	5.529	7.786	3.577	4.398	3.838	C11
													-0.648	2.267	1.359	2.443	5.095	3.676	2.895	4.272	4.837	6.583	2.806	3.801	2.432	N3
														-0.795	1.188	2.475	5.098	2.866	3.734	4.872	4.249	6.584	4.459	5.380	4.457	N4
															0.700	1.042	4.247	2.459	2.478	3.740	3.730	5.764	4.042	5.032	3.745	C12
																-0.156	2.787	1.387	1.361	2.398	2.397	4.304	5.241	6.235	4.746	C13
																	0.456	2.408	2.408	1.366	1.404	0.948	7.792	8.762	7.126	C14
																		-0.043	2.396	2.762	1.406	3.804	6.473	7.467	6.062	C15
																			-0.076	1.442	2.761	3.794	5.444	6.396	4.731	C16
																				-0.390	2.388	2.521	6.787	7.724	6.029	C17
																					-0.389	2.529	7.638	8.632	7.121	C18
																						-0.825	9.233	10.190	8.520	C19
																							-0.982	0.833	0.812	N5
																								0.444	1.735	H10
																									0.438	H11



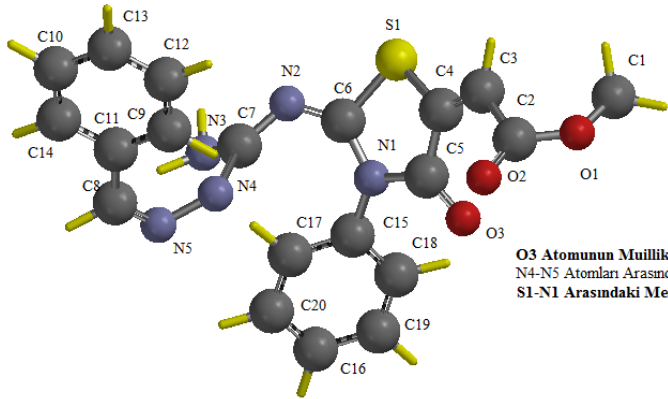
Şekil 39. Pirimidin-Karbonitril türevine ait (HK1) Elektron Konformasyonel Uygunluk Matrisi

NUR3

C1	O1	C2	O2	C3	C4	S1	C5	N1	C6	N2	C7	N3	H10	H11	N4	N5	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	O3	
-0.176	0.775	2.429	3.558	2.776	3.605	4.915	4.154	5.453	5.946	7.191	8.159	9.236	9.450	10.052	8.339	7.517	7.583	8.454	10.416	8.274	9.657	10.568	9.323	6.404	8.656	6.649	7.403	8.468	7.819	3.801	C1
	-0.508	0.885	2.267	2.396	3.404	4.967	3.868	5.247	5.824	7.049	7.882	9.069	9.394	9.788	7.842	6.865	6.739	7.574	9.511	7.276	8.862	9.747	8.334	6.209	8.491	6.275	7.390	8.445	7.490	3.434	O1
		0.968	1.834	0.916	2.437	4.055	2.981	4.298	4.797	5.961	6.739	7.986	8.341	8.655	6.619	5.573	5.459	6.390	8.511	6.211	7.684	8.648	7.373	5.369	7.820	5.503	6.612	7.733	6.809	2.821	C2
			-0.595	2.339	3.040	4.625	3.286	4.483	5.061	6.127	6.702	8.001	8.466	8.551	6.346	5.188	4.822	5.658	7.697	5.340	7.016	7.925	6.490	5.440	7.767	5.363	6.782	7.829	6.636	3.065	O2
				-0.374	1.784	2.700	2.525	3.633	3.771	4.893	5.863	7.074	7.292	7.818	5.960	5.007	5.237	6.372	8.758	6.513	7.552	8.662	7.774	4.925	7.615	5.429	6.010	7.273	6.800	2.944	C3
					-0.125	0.964	0.924	2.361	2.481	3.673	4.642	5.805	6.038	6.584	4.862	4.103	4.513	5.625	8.033	5.950	6.673	7.805	7.197	3.711	6.472	4.413	4.722	6.023	5.784	2.368	C4
						-0.028	2.622	2.585	0.970	2.608	3.871	4.888	4.870	5.748	4.459	3.984	4.840	6.071	8.623	6.740	6.876	8.122	8.007	3.940	6.702	5.042	4.532	5.929	6.327	3.764	S1
							0.739	0.810	2.336	3.583	4.218	5.310	5.739	6.036	4.325	3.767	3.983	4.786	6.920	5.010	5.780	6.770	6.128	2.446	5.090	2.962	3.635	4.810	4.324	1.765	C5
								-0.488	0.867	2.461	2.941	3.947	4.416	4.692	3.221	3.048	3.549	4.296	6.453	4.845	5.024	6.064	5.918	0.643	4.250	2.468	2.463	3.748	3.751	2.357	N1
									0.513	1.652	2.294	3.347	3.570	4.185	2.929	2.823	3.759	4.784	7.198	5.604	5.390	6.593	6.769	2.493	5.169	3.712	3.009	4.387	4.896	3.515	C6
										-0.656	0.962	2.318	2.420	3.148	2.350	2.664	3.859	4.856	7.262	5.924	5.181	6.433	7.045	3.143	5.433	4.380	3.257	4.512	5.378	4.736	N2
											0.925	0.942	1.966	1.960	1.576	2.283	3.396	4.094	6.286	5.304	4.114	5.318	6.282	3.090	4.849	4.112	3.061	4.037	4.880	5.226	C7
												-1.011	0.842	0.839	2.300	3.543	4.563	4.994	6.787	6.230	4.671	5.687	7.023	3.752	4.828	4.768	3.192	3.843	5.224	6.259	N3
													0.433	1.688	3.087	4.180	5.320	5.901	7.788	7.148	5.629	6.676	7.996	4.402	5.596	5.555	3.749	4.469	6.063	6.769	H10
														0.391	2.385	3.737	4.629	4.867	6.434	6.164	4.288	5.217	6.841	4.381	5.092	5.195	3.867	4.276	5.503	6.933	H11
															-0.418	0.962	2.290	2.887	5.182	4.186	2.917	4.213	5.173	3.292	4.902	3.920	3.625	4.436	4.677	5.199	N4
																-0.351	1.716	2.529	5.247	3.670	3.155	4.528	4.901	3.552	5.610	4.039	4.318	5.291	5.063	4.631	N5
																	0.158	0.982	4.274	2.455	2.532	3.800	3.750	3.859	5.635	3.884	4.838	5.637	4.838	4.550	C8
																		0.150	2.796	1.359	1.378	2.419	2.425	4.121	5.142	3.720	5.006	5.454	4.299	5.090	C9
																			-0.186	2.416	2.420	1.396	1.398	5.762	5.384	4.845	6.394	6.229	4.618	6.863	C10
																				-0.309	2.418	2.788	1.416	4.615	5.417	3.834	5.663	6.006	4.319	4.985	C11
																					-0.173	1.405	2.794	4.582	5.006	4.241	5.122	5.314	4.465	6.146	C12
																						-0.148	2.415	5.390	5.126	4.769	5.838	5.718	4.616	6.950	C13
																							-0.097	5.418	5.528	4.413	6.318	6.366	4.475	5.950	C14
																								0.571	2.821	1.383	1.375	2.439	2.439	2.888	C15
																								-0.264	2.417	2.417	1.400	1.396	5.071	C16	
																									-0.370	2.403	2.781	1.410	2.876	C17	
																											-0.546	1.413	2.782	4.132	C18
																												0.017	2.405	5.074	C19
																													-0.037	4.117	C20
																														-0.520	O3



O3 Atomunun Mulliken Yüklü: -0.520
N4-N5 Atomları Arasındaki Bağ Derecesi: 0.962
S1-N1 Arasındaki Mesafe: 2.585



O3 Atomunun Muilliken Yüklü: -0.520
 N4-N5 Atomları Arasındaki Bağ Derecesi: 0.962
 S1-N1 Arasındaki Mesafe: 2.585

Şekil 40. Sentezlenen karboksimidamit türevine ait (NUR3) Elektron Konformasyonel Uygunluk Matrisi

Her iki serideki bir bileşik için Spartan 10 paket programı kullanılarak kuantum kimyasal hesaplamalar yapılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar sonucu elde edilen çıktı dosyalarındaki bilgiler içerisinde atomların yükleri, Kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerji değerleri kullanılarak bir Elektron Konformasyonel Uygunluk Matrisleri (ECMC) oluşturulmuştur. Serideki bileşiğin en düşük enerjili konformeri için örnek ECMC'ler (Şekil 39 ve Şekil 40)' te gösterilmektedir. Matrislerdeki köşegen elemanlar Mulliken yüklerini göstermektedir. Köşegen olmayanlar ise kimyasal olarak bağlı iki atom çifti için bağ derecesini, bağ yapmamış atomlar için ise atomlar arası mesafeyi ifade etmektedir. Şekilde yük, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe için birer örnek gösterilmiştir.

Tablo 2.4'de görüldüğü yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşiklerinkinden küçüktür. Örneğin C9 atomunun yüküne ait tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ± 0.0200 iken düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değeri ± 0.3380 ' dir. Benzer şekilde N1 ve C10 atomları arasındaki mesafeye ilişkin tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ± 0.0070 olup, düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değerinden (± 0.0060) daha düşüktür. Bu grubun farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri $P_a = 0.8966$, $\alpha_a = 0.7706$ oldukça yüksektir. Bu analiz C9 C10 O1 N3 H7 ve C8 atomlarının fenilpirazolglutamik asit serisinin biyokimyasal etkileşim mekanizmasında önemli role sahip olduğunu ifade edilir.

Tablo 2.4. 4-oxo-1,3 tiazolidin-5-ylidene asetat türevleri için ECSA tolerans matrisleri

a) Referans bileşiğe (nur3) ait ECSA(Elektron konformasyonel alt matris)							
C9	C10	N1	O1	N3	H7	C8	Pha Atomları
0.221	1.184	2.203	3.602	2.496	2.558	3.845	C9
	0.379	2.26	2.528	3.836	3.977	5.121	C10
		-0.767	2.416	4.26	3.844	5.634	N1
			-0.684	6.076	5.933	7.436	O1
				-0.835	0.82	0.872	N3
					0.364	2.047	H7
						-0.128	C8
b) Yüksek aktiviteli bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi							
C9	C10	N1	O1	N3	H7	C8	Pha Atomları
±0.0200	±0.0080	±0.0030	±0.0050	±0.0300	±0.0770	±0.0370	C9
	±0.0200	±0.0070	±0.0180	±0.0610	±0.0760	±0.0550	C10
		±0.0500	±0.0290	±0.0450	±0.0800	±0.0740	N1
			±0.0390	±0.0560	±0.0750	±0.0420	O1
				±0.0330	±0.0330	±0.0520	N3
					±0.0340	±0.0700	H7
						±0.0480	C8
c) Düşük aktiviteli bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi							
C9	C10	N1	O1	N3	H7	C8	
±0.3380	±0.1210	±0.0070	±0.0140	±0.0660	±0.0710	±0.0430	C9
	±0.1820	±0.0060	±0.0310	±0.9420	±1.2390	±0.7810	C10
		±1.1540	±0.0400	±0.3400	±0.7560	±0.3870	N1
			±0.5470	±0.6650	±0.8470	±0.5920	O1
				±0.7650	±0.0950	±0.1020	N3
					±0.2130	±0.0890	H7
						±0.1570	C8

3. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda sentezini tasarladığımız bileşikler; gerek ilaç yapısındaki pirimidin temelli bileşikler, gerekse çok çeşitli biyolojik aktiviteleri olan heterosiklik yapıları içermeleri sebebiyle önem arz etmektedir. Bu proje kapsamında amacımız ilk aşamada, deneysel olarak; ilaç aktif ve enzim inhibisyon özellikleri birçok çalışmada ortaya çıkmış ve kanıtlanmış olan heterosiklik yapılarını içeren bileşiklerin sentezlenmesi, sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite tayinlerinin gerçekleştirilmesidir.

Bu çalışma kapsamında hedeflediğimiz heterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite, antioksidan aktivite, DNA etkileşimi ve antitoksisite çalışmalarının Biyoloji bölümü ile ortak çalışılması yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılması NMR Spektroskopisi ile yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Parlakpınar, H., Örüm, M., Acet, A., (2012). Aminoguanidin ve Kardiyovasküler Sistem, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2:9-14.
2. Özgüneş, H., Atasayar, S., (2009). Aminoguanidin ve Hastalıklardaki Önemi, Türkiye Klinikleri J Med Sci, 29(4), 976-986.
3. Hauner, H., (2002). The mode of action of thiazolidinediones, Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 18, 10-15.
4. Singla, R., Gautam, D., Gautam, P., (2016). Chaudhary, R., Efficient “on water” green route heterocyclization of thiosemicarbazones with DMAD, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 191(5), 740-745.
5. <http://www.drugs.com/drug-class/thiazolidinediones.html> (Erişim Tarihi: 24 Aralık 2016).
6. Vaillancourt, V.A., Larsen, S.D., Tanis, S.P., Burr, J.E., Connell, M.A., Cudahy, M.M., Evans, B.R., Fisher, P.V., May, P.D., Meglasson, M.D., Robinson, D.D., Stevens, F.C., Tucker, J.A., Vidmar, T.J., and Yu, J.H., (2001). Synthesis and Biological Activity of Aminoguanidine and Diaminoguanidine Analogues of the Antidiabetic/Antiobesity Agent 3-Guanidinopropionic Acid, Journal of Medicinal Chemistry, 44:1231-1248.
7. Chourasiya, S.S., Kathuria, D., Nikam, S.S., Ramakrishnan, A., Khullar, S., Mandal, S.K., Chakraborti, A.K., Bharatam, P.V., (2016). Azine-Hydrazone Tautomerism of Guanyldiazones: Evidence for the Preference Toward the Azine Tautomer, Journal of Organic Chemistry, 81:7574-7583.
8. Wagh, Y., Kuwar, A., Patil, D., Tayade, Y., Jangale, A., Terdale, S., Trivedi, D., Gallucci, J., Dalal, D., (2015). Highly Efficient Regioselective Synthesis of 2-Imino-4-oxothiazolidin-5-ylidene Acetates via a Substitution-Dependent Cyclization Sequence under Catalyst-Free Conditions at Ambient Temperature, Industrial & Engineering Chemistry Research, 54, 9675-9682.
9. Obydenov, K.L., Klimareva, E.L., Kosterina, M.F., Slepukhin, P.A., Morzherin, Y.Y., (2013). Influence of solvent and substituents on the reaction of N-alkylthioacetamides with dimethyl acetylenedicarboxylate: synthesis of functionalized thiophenes containing an exocyclic double bond, Tetrahedron Letters, 54:4876-4879.
10. Benmohammed, A., Khoumeri, O., Djafri, A., Terme, T., Vanelle, P., (2014). Synthesis of Novel Highly Functionalized 4-Thiazolidinone Derivatives from 4-Phenyl-3-thiosemicarbazones, Molecules, 19:3068-3083.

11. Hassan, A.A., Mohamed, N.K., El-Shaieb, K., Tawfeek, H.N., Bräse, S., Nieger, M., (2016). The Reactivity of Dimethyl Acetylenedicarboxylate and Heterocyclization of Hydrazinecarbothioamides to 1,3-Thiazolidin-4-ones, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 53:46-50.
12. Neochoritis, C.G., (2014). Zarganes-Tzitzikas, T., Stephanidou-Stephanatou, J., Dimethyl Acetylenedicarboxylate: A Versatile Tool in Organic Synthesis, *Synthesis*, 46: 537-585.
13. Heravi, M.M., Nami, N., Neumüller, B., Oskooie, H.A., Hekmatshoar, R., (2006). Synthesis of some trisubstituted thiazolidin-4-ones, *Journal Of Chemical Research*, 11:722-724.
14. Kalantari, M., (2013). One Pot Synthesis Of Thiazolidinones In Molten (Et₃NH)HSO₄, *Heterocyclic Letters*, 3:325-329.
15. Titus, S., Sreejalekshmi, K., (2014). One-pot four-component synthesis of 4-hydrazinothiazoles: novel scaffolds for drug discovery, *Tetrahedron Letters*, 55:5465-5467.
16. Sreejalekshmi, K., (2010). A Facile, Sequential Multicomponent Approach to N-Aminoamidinothioureas-Versatile Synthons to Bioactive Heterocycles, *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 185(9), 1830-1837.
17. Hassan, A., Aly, A., El-Shaieb, K., Bedair, T., Bräse, S., Brown, A., (2014). Synthesis of Thiazolidin-4-ones from Substituted (Ylidene) hydrazine carbothioamides and Dimethyl Acetylenedicarboxylate, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51:674-682.
18. Doğan N., 2017. Çok Fonksiyonlu 4-Oksotiyoozolidin Sentezi ve Kuantum Hesaplamaları, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 15s.
19. Karataş H., 2016. Reactions Of Aminoguanidine Derivatives With Acetylenedicarboxylate Derivatives, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 53s.