



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ



NİTROREDÜKTAZ ESASLI KANSER TEDAVİSİNE

YÖNELİK AROMATİK VE HETEROSİKLİK

İLAÇ-ÖNCÜ BİLEŞİKLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Tuğba GÜNGÖR

Kimya Anabilim Dalı

ÇANAKKALE

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZİ

NİTROREDÜKTAZ ESASLI KANSER TEDAVİSİNE YÖNELİK
AROMATİK VE HETEROSİKLİK İLAÇ-ÖNCÜ BİLEŞİKLERİN
GELİŞTİRİLMESİ

Tuğba GÜNGÖR

Kimya Anabilim Dalı

Tezin Sunulduğu Tarih: **01/06/2016**

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet AY

ÇANAKKALE

Tuğba GÜNGÖR tarafından Prof. Dr. Mehmet AY yönetiminde hazırlanan ve 01/06/2016 tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “Nitroredüktaz Esaslı Kanser Tedavisine Yönelik Aromatik ve Heterosiklik İlaç-Öncü Bileşiklerin Geliştirilmesi” başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ olarak oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

JÜRİ

Prof. Dr. Nejdet COŞKUN

Başkan

Prof. Dr. Mehmet AY

Üye

Prof. Dr. Ayhan ÇELİK

Üye

Doç. Dr. Osman DAYAN

Üye

Yrd. Doç. Dr. Şirin GÜLTEN

Üye



Prof. Dr. Levent GENÇ

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

Sıra No:.....

Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından 113Z706 numaralı projeden desteklenmiştir.

İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI



Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Tuğba GÜNGÖR

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her türlü desteği sağlayıp, engin bilgi ve deneyimini benden esirgemeyen çok değerli danışman hocam, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, FEF, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof. Dr. Mehmet AY**'a bana olan güveni ve desteği için teşekkürlerimi sunarım.

Enzimatik reaksiyonların gerçekleştirilebilmesi için her türlü teknik desteği veren Gebze Teknik Üniversitesi, TBF, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof. Dr. Ayhan ÇELİK**'e ve öğrencilerine teşekkür ederim.

Bu tez çalışması **TÜBİTAK** tarafından **113Z706** numaralı proje ile desteklenmiştir. Desteğinden ötürü **TÜBİTAK-ARDEB**'e teşekkürlerimi sunarım.

Beni, Yurtiçi Doğrudan Doktora Burs Programı (**2211**) ile maddi olarak destekleyen **TÜBİTAK-Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı**'na (**BİDEB**) sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tezi kapsamında planlanan, "Nitro İşlevsel Grubu İçeren Doğal Ürünler ve Türevleri" başlığı altında nitro işlevsel grubu içeren doğal ürün ya da mimesinin sentezi, 12 Ocak-10 Temmuz 2015 tarihleri arasında Oregon State Üniversitesi, Kimya Bölümü, Dr. Rich Carter'ın Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Bu araştırma, **YÖK** tarafından desteklenmiştir, maddi desteğinden dolayı **YÖK**'e teşekkürü bir borç bilirim. Alanında uzman olan **Dr. Rich G. CARTER**'a, danışmanlığından ve özverisinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın her aşamasında yardımları ve dostluklarıyla hep yanımda olarak bana destek olan, aynı laboratuvarı paylaştığım arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince benden yardımını esirgemeyen arkadaşlarıma ve bölümümüzün diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalışmamın her döneminde çoğu zaman kendilerine yeterli zaman ayıramadığım halde sürekli olarak desteğini ve ilgisini gördüğüm sevgili eşim **Erdinç Ferhat GÜNGÖR**'e ve aileme candan teşekkürü borç bilirim.

Tuğba GÜNGÖR
Çanakkale, Haziran 2016

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bn	Benzil
ç	Çoklu Pik
dk	Dakika
$iPr_2NH.TFA$	Diizopropilamonyum Triflorasetat
DEM	Dietilmalonat
DCE	1,2-Dikloreten
DCM	Diklormetan
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamit
DNBM	Dinitrobenzamid hardalı
DNCB	2,4-Dinitro-1-klorbenzen
DCC	Disikloheksilkarbodiimit
e.n.	Erime Noktası
EtOAc	Etil Asetat
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kırmızı Ötesi Spektrometresi
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi
<i>Gk-Ntr</i>	<i>G. Kaustophilus</i> Bakterisinden Klonlanmış Nitroredüktaz Enzimi
GDEPT	Gen Yönlendirilmiş Enzim-İlaç Öncü Tedavisi
g.s.a.k.	Geri Soğutucu Altında Kaynatma
Hz	Hertz
i	İkili Pik
ii	İkilinin İkili Pik
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
J	Eşleşme Sabiti
$^{13}C-NMR$	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi
K_M	Michaelis Sabiti
<i>m</i> -CPBA	Metaklorperoksibenzoik asit
MeOH	Metanol
MD	Mikrodalga
Cbz-prolin	<i>N</i> -benziloksikarbonilprolin
NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oksit

NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
o.s.	Oda Sıcaklığı
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi
sa	Saat
<i>Ssap-NtrB</i>	<i>S. Saprophyticus</i> Bakterisinden Klonlanmış Nitroredüktaz Enzimi
t	Tekli pik
THF	Tetrahidrofuran
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
IARC	Uluslararası Kanser Ajansı
ü	Üçlü Pik
V _{max}	En Yüksek Reaksiyon Hızı
HPLC	Yüksek Ayırmalı Sıvı Kromatografisi

ÖZET

NİTROREDÜKTAZ ESASLI KANSER TEDAVİSİNE YÖNELİK AROMATİK VE HETEROSİKLİK İLAÇ-ÖNCÜ BİLEŞİKLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Tuğba GÜNGÖR

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Mehmet AY

01/06/2016, 241

Bu tez çalışmasında; kanser tedavisinde, gen yönlendirilmiş enzim ilaç öncü bileşik yaklaşımında kullanılacak, CB 1954 bileşiğinden daha etkili olması beklenen, nitro işlevsel grubu içeren aromatik ve/veya heterohalkalı bileşiklerin sentezi ve enzimatik uygulamaları araştırılmıştır.

Araştırmanın ilk bölümünde, nitro işlevsel grubu içeren farklı iskelet yapıya sahip bileşik sınıflarının sentezi gerçekleştirilmiş ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Nitro grubu içeren modifiye bir prolin sülfonamid katalizörü sentezlenerek Yamada-Otani reaksiyonlarındaki kullanımı araştırılmıştır. Bununla birlikte, doğal bir ürün olan, viridinin nitro türevinin (**11-29**) çok basamaklı sentezinde belli aşamaya kadar gelinmiştir.

Araştırmanın ikinci bölümünde, sentezlenen ilaç öncü bileşiklerin iki farklı nitroredüktaz enzimi (*Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr*) ile etkileşimleri HPLC analizi ile incelenmiştir. Enzimlerle yüksek oranda etkileşime giren substratların kararlı hal kinetik deneyleri, Michaelis-Menten parametreleri (K_M ve V_{max}) üzerinden yapılmıştır.

Tüm deneysel veriler değerlendirildiğinde, **1d**, **2d**, **2e** ve **2k** substratlarının *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* birleşimlerinin, GDEPT (Gen Yönlendirilmiş Enzim-İlaç Öncü Tedavisi) temelli kanser tedavisine yönelik potansiyel enzim-ilaç öncü birleşimleri olarak kullanılabilirleri düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Nitroredüktaz, *Ssap-NtrB*, *Gk-Ntr*, İlaç-Öncü Bileşikler, Kanser Tedavisi, GDEPT

ABSTRACT

DEVELOPMENT of AROMATIC and HETEROCYCLIC PRODRUG COMPOUNDS for NITROREDUCTASE BASED CANCER THERAPY

Tuğba GÜNGÖR

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Doctoral Dissertation in Chemistry Science

Advisor: Prof. Dr. Mehmet AY

01/06/2016, 241

In this thesis, the synthesis and enzymatic applications of nitro containing aromatic and heterocyclic compounds which are expected to find application as more effective than CB 1954 in **Gene Directed Enzyme Prodrug Therapy** in cancer treatment have been investigated.

In the first part of the study, the synthesis of nitro compounds that contain various skeleton structures were constructed and structures of the compounds were characterized by various spectroscopic techniques.

A modified proline sulfonamide catalyst, containing nitro group, was synthesized and the usage of this catalyst on Yamada-Otani reactions was investigated. However, it has reached to a certain stage in the multistep synthesis of nitro substituted viridin (**11-29**) as a natural product derivative.

In the second part of the study, the interactions of prodrugs with two different nitroreductase enzymes (*Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr*) have been studied via HPLC analysis. The steady state kinetic experiments by Michaelis-Menten parameters (K_M and V_{max}) of substrates that interact with enzyme at high rates were carried out.

It is considered that the combinations of *Ssap-NtrB* or *Gk-Ntr*/**1d**, **2d**, **2e** and **2k** prodrugs may be used for **GDEPT** (Gene Directed Enzyme Prodrug Therapy) based cancer therapy as potential enzyme/substrate combination based on the experimental results.

Keywords: Nitroreductase, *Ssap-NtrB*, *Gk-Ntr*, Prodrugs, Cancer therapy, GDEPT

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ SINAVI SONUÇ FORMU.....	ii
İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxi
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1. Kanser ve Tedavi Yöntemleri	1
1.2. Gen Tedavisi	5
1.3. Nitroredüktazlar	7
1.4. İlaç Öncü Bileşikler.....	9
1.5. CB 1954	11
1.6. CB 1954'ün klinik deneyleri.....	13
BÖLÜM 2	
ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	14
2.1. Enzim-İlaç Öncü Bileşik Birleşimi Üzerine Yapılan Araştırmalar.....	14
2.2. Potansiyel İlaç Öncü Bileşikler Üzerine Yapılan Araştırmalar	26
2.2.1. Kinolon Türevleri	26
2.2.2. Piperazin Türevleri	29
2.2.3. Pirimidin Türevleri	32
2.2.4. Triazin Türevleri.....	35
2.2.5. Nitro İşlevsel Grubu İçeren Doğal Ürünler ve Türevleri.....	39
2.3. Aromatik Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları	41
BÖLÜM 3	
MATERYAL VE METOT	42
3.1. Materyaller	42
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	42
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	42

3.2. Metot	43
3.2.1. Sentez Çalışmaları	43
3.2.2. Enzim Çalışmaları.....	49
BÖLÜM 4	
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	50
4.1. Araştırma Bulguları.....	50
4.1.1. İlaç-Öncü Bileşiklerin Sentezi	50
4.1.1.1. 1 Serisi Bileşiklerin Sentezi	50
4.1.1.1.1. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)etan-1,2-diamin (1a).....	50
4.1.1.1.2. N^1, N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)bütan-1,4-diamin (1b)	51
4.1.1.1.3. 1,4-Bis(2,4-dinitrofenil)piperazin (1c)	52
4.1.1.1.4. 4-(2,4-Dinitrofenil)morfolin (1d).....	52
4.1.1.1.5. 1-(2,4-Dinitrofenil)piperidin (1e)	53
4.1.1.1.6. N, N' -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksandiamin Türevleri (1f, 1g, 1h)..	54
4.1.1.1.6.1. N, N' -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (1f).....	54
4.1.1.1.6.2. N, N' -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (1g)	55
4.1.1.1.6.3. N, N' -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (1h)	56
4.1.1.1.7. N^1 -(2,4-dinitrofenil)benzen-1,2-diamin (1i-2. ürün).....	56
4.1.1.1.8. N^1, N^3 -Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,3-diamin (1i).....	57
4.1.1.1.9. N^1, N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1j).....	58
4.1.1.1.10. 2-Nitro- N^1 -(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1m-2. ürün)	59
4.1.1.1.11. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (1n).....	59
4.1.1.1.12. N -(3,5-Diflorfenil)-2,4-dinitroanilin (1o)	60
4.1.1.1.13. N -(2,4-Dinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (1r)	61
4.1.1.2. 2 Serisi Bileşiklerin Sentezi	62
4.1.1.2.1. Pikril Klorür	62
4.1.1.2.2. N^1, N^2 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)etan-1,2-diamin (2a)	62
4.1.1.2.3. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)bütan-1,4-diamin (2b).....	63
4.1.1.2.4. 1,4-Bis(2,4,6-trinitrofenil)piperazin (2c)	64
4.1.1.2.5. 4-(2,4,6-Trinitrofenil)morfolin (2d).....	64
4.1.1.2.6. 1-(2,4,6-Trinitrofenil)piperidin (2e)	65
4.1.1.2.7. N, N' -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksandiamin Türevleri (2f, 2g, 2h)	66
.....	66
4.1.1.2.7.1. N, N' -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (2f)	66

4.1.1.2.7.2. <i>N,N'</i> -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (2g).....	67
4.1.1.2.7.3. <i>N,N'</i> -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (2h).....	67
4.1.1.2.8. <i>N¹,N⁴</i> -Bis(2,4,6-trinitrofenil)benzen-1,4-diamin (2i).....	68
4.1.1.2.9. 2-Nitro- <i>N¹</i> -(2,4,6-trinitrofenil)benzen-1,4-diamin (2i-2. ürün)	69
4.1.1.2.10. <i>N¹,N²</i> -Bis(2,4,6-trinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (2j)	69
4.1.1.2.11. <i>N</i> -(3,5-Diflorfenil)-2,4,6-trinitroanilin (2k).....	70
4.1.1.2.12. <i>N</i> -(2,4,6-Trinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (2l)	71
4.1.1.3. 3 Serisi Bileşiklerin Sentezi	72
4.1.1.3.1. 1-(4-klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen	72
4.1.1.3.2. 2-Nitro- <i>N</i> -(2,4-Dinitrofenil)anilin (3e-2).....	73
4.1.1.3.3. 3-Nitro- <i>N</i> -(2,4-Dinitrofenil)anilin (3f-2)	73
4.1.1.3.4. 4-Nitro- <i>N</i> -(2,4-Dinitrofenil)anilin (3g-2)	74
4.1.1.3.5. 2,4-Dinitro- <i>N</i> -(2,4-Dinitrofenil)anilin (3h-2)	74
4.1.1.4. 4 Serisi Bileşiklerin Sentezi	75
4.1.1.4.1. <i>N</i> -(4-klorfenil)-2,4-dinitroanilin (4-1)	75
4.1.1.5. 5 Serisi Bileşiklerin Sentezi	76
4.1.1.5.1. 4-Nitro- <i>N</i> -(nitrofenil)benzamid (5a-amit ve 5b-amit).....	76
4.1.1.5.1.1. 4-Nitro- <i>N</i> -(2-nitrofenil)benzamid (5a-amit).....	77
4.1.1.5.1.2. 4-Nitro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)benzamid (5b-amit).....	77
4.1.1.5.2. <i>N</i> -(2,4-Dinitrofenil)-4-nitrobenzamid (5c-amit).....	77
4.1.1.5.3. <i>N</i> -(3,5-Dinitrofenil)asetamid (5d-amit)	78
4.1.1.5.4. <i>N</i> -(2-Brom-5-nitrofenil)asetamid (5e-amit).....	78
4.1.1.5.5. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)benzamid (5f-amit).....	79
4.1.1.5.6. <i>N</i> -(4-Klorfenil)-4-(dimetilamino)-3,5-dinitrobenzamid (5g-amit)	80
4.1.1.5.7. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro- <i>N</i> -(2,4-dinitrofenil)benzamid (5h-amit)	80
4.1.1.5.8. (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(klor(4-nitrofenil)metilen)-4-nitrofenilamin(5b-imidoil klorür)	81
4.1.1.5.9. Dietil p-nitrobenzoilmalonat (5b-1).....	82
4.1.1.5.10. Dietil 2-(kloro(4-nitrofenil)metilen)malonat (5b-2)	82
4.1.1.5.11. Dietil 2-asetilmalonat (5d-1).....	83
4.1.1.5.12. Dietil 2-(1-kloroetiliden)malonat (5d-2).....	83
4.1.1.5.13. Dietil 3,5-dinitrobenzoilmalonat (5f-1)	84
4.1.1.5.14. Dietil 2-(kloro(3,5-dinitrofenil)metilen)malonat (5f-2).....	84

4.1.1.5.15. Dietil 2-((4-nitrofenilamino)(4-nitrofenil)metilen)malonat (5b-3)..	85
4.1.1.6. 6 Serisi Bileşiklerin Sentezi.....	85
4.1.1.6.1. 2-Nitrobenzoilazit (6a-1) Sentezi.....	85
4.1.1.6.2. N^1, N^4 -Bis(2-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6a).....	86
4.1.1.6.3 3-Nitrobenzoilazit (6b-1) Sentezi	86
4.1.1.6.4. N^1, N^4 -Bis(3-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6b).....	87
4.1.1.6.5. 4-Nitrobenzoilazit (6c-1) Sentezi.....	88
4.1.1.6.6. N^1, N^4 -Bis(4-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6c).....	88
4.1.1.6.7. 3,5-Dinitrobenzoilazit (6d-1) Sentezi	89
4.1.1.6.8. N^1, N^4 -Bis(3,5-dinitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6d).....	89
4.1.1.7. 7 Serisi Bileşiklerin Sentezi.....	90
4.1.1.7.1. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (7-1)	90
4.1.1.7.2. Bis(2-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7a)	91
4.1.1.7.3. Bis(3-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7b)	91
4.1.1.7.4. Bis(4-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7c)	92
4.1.1.8. 8 Serisi Bileşiklerin Sentezi.....	93
4.1.1.8.1. N^2, N^4 -Bis(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8a).....	93
4.1.1.8.2. N^2, N^4 -Bis(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8b).....	94
4.1.1.8.3. N^2, N^4 -Bis(4-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8c).....	94
4.1.1.9. 9 Serisi Bileşiklerin Sentezi.....	95
4.1.1.9.1. 2,4,6-Tris(2-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9a).....	95
4.1.1.9.2. 2,4,6-Tris(3-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9b)	96
4.1.1.9.3. 2,4,6-Tris(4-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9c).....	96
4.1.1.9.4. 2,4,6-Tris(2,4-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9d)	97
4.1.1.9.5. 2,4,6-Tris(3,5-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9e).....	98
4.1.1.9.6. 2,4,6-Tris(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)-1,3,5-triazin (9f)	99
4.1.1.10. 10 Serisi Bileşiklerin Sentezi.....	99
4.1.1.10.1. 10a ve 10b Bileşikleri İçin Genel Sentez Yöntemi.....	99
4.1.1.10.1.1. N, N' -(Etan-1,2-diil)bis(4-nitrobenzamit) (10a).....	100
4.1.1.10.1.2. N, N' -(Bütan-1,4-diil)bis(4-nitrobenzamit) (10b)	100
4.1.1.10.2. 1,4-Bis(4-nitrobenzoil)piperazin (10c)	101
4.1.1.10.3. 4-(4-Nitrobenzoil)morfolin (10d)	102
4.1.1.10.4. 4-(4-Nitrobenzoil)piperidin (10e).....	102

4.1.1.10.5. Sikloheksil İçeren Benzamit Türevleri (10f, 10g, 10h) İçin Genel Sentez Yöntemi	103
4.1.1.10.5.1. <i>N,N'</i> -(1,2-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10f).....	103
4.1.1.10.5.2. <i>N,N'</i> -(1,3-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10g)	104
4.1.1.10.5.3. <i>N,N'</i> -(1,4-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10h)	105
4.1.1.10.6. Aromatik Benzamid Türevleri (10i-10j) İçin Genel Sentez Yöntemi	105
4.1.1.10.6.1. <i>N,N'</i> -(1,2-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i)	106
4.1.1.10.6.2. <i>N,N'</i> -(1,3-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i)	106
4.1.1.10.6.3. <i>N,N'</i> -(1,4-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10j)	107
4.1.1.11. Nitro İçeren Doğal Ürün Benzeri Bileşiklerin (11 Serisi) Sentezi	108
4.1.1.11.1. Nitro Grubu İçeren Modifiye Organokatalizör Sentezi	108
4.1.1.11.1.1. <i>p</i> -Dodesilbenzensülfonil klorür (11-2)	108
4.1.1.11.1.2. <i>p</i> -Dodesilbenzensülfonamid (11-3)	108
4.1.1.11.1.3. (<i>S</i>)-Benzil-2(((4-dodesilfenil)sülfonil)karbamoil)pirolidin-1-karboksilat (11-4)	109
4.1.1.11.1.4. (<i>S</i>)- <i>N</i> -((4-Dodesilfenil)sülfonil)pirolidin-2-karboksamid (11-5)	109
4.1.1.11.1.5. (<i>S</i>)- <i>N</i> -((4-Dodesil-3-nitrofenil)sülfonil)pirolidin-2-karboksamid (Tugba-cat) (11-6)	110
4.1.1.11.1.6. (<i>1S,2R</i>)-1,2-Dimetil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-7)	110
4.1.1.11.2. Viridinin Nitro Türevinin Total Sentezi	111
4.1.1.11.2.1. Dimetil (2-okzopropil)fosfonat (11-10).....	111
4.1.1.11.2.2. (<i>E</i>)-6-(Feniltiyo)heks-3-en-2-on (11-12).....	111
4.1.1.11.2.3. 4-Brom-3-klor- <i>N</i> -metoksi- <i>N</i> -metilbenzamid (11-15).....	112
4.1.1.11.2.4. 4-Brom-3-klorasetofenon (11-16).....	112
4.1.1.11.2.5. 1-Brom-2-klor-4-(1-metoksiprop-1-en-2-il)benzen (11-17)....	113
4.1.1.11.2.6. 2-(4-Brom-3-klorfenil)propanal (11-18).....	113
4.1.1.11.2.7. (<i>1R,2R</i>)-4'-Brom-3'-klor-1-metil-2-(2-(feniltiyo)etil)-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-19).....	114
4.1.1.11.2.8. (<i>1R,2R</i>)-4'-Brom-3'-klor-1-metil-2-(2-(fenilsülfinil)etil)-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-20)	114
4.1.1.11.2.9. (<i>1S,2R</i>)-4'-Brom-3'-klor-1-metil-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-21)	115

4.1.1.11.2.10. (<i>1S,2R</i>)-4 ¹ -Brom-3 ¹ -klor-1-metil-3-metilen-2-vinil-2,3-dihidro-[1, 1 ¹ -bifenil]-4(1H)-on (11-22).....	115
4.1.1.11.2.11. (<i>1S,2R</i>)-4 ¹ -Brom-3 ¹ -klor-3-hidroksi-3(hidroksimetil)-1-metil-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1 ¹ -bifenil]-4(1H)-on (11-23).....	116
4.1.1.11.2.12. (<i>R</i>)-7-(4-Brom-3-klorfenil)-7-metil-4-okzo-4,7-dihidroizobenzofuran-1-karbaldehit (11-24).....	116
4.1.2. İlaç-Öncü Bileşiklerin NTR Enzimleriyle Etkileşimleri	117
4.1.2.1. HPLC Reaksiyonları	117
4.1.2.2. Kinetik Çalışmalar	120
4.2. Tartışma.....	121
4.2.1. İlaç-Öncü Bileşiklerin Sentezi	122
4.2.1.1. 1 Serisi	122
4.2.1.2. 2 Serisi	128
4.2.1.3. 3 Serisi	132
4.2.1.4. 4 Serisi	136
4.2.1.5. 5 Serisi	138
4.2.1.6. 6 Serisi	145
4.2.1.7. 7 Serisi	149
4.2.1.8. 8 Serisi	151
4.2.1.9. 9 Serisi	154
4.2.1.10. 10 Serisi	155
4.2.1.11. Nitro İçeren Doğal Ürün Benzeri Bileşikler (11 Serisi).....	158
4.2.1.11.1. Nitro Grubu İçeren Modifiye Katalizörün Sentezi	159
4.2.1.11.2. Viridinin Nitro Türevinin Total Sentezi	162
4.2.2. İlaç-Öncü Bileşiklerin NTR Enzimleriyle Etkileşimleri	167
4.2.2.1. HPLC Reaksiyonları	167
4.2.2.1.1. 1 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları	167
4.2.2.1.2. 2 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları	182
4.2.2.1.3. 6 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları	190
4.2.2.1.4. 7 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları	193
4.2.2.1.5. 8 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları	195
4.2.2.1.6. 9 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları	198
4.2.2.1.7. 10 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları	202

BÖLÜM 5	
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	221
KAYNAKLAR	225
EKLERİ	I
ÖZGEÇMİŞ	CLV



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1. Kanser oluşum süreci.....	1
Şekil 1.2. Gen yönlendirilmiş enzim-ilaç öncü tedavi yönteminin (GDEPT) şematik gösterimi	6
Şekil 1.3. Nitroaromatik bileşiklerin bir elektronluk ve iki elektronluk indirgeme şemaları.....	8
Şekil 1.4. CB 1954 molekülü.....	11
Şekil 1.5. CB 1954'ün NTR ile etkinleşme şeması	12
Şekil 2.1. SN 23862 (2) ilaç öncü bileşiği	14
Şekil 2.2. Bazı dinitrobenzamid (DNBM) ilaç öncü bileşikler.....	15
Şekil 2.3. Antramisin (3) ve Tomamisin (4) türevi benzodiazepin bileşikler.....	15
Şekil 2.4. Siklofosfamidlerin nitroaril ve nitrobenzil fosforamid hardal analogları	16
Şekil 2.5. CB 1954'ün yer izomerleri ve aziridin analogları.....	17
Şekil 2.6. Nitro grubu içeren bazı aromatik bileşikler.....	17
Şekil 2.7. Nitro grubu içeren bazı karbamat türevleri.....	18
Şekil 2.8. 4-Nitrobenzil karbamatın parçalanma reaksiyonu.....	18
Şekil 2.9. Doksorubisinin (14) karbamat türevi olan ilaç öncü bileşikler.....	19
Şekil 2.10. DNBM fosfat esterlerinin ilaç öncü bileşiklere ve ilaçlara dönüşümü.....	20
Şekil 2.11. SN 28343 (19) bileşiğinin sitotoksine dönüşümü.....	20
Şekil 2.12. Metronidazol ilaç öncü bileşiği	21
Şekil 2.13. Nitroredüktaz enzimleri ile etkileşime girebilen bazı izokinolin türevleri.....	21
Şekil 2.14. Bir benzotiyadiazol türevi olan (BTDD-NO ₂) bileşiğinin floresans amin türevine dönüşümü	22
Şekil 2.15. O ² -(4-Nitrobenzil) diazenyumdiolat substratlarının elde edilişi	23
Şekil 2.16. NTR etkinleştirilmesi ile dolaylı NO salınımı.....	23
Şekil 2.17. Nitrobenzotiyazol ve nitrobenzoksazol türevleri.....	24
Şekil 2.18. Günümüzde halen kullanılmakta olan bazı antibiyotik ilaçların etken maddeleri	26
Şekil 2.19. 3',6-Disubstitüe 2-fenil-4-kinolon-3-karboksilik asit türevlerinin sentezi	27
Şekil 2.20. Taskinimod ilacı	27
Şekil 2.21. 7-Substitüe selenadiazolo[3,4- <i>h</i>]kinolonlar için genel sentez yöntemi	28
Şekil 2.22. E2h bileşiği	28
Şekil 2.23. Yağ asidi içeren kinolon türevlerinin sentez şeması.....	29
Şekil 2.24. Piperazin halkası içeren bazı ilaç etken maddelerin yapıları.....	30
Şekil 2.25. Piperazin temelli CCR5 reseptör antagonist adayları.....	30
Şekil 2.26. Kalkon ve piperazin birimleri içeren hibrit bileşikler	31
Şekil 2.27. En yüksek antitümör etki gösteren hibrit bileşik	31
Şekil 2.28. Pipobroman etken maddesi.....	32
Şekil 2.29. Pirimidin (58), sitozin (59), timin (60) ve urasil (61) molekülleri	32
Şekil 2.30. Pirimidin halkası içeren bazı ilaçların etken maddeleri.....	33
Şekil 2.31. ATP'nin molekül formülü ve antitümör etki gösterdiği bilinen pirazolo[3,4- <i>d</i>] pirimidin türevleri	33
Şekil 2.32. Sentezi gerçekleştirilen pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin serileri.....	34
Şekil 2.33. Sentezlenen tetrahidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin türevleri	35
Şekil 2.34. Triazinin izomerleri	36
Şekil 2.35. Mikrodalga tekniği ile 2,4,6-triarilaminotriazin türevlerinin sentezi	36
Şekil 2.36. Monosiklik 4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin türevleri	37

Şekil 2.37. BKM-120, ZSTK474 ve BMCL-200908069-1 bileşikleri.....	38
Şekil 2.38. Arilmetilen hidrazin içeren bis(morfolin-1,3,5-triazin) türevleri	38
Şekil 2.39. PI3K, hCA ve HDAC inhibitörlerine örnek triazin içeren bileşik sınıfları	39
Şekil 2.40. Doğal ürünlerden izole edilmiş nitro içeren bazı bileşikler.....	40
Şekil 2.41. Fungus B60 mantarından ayrılan nitro içeren doğal ürünler	40
Şekil 2.42. Şifalı bir bitkiden ayrılan nitro içeren doğal ürün	41
Şekil 2.43. Aromatik nükleofilik yer değiştirme reaksiyon mekanizması.....	41
Şekil 3.1. Bis(2,4-dinitrofenil)diamin ve 2,4-dinitrofenilamino türevlerinin genel reaksiyon denklemleri	44
Şekil 3.2. Bis(2,4,6-trinitrofenil)diamin ve 2,4,6-trinitrofenilamino türevlerinin genel reaksiyon denklemleri	45
Şekil 3.3. Oksijen ve azot köprülü nitro aromatik bileşikler için genel reaksiyon denklemleri	45
Şekil 3.4. Oksijen ve azot köprülü nitro aromatik bileşikler için genel reaksiyon denklemleri	46
Şekil 3.5. Nitro içeren kinolon türevlerinin sentezi için genel reaksiyon denklemleri.....	46
Şekil 3.6. Piperazin türevi bileşiklerin sentezi için genel reaksiyon denklemleri.....	47
Şekil 3.7. Nitro içeren pirimidin türevlerinin sentezi için genel reaksiyon denklemleri	47
Şekil 3.8. 2,4,6-Triarilaminotriazin türevleri için genel reaksiyon denklemleri.....	48
Şekil 3.9. 4-Nitrobenzamid türevleri için genel reaksiyon denklemleri	48
Şekil 4.1. Sentezlenen bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevleri.....	124
Şekil 4.2. 1 ₁ ve 1 ₁ -2 bileşiklerinin yapıları.....	126
Şekil 4.3. Sentezlenen 2,4-dinitrofenilamin türevleri	127
Şekil 4.4. Pikril klorür sentezi	128
Şekil 4.5. Sentezlenen bis(2,4,6-trinitrofenil)diamin türevleri	128
Şekil 4.6. 2 ₁ bileşiği	129
Şekil 4.7. Sentezlenen 2,4,6-trinitrofenilamin türevleri.....	130
Şekil 4.8. 2 ₁ bileşiği	131
Şekil 4.9. 3 Serisi bileşiklerin genel gösterimi	132
Şekil 4.10. 1-(4-Klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen (3-1) Sentezi	132
Şekil 4.11. 3 Serisi Bileşiklerin Sentezi.....	133
Şekil 4.12. 3e bileşiğinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumlarındaki tahmini yerleri.....	135
Şekil 4.13. 3e-2 bileşiğinin yapısı.....	135
Şekil 4.14. 3f-2, 3g-2 ve 3h-2 bileşiklerinin yapısı	135
Şekil 4.15. 4 serisi bileşiklerin genel gösterimi	136
Şekil 4.16. 1-(4-Klorfenilamino)-2,4-dinitrobenzen (4-1) Sentezi.....	136
Şekil 4.17. 4 serisi bileşiklerin sentezi.....	137
Şekil 4.18. 5 serisi bileşikler (5a-5h).....	138
Şekil 4.19. Nitro içeren kinolon türevlerinin sentezi için genel reaksiyon denklemleri.....	139
Şekil 4.20. 5a, 5b ve 5c bileşiklerinin sentezi için gerekli olan amit türevlerinin sentezi. 139	
Şekil 4.21. 5d bileşiğinin sentezi için gerekli olan amit türevinin sentezi.....	139
Şekil 4.22. 5e bileşiğinin sentezi için gerekli olan amit türevinin sentezi.....	140
Şekil 4.23. 5f, 5g ve 5h bileşiğinin sentezi için gerekli olan amit türevinin sentezi	140
Şekil 4.24. 5b-imidoil klorür ve 5d-imidoil klorür bileşiklerinin genel reaksiyon denklemleri	141
Şekil 4.25. 5b-imidoil klorür sentezi	143
Şekil 4.26. 5b bileşiği için genel reaksiyon şeması.....	143
Şekil 4.27. 5d ve 5e bileşiklerinin başlangıç maddesinin (5d-2) Sentezi.....	144
Şekil 4.28. 5f, 5g ve 5h bileşiklerinin başlangıç maddesinin (5f-2) Sentezi.....	144
Şekil 4.29. 5b-3 bileşiğinin sentezi	145

Şekil 4.30. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazinin (7-1) sentez şeması	146
Şekil 4.31. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (7-1) ile 4-nitroanilin'in reaksiyonu.....	146
Şekil 4.32. 6c bileşiğinin sentez şeması.....	148
Şekil 4.33. 6a bileşiği.....	148
Şekil 4.34. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (7-1) ile nitrofenol türevlerinin reaksiyonu .	149
Şekil 4.35. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (7-1) ile 2,4-dinitrofenolün başarılı olmayan reaksiyonu	150
Şekil 4.36. 7a bileşiği.....	151
Şekil 4.37. 8 serisi bileşiklerin genel sentez yöntemi	152
Şekil 4.38. 2,4-Diklorpirimidin ile 2,4-dinitroanilin'in başarılı olmayan reaksiyonu	152
Şekil 4.39. 8a bileşiği.....	153
Şekil 4.40. 9 serisi bileşiklerin genel sentez yöntemi	154
Şekil 4.41. 9e bileşiği.....	155
Şekil 4.42. 4-Nitrobenzamid türevlerinin (10 serisi) genel sentez şeması	156
Şekil 4.43. 10e bileşiği.....	157
Şekil 4.44. 10f bileşiği	158
Şekil 4.45. Sülfonamid türevi katalizörler	159
Şekil 4.46. Nitro sülfonamid türevi katalizörün sentezi	160
Şekil 4.47. Yamada-Otani reaksiyonu ile sikloheksanon türevinin (11-7) sentezi.....	161
Şekil 4.48. 11-9 Bileşiğinin Sentez Şeması	161
Şekil 4.49. Genel furanosteroid iskeleti ve viridin molekülü	162
Şekil 4.50. Steroidal furanın (viridin) retrosentetik analizi	163
Şekil 4.51. Viridinin sentez metodu.....	163
Şekil 4.52. (E)-6-(Feniltiyo)heks-3-en-2-on (11-12) sentez şeması.....	164
Şekil 4.53. 2-(4-Brom-3-klorfenil)propanal (11-18) sentez şeması.....	165
Şekil 4.54. (1R,2R)-4 ¹ -Brom-3 ¹ -klor-1-metil-2-(2-(feniltiyo)etil)-2,3-dihidro-[1,1 ¹ -bifenil]-4(1H)-on (11-19) sentezi.....	165
Şekil 4.55. (R)-7-(4-Brom-3-klorfenil)-7-metil-4-okso-4,7-dihidroizobenzofuran-1-karbaldehit (11-24) sentezi.....	166
Şekil 4.56. (R)-7-(4-Brom-3-klorfenil)-7-metil-4-okso-4,7-dihidroizobenzofuran-1-karbaldehit (11-24).....	167
Şekil 4.57. 1a'nın <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	168
Şekil 4.58. 1b'nin <i>Ssap-NtrB</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	169
Şekil 4.59. 1b'nin <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	169
Şekil 4.60. 1c'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	170
Şekil 4.61. 1d'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	171
Şekil 4.62. 1e'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	172
Şekil 4.63. 1f'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramı.....	173
Şekil 4.64. 1g'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	173
Şekil 4.65. 1h'nin <i>Ssap-NtrB</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	174
Şekil 4.66. 1h'nin <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	174
Şekil 4.67. 1i-2'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	175
Şekil 4.68. 1i'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramı.....	176
Şekil 4.69. 1j'nin <i>Ssap-NtrB</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	176

Şekil 4.70. 1j'nin <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	177
Şekil 4.71. 1m-2'nin <i>Ssap-NtrB</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	178
Şekil 4.72. 1m-2'nin <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	178
Şekil 4.73. 1n'nin <i>Ssap-NtrB</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	179
Şekil 4.74. 1n'nin <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	180
Şekil 4.75. 1o'nun <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	180
Şekil 4.76. 1r'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	181
Şekil 4.77. 2a'nın <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	182
Şekil 4.78. 2b'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	182
Şekil 4.79. 2c'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	183
Şekil 4.80. 2d'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	184
Şekil 4.81. 2e'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	185
Şekil 4.82. 2f'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	185
Şekil 4.83. 2g'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	186
Şekil 4.84. 2h'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	187
Şekil 4.85. 2i-2'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	187
Şekil 4.86. 2j'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	188
Şekil 4.87. 2k'nun <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	189
Şekil 4.88. 2l'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramı	189
Şekil 4.89. 6a'nın <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	190
Şekil 4.90. 6b'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	191
Şekil 4.91. 6c'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	192
Şekil 4.92. 6d'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	193
Şekil 4.93. 7a'nın <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	194
Şekil 4.94. 7b'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	194
Şekil 4.95. 7c'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	195
Şekil 4.96. 8a'nın <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	196
Şekil 4.97. 8b'nin <i>Ssap-NtrB</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	196
Şekil 4.98. 8b'nin <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	197

Şekil 4.99. 8c'nin <i>Ssap-NtrB</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	197
Şekil 4.100. 8c'nin <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	198
Şekil 4.101. 9a'nın <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	198
Şekil 4.102. 9b'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	199
Şekil 4.103. 9c'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	200
Şekil 4.104. 9d'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	200
Şekil 4.105. 9e'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	201
Şekil 4.106. 9f'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları	202
Şekil 4.107. 10a'nın <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	203
Şekil 4.108. 10b'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	203
Şekil 4.109. 10c'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	204
Şekil 4.110. 10d'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	205
Şekil 4.111. 10e'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	205
Şekil 4.112. 10f'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	206
Şekil 4.113. 10g'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	207
Şekil 4.114. 10h'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	208
Şekil 4.115. 10ı'nın <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	208
Şekil 4.116. 10i'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	209
Şekil 4.117. 10j'nin <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları.....	210
Şekil 4.118. <i>Ssap-NtrB</i> 'nin 1d substratını indirgeme grafikleri	211
Şekil 4.119. <i>Ssap-NtrB</i> 'nin 1d substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği	211
Şekil 4.120. <i>Gk-Ntr</i> 'nin 1d substratını indirgemesi reaksiyonunun kararlı hal kinetiği	212
Şekil 4.121. <i>Ssap-NtrB</i> 'nin 1e substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği	212
Şekil 4.122. <i>Gk-Ntr</i> 'nin 1e substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği.....	213
Şekil 4.123. <i>Ssap-NtrB</i> 'nin 2d substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği	213
Şekil 4.124. <i>Gk-Ntr</i> 'nin 2d substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği	214
Şekil 4.125. <i>Ssap-NtrB</i> 'nin 2e substratını indirgeme grafikleri.....	214
Şekil 4.126. <i>Ssap-NtrB</i> 'nin 2e substratlarını indirgemesi kararlı hal kinetiği	215
Şekil 4.127. <i>Gk-Ntr</i> 'nin 2e substratını indirgemesi reaksiyonunun kararlı hal kinetiği	215
Şekil 4.128. <i>Ssap-NtrB</i> 'nin 2k substratlarını indirgemesi kararlı hal kinetiği.....	216
Şekil 4.129. <i>Gk-Ntr</i> 'nin 2k substratını indirgemesi reaksiyonunun kararlı hal kinetiği	216
Şekil 5.1. Hua-cat katalizörünün nitro grubu içeren türevi.....	222
Şekil 5.2. Viridinin nitro türevinin total sentez basamakları	223

ÇİZELGELER DİZİNİ

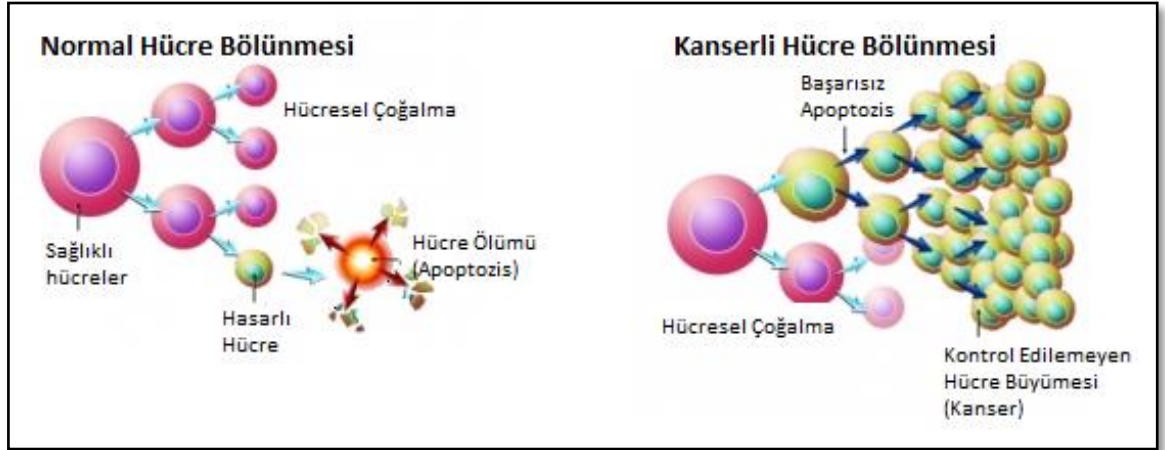
	Sayfa No
Çizelge 1.1. GLOBOCAN 2012 verilerine göre, dünya kanser istatistiklerinde Türkiye'nin durumu	2
Çizelge 1.2. Türkiye'de 2015 yılında gerçekleşmesi muhtemel kanser kaynaklı ölümlerin cinsiyet ve yaşa bağlı tahmini rakamları.....	3
Çizelge 1.3. Gen tedavisinde kullanılan seçilmiş bazı enzim-ilaç öncü bileşik kombinasyonları.....	10
Çizelge 4.1. 1a bileşiğinin reaksiyon koşullarının optimizasyonu	122
Çizelge 4.2. Bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevlerinin reaksiyon koşulları.....	124
Çizelge 4.3. 2,4-Dinitrofenil amin türevlerinin reaksiyon koşulları.....	127
Çizelge 4.4. Bis(2,4,6-trinitrofenil)diamin türevlerinin reaksiyon koşulları	129
Çizelge 4.5. 2,4,6-Trinitrofenilamin türevlerinin reaksiyon koşulları	131
Çizelge 4.6. 3a bileşiğinin sentezinde uygulanan deneysel koşullar	133
Çizelge 4.7. 4a ve 4e bileşiklerinin sentezinde uygulanan deneysel koşullar	137
Çizelge 4.8. 5b-imidoil klorür ve 5d-imidoil klorür bileşiklerinin sentezinde uygulanan deneysel koşullar.....	141
Çizelge 4.9. 6c bileşiğinin sentezi için uygulanan deneysel koşullar	147
Çizelge 4.10. 7d bileşiğinin sentezi için uygulanan deneysel koşullar.....	150
Çizelge 4.11. 8d bileşiğinin sentezinde uygulanan deneysel koşullar	153
Çizelge 4.12. 4-Nitrobenzamid türevlerinin reaksiyon koşulları.....	156
Çizelge 4.13. Yamada-Otani Reaksiyonunda Katalizör Karşılaştırmaları	166
Çizelge 4.14. CB 1954, SN 23862 ve tez kapsamında sentezlenen potansiyel ilaç öncü bazı bileşiklerin literatürdeki bazı NTR'ler, <i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> ile indirgenmesine ait kinetik veriler	217
Çizelge 5.1. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler.....	221

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1. Kanser ve Tedavi Yöntemleri

Kanserli hücreler, DNA'nın hasarı sonucu kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyüyen, çoğalan ve diğer dokulara kolaylıkla yayılabilen hücrelerdir (Cancer Facts and Figures, 2015). Sağlıklı hücreler bölünerek çoğalırlarken, tamir edilemeyecek boyuta ulaşan kanserli hücreler apoptozisten (işlevleri bozulan hücrelerin çevreye zarar vermeden ölmesi) kaçarlar ve kontrolsüz bir şekilde büyümeye ve çoğalmaya (hücre proliferasyonu) devam ederler. Birleşerek tümörleri oluşturan bu hücreler, sağlıklı hücrelere de zarar vermeye başlarlar. Kanserli hücreler, çoğu zaman, oluşturdukları tümörlerden ayrılarak kan ya da lenf üzerinden vücudun diğer dokularına ve organlarına ulaşarak metastaza sebep olurlar (Hanahan ve Weinberg, 2000) (Şekil 1.1.). Kanserler, iyi huylu (benign, selim) ve kötü huylu (malign, habis) olmak üzere sınıflandırılabilirler. İyi huylu tümörler sınırlı bölgelerde kümelenirken, kötü huylu tümörlerin sınırları olmayıp başka doku ve organlara yayılabileme özelliğine sahiptirler (Oliveira ve ark., 2007).



Şekil 1.1. Kanser oluşum süreci

Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre; 2012 yılında tüm dünyada yaklaşık on dört milyon kanser vakası tespit edilmiş ve kanser kaynaklı 8,2 milyon ölüm kayda geçmiştir (IARC, Globocan, 2012 ve Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, 2015). Önümüzdeki yirmi yılda yeni kanser vakalarının % 70 oranında artış göstereceği tahmin edilmektedir (American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, 2015). Bu şekilde kanser artış hızının devam etmesi durumunda,

dünya nüfusunun artışına ve nüfustaki yaşlanmaya bağlı olarak 2025 yılında toplam yirmi iki milyon yeni kanser vakası olacağı belirtilmiştir (Steward ve Wild, 2014). Afrika, Asya, Orta ve Güney Amerika dünyadaki kanser kaynaklı ölümlerin % 70'ini oluşturmaktadır (Steward ve Wild, 2014). 2012 yılında erkeklerde en sık teşhisi koyulan beş kanser türü, sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanserleriyken; kadınlarda ise göğüs, kolorektal, akciğer, rahim ve mide kanserleri olarak tespit edilmiştir (American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, 2015).

Son resmi verilere göre, ülkemizde her yıl yaklaşık olarak 97.000 erkek, 62.000 kadın olmak üzere toplam 159.000 kişi kansere yakalanmaktadır (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, 2015). Türkiye'nin 2012 yılı için deri kanseri dışında kalan kanser vakalarının yaşa göre standartlaştırılmış hızları aşağıdaki çizelgede verilmiştir (IARC, Globocan 2012 ve Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, 2015).

Çizelge 1.1. GLOBOCAN 2012 verilerine göre, dünya kanser istatistiklerinde Türkiye'nin durumu

	Erkek*	Kadın*	Ortalama*
Dünya	205,4	165,3	185,35
IARC'e üye 24 ülke	236,4	192,5	214,45
AB ülkeleri 28 ülke	314,9	243,2	279,05
ABD	347,0	297,4	322,2
Türkiye**	250,3	170,6	210,45

*Yaşa göre standartlaştırılmış hız

**Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2012

Çizelge 1.1.'den anlaşıldığı üzere, Türkiye'de 2012 yılında yaşa standartlaştırılmış kanser hızı, erkeklerde 250,3/100.000 kişi iken, kadınlarda 170,6/100.000 kişidir. Türkiye kanser insidansı, dünya ortalamasının üzerinde yer alırken, AB ülkeleri ya da ABD ile kıyaslandığında ise rakamların, hem kadınlarda hem de erkeklerde düşük bir seviyede kaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, ülkemizde en çok rastlanan kanser türlerinin dünyadaki verilerle uyum gösterdiği de bilinmektedir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, 2015).

GLOBOCAN 2012 verilerine göre, Türkiye'de 2015 yılında gerçekleşebilecek kanser kaynaklı ölümlere ait tahmini veriler Çizelge 1.2'de verilmiştir (IARC, Globocan 2012).

Buna göre 2012 yılında elde edilen gerçek verilerin baz alındığı ve demografik etkinin de katıldığı hesaplamalar sonucunda, 65 yaş altında toplamda 49.709 kişinin, 65 yaş üstünde ise toplamda 56.800 kişinin çeşitli kanser türleri nedeniyle hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir (IARC, Globocan 2012).

Çizelge 1.2. Türkiye’de 2015 yılında gerçekleşmesi muhtemel kanser kaynaklı ölümlerin cinsiyet ve yaşa bağlı tahmini rakamları

Yıl	Kanser Kaynaklı Ölümlerin Tahmini Rakamı (Tüm Yaşlar)	Erkek	Kadın	Toplam
2012		58.715	33.111	91.826
	Yaş < 65	29.250	17.771	47.021
	Yaş >= 65	29.465	15.340	44.805
Demografik Etki		7.790	6.893	14.683
	Yaş < 65	843	1.845	2.688
	Yaş >= 65	6.947	5.048	11.995
2015		66.505	40.004	106.509
	Yaş < 65	30.093	19.616	49.709
	Yaş >= 65	36.412	20.388	56.800

Kanser tedavisinde çok çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları, cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, alternatif tıp, hormonal tedavi, immünoterapi, kök hücre nakli ve hedefe yönelik tedavilerdir (NIH, 2015). Bu tedavi yöntemleri tek başına ya da birlikte uygulanabilir. Birincil amaç, hastalığı yok etmek, hastanın yaşam ömrünü ve kalitesini artırabilmektir.

Kanserli dokuyu ve çevresinde bulunan, risk taşıyan bir miktar sağlıklı dokuyu vücuttan çıkarmak şeklinde uygulanan cerrahi müdahale, bazı kanser türlerinde başarılı bir tedavi yöntemi olarak bilinmektedir (NIH, 2015). Operasyon sonrası ağrı ve enfeksiyon ihtimali, cerrahi tedavinin kötü bir sonucudur. Kanserli hücreleri çıkarmak dışında kriyocerrahi, lazer, hipertermi ve fotodinamik tedavi gibi farklı yollarda cerrahi tedavi yapmak da mümkündür (NIH, 2015 ve Urruticoechea, 2010).

Kemoterapi, kimyasal içerikli ilaçların kanserli hücreleri öldürmek için kullanıldığı tedavi yöntemidir. İlaçlar, kanserli hücrelerle birlikte saç hücreleri gibi hızlı büyüyen ve çoğalan sağlıklı hücrelerin çoğalmasını yavaşlatır ya da durdurarak ölmelerine neden olur. Kanser hücreleri yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesi, yan etkilerinin çok olması, ilaçların zehirlilik etkilerinin bulunması, hastaya verilecek dozun sınırlı olması, tedavinin pahalı olması gibi olumsuz yanlara sahip olmasından dolayı bu etkileri en aza indirecek ilaç tasarlanması/tedavide kullanılması ve diğer tedavi yöntemleri üzerine çalışmalar oldukça ilgi çekmektedir.

Işın tedavisi (radyoterapi), yüksek dozda ışın uygulanarak kanser hücrelerinin öldürülmesi, büyümelerinin yavaşlatılması ya da durdurulması, hastalıktan kaynaklanan ağrıların ve diğer belirtilerin azaltılması amacıyla kullanılan bir tedavi yöntemidir (NIH, 2015). Uzun süreli bir tedavi yöntemi olan ışın tedavisi, yeni kanser vakalarının % 45'i tarafından kabul görmektedir. Işın tedavisi, genellikle, cerrahi müdahale ve/veya kemoterapi ile birlikte kullanılmaktadır (Urruticoechea, 2010).

Alternatif Tıp, bağışıklık sistemini güçlendirmeyi, asıl tedaviye destek olmayı amaçlayan ancak güvenilirliği ve etkinliği kontrollü deneylerle ispatlanmamış ön-tıbbi yöntemlerdir.

Endokrin tedavisi olarak da bilinen hormonal tedavi, hormonların gelişimi üzerinden kanserli hücrelerin büyümesini yavaşlatan ve durduran bir tedavi yöntemidir. Vücudun hormon üretimini durdurarak ya da hormonların vücuttaki faaliyetlerine müdahale ederek etkisini gösterir (NIH, 2015). Özellikle meme kanseri, prostat kanseri ve üreme sistemi kanserlerinde yaygın olarak kullanılır (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, 2015).

Beyaz kan hücreleri ve lenf sisteminin doku ve organlarından oluşan bağışıklık sistemi, vücudun enfeksiyonlarla ve diğer hastalıklarla mücadelesinde rol oynar. İmmünoterapi, canlı hücrelerden elde edilmiş maddeleri/molekülleri kullanan biyolojik tedavi yöntemlerinin bir türü olarak da tanımlanabilir. Kanser tedavisinde kullanılan immünoterapinin monoklonal antikör, aşı, adoptive hücre transferi (ACT), sitokinler (interferon ya da interleukin gibi) ve BCG (Bacillus Calmette-Guérin) gibi çeşitli uygulamaları bulunmaktadır (Vanneman, 2012 ve Neves, 2015).

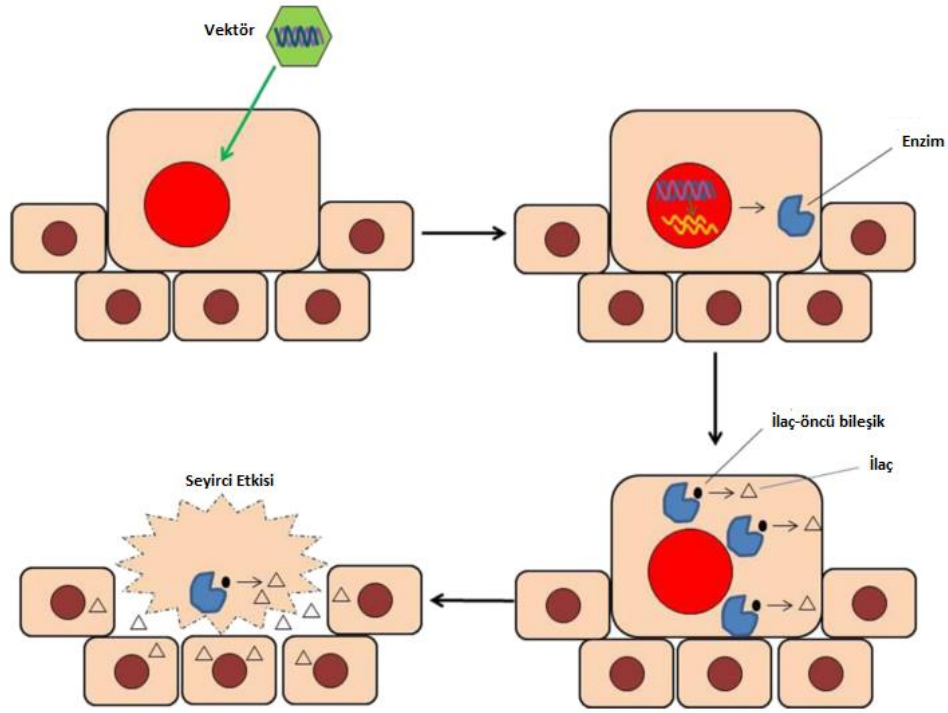
Hedeflenmiş tedavi, kanser hücrelerindeki büyüme, bölünme ve çoğalma gibi değişiklikleri hedef alır. Bu değişikliklerin temelindeki sebebi bulmayı ve bu etkileri durduracak en doğru tedavi yöntemini uygulamayı hedefler (NIH, 2015). Hedeflenmiş tedavi iki yöntemle uygulama bulmaktadır. Küçük molekülü ilaçlar, birinci yöntem olup,

hücre içine kolaylıkla girebilecek boyutta hedef bileşiklerdir. Monoklonal antikolar ise hücre içine giremezler, ancak hücre yüzeyinin üzerindeki hedeflere bağlanabilirler (Gerber, 2008). Henüz yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmamasına rağmen gelecek vaat eden kanser araştırma alanlarından biridir.

1.2. Gen Tedavisi

Ölümlere sebep olan kanser hastalığının tedavisinde atılacak her adım hayati önem taşımaktadır. Alternatif tedavi yöntemleri üzerine çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bu yöntemlerden biri de “**Gen Tedavisi**”dir (Denny, 2002). Gen Tedavisi, bozuk genetik yapının sağlıklı kopyası ile değiştirilmesini amaçlamaktadır. Baş-boyun kanser tedavisi için geliştirilmiş bir gen tedavisi ürünü, 2000 yılında piyasaya sürülerek kullanıma başlanmıştır. Uygulamaları hızla yaygınlaşmakta olan gen tedavilerinde, özellikle **gen yönlendirilmiş enzim-ilaç öncü tedavi yöntemi (GDEPT)** yoğun ilgi görmektedir (Denny, 2003). Diğer yöntemlerden bazıları ise; antikor yönlendirilmiş enzim-ilaç öncü tedavi (**ADEPT**), virüs yönlendirilmiş enzim-ilaç öncü tedavi (**VDEPT**), polimer yönlendirilmiş enzim-ilaç öncü tedavi (**PDEPT**) ve Clostridia-yönlendirilmiş enzim-ilaç öncü tedavi (**CDEPT**) dir. GDEPT tanımılaması, yirmi yılı aşkın bir süredir var olsa da bu yaklaşımın klinik önemi son beş yılda ortaya çıkmıştır (Zhang ve ark., 2015).

Bu yöntemler, temelde iki basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamak, viral, bakteriyel veya maya kaynaklı enzime ait genin taşıyıcı vektöre yüklenecek tümör hücrelerine taşınması ve tümör hücrelerinde bu genin ifadesidir (Denny, 2002; Dachs ve ark., 2005). İkinci basamakta ise, tümör hücrelerine aktarılan ve ifadesi yapılan enzim yardımıyla, organizmaya sistemli olarak verilen zehirliliği düşük ilaç öncü bileşiğin hücre zehirleyiciliği (sitotoksitesi) yüksek bileşenlere çevrilmesidir. Daha sonra, etkin hale gelen ilaç, seyirci etkisiyle etraftaki kanserli hücrelere etki etmektedir (Şekil 1.2.).



Şekil 1.2. Gen yönlendirilmiş enzim-ilaç öncü tedavi yönteminin (GDEPT) şematik gösterimi (Zhang ve ark., 2015)

GDEPT için kullanılacak enzim, ya tek başına ya da sağlıklı hücelere oranla tümörlü hücelerde yüksek oranda ifade olabilmelidir. Enzim, düşük derişimdeki ilaç öncü bileşikleri etkin bir şekilde ilaca dönüştürebilmek için yüksek katalitik etkinliğe sahip olmalıdır (Zhang ve ark., 2015).

GDEPT için ideal bir ilaç öncü bileşik, zehirli olmamalı ya da en düşük düzeyde zehirli olmalı ve enzimatik etkileşimden sonra yüksek zehirleyiciliğe sahip olmalıdır. Bununla birlikte tümör hüceleri tarafından etkili bir şekilde içeri alınabilmeli ve söz konusu enzim tarafından yüksek ilgi gösterilirken, diğer endojen enzimler tarafından düşük ilgi gösterilmelidir (Zhang ve ark., 2015).

Tümörlü hücelerin etkili bir şekilde öldürülebilmesi için ilaç öncü bileşiklerin uzun bir yarı-ömre sahip olmaları gerekir. Bütün tümör hücelerinin genin bir kopyasını alması mümkün olmadığı için, bu aşamada seyirci sitotoksik etki devreye girer. Zehirleyici ilaç, bir tümör hücesinden dışarıya atılır ve etkin taşıyıcı araçlar vasıtasıyla çevredeki hüceler tarafından hücre içine alınır (Zhang ve ark., 2015). Anlamalı bir tümör gerilemesi ve kalıcı klinik cevap alınabilmesi için, seyirci etkisi çok büyük önem taşımaktadır. Etkili bir seyirci etkisi yaratabilmek için etkin metabolitin difüzlenme özelliği olmalı ya da boşlukların keşilmesi yoluyla komşu hüceler tarafından etkin bir şekilde taşınabilmelidir. Seyirci etkisi,

başta pasif difüzyon olmak üzere çok çeşitli mekanizmalar üzerinden etkisini göstermektedir (Duarte ve ark., 2012)

Gen modifiye kanser hücrelerinde ilaç öncü bileşiğin etkinleşmesiyle birlikte tümörde zehirli ilaç derişimi oluşturulurken, geniş terapötik indeks ile normal, sağlıklı dokularda ilaca maruziyeti en aza indirir (Denny, 2002; Hamstra ve ark., 2004).

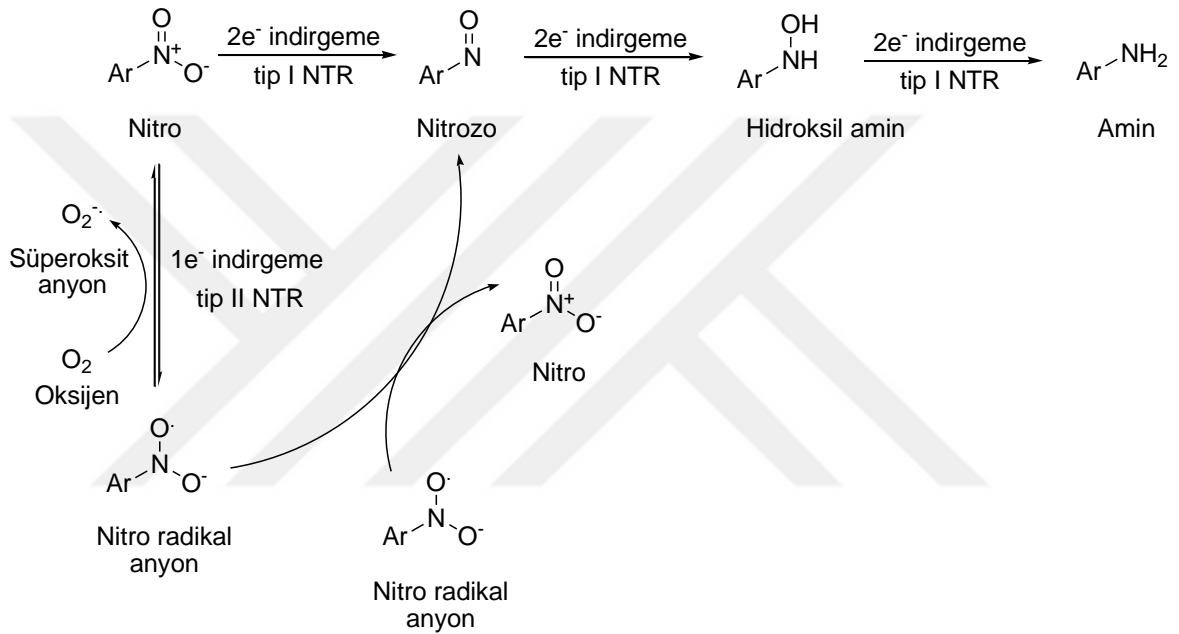
Özetle, çağımız hastalığı olan kanserin tedavisinde, ilaçla tedavinin seçeneği ya da tamamlayıcısı olarak düşünebileceğimiz “Gen Merkezli Enzim İlaç Öncü Tedavisi”nde kullanılmak üzere yapılan çalışmalar önem taşımaktadır. Kemoterapide vücuda verilen bir kimyasalla tümörün öldürülmesi hedeflenir ancak bunun yanında sağlıklı hücrelerin de ölümü gerçekleşir, bu durum vücudun direncinin düşmesine ve zayıflamasına neden olur. İlaç öncü bileşikler etkin olmadıkları için diğer ilaç maddeleri gibi vücuda verilebilir, etkinleşme gerçekleştirilmediği sürece vücuttan atılabildikleri için de kemoterapinin verdiği zararları vermesi söz konusu değildir. Ancak tümör hücrelerinde enzimle bulunduğu zaman etkinleşebileceği için tümör hücrelerini seçici olarak öldürürken normal hücrelerde herhangi bir yan etki bırakmayacaktır. Bu alandaki çalışmaların geliştirilmesi ile birlikte kemoterapinin yan etkileri arasında olan sağlıklı hücrelerin ölmesinin ortadan kaldırılması hedeflenmektedir.

1.3. Nitroredüktazlar

Gen yönlendirilmiş enzim-ilaç öncü tedavi çalışmalarında nitroredüktazların (NTR) kullanımı dikkat çekmektedir. Nitroredüktazlar, oksidoredüktaz sınıfı (indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlarını katalizleyen enzim sınıfı) enzimler olup ön grup olarak FMN (Flavin mononükleotid) veya FAD (flavin adenin dinükleotid), indirgeyici güç olarak NAD(P)H kullanarak nitro grubu taşıyan bileşiklerin indirgenme reaksiyonunu katalizler (Denny, 2002). Nitroredüktaz enzimleri, insanda bulunmazken, yaygın olarak bazı bakteri türlerinde ve nadiren ökaryotlarda bulunurlar.

Nitro grubunun NTR enzimleriyle indirgenmesi iki yolla gerçekleşebilir (Patterson ve Wyllie, 2014). Tip I, oksijene duyarlı olmayıp iki elektron indirgenmesi üzerinden yürürken, tip II oksijene duyarlıdır ve bir elektronluk alışveriş ile indirgemeyi gerçekleştirir. Nitro grubunun ardı ardına iki elektronluk indirgenmesi ile sırasıyla nitrozo, hidroksil amin ve amin bileşikleri oluşmaktadır (Oliveira ve ark., 2010). Nitroaromatikler ve aminler kararlıyken, nitrozo ve hidroksilamin ara ürünleri kararsız bileşikler olup biyomoleküller ile reaksiyona girerek zehirli ve mutajenik etki gösteren ürünlere dönüşebilirler (Streeter ve ark., 1988).

Nitro grubunun bir elektronluk indirgenmesi ile nitro radikal anyonu oluşur. Bu anyon kararlı değildir ve aerobik koşullarda moleküler oksijen ile yeniden yükseltgenerek nitro bileşiğine dönüşürken, oksijen de indirgenerek reaktif süperoksit anyon oluşturur. Bu işlem, “yararsız döngü” olarak tanımlanırken, bazı durumlarda nitro bileşiklerinin zehirli etkisinin bu durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Oksijen yokluğunda, iki nitro radikal anyonundan biri nitro bileşiği, diğeri nitrozo türevi oluşturmaktadır. Biyolojik sistemlerde nitrozo bileşiklerinin bu şekilde oluştuğu düşünülmektedir (Peterson ve ark., 1979) (Şekil 1.3.).



Şekil 1.3. Nitroaromatik bileşiklerin bir elektronluk ve iki elektronluk indirgeme şemaları (Patterson ve Wyllie, 2014)

GDEPT tedavisinde nitroredüktazların tercih edilmesinin en önemli nedeni, aromatik nitro bileşiklerinin indirgenmesinin elektronik aralığının çok geniş olmasıdır. Nitro grubunun Hammett σ_p elektronik parametresi 0,78 iken dört elektronluk indirgeme sonucu oluşan hidroksilamin türevinin σ_p değeri 0,34 ve altı elektronluk indirgeme sonucu oluşan amino türevinin σ_p değeri -0,66 dır. Dolayısıyla elektronik değişim ($\Delta\sigma_p$) değerleri hidroksilamin ve amino türevleri için sırasıyla 1,12 ve 1,44 tür (Denny, 2002). Bu aralığın geniş olması oluşması muhtemel elektrofilik metabolitlerin potansiyel sitotoksik olmasını ve aromatik nitro bileşiklerinin etkinleştirmesinde sağlam bir “elektronik anahtar” gibi davranmasını sağlar. Bu yüzden nitroaromatikler, gen merkezli ilaç öncü tedavisinde (GDEPT) nitroredüktaz (NTR) enzimleri ile konjugasyonda etkindirler (Denny, 2002).

Oksijen hassasiyeti olmayan, NAD(P)H bağımlı bakteriyel nitroredüktazların kanser tedavisindeki GDEPT uygulamasının dışında birçok uygulama alanı vardır (Race ve ark., 2007; Oliveira ve ark., 2010). Bunlardan bazıları; ticari önemi olan endüstriyel kimyasalların sentezi (Nadeau ve ark., 2000), toprak kirliliklerinin biyolojik olarak temizlenmesi (Roldan ve ark., 2008), biyosensör uygulaması ve patlayıcıların tespiti (Hannink ve ark., 2001).

1.4. İlaç Öncü Bileşikler

"Prodrug" olarak ifade edilen ilaç öncü bileşikler, farmakokinetik ve zehirlilik açısından etkili olmayan kimyasal maddelerdir. İlaç öncü bileşikler, enzimler gibi çeşitli kaynaklar vasıtasıyla metabolik ya da fizikokimyasal dönüşüme uğrayarak farmakolojik olarak etkin olan ilaç haline dönüşürler.

"Prodrug" terimi ilk kez Avustralyalı bilim adamı Adrien Albert tarafından, 1958 yılında kullanılmıştır. Bu terim, Türkçe kaynaklarda ilaç öncü, öncü ilaç ya da ön ilaç gibi farklı şekillerde ifade edilmektedir. Bu tez kapsamında, "prodrug" terimini karşılaması amacıyla "ilaç öncü bileşik" kavramı kullanılmıştır.

İlaç öncü bileşikler, pek çok fitokimyasal/botanik bileşenler ya da endojen maddeler gibi doğal olarak oluşabilirken, senetetik ya da yarı-senetetik ilaç tasarımlarında tesadüfen ya da kasıtlı olarak üretilebilirler. Doğal ya da rastlantısal olarak sentezlenen ilaç öncü bileşiklere, aspirin, psilosibin, paratyon, irinotekan, kodein, heroin, L-DOPA ve çeşitli antiviral nükleozitler örnek olarak verilebilir (Wu, 2009).

Suda düşük çözünürlük, düşük emilme/geçirgenlik, kararsızlık, kısa yarılanma ömrü, zayıf özgülük, istenmeyen organoleptik özellikler, farmasötik formülasyon zorlukları, zehirlilik ve yan etkiler gibi olumsuz özellikler nedeniyle ilaç öncü bileşiklerin tasarlanması ve üretilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Wu, 2009).

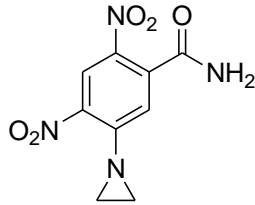
Son yirmi yıl içerisinde, enzim ilaç öncü tedavisinde kullanılmak üzere pek çok enzim-ilaç öncü bileşik birleşimi tasarlanmıştır (Çizelge 1.3.). Çizelgedeki birleşimlerden yalnızca birkaçı insan klinik deneyleri sonucunda elde edilmiştir.

Çizelge 1.3. Gen tedavisinde kullanılan seçilmiş bazı enzim-ilaç öncü bileşik kombinasyonları (Dachs ve ark., 2009)

Enzim (Kaynağı)	İlaç-Öncü Bileşik	Sitotoksin	Kaynak
Karboksilesteraz (insan, tavşan, sıçan)	İrinotekan	SN-38	Oosterhoff ve ark., 2003
	Kapesitabin	5-FU	
	Paklitaksel-2-etilkarbonat	Paklitaksel	
	dpVP-16	VP16	
Karboksipeptidaz (insan, sıçan)	Metotreksat- α -peptid	Metotreksat	Hao ve ark., 2006
Sitozin deaminaz (\pm UPRT) (<i>E. coli</i> , <i>S. cerevisiae</i>)	5-FC	5-FU	Freytag ve ark., 2003; Nemunaitis ve ark., 2003
Nitroredüktaz (<i>E. coli NfsB</i> , <i>NfsA</i> ve diğer redüktazlar)	CB 1954 ve analogları	Alkilleyici bileşikler (N-asetoksi türevleri)	Palmer ve ark., 2004
	Kendini kurban eden ilaç öncü bileşikler	Alkilleyici bileşikler, pirazolidinler, endiinler	
	Metronidazol	Alkilleyici bileşikler	Bridgewater ve ark., 1997
Yaban turpu peroksidaz (Horseradish-yaban turpu)	İndol-3-asetik asit ve türevleri	3-metilen-2-oksiindol	Tupper ve ark., 2004
	Asetaminofen	NABQI	
Sitokrom P450 (İnsan: CYP2B1, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 3A), (Sıçan: CYP2B10), (Tavşan: CYP4B1 \pm CYPOR), (Köpek: CYP2B11)	Oksazafosforinler: CPA ve IFO	Alkilleme bileşikleri (4-hidroksi türleri)	Salmons ve ark., 2003; Braybrooke ve ark., 2005
	Asetaminofen	NABQI	

Kısaltmalar: 5-FC (5-florsitozin), VP16 (Etoposit), UPRT (urasil fosforibosiltransferaz), 5-FU (5-florurasil), NABQI (N-asetilbenzokinon imin), CYP (sitokrom P450), CYPOR (sitokrom P450 redüktaz), CPA (siklofosfamid), IFO (ifosfamid).

Nitroredüktaz GDEPT sistemi için dört ana ilaç öncü bileşik sınıfı bulunmaktadır: Dinitroaziridinilbenzamidler, dinitrobenzamid hardalları, 4-nitrobenzilkarbamatlar ve nitroindoller. Dinitrobenzamid ilaç öncü bileşik ailesinde prototip olan 5-aziridinil-2,4-dinitrobenzamid (CB 1954 ya da Prolarix) GDEPT nitroredüktazlar için en başarılı ilaç öncü bileşik olmuştur (Denny, 2002) (Şekil 1.4.).



CB 1954

(5-aziridinil-2,4-dinitrobenzamid) (1)

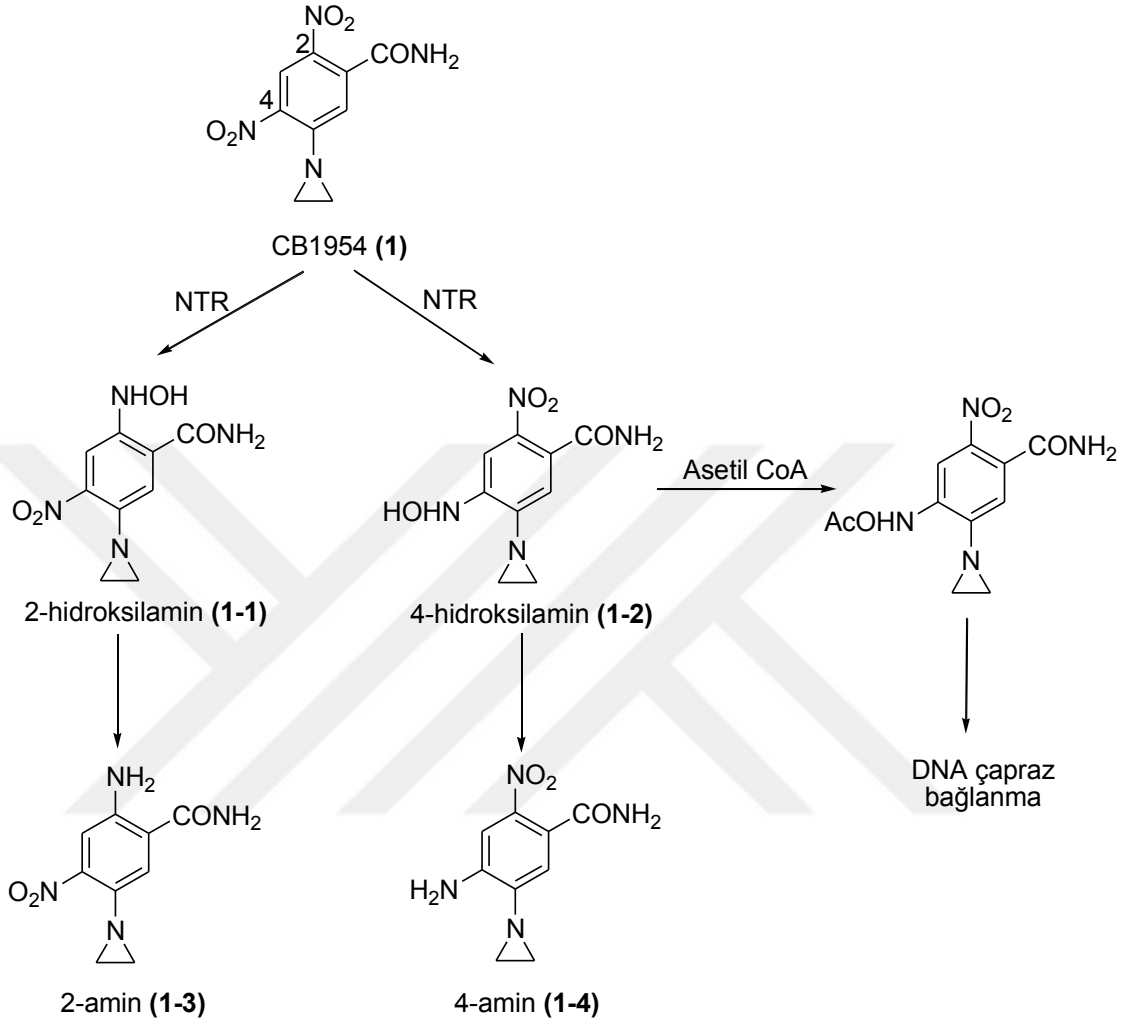
Şekil 1.4. CB 1954 molekülü

1.5. CB 1954

CB 1954 bileşiği, 1960'lı yıllarda Chester Beatty Araştırma Enstitüsü'nde geliştirilmiş bir bileşiktir. Walker sıçan karsinom 256 hücre hattına nakledilen ilk ve tek tedavi olarak rapor edilmiştir. Ancak bifonksiyonel alkilleyici bileşiklere duyarlı olduğu bilinen diğer tümörlere karşı çok az etki gösterdiği de tespit edilmiştir (Cobb ve ark., 1969). Walker sıçan karsinom hücrelerindeki CB 1954'ün metabolizmasında rol oynayan bir enzim olan DT diaforaz ile ileri araştırmalar yapılmış (Knox ve ark., 1988) ve *E. Coli* hücrelerindeki CB 1954'ün indirgenmesinde rol oynayan birincil enzimlerden farklı olduğu belirlenmiştir. *E. Coli*'den saflaştırılan FMN içeren, flovoprotein yapısındaki nitroredüktaz enzimi, insan DT diaforazına gösterdiği etkiye benzer, yakın bir etki göstermiştir. *NfsB* kodlu, oksijene duyarlı olmayan, eser redüktaz olduğu belirlenen enzimin CB 1954'ü 60 kat daha hızlı metabolize ettiği de tespit edilmiştir (Anlezark ve ark., 1992; Zenno ve ark., 1996). İnsan hücrelerinde nitroredüktaz enzimi olmadığı için, GDEPT çalışmaları için ilk olarak, *E. Coli*'den ayrılıp saflaştırılan *NfsB* kullanılmıştır.

CB 1954 kısmen lipofilik bir karaktere sahip olup (log P: +1,54), NTR ile indirgenmesinde 2- ve 4- konumlarındaki hidroksilamin türevlerini eşit oranda oluşturur (Denny, 2003). İki ürün arasından 4-hidroksilamin metaboliti (log P: -0,34), daha sitotoksik olan metabolittir (Knox ve ark., 1988). Bu metabolit, hücresel asetilleme yoluyla ile

metabolize olur ve *N*-asetoksi ara ürünü üzerinden DNA'ya çapraz bağlanarak sitotoksik ürün elde edilir (Knox ve ark., 1991) (Şekil 1.5.).



Şekil 1.5. CB 1954'ün NTR ile etkinleşme şeması (Helsby ve ark., 2004a)

CB 1954'ün 4-hidroksilamin metaboliti, üst düzeyde seyirci etkisi gösterdiğinden, doğrudan hücrel bir iletişime gerek duyulmaksızın, iyi hücrel geçirgenlik özelliği taşımaktadır (Bridgewater ve ark., 1997). *In vivo* çalışmalarda, CB 1954'ün yalnızca % 5 *nfsB*-eksprese hücre içeren tümörlerde bile mükemmel seviyede kanserli hücrelerin büyümesini durdurucu özelliğe sahip olduğu anlaşılmıştır. CB 1954'ün 2-amino metaboliti, 4-hidroksilamin metabolitine göre daha iyi difüzyon ve yüksek kararlılık göstermektedir. Kanserli hücrelerin büyümesini, gelişmesini engelleyici etkiyi, CB 1954'ün 2-amino metabolitinin yaptığı düşünülmektedir (Helsby ve ark., 2003; Helsby ve ark., 2004a).

CB 1954'ün metabolitleri, hem bölünen hem de bölünmeyen tümör hücrelerini öldürebilen potansiyel alkilleme araçlarıdır. Bu durum, yalnızca tek tip tümörlü hücreleri

hedef alan diğer bazı GDEPT sistemlerine kıyasla bir artı olarak görülmektedir. Bununla birlikte bakteriyel nitroredüktazın immünojenisitesi, GDEPT sistemleri için bir dezavantajdır (Denny, 2002).

1.6. CB 1954'ün klinik deneyleri

Umut vaat eden ön-klinik sonuçlar, CB 1954-*NfsB* birleşimi ve adenovirus vektörü CTL102 (karaciğer kanseri) ile faz I deneylerinin gerçekleştirilmesine yol açmıştır (Chung-Faye ve ark., 2001; Palmer ve ark.; 2004, Zhang ve ark., 2015). Sıçan ve köpekler üzerinde yapılan farmakokinetik deneylerde CB 1954'ün en yüksek serum derişimi sırasıyla yaklaşık 400 µM ve 200 µM'dir (Workman ve ark.,1986). Bu verilere göre, faz I/II deneylerinden elde edilen en yüksek serum derişim değerlerinin ön-klinik çalışmalardaki etkin değerlere ulaşamadığı ve CB 1954'ün beklenen etkiyi gösteremediği tespit edilmiştir.

Ayrıca, *NfsB*/CB 1954 birleşimi, on iki yaşlı hasta üzerinde kalça protez kaybının tedavisi üzerine bazı çalışmalarda kullanılmıştır (Poorter ve ark., 2008). *NfsB* ve CB 1954 birleşiminin adenoviral dağıtımı yoluyla iltihaplı dokunun uzaklaştırılmasını takiben protezin sabitleştirilmesine çalışılmıştır. Doz sınırlayıcı bir zehirlilik olmamasına rağmen ilaç öncü bileşiğin vücuda verilmesinden sonra karaciğer ve mide-bağırsak ile ilgili bazı yan etkiler gözlenmiştir.

Prostat kanseri için yapılan faz I/II klinik deneylerinde, CB 1954 ile birlikte bakteriyel nitroredüktaz kodlanmış kopyalama kusurlu adenovirüs vektörü (CTL102), intraprostatik olarak doğrudan uygulanmıştır (Patel ve ark., 2009). Vektörün yan etkileri iyi tolere ettiği, dolaşımdaki yarılanma ömrünün kısa olduğu ve güçlü bir antikör etkisiyle uyarıldığı tespit edilmiştir. Uygulamadaki yan etkiler, mide-bağırsak belirtileri, uygulama yerinde ağrı ve hafif ateş olarak gözlenmiştir. Tüm bu yan etkiler geçici olup, ek tedaviye gerek duyulmamıştır.

Baş ve boyun kanseri üzerine de bazı temel klinik deneyler yapılmış fakat iyileşmenin çok yavaş olduğunun gözlenmesi üzerine çalışmalar durdurulmuştur (Searle ve ark., 2004).

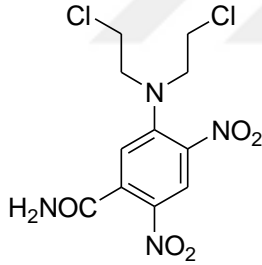
BÖLÜM 2

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Enzim-İlaç Öncü Bileşik Birleşimi Üzerine Yapılan Araştırmalar

Kanser tedavisinde kullanılması hedeflenen, klinik denemeleri halen devam etmekte olan CB 1954 (5-aziridinil-2,4-dinitrobenzamid) bileşiğine alternatif olabilmesi amacıyla, ondan daha etkili ve yan etkileri daha az olabilecek bileşiklerin sentezi için bilim adamları tarafından pek çok araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmına aşağıda yer verilmiştir (Dachs ve ark., 2009).

CB 1954'ün diklor hardal (mustard) türevi olan, SN 23862'ün (5-[*N,N*-bis(2-kloroetil)amino]2-hidroksiamino-4-nitrobenzamid), CB 1954 ile karşılaştırıldığında daha yüksek K_M ve k_{cat} değerlerine sahip olduğu, seyirci etkisinin daha yüksek olduğu ve *NfsB* ile biyoetkin olduğunda çok daha zehirleyici özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Anlezark ve ark., 1995; Searle ve ark., 2004) (Şekil 2.1.). CB 1954'ün aksine, SN 23862 (**2**) ve analoglarının mekanizma dışı aerobik etkinleşmesini düşürerek DT-Diaforaz için zayıf substrat özelliği göstermiştir (Palmer ve ark., 1994; Wilson ve ark., 1992).

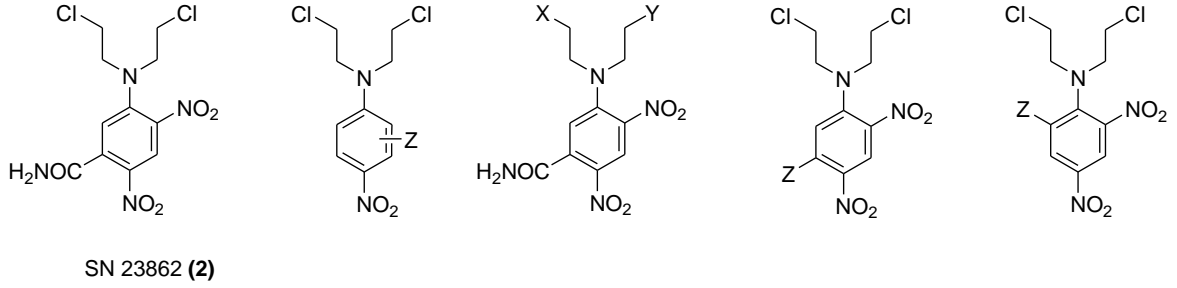


SN 23862 (**2**)

Şekil 2.1. SN 23862 (**2**) ilaç öncü bileşiği

CB 1954 ile kıyaslandığında bazı potansiyel avantajlara sahip olan SN 23862 (**2**) ilaç öncü bileşiği model alınarak, aziridin grubunun azot hardallar ile yer değiştirilmesiyle pek çok dinitrobenzamid hardal (DNBM) ilaç öncü bileşikleri elde edilmiştir. Başlangıçta bu bileşikler hipoksi seçimli sitotoksin olarak geliştirilmesine rağmen (Palmer ve ark., 1992) *NfsB* için çok iyi substratlar olduğu bulunmuştur (Anlezark ve ark., 1995). DNBM ilaç öncü bileşiklerinin *NfsB* tarafından bir elektronluk indirgemeye uğradığı ve tümörlü hücrelerde yüksek derişimde sitotoksik metabolit oluşturduğu belirtilmiştir. CB 1954'ten farklı olarak *NfsB* enzimi, DNBM ilaç öncü bileşiklerini yalnızca orto konumundaki nitrodan

indirgeyerek 2-hidroksilamin metabolitini oluşturmuştur (Anlezark ve ark., 1995) (Şekil 2.2.).

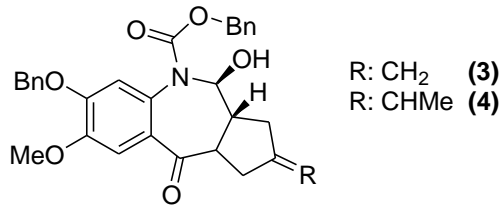


X, Y: -Cl, -Br, -I, -OSO₂Me
 Z : -CO-morfolin, -CONH(CH₂)₂N(CH₃)₂
 -CSNH₂, -COOH, -CN, -SO₂NH₂,
 -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -SO₂NHSO₂CH₃

Şekil 2.2. Bazı dinitrobenzamid (DNBM) ilaç öncü bileşikleri

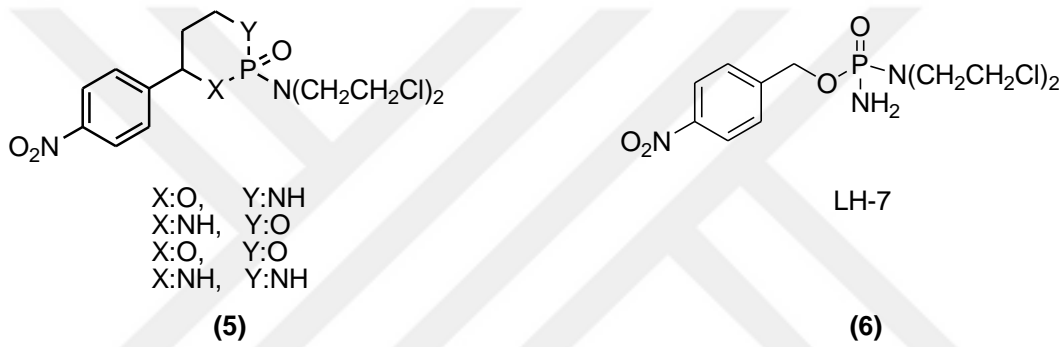
Aromatik halkadaki substitüentlerin değişmesi ve dolayısıyla reaktivitenin değişmesiyle birlikte sitotoksite, çözünürlük ve *in vivo* potansiyelindeki değişimler de incelenmiştir. Nitro içeren aromatik hardallar ve alifatik hardalların kobalt (III) komplekslerin, ayrılmış çok hücreli parçacıklar (sferoit) ile karşılaştırıldığında çok iyi hücre öldürücü etkinliğe sahip olduğu görülmüştür (Denny ve Wilson, 1993).

Antramisin (3) ve Tomamisin (4) gibi doğal ürünlerin de içerisinde bulunduğu pirolo[2,1-c]benzodiazepinler iyi bilinen sitotoksik etki gösteren bir bileşik sınıfıdır (Şekil 2.3.). Bu bileşikler sitotoksik etkilerini, elektrofilik imin bağının, DNA'daki guaninin 2 numaralı azot atomuna yaklaşması sonucunda gösterirler. Bu hipotezi doğrulamak için nitro grubu içeren bazı benzodiazepin türevleri sentezlenmiş ve içlerinden iki tanesinin LS174T insan adenokarsinom (karaciğer salgı hücresi) kanser hücreleri üzerinde çok iyi derecede sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur (Sagnou, 2000; Denny, 2002).



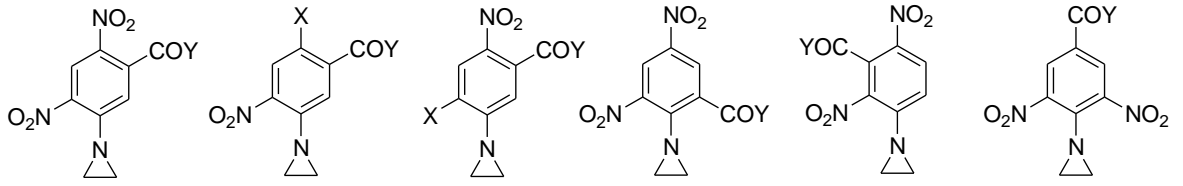
Şekil 2.3. Antramisin (3) ve Tomamisin (4) türevi benzodiazepin bileşikleri

Başka bir çalışmada ise siklofosfamidlerin nitroaril (5) ve nitrobenzil fosforamit (6) hardal analogları çok basamaklı reaksiyonlar sonucunda sentezlenmiş ve V79 kanser hücresi üzerinde *E.coli* nitroredüktazı ile etkileşimi incelenmiştir (Şekil 2.4.) (Hu ve ark., 2003; Jiang ve ark., 2006). Sitotoksik çalışmalar ışığında yapı-etkinlik bağıntısı kurulmaya çalışılmıştır. Alınan sonuçlara göre; substrat etkinliğinin ve seçimli sitotoksikliğin 4-nitrofenil siklofosfamid analoglarının *E.coli* nitroredüktazı ile indirgen etkinleşmesi için gerekli olduğu söylenebilir. LH-7 (asiklik 4-nitrobenzilfosforamit türevi) ilaç öncü bileşiğinin, *NfsB* modifiye hücrelerde, CB 1954'e kıyasla 170.000 kattan daha yüksek seçimli sitotoksitesinin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca terapötik etkisinin CB 1954'e göre 10 kat daha fazla olduğu ve seyirci etkisinin CB 1954'e yakın olduğu bulunmuştur.



Şekil 2.4. Siklofosfamidlerin nitroaril ve nitrobenzil fosforamit hardal analogları

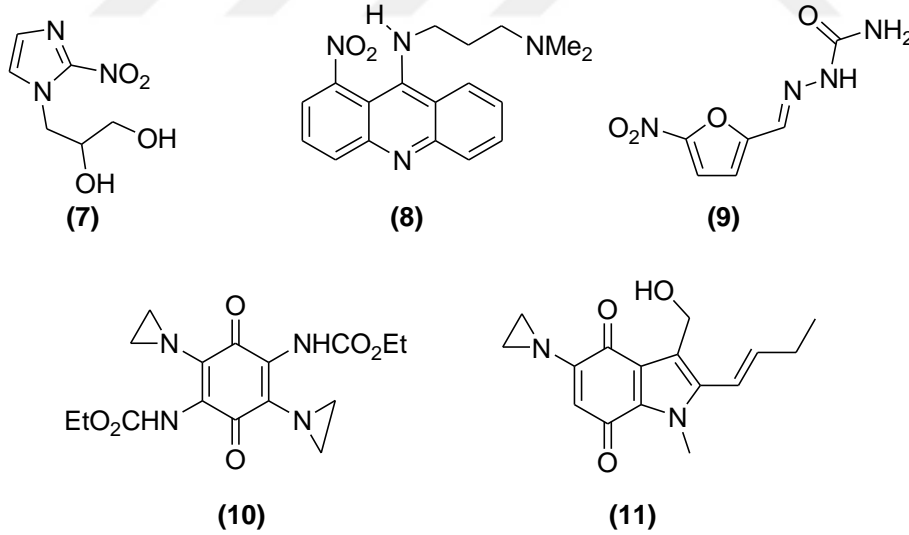
Nitroredüktazlar için alternatif ilaç öncü bileşiklerin tasarlanması, şu anda yürütülen etkin ilaç geliştirme alanlarından birisidir. Sudaki düşük çözünürlük ve *NfsB* ile indirgemedede elde edilen orta seviyedeki kinetik veriler, CB 1954'ün analoglarının geliştirilmesine teşvik etmiştir (Helsby ve ark., 2004b). CB 1954'ün yer izomerlerinin ve aziridin analoglarının kullanıldığı bu çalışmada ilaç öncü bileşikler, ilgili kloro(di)nitroasit başlangıç maddelerinin üzerinde amit yan zincirinin oluşturulması ve ardından aziridin halkasının takılması sonucunda sentezlenmiştir (Şekil 2.5.). Elde edilen türevlerin, *NfsB*'li hücrelere karşı eşit düzeyde ya da daha yüksek seçicilikte olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, artan suda çözünürlüğe rağmen lipofilisitenin azalması *in vitro* çalışmalarda seyirci etkisinin zayıflamasına ve *in vivo* çalışmalarda ise *NfsB* ifade eden ksenograflara karşı etkinin düşmesine neden olmuştur (Helsby ve ark., 2004b).



X: -H, -SO₂Me
Y: -NH₂, -NHCH₂CH(OH)CH₂OH
-NH(CH₂)₂Nmorfolin
-NMe(CH₂)₂Nmorfolin
-NH(CH₂)₃Nmorfolin
-NH(CH₂)₄Nmorfolin
-NH(CH₂)₂Nimidazol
-NH(CH₂)₂CO₂Me

Şekil 2.5. CB 1954'ün yer izomerleri ve aziridin analogları

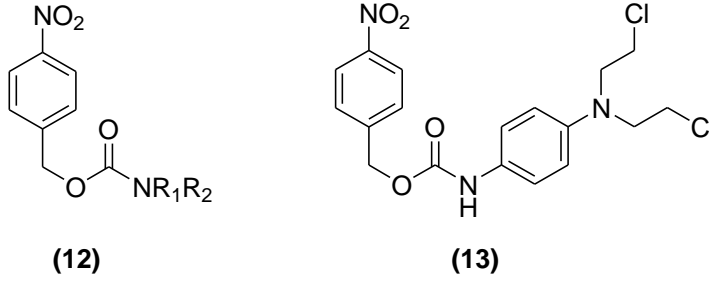
Misonidazol (**7**), nitrakrin (**8**), nitrofurazon (**9**) gibi nitroaromatik bileşiklerin bulunduğu bir sınıfın nitroredüktazlar ile etkileşimi incelendiğinde yalnızca nitrofurazon türevinin iyi bir etki gösterdiği gözlenmiştir. Bununla birlikte aşağıda açık yapıları verilen kinon türevlerinin (**10**, **11**) NTR enzimleri üzerindeki substrat özellikleri iyi olmasına rağmen sitotoksik etkilerinin düşük olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.6.) (Bailey ve ark., 1996; Denny, 2002).



Şekil 2.6. Nitro grubu içeren bazı aromatik bileşikler

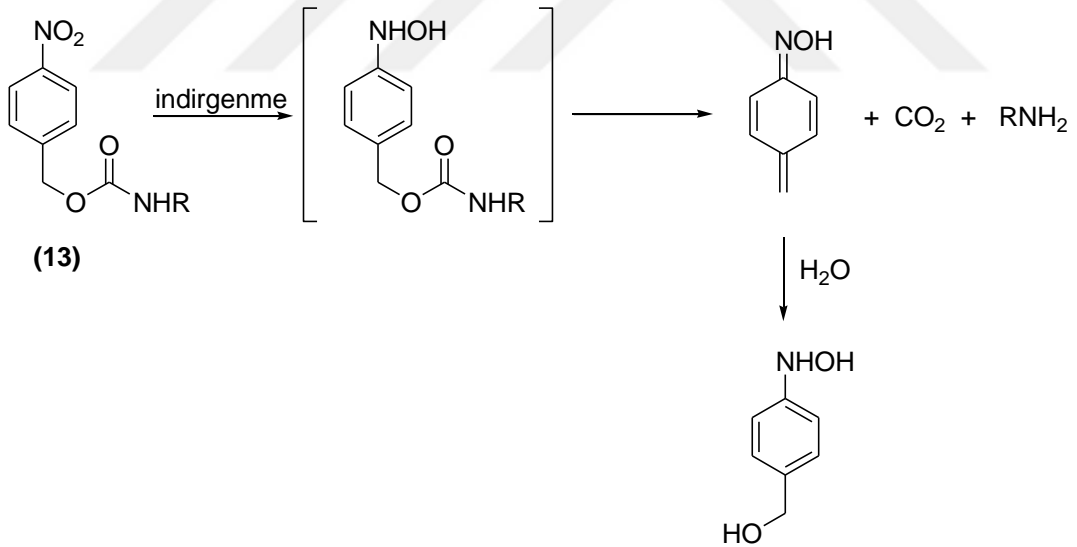
Bir antikanser ilacı olan Tallimustin benzeri çeşitli nitroheterohalkalı karbamat türevi bileşiklerin (**12**, **13**) sentezlendiği çalışmada insan (SKOV3/SKOV3-NTRneo, WiDr/WiDr-NTRneo), Çin hamsteri (V79puro/V79-NTRpuro) ve faregiller (EMT6/EMT6-NTRpuro) hücre hatları üzerinde nitroredüktaz enzimi ile etkileşim incelenerek sitotoksik etki

incelenmiştir (Şekil 2.7.). Bileşiklerinin birçoğunun CB 1954 ile aynı ya da daha üstün seviyede etkinlik gösterdiği bulunmuştur. Sentezi gerçekleştirilen kanser ilacı türevinin Tallimustin'e göre daha az sitotoksik olduğu da tespit edilmiştir (Denny, 2002; Hay ve ark., 2003b).



Şekil 2.7. Nitro grubu içeren bazı karbamat türevleri

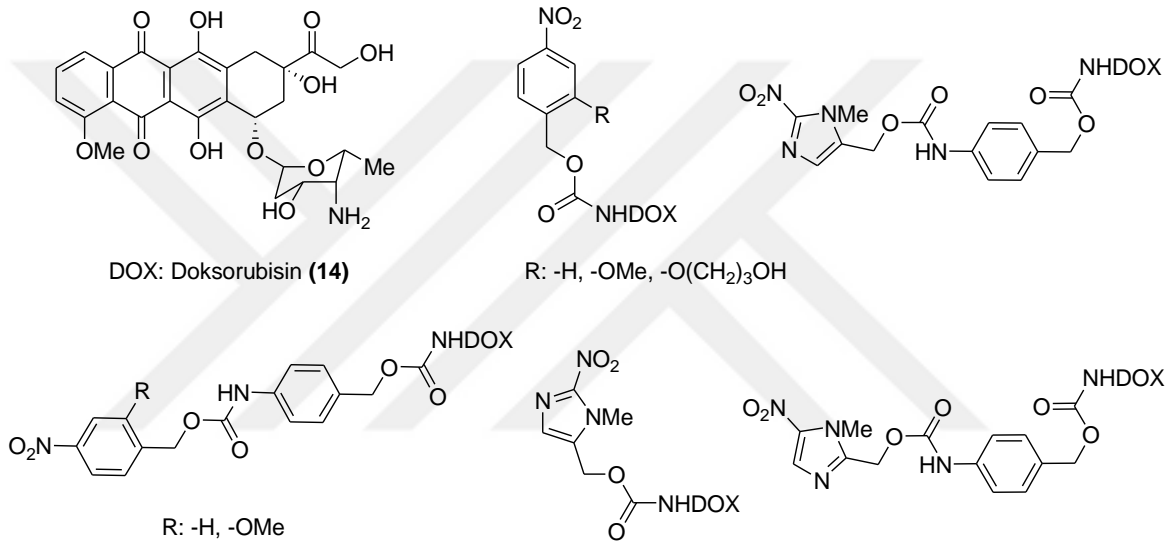
4-Nitrobenzil karbamatların enzimatik olarak hidroksil amine indirgenmesinin ardından parçalanma gerçekleşir ve ortamdan karbondioksit çıkışı olurken sulu ortamda başlangıç maddesi olan amine dönüşür (Şekil 2.8.) (Denny, 2002; Asche ve ark., 2006).



Şekil 2.8. 4-Nitrobenzil karbamatın parçalanma reaksiyonu

Günümüzde yaygın olarak kullanılan, etkili bir kanser ilacı olan, doksorubisinin **(14)**, nitrobenzil karbamat ve nitroimidazoil metil karbamat türevi ilaç öncü bileşikleri çok basamaklı reaksiyonlarla sentezlenmiş ve NTR aracılı GDEPT yaklaşımındaki davranışları incelenmiştir (Şekil 2.9.). Bileşiklerin SKOV3 (yumurtalık kanser hücresi) ve WiDr (kolon kanseri) hücre hatlarına karşı doksorubisinden 20-336 kat daha az toksik olduğu, V79 ve

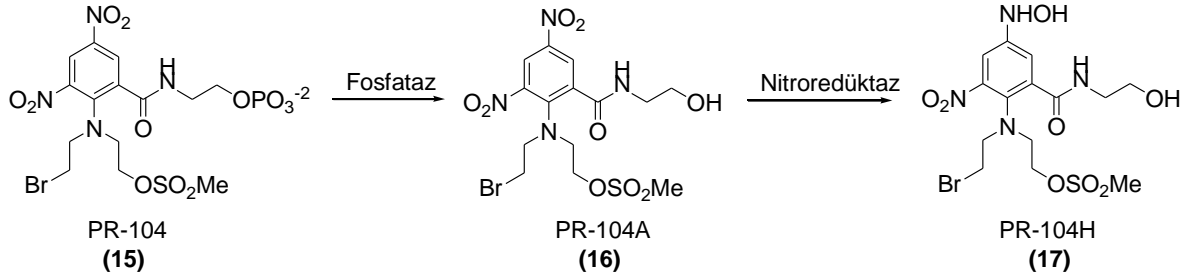
EMT6 (meme kanseri) gibi diğer türlerde ise daha az deaktivasyon etkisi yarattığı belirtilmiştir. Doksorubisine (**14**) doğrudan bağlı olan nitrobenzil birimi içeren ilaç öncü bileşiklerin NTR için ortalama bir seçicilik gösterdiği, doksorubisin ile biyoindirgenebilir birimlerin arasında 4-aminobenzilin girdiği bileşiklerde ise seçimliliğin 10-370 kat arttığı gözlenmiştir. 2-Nitroimidazoilmetil karbamat bileşiğinin ise deaktivasyon etkisi gösterdiği ancak NTR için 2-14 kat gibi ılımlı bir seçimlilik gösterdiği anlaşılmıştır. İlaç-öncü bileşikler genel olarak *in vitro* deneylerde, *NfsB* modifiye hücreler üzerinde seçimli sitotoksosite gösterirken, *in vivo* çalışmalarda CB 1954'e karşı bir üstünlüğünün olmadığı görülmüştür (Hay ve ark., 2003a; Hay ve ark., 2005).



Şekil 2.9. Doksorubisinin (**14**) karbamat türevi olan ilaç öncü bileşikleri

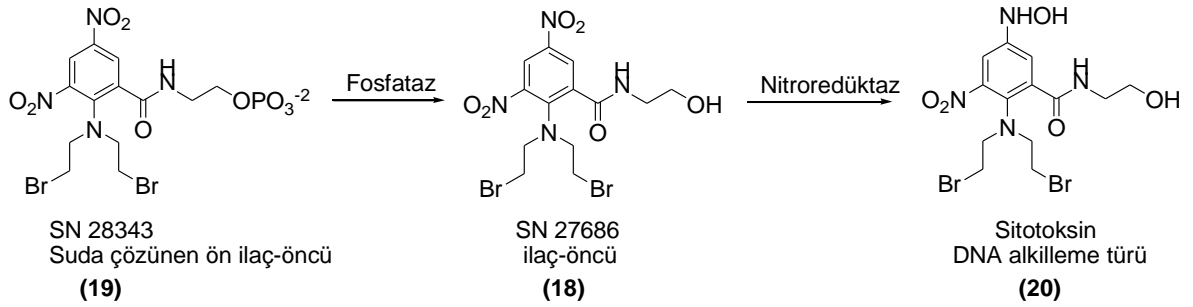
İlk nesil DNBM bileşiklerinin *in vivo* çalışmalara sınırlama getiren, sudaki düşük çözünürlük özelliklerinden dolayı “ön ilaç öncü” (pre-prodrug) olarak adlandırılan DNBM fosfat esterleri geliştirilmiştir (Şekil 2.10.). Bu bileşikler, ilk olarak sistemik fosfat etkisi ile ilgili alkollere dönüşürken (ilaç öncü), sonraki basamakta hipoksik redüktazlarla ya da *NfsB* ile indirgenerek etkin ilaçları oluşturmaktadırlar (Patterson ve ark., 2007). Bu bileşiklerden biri olan PR-104 (**15**), sıçanlarda tolere olarak ilaç öncü hali olan PR-104A (**16**)'ya hızlı bir şekilde dönüşmüştür. PR-104A'nın hipoksik koşullarda sitotoksisiteyi 10-100 kat arttırdığı gözlenmiştir. Nitroredüktaz ile indirgenme reaksiyonunun ana ürünü olan, hidroksilamin türevi, PR-104H (**17**), DNA'ya seçimli olarak çapraz bağlanmıştır. PR-104 (**15**) bileşiğinin, tirapazamin ya da geleneksel hardallarla kıyaslandığında HT29 (kolon kanser hücresi), SiHa (rahim kanser hücresi) ve H460 (akciğer kanser hücresi) hücrelerine karşı hem hipoksik

şartlarda hem de aerobik koşullarda yüksek öldürücülüğe sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 2.10. DNBM fosfat esterlerinin ilaç öncü bileşiklere ve ilaçlara dönüşümü

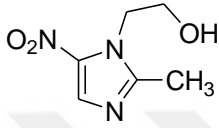
3,5-Dinitrobenzamid-2-brom hardal türevi olan SN 27686 (**18**)'nın, CB 1954'ten daha seçici ve daha yüksek potansiyel gösterirken seyirci etkisinin yüksek olduğu ve az miktarda *NfsB*-modifiye hücre içeren ksenograflarda *in vivo* etkide daha etkin olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.11.) (Singleton ve ark., 2007). Onun suda çözünen fosfat esteri SN 28343 (**19**), *in vivo* toksisitede düşük etki göstermiş ve CB 1954'ün uygulama dozunun 4-7 kat fazlasının bile uygulanabileceği tespit edilmiştir (Patterson ve ark., 2007; Singleton ve ark., 2007). Yüksek doz potansiyeline sahip olması ve üstün seyirci etkisi göstermesi sebebiyle SN 28343 (**19**)'ün geliştirilmesi, CB 1954'ten sonra ulaşılan önemli gelişmelerden birisidir (Chung-Faye ve ark., 2001).



Şekil 2.11. SN 28343 (**19**) bileşiğinin sitotoksine dönüşümü

NfsB'nin uygulamaları için ilginç sayılabilecek bir diğer bileşik de metronidazoldür (MTZ) (**21**) (Şekil 2.12.). MTZ, 1960'lı yıllardan beri Flagyl™ ticari adıyla piyasada bulunan antiprotozoal ve antibakteriyel olarak kullanılan, nitroimidazol türevi bir ilaçtır (McFadzean, 1986). Yapılan araştırmalarda metronidazolün anaerobik enfeksiyonlara karşı dayanıklı olduğu görülmüştür. Anaerobik bakteride, nitro grubu bir elektronluk indirgeme

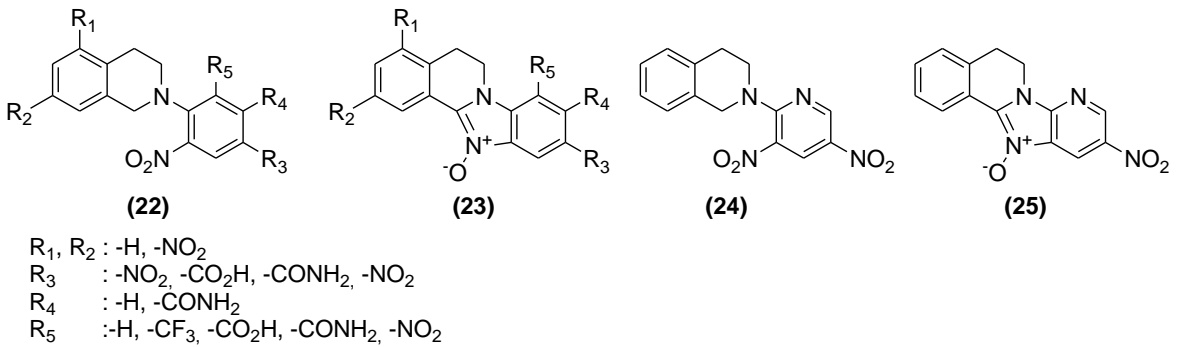
ile toksisiteye yol açan kısa ömürlü reaktif ara ürünler oluşturur (Muller, 1983). Bununla birlikte havada ya da hipoksik koşullarda *NfsB* tarafından iki elektronluk transfer ile mono alkillenmiş ürün oluşarak DNA'yı kırılmasına neden olur (Bridgewater ve ark., 1997). *NfsB*/MTZ birleşiminin seyirci etkisi olmamasına rağmen gelecek vaat eden bir birleşim olabileceği düşünülmektedir. *NfsB*/MTZ birleşiminin *in vitro* çalışmalarda sitotoksik T lenfositlerin hücre ölümünde kullanıldığı bilinmektedir (Verdijk ve ark., 2004). Bu birleşim aynı zamanda zebra balığının özel hücre soylarını baskılamak için kullanılmıştır (Curado ve ark., 2007; Curado ve ark., 2008).



Metronidazol
(21)

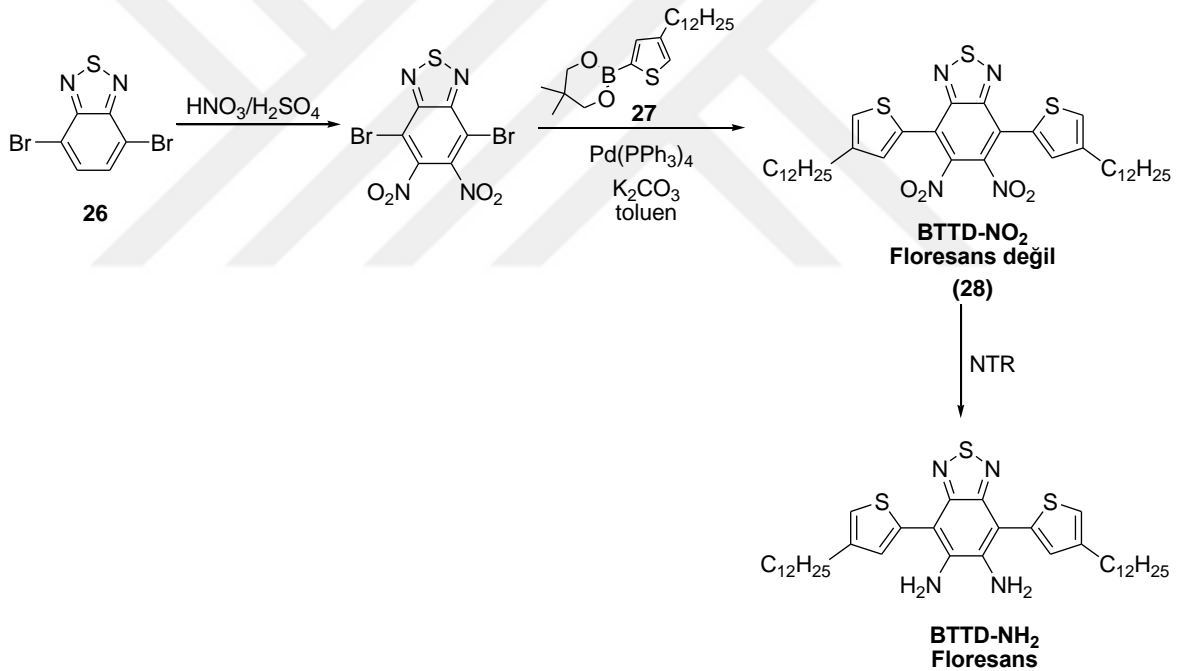
Şekil 2.12. Metronidazol ilaç öncü bileşiği

Bir seri 2-nitroaril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (**22**) ve nitro substitüe 5,6-dihidro benzimidazo[2,1-a]izokinolin-*N*-oksit türevinin (**23**) sentezlendiği çalışmada bu ilaç öncü bileşiklerin NQO1 ve *E.coli* nitroredüktazı ile etkileşimleri incelenmiş, yapı-etkinlik ilişkisi araştırılmıştır (Şekil 2.13.). Bu bileşiklerin dışında nitropirido (**24**) ve nitropiridoimidazol (**25**) birimleri içeren izokinolin türevlerinin de sentezi gerçekleştirilmiştir. Tüm bileşiklerin ılımlı derecede nitroredüktazlar ile etkileşime girdiği ancak 2-nitroaril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin $-CF_3$ türevi ve nitropiridoimidazol insan NQO1 enzimi ile CB 1954 bileşiğine göre çok daha hızlı indirgendliği tespit edilmiştir (Burke ve ark., 2011).



Şekil 2.13. Nitroredüktaz enzimleri ile etkileşime girebilen bazı izokinolin türevleri

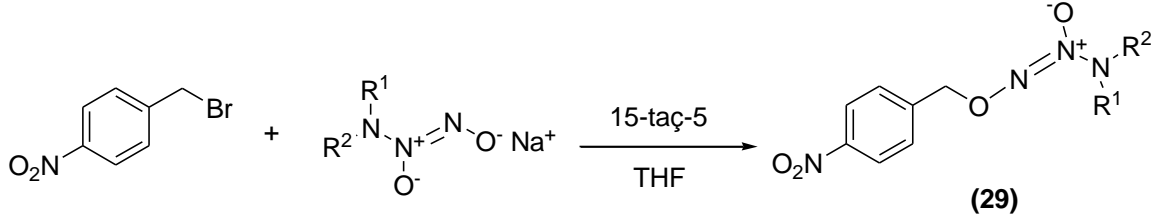
Katı tümör hücrelerinin pek çoğu hipoksiktir ve bu hücreleri izlemek ya da ölçüm yapmak çok zordur. Bu nedenle 4,7-dibrombenzo[c][1,2,5]tiyadiazol (**26**) ve 3-dodesil tiyofen türevinin (**27**) reaksiyonu sonucunda yeni bir benzotiyadiazol türevi (4,7-bis(4-dodesiltiyofen-2-il)-5,6-dinitrobenzo[c][1,2,5]tiyadiazol (BTDD-NO₂)) (**28**), sentezlenmiş ve hipoksik hücrelerin işaretlenmesinde kullanılabilirliği incelenmiştir (Şekil 2.14.). BTDD-NO₂ (**28**) bileşiğinin P450 nitroredüktazıyla indirgenmesi sonucunda oluşan BTDD-NH₂ metaboliti, 600 nm dalga boyunda geniş, parlak kırmızı lüminesans vermiştir. Akışkan gücre ölçümü (flow sitometri) sonuçlarına göre; oksik koşullarda MG63 tümör hücrelerinin yalnızca % 2,4'ü, hipoksik koşullarda ise % 65'i kuvvetli kırmızı floresans ile işaretlenmiştir. Elde edilen sonuçlar ışığında, BTDD-NO₂ (**28**) bileşiğinin potansiyel floresans bir prob olarak tümörlerin tespit edilmesinde, etiketlenmesinde kullanılabileceği tespit edilmiştir (Jiang ve ark., 2013).



Şekil 2.14. Bir benzotiyadiazol türevi olan (BTDD-NO₂) bileşiğinin floresans amin türevine dönüşümü

Nitrik oksit (NO), damar genişlemesi, sinir iletimi, bağışıklık tepkisi gibi pek çok fizyolojik süreçte rol oynamaktadır. NO, yüksek derişimde, protein, DNA ve lipitler gibi biyomakromoleküllere zarar vererek apoptozisi tetikler ve hücre ölümüne sebep olur. Ancak istenmeyen bazı yan etkileri en aza indirmek için terapötik nitrik oksitin etkili bir şekilde hedef bölgeye taşınması gereklidir. Bu çalışmada, *E. Coli* nitroredüktazı için substrat

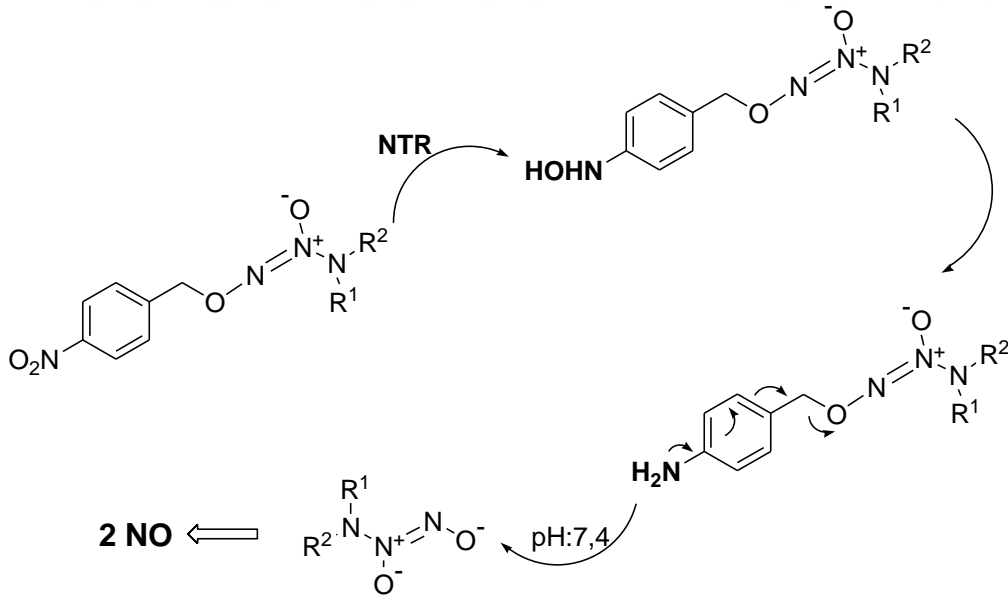
olabilecek O²-(4-Nitrobenzil)diazenyumdiolat substratları (29) tasarlanmıştır (Şekil 2.15.). Bu bileşikler sulu tamponda kararlıyken, NTR enzimi ile metabolize olarak NO oluştururlar. Substratlar, ilgili diazenyumdiolat anyonu ile 4-nitrobenzil bromürün THF içerisindeki reaksiyonu ile elde edilmiştir (Sharma ve ark., 2013).



R¹NR²: Me₂N, Et₂N, pirolidin, 2-Me-piperidin

Şekil 2.15. O²-(4-Nitrobenzil)diazenyumdiolat substratlarının elde edişi

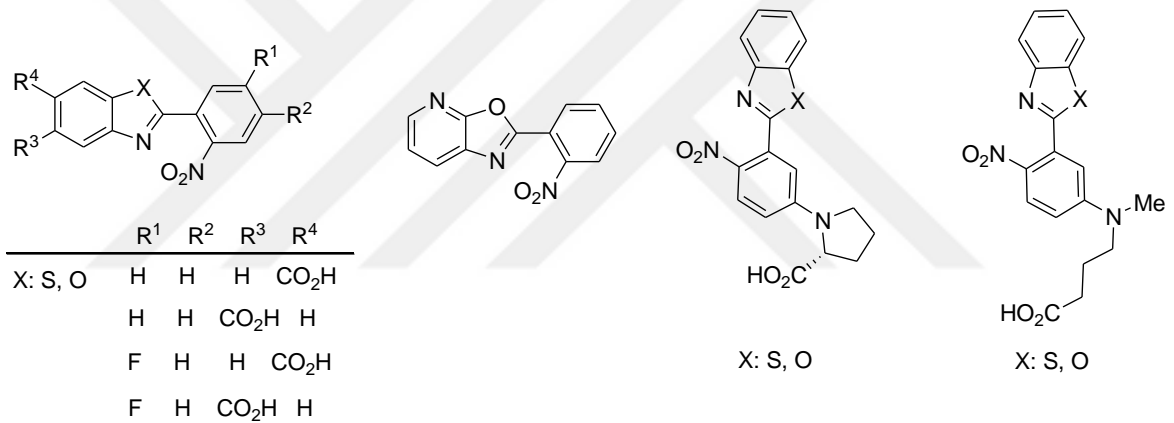
NTR enzimi, aromatik halka üzerindeki nitro grubunu önce hidroksilamine sonra amine indirger. Bu dönüşümle elektron çekici nitro grubu, elektron salıcı amino grubuna dönüşür. Elektronların amin üzerinden düzenlenmesiyle önce diazenyumdiolat anyonu serbest hale geçer, sonra nitrikoksit (NO) açığa çıkar (Şekil 2.16.) (Sharma ve ark., 2013).



Şekil 2.16. NTR etkinleştirilmesi ile dolaylı NO salınımı

O²-(4-Nitrobenzil)-1-(2-metilpiperidin-1-il)diazen-1-yum-1,2-diolat substratının iki kanser hücre hattında çok etkili olduğu görülmüş ve nitrik oksit temelli ilaç öncü tedavisinde kullanılabileceği vurgulanmıştır (Sharma ve ark., 2013).

2015 yılında yapılan bir çalışmada, bir seri karboksisubstitüe 2-nitroarilbenzotiyazol türevi ve karboksisubstitüe 2-nitroarilbenzoksazol türevleri hazırlanmış ve klinik açıdan önemli bazı mikroorganizmaları (*Escherichia coli* NCTC 10418, *Salmonella typhimurium* NCTC 74, *Staphylococcus aureus* (MRSA) NCTC 11939, *Yersinia enterocolitica* NCTC 11176 vb.) ve mayaları tespit amacıyla, potansiyel nitroredüktaz substratlar olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2.17.). Bu çalışmada, nitroaromatik bileşiklerin zayıf floresans özellik göstermesi ve nitroredüktazlarla (NTR) indirgendikten sonra oluşan aromatik amin bileşiklerinin ise kuvvetli floresans özellik göstermesinden yararlanılmıştır. Uygulanan substratların çoğunun, gram-negatif bakterilerin pek çoğunda son derece floresans koloniler ürettiği tespit edilmiştir. Benzotiyazol/benzoksazol halkalarında karboksilik asit bulunması suda çözünürlüğü arttırarak kültür ortamında bu substratların potansiyel uygulamalarını genişletmiştir (Cellier ve ark., 2015).



Şekil 2.17. Nitrobenzotiyazol ve nitrobenzoksazol türevleri

Klinik olarak uygun olan ilaç dozlarındaki uygulamalarda elde edilen düşük katalitik etkinlik, CB 1954'ün *NfsB* tarafından etkinleştirilmesini sınırlamaktadır. Bu nedenle CB 1954 ve diğer biyoindirgenen ya da genotoksik ilaç öncü bileşiklerini etkinleştirecek yeni enzimlere ihtiyaç duyulmaktadır.

NfsB ile sülfotransferazların ya da asetiltransferazların (NAT2) koekspresyonu yoluyla CB 1954'ün reaktif *N*-hidroksilamin ara ürününün ikincil metabolit etkinliğinin arttırılması ve toksisitesinin geliştirilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmış ve toksisitenin 16 kat arttığı tespit edilmiştir (Mitchell ve Minchin, 2008). Bununla birlikte, insanda karaciğer ve bağırsak bölgesinde bulunan NAT2 ile *NfsB*'nin, seyirci etkisini azalttığı tespit edilmiştir. Yine de bu stratejinin hastalarda rapor edilen yan etkiler ve doza bağlı toksisite açısından katkılarının olabileceği düşünülmektedir.

2010 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, *E. Coli*'de bulunduğu düşünölen başta *NfsA* olmak üzere toplamda on bir nitroredöktazın ayrıntılı analizleri ve CB 1954 ile etkileşimleri incelenmiştir (Prosser ve ark., 2010). *NfsB* enzimi, *E. Coli*'nin ana nitroredöktazı (*NfsA*) ile kıyaslandığında *NfsA* modifiye hücreler, CB 1954'e 10 kat daha çok duyarlılık göstermiştir (Vass ve ark., 2009). *NfsB* CB 1954 ilaç öncü bileşığının 2- ve 4-nitro konumlarının her ikisini de indirgeme yeteneğine sahipken, *NfsA* seyirci etkisi daha yüksek olan 2- konumundaki nitro grubunu tercihli olarak indirgemiştir.

E. Coli'den tanımlanan *NfsB* enziminin ilaç öncü bileşikler üzerinde düşük döngü oranına sahip olması, GDEPT teknolojisindeki uygulanabilirliği açısından en büyük olumsuzluktur. Bu çalışmada, *YdgI_Bc* ve *YfkO_Bc* olarak kodlanan iki yeni nitroredöktaz enzimi *B. Cereus* kaynağından ayrılıp saflaştırılmış ve tanımlanmıştır. *YfkO_Bc* enziminin, düşük substrat derişiminde bile CB 1954 için yüksek döngü oranına sahip olduğu ve enzimatik reaksiyon sonucunda ana ürün olarak 4-hidroksilamin metabolitini oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu enzimin fizyolojik pH'da etkin olduğu ve NADPH varlığında, SK-OV-3 kanser hücrelerinde anlamlı bir hücre öldürücölüğüne sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu enzimin altın kaplı manyetik nanopartiköller üzerine sabitlenerek hedef hücrelerin sitoplazmasına taşınması ve sonrasında GDEPT yaklaşımıyla ileri araştırmalar yapılması hedeflenmiştir. *YfkO_Bc* enziminin, enzim-ilac öncü bileşik tedavisinde gelecek vaat ettiği öngörölmüştür (Gwenin ve ark., 2015).

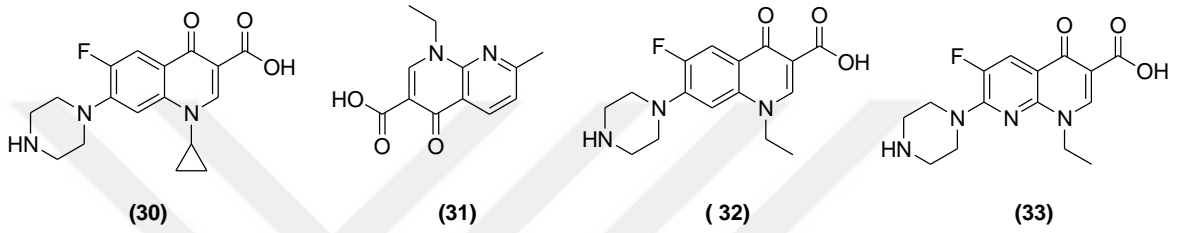
NfsB enzimi, CB 1954'e karşı düşük katalitik etkinlik göstermektedir. Bu araştırmada, *NfsB* enziminin CB 1954'e karşı etkinliğini ve yer seçimliliğini arttırmak için nitroredöktaz üzerinde bazı yapısal değişiklikler ve mutajenez yapılmıştır. Kök 124'de triptofan substitösyonu yapılması, CB 1954'deki sitotoksik 4-hidroksilamin metabolitini oluşturan para-NO₂ grubu üzerinde seçimliliği önemli derecede arttırmıştır. Yapılan iki adet üçlü mutasyon (T41L/N71S/F124W ve F123A/N71S/F124W), k_{cat}/K_M değerinde 9,2-17,2 kat artışa ve para konumundaki NO₂ grubunun indirgenmesindeki seçimlilikte yükselişe neden olmuştur. F124W mutasyonunun, CB 1954'ün aziridin grubu ile güçlü hidrofobik etkileşime girerek 4-NO₂ grubunun indirgenmesindeki seçimliliği arttırdığı tespit edilmiştir. F123A ve T41L mutasyonları ise substratın bağlanması ya da ürünün ayrılmasını engelleyen sterik etkiyi en aza indirerek ve etkin kataliz için daha uygun yönelimi/konumlanmayı sağlayarak katalitik döngü (turnover) oranlarını geliştirmiştir (Bai ve ark.,2015).

2.2. Potansiyel İlaç Öncü Bileşikler Üzerine Yapılan Araştırmalar

Bu bölümde, tez çalışmasında sentezlenecek olan ilaç öncü bileşik sınıfları hakkında genel bilgi verilerek literatürde bulunan, son yıllardaki çalışmalar aktarılacaktır.

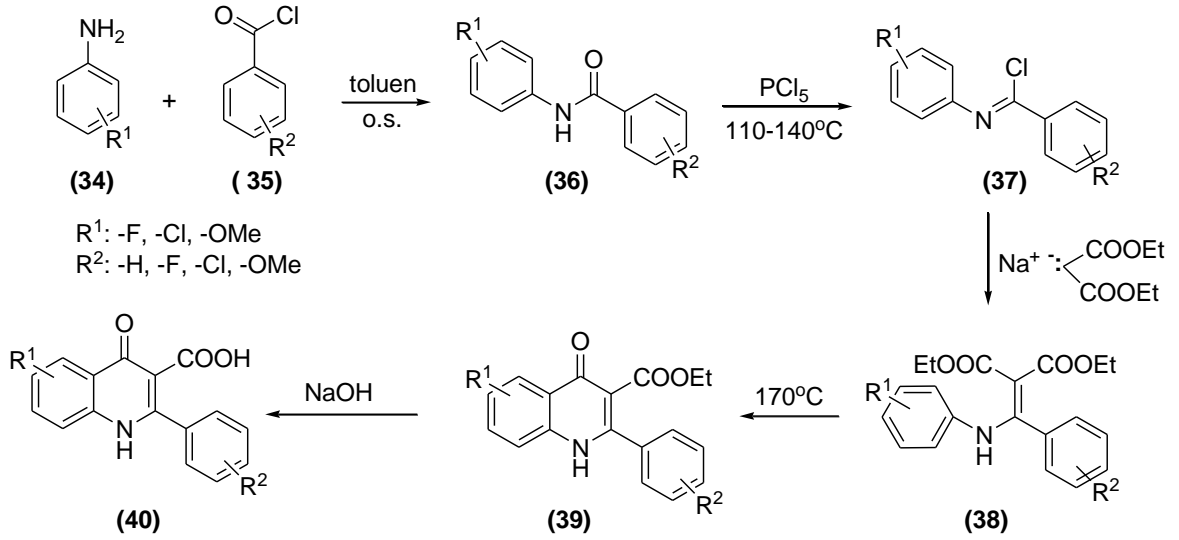
2.2.1. Kinolon Türevleri

Kinolon türevlerinin geniş antibakteriyel etki spektruma ve üstün farmakokinetik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Günümüzde çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan birçok antibiyotik ilaç (siprofloksasin **(30)**, nalidiksik asit **(31)**, norfloksasin **(32)**, enoksasin **(33)** vb.) kinolon türevidir (Şekil 2.18.) (King ve ark., 2000).



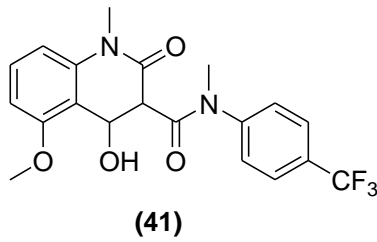
Şekil 2.18. Günümüzde kullanılmakta olan bazı antibiyotik ilaçların etken maddeleri

Lai ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; nitro işlevsel grubu içermeyen etil 3',6-disubstitüe 2-fenil-4-kinolon-3-karboksilat türevleri **(39)**, dört basamakta sentezlenmiş ve pek çok kanser türüne karşı antimitotik etkileri incelenmiştir (Şekil 2.19.). Hedef bileşiklerin sentezi için öncelikle ilgili benzoil klorür türevi **(35)** ile anilin türevinin **(34)** reaksiyonu sonucunda benzamit türevleri **(36)** elde edilmiştir. Amit türevinin PCl_5 ile reaksiyonuyla karboksiimidoil türevi **(37)** sentezlenmiştir. Bu bileşiğin dietilmalonatın sodyum tuzuyla etkileştirilmesiyle elde edilen bileşiğin **(38)** ısıl halkaşıma reaksiyonuyla ester içeren kinolon türevleri **(39)** sentezlenmiştir. Ester bileşiklerinin bazik ortamdaki hidrolizi ile karboksilik asit türevleri **(40)** elde edilmiştir. *m*-Flor substitüe 2-fenil grubu içeren karboksilik asit analoglarının *in vitro* antikanser etkide A549 ve OVCAR-4 en yüksek etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir. Flor atomu, klor ya da metoksi gruplarıyla yer değiştirildiğinde etkinin büyük ölçüde düşüş gösterdiği anlaşılmıştır (Lai ve ark., 2005).



Şekil 2.19. 3',6-Disubstitüe 2-fenil-4-kinolon-3-karboksilik asit türevlerinin sentezi

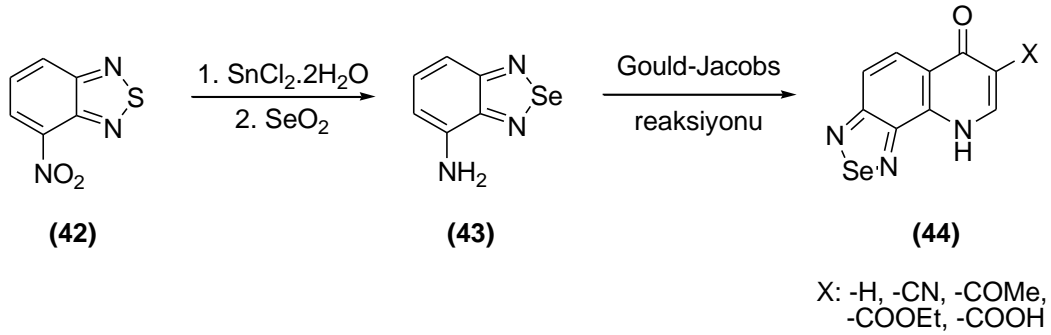
Anjiyogenik (damar gelişimi) yolların inhibisyonu, pek çok katı tümörün tedavisinde kullanılabilir en etkili tedavi yöntemidir ve bu konu üzerinde çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Antianjiyogenik etki ile bağışıklık sistemi işlevlerini düzenleyen (immünomodülatör) yeni bir madde olan Taskinimod (**41**), özellikle prostat kanserinde etkili olmuştur (Şekil 2.20.). Kinolon-3-karboksamit türevi olan ilaç (4-hidroksi-5-metoksi- N^1 -dimetil-2-okzo- N -(4-[triflorometil]fenil)-1,2-dihidrokinolin-3-karboksamit) (**41**), prostat kanserinin ön klinik modellerinde iyi derecede antitümör etki göstermiştir. İlaç, metastaz oluşumundaki inhibitör etkisi hastalığın ilerlemesini durdurması ve yan etkilerinin ılımlı düzeyde olması özellikleri nedeniyle faz III çalışmalarını da başarıyla geçebilecek düzeyde gelecek vaat etmektedir (Osanto ve ark., 2013).



Şekil 2.20. Taskinimod ilacı

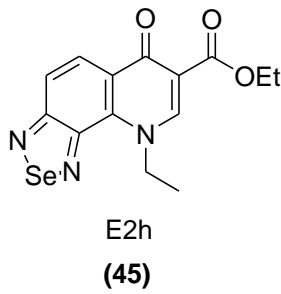
2010 yılında Bella ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 4-nitrobenzotiyazolün (**42**) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile indirgenmesi ile oluşan amino türevinin (**43**) sulu SeO_2 ile reaksiyonu sonucunda selenyumlu türev elde edilmiştir. Ardından ısıl halkalaşma

yoluyla gerçekleştirilen Gould-Jacobs reaksiyonu ile 7-substitüe selenadiazolo[3,4-*h*] kinolonlar (**44**) sentezlenmiştir (Şekil 2.21.) (Bella ve ark., 2010).



Şekil 2.21. 7-Substitüe selenadiazolo[3,4-*h*]kinolonlar için genel sentez yöntemi

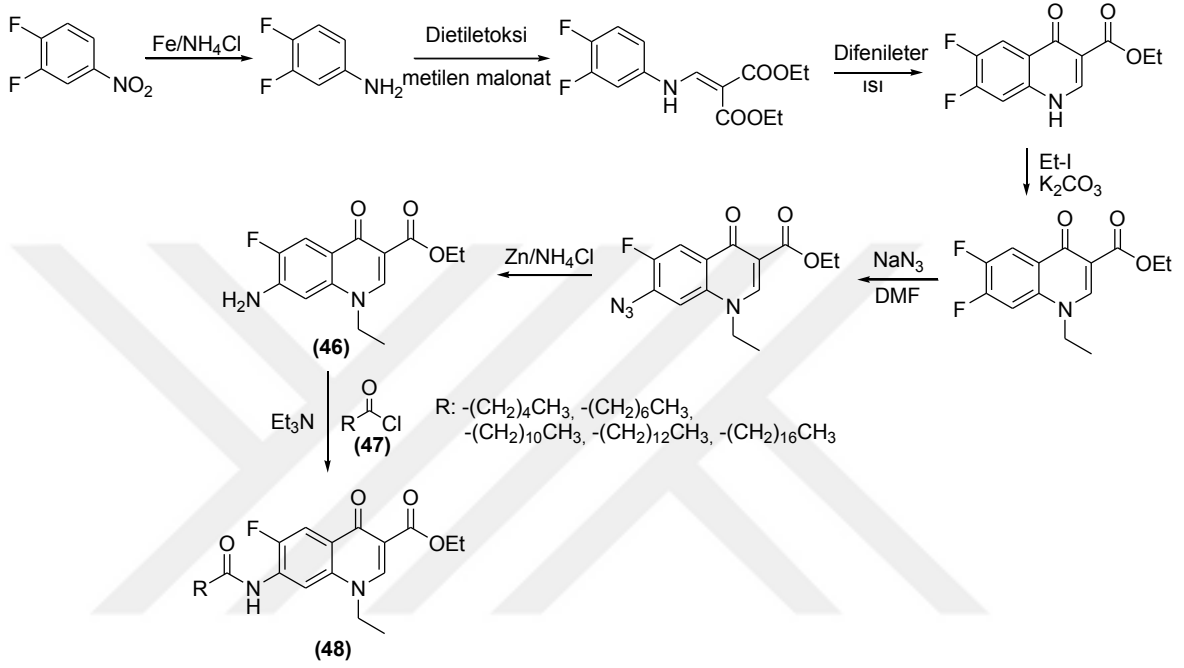
Sentezlenen selenadiazolo[3,4-*h*]kinolon türevlerinden E2h kodlu 7-etil 9-etil-6-okzo-6,9-dihidro[1,2,5]selenadiazolo[3,4-*h*]kinolin-7-karboksilat bileşiğinin (**45**) tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkileri incelenmiştir (Şekil 2.22.) (Jantova, 2016). Bu çalışmada E2h (**45**) bileşiğinin, UVA ışınlama varlığında/yokluğunda HeLa rahim kanseri hücre hattı üzerindeki antiproliferatif ve apoptozis uyarıcı etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Işıkla etkin olan ve olmayan koşullarda E2h (**45**) bileşiğinin zamana ve doza bağlı olarak HeLa hücrelerinde morfolojik değişikliklere neden olduğu ve hücre gelişimini anlamlı olarak inhibe ettiği tespit edilmiştir. UVA'nın HeLa hücrelerinin E2h (**45**) bileşiğine olan duyarlılığı arttırdığı da gözlenmiştir.



Şekil 2.22. E2h bileşiği

2016 yılında yapılan bir çalışmada bir seri etil 1-etil-6-flor-7-(alkilamido)-1,4-dihidro-4-oksokinolin-3-karboksilat (**48**) çok basamaklı reaksiyonlarla sentezlenmiştir (Şekil 2.23.). Son basamakta, 7-konumunda amin içeren kinolon türevi (**46**) ile açıl halojenürlerin (**47**) amitleşme reaksiyonu sonucunda, hedeflenen C-7 yağ asitlerinin amit türevi kinolon bileşikleri (**48**) elde edilmiştir. Daha sonra, sentezlenen bileşiklerin DU145, A549, SKOV3,

MCF7 ve IMR-90 gibi kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi, antimikrobiyal ve antioksidan etkileri incelenmiştir. Hekzanoik, oktanoik, laurik ve miristik asit türevlerinin tüm kanser hücrelerine karşı iyi derecede sitotoksik etki gösterdiği anlaşılmıştır. Ayrıca, hekzanoik asit içeren kinolon türevinin, bakteriyel ve fungal zincirlerde iyi etki gösterdiği ve özellikle *Staphylococcus aureus* MTCC 96'e karşı çok iyi derecede antibakteriyel etki (MIC değeri: 3,9 µg/mL) gösterdiği tespit edilmiştir (Venepally ve ark., 2016).

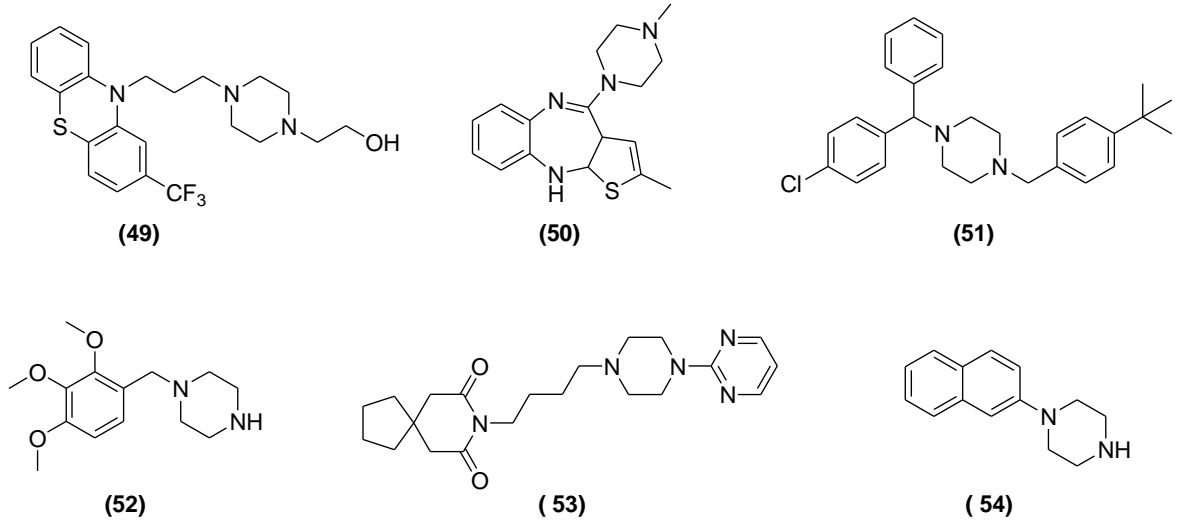


Şekil 2.23. Yağ asidi içeren kinolon türevlerinin sentez şeması

Yukarıda vurgulanan nedenlerden dolayı, bu tez çalışmasında nitro içeren etil 2-(substitüefenil)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir.

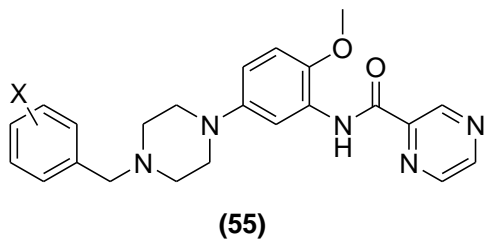
2.2.2. Piperazin Türevleri

Piperazin türevlerinin antidepresan, antikanser, antihelminitik, antibakteriyel, antifungal, antimalaryal, antikonvülsant gibi pek çok farmakolojik etki gösterdiği bilinmektedir. Piyasada bulunan pekçok ilacın etken maddesinde piperazin halkası bulunmaktadır. Aşağıda bu duruma örnek olabilecek bazı yapılar verilmiştir (Şekil 2.24.) (Flufenazin-antipsikotik (49), olanzapin-antipsikotik (50), bukлизin-antihistaminik (51), trimetazidin-antianjinal (52), buspiron-antidepresan (53), kipazin-serotonin reseptör agonisti (54)) (Shaquiuzzaman ve ark., 2015).



Şekil 2.24. Piperazin halkası içeren bazı ilaç etken maddelerin yapıları

Arnatt ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada, on bir basamaktan oluşan sentetik yol izlenerek bir seri piperazin (55) temelli antagonist sentezlenmiştir (Şekil 2.25.). Kemokin reseptörünün (CCR5), prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonuna yardımcı olan ön enflamatuvar ortamda önemli bir rolü bulunmaktadır. Sentezlenen piperazin türevi bileşiklerin moleküler modelleme çalışmalarıyla birlikte CCR5 antagonisti olabilme potansiyelleri araştırılmıştır. Bileşiklerden pek çoğunun metastatik prostat kanseri hücre hatlarındaki proliferasyonu mikromolar seviyesinde engellediği tespit edilmiştir. M12, PC-3 ve NIH-3T3 hücrelerinde gözlenen antiproliferatif etkiden dolayı bileşiklerin bazılarının prostat kanseri tedavisi için gelecek vaat ettiği düşünülmektedir (Arnatt ve ark., 2014).

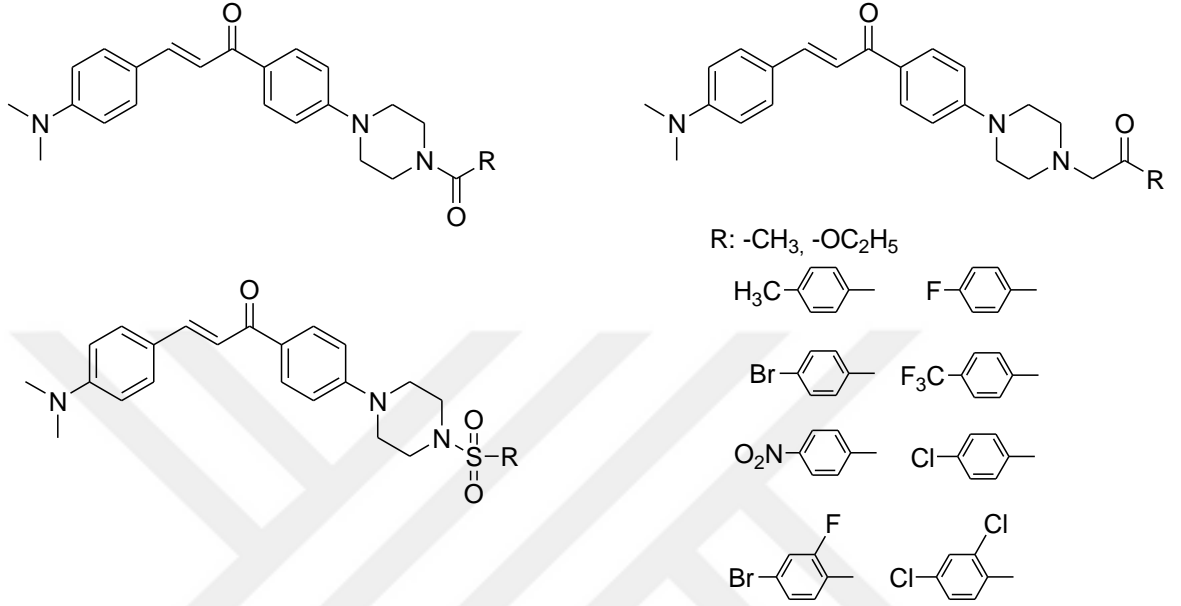


X: -NO₂, -Cl, -CN, -F, -Br, -CO₂CH₃
-COOH, -SO₂CH₃, -CH₃, -NH₂, -OCH₃ vb.

Şekil 2.25. Piperazin temelli CCR5 reseptör antagonist adayları

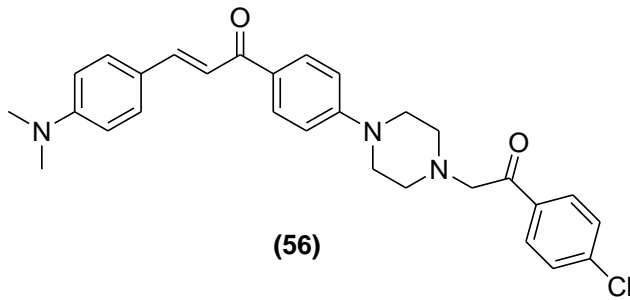
Kalkonlar, antitümör etki gibi çok çeşitli biyolojik etkiler göstererek yaşayan organizmalarda önemli bir rol oynarlar. Bununla birlikte *N*-arilpiperazin bileşiklerinin de çok iyi biyolojik etki gösterdiği bilinmektedir. 2016 yılında yapılan bir araştırmada, yapı-

etkinlik ilişkisi kurularak kalkon ve piperazin birimi içeren bir seri hibrit bileşik sentezlenmiş ve çeşitli tümör hücrelerine karşı antitümör etkileri incelenmiştir (Şekil 2.26.). Asetofenon içeren türevlerin, Cisplatin ve diğer hibrit bileşiklerle kıyaslandığında çok daha iyi antikanser etki gösterdiği tespit edilmiştir (Mao ve ark., 2016).



Şekil 2.26. Kalkon ve piperazin birimleri içeren hibrit bileşikler

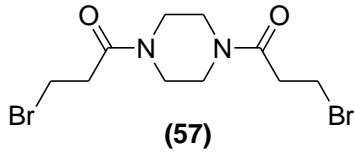
Tüm bileşiklerin arasında 4-klorofenil grubu içeren (**56**) bileşiğinin *in vitro* ve *in vivo* deneylerde çok etkili olduğu, özellikle A549 (IC₅₀: 5,24 mM), Hela (IC₅₀: 0,19 mM) ve SGC7901 (IC₅₀: 0,41 mM) hücrelerinde iyi derecede antitümör etki gösterdiği belirtilmiştir (Şekil 2.27.) (Mao ve ark., 2016).



Şekil 2.27. En yüksek antitümör etki gösteren hibrit bileşik

Pek çok biyolojik uygulamada yer alan piperazin türevleri ve özellikle kanser tedavisinde kullanılan “Pipobroman” bileşiği (**57**) baz alınarak, tez kapsamında nitro grubu

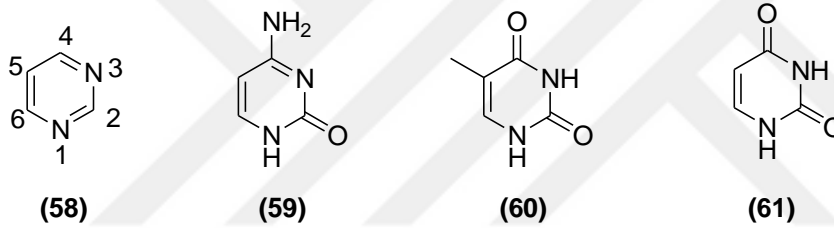
içeren bazı piperazin türevlerinin sentezlenmesi planlanmıştır (Şekil 2.28.) (Thomas ve ark., 1989).



Şekil 2.28. Pipobroman etken maddesi

2.2.3. Pirimidin Türevleri

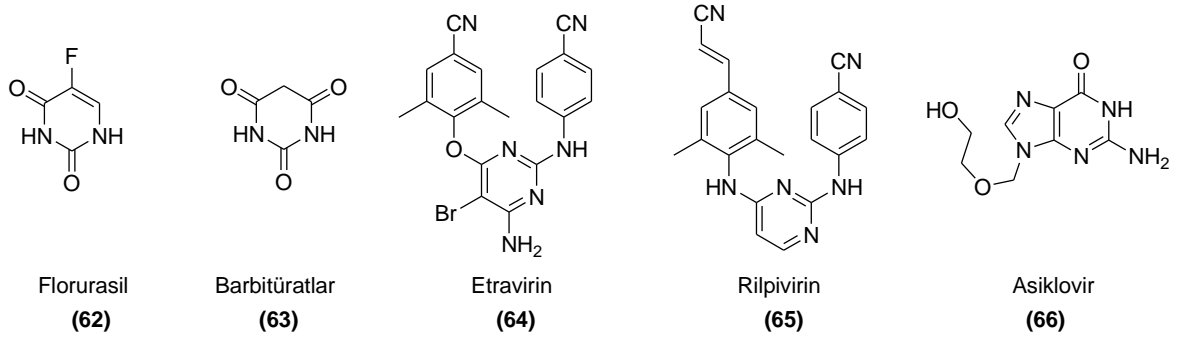
Pirimidin (58), altı üyeli halkanın 1- ve 3- konumlarında azot atomu içeren, aromatik heterohalkalı bir bileşik sınıfıdır. Nükleik asitlerde bulunan sitozin (59), timin (60) ve urasil (61), pirimidin türevi üç nükleobazdır (Şekil 2.29.).



Şekil 2.29. Pirimidin (58), sitozin (59), timin (60) ve urasil (61) molekülleri

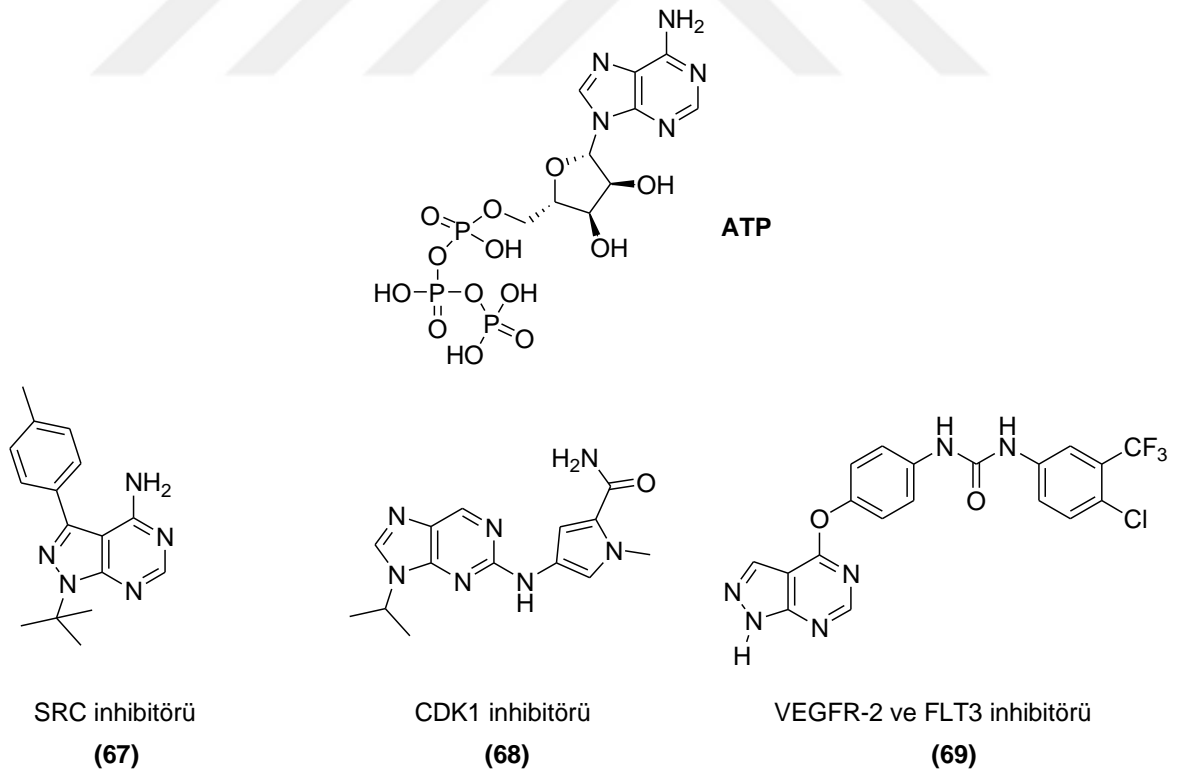
Pirimidin türevlerinin, benzen, pirazol, piridin gibi çeşitli aromatik ve/veya heterohalkalı yapılar ile çeşitli konumlarından kaynaşmasıyla biyolojik etkinlik gösteren farklı bileşik sınıfları da elde edilebilir.

Pirimidin türevleri, her zaman çok fazla ilgi duyulan bileşikler olup, bu ilginin ana nedeni bu bileşiklerin önemli biyolojik etkilere sahip olmalarıdır. Pirimidin halkası içeren organik bileşiklerden bazıları, kanser ilaçları (5-florurasil (62), metotreksat gibi), sedatif-hipnotik ilaçlar (barbitüratlar (63)), antibakteriyel, anti-HIV (etravirin (64), rilpivirin (65), TMC 120 gibi) ve antiviral ilaçlar (asiklovir (66) gibi) olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.30.) (Gupta ve ark., 1989; Gangjee ve ark., 1996).



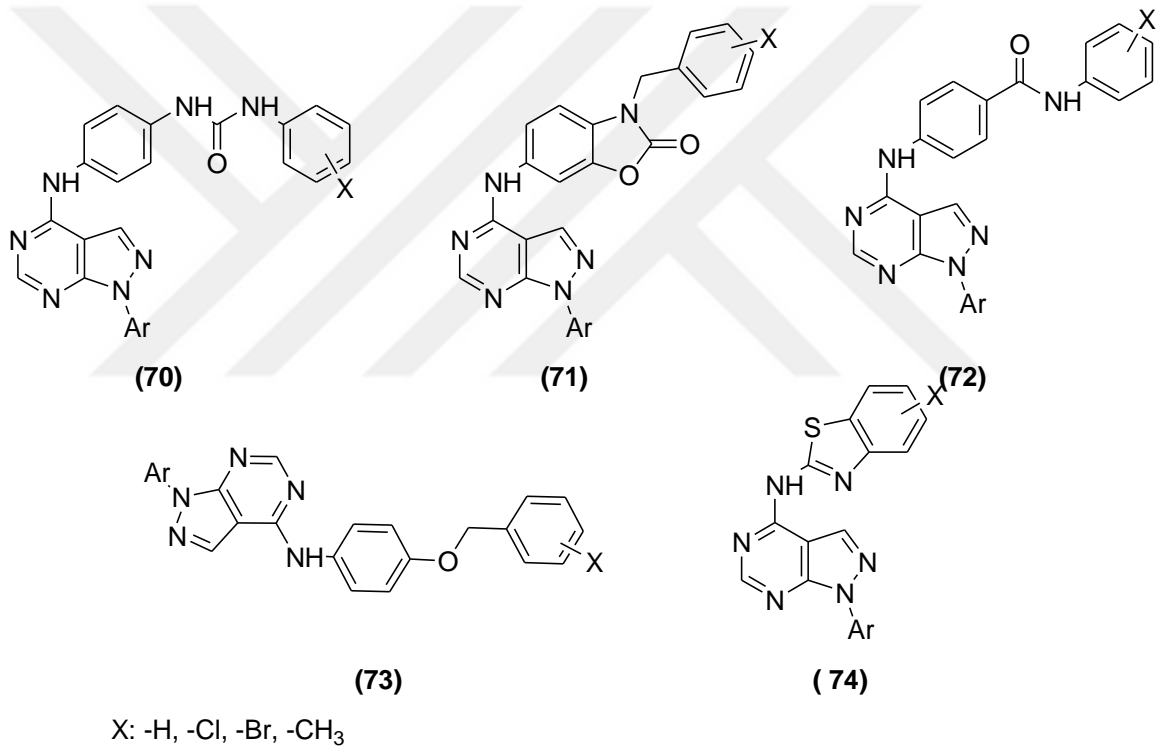
Şekil 2.30. Pirimidin halkası içeren bazı ilaçların etken maddeleri

Pirimidin halkası içeren, önemli bir bileşik sınıfı da pirazolo[3,4-d]pirimidinlerdir. Bu pirimidin türevlerinin, fosfodiesteraz engellemesi (PDE-5), adenozin reseptör modülasyonu, antiviral, antimikrobiyal etki gibi pek çok alanda biyolojik etki göstermektedirler. Pirazolo[3,4-d]pirimidin iskeleti, ATP'deki pürin halkasının bir biyoizosteri olarak kabul edilebilir (Şekil 2.31.). Bu nedenle, bu bileşik sınıfının pek çok kinaz enziminin inhibitörü olarak ATP'den daha iyi etkileşebileceği ve antitümör etki sergileyebileceği düşünülmüştür (Abdou ve ark., 2015).



Şekil 2.31. ATP'nin molekül formülü ve antitümör etki gösterdiği bilinen pirazolo[3,4-d]pirimidin türevleri

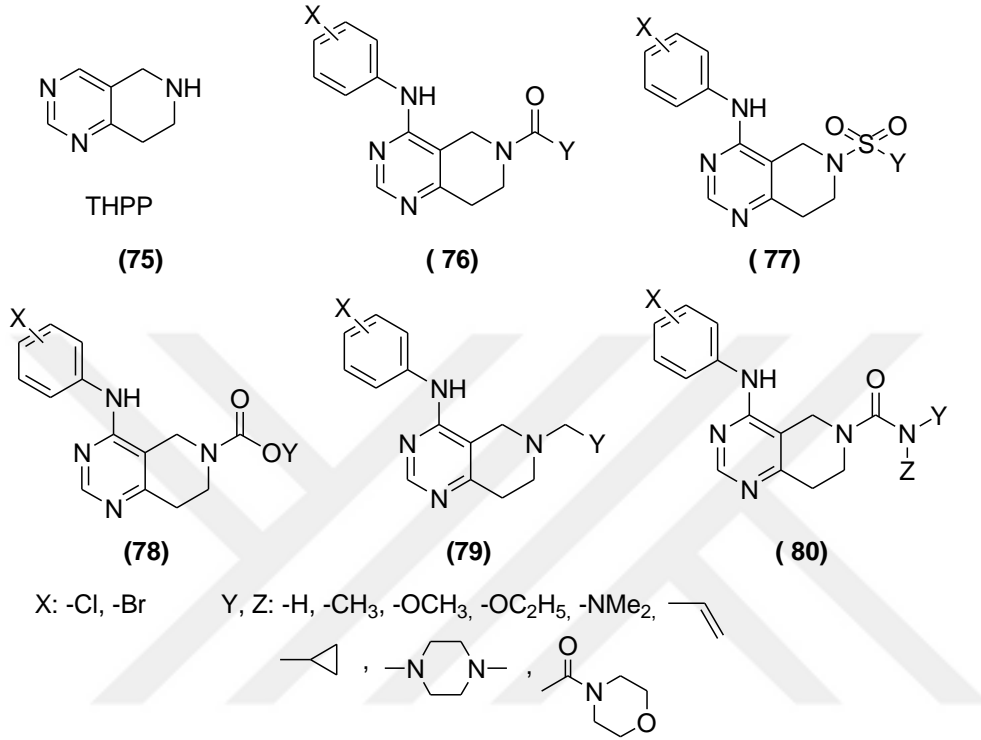
2015 yılında yapılan bir çalışmada, yeni pirazolo[3,4-d]pirimidin türevlerinden oluşan farklı işlevsel grupların da eşlik ettiği beş seri bileşik (70-74) tasarlanmış sentezlenmiş ve antiproliferatif etkisi incelenmiştir (Şekil 2.32.). Sikloheksil türevi bileşik (72), HOP-62 (akciğer), SNB-75 (merkezi sinir sistemi), HS578T (meme) ve melanoma MALME-3M hücre hatlarına karşı en yüksek inhibisyon değerlerini göstermiştir. Akışkan hücre ölçümü sonuçlarına göre, bu bileşiğin düşük mikromolar derişimlerde bile *in vitro*da A549 hücreleri üzerinde mükemmel apoptosiz ortaya koyduğu tespit edilmiştir. Bu bileşik dışındaki pek çok bileşiğin de MCF-7 meme kanseri üzerinde yüksek antiproliferatif etki gösterdiği anlaşılmıştır. Bu bileşikler üzerinde yapılacak SAR çalışmalarıyla birlikte bu bileşik sınıfının gelecek vaat edebileceği düşünülmüştür (Abdou ve ark., 2015).



Şekil 2.32. Sentezi gerçekleştirilen pirazolo[3,4-d]pirimidin serileri

Zhang ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada, çeşitli işlevsel gruplar içeren 4-arilamino-6/7-substitüe-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin türevleri (76-80) sentezlenmiş ve potansiyel antiproliferatif ve EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) kinaz inhibitörü gibi biyolojik etkinlikleri incelenmiştir (Şekil 2.33.). Bu araştırmada, antiproliferatif, anti-HIV, Bcl-2 inhibitör, mTOR kinaz inhibitör, PI3K inhibitör, P2Y14 reseptör antagonist, VEGFR-2 inhibitör gibi pek çok biyolojik ve farmasötik uygulamalara sahip olan tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin (THPP) (75) bileşiklerinden yararlanılmıştır.

THPP bileşiklerindeki *N*-akrilamit ve 4-anilin gruplarının antiproliferatif etki için kilit rol oynadığı ve HT29, A549, H460, H1975 gibi kanser hücrelerine karşı inhibitör etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle amit türevlerinin EGFR and HER2 kinaz inhibisyonunda çok etkili oldukları ($IC_{50} < 18$ nM) görülmüştür (Zhang ve ark., 2015).



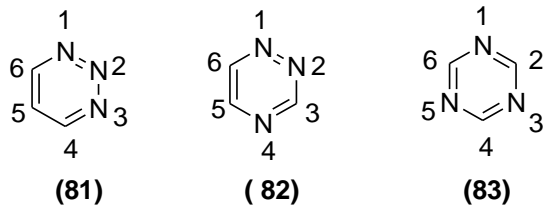
Şekil 2.33. Sentezlenen tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin türevleri

Yukarıda verilen örneklerde de görüldüğü gibi, pirimidin türevlerinin çok önemli biyolojik etkilere sahip olması nedeniyle, nitro grubu içeren bazı pirimidin türevlerinin (*N*²,*N*⁴-bis(nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin türevleri) bu tez kapsamında incelenmesi planlanmıştır.

2.2.4. Triazin Türevleri

Triazin türevleri, antimikobakteriyel, antienflamatuar, antiviral, antimalaryal, antiprotozoal, antikanser gibi pek çok alanda etkin olduğundan gelecekteki yeni ilaçların tasarımı ve geliştirilmesi için cazip bir iskelet olarak görülmektedir (Singla ve ark., 2015).

Üzerinde üç adet azot atomu taşıyan heterohalkalı türünün, 1,2,3-triazin (**81**), 1,2,4-triazin (**82**) ve 1,3,5-triazin (**83**) şeklinde üç adet izomeri bulunmaktadır (Şekil 2.34.).

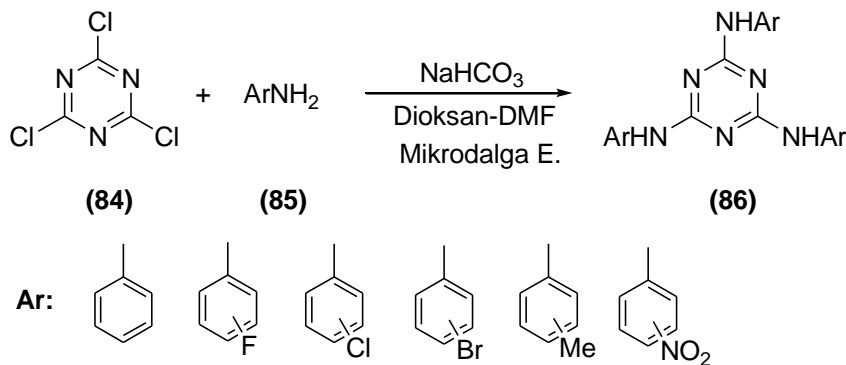


Şekil 2.34. Triazinin izomerleri

1,2,4-Triazin bileşiklerinin anti-HIV, anti-H5N1 (Rusinov ve ark., 1990, Chupakhin ve ark., 2007), antiproliferatif (Abdel-Rahman, 2001; El-Gendy ve ark., 2001), antitüberküloz (Gill ve ark., 2008), antienflamatuar (Hynes ve ark., 2008; Mullick ve ark., 2009), antidepresyon ve potansiyel antimeme kanseri ilaç adayı olarak kullanıldığı bilinmektedir (Aly ve ark., 2015).

1,3,5-Triazinler özel kimyasal yapıları ve elektronik özelliklerinden dolayı organik reaksiyonlarda yaygın olarak kullanılan yararlı moleküllerdir. 2-, 4- ve 6- konumlarında bulunabilecek klor atomlarının çeşitli substitüentlerle yer değiştirmesi, sıcaklık kontrollü olarak yapıldığında farklı alanlarda biyolojik etkinliğe sahip mono-, di- ve trisubstitüe triazin bileşikleri elde edilmektedir (Singla ve ark., 2015).

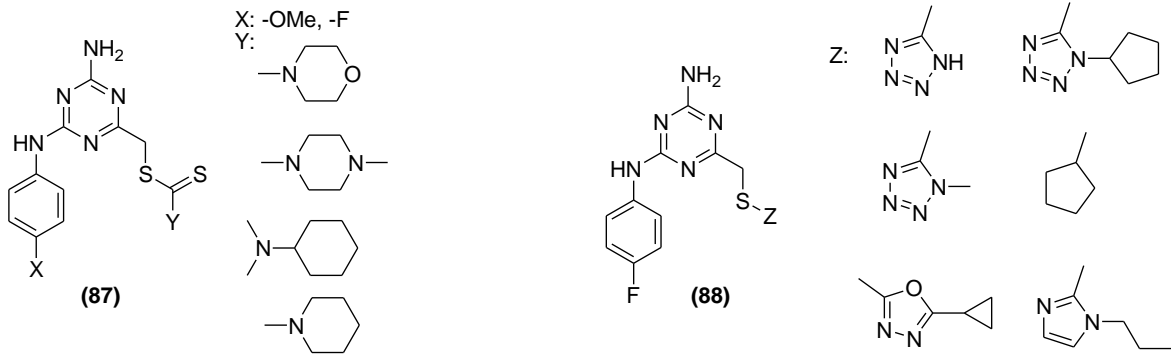
2003 yılında yapılan bir çalışmada, bazı 2,4,6-triarilaminotriazin bileşiklerinin **(86)** sentezi, siyanürik klorür **(84)** ile çeşitli aromatik aminlerin **(85)** NaHCO₃ varlığında, mikrodalga enerjisi kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonuyla yüksek verimlerle kısa sürede gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.35.). Klasik ısıtma yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonlar saatler sürerken, mikrodalga enerjisi kullanıldığında hedef ürünler, 2-3 dakika içinde, yüksek verimlerle (> % 80) elde edilmiştir (Sha ve Dong, 2003).



Şekil 2.35. Mikrodalga tekniği ile 2,4,6-triarilaminotriazin türevlerinin sentezi

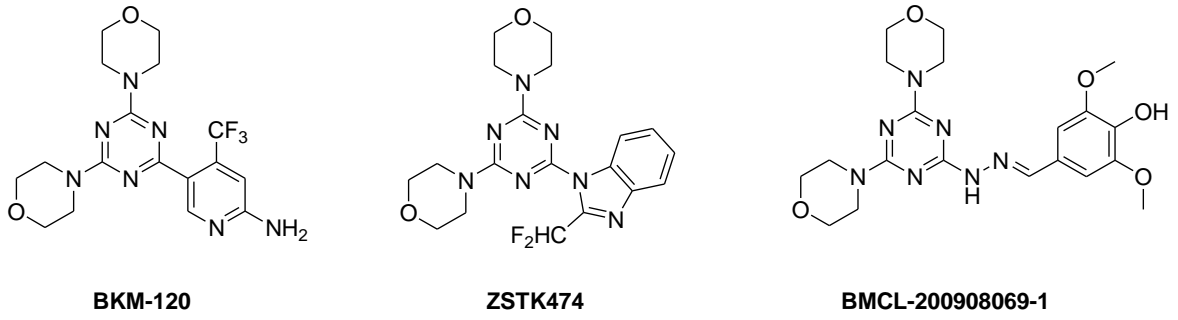
Mikrodalga tekniği ile yapılan tepkimelerde kısa reaksiyon süresi, yüksek sıcaklığa ihtiyaç duyan reaksiyonların hızlanması, daha yüksek verim, ürünlerin daha az bozunması gibi üstünlükler sağlanmaktadır. Mikrodalga enerjisi, bu bileşiklerin sentezinde de büyük avantaj yaratmıştır (Sha ve Dong, 2003).

DNA topoizomeraz enzimleri, DNA molekülündeki topolojik değişiklikleri katalizleyen, replikasyon, transkripsiyon, kromozom ayrılması ve segregasyon gibi pek çok hücre işleminde kilit rol oynayan, önemli bir enzim sınıfıdır. Bu hedefe yönelik, insan DNA topoizomeraz IIa inhibitörü olarak bir seri, yeni monosiklik 4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin türevi (**87**, **88**) sentezlenmiştir (Şekil 2.36.). Sentezlenecek substratlar, bilinen bazı, pürin temelli standart bileşiklerin ATP bölgesindeki bağlanma, farmakfor modellerinin incelenmesi ve gerekli teorik yaklaşımların yapılması sonucunda tasarlanmıştır. Bu bileşiklerin arasından morfolin türevi, flor ve metoksi içeren iki bileşik ve substitüe olmayan tetrazol halkası içeren triazin türevi, ATP bağlanma bölgesini hedef alan monosiklik hIIa inhibitörü olarak başarılı olmuştur. Ayrıca, morfolin ve metoksi substitüentlerini içeren triazin bileşiği ise karaciğer kanser hücre hattı (HepG2) ve seçimli olarak insan göbek bağı endotel hücre hattına (HUVEC) karşı iyi derecede sitotoksik etki göstermiştir (Pogorelc'nik ve ark., 2014).



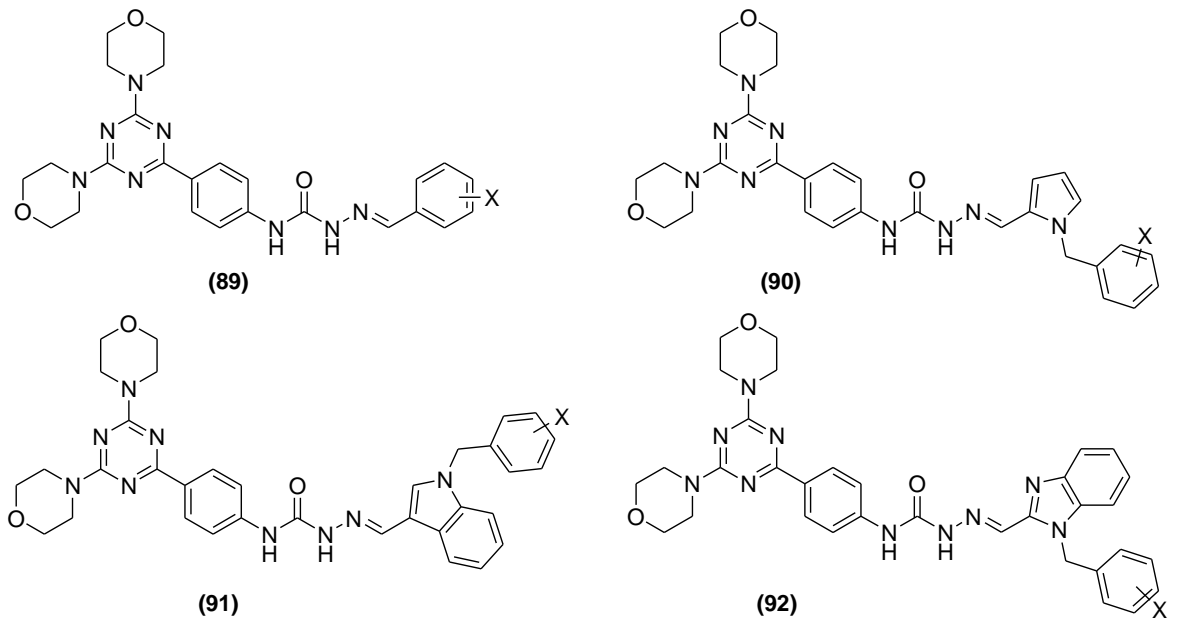
Şekil 2.36. Monosiklik 4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin türevleri

BKM-120 (Maira ve ark., 2012), ZSTK474 (Kong ve Yamori, 2007) ve BMCL-200908069-1 (Menear ve ark., 2009) gibi 1,3,5-triazin türevlerinin çok iyi derecede antitümör etkisi gösterdiği bilinmektedir (Şekil 2.37.). Bu bileşiklerden, BKM-120 bileşiğinin şu anda faz III klinik denemeleri yapılmaktadır. Yapı-etkinlik bağlantısı sonuçlarına göre; 2,4-bismorfolin-1,3,5-triazin iskelet yapısının kanserli hücreler üzerinde büyük katkısı bulunmaktadır (Qiang ve ark., 2014).



Şekil 2.37. BKM-120, ZSTK474 ve BMCL-200908069-1 bileşikleri

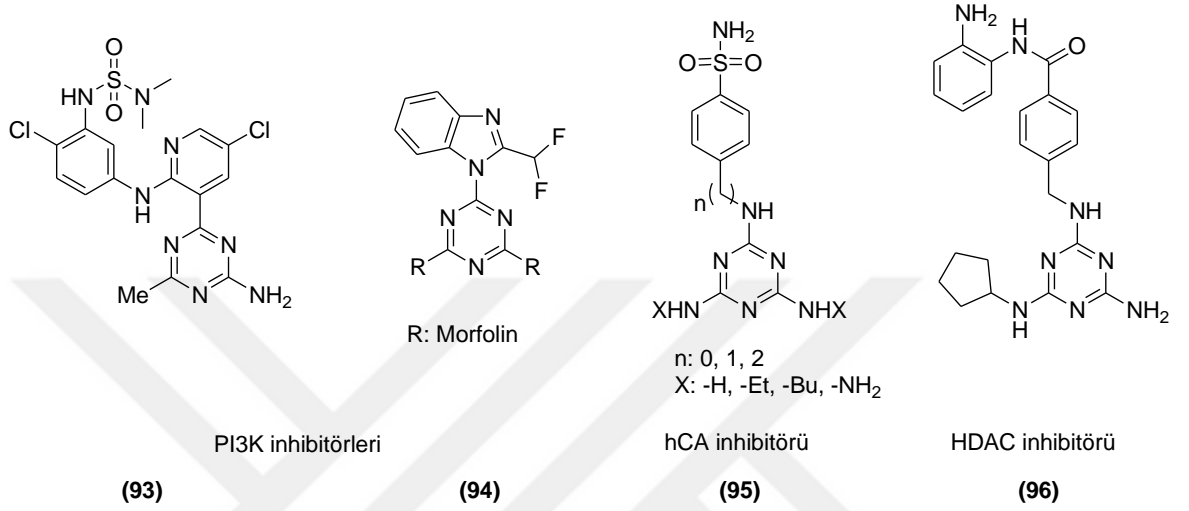
Qiang ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada, yukarıda açık yapıları belirtilen standart bileşiklerden yararlanarak potansiyel, seçimli antikanser bileşikleri geliştirebilmek için çok basamaklı reaksiyonlarla bir seri, yeni, arilmetilen hidrazin içeren bis(morfolin-1,3,5-triazin) türevleri (**89-92**) sentezlenmiş ve çeşitli kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkileri ayrıntılı incelenmiştir (Şekil 2.38.). Farmakolojik sonuçlara göre, tüm bileşikler, BMCL-200908069-1 bileşiğine kıyasla H460 (akciğer), HT-29 (kolorektal) ve MDA-MB-231(meme) kanser hücre hatlarında daha yüksek sitotoksikite göstermiştir. En etkin bileşik olan (*E*)-2-(3-Allil-2-hidroksi-5-metilbenziliden)-*N*-[4-(4,6-dimorfolin-1,3,5-triazin-2-il)fenil]hidrazinkarboksamit bileşiği, BMCL-200908069 bileşiğine göre HT-29 kanser hücresinde 39 kat, H460 kanser hücresinde 28 kat, MDA-MB-231 kanser hücresinde 60 kat daha etkili bulunmuştur (Qiang ve ark., 2014).



X: -Cl, -Br, -F, -OMe, -OH, -CN, -allil, -CH₃

Şekil 2.38. Arilmetilen hidrazin içeren bis(morfolin-1,3,5-triazin) türevleri

İskelet yapının triazin halkası olduğu, yan grupların çeşitli işlevsel gruplarla değiştirildiği pek çok türevin (**93-96**), PI3K (fosfatidilinositol 3-kinaz) inhibisyonu, hCA (histon sitosolik izoenzim) inhibisyonu ya da HDAC (histon deasetilaz) inhibisyonu yaparak çok çeşitli kanser türlerinde sitotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir (Şekil 2.39.) (Singla ve ark., 2015).

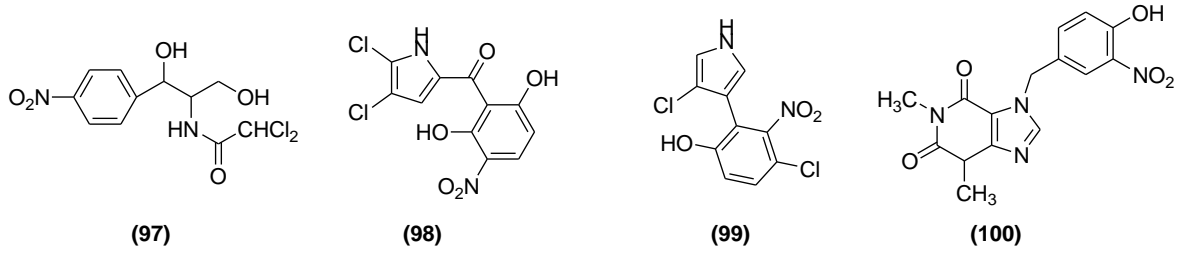


Şekil 2.39. PI3K, hCA ve HDAC inhibitörlerine örnek triazin içeren bileşik sınıfları

1,3,5-Triazinlerin yukardaki örneklerde de bahsedildiği gibi başta antitümör etki olmak üzere etkili olduğu pek çok alan bulunmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, tez çalışmasında nitro grubu içeren farklı triazin türevlerinin sentezlenmesi ve NTR enzimleriyle etkileşimlerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2.2.5. Nitro İşlevsel Grubu İçeren Doğal Ürünler ve Türevleri

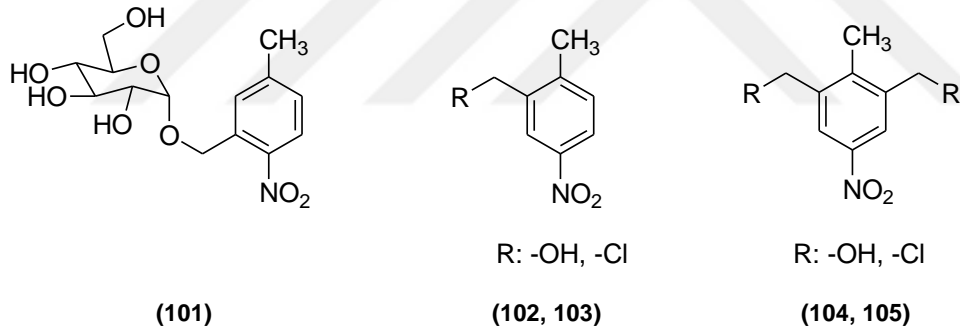
Bitkiler, hayvanlar, yosunlar, böcekler, deniz canlıları, bakteriler, mayalar gibi çeşitli kaynaklardan ayrılıp saflaştırılan, nitro işlevsel grubu içeren doğal ürünlerin sayısı oldukça azdır. Aşağıda doğal kaynaklardan ayrılmış nitro içeren bileşiklere bazı örnekler (koramfenikol (**97**) (Ahmed ve Vining, 1983), nitropiyoluteorin (**98**) (Ohmori ve ark., 1978), oksipiroloentin (**99**) (Kirner ve ark., 1998) ve fidolofin (**100**) (Tischler ve ark., 1986)) verilmiştir (Şekil 2.40.) (Roldan ve ark., 2008).



Şekil 2.40. Doğal ürünlerden izole edilmiş nitro içeren bazı bileşikler

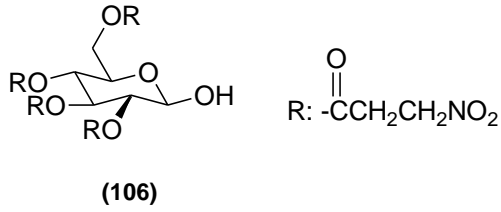
Astragalus ailesindeki bazı bitkiler, savunma mekanizmasında kullanılmak üzere nitroglükosidler sentezlerler (Anderson ve ark., 1993).

2007 yılında Shao ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Güney Çin Denizinde bulunan fungus B60 endofitik mantar türünden nitro-fenil glükosid (**101**) ve dört farklı aromatik nitro bileşiğini (**102-105**) ayırıp saflaştırmışlardır (Şekil 2.41.). Bileşiklerin yapıları, NMR spektroskopisi, kütle analizi ve bazı kimyasal dönüşüm reaksiyonlarıyla kanıtlanmıştır. Nitro glükosid türevinin α -glukosidaz üzerinde az derecede engelleme etkisi gösterdiği tespit edilmiştir (Shao, 2007).



Şekil 2.41. Fungus B60 mantarından ayrılan nitro içeren doğal ürünler

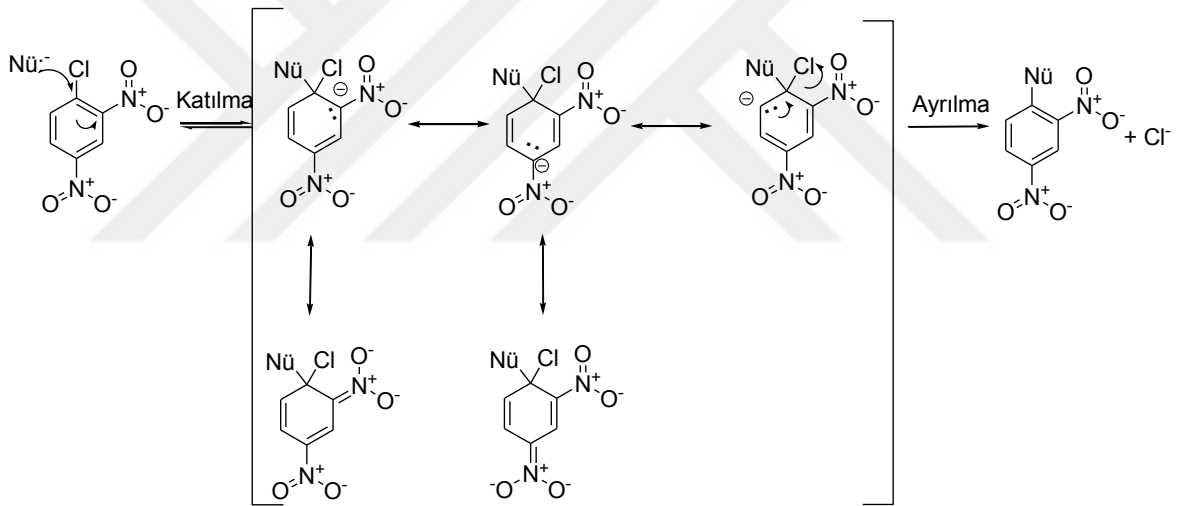
2008 yılında yapılan bir çalışmada, şifalı bir bitkiden (*Heteropteris aphrodisiaca* O. Mach. (Malpighiaceae)) nitro grubu içeren alifatik bir bileşik (**106**) ayrılıp saflaştırılmıştır (Şekil 2.42.). Bileşiğin açık yapısı aşağıda verilmiş olup, IUPAC adı 2,3,4,6-tetra-O-(3-nitropropanoil)-O- α -D-glukopiranozit'tir. Bu bileşiğin, hücre kültüründe polivirüs tip-I (PV-1) ve bovin herpes virüsü tip-I (BHV-1)'e karşı antiviral etkisi incelenmiştir. Bileşiğin (**106**) HEP-2 hücrelerinde her iki virüs türüne karşı orta seviyede antiviral etki gösterdiği tespit edilmiştir ve % 50 inhibisyon derişimleri (IC_{50}), PV-I için 22,01 mg/mL ve (BHV-1) için 21,10 mg/mL bulunmuştur (Melo ve ark., 2008).



Şekil 2.42. Şifalı bir bitkiden ayrılan nitro içeren doğal ürün

2.3. Aromatik Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları

Bu tez çalışmasında en yaygın olarak kullanılan reaksiyon sınıfı, aromatik nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları (S_NAr) dır. Bu reaksiyonlar, katılma-ayrılma döngüsü ile iki basamaklı bir mekanizma üzerinden gerçekleşir. Benzen halkası üzerinde bulunan elektron çekici grubun varlığı, nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarını mümkün kılar (Babatunde ve ark., 2013).



Şekil 2.43. Aromatik nükleofilik yer değiştirme reaksiyon mekanizması

Mekanizmaya göre; ilk basamakta nükleofil, ayrılan grubun bulunduğu karbona ipso saldırıda bulunur. Bu basamak, hız belirleyen basamaktır. 2- ve 4- konumlarında bulunan elektron çekici grupların da katkısıyla, anyonu kararlı kılabilen birkaç rezonans yapı yazılabilir. İkinci basamakta ise, ayrılan grup uzaklaşır ve aromatiklik tekrar kazanılırken hedeflenen substitüsyon ürünü elde edilir (Şekil 2.43.) (Danikiewicz ve ark.,).

Nükleofilin gücü ve aromatik halka üzerinde, özellikle 2- ve 4- konumlarında bulunan elektron çekici grupların varlığı ve sayısı, yer değiştirme reaksiyonunun etkinliğini belirleyen faktörlerdir (Vollhardt ve Schore, 2011).

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1. Materyaller

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Çözücü olarak kullanılan hekzan, diklormetan, etilasetat, aseton, metanol, etanol, kloroform, DMSO, DMF gibi kimyasal maddeler Merck ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiştir.

1,2-Diaminosikloheksan ve 1,3-diaminosikloheksan, *cis*- ve *trans*- karışımı şeklinde reaksiyonlarda kullanılmıştır.

Magnezyum klorür, 120 °C sıcaklıktaki etüvde 2-3 saat tutularak kurutulmuştur.

Deneysel çalışmalarda kullanılan reaktifler, ilave saflaştırma yapılmadan, doğrudan kullanılmıştır.

Enzimatik reaksiyonlarda kullanılan çözücüler HPLC saflıkta olup, kofaktörler (NADH, NADPH) Roche firmasından, Tris ise Sigma'dan temin edilmiştir. *Ssap-NtrB* ve *Gk-NTR* rekombinant enzimleri, Gebze Teknik Üniversitesi, Prof. Dr. Ayhan Çelik Araştırma Grubundan (ACE Lab) temin edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Bütün tartımlar, "Acculab, ALC-210.4" model hassas terazi ile yapılmıştır.

Erime noktası tayinleri, "X-4 Melting-point Apparatus" erime noktası tayin cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Analitik İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), alüminyum üzerine silikajel kaplanmış plaka (60GF₂₅₄) ile uygulanmıştır. Reaksiyon takibinde kullanılan İTK analizindeki kimyasal maddelere karşılık gelen lekeler, "CAMAG-UV kabini" kullanılarak 254 ve 366 nm dalga boylarında görünür hale getirilmiştir.

Reaksiyon ortamındaki çözücüler, "IKA RV 10 control" döner buharlaştırıcı kullanılarak "KNF N 022 AN 18" model vakum pompası ile indirgenmiş basınç altında uçurulmuştur.

FT-IR spektrumları, ATR tekniğiyle Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrometresi kullanılarak alınmıştır.

NMR spektrumları, Agilent 600 MHz NMR spektrometresi (Çankırı Karatekin Üniversitesi), Varian Mercury 500 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrometresi (Gebze Teknik Üniversitesi) ve 400 MHz Jeol NMR spektrometresi (Çanakkale Onsekiz

Mart Üniversitesi-ÇOBİLTUM) kullanılarak $CDCl_3$ ya da DMSO içerisinde alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden, eşleşme sabitleri (jiromanyetik sabit-J) Hertz (Hz) cinsinden ifade edilirken, iç standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır.

Bazı örnekler için alınan GC-MS analizlerinde, “GCMS-QP2010 Ultragas Chromatograph-Mass Spectrometer” kütle spektrometresi kullanılmıştır. Diğer örneklerin kütle spektrumları “Shimadzu 8040 Liquid Chromatograph Mass Spectrometer” model LC/MS/MS cihazının negative modu ile alınmıştır.

Mikrodalga enerjisinden yararlanan deneylerde “CEM SP Discover Microwave Synthesis Reactor” mikrodalga sentez cihazı kullanılmıştır.

Bileşiklerin element analizleri “Thermo, Flash 200 Organic Elemental Analyzer” cihazı ile yapılmıştır.

Enzimatik reaksiyonların takibi “Shimadzu High Performance Liquid Chromatograph” model HPLC cihazı ile yapılmıştır.

Enzimatik reaksiyonlar, Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Prof. Dr. Ayhan Çelik’in Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Bu deneyleri gerçekleştirebilmek için kullanılan cihazlar; “Inolab WTW Series” model pHmetre, “New Brunswick Scientific Ultra Low Temperature Freezer U410 premium” model $-80\text{ }^\circ\text{C}$ dondurucu, “Philco” model $-20\text{ }^\circ\text{C}$ soğutucu, “WiseSpin®” model mikrosantrifüj, “Shimadzu UV-3600” model UV-VIS-NIR spektrofotometre ve kinetik deneylerde kullanılan “Molecular Devices Spectromax Plus 384” model mikro plaka okuyucudur.

3.2. Metot

Bu tez çalışması, iki aşamadan oluşmaktadır.

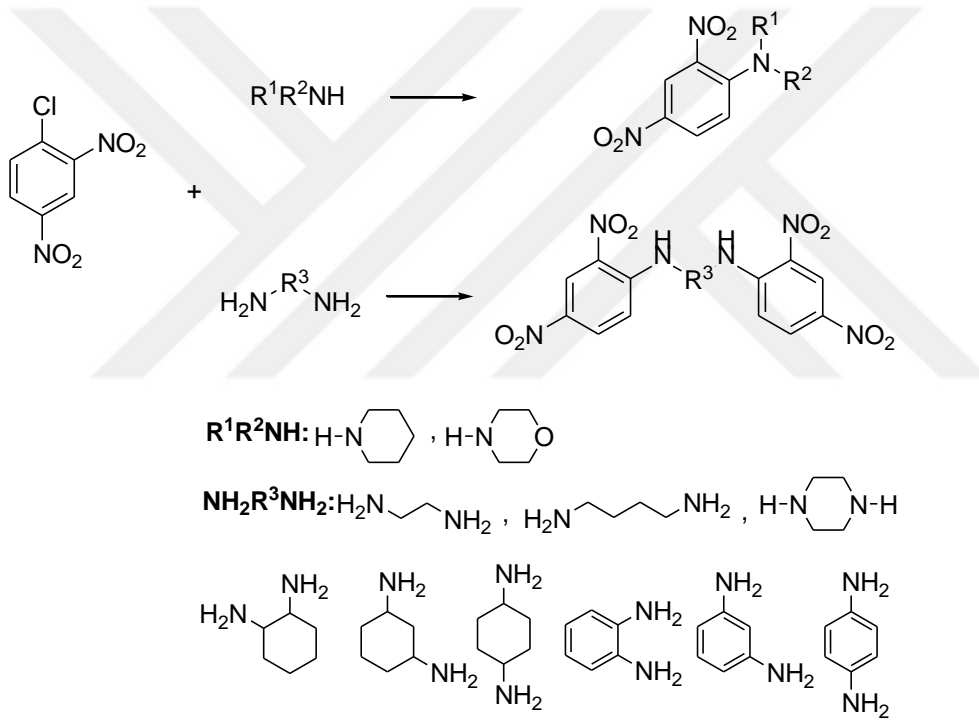
3.2.1. Sentez Çalışmaları

İlk basamak, sentez basamağıdır. Bu aşamada, kanser tedavisinde kullanılacak, CB 1954 bileşiğinden daha etkili olması beklenen, nitro işlevsel grubu içeren aromatik ve/veya heterohalkalı bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmesi, yapısal tayinleri erime/kaynama noktası, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ analizleri ile yapılması hedeflenmiştir. Bu amaçla, nitro işlevsel grubu içeren farklı iskelet yapıya sahip 10 seri bileşiğin sentezi planlanmıştır. Bileşikler, biyolojik etkinlik, sitotoksik etki göstermesi muhtemel bileşik sınıflarının ayrıntılı literatür taraması ve grubumuzun önceki çalışmalarda elde etmiş olduğu sonuçlar ışığında tasarlanmıştır.

Bileşiklerin sentezinde geleneksel yöntemlerin yanı sıra alternatif olarak mikrodalga yönteminin de kullanılması planlanmıştır. Mikrodalga sentez cihazı ile yapılan tepkimelerde kısa reaksiyon süresi, yüksek sıcaklığa ihtiyaç duyan reaksiyonların hızlanması, daha yüksek verim, ürünlerin daha az bozunması gibi üstünlükler bulunmaktadır.

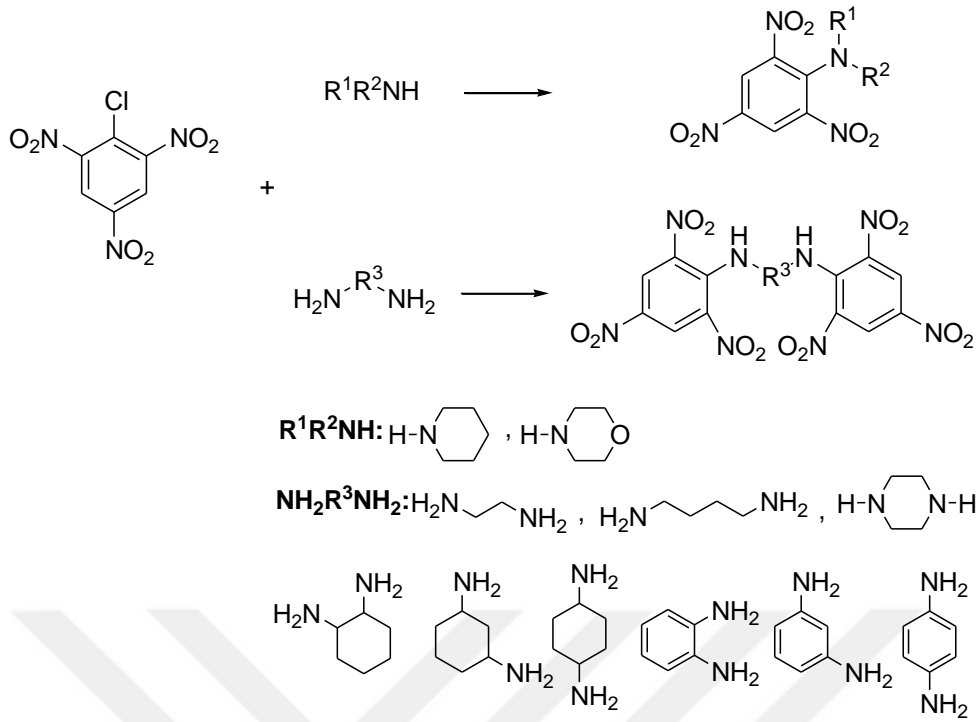
Sentezi hedeflenen nitroaromatik ilaç öncü bileşikler ve genel reaksiyon denklemleri aşağıda sıralanmıştır.

1. Seri Bileşikler: 2,4-Dinitroklorbenzen ile çeşitli diamin ve amin türevlerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda çeşitli bis(2,4-dinitrofenil)diamin ve 2,4-dinitrofenilamino türevlerinin sentezlenmesi planlanmıştır (Şekil 3.1.).



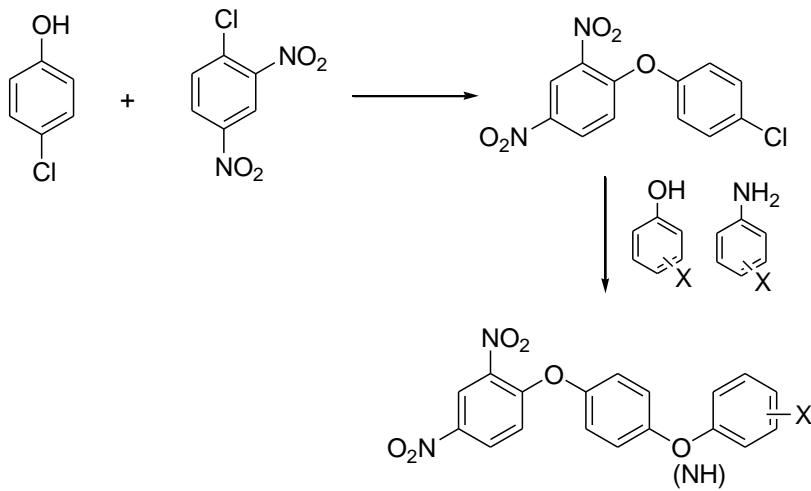
Şekil 3.1. Bis(2,4-dinitrofenil)diamin ve 2,4-dinitrofenilamino türevlerinin genel reaksiyon denklemi

2. Seri Bileşikler: 2,4,6-Trinitroklorbenzen (pikril klorür) ile çeşitli diamin ve amin türevlerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda bis(2,4,6-trinitrofenil)diamin ve 2,4,6-trinitrofenilamino türevlerinin elde edilmesi hedeflenmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Bis(2,4,6-trinitrofenil)diamin ve 2,4,6-trinitrofenilamino türevlerinin genel reaksiyon denklemi

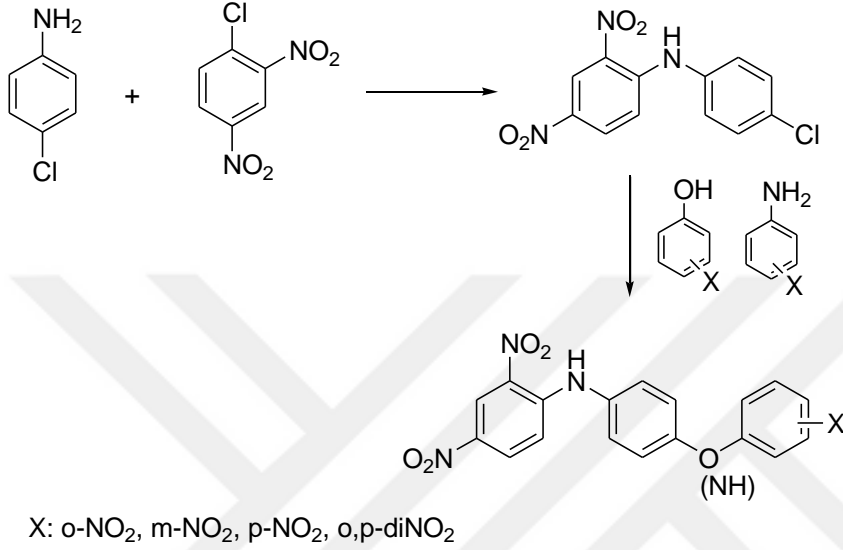
3. Seri Bileşikler: Bu serideki ilaç öncü maddelerin sentezi için öncelikle 4-klorfenol ile 2,4-dinitro-1-klorbenzenin reaksiyonu ile 1-(4-klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen elde edilmesi ve bu maddenin nitro grubu içeren çeşitli fenol ve anilin türevleri ile reaksiyonu sonucunda sırasıyla 2,4-dinitro-1-(4-(nitrofenoksi)fenoksi)benzen ve *N*-(4-(2,4-dinitrofenoksi)fenil)nitroanilin türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir (Şekil 3.3.).



X: o-NO₂, m-NO₂, p-NO₂, o,p-diNO₂

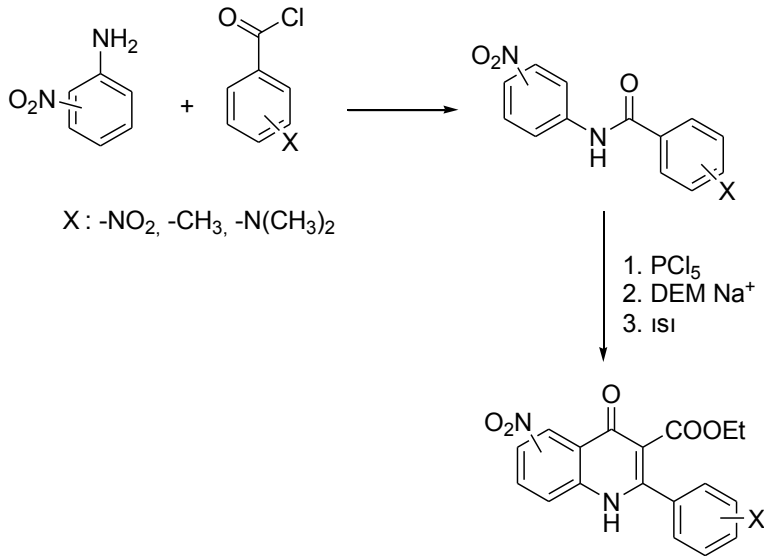
Şekil 3.3. Oksijen ve azot köprülü nitro aromatik bileşikler için genel reaksiyon denklemi

4. Seri Bileşikler: Öncelikle 4-kloranilin ile 2,4-dinitro-1-klorbenzenin reaksiyonu ile 1-(4-klorfenilamino)-2,4-dinitrobenzen elde edilmesi hedeflenmiştir. Bu ara ürünün farklı konumlarda nitro grubu içeren çeşitli fenol ve anilin türevleri ile reaksiyonu sonucunda sırasıyla 2,4-dinitro-*N*-(4-substitüefenoksifenil)anilin ve *N*'-(2,4-dinitrofenil)-*N*-(substitue fenil)benzen-1,4-diamin türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır (Şekil 3.4.).



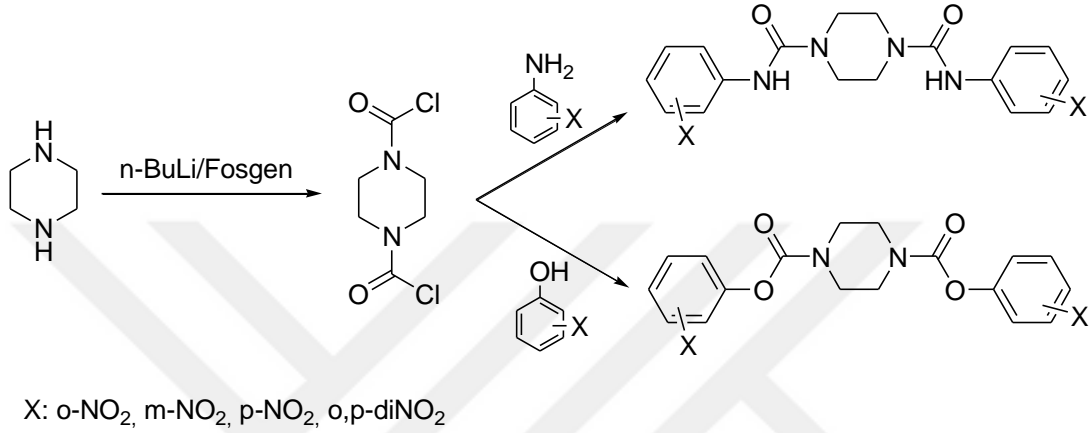
Şekil 3.4. Oksijen ve azot köprülü nitro aromatik bileşikler için genel reaksiyon denklemi

5. Seri Bileşikler: Geniş antibakteriyel spektruma, üstün farmakokinetik özelliklere sahip olan kinolon bileşiklerinin, nitro içeren etil 2-(substitüefenil)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat türevlerinin sentezi planlanmıştır (Şekil 3.5.).



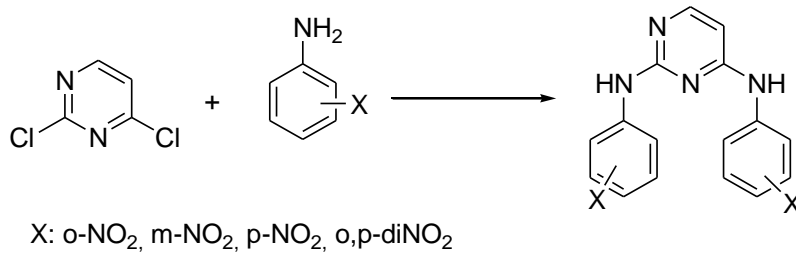
Şekil 3.5. Nitro içeren kinolon türevlerinin sentezi için genel reaksiyon denklemi

6. Seri ve 7. Seri Bileşikler: Bu ilaç öncü bileşiklerinin sentezi için öncelikle piperazinin açıl halojenür türevinin, n-BuLi/fosgen reaksiyon ortamında elde edilmesi planlanmıştır. N^1, N^4 -Bis(nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit türevlerinin (6 serisi), ara ürünün nitro içeren anilin türevleriyle sentezi sonucunda ve disubstitüefenil piperazin-1,4-dikarboksilat türevlerinin (7 serisi) ise ara ürünün nitro içeren fenol türevleriyle reaksiyonu sonucunda elde edilmesi hedeflenmiştir (Şekil 3.6.).



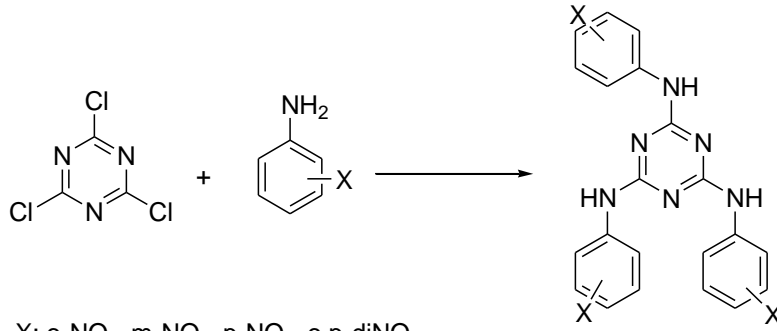
Şekil 3.6. Piperazin türevi bileşiklerin sentezi için genel reaksiyon denklemi

7. Seri Bileşikler: Önemli biyolojik etkilere sahip pirimidin türevlerinden yararlanarak nitro içeren N^2, N^4 -bis(nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin türevlerinin sentezinin, 2,4-diklorpirimidin ile çeşitli nitroanilin bileşiklerinin tepkimesi ile gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır (Şekil 3.7.).



Şekil 3.7. Nitro içeren pirimidin türevlerinin sentezi için genel reaksiyon denklemi

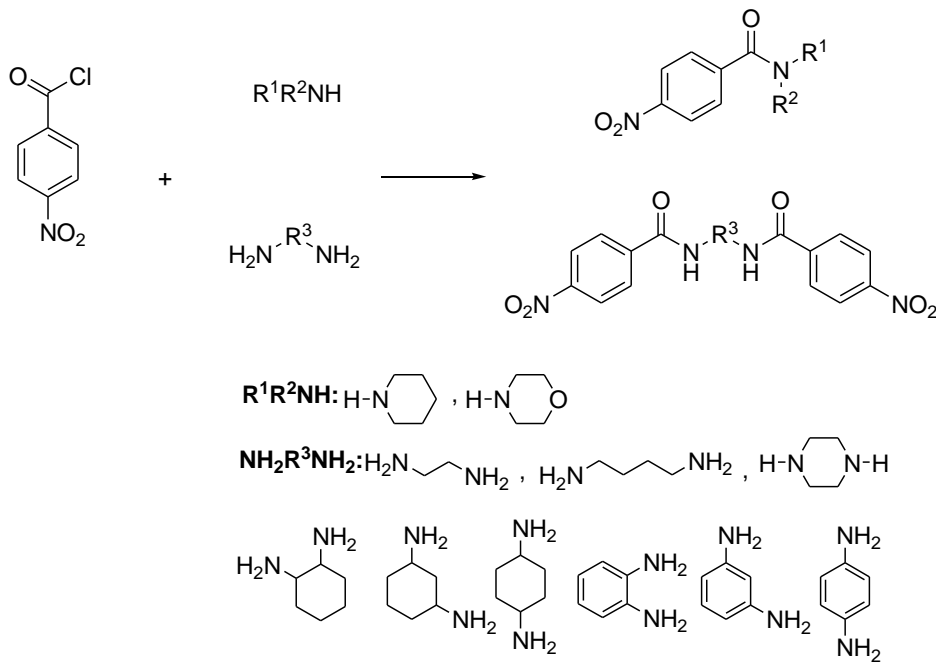
9. Seri Bileşikler: Siyanürük klorür ile çeşitli nitroaromatik aminlerin reaksiyonu sonucunda N^2, N^4, N^6 -tris(nitrofenil)-1,3,5-triazin-2,4,6-triamin türevleri sentezi planlanmıştır (Şekil 3.8.).



X: o-NO₂, m-NO₂, p-NO₂, o,p-diNO₂

Şekil 3.8. 2,4,6-Triarilaminotriazin türevleri için genel reaksiyon denklemi

10. Seri Bileşikler: Benzamit türevi bileşiklerin üstün farmakolojik özelliklere sahip olduğu, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan pek çok ilacın etken maddesi olarak kullanıldığı literatürde bilinmektedir (David ve ark., 1992; Noble ve Benfield, 1999; Curran ve Perry, 2001; Nadal, 2001; Moradei ve ark., 2008; Oltmanns ve ark., 2009). Bununla birlikte 110T754 projesi (2011-2013) kapsamında grubumuz tarafından sentezlenmiş bazı benzamit türevlerinin NTR enzimleriyle etkileşimleri yüksek düzeyde bulunmuş ve çeşitli kanser türleri üzerine gerçekleştirilen sitotoksik deneylerde ise kanserli hücrelerin ölümüne neden olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle nitro grubu içeren bazı benzamit türevlerinin tez kapsamında sentezlenmesi ve NTR enzimleriyle etkileşimlerinin incelenmesine karar verilmiştir. Seçilen bileşiklerin bazıları literatürde bilinmesine rağmen NTR enzimleriyle etkileşimlerinin yapı-etkinlik bağlamında kıyaslanması açısından sentezlerin yapılması ve enzim deneylerinin gerçekleştirilmesi planlanmıştır.



Şekil 3.9. 4-Nitrobenzamit türevleri için genel reaksiyon denklemi

4-Nitrobenzoil klorür ile çeşitli alifatik ve aromatik amin bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda amit türevlerinin sentezi hedeflenmiştir (Şekil 3.9.).

11. Seri Bileşikler: Nitro işlevsel grubu içeren doğal ürünler ve türevleri için belirlenecek bitkisel kaynağın etkinlik gösteren özütü/ayrılıp saflaştırılması ya da etken bileşeni/yarı-sentetik/sentetik türevleri üzerine çalışmaların yurtdışında yapılması planlanmıştır.

3.2.2. Enzim Çalışmaları

Termofilik (45–80 °C arasında çoğalan) kaynaklı bir bakteri olan *G. kaustophilus* ve mezofilik (15-40 °C arasında çoğalan) kaynaklı bir bakteri olan *S. Saprophyticus*'dan (Çelik ve Yetiş, 2012) klonlanan ve rekombinant ifade sistemi geliştirilen iki yeni NTR enziminin laboratuvar ölçeğinde üretilmesi, saflaştırılması, tanımlanması Gebze Teknik Üniversitesi'nde, Prof. Dr. Ayhan ÇELİK koordinatörlüğünde gerçekleştirilmiştir.

Tezin ikinci basamağında, sentezlenen ilaç öncü maddelerin iki farklı nitroredüktaz enzimi ile etkileşimlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi hedeflenmiştir. İlaç-öncü bileşikler ile nitroredüktazların etkileşimi sonucunda oluşan metabolitlerin varlığı, sayısı ve dönüşüm oranının HPLC analizi ile tespit edilmesi planlanmıştır.

Enzimlerle yüksek oranda (> % 70) etkileşime giren substratlar, HPLC analizi ile tespit edilerek bu substratların kararlı hal kinetik deneylerinin, Michaelis-Menten parametreleri (K_M ve V_{max}) üzerinden yapılması hedeflenmiştir.

Bilindiği üzere, yeni ilaçların keşfedilmesi ve geliştirilmesi çok zaman alan, zorlu bir süreçtir. İlaç geliştirme; keşif ve araştırma, ön klinik çalışmalar, klinik çalışmalar ve onay ve pazar sonrası denetim gibi dört ana basamaktan oluşur.

Bu tez çalışması, ilaç geliştirme sürecinin yalnızca GDEPT yaklaşımıyla kanser tedavisi için ilaç-öncü bileşiklerin tasarlanması, bu bileşiklerin uygun sentez yöntemleriyle etkin bir şekilde elde edilmesi, ilaç-öncü bileşiklerin enzimlerle olan etkileşimlerinin incelenmesi ve bu etkileşime ait kinetik çalışmaların yapılmasından oluşmaktadır.

BÖLÜM 4

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Araştırma Bulguları

Bu bölümde; materyal ve yöntem kısmında bahsedilen ilaç öncü bileşiklerin sentezine ait araştırma bulguları ve NTR enzimleriyle etkileşimlerine ait veriler iki ana başlık altında verilmiştir.

4.1.1. İlaç Öncü Bileşiklerin Sentezi

Araştırmanın ilk aşamasını farklı organik sınıflardan oluşan, nitro işlevsel grubu içeren ilaç öncü bileşiklerin sentezi oluşturmaktadır.

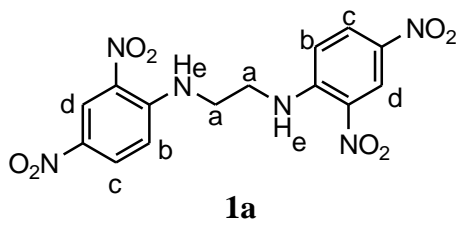
4.1.1.1. 1 Serisi Bileşiklerin Sentezi

2,4-Dinitro-1-klorbenzen ile çeşitli alifatik ve aromatik amin ve diamin bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda **1** serisi bileşikler sentezlenmiştir.

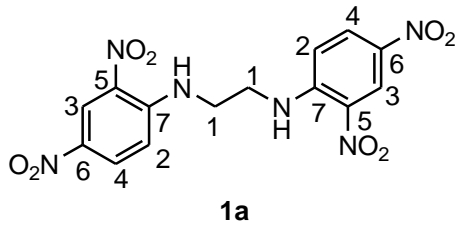
4.1.1.1.1. *N*¹,*N*²-Bis(2,4-dinitrofenil)etan-1,2-diamin (**1a**)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 2,4-dinitro-1-klorbenzen (6,66 mmol; 1,35 g; 2 eşdeğer) 5 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş etilendiamin çözeltisi (3,33 mmol; 0,2 g; 0,22 mL) ve trietilamin (6,99 mmol; 0,7 g; 0,96 mL; 2,1 eşdeğer) damla damla ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin bittiği İTK (CHCl₃ ve Hekzan:EtOAc/1:1) analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, oluşan parlak turuncu katı süzülerek ayrıldı. Elde edilen ürünün saf olması nedeniyle ek saflaştırma işlemlerine gerek duyulmamıştır (1,17 g; Verim % 90; e.n. 308-309 °C) (lit. e.n. 318 °C) (Brauniger ve Spangenberg, 1957).

IR (ν/cm⁻¹): 3328 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3104, 3065 (aromatik C-H gerilmesi), 2938, 2880 (alifatik C-H gerilmesi), 1606, 1581 (N-H eğilmesi ve aromatik C=C gerilmesi), 1516, 1496 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1470, 1325 (alifatik C-H eğilmesi), 1265, 1234 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1123 (amin C-N-C gerilmesi), 931 (nitro C-N gerilmesi), 846 ve 812 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 1).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 9,05 (ç, yayvan, 2H, H_e), 8,825 (i, *J*=2,67 Hz, 2H, H_d), 8,225 (ii, *J*=9,59 Hz ve 2,61 Hz, 2H, H_c), 7,40 (i, *J*=9,66 Hz, 2H, H_b), 3,78 (ü, *J*=2,91 Hz, 4H, H_a) (Ek 2).



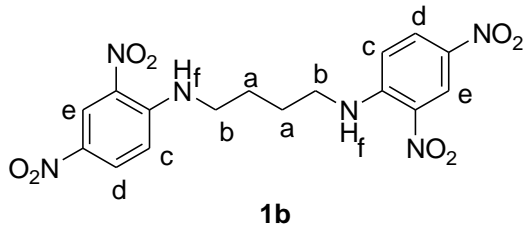
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 148,75 (C₇), 135,37 (C₆), 130,45 (C₅), 130,18 (C₄), 124,02 (C₃), 115,83 (C₂), 41,91 (C₁) (Ek 3).

MS (m/e): (C₁₄H₁₂N₆O₈, M.A:392,28), 391, 375, 318, 308, 233, 217 (Ek 4).

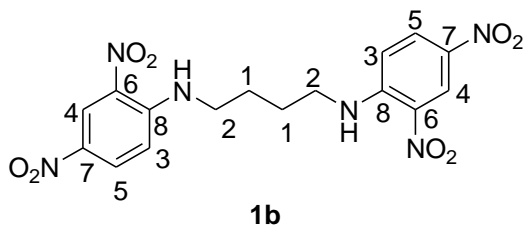
4.1.1.1.2. *N*¹,*N*⁴-Bis(2,4-dinitrofenil)bütan-1,4-diamin (**1b**) (Oikawa ve ark., 1961)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 2,4-dinitro-1-klorbenzen (9,1 mmol; 1,84 g, 2 eşdeğer) 5 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş 1,4-diamino bütan çözeltisi (4,54 mmol; 0,4 g; 0,46 mL) ve trietilamin (9,53 mmol; 0,96 g; 1,32 mL; 2,1 eşdeğer) damla damla ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin bittiği İTK (CHCl₃ ve Hekzan:EtOAc/1:1) analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, oluşan parlak turuncu katı süzülerek ayrıldı (1,72 g; Verim % 90; e.n. 234-235°C (bozunarak erime)).

IR (ν/cm⁻¹): 3364 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3126, 3090 (aromatik C-H gerilmesi), 2952, 2928, 2854 (alifatik C-H gerilmesi), 1615, 1579 (N-H eğilmesi ve aromatik C=C gerilmesi), 1523 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1412, 1329 (alifatik C-H eğilmesi), 1299, 1231 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1125 (amin C-N-C gerilmesi), 933 (nitro C-N gerilmesi), 821 ve 742 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 5).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,88 (ü, yayvan, *J*=5,9 Hz, 2H, H_f), 8,82 (i, *J*=2,72 Hz, 2H, H_e), 8,23 (ii, *J*=9,6 Hz ve 2,67 Hz, 2H, H_d), 7,24 (i, *J*=9,67 Hz, 2H, H_c), 3,545 (ç, *J*=5,89 Hz, 4H, H_b), 1,73 (ç yayvan, 4H, H_a) (Ek 6).



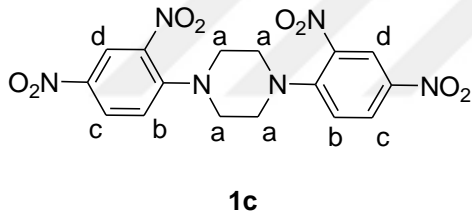
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 148,48 (C₈), 135,08 (C₇), 130,29 (C₆), 130,08 (C₅), 124,10 (C₄), 115,78 (C₃), 42,66 (C₂), 25,50 (C₁) (Ek 7).

MS (m/e): (C₁₆H₁₆N₆O₈, M.A:420,33), 419, 391, 375, 319, 308, 233, 217 (Ek 8).

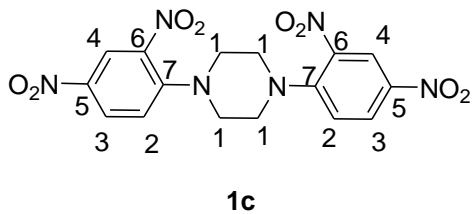
4.1.1.1.3. 1,4-Bis(2,4-dinitrofenil)piperazin (1c)

50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, 10 mL DMF içerisinde çözülmüş piperazin (5,8 mmol; 0,5 g) üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş NaH çözeltisi (14,5 mmol; 0,633 g; 2,5 eşdeğer; % 55 yağ disperasyonu) damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 1-flor-2,4-dinitrobenzenin (11,6 mmol; 2,16 g; 2 eşdeğer) 5 mL DMF içerisindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda harcandığı İTK analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, oluşan parlak cıvıv sarısı katı süzülerek ayrıldı. Elde edilen ürünün saf olması nedeniyle ek saflaştırma işlemlerine gerek duyulmamıştır (2,31 g; Verim % 95; e.n. 251°C (bozunarak erime) (lit e.n. 247 °C (bozunma)) (Vlasova ve Burmistrov, 1975)).

IR (v/cm⁻¹): 3074 (aromatik C-H gerilmesi), 2923, 2853 (alifatik C-H gerilmesi), 1604, 1580 (aromatik C=C gerilmesi), 1493, 1449 (alifatik C-H eğilmesi), 1307 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1145 (amin C-N-C gerilmesi), 901 (nitro C-N gerilmesi), 814 ve 742 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 9).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,64 (i, *J*=2,76 Hz, 2H, H_d), 8,30 (ii, *J*=9,45 ve 2,76 Hz, 2H, H_c), 7,34 (i, *J*=9,48 Hz, 2H, H_b), 3,57 (ç, yayvan, 8H, H_a) (Ek 10).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 148,70 (C₇), 137,01 (C₆), 136,11 (C₅), 128,44 (C₄), 124,06 (C₃), 119,04 (C₂), 48,40 (C₁) (Ek 11).

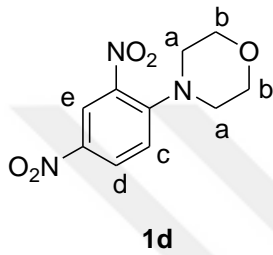
MS (m/e): (C₁₆H₁₄N₆O₈, M.A:418,31), 419, 391, 375, 349, 327, 279, 253, 217, 181 (Ek 12).

4.1.1.1.4. 4-(2,4-Dinitrofenil)morfolin (1d)

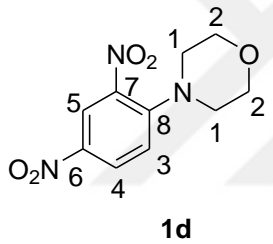
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda morfolin (2,46 mmol; 0,215 g; 0,216 mL), 5 mL DMSO içerisinde çözüldükten sonra ortama potasyum karbonat (3,7 mmol; 0,51 g; 1,5 eşdeğer) ilave edilerek oda sıcaklığında yarım saat karıştırıldı. Daha sonra karışımın üzerine 3 mL DMSO içerisinde çözülmüş 2,4-dinitro-1-klorbenzen çözeltisi (2,46 mmol; 0,5 g) damla damla ilave edildi ve 50 °C sıcaklıkta 1 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya (100 mL) döküldü ve oluşan cıvıv

sarısı katı süzüldü. Ham ürün suyla yıkanarak havada kurutuldu. Ham ürün, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (0,58 g; Verim % 93,5 (lit. verim: % 80) (Gulevskaya, 2009); e.n. 119-121 °C (lit e.n. 117-118 °C) (Gulevskaya, 2009)).

IR (v/cm⁻¹): 3108, 3092 (aromatik C-H gerilmesi), 2990, 2920, 2865 (alifatik C-H gerilmesi), 1604, 1581 (aromatik C=C gerilmesi), 1529 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1450 (alifatik C-H asimetrik eğilmesi), 1381 (alifatik C-H simetrik gerilmesi), 1322 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1146 (amin C-N-C gerilmesi), 1107 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1045 (C-O-C simetrik gerilmesi), 909 (nitro C-N gerilmesi), 829 ve 744 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 13).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,60 (t, 1H, H_e), 8,27 (ii, J=9,41 Hz ve 2,78 Hz, 1H, H_d), 7,41 (i, J=9,45 Hz, 1H, H_c), 3,69 (ü, J=4,69 Hz, 4H, H_b), 3,26 (ü, J=4,69 Hz, 4H, H_a) (Ek 14).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 149,23 (C₈), 137,78 (C₇), 137,45 (C₆), 128,67 (C₅), 123,89 (C₄), 120,57 (C₃), 66,05 (C₂), 50,78 (C₁) (Ek 15).

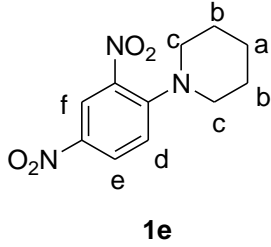
MS (m/e): (r.t: 17,35. dk) (M⁺, C₁₀H₁₁N₃O₅, M.A:253), 253 (82), 236 (100), 219 (52), 206 (20), 190 (53), 177 (50), 164 (41), 149 (28), 132 (51), 118 (86), 103 (78), 91 (46), 76 (78) (Ek 16).

4.1.1.1.5. 1-(2,4-Dinitrofenil)piperidin (1e)

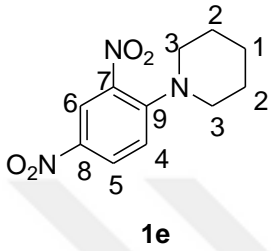
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda piperidin (4,69 mmol; 0,4 g; 0,46 mL), 2,4-dinitro-1-klorbenzen (4,69 mmol; 0,95 g) ve sodyum bikarbonat (4,69 mmol; 0,394 g) 15 mL etil alkol içerisinde çözüldükten sonra oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca çözücünün fazlası döner buharlaştırıcıda uçuruldu, balondaki kalıntı eterle muamele edildi. Oluşan turuncu katı süzüldü, eterle yıkanarak havada kurutuldu. Ham ürün, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (Boiani ve ark., 2006) (0,82 g; Verim % 70 (lit. verim: % 83) (Boiani ve ark., 2006); e.n. 90-92 °C (lit e.n. 91-92 °C) (Bhattacharjee ve ark., 2007)).

IR (v/cm⁻¹): 3110, 3020 (aromatik C-H gerilmesi), 2947, 2928, 2857 (alifatik C-H gerilmesi), 1600, 1569 (aromatik C=C gerilmesi), 1501 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1483

(alifatik C-H asimetric eğilmesi), 1342 (alifatik C-H simetric gerilmesi), 1319 (NO₂ simetric gerilmesi), 1128 (amin C-N-C gerilmesi), 916 (nitro C-N gerilmesi), 808 ve 741 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 17).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,58 (i, *J*=2,81 Hz, 1H, H_f), 8,24 (ii, *J*=9,48 Hz ve 2,80 Hz, 1H, H_e), 7,40 (i, *J*=9,40 Hz, 1H, H_d), 3,26 (ç, yayvan, 4H, H_c), 1,64 (ç, yayvan, 6H, H_a ve H_b) (Ek 18).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 149,67 (C₉), 136,93 ve 136,84 (C₈ ve C₇), 128,56 (C₆), 124,11 (C₅), 120,43 (C₄), 51,67 (C₃), 25,59 (C₂), 23,46 (C₁) (Ek 19).

MS (m/e): 251 (17) (r.t: 17,6. dk) (M⁺, C₁₁H₁₃N₃O₄, M.A:251), 234 (100), 216 (6), 204 (38), 189 (16), 175 (9), 158 (8), 149 (9), 130 (8), 118 (6), 103 (13), 91 (7), 76 (13), 67 (23) (Ek 20).

4.1.1.1.6. *N,N'*-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksandiamin Türevleri (1f, 1g, 1h)

Genel Yöntem: 50 mL'lik tek ağızlı bir balonda, diaminosikloheksan türevinin (1,2-diaminosikloheksan, 1,3-diaminosikloheksan, 1,4-diaminosikloheksan) (1,23 mmol; 0,14 g; 0,15 mL) 5 mL DMF içerisindeki çözeltisinin üzerine trietilamin (2,57 mmol; 0,26 g; 0,36 mL; 2,1 eşdeğer) ve 2,4-dinitro-1-klorbenzenin (2,46 mmol; 0,5 g; 2 eşdeğer) 5 mL DMF içindeki çözeltisi ilave edildi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL) döküldü. Oluşan katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu. Ham ürün, sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı.

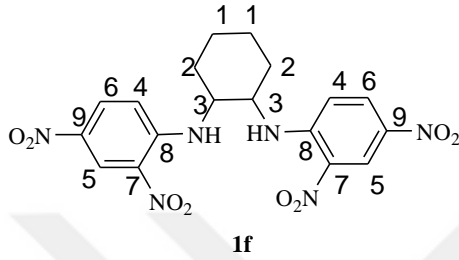
4.1.1.1.6.1. *N,N'*-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (1f) (Kawai ve ark., 2005)

1f bileşiği, 2,4-dinitro-1-klorbenzen ile 1,2-diaminosikloheksanın genel yöntem koşullarında, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmasıyla elde edilmiştir (Sarı katı; 0,51 g; Verim % 93; e.n. 96 °C).

IR (ν/cm⁻¹): 3332 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3108 (aromatik C-H gerilmesi), 2937, 2862 (alifatik C-H gerilmesi), 1613, 1587 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1519 (NO₂ asimetric gerilmesi), 1424 (alifatik C-H asimetric eğilmesi), 1364 (alifatik C-H

simetrik gerilmesi), 1323 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1139 (amin C-N-C gerilmesi), 920 (nitro C-N gerilmesi), 832 ve 743 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 21).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): (*cis-*, *trans-* karışımı) δ 8,805 (i, *J*=2,69 Hz, 1H), 8,585 (i, *J*=8,20 Hz, 1H), 8,54 (i, *J*=2,71 Hz, 2H), 8,48 (i, *J*=8,76 Hz, 2H), 8,21 (ii, *J*=9,58 ve 2,70 Hz, 1H), 8,00 (ii, *J*=9,68 ve 2,70 Hz, 2H), 7,545 (i, *J*=9,76 Hz, 2H), 7,295 (i, *J*=9,67 Hz, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,31 (t, 2H), 1,98-1,90 (ç, 3H), 1,81-1,76 (ü, 5H), 1,61 (ç, yayvan, 2H), 1,39 (ü, *J*=10,16 Hz, 2H) (Ek 22).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): (*cis-*, *trans-* karışımı) δ 148,50 ve 148,06 (C₉), 135,89 ve 135,02 (C₈), 130,86 ve 130,52 (C₇), 129,76 ve 129,63 (C₆), 124,00 ve 123,54 (C₅), 116,25 ve 116,05 (C₄), 56,78 ve 51,96 (C₃), 31,34 ve 28,17 (C₂), 24,54 ve 21,79 (C₁) (Ek 23).

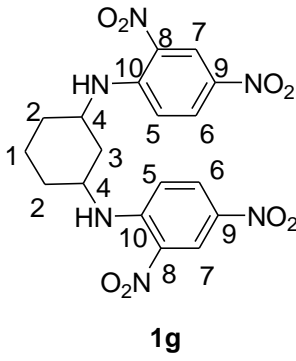
MS (m/e): (C₁₈H₁₈N₆O₈, M.A:446,37), 445, 308, 217 (Ek 24).

4.1.1.1.6.2. *N,N'*-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (1g)

1g bileşiği, 2,4-dinitro-1-klorbenzen ile 1,3-diaminosikloheksanın genel yöntem koşullarında, oda sıcaklığında 14 saat karıştırılmasıyla elde edilmiştir (0,51 g; Verim % 93; e.n. 89 °C).

IR (ν/cm⁻¹): 3343 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3102 (aromatik C-H gerilmesi), 2940, 2864 (alifatik C-H gerilmesi), 1615, 1587 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1520 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1424 (alifatik C-H asimetrik eğilmesi), 1366 (alifatik C-H simetrik gerilmesi), 1328 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1138 (amin C-N-C gerilmesi), 922 (nitro C-N gerilmesi), 820 ve 744 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 25).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): (*cis-*, *trans-* karışımı) δ 8,84 (ü, *J*=2,69 Hz, 2H), 8,555 (i, *J*=7,47 Hz, 1H), 8,42 (i, *J*=7,90 Hz, 2H), 8,265 (ii, *J*=9,60 ve 2,73 Hz, 2H), 8,22 (ii, *J*=9,59 ve 2,75 Hz, 1H), 7,41 (i, *J*=9,71 Hz, 2H), 7,235 (i, *J*=9,69 Hz, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 2,33 (ç, 1H), 2,09 (ç, 1H), 2,03 (ç, 2H), 1,92-1,85 (ç, 2H), 1,74-1,45 (ç, 6H) (Ek 26).



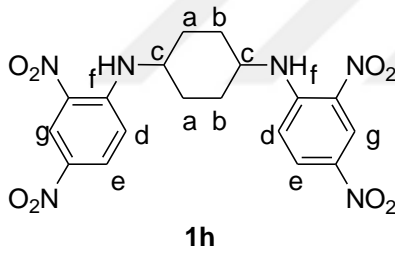
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): (*cis*-, *trans*- karışımı) δ 147,65 ve 147,57 (C₁₀) 135,48 ve 135,44 (C₉), 130,54 ve 130,51 (C₈), 130,23 (C₇), 124,16 ve 124,09 (C₆), 116,00 ve 115,86 (C₅), 50,65 ve 48,31 (C₄), 37,39 ve 34,59 (C₃), 31,15 ve 30,07 (C₂), 22,50 ve 19,68 (C₁) (Ek 27).

MS (m/e): (C₁₈H₁₈N₆O₈, M.A:446,37), 445, 308, 217 (Ek 28).

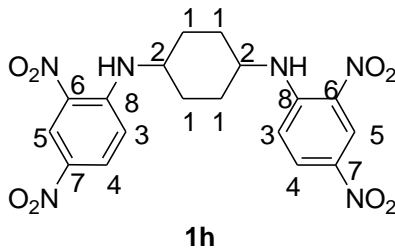
4.1.1.1.6.3. *N,N'*-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (**1h**)

1h bileşiği, 2,4-dinitro-1-klorbenzen ile 1,4-diaminosikloheksanın genel yöntem koşullarında, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmasıyla elde edilmiştir (Turuncu katı; 0,46 g; Verim % 84; e.n. >300°C).

IR (ν/cm⁻¹): 3355 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3095 (aromatik C-H gerilmesi), 2949, 2869 (alifatik C-H gerilmesi), 1610, 1583 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1515 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1456 (alifatik C-H asimetrik eğilmesi), 1366 (alifatik C-H simetrik gerilmesi), 1327 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1133 (amin C-N-C gerilmesi), 921 (nitro C-N gerilmesi), 816 ve 746 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 29).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,875 (i, *J*=2,73 Hz, 2H, H_g), 8,445 (i, *J*=7,83 Hz, 2H, H_f), 8,29 (ii, *J*=2,68 ve 9,6 Hz, 2H, H_e), 7,35 (i, *J*=9,72 Hz, 2H, H_d), 3,87 (ç, yayvan, 2H, H_c), 2,12-2,11 (ç, 4H, H_b), 1,71-1,68 (ç, 4H, H_a) (Ek 30).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 147,78 (C₈), 135,38 (C₇), 130,58 (C₆), 130,24 (C₅), 124,22 (C₄), 115,99 (C₃), 51,09 (C₂), 30,46 (C₁) (Ek 31).

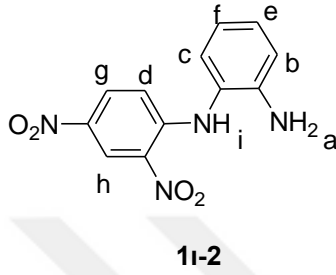
MS (m/e): (C₁₈H₁₈N₆O₈, M.A:446,37), 445, 375, 308, 293, 217 (Ek 32).

4.1.1.1.7. *N'*-(2,4-dinitrofenil)benzen-1,2-diamin (**1ı-2. ürün**)

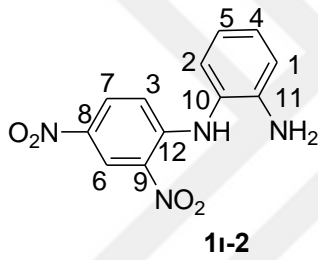
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 1,2-diaminobenzen (1,85 mmol; 0,2 g), trietilamin (3,88 mmol; 0,39 g; 0,54 mL; 2,1 eşdeğer) ve 2,4-dinitro-1-klorbenzen (3,70 mmol; 0,75 g; 2 eşdeğer) 20 mL DMF içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL)

döküldü. Yağimsılık eterle muamele edildiğinde oluşan turuncu katı süzüldü, metanolle kristallendirilerek saflaştırıldı (0,31 g; e.n. 143-145 °C).

IR (v/cm⁻¹): 3438, 3358, 3261 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3106 (aromatik C-H gerilmesi), 1615, 1580 (aromatik C=C gerilmesi, N-H eğilmesi), 1514 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1359 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1143 (amin C-N-C gerilmesi), 930 (nitro C-N gerilmesi), 832 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi), 748 (1,2-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 33).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 9,69 (t, 1H, -NH, H_i), 8,86 (i, *J*=2,71 Hz, 1H, H_h), 8,17 (ii, *J*=9,55 ve 2,72 Hz, 1H, H_g), 7,07-7,02 (ç, 2H, H_e ve H_f), 6,78 (ii, *J*=8,13 ve 1,26 Hz, 1H, H_d), 6,62-6,57 (ç, 2H, H_c ve H_b), 5,23 (t, yayvan, 2H, -NH₂, H_a) (Ek 34).

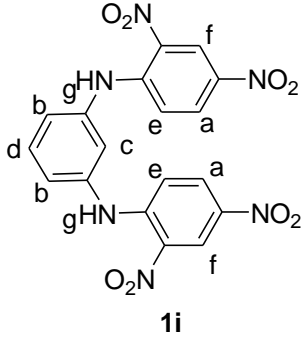


¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 148,37 (C₁₂), 145,38 (C₁₁), 136,19 (C₁₀), 131,42 (C₉), 130,20 (C₈), 129,36 (C₇), 128,90 (C₆), 123,67 (C₅), 121,50 (C₄), 117,23 (C₃), 116,78 (C₂), 116,12 (C₁) (Ek 35).

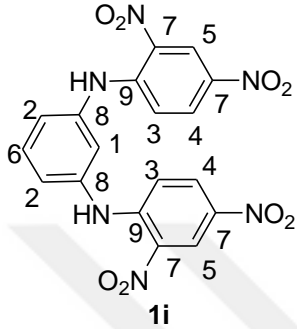
Element analizi: C₁₂H₁₀N₄O₄; Hesaplanan: C:52,56 H:3,68 N:20,43; Bulunan: C:52,51 H:3,59 N:19,43.

4.1.1.1.8. N¹,N³-Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,3-diamin (1i) (Ibrahim ve ark., 1984)
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 1,3-diaminobenzen (1,85 mmol; 0,2 g), trietilamin (3,88 mmol; 0,39 g; 0,54 mL; 2,1 eşdeğer) ve 2,4-dinitro-1-klorbenzen (3,70 mmol; 0,75 g; 2 eşdeğer) 20 mL DMF içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL) döküldü. Oluşan turuncu katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu. Ham ürün, toluen:etil asetat (19:1) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi (R_f: 0,6) ile saflaştırılmıştır (0,65 g; Verim % 80; e.n. 148-150 °C).

IR (v/cm⁻¹): 3310, 3285 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3088, (aromatik C-H gerilmesi), 1618 (aromatik C=C gerilmesi, N-H eğilmesi), 1578 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1325 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1123 (amin C-N-C gerilmesi), 917 (nitro C-N gerilmesi), 783 ve 739 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 36).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,11 (t, 2H, H_g), 8,845 (i, *J*=2,73 Hz, 2H, H_f), 8,23 (ii, *J*=9,5 ve 2,75 Hz, 2H, H_e), 7,56 (ü, *J*=8,0 Hz, 1H, H_d), 7,39 (ü, *J*=1,77 Hz, 1H, H_c), 7,32 (ii, *J*=7,84 ve 2,20 Hz, 2H, H_b), 7,25 (i, *J*=9,56 Hz, 2H, H_a) (Ek 37).



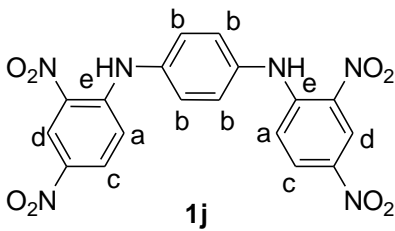
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 146,60 (C₉), 139,58 (C₈), 137,25 (C₇), 132,24 (C₆), 131,50 (C₅), 130,32 (C₄), 123,88 (C₃), 122,44 (C₂), 117,75 (C₁) (Ek 38).

Element analizi: C₁₈H₁₂N₆O₈; Hesaplanan: C:49,10 H:2,75 N:19,09; Bulunan: C:49,99 H:2,93 N:17,33.

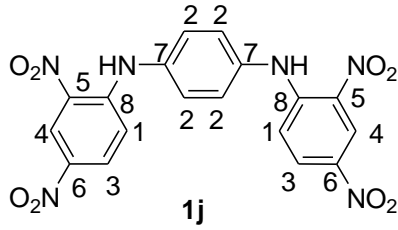
4.1.1.1.9. *N*¹,*N*⁴-Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1j) (Ibrahim ve ark., 1984)

50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, 10 mL DMF içerisinde çözülmüş 1,4-diaminobenzen (4,62 mmol; 0,5 g) üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş NaH çözeltisi (11,56 mmol; 0,5 g; 2,5 eşdeğer; % 55 yağ disperasyonu) damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 1-flor-2,4-dinitrobenzenin (9,25 mmol; 1,72 g; 2 eşdeğer) 5 mL DMF içerisindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda harcandığı İTK (CHCl₃) analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, oluşan kahverenkli katı süzülerek ayrıldı. Ham ürün sıcak metanolle yıkanarak saflaştırıldı (1,5 g; Verim % 74; e.n. 278-280 °C).

IR (ν/cm⁻¹): 3285 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3089 (aromatik C-H gerilmesi), 1615, 1582 (aromatik C=C gerilmesi), 1499 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1317 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1128 (amin C-N-C gerilmesi), 928 (nitro C-N gerilmesi), 859 ve 824 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 39).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,18 (t, 2H, H_e), 8,91 (ü, *J*=2,77 Hz, 2H, H_d), 8,26 (iü, *J*=2,77 ve 9,57 Hz, 2H, H_c), 7,515 (i, *J*=2,9 Hz, 4H, H_b), 7,235 (ii, *J*=2,87 ve 9,55 Hz, 2H, H_a) (Ek 40).



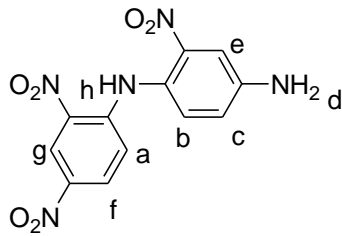
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 146,80 (C₈), 137,04 (C₇), 136,57 (C₆), 132,04 (C₅), 130,22 (C₄), 127,15 (C₃), 123,88 (C₂), 117,51 (C₁) (Ek 41).

MS (m/e): (C₁₈H₁₂N₆O₈, M.A:440,32), 439, 375, 318, 308, 273, 233, 217 (Ek 42).

4.1.1.1.10. 2-Nitro-*N*¹-(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1m-2. ürün)

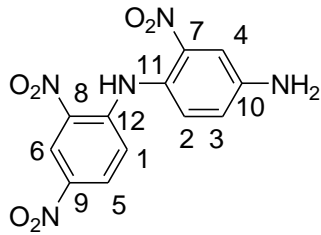
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 2-nitro-1,4-diaminobenzen (2,61 mmol; 0,4 g), trietilamin (5,48 mmol; 0,55 g; 0,76 mL; 2,1 eşdeğer) ve 2,4-dinitro-1-klorbenzen (5,22 mmol; 1,06 g; 2 eşdeğer) 20 mL DMF içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL) döküldü. Oluşan turuncu-kırmızı katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu (1,01 g; e.n. >300 °C).

IR (v/cm⁻¹): 3479, 3352, 3310, 3186 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3107, 3083 (aromatik C-H gerilmesi), 1615, 1590 (aromatik C=C gerilmesi, N-H eğilmesi), 1514 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1337 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1137 (amin C-N-C gerilmesi), 899 (nitro C-N gerilmesi), 829 ve 744 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 43).



1m-2. ürün

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,03 (t, yayvan, 2H, H_h), 8,875 (i, *J*=2,73 Hz, 1H, H_g), 8,18 (ii, *J*=2,75 ve 9,57 Hz, 1H, H_f), 7,96 (i, *J*=2,48 Hz, 1H, H_e), 7,61 (t, yayvan, 3H, H_d), 7,415 (ii, *J*=2,52 ve 8,98 Hz, 1H, H_c), 7,13 (i, *J*=8,99 Hz, 1H, H_b), 7,03 (i, *J*= 9,58 Hz, 1H, H_a) (Ek 44).



1m-2. ürün

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 147,83 (C₁₂), 145,71 (C₁₁), 136,62 (C₁₀), 135,24 (C₉), 131,42 (C₈), 130,19 (C₇), 125,75 (C₆), 123,84 (C₅), 123,45 (C₄), 120,94 (C₃), 117,45 (C₂), 109,99 (C₁) (Ek 45).

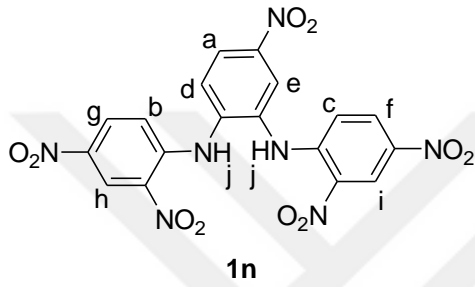
Element analizi: C₁₂H₉N₅O₆; Hesaplanan: C:45,15 H:2,84 N:21,94; Bulunan: C:44,74 H:2,77 N:20,74.

4.1.1.1.11. *N*¹,*N*²-Bis(2,4-dinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (1n)

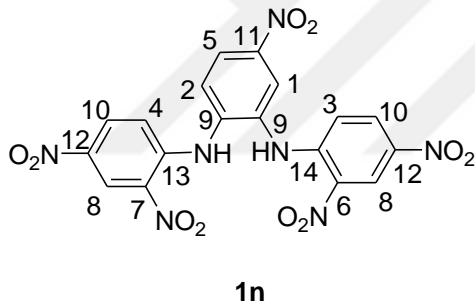
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 4-nitro-1,2-diaminobenzen (3,26 mmol; 0,5 g), trietilamin (6,86 mmol; 0,69 g; 0,95 mL; 2,1 eşdeğer) ve 2,4-dinitro-1-klorbenzen (6,53

mmol; 1,32 g; 2, eşdeğer) 20 mL DMF içerisinde çözüldü ve 60-70 °C'de 10 saat boyunca karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL) döküldü, oluşan turuncu katı süzüldü. Dipte kalan yağimsı kısım ise hekzan/eter karışımı ile katılaştırıldı. Ham ürün, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu (1,34 g; Verim % 85; e.n. >300 °C).

IR (ν/cm⁻¹): 3449, 3357, 3311, 3267, 3214 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3085 (aromatik C-H gerilmesi), 1619, 1583 (aromatik C=C gerilmesi, N-H eğilmesi), 1521 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1300 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1124 (amin C-N-C gerilmesi), 923 (nitro C-N gerilmesi), 833 ve 743 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 46).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 9,83 (t, yayvan, 2H, H_j), 8,93 (ç, 1H, H_i), 8,21 (ç, 1H, H_h), 8,06-8,02 (ç, 2H, H_f, H_g), 6,87-6,82 (ç, 4H, H_b, H_c, H_d, H_e), 6,66-6,62 (ç, 1H, H_a) (Ek 47).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 154,45 (C₁₄), 152,55 (C₁₃), 147,97 (C₁₂), 136,79 (C₁₁), 136,10 (C₁₀), 130,27 (C₉), 126,71 (C₈), 126,04 (C₇), 123,40 (C₆), 120,59 (C₅), 117,04 (C₄), 114,54 (C₃), 109,99 (C₂), 109,95 (C₁) (Ek 48).

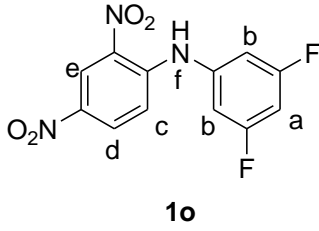
MS (m/e): (C₁₈H₁₁N₇O₁₀, M.A:485,32), 484, 318 (Ek 49).

4.1.1.1.12. N-(3,5-Diflorfenil)-2,4-dinitroanilin (1o)

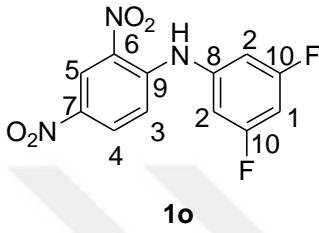
50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, 10 mL DMF içerisinde çözülmüş 3,5-difloranilin (3,09 mmol; 0,4 g) üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş NaH çözeltisi (4,64 mmol; 0,202 g; 1,5 eşdeğer; % 55 yağ disperisyonu) damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 1-klor-2,4-dinitrobenzenin (3,09 mmol; 0,63 g) 5 mL DMF içerisindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda harcandığı İTK (CHCl₃) analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, oluşan turuncu katı süzülerek ayrıldı (0,38 g; Verim % 42; e.n. 161-162 °C).

IR (ν/cm⁻¹): 3315 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3098 (aromatik C-H gerilmesi), 1607, 1585 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1515 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1367

(NO₂ simetrik gerilmesi), 1236 (amin C-N-C gerilmesi), 1125 (C-F gerilmesi), 921 (nitro C-N gerilmesi), 833, 742 ve 718 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,3,5-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 50).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,03 (t, 1H, H_f), 8,86 (i, *J*=2,73 Hz, 1H, H_e), 8,265 (ii, *J*=9,49 Hz ve *J*=2,77 Hz, 1H, H_d), 7,37 (i, *J*= 9,49 Hz, 1H, H_c), 7,18-7,14 (ç, 3H, H_a ve H_b) (Ek 51).



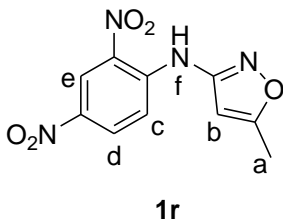
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 164,50 ve 162,05 (C₁₀), 145,49 (C₉), 141,54 (C₈), 138,04 (C₇), 133,34 (C₆), 130,24 (C₅), 123,55 (C₄), 118,57 (C₃), 108,45 (C₂), 102,00 (C₁) (Ek 52).

MS (m/e): 295 (100) (r.t: 18,4. dk) (M⁺, C₁₂H₇F₂N₃O₄, M.K:295), 278 (3), 232 (8), 218 (10), 203 (41), 190 (10), 175 (15), 164 (6), 113 (11), 93 (5), 63 (19) (Ek 53).

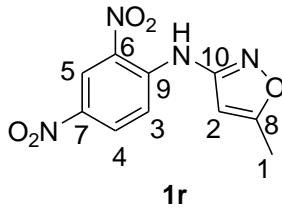
4.1.1.1.13. N-(2,4-Dinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (1r)

50 mL'lik tek ağızlı bir balondaki 3-amino-5-metilisoksazolün (4,24 mmol; 0,416 g) 5 mL'lik DMF çözeltisinin üzerine potasyum karbonat (5,09 mmol; 0,7 g; 1,2 eşdeğer) ve 2,4-dinitro-1-klorbenzenin (4,24 mmol; 0,86 g) 5 mL DMF çözeltisi ilave edildi ve 60-70 °C sıcaklıkta, geri soğutucu altında 8 saat boyunca ısıtıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL) döküldü ve bir gece boyunca buzdolabında bekletildi. Oluşan krem renkli katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu (0,28 g; Verim % 25; e.n. 188-190 °C (bozunma)).

IR (ν/cm⁻¹): 3300 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3132, 3107 (aromatik C-H gerilmesi), 2928 (alifatik C-H gerilmesi), 1615, 1594 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1524 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1454 (alifatik C-H asimetrik eğilmesi), 1390 (alifatik C-H simetrik gerilmesi), 1336 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1145 (amin C-N-C gerilmesi), 918 (nitro C-N gerilmesi), 838 ve 741 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 54).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,21 (t, 1H, H_f), 8,88 (i, *J*=2,58 Hz, 1H, H_e), 8,54 (ii, *J*=9,53 Hz ve *J*=2,67 Hz, 1H, H_d), 8,46 (i, *J*=9,53 Hz, 1H, H_c), 6,48 (t, 1H, H_b), 2,43 (t, 3H, H_a) (Ek 55).



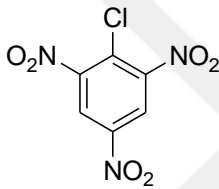
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 169,99 (C₁₀), 159,81 (C₉), 142,10 (C₈), 139,04 (C₇), 134,37 (C₆), 130,60 (C₅), 122,91 (C₄), 120,32 (C₃), 97,93 (C₂), 12,48 (C₁) (Ek 56).

MS (m/e): (C₁₀H₈N₄O₅, M.A.:264,19), 263, 217, 183 (Ek 57).

4.1.1.2. 2 Serisi Bileşiklerin Sentezi

4.1.1.2.1. Pikril Klorür

Buz banyosu içerisinde soğutulan 100 mL'lik tek ağızlı bir balona pikrik asit (22 mmol; 5,04 g) üzerine 15 mL fosforoksiklorür yavaş yavaş ilave edildi. Madde tamamen çözüldükten sonra ortama 2,5 mL piridin eklenerek karışım 125 °C sıcaklıktaki kum banyosunda 3 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda, çözelti oda sıcaklığına soğutuldu ve buzlu suya döküldü. Oluşan krem rengi katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu. Ham ürün, etil alkolden kristallendirildi (4,96 g; Verim % 91; e.n. 79-81 °C (lit. e.n. 81 °C) (Brown ve ark., 2010)).



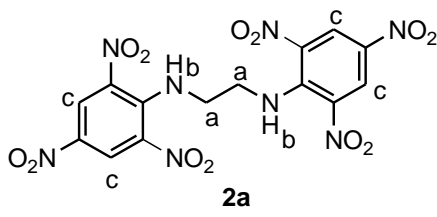
Pikril klorür

IR (v/cm⁻¹): 3086 (aromatik C-H gerilmesi), 1605 (aromatik C=C gerilmesi), 1533 (-NO₂ asimetrik gerilmesi), 1340 (-NO₂ simetrik gerilmesi), 1187, 1063 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi), 920 (aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi 1,2,3,5-tetrasubstitue benzen için), 720 (C-Cl gerilmesi) (Ek 58).

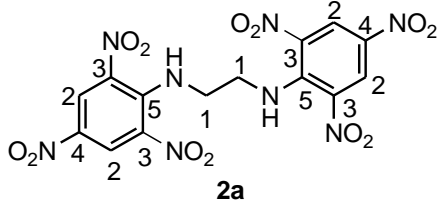
4.1.1.2.2. N¹,N²-Bis(2,4,6-trinitrofenil)etan-1,2-diamin (2a) (Schouten, 1937)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda pikril klorür (6,66 mmol; 1,65 g; 2 eşdeğer) 5 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş etilendiamin çözeltisi (3,33 mmol; 0,2 g; 0,22 mL) ve trietilamin (6,99 mmol; 0,7 g; 0,96 mL; 2,1 eşdeğer) damla damla ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin bittiği İTK (CHCl₃ ve Hekzan:EtOAc/1:1) analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, oluşan parlak turuncu katı süzülerek ayrıldı. Elde edilen ürünün saf olması nedeniyle ek saflaştırma işlemlerine gerek duyulmamıştır (1,45 g; Verim % 90; e.n. 202-203°C (bozunarak erime)).

IR (v/cm⁻¹): 3339, 3302 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3091 (aromatik C-H gerilmesi), 2946, 2887 (alifatik C-H gerilmesi), 1619, 1590 (N-H eğilmesi ve aromatik C=C gerilmesi), 1510 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1439, 1330 (alifatik C-H eğilmesi), 1282 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1168 (amin C-N-C gerilmesi), 926 (nitro C-N gerilmesi), 737 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 59).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,92 (t, 4H, H_c), 8,61 ç, yayvan, 2H, H_b), 3,37 (ç, yayvan, 4H, H_a) (Ek 60).



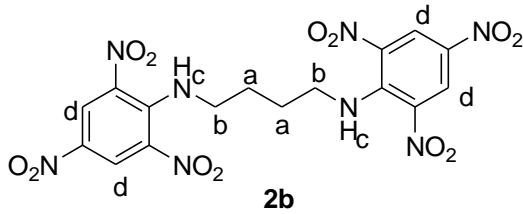
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 142,87 (C₅), 137,31 (C₄), 133,83 (C₃), 127,38 (C₂), 47,44 (C₁) (Ek 61).

MS (m/e): (C₁₄H₁₀N₈O₁₂, M.A:482,28), 481, 318, 308, 217 (Ek 62).

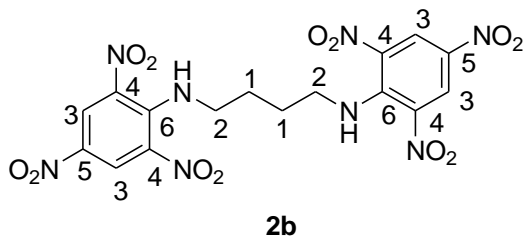
4.1.1.2.3. N¹,N⁴-Bis(2,4,6-trinitrofenil)bütan-1,4-diamin (2b)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda pikril klorür (4,54 mmol; 1,12 g, 2 eşdeğer) 5 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş 1,4-diaminobütan çözeltisi (2,27 mmol; 0,2 g) ve trietilamin (4,76 mmol; 0,48 g; 0,66 mL; 2,1 eşdeğer) damla damla ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin bittiği İTK (CHCl₃ ve Hekzan:EtOAc/1:1) analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, oluşan parlak turuncu katı süzüldü ve kurutuldu (1,72 g; Verim % 90; e.n. 246-248 °C (bozunarak erime)).

IR (v/cm⁻¹): 3383, 3354, 3306 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3087 (aromatik C-H gerilmesi), 2966, 2939, 2878 (alifatik C-H gerilmesi), 1619, 1589 (N-H eğilmesi ve aromatik C=C gerilmesi), 1506 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1446, 1362 (alifatik C-H eğilmesi), 1323 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1168 (amin C-N-C gerilmesi), 915 (nitro C-N gerilmesi), 825 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 63).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,89 (t, 4H, H_d), 8,73 (ü, J= 5,2 Hz, 2H, H_c), 2,955 (ç, J= 5,04 Hz, 4H, H_b), 1,59 (ç, 4H, H_a) (Ek 64).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): 142,49 (C₆), 136,75 (C₅), 127,61 (C₄), 122,47 (C₃), 45,90 (C₂), 26,47 (C₁) (Ek 65).

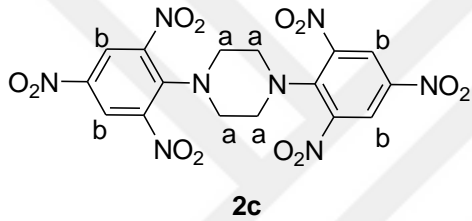
Element analizi: C₁₆H₁₄N₈O₁₂; Hesaplanan:

C:37,66 H:2,77 N:21,96; Bulunan: C:38,02 H:2,87 N:20,34.

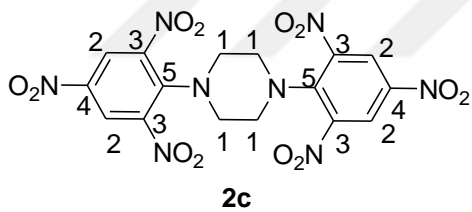
4.1.1.2.4. 1,4-Bis(2,4,6-trinitrofenil)piperazin (2c)

50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, 10 mL DMF içerisinde çözülmüş piperazin (2,32 mmol; 0,2 g) üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş NaH çözeltisi (5,8 mmol; 0,25 g; 2,5 eşdeğer; % 55 yağ disperisyonu) damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine pikril klorürün (4,64 mmol; 1,15 g; 2 eşdeğer) 5 mL DMF içerisindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 24 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım buzlu suya döküldü, oluşan parlak turuncu katı süzülerek ayrıldı (0,81 g; Verim % 69; e.n. > 300 °C (bozunma) (lit. e.n. 282 °C) (Gupta ve ark.,1966)).

IR (v/cm⁻¹): 3089 (aromatik C-H gerilmesi), 2922, 2857 (alifatik C-H gerilmesi), 1606, 1585 (aromatik C=C gerilmesi), 1454 (alifatik C-H eğilmesi), 1331, 1236 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1137 (amin C-N-C gerilmesi), 914 (nitro C-N gerilmesi), 744 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 66).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,95 (t, 4H, H_b), 3,21 (ü, J=4,52 Hz, 8H, H_a) (Ek 67).



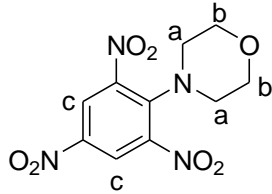
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 145,29 (C₅), 142,00 (C₄), 140,39 (C₃), 125,39 (C₂), 50,63 (C₁) (Ek 68).

MS (m/e): (C₁₆H₁₂N₈O₁₂, M.A:508,31), 508, 481, 445, 375, 318, 308, 293, 217 (Ek 69).

4.1.1.2.5. 4-(2,4,6-Trinitrofenil)morfolin (2d)

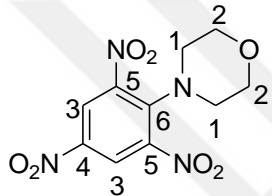
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda morfolin (2,46 mmol; 0,215 g; 0,216 mL), 5 mL DMSO içerisinde çözüldükten sonra ortama potasyum karbonat (3,7 mmol; 0,51 g; 1,5 eşdeğer) ilave edilerek oda sıcaklığında yarım saat karıştırıldı. Daha sonra karışımın üzerine 5-6 mL DMSO içerisinde çözülmüş pikril klorür çözeltisi (2,46 mmol; 0,61 g) damla damla ilave edildi ve 50 °C sıcaklıkta 1 saat ısıtılarak karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya (100 mL) döküldü ve oluşan civciv sarısı katı süzüldü. Ham ürün suyla yıkanarak havada kurutuldu ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (0,56 g; Verim % 77 (lit. verim: % 95) (Iovu ve Ionescu, 1980); e.n. 164-165 °C (lit e.n. 166-166,5 °C) (Iovu ve Ionescu, 1980)).

IR (v/cm⁻¹): 3089, 3043 (aromatik C-H gerilmesi), 2982, 2908, 2866 (alifatik C-H gerilmesi), 1607, 1585 (aromatik C=C gerilmesi), 1518 (NO₂ asimetric gerilmesi), 1442 (alifatik C-H asimetric eğilmesi), 1355 (alifatik C-H simetrik gerilmesi), 1324 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1210 (amin C-N-C gerilmesi), 1106 (C-O-C asimetric gerilmesi), 1042 (C-O-C simetrik gerilmesi), 923 (nitro C-N gerilmesi), 843 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 70).



2d

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,88 (t, 2H, H_c), 3,65 (ü, J=4,58 Hz, 4H, H_b), 3,09 (ü, J=4,59 Hz, 4H, H_a) (Ek 71).



2d

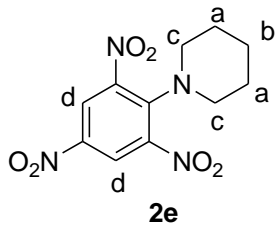
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 144,34 (C₆), 141,76 (C₅), 139,30 (C₄), 125,62 (C₃), 65,91 (C₂), 51,32 (C₁) (Ek 72).

MS (m/e): 253 (82) (r.t: 17,35. dk) (M⁺, C₁₀H₁₁N₃O₅, M.A:253), 236 (100), 219 (52), 206 (20), 190 (53), 177 (50), 164 (41), 149 (28), 132 (51), 118 (86), 103 (78), 91 (46), 76 (78) (Ek 73).

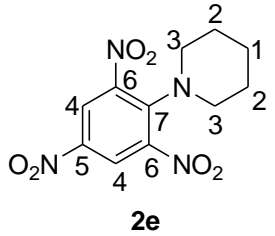
4.1.1.2.6. 1-(2,4,6-Trinitrofenil)piperidin (2e)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda piperidin (4,69 mmol; 0,4 g; 0,46 mL), pikril klorür (4,69 mmol; 1,16 g) ve sodyum bikarbonat (4,69 mmol; 0,394 g) 20 mL etil alkol içerisinde çözüldükten sonra oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca çözücünün fazlası döner buharlaştırıcıda uçuruldu, kalıntı eterle muamele edildi. Oluşan açık sarı katı süzüldü, eterle yıkanarak havada kurutuldu (0,95 g; Verim % 68 (lit. verim: % 84) (Iovu ve Ionescu, 1980); e.n. 104-105 °C (lit. e.n. 106-107 °C) (Iovu ve Ionescu, 1980)).

IR (v/cm⁻¹): 3079 (aromatik C-H gerilmesi), 2995, 2953, 2926, 2860 (alifatik C-H gerilmesi), 1604, 1584 (aromatik C=C gerilmesi), 1528 (NO₂ asimetric gerilmesi), 1445 (alifatik C-H asimetric eğilmesi), 1346 (alifatik C-H simetrik gerilmesi), 1329 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1156 (amin C-N-C gerilmesi), 923 (nitro C-N gerilmesi), 862 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 74).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,82 (i, $J=0,69$ Hz, 2H, H_d), 3,04 (t, 4H, H_c), 1,57 (t, 6H, H_a ve H_b) (Ek 75).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 143,92 (C₇), 142,62 (C₆), 138,31 (C₅), 125,58 (C₄), 52,55 (C₃), 25,25 (C₂), 23,04 (C₁) (Ek 76).

MS (m/e): 296 (13) (r.t: 17,57. dk) (M⁺, C₁₁H₁₂N₄O₆, M.A:296), 279 (100), 249 (2), 225 (4), 193 (8), 176 (58), 158 (6), 146 (5), 130 (8), 117 (6), 103 (8), 90 (7), 77 (9), 55 (20) (Ek 77).

4.1.1.2.7. *N,N'*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksandiamin Türevleri (2f, 2g, 2h)

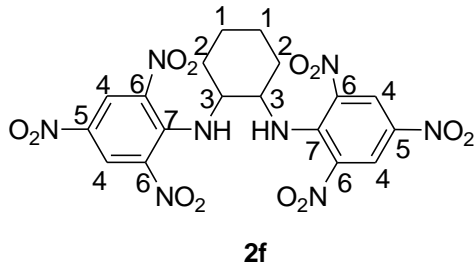
Genel Yöntem: 50 mL'lik tek ağızlı bir balondaki diaminosikloheksan türevinin (1,2-diaminosikloheksan, 1,3-diaminosikloheksan ve 1,4-diaminosikloheksan) (1,23 mmol; 0,14 g; 0,15 mL) 5 mL DMF içerisindeki çözeltisinin üzerine trietilamin (2,57 mmol; 0,26 g; 0,36 mL; 2,1 eşdeğer) ve pikril klorürün (2,46 mmol; 0,6 g; 2 eşdeğer) 5 mL DMF çözeltisi ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL) döküldü. Oluşan katı, bir gece buzdolabında bekletildi, süzüldü ve bol suyla yıkanarak havada kurutuldu.

4.1.1.2.7.1. *N,N'*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (2f)

Turuncu katı; 0,43 g; Verim % 65; e.n. 78-80 °C.

IR (ν/cm⁻¹): 3302 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3096 (aromatik C-H gerilmesi), 2938, 2863 (alifatik C-H gerilmesi), 1619, 1591 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1506 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1450 (alifatik C-H asimetrik eğilmesi), 1386 (alifatik C-H simetrik gerilmesi), 1327 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1154 (amin C-N-C gerilmesi), 918 (nitro C-N gerilmesi), 824 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 78).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,78 (t, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,545 (ii, $J=6,39$ ve 2,83 Hz, 1H), 8,26-8,24 (ç, 2H), 7,12 (t, 1H), 2,17-2,06 (ç, 2H), 1,70 (ç, 5H), 1,22-1,07 (ç, 2H) (Ek 79).



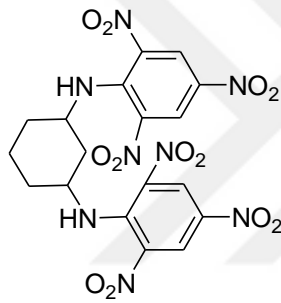
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 142,60 (C₇), 135,51 (C₆), 134,60 (C₅), 123,19 (C₄), 64,90 (C₃), 28,78 (C₂), 24,98 (C₁) (Ek 80).

MS (m/e): (C₁₈H₁₆N₈O₁₂, M.A:536,37), 535, 481, 318, 308, 217 (Ek 81).

4.1.1.2.7.2. *N,N'*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sicloheksan-1,3-diamin (2g)

Turuncu katı; 0,61 g; Verim % 93; e.n. 90-92 °C.

IR (v/cm⁻¹): 3303 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3097 (aromatik C-H gerilmesi), 2943, 2863 (alifatik C-H gerilmesi), 1619, 1590 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1506 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1441 (alifatik C-H asimetrik eğilmesi), 1324 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1152 (amin C-N-C gerilmesi), 918 (nitro C-N gerilmesi), 824 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 82).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) (*cis*-, *trans*- karışımı): δ 8,91 (ç, yayvan, 3H), 8,67 (ç, yayvan, 1H), 8,43 (i, yayvan, 2H), 7,41 (ç yayvan, 1H), 3,73 (ç, yayvan, 1H), 3,10 (ç, yayvan, 2H), 2,23 (ç, yayvan, 1H), 1,89 (ç, yayvan, 3H), 1,77 (ç, yayvan, 2H), 1,35 (ç, yayvan, 3H), 1,23 (ç, yayvan, 1H) (Ek 83).

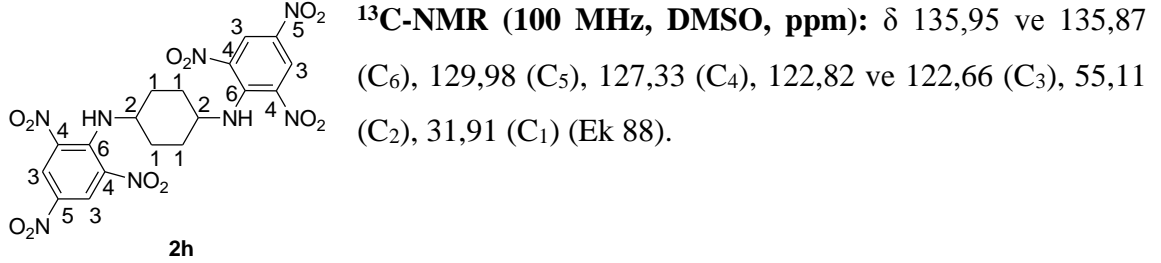
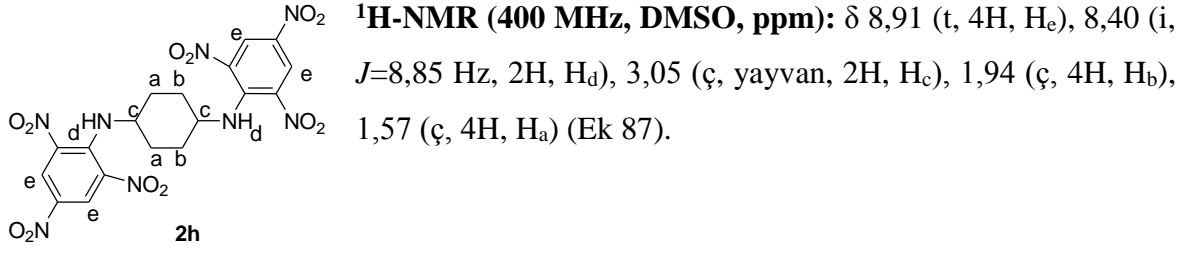
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) (*cis*-, *trans*- karışımı): δ 144,91, 144,77, 141,18, 141,01, 137,39, 137,35, 136,35, 136,24, 136,10, 130,52, 130,40, 127,46, 127,32, 123,15, 123,01, 122,58, 122,53, 55,19, 55,01, 54,69, 54,53, 32,65, 32,54, 31,80, 31,46, 22,47, 22,29 (Ek 84).

MS (m/e): (C₁₈H₁₆N₈O₁₂, M.A:536,37), 535, 524, 512, 375, 318, 308, 217 (Ek 85).

4.1.1.2.7.3. *N,N'*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sicloheksan-1,4-diamin (2h)

Sarı katı; 0,47 g; Verim % 72; e.n. >300 °C (bozunma: 200 °C).

IR (v/cm⁻¹): 3273 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3094, 3084 (aromatik C-H gerilmesi), 2955, 2864 (alifatik C-H gerilmesi), 1600, 1586 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1517 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1452 (alifatik C-H asimetrik eğilmesi), 1327 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1167 (amin C-N-C gerilmesi), 926 (nitro C-N gerilmesi), 770 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 86).

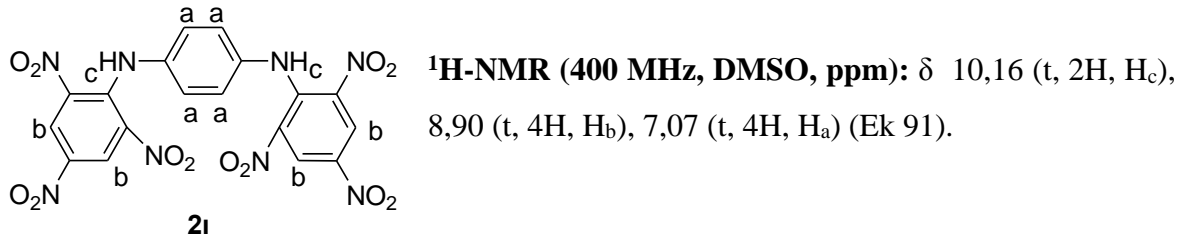


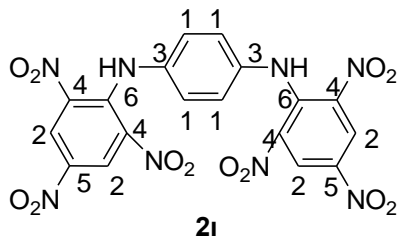
MS (m/e): (C₁₈H₁₆N₈O₁₂, M.A:536,37), 535, 520, 481, 445, 375, 359, 318, 308, 293, 263, 217 (Ek 89).

4.1.1.2.8. *N*¹,*N*⁴-Bis(2,4,6-tinitrofenil)benzen-1,4-diamin (2i) (Kobayashi, Wakamatsu, 1967)

50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, 10 mL DMF içerisinde çözülmüş 1,4-diaminobenzen (1,85 mmol; 0,2 g) üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş NaH çözeltisi (4,62 mmol; 0,2 g; 2,5 eşdeğer; % 55 yağ disperisyonu) damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine pikril klorürün (3,69 mmol; 0,92 g; 2 eşdeğer) 5 mL DMF içerisindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda harcandığı İTK analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, oluşan kahve renkli katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu. Ham ürün toluen ile kolon kromatografisi (R_f: 0,6) yapılarak saflaştırıldı (0,79 g; Verim % 81; e.n. > 300 °C).

IR (ν/cm⁻¹): 3346, 3271 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3067 (aromatik C-H gerilmesi), 1612, 1589 (aromatik C=C gerilmesi, N-H eğilmesi), 1505 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1322 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1156 (amin C-N-C gerilmesi), 930 (nitro C-N gerilmesi), 853 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 90).





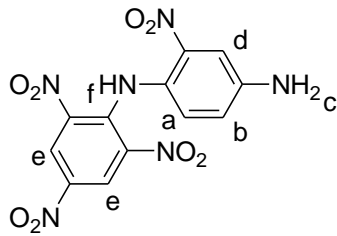
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 139,84 (C₆), 138,28 (C₅), 137,33 (C₄), 136,28 (C₃), 127,39 (C₂), 122,28 (C₁) (Ek 92).

Element analizi: C₁₈H₁₀N₈O₁₂; Hesaplanan: C:40,77 H:1,90 N:21,13; Bulunan: C:41,06 H:2,15 N:18,14.

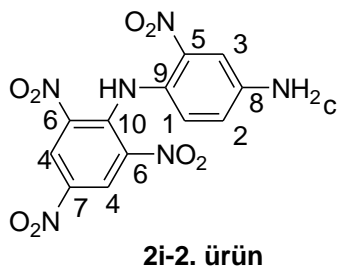
4.1.1.2.9. 2-Nitro-*N*^I-(2,4,6-trinitrofenil)benzen-1,4-diamin (2i-2. ürün)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 2-nitro-1,4-diaminobenzen (1,96 mmol; 0,3 g), trietilamin (4,11 mmol; 0,415 g; 0,57 mL; 2,1 eşdeğer) ve pikril klorür (3,92 mmol; 0,97 g; 2 eşdeğer) 20 mL DMF içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında 20 saat boyunca karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL) döküldü, bir saat karıştırıldı. Oluşan kırmızı katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu. Ham ürün toluen ile kolon kromatografisi (R_f: 0,4) yapılarak saflaştırıldı (0,96 g; e.n. 252-253 °C).

IR (v/cm⁻¹): 3483, 3362, 3300 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3170, 3087 (aromatik C-H gerilmesi), 1618, 1587 (aromatik C=C gerilmesi, N-H eğilmesi), 1512 (NO₂ asimetric gerilmesi), 1331 (NO₂ simetric gerilmesi), 1167 (amin C-N-C gerilmesi), 921 (nitro C-N gerilmesi), 830 ve 728 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H gerilmesi) (Ek 93).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,16 (t, 1H, H_f), 8,87 (t, 2H, H_e), 7,77 (i, *J*=2,42 Hz, 1H, H_d), 7,54 (t, 2H, H_c), 7,265 (ii, *J*=9,10 ve 2,55 Hz, 1H, H_b), 6,94 (i, *J*=9,09 Hz, 1H, H_a) (Ek 94).



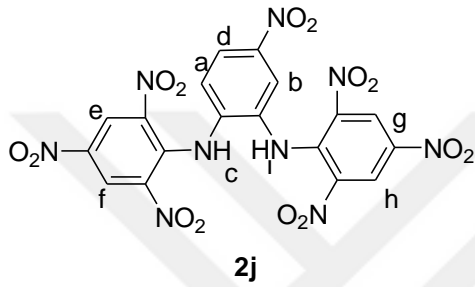
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 145,30 (C₁₀), 139,54 (C₉), 139,01 (C₈), 135,46 (C₇), 132,55 (C₆), 129,18 (C₅), 127,71 (C₄), 127,38 (C₃), 120,57 (C₂), 118,78 (C₁) (Ek 95).

4.1.1.2.10. *N*^I,*N*²-Bis(2,4,6-trinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (2j)

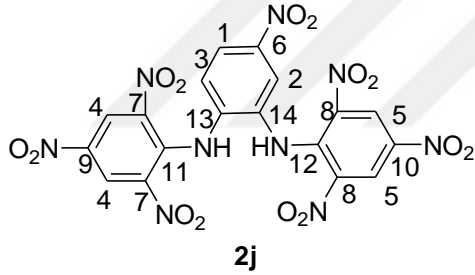
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 4-nitro-1,2-diaminobenzen (3,26 mmol; 0,5 g), trietilamin (6,86 mmol; 0,69 g; 0,95 mL; 2,1 eşdeğer) ve pikril klorür (6,53 mmol; 1,61 g;

2,0 eşdeğer) 20 mL DMF içerisinde çözüldü ve 60-70 °C sıcaklıkta 10 saat boyunca karıştırıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL) döküldü, oluşan bordo katı süzüldü. Ham ürün, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu (1,61 g; Verim % 86; e.n. 244-245 °C).

IR (v/cm⁻¹): 3465, 3370, 3239 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3092 (aromatik C-H gerilmesi), 1618 (aromatik C=C gerilmesi, N-H eğilmesi), 1528 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1331 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1168 (amin C-N-C gerilmesi), 913 (nitro C-N gerilmesi), 827 ve 733 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H gerilmesi) (Ek 96).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,69 (t, 1H, H_i), 8,595 (i, *J*=2,64 Hz, 1H, H_h), 8,50 (i, *J*=2,71 Hz, 1H, H_g), 7,855 (i, *J*=2,54 Hz, 1H, H_f), 7,83 (i, *J*=2,53 Hz, 1H, H_e), 7,635 (i, *J*=2,55 Hz, 1H, H_d), 6,76 (t, yayvan, 1H, H_c), 6,74 (t, 1H, H_b), 6,72 (t, 1H, H_a) (Ek 97).



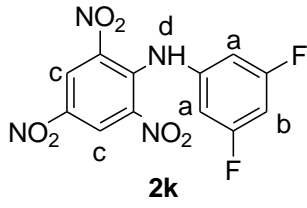
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 151,12 (C₁₄), 142,36 (C₁₃), 137,76 (C₁₂), 137,53 (C₁₁), 135,61 (C₁₀), 129,61 (C₉), 129,44 (C₈), 124,92 (C₇), 124,57 (C₆), 123,86 (C₅), 122,30 (C₄), 122,14 (C₃), 120,26 ve 120,16 (C₂), 114,20 ve 114,11 (C₁) (Ek 98).

4.1.1.2.11. N-(3,5-Diflorfenil)-2,4,6-trinitroanilin (2k) (Ette ve Hirst, 1974)

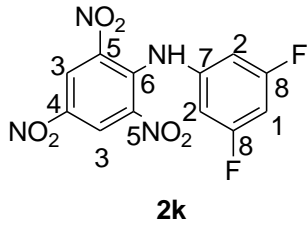
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda pikril klorür (3,87 mmol; 0,958 g) 5 mL metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 5 mL metanol içerisinde çözülmüş 3,5-difloranilin çözeltisi (3,87 mmol; 0,5 g) ve trietilamin (5,82 mmol; 0,58 g; 0,8 mL; 1,5 eşdeğer) damla damla ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 3,5 saat boyunca karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin bittiği İTK (CHCl₃ ve Hekzan/EtOAc 1:1) analizi ile anlaşılınca metanol döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Yağimsı kalıntı, hekzan/eter karışımıyla muamele edildi, oluşan parlak turuncu katı eterle yıkanarak kurutuldu (0,92 g; Verim % 70; e.n. 135-137 °C).

IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3312 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3082 (aromatik C-H gerilmesi), 1597 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1505 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1343 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1286 (amin C-N-C gerilmesi), 1115 (C-F

gerilmesi), 925 (nitro C-N gerilmesi), 859, 827 ve 714 (1,2,3,5-tetrasubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,3,5-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 99).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,14 (t, 1H, H_d), 8,99 (t, 2H, H_c), 7,01-6,95 (ç, 1H, H_b), 6,90 (i, *J*=8,06 Hz, 2H, H_a) (Ek 100).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 164,24 ve 161,80 (C₈), 143,15 (C₇), 141,22 (C₆), 138,21 (C₅), 136,97 (C₄), 127,07 (C₃), 104,15 (C₂), 100,71 (C₁) (Ek 101).

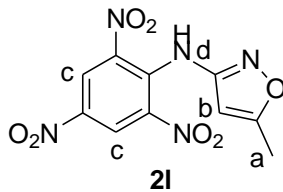
MS (m/e): (r.t: 19.24 dk) (M⁺, C₁₂H₆F₂N₄O₆, M.A:340), 340 (100) 323 (9), 310 (7), 295 (8), 277 (15), 264(4), 248 (25), 231

(6), 218 (17), 202 (41), 190 (16), 175 (44), 164 (7), 155 (7), 113 (21), 101 (9), 63 (21) (Ek 102).

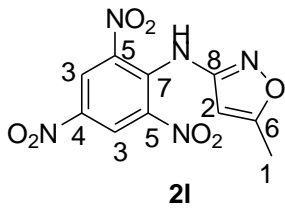
4.1.1.2.12. *N*-(2,4,6-Trinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (2l)

50 mL'lik tek ağızlı bir balondaki 3-amino-5-metilisoksazolün (4,24 mmol; 0,416 g) 5 mL'lik DMF çözeltisinin üzerine potasyum karbonat (5,09 mmol; 0,7 g; 1,2 eşdeğer) ve pikril klorürün (4,24 mmol; 1,05 g) 5 mL DMF çözeltisi ilave edildi ve 60-70 °C sıcaklıkta, geri soğutucu altında 10 saat boyunca ısıtıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya (250 mL) döküldü ve bir gece boyunca buzdolabında bekletildi. Oluşan açık sarı katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu (0,66 g; Verim % 50; e.n. 183-184 °C).

IR (ν/cm⁻¹): 3249 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3145, 3118, 3086 (aromatik C-H gerilmesi), 2989, 2938 (alifatik C-H gerilmesi), 1620, 1599 (aromatik C=C gerilmesi, C=N gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1529 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1441 (alifatik C-H asimetrik eğilmesi), 1331 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1172 (amin C-N-C gerilmesi), 919 (nitro C-N gerilmesi), 800 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 103).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,20 (t, 1H, H_d), 8,95 (t, 2H, H_c), 6,21 (t, 1H, H_b), 2,35 (t, 3H, H_a) (Ek 104).



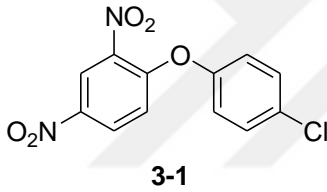
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 170,98 (C₈), 159,89 (C₇), 141,59 (C₆), 139,50 (C₅), 135,10 (C₄), 126,31 (C₃), 96,89 (C₂), 12,55 (C₁) (Ek 105).

MS (m/e): (C₁₀H₇N₅O₇, M.A.:309,19), 309, 228 (Ek 106).

4.1.1.3. 3 Serisi Bileşiklerin Sentezi

4.1.1.3.1. 1-(4-klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen (3-1)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 4-klorfenol (2,46 mmol; 0,32 g), sodyum hidroksit (2,96 mmol; 0,12 g; 1,2 eşdeğer) 5 mL su içerisindeki çözeltisinde çözüldü. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra çözeltinin üzerine 5 mL asetonitril içerisinde çözülmüş 2,4-dinitro-1-klorbenzen çözeltisi (2,46 mmol; 0,5 g) damla damla ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırıldı. Karışım buzlu suya döküldü ve oluşan katı süzülerek kurutuldu (0,67 g; Verim % 92; e.n. 119-121 °C (lit. e.n. 123 °C) (Bhattacharjee ve ark., 2007)).



IR (ν/cm⁻¹): 3106, 3088 (aromatik C-H gerilmesi), 1603 (aromatik C=C gerilmesi), 1516 (NO₂ asimetric gerilmesi), 1347 (NO₂ simetric gerilmesi), 1273 (Ar-O-Ar gerilmesi), 915 (nitro C-N gerilmesi), 833, 785 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi), 741 (C-Cl gerilmesi) (Ek 107).

3a-3d Bileşikleri İçin Genel Yöntem: 1-(4-Klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen (**3-1**) (1 eşdeğer) ve nitrofenol türevlerinin (2-nitrofenol, 3-nitrofenol, 4-nitrofenol ve 2,4-dinitrofenol) (1 eşdeğer) çeşitli bazlar (K₂CO₃, Et₃N, Cs₂CO₃, piridin, NaH; 1,2-2,0 eşdeğer) varlığında DMF, DMSO ya da piridin çözücülerinde oda sıcaklığından başlayarak kademeli olarak geri soğutma sıcaklığına kadar artan sıcaklıklardaki reaksiyonlarında başlangıç maddelerinin reaksiyon vermeden ortamda kaldığı tespit edilmiştir.

Geleneksel ısıtmaya alternatif olarak mikrodalga enerjisinin uygulandığı, sıcaklığın kademeli olarak artırıldığı (150 °C, 200 °C ve 250 °C), K₂CO₃ ya da Et₃N'in baz olarak kullanıldığı, 15-30 dakikalık reaksiyonlarda da başlangıç maddelerinin hiç reaksiyona girmedikleri, hedeflenen ürünlerin (**3a**, **3b**, **3c** ve **3d**) oluşmadığı anlaşılmıştır (Çizelge 4.6.).

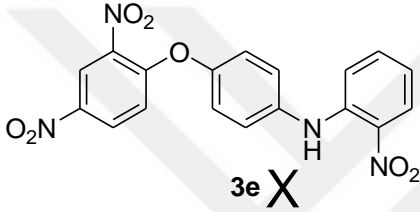
3e-3h Bileşikleri İçin Genel Yöntem: 50 mL'lik tek ağızlı bir balonda nitroanilin türevleri 1,69 mmol; 0,309 g (2,4-dinitroanilin için), 0,234 g (2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-

nitroanilin için) 5 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine potasyum karbonat (3,38 mmol; 0,467 g; 2 eşdeğer) ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda karışıma 5 mL DMF içerisinde çözülmüş 1-(4-klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen çözeltisi (1,69 mmol; 0,5 g) damla damla ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 12 saat (**3g**, **3h**), 16 saat (**3f**), 24 saat (**3e**) saat boyunca kaynatıldı. Başlangıç maddelerinin bittiği İTK (CHCl₃) analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, oluşan katı süzülerek ayrıldı.

Bu yöntem uygulandığında hedeflenen *N*-(4-(2,4-dinitrofenoksi)fenil)nitroanilin (**3e**, **3f**, **3g** ve **3h**) bileşiklerinin yerine **3e-2**, **3f-2**, **3g-2** ve **3h-2** bileşikleri elde edilmiştir.

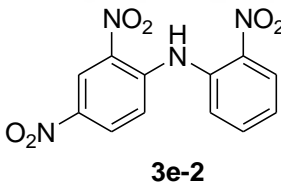
4.1.1.3.2. 2-Nitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (**3e-2**)

0,40 g; e.n. 168-169 °C.



IR (ν/cm⁻¹): 3268 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3105 (aromatik C-H gerilmesi), 1619, 1582 (aromatik C=C gerilmesi), 1500 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1338 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1145 (amin C-N-C gerilmesi), 926 (nitro C-N gerilmesi), 833 ve 741 (1,2,4-trisubstitue

benzen C-H eğilmesi, 1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,2-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 108).

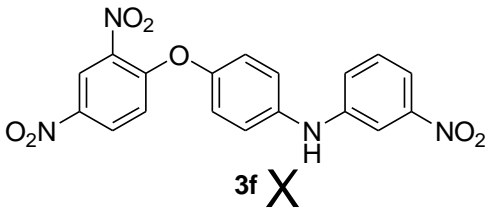


¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,76 (t, 1H), 8,905 (i, *J*= 2,69 Hz, 1H), 8,30 (ii, *J*= 9,43 Hz ve *J*= 2,74 Hz, 1H), 8,20 (i, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,81 (ü, *J*= 7,74 Hz, 1H), 7,73 (i, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,51 (ü, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,36 (i, *J*= 9,47 Hz, 1H) (Ek 109).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 144,99, 143,17, 138,53, 135,61, 133,95, 133,49, 130,25, 127,12, 126,56, 123,52, 118,77 (Ek 110).

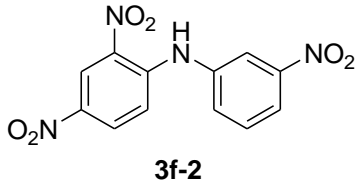
4.1.1.3.3. 3-Nitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (**3f-2**)

0,41 g; e.n. 168-171 °C.



IR Spektrumu (ν/cm⁻¹): 3301 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3110, 3092 (aromatik C-H gerilmesi), 1607, 1586 (aromatik C=C gerilmesi), 1517 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1319 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1151 (amin C-N-C gerilmesi), 919

(nitro C-N gerilmesi), 893, 835, 806 ve 737 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi, 1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 111).



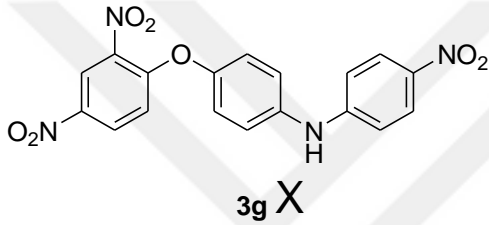
¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,20 (t, 1H), 8,88 (i, J = 2,69 Hz, 1H), 8,24-8,22 (ç, 2H), 8,13 (i, J = 8,18 Hz, 1H), 7,84 (i, J = 8,04 Hz, 1H), 7,74 (ü, J = 8,10 Hz, 1H), 7,28 (i, J = 9,50 Hz, 1H) (Ek 112).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 149,02, 146,00, 140,08, 137,87, 133,17, 131,85, 131,41, 130,20, 123,65, 121,24, 120,25, 117,99, 109,99 (Ek 113).

Element analizi: C₁₂H₈N₄O₆; Hesaplanan: C:47,38 H:2,65 N:18,42; Bulunan: C:46,43 H:2,55 N:16,18.

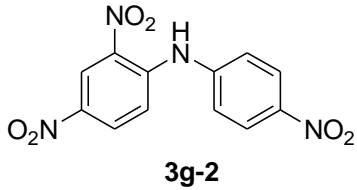
4.1.1.3.4. 4-Nitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3g-2)

0,67 g; e.n. 170-173 °C.



IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3305 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3094 (aromatik C-H gerilmesi), 1616, 1586 (aromatik C=C gerilmesi), 1509 (NO₂ asimetric gerilmesi), 1327 (NO₂ simetric gerilmesi), 1146 (amin C-N-C gerilmesi), 927

(nitro C-N gerilmesi), 836 ve 740 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi, 1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 114).



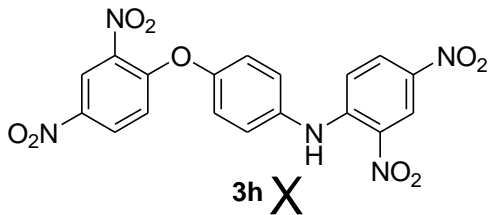
¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,17 (t, 1H), 8,85 (i, J = 2,67 Hz, 1H), 8,305 (ii, J = 9,39 Hz ve J = 2,69 Hz, 1H), 8,26 (i, J = 8,66 Hz, 2H), 7,57-7,53 (ç, 3H) (Ek 115).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 145,80, 143,96, 139,15, 135,26, 129,99, 125,76, 123,45, 122,94, 119,83 (Ek 116).

Element analizi: C₁₂H₈N₄O₆; Hesaplanan: C:47,38 H:2,65 N:18,42; Bulunan: C:47,51 H:2,62 N:17,09.

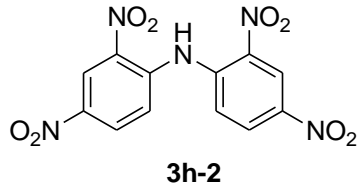
4.1.1.3.5. 2,4-Dinitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3h-2)

0,55 g; e.n. 194-195 °C (lit. e.n. 219°C) (Kempter ve Beerbalk, 1983).



IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3332 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3098 (aromatik C-H gerilmesi), 1583 (aromatik C=C gerilmesi), 1497 (NO₂ asimetric gerilmesi), 1334 (NO₂ simetric gerilmesi), 1145 (amin C-N-C gerilmesi), 912 (nitro C-N gerilmesi),

833 ve 740 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 117).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 11,12 (t, 1H), 8,91 (i, $J= 2,68$ Hz, 2H), 8,47 (ii, $J= 9,25$ Hz ve $J= 2,70$ Hz, 3H), 7,82 (i, $J= 9,25$ Hz, 3H) (Ek 118).

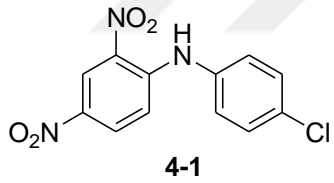
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 141,64, 141,33, 138,38, 129,97, 122,96, 122,69 (Ek 119).

Element analizi: C₁₂H₇N₅O₈; Hesaplanan: C:41,27 H:2,02 N:20,05; Bulunan: C:41,43 H:2,00 N:19,00.

4.1.1.4. 4 Serisi Bileşiklerin Sentezi

4.1.1.4.1. N-(4-klorfenil)-2,4-dinitroanilin (4-1)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 4-kloranilin (9,87 mmol; 1,26 g) ve 2,4-dinitro-1-klorbenzen (9,87 mmol; 2,0 g) 20 mL DMSO içerisinde çözüldü. Çözelti, 100-120 °C sıcaklıkta 10 saat boyunca ısıtıldı. Reaksiyonun bittiği anlaşılınca karışım buzlu suya döküldü, katı 1-2 saat buzdolabında bekletildi ve süzülerek kurutuldu (2,75 g; Verim % 96; e.n. 154-155 °C) (lit e.n. 165 °C) (Janaki ve Rathinemmal, 1987).



IR (v/cm⁻¹): 3300 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3099, 3088 (aromatik C-H gerilmesi), 1615, 1595 (aromatik C=C gerilmesi, N-H eğilmesi), 1517 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1424, 1333 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1221 (amin C-N-C gerilmesi), 924 (nitro C-N gerilmesi), 832, 802 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi ve 1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi), 742 (C-Cl gerilmesi) (Ek 120).

4a-4d ve 4e-4h Bileşikleri İçin Genel Yöntem: N-(4-klorfenil)-2,4-dinitroanilin (1 eşdeğer) ve nitrofenol türevlerinin (2-nitrofenol, 3-nitrofenol, 4-nitrofenol ve 2,4-dinitrofenol) (1 eşdeğer) ya da nitroanilin türevlerinin (2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin ve 2,4-dinitroanilin) (1 eşdeğer) çeşitli bazlar (K₂CO₃, Et₃N, Cs₂CO₃; 1,2-2,0 eşdeğer) varlığında DMF içerisinde oda sıcaklığından geri soğutma sıcaklığına kadar 24-48 saatlik reaksiyonlarında başlangıç maddelerinin hiç dönüşüme uğramadan ortamda kaldığı görülmüştür (Çizelge 4.7.).

Ayrıca mikrodalga enerjisinin uygulandığı, K₂CO₃ ya da Et₃N'in (1,2-2,0 eşdeğer) baz olarak kullanıldığı, 150 °C, 200 °C ve 250 °C gibi çeşitli sıcaklıklarda gerçekleştirilen

reaksiyonlarda da başlangıç maddelerinin hiç reaksiyona girmediği, hedeflenen 2,4-dinitro-*N*-(4-substitüefenoksifenil)anilin (**4a-4d**) ve *N*^l-(2,4-dinitrofenil)-*N*-(substituefenil)benzen-1,4-diamin (**4e-4h**) türevlerinin oluşmadığı tespit edilmiştir (Çizelge 4.7.).

4.1.1.5. 5 Serisi Bileşiklerin Sentezi

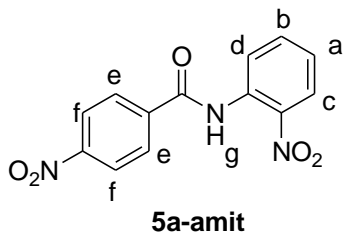
4.1.1.5.1. 4-Nitro-*N*-(nitrofenil)benzamid (**5a-amit ve 5b-amit**)

Genel Yöntem: Anilin türevinin (2-nitroanilin ve 4-nitroanilin) (7,24 mmol; 1,0 g), piridin (8 mL) ve benzende (20 mL) hazırlanmış çözeltisi, 4-nitrobenzoil klorüre (7,24 mmol; 1,34 g) damla damla eklendi. Karışım geri soğutucu altında 1 saat (5a-amit için), 5 saat (5b-amit için) kaynatıldı ve buzlu suya (80-100 mL) döküldü. Organik faz ayrıldı ve sulu faz benzenle (2x10 mL) çekildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂CO₃ (5 mL; % 5'lik) çözeltisi ile yıkandı ve susuz MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda uçurulduğunda oluşan kalıntı, hekzan (15-20 mL) ile muamele edildi. Katı, süzülerek ayrıldı ve hekzan (10 mL) ile yıkandı. Ham ürün, sikloheksan-hekzan karışımından kristallendirildi (Furniss, 1978).

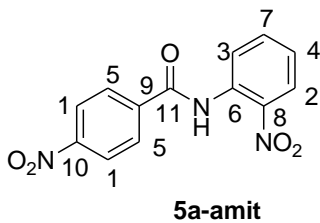
4.1.1.5.1.1. 4-Nitro-*N*-(2-nitrofenil)benzamid (**5a-amit**)

1,32 g; Verim % 63,5; e.n. 222 °C (lit. e.n. 223-224 °C) (Barnett, 1924).

IR (v/cm⁻¹): 3339 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3126, 3109, 3085 (aromatik C-H gerilmesi), 1740 (N-H düzlem dışı eğilmesi), 1672 (C=O gerilmesi), 1698, 1588 (NO₂ gerilmesi), 1551, 1521, 1504 (aromatik C=C gerilmesi), 1113 (alifatik C-N gerilmesi), 739 (1,2-disubstitüe benzen) (Ek 121).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 11,04 (t, 1H, H_g), 8,41 (i, *J*=6,78 Hz, 2H, H_f), 8,19 (i, *J*=9,71 Hz, 2H, H_e), 8,05 (i, *J*=6,79 Hz, 1H, H_d), 7,81-7,73 (ç, *J*=8,12 Hz, 2H, H_c ve H_b), 7,48 (ü, *J*=8,08 Hz, 1H, H_a) (Ek 122).

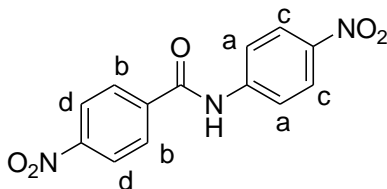


¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 164,38 (C₁₁), 150,26 (C₁₀), 144,04 (C₉ ve C₈), 139,74 (C₇), 134,51 (C₆), 131,24 (C₅), 129,91 (C₄), 126,94 (C₃), 125,62 (C₂), 124,65 (C₁) (Ek 123).

4.1.1.5.1.2. 4-Nitro-N-(4-nitrofenil)benzamid (5b-amit)

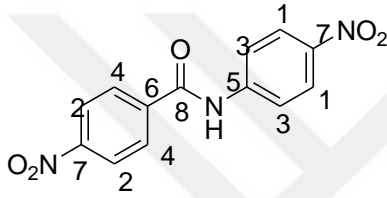
Yeşil katı; 1,43 g; Verim % 68,8; e.n. 270 °C (lit. e.n. 274 °C) (Barnett, 1924)).

IR (ν/cm⁻¹): 3368 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3114, 3079, 3055 (aromatik C-H gerilmesi), 1740 (N-H düzlemdışı eğilmesi), 1683 (C=O gerilmesi), 1612, 1595 (NO₂ gerilmesi), 1519, 1494, 1482 (aromatik C=C gerilmesi), 1175 (alifatik C-N gerilmesi), 864 (1,4-disubstitue benzen) (Ek 124).



5b-amit

¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 8,38 (i, *J*=7,09 Hz, 2H, H_d), 8,28 (i, *J*=7,49 Hz, 2H, H_c), 8,23 (i, 2H, *J*=7,08 Hz, H_b), 8,06 (i, *J*=7,49 Hz, 2H, H_a) (Ek 125).



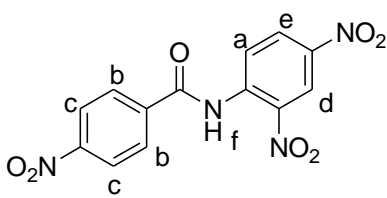
5b-amit

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 165,92 (C₈), 149,98 (C₇), 143,32 (C₆), 140,71 (C₅), 130,08 (C₄), 125,44 (C₃), 123,72 (C₂), 120,43 (C₁) (Ek 126).

4.1.1.5.2. N-(2,4-Dinitrofenil)-4-nitrobenzamid (5c-amit)

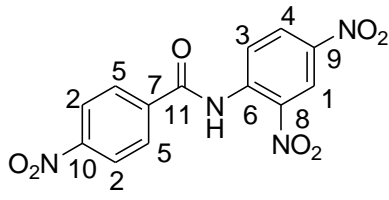
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda, 2,4-dinitroanilin (5,4 mmol; 1,0 g) ve 4-nitrobenzoil klorür (5,4 mmol; 1,01 g) 25 mL DMF de çözüldü. Üzerine baz olarak trietilamin (8,1 mmol; 0,81 g; 1,5 eşdeğer) damla damla ilave edildi ve 40 saat boyunca 125 °C sıcaklıkta ısıtıldı. Karışım buzlu suya dökülerek deney sonlandırıldı. Ham ürün, sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı (0,62 g; Verim: % 35; e.n. 194-195 °C (lit. e.n. 199-200 °C; verim % 36) (Sun ve ark., 2009)).

IR (ν/cm⁻¹): 3328 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3115, 3084 (aromatik C-H gerilmesi), 1695 (C=O gerilmesi), 1599 (N-H düzlem dışı eğilmesi ve aromatik C=C gerilmesi), 1501, 1452 (NO₂ gerilmesi), 1140 (alifatik C-N gerilmesi), 852, 740 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 127).



5c-amit

¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 11,48 (t, 1H, H_f), 8,77 (i, *J*= 2,75 Hz, 1H, H_e), 8,61 (ii, *J*= 8,97 ve 2,66 Hz, 1H, H_d), 8,43 (i, *J*= 8,84 Hz, 1H, H_c), 8,22 (i, *J*= 8,85 Hz, 2H, H_b), 8,06 (i, *J*= 8,99 Hz, 2H, H_a) (Ek 128).



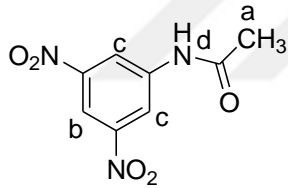
5c-amit

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): 164,60 (C₁₁), 150,32(C₁₀), 143,86 (C₉), 142,07 (C₈), 138,77 (C₇), 136,91 (C₆), 129,97 (C₅), 129,07 (C₄), 126,73 (C₃), 124,41 (C₂), 121,64 (C₁) (Ek 129).

4.1.1.5.3. N-(3,5-Dinitrofenil)asetamit (5d-amit)

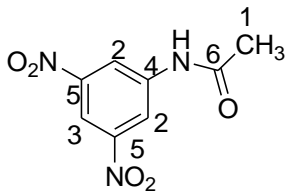
3,5-Dinitroanilin (16,5 mmol; 3,0 g) 10 mL piridinde çözüldükten sonra buz banyosuyla soğutulan çözeltiye asetanhidrit (39,9 mmol; 3,75 mL) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra buzlu suya döküldü. Oluşan yeşil katı süzüldü ve kurutuldu. Ham ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (Bös ve ark., 2001) (3,5 g; Verim % 92; e.n. 189 °C (lit e.n. 191 °C) (Blanksma, 1934)).

IR (ν/cm⁻¹): 3273, 3202 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3097 (aromatik C-H gerilmesi), 2944, 2871 (alifatik C-H gerilmesi), 1683 (amit C=O gerilmesi), 1604 (amit N-H eğilmesi), 1542 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1420, 1340, 1328 (alifatik C-H eğilmesi), 1267, 1252 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1078 (amin C-N-C gerilmesi), 916 (nitro C-N gerilmesi), 818, 728 (1,3,5-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 130).



5d-amit

¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 10,81 (t, 1H, H_d), 8,78 (i, J=2,08 Hz, 2H, H_c), 8,45 (ü, J=2,11 Hz, 1H, H_b), 2,12 (t, 3H, H_a) (Ek 131).



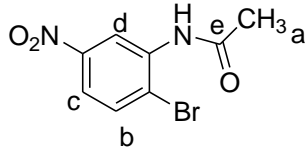
5d-amit

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 170,08 (C₆), 148,62 (C₅), 141,67 (C₄), 118,53 (C₃), 112,43 (C₂), 24,54 (C₁) (Ek 132).

4.1.1.5.4. N-(2-Brom-5-nitrofenil)asetamit (5e-amit)

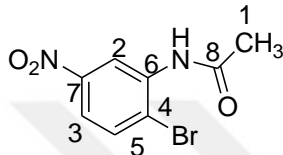
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda, 2-brom-5-nitroanilin (4,6 mmol; 1,0 g), 8 mL buzlu asetik asitte çözüldü. Üzerine katalitik miktarda (3-4 damla) sülfürik asit ve asetanhidrit (10 mmol; 1,02 g; 1 mL; 2,2 eşdeğer) ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 4 saat boyunca kaynatıldı. Bu süre sonunda karışım buzlu suya döküldü, oluşan sarı-yeşil parlak katı süzülerek ayrıldı. Ham ürün etanolden kristallendirildi (0,96 g; Verim: % 81; e.n. 182 °C (lit. e.n. 187 °C, verim: % 93) (Hrobarik, 2010)).

IR (ν/cm^{-1}): 3290 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3104, 3025 (aromatik C-H gerilmesi), 2971, 2936 (alifatik C-H gerilmesi), 1663 (amit C=O gerilmesi), 1608 (amit N-H eğilmesi), 1537 (NO_2 asimetrik gerilmesi), 1456, 1350, 1328 (alifatik C-H eğilmesi), 1298 (NO_2 simetrik gerilmesi), 1033 (amin C-N-C gerilmesi), 894 (C-Br gerilmesi), 826, 737 (1,2,4-trisubstitüe benzen C-H eğilmesi) (Ek 133).



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO, ppm): δ 9,74 (t, 1H, H_e), 8,56 (i, $J=2,62$ Hz, 1H, H_d), 7,95-7,89 (ç, 2H, H_b ve H_c), 2,14 (t, 3H, H_a) (Ek 134).

5e-amit



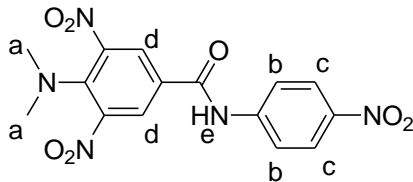
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO, ppm): δ 169,63 (C₈), 147,23 (C₇), 137,96 (C₆), 134,35 (C₅), 120,965 (C₄), 120,50 (C₂ ve C₃), 23,89 (C₁) (Ek 135).

5e-amit

4.1.1.5.5. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro-*N*-(4-nitrofenil)benzamid (5f-amit)

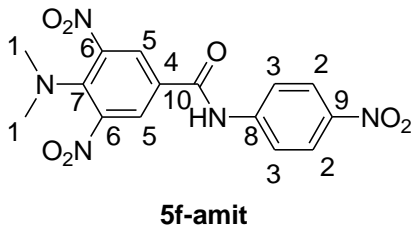
50 mL'lik balonda 4-(dimetilamino)-3,5-dinitrobenzoik asit (1,0 mmol; 0,26 g), 4-nitroanilin (1,5 mmol; 0,21 g), disikloheksilkarbodiimit (DCC) (1,3 mmol; 0,27 g) ve dimetilaminopiridin (DMAP) (0,3 mmol; 0,04 g) 5 mL diklormetan içerisinde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Organik faz etil asetata alınarak, su ile yıkandı ve susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücü, döner buharlaştırıcıda uçurulduktan sonra oluşan turuncu katı, etil asetat-etanol karışımı ile yıkanarak saflaştırıldı (George ve ark., 2006). (0,2 g; Verim % 53; e.n: 266-268 °C).

IR (ν/cm^{-1}): 3422 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3073 (aromatik C-H gerilmesi), 2889 (alifatik C-H gerilmesi), 1684 (C=O gerilmesi), 1613, 1594, 1456 (N-H eğilmesi ve aromatik C=C gerilmesi), 1528-1498 (NO_2 asimetrik gerilmesi), 1361 (alifatik C-H düzlem içi eğilmesi), 1404 (C-N gerilmesi), 1329-1298 (NO_2 simetrik gerilmesi), 1100, 1069 (amin C-N-C gerilmesi), 851, 749 (aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi) (Ek 136).



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO, ppm): δ 10,88 (t, 1H, H_e), 8,64 (t, 2H, H_d), 8,255 (i, $J=8,97$ Hz, 2H, H_c), 7,99 (i, $J=9,01$ Hz, 2H, H_b), 2,81 (t, 6H, H_a) (Ek 137).

5f-amit

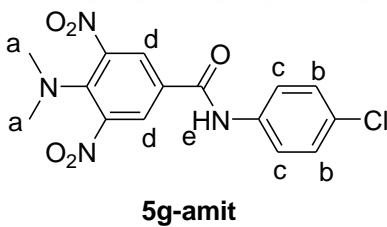


¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 162,58 (C₁₀), 145,33 (C₉), 143,17 (C₈), 143,05 (C₇), 141,13 (C₆), 130,29 (C₅), 125,26 (C₄), 124,01 (C₃), 120,43 (C₂), 42,42 (C₁) (Ek 138).

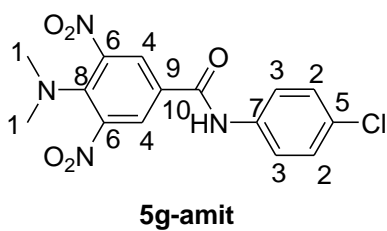
4.1.1.5.6. *N*-(4-Klorfenil)-4-(dimetilamino)-3,5-dinitrobenzamid (5g-amit)

50 mL'lik balonda 4-(dimetilamino)-3,5-dinitrobenzoik asit (1,0 mmol; 0,26 g), 4-kloroanilin (1,5 mmol; 0,2 g), DCC (1,3 mmol; 0,27 g) ve DMAP (0,3 mmol; 0,04 g) 5 mL DCM içerisinde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışım, etil asetat ile çekildi, organik faz su ile yıkandı ve susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücüsü uçurulduktan sonra parlak turuncu katı, etanol ile yıkanarak saflaştırıldı (George ve ark., 2006) (0,27 g; Verim % 74; e.n. 170-174 °C).

IR (ν/cm⁻¹): 3420-3323 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3073 (aromatik C-H gerilmesi), 2889 (alifatik C-H gerilmesi), 2118 (*N,N*-disikloheksilkarbodiimit N=C=N gerilmesi), 1684 (C=O gerilmesi), 1613, 1594 (N-H eğilmesi ve aromatik C=C gerilmesi), 1528-1498 (-NO₂ asimetrik gerilmesi), 1361 (alifatik C-H düzlem içi eğilmesi), 1404 (C-N gerilmesi), 1329-1298 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1100, 1069 (amin C-N-C gerilmesi), 851, 749 (aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi) (Ek 139).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 10,54 (t, 1H, H_e), 8,64 (t, 2H, H_d), 7,78 (i, *J*=8,87 Hz, 2H, H_d), 7,435 (i, *J*=8,86 Hz, 2H, H_c), 2,82 (t, 6H, H_a) (Ek 140).

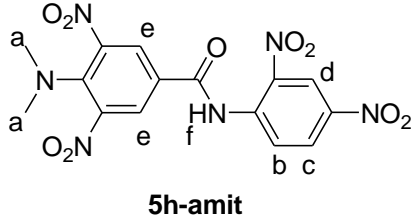


¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): 161,95 (C₁₀), 143,25 (C₉), 140,91 (C₈), 138,03 (C₇), 129,96 (C₆), 129,09 (C₅), 128,17 (C₄), 124,79 (C₃), 122,37 (C₂), 42,39 (C₁) (Ek 141).

4.1.1.5.7. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro-*N*-(2,4-dinitrofenil)benzamid (5h-amit)

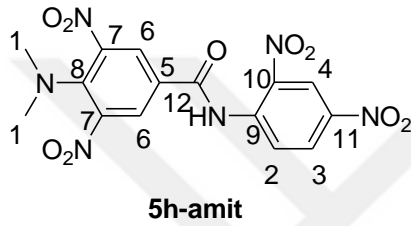
50 mL'lik balonda 4-(dimetilamino)-3,5-dinitrobenzoik asit (1,0 mmol; 0,26 g), 2,4-dinitroanilin (1,5 mmol; 0,27 g), DCC (1,3 mmol; 0,27 g) ve DMAP (0,3 mmol; 0,04 g) 5 mL DCM içerisinde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. **5f-amit** sentezindeki deneysel işlemlere benzer şekilde sonlandırma ve saflaştırma yapıldı (George ve ark., 2006). (0,21 g; Verim: % 50; e.n: 197-199 °C)

IR (ν/cm^{-1}): 3345 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3117, 3062 (aromatik C-H gerilmesi), 2929 (alifatik C-H gerilmesi), 1703 (C=O gerilmesi), 1602, 1536 (N-H eğilmesi ve aromatik C=C gerilmesi), 1496 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1402 (C-N gerilmesi), 1334-1241 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1131, 1069 (amin C-N gerilmesi), 853, 740 (aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi) (Ek 142).



5h-amit

¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): 11,32 (t, 1H, H_f), 8,72 (t, 1H, H_e), 8,62 (t, 1H, H_d), 8,59 (ii, $J=8,96$ ve $2,63$ Hz, 1H, H_c), 7,93 (i, $J=8,98$ Hz, 1H, H_b), 2,84 (t, 6H, H_a) (Ek 143).



5h-amit

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): 162,38 (C₁₂), 143,81 (C₁₁), 143,02 (C₁₀), 142,23 (C₉), 141,62 (C₈), 136,82 (C₇), 130,42 (C₆), 128,97 (C₅), 126,80 (C₄), 122,27 (C₃), 121,64 (C₂), 42,52 (C₁) (Ek 144).

4.1.1.5.8. (Z)-N-(klor(4-nitrofenil)metilen)-4-nitrofenilamin (5b-imidoil klorür)

50 mL'lik iki ağızlı bir balonda 5b-amit bileşiği (1,74 mmol; 0,5 g) 4 mL piridin içerisinde çözüldü. Buz banyosuyla soğutulmuş reaksiyon ortamına (2,61 mmol; 0,54 g; 1,5 eşdeğer) fosforpentaklorür parça parça ilave edildi ve 110 °C sıcaklıkta 13 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda amit türevinin bittiği anlaşılınca saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki basamağa geçildi. İkinci basamakta iki farklı yöntem uygulandı.

1. Yöntem: Ortama dietil malonatın sodyum tuzu (5,22 mmol; 0,95 g; 3 eşdeğer) eklenerek 110 °C sıcaklıkta ısıtıldı. 6 saat içerisinde başlangıç maddesi tamamen harcandı. Karışım, buzlu suya döküldü, oda sıcaklığında yarım saat karıştırıldı. Oluşan katılar süzülür, bol suyla yıkanarak kurutuldu. Yapılan analizler ışığında, elde edilen maddenin, başlangıç maddesi olan, amit türevi (**5b-amit**) olduğu tespit edildi.

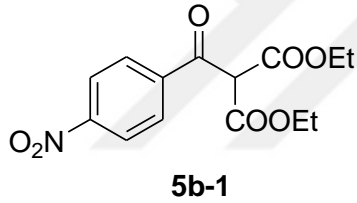
2. Yöntem: Reaksiyon ortamına dietilmalonat (1 eşdeğer) ve piperidin (5-6 damla) ilave edilerek oda sıcaklığında 30 saat karıştırıldı. Bu süre içerisinde reaksiyonun tamamlanmadığı tespit edilince 110 °C'de 3-4 saat içerisinde reaksiyonun bittiği gözlemlendi. Ancak, benzer şekilde deney sonunda elde edilen maddenin, **5b-amit** başlangıç maddesi olduğu, erime noktası ve IR analiziyle belirlendi.

Bu sentez yönteminin başarılı olmaması nedeniyle alternatif bir yöntem geliştirilmiştir. Uygulanan yeni yöntemin deneysel verileri aşağıda verilmiştir.

5b-1, 5b-2, 5d-1, 5d-2, 5f-1 ve 5f-2 başlangıç maddeleri literatürde bilinen maddeler olduğu için IR analizi, sentezin sonraki basamağına geçmek için yeterli olmuştur.

4.1.1.5.9. Dietil *p*-nitrobenzoilmalonat (5b-1)

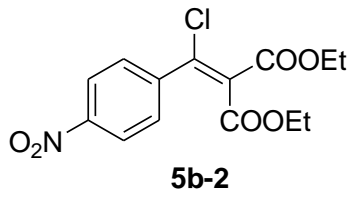
Buz banyosunda, azot atmosferindeki, 100 mL'lik iki ağızlı bir balonda, susuz magnezyum klorür (5,39 mmol; 0,51 g) ve 10 mL asetonitril 5 dk karıştırıldı. Üzerine dietilmalonat (5,39 mmol; 0,86 g, 0,82 mL) ve trietilamin (10,8 mmol; 1,09 g, 1,5 mL; 2,0 eşdeğer) eklenerek 15 dk daha karıştırıldı. Ortama 5 mL asetonitrilde çözülmüş 4-nitrobenzoilklorür (5,39 mmol; 1,0 g) damla damla ilave edildi ve 1 saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım 100 mL buzlu suya döküldü, 3N 10 mL HCl ile etkileştirildi ve eterle (3x50 mL) çekildi. Birleştirilen organik fazlar, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra eter, döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün hekzan:etil asetat (1:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi (R_f: 0,5) ile saflaştırıldı (More ve ark., 2011; Goff ve ark., 2015). Açık sarı, viskoz sıvı; 1,08 g; Verim % 65 (More ve ark., 2011).



IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3113, 3082 (aromatik C-H gerilmesi), 2985, 2941, 2908, 2874 (alifatik C-H gerilmesi), 1752, 1730, 1699 (ester ve keton C=O gerilmeleri), 1605 (aromatik C=C gerilmesi), 1525 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1410, 1370 (alifatik C-H eğilmesi), 1347 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1244 ve 1145 (ester C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmesi), 1008 (nitro C-N gerilmesi), 854 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 145).

4.1.1.5.10. Dietil 2-(kloro(4-nitrofenil)metilen)malonat (5b-2)

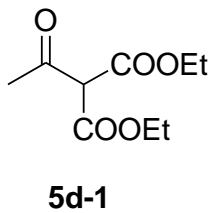
Buz banyosuyla soğutulan, 50 mL'lik iki ağızlı bir balona, dietil *p*-nitrobenzoilmalonat (0,97 mmol; 0,3 g) tartıldı. Üzerine sırasıyla POCl₃ (5,43 mmol; 0,83 g, 0,5 mL; 5,6 eşdeğer) ve Et₃N (1,16 mmol; 0,12 g, 0,16 mL; 1,2 eşdeğer) yavaş yavaş eklendi ve 15 dk bu sıcaklıkta karıştırıldı. 110 °C'de 4 saat ısıtıldıktan sonra doygun sodyum karbonat çözeltisiyle ile nötralleştirildi. Karışım sikloheksan ile (3x15 mL) çekildi. Birleştirilen organik fazlar, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü, döner buharlaştırıcıda indirgenmiş basınçta uçuruldu. Ham ürün, hekzan:etil asetat (5:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi (R_f: 0,4) ile saflaştırıldı (More ve ark., 2011; Goff ve ark., 2015). Şeffaf, viskoz sıvı; 0,19 g; Verim % 60 (More ve ark., 2011).



IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3110, 3081 (aromatik C-H gerilmesi), 2984, 2940, 2872 (alifatik C-H gerilmesi), 1730 (ester C=O gerilmeleri), 1602, 1594 (aromatik C=C gerilmesi), 1524 (NO_2 asimetrik gerilmesi), 1446, 1368 (alifatik C-H eğilmesi), 1348 (NO_2 simetrik gerilmesi), 1247 ve 1211 (ester C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmesi), 1014 (nitro C-N gerilmesi), 851 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi), 755 (C-Cl gerilmesi) (Ek 146).

4.1.1.5.11. Dietil 2-asetilmalonat (5d-1)

Buz banyosunda, azot atmosferindeki, 100 mL'lik iki ağızlı bir balonda, susuz magnezyum klorür (31,85 mmol; 3,03 g) ve 25 mL asetonitril 5 dk karıştırıldı. Üzerine dietilmalonat (31,85 mmol; 5,1 g, 4,85 mL) ve trietilamin (63,7 mmol; 6,44 g, 8,88 mL; 2,0 eşdeğer) eklenerek 15 dk daha karıştırıldı. Ortama 10 mL asetonitrilde çözülmüş asetil klorür (31,85 mmol; 2,5 g; 2,26 mL) damla damla ilave edildi ve 1 saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım 100 mL buzlu suya döküldü, 3N HCl ile pH:2-3 değerine getirildi ve eterle (3x50 mL) çekildi. Birleştirilen organik fazlar, susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra eter, döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün hekzan:etil asetat (9:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi (R_f : 0,4) ile saflaştırıldı (More ve ark., 2011; Goff ve ark., 2015). Renksiz, viskoz sıvı; 3,86 g; Verim % 60.

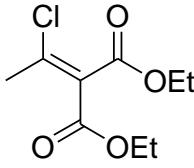


IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 2983, 2940, 2908, 2876 (alifatik C-H gerilmesi), 1727, 1644 (ester ve keton C=O gerilmeleri), 1370 (alifatik C-H eğilmesi), 1239 ve 1085 (ester C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmesi) (Ek 147).

4.1.1.5.12. Dietil 2-(1-kloroetiliden)malonat (5d-2)

Buz banyosuyla soğutulan, 50 mL'lik iki ağızlı bir balona, dietil 2-asetilmalonat (28,68 mmol; 5,8 g) tartıldı. Üzerine sırasıyla POCl_3 (172,10 mmol; 26,38 g, 16,04 mL; 6,0 eşdeğer) ve Et_3N (34,41 mmol; 3,48 g, 4,79 mL; 1,2 eşdeğer) yavaş yavaş eklendi ve 15 dk bu sıcaklıkta karıştırıldı. 110 °C sıcaklıkta, 4 saat ısıtıldıktan sonra doygun sodyum karbonat çözeltisi ile nötrleştirildi. Karışım kloroform ile (3x50 mL) çekildi. Birleştirilen organik fazlar, susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü, döner buharlaştırıcıda indirgenmiş basınçta uçuruldu. Ham ürün hekzan:etil asetat (9:1) çözücü sisteminde kolon

kromatografisi (R_f : 0,6) ile saflaştırıldı (More ve ark., 2011; Goff ve ark., 2015). Açık sarı, viskoz sıvı; 3,16 g; Verim % 50.

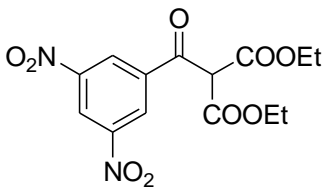


5d-2

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 2983, 2939, 2906, 2874 (alifatik C-H gerilmesi), 1724 (ester C=O gerilmeleri), 1631, 1594 (aromatik C=C gerilmesi), 1465, 1367 (alifatik C-H eğilmesi), 1231 (ester C-O-C asimetric ve simetrik gerilmesi), 673 (C-Cl gerilmesi) (Ek 148).

4.1.1.5.13. Dietil 3,5-dinitrobenzoilmalonat (5f-1)

Buz banyosunda, azot atmosferindeki, 100 mL'lik iki ağızlı bir balonda, susuz magnezyum klorür (13,01 mmol; 1,24 g) ve 20 mL asetonitril 5 dk karıştırıldı. Üzerine dietilmalonat (13,01 mmol; 2,08 g, 1,98 mL) ve trietilamin (26,02 mmol; 2,63 g, 3,63 mL; 2,0 eşdeğer) eklenerek 15 dk daha karıştırıldı. Ortama 5 mL asetonitrilde çözülmüş 3,5-dinitrobenzoil klorür (13,01 mmol; 3,0 g) damla damla ilave edildi ve 1 saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra 60 °C sıcaklıkta 3 saat boyunca ısıtıldı. Bu süre sonunda karışım 100 mL buzlu suya döküldü, 3N HCl ile pH:2-3 değerine getirildi ve eterle (3x50 mL) çekildi. Birleştirilen organik fazlar, susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra eter, döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün hekzan:etil asetat (9:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi (R_f : 0,6) ile saflaştırıldı (More ve ark., 2011; Goff ve ark., 2015) Renksiz, viskoz sıvı; 2,53 g; Verim % 55.

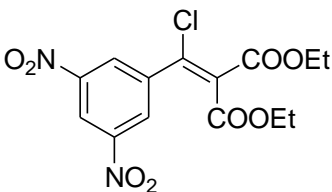


5f-1

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3100 (aromatik C-H gerilmesi), 2987 (alifatik C-H gerilmesi), 1709 (ester ve keton C=O gerilmeleri), 1629 (aromatik C=C gerilmesi), 1546 (NO_2 asimetric gerilmesi), 1418 (alifatik C-H eğilmesi), 1345 (NO_2 simetrik gerilmesi), 1220 ve 1091 (ester C-O-C asimetric ve simetrik gerilmesi), 1032 (nitro C-N gerilmesi) (Ek 149).

4.1.1.5.14. Dietil 2-(kloro(3,5-dinitrofenil)metilen)malonat (5f-2)

Buz banyosuyla soğutulan, 50 mL'lik iki ağızlı bir balona, dietil 3,5-dinitrobenzoilmalonat (5f-1) (10,53 mmol; 3,73 g) tartıldı. Üzerine sırasıyla $POCl_3$ (42,11 mmol; 6,46 g, 3,93 mL; 4,0 eşdeğer) ve Et_3N (12,63 mmol; 1,27 g, 1,76 mL; 1,2 eşdeğer) yavaş yavaş eklendi ve 15 dk bu sıcaklıkta karıştırıldı. 110 °C'de 4 saat ısıtıldıktan sonra doygun sodyum karbonat ile nötrleştirildi. Karışım kloroform ile (3x30 mL) çekildi. Birleştirilen organik fazlar, susuz Na_2SO_4



5f-2

üzerinden kurutulduktan sonra çözücü, döner buharlaştırıcıda indirgenmiş basınçta uçuruldu. Ham ürün hekzan:etil asetat (8:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi (R_f : 0,5) ile saflaştırıldı (More ve ark., 2011; Goff ve ark., 2015). Açık sarı, viskoz sıvı; 2,43 g; Verim % 62.

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3095 (aromatik C-H gerilmesi), 2984, 2939, 2905, 2877 (alifatik C-H gerilmesi), 1727 (ester C=O gerilmeleri), 1619 (aromatik C=C gerilmesi), 1540 (NO_2 asimetrik gerilmesi), 1446 (alifatik C-H eğilmesi), 1343 (NO_2 simetrik gerilmesi), 1220 (ester C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmesi), 1084 (nitro C-N gerilmesi), 728 (C-Cl gerilmesi) (Ek 150).

4.1.1.5.15. Dietil 2-((4-nitrofenilamino)(4-nitrofenil)metilen)malonat (5b-3)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda **5b-2** bileşiği (0,61 mmol; 0,2 g; 1 eşdeğer) 3 mL DMF içerisinde çözüldü ve üzerine 4-nitroanilin (0,76 mmol; 84 mg; 1 eşdeğer) ve potasyum karbonat (0,854 mmol; 0,12 g; 1,4 eşdeğer) eklenerek 140 °C sıcaklıkta 1 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda karışım, buzlu suya (50 mL) döküldü ve DCM (3x25 mL) ile çekildi. Elde edilen ürünün erime noktası ve IR analizinden polimer yapıda ürün olduğu anlaşıldı.

Aynı miktarlardaki başlangıç maddelerinin kullanıldığı, sıcaklığın oda sıcaklığından 130 °C' e kadar yükseltildiği reaksiyonda başlangıç maddelerinin hiç reaksiyon vermediği, 130-140 °C sıcaklık aralığında ise polimerleşmenin hedeflenen reaksiyona göre daha baskın olduğu tespit edildi.

Başka bir deneyde; 1,4 eşdeğer anilin türevi (0,854 mmol; 0,12 g) kullanıldı ve reaksiyon sıcaklığı kontrollü şekilde arttırıldı. Bu koşullarda, dimer, oligomer yapıdaki yan ürünlerin daha çok oluştuğu, 5b-3 bileşiğinin düşük oranda meydana geldiği tespit edildi.

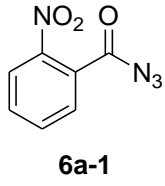
Sonuç olarak, kinolon türevlerinin (**5 serisi**) sentezi için uygulanan iki yöntem de başarılı olmamıştır.

4.1.1.6. 6 Serisi Bileşiklerin Sentezi

4.1.1.6.1. 2-Nitrobenzoilazit (6a-1) Sentezi

50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, sodyum azotür (5,49 mmol; 0,36 g; 1,7 eşdeğer) 2,5 mL suda çözüldü. Buz banyosuyla soğutulan deney ortamına 4 mL aseton içerisinde çözülmüş olan 2-nitrobenzoil klorür (3,23 mmol; 0,6 g) 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Bu sıcaklıkta 1 saat daha karıştırıldıktan sonra, ortama 15 mL su ilave edildi ve yarım

saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan krem rengi katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu. 0,58 g; Verim % 92; e.n. 36-37 °C (lit. e.n. 36-37 °C) (Gunther ve ark., 1983).

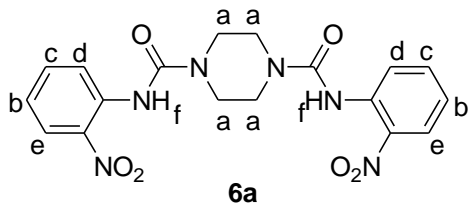


IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3116, 3096, 3082, 3047 (aromatik C-H gerilmesi), 2184, 2139 (azit gerilmesi), 1682 (C=O gerilmesi), 1603 (aromatik C=C gerilmesi), 1535 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1377 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1246 (C-N gerilmesi), 997 (nitro C-N gerilmesi), 762 (1,2-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 151).

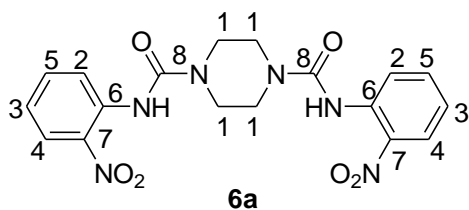
4.1.1.6.2. *N*¹,*N*⁴-Bis(2-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6a)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda, 2-nitrobenzoilazit (1,29 mmol; 0,25 g; 2,0 eşdeğer) ve piperazin (0,647 mmol; 56 mg) 3 mL toluen içerisinde çözüldü. Geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldıktan sonra yapılan İTK analizinde (Hekzan:EtOAc/1:1) başlangıç maddelerinin tamamen bittiği, yeni bir ürünün oluştuğu gözlemlendi. Toluene, döner buharlaştırıcı ile indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı. Ortamda oluşan civev sarısı katı kurutuldu, sıcak asetonla yıkanarak saflaştırıldı (0,21 g; Verim % 78, e.n. 255-257 °C).

IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3343 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3131, 3102 (aromatik C-H gerilmesi), 2992, 2919, 2865 (alifatik C-H gerilmesi), 1672 (aromatik C=O gerilmesi), 1644 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1585 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1498, 1432 (alifatik C-H eğilmesi), 1338 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1244, 1142 (aromatik C-N-C gerilmesi), 990 (nitro C-N gerilmesi), 742 (1,2-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 152).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 9,31 (t, 2H, H_f), 7,89 (i, *J*= 8,91 Hz, 2H, H_e), 7,61-7,58 (ç, 4H, H_d ve H_c), 7,21-7,17 (ç, 2H, H_b), 3,49 (t, 8H, H_a) (Ek 153).



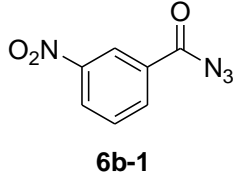
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 154,81 (C₈), 141,37 (C₇), 134,90 (C₆), 134,53 (C₅), 125,56 (C₄), 124,45 (C₃), 123,56 (C₂), 44,31 (C₁) (Ek 154).

Element analizi: C₁₈H₁₈N₆O₆; Hesaplanan: C:52,17 H:4,38 N:20,28; Bulunan: C:53,05 H: 4,42 N:19,98.

4.1.1.6.3 3-Nitrobenzoilazit (6b-1) Sentezi

50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, sodyum azotür (5,49 mmol; 0,36 g; 1,7 eşdeğer) 2 mL suda çözüldü. Buz banyosuyla soğutulan deney ortamına 5 mL aseton içerisinde çözülmüş

olan 3-nitrobenzoil klorür (3,23 mmol; 0,6 g) 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Bu sıcaklıkta 1 saatin sonunda ortama 20 mL su ilave edildi ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan beyaz katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu. 0,57 g; Verim % 91; e.n. 66-67 °C (lit. e.n. 67-69 °C) (Gunther ve ark., 1983).

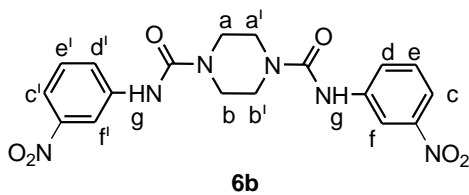


IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3110, 3093 (aromatik C-H gerilmesi), 2199, 2153 (azit gerilmesi), 1685 (C=O gerilmesi), 1615 (aromatik C=C gerilmesi), 1526, (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1347 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1289 (C-N gerilmesi), 1015 (nitro C-N gerilmesi), 853, 736 (1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 155).

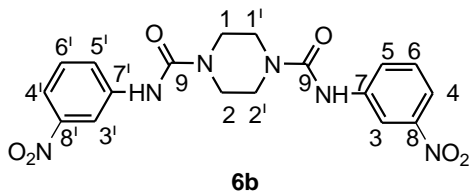
4.1.1.6.4. *N*¹,*N*⁴-Bis(3-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6b)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda, 3-nitrobenzoilazit (1,29 mmol; 0,25 g; 2,0 eşdeğer) ve piperazin (0,647 mmol; 56 mg) 3 mL toluen içerisinde çözüldü. Geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldıktan sonra toluen, döner buharlaştırıcı ile indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı. Ortamda oluşan açık sarı katı kurutuldu, hekzan:etil asetat (1:3) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (0,257 g; Verim % 96).

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3437 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3094, 3017 (aromatik C-H gerilmesi), 2920, 2871, 2855 (alifatik C-H gerilmesi), 1671 (amit C=O gerilmesi), 1633 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1520 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1479, 1429 (alifatik C-H eğilmesi), 1344 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1289 (amit C-N-C gerilmesi), 993 (nitro C-N gerilmesi), 810, 718 (1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 156).



¹H-NMR (600 MHz, DMSO, ppm): δ 9,10 (t, 1H, H_g), 8,45 (t, 1H, H_{f'}), 8,30 (i, *J*=8,05 Hz, 1H, H_{c'}), 8,25 (t, 1H, H_f), 7,88 (ü, *J*=8,19 Hz, 2H, H_{e'} ve H_{d'}), 7,78-7,74 (ç, 3H, H_e, H_d), 7,51 (ü, *J*=8,16 Hz, 1H, H_c), 3,70-3,39 (ç, 8H, H_{b'}, H_b, H_{a'}, H_a) (Ek 157).

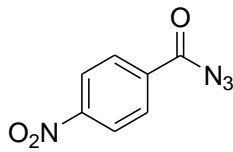


¹³C-NMR (150 MHz, DMSO, ppm): 167,43 (C₉), 154,92 (C_{8'}), 148,33, 148,15 (C₈), 142,29 (C_{7'}), 137,70 (C₇), 133,88 (C_{6'}), 130,70 (C₆), 130,11 (C_{5'}), 125,67 (C₅), 124,78 (C_{4'}), 122,45 (C₄), 116,61 (C_{3'}), 113,73 (C₃), 47,32, 44,13, 43,89, 42,12 (C_{2'}, C₂, C_{1'}, C₁). (Ek 158).

Element analizi: C₁₈H₁₈N₆O₆; Hesaplanan: C:52,17 H:4,38 N:20,28; Bulunan: C:53,98 H: 4,33 N:16,96.

4.1.1.6.5. 4-Nitrobenzoilazit (6c-1) Sentezi

50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, sodyum azotür (8,01 mmol; 0,52 g; 1,6 eşdeğer) 2,5 mL suda çözüldü. Buz banyosuyla soğutulan deney ortamına 8 mL aseton içerisinde çözülmüş olan 4-nitrobenzoil klorür (5,0 mmol; 0,93 g) 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Bu sıcaklıkta yarım saat daha karıştırıldığında başlangıç maddelerinin tükendiği gözlemlendi. Bunun üzerine, ortama 10 mL su ilave edildi ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan beyaz kristaller süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu (0,60g; Verim % 63; e.n. 71-72 °C (lit. e.n. 70-72 °C) (Hwang ve ark., 2014).



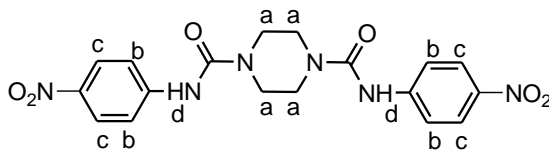
6c-1

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3110, 3078, 3056 (aromatik C-H gerilmesi), 2184, 2139 (azit gerilmesi), 1691 (C=O gerilmesi), 1604 (aromatik C=C gerilmesi), 1534 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1350 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1227 (C-N gerilmesi), 990 (nitro C-N gerilmesi), 844 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 159).

4.1.1.6.6. *N*¹,*N*⁴-Bis(4-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6c)

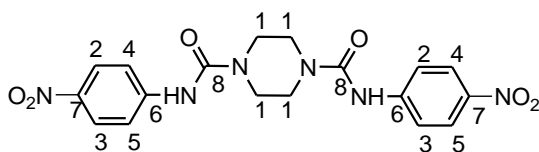
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda, 4-nitrobenzoilazit (0,77 mmol; 0,15 g; 2,0 eşdeğer) ve piperazin (0,38 mmol; 33 mg) 3 mL toluen içerisinde çözüldü. Geri soğutucu altında yarım saat kaynatıldıktan sonra toluen, döner buharlaştırıcı ile indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı. Ortamda oluşan krem rengi katı kurutuldu ve asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırıldı (0,14 g; Verim % 88; e.n. 283-285°C).

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3281 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3140, 3104, 3075 (aromatik C-H gerilmesi), 2932, 2892, 2859 (alifatik C-H gerilmesi), 1682 (amit C=O gerilmesi), 1621, 1593 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1505 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1461, 1416 (alifatik C-H eğilmesi), 1327 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1233, 1110 (amit C-N-C gerilmesi), 988 (nitro C-N gerilmesi), 845 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 160).



6c

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 9,31 (t, 2H, H_d), 8,265 (ii, *J* = 6,84 ve 2,03 Hz, 4H, H_c), 8,12 (ii, *J* = 8,10 ve 2,55 Hz, 4H, H_b), 3,51 (t, 8H, H_a) (Ek 161).



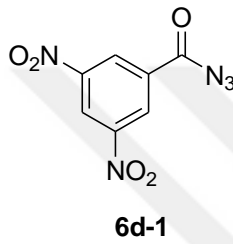
6c

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 167,88 (C₈), 148,40 (C₇), 142,38 (C₆), 128,92 (C₅), 125,28 (C₄), 124,34 (C₃), 118,38 (C₂), 47,29 (C₁) (Ek 162).

Element analizi: C₁₈H₁₈N₆O₆; Hesaplanan: C:52,17 H:4,38 N:20,28; Bulunan: C:52,06 H: 4,18 N:17,26.

4.1.1.6.7. 3,5-Dinitrobenzoilazit (6d-1) Sentezi

50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, sodyum azotür (4,42 mmol; 0,29 g; 1,7 eşdeğer) 2 mL suda çözüldü. Buz banyosuyla soğutulan deney ortamına 5 mL aseton içerisinde çözülmüş olan 3,5-dinitrobenzoil klorür (2,60 mmol; 0,6 g) 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Yarım saat sonunda ortama 30 mL su ilave edildi ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan kremrengi katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu. 0,48 g; Verim % 78; e.n. 102-104°C (lit. e.n. 104-106°C) (Basavaprabhu ve ark., 2010).

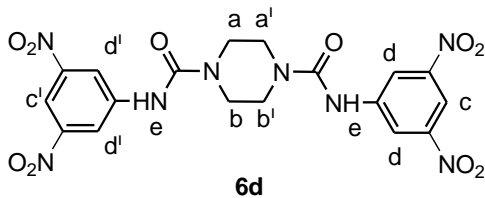


IR Spektrumu (ν/cm⁻¹): 3104 (aromatik C-H gerilmesi), 2228, 2152 (azit gerilmesi), 1686 (C=O gerilmesi), 1629 (aromatik C=C gerilmesi), 1535 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1345 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1255 (C-N gerilmesi), 922 (nitro C-N gerilmesi), 712 (1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 163).

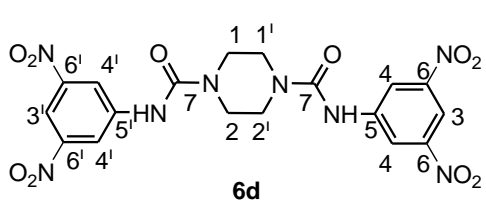
4.1.1.6.8. N¹,N⁴-Bis(3,5-dinitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6d)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda, 3,5-dinitrobenzoilazit (1,05 mmol; 0,25 g; 2,0 eşdeğer) ve piperazin (0,527 mmol; 45,4 mg) 3 mL toluen içerisinde çözüldü. Geri soğutucu altında 1,5 saat kaynatıldıktan sonra toluen, döner buharlaştırıcı ile indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı. Oluşan açık sarı katı kurutuldu, hekzan:etil asetat (1:3) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (0,24 g; Verim % 91, e.n. 284-286 °C).

IR Spektrumu (ν/cm⁻¹): 3320 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3104 (aromatik C-H gerilmesi), 2932, 2910, 2874 (alifatik C-H gerilmesi), 1678 (aromatik C=O gerilmesi), 1619 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1535 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1479, 1431 (alifatik C-H eğilmesi), 1345 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1251 (aromatik C-N-C gerilmesi), 921 (nitro C-N gerilmesi), 729 (1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 164).



¹H-NMR (600 MHz, DMSO, ppm): δ 9,55 (t, 1H, H_e), 8,87 (t, 1H, H_{c'}), 8,80 (t, 2H, H_{d'}), 8,67 (t, 2H, H_d), 8,38 (t, 1H, H_c), 3,73-3,41 (ç, 8H, H_{b'}, H_b, H_{a'}, H_a) (Ek 165).



¹³C-NMR (150 MHz, DMSO, ppm): 165,53 (C₇), 154,44 (C_{6'}), 148,65, 148,53 (C₆), 143,46 (C_{5'}), 139,18 (C₅), 128,10 (C_{4'}), 119,67 (C₄), 118,70 (C_{3'}), 111,06 (C₃), 47,14-42,16 (C_{2'}, C₂, C_{1'}, C₁) (Ek 166).

Element analizi: C₁₈H₁₆N₈O₁₀; Hesaplanan: C:42,86 H:3,20 N:22,22; Bulunan: C:46,66 H: 4,25 N:17,98.

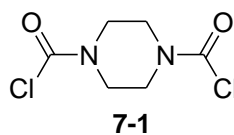
4.1.1.7. 7 Serisi Bileşiklerin Sentezi

Piperazin türevi bileşiklerin (**7 serisi**) sentezi için öncelikle piperazinin fosgenle reaksiyonu sonucunda 1,4-bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ara ürününün sentezi gerçekleştirilmiştir.

4.1.1.7.1. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (7-1)

100 mL'lik iki ağızlı bir balonda piperazin (11,6 mmol; 1,0 g) 35 mL benzende çözüldü. Buz banyosuyla soğutulan deney ortamına piridin (34,8 mmol; 2,75 g, 2,8 mL; 3 eşdeğer) ilave edildi ve 15 dakika karıştırıldı. Ardından yarım saat içerisinde, bir damlatma hunisi yardımıyla damla damla fosgen (26,7 mmol; 17,6 g, 19,02 mL; 2,3 eşdeğer, % 15 toluen çözeltisi) ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırdıktan sonra piridinin HCl tuzu (sarı katı) süzüldü. Süzüntü, bol suyla yıkandı ve susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra benzen, döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Çözücü uzaklaştığında beyaz katı meydana geldi.

Süzülen sarı katı, piridinin HCl tuzu ve üründen oluştuğu için, ürünü kazanabilmek amacıyla, tekrar 100 mL'lik balona alındı ve 30 mL benzen ile 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Sıcak süzme yapıldıktan sonra süzüntü (benzen fazı), döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Birleştirilen ham ürün, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. 1,03 g; Verim % 42; e.n. 153 °C (lit. e.n. 152-153 °C) (FR 1481016A, 1967).



IR Spektrumu (ν/cm⁻¹): 2948, 2927, 2876 (alifatik C-H gerilmesi), 1727 (C=O gerilmesi), 1400, 1356 (alifatik C-H eğilmesi), 1274 (amin C-N-C gerilmesi), 651 (C-Cl gerilmesi) (Ek 167).

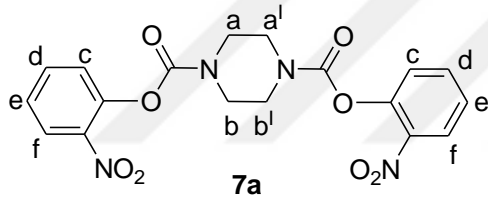
7a, 7b, 7c için genel sentez yöntemi: 50 mL'lik iki ağızlı bir balonda, 2 mL DMF içerisinde çözülmüş nitrofenol türevi (2-nitrofenol, 3-nitrofenol, 4-nitrofenol) (0,947 mmol; 0,13 g; 2 eşdeğer) üzerine 2 mL DMF içerisinde çözülmüş NaH çözeltisi (1,08 mmol; 47

mg; 2,3 eşdeğer; % 55 yağ disperisyonu) damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında 2,5 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 1,4-bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) (0,47 mmol; 0,1 g) 2 mL DMF içerisindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında başlangıç maddeleri tamamen harcanana kadar karıştırıldı. Karışım buzlu suya (100 mL) döküldü, oluşan katı süzülerek ayrıldı.

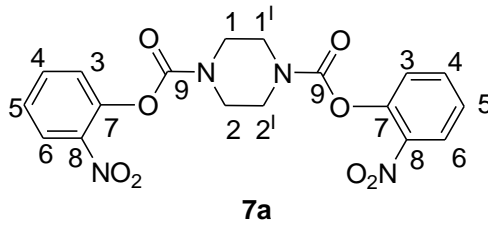
4.1.1.7.2. Bis(2-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (**7a**)

1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ile 2-nitrofenolün belirtilen koşullarda, 4 saatlik reaksiyonu sonucunda elde edildi. Ham ürün, sıcak aseton ile yıkanarak saflaştırıldı. Beyaz katı; 0,17 g; Verim % 86; e.n. 218-220 °C.

IR (v/cm⁻¹): 3105, 3039, 3006 (Aromatik C-H gerilmesi), 2933, 2875 (Alifatik C-H gerilmesi), 1710 (C=O gerilmesi), 1607, 1590 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1525 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1429, 1368 (alifatik C-H eğilmesi), 1343 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1206 (ester C-O-C gerilmesi), 1052 (amin C-N-C gerilmesi), 738 (1,2-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 168).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,10 (i, *J*= 8,05 Hz, 2H, H_f), 7,78 (üi, *J*= 7,81 ve 1,57 Hz, 2H, H_e), 7,49 (bozulmuş üçlü, *J*= 7,69 ve 7,92 Hz, 4H, H_c ve H_d), 3,73-3,68 (ç, yayvan, 4H, H_b ve H_{b'}), 3,55-3,49 (ç, yayvan, 4H, H_a ve H_{a'}) (Ek 169).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 152,05 (C₉), 144,38 (C₈), 142,22 (C₇), 135,96 (C₆), 127,34 (C₅), 126,12 (C₄), 125,94 (C₃), 44,78 (C₂ ve C_{2'}), 44,11 (C₁ ve C_{1'}) (Ek 170).

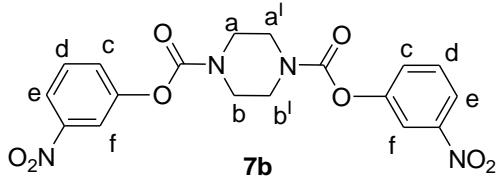
Element analizi: C₁₈H₁₆N₄O₈; Hesaplanan: C:51,93 H:3,87 N:13,46; Bulunan: C:51,46 H: 3,87 N:12,99.

4.1.1.7.3. Bis(3-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (**7b**)

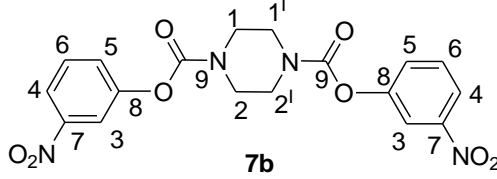
1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ile 3-nitrofenolün belirtilen koşullarda, 24 saatlik reaksiyonu sonucunda elde edildi. Ham ürün, sıcak aseton ve sıcak sikloheksan ile yıkanarak saflaştırıldı. Açık sarı katı; 0,10 g; Verim % 51; e.n. 230-234 °C.

IR (v/cm⁻¹): 3106, 3092 (aromatik C-H gerilmesi), 2924, 2870, 2854 (alifatik C-H gerilmesi), 1709 (C=O gerilmesi), 1643 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1527

(NO₂ asimetrik gerilmesi), 1419 (alifatik C-H eğilmesi), 1351 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1203 (ester C-O-C gerilmesi), 1049 (amin C-N-C gerilmesi), 818, 735 (1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 171).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,09-8,03 (ç, 4H, H_f ve H_e), 7,70-7,63 (ç, 4H, H_d ve H_c), 3,71 ve 3,55 (ç, yayvan, 8H, H_b¹ H_b ve H_a, H_a¹) (Ek 172).

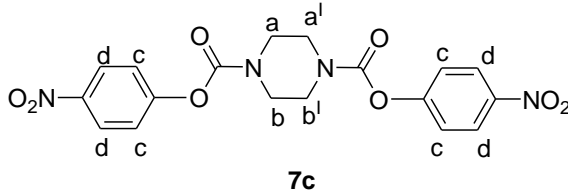


¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 171,72 (C₉), 152,78 (C₈), 151,94 (C₇), 148,67 (C₆), 131,13 (C₅), 129,50 (C₄), 117,86 (C₃), 40,00 (C₂, C₂¹, C₁ ve C₁¹) (DMSO'nun altında kalmış) (Ek 173).

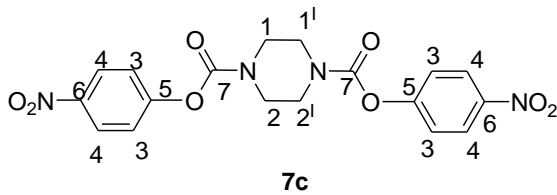
4.1.1.7.4. Bis(4-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7c)

1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (7-1) ile 4-nitrofenolün belirtilen koşullarda, 2 saatlik reaksiyonu sonucunda elde edildi. Ham ürün, asetondan kristalendirildi. Beyaz katı; 0,18 g; Verim % 90; e.n. 192-193 °C (lit. e.n. 195-197 °C) (Rivett ve Wilshire, 1966).

IR (v/cm⁻¹): 3115, 3089, 3024 (aromatik C-H gerilmesi), 2924, 2873, 2852 (alifatik C-H gerilmesi), 1712 (C=O gerilmesi), 1612, 1591 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1513 (NO asimetrik gerilmesi), 1425 (alifatik C-H eğilmesi), 1340 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1199 (ester C-O-C gerilmesi), 1046 (amin C-N-C gerilmesi), 853 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 174).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (i, J= 9,21 Hz, 4H, H_d), 7,44 (i, J= 9,24 Hz, 4H, H_c), 3,70 (ç, yayvan, 4H, H_b ve H_b¹) ve 3,53 (ç, yayvan, 4H, H_a ve H_a¹) (Ek 175).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 164,99 (C₇), 149,42 (C₆), 140,74 (C₅), 129,16 (C₄), 124,04 (C₃), 40,00 (C₂, C₂¹, C₁ ve C₁¹) (DMSO'nun altında kalmış) (Ek 176).

Element analizi: C₁₈H₁₆N₄O₈; Hesaplanan: C:51,93 H:3,87 N:13,46; Bulunan: C:52,52 H: 3,95 N:12,89.

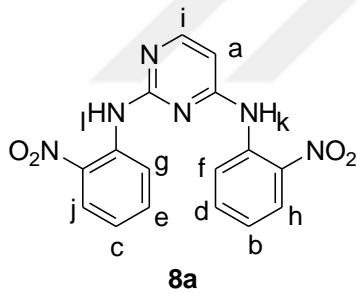
4.1.1.8. 8 Serisi Bileşiklerin Sentezi

Genel Yöntem: 10 mL'lik mikrodalga deney tüpüne nitroanilin türevleri (2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin) (1,0 mmol; 0,149 g) 2 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 2,4-diklorpirimidin (2,0 mmol; 0,276 g; 2 eşdeğer) ilave edildi ve homojen reaksiyon ortamı için oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma 160 °C sıcaklıkta, 15 dakika mikrodalga enerjisi uygulandı. Başlangıç maddelerinin bittiği İTK (CHCl₃) analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya (50 mL) döküldü, oluşan sarı-yeşil katı süzülerek ayrıldı. Ham ürün, sırasıyla seyreltik sodyum hidroksit çözeltisiyle ve bol suyla yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Katı, gerek duyulduğunda etil alkolden kristallendirildi.

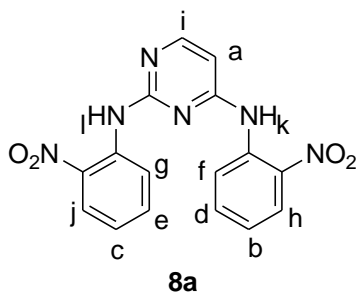
4.1.1.8.1. N²,N⁴-Bis(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8a)

0,33 g; Verim % 94; e.n. 216-218 °C.

IR (ν/cm⁻¹): 3373, 3320, 3299 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3091 (aromatik C-H gerilmesi), 1616, 1578 (aromatik C=C gerilmesi ve C=N gerilmesi), 1489, 1465 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1347 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1143 (amin C-N-C gerilmesi), 982 (nitro C-N gerilmesi), 735 (1,2-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 177).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 9,85 (t, 1H, H_i), 9,75 (t, 1H, H_k), 8,31 (ii, *J*= 8,49 ve 0,99 Hz, 1H, H_j), 8,10 (i, *J*= 5,66 Hz, 1H, H_i), 7,995 (ii, *J*= 8,36 ve 1,43 Hz, 1H, H_h), 7,95 (ii, *J*= 8,23 ve 1,28 Hz, 1H, H_g), 7,68 (çakışmış üi ve üi, *J*= 8,14 ve 1,43 Hz ve 8,18 ve 1,38 Hz, 2H, H_f ve H_e), 7,56 (üi, *J*= 7,82 ve 1,55 Hz, 1H, H_d), 7,315 (üi, *J*= 6,38 ve 1,47 Hz, 1H, H_c), 7,10 (üi, *J*= 6,78 ve 1,24 Hz, 1H, H_b), 6,435 (i, *J*= 5,8 Hz, 1H, H_a) (Ek 178).



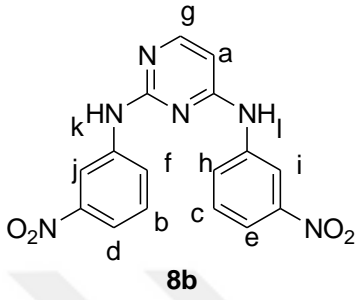
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 160,64 (C₁₆), 158,56 (C₁₅), 157,50 ve 157,43 (C₁₄), 142,78 (C₁₃), 138,02 (C₁₂), 136,07 (C₁₁), 135,42 ve 135,36 (C₁₀), 134,51 (C₉), 133,00 (C₈), 126,42 (C₇), 126,04 ve 126,01 (C₆), 125,66 (C₅), 125,11 ve 124,99 (C₄), 122,89 ve 122,81 (C₃), 122,29 ve 122,16 (C₂), 101,47 (C₁) (Ek 179).

Element analizi: C₁₆H₁₂N₆O₄; Hesaplanan: C:54,55 H:3,43 N:23,85; Bulunan: C:54,80 H: 3,30 N:22,35.

4.1.1.8.2. *N*²,*N*⁴-Bis(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (**8b**)

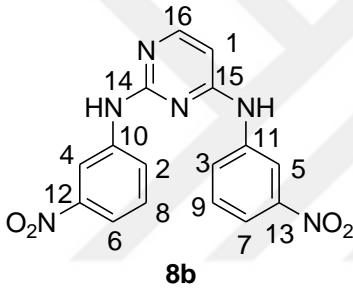
0,31 g; Verim % 89; e.n. 269-271 °C.

IR (ν/cm⁻¹): 3380, 3267, 3195 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3111, 3084, 3016 (aromatik C-H gerilmesi), 1639, 1579 (aromatik C=C gerilmesi ve C=N gerilmesi), 1434 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1345 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1212 (amin C-N-C gerilmesi), 989 (nitro C-N gerilmesi), 798, 734 (1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 180).



8b

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 12,805 (i, *J*=5,95 Hz, 1H, H_i), 12,655 (i, *J*=5,93 Hz, 1H, H_k), 11,62 (t, 1H, H_j), 11,39 (t, 1H, H_i), 11,02 (ü, *J*=6,39 Hz, 1H, H_h), 10,96 (t, 1H, H_g), 10,81 (ü, *J*=5,88 Hz, 1H, H_f), 10,67 (ü, *J*=5,86 Hz, 1H, H_e), 10,59 (ü, *J*=6,79 Hz, 1H, H_d), 10,415 (d, *J*=8,1 ve 6,56 Hz, 1H, H_c), 10,345 (d, *J*=8,14 ve 6,56 Hz, 1H, H_b), 9,20 (ü, *J*=6,17 Hz, 1H, H_a) (Ek 181).



8b

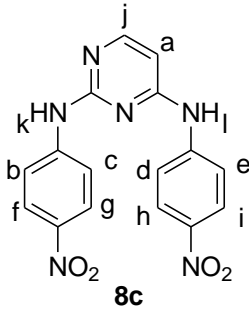
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 163,39 (C₁₆), 162,17 (C₁₅), 160,02 (C₁₄), 151,37 (C₁₃), 145,16 (C₁₂), 144,29 (C₁₁), 133,34 (C₁₀), 132,91 (C₉), 128,86 (C₈), 128,17 (C₇), 119,65 (C₆), 118,71 (C₅), 116,85 (C₄), 115,84 (C₃), 109,99 (C₂), 103,61 (C₁) (Ek 182).

Element analizi: C₁₆H₁₂N₆O₄; Hesaplanan: C:54,55 H:3,43 N:23,85; Bulunan: C:53,84 H: 3,39 N:23,01.

4.1.1.8.3. *N*²,*N*⁴-Bis(4-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (**8c**)

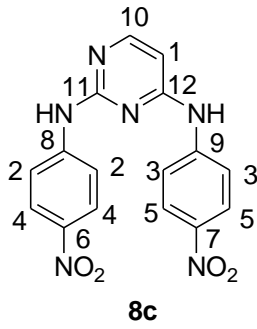
0,33 g; Verim % 94; e.n. > 300 °C (Ghosh, 1966).

IR (ν/cm⁻¹): 3380, 3264, 3194 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3108, 3086, 3012 (aromatik C-H gerilmesi), 1624, 1579 (aromatik C=C gerilmesi ve C=N gerilmesi), 1520 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1328 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1087 (amin C-N-C gerilmesi), 987 (nitro C-N gerilmesi), 829 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 183).



8c

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,28 (i, *J*=17,92 Hz, 1H, H_i), 10,165 (i, *J*=18,01 Hz, 1H, H_k), 8,30-8,27 (ç, 1H, H_j), 8,26-8,20 (ç, 4H, H_{f,g,h,i}), 8,07-8,02 (ç, 4H, H_{b,c,d,e}), 6,55-6,50 (ç, 1H, H_a) (Ek 184).



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 160,42 (C₁₂), 158,94 (C₁₁), 157,47 (C₁₀), 157,24 (C₉), 147,78 (C₈), 146,94 (C₇), 141,44 (C₆), 140,76 (C₅), 125,61 ve 125,43 (C₄), 119,30 (C₃), 118,31 (C₂), 102,47 ve 102,37 (C₁) (Ek 185).

Element analizi: C₁₆H₁₂N₆O₄; Hesaplanan: C:54,55 H:3,43 N:23,85; Bulunan: C:52,78 H: 3,71 N:21,28.

4.1.1.9. 9 Serisi Bileşiklerin Sentezi

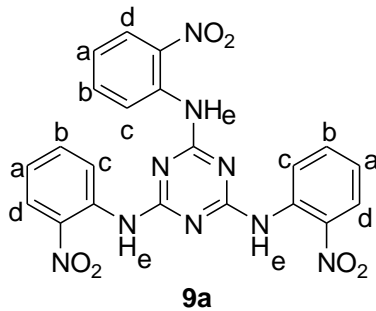
9a, 9b ve 9c için Genel Yöntem:

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda siyanürik klorür (2,71 mmol; 0,5 g) ve anilin türevleri (2-nitroanilin (**9a**), 3-nitroanilin (**9b**) ve 4-nitroanilin (**9c**)) (9,48 mmol; 1,32 g; 3,5 eşdeğer) 10 mL asetik asit içerisinde çözüldü. Çözelti, geri soğutucu altında 15 dakika boyunca kaynatıldı. Karışım buzlu suya döküldü ve oluşan katı süzülerek kurutuldu. Ham ürün, izopropil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

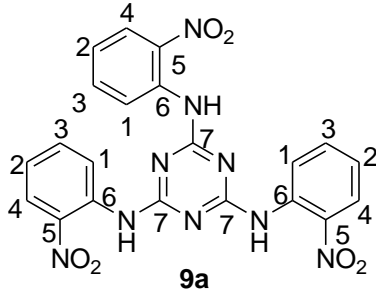
4.1.1.9.1. 2,4,6-Tris(2-nitroanilin)-1,3,5-triazin (**9a**)

Civciv sarısı katı; 0,85 g; Verim % 64; e.n. 177-179 °C (lit verim % 86) (Kolmakov, 2008).

IR (v/cm⁻¹): 3341 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3124, 3089, 3059 (aromatik C-H gerilmesi), 1609, 1593 (aromatik C=C gerilmesi, C=N gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1563 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1485, 1366 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1151 (amin C-N-C gerilmesi), 943 (nitro C-N gerilmesi), 726 (1,2-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 186).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 9,84 (t, 3H, H_e), 7,985 (i, *J*= 8,26 Hz, 3H, H_d), 7,93 (i, *J*= 8,17 Hz, 3H, H_c), 7,67 (ü, *J*= 7,765 Hz, 3H, H_b), 7,31 (ü, *J*= 7,77 Hz, 3H, H_a) (Ek 187).



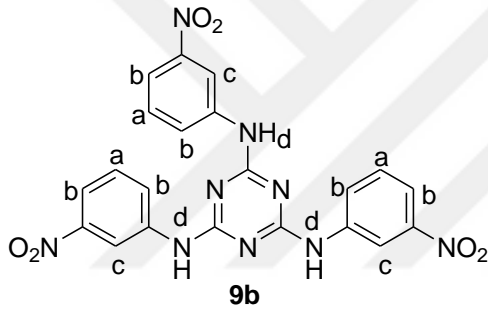
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 164,42 (C₇), 141,64 (C₆), 134,58 (C₅), 133,34 (C₄), 125,98, 125,62 (C₃), 124,73 (C₂), 109,99 (C₁) (Ek 188).

Element analizi: C₂₁H₁₅N₉O₆; Hesaplanan: C:51,54 H:3,09 N:25,76; Bulunan: C:46,23 H: 2,56 N:24,06.

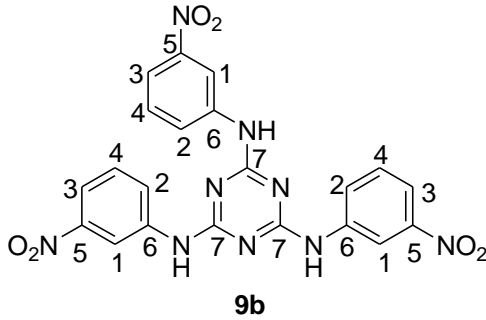
4.1.1.9.2. 2,4,6-Tris(3-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9b)

Beyaz katı, 1,06 g, Verim % 80, e.n. 217-219 °C.

IR (v/cm⁻¹): 3321 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3088, 3045 (aromatik C-H gerilmesi), 1635, 1607 (aromatik C=C gerilmesi, C=N gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1524 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1477, 1329 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1129 (amin C-N-C gerilmesi), 877 (nitro C-N gerilmesi), 814, 733 (1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 189).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 9,93 (t, 3H, H_d), 8,62 (t, 3H, H_c), 7,86 (i, $J = 8,14$ Hz, 6H, H_b), 7,59 (ü, $J = 8,035$ Hz, 3H, H_a) (Ek 190).



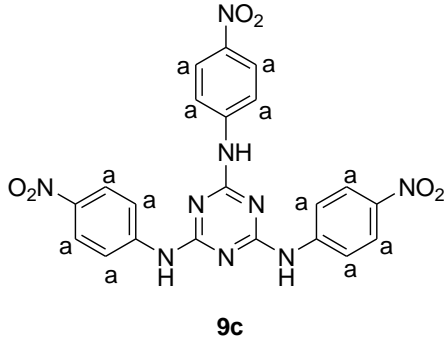
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 164,50 (C₇), 148,43 (C₆), 130,28 (C₅), 126,86 (C₄), 114,97 (C₃), 110,00 (C₂), 103,07 (C₁) (Ek 191).

Element analizi: C₂₁H₁₅N₉O₆; Hesaplanan: C:51,54 H:3,09 N:25,76; Bulunan: C:47,93 H: 3,03 N:22,80.

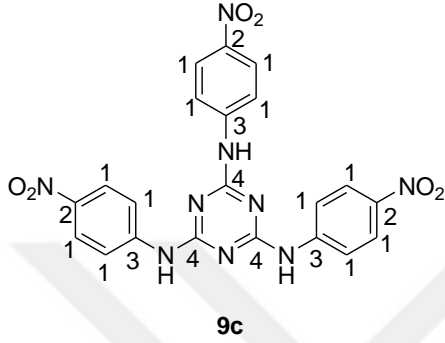
4.1.1.9.3. 2,4,6-Tris(4-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9c)

Açık yeşil katı, 1,10 g, Verim % 83, e.n. > 300 °C (lit e.n. > 300 °C; verim % 84) (Kolmakov, 2008).

IR (v/cm⁻¹): 3336 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3121, 3086 (aromatik C-H gerilmesi), 1622, 1587 (aromatik C=C gerilmesi, C=N gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1552 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1481, 1417 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1184 (amin C-N-C gerilmesi), 987 (nitro C-N gerilmesi), 847 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 192).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 8,25 (t, yayvan, 12H, H_a) (Ek 193).



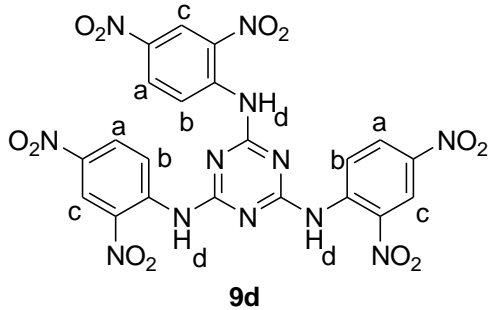
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 148,04 (C₄), 125,15 (C₃), 109,99 (C₂), 79,54 (C₁) (Ek 194).

Element analizi: C₂₁H₁₅N₉O₆; Hesaplanan: C:51,54 H:3,09 N:25,76; Bulunan: C:47,63 H: 2,77 N:23,56.

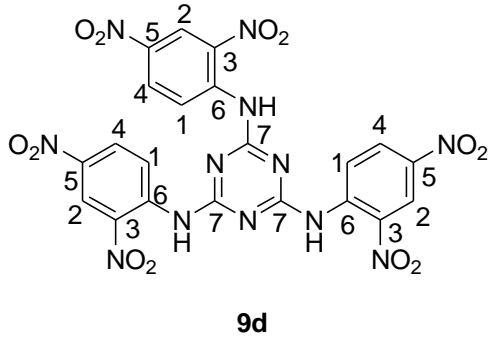
4.1.1.9.4. 2,4,6-Tris(2,4-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9d)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda siyanürik klorür (2,71 mmol; 0,5 g) ve 2,4-dinitroanilin (9,49 mmol; 1,73 g; 3,5 eşdeğer) 10 mL asetik asit içerisinde çözüldü. Çözelti, geri soğutucu altında 24 saat boyunca kaynatıldı. Karışım buzlu suya döküldü ve oluşan hardal sarısı katı süzülerek kurutuldu. Ham ürün izopropil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı (Kolmakov, 2008) (1,35 g; Verim % 80; e.n. 111-112 °C).

IR (ν/cm⁻¹): 3448, 3336 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3133, 3106 (aromatik C-H gerilmesi), 1708, 1595 (aromatik C=C gerilmesi, C=N gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1494 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1395 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1134 (amin C-N-C gerilmesi), 915 (nitro C-N gerilmesi), 858, 742 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 195).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 10,74 (t, 3H, H_d), 8,68 (t, 3H, H_c), 8,51 (i, $J=9,04$ Hz, 3H, H_b), 7,96 (i, $J=9,05$ Hz, 3H, H_a) (Ek 196).



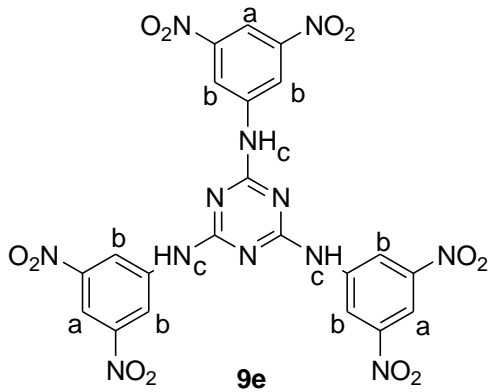
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 169,46 (C₇), 150,26 (C₆), 142,85 (C₅), 137,30 (C₄), 128,98 (C₃), 125,29 (C₂), 121,58 (C₁) (Ek 197).

Element analizi: C₂₁H₁₂N₁₂O₁₂; Hesaplanan: C:40,40 H:1,94 N:26,92; Bulunan: C:40,45 H: 2,78 N:20,24.

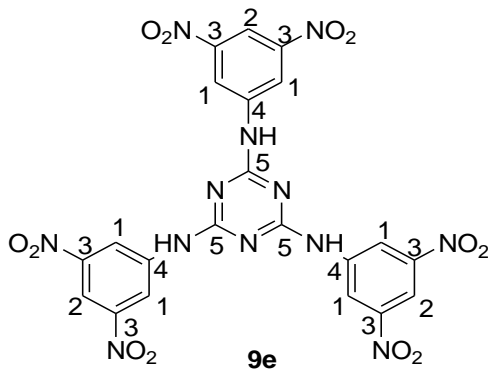
4.1.1.9.5. 2,4,6-Tris(3,5-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9e)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda siyanürik klorür (2,71 mmol; 0,5 g) ve 3,5-dinitroanilin (9,48 mmol; 1,73 g; 3,5 eşdeğer) 10 mL asetik asit içerisinde çözüldü. Çözelti, geri soğutucu altında 1 saat boyunca kaynatıldı. Karışım, oda sıcaklığına geldikten sonra buzlu suya döküldü ve oluşan açık sarı katı süzülerek kurutuldu. Ham ürün izopropil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı (Kolmakov, 2008) (1,44 g; Verim % 85; e.n. >300 °C).

IR (v/cm⁻¹): 3368, 3323 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3095 (aromatik C-H gerilmesi), 1606 (aromatik C=C gerilmesi, C=N gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1527 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1340 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1078 (amin C-N-C gerilmesi), 900 (nitro C-N gerilmesi), 817, 732 (1,3,5-trisubstitue benzen C-H eğilmesi (Ek 198).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 10,43 (t, 3H, H_c), 8,95 (t, 6H, H_b), 8,47 (t, 3H, H_a) (Ek 199).



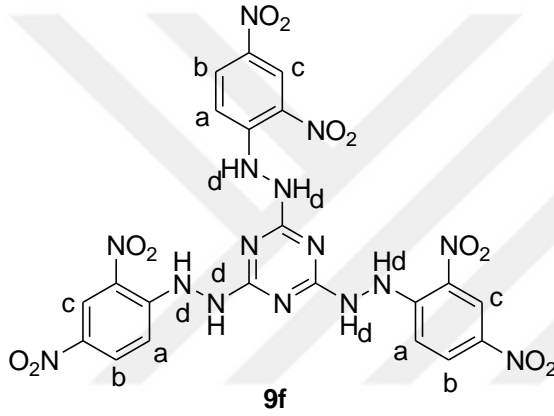
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 164,34 (C₅), 148,58 (C₄), 142,01 (C₃), 120,17 (C₂), 111,81 (C₁) (Ek 200).

Element analizi: C₂₁H₁₂N₁₂O₁₂; Hesaplanan: C:40,40 H:1,94 N:26,92; Bulunan: C:40,11 H: 1,93 N:24,93.

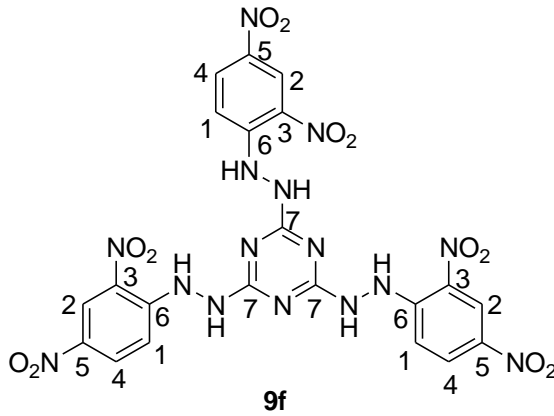
4.1.1.9.6. 2,4,6-Tris(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)-1,3,5-triazin (9f)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda siyanürik klorür (2,71 mmol; 0,5 g) ve 2,4-dinitrofenilhidrazin (9,48 mmol; 1,88 g; 3,5 eşdeğer) 15 mL asetik asit içerisinde çözüldü. Çözelti, geri soğutucu altında 2 saat boyunca kaynatıldı. Karışım, oda sıcaklığına soğutulduktan sonra buzlu suya döküldü ve oluşan hardal sarısı katı süzülerek kurutuldu. Ham ürün, sıcak izopropil alkol ile yıkanarak saflaştırıldı (1,56 g; Verim % 86; e.n. 290 °C (bozunma)).

IR (v/cm⁻¹): 3324, 3242 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3100 (aromatik C-H gerilmesi), 1615, 1592 (aromatik C=C gerilmesi, C=N gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1502 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1334 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1146 (amin C-N-C gerilmesi), 923 (nitro C-N gerilmesi), 833, 741 (1,2,4-trisubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 201).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 10,78 (t, 6H, H_d), 8,84 (t, 3H, H_c), 8,34 (i, *J*= 9,55 Hz, 3H, H_b), 7,815 (i, *J*= 7,15 Hz, 3H, H_a) (Ek 202).



¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 158,04 (C₇), 145,05 (C₆), 137,07 (C₅), 130,54 (C₄), 129,23 (C₃), 123,50 (C₂), 116,38 (C₁) (Ek 203).

Element analizi: C₂₁H₁₅N₁₅O₁₂; Hesaplanan: C:37,68 H:2,26 N:31,38; Bulunan: C:36,82 H:2,24 N:29,61.

4.1.1.10. 10 Serisi Bileşiklerin Sentezi

4.1.1.10.1. 10a ve 10b Bileşikleri İçin Genel Sentez Yöntemi

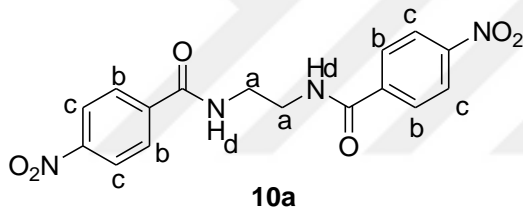
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 4-nitrobenzoilchlorür (2 eşdeğer) 10 mL DMF içerisinde çözüldü. Buz banyosuyla soğutulan deney ortamına sırasıyla diaminoalkan türevi (etilendiamin ya da 1,4-diaminobütan) (1 eşdeğer) ve trietilamin (2,1 eşdeğer) damla damla ilave edildi. 50 °C sıcaklıkta 6 saat boyunca gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda yapılan

İTK (CHCl₃) analizine göre başlangıç maddelerinin tamamen bittiği gözlemlendi. Bunun üzerine karışım buzlu suya döküldü, oluşan katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu.

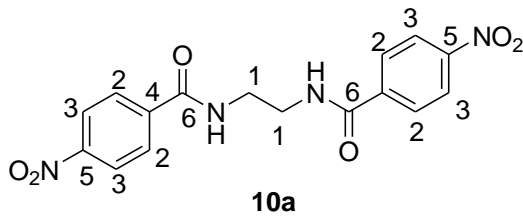
4.1.1.10.1.1. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)bis(4-nitrobenzamid) (10a)

4-Nitrobenzoilchlorür (6,66 mmol; 1,24 g; 2 eşdeğer) ile etilendiaminin (3,33 mmol; 0,2 g; 0,22 mL; 1 eşdeğer) trietilamin (7,0 mmol; 0,7 g; 0,96 mL; 2,1 eşdeğer) varlığındaki reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. Sıcak asetonla yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz katı, 0,6 g; Verim % 50; e.n. 259-261 °C (bozularak erime) (lit e.n. 255-257 °C) (Grudzinski ve ark., 1962).

IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3313 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3113, 3093, 3076, 3056 (aromatik C-H gerilmesi), 2939, 2856 (alifatik C-H gerilmesi), 1637 (amit C=O gerilmesi), 1597, 1543 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1517 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1487, 1444 (alifatik C-H eğilmesi), 1331 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1106 (amin C-N-C gerilmesi), 1011 (nitro C-N gerilmesi), 847 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 204).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,89 (ç, yayvan, 2H, H_d), 8,26 (ç, yayvan, 4H, H_c), 8,01 (ç, yayvan, 4H, H_b), 3,41 (ç, yayvan, 4H, H_a) (Ek 205).



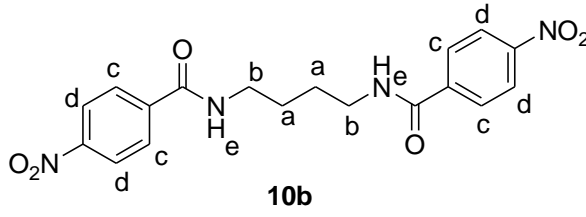
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 165,44 (C₆), 149,49 (C₅), 140,72 (C₄), 129,24 (C₃), 124,05 (C₂), 40,01 (C₁) (Ek 206).

4.1.1.10.1.2. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)bis(4-nitrobenzamid) (10b) (Hıshıya ve ark., 2003)

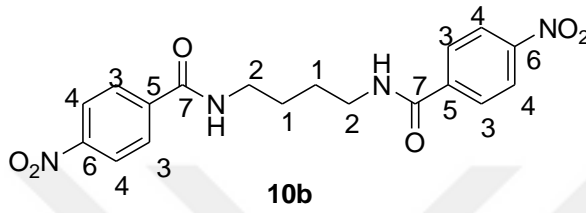
4-Nitrobenzoilchlorür (6,80 mmol; 1,26 g; 2 eşdeğer) ile 1,4-diaminobütanın (3,40 mmol; 0,3 g; 0,34 mL; 1 eşdeğer) trietilamin (7,48 mmol; 0,75 g; 1,03 mL; 2,2 eşdeğer) varlığındaki reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. Sıcak aseton ve diklormetan ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz katı; 0,81 g; Verim % 62; e.n. 268-269 °C.

IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3334 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3109, 3074, 3046 (aromatik C-H gerilmesi), 2977, 2954, 2868 (alifatik C-H gerilmesi), 1633 (amit C=O gerilmesi), 1588, 1538 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1520 (NO₂ asimetrik

gerilmesi), 1488, 1446 (alifatik C-H eğilmesi), 1348 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1118 (amin C-N-C gerilmesi), 1016 (nitro C-N gerilmesi), 866 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 207).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,78 (ü, *J*= 5,52 Hz, 2H, H_c), 8,265 (i, *J*= 8,91 Hz, 4H, H_d), 8,015 (i, *J*= 8,94 Hz, 4H, H_c), 3,28-3,27 (ç, *J*= 9,24 Hz, 4H, H_b), 1,55 (ç, 4H, H_a) (Ek 208).



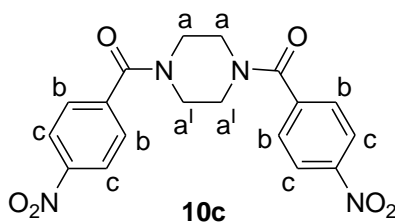
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 164,99 (C₇), 149,42 (C₆), 140,74 (C₅), 129,16 (C₄), 124,04 (C₃), 40,60 (C₂), 26,97 (C₁) (Ek 209).

Element analizi: C₁₈H₁₈N₄O₆; Hesaplanan: C:55,96 H:4,70 N:14,50; Bulunan: C:55,39 H: 4,65 N:14,03.

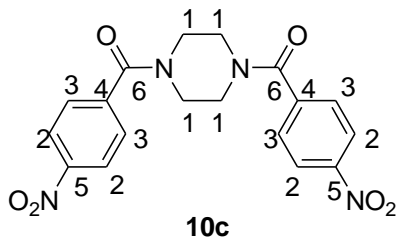
4.1.1.10.2. 1,4-Bis(4-nitrobenzoyl)piperazin (10c)

50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 4-nitrobenzoilchlorür (6,96 mmol; 1,29 g, 2 eşdeğer) 5 mL DMF içerisinde çözüldü. Ortama sırasıyla 5 mL DMF içerisinde çözülmüş piperazin (3,48 mmol; 0,3 g) ve trietilamin (7,66 mmol; 0,77g; 1,06 mL; 2,2 eşdeğer) damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen deney, İTK (Hekzan:EtOAc/1:1) ile takip edildi ve 5 saat sonunda başlangıç maddelerinin tamamen bittiği gözlemlendi. Bunun üzerine karışım buzlu suya döküldü, oluşan beyaz katı süzüldü, bol suyla yıkanarak havada kurutuldu. Ham ürün, sıcak asetonla yıkanarak saflaştırıldı. 0,74 g; Verim % 55; e.n.> 300 °C (lit e.n. 318 °C) (Siebenmann ve Schnitzer, 1943).

IR Spektrumu (ν/cm⁻¹): 3103, 3068, 3040, 3001 (aromatik C-H gerilmesi), 2926, 2869 (alifatik C-H gerilmesi), 1620 (amit C=O gerilmesi), 1587 (aromatik C=C gerilmesi), 1513 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1437 (alifatik C-H eğilmesi), 1349 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1266 (amin C-N-C gerilmesi), 1001 (nitro C-N gerilmesi), 847 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 210).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (ç, yayvan, 4H, H_c), 7,67 (ç, yayvan, 4H, H_b), 3,80-3,20 (ç, yayvan, 8H, H_a ve H_{a'}) (bir kısmı HDO'nun altında kalmış) (Ek 211).

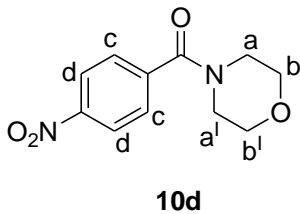


¹³C-NMR (150 MHz, DMSO, ppm): 167,81 (C₆), 148,35 (C₅), 142,31 (C₄), 128,83 (C₃), 124,23 (C₂), 48,61 (C₁) (Ek 212).

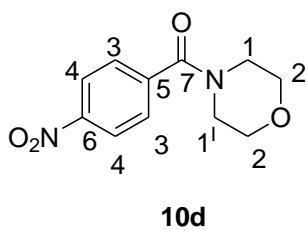
4.1.1.10.3. 4-(4-Nitrobenzoil)morfolin (10d)

100 mL'lik tek ağızlı bir balonda 25 mL DCM içerisinde morfolin (5,39 mmol; 0,47 g; 0,47 mL), 4-nitrobenzoil klorür (5,39 mmol; 1,0 g) ve trietilamin (8,08 mmol; 0,81 g; 1,11 mL; 1,5 eşdeğer) çözüldü ve 8 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca çözücü, döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçuruldu. Balondaki kalıntıya 15 mL eter eklendi, oluşan krem rengi katı süzüldü ve havada kurutuldu. Ham ürün, etanolden kristallendirildi. 1,15 g; Verim % 90; e.n. 102-103 °C (Ratcliffe ve ark., 2003).

IR Spektrumu (ν/cm⁻¹): 3103, 3068 (aromatik C-H gerilmesi), 2974, 2915, 2869 (alifatik C-H gerilmesi), 1621 (amit C=O gerilmesi), 1596 (aromatik C=C gerilmesi), 1512 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1440 (alifatik C-H eğilmesi), 1348 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1260 (amin C-N-C gerilmesi), 1106 (C-O-C gerilmesi), 1008 (nitro C-N gerilmesi), 836 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 213).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,25 (i, *J*= 8,79 Hz, 2H, H_d), 7,65 (i, *J*= 8,84 Hz, 2H, H_c), 3,615 (ç, yayvan, 4H, H_b ve H_{b'}), 3,50 (ç, yayvan, 2H, H_{a'}), 3,23 (ç, yayvan, 2H, H_a) (Ek 214) (Kovi ve Wolf, 2007).



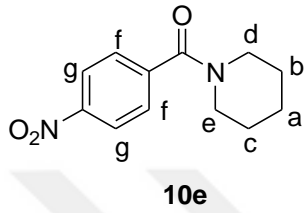
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 167,71 (C₇), 148,33 (C₆), 142,41 (C₅), 128,91 (C₄), 124,31 (C₃), 66,44 (C₂ ve C_{1'}), 56,55 (C₁) (Ek 215).

4.1.1.10.4. 4-(4-Nitrobenzoil)piperidin (10e)

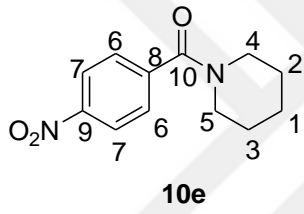
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda piperidin (5,39 mmol; 0,46 g; 0,53 mL) 5 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Üzerine potasyum karbonat (8,08 mmol; 1,11 g; 1,5 eşdeğer) ilave edilerek yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra ortama damla damla 5 mL asetonitril içerisinde çözülmüş 4-nitrobenzoilchlorür (5,39 mmol; 1,0 g) eklendi ve geri

soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Reaksiyon sonunda karışım, buzlu suya döküldü. Oluşan beyaz katı süzülerek havada kurutuldu. Ham ürün, etanolden kristallendirildi. 0,80 g; Verim % 63; e.n. 115-118 °C (lit. e.n. 120 °C) (Kiumars, 2010).

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3099, 3065, 3011 (aromatik C-H gerilmesi), 2937, 2914, 2855 (alifatik C-H gerilmesi), 1625 (amit C=O gerilmesi), 1596 (aromatik C=C gerilmesi), 1512 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1442 (alifatik C-H eğilmesi), 1345 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1274 (amin C-N-C gerilmesi), 1001 (nitro C-N gerilmesi), 849 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 216).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 8,23 (i, $J= 8,74$ Hz, 2H, H_g), 7,60 (i, $J= 8,74$ Hz, 2H, H_f), 3,56 (ç, yayvan, 2H, H_e), 3,16 (ç, yayvan, 2H, H_d), 1,55 (ç, yayvan, 4H, H_c ve H_b) ve 1,40 (ç, yayvan, 2H, H_a) (Ek 217).



¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, ppm): δ 167,41 (C₁₀), 148,13 (C₉), 143,39 (C₈), 128,44 (C₇), 124,32 (C₆), 48,38 (C₅), 42,78 (C₄), 26,35 (C₃), 25,67 (C₂), 24,43 (C₁) (Ek 218).

4.1.1.10.5. Sikloheksil İçeren Benzamit Türevleri (10f, 10g, 10h) İçin Genel Sentez Yöntemi

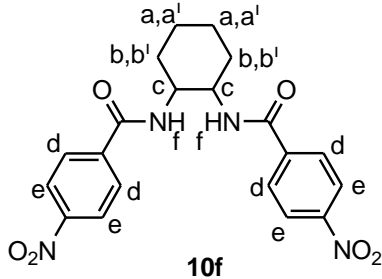
50 mL'lik tek ağızlı bir balonda 4-nitrobenzoilchlorür (5,38 mmol; 1,0 g; 2 eşdeğer) 20 mL kloroform içerisinde çözüldü. Üzerine sırasıyla trietilamin (6,46 mmol; 0,65 g; 0,9 mL; 2,4 eşdeğer) ve diaminosikloheksan türevleri (1,2-diaminosikloheksan, 1,3-diaminosikloheksan, 1,4-diaminosikloheksan) (2,69 mmol; 0,31 g) ilave edildi ve geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK (CHCl₃) ile başlangıç maddelerinin bittiği anlaşılınca ortamda oluşan katı süzüldü, bol suyla yıkandı ve havada kurutuldu (Anthony ve ark., 2007).

4.1.1.10.5.1. *N,N'*-(1,2-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamit) (10f)

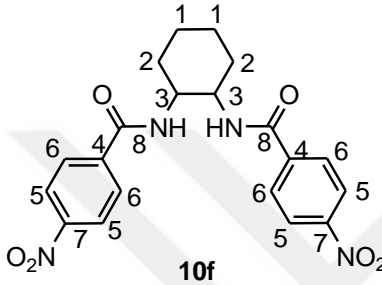
Cis,trans-1,2-diaminosikloheksan ile 4-nitrobenzoilchlorürün trietilamin varlığında, kloroform içerisinde 14 saat kaynatılması sonucunda elde edildi. Ham ürün, sıcak metanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Beyaz katı; 0,78 g; Verim % 70; e.n. >300 °C (lit. e.n. 338 °C) (Anthony, 2005).

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3274 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3088 (aromatik C-H gerilmesi), 2957, 2946, 2933, 2862 (alifatik C-H gerilmesi), 1640 (amit C=O gerilmesi),

1600, 1583 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1516 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1454, 1383 (alifatik C-H eğilmesi), 1344 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1146 (amin C-N-C gerilmesi), 1011 (nitro C-N gerilmesi), 867 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 219).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,635 (i, *J*= 8,19 Hz, 2H, H_f), 8,205 (i, *J*= 8,82 Hz, 4H, H_c), 7,86 (i, *J*= 8,82 Hz, 4H, H_d), 3,95-3,91 (ç, 2H, H_c), 1,85-1,23 (ç, 8H, H_a, H_a' ve H_b, H_b') (Ek 220).

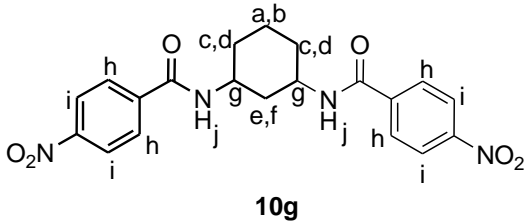


¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 165,15 (C₈), 149,28 (C₇), 141,11 (C₆), 129,09 (C₅), 124,00 ve 123,85 (C₄), 53,55 (C₃), 31,86 (C₂), 25,18 (C₁) (Ek 221).

4.1.1.10.5.2. *N,N'*-(1,3-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10g)

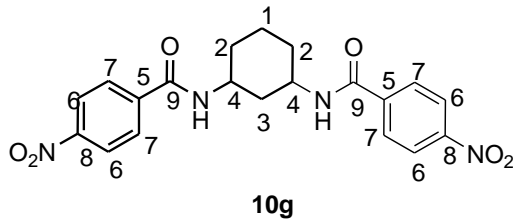
Cis,trans-1,3-diaminosikloheksan ile 4-nitrobenzoilchlorürün trietilamin varlığında, kloroform içerisinde 8 saat kaynatılması sonucunda elde edildi. Beyaz katı; 0,72 g; Verim % 65; e.n. >300 °C (bozunma) (lit. e.n. 329-330 °C) (Hewgill ve Jefferies, 1956).

IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3264 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3109, 3078 (aromatik C-H gerilmesi), 2942, 2857 (alifatik C-H gerilmesi), 1637 (amit C=O gerilmesi), 1600, 1543 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1514 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1448 (alifatik C-H eğilmesi), 1341 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1151 (amin C-N-C gerilmesi), 1014 (nitro C-N gerilmesi), 867 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 222).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): (*cis,trans*- karışımı) δ 8,64 (i, *J*= 7,84 Hz, 2H, H_j), 8,54 (i, *J*= 7,37 Hz, 2H, H_j¹), 8,26 (i, *J*= 8,81 Hz, 4H, H_i ve i, *J*= 8,81 Hz, 4H, H_i¹), 8,03 (i, *J*= 8,77 Hz, 4H, H_h ve i, *J*= 8,77 Hz, 4H, H_h¹), 4,26 (ç,

2H, H_g¹), 3,865 (ç, 2H, H_g), 2,07-2,04 (ç, 4H, H_d¹, H_e¹ ve H_f¹), 1,86-1,76 (ç, 4H, H_d, H_e ve H_f), 1,68 (ç, yayvan, 4H, H_a¹, H_b¹ ve H_c¹), 1,45-1,24 (ç, 4H, H_a, H_b ve H_c) (Ek 223).

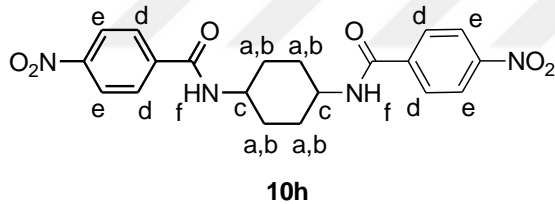


¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): (*cis*-, *trans*- karışımı) δ 165,00 (C₉¹), 164,29 (C₉), 149,40 (C₈), 149,35 (C₈¹), 141,13 (C₇¹), 140,89 (C₇), 129,53 (C₆¹), 129,33 (C₆), 123,96 (C₅), 123,88 (C₅¹), 48,33, 48,21 ve 47,85 (C₄), 45,57, 45,51 ve 45,39 (C₄¹), 38,87 (C₃), 35,94 ve 34,63 (C₃¹), 31,72 (C₂), 30,98 ve 29,52 (C₂¹), 23,45 (C₁), 21,51 ve 20,11 (C₁¹) (Ek 224).

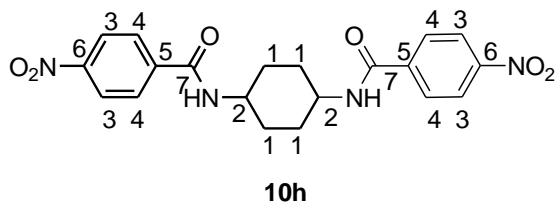
4.1.1.10.5.3. N,N'-(1,4-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10h)

Trans-1,4-diaminosikloheksan ile 4-nitrobenzoilklorürün trietilamin varlığında, kloroform içerisinde 9 saat kaynatılması sonucunda elde edildi. Ham ürün, sıcak asetonla yıkanarak saflaştırıldı. Beyaz katı; 0,83 g; Verim % 75; e.n. >300 °C.

IR Spektrumu (v/cm⁻¹): 3293 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3109, 3070 (aromatik C-H gerilmesi), 2946, 2867 (alifatik C-H gerilmesi), 1633 (amit C=O gerilmesi), 1600, 1537 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1516 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1458 (alifatik C-H eğilmesi), 1344 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1107 (amin C-N-C gerilmesi), 1014 (nitro C-N gerilmesi), 869 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 225).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,59 (i, $J=7,79$ Hz, 2H, H_f), 8,27 (i, $J=8,90$ Hz, 4H, H_e), 8,03 (i, $J=8,91$ Hz, 4H, H_d), 3,76 (ç, yayvan, 2H, H_c), 1,93-1,89 ve 1,47-1,29 (ç, 8H, H_b ve H_a) (Ek 226).



¹³C-NMR (150 MHz, DMSO, ppm): 164,35 (C₇), 149,36 (C₆), 140,82 (C₅), 129,23 (C₄), 123,86 (C₃), 48,47 (C₂), 28,65 (C₁) (Ek 227).

Element analizi: C₂₀H₂₀N₄O₆; Hesaplanan: C:58,25 H:4,89 N:13,59; Bulunan: C:55,96 H: 5,14 N:12,98.

4.1.1.10.6. Aromatik Benzamid Türevleri (10i-10j) İçin Genel Sentez Yöntemi

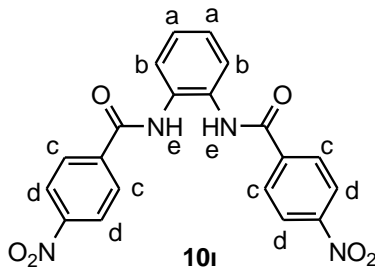
35 mL'lik mikrodalga deney tüpüne diaminobenzen türevleri (1 eşdeğer) 5 mL piridin içerisinde çözüldü. Üzerine 4-nitrobenzoilklorür (2,1 eşdeğer) ve DMAP (0.05 eşdeğer) ilave edildi ve homojen bir reaksiyon ortamı oluşturabilmek için oda sıcaklığında 5 dakika

karıştırıldı. Daha sonra karışıma 70°C sıcaklıkta, 20 dakika mikrodalga enerjisi uygulandı. Başlangıç maddelerinin bittiği İTK (Hekzan:EtOAc/1:1) analizi ile anlaşılınca karışım buzlu suya (25 mL) döküldü, oluşan katı süzülerek ayrıldı. Ham ürün, sırasıyla seyreltik HCl çözeltisi (2x40 mL), su (50 mL), seyreltik NaOH çözeltisi (50 mL) ve tekrar suyla (50 mL) yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Ham ürün, eterle (50 mL) yıkanarak saflaştırıldı (Keurulainen ve ark., 2010).

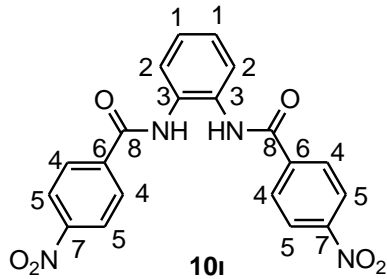
4.1.1.10.6.1. *N,N'*-(1,2-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i)

1,2-Diaminobenzen (2,77 mmol; 0,3g), 4-nitrobenzoilklorür (5,82 mmol; 1,08 g; 2,1 eşdeğer), DMAP (0,138 mmol; 17 mg; 0,05 eşdeğer) ve 5 mL piridin reaksiyon karışımına 70°C'de, 20 dakika mikrodalga enerjisi uygulanmasıyla elde edildi. Ham ürün, sıcak aseton ve ardından sıcak toluen ile yıkanarak saflaştırıldı. Sarı katı; 0,56 g; Verim % 50; e.n. >300 °C (lit. e.n. 300 °C) (Nair, 1975).

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3274 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3136, 3114, 3058 (aromatik C-H gerilmesi), 1659 (amid C=O gerilmesi), 1597, 1529 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1509 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1343 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1108 (amin C-N-C gerilmesi), 1012 (nitro C-N gerilmesi), 862 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi), 766 (1,2-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 228).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,27 (t, 2H, H_e), 8,32 (i, $J= 9,09$ Hz, 4H, H_d), 8,13 (i, $J= 9,12$ Hz, 4H, H_c), 7,63 (ü, $J= 5,10$ Hz, 2H, H_b), 7,29 (ü, $J= 4,97$ Hz, 2H, H_a) (Ek 229).



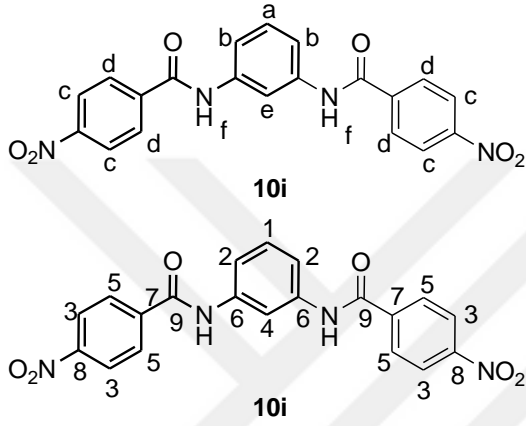
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ 164,54 (C₈), 149,68 (C₇), 140,75 (C₆), 131,76 (C₅), 129,74 (C₄), 126,79 (C₃), 126,46 (C₂), 124,16 (C₁) (Ek 230).

4.1.1.10.6.2. *N,N'*-(1,3-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i)

1,3-Diaminobenzen (2,77 mmol; 0,3g), 4-nitrobenzoilklorür (5,82 mmol; 1,08 g; 2,1 eşdeğer), DMAP (0,138 mmol; 17 mg; 0,05 eşdeğer) ve 5 mL piridin reaksiyon karışımına

70°C’de, 25 dakika mikrodalga enerjisi uygulanmasıyla elde edildi. Ham ürün, sıcak aseton ve ardından sıcak hekzan/sikloheksan karışımı ile yıkanarak saflaştırıldı. Açık yeşil katı; 0,73 g; Verim % 65; e.n. 269-271 °C (lit. e.n. 271 °C) (Rao, 1990).

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3330 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3110, 3082, 3053, 3037 (aromatik C-H gerilmesi), 1645 (amit C=O gerilmesi), 1603 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1537 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1323 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1116 (amin C-N-C gerilmesi), 1014 (nitro C-N gerilmesi), 868 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmesi), 842 (1,3-disubstitue benzen C-H eğilmesi) (Ek 231).



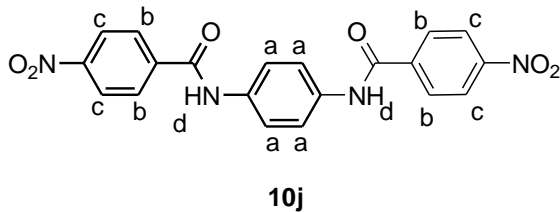
¹H-NMR (600 MHz, DMSO, ppm): δ 10,63 (t, 2H, H_f), 8,36 (i, $J=8,53$ Hz, 5H, H_e ve H_d), 8,185 (i, $J=8,59$ Hz, 4H, H_c), 7,525 (i, $J=8,11$ Hz, 2H, H_b), 7,36 (ü, $J=8,09$ Hz, 1H, H_a) (Ek 232).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO, ppm): 164,39 (C₉), 149,61 (C₈), 141,03 (C₇), 139,44 (C₆), 129,70 (C₅), 129,28 (C₄), 123,96 (C₃), 116,93 (C₂), 113,32 (C₁) (Ek 233).

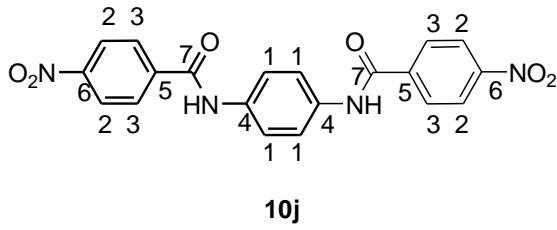
4.1.1.10.6.3. N,N'-(1,4-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10j)

1,4-Diaminobenzen (2,77 mmol; 0,3g), 4-nitrobenzoilchlorür (5,82 mmol; 1,08 g; 2,1 eşdeğer), DMAP (0,138 mmol; 17 mg; 0,05 eşdeğer) ve 5 mL piridin reaksiyon karışımına 70°C’de, 20 dakika mikrodalga enerjisi uygulanmasıyla elde edildi. Ham ürün, sıcak kloroform ve ardından sıcak aseton ile yıkanarak saflaştırıldı. Gri katı; 0,79 g; Verim % 71; e.n. >300 °C (lit. e.n. 350 °C) (Rao, 1990).

IR Spektrumu (ν/cm^{-1}): 3311 (ikincil amin N-H gerilmesi), 3151, 3109, 3086, 3049 (aromatik C-H gerilmesi), 1650 (amit C=O gerilmesi), 1606, 1542 (aromatik C=C gerilmesi ve N-H eğilmesi), 1515 (NO₂ asimetrik gerilmesi), 1345 (NO₂ simetrik gerilmesi), 1104 (amin C-N-C gerilmesi), 1015 (nitro C-N gerilmesi), 870, 856, 823 (1,4-disubstitue benzen C-H eğilmeleri) (Ek 234).



¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 10,57 (t, 2H, H_d), 8,34 (i, $J= 8,77$ Hz, 4H, H_c), 8,15 (i, $J= 8,83$ Hz, 4H, H_b), 7,74 (t, 4H, H_a) (Ek 235).



¹³C-NMR (150 MHz, DMSO, ppm): δ 164,17 (C₇), 149,58 (C₆), 141,04 (C₅), 135,33 (C₄), 129,61 (C₃), 123,99 (C₂), 121,29 (C₁) (Ek 236).

4.1.1.11. Nitro İçeren Doğal Ürün Benzeri Bileşiklerin (11 Serisi) Sentezi

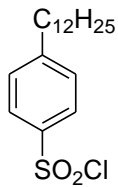
Bu bölüm, iki basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamakta, nitro içeren modifiye bir prolin sülfonamid katalizörü sentezlenmiştir. İkinci basamakta ise, doğal bir ürün olan, furanosteroid türevi viridin bileşiğinin nitro türevinin çok basamaklı reaksiyonlarla elde edilmesi için çeşitli deneyler yapılmıştır.

4.1.1.11.1. Nitro Grubu İçeren Modifiye Organokatalizör Sentezi

p-Dodesilbenzensülfonik asidin sodyum tuzu C₁₂H₂₅ alkil zincirinin izomer karışımı olarak temin edilmiştir. Bu nedenle aşağıdaki reaksiyonlar sonucunda elde edilen ürünler, izomerleri de içermektedir.

4.1.1.11.1.1. *p*-Dodesilbenzensülfonil klorür (11-2)

Fosforoksiklorür (POCl₃) (1,27 g, 0,77 mL, 8,02 mmol, 2,87 eşdeğer), *p*-dodesilbenzensülfonik asit sodyum tuzunun (1,0 g, 2,87 mmol) üzerine 0 °C'de, buz-tuz banyosunda eklendi ve 30 dk karıştırıldı. Sıcaklık, yağ banyosu ile 90-100 °C'e çıkarıldı ve 2 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve buzlu suya (50 mL) döküldü. Sulu faz DCM (3x10 mL) ile çekildi, ardından NaCl çözeltisi (50 mL) ve suyla (50 mL) yıkandı ve susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Birleştirilen özütler, indirgenmiş basınçta deriştirildi ve silika jel üzerinden kolon kromatografisi (% 0-50 hekzan/EtOAc) ile saflaştırıldı (Açık sarı sıvı ürün, 0,89 g, % 90) (Yang ve Carter, 2008).



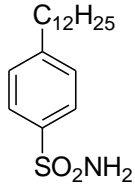
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (i, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (i, *J*= 8,0 Hz, 2H), 2,193-0,78 (ç, 25H) (Ek 237).

11-2

4.1.1.11.1.2. *p*-Dodesilbenzensülfonamid (11-3)

p-Dodesilbenzensülfonil klorürün (11-2), (0,89 g, 2,58 mmol) kloroformdaki (25 mL) çözeltisinin üzerine amonyum hidroksit (1,36 g, 5,32 mL, 38,7 mmol, 15 eşdeğer, % 28 çözelti) damla damla eklendi ve oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırıldı. Bu sürenin

sonunda karışım kloroform ile (3x25 mL) çekildi. Ardından NaCl çözeltisi (50 mL) ve suyla (50 mL) yıkandı ve susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü, indirgenmiş basınçta deriştirildi (Şeffaf, viskoz sıvı, 0,8 g, % 95) (Yang ve Carter, 2008).

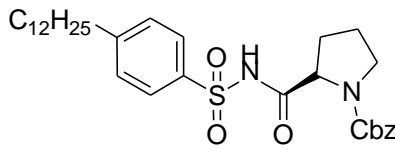


11-3

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (i, J= 2,0 Hz, 2H), 7,40 (i, J= 2,0 Hz, 2H), 4,79 (t, 2H), 1,53-0,67 (ç, 25H) (Ek 238).

4.1.1.11.1.3. (S)-Benzil-2(((4-dodesilfenil)sülfolil)karbamoil)pirolidin-1-karboksilat (11-4)

p-Dodesilbenzenesülfolamitin (11-3) (1,0 g, 3,07 mmol) DCM (2 mL) içerisindeki çözeltisinin üzerine, 4-dimetilaminopiridin (77 mg, 0,63 mmol, 0,2 eşdeğer), 1-etil-3-(3-dimetil aminopropil)karbodiimit hidroklorür (0,59 g, 3,07 mmol) ve *N*-benziloksikarbonilprolinin (Cbz-L-prolin) (0,76 g, 3,07 mmol) DCM (3 mL) çözeltisi sırasıyla ilave edildi. Karışım, argon atmosferi altında, oda sıcaklığında, 3 gün boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda 20 mL DCM reaksiyon ortamına ilave edildi ve 1 N HCl (20 mL) çözeltisi ve tuz çözeltisi (20 mL) ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar, susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu, süzöldü ve indirgenmiş basınçta deriştirildi. Ham ürün, silika jel üzerinden kolon kromatografisi (% 0-30 DCM/EtOAc) ile saflaştırıldı (Şeffaf sıvı ürün, 1,11 g, % 65).



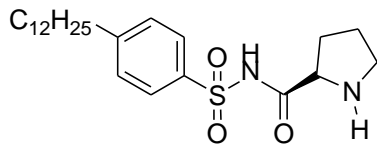
11-4

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 10,39 (t, yayvan, 1H), 7,96 (t, 2H), 7,42-7,30 (ç, 7H), 5,24 (t, 2H), 4,32-4,14 (ç, 2H), 3,41 (ç, 1H), 2,46-0,67 (ç, 29H) (Ek 241).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 169,0, 157,2, 135,82, 128,71, 128,51, 128,30, 128,10, 126,47, 68,27, 60,80, 47,19, 38,8, 29,39, 28,69, 26,33, 24,35, 21,08, 14,22 (Ek 242).

4.1.1.11.1.4. (S)-N-((4-Dodesilfenil)sülfolil)pirolidin-2-karboksamit (11-5)

Pd/C (50 mg, % 10), Cbz-korunmuş sülfolamit türevinin (11-4) (0,5 g, 0,89 mmol) metanol (5 mL) içerisindeki çözeltisinin üzerine ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında, 24 saat boyunca hidrojen atmosferi altında karıştırıldı. 24 saat sonra çözelti, küçük celite ve silika jel karışımından süzöldü ve MeOH (50 mL) ile yıkandı. Süzöntü, indirgenmiş basınçta deriştirildi (Beyaz katı, 0,29 g, % 77, e.n. 184-186 °C). Saflaştırmanın gerekli olduğu durumlarda metanolden kristallendirme yapıldı (Yang ve Carter, 2008).



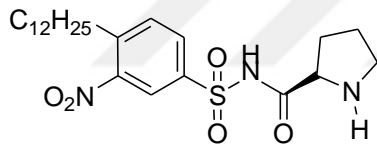
11-5

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (t, yayvan, 1H), 8,06 (t, yayvan, 1H), 7,86 (i, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,42-7,36 (ç, 2H), 4,33 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,41-3,28 (ç, 2H), 2,37-0,66 (ç, 29 H) (Ek 243).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 173,84, 140,4, 127,2, 126,12, 62,81, 46,74, 41,0, 30,12, 29,41, 28,85, 26,67, 24,65, 22,7, 24,5, 14,1 (Ek 244).

4.1.1.11.1.5. (S)-N-((4-Dodesil-3-nitrofenil)sülfonil)pirolidin-2-karboksamit (Tugba-cat) (11-6)

Sülfonamit türevinin (11-5), (40 mg, 0,095 mmol) üzerine sırasıyla derişik H₂SO₄ (0,2 mL) ve der. HNO₃ (0,05 mL) 20 dakika içerisinde, 0-5 °C sıcaklıktaki buz banyosunda, damla damla ilave edildi. Ekleme bittikten sonra karışım, oda sıcaklığına getirildi ve 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, doymun NaHCO₃ çözeltisi (20 mL) ile sonlandırıldı ve etil asetat (3x20 mL) ile çekildi. Susuz MgSO₄ üzerinden kurutulan özüt, indirgenmiş basınçta deriştirildi ve kolon kromatografisi ile (% 0-10 DCM/MeOH) saflaştırıldı (sarı katı, 32 mg, % 72, e.n. 172-174 °C). Bazı durumlarda, kromatografiye alternatif olarak hekzan ile yıkama yapıldı.



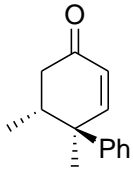
11-6

¹H-NMR (700 MHz, MeOD): δ 8,02 (i, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,90 (i, *J*= 10,1 Hz, 1H), 7,70 (ç, 1H), 3,23 (ç, 1H), 2,04-0,72 (ç, 31H) (Ek 245).

¹³C-NMR (176 MHz, MeOD): δ 173,42, 150,71, 142,52, 129,81, 128,63, 128,28, 122,72, 62,33, 47,62, 45,71, 38,96, 29,27, 28,44, 28,40, 28,31, 28,05, 26,35, 25,78, 23,45, 13,40 (Ek 246).

4.1.1.11.1.6. (1S,2R)-1,2-Dimetil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-7)

2 mL'lik bir vialde, 2-fenilpropanal (50,18 mg, 50,18 µL, 0,374 mmol), benzilamin (40,07 mg, 40,88 µL, 0,374 mmol) ve 4A moleküler elek (0,1 g), 0,2 mL dikloretan içerisinde çözöldü. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra, 3-penten-2-on (94,12 mg, 109,30 µL, 1,12 mmol, 3 eşdeğer) ve nitro sülfonamit katalizörü (35 mg, 0,075 mmol, % 20 mol eşdeğer) karışıma eklendi ve 7 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Son karışım, doğrudan silika jel üzerinden kolon kromatografisine (% 1-4 hekzan/EtOAc) tabi tutuldu (şeffaf kristal, 46,7 mg, % 62, e.n. 48-50 °C, d.r.: 10:1).



11-7

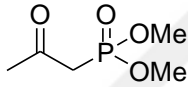
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,29 (ç, 5H), 6,85 (i, *J*= 9,8 Hz, 1H), 6,11 (i, *J*= 10,5 Hz, 1H), 2,45-2,38 (ç, 3H), 1,47 (t, 3H), 0,86 (i, *J*= 6,3 Hz, 3H) (Ek 247).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 199,9, 159,1, 146,2, 128,4, 127,4, 126,8, 126,7, 44,2, 42,5, 40,6, 16,8, 15,7 (Ek 248).

4.1.1.11.2. Viridinin Nitro Türevinin Total Sentezi

4.1.1.11.2.1. Dimetil (2-okzopropil)fosfonat (11-10)

Potasyum iyodürün (40,67 mmol, 245 mmol), aseton (50 mL) ve asetonitrildeki (62,5 mL) çözeltisinin üzerine kloraseton (22,6 g, 20,18 mL, 245 mmol) ilave edildi ve argon atmosferi altında, oda sıcaklığında 4,5 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, trimetilfosfit (30,39 g, 28,89 mL, 245 mmol) damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması için karışım, 50 °C sıcaklıkta, 8 saat ısıtıldı. Potasyum iyodür süzüldü ve çözücü indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün, vakum damıtmasıyla ya da kolon kromatografisiyle (hekzan/EtOAc: % 60) saflaştırıldı (açık sarı sıvı, 14,5 g, % 36) (Sirivolu ve ark., 2013).



11-10

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 3,79 (i, *J*= 11,9 Hz, 6H), 3,11 (i, *J*= 23,1 Hz, 2H), 2,33 (t, 3H) (Ek 249).

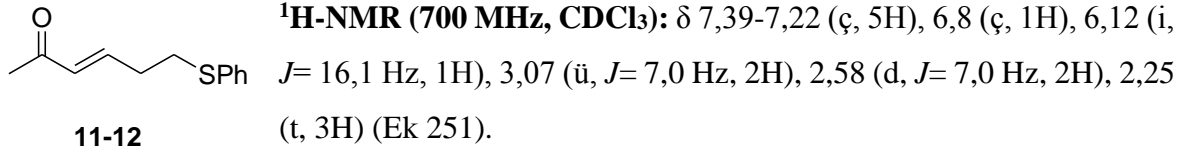
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 199,7, 54,3 ve 53,1, 42,62 ve 41,90, 31,46 (Ek 250).

4.1.1.11.2.2. (E)-6-(Feniltiyo)hekz-3-en-2-on (11-12)

Tiyofenolün (10,94 g, 10,2 mL, 99,33 mmol), DCM (200 mL) içerisindeki çözeltisine Et₃N (1,0 g, 1,4 mL, 9,33 mmol, 0,1 eşdeğer) 0 °C sıcaklıkta ilave edildi. 10 dakika sonra, akrolein (11,24 g, 13,4 mL, 202,55 mmol, 2,02 eşdeğer) damla damla eklendi ve karışım 0 °C sıcaklıkta, argon atmosferinde 1 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda, karışım, oda sıcaklığına getirildi ve çözücü indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel üzerinden kolon kromatografisi (% 50 eter/hekzan) ile saflaştırıldı (Şeffaf sıvı, 12,84 g, % 85).

Sodyum hidrürün (4,52 g, 113,08 mmol, 1,1 eşdeğer) THF (120 mL) çözeltisine fosfonat türevinin (11-10), (16,9 g, 102,8 mmol) THF (30 mL)'deki çözeltisi 0 °C sıcaklıkta damla damla ilave edildi ve 15 dk karıştırıldı. Aldehitin (16,4 g, 108 mmol, 1,05 eşdeğer) THF (20 mL)'deki çözeltisi, bu karışıma eklendi ve aynı sıcaklıkta 1 saat daha karıştırıldı. Çözelti, oda sıcaklığına getirildi ve NH₄Cl (200 mL) çözeltisi ile etkileştirildi. Sulu faz, eter

(4x100 mL) ile çekildi ve susuz MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Eter fazı, indirgenmiş basınçta değiştirildi ve silika jel üzerinden kolon kromatografisi (% 0-30 eter/hekzan) ile saflaştırıldı (açık sarı sıvı, 16,9 g, % 50).

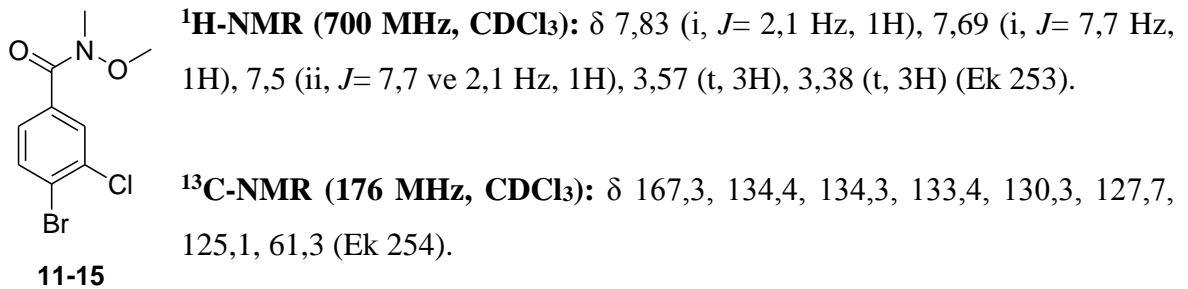


¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 198,41, 145,20, 135,51, 132,45, 129,92, 129,07, 126,54, 32,38, 32,15, 26,91 (Ek 252).

4.1.1.11.2.3. 4-Brom-3-klor-N-metoksi-N-metilbenzamid (11-15)

Argon atmosferi altındaki 4-brom-3-klorbenzoik asitin (6,0 g, 25,48 mmol), DCM (60 mL) içerisindeki çözeltisine okzalil klorür (6,46 g, 4,37 mL, 50,96 mmol, 2 eşdeğer) ve DMF (2 damla, katalizör) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra indirgenmiş basınç altında 20 dakika bekletildi.

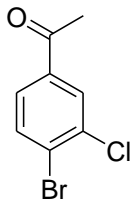
Ham ürün, ek saflaştırma işlemi yapılmadan takip eden basamakta kullanıldı. 0 °C sıcaklıkta, asit klorürün DCM (60 mL)'deki çözeltisinin üzerine *N,O*-dimetilhidroksilamin klorür (2,72 g, 28,0 mmol) ve piridin (4,84 g, 4,94 mL, 61,2 mmol) eklendi. 2 saat sonunda, karışım oda sıcaklığına getirildi ve oda sıcaklığında 20 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etil asetat (64 mL) ilave edildi, organik faz yarı-doygun CuSO₄ (64 mL) çözeltisi ile yıkandı ve susuz MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Organik faz, indirgenmiş basınçta değiştirildi ve silika jel üzerinden kolon kromatografisi (% 0-40 hekzan/EtOAc) ile saflaştırıldı (şeffaf sıvı, 5,0 g, % 71) (Carlo ve ark., 2015).



4.1.1.11.2.4. 4-Brom-3-klorasetofenon (11-16)

-5 °C sıcaklığa soğutulmuş *N*-metoksi-*N*-metilbenzamid türevinin (11-15) (4,82 g, 17,3 mmol) THF'deki çözeltisinin üzerine metilmagnezyum bromür (6,9 mL, 3M Et₂O çözeltisi) damla damla 20 dk içerisinde ilave edildi. 2 saat sonra, karışım doygun NH₄Cl (20 mL) çözeltisiyle etkileştirildi. Çözelti, DCM (3x20 mL) ile çekildi ve birleştirilen organik fazlar

tuz çözeltisiyle (20 mL) ve suyla (20 mL) yıkandı. Organik faz, susuz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınçta deriştirildi. Ham ürün, sıcak metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (beyaz kristal, 2,55 g, % 63) (Carlo ve ark., 2015).



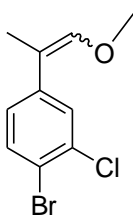
11-16

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (i, J= 2,1 Hz, 1H), 7,75 (i, J= 8,4 Hz, 1H), 7,71 (ii, J= 8,4 ve 2,1 Hz, 1H), 2,61 (t, 3H) (Ek 255).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 195,9, 137,3, 135,3, 134,1, 130,0, 128,2, 127,3, 26,5 (Ek 256).

4.1.1.11.2.5. 1-Brom-2-klor-4-(1-metoksiprop-1-en-2-il)benzen (11-17)

-78 °C sıcaklıkta, argon atmosferindeki (metoksimetil)trifenilfosfonyum klorürün (10,52 g, 30,7 mmol, 3 eşdeğer) THF (30 mL)'deki çözeltisine, 20 dk içerisinde damla damla *n*-BuLi (12,28 mL, 30,7 mmol, 3 eşdeğer, 2,5 M hekzan çözeltisi) ilave edildi. Ekleme bittikten sonra reaksiyon sıcaklığı, 0 °C'ye yükseltildi. 1 saat sonra 4-brom-3-klorasetofenon (11-16) (2,39 g, 10,23 mmol) tek parça olarak reaksiyon ortamına eklendi ve 4 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, doygun NH₄Cl (25 mL) çözeltisi ile etkileştirildi ve önce Et₂O (2x25 mL) ile çekildi, sonra tuz çözeltisi ve su (5 mL) ile yıkandı. Susuz MgSO₄ üzerinde kurutulan özüt, indirgenmiş basınçta deriştirildi. Kalıntı, hekzan (3x50 mL) ile yıkandı, süzöldü ve çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, hekzan ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (şeffaf, yağimsı ürün, 1,64 g, % 61).



11-17

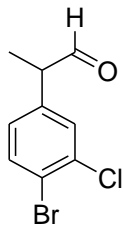
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (i, J= 2,1 Hz, 1H), 7,55 (i, J= 8,4 Hz, 1H), 7,51 (i, J= 8,4 Hz, 1H), 7,40 (i, J= 2,1 Hz, 1H), 7,39 (i, J= 2,1 Hz, 1H), 7,07 (ii, J= 8,4 ve 2,1 Hz, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,20 (t, 1H), 3,76 (t, 3H), 3,74 (t, 3H), 1,96 (t, 3H), 1,90 (t, 3H) (Ek 257).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 146,3, 141,5, 139,0, 134,2, 133,8, 133,3, 132,9, 129,1, 126,9, 126,4, 124,2, 119,0, 118,8, 112,4, 108,4, 60,4, 60,1, 17,8, 12,2 (Ek 258).

4.1.1.11.2.6. 2-(4-Brom-3-klorfenil)propanal (11-18)

0 °C sıcaklıkta 1-brom-2-klor-4-(1-metoksiprop-1-en-2-il)benzen (11-17) (1,5 g, 5,7 mmol), 6 mL Et₂O içerisinde çözüldü ve üzerine % 60 sulu HClO₄ çözeltisi (5mL) yarım saat içinde damla damla ilave edildi. Karışım, kalıcı bulanıklık oluşana kadar karıştırıldı (yaklaşık 1 saat). Bu süre sonunda, karışım Na₂CO₃ (10 mL) çözeltisi ile etkileştirildi ve Et₂O (3x10mL) ile çekildi. Organik faz, NaCl çözeltisi (10 mL) ve su (10 mL) ile yıkandı.

Susuz MgSO₄ üzerinde kurutulmuş özüt, indirgenmiş basınçta deriştirildi ve kolon kromatografisi (% 2 hekzan/EtOAc) ile saflaştırıldı (şeffaf, yağimsı ürün, 1,13 g, % 79).



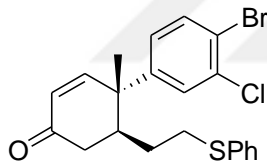
11-18

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (i, J= 0,7 Hz, 1H), 7,64 (i, J= 7,7 Hz, 1H), 7,34 (i, J= 2,1 Hz, 1H), 7,00 (ii, J=8,4 ve 2,1 Hz, 1H), 3,62 (d, J= 7,0 ve 0,7 Hz, 1H), 1,48 (i, J= 7,0 Hz, 3H) (Ek 259).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 199,7, 138,6, 135,1, 134,2, 130,2, 127,8, 121,6, 52,0, 14,5 (Ek 260).

4.1.1.11.2.7. (1R,2R)-4'-Brom-3'-klor-1-metil-2-(2-(feniltiyo)etil)-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-19)

2 mL'lik bir vialde, aldehit türevi (11-18) (79,0 mg, 0,32 mmol), benzilamin (34,0 mg, 35 µL, 0,32 mmol) ve 4A moleküler elek (0,11 g), diklorethan (0,3 mL) içerisinde çözüldü. 1 saat, oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra enon türevi (11-12) (198 mg, 0,96 mmol, 3 eşdeğer) ve nitro sülfonamit katalizörü (30 mg, 0,064 mmol, % 20 mol eşdeğer) karışıma eklendi ve 10 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Son karışım, doğrudan silika jel üzerinden kolon kromatografisine (% 0-20 hekzan/EtOAc) tabi tutuldu (sarı sıvı, 48,6 mg, % 35).



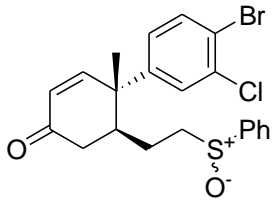
11-19

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (i, J= 8,8 Hz, 1H), 7,31 (i, J= 2,4 Hz, 1H), 7,19 (ç, 3H), 7,01 (ç, 3H), 6,71 (i, J= 10,0 Hz, 1H), 6,11 (i, J= 10,0 Hz, 1H), 2,95 (ç, 1H), 2,60 (ç, 2H), 2,45 (ç, 1H), 1,47 (ç, 2H), 1,39 (t, 3H) (Ek 261).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200,0, 157,3, 146,8, 133,6, 129,5, 129,0, 128,8, 127,8, 126,6, 126,2, 121,0, 44,0, 43,6, 39,07, 31,1, 28,6, 16,8 (Ek 262).

4.1.1.11.2.8. (1R,2R)-4'-Brom-3'-klor-1-metil-2-(2-(fenilsülfinil)etil)-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-20)

Sülfit türevi (11-19) (0,273 g, 0,627 mmol) DCM (6 mL) içerisinde argon atmosferinde çözüldü. Meta-klorperoksibenzoik asit (*m*-CPBA) (0,154 g, 0,627 mmol, % 70-75 çözeltisi) reaksiyon ortamına ilave edildi ve -15 °C sıcaklıkta, 3 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda, karışım Na₂SO₃ (6 mL) çözeltisi ile etkileştirildi ve DCM (3x20 mL) ile çekildi. Organik faz, doygun NaHCO₃ (2x10 mL) çözeltisi ve su (10 mL) ile yıkandı. Susuz MgSO₄ üzerinde kurutulmuş özüt, indirgenmiş basınçta deriştirildi (sarı sıvı, 0,25 g, % 90).

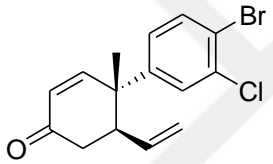


11-20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63-7,35 (ç, 7H), 7,05 (ii, *J*= 8,4 ve 2,4 Hz, 1H), 6,69 (i, *J*= 10,0 Hz, 1H), 6,09 (i, *J*= 10,0 Hz, 1H), 2,70 (ç, 1H), 2,51 (ç, 2H), 2,29 (ç, 2H), 1,44 (t, 3H), 1,41 (t, 1H) (Ek 263).

4.1.11.2.9. (1S,2R)-4'-Brom-3'-klor-1-metil-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-21)

10 mL'lik bir mikrodalga deney tüpünde, sülfoksit türevi (**11-20**) (87,3 mg, 0,193 mmol), ksilen (1,9 mL) içerisinde çözüldü ve ortama susuz kalsiyum karbonat (19,3 mg, 0,193 mmol) ilave edildi. Karışıma, 140 °C sıcaklıkta, 5 saat boyunca, 300 W mikrodalga enerjisi uygulandı. Bu süre sonunda, karışım oda sıcaklığına soğutuldu, süzme ve indirgenmiş basınçta deriştirme işlemleri yapıldı. Ham ürün, % 0-7 hekzan/EtOAc ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (Şeffaf, yağimsı ürün, 53,48 mg, % 85).



11-21

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (i, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,38 (i, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,06 (ii, *J*= 8,4 ve 2,0 Hz, 1H), 6,78 (i, *J*= 10,0 Hz, 1H), 6,16 (i, *J*= 10,0 Hz, 1H), 5,62 (ç, 1H), 5,11 (i, *J*= 10,4 Hz, 1H), 4,88 (i, *J*= 17,2 Hz, 1H), 2,90 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 2,54 (i, *J*= 8,0 Hz, 2H), 1,44 (t, 3H) (Ek 264).

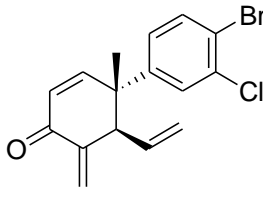
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198,3, 156,4, 146,8, 135,5, 134,5, 133,5, 128,9, 128,1, 126,6, 120,9, 117,6, 49,9, 43,7, 39,1, 18,6 (Ek 265).

4.1.11.2.10. (1S,2R)-4'-Brom-3'-klor-1-metil-3-metilen-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-22)

Diizopropilamonyum triflorasetat (iPr₂NH.TFA): Diizopropilaminin (7 mL, 49,81 mmol) eterdeki (50 mL) çözeltilisinin üzerine, triflorasetik asit (3,85 mL, 49,98 mmol) damla damla 0 °C sıcaklıkta ilave edildi. Ürün süzöldü ve 50 mL eter ile yıkanarak kurutuldu (9,52 g, % 89).

Dien türevinin (**11-21**) (0,1 g, 0,307 mmol) THF (0,5 mL) içerisindeki çözeltilisinin üzerine iPr₂NH.TFA (66,4 mg, 0,307 mmol) ve triflorasetik asit (3,5 mg, 2,35 µL, 0,03 mmol, 0,1 eşdeğer) ilave edildi ve geri soğutucu altında 30 dk kaynatıldı. Paraformaldehit (92 mg, 3,07 mmol, 10 eşdeğer) 6 saat içerisinde dört parça halinde ortama ilave edildi ve karışım, 20 saat daha kaynatıldı. Karışım, oda sıcaklığına soğutuldu ve H₂O (5 mL) ilave edildi. Sulu faz, eter (3x5 mL) ile çekildi ve NaCl çözeltilisi (5 mL) ile yıkandı. Susuz MgSO₄

üzerinde kurutulmuş özüt, indirgenmiş basınçta deriştirildi ve DCM ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (beyaz katı, 31 mg, % 30, e.n. 94-97 °C).



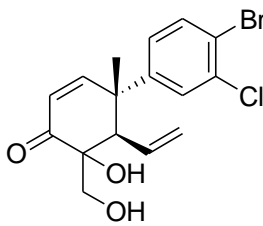
11-22

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (i, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,36 (i, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,04 (ii, *J*= 8,4 ve 2,4 Hz, 1H), 6,87 (i, *J*= 10,0 Hz, 1H), 6,29 (i, *J*= 10,0 Hz, 1H), 6,20 (t, 1H), 5,83 (ç, 1H), 5,33 (t, 1H), 5,11 (i, *J*= 10,4 Hz, 1H), 4,76 (i, *J*= 17,2 Hz, 1H), 3,47 (i, *J*= 9,2 Hz, 1H), 1,59 (t, 3H) (Ek 266).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 187,5, 156,6, 146,6, 143,1, 134,4, 133,4, 133,0, 128,8, 128,6, 126,4, 122,7, 120,4, 58,0, 45,5, 20,5 (Ek 267).

4.1.1.11.2.11. (*1S,2R*)-4'-Brom-3'-klor-3-hidroksi-3(hidroksimetil)-1-metil-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (11-23)

Trien türevinin (11-22) (0,1 g, 0,296 mmol) THF:H₂O (2 mL:1 mL) içerisindeki çözeltisinin üzerine potasyumosmiyat dihidrat (10,9 mg, 0,0296 mmol, 0,1 eşdeğer), NMO (34,7 mg, 0,296 mmol) ve metansülfonamit (28,1 mg, 0,296 mmol) sırasıyla ilave edildi ve oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, ortama metansülfonamit (56,3 mg, 0,592 mmol, 2 eşdeğer) ve NMO (6,96 mg, 0,0592 mmol, 0,2 eşdeğer) ilavesi yapıldı ve 18 saat daha karıştırıldı. Daha sonra, karışım doygun Na₂S₂O₃ (5 mL) çözeltisi ile etkileştirildi ve eter (3x10 mL) ile çekildi. Organik faz, tuz çözeltisi (10 mL) ve su (10 mL) ile yıkandı. Susuz MgSO₄ üzerinde kurutulmuş özüt, indirgenmiş basınçta deriştirildi. Ham ürün, % 0-35 hekzan/EtOAc ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (beyaz katı, 66 mg, % 60, e.n. 104-108 °C).



11-23

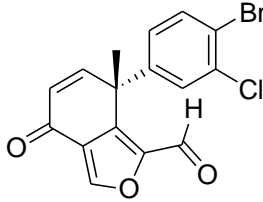
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (i, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,30 (i, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,00 (ii, *J*= 8,6 ve 2,4 Hz, 1H), 6,75 (i, *J*= 10,0 Hz, 1H), 6,31 (i, *J*= 10,4 Hz, 1H), 5,84 (ç, 1H), 5,21 (ii, *J*= 10,0 ve 1,2 Hz, 1H), 4,81 (i, *J*= 16,8 Hz, 1H), 3,98 (i, *J*= 11,6 Hz, 1H), 3,79 (i, *J*= 11,6 Hz, 1H), 2,81 (i, *J*= 10,0 Hz, 1H), 1,51 (t, 3H) (Ek 268).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200,0, 155,2, 147,4, 134,3, 133,3, 130,3, 128,8, 126,4, 125,0, 122,1, 120,8, 65,3, 59,4, 44,8, 21,9 (Ek 269).

4.1.1.11.2.12. (*R*)-7-(4-Brom-3-klorfenil)-7-metil-4-okzo-4,7-dihidroizobenzo furan-1-karbaldehit (11-24)

Diol türevi (11-23) (65 mg, 0,174 mmol), DMSO (2 mL) içerisinde çözüldü ve 30 dk boyunca, oksijen gazına tabi tutuldu. Ortama palladyum(II)triflorasetat (58,14 mg, 0,174

mmol) ilave edildi ve tekrar 15 dk oksijen atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon sıcaklığı, yağ banyosu ile 85 °C'e yükseltildi ve bu sıcaklıkta 18 saat boyunca reaksiyona devam edildi. Bu süre sonunda karışım doygun NH₄Cl (3 mL) çözeltisi ile etkileştirildi ve etil asetat (3x5 mL) ile çekildi. Organik faz, tuz çözeltisi (5 mL) ve su (5 mL) ile yıkandı. Susuz MgSO₄ üzerinde kurutulan özüt, indirgenmiş basınçta deriştirildi. Ham ürün, % 0-18 hekzan/EtOAc ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (sarı katı, 18 mg, % 28, e.n. 134-138 °C).



11-24

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,64 (t, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,56 (i, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,36 (i, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,09 (ii, *J*= 8,4 ve 2,0 Hz, 1H), 6,72 (i, *J*= 10,4 Hz, 1H), 6,32 (i, *J*= 10,0 Hz, 1H), 1,99 (t, 3H) (Ek 270).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 180,5, 154,8, 148,1, 147,2, 141,7, 134,8, 133,8, 128,9, 126,4, 123,5, 121,8, 41,8 (Ek 271).

4.1.2. İlaç-Öncü Bileşiklerin NTR Enzimleriyle Etkileşimleri

4.1.2.1. HPLC Reaksiyonları

Bu bölümde, potansiyel ilaç öncü bileşiklerin iki nitroredüktaz enzimi (*Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr*) ile reaksiyonlarına yönelik çalışmalara yer verilmiştir. Bu iki yeni nitroredüktaz enzimi, TÜBİTAK 110T754 numaralı proje kapsamında, Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünden, Prof. Dr. Ayhan ÇELİK ve araştırma grubu tarafından mezofilik (*S. Saprophyticus*) ve termofilik (*G. kaustophilus*) kaynaklı bakterilerden klonlanmış ve saflaştırılarak tanımlanmıştır. *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimlerinin sentezlenen ilaç öncü bileşiklere karşı etkinliklerinin olup olmadığı HPLC analizlerine göre belirlenmiştir.

Nitro işlevsel grubu içeren ilaç öncü bileşiklerin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimleri ile reaksiyona girmeleri sonucunda oluşabilecek metabolitler, nitrozo, hidroksilamin ve amin türevleridir. Bu ana ürünlerin dışında, büyük molekül ağırlığına sahip, bazı dimerleşme ürünleri de oluşabilmektedir. Nitrozo türevi bileşiklerin kararsız yapıda olmaları nedeniyle tespit edilemeyeceği düşünülmektedir. Dolayısıyla reaksiyonlar sonucunda beklediğimiz başlıca ürünler; hidroksilamin ve amin türevi metabolitlerdir.

Enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak NADH, çözücü olarak DMSO/tampon karışımı kullanılmıştır. Birbirine göre bazı avantajları ve dezavantajları bulunan *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimlerinin deneysel çalışma koşulları da farklılıklar taşımaktadır.

Ssap-NtrB enzimi ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda 25 mM pH: 7,5 tris/CI tamponu kullanılmış, sıcaklık 21 °C'de sabit tutulmuştur.

Gk-Ntr enzimi ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda ise 25 mM pH: 8,5 tris/CI tamponu kullanılmış, sıcaklık 45 °C'de sabit tutulmuştur.

Tepkime süreleri ilaç öncü bileşiklerin çözünürlüklerine göre değişkenlik göstermiştir. Tepkime bileşenlerinin derişimleri, tepkime ve kontrollerde aynı alınmıştır.

Enzimatik reaksiyonlarda, % 10 ya da % 15 DMSO içeren 100 µM substratın üzerine 200 µM NADH kofaktör eklenerek ilgili tamponda (pH: 7,5 ya da pH: 8,5 tris/CI) hazırlanmış 2,5 µg/mL enzim koyulmuş ve reaksiyon başlatılarak, enzimlerin çalışma sıcaklıklarında (21 °C ya da 45 °C) 15 dk ya da 25 dk inkübe edilmiştir. Reaksiyonların sonunda ortama 1:1 asetonitril/metanol ilave edilerek tepkime sonlandırılmıştır.

Örneklerin HPLC analizi öncesinde ön bir işlem uygulanmıştır. -76 °C'de en az 1,5 saat inkübe edilen örnekler 13500 devir/dk'da 15 dakika santrifüj edilmiştir. Karışımın 200 µL'si aşağıda ayrıntılı olarak verilen HPLC koşullarında analiz edilmiştir.

HPLC deneyleri, Shimadzu HPLC sisteminde yapılırken, kolon olarak C18 RP kolon kullanılmış ve 20 µL örnek enjekte edilmiştir. HPLC cihazının fırın bölümünün sıcaklığı 30 °C, hücre sıcaklığı 40 °C ve otomatik örnekleyici sıcaklığı 15 °C olarak ayarlanmıştır.

Çözücü akış hızı 1 mL/dk olarak belirlenmiş ve tepkime ürünlerinin takibi 32 dakikalık bir periyotta, 254 ve 350 nm dalga boylarında spektrofotometrik olarak yapılmıştır.

HPLC deneylerinde iki farklı çözücü sistemi kullanılmıştır. Birinci çözücü sistemi, asetonitril (HPLC saflıkta)-su (Ultra saflıkta) sistemi olup, süre-çözücü gradiyenti değişimi şu şekildedir: 5 dk - % 20 asetonitril, 15 dk - % 80 asetonitril, 22 dk - % 80 asetonitril, 27 dk - % 20 asetonitril, 32 dk - % 20 asetonitril. İkinci çözücü sistemi ise, metanol (HPLC saflıkta)-su (Ultra saflıkta) sistemi olup, süre-çözücü gradiyenti değişimi şu şekildedir: 5 dk - % 10 metanol, 15 dk - % 70 metanol, 22 dk - % 70 metanol, 27 dk - % 10 metanol, 32 dk - % 10 metanol.

Bazı ilaç öncü bileşiklerin *Ssap-NtrB* reaksiyonları ikili enzim sistemiyle gerçekleştirilmiştir. İkili enzim sistemi ile kofaktörün rejenerasyonu hedeflenmiştir. Bu sayede kofaktör tükenmeyecek ve rejenerasyon ile sürekli ortama kofaktör beslemesi yapılacaktır. Bu durum, indirgenme reaksiyonun ara basamaklarda kalmasını engelleyerek, son basamak olan amin oluşumuna kadar ilerlemesini sağlayacaktır. İkili enzim sisteminde *Ssap-NtrB*, FDH, sodyum format, BSA (bovin serum albümin), NAD⁺ ve NADH kullanılmaktadır. Bu sistem, *Gk-Ntr* enzimi ile tam olarak optimize edilememiştir, üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Bir substratın HPLC taraması işleminde altı ayrı analiz gerçekleştirilmiştir.

1. Sadece substrat analizi (Ör: 1a)

2. Enzimin olmadığı analiz (Tampon-Substrat-Kofaktör (TSK)) (Ör: TSK-1a)
3. *Ssap-NtrB* için kofaktörün olmadığı analiz (Tampon-Substrat-Enzim (TSE)) (Ör: SS-tse-1a)
4. Substratın *Ssap-NtrB* ile enzimatik reaksiyonunun analizi (Ör: SS-rxn-1a)
5. *Gk-Ntr* için kofaktörün olmadığı analiz (TSE) (Ör: GK-tse-1a)
6. Substratın *Gk-Ntr* ile enzimatik reaksiyonunun analizi (Ör: GK-rxn-1a)

1 serisi bileşiklerin enzimatik deneylerinde, substratların çözünürlüğüne göre değişen DMSO oranları şu şekildedir: **1a** ve **1b** substratları için % 7,5 DMSO; **1j**, **1m-2** ve **1n** substratları için % 6 DMSO ve **1h** substratı için % 14,5 DMSO kullanılmıştır. Bu bileşiklerin *Ssap-NtrB* enzimi ile yapılan reaksiyonlarında, ikili enzim sistemi ile kofaktörün rejenerasyonu sağlanmıştır. Deney ortamı, 27 µg/mL *Ssap-NtrB*, 0,03 U/mL FDH, 200 mM sodyum format, 0,2 mg/mL BSA, 5 µM NAD⁺ ve 0,5 µM NADH şeklindedir. HPLC analizi için çözücü sistemi; asetonitril-su olarak kullanılmıştır.

1 serisinden **1c**, **1d**, **1e**, **1f**, **1g**, **1o**, **1p** ve **1r** kodlu bileşiklerin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimleri ile reaksiyonu, klasik indirgenmiş kofaktör yöntemiyle yapılmıştır. Reaksiyonlar, ortamda % 5 DMSO olacak şekilde, 10 dakikada gerçekleştirilmiştir. HPLC analizi için çözücü sistemi; asetonitril-su olarak kullanılmıştır.

1 serisinden **1i-2** ve **1i** bileşiklerinin enzimatik reaksiyonları % 10 DMSO olacak şekilde, 20 dakikada gerçekleştirilmiştir. HPLC analizi için çözücü sistemi; metanol-su olarak kullanılmıştır.

2 serisinden **2a**, **2f**, **2h** ilaç öncü bileşiklerinin reaksiyonları, % 10 DMSO çözeltileri ile 15 dakikada gerçekleştirilmiştir. **2b** bileşiği, çözünürlüğünün az olmasından dolayı % 15 DMSO çözeltisi ile 25 dk enzimatik reaksiyona tabi tutulmuştur. HPLC analizi için çözücü sistemi; metanol-su olarak kullanılmıştır.

2 serisinden **2d**, **2e**, **2k**, **2l** kodlu bileşiklerin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimleri ile reaksiyonu, % 5 DMSO olacak şekilde ve 10 dakikada gerçekleştirilmiştir. HPLC analizi için çözücü sistemi; asetonitril-su olarak kullanılmıştır.

2 serisinden **2c**, **2g**, **2i-2** ve **2j** bileşiklerinin enzimatik reaksiyonları % 10 DMSO olacak şekilde, 20 dakikada gerçekleştirilmiştir. HPLC analizi için çözücü sistemi; metanol-su olarak kullanılmıştır.

6 serisi ve **7** serisi bileşiklerin % 10 DMSO çözeltileri hazırlanarak 15 dk enzimatik reaksiyona tabi tutulmuştur. HPLC analizi için çözücü sistemi; metanol-su olarak kullanılmıştır.

8 serisinden **8a** bileşiğinin çözünürlüğü düşük olduğu için % 15 DMSO'da çözülerek klasik indirgenmiş kofaktör yöntemi ile 25 dakikalık reaksiyonları yapılmıştır. **8b ve 8c** bileşiklerinin *Ssap-NtrB* enzimi ile yapılan reaksiyonlarında, ikili enzim sistemi kullanılmıştır. Deneysel koşullar, 27 µg/mL *Ssap-NtrB*, 0,03 U/mL FDH, 200 mM sodyum format, 0,2 mg/mL BSA, 5 µM NAD⁺ ve 0,5 µM NADH şeklindedir. Bu bileşiklerin (**8b ve 8c**) *Gk-Ntr* ile reaksiyonları, klasik indirgen kofaktör yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. HPLC analizi için çözücü sistemi; asetonitril-su olarak kullanılmıştır.

9 serisi bileşiklerin çözünürlüğü çok düşük olduğu için ortamda %15 DMSO olacak şekilde, 15 dakikalık enzimatik reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. HPLC analizi için çözücü sistemi; asetonitril-su olarak kullanılmıştır.

10 serisi bileşiklerin % 10 DMSO çözeltileri hazırlanarak 15 dk enzimatik reaksiyona tabi tutulmuştur. Bu bileşiklerin arasından **10a ve 10f** bileşiklerinin çözünürlükleri düşük olduğu için % 15 DMSO'da çözülerek 25 dk reaksiyonları yapılmıştır. HPLC analizi için çözücü sistemi; metanol-su olarak kullanılmıştır.

4.1.2.2. Kinetik Çalışmalar

HPLC analizi sonuçlarına göre, % 70 ve üzerinde dönüşüm gösteren, etkinliği yüksek görülen potansiyel ilaç öncü bileşiklerden **1d, 1e, 2d, 2e, 2k** bileşiklerinin her iki enzimle reaksiyonlarının başlangıç hızları ölçülerek kinetik çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Substratların, *Ssap-NtrB* ile kinetik çalışmalarında; bileşiklerin % 20 DMSO içeren 25 mM pH 7,5 tris/CI tamponunda hazırlanmış olup, DMSO'nun reaksiyon ortamındaki son derişimi % 5'tir. *Ssap-NtrB* katalizli reaksiyonlar, 20-25 °C'de gerçekleştirilmiştir. (NADH için $\epsilon_{340}=6220 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Gk-Ntr ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda, substratlar % 20 DMSO içeren 25 mM pH 8,5 tris/CI tamponunda hazırlanmıştır. Substratların 43-45 °C'de, 5 dk inkübasyon sonrasında kofaktör ilavesiyle başlatılan reaksiyonlarında, 340 nm dalga boyunda kofaktör azalışı takip edilmiştir.

Ssap-NtrB'nin **1d** ile yapılan reaksiyonu, 0-150 µM arasında değişen substrat derişiminde, 2,7 µg/mL *Ssap-NtrB* ve 100 µM NADH varlığında 25 mM pH 7,5 tris/CI tamponunda gerçekleştirilmiştir. Bu substrat ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda, 400 nm dalga boylarında substrat azalışı takip edilmiştir.

Gk-Ntr'nin **1d** ile yapılan reaksiyonu, 0-250 µM arasında değişen substrat derişiminde, 12 µg/mL *Gk-Ntr* ve 100 µM NADPH varlığında 25 mM pH 8,5 tris/CI tamponunda gerçekleştirilmiştir.

Ssap-NtrB'nin **1e** ile yapılan reaksiyonu, 0-200 μM arasında değişen substrat derişiminde, 120 $\mu\text{g/mL}$ *Ssap-NtrB* ve 300 μM NADH varlığında 25 mM pH 7,5 tris tamponunda gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda, 340 nm dalga boyunda kofaktör azalışı takip edilmiştir.

Gk-Ntr'nin **1e** ile yapılan reaksiyonu, 0-175 μM arasında değişen substrat derişiminde, 24 $\mu\text{g/mL}$ *Gk-Ntr* ve 300 μM NADPH varlığında 25 mM pH 8,5 tris tamponunda gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda, 340 nm dalga boyunda kofaktör azalışı takip edilmiştir.

Ssap-NtrB'nin **2d** ile yapılan reaksiyonu, 0-200 μM arasında değişen substrat derişiminde, 12 $\mu\text{g/mL}$ *Ssap-NtrB* ve 300 μM NADH varlığında 25 mM pH 7,5 tris tamponunda gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda, 340 nm dalga boyunda kofaktör azalışı takip edilmiştir.

Gk-Ntr'nin **2d** ile yapılan reaksiyonu, 0-175 μM arasında değişen substrat derişiminde, 12 $\mu\text{g/mL}$ *Gk-Ntr* ve 300 μM NADPH varlığında 25 mM pH 8,5 tris tamponunda gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda, 340 nm dalga boyunda kofaktör azalışı takip edilmiştir.

Ssap-NtrB'nin **2e** ile yapılan reaksiyonu, 0-150 μM arasında değişen substrat derişiminde, 2,5 $\mu\text{g/mL}$ *Ssap-NtrB* ve 396 μM NADH varlığında 25 mM pH 7,5 tris tamponunda gerçekleştirilmiştir. Bu substrat ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda, 420 dalga boyunda substrat azalışı takip edilmiştir.

Gk-Ntr'nin **2e** ile yapılan reaksiyonu, 0-200 μM arasında değişen substrat derişiminde, 12 $\mu\text{g/mL}$ *Gk-Ntr* ve 300 μM NADPH varlığında 25 mM pH 8,5 tris tamponunda gerçekleştirilmiştir.

Ssap-NtrB'nin **2k** ile yapılan reaksiyonu, 0-175 μM arasında değişen substrat derişiminde, 12 $\mu\text{g/mL}$ *Ssap-NtrB* ve 300 μM NADH varlığında 25 mM pH 7,5 tris tamponunda gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda, 340 nm dalga boyunda kofaktör azalışı takip edilmiştir.

Gk-Ntr'nin **2k** ile yapılan reaksiyonu, 0-175 μM arasında değişen substrat derişiminde, 12 $\mu\text{g/mL}$ *Gk-Ntr* ve 300 μM NADPH varlığında 25 mM pH 8,5 tris tamponunda gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda, 340 nm dalga boyunda kofaktör azalışı takip edilmiştir.

4.2. Tartışma

Bu bölümde, yukarıda sırası ile verilen deneysel sonuçların değerlendirilmesine ve sentezlenen ilaç öncü bileşiklerin spektral analiz verilerinin yorumlanmasına yer verilmiştir.

4.2.1. İlaç-Öncü Bileşiklerin Sentezi

Nitro işlevsel grubu içeren farklı iskelet yapılarına sahip sekiz seri bileşiğin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları erime/kaynama noktası, FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR gibi spektroskopik analizlerle aydınlatılmıştır.

Yapılan deneyler ışığında, nitro içeren bileşiklerin yaygın kullanılan organik çözücülerdeki çözünürlüğünün çok düşük olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, reaksiyonların çoğu DMF ya da DMSO gibi polaritesi yüksek çözücülerde gerçekleştirilmiştir. Düşük çözünürlükten kaynaklı olarak saflaştırma basamaklarında çok çeşitli zorluklarla karşılaşmıştır. Bu bağlamda, saflaştırma işlemlerinde genellikle kristallendirme ya da farklı polaritelere sahip çözücülerle sıcak ve/veya soğuk yıkama yapılmıştır.

4.2.1.1. 1 Serisi

1 serisi bileşikler, iki grup altında incelenebilir. Birinci gruptaki bileşikler, 2,4-dinitro-1-klorbenzen ile çeşitli alifatik ve aromatik diamin bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda oluşan bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevlerinden (**1a-1c** ve **1f-1n**) oluşmaktadır. İkinci grup bileşikler ise 2,4-dinitro-1-klorbenzen ile çeşitli heterohalkalı ve aromatik amino bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda oluşan 2,4-dinitrofenilamino türevlerinden (**1d**, **1e**, **1o** ve **1r**) meydana gelmektedir.

Birinci gruptaki bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevlerini sentezleyebilmek için **1a** bileşiği model bileşik olarak seçilmiş ve en uygun deneysel koşulları bulmak için aşağıdaki çizelgede özetlenen bazı denemeler yapılmıştır (Çizelge 4.1.).

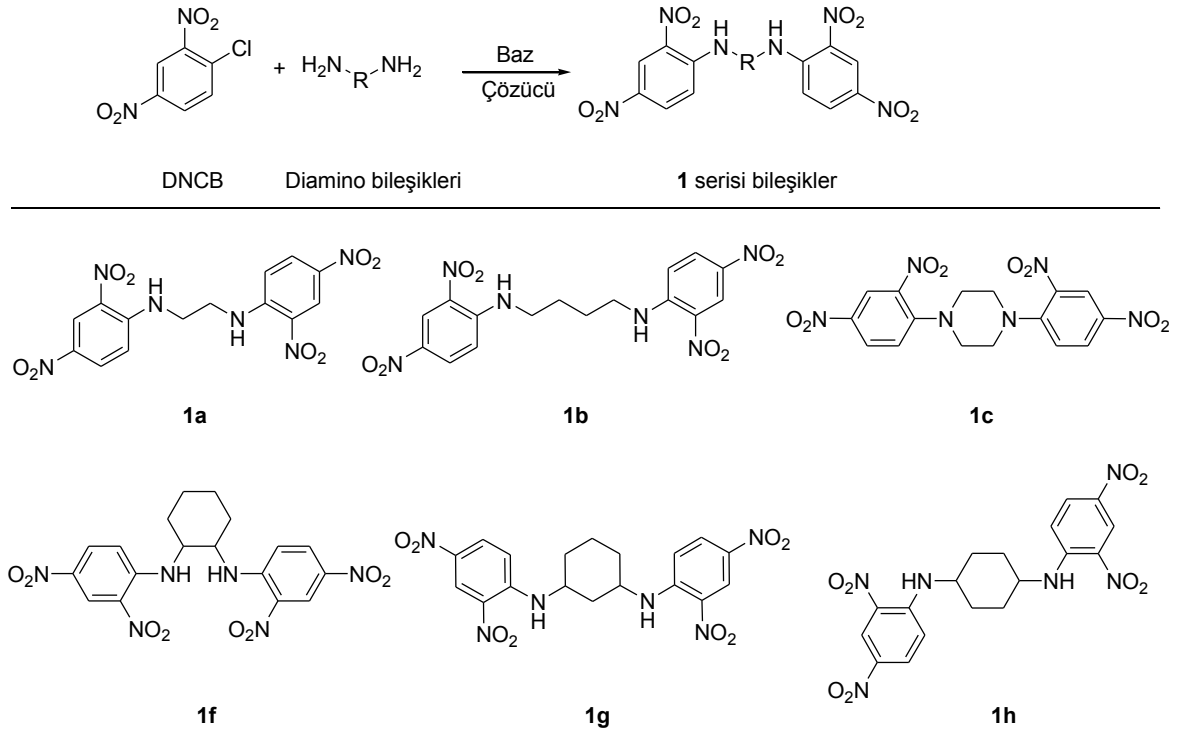
Çizelge 4.1. **1a** bileşiğinin reaksiyon koşullarının optimizasyonu

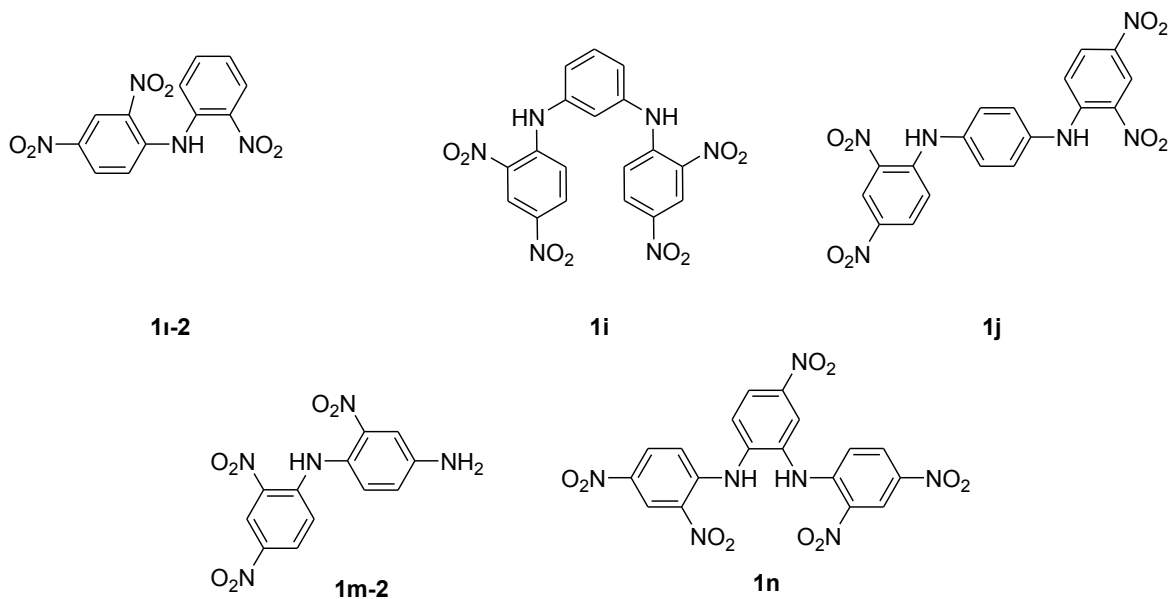
No	Stokiyometri (Amin:DNCB)	Çözücü	Sıcaklık	Süre (sa)	Verim
1	1:2	DMSO	o.s.	24	-
2	1:2	DMSO	o.s.	48	-
3	1:1	DMSO	o.s.	24	26
4	1:2	EtOH	o.s.	48	-
5	1:2	DMSO	100 °C	24	52
6	1:2	DMF	o.s.	24	89
7	1:2	DMF	o.s.	6	90

-: 2,4-Dinitro-1-klorbenzen (DNCB) harcanmadı.

1a bileşiğinin, 2,4-dinitroklorbenzen ve etilendiamin başlangıç maddelerinden, trietilamin (Et_3N , 2,1 eşdeğer) varlığındaki model reaksiyonu ile elde edilebilmesi için stokiyometri, çözücü, sıcaklık, süre gibi pek çok parametre üzerinde değişiklik yapılmıştır. Amin-DNCB stokiyometrisinin 1:2 olduğu, çözücü olarak DMSO (deney 1 ve 2) ya da EtOH (deney 4) kullanıldığı reaksiyonlarda 48 saat sonunda bile başlangıç maddesinin tamamen bitmediği anlaşılmıştır. Stokiyometrinin 1:2 olduğu koşullarda ise reaksiyon veriminin oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (deney 3). 1:2 stokiyometriyle DMSO içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonda sıcaklığın $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'e çıkarılması verimin de % 52 değerine yükselmesine neden olmuştur (deney 5). DMSO yerine DMF kullanılmasıyla verimde büyük ölçüde artış (% 89) gözlenmiştir (deney 6). Optimize edilmiş deneysel koşullar, amin:DNCB stokiyometrisi 1:2, çözücü DMF, sıcaklık oda sıcaklığı ve süre 6 saat olarak tespit edilmiştir (deney 7).

Birinci gruptaki bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevleri, optimize edilen koşul başta olmak üzere çeşitli yöntemler uygulanarak elde edilmiştir. Hedeflenen bileşiklerin sentezi için çok çeşitli diamin bileşikleri kullanılmıştır. Bunlardan bazıları; düz zincirli alifatik aminler (etilendiamin ve 1,4-diaminobütan gibi), heterohalkalı diamino türevi (piperazin), diaminosikloheksan türevleri (1,2-, 1,3- ve 1,4-diaminosikloheksan) ve bazı diaminobenzen türevleri (1,2-diaminobenzen, 1,3-diaminobenzen, 1,4-diaminobenzen, 2-nitro-1,4-diaminobenzen ve 4-nitro-1,2-diaminobenzen) dir (Şekil 4.1.).





Şekil 4.1. Sentezlenen bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevleri

Sentezi gerçekleştirilen bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevlerinin reaksiyon koşulları aşağıdaki çizelgede özetlenmiştir (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. Bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevlerinin reaksiyon koşulları

Substrat	Baz	Çözücü	Sıcaklık	Süre	Verim (%)
1a	Et ₃ N	DMF	o.s.	6 sa	90
1b					90
1c	NaH	DMF	o.s.	12 sa	95
1f	Et ₃ N	DMF	o.s.	24 sa	93
1g				14 sa	93
1h				24 sa	84
1i-2				24 sa	38
1i				24 sa	80
1j	NaH	DMF	o.s.	16 sa	74
1m-2	Et ₃ N	DMF	o.s.	24 sa	80
1n			60-70 °C	10 sa	85

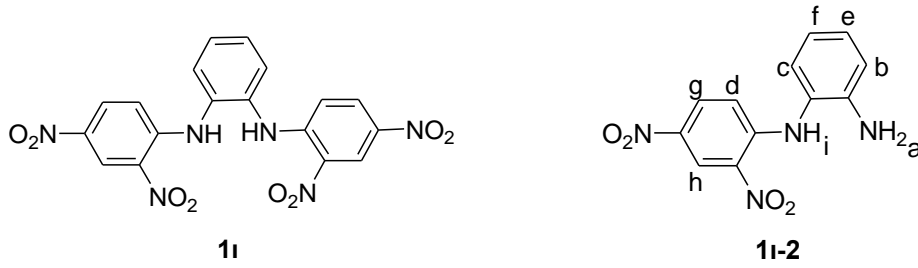
Çizelge 4.2.'de görüldüğü gibi, **1c**, **1j** ve **1n** bileşikleri dışındaki tüm substratlara, **1a** bileşiği üzerinden elde edilen en uygun koşullar uygulanmıştır. Bu koşullar, baz olarak

trietilaminin, çözücü olarak da DMF'nin kullanıldığı, 1:2 stokiyometrisi ile oda sıcaklığının uygulandığı koşullardır. **1n** bileşiğinin sentezinde oda sıcaklığında sonuç alınmadığı için reaksiyon 60-70 °C sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. **1c** ve **1j** bileşikler ise belirlenen en iyi koşullarda reaksiyon vermediği için daha güçlü bir baz olan sodyum hidrür varlığında, DMF içerisinde, oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonla elde edilmiştir. Reaksiyonların takibi İTK ile gerçekleştirilmiş, başlangıç maddelerinin bitişi ve ürün oluşumu dikkate alınmıştır. **1i-2** bileşiği dışında bis(2,4-dinitrofenil)diamin türevlerinin iyi verimlerle (% 74-95) elde edildiği tespit edilmiştir.

Bileşiklerin yapıları, FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR teknikleri kullanılarak kanıtlanmıştır. IR analizlerinde, DNCB başlangıç maddesinden farklı olarak 3200-3400 cm⁻¹'de tek bant olarak ikincil amin N-H gerilmesi, 2900-3000 cm⁻¹ aralığında alifatik amin bileşiklerinden gelen alifatik C-H gerilmeleri, yaklaşık 1550 ve 1350 cm⁻¹'de -NO₂ asimetrik ve simetrik gerilmelerinin varlığı hedeflenen ürünlerin elde edildiğinin göstergesidir. ¹H-NMR spektrumunda ise nitro grubunun varlığından dolayı 9,0 ppm'in üzerinde çıkan -NH hidrojeni, molekülün yapısına bağlı olarak benzen halkası üzerindeki hidrojenlerin ve alifatik amin bileşiklerinden gelen alifatik hidrojenlerin çeşidi, kimyasal kaymaları, integralleri ve eşleşme sabitleri yapıyı doğrulayan faktörlerdendir.

1f ve **1g** bileşiklerinin sentezinde kullanılan 1,2-diaminosikloheksan ve 1,3-diaminosikloheksan, *cis*- ve *trans*- karışımı şeklinde olduğu için ürünler de sırasıyla *cis*- ve *trans*-**1f** karışımı ve *cis*- ve *trans*-**1g** karışımı şeklinde elde edilmiştir. **1h** bileşiğinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan 1,4-diaminosikloheksan yalnızca *trans*-halinde olduğu için oluşan ürün de *trans*-**1h** şeklindedir.

2,4-Dinitroklorbenzen ile 1,2-diaminobenzenin nükleofilik substitüsyon reaksiyonu sonucunda elde edilen ürünün IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizlerinden elde edilen sonuçlar ışığında, hedeflenen ürünün (disubstitüsyon ürününün) (**1i**) elde edilemediği, monosubstitüsyon ürününün (**1i-2**) oluştuğu belirlenmiştir (Şekil 4.2.). Ürünün IR spektrumunda (Ek 33) 3438, 3358, 3261 cm⁻¹'de gözlenen üç adet N-H gerilmesi gözlenmesi bu durumun ilk kanıtıdır.

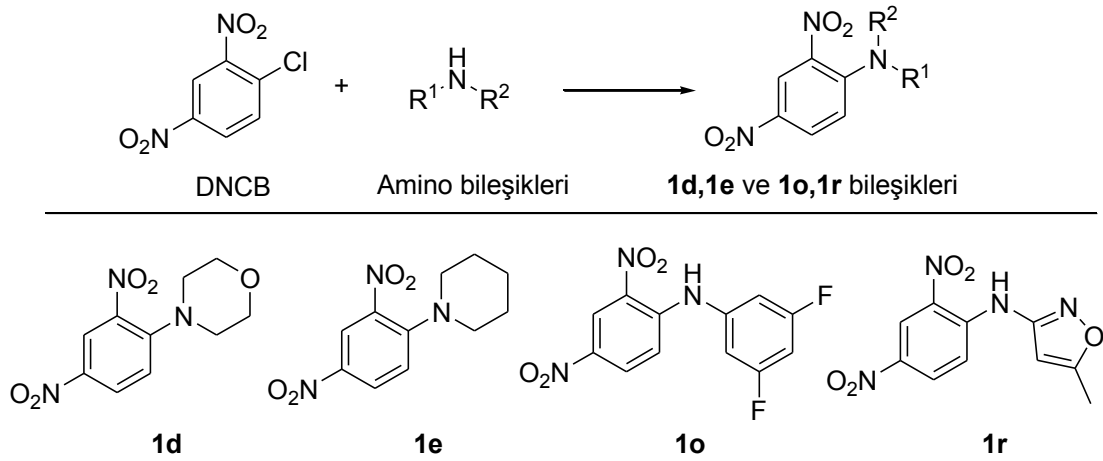


Şekil 4.2. **11** ve **11-2** bileşiklerinin yapıları

DMSO içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Ek 34), 5,23 ppm'de tekli, 2H integrasyonuna sahip yayvan pikin varlığı, serbest $-\text{NH}_2$ (H_a) protonuna karşılık gelmektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda bulunan diğer aromatik piklerden, H_b ve H_c 'nin yakın kimyasal çevreden dolayı çakışmış halde 6,59 ppm'de 2H integrasyonu ile, H_d 'nin 6,78 ppm'de ikilinin ikilisi şeklinde 1H integrasyonu ile, H_e ve H_f 'nin yakın kimyasal çevreden dolayı arka arkaya iki hidrojen integrasyonu ile, H_g 'nin orto ve meta yarılma ile ikilinin ikilisi şeklinde 8,17 ppm'de, iki nitro grubu arasında kalan H_h 'nin yüksek kimyasal kayma (8,86 ppm) ile bir hidrojen integrasyonu ve son olarak 9,69 ppm'de $-\text{NH}$ hidrojeninin (H_i) tekli olarak bir hidrojen integrasyonu bulunması da monosübstitüsyon yapısını desteklemektedir. Ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Ek 35), on iki farklı karbonun bulunması ve onların kimyasal kaymaları da **11-2** yapısının elde edildiğini desteklemektedir (Şekil 4.2.).

2,4-Dinitroklorbenzen ile 2-nitro-1,4-diaminobenzenin nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucunda elde edilen ürünün IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ analizlerinden elde edilen sonuçlara göre, **11-2** bileşiğine benzer şekilde, hedeflenen ürünün (disübstitüsyon ürününün) (**1m**) elde edilemediği, mono-sübstitüsyon ürününün (**1m-2**) oluştuğu tespit edilmiştir.

2,4-dinitrofenilamino türevlerinden (**1d**, **1e**, **1o** ve **1r**) oluşan ikinci grup bileşiklerin sentezinde, 2,4-dinitro-1-klorbenzen ile morfolin (**1d**), piperidin (**1e**), 5-metil-3-aminoisoksazol (**1o**) gibi heterohalkalı amin türevleri ve 3,5-difloranilin (**1r**) etkileştirilmiştir (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Sentezlenen 2,4-dinitrofenilamin türevleri

Sentezi gerçekleştirilen 2,4-dinitrofenilamin türevlerinin reaksiyon koşulları aşağıdaki çizelgede özetlenmiştir (Çizelge 4.3.).

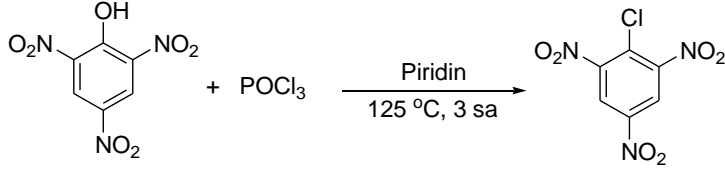
Çizelge 4.3. 2,4-Dinitrofenilamin türevlerinin reaksiyon koşulları

Substrat	Baz	Çözücü	Sıcaklık	Süre	Verim (%)
1d	K ₂ CO ₃	DMSO	50 °C	1 sa	93,5
1e	NaHCO ₃	EtOH	o.s.	24 sa	70
1o	NaH	DMF	o.s.	20 sa	42
1r	K ₂ CO ₃	DMF	60-70 °C	8 sa	25

Çizelge 4.3.'de görüldüğü gibi, morfolin türevi bileşik (**1d**), K₂CO₃ varlığında, DMSO içerisinde, 50 °C sıcaklıkta 1 saatlik kısa süreli bir reaksiyon ile % 93,5 gibi yüksek bir verimle etkin bir şekilde sentezlenmiştir. İsoksazol türevi **1e** bileşiği de benzer yöntemle 8 saatlik bir reaksiyon sonucunda düşük verimle (% 25) sentezlenmiştir. Piperidin türevi **1e** bileşiği, ılımlı bir baz olan sodyumbikarbonat varlığında, etanol içerisinde, oda sıcaklığında 24 saat gerçekleştirilen bir reaksiyonla iyi verimle (% 70) elde edilmiştir. DNCB'nin 3,5-difloranilin ile NaH varlığında, oda sıcaklığında uygulanan reaksiyonuyla **1o** bileşiği orta verimle (% 42) elde edilmiştir. Gerçekleştirilen analizler ile bileşiklerin yapıları kanıtlanmış ve saf olarak elde edildikleri belirlenmiştir.

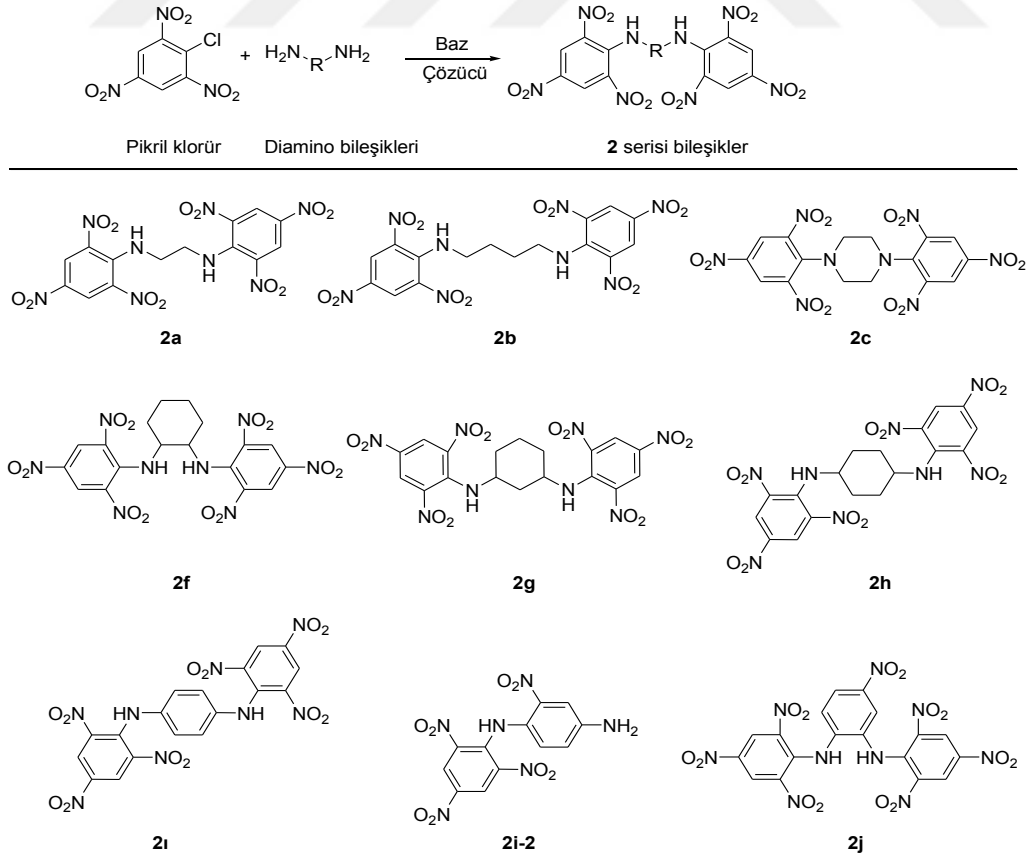
4.2.1.2. 2 Serisi

2 serisi bileşiklerin başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan 2,4,6-trinitro-1-klorbenzen (pikril klorür), pikrik asidin fosforoksiklorür ile 125 °C sıcaklıkta 3 saat ısıtılması sonucunda % 91 verimle sentezlenmiştir (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Pikril klorür sentezi

2 serisi bileşikler de 1 serisindeki bileşikler gibi iki grup altında incelenebilir. Birinci gruptaki bileşikler, pikril klorür ile çeşitli alifatik ve aromatik diamin bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda elde edilen bis(2,4,6-trinitrofenil)diamin türevlerinden (**2a-2c** ve **2f-2j**) oluşmaktadır. İkinci grup bileşikler ise pikril klorür ile çeşitli heterohalkalı ve aromatik amin bileşiklerinin reaksiyonu sonucunda elde edilen 2,4,6-trinitrofenilamino türevlerinden (**2d**, **2e**, **2k** ve **2l**) oluşmaktadır (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Sentezlenen bis(2,4,6-trinitrofenil)diamin türevleri

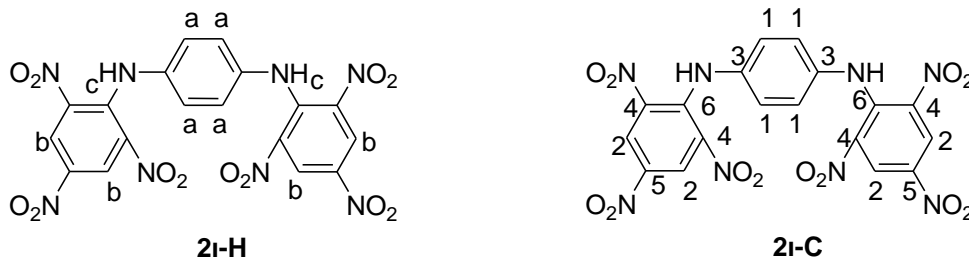
Sentezi gerçekleştirilen bis(2,4,6-trinitrofenil)diamin türevlerinin reaksiyon koşulları aşağıdaki çizelgede özetlenmiştir (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. Bis(2,4,6-trinitrofenil)diamin türevlerinin reaksiyon koşulları

Substrat	Baz	Çözücü	Sıcaklık	Süre	Verim (%)
2a	Et ₃ N	DMF	o.s.	6 sa	90
2b					
2c	NaH	DMF	o.s.	2 sa	69
2f	Et ₃ N	DMF	o.s.	24 sa	65
2g					93
2h					72
2i	NaH	DMF	o.s.	2 sa	81
2i-2	Et ₃ N	DMF	o.s.	20 sa	85
2j	Et ₃ N	DMF	60-70 °C	10 sa	86

Çizelge 4.4.'de görüldüğü gibi, **2a**, **2b**, **2f**, **2g**, **2h**, **2i-2** bileşikleri, ilgili aminler ile pikril klorürün trietilamin varlığında, DMF içerisinde, oda sıcaklığında, farklı sürelerde karıştırılması sonucunda iyi-yüksek verimlerle (% 65-93) sentezlenmiştir. **2c** ve **2i** bileşikleri ise DMF içerisinde, sodyum hidrür varlığında, oda sıcaklığında 2 saat gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilmiştir. **2j** bileşiğinin oda sıcaklığında reaksiyon vermemesi nedeniyle trietilamin varlığında DMF içerisinde, 60-70 °C sıcaklıkta 10 saatlik bir reaksiyon sonucunda elde edilmiştir.

*N*¹,*N*⁴-Bis(2,4,6-trinitrofenil)benzen-1,4-diamin (**2i**) bileşiğinin spektral verileri incelendiğinde, IR spektrumunda (Ek 90) 3346, 3271 cm⁻¹'de ikincil amin N-H gerilmesi, 3067 cm⁻¹'de aromatik C-H gerilmesi, 1612, 1589 cm⁻¹'de aromatik C=C gerilmesi ve 1505, 1322 cm⁻¹'de asimetrik ve simetrik NO₂ gerilmelerinin bulunması yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.6.).

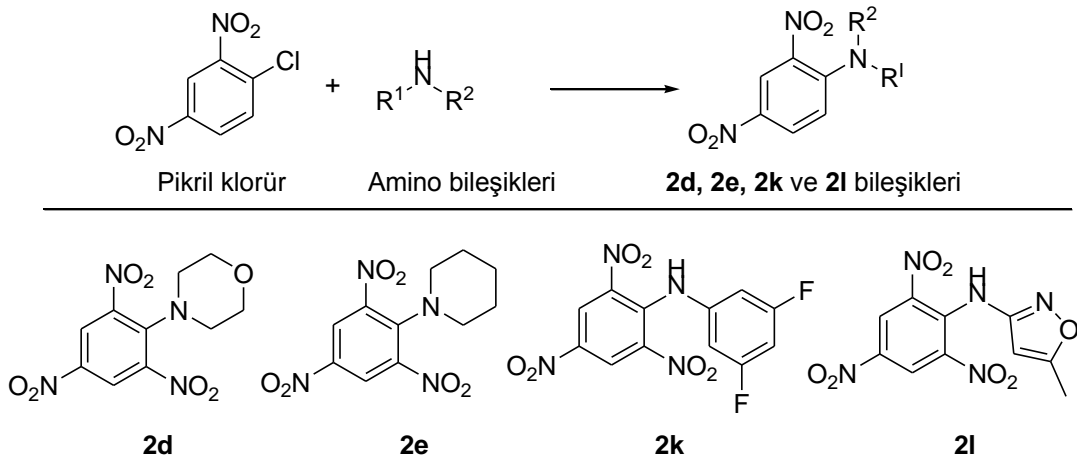


Şekil 4.6. **2i** bileşiği

Tamamen aromatik yapıda olan **2i** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda (Ek 91), molekül simetrisinden dolayı bazı protonların birbirine eş olmasından kaynaklanacak şekilde yalnızca üç farklı hidrojen piki bulunmaktadır. Spektrumda, ortadaki fenil halkası üzerindeki H_a protonları 7,07 ppm'de dört integrasyonla yer alırken, diğer iki fenil halkasındaki H_b protonları 8,90 ppm'de yer almaktadır. –NH protonları (H_c) ise 10,16 ppm'de iki integrasyonla rezonansa gelmiştir. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda (Ek 92) tamamı aromatik bölgede (122,28-139,94 ppm) yer alan altı farklı karbon bulunmaktadır. Ortadaki fenil halkasında bulunan C₁ karbonları 122,28 ppm ve C₃ karbonları 136,28 ppm'de rezonansa gelirken, nitro bağlı olan C₄ ve C₅ karbonları sırasıyla 137,33 ppm'de ve 138,28 ppm'de rezonansa gelmiştir. –NH'ya bağlı ve nitro gruplarına komşu olan C₆ karbonu ise 139,84 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 4.6.).

2,4,6-Trinitroklorbenzen ile 2-nitro-1,4-diaminobenzenin nükleofilik substitüsyon reaksiyonu sonucunda elde edilen ürünün IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizlerinden elde edilen sonuçlara göre, **1i-2** bileşiğine benzer şekilde, hedeflenen ürünün (disubstitüsyon ürününün) (**2i**) elde edilemediği, mono-sübstitüsyon ürününün (**2i-2**) elde edildiği tespit edilmiştir.

2d, **2e**, **2k** ve **2l** bileşiklerinden oluşan ikinci grup, pikril klorür ile morfolin (**2d**), piperidin (**2e**), 5-metil-3-aminoisoksazol (**2k**) gibi heterohalkalı amin türevleri ve 3,5-difloranilin (**2l**) çizelgede özetlenen, farklı deneysel koşullarda etkileştirilmesiyle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.7.).



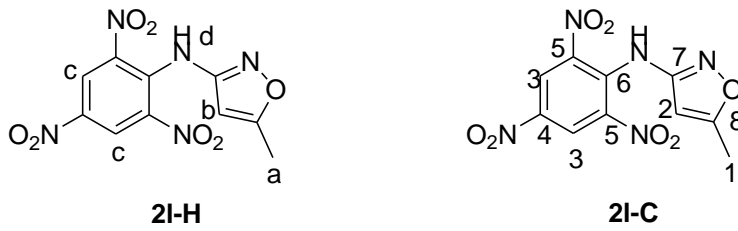
Şekil 4.7. Sentezlenen 2,4,6-trinitrofenilamin türevleri

Çizelge 4.5. 2,4,6-Trinitrofenilamin türevlerinin reaksiyon koşulları

Substrat	Baz	Çözücü	Sıcaklık	Süre	Verim (%)
2d	K ₂ CO ₃	DMSO	50 °C	1 sa	77
2e	NaHCO ₃	EtOH	o.s.	24 sa	68
2k	Et ₃ N	MeOH	o.s.	3,5 sa	70
2l	K ₂ CO ₃	DMF	60-70 °C	10 sa	50

Çizelge 4.5.'de görüldüğü gibi, morfolin türevi bileşik (**2d**), potasyum karbonat varlığında, DMSO içerisinde, 50 °C sıcaklıkta 1 saatlik kısa süreli bir reaksiyon ile % 77 verimle sentezlenmiştir. **2e** bileşiği ise baz olarak sodyumbikarbonatın kullanıldığı, etanol içerisinde, oda sıcaklığında gerçekleştirilen 24 saatlik reaksiyon sonucunda % 68 verimle sentezlenmiştir. **2k** bileşiği, trietilamin varlığında, metanol içerisinde, oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonla iyi verimle (% 70) elde edilirken, **2l** bileşiği ise potasyum karbonat varlığında, DMF içerisinde, 60-70 °C sıcaklıkta 10 saat süren reaksiyon sonucunda orta verimle (% 50) sentezlenmiştir. Gerçekleştirilen analizler ile bileşiklerin yapıları kanıtlanmış ve saf olarak elde edildikleri belirlenmiştir.

2l bileşiğinin spektral verilerini incelediğimizde, IR spektrumunda (Ek 103), 3249 cm⁻¹'de ikincil amin N-H gerilmesi, 3145, 3118, 3086 cm⁻¹'de aromatik C-H gerilmeleri ve 2989, 2938 cm⁻¹'de isoksazol halkasındaki metil C-H gerilmelerinin varlığı yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.8.).



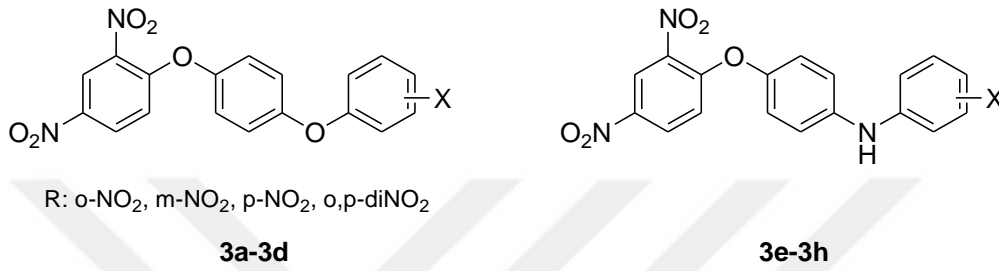
Şekil 4.8. **2l** bileşiği

2l'nin ¹H-NMR spektrumunda (Ek 104), 10,20 ppm'de, tekli pik şeklinde -NH hidrojeni gözlenirken, fenil halkasındaki aromatik H_c protonları 8,95 ppm'de tekli olarak iki integrasyonla rezonans olmuştur. İsoksazol halkasındaki H_b protonları 6,21 ppm'de gözlenirken, metil protonları (H_a) 2,35 ppm'de tekli pik şeklinde bulunmaktadır. ¹³C-NMR spektrumunda (Ek 105) ise sekiz farklı karbon piki bulunmaktadır. Metil karbonu (C₁) 12,55 ppm'de ve isoksazol halkasındaki C₂ karbonu 96,89 ppm'de gözlenirken, fenil halkasındaki

karbonlar beklenen kimyasal kayma değerlerinde bulunmaktadır. Bununla birlikte isoksazoldeki C₇ karbonunun 159,89 ppm'de ve C₈ karbonunun 170,98 ppm'de rezonansa geldiği belirlenmiştir (Şekil 4.8.).

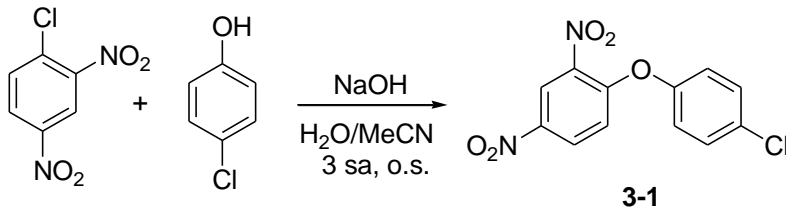
4.2.1.3. 3 Serisi

3 serisi ilaç öncü maddeler, 2,4-dinitro-1-(4-(nitrofenoksi)fenoksi)benzen (**3a-3d**) ve *N*-(4-(2,4-dinitrofenoksi)fenil)nitroanilin (**3e-3h**) türevlerinden oluşmaktadır (Şekil 4.9.).



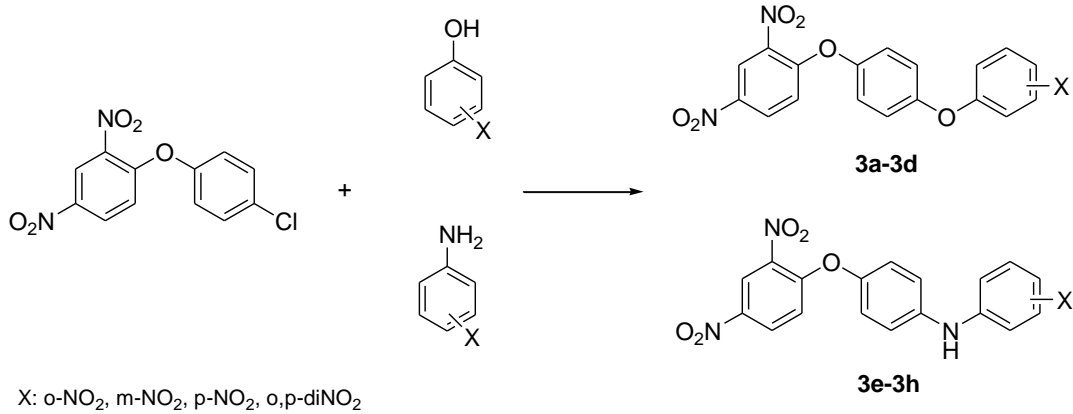
Şekil 4.9. 3 Serisi bileşiklerin genel gösterimi

Bu seride başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan 1-(4-klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen (**3-1**), 4-klorfenol ile 2,4-dinitro-1-klorbenzenin sodyum hidroksit varlığında gerçekleştirilen yer değiştirme reaksiyonu sonucunda % 92 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.10.).



Şekil 4.10. 1-(4-Klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen (**3-1**) Sentezi

1-(4-Klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzenin (**3-1**) nitro grubu içeren çeşitli fenol ve anilin türevleri ile reaksiyonu sonucunda sırasıyla 4-dinitro-1-(4-(nitrofenoksi)fenoksi)benzen (**3a-3d**) ve *N*-(4-(2,4-dinitrofenoksi) fenil)nitroanilin (**3e-3h**) türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. 3 Serisi Bileşiklerin Sentezi

3a-3d bileşiklerinin sentezi için model bileşik olarak 2,4-dinitro-1-(4-(2-nitrofenoksi)fenoksi)benzen (**3a**) seçilmiş ve bu bileşik üzerinde farklı bazların, çözücü ve sıcaklıkların kullanıldığı çeşitli deneysel koşullar uygulanmıştır. **3a** bileşiğinin sentezi için gerçekleştirilen deneysel koşullar aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir (Çizelge 4.6.).

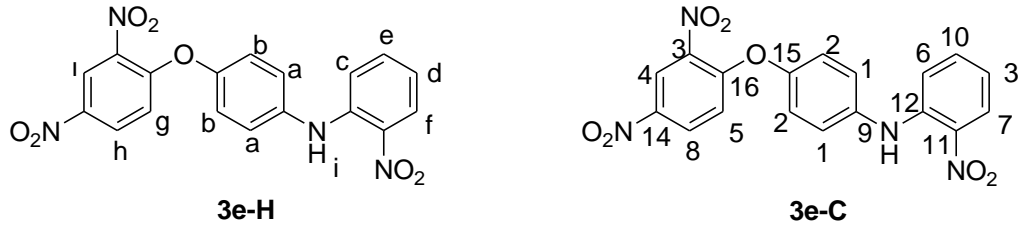
Çizelge 4.6. **3a** bileşiğinin sentezinde uygulanan deneysel koşullar

Isıtma	Baz	Çözücü	Sıcaklık	Süre	
Geleneksel Isıtma	K ₂ CO ₃	DMSO	o.s.	24 sa	
			g.s.a.k.	48 sa	
	Et ₃ N	DMF	o.s.	24 sa	
			g.s.a.k.	48 sa	
	Cs ₂ CO ₃	DMF	o.s.	24 sa	
			g.s.a.k.	24 sa	
	Piridin	Piridin	o.s.	24 sa	
			g.s.a.k.	48 sa	
	NaH	DMF	o.s.	24 sa	
			g.s.a.k.	72 sa	
	Mikrodalga Enerjisi	K ₂ CO ₃	DMF	150 °C	15 dk
				200 °C	15 dk
250 °C				30 dk	
Et ₃ N		DMF	150 °C	15 dk	
			200 °C	15 dk	
			250 °C	30 dk	

Baz olarak potasyum karbonat, trietilamin, sezyum karbonat, piridin ve sodyum hidrürün kullanıldığı, oda sıcaklığında başlayan ve İTK ile takip ederek geri soğutucu altında kaynamaya kadar sıcaklığı yükseltile, uzun süreli gerçekleştirilen reaksiyonlarda başlangıç maddelerinin (**3-1** ve **2-nitrofenol**) ortamda harcanmadan kaldığı ve yeni ürün oluşmadığı tespit edilmiştir. Baz olarak potasyum karbonat ve trietilamin kullanıldığı, geleneksel ısıtmaya alternatif olarak mikrodalga enerjisinin uygulandığı, sıcaklığın kademeli olarak artırıldığı (150 °C, 200 °C ve 250 °C) tepkimelerden de benzer şekilde sonuç alınmıştır (Çizelge 4.6.).

1-(4-Klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen (**3-1**) ile çeşitli nitrosubstitüe anilin türevlerinin (2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin ve 2,4-dinitroanilin) potasyum karbonat varlığında DMF içinde 24 saat (**3e**), 16 saat (**3f**), 12 saat (**3g**, **3h**) saat kaynatılmasıyla nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirilerek **3e**, **3f**, **3g**, **3h** ürünlerinin elde edildiğı düşünölmüştür. Ürünlerin IR spektrumlarında bulunan pikler yapıyı destekler nitelikte olmasına rağmen NMR spektrumlarının hedeflenen yapılar ile uyumlu olmadığı tespit edilmiştir.

3e bileşğinin spektral verileri incelendiğinde, IR spektrumunda (Ek 108) 3268 cm⁻¹'de bulunan ikincil amin N-H gerilmesi, 3105 cm⁻¹'de bulunan aromatik C-H gerilmesi ve 1500 ve 1338 cm⁻¹'de bulunan NO₂ asimetric ve simetric gerilmeleri yapı hakkında olumlu sonuçlar vermektedir (Şekil 4.12.). Ancak NMR spektrumlarının **3e** yapısını desteklemediğı tespit edilmiştir. Şekil 4.12'de **3e** bileşğine ait hidrojen ve karbonların tahmini yerleri belirtilmiştir. Örneğın, bileşğın ¹H-NMR spektrumunda (Ek 109), aromatik bölgede on üç hidrojen (13H) integrasyonuna sahip toplamda on farklı pik gözlenmesi beklenirken, alınan spektrumda sekiz farklı hidrojen gözlenmiştir. Molekül yapısı itibariyle azot ve oksijen köprölü, üç nitro grubu taşıyan üç adet fenil halkasından oluştuğı için yapıda simetriklik söz konusu değildir ve ortadaki fenil halkasının H_a ve H_b protonları dışında molekülde birbirine eş protonlar yoktur. ¹³C-NMR spektrumunda (Ek 110) beklenen durum ise, benzer sebeplerden dolayı on altı farklı karbon atomu bulunmasıdır. Ancak spektrumda yalnızca on bir farklı karbon piki tespit edilmiştir. Hidrojen ve karbon sayılarının belli oranda daha az sayıda gözlenmesi, yapıda üç fenil halkası yerine iki fenil halkasının olduğı azot köprölü bir yapının oluşabileceğine işaret etmektedir. Dolayısıyla **3e** ürünü için yapılan analizlerin yapıyı desteklemediğı söylenebilir (Şekil 4.12.).



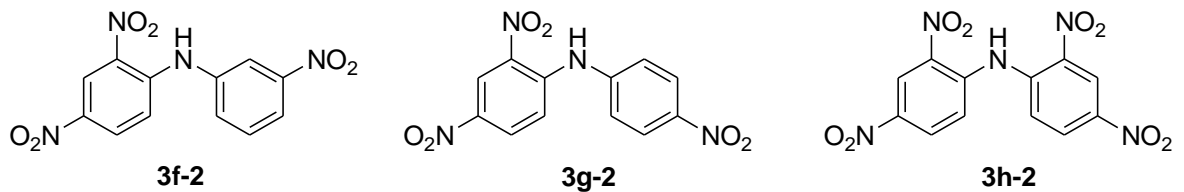
Şekil 4.12. **3e** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarındaki tahmini yerleri

Yapılan analizler ayrıntılı incelendiğinde, elde edilen ürünün 2-nitro-*N*-(2,4-dinitrofenil)anilin (**3e-2**) olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.13.). Etkin deneysel koşullarda, Ar-O-Ar eterik bağı parçalanmış ve ortadaki halkanın çıkmasıyla azot köprülü iki fenil halkası içeren yapı oluşmuştur.



Şekil 4.13. **3e-2** bileşiğinin yapısı

3f, **3g** ve **3h** için gerçekleştirilen deneylerden elde edilen ürünlere ait spektral veriler de yukarıda ayrıntılı bahsedilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir, bu reaksiyonlar sonucunda sırasıyla **3f-2**, **3g-2** ve **3h-2** ürünleri elde edilmiştir. Sonuç olarak, **3e**, **3f**, **3g** ve **3h** deneylerinden hedeflenen ürünler elde edilememiştir (Şekil 4.14).



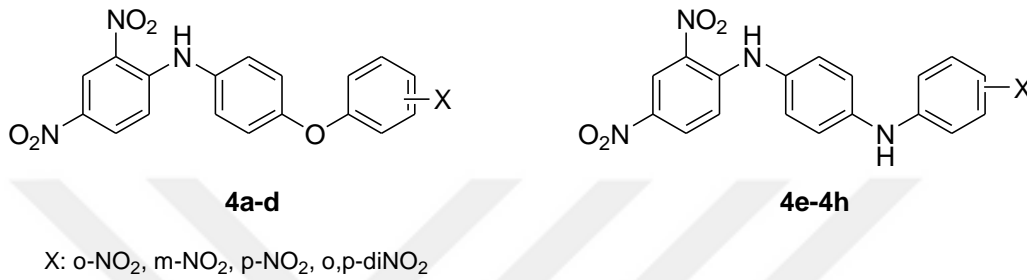
Şekil 4.14. **3f-2**, **3g-2** ve **3h-2** bileşiklerinin yapısı

Aromatik bileşiklerde nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarının etkili olabilmesi için fenil halkası üzerinde reaksiyonu kolaylaştıracak, hızlandıracak elektron çekici grupların bulunması gerekmektedir. Tezde yer alan diğer bileşik sınıflarında bu durum nitro gruplarının uygun konumlardaki varlığıyla sağlanırken, **3** serisi bileşiklerde iki nitro içeren fenil halkası, oksijen köprüsünün diğer ucunda bulunduğu için reaksiyon verecek olan klor

kısmına uzakta kalarak etkisini gösterememesine neden olmuştur. Bu durum da **3** serisi bileşiklerin sentezini oldukça zorlaştıran/imkansızlaştıran bir durumdur.

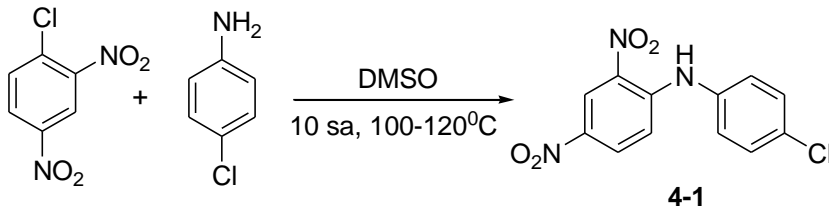
4.2.1.4. 4 Serisi

4 serisi ilaç öncü maddeler, 2,4-dinitro-*N*-(4-substitüefenoksifenil)anilin (**4a-4d**) ve *N*^l-(2,4-dinitrofenil)-*N*-(substituefenil)benzen-1,4-diamin (**4e-4h**) türevlerinden oluşmaktadır (Şekil 4.15.).



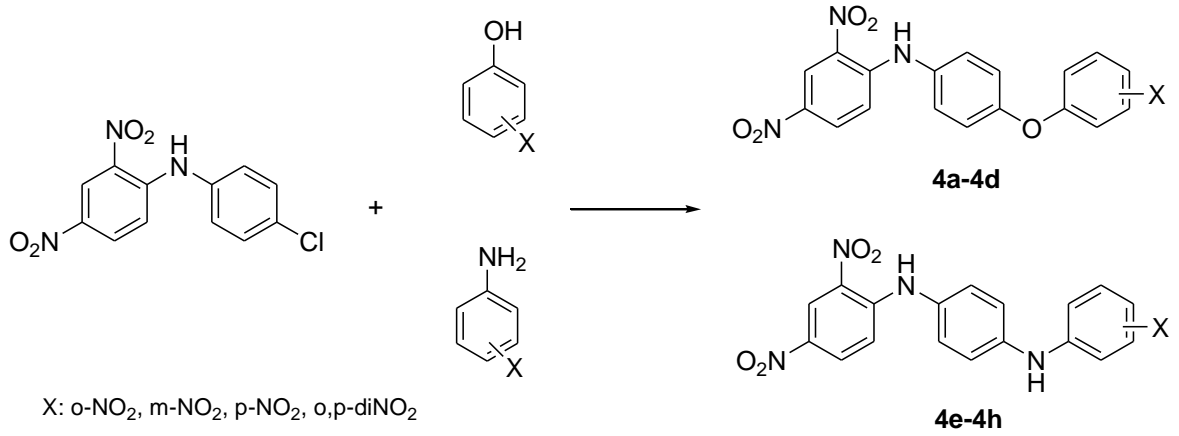
Şekil 4.15. **4** serisi bileşiklerin genel gösterimi

Bu seride başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan 1-(4-klorfenilamino)-2,4-dinitrobenzen (**4-1**), 4-kloranilin ile 2,4-dinitro-1-klorbenzenin DMSO içerisinde, 10 saat ısıtılmasıyla gerçekleştirilen yer değiştirme reaksiyonu sonucunda % 96 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.16.).



Şekil 4.16. 1-(4-Klorfenilamino)-2,4-dinitrobenzen (**4-1**) Sentezi

1-(4-Klorfenilamino)-2,4-dinitrobenzenin (**4-1**), nitro grubu içeren çeşitli fenol ve anilin türevleri ile reaksiyonu sonucunda sırasıyla 2,4-dinitro-*N*-(4-substitüefenoksifenil)anilin (**4a-4d**) ve *N*^l-(2,4-dinitrofenil)-*N*-(substitue fenil)benzen-1,4-diamin (**4e-4h**) türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir (Şekil 4.17.).



Şekil 4.17. **4** serisi bileşiklerin sentezi

Bu amaçla; **4a-4d** bileşiklerinin sentezi için 1-(4-klorfenilamino)-2,4-dinitrobenzen (**4-1**) ve 2-nitrofenolün tepkimesi (**4a**) model olarak seçilirken, **4e-4h** bileşiklerinin sentezi için 1-(4-klorfenilamino)-2,4-dinitrobenzen (**4-1**) ve 2-nitroanilinın tepkimesi (**4e**), model olarak seçilmiştir. **4a** ve **4e** bileşiklerinin sentezi için uygulanan deneysel koşullar aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir (Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. **4a** ve **4e** bileşiklerinin sentezinde uygulanan deneysel koşullar

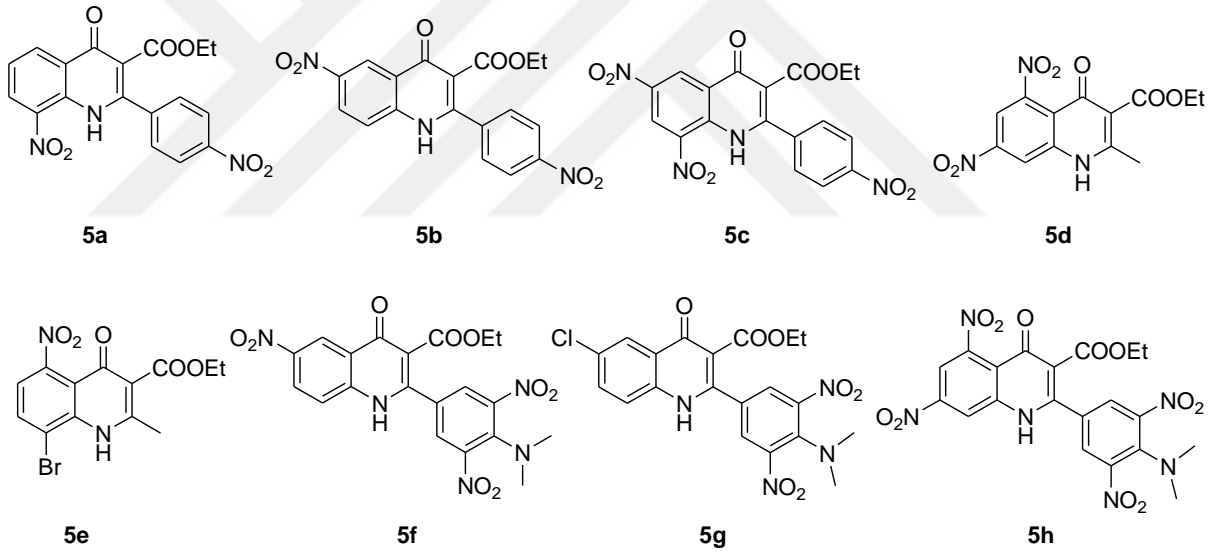
Isıtma Yöntemi	Baz	Çözücü	Sıcaklık	Süre
Geleneksel Isıtma	K ₂ CO ₃	DMF	o.s.	24 sa
			g.s.a.k.	48 sa
	Et ₃ N	DMF	o.s.	24 sa
			g.s.a.k.	48 sa
	Cs ₂ CO ₃	DMF	o.s.	24 sa
			g.s.a.k.	48 sa
Mikrodalga Enerjisi	K ₂ CO ₃	DMF	150 °C	15 dk
			200 °C	15 dk
			250 °C	30 dk
Mikrodalga Enerjisi	Et ₃ N	DMF	150 °C	15 dk
			200 °C	15 dk
			250 °C	30 dk

3 serisine benzer şekilde hem geleneksel ısıtma yönteminin hem de mikrodalga enerjisinin kullanıldığı tepkimelerde, farklı kuvvette bazlar kullanılmasına rağmen değişen sıcaklık ve sürelerdeki deneylerden olumlu sonuç alınamamıştır, başlangıç maddelerinin belirtilen koşullarda dönüşüme uğramadan ortamda kaldığı tespit edilmiştir.

4 serisi bileşiklerde iki nitro içeren fenil halkası, azot köprüsünün diğer ucunda bulunduğu için reaksiyon verecek olan klor kısmına uzakta kalarak reaksiyonu verme yeteneğini oldukça azaltmaktadır. Bu durum, 4 serisi bileşiklerin sentezini oldukça zorlaştıran/imkansızlaştıran bir durumdur. Sonuç olarak, 4 serisi bileşikler, farklı deneysel koşullar denenmesine rağmen elde edilememiştir.

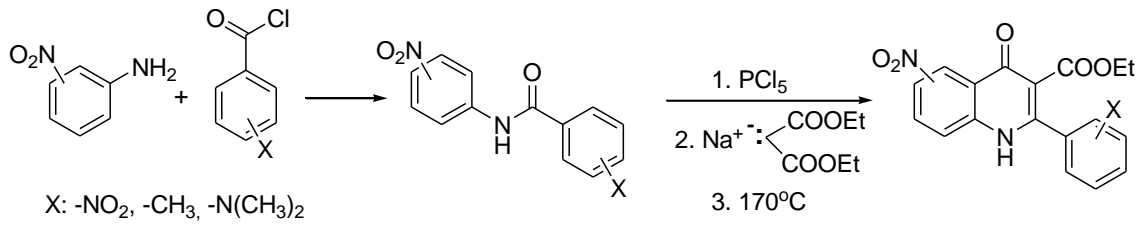
4.2.1.5. 5 Serisi

5 serisi bileşikler, nitro içeren etil 2-(substitüefenil)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat türevlerinden (**5a-5h**) oluşmaktadır (Şekil 4.18.).



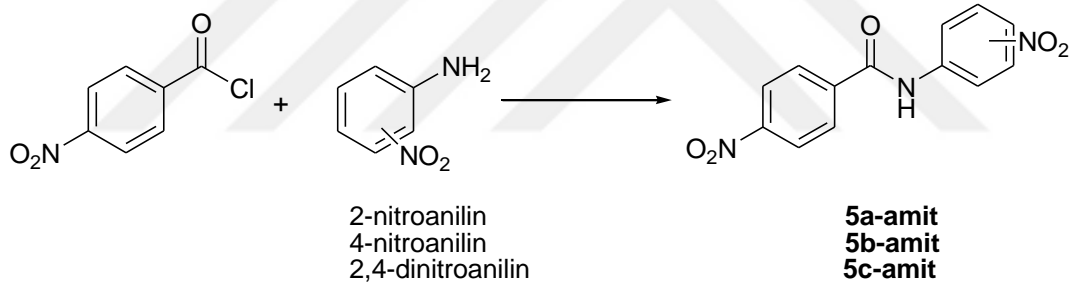
Şekil 4.18. 5 serisi bileşikler (**5a-5h**)

5 serisi bileşiklerinin sentezi için öncelikle Lai ve arkadaşlarının nitro grubu içermeyen bazı kinolon türevleri için uyguladıkları yöntem denenmiştir (Lai ve ark., 2005). Bu amaçla, ilk basamakta, iskeletinde nitro bulunduran amit bileşikleri sentezlenmiştir. Ardından amit türevinin fosforoksiklorür (POCl_3) ile reaksiyonu sonucunda imidoil klorür elde edilmesi ve bu bileşiğin dietilmalonatın sodyum tuzu ile etkileştirilmesi hedeflenmiştir. Son basamakta ise geleneksel ısıtma ya da mikrodalga tekniği kullanılarak yüksek sıcaklıkta halkalaşma reaksiyonu ile nitro içeren kinolon türevlerinin sentezlenmesi planlanmıştır (Şekil 4.19.).



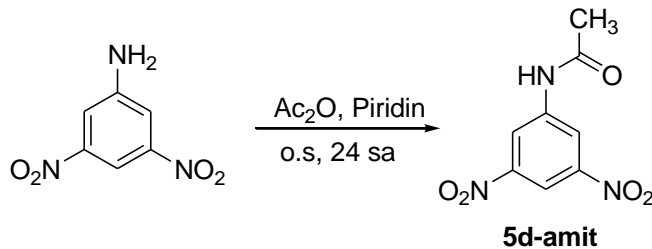
Şekil 4.19. Nitro içeren kinolon türevlerinin sentezi için genel reaksiyon denklemi

İlk basamakta amit türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. **5a-amit** türevi, 4-nitrobenzoil klorür ile 2-nitroanilin benzen içerisinde piridin varlığında 1 saat kaynatılması sonucunda % 63,5 verimle sentezlenmiştir. **5b-amit** türevi, 4-nitrobenzoil klorür ile 4-nitroanilin aynı baz-çözücü ikilisinde, 5 saat kaynatılması sonucunda % 68,8 verimle elde edilirken, **5c-amit** türevi 4-nitrobenzoil klorür ile 2,4-dinitroanilin trietilamin varlığında, DMF içerisinde 40 saat ısıtılması sonucunda düşük bir verimle (% 36) elde edilmiştir (Şekil 4.20.).



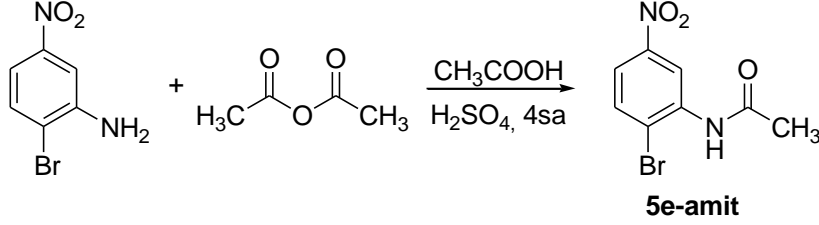
Şekil 4.20. **5a**, **5b** ve **5c** bileşiklerinin sentezi için gerekli olan amit türevlerinin sentezi

5d-amit türevi, 3,5-dinitroanilin piridin içerisinde asetanhidrit ile asetilleme reaksiyonu sonucunda % 92 verimle elde edilmiştir (Şekil 4.21.).



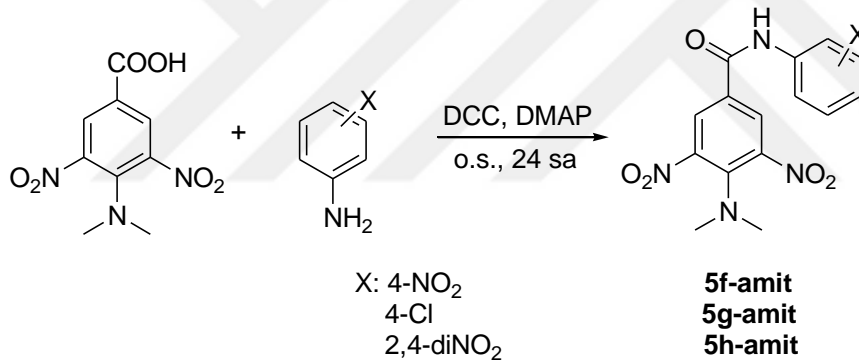
Şekil 4.21. **5d** bileşiğinin sentezi için gerekli olan amit türevinin sentezi

5e-amit türevi, 2-brom-5-nitroanilinın asetik asit içerisinde, sülfürik asit katalizöründe asetanhidrit ile asetillenmesi sonucunda % 81 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.22.).



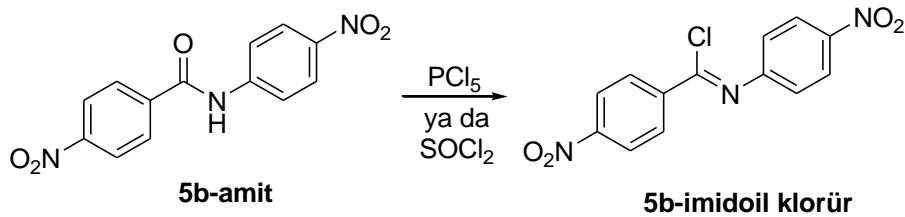
Şekil 4.22. **5e** bileşiğinin sentezi için gerekli olan amit türevinin sentezi

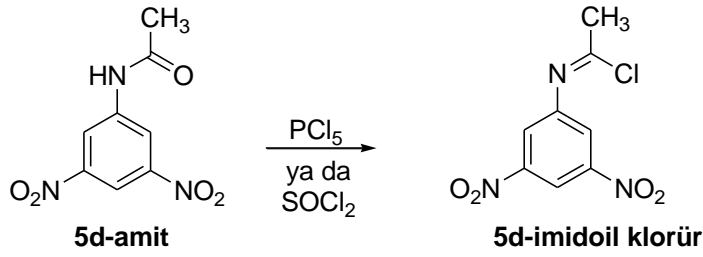
5f-amit, **5g-amit** ve **5h-amit** türevleri, 4-dimetilamino-3,5-benzoik asidin sırasıyla 4-nitroanilin, 4-kloranilin ve 2,4-dinitroanilin ile diklormetan içerisinde, DCC/DMAP ile gerçekleştirilen amitleşme reaksiyonu sonucunda sırasıyla % 53, 74 ve 50 verimlerle elde edilmiştir (Şekil 4.23.).



Şekil 4.23. **5f**, **5g** ve **5h** bileşiğinin sentezi için gerekli olan amit türevinin sentezi

İkinci basamak, amit türevinin fosforpentaklorür ile reaksiyonu sonucunda imidoil klorür eldesi aşamasıdır. Bu amaçla **5b-amit** ve **5d-amit** bileşikler model olarak seçilmiş ve aşağıdaki denemeler yapılmıştır (Şekil 4.24. ve Çizelge 4.8.).





Şekil 4.24. **5b-imidoil klorür** ve **5d-imidoil klorür** bileşiklerinin genel reaksiyon denklemleri

Çizelge 4.8. **5b-imidoil klorür** ve **5d-imidoil klorür** bileşiklerinin sentezinde uygulanan deneysel koşullar

Bileşik	Reaktif	Stokiyometri	Çözücü	Isıtma	Sıcaklık-Süre	Sonuç
5b-amit	PCl ₅	1 eşdeğer	Toluen	Geleneksel	110°C - 24 sa	-
5b-amit	PCl ₅	1 eşdeğer	Toluen	Mikrodalga	110°C - 10 dk 120°C - 30 dk	a
5b-amit	PCl ₅	2 eşdeğer	Toluen	Mikrodalga	140°C – 30 dk	a
5d-amit	PCl ₅	1 eşdeğer	Asetonitril	Geleneksel	g.s.a.k.-48 saat	a
5d-amit	PCl ₅	1 eşdeğer	Asetonitril	Mikrodalga	85 °C - 30 dk (0-200 watt)	a
5d-amit	PCl ₅	1 eşdeğer	Asetonitril	Mikrodalga	85 °C – 1 saat (250 watt)	a
5d-amit	PCl ₅	1 eşdeğer	POCl ₃	Geleneksel	g.s.a.k.-24 sa	a
5d-amit	PCl ₅	2 eşdeğer	POCl ₃	Geleneksel	g.s.a.k.-18 sa	a
5d-amit	SOCl ₂	5-6 eşdeğer	SOCl ₂	Geleneksel	g.s.a.k.-20 sa	a
5b-amit	PCl ₅	1,5 eşdeğer	Piridin	Geleneksel	110 °C-13 sa	b

-: Hiç tepkime gerçekleşmedi.

a: Yeni ürün oluşumu var, ancak tepkime tamamlanmadı.

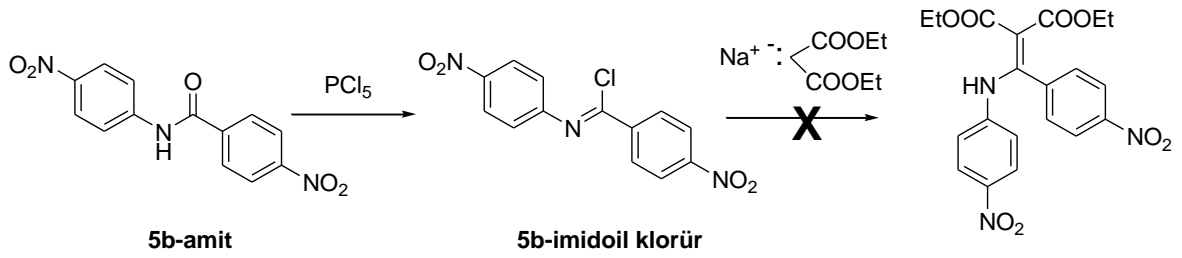
b: Başlangıç maddesi tamamen harcandı.

4-Nitro-*N*-(4-nitrofenil)benzamidin (**5b-amit**) toluen içerisinde yapılan reaksiyonunda başlangıç maddesinin soğukta ve sıcak çözünmediği tespit edilmiştir, tepkime süresi 24 saate

kadar uzatılarak İTK ile tepkime takibi yapılmış, başlangıç maddelerinin hiç tepkimeye girmedeği tespit edilmiştir. Mikrodalga enerjisi kullanılarak toluen ile homojen bir tepkime ortamı sağlanabileceği düşünülmüş ve farklı sıcaklık ve sürelerde tepkime gerçekleştirilmiştir, ancak yeni ürün oluşumunun yanı sıra, başlangıç maddesinin bitmediği gözlenmiştir. Reaksiyonun tamamlanmamasından dolayı 1:2 stokiyometri ile 140 °C’de 30 dakika mikrodalga enerjisi uygulanmış, ancak yine başlangıç maddesinin tamamen harcanmadığı gözlenmiştir. Başlangıç maddesinin toluende çözünmemesinin verdiği dezavantaj, asetonitril kullanarak aşılımaya çalışılmıştır. *N*-metil-4-nitrobenzamid (**5d-amit**) ve asetonitril ile homojen bir çözelti elde edilmesine rağmen 48 saatlik geleneksel ısıtma sonucunda benzer sonuçla karşılaşılmıştır. 85 °C sıcaklıkta, 30 dakika boyunca değişen gücün uygulandığı (0-200 watt) dinamik modla yapılan mikrodalga reaksiyonunda da başlangıcın tamamen harcanmadığı gözlenmiştir. Mikrodalgada uygulanan gücün yetersiz olabileceği düşüncesiyle, gücün 250 watt gibi yüksek bir değerde sabit tutulmasıyla yine 85 °C sıcaklıkta 1 saat boyunca tepkime gerçekleştirilmiş, ancak başlangıç maddesinin bitmediği tespit edilmiştir. Asetonitril, homojen bir tepkime ortamı sağlarken ortam sıcaklığının düşük bir seviyede (k.n: 82 °C) kalmasına neden olmuş ve bu sıcaklık reaksiyonun tamamlanması için yetersiz gelmiştir. Fosforoksiklorürün hem çözücü hem reaktif gibi kullanıldığı, kaynama sıcaklığında yapılan reaksiyonda da başlangıç maddelerinin tamamen harcanmadığı gözlenmiştir. Piridin (28 eşdeğer) çözücü olarak kullanıldığı, PCl₅ (1,5 eşdeğer) ile 110 °C’de 13 saat gerçekleştirilen deneyde, amit türevinin tamamen harcandığı, ürünün oluştuğu gözlenmiştir (Çizelge 4.8.).

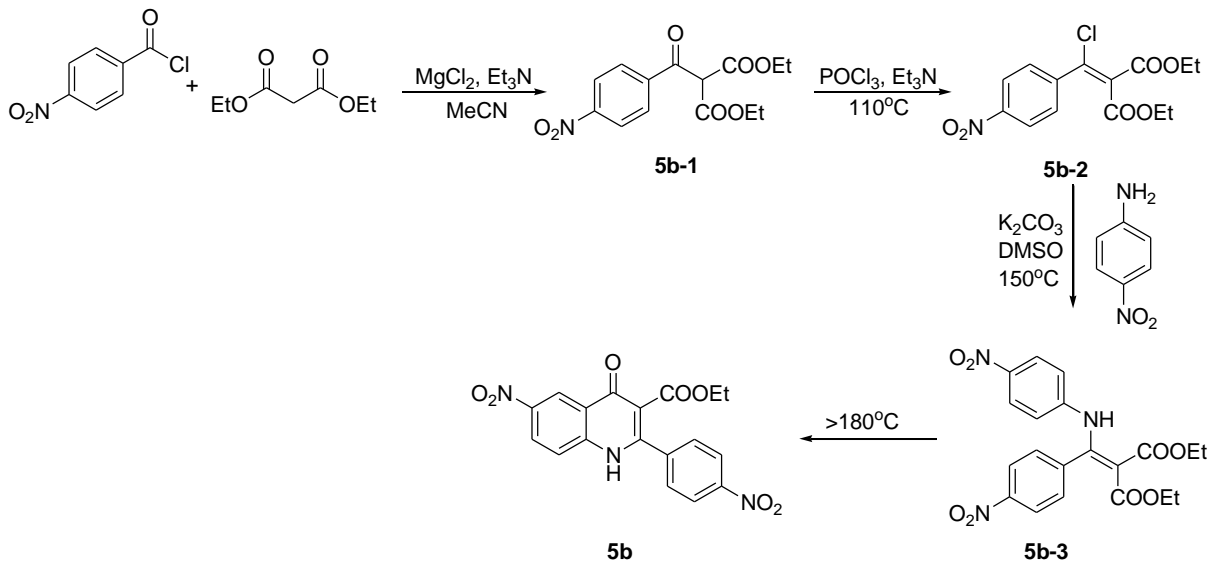
İmidoil türevlerinin kararsız bileşikler olduğu bilindiği için, ürün izole edilmeden bir sonraki basamağa geçilmiştir. Ortama dietil malonatın sodyum tuzu (1 eşdeğer) eklenerek aynı sıcaklıkta ısıtılmaya devam edilmiştir. 6 saat içerisinde reaksiyonun tamamlandığı, **5b-imidoil klorür** türevinin bittiği gözlenmiş, gerekli ayırma ve saflaştırma işlemleri yapıldıktan sonra elde edilen maddenin erime noktası ve IR analizi yapılmıştır. Bu sonuçlara göre, **5b-imidoil klorür**ün yeniden amit türevine dönüştüğü tespit edilmiştir. Başka bir deneyde, dietilmalonatın sodyum tuzu yerine dietilmalonat (1 eşdeğer) kullanılmış, ortama katalitik miktarda piperidin (5-6 damla) ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 30 saat sonunda dahi reaksiyon tamamlanmadığı tespit edilince 110 °C’de ısıtılmaya başlanmış, 3-4 saat içerisinde reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Ürünün erime noktası ve IR analizi yorumlandığında, **5b-imidoil klorür**ün benzer şekilde başlangıç amit türevine dönüştüğü tespit edilmiştir. Reaksiyon ortamının kuru olması gibi gerekli tüm koşulların sağlanmasına ve çok dikkatli bir şekilde birkaç kez prosedürün tekrarlanmasına rağmen imidoil klorür

türevinin bozulması, yeniden başlangıç maddesi amit türevine dönüşmesi engellenememiştir (Şekil 4.25.).



Şekil 4.25. **5b-imidoil klorür** sentezi

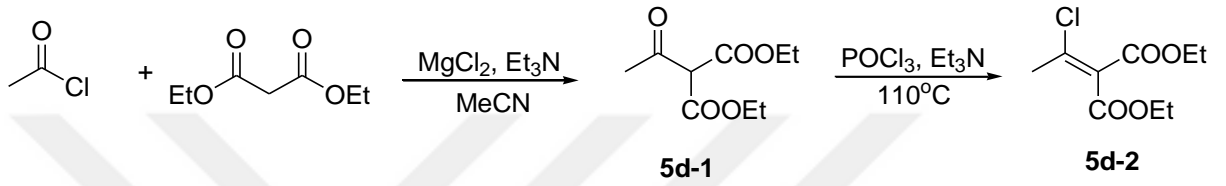
Hedeflenen kinolon türevlerini sentezleyebilmek için alternatif olarak aşağıdaki yöntem, denenmiştir. Bu amaçla, 4-nitrobenzoil klorür ve 4-nitroanilin kullanıldığı **5b** bileşiği model bileşik olarak seçilmiştir. Bu yöntemle göre, öncelikle ilgili asit klorür türevi ile dietil malonatın reaksiyonu sonucunda açıl malonat elde edilmesi ve bu bileşikteki karbonil grubunun klorlanmasıyla klorometilen malonat sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bu bileşiğin, nitro grubu içeren anilin türevleriyle reaksiyonu sonucunda elde edilen ürünün yüksek sıcaklıkta gerçekleştirilecek olan ısıl halkalaşmasıyla kinolon türevlerinin sentezi planlanmıştır (Şekil 4.26.).



Şekil 4.26. **5b** bileşiği için genel reaksiyon şeması

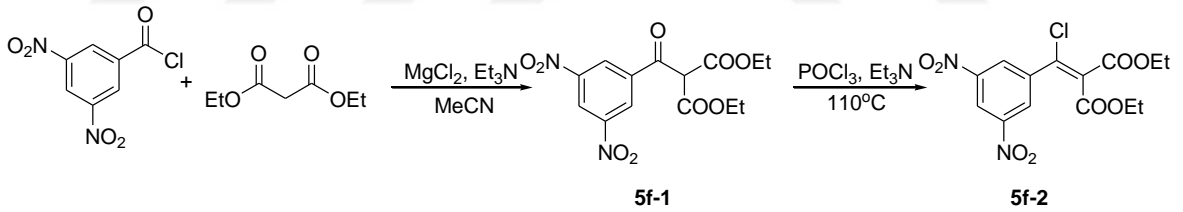
Bu yöntemde ilk olarak **5a**, **5b** ve **5c** bileşiklerinin başlangıç maddeleri olan dietil 2-(kloro(4-nitrofenil)metilen)malonatın (**5b-2**) sentezlenmiştir. Öncelikle 4-nitrobenzoil klorürün dietil malonat ile magnezyum klorür ve trietilamin varlığında, asetonitril içerisinde, oda sıcaklığında 24 saat gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda **5b-1**, % 65 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Bu bileşiğin trietilamin varlığında, fosforoksiklorür ile 110 °C'deki 4 saatlik reaksiyonuyla **5b-2** bileşiği, % 60 verimle viskoz sıvı olarak elde edilmiştir.

5d ve **5e** bileşiklerinin sentezi için gerekli olan **5d-2** bileşiği de yukarıda belirtilen yöntem ile sentezlenmiştir (Şekil 4.27.).



Şekil 4.27. **5d** ve **5e** bileşiklerinin başlangıç maddesinin (**5d-2**) Sentezi

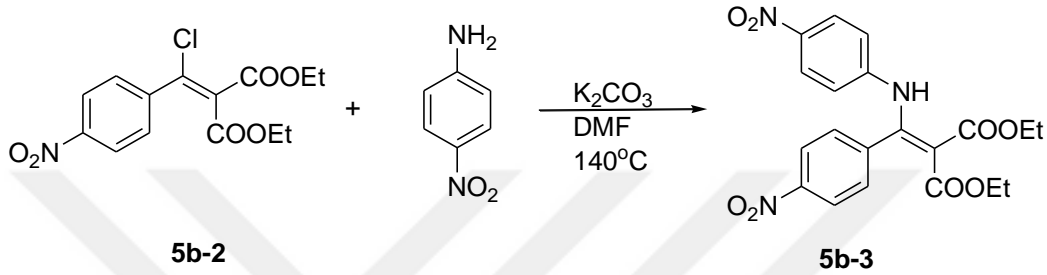
5f, **5g** ve **5h** bileşiklerinin sentezi için gerekli olan **5f-2** bileşiği de aynı yöntem uygulanarak başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.28.).



Şekil 4.28. **5f**, **5g** ve **5h** bileşiklerinin başlangıç maddesinin (**5f-2**) Sentezi

Sentezlenen **5b-2** bileşiğinin (1 eşdeğer) nitro içeren anilin türevleriyle (1 eşdeğer) potasyum karbonat varlığında, DMF içerisinde, 140 °C'de gerçekleştirilen reaksiyonunda **5b-2** maddesinin 1 saat gibi kısa bir süre içinde tükendiği gözlenmiştir. Reaksiyon sonunda elde edilen ürüne ait erime noktası ve IR analizinden polimerleşme olduğu sonucuna varılmıştır. **5b-2** bileşiğinin ya da oluşan **5b-3** bileşiğinin yapısında bulundurduğu çift bağ üzerinden polimerleşme reaksiyonu vermeye yatkın olabileceği düşünülmektedir. Reaksiyon daha düşük sıcaklıkta, uzun süre gerçekleştirilmek istendiğinde ise reaksiyonun yalnızca 130 °C sıcaklığın üstünde gerçekleştiği ancak 130-140 °C sıcaklık aralığında ise polimerleşmenin hedeflenen reaksiyona göre daha baskın olduğu anlaşılmıştır. İTK'da yürümeyen polimer ürün dışında yakın polariteye sahip çok sayıda lekenin olduğu tespit

edilmiştir. Anilin türevinin reaksiyon ortamındaki miktarının arttırılmasının polimerleşmenin önüne geçeceği düşünülerek 1,4 eşdeğer anilin türevi kullanılarak reaksiyon sıcaklığı kontrollü şekilde arttırılmıştır. Bu durumun polimerleşme reaksiyonunu belli ölçüde azalttığı fakat hedeflenen ürünün diğer yan ürünlere (dimer, oligomer ürünler gibi...) göre oldukça az olduğu (< % 10-15) tespit edilmiştir. Potasyum karbonat yerine sezyum karbonatın kullanıldığı deneysel koşullarda da benzer sonuçlar alınmıştır (Şekil 4.29.).



Şekil 4.29. **5b-3** bileşiğinin sentezi

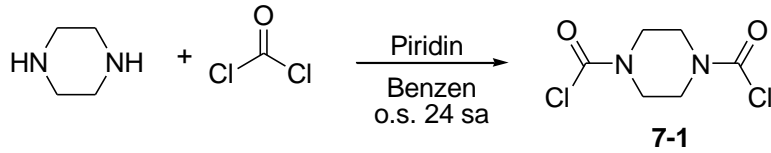
Bu durumun yalnızca **5b-2** başlangıç maddesinin yapısından kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlamak için **5d-2** ve **5f-2** başlangıç maddeleriyle de benzer deneyler yapılmıştır. **5d-2** bileşiğinin sıcaklığa karşı daha duyarlı olduğu tespit edilmiş, oda sıcaklığında yapılan reaksiyonlarda bile polimerleşmenin baskın olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, nitro içeren kinolon türevlerinin (**5 serisi**) sentezlenmesi için iki farklı yöntem ayrıntılı bir şekilde denenmiş ancak uygulanan sentez çalışmalarından sonuç alınamamıştır.

4.2.1.6. 6 Serisi

6 serisi bileşikler, nitrofenil grubu ile piperazinin üre türevi şeklinde tanımlanabilirler. Bu seride, dört farklı N^1, N^4 -bis(nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamid bileşiğinin (2-nitro, 3-nitro, 4-nitro ve 2,4-dinitro türevleri) sentezi planlanmıştır.

Piperazin türevi bileşiklerin (**6** serisi ve **7** serisi) elde edilebilmesi amacıyla ilk olarak 1,4-bis(klorokarbonil)piperazinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, piperazinin fosgenle piridin varlığındaki reaksiyonu sonucunda 1,4-bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ara ürünü % 42 verimle sentezlenmiştir (Şekil 4.30.).



Şekil 4.30. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazinin (**7-1**) sentez şeması

Ürünün IR spektrumunda, piperazine ait alifatik pikler dışında 1727 cm^{-1} 'de bulunan şiddetli C=O gerilmesi ve 651 cm^{-1} 'de yer alan C-Cl gerilmesi ile yapı desteklenmiştir.

7 serisi bileşiklerin, NaH varlığında DMF içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonlar ile sentezlendiği tespit edildikten sonra, **6** serisi bileşiklerin sentezinde de bu yöntem denenmiştir. Model reaksiyon olarak, 1,4-bis(klorokarbonil)piperazin ile 4-nitroanilin reaksiyonu (**6c**) seçilmiştir. Oda sıcaklığında ve yüksek sıcaklıklarda ($70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $150\text{ }^{\circ}\text{C}$) yapılan reaksiyonlarda başlangıç maddelerinin hiç reaksiyona girmediği tespit edilmiştir (Şekil 4.31.).



Şekil 4.31. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ile 4-nitroanilin reaksiyonu

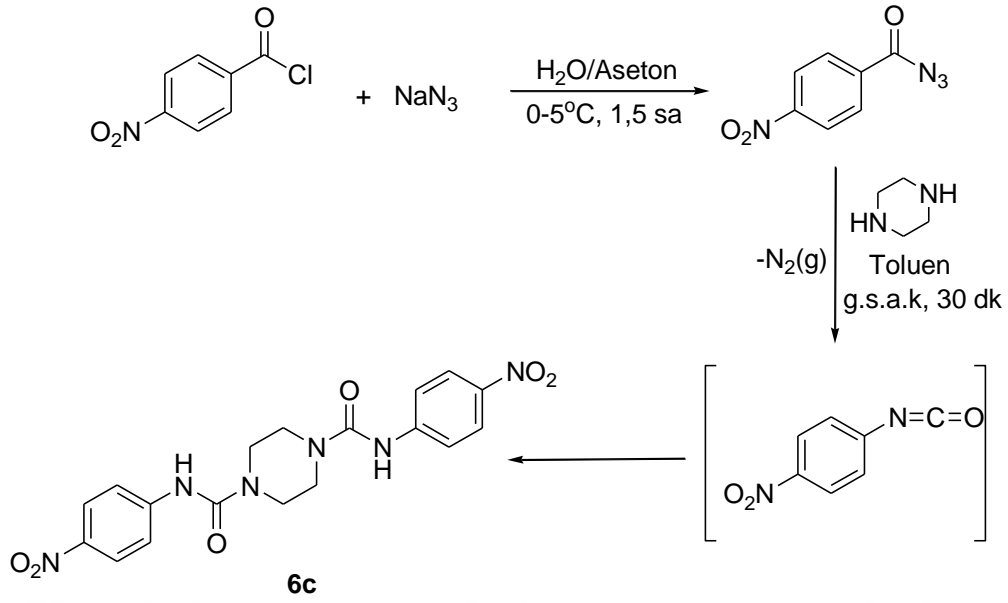
Başlangıç maddesi olarak kullanılan 1,4-bis(klorokarbonil)piperazinin (**7-1**), **7** serisi bileşiklerin sentezinde başarılı olduğu bilindiği için bu bileşiğin reaktivitesinin reaksiyon vermek için yeterli olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle; 1,4-bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ile reaksiyona girecek anilin türevlerinin nükleofilik gücünü arttırabilmek için çeşitli bazlar (NaH, Et_3N , NaOH, piridin ve DIPEA) kullanılarak farklı çözücü (DMF, THF, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ ve piridin), sıcaklık ve süre koşullarında birtakım deneyler yapılmıştır. Ayrıca sıcaklık parametresi değiştirilerek mikrodalga enerjisiyle de birtakım reaksiyonlar denenmiştir. Ancak tüm deneysel koşullarda başlangıç maddelerinin harcanmadan ortamda kaldığı gözlenmiştir. Uygulanan deneysel koşullar aşağıdaki çizelgede özetlenmiştir (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. **6c** bileşiğinin sentezi için uygulanan deneysel koşullar

Baz	Çözücü	Sıcaklık	Süre
NaH	DMF	o.s.	24 sa
		70 °C	10 sa
		150 °C	10 sa
Et₃N	THF	o.s.	24 sa
		g.s.a.k.	8 sa
Et₃N	DMF	Mikrodalga 80 °C	10 dk
		Mikrodalga 100 °C	10 dk
		Mikrodalga 120 °C	15 dk
		Mikrodalga 160°C	15 dk
NaOH	H ₂ O/EtOH (1:6)	o.s.	24 sa
		g.s.a.k.	12 sa
Piridin	Piridin	g.s.a.k.	5 sa
DIPEA- DMAP	THF	o.s.	12 sa
		g.s.a.k.	12 sa

Yapılan literatür taramasında, üre türevi bileşiklerin sentezinde Curtius düzenlemesinin yaygın olarak kullanıldığı görülmüştür. Bu yöntemin, **6** serisi bileşiklerin sentezinde alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülerek **6c** bileşiği üzerinde bu yöntem denenmiştir. Bu amaçla, öncelikle, 4-nitrobenzoil klorürün sodyum azotür ile H₂O/aseton karışımında, 0-5 °C sıcaklıkta, 1,5 saat boyunca gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda 4-nitrobenzoilazit (**6c-1**) elde edilmiştir. Bileşiğe ait veriler, literatür bilgileriyle karşılaştırılarak doğrulanmıştır. IR spektrumunda, 2184, 2139 cm⁻¹'de azit gerilmesinin bulunması 4-nitrobenzoilazitin elde edildiğinin en büyük göstergesidir.

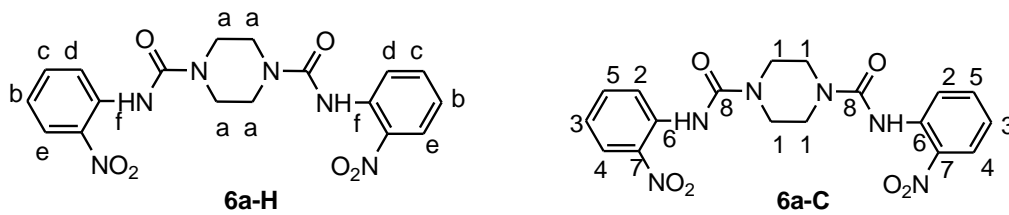
Bu ara üründen yüksek sıcaklıkta N₂(g) ayrılmasıyla oluşan, kararsız yapıdaki 4-nitrofenilizosiyanatın piperazinle tolen içerisinde kaynatılarak gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda **6c** bileşiği başarılı bir şekilde elde edilmiştir (Şekil 4.32.).



Şekil 4.32. **6c** bileşiğinin sentez şeması

Yeni yöntemin model bileşikte işlemesi nedeniyle diğer bileşiklere de aynı yöntem uygulanarak **6a**, **6b**, **6c** ve **6d** bileşikleri başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.

N^1, N^4 -Bis(2-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamid (**6a**) bileşiğini spektral açıdan incelediğimizde, IR spektrumunda (Ek 152) azit başlangıç maddesinden (**6a-1**) farklı olarak 3343 cm^{-1} 'de üre grubunun N-H gerilmesinin, 2992 , 2919 , 2865 cm^{-1} 'de piperazinden kaynaklanan alifatik C-H gerilmelerinin varlığı ve 2184 , 2139 cm^{-1} 'deki azit gerilmesinin kaybolması hedeflenen **6a** ürününün elde edildiğinin ilk kanıtıdır (Şekil 4.33.).



Şekil 4.33. **6a** bileşiği

6a bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Ek 153), $9,31\text{ ppm}$ 'de gözlenen tekli pik –NH hidrojenine aitken, $7,89\text{ ppm}$ 'de gözlenen ikili pik H_e protonlarına karşılık gelmektedir. $7,59\text{ ppm}$ 'deki çoklu pik $4\text{H}'e$ karşılık gelmekte olup H_d ve H_c protonlarını işaret ederken, $7,19\text{ ppm}$ 'deki üçlünün ikilisi pik H_b protonlarını göstermektedir. Ayrıca $3,49\text{ ppm}$ 'deki tekli pik piperazin halkasındaki sekiz hidrojene karşılık gelen H_a protonlarıdır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Ek 154), piperazin halkasındaki karbonlar $44,31\text{ ppm}$ 'de ve üre karbonilinin

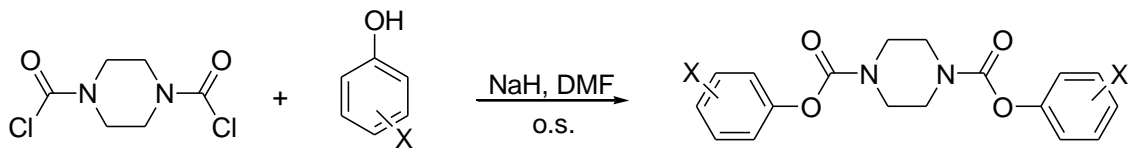
karbonu 154,81 ppm'de gözlenmiştir. Bu piklerin dışında aromatik bölgede benzen halkasına ait altı adet karbon daha bulunması, yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.33.).

Tez önerisinde planlanan yöntemin başarılı olmaması nedeniyle Curtius reaksiyonu alternatif olarak kullanılmıştır. İkinci yöntemde, başlangıç maddesi olarak nitro içeren benzoil klorür türevleri kullanılmaktadır. 2,4-Dinitrobenzoil klorür başlangıç maddesi mevcut durumda olmadığı için 3,5-dinitrobenzoil klorür türevi kullanılarak **6d** bileşiği N^1, N^4 -bis(3,5-dinitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit olarak değiştirilmiştir.

4.2.1.7. 7 Serisi

7 serisi bileşikler, nitrofenil grubu ile piperazinin karbamat (üretan) türevi şeklinde tanımlanabilirler. Bu seride, dört farklı disubstituefenil piperazin-1,4-dikarboksilat türevinin (2-nitro, 3-nitro, 4-nitro ve 2,4-dinitro türevleri) sentezi planlanmıştır.

Başlangıç maddesi olarak **6** serisi ve **7** serisi için sentezlenen 1,4-bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) kullanılmıştır. **7** serisi bileşiklerin sentezi için öncelikle kuvvetli bir baz olan sodyum hidrür (NaH) ile 2-nitrofenol, 3-nitrofenol, 4-nitrofenol ve 2,4-dinitro fenol bileşikleri oda sıcaklığında etkileştirilerek nükleofilik gücü daha yüksek olan sodyum fenolat tuzlarının oluşması sağlanmıştır. Daha sonra reaksiyon ortamına 1,4-bis(klorokarbonil)piperazinin (**7-1**) katılması ve oda sıcaklığında belli sürelerde etkileştirilmesiyle hedeflenen **7a**, **7b** ve **7c** bileşikler başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.34.). Bileşiklerin yapısal analizleri, IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ teknikleri kullanılarak tayin edilmiştir.

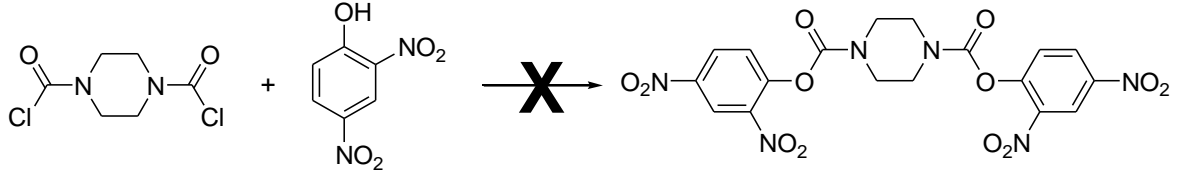


X: o-NO₂, m-NO₂, p-NO₂

Şekil 4.34. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ile nitrofenol türevlerinin reaksiyonu

7a bileşiği, 1,4-bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ile 2-nitrofenolün NaH varlığında, DMF içerisinde ve oda sıcaklığında gerçekleştirilen 4 saatlik reaksiyon sonucunda % 86 verimle elde edilmiştir. **7b** bileşiği ise piperazin türevi başlangıç maddesi ile 3-nitrofenolün belirtilen koşullarda, 24 saatlik reaksiyonu sonucunda % 51 verimle sentezlenirken, **7c** bileşiği aynı koşullarda 2 saat gibi kısa bir reaksiyon süresi sonunda iyi bir verimle (% 90) verimle elde edilmiştir.

1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ile 2,4-dinitrofenolün reaksiyonu sonucunda elde edilmesi planlanan **7d** bileşiğinin sentezinde başarılı olunamamıştır. **7a**, **7b** ve **7c** için uygulanan, optimize deney koşullarının yanısıra farklı koşullarda gerçekleştirilen denemelerden sonuç alınamamıştır (Şekil 4.35.).



Şekil 4.35. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (**7-1**) ile 2,4-dinitrofenolün başarılı olmayan reaksiyonu

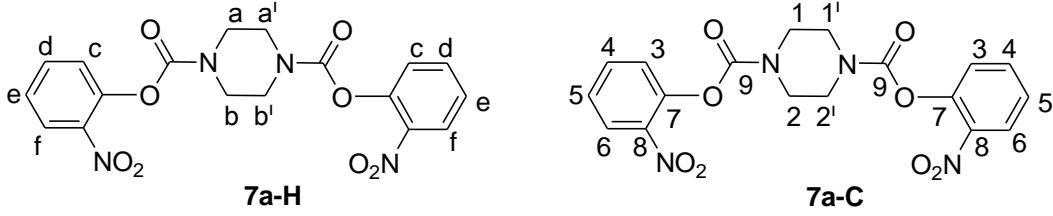
Aşağıdaki çizelgede **7d** bileşiğinin sentezi için uygulanan koşullar özetlenmiştir (Çizelge 4.10.). Uygulanan İTK analizlerine göre, denenen tüm koşullarda başlangıç maddelerinin hiç harcanmadığı ve yeni ürün oluşmadığı anlaşılmıştır.

Çizelge 4.10. **7d** bileşiğinin sentezi için uygulanan deneysel koşullar

Baz	Çözücü	Sıcaklık	Süre
NaH	DMF	o.s.	12 sa
		100 °C	12 sa
		150 °C	12 sa
Piridin	Piridin	g.s.a.k.	10 sa
Piridin	Piridin	Mikrodalga 120 °C	15 dk
		Mikrodalga 150 °C	15 dk
		Mikrodalga 180 °C	15 dk
		Mikrodalga 200 °C	15 dk
NaH	DMF	Mikrodalga 120 °C	15 dk
		Mikrodalga 150 °C	15 dk
		Mikrodalga 180 °C	15 dk
		Mikrodalga 200 °C	15 dk

Bis(2-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (**7a**) bileşiğini spektral açıdan incelediğimizde, IR spektrumunda (Ek 168) piperazin türevi başlangıç maddesinden farklı olarak 3105, 3039, 3006 aromatik C-H gerilmelerinin bulunması,

1,4-bis(klorokarbonil)piperazinin 1727 cm^{-1} 'deki klorokarbonil C=O gerilmesinin kaybolması ve 1710 cm^{-1} 'de yeni, karbamat C=O gerilmesinin oluşması ve 1525 ve 1343 cm^{-1} 'deki NO_2 asimetrik ve simetrik gerilmelerinin varlığı hedeflenen **7a** ürününün elde edildiğinin ilk kanıtıdır (Şekil 4.36.).



Şekil 4.36. **7a** bileşiği

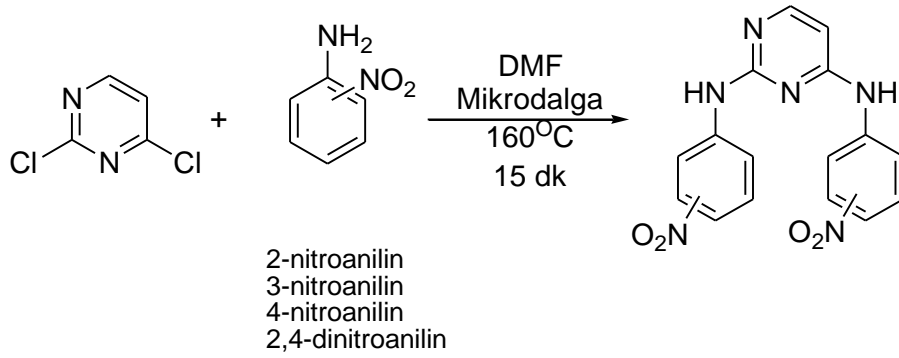
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Ek 169), $8,10\text{ ppm}$ 'de gözlenen ikili pik H_f protonlarına karşılık gelirken $7,78\text{ ppm}$ 'de bulunan üçlünün ikilisi pik H_e protonlarına karşılık gelmektedir. $7,49\text{ ppm}$ 'deki bozulmuş üçlü pik $4\text{H}'e$ karşılık gelmekte olup H_d ve H_c protonlarını işaret ederken, piperazin halkası üzerindeki alifatik hidrojenler $3,705\text{ ppm}$ (H_b ve $\text{H}_{b'}$) ve $3,52\text{ ppm}$ 'de (H_a ve $\text{H}_{a'}$) çoklu pik olarak gözlenmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Ek 170), piperazin halkasındaki karbonlar $44,11$ ve $44,78\text{ ppm}$ 'de ve karbamat karbonilinin karbonu $152,05\text{ ppm}$ 'de gözlenmiştir. Bu piklerin dışında aromatik bölgede, $125,94$ - $144,38\text{ ppm}$ değerleri arasında, benzen halkasına ait altı adet karbon daha bulunması, yapıyı desteklemektedir.

7 serisi bileşiklerden yalnızca **7c** bileşiği (4-nitro türevi) için literatürde sentez bilgisi bulunmaktadır, diğer bileşikler için sentez verilerine rastlanmamıştır.

4.2.1.8. **8 Serisi**

8 serisi bileşikler, dört adet N^2, N^4 -bis(nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin türevinden meydana gelmektedir. Bu bileşiklerin sentezinde öncelikle literatürde **8c** bileşiğine uygulanmış olan yöntem denenmiştir (Ghosh, 1966). Bu çalışmada, 2,4-diklorpirimidin ile 4-nitroanilin seyreltik hidroklorik asit çözeltisi içinde, geri soğutucu altında kaynatıldığı rapor edilmiştir. Bu yöntem **8** serisi bileşikler üzerinde denendiğinde tepkime yaklaşık $1,5$ saat sürmüş ve verimlerin $\% 70$ - 80 olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.37.). Verimleri yükseltebilmek için mikrodalga enerjisi kullanılmıştır.

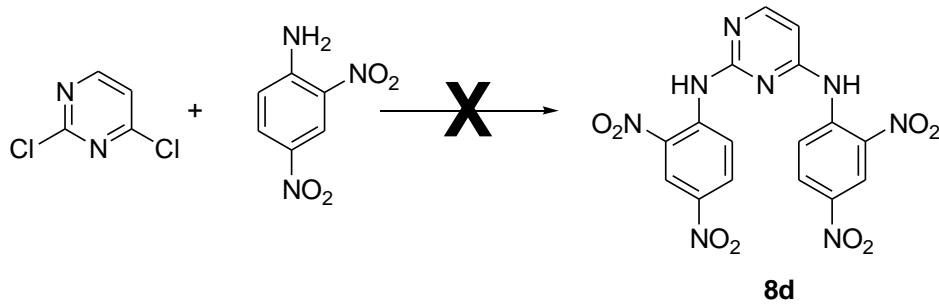


Şekil 4.37. **8** serisi bileşiklerin genel sentez yöntemi

2,4-Diklorpirimidin ile çeşitli nitrosubstitue anilin türevlerinin (2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin ve 2,4-dinitroanilin) DMF içerisinde, 160 °C’de, 15 dakika mikrodalga enerjisi uygulayarak gerçekleştirilen nükleofilik yer değiştirme tepkimesi ile N^2,N^4 -bis(nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin türevleri (**8a**, **8b**, **8c**) başarılı bir şekilde elde edilmiştir.

Geleneksel ısıtma yöntemine alternatif olarak mikrodalga enerjisinin kullanıldığı bu tepkimelerde hem tepkime süresinin oldukça kısaldığı (15 dakika), hem de verimin belirgin derecede artış (% 89-94) gösterdiği tespit edilmiştir.

2,4-Diklorpirimidin ile 2,4-dinitroanilin reaksiyonu sonucunda elde edilmesi planlanan **8d** bileşiğinin sentezinde, optimize deney koşullarının yanısıra farklı koşullar uygulanmasına rağmen olumlu sonuç alınamamıştır (Şekil 4.38.).



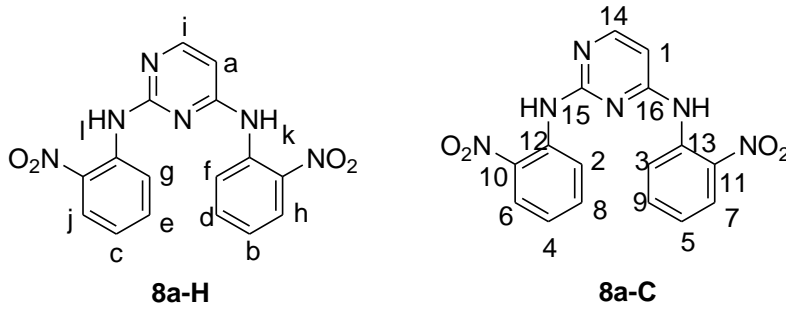
Şekil 4.38. 2,4-Diklorpirimidin ile 2,4-dinitroanilin başarılı olmayan reaksiyonu

Aşağıdaki çizelgede **8d** bileşiğinin sentezi için uygulanan koşullar özetlenmiştir (Çizelge 4.11.). Uygulanan tüm koşullarda başlangıç maddelerinin hiç harcanmadığı ve yeni ürün oluşmadığı anlaşılmıştır. 250 °C sıcaklıkta, mikrodalga enerjisiyle gerçekleştirilen reaksiyonda ise polimerleşme sonucunda kararma gözlenmiştir.

Çizelge 4.11. **8d** bileşiğinin sentezinde uygulanan deneysel koşullar

Çözücü	Sıcaklık	Süre
0,1 M HCl çözeltisi	g.s.a.k.	12 sa
DMF	Mikrodalga 160 °C	15 dk
	Mikrodalga 180 °C	20 dk
	Mikrodalga 200 °C	20 dk
	Mikrodalga 220 °C	30 dk
	Mikrodalga 250 °C	20 dk
2 M HCl çözeltisi	Mikrodalga 160 °C	15 dk
	Mikrodalga 180 °C	30 dk
	Mikrodalga 200 °C	30 dk

N^2,N^4 -Bis(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (**8a**) bileşiğine ait IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ analizlerinin yorumları aşağıda verilmiştir. IR spektrumunda (Ek 177) pirimidin başlangıç maddesinden farklı olarak 3373, 3320, 3299 ikincil amin N-H gerilmelerinin bulunması ve 1578 ve 1465 cm^{-1} 'deki NO_2 asimetrik ve simetrik gerilmelerinin varlığı hedeflenen **8a** ürününün elde edildiğinin ilk kanıtıdır (Şekil 4.39.).



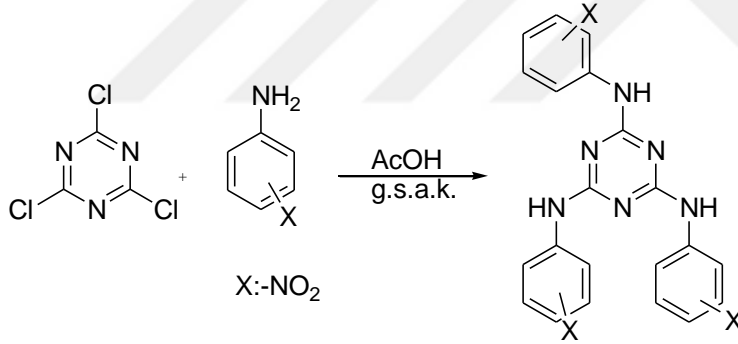
Şekil 4.39. **8a** bileşiği

8a bileşiği, pirimidin halkasında bulunan iki azot atomundan dolayı bileşik simetrik değildir. Bu nedenle, bileşiğin NMR spektrumlarında, nitrofenil halkalarındaki hidrojenlerin ve karbonların kimyasal çevreleri farklı olduğundan kimyasal kaymalarının da farklı olduğu gözlenmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Ek 178), 9,85 ve 9,75 ppm'de bulunan tekli pikler iki $-\text{NH}$ protonuna aittir. Pirimidin halkası üzerindeki H_a protonu 6,435 ppm'de ikili pik olarak gözlenirken, H_i protonu 8,10 ppm'de ikili pik olarak gözlenmiştir. Fenil halkası üzerindeki protonlar da aromatik bölgede, beklenen yarılmalara sahip şekilde

bulunmaktadırlar. ^{13}C -NMR spektrumunda (Ek 179), pirimidin halkasındaki C_1 karbonu 101,47 ppm'de ve C_{14} karbonu 157,50 ve 157,43 ppm'de gözlenmiştir. Pirimidin halkasında bulunan, -NH grubuna bağlı kuarterner karbonlar ise en yüksek kimyasal kaymaya (160,64 ppm (C_{16}) ve 158,56 (C_{15})) sahip karbonlardır. Spektrumda toplamda on altı adet farklı karbon görülmesi ve yapıdaki karbon atomlarının beklenen kimyasal kayma değerlerine sahip olması, yapıyı destekleyen başka bir unsurdur (Şekil 4.39.).

4.2.1.9. 9 Serisi

Siyanürik klorür ile nitro içeren aromatik aminlerin (2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin, 2,4-dinitroanilin, 3,5-dinitroanilin ve 2,4-dinitrofenilhidrazin) nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda 2,4,6-tris(nitrofenil)amino-1,3,5-triazin türevlerinin (9 serisi) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Tez önerisinde yalnızca **9a-9d** bileşiklerinin sentezi planlanmıştır, ancak araştırmalar devam ederken **9e** (3,5-dinitro türevi) ve **9f** (2,4-dinitrofenilhidrazin türevi) bileşikleri de tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Şekil 4.40.).

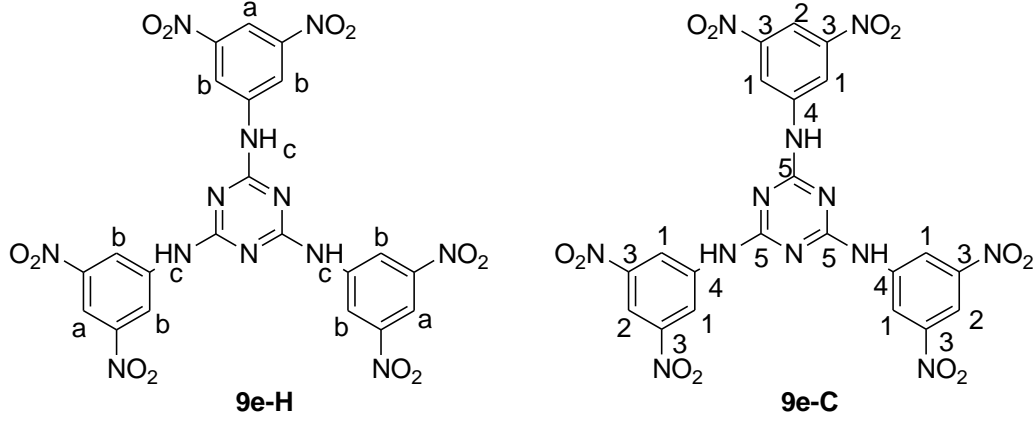


Şekil 4.40. 9 serisi bileşiklerin genel sentez yöntemi

Triazin türevi bileşikler, siyanürik klorür ile nitro grubu içeren aromatik amino bileşiklerinin asetik asit içerisinde belli sürede geri soğutucu altında kaynatılması ile yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Reaksiyon sonunda elde edilen ürünler, izopropil alkolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. **9a**, **9b** ve **9c** bileşikleri asetik asit içerisinde 15 dakika kaynatma işlemiyle sırasıyla % 64, % 80 ve % 83 verimle elde edilmiştir. **9d** bileşiği aynı deneysel koşullarda 24 saat, **9e** bileşiği 1 saat ve **9f** bileşiği 2 saat kaynatılarak sırasıyla % 80, 85 ve 86 verimle sentezlenmiştir.

2,4,6-Tris(3,5-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (**9e**) bileşiğini spektral açıdan incelediğimizde, IR spektrumunda (Ek 198) 3368, 3323 cm^{-1} 'de ikincil amin N-H gerilmesi,

3095 cm⁻¹'de aromatik C-H gerilmesi, 1527 ve 1340 cm⁻¹'de NO₂ asimetrik ve simetrik gerilmelerinin bulunması yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.41.).

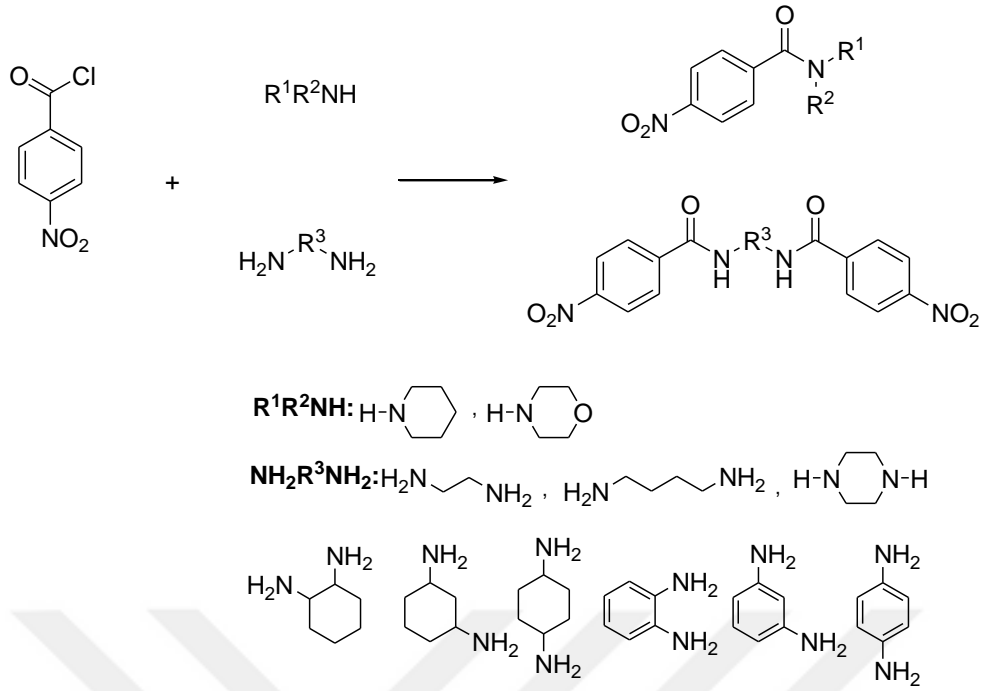


Şekil 4.41. **9e** bileşiği

Sentezlenen triazin türevleri simetrik yapıdadır, bu nedenle aromatik bölgedeki proton ve karbonların kimyasal çevreleri aynıdır. Bileşiğin ¹H-NMR (Ek 199), 10,43 ppm'de gözlenen tekli pik -NH protonlarına karşılık gelirken, 8,95 ppm'de bulunan tekli pik H_b protonlarını ifade eder. İki nitro grubunun arasında kalan H_a protonları ise 8,47 ppm'de tekli olarak gözlenmiştir. Bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumunda (Ek 200) ise beş farklı karbon atomu bulunmaktadır. En yüksek kimyasal kaymaya sahip olan karbon (164,34 ppm-C₅), triazin halkasındaki karbonlardır. 148,58 ppm'deki pik, -NH grubuna bağlı fenil karbonuna (C₄) karşılık gelirken, nitro gruplarının bağlı olduğu pik, 142,01 ppm'de gözlenmiştir. Fenil halkasında bulunan C₂ ve C₁ karbonları ise sırasıyla 120,17 ve 111,81 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 4.41.).

4.2.1.10. 10 Serisi

4-Nitrobenzoil klorürün sırasıyla morfolin ve piperidin ile reaksiyonu sonucunda 4-(4-nitrobenzoil)morfolin (**10d**) ve 4-(4-nitrobenzoil)piperidin (**10e**) sentezlenirken, diğer yandan çeşitli alifatik ya da aromatik diamino bileşikleri ile nükleofilik substitüsyon reaksiyonu sonucunda bis(4-nitrobenzamid) türevleri (**10a-10c** ve **10f-10j**) elde edilmiştir (Şekil 4.42.).



Şekil 4.42. 4-Nitrobenzamidit türevlerinin (**10** serisi) genel sentez şeması

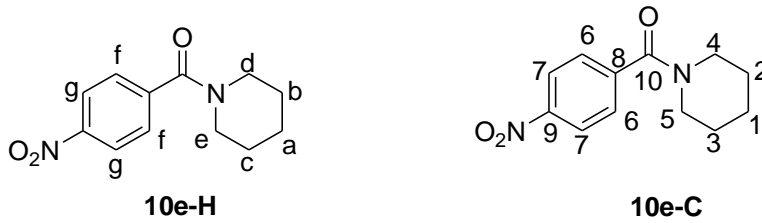
Sentezi gerçekleştirilen 4-nitrobenzamidit türevlerinin reaksiyon koşulları aşağıdaki çizelgede özetlenmiştir (Çizelge 4.12.).

Çizelge 4.12. 4-Nitrobenzamidit türevlerinin reaksiyon koşulları

Substrat	Baz	Çözücü	Sıcaklık	Süre	Verim (%)
10a	Et ₃ N	DMF	50 °C	6 sa	50
10b					62
10c	Et ₃ N	DMF	o.s.	5 sa	55
10d	Et ₃ N	DCM	g.s.a.k.	8 sa	90
10e	K ₂ CO ₃	MeCN	g.s.a.k.	6 sa	63
10f	Et ₃ N	CHCl ₃	g.s.a.k.	14 sa	70
10g				8 sa	65
10h				9 sa	75
10i	DMAP	Piridin	Mikrodalga E. 70 °C	20 dk	50
10i				25 dk	65
10j				20 dk	71

Çizelge 4.12.'de görüldüğü gibi, **10a** ve **10b** bileşikleri, DMF içerisinde, trietilamin varlığında, 50 °C sıcaklıkta ortalama verimlerle (% 50 ve % 62) elde edilirken, **10c** aynı baz ve çözücü ikilisinin kullanıldığı deneysel koşullarda oda sıcaklığında, 5 saat karıştırılarak sentezlenmiştir. Morfolin türevi olan **10d** bileşiği DCM içerisinde trietilaminin baz olarak kullanıldığı koşullarda 8 saat kaynatılarak % 90 gibi yüksek bir verimle elde edilirken, piperidin türevi **10e**, potasyum karbonat varlığında asetonitril içerisinde 6 saat kaynatılarak sentezlenmiştir. 4-Nitrobenzoil klorürün 1,2-, 1,3- ve 1,4-diaminosikloheksan ile trietilamin varlığında, kloroform içerisinde farklı sürelerde (sırasıyla 14 sa, 8 sa ve 9 sa) kaynatılmasıyla **10f**, **10g**, **10h** bileşikleri başarılı bir şekilde elde edilmiştir. 1,2-, 1,3- ve 1,4-diaminobenzen ile yapılan deneylerde, piridin içerisinde, DMAP katalizörlüğünde, 70 °C sıcaklıkta, 20-25 dk gibi kısa reaksiyon süresinde mikrodalga enerjisi kullanılmış ve **10i**, **10i** ve **10j** bileşikleri başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.

4-Nitrobenzoil klorür ile piperidinin nükleofilik substitüsyon reaksiyonu sonucunda elde edilen ürünün (**10e**) IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizleri değerlendirildiğinde; IR spektrumunda (Ek 216) 3099, 3065, 3011 cm⁻¹'de aromatik C-H gerilmelerinin, 2937, 2914, 2855 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilmelerinin, 1625 cm⁻¹'de amit C=O gerilmesinin ve 1512 ve 1345 cm⁻¹'de NO₂ asimetrik ve simetrik gerilmelerinin bulunduğu görülmüştür (Şekil 4.43.).

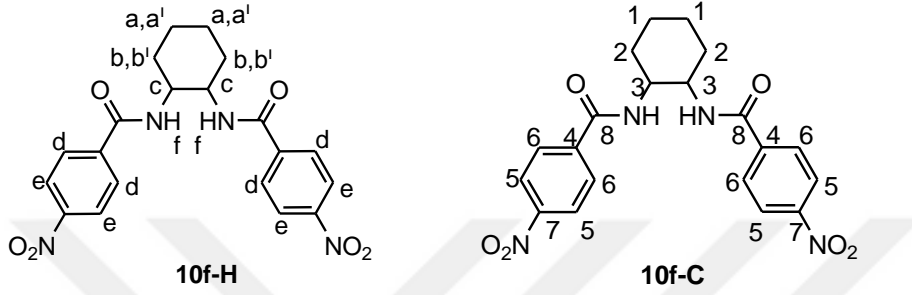


Şekil 4.43. **10e** bileşiği

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Ek 217), 8,23 ve 7,60 ppm'de bulunan ikili pikler aromatik halkadaki H_g ve H_f protonlarına karşılık gelirken, 3,56 ve 3,16 ppm'deki çoklu yayvan pikler, amit azotuna bağlı H_e ve H_d protonlarıdır. 1,55 ppm'deki çoklu pik, dört hidrojene karşılık gelmekte olup H_c ve H_b protonlarını ifade eder. Son olarak, 1,40 ppm'deki çoklu pik ise iki hidrojenli H_a protonlarıdır. **10e** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda (Ek 218) ise yapıyla uyumlu şekilde 10 farklı karbon piki gözlenmektedir. Bu piklerden, en yüksek kimyasal kaymaya sahip 167,41 ppm'deki pik amit karboniline (C₁₀) karşılık gelirken, nitro grubunun bağlı olduğu karbon 148,13 ppm'de gözlenmiştir. Piperidin halkası

üzerindeki alifatik karbonlar (C₁-C₅) ise beklenildiği gibi 24,43-48,38 ppm aralığında tespit edilmiştir (Şekil 4.43.).

10f bileşiği spektral açıdan incelendiğinde, IR spektrumundaki (Ek 219) 3274 cm⁻¹'de ikincil amin N-H gerilmesi, 3088 cm⁻¹'de aromatik C-H gerilmesi, 2957, 2946, 2933, 2862 cm⁻¹'de sikloheksil halkasındaki alifatik C-H bağlarının gerilmesi ve 1516 ve 1344 cm⁻¹'de NO₂ asimetrik ve simetrik gerilmelerinin bulunması yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.44.).



Şekil 4.44. **10f** bileşiği

10f bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde, bileşiğin yalnızca bir izomeren oluştuğu belirlenmiştir. *Cis*- ya da *trans*- izomerin her ikisinin de reaksiyon sonunda elde edildiği ve bir izomerin saflaştırma işlemleri sırasında ayrıldığı düşünülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda (Ek 220), H_a, H_a' ve H_b, H_b' protonları 1,85-1,23 ppm aralığında çoklu pikler olarak, -NH grubuna komşu H_c protonları 3,93 ppm'de çoklu pik olarak görülmektedir. Aromatik halkadaki H_e ve H_d protonları dört hidrojene karşılık gelen ikili pikler şeklinde bulunurken, simetrik yapıdaki molekülün -NH hidrojenleri (H_f) 8,635 ppm'de ikili olarak bulunmaktadır. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda (Ek 221) ise sekiz farklı karbon bulunmaktadır. Karbonil karbonu 165,15 ppm'de gözlenirken, diğer aromatik karbonlar (C₇-C₄) 149,28 ile 123,85 ppm aralığında beklenildiği gibi gözlenmiştir. Sikloheksil halkasında bulunan, -NH grubuna komşu C₃ karbonları, 53,55 ppm'de ve C₂ ve C₁ karbonları da sırasıyla 31,86 ve 25,18 ppm'de bulunarak yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.44.).

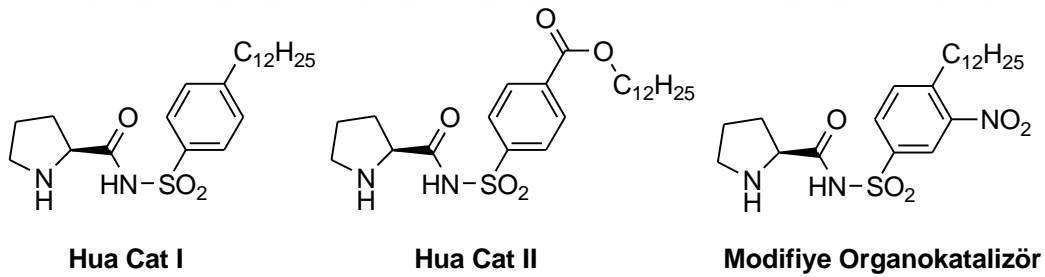
4.2.1.11. Nitro İçeren Doğal Ürün Benzeri Bileşikler (11 Serisi)

“Nitro İşlevsel Grubu İçeren Doğal Ürünler ve Türevleri” başlığı altında nitro içeren doğal ürün ya da mimetiğinin sentezi, Oregon State Üniversitesi, Kimya Bölümü, Dr. Rich G. Carter'ın Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Bu bölüm, iki basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamakta, nitro içeren modifiye prolin sülfonamit katalizörünün sentezi gerçekleştirilerek, Yamada-Otani reaksiyonlarındaki kullanımı araştırılmıştır. İkinci basamakta ise doğal bir ürün olan, furanosteroid türevi viridinin nitro türevinin sentezi için çalışmalar yapılmıştır.

4.2.1.11.1. Nitro Grubu İçeren Modifiye Katalizörün Sentezi

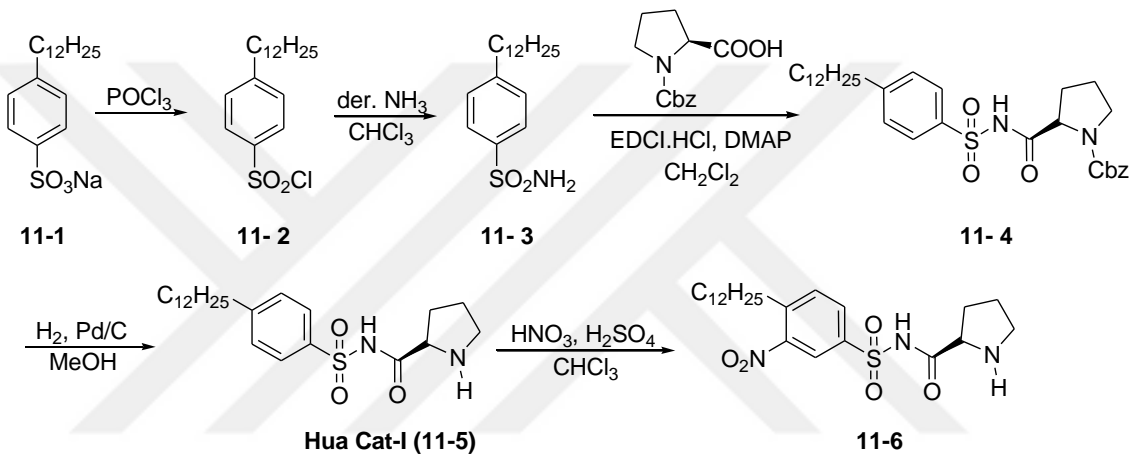
Pirolin sülfonamit bileşikleri, çok çeşitli C-C bağ oluşum reaksiyonlarını yüksek enantiyo-seçicilik ve diastereo-seçicilikle katalizlemekte yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Prolin sülfonamit bileşiklerinin katalizlediği reaksiyonlara örnek olarak Aldol reaksiyonları, Mannich reaksiyonu, aza-Diels-Alder reaksiyonları, Michael/Mannich reaksiyonları ve Yamada-Otani reaksiyonları verilebilir (Yang ve Carter, 2010). Bu reaksiyon türlerinde kullanılacak olan, *N*-(*p*-dodesilfenilsülfonil)-2-prolidinkarboksamit (**Hua Cat I**) ve *N*-(karboksi-*p*-dodesilfenil sülfonil)-2-prolidinkarboksamit (**Hua Cat II**) katalizörleri Yang ve Carter tarafından 2008 yılında geliştirilmiştir (Şekil 4.45.) (Yang ve Carter, 2008). Bu iki sülfonamit temelli katalizör, iyi reaktivite ve çözünürlük profiline sahip olup kolayca temin edilebilir, ucuz başlangıç maddelerinden sentezlenmektedirler (Yang ve Carter, 2008; Yang ve ark., 2012).



Şekil 4.45. Sülfonamit türevi katalizörler

Bu bölümde, pek çok C-C bağ oluşum reaksiyonunda kullanılacak modifiye bir prolin sülfonamit katalizörü geliştirilmiştir. Bu katalizörün aromatik halkasının üzerinde bir nitro grubu bulundurması planlanmıştır. Bu katalizör, başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve devamında model bir Yamada-Otani reaksiyonunda kullanılarak **Hua Cat-I** ve **Hua Cat-II** katalizörlerine karşı etkinliği karşılaştırılmıştır. **Hua Cat-I** (**11-5**), Dr. Carter'ın geliştirdiği yöntemle sentezlenmiştir (Yang ve Carter, 2008). Daha sonra bu maddenin derişik HNO₃/H₂SO₄ karışımı ile nitrolama reaksiyonu sonucunda yeni katalizör (**11-6**) başarılı bir şekilde elde edilmiştir.

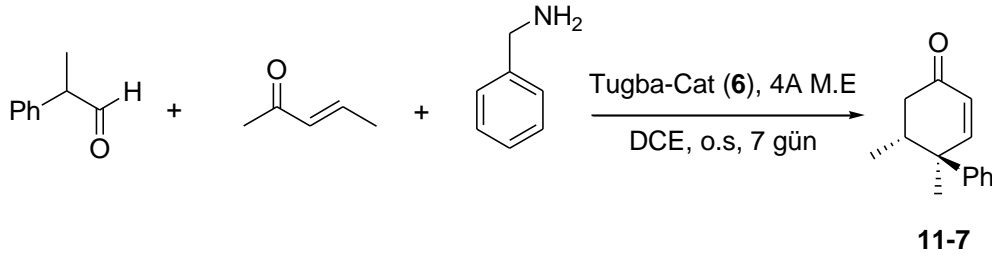
Yeni katalizörün eldesi aşağıdaki şemada (Şekil 4.46.) gösterilmiştir. Buna göre, ilk olarak *p*-dodesilbenzensülfonil klorür (**11-2**), *p*-dodesilbenzensülfonik asit sodyum tuzu ve fosforoksiklorürün reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. Bu bileşiğin amonyum hidroksit ile etkileştirilmesi ile *p*-dodesilbenzensülfonamit (**11-3**) sentezlenmiştir. Bileşik **11-4**, EDCI eşleşme reaksiyonu kullanılarak *N*-benziloksikarbonil-pirolin (Cbz-L-pirolin) ve *p*-dodesilbenzen sülfonamit (**11-3**) reaktiflerinden elde edilmiştir. Takip eden basamakta, Cbz koruma grubunun serbest hale getirilmesi Pd/C katalizörlüğünde H₂ gazı ile yapılmıştır. Son basamakta ise nitro içeren pirolin-sülfonamit katalizörü (**11-6**), **Hua Cat-I**'in nitrolama reaksiyonu ile hazırlanmıştır.



Şekil 4.46. Nitro sülfonamit türevi katalizörün sentezi

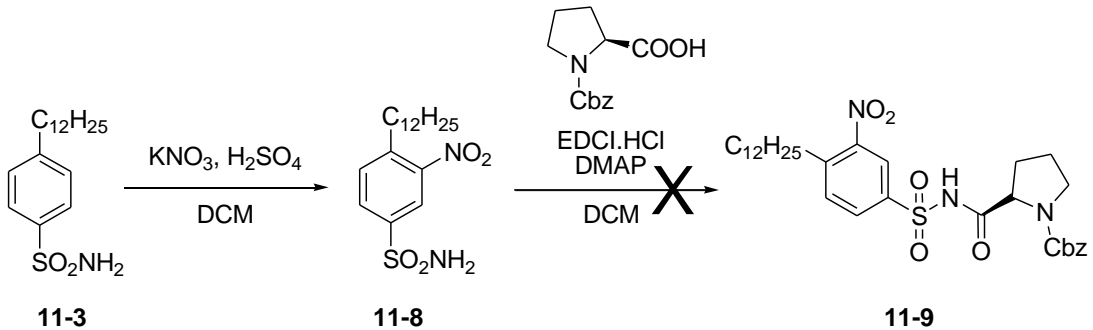
Elde edilen katalizörün (**11-6**) ¹H-NMR spektrumunda (Ek 245) Hua-Cat başlangıç maddesinden farklı olarak aromatik bölgede bir hidrojen integrasyonlu üç farklı pikin (8,02, 7,90 ve 7,70 ppm) bulunması molekülün yapısını doğrulamaktadır. Bu piklerin dışında 0,72-2,04 ppm arasındaki çoklu pikler C₁₂H₂₅ alkil zincirindeki alifatik hidrojenlere ve pirolin halkasındaki altı adet -CH₂ protonuna karşılık gelmektedir. 3,23 ppm'de bulunan bir hidrojen integrasyonlu çoklu pik ise pirolin halkasının amit karbonuna bağlı -CH protonuna karşılık gelmektedir. **11-6** katalizörünün ¹³C-NMR spektrumunda (Ek 246) ise 173,42 ppm amit C=O karbonuna, 150,71 ppm nitro grubunun bağlı olduğu karbona, 142,52 ppm fenil halkasında bulunan sülfonamit grubunun bağlı olduğu karbona ve 62,33 ppm ise pirolin halkasında amit karbonuna komşu karbona karşılık gelmektedir. Nitro grubu fenil halkasına bağlandığı için özellikle aromatik bölgedeki pikler ve bu piklerin kimyasal kaymaları, yarımları ve integrasyonları yapının doğrulanması için en iyi ipuçlarıdır.

Katalizörün işlerliğini tespit edebilmek için, **11-6** katalizörü, model bir Yamada-Otani reaksiyonunda denenmiştir. Sentezlenen **11-6** katalizörünün (% 20 mol eşdeğer), 2-fenilpropanal, benzilamin ve 3-penten-2-on ile 4A moleküler elek varlığında, dikloreten içerisinde, oda sıcaklığında 7 gün boyunca gerçekleştirilen reaksiyonuyla sikloheksanon türevi (**11-7**), % 62 verim ve 10:1 d.r. ile elde edilmiştir (Şekil 4.47.).



Şekil 4.47. Yamada-Otani reaksiyonu ile sikloheksanon türevinin (**11-7**) sentezi

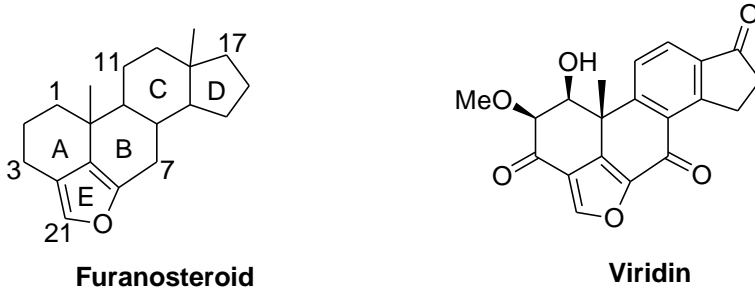
Başarılı bir şekilde tamamlanan bu sentetik metottan önce, *p*-dodesilbensensülfonamit (**11-3**) bileşiğinin nitrolanması ve ardından eşleşme reaksiyonu ile doğrudan nitrolu eşleşme ürününün (**11-9**) elde edilmesi yoluyla hedef bileşiğin sentezi planlanmıştır. DCM içerisinde, KNO₃/H₂SO₄ reaktiflerinin nitrolama aracı olarak kullanıldığı, -12 °C sıcaklıkta, 3 saat gerçekleştirilen nitrolama reaksiyonu ile 3-nitro-4-dodesilbensensülfonamit (**11-8**) başarılı bir şekilde elde edilmiştir. **11-9** bileşiğinin sentezi için, nitrolu sülfonamit ve Cbz-L-prolinin EDCI eşleşme reaksiyonu, oda sıcaklığında, 2 gün karıştırma ve devamında 30 saat, geri soğutucu altında kaynatılarak gerçekleştirilmiş, fakat denemelerden sonuç alınamamıştır. Nitro grubunun varlığından kaynaklanan bu sonuç nedeniyle üstteki sentetik metot ile hedeflenen katalizör (**11-6**) sentezlenmiştir (Şekil 4.48.).



Şekil 4.48. **11-9** Bileşiğinin Sentez Şeması

4.2.1.11.2. Viridinin Nitro Türevinin Total Sentezi

Furanosteroidler, kaynaşmış furan halkası içeren, steroid halkasının 4 ve 6 pozisyonlarından köprülü, beş halkalı bir metabolit sınıfıdır (Şekil 4.49.) (Sessions ve Jacobi, 2006).

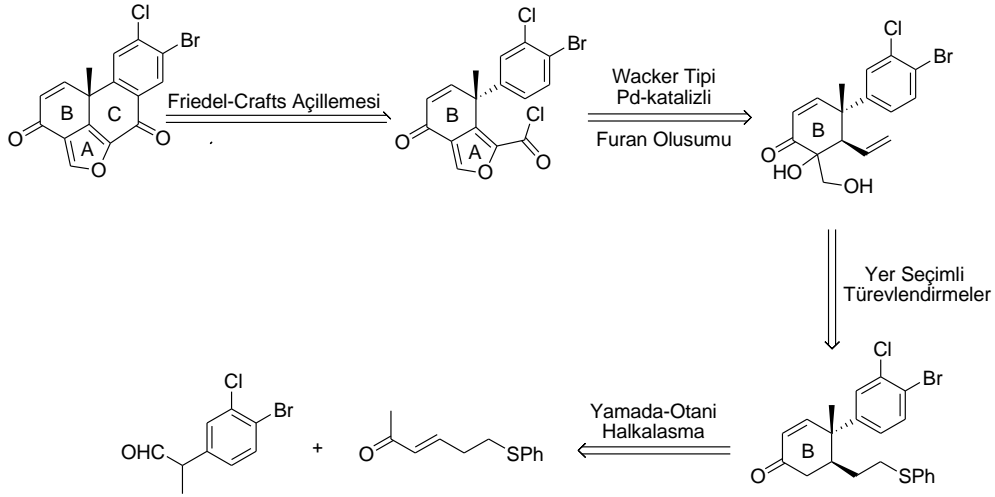


Şekil 4.49. Genel furanosteroid iskeleti ve viridin molekülü

Bu sınıfın üyeleri, potansiyel antienflamatuar, antibiyotik, antifungal ve PI3K kinaz etkinliği (fosfoinosidit 3-kinaz) gibi uygulamalarından dolayı yıllar içinde önem kazanmıştır (Brian ve McGowan, 1945; Powis ve ark., 1994; Ward ve ark., 2003). En önemli uygulaması ise, hücre sinyal oluşumunda kilit bir rol oynayan PI3K enzim sınıfının tersinmez inhibitörü olması özelliğidir (Powis ve ark., 1994; Ward ve ark., 2003). Bu bileşiklerin inhibisyon özelliği, hücre içi sinyal yolunu seçici olarak durdurma kabiliyetlerinden kaynaklanmaktadır (Ward ve ark., 2003).

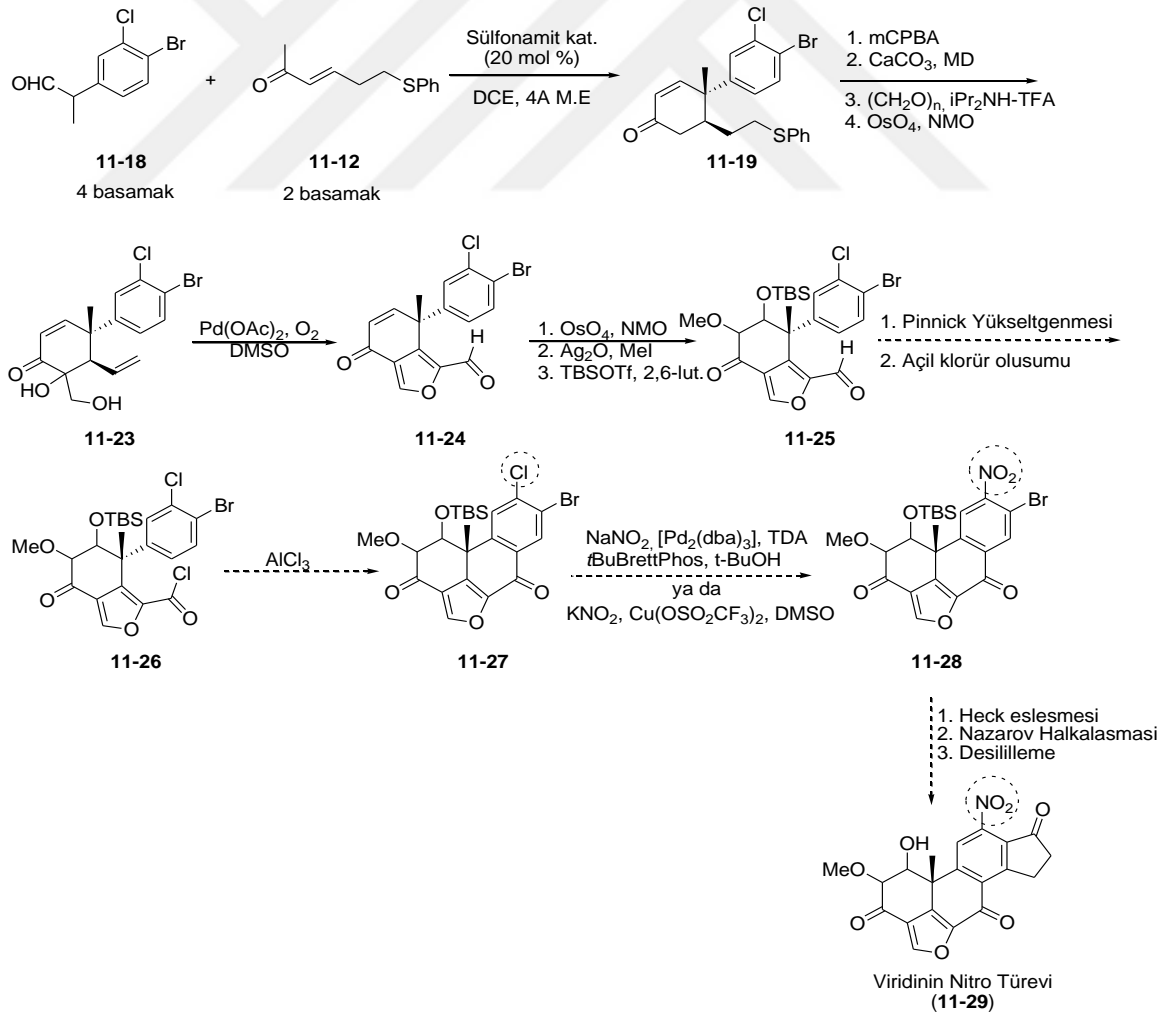
Pek çok araştırma grubu, viridin üzerinde çeşitli sentetik yaklaşımlarda bulunmuşlardır (Carlini ve ark., 1997; Souza ve Rodrigo, 1999; Souza ve ark., 2002; Wipf ve Halter, 2005; Muller ve Keay, 2008; Lang ve ark., 2009). Ancak bu bileşiğin sentezinde uzun reaksiyon basamakları, düşük verim, zor saflaştırma işlemleri gibi sıkıntılarla karşılaşmıştır. Bu bileşik ve analogları için yeni ve etkili sentetik yaklaşımların araştırılmasına ihtiyaç vardır. Bu amaçla, yeni bir sentetik strateji ile viridin bileşiğinin nitro türevinin sentezi planlanmıştır.

Bileşiğe ait retrosentetik analiz Şekil 4.50.'de gösterilmiştir. Önerilen bu yöntemde üç kilit basamak bulunmaktadır. İlk anahtar basamak, Friedel-Crafts açılme yöntemiyle C halkasının oluşturulmasıdır. Diğer basamak ise, inovatif Pd-katalizli Wacker-tipi halkalaşma reaksiyonu ile A halkasının oluşumudur. B halkasının ise ilgili enon ve aldehit türevinin Yamada-Otani reaksiyonu ile oluşturulması planlanmıştır.



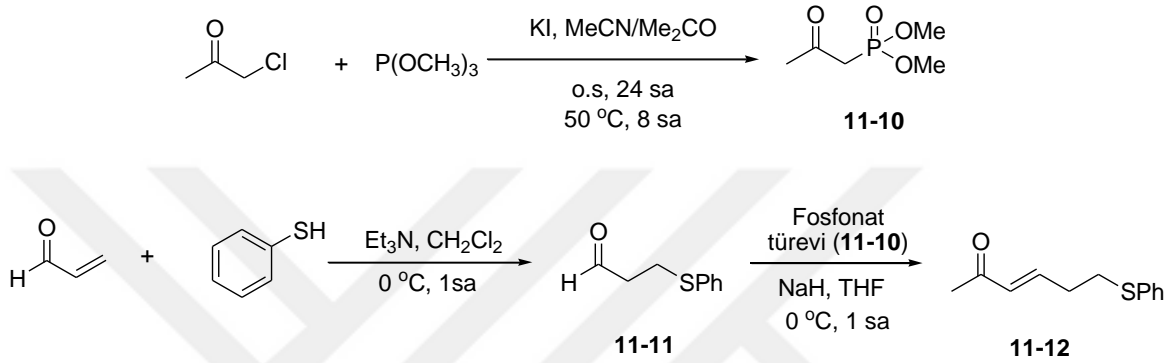
Şekil 4.50. Steroidal furanın (viridin) retrosentetik analizi

Viridinin nitro türevinin sentetik yaklaşımı Şekil 4.51.'de verilmiştir. 6 aylık araştırma döneminde bileşik **11-24**'ün sentezi tamamlanmıştır.



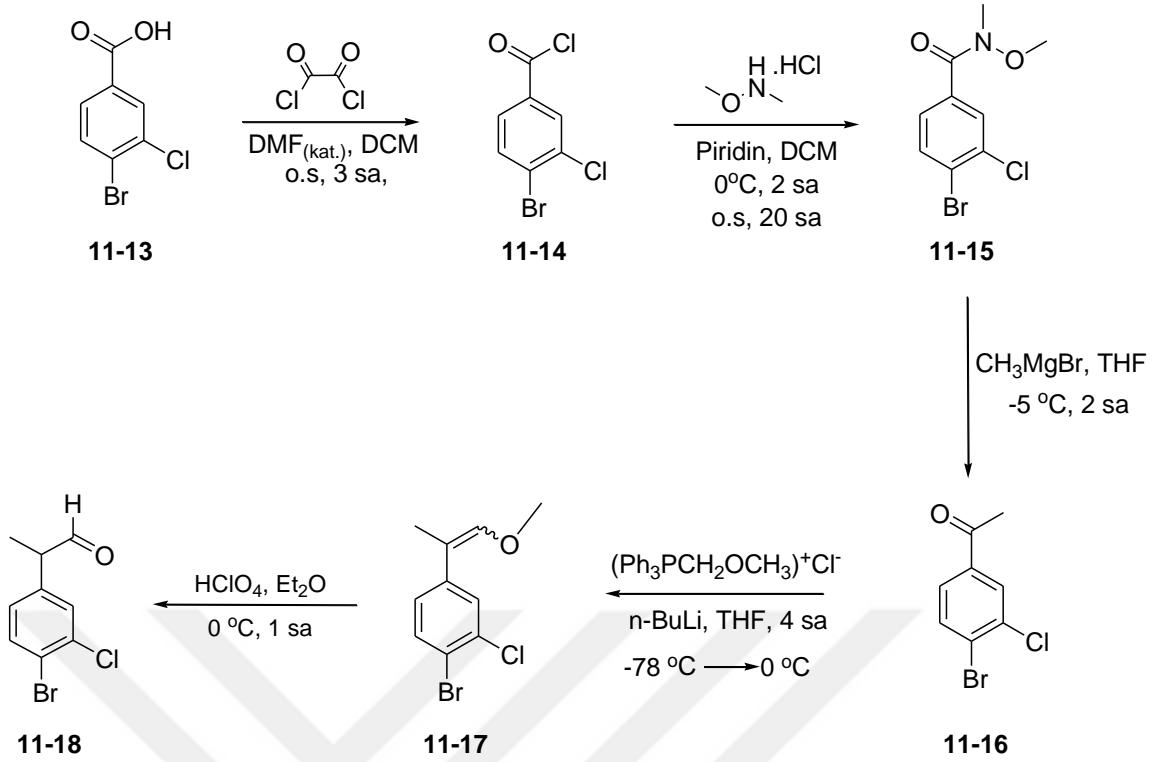
Şekil 4.51. Viridinin sentez metodu

(*E*)-6-(Feniltiyo)hekz-3-en-2-on (**11-12**) bileşiğini sentezlemek için, öncelikle dimetil (2-okzopropil)fosfonat bileşiği (**11-10**), kloraseton, potasyum iyodür ve trimetilfosfit başlangıç maddelerinden sırasıyla Finkelstein ve Michaelis-Arbuzov reaksiyonlarıyla elde edilmiştir (Sirivolu ve ark., 2013). İkinci basamakta ise tiyofenol ve akroleinin Et₃N ortamındaki Michael katılması sonucunda aldehit türevi (**11-11**) elde edilmiş ve ardından fosfonat türevinin (**11-10**) ilave edilmesiyle, NaH varlığında gerçekleştirilen reaksiyonla enon türevi (**11-12**) % 85 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.52.).



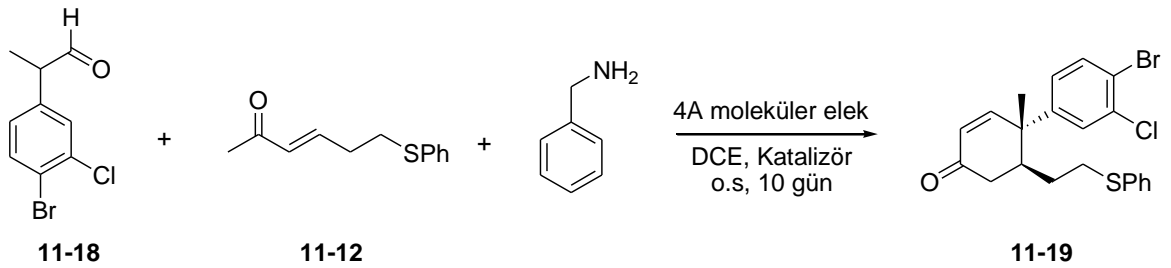
Şekil 4.52. (*E*)-6-(Feniltiyo)hekz-3-en-2-on (**11-12**) sentez şeması

Yamada-Otani reaksiyonu için gerekli olan diğer başlangıç maddesinin (2-(4-Brom-3-klorfenil)propanal) (**11-18**) sentezi dört basamakta gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.53.). İlk basamak, asit klorürün (**11-14**) benzoik asit türevi (**11-13**) ve okzalil klorürden DMF katalizörlüğünde, oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonla elde edilmesidir. İkinci basamak, *N,O*-dimetilhidroksilamin hidroklorür ile piridin varlığında yürütülen Weinreb amit (**11-15**) sentezidir. Ardından, bu bileşiğin uygun koşullarda, Grignard reaktifi ile etkileşimi sonucunda keton türevi (**11-16**) % 63 verimle elde edilmiştir (Carlo ve ark., 2015). Takip eden basamakta, keton bileşiğinin (metoksimetil)trifenilfosfonyum klorür ile *n*-bütililyum varlığındaki Wittig reaksiyonu sonucunda metoksialken türevi (**11-17**) elde edilmiştir. Son basamakta ise, metoksialken türevinin (**11-17**), kuvvetli bir yükseltgen olan perklorik asit ile yükseltgenmesi sonucunda 2-(4-brom-3-klorfenil)propanal (**11-18**) % 79 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.



Şekil 4.53. 2-(4-Brom-3-klorfenil)propanal (**11-18**) sentez şeması

Sentezlenen aldehit (**11-18**) ve enon (**11-12**) türevlerinin benzilamin ve katalizör varlığında, 1,2-dikloreten içerisinde, 10 gün süren Yamada-Otani reaksiyonuyla **11-19** kodlu bileşik elde edilmiştir (Şekil 4.54.).



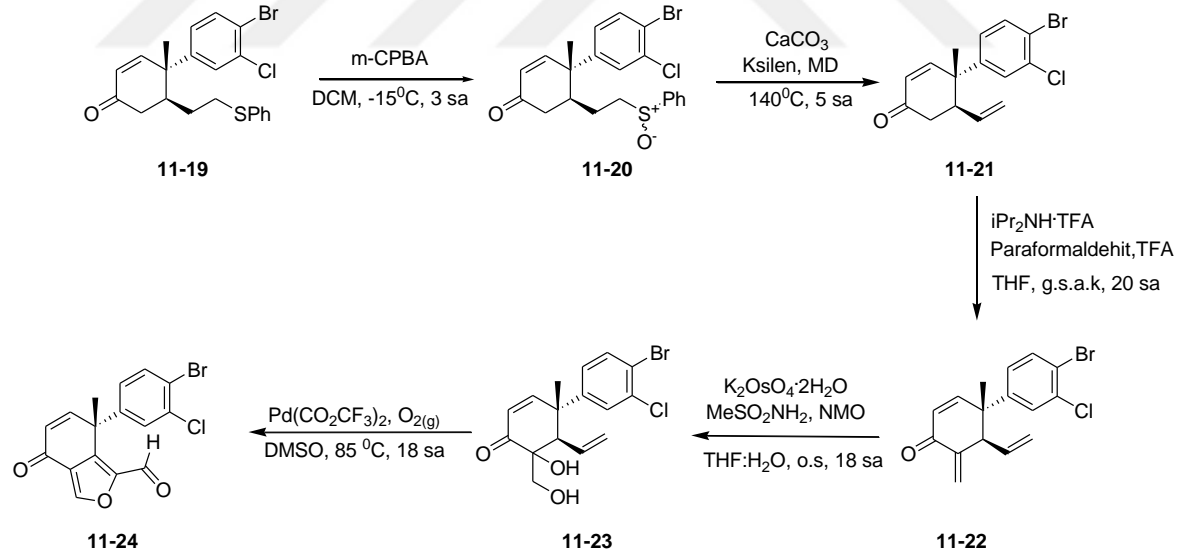
Şekil 4.54. (1*R*,2*R*)-4-Brom-3-klor-1-metil-2-(2-(feniltilyo)etil)-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-on (**11-19**) sentezi

Bu reaksiyon için kullanılan üç katalizörün (Hua-Cat I, Hua-Cat II ve Tugba-Cat) sonuçları karşılaştırmalı olarak aşağıdaki çizelgede verilmiştir (Çizelge 4.13.). Hua Cat-I, verim açısından en düşük değeri verirken, Hua Cat-II ve Tugba-Cat yakın sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Hua Cat-I ve Hua Cat-II katalizörlerinin diastereomerik oranının Tugba-Cat katalizöründen daha iyi olduğu da söylenebilir.

Çizelge 4.13. Yamada-Otani Reaksiyonunda Katalizör Karşılaştırmaları

Katalizör	Verim (%)	Diastereomerik Oran (d.r.)
Hua-Cat I	<10	20:1
Hua-Cat II	33-40	20:1
Tugba-Cat	26-35	10:1

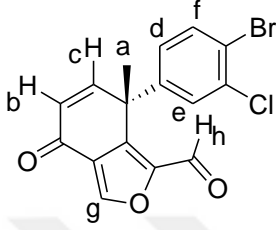
Elde edilen sülfid türevinin (**11-19**), DCM içerisinde, *m*-CPBA ile yükseltgenmesi sonucunda sülfoksit (**11-20**) türevi % 90 verimle sentezlenmiştir. Takip eden basamakta, sülfoksit grubunun kalsiyum karbonat varlığındaki eliminasyonu, mikrodalga enerjisi kullanılarak gerçekleştirilmiş ve **11-21** kodlu alken % 85 verimle başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Bileşik **11-21**, *i*Pr₂NH·TFA ve paraformaldehitin kullanıldığı, THF içerisinde belli süre kaynatılan reaksiyonla trien türevine (**11-22**) dönüştürülmüştür. Bu bileşiğin, NMO ve metansülfonamid varlığında K₂OsO₄ ile gerçekleştirilen yükseltgenme reaksiyonu sonucunda ilgili visinal diol (**11-23**) % 60 verimle elde edilmiştir. Son basamakta ise, palladyum(II)triflorasetat ile DMSO içerisinde yapılan palladyum-katalizli Wacker-tipi halkalaşma reaksiyonu ile furan halkası (**11-24**) oluşturulmuştur (Şekil 4.55.).



Şekil 4.55. (*R*)-7-(4-Brom-3-klorfenil)-7-metil-4-okso-4,7-dihidroizobenzofuran-1-karbal dehit (**11-24**) sentezi

11-24 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Ek 270), 9,64 ppm'deki tekli pik aldehit hidrojenini (H_b) ve 8,31 ppm'deki tekli pik furan hidrojenini (H_g) ifade ederken, aromatik bölgedeki 7,56 ppm'deki ikili pik H_f, meta konumundaki H_d protonuyla 2,0 Hz ile

ikiye yarılmış 7,36 ppm'deki pik H_e protonunu ve 7,09 ppm'deki ikilinin ikilisi pik ise H_d protonunu ifade eder. 6,72 ve 6,32 ppm'deki pikler alken protonlarına (H_b ve H_c) karşılık gelirken, 1,99 ppm'deki üç hidrojen integrasyonlu –CH₃ piki H_a protonlarına karşılık gelir. **11-24** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda (Ek 271) gözlenen 180,5 ppm'deki pik aldehit karbonuna karşılık gelirken 154,8 ppm'deki pik benzofurandaki enon C=O karboniline karşılık gelmektedir (Şekil 4.56.).



11-24

Şekil 4.56. (R)-7-(4-Brom-3-klorfenil)-7-metil-4-okso-4,7-dihidroizobenzofuran-1-karbaldehit (**11-24**)

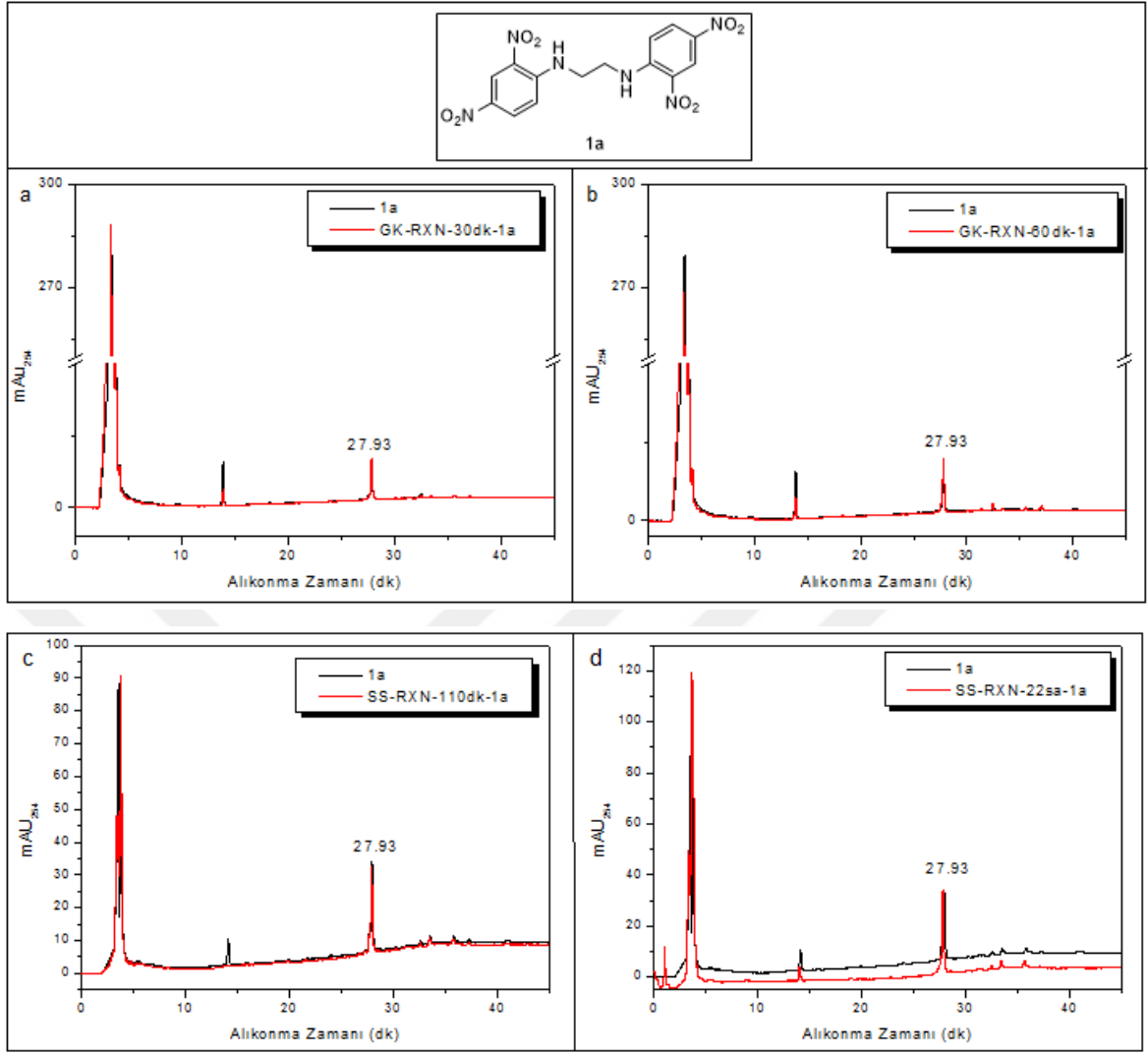
Özetle, nitro işlevsel grubu içeren modifiye bir katalizör sentezlenmiş ve yapısı aydınlatılmıştır. Bu yeni katalizör, iki model Yamada-Otani reaksiyonunda kullanılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır. Bu katalizörün, çeşitli C-C bağ oluşum reaksiyonları için diğer katalizörlere alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın diğer basamağında ise doğal bir bileşik olan viridinin nitro türevinin sentezi için yeni bir sentez metodu önerilmiş, bu amaçla bileşiklerin pek çoğu başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve yapıları, çeşitli spektroskopik analizler yardımıyla aydınlatılmıştır.

4.2.2. İlaç-Öncü Bileşiklerin NTR Enzimleriyle Etkileşimleri

4.2.2.1. HPLC Reaksiyonları

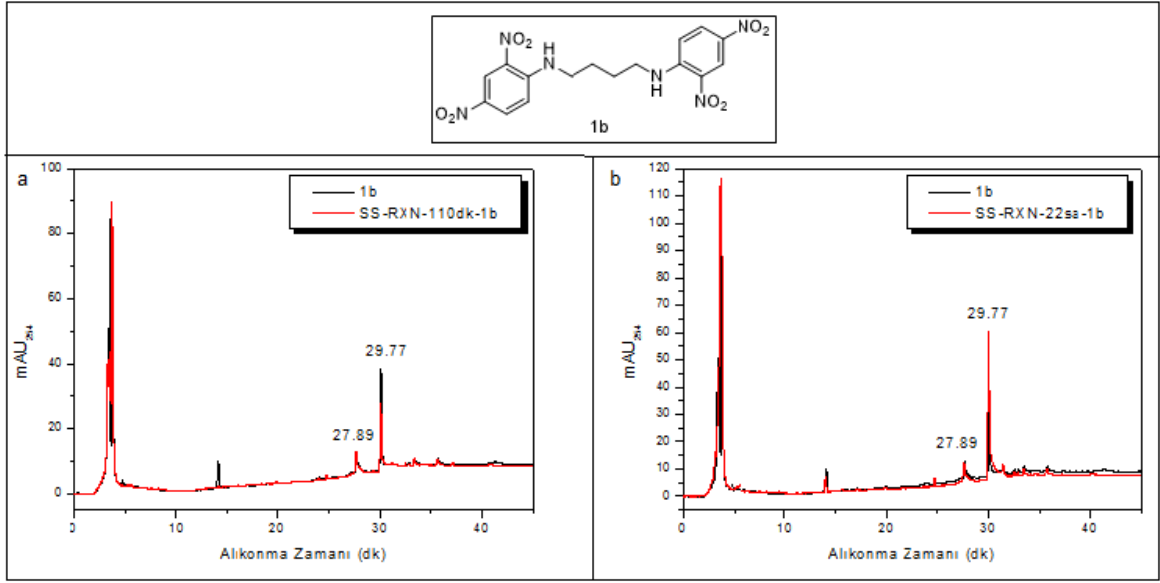
4.2.2.1.1. 1 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları

1 serisi bileşiklerin her iki enzimle, belirtilen koşullarda gerçekleştirilen HPLC reaksiyonları sonucunda elde edilen kromatogramlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.



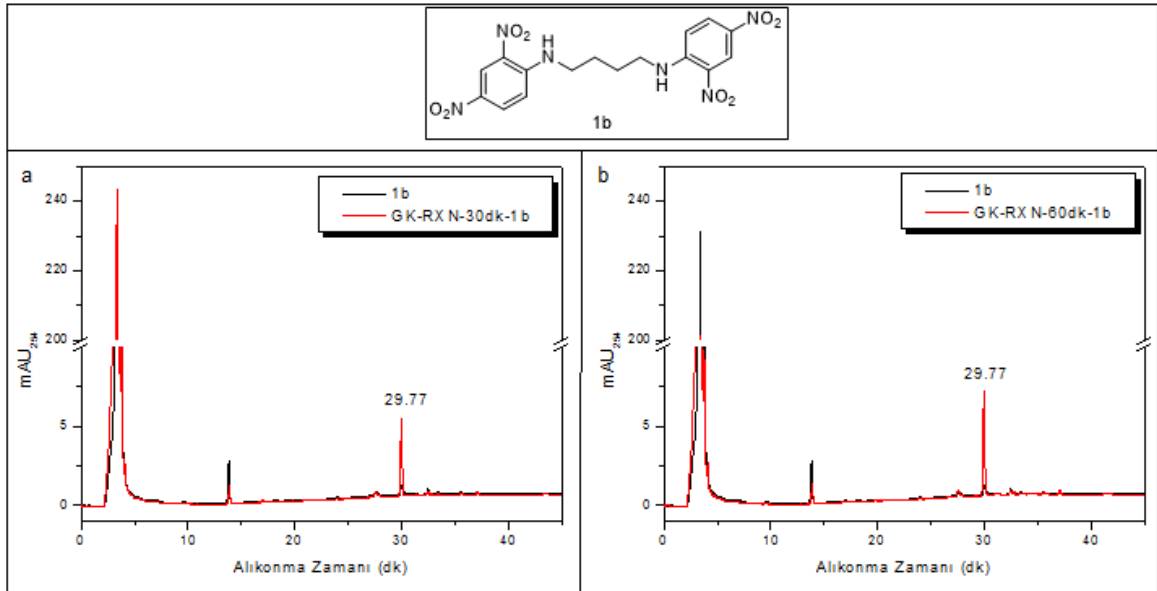
Şekil 4.57. **1a**'nın *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

*N*¹,*N*²-bis(2,4-dinitrofenil)etan-1,2-diamin (**1a**) bileşiğinin alıkonma süresi 27,93 dakikadır. *Ssap-NtrB* enzimi ile 110 dk ve 22 saat yapılan reaksiyonlar sonucunda substratın enzimle hiç reaksiyona girmediği ve metabolit oluşturmadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.57.-kromatogram c ve d). **1a** bileşiğinin *Gk-Ntr* enzimi ile de benzer sonuç verdiği, farklı sürelerde (30 dk ve 60 dk) gerçekleştirilen reaksiyonlarda substratın nitro gruplarının enzim ile indirgenmediği, metabolit oluşturmadığı görülmüştür (Şekil 4.57.-kromatogram a ve b).



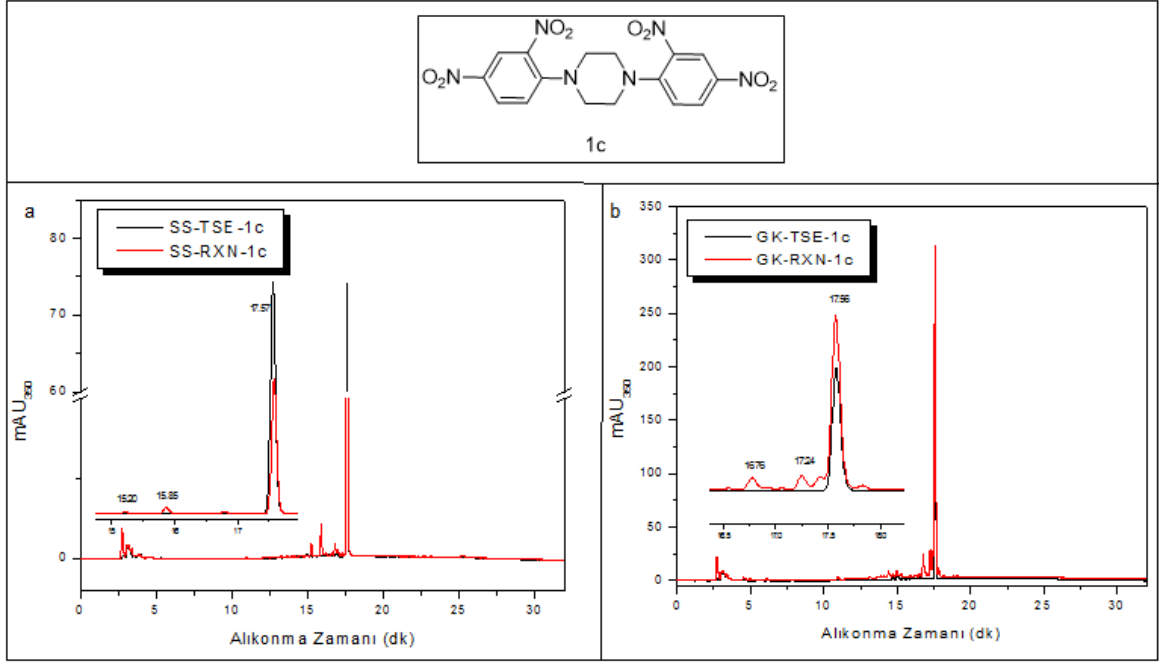
Şekil 4.58. **1b**'nin *Ssap-NtrB* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

*N*¹,*N*⁴-Bis(2,4-dinitrofenil)bütan-1,4-diamin (**1b**) bileşiğinin alıkonma süresi, 29,77 dakikadır. **1b** substratının *Ssap-NtrB* enzimi ile 110 dk ve 22 saatlik tepkime süreleri boyunca neredeyse hiç reaksiyona girmediği gözlenmiştir (Şekil 4.58.).



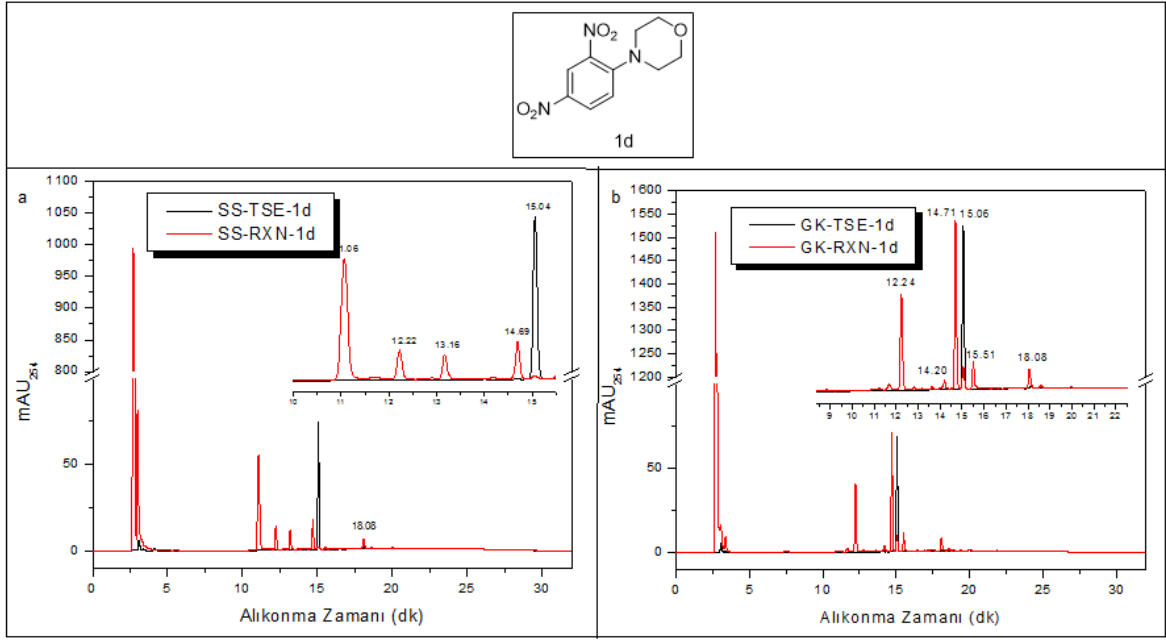
Şekil 4.59. **1b**'nin *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

Benzer şekilde, substratın *Gk-Ntr* enzimi ile 30 dk ve 60 dakikada hiç indirgenmeye uğramadığı, metabolit oluşturmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.59.). Bu bileşiğin, çalışılan enzimlere karşı etkinliğinin olmadığı tespit edilmiştir.



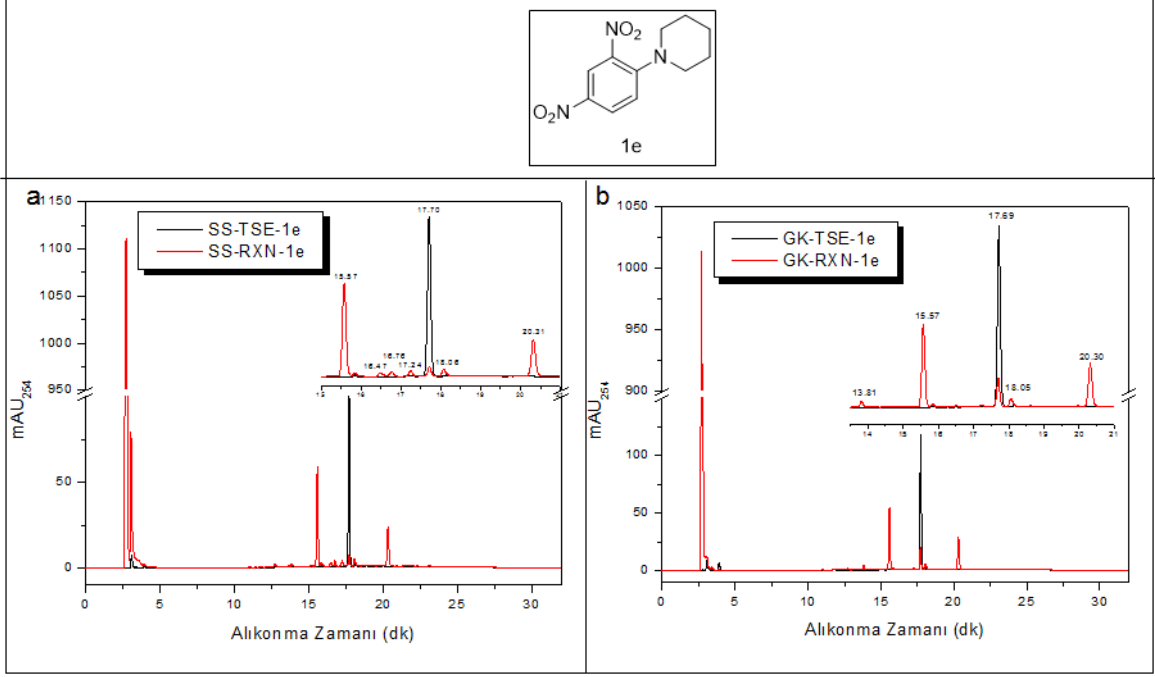
Şekil 4.60. **1c**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

1,4-Bis(2,4-dinitrofenil)piperazin (1c) substratının alıkonma süresi 17,57 dakikadır. Substratın HPLC spektrumunda 14,96 dakikada ekstra bir kirlilik piki bulunmaktadır. Substratın ışık ya da hava ile bozunduğu tespit edilmiştir. Çünkü analiz edilmeden birkaç gün önce katının renginin civciv sarısı olduğu ve saf olduğu İTK analizi ile bilinmekteyken, analizin yapıldığı gün numune kabında sarı katının yanında turuncu katının da bulunduğu gözlemlenmiştir. HPLC spektrumunda kirliliğin görülmesinden sonra yapılan İTK analizi de bu durumu doğrulamıştır. **1c** substratının *Ssap-NtrB* enzimi ile çok az reaksiyona girdiği ve bunun sonucunda 15,20 ve 15,85 dakikalarda eser miktarda iki metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.60.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimiyle de yine çok az reaksiyona girdiği görülmüş, *Ssap-NtrB* enzimi ile elde edilen metabolitlerden farklı olarak 16,76 ve 17,24 dakikalarda iki metabolitin oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 4.60.-kromatogram b). Dolayısıyla 10 dakikalık tepkime süresince her iki enzimin de nitro gruplarını indirgeme yönünde çok etkin olmadığı düşünülmektedir.



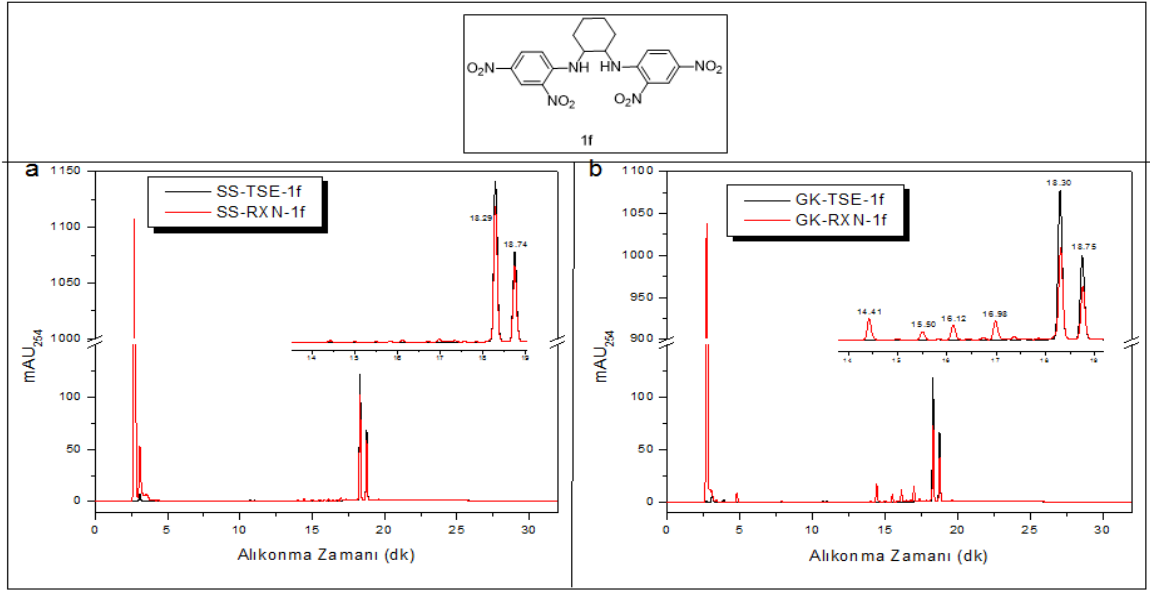
Şekil 4.61. **1d**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

4-(2,4-Dinitrofenil)morfolin (1d) substratının alıkonma zamanı 15,06 dakika olarak tespit edilmiştir. Substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile 10 dakika içerisinde tamamen reaksiyona girdiği ve beş farklı metabolit oluşturduğu gözlenmiştir. Bu metabolitlerin alıkonma zamanları 11,06 dk (ana metabolit), 12,22 dk, 13,16 dk, 14,69 dk ve 18,08 dakikadır (Şekil 4.61.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimi ile çok büyük oranda reaksiyona girdiği ve beş metabolit (12,24 dk, 14,20 dk, 14,71 dk, 15,51 ve 18,08 dk) oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.61.-kromatogram b). 12,24 dk, 14,71 ve 18,08 dakikadaki metabolitlerin her iki enzimin de ortak metaboliti olduğu görülmüştür. *Gk-Ntr* ile olan reaksiyonda bu üç metabolitin derişimlerinin, *Ssap-NtrB*'e oranla arttığı görülmektedir. Bu metabolitler dışında kolondan substratın alıkonma zamanından sonra çıkan bir metabolit (15,51 dk) daha tespit edilmiştir. Sonuç olarak, iki nitro grubu içeren morfolin türevi aromatik bileşik (**1d**) üzerinde her iki enzimin de etkinliğinin çok yüksek olduğu söylenebilir.



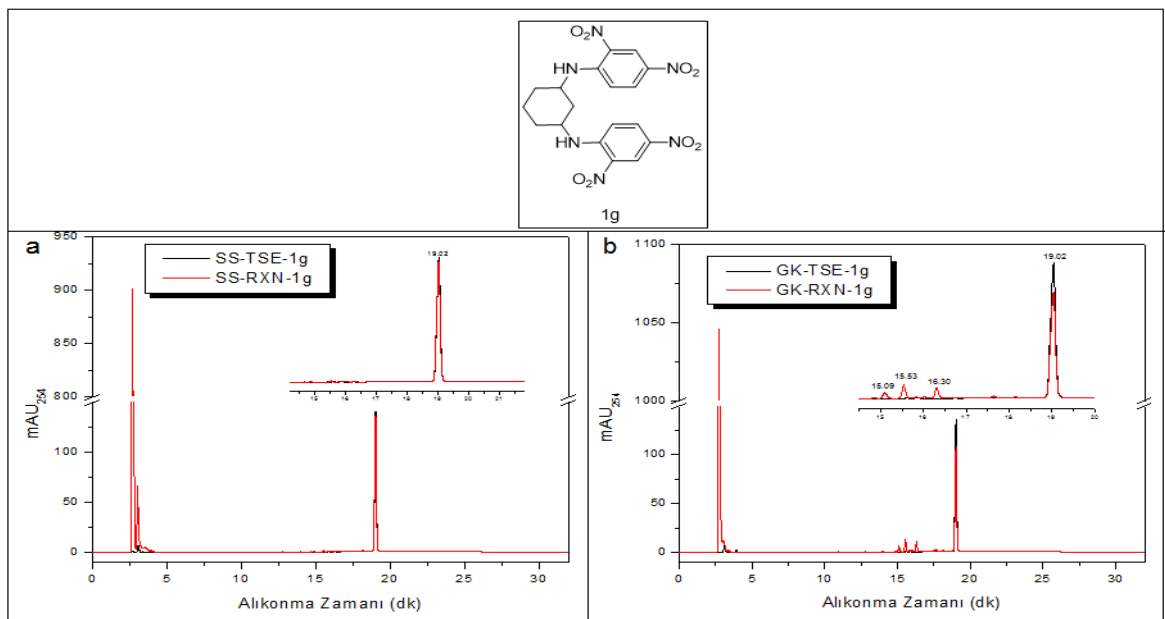
Şekil 4.62. **1e**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

1-(2,4-Dinitrofenil)piperidin (1e) bileşiğinin alıkonma zamanı 17,69 dakikadır. **1e** substratının *Ssap-NtrB* enzimi ile 10 dakika içerisinde neredeyse tamamen reaksiyona girdiği ve iki ana metabolit (alıkonma süreleri 15,57 dk ve 20,31 dk) ve dört küçük metabolit (alıkonma süreleri 16,47 dk, 16,76 dk, 17,24 dk ve 18,06 dk) oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.62.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimi ile de çok büyük oranda reaksiyona girdiği ve iki tanesi baskın ürün olmak üzere toplamda dört adet metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.62.-kromatogram b). Bu metabolitlerden üçünün *Ssap-NtrB* ile elde edilen metabolitlerle aynı alıkonma zamanında (15,57 dk, 18,06 dk ve 20,30 dk) kolondan çıktığı görülmüştür. Bu metabolitlerin dışında alıkonma süresi 13,81 dk olan, az miktarda bir metabolit daha kromatogramda görülmektedir. Sonuç olarak, her iki enzimin de **1e** substratına karşı çok etkin olduğu ve gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda 15,57 dk ve 20,30 dk alıkonma zamanına sahip metabolitlerin ana ürünler olarak oluştuğu yorumu yapılabilir.



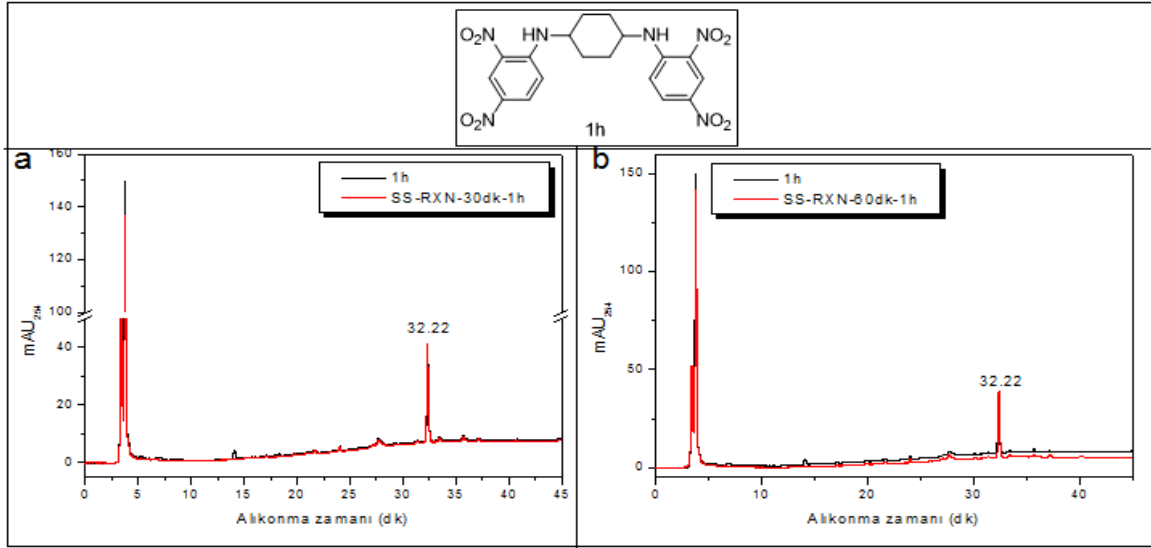
Şekil 4.63. **1f**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

cis- ve *trans*- ürün karışımı olan *N,N'*-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (**1f**) substratının alıkonma süreleri 18,29 ve 18,75 dakikalardır. **1f** substratının *Ssap-NtrB* enzimi ile 10 dakikalık tepkime süresi boyunca neredeyse hiç reaksiyona girmedeği gözlenmiştir (Şekil 4.63.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimi ile belli oranda reaksiyona girdiği ve dört adet metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.63.-kromatogram b). Bu metabolitlerin alıkonma süreleri 14,41 dk, 15,50 dk, 16,12 dk ve 16,98 dk olarak bulunmuştur.



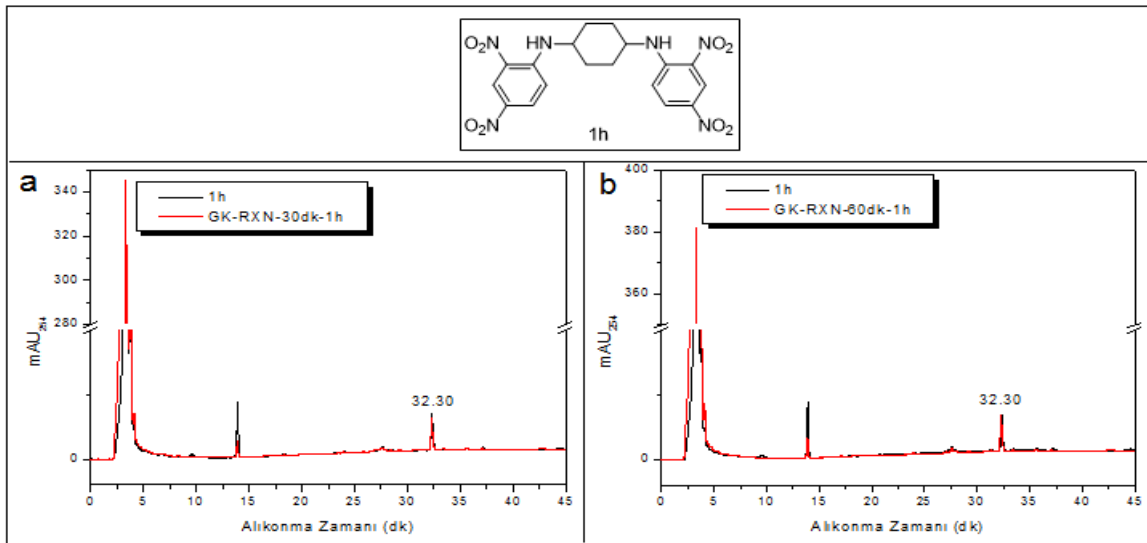
Şekil 4.64. **1g**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N,N'-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (**1g**) substratının alıkonma süresi 19,02 dakikadır. **1f** bileşiğine benzer şekilde **1g** substratının *Ssap-NtrB* enzimi ile hiç etkileşmediği gözlenmektedir (Şekil 4.64.-kromatogram a). Kromatogram b'e bakıldığında substratın *Gk-Ntr* enzimi ile düşük oranda reaksiyona girdiği ve üç adet metabolit (alıkonma süreleri 15,09 dk, 15,53 dk ve 16,30) oluşturduğu tespit edilmiştir.



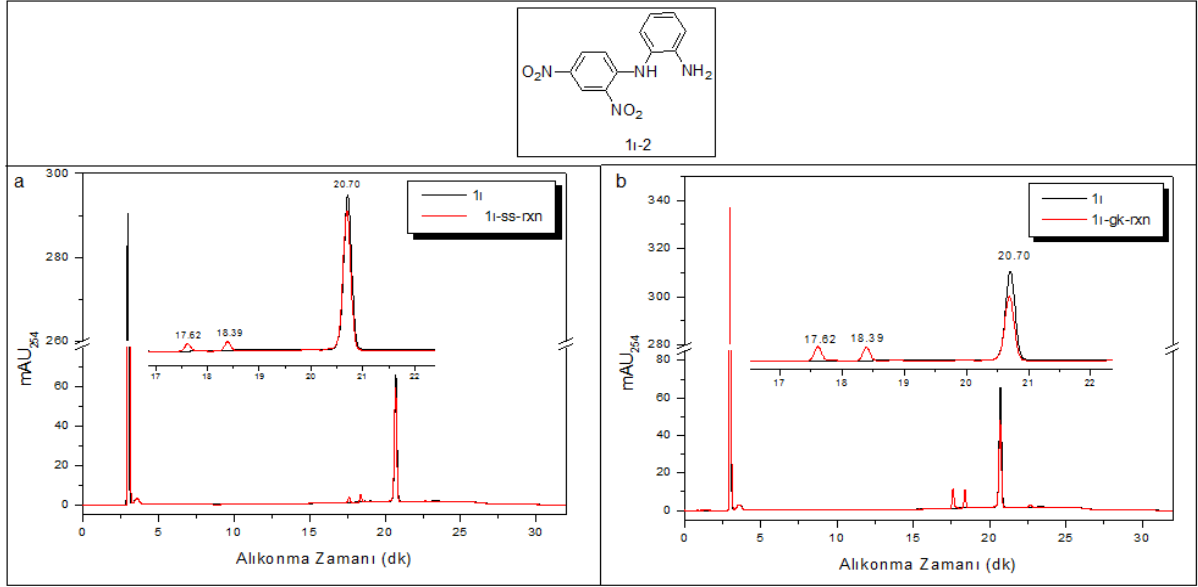
Şekil 4.65. **1h**'nin *Ssap-NtrB* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N,N'-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (**1h**) substratının alıkonma zamanı 32,22 dakikadır. *Ssap-NtrB* ile 30 dk ve 60 dk gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda substratın hiç dönüşüme uğramadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.65.).



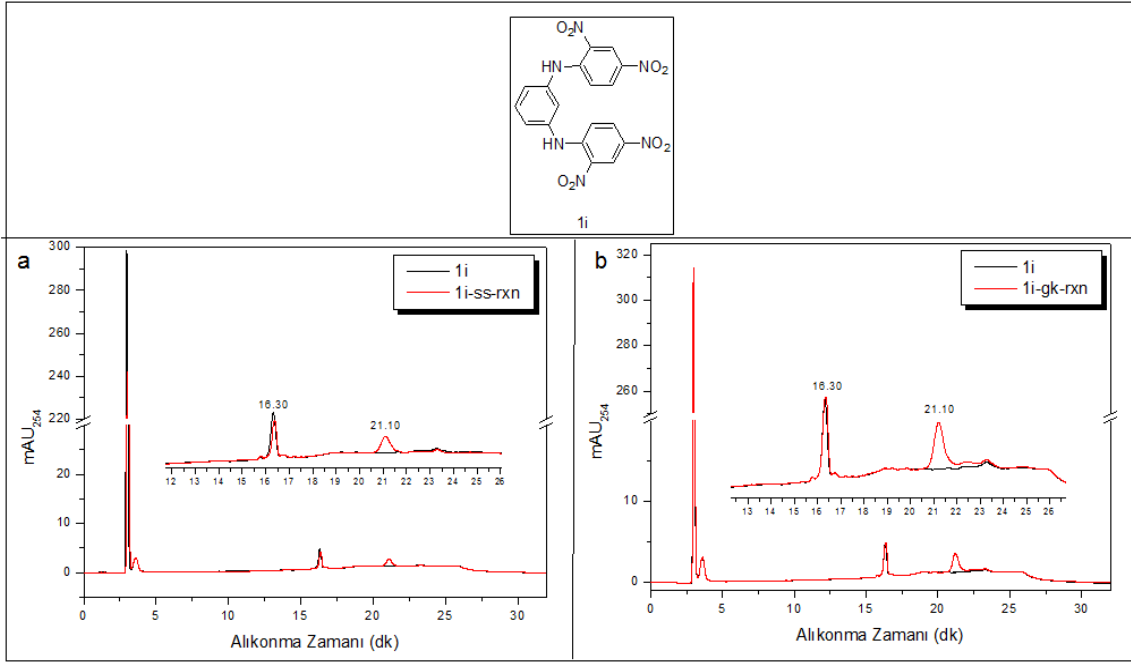
Şekil 4.66. **1h**'nin *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

1h substratının benzer şekilde *Gk-Ntr* enzimi ile de 30 dk ve 60 dakikalık enzimatik reaksiyonu gerçekleştirilmiş ancak, substratın enzimle hiç etkileşmediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, her iki enzimin de **1h** substratına karşı etkin olmadığı görülmüştür (Şekil 4.66.).



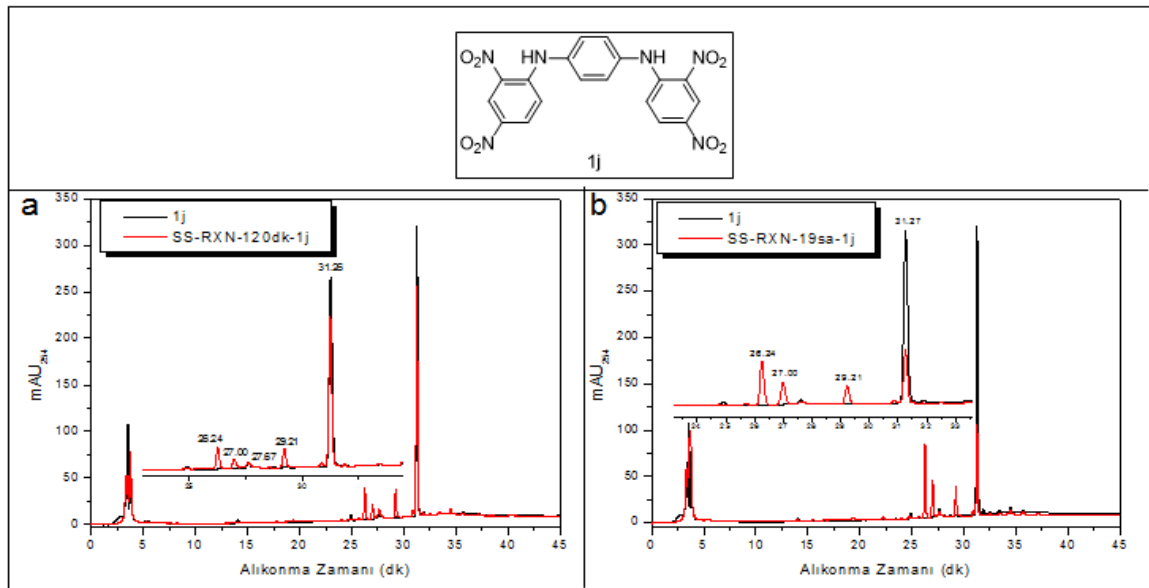
Şekil 4.67. **1-2**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N-(2,4-dinitrofenil)benzen-1,2-diamin (**1-2**) bileşiğinin alıkonma zamanı 20,70 dakikadır. Substratın her iki enzimle de düşük oranda reaksiyona girdiği görülmüştür. Substratın, *Ssap-NtrB* enzimiyle alıkonma süreleri 17,62 dk ve 18,39 dk olan iki metabolit oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.67.-kromatogram a). Bununla birlikte, substrat, *Gk-Ntr* enzimiyle daha çok etkileşerek aynı ürünleri (17,62 dk ve 18,39 dk metabolitleri) daha yüksek miktarda oluşturmuştur (Şekil 4.67.-kromatogram b).



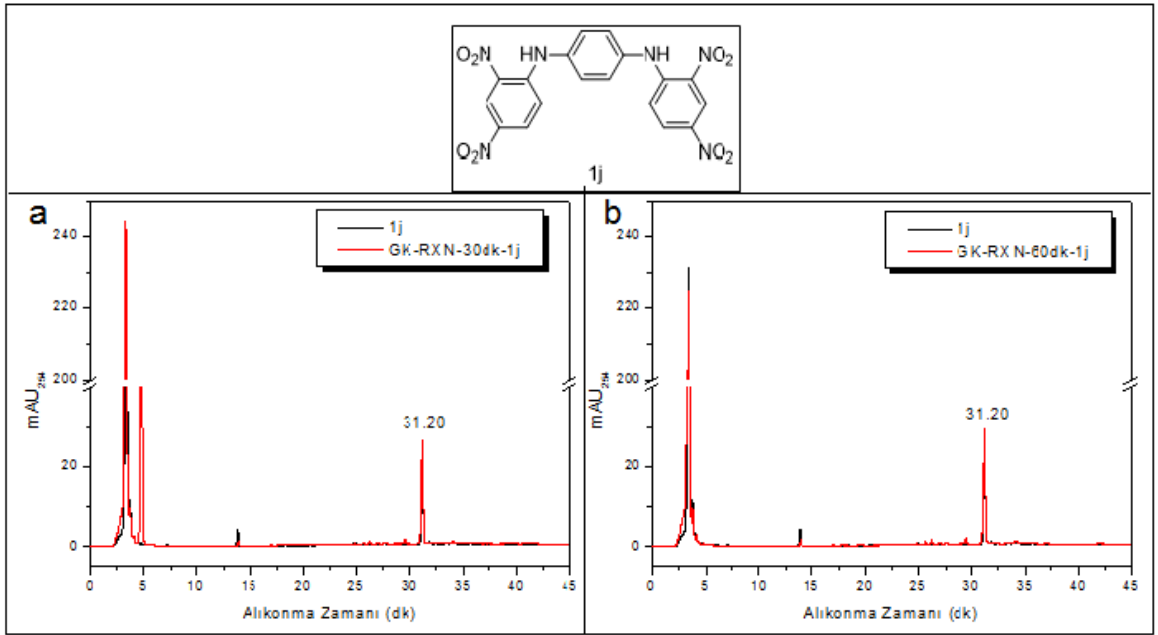
Şekil 4.68. **1i**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

*N*¹,*N*³-Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,3-diamin (**1i**) bileşiğinin alıkonma zamanı 16,30 dakikadır. Substratın her iki enzimle de düşük oranda reaksiyona girdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.68.). Substratın, her iki enzimle reaksiyonu sonucunda alıkonma süresi 21,10 dk olan tek metabolit oluşturduğu belirlenmiştir. İki enzimin de substrat ile benzer bir etkililişime girdiği ve uygulanan reaksiyon süresi sonunda aynı metaboliti oluşturduğu söylenebilir.



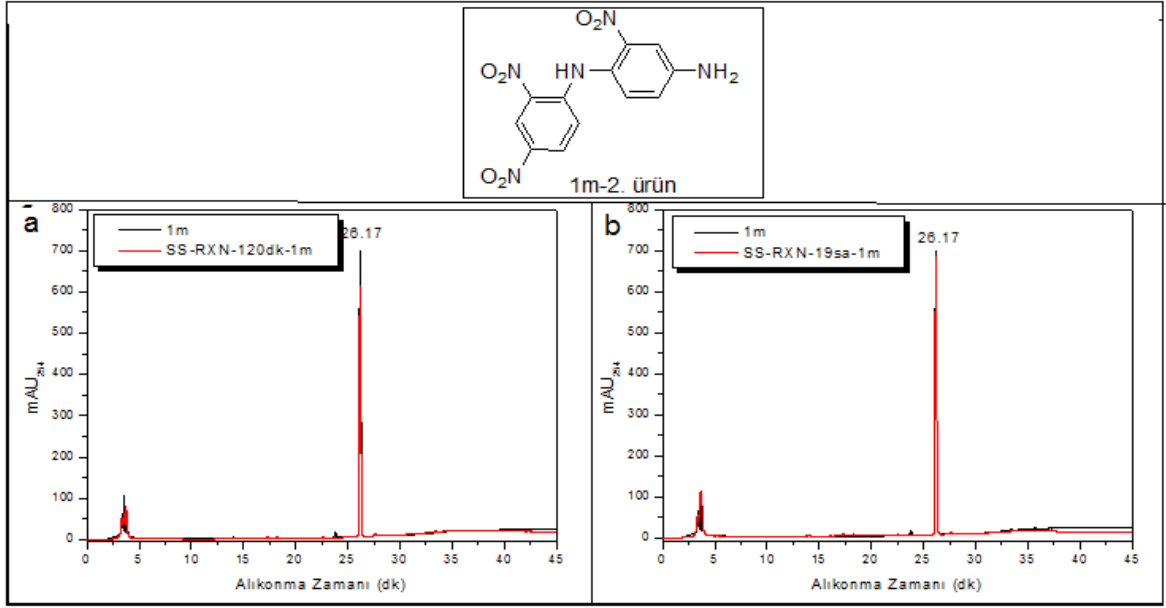
Şekil 4.69. **1j**'nin *Ssap-NtrB* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N^1,N^4 -bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (**1j**) substratının alıkonma süresi 31,26 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile 120 dakikalık reaksiyon süresinde kısmen etkileşime girdiği ve alıkonma süreleri 29,21 dk, 27,67 dk, 27,00 dk ve 26,24 dk olan dört metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.69.-kromatogram a). Aynı enzimle 19 saat yapılan reaksiyonda ise substratın yaklaşık olarak yarısının enzimle etkileştiği, aynı metabolitlerin oluştuğu, ancak alıkonma süresi 26,24 dk olan metabolitin miktarının diğerlerine oranla daha çok arttığı gözlenmiştir (Şekil 4.69.-kromatogram a ve b).



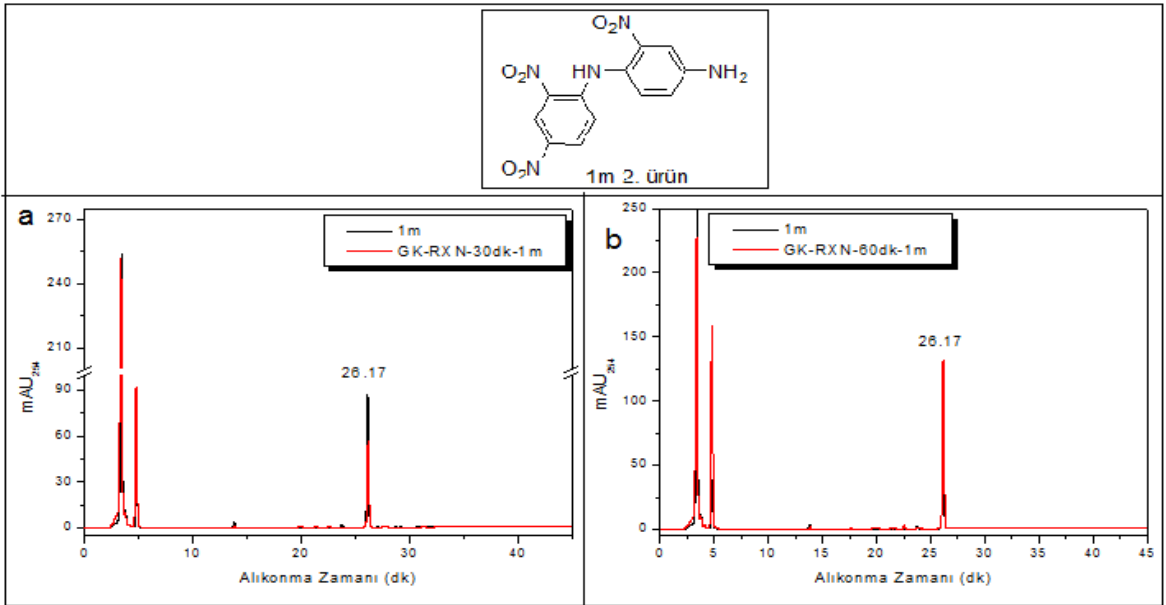
Şekil 4.70. **1j**'nin *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

1j substratının *Ssap-NtrB* enziminin aksine *Gk-Ntr* enzimi ile 30 dk ve 60 dakikalık reaksiyonlarda hiç dönüşüme uğramadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.70.). **1j** substratının *Ssap-NtrB* enzimine karşı etkinliğinin yüksek olduğu, ancak *Gk-Ntr* enzimine karşı etkin olmadığı söylenebilir.



Şekil 4.71. **1m-2**'nin *Ssap-NtrB* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

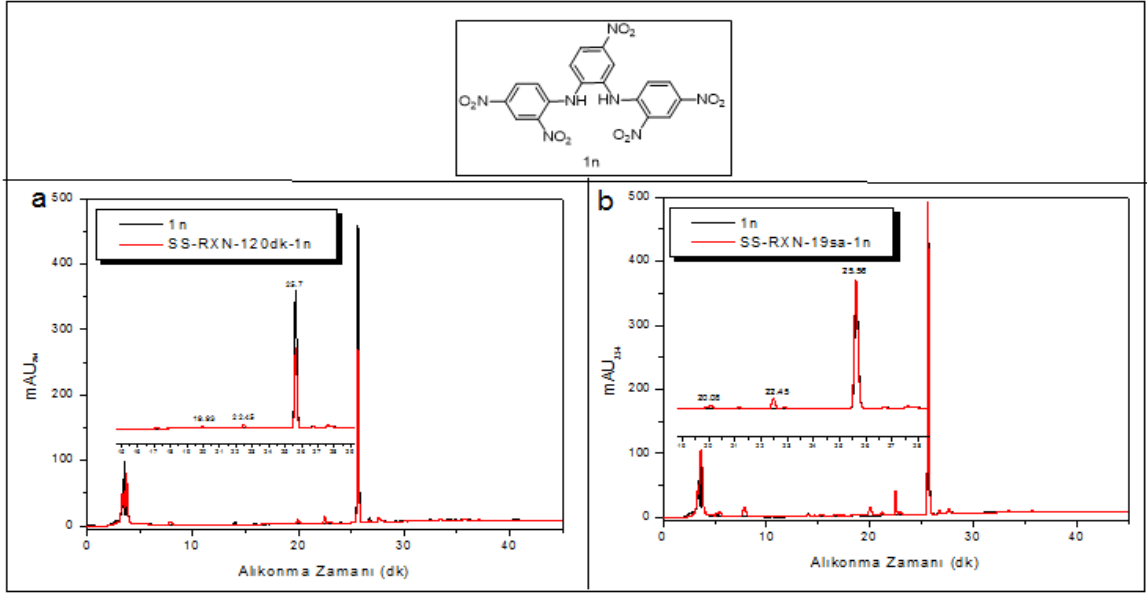
2-Nitro-*N'*-(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (**1m-2**) bileşiğinin alıkonma süresi 26,17 dakikadır. *Ssap-NtrB* enzimiyle 120 dk ve 19 saat boyunca gerçekleştirilen enzimatik reaksiyonlar sonucunda substratın hiç dönüşüme uğramadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.71.).



Şekil 4.72. **1m-2**'nin *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

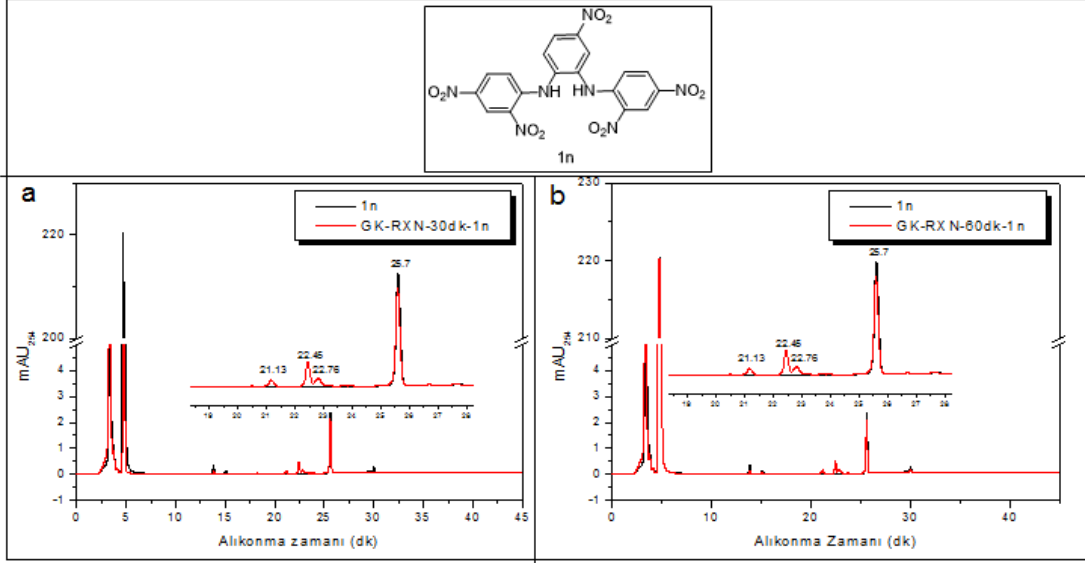
Benzer şekilde; *Gk-Ntr* enzimiyle gerçekleştirilen 30 dk ve 60 dakikalık reaksiyonlar sonucunda da hiç reaksiyon olmamış, ürün elde edilememiştir (Şekil 4.72.). Her iki enzimle,

farklı sürelerde yapılan reaksiyonlarda **1m-2** substratının hiç reaksiyona girmediği, indirgenmeye uğramadığı tespit edilmiştir.



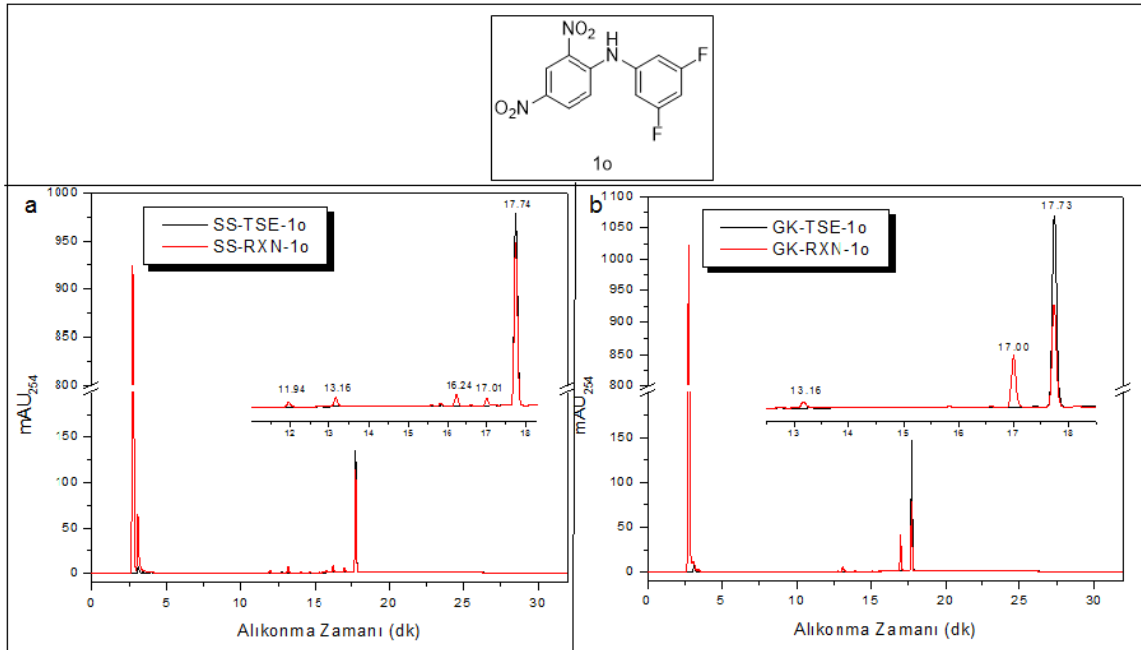
Şekil 4.73. **1n**'nin *Ssap-NtrB* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

*N*¹,*N*²-Bis(2,4-dinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (**1n**) bileşiğinin alıkonma süresi 25,56 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile 120 dakikalık reaksiyon süresinde az miktarda etkileşime girdiği ve alıkonma süreleri 22,45 dk ve 19,93 dk olan iki metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.73.-kromatogram a). Aynı enzimle 19 saat yapılan reaksiyonda ise substratın enzimle etkileşiminin arttığı ve oluşan iki metabolitin miktarlarında belli ölçüde artış gözlenmiştir (Şekil 4.73.-kromatogram b). Alıkonma süresi 22,45 dk olan metabolitin miktarının diğer metabolite oranla daha yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 4.74. **1n**'nin *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

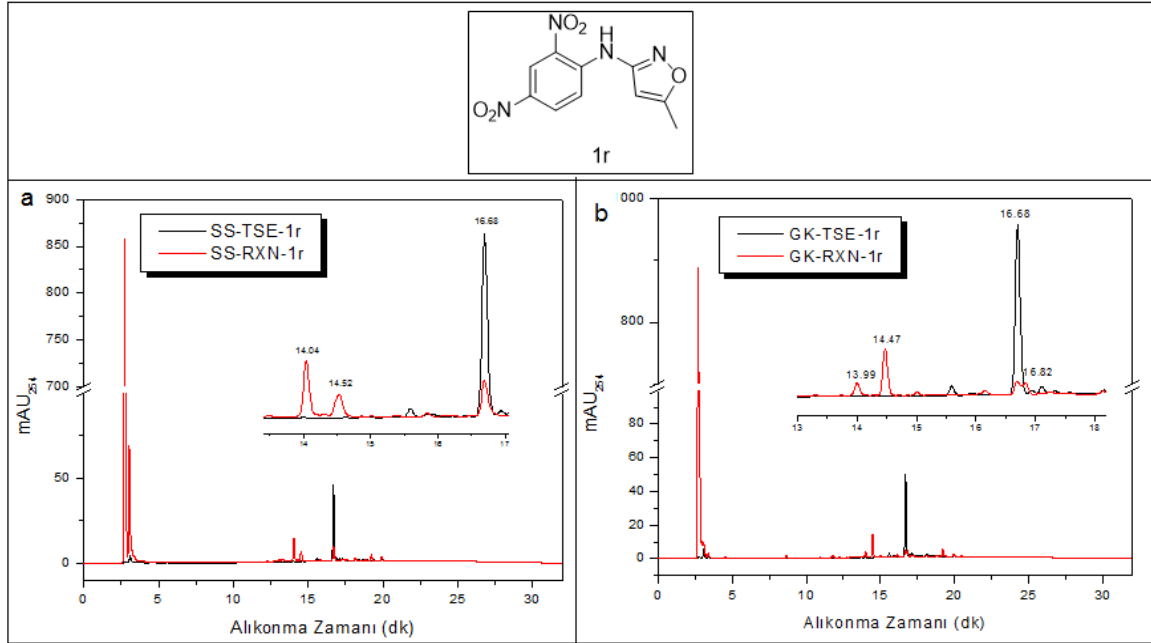
*N*¹,*N*²-Bis(2,4-dinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (**1n**) substratın *Gk-Ntr* enzimi ile 30 dk ve 60 dakikalık reaksiyonlarında alıkonma süreleri 21,13 dk, 22,45 dk ve 22,76 dk olan üç metabolitin varlığı tespit edilmiştir (Şekil 4.74.).



Şekil 4.75. **1o**'nun *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N-(3,5-Diflorfenil)-2,4-dinitroanilin (**1o**) substratının alıkonma süresi 17,73 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile çok çok az etkileştiği gözlenmektedir (Şekil 4.75. -kromatogram a). Bu enzimatik tepkime sonucunda ortamda az miktarda dört adet metabolit

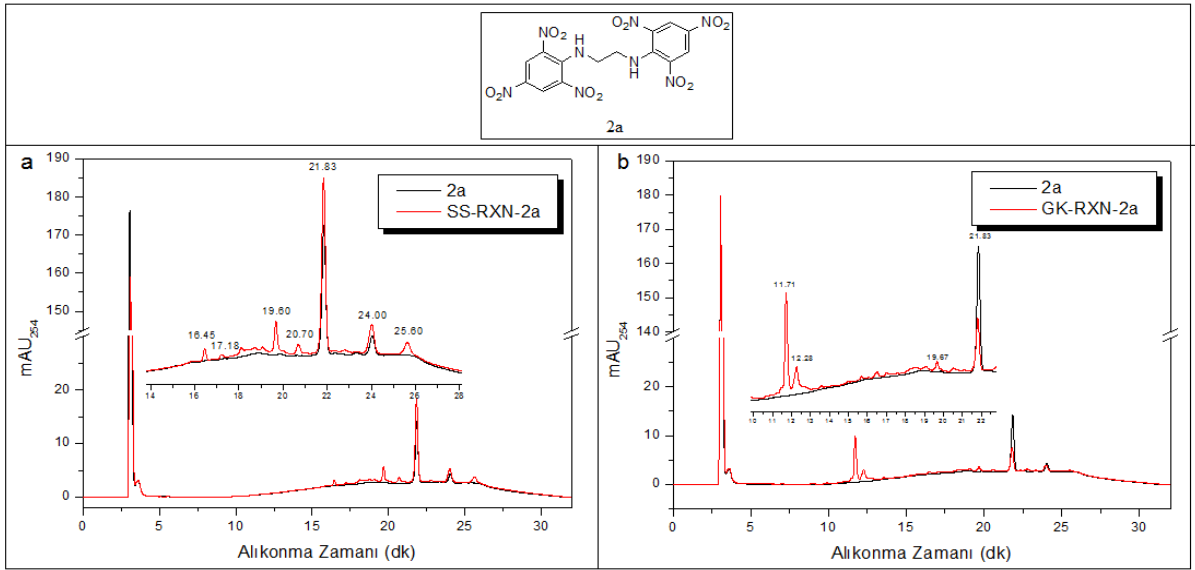
(alınma zamanları 11,94 dk, 13,16 dk, 16,24 dk ve 17,01 dk) oluşmuştur. Substratın *Gk-Ntr* enzimi ile diğer enzime oranla daha çok reaksiyona girdiği ve iki adet metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.75.-kromatogram b). Her iki enzimle tepkime sonucunda da oluşan bu metabolitlerin alınma süreleri, 13,16 dk ve 17,00 dakikadır. Miktarca fazla olan metabolit kolondan 17,00 dakikada çıkan metabolit olmuştur.



Şekil 4.76. **1r**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

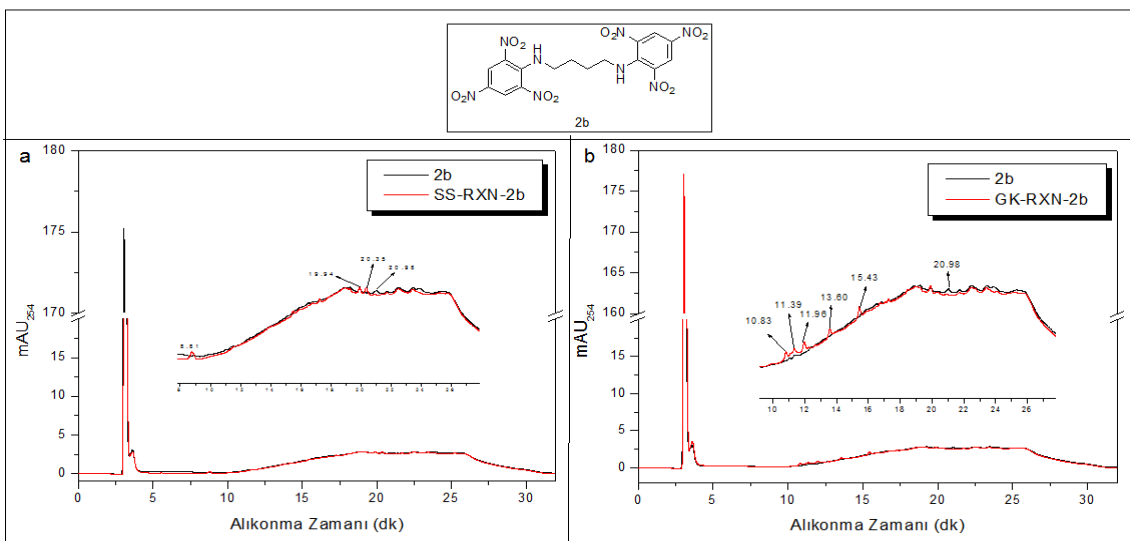
N-(2,4-Dinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (1r) substratının alınma süresi 16,68 dakikadır. Bu substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile büyük oranda reaksiyona girdiği ve iki adet ana metabolit oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.76.-kromatogram a). Bu metabolitlerin alınma zamanları 14,04 dk ve 14,52 dakikadır. Substratın *Gk-Ntr* enzimi ile neredeyse tamamen reaksiyona girdiği ve üç adet metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.76.-kromatogram b). Bu metabolitlerin alınma süreleri, 13,99 dk, 14,47 dk ve 16,82 dakikadır. Bu metabolitlerden iki tanesi (13,99 dk ve 14,47 dk) her iki enzimin de ortak metabolitidir. *Ssap-NtrB* enziminde 14,04 dakikadaki metabolit baskın olarak oluşurken, *Gk-Ntr* enzimiyle gerçekleştirilen tepkime sonucunda 14,47 dakikadaki metabolit daha baskın olarak meydana gelmiştir.

4.2.2.1.2. 2 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları



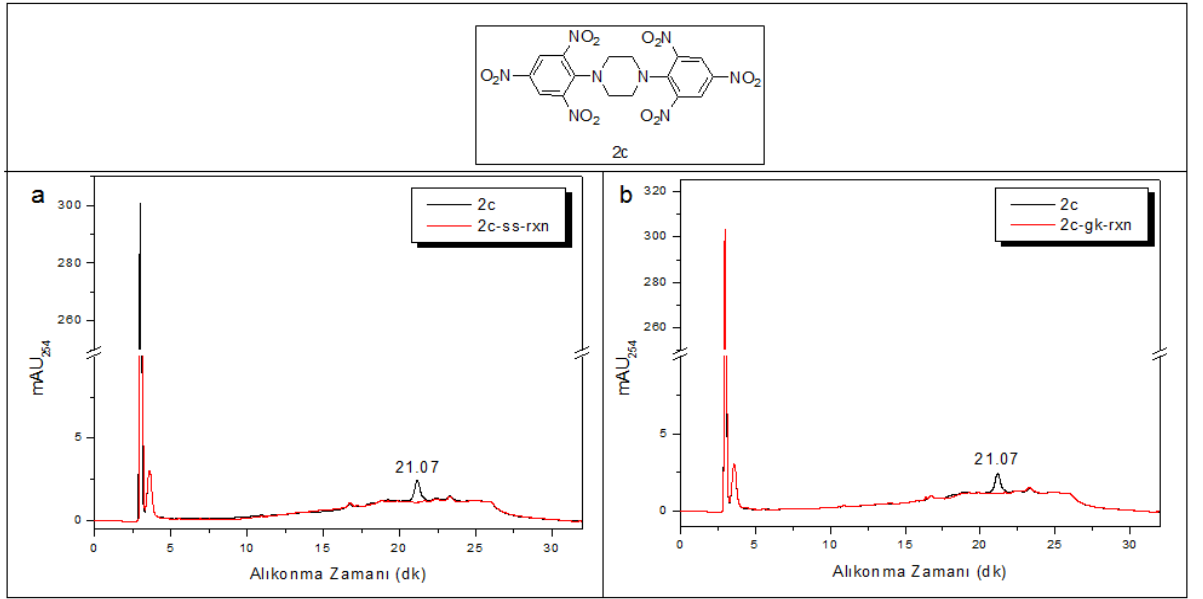
Şekil 4.77. **2a**'nın *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N^1,N^2 -bis(2,4,6-trinitrofenil)etan-1,2-diamin (**2a**) bileşiğinin alıkonma zamanı 21,83 dakikadır. *Ssap-NtrB* enzimi ile gerçekleştirilen 15 dakikalık reaksiyon sonunda substratın belli oranda enzimle etkileşime girdiği ve alıkonma süreleri 16,45 dk, 17,18 dk, 19,60 dk, 20,70 dk, 24,00 dk ve 25,80 dk olan çok sayıda metabolit oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 4.77.-kromatogram a). **2a** substratının *Gk-Ntr* enzimiyle ana metabolit olarak 11,71 dakikada bir ürün olmak üzere alıkonma süreleri 12,28 dk, 19,97 dk olan toplamda üç adet metabolit oluştuğu tespit edilmiştir (Şekil 4.77.-kromatogram b).



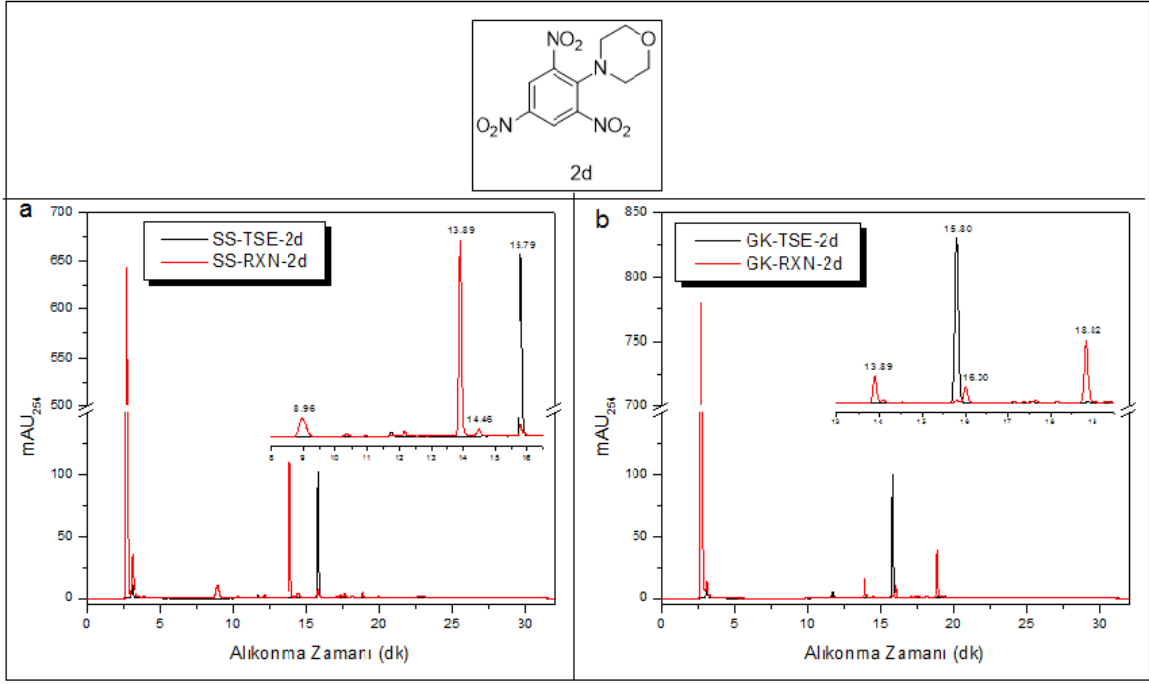
Şekil 4.78. **2b**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

***N*¹,*N*⁴-bis(2,4,6-trinitrofenil)bütan-1,4-diamin (2b)** bileşiminin alıkonma süresi 20,98 dakikadır. Bileşimin çözünürlüğü düşük olduğu için pikler çok net gözlenmemesine rağmen spektrumun belli oranda büyütülmesiyle pikler belirgin hale getirilmiştir. *Ssap-NtrB* enzimi ile gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda 8,81 dk, 19,94 ve 20,35 alıkonma sürelerine sahip üç adet metabolit oluşumu gözlenmiştir (Şekil 4.78.-kromatogram a). *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyon sonucunda ise diğer enzimle elde edilen metabolitlerden farklı olarak alıkonma süreleri 10,83 dk, 11,39 dk, 11,96 dk, 13,60 dk ve 15,43 dk olan beş metabolit oluşumu tespit edilmiştir (Şekil 4.78.-kromatogram b).



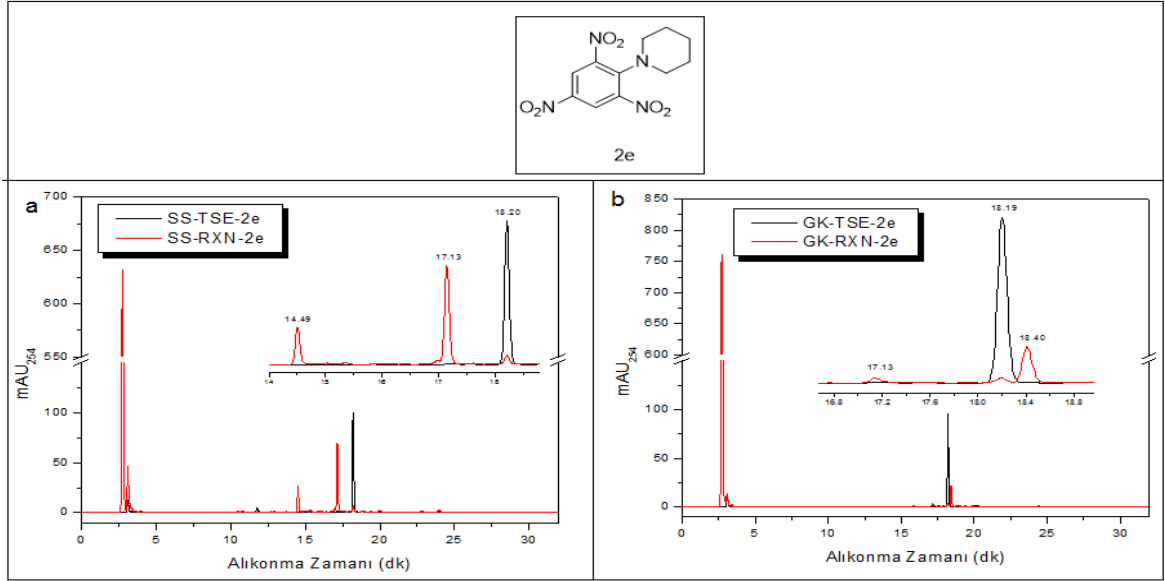
Şekil 4.79. **2c**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

1,4-bis(2,4,6-trinitrofenil)piperazin (2c) bileşiminin alıkonma zamanı 21,07 dakikadır. Substratın her iki enzimle de hiç etkileşime girmediği, metabolit oluşturmadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.79.).



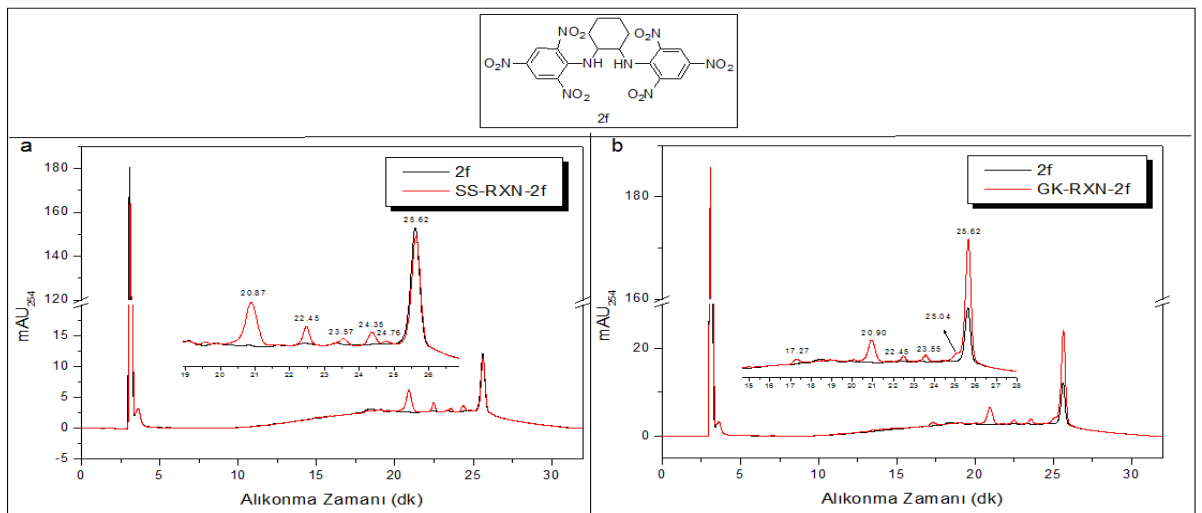
Şekil 4.80. **2d**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

4-(2,4,6-Trinitrofenil)morfolin (2d) substratının alıkonma süresi 15,80 dakikadır. Bu substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile büyük oranda reaksiyona girdiği ve üç adet metabolit oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.80.-kromatogram a). Bu metabolitlerin alıkonma zamanları 8,96 dk, 13,89 dk (ana ürün) ve 14,46 dakikadır. Substratın *Gk-Ntr* enzimi ile tamamen reaksiyona girdiği ve üç adet metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.80.-kromatogram b). Bu metabolitlerin alıkonma süreleri, 13,89 dk, 16,00 dk ve 18,82 dakikadır. Bu metabolitlerden bir tanesi (13,89 dk) her iki enzimin de ortak metabolitidir. Bu metabolitin *Ssap-NtrB* enzimindeki derişimi daha fazlayken, *Gk-Ntr* enzimiyle gerçekleştirilen reaksiyondaki miktarı daha azdır. Her iki enzimin de **2d** substratına karşı oldukça etkin olduğu ve enzimatik indirgemeyi başarılı bir şekilde yaptığı söylenebilir.



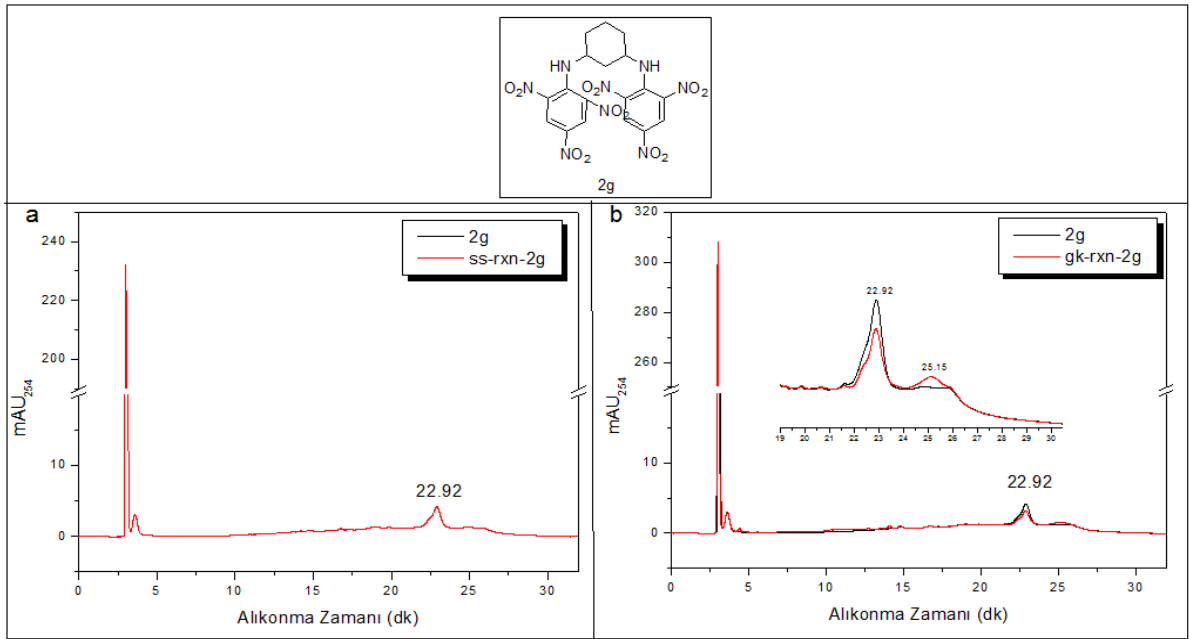
Şekil 4.81. **2e**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

1-(2,4,6-Trinitrofenil)piperidin (2e) substratının alıkonma süresi 18,19 dakikadır. Bu substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile büyük oranda reaksiyona girdiği ve biri baskın olmak üzere iki adet metabolit oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.81.-kromatogram a). Bu metabolitlerin alıkonma zamanları 14,49 dk ve 17,13 dakikadır (ana ürün). Substratın *Gk-Ntr* enzimi ile tamamen reaksiyona girdiği ve iki adet metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.81.-kromatogram b). Bu metabolitlerin alıkonma süreleri, 17,13 dk ve 18,40 dakikadır. Bu metabolitlerden bir tanesi (17,13 dk) her iki enzimin de ortak metabolitidir. Her iki enzimin de **2e** substratına karşı oldukça etkin olduğu ve enzimatik indirgemeyi başarılı bir şekilde yaptığı söylenebilir.



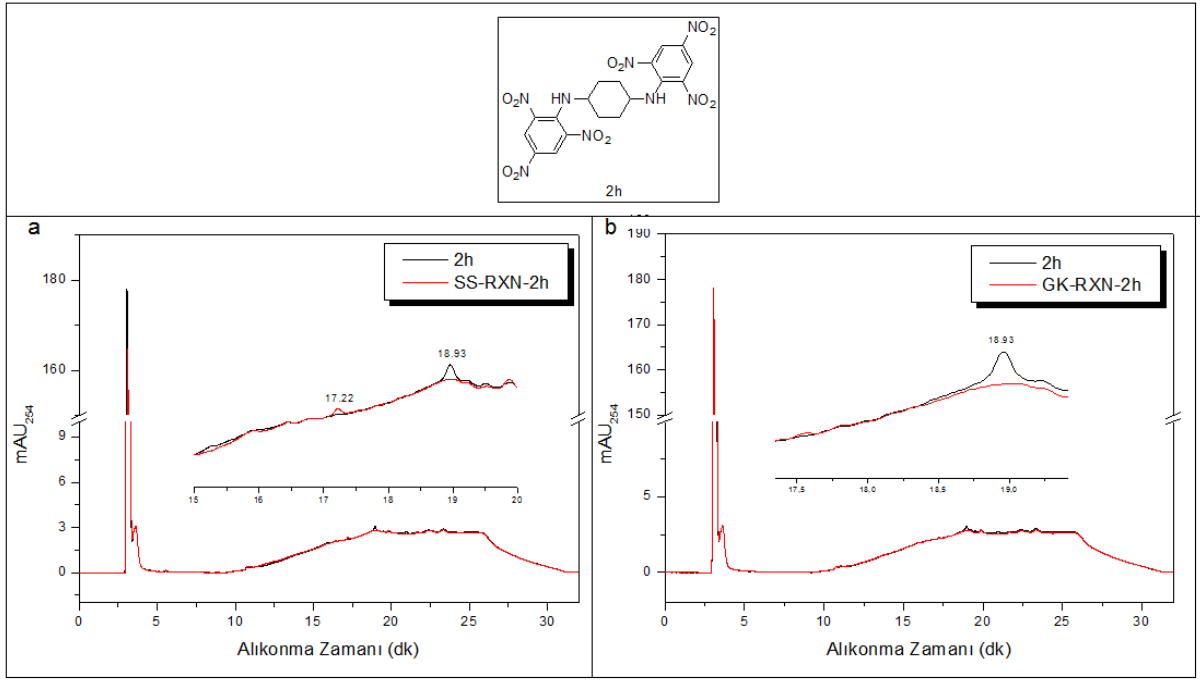
Şekil 4.82. **2f**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

***N,N'*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (2f)** substratının alıkonma zamanı 25,62 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile 15 dakikalık tepkime süresi sonunda 20,87 dk, 22,45 dk, 23,57 dk, 24,35 dk ve 24,76 dk alıkonma sürelerinde beş adet ürün oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.82.-kromatogram a). *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyon sonucunda ise 17,27 dk, 20,90 dk, 22,45 dk, 23,55 dk ve 25,04 dk alıkonma sürelerine sahip beş metabolit oluşmuştur (Şekil 4.82.-kromatogram b). Her iki enzimle reaksiyon sonucunda elde edilen metabolitlerden 20,87 dk, 22,45 dk, 23,57 dk metabolitleri ortak metabolitlerdir.



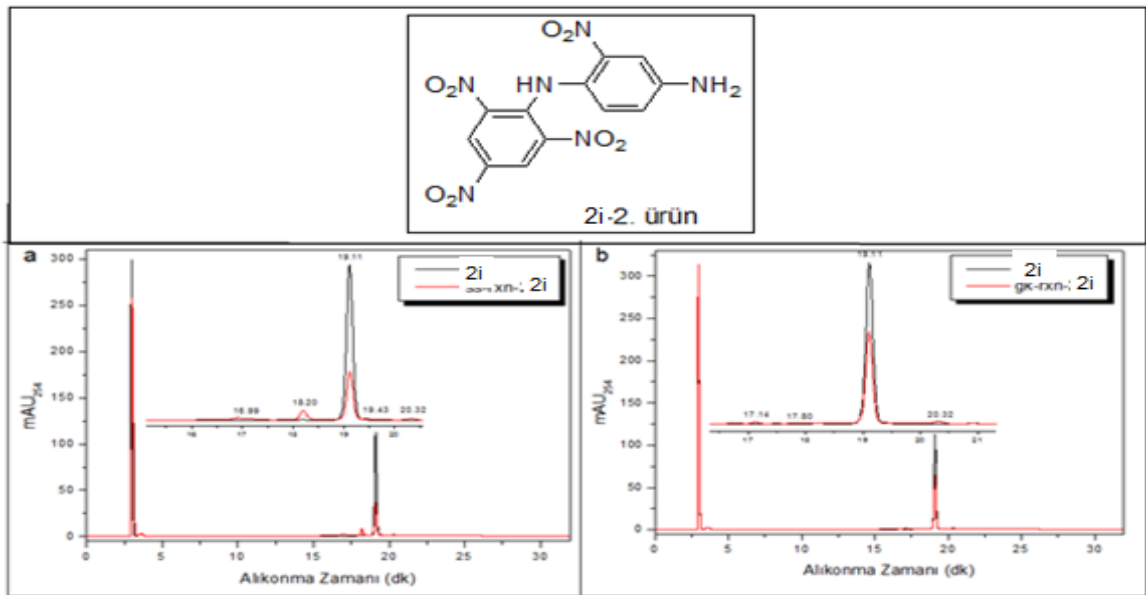
Şekil 4.83. **2g**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

***N,N'*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (2g)** bileşiğinin alıkonma zamanı 22,92 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimiyle hiç etkileşime girmediği, metabolit oluşturmadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.83.-kromatogram a). *Gk-Ntr* enzimiyle ise çok düşük oranda etkileşime girdiği ve alıkonma zamanı 25,15 dk olan tek metabolit oluşturduğu belirlenmiştir (Şekil 4.83.-kromatogram b).



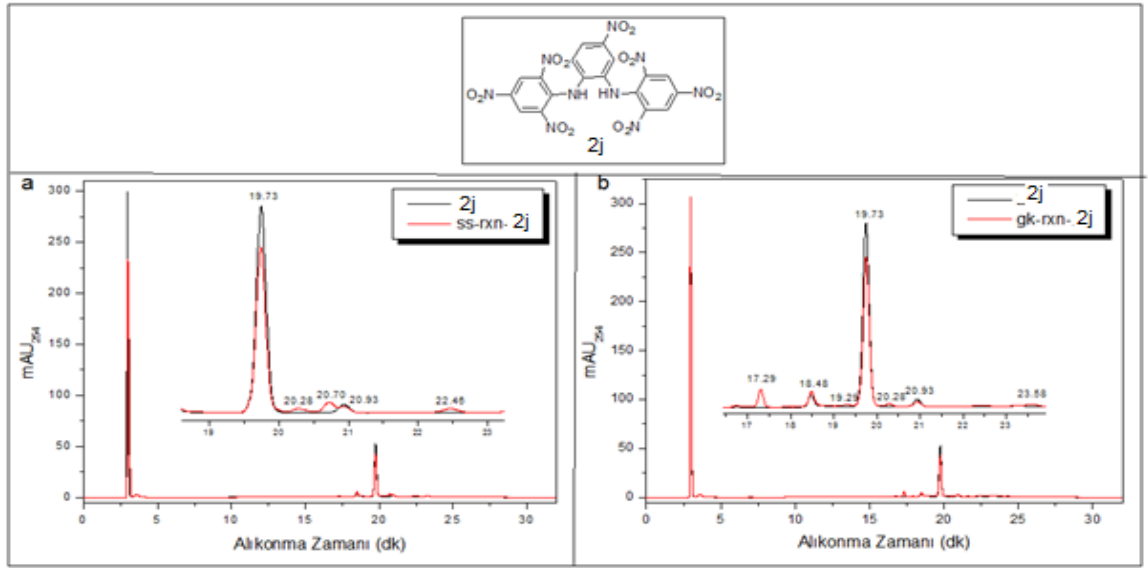
Şekil 4.84. **2h**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N,N'-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (**2h**) substratının alıkonma süresi 18,93 dakikadır. Substrat, *Gk-Ntr* enzimiyle hiç etkileşime girmezken, *Ssap-NtrB* enzimiyle çok düşük bir oranda etkileşerek alıkonma zamanı 17,22 dk olan bir metabolit oluşmuştur (Şekil 4.84.).



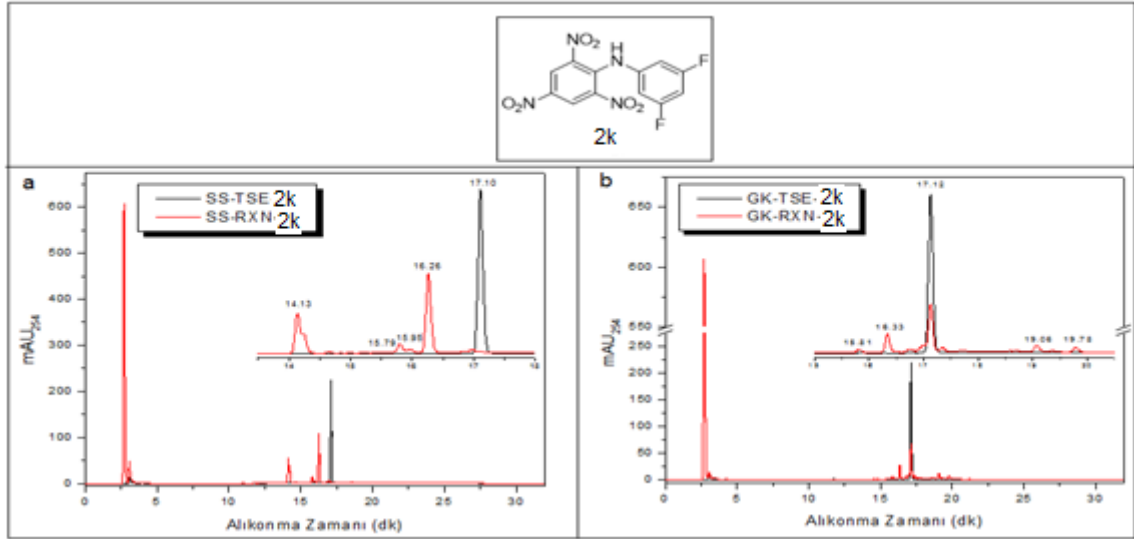
Şekil 4.85. **2i-2**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

2-Nitro-*N*¹-(2,4,6-trinitrofenil)benzen-1,4-diamin (2i-2) bileşiminin alıkonma zamanı 19,11 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* ile enzimatik reaksiyonu sonucunda alıkonma zamanları 16,99 dk, 18,20 dk, 19,43 dk ve 20,32 dk olan dört adet metabolit oluşturduğu belirlenmiştir (Şekil 4.85.-kromatogram a). Substratın, *Gk-Ntr* enzimiyle düşük oranda etkileşime girdiği ve alıkonma zamanları 17,14 dk, 17,80 dk ve 20,32 dk olan üç adet küçük metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.85.-kromatogram b). 20,32 dk metaboliti, her iki enzimatik reaksiyonun da ortak metaboliti olup, *Gk-Ntr* enzimiyle etkileşim sonucunda miktarı en fazla olan metabolittir.



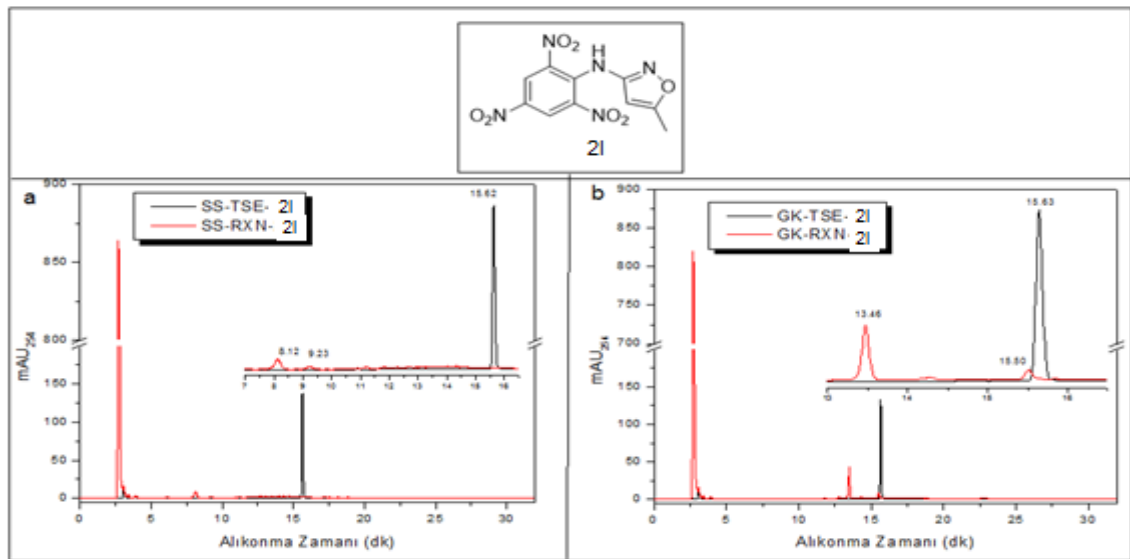
Şekil 4.86. **2j**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

***N*¹,*N*²-Bis(2,4,6-trinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (2j)** bileşiminin alıkonma zamanı 19,73 dakikadır. Bileşiğin HPLC spektrumunda, alıkonma zamanları 18,48 dk ve 20,93 dk olan iki minik safsızlık görülmektedir. Substratın *Ssap-NtrB* ile enzimatik reaksiyonu sonucunda alıkonma zamanları 20,28 dk, 20,70dk ve 22,46 dk olan üç adet metabolit oluşturduğu belirlenmiştir (Şekil 4.86.-kromatogram a). Substratın, *Gk-Ntr* enzimiyle etkileşime girdiği ve alıkonma zamanları 17,29 dk, 19,29 dk, 20,28 dk ve 23,58 dk olan dört adet metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.86.-kromatogram b). 20,28 dk metaboliti, her iki enzimatik reaksiyonun da ortak metaboliti olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.87. **2k**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N-(3,5-Diflorfenil)-2,4,6-trinitroanilin (**2k**) substratının alıkonma süresi 17,10 dakikadır. Bu substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile tamamen reaksiyona girdiği ve iki tanesi baskın (14,13 dk (omuzlu) ve 16,26 dk) olmak üzere toplam dört adet metabolit (15,79 dk ve 15,95 dk) oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.87.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimi ile kısmen reaksiyona girdiği ve miktarları düşük olan dört adet metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.87.-kromatogram b). Bu metabolitlerin alıkonma süreleri, 15,81 dk, 16,33 dk, 19,06 dk ve 19,78 dakikadır. 10 dakikalık tepkime diliminde *Ssap-NtrB* enziminin **2k** bileşiğine karşı etkinliğinin *Gk-Ntr* enzime kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

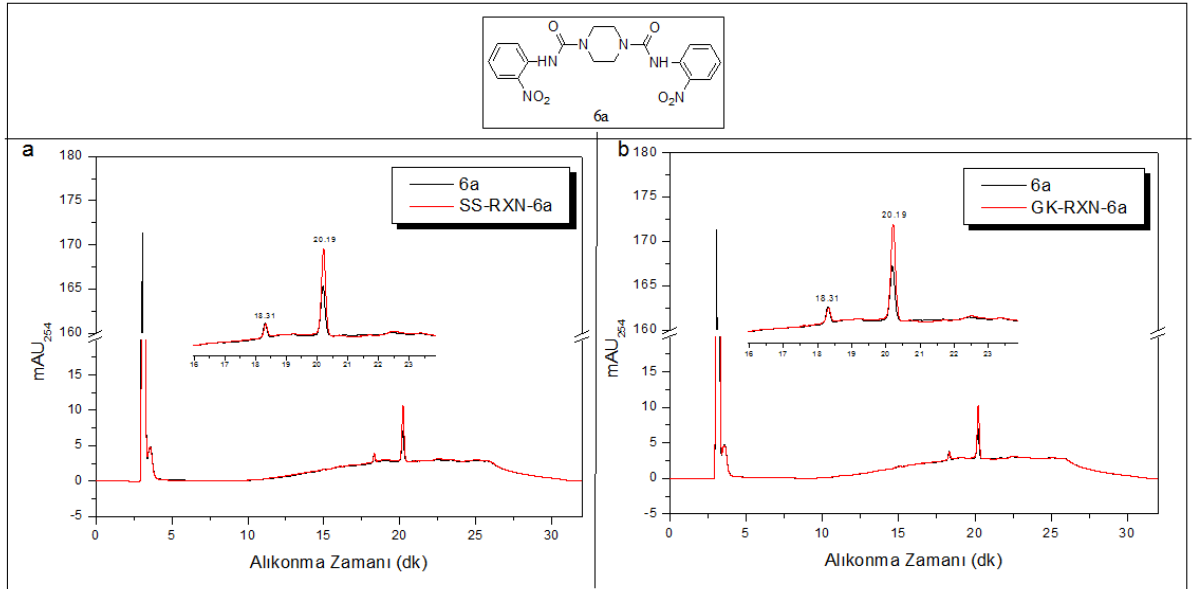


Şekil 4.88. **2l**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

***N*-(2,4,6-Trinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (21)** substratının alıkonma süresi 15,63 dakikadır. Bu substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile tamamen reaksiyona girdiği ve iki adet metabolit (8,12 dk ve 9,23 dk) oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.88.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimi ile de tamamen reaksiyona girdiği ve iki ana metabolit (13,46 dk ve 15,50 dk) oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.88.-kromatogram b). Her iki enzimin de **21** bileşiğine karşı etkinliğinin yüksek olduğu ve iki enzimin de farklı metabolitler oluşturduğu yorumu yapılabilir.

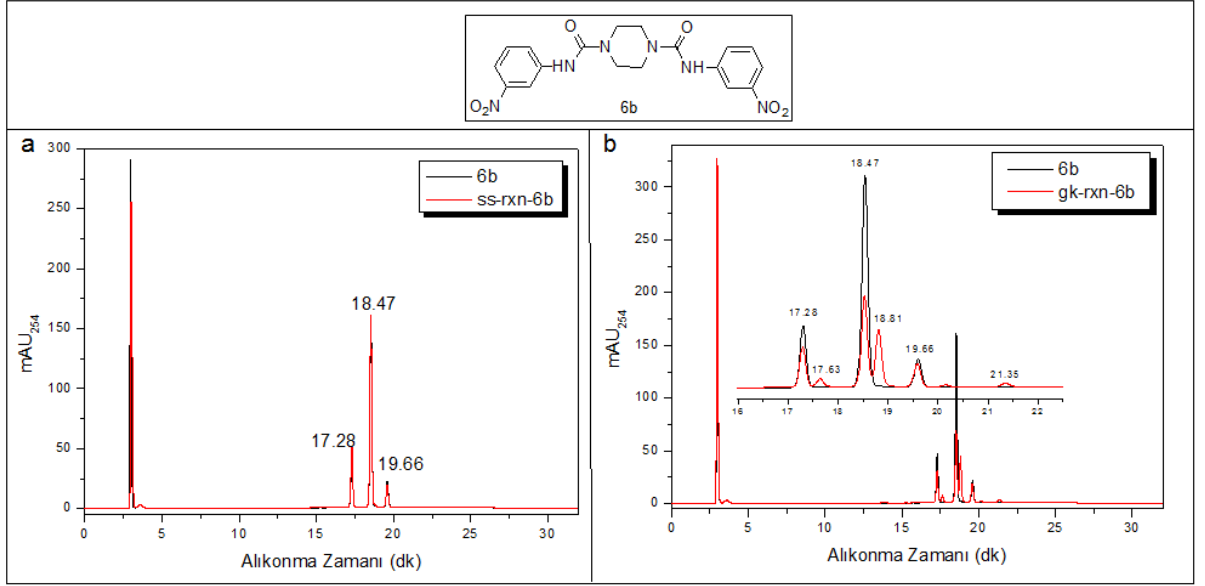
4.2.2.1.3. 6 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları

6 serisi bileşiklerin her iki enzimle, belirtilen koşullarda gerçekleştirilen HPLC reaksiyonları sonucunda elde edilen kromatogramlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.



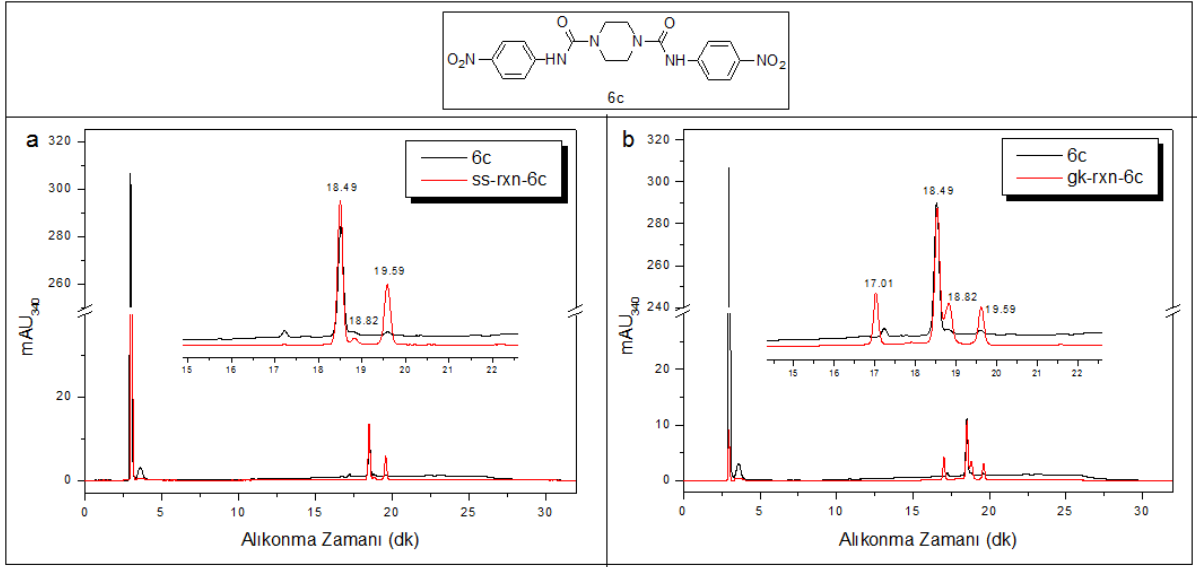
Şekil 4.89. **6a**'nın *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

***N*¹,*N*⁴-Bis(2-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamid (6a)** bileşiğinin alıkonma zamanı 20,19 dakikadır. Kromatogramda 18,31 dk'da ufak bir safsızlık bulunmaktadır. Bileşiğin her iki enzimle de etkileşime girmediği gözlenmiştir (Şekil 4.89.).



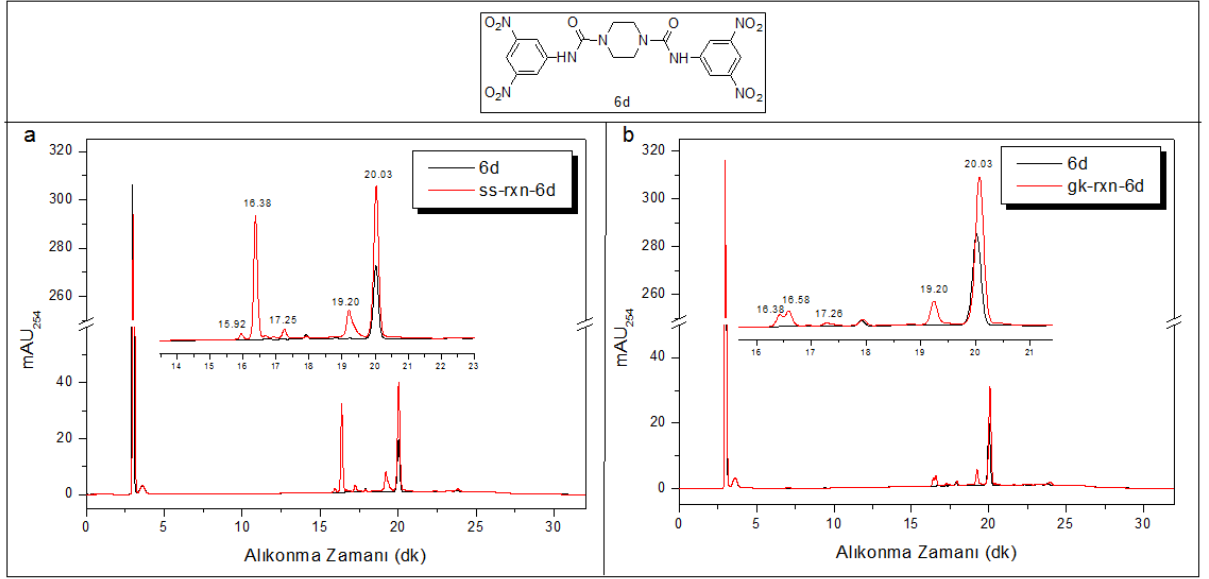
Şekil 4.90. **6b**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

*N*¹,*N*⁴-Bis(3-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (**6b**) bileşiğinin alıkonma zamanı 18,47 dakikadır. Bileşiğin HPLC spektrumunda, alıkonma zamanları 17,28 dk ve 19,66 dk olan iki küçük safsızlık görülmektedir. Maddenin saf olduğu bilinmesine rağmen, zamanla farklı çevresel ve yapısal faktörlerin etkisiyle bozunduğu, saflığını yitirdiği düşünülmektedir. Substratın *Ssap-NtrB* ile hiç etkileşime girmediği, metabolit oluşturmadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.90.-kromatogram a). Substratın, *Gk-Ntr* enzimiyle belli oranda etkileşime girdiği ve alıkonma zamanları 17,63 dk, 18,81 dk ve 21,35 dk olan üç adet metabolit oluşturduğu belirlenmiştir (Şekil 4.90.-kromatogram b). Ana metabolitin 18,81 dakikadaki metabolit olduğu, diğer iki metabolitin (17,63 dk ve 21,35 dk metabolitleri) oluşum oranlarının düşük olduğu görülmüştür.



Şekil 4.91. **6c**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

***N*¹,*N*⁴-Bis(4-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6c)** bileşiğinin alıkonma zamanı 18,49 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* ile belli oranda etkileşime girdiği ve alıkonma zamanı 18,82 dk ve 19,59 dk olan iki metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.91.-kromatogram a). Ana metabolit, 19,59 dk olan metabolit olarak belirlenmiştir. Substratın, *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonu sonucunda alıkonma zamanları 17,01 dk, 18,82 dk ve 19,59 dk olan üç adet metabolit oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.91.-kromatogram b). Metabolitlerin yaklaşık olarak eşit miktarda oluştuğu tespit edilmiştir. 18,82 dk ve 19,59 dk metabolitlerinin her iki enzimatik reaksiyonun ortak metabolitleri olduğu görülmüştür. 17,01 dk metabolitinin yalnızca *Gk-Ntr* ile gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edildiği anlaşılmıştır. Diğer enzimle kıyaslandığında substratın *Gk-Ntr* enzimiyle daha yüksek oranda etkileşime girdiği değerlendirilebilir.

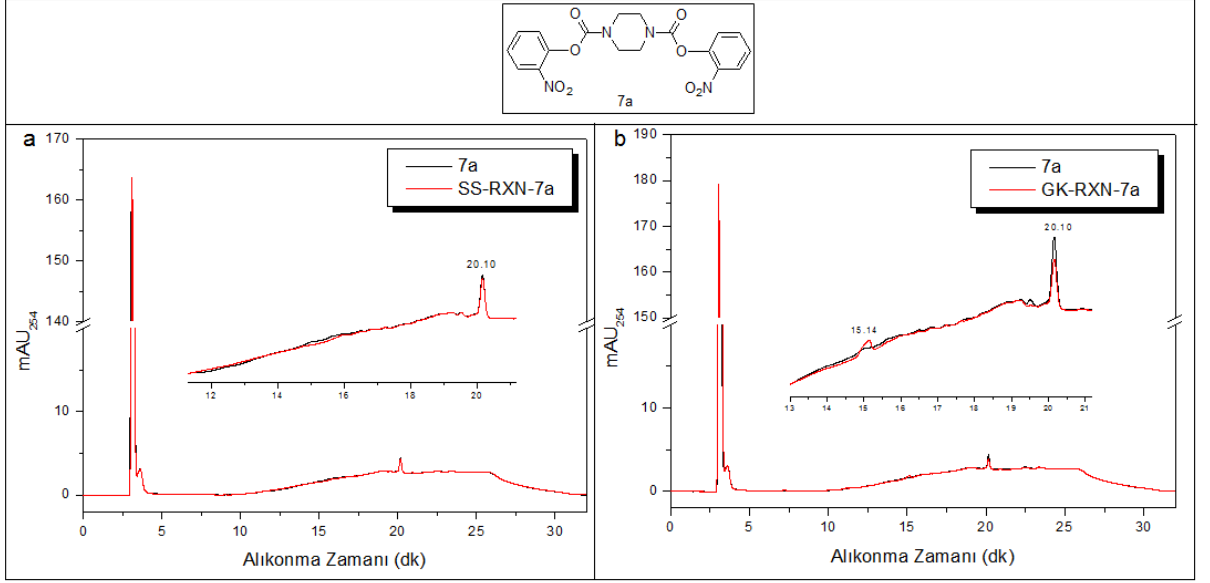


Şekil 4.92. **6d**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

***N*¹,*N*⁴-Bis(3,5-dinitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamid (**6d**)** bileşiğinin alıkonma zamanı 20,03 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* ile belli oranda etkileşime girdiği ve alıkonma zamanı 15,92 dk, 16,38 dk, 17,25 dk ve 19,20 dk olan dört metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.92.-kromatogram a). Ana metabolit, alıkonma zamanı 16,38 dk olan metabolit olarak belirlenmiştir. En yüksek miktarda oluşan ikinci metabolit, 19,20 dk metaboliti iken diğer iki metabolit (15,92 dk ve 17,25 dk) düşük oranda oluşmuştur. Substratın, *Gk-Ntr* enzimiyle etkileşim oranı daha düşük olmakla birlikte, alıkonma zamanları 16,38 dk, 16,58 dk, 17,26 dk ve 19,20 dk olan dört adet metabolit oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.92.-kromatogram b). 16,38 dk, 17,25 dk ve 19,20 dk metabolitlerinin her iki enzimatik reaksiyonun ortak metabolitleri olduğu görülmüştür. 17,25 dk ve 19,20 dk metabolitlerinin her iki enzimatik reaksiyondaki oluşum miktarları birbirine yakınken, 16,38 dk metabolitinin *Gk-Ntr* reaksiyonuna kıyasla, *Ssap-NtrB*'nin reaksiyonu sonucunda yüksek oranda, tercihli olarak meydana geldiği anlaşılmıştır.

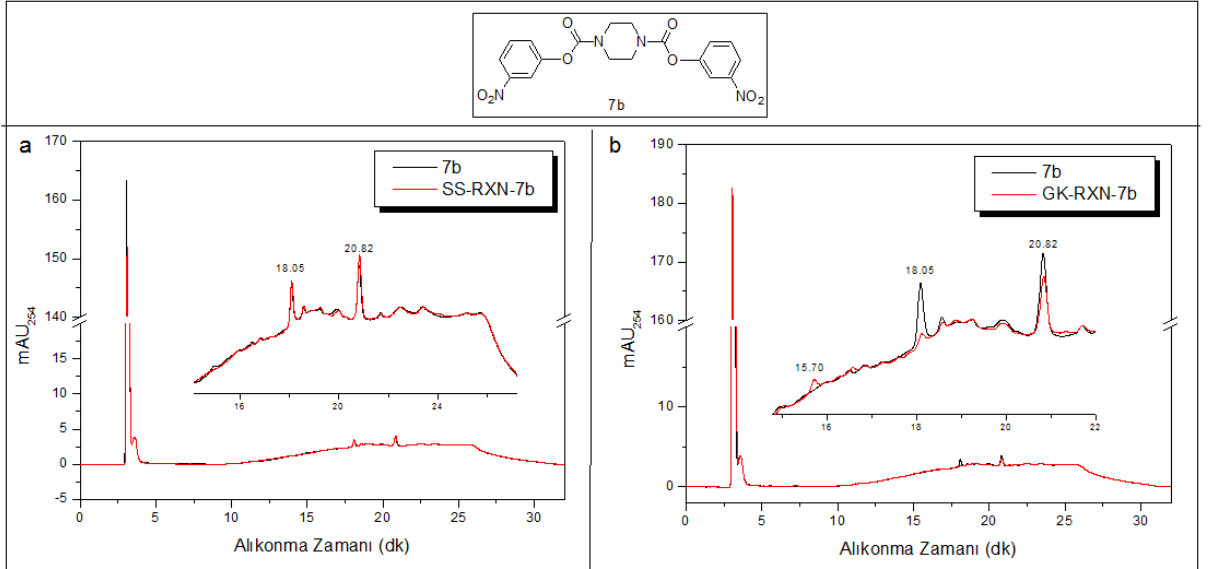
4.2.2.1.4. 7 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları

7 serisi bileşiklerin her iki enzimle, belirtilen koşullarda gerçekleştirilen HPLC reaksiyonları sonucunda elde edilen kromatogramlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.



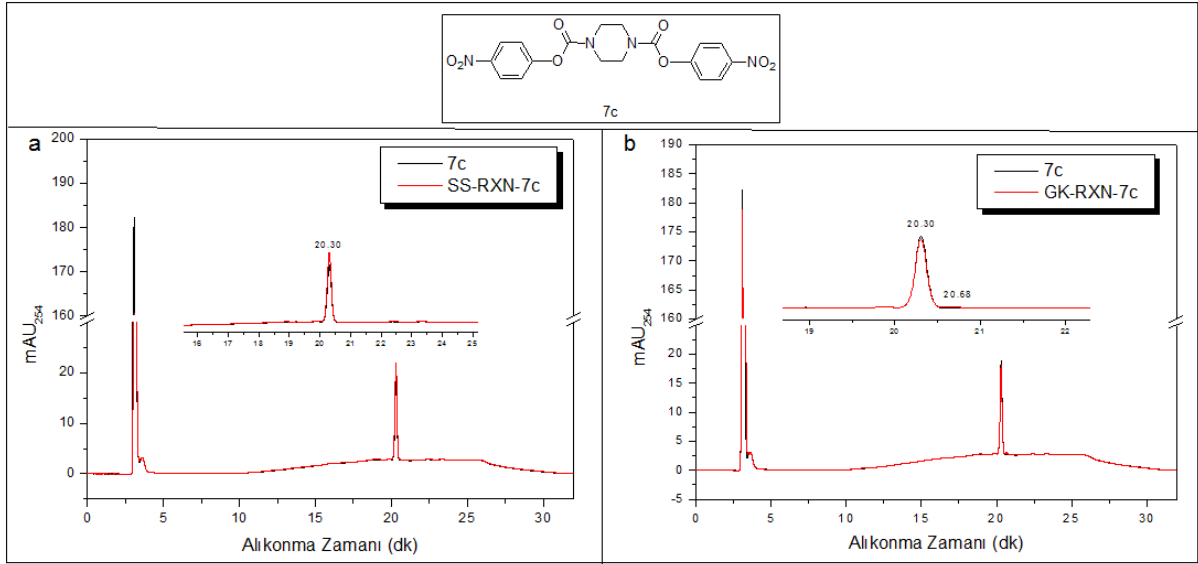
Şekil 4.93. **7a**'nın *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

Bis(2-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7a) bileşiğinin alıkonma zamanı 20,10 dakikadır. Bileşiğin *Ssap-NtrB* enzimiyle hiç etkileşime girmediği, ürün oluşturmadığı görülmüştür (Şekil 4.93.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimiyle çok düşük oranda etkileştiği ve alıkonma süresi 15,14 dk olan bir metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.93.-kromatogram b).



Şekil 4.94. **7b**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

Bis(3-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7b) bileşiğinin alıkonma zamanı 20,82 dakikadır. Bileşiğin *Ssap-NtrB* enzimiyle hiç etkileşime girmediği, ürün oluşturmadığı görülmüştür (Şekil 4.94.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimiyle çok düşük oranda etkileştiği ve alıkonma süresi 15,70 dk olan bir metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.94.-kromatogram b).



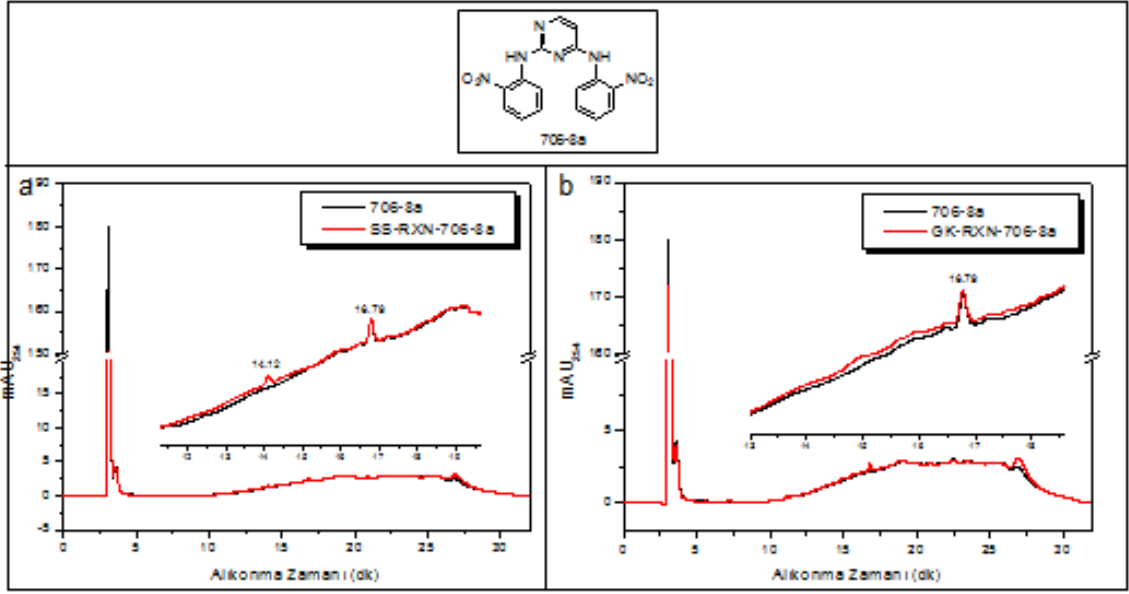
Şekil 4.95. 7c'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

Bis(4-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7c) bileşiğinin alıkonma zamanı 20,30 dakikadır. Bileşiğin *Ssap-NtrB* enzimiyle hiç etkileşime girmediği, ürün oluşturmadığı görülmüştür (Şekil 4.95.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimiyle çok çok düşük oranda etkileştiği ve alıkonma süresi 20,68 dk olan küçük bir metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.95.-kromatogram b).

Genel bir bakış açısıyla, nitro içeren piperazin türevi karbamatların, her iki enzimle hiç etkileşime girmediği ya da çok az oranda etkileştiği söylenebilir.

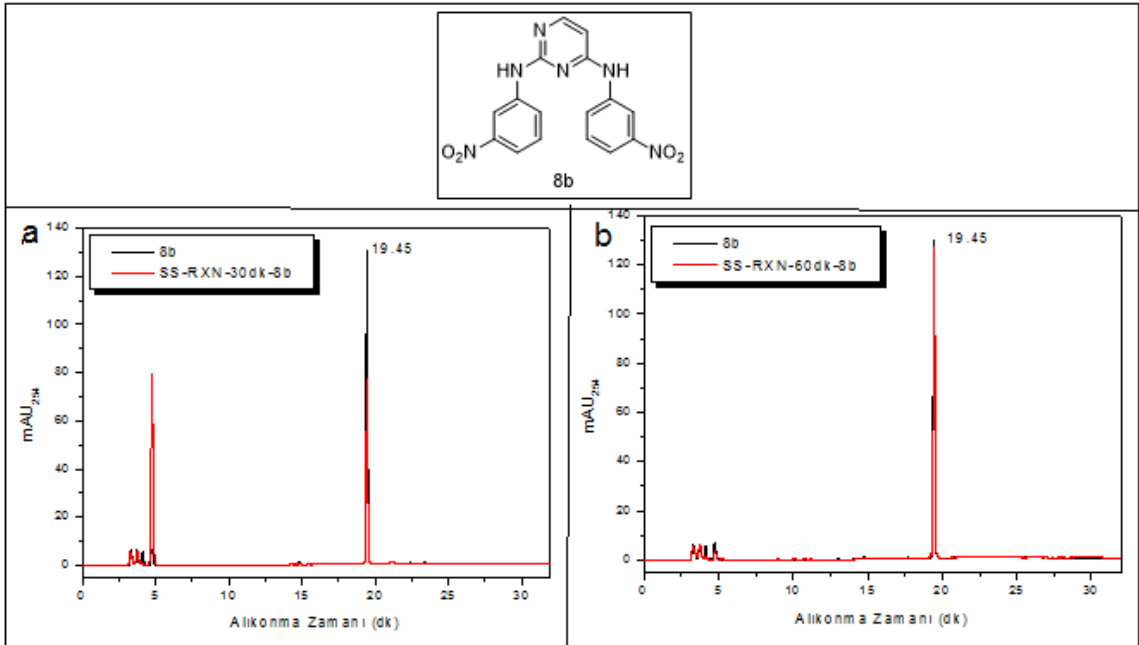
4.2.2.1.5. 8 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları

8 serisi bileşiklerin her iki enzimle, belirtilen koşullarda gerçekleştirilen HPLC reaksiyonları sonucunda elde edilen kromatogramlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.

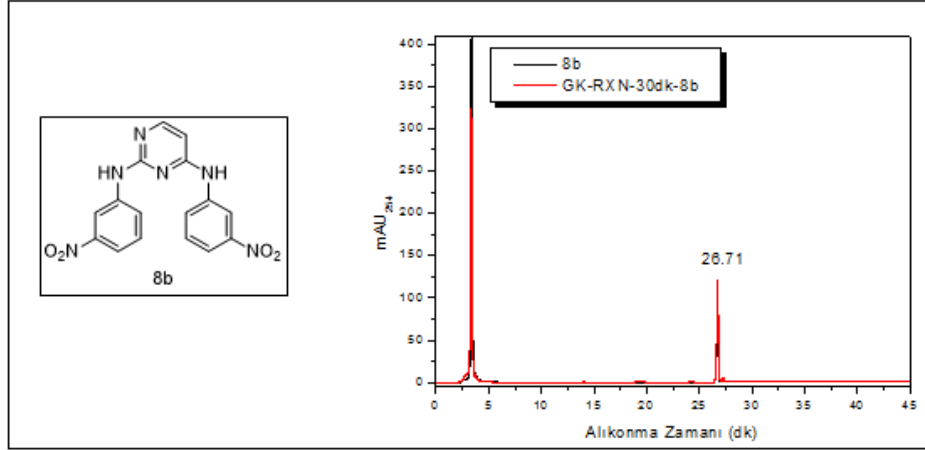


Şekil 4.96. **8a**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

Pirimidin türevi N^2,N^4 -Bis(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (**8a**) bileşiğinin alıkınma zamanı 16,79 dakikadır Substratın *Ssap-NtrB* enzimiyle reaksiyonu sonucunda alıkınma süresi 14,12 dk olan bir metabolit oluşturduğu, *Gk-Ntr* enzimiyle ise hiç etkileşmediği gözlenmiştir (Şekil 4.96.).

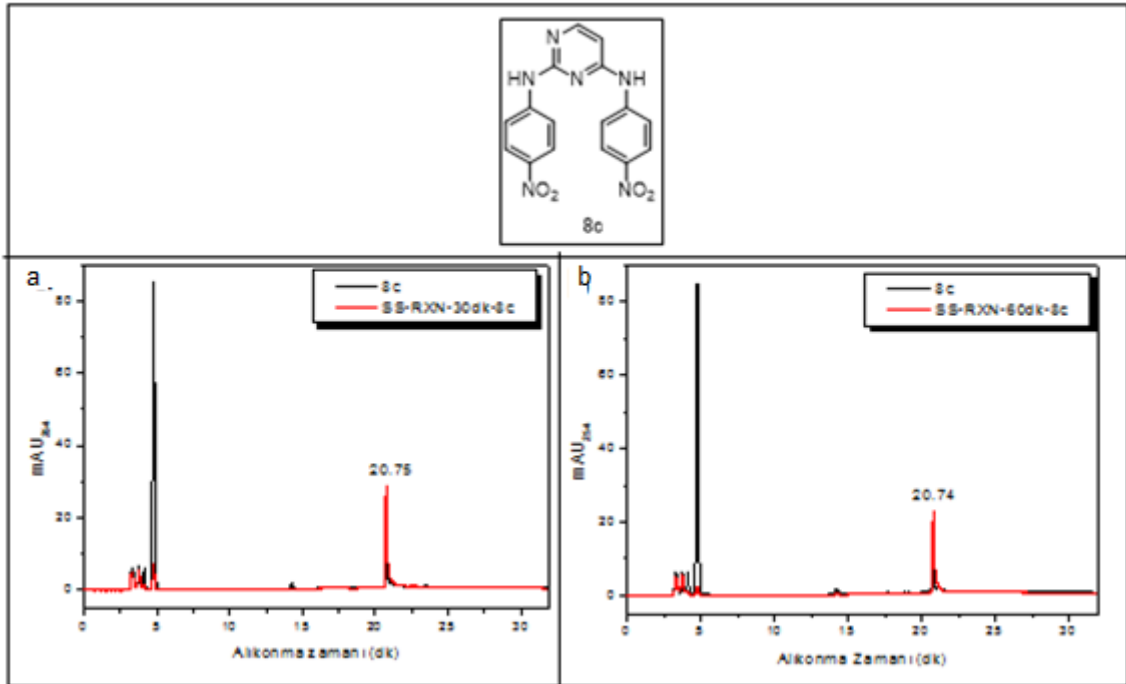


Şekil 4.97. **8b**'nin *Ssap-NtrB* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

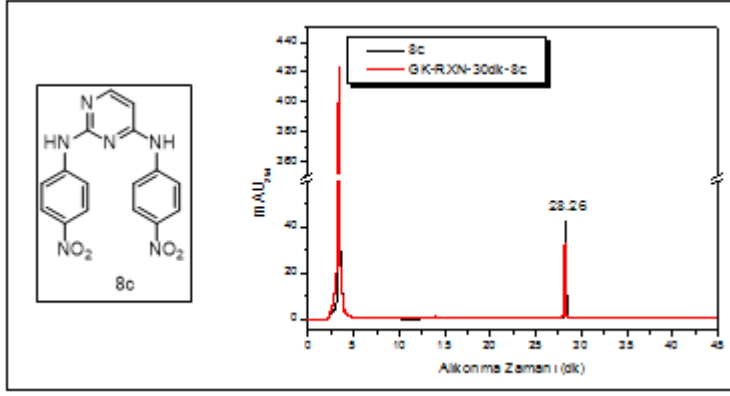


Şekil 4.98. **8b**'nin *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

***N*²,*N*⁴-Bis(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8b)** bileşiğinin alıkonma süresi 19,45 dakikadır. Her iki enzimle, farklı sürelerde yapılan reaksiyonlarda substratların hiç reaksiyona girmediği, indirgenmeye uğramadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.97 ve Şekil 4.98.).



Şekil 4.99. **8c**'nin *Ssap-NtrB* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

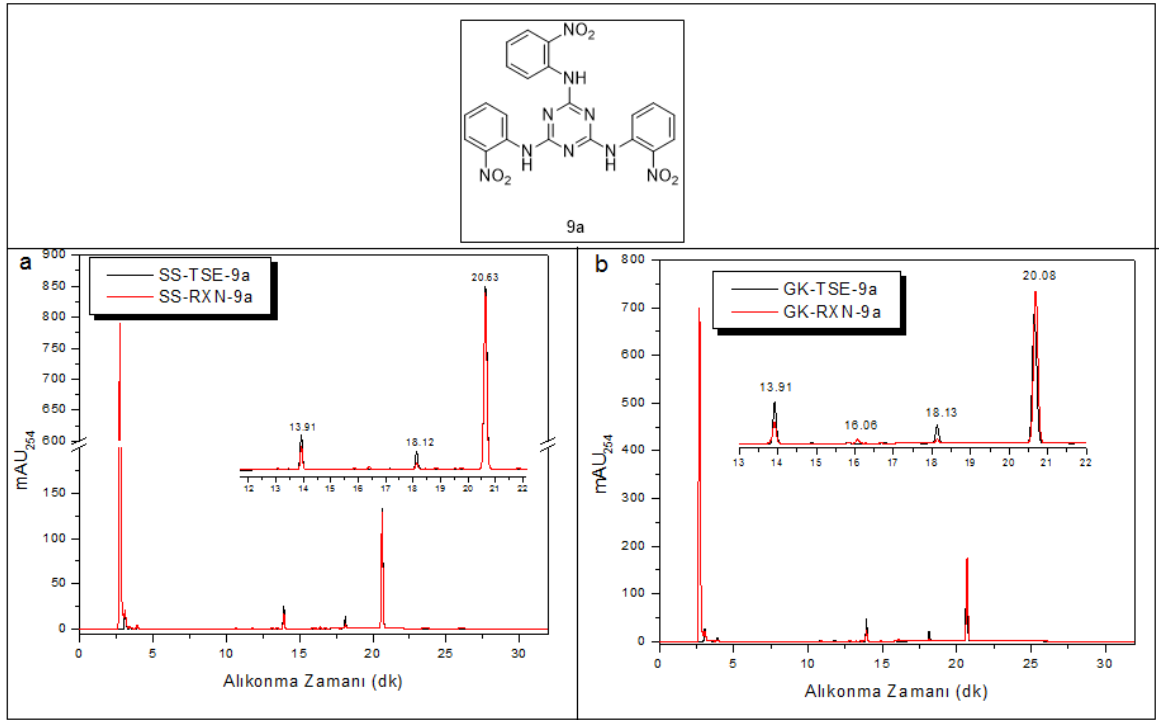


Şekil 4.100. **8c**'nin *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N²,N⁴-Bis(4-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8c) bileşiminin alıkonma süresi ise 20,74 dakikadır. Her iki enzimle, farklı sürelerde yapılan reaksiyonlarda substratların hiç reaksiyona girmediği, indirgenmeye uğramadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.99. ve Şekil 4.100.).

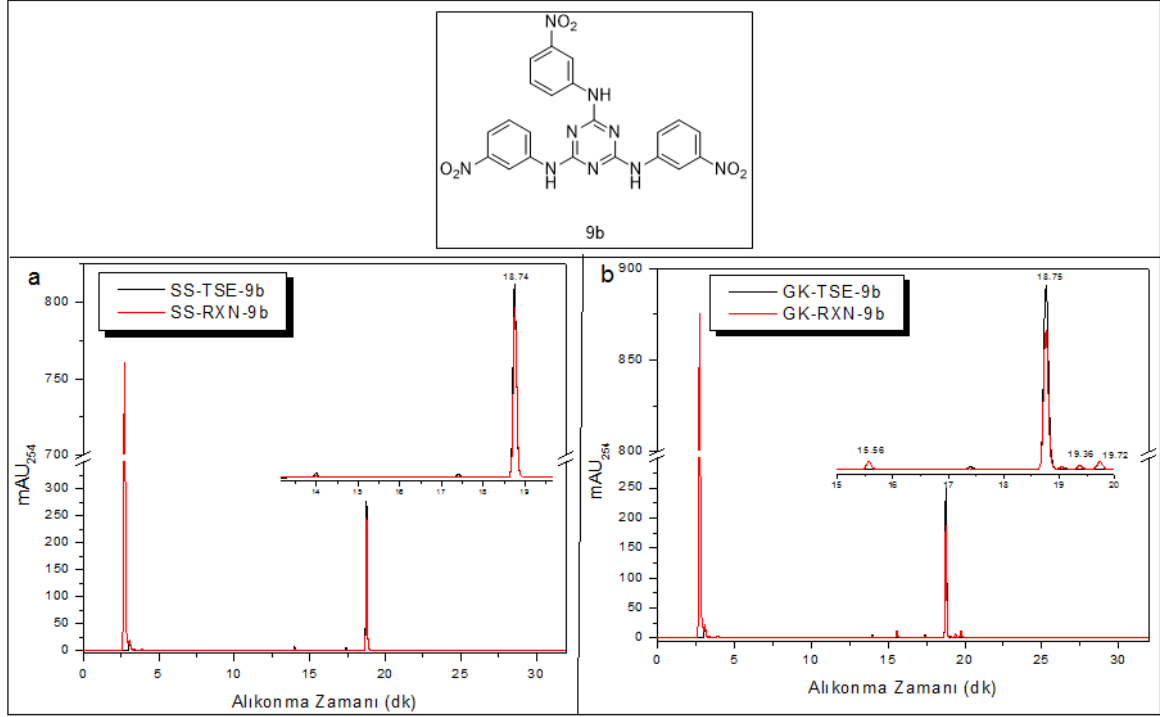
4.2.2.1.6. 9 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları

9 serisi bileşiklerin her iki enzimle, belirtilen koşullarda gerçekleştirilen HPLC reaksiyonları sonucunda elde edilen kromatogramlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.



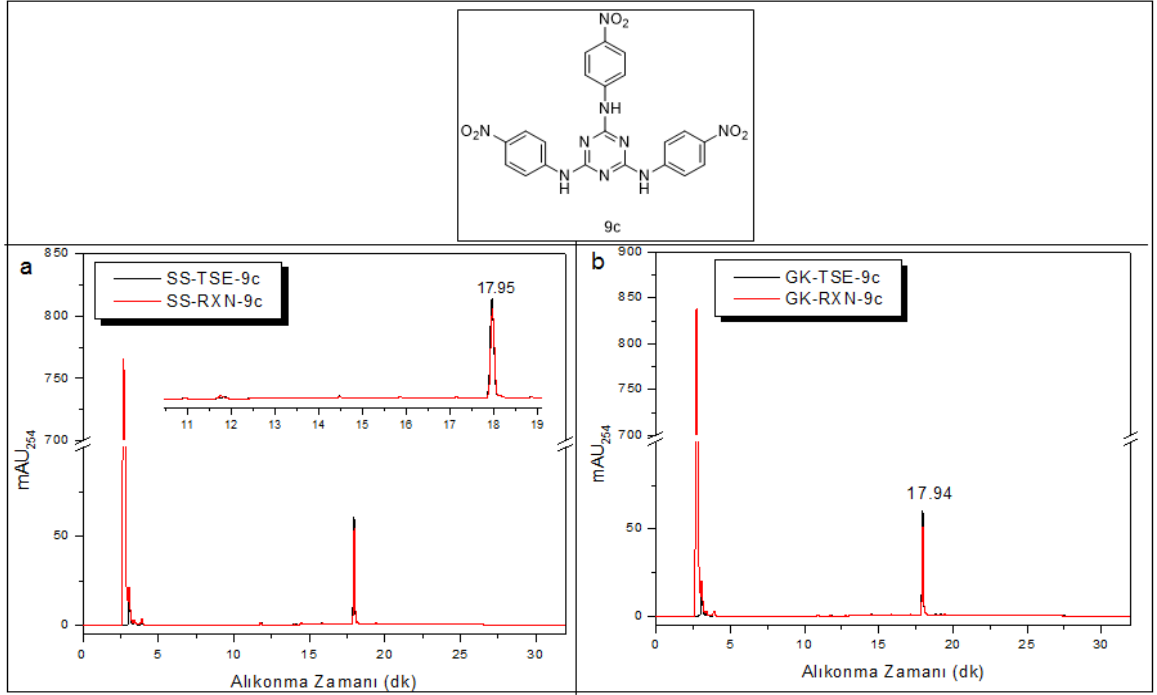
Şekil 4.101. **9a**'nın *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

2,4,6-Tris(2-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9a) substratının alıkonma süresi 20,64 dakikadır. Spektrumda substrata ait 13,91 ve 18,12 dakikalarda ufak safsızlıklar bulunmaktadır. Ancak kromatogramlar incelendiğinde substratın *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimleri ile neredeyse hiç reaksiyona girmediği yorumu da yapılabilir (Şekil 4.101.). Substratın *Gk-Ntr* enzimiyle alıkonma zamanı 16,06 dk olan bir metabolit oluşturduğu da tespit edilmiştir (Şekil 4.101.-kromatogram b).



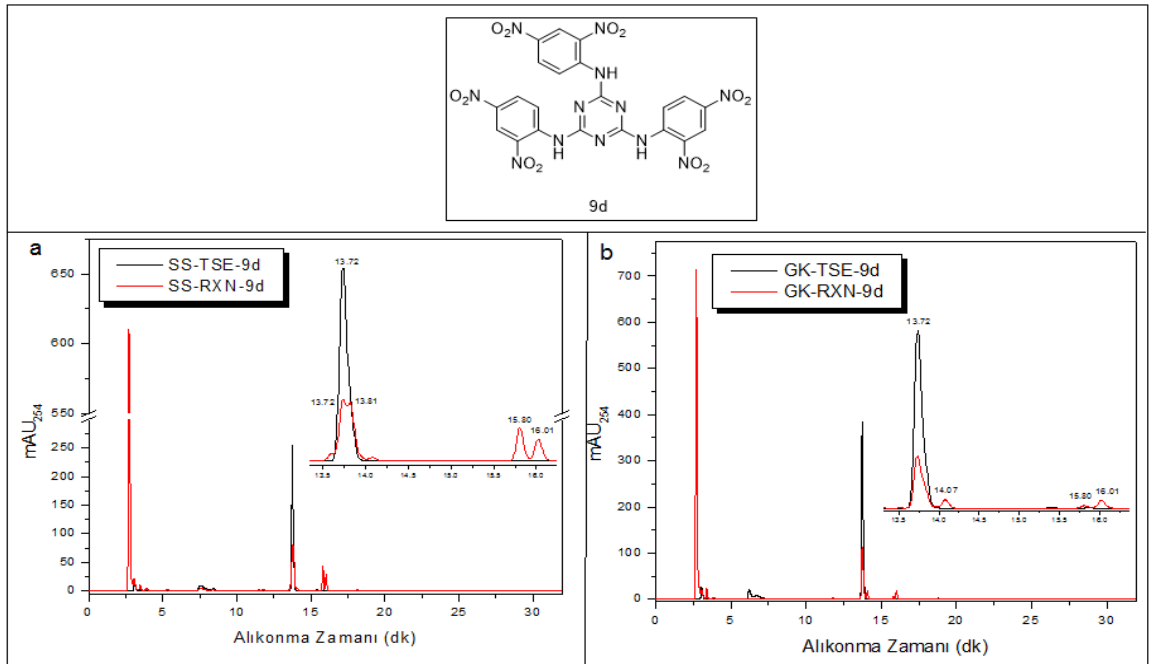
Şekil 4.102. **9b**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

2,4,6-Tris(3-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9b) substratının alıkonma süresi 18,74 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda elde edilen HPLC kromatogramı incelendiğinde substratın hiç dönüşüme uğramadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.102.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimiyle ise çok az reaksiyona girdiği ve az miktarda üç metabolit oluşturduğu görülmektedir. Bu metabolitlerin alıkonma süreleri 15,56 dk, 19,36 dk ve 19,72 dakikadır (Şekil 4.102.-kromatogram b).



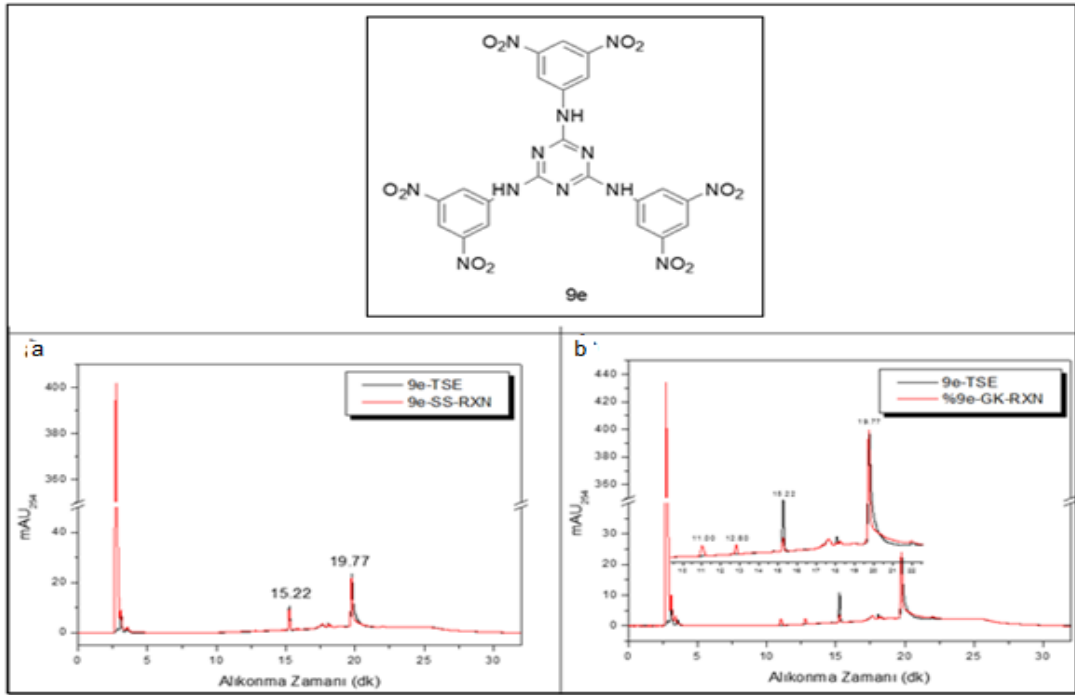
Şekil 4.103. **9c**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

2,4,6-Tris(4-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9c) substratının alıkonma süresi 17,94 dakikadır. Substrata ait kromatogramlar incelendiğinde *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimlerinin **9c** bileşiği üzerinde hiç etkinliğinin olmadığı, substratı hiç dönüşüme uğratmadığı söylenebilir (Şekil 4.103.).



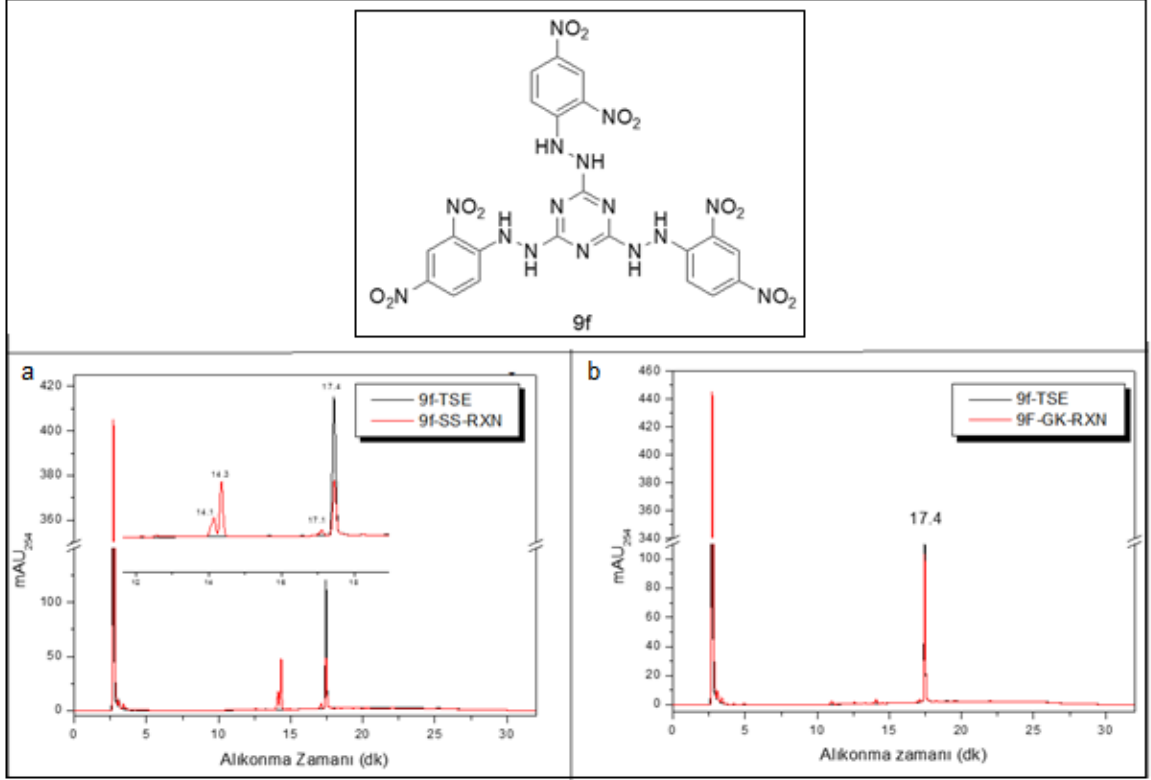
Şekil 4.104. **9d**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

2,4,6-Tris(2,4-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9d) substratının alıkonma süresi 13,72 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimi ile belli oranda reaksiyona girdiği ve bunun sonucunda dört adet metabolit oluştuğu (13,81 dk (omuz), 14,07 dk, 15,80 dk ve 16,01 dk) tespit edilmiştir (Şekil 4.104.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimiyle ise belli oranda reaksiyona girdiği ve yine dört metabolit oluşturduğu görülmektedir. Bu metabolitlerin, *Ssap-NtrB* enzimiyle gerçekleştirilen reaksiyondan elde edilen metabolitler ile birebir aynı olduğu alıkonma sürelerinin aynı olması yoluyla anlaşılmıştır (Şekil 4.104.-kromatogram b).



Şekil 4.105. **9e**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

2,4,6-Tris(3,5-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9e) substratının alıkonma süresi 19,7 dakikadır. 15,3 dk alıkonma süresinde ufak bir safsızlık bulunmaktadır. Substrata ait kromatogramlar incelendiğinde *Ssap-NtrB* enziminin **9e** bileşiği üzerinde hiç etkinliğinin olmadığı, substratı hiç dönüşüme uğratmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.105.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimiyle düşük oranda etkileştiği ve alıkonma zamanları 11,00 dk ve 12,80 dk olan iki küçük metabolit meydana getirdiği anlaşılmıştır (Şekil 4.105.-kromatogram b).



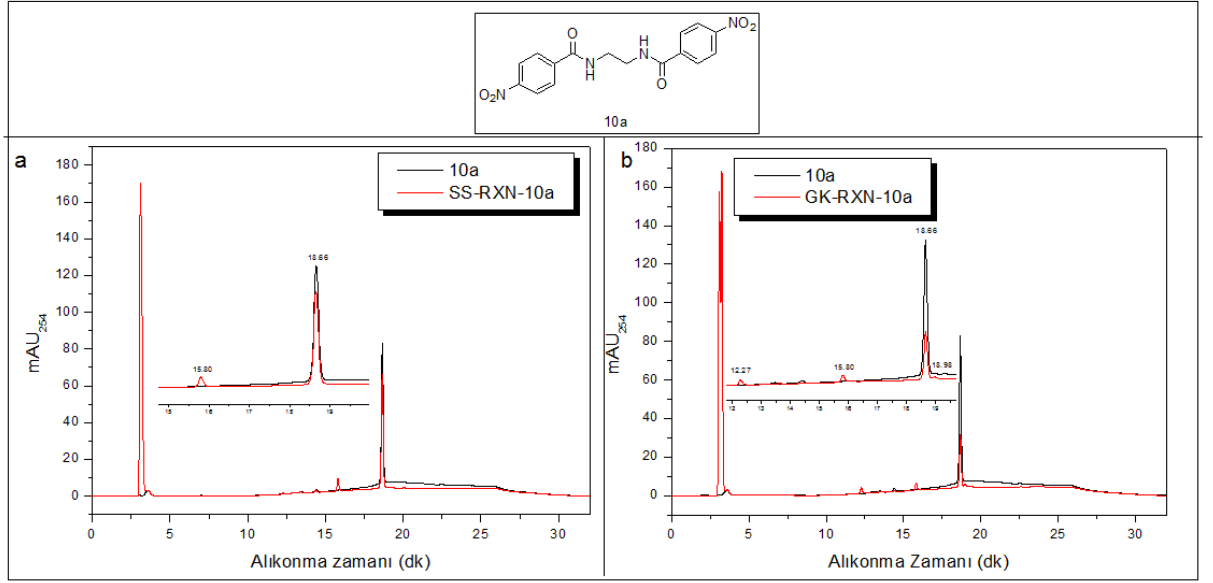
Şekil 4.106. **9f**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

2,4,6-Tris(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)-1,3,5-triazin (9f) substratının alıkonma zamanı 17,4 dakikadır. Bileşiğin *Ssap-NtrB* enzimiyle etkileşmesi sonucunda substratın yaklaşık yarısının harcandığı ve üç farklı metabolite dönüştüğü belirlenmiştir (Şekil 4.106.-kromatogram a). Substratın *Gk-Ntr* enzimiyle hiç reaksiyona girmedığı tespit edilmiştir (Şekil 4.106.-kromatogram b). Bu metabolitlerin alıkonma zamanı 14,1 dk, 14,3 dk ve 17,1 dakika olarak bulunmuştur. Ana metabolitler, alıkonma zamanı 14,1 dk ve 14,3 dk olan metabolitlerdir.

2,4,6-Tris(nitrosubstitueanilin)-1,3,5-triazin türevi (**9 serisi**) bileşiklerin çözünürlükleri çok düşük olduğu için substrat derişimi, DMSO miktarı ve süre parametrelerinde gerekli görülen değişiklikler yapılmıştır.

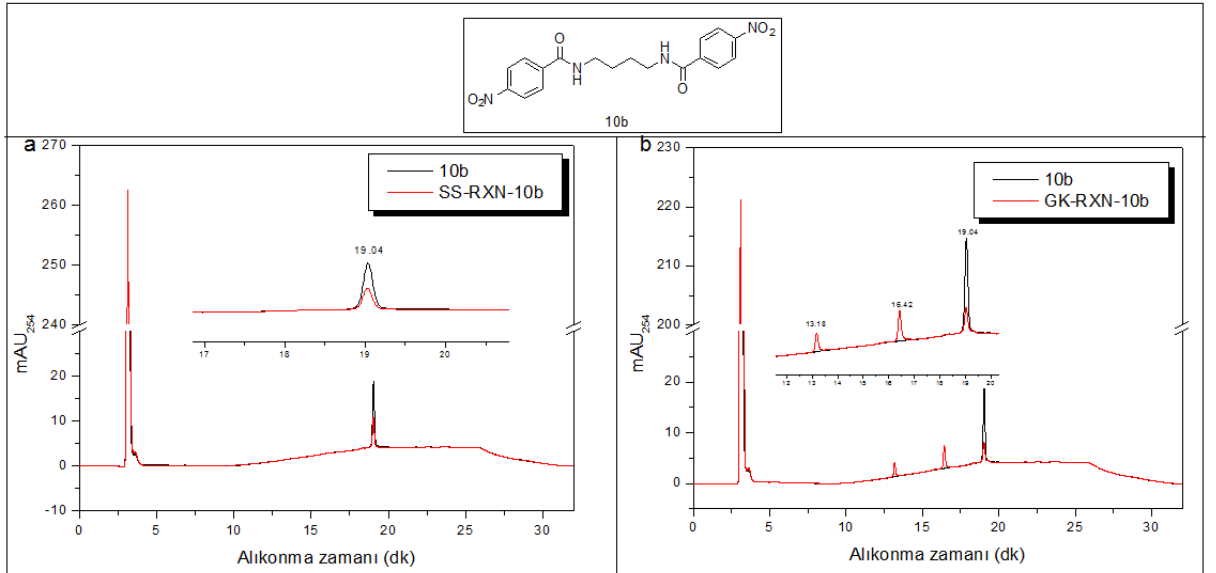
4.2.2.1.7. 10 Serisi Bileşiklerin HPLC Reaksiyonları

10 serisi bileşiklerin her iki enzimle, belirtilen koşullarda gerçekleştirilen HPLC reaksiyonları sonucunda elde edilen kromatogramlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.



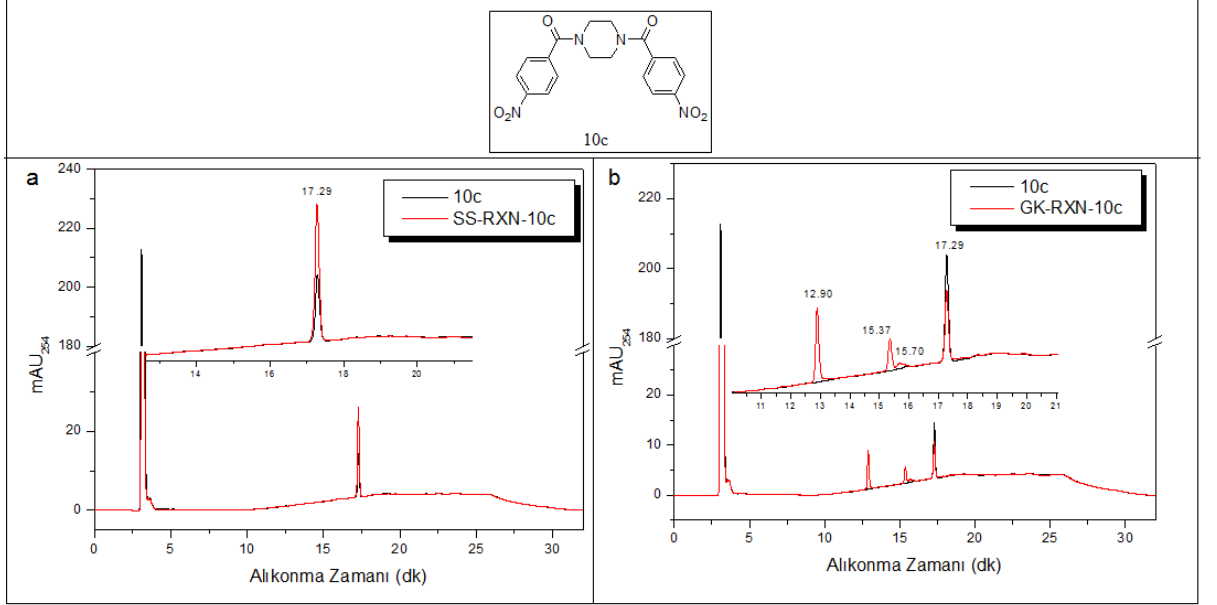
Şekil 4.107. **10a**'nın *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N,N'-(Etan-1,2-diil)bis(4-nitrobenzamid) (**10a**) bileşiğinin alıkonma zamanı 18,66 dakikadır. Substratın her iki enzimle de az reaksiyona girdiği görülmüştür. *Ssap-NtrB* enzimiyle alıkonma süresi 15,80 olan tek metabolit oluşurken, *Gk-Ntr* enzimiyle ortak metabolit olan 15,80 dk dışında 12,27 dk ürünü de elde edilmiştir (Şekil 4.107.).



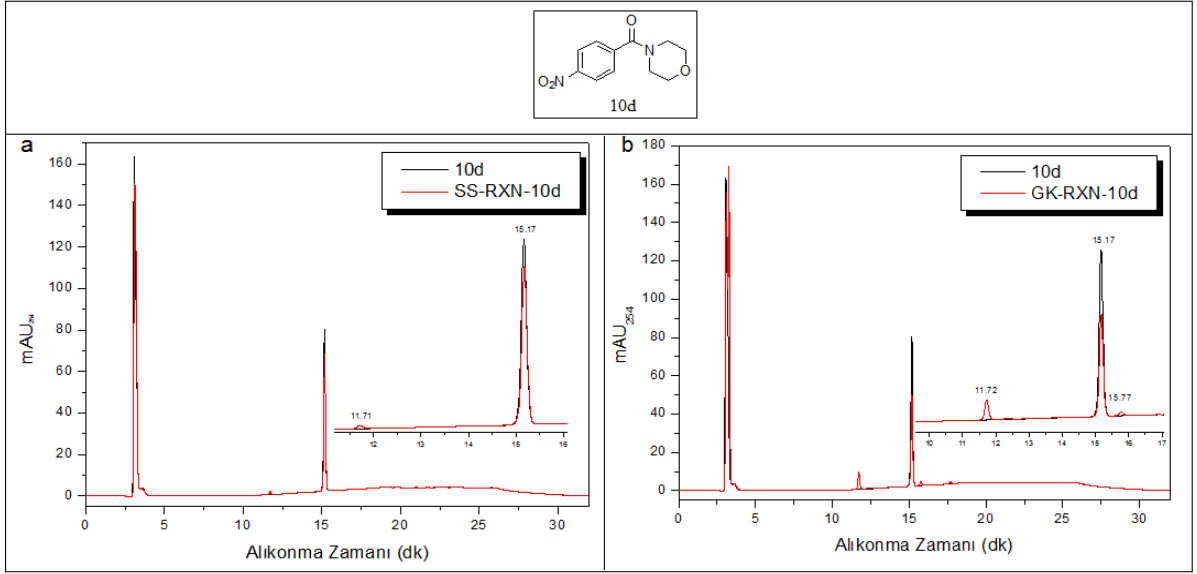
Şekil 4.108 **10b**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N,N'-(Bütan-1,4-diil)bis(4-nitrobenzamid) (**10b**) substratının alıkonma süresi 19,04 dakikadır. Substrat, *Ssap-NtrB* enzimiyle hiç dönüşüme uğramazken, *Gk-Ntr* enzimiyle iyi etkileşime girmiş ve alıkonma zamanları 13,18 dk ve 16,42 dk olan iki ana metabolit oluşturmuştur (Şekil 4.108.).



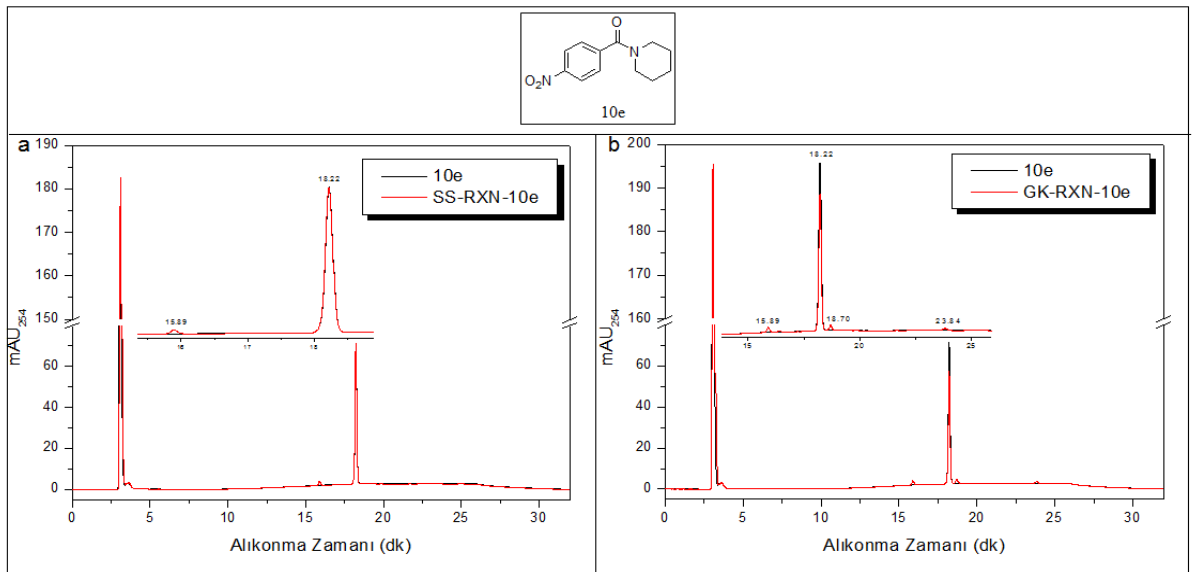
Şekil 4.109. **10c**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

1,4-Bis(4-nitrobenzoil)piperazin (10c) substratının alıkonma zamanı 17,29 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimiyle hiç etkileşime girmediği gözlenmiştir (Şekil 4.109.-kromatogram a). **10c** substratının *Gk-Ntr* enzimiyle ise daha çok etkileştiği ve ana metabolit 12,90 dk ürünü olmak üzere alıkonma süreleri 15,37 dk ve 15,70 dk olan iki metabolit daha oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.109.-kromatogram b).



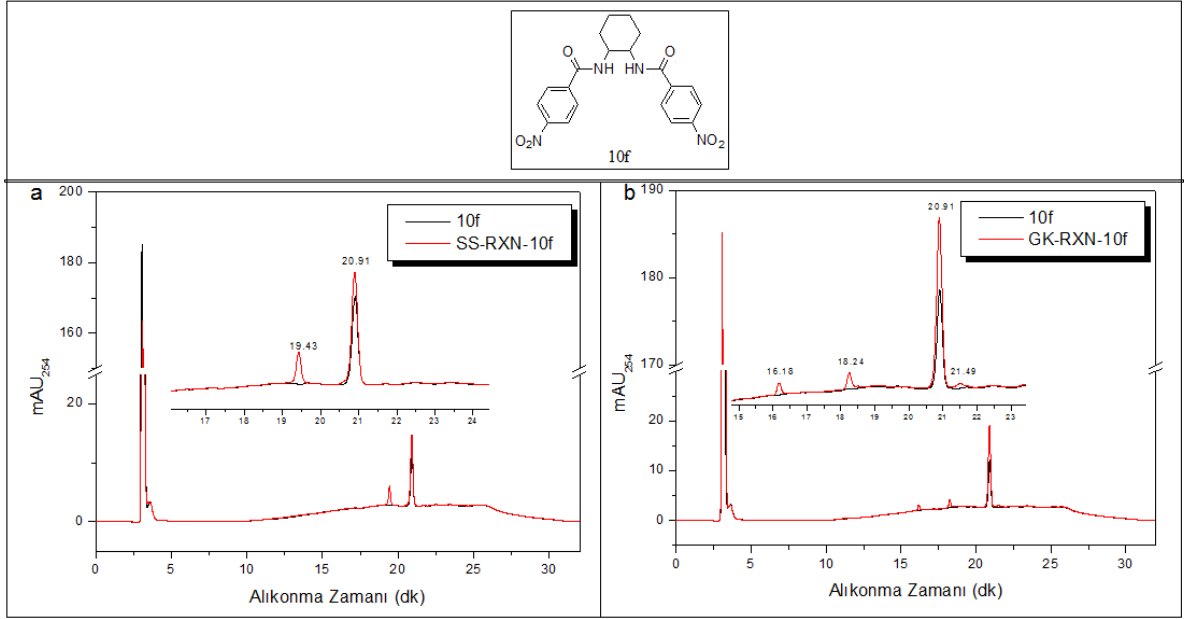
Şekil 4.110. **10d**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

4-(4-Nitrobenzoil)morfolin (10d) substratının alıkonma zamanı 15,17 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimiyle neredeyse hiç etkileşime girmediği, yalnızca alıkonma zamanı 11,71 dk olan küçük bir metabolit oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.110.-kromatogram a). **10d** substratının *Gk-Ntr* enzimiyle daha çok etkileştiği ve alıkonma süreleri 11,72 dk ve 15,77 dk olan iki metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.110.-kromatogram b).



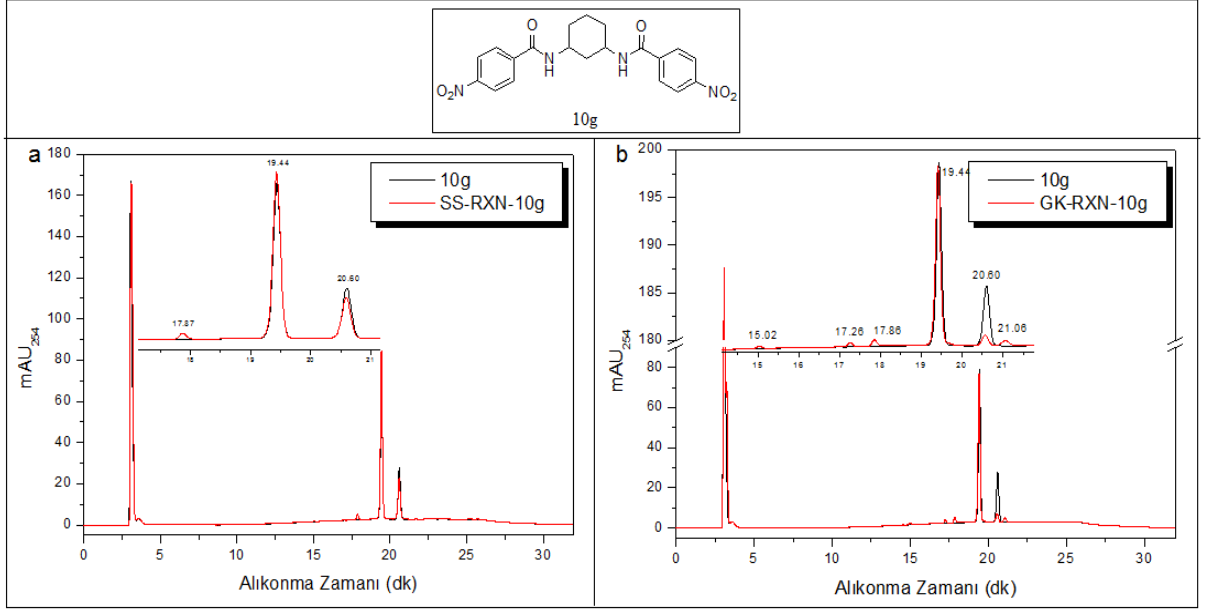
Şekil 4.111. **10e**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

4-(4-Nitrobenzoyl)piperidin (10e) substratının alıkonma zamanı 18,22 dakikadır. Bileşiğin her iki enzimle etkileşimi az seviyededir. Bununla birlikte *Ssap-NtrB* enzimiyle etkileşim sonucunda alıkonma zamanı 15,89 dk olan tek metabolit elde edilirken (Şekil 4.111.-kromatogram a), *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyon sonucunda alıkonma süreleri 15,89 dk, 18,70 dk ve 23,84 dk olan üç küçük metabolit meydana gelmiştir (Şekil 4.111.-kromatogram b).



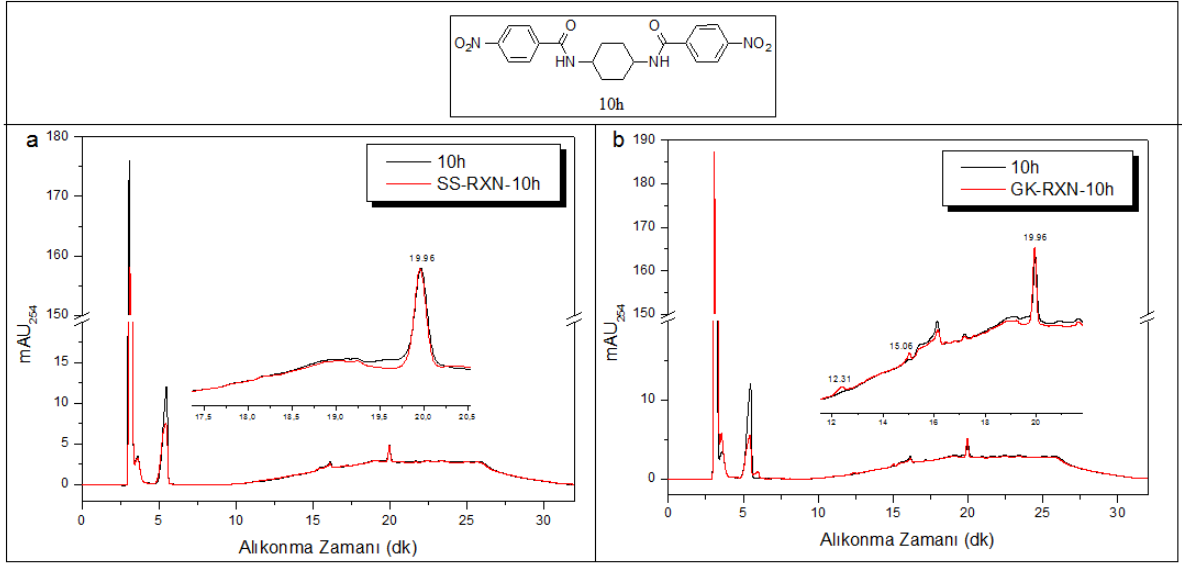
Şekil 4.112. **10f**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N,N'-(1,2-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (**10f**) bileşiğinin alıkonma süresi 20,91 dakikadır. Substrat her iki enzimle de etkileşime girmiş ve *Ssap-NtrB* enzimiyle alıkonma zamanı 19,43 dk olan bir metabolit oluştururken (Şekil 4.112.-kromatogram a), *Gk-Ntr* enzimiyle alıkonma zamanları 16,18 dk, 18,24 dk ve 21,49 dk olan üç metabolit meydana getirmiştir (Şekil 4.112.-kromatogram b). İki enzimle de gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda ortak metabolit oluşmamış, farklı ürünlerin oluştuğu gözlenmiştir.



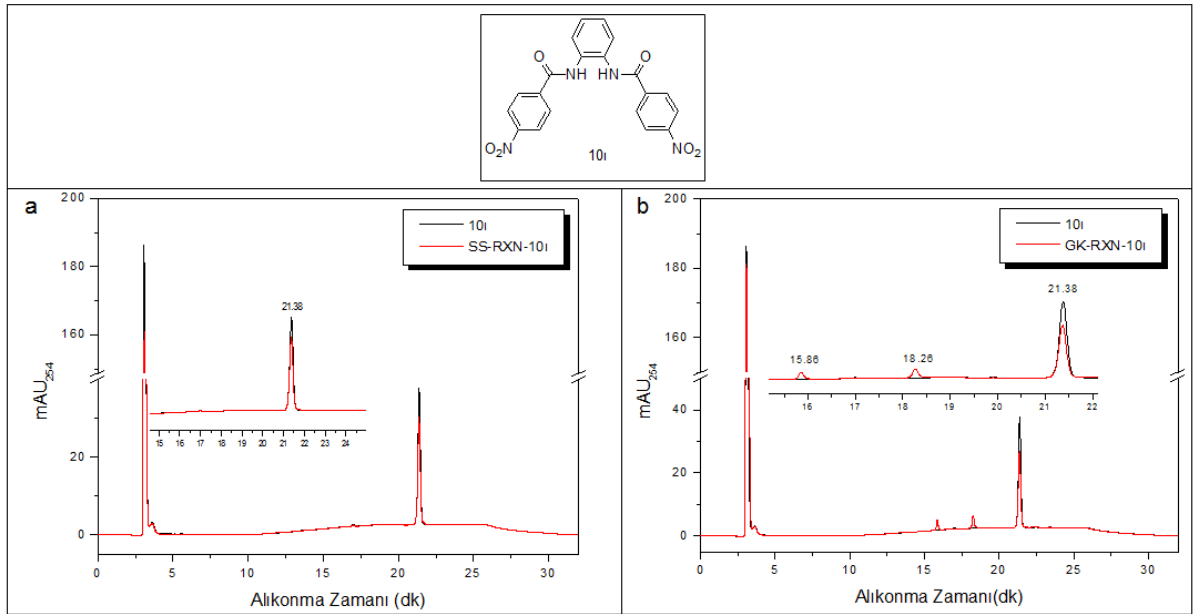
Şekil 4.113. **10g**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

cis- ve *trans*- karışımı şeklinde sentezi gerçekleştirilen *N,N'*-(1,3-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (**10g**) substratının alıkonma zamanları 19,44 dk ve 20,60 dakikadır. Kromatogramdaki piklerin biri *cis*-10g iken diğeri *trans*-**10g**'dir. *Ssap-NtrB* enzimiyle çok az etkileşim gözlenirken alıkonma zamanı 17,87 dk olan tek metabolit oluşmuştur (Şekil 4.113.-kromatogram a). *Gk-Ntr* enzimiyle ise alıkonma zamanı 19,44 dk olan **10g**-izomeri hiç etkileşime girmezken, alıkonma zamanı 20,60 dk olan diğeri **10g**-izomeri neredeyse tamamen harcanmış ve dört farklı metabolit (alıkonma zamanları 15,02 dk, 17,26 dk, 17,86 dk ve 21,06 dk) oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.113.-kromatogram b). Bu durumda *Gk-Ntr* enziminin yalnızca bir izomerle seçimli olarak etkileştiği ve metabolit oluşturduğu söylenebilir.



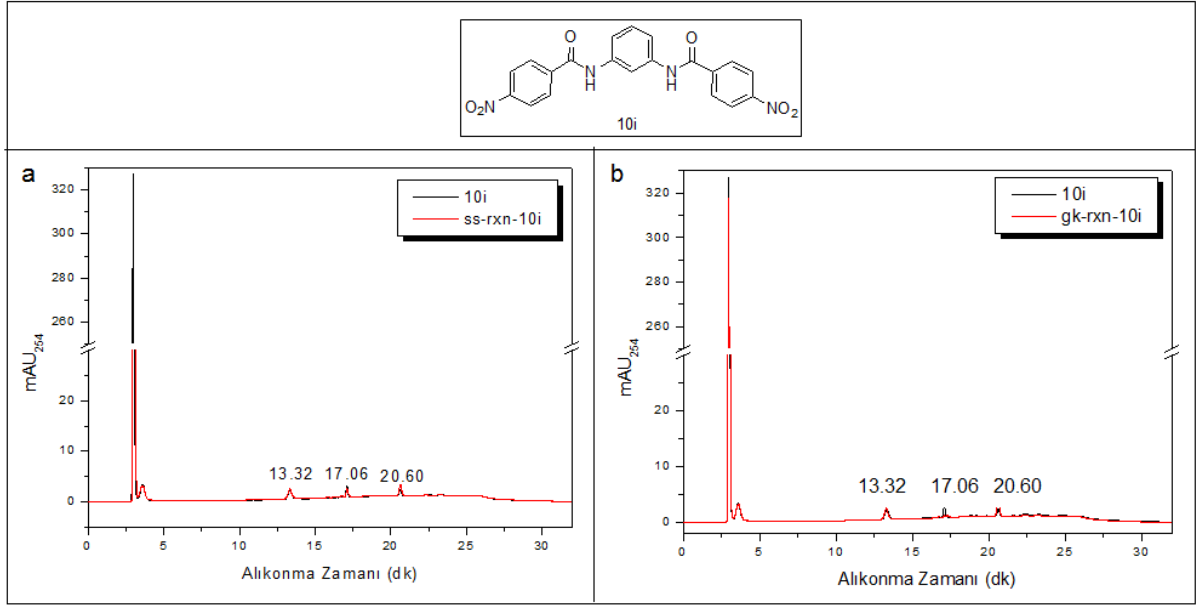
Şekil 4.114. **10h**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N,N'-(1,4-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (**10h**) substratının alıkonma zamanı 19,96 dakikadır. Substratın *Ssap-NtrB* enzimiyle hiç etkileşime girmediği gözlenmiştir (Şekil 4.114.-kromatogram a). **10h** substratının *Gk-Ntr* enzimiyle ise çok az derecede etkileştiği ve alıkonma süreleri 12,31 dk ve 15,06 dk olan iki metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.114.-kromatogram b).



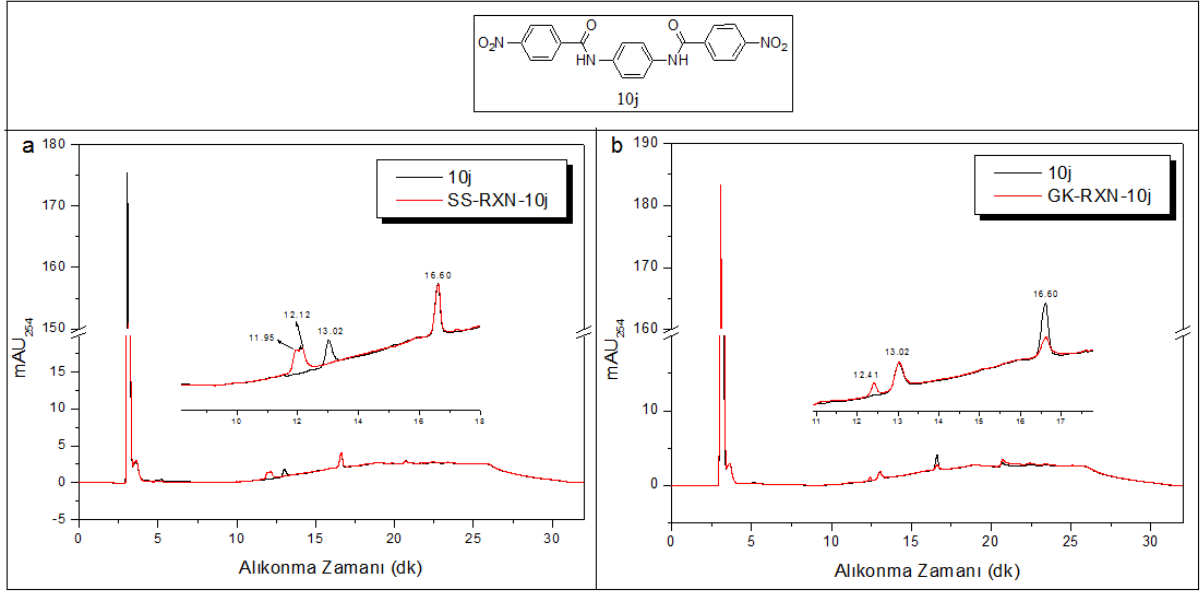
Şekil 4.115. **10i**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

Tamamen aromatik yapıda olan, *N,N'*-(1,2-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (**10i**) substratının alıkonma zamanı 21,38 dakikadır. Substrat, *Ssap-NtrB* enzimiyle hiç etkileşime girmemiştir (Şekil 4.115.-kromatogram a). Bununla birlikte substratın, *Gk-Ntr* enzimiyle etkileşime girdiği ve alıkonma süreleri 15,86 dk ve 18,26 dk olan iki metabolit oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.115.-kromatogram b).



Şekil 4.116. **10i**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N,N'-(1,3-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (**10i**) bileşiğinin alıkonma zamanı 17,06 dakikadır. Bileşiğin HPLC spektrumunda, alıkonma zamanları 13,32 dk ve 20,60 dk olan iki ufak safsızlık bulunduğu görülmüştür. Maddenin saf olduğu bilinmesine rağmen, zamanla farklı çevresel ve yapısal faktörlerin etkisiyle bozunduğu, saflığını yitirdiği düşünülmektedir. Substratın *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimleriyle hiç reaksiyona girmediği, etkileşime girmediği tespit edilmiştir (Şekil 4.116.).



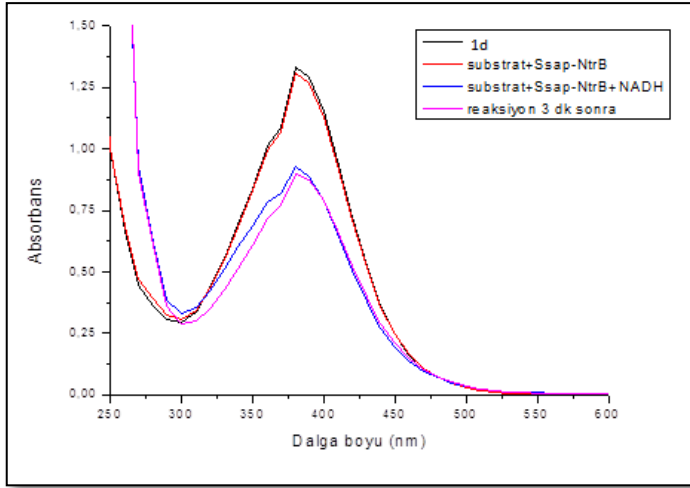
Şekil 4.117. **10j**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimiyle reaksiyonuna ait HPLC kromatogramları

N,N'-(1,4-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (**10j**) substratının alıkonma zamanı 16,60 dakikadır. 13,02 dakikada ufak bir safsızlık bulunmaktadır. Bileşiğin *Ssap-NtrB* enzimiyle reaksiyonu sonucunda alıkonma süreleri 11,95 dk ve 12,12 dk olan iki metabolit oluşturduğu (Şekil 4.117.-kromatogram a), *Gk-Ntr* enzimiyle ise alıkonma süresi 12,41 dk olan tek metabolit oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 4.117.-kromatogram b).

4.2.2.2. Kinetik Çalışmalar

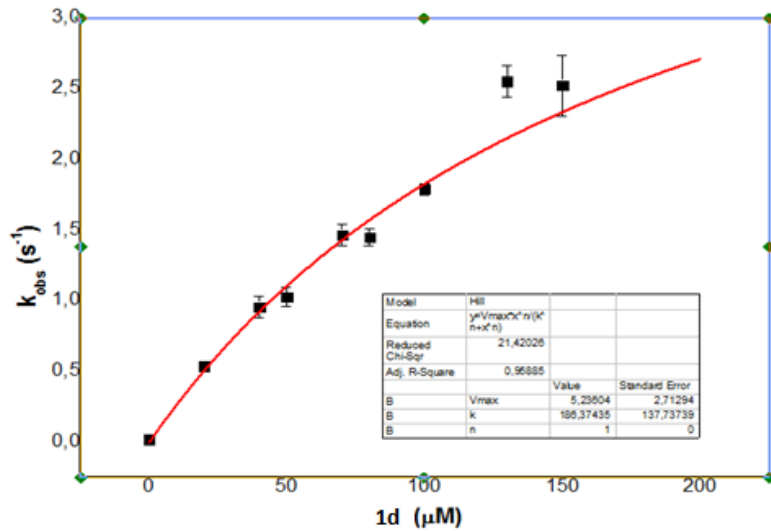
HPLC sonuçlarına göre etkinliği yüksek görülen potansiyel ilaç öncü bileşiklerden **1d**, **1e**, **2d**, **2e** ve **2k**'nin *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* katalizli indirgenme reaksiyonlarına ait kinetik veriler Çizelge 4.14'de ve ilgili grafikler ise Şekil 4.118. - 4.129.'da verilmiştir.

1d bileşiğinin öncelikle 250-600 nm dalga boyu aralığındaki soğurması incelenmiştir. Daha sonra substrat ve enzim birleşiminin ve ardından substrat ve enzimin kofaktör varlığındaki reaksiyonunun aynı dalga boyu aralığındaki davranışı tespit edilmiştir. Spektruma göre, kinetik çalışmalarda 400 nm dalga boyunda substrat azalışının takip edilebileceği belirlenmiştir (Şekil 4.118.).



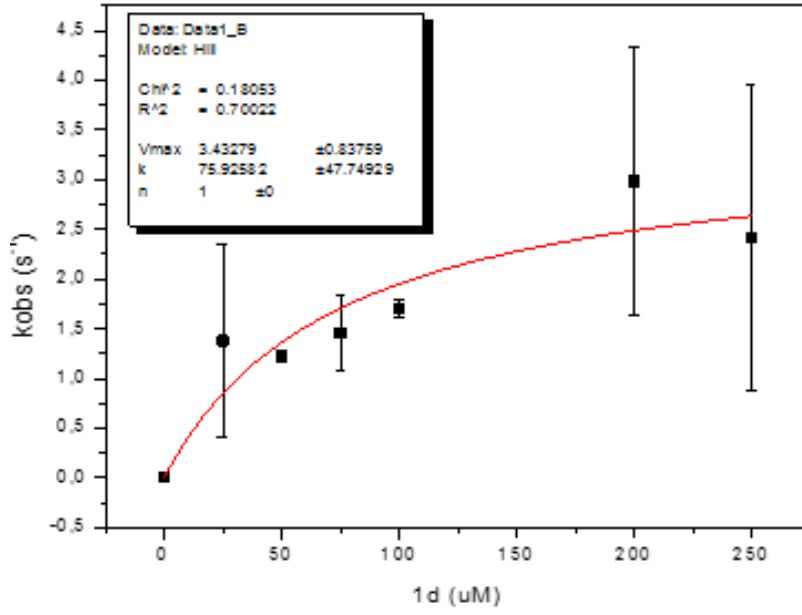
Şekil 4.118. *Ssap-NtrB*'nin **1d** substratını indirgeme grafikleri

Ssap-NtrB'nin, 0-150 μM arasında değişen substrat derişiminde, **1d** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.119'daki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $5,235 \pm 2,71 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $186,37 \pm 37,74 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $28089 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



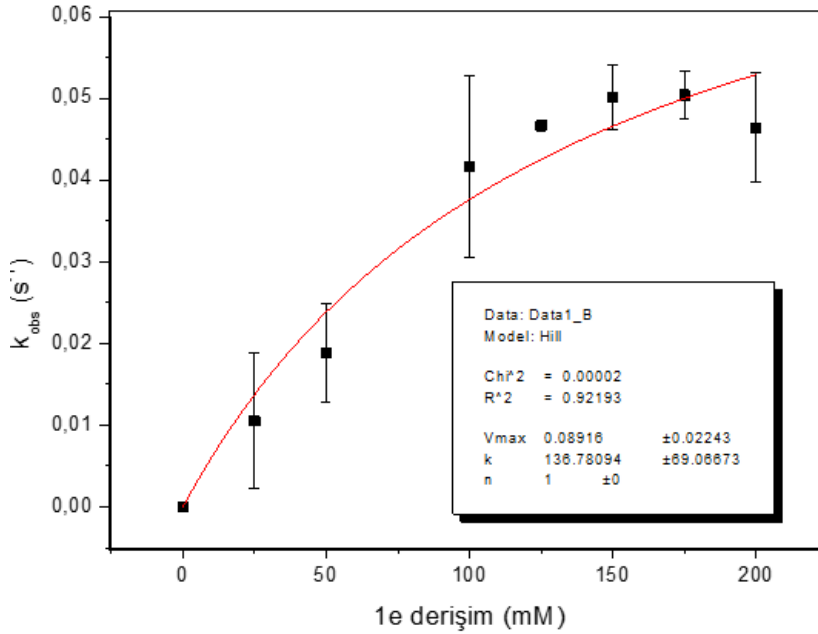
Şekil 4.119. *Ssap-NtrB*'nin **1d** substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği

Gk-Ntr'nin, 0-250 μM arasında değişen substrat derişiminde, **1d** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.120'deki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $3,43 \pm 0,84 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $75,93 \pm 47,7 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $45173 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



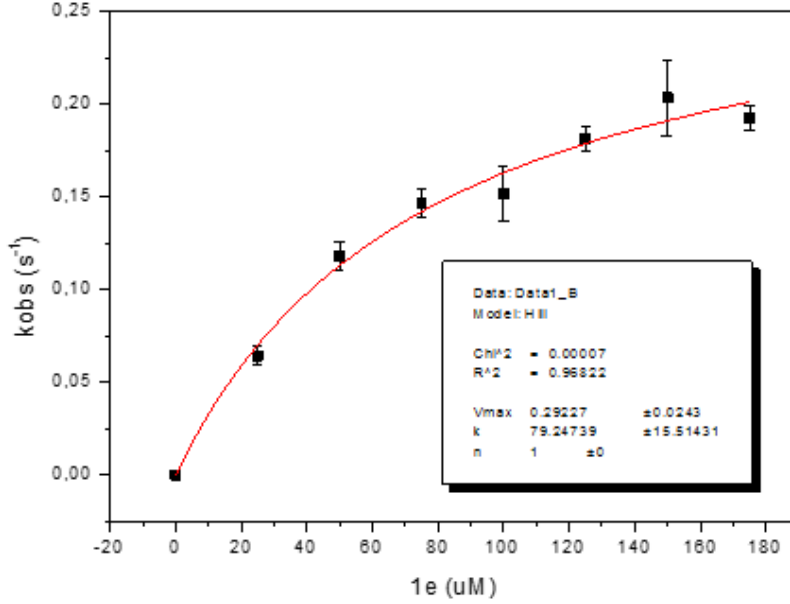
Şekil 4.120. *Gk-NtrB*'nin **1d** substratını indirgemesi reaksiyonunun kararlı hal kinetiği

Ssap-NtrB'nin, 0-200 μM arasında değişen substrat derişiminde, **1e** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.121'deki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $0,089 \pm 0,02 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $136,78 \pm 69,06 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $650,67 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



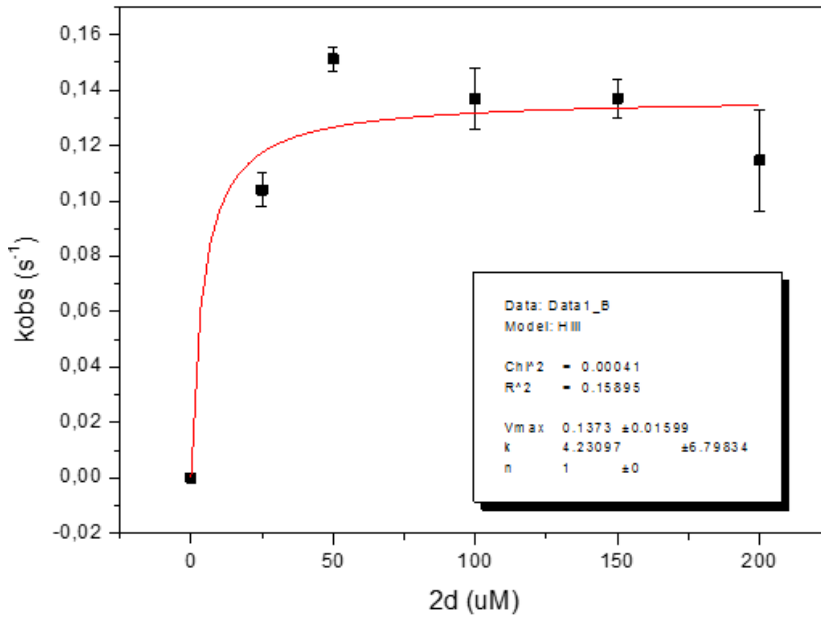
Şekil 4.121. *Ssap-NtrB*'nin **1e** substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği

Gk-Ntr'nin, 0-175 μM arasında değişen substrat derişiminde, **1e** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.122'deki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $0,29 \pm 0,02 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $79,24 \pm 15,51 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $3688,07 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



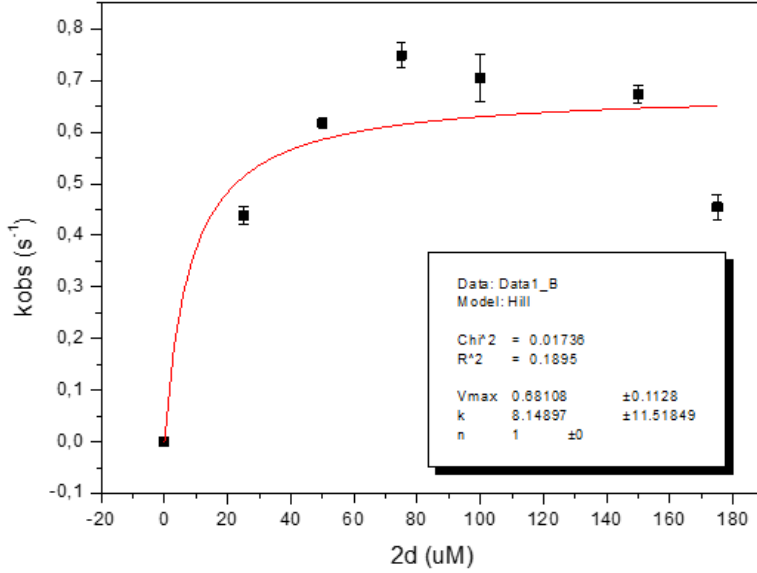
Şekil 4.122. *Gk-Ntr*'nin **1e** substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği

Ssap-NtrB'nin, 0-200 μM arasında değişen substrat derişiminde, **2d** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.123'deki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $0,13 \pm 0,01 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $4,23 \pm 6,79 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $32451,2 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



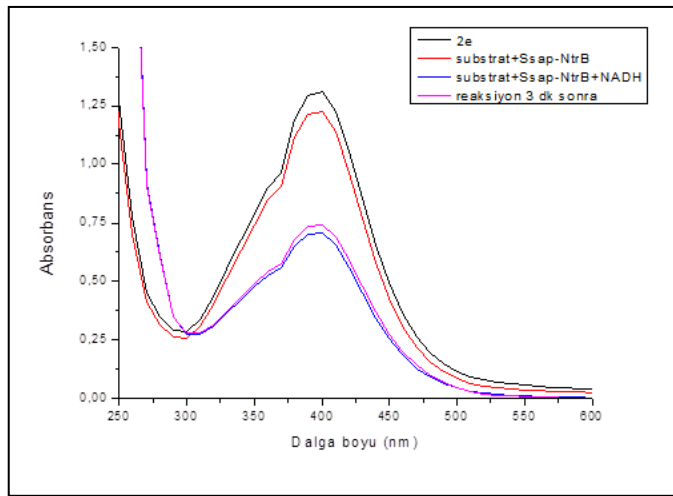
Şekil 4.123. *Ssap-NtrB*'nin **2d** substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği

Gk-Ntr'nin, 0-175 μM arasında değişen substrat derişiminde, **2d** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.124'deki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $0,68 \pm 0,11 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $8,14 \pm 11,51 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $83578,6 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



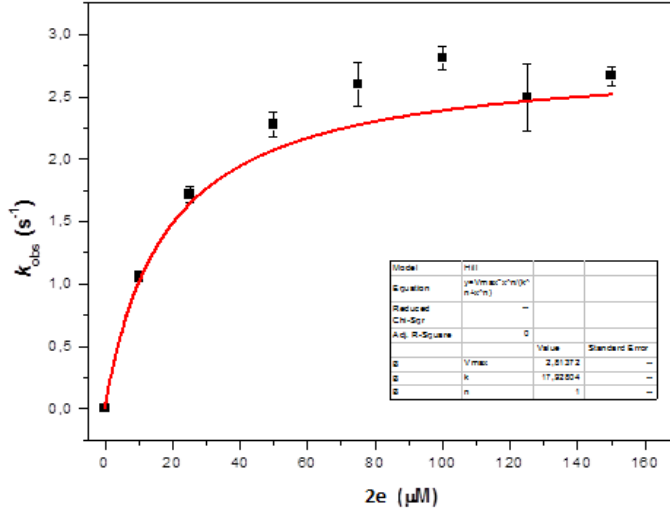
Şekil 4.124. *Gk-Ntr*'nin **2d** substratını indirgemesi kararlı hal kinetiği

2e bileşiminin öncelikle 250-600 nm dalga boyu aralığındaki soğurması incelenmiştir. Daha sonra substrat-enzim birleşiminin ve ardından substrat ve enzimin kofaktör varlığındaki reaksiyonunun aynı dalga boyu aralığındaki davranışı tespit edilmiştir. Spektruma göre, kinetik çalışmalarda 420 nm dalga boyunda substrat azalışının takip edilebileceği belirlenmiştir (Şekil 4.125.).



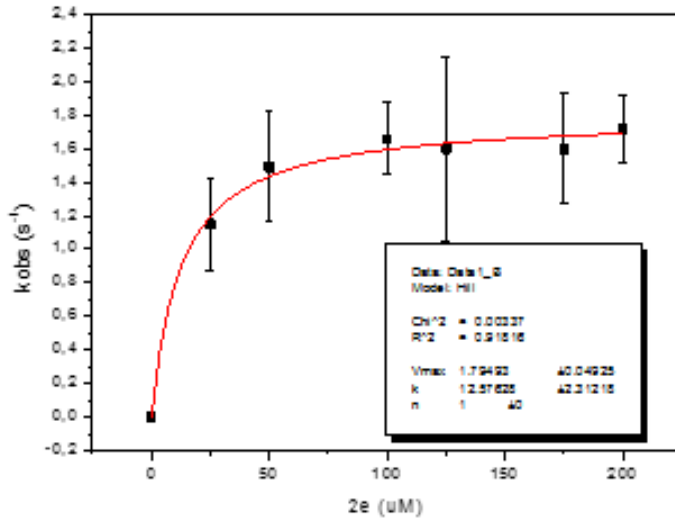
Şekil 4.125. *Ssap-NtrB*'nin **2e** substratını indirgeme grafikleri

Ssap-NtrB'nin, 0-150 μM arasında değişen substrat derişiminde, **2e** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.126'daki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $2,81 \pm 0 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $17,93 \pm 0 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $156721 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



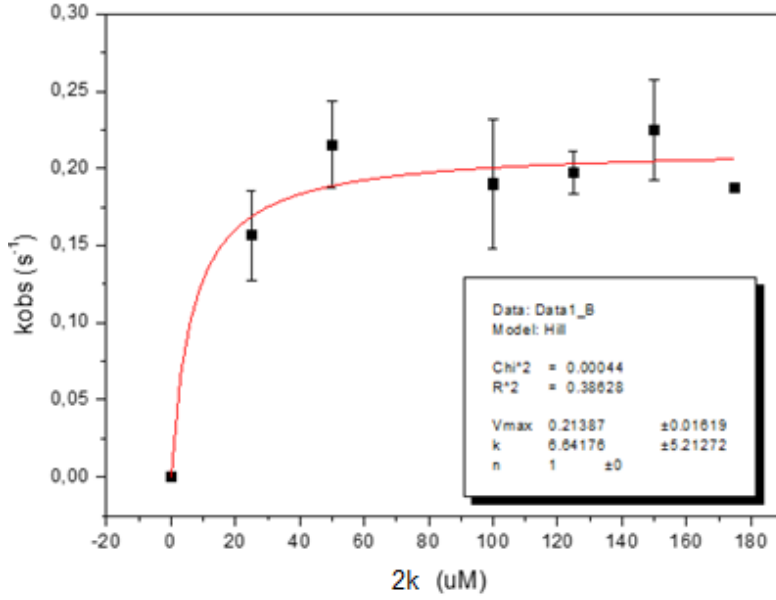
Şekil 4.126. *Ssap-NtrB*'nin **2e** substratlarını indirgemesi kararlı hal kinetiği

Gk-Ntr'nin, 0-200 μM arasında değişen substrat derişiminde, **2e** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.127'deki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $1,79 \pm 0,5 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $12,58 \pm 2,31 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $142289 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



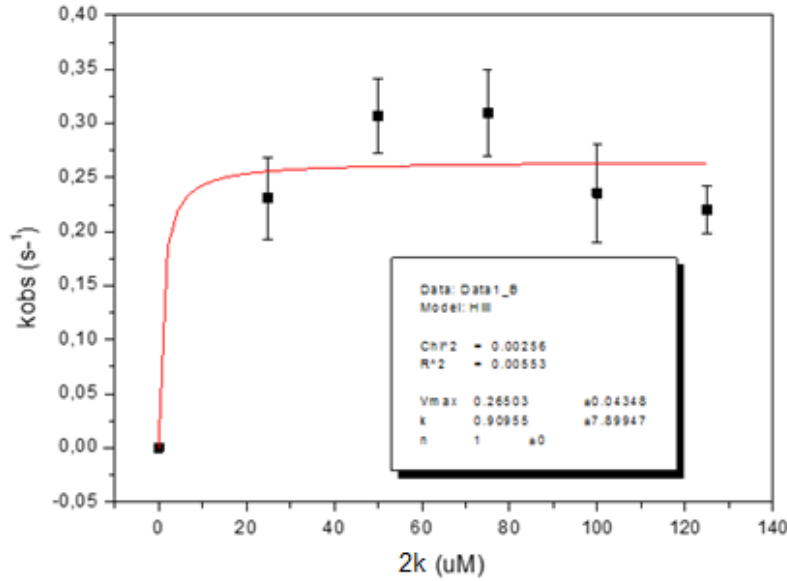
Şekil 4.127. *Gk-Ntr*'nin **2e** substratını indirgemesi reaksiyonunun kararlı hal kinetiği

Ssap-NtrB'nin, 0-175 μM arasında değişen substrat derişiminde, **2k** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.128'deki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $0,21 \pm 0,01 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $6,64 \pm 5,21 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $32200,8 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



Şekil 4.128. *Ssap-NtrB*'nin **2k** substratlarını indirgemesi kararlı hal kinetiği

Gk-Ntr'nin, 0-150 μM arasında değişen substrat derişiminde, **2k** ile yapılan kinetik çalışmasında Şekil 4.129'daki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, k_{cat} değeri $0,26 \pm 0,04 \text{ s}^{-1}$, K_M değeri $0,90 \pm 7,89 \mu\text{M}$ ve k_{cat}/K_M değeri $291385,85 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bulunmuştur.



Şekil 4.129. *Gk-Ntr*'nin **2k** substratını indirgemesi reaksiyonunun kararlı hal kinetiği

Literatürde kanser tedavileri üzerinde en çok çalışılan nitroredüktaz, *E.coli*'den elde edilmiş *NfsB* nitroredüktazıdır. *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* enzimlerinin substratları indirgemesi sonucu elde edilen kinetik veriler, *E.coli NfsB* nitroredüktazı ile bilinen ilaç öncü maddelerinin (CB 1954 ve SN 23862) indirgenmesi reaksiyonlarına ait kinetik veriler ile karşılaştırılmıştır (Çizelge 4.14.). Ayrıca Prof. Çelik ve grubu tarafından yapılan çalışmada *Ssap-NtrB* (Çelik ve Yetiş 2012) ve *Gk-Ntr* enzimlerinin CB 1954 ve SN 23862 ilaç öncü maddelerini indirgemesi sonucu elde edilen kinetik veriler de karşılaştırmada kullanılmıştır (Çizelge 4.14.).

Çizelge 4.14. CB 1954, SN 23862 ve tez kapsamında sentezlenen potansiyel ilaç öncü bazı bileşiklerin literatürdeki bazı NTR'ler, *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* ile indirgenmesine ait kinetik veriler

Enzim	Substrat	k_{cat} (s^{-1})	K_M (μM)	k_{cat}/K_M ($s^{-1} M^{-1}$)	Kofaktör	Referans
<i>Ssap-NtrB</i>	CB 1954	2,26±0,07	1065,2±53,1	2120	NADPH	(Çelik ve Yetiş 2012)
<i>Gk-Ntr</i>	CB 1954	29,6±0,8	249,0±21,4	118734	NADPH	
<i>Gk-Ntr</i>	SN 23862	8,5±0,4	43,0±5,3	197788	NADPH	
<i>Ssap-NtrB</i>	SN 23862	0,8±0,1	82,4±16,9	9350	NADPH	(Çelik ve Yetiş 2012)
<i>NfsB</i>	CB 1954	62±11	11000±2600	5600	NADH	(Prosser G.A., et al. 2010)
<i>NfsB</i>	SN 23862	26,4±7,2	2500±100	10560	NADH	(Anlezark GM, et al. 1995)
<i>Ssap-NtrB</i>	1d	5,235±2,71	186,37±37,74	28089	NADH	
<i>GK-NTR</i>	1d	3,43±0,84	75,93±47,7	45173	NADPH	
<i>Ssap-NtrB</i>	1e	0,089±0,02	136,78±69,06	650	NADH	
<i>GK-NTR</i>	1e	0,29±0,02	79,24±15,51	3688	NADPH	
<i>Ssap-NtrB</i>	2d	0,13±0,01	4,23±6,79	32451	NADH	
<i>GK-NTR</i>	2d	0,68±0,11	8,14±11,51	83578	NADPH	
<i>Ssap-NtrB</i>	2e	2,81±0	17,93±0	156721	NADH	
<i>GK-NTR</i>	2e	1,79±0,5	12,58±2,31	142289	NADPH	
<i>Ssap-NtrB</i>	2k	0,21±0,01	6,64±5,21	32200	NADH	
<i>GK-NTR</i>	2k	0,26±0,04	0,90±7,89	291385	NADPH	

NfsB'nin **CB 1954** için elde edilen katalitik etkinliği (k_{cat}/K_M) $5600 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ dir. *Ssap-NtrB*'nin **1d** için katalitik etkinliğinin (k_{cat}/K_M) *NfsB*/CB 1954 birleşimine göre yaklaşık **5** kat fazla olduğu, **1e** için 8,5 kat az olduğu, **2d** için **5,8** kat fazla olduğu, **2e** için yaklaşık **28** kat fazla olduğu ve **2k** bileşiği için **5,7** kat fazla olduğu tespit edilmiştir.

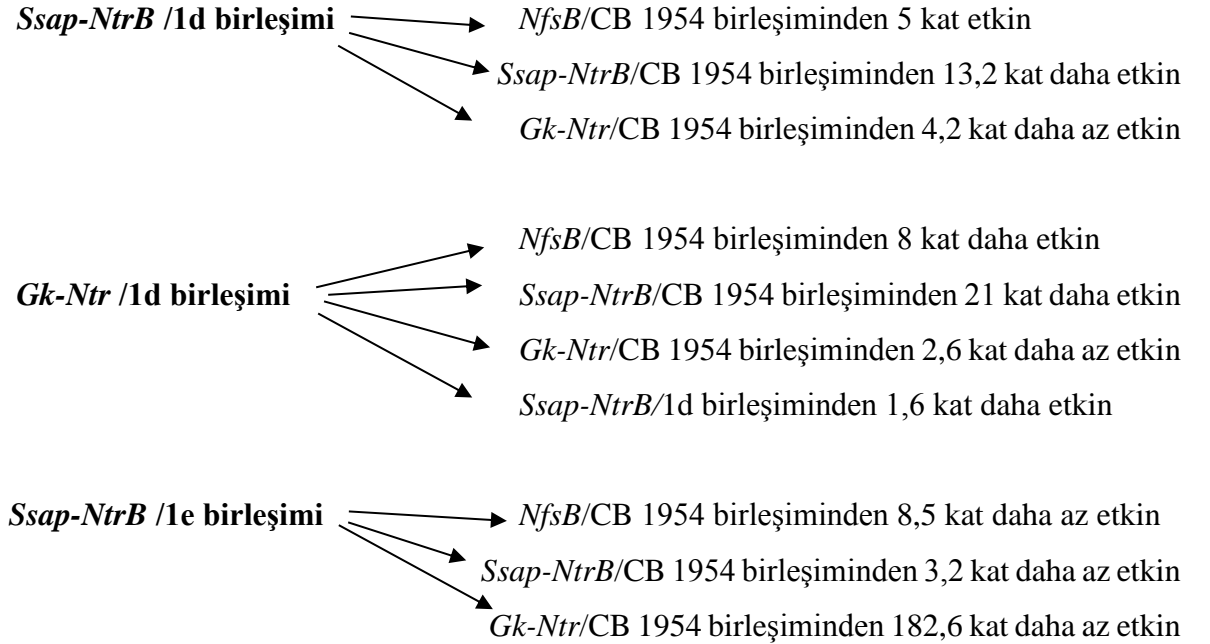
Benzer şekilde; *Gk-Ntr* enziminin **1d** için elde edilen katalitik etkinliğinin *NfsB*/CB 1954 birleşimine göre yaklaşık **8** kat fazla olduğu, **1e** için 1,5 kat az olduğu, **2d** için yaklaşık **15** kat fazla olduğu, **2e** için yaklaşık **25,4** kat fazla olduğu ve **2k** bileşiği için **52** kat fazla olduğu belirlenmiştir.

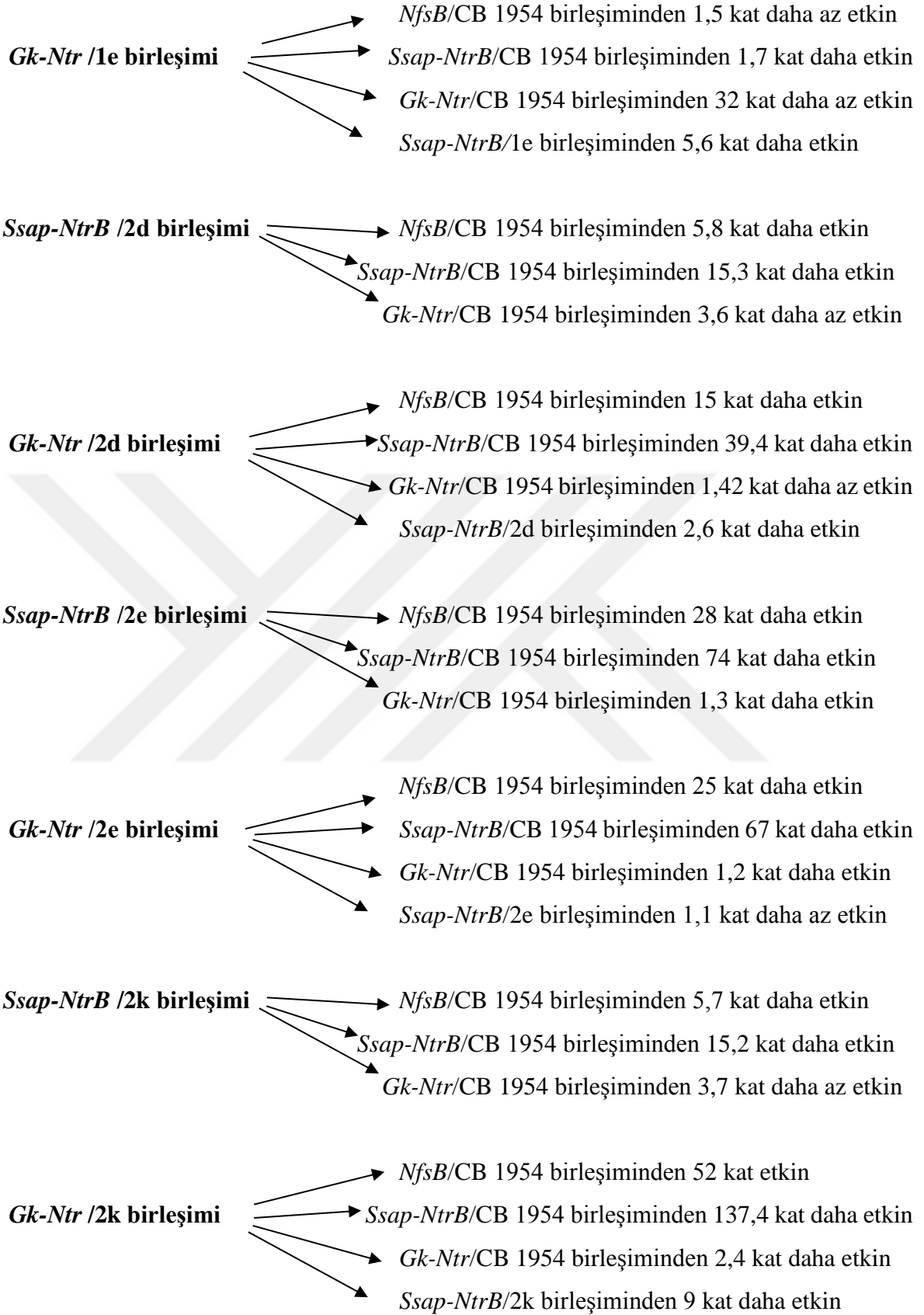
İlaç-öncü bileşikler için yapılan kinetik deneyleri, yalnızca **1e** bileşiğinin katalitik etkinliğinin düşük olduğunu, diğer bileşiklerin (**1d**, **2d**, **2e** ve **2k**) katalitik etkinliğinin *NfsB*/CB 1954 birleşimine kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Ssap-NtrB enziminin potansiyel ilaç öncü bileşikler için katalitik etkinlik sıralaması, **2e > 2d > 2k > 1d > 1e** şeklindedir. *Gk-Ntr* enziminin potansiyel ilaç öncü bileşikler için katalitik etkinlik sıralaması ise, **2k > 2e > 2d > 1d > 1e** şeklindedir.

Her iki enzimin (*Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr*) ilaç öncü bileşikler üzerindeki katalitik etkinliği kıyaslandığında, **genellikle** *Gk-Ntr* enziminin katalitik etkinliğinin, *Ssap-NtrB* enzimine kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tez kapsamında incelenen bileşiklerin diğer enzim/ilaç öncü bileşik birleşimlerine göre kıyaslaması aşağıda kısaca özetlenmiştir.





Sonuç olarak, 1e bileşiği hariç seçilmiş diğer potansiyel ilaç öncü bileşiklerin (1d, 2d, 2e ve 2k) *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* katalizli indirgenmesi ile gerçekleştirilen reaksiyonların

kinetik verileri incelendiğinde *NfsB*/CB 1954 ve *NfsB*/SN 23862 birleşimindeki CB 1954 ve SN 23862'den daha iyi substrat özelliği gösteren bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, özellikle etkinliği daha yüksek olan **2e** ve **2k** bileşiklerinin GDEPT temelli kanser tedavisinde kullanılma potansiyelinin yüksek olduğu düşünülmektedir.



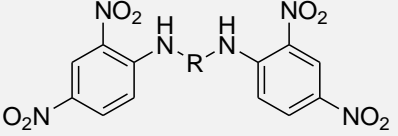
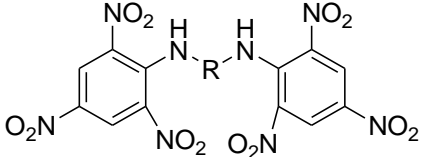
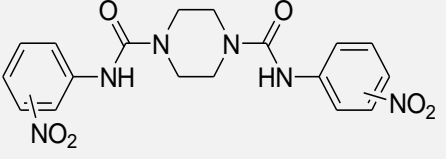
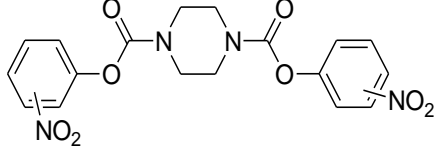
BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

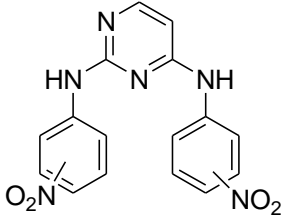
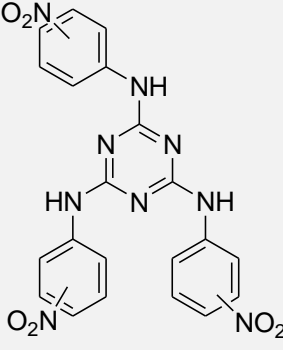
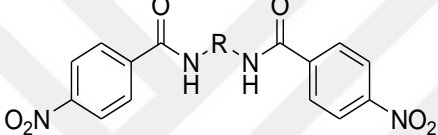
Bu tez araştırması, iki ana bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm, kanser tedavisinde, gen yönlendirilmiş enzim-ilaç öncü yaklaşımında kullanılacak, CB 1954 bileşiğinden daha etkili olması beklenen, nitro işlevsel grubu içeren aromatik ve/veya heterohalkalı bileşiklerin sentezini içermektedir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları erime/kaynama noktası, FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR gibi spektroskopik analizlerle aydınlatılmıştır. Bileşiklerin sentezinde geleneksel yöntemlerin yanı sıra alternatif olarak çok çeşitli üstünlüklere sahip mikrodalga metodu da kullanılmıştır.

Nitro işlevsel grubu içeren farklı iskelet yapıya sahip **7 seri** bileşiğin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Çizelge 5.1.).

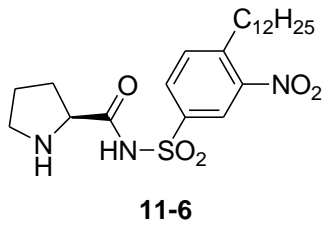
Çizelge 5.1. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler

Bileşik Sınıfı	Genel Formülü	Sentezlenen Bileşik Sayısı	<i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> ile HPLC Analizi Yapılan Bileşikler	<i>Ssap-NtrB</i> ve <i>Gk-Ntr</i> ile Kinetik Çalışmaları Yapılan Bileşikler
1 serisi		15 bileşik	15 bileşik	2 bileşik (1d ve 1e)
2 serisi		13 bileşik	13 bileşik	3 bileşik (2d, 2e ve 2k)
6 serisi		4 bileşik	4 bileşik	-
7 serisi		3 bileşik	3 bileşik	-

Çizelge 5.1.'in devamı. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler

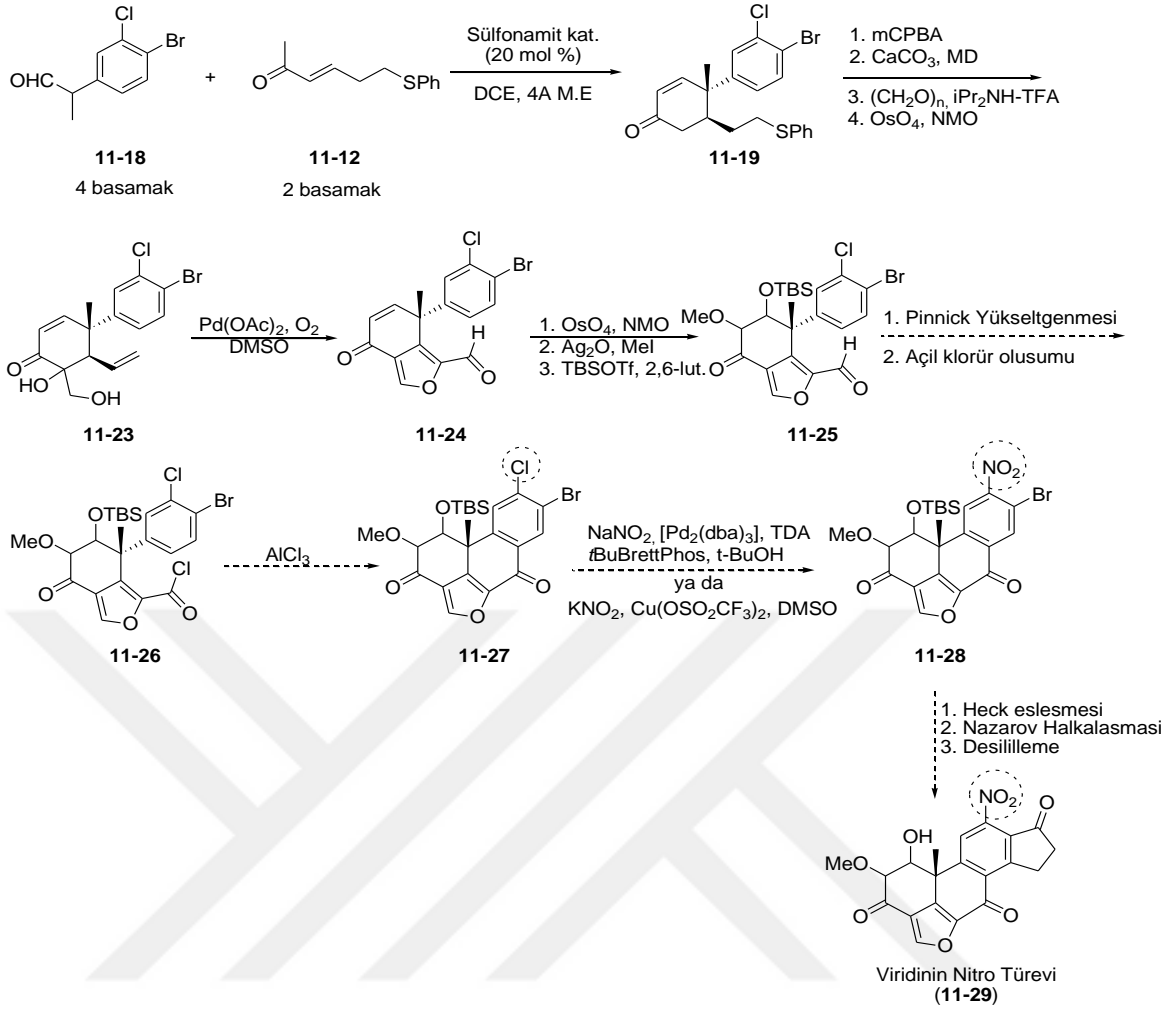
8 serisi		3 bileşik	3 bileşik	-
9 serisi		6 bileşik	6 bileşik	-
10 serisi		11 bileşik	11 bileşik	-

“Nitro İşlevsel Grubu İçeren Doğal Ürünler ve Türevleri” başlığı altında nitro içeren doğal ürün ya da mimetinin sentezi, 12 Ocak-10 Temmuz 2015 tarihleri arasında Oregon State Üniversitesi’nde gerçekleştirilmiştir. Burada gerçekleştirilen çalışmanın bir bölümünde, çok çeşitli C-C bağ oluşum reaksiyonlarını katalizlemekte yaygın olarak kullanılan prolin sülfonamid bileşiklerinin nitro grubu içeren modifiye bir türevi sentezlenerek Yamada-Otani reaksiyonlarındaki kullanımı araştırılmıştır (Şekil 5.1.).



Şekil 5.1. Hua-cat katalizörünün nitro grubu içeren türevi

Çalışmanın diğer bölümünde, doğal bir ürün olan, furanosteroid türevi viridin bileşiğinin nitro türevinin sentezlenmesi planlanmıştır. Sınırlı süre içerisinde, tasarlanan sentetik yaklaşım dahilinde **bileşik 11-24**’ün sentezi tamamlanmıştır (Şekil 5.2.).



Şekil 5.2. Viridin nitro türevinin total sentez basamakları

Tez çalışmasının ikinci bölümünde, sentezlenen ilaç öncü maddelerin iki farklı nitroredüktaz enzimi (*Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr*) ile etkileşimleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. İlaç-öncü bileşikler ile nitroredüktazların etkileşimi sonucunda oluşan metabolitlerin varlığı, sayısı ve dönüşüm oranı HPLC analizi ile tespit edilmiştir.

Enzimlerle yüksek oranda (> % 70) etkileşime giren substratlar, HPLC analizi ile tespit edilmiş ve bu bileşiklerin kararlı hal kinetik deneyleri, Michaelis-Menten parametreleri (K_M ve V_{max}) üzerinden yapılmıştır.

Deneyler sonucunda elde edilen tüm veriler değerlendirildiğinde, **1d**, **2d**, **2e** ve **2k** substratlarının *Ssap-NtrB* ve *Gk-Ntr* birleşimlerinin, GDEPT temelli kanser tedavisine yönelik potansiyel enzim-substrat birleşimleri olarak kullanılabilirler düşünülmektedir.

Tezin bir bölümünü oluşturduğu 113Z706 numaralı TÜBİTAK projesi kapsamında, enzimlerle yüksek oranda (> % 70) etkileşime giren ve az sayıda metaboliti, yüksek

miktarlarda oluşturan ilaç öncü bileşiklerin metabolitlerinin (hidroksilamin, amino türevleri) tanımlanması, LC-MS/MS ve NMR analizleriyle yapılacaktır.

Hedeflediğimiz alanda potansiyel taşıyan ilaç öncü bileşiklerin, farklı kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri ve apoptotik etkileri üzerine yapılan incelemeler devam etmektedir. Yapılan ön deneylerde, gelecek vaat eden sonuçlar alınmıştır.

113Z706 numaralı TÜBİTAK projesi kapsamında, ilaç öncü bileşiklerin enzim etkileşimi ve sitotoksik deneyler gibi çalışmalardan elde edilen sonuçları, farmakofor işlemi, Docking hesaplamaları, ADMETok uygulamaları ve nicel yapı etkinlik ilişkileri (QSAR) gibi hesapsal yöntemlerden elde edilen verilerle örtüştürülmektedir. Bu bağlamda yapı-etkinlik bağlantısının kurulması ve CB 1954'ten etkili olabilecek ilaç-öncü bileşiklerin tespit edilmesi için çalışmalar devam edecektir.

Ayrıntılı enzim ve sitotoksik araştırmaların sonuçları ışığında, gelecek vaat edebilecek ilaç öncü bileşiklerin GDEPT bağlamında kanser tedavisindeki uygulamalarının, ileri düzeyde hayvan deneyleri ve ardından diğer klinik deneyler ile kademeli olarak yapılması planlanmaktadır.

Nitro grubu içeren bileşiklerin farklı uygulamalarının olduğu da bilinmektedir. Sentezlenen nitro türevi bileşiklerin farklı iskelet yapılarına sahip olmaları nedeniyle çeşitli biyolojik etkilerde ya da endüstriyel alanlarda kullanılma potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak; bu tez çalışmasında, uzun ve zahmetli bir süreç olan ilaç geliştirme basamaklarından GDEPT yaklaşımıyla kanser tedavisine yönelik ilaç-öncü bileşikler tasarlanmış, bu bileşiklerin büyük çoğunluğu en uygun sentez yöntemleriyle etkili bir şekilde elde edilmiş, ilaç-öncü bileşiklerin enzimlerle olan etkileşimleri incelenmiş ve yüksek etkinlik gösteren bileşiklerin enzim etkileşimlerine ait kinetik çalışmalar tamamlanmıştır. Bu süreçte yer alan diğer basamaklarla ilgili temel düzeyde araştırmalar yapılmaktadır, ayrıntılı çalışmaların ise gelecekte yapılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman R.M., 2001. Role of uncondensed 1,2,4-triazine compounds and related heterobicyclic systems as therapeutic agents-a review. *Pharmazie*, 56 (1): 18-22.
- Abdou N.S., Serya R.A.T., Esmat A., Tolba M.F., Ismaila N.S.M., Abouzid K.A.M., 2015. Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives. *Med. Chem. Commun.*, 6: 1518-1534.
- Adebimpe D.O.B.A., 2009. Methods for making scent simulants of chemically explosives and explosive compositions ,US 20090194744.
- Ahmed Z.U., Vining L.C., 1983. Evidence for a chromosomal location of the genes coding for chloramphenicol production in *Streptomyces venezuelae*. *J. Bacteriol.*, 154: 239-244.
- Aly M.R.E., Gobouri A.A., Abdel Hafez S.H., and Saad H.A., 2015. Synthesis, Reactions, and Biological Activity of Some Triazine Derivatives Containing Sulfa Drug Moieties. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 41 (4): 437-450.
- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> ve <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2015/>
- Anderson R.C., Rasmussen M.A., Allison M.J., 1993. Metabolism of the plant toxins nitropropionic acid and nitropropanol by ruminal microorganism. *Appl. Environ. Microbiol.*, 59: 3056-3061.
- Anlezark G.M., Melton R.G., Sherwood R.F., Coles B., Friedlos F., Knox, R.J., 1992. The bioactivation of 5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide (CB 1954)--I. Purification and properties of a nitroreductase enzyme from *Escherichia coli*--a potential enzyme for antibody-directed enzyme prodrug therapy (ADEPT). *Biochem. Pharmacol.*, 44: 2289-2295.
- Anlezark G.M., Melton R.G., Sherwood R.F., Wilson W.R., Denny W.A., Palmer B.D., Knox R.J., Friedlos F., Williams A., 1995. Bioactivation of dinitrobenzamide mustards by an *E. Coli* B nitroreductase. *Biochem. Pharmacol.*, 50: 609-618.
- Anthony S.P., Basavaiah, K., Radhakrishnan, T.P., 2005. Chiral Vicinal Bis(amide) Molecules: Polar/Helical Assemblies in Crystals and Second Harmonic Generation Crystal Growth & Design, 5 (5): 1663-1666.

- Anthony S.P., Prakash M.J., Radhakrishnan T.P., 2007. C₂-Symmetric Bis(amide) Molecules: Solid-State Assembly, Thermal Stability, and Second Harmonic Generation, *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 473: 67-85.
- Arnatt C.K., Adams J.L., Zhang Z., Haney K.M., Li G., Zhang Y., 2014. Design, syntheses, and characterization of piperazine based chemokine receptor CCR5 antagonists as anti prostate cancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24: 2319-2323.
- Asche C., Dumy P., Carrez D., Croisy A., Demeunynck M., 2006. Nitrobenzylcarbamate prodrugs of cytotoxic acridines for potential use with nitroreductase gene-directed enzyme prodrug therapy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16 (7): 1990-1994.
- Babatunde A.I., Olusegun A.M., Isanbor C., 2013. Kinetics of the reactions of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene and phenyl-2,4,6-trinitrophenyl ether with aromatic amines in mixed solvents: Effect of amine basicity on hydrogen-bond interactions in toluene-methanol mixtures. *Advances in Applied Science Research*, 4 (4): 266-273.
- Bai J., Yang J., Zhou Y., Yang Q., 2015. Structural basis of *Escherichia coli* nitroreductase NfsB triple mutants engineered for improved activity and regioselectivity toward the prodrug CB 1954. *Process Biochemistry*, 50: 1760-1766.
- Bailey S.M., Knox R.J., Hobbs S.M., Jenkins T.C., Mauger A.B., Melton R.G., Burke P.J., Connors T.A., Hart I.R. 1996. Investigation of alternative prodrugs for use with *E. coli* nitroreductase in 'suicide gene' approaches to cancer therapy. *Gene Ther.*, 3: 1143-1150.
- Barnett B. E., 1924. *Chemical news and Journal of Industrial Science*, 129: 190-191.
- Basavaprabhu N.N., Lamani, R.S., Sureshbabu, V.V., 2010. T3P (propylphosphonic anhydride) mediated conversion of carboxylic acids into acid azides and one-pot synthesis of ureidopeptides. *Tetrahedron*, 51 (22): 3002-3005.
- Bella M., Schultz M., Milata V., Koňariková K., Breza M., 2010. Application of the Gould-Jacobs reaction to 4-amino-2,1,3-benzoselenadiazole. *Tetrahedron*, 66: 8169-8174.
- Bhattacharjee G., Singh A.K., Gupta, A., 2007. Kinetic studies on the reactions of O-(2',4'-dinitrophenyl) 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one oxime with nucleophiles in aprotic solvents-mechanism for the uncatalysed pathway. *Journal of the Indian Chemical Society*, 84: 365-369.
- Blanksma J.J., 1934. Derivatives of 3,5-dinitroaniline. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, 53: (11) 988-1000.

- Boiani M., Boiani L., Denicola A., Torres de Ortiz S., Serna E., De Bilbao, N.V., Sanabria, L., Yaluff G., Nakayama H., Rojas de Arias A. 2006. 2*H*-Benzimidazole 1,3-Dioxide Derivatives: A New Family of Water-Soluble Anti-Trypanosomatid Agents. *J. Med. Chem.* 49: 3215-3224.
- Bös M., Seleight A.J., Godel T., Martin J.R., Riemer C., Stadler H., 2001. 5-HT₆ receptor antagonists: lead optimisation and biological evaluation of N-aryl and N-heteroaryl 4-amino-benzene sulfonamides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (2): 165-178.
- Brauniger H., Spangenberg K., 1957. Reactions with 2,4-dinitrofluorobenzene, especially with aromatic amines. I. Reaction conditions and synthetic compounds. *Pharmazie*, 12: 335-48.
- Braybrooke J.P., Slade A., Deplanque G., Harrop R., Madhusudan S., Forster M.D., Gibson R., Makris A., Talbot D.C., Steiner J., White L., Kan O., Naylor S., Carroll M.W., Kingsman S.M., Harris A.L., 2005. Phase I study of MetXia-P450 gene therapy and oral cyclophosphamide for patients with advanced breast cancer or melanoma. *Clin. Cancer Res.*, 11: 1512-1520.
- Brian P.W., McGowan J.C., 1945. Viridin: a highly fungistatic substance produced by *Trichoderma viride*. *Nature (London)*, 156: 144-145.
- Bridgewater J.A., Knox R.J., Pitts J.D., Collins M.K., Springer C.J., 1997. The bystander effect of the nitroreductase/CB 1954 enzyme/prodrug system is due to a cell-permeable metabolite. *Hum. Gene Ther.*, 8: 709-717.
- Brown K.C., El-Bermani M., Weil J.A., 2010. Dynamic NMR spectroscopy of three 2,2'-dialkyl/aryl-1-picrylhydrazines in liquid solution. *Spectrochimica Acta, Part A*, 75: 381-388.
- Burke P.J., Wong L.C., Jenkins T C., Knox R.J., Stanforth S.P., 2011. The synthesis of 2-nitroaryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, nitro-substituted 5,6-dihydrobenzimidazo [2,1-a]isoquinoline N-oxides and related heterocycles as potential bioreducible substrates for the enzymes NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 and *E. coli* nitroreductase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21: 7447-7450.
- Carlini R., Higgs K., Older C., Randhawa S., 1997. Intramolecular Diels-Alder and Cope Reactions of *o*-Quinonoid Monoketals and Their Adducts: Efficient Syntheses of ((±)-Xestoquinone and Heterocycles Related to Viridin. *J. Org. Chem.* 62: 2330-2331.

- Carlo G., Luca M., Leonardo S., William B., Peter G., Joseph B., 2015. 2-Acylaminothiazole derivatives as ALK inhibitors and their preparation and use for the treatment of cancer. WO 2015001024.
- Cellier M., Gignoux A., James A.L., Orenca S., Perry J.D., Robinson S.N., Stanforth S.P., Turnbull G., 2015. 2-(Nitroaryl)benzothiazole and benzoxazole derivatives as fluorogenic substrates for the detection of nitroreductase activity in clinically important microorganisms. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25: 5694-5698.
- Çelik A., Yetiş G., 2012. An unusually cold active nitroreductase for prodrug activations, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20: 3540-3550.
- Chung-Faye G., Palmer D., Anderson D., Clark J., Downes M., Baddeley J., Hussain S., Murray P.I., Searle P., Seymour L., Harris P.A., Ferry D., Kerr D.J., 2001. Virus-directed, enzyme prodrug therapy with nitroimidazole reductase: A phase I and pharmacokinetic study of its prodrug, CB 1954. *Clin. Cancer Res.*, 7: 2662-2668.
- Chupakhin O.N., Rusinov V.L., Ulomsky E.N., Charushin V.N., Petrov A.Y., and Kiselev O.N., 2007. RF Patent No. 2294936.
- Cobb L.M., Connors T.A., Elson L.A., Khan A.H., Mitchley B.C., Ross, W.C., Whisson, M.E., 1969. 2,4-dinitro-5-ethyleneiminobenzamide (CB 1954): A potent and selective inhibitor of the growth of the Walker carcinoma 256. *Biochem. Pharmacol.*, 18: 1519-1527.
- Curado S., Anderson R.M., Jungblut B., Mumm J., Schroeter E., Stainier D.Y., 2007. Conditional targeted cell ablation in zebrafish: A new tool for regeneration studies. *Dev. Dyn.*, 236: 1025-1035.
- Curado S., Stainier D.Y., Anderson R.M., 2008. Nitroreductase-mediated cell/tissue ablation in zebrafish: A spatially and temporally controlled ablation method with applications in developmental and regeneration studies. *Nat. Protoc.*, 3: 948-954.
- Curran M.P. and Perry C.M., 2001. Amisulpride. A Review of its Use in the Management of Schizophrenia. *Drugs* 61 (14): 2123-2150.
- Dachs G.U., Tupper J., Tozer G.M., 2005. From bench to bedside for gene-directed enzyme prodrug therapy of cancer. *Anticancer Drugs*, 16: 349-359.
- Dachs G.U., Hunt M.A., Syddall S., Singleton D.C. and Patterson A.V., 2009. Bystander or No Bystander for Gene Directed Enzyme Prodrug Therapy. *Molecules*, 14: 4517-4545.
- Danikiewicz W., Bienkowski T., Kozłowska D., Zimnicka M., 2007. Aromatic Nucleophilic Substitution (S_NAr) Reactions of 1,2- and 1,4-Halonitrobenzenes and 1,4-

- Dinitrobenzene with Carbanions in the Gas Phase. *Journal of American Society Mass Spectrometry*, 18: 1351-1363.
- David B., Patrick J.C., Trevor K. I., 1992. ACS Symposium Series, 504: (Synth. Chem. Agrochem. III), 443-456.
- Denny W.A., Wilson W.R., 1993. Bioreducible mustards: A paradigm for hypoxia-selective prodrugs of diffusible cytotoxins (HPDCs). *Cancer Metastasis Rev.*, 12: 135-151.
- Denny W.A., 2002. Nitroreductase-based GDEPT. *Curr Pharm Des.*, 8 (15): 1349–1361.
- Denny W.A., 2003. Prodrugs for Gene-Directed Enzyme-Prodrug Therapy (Suicide Gene Therapy). *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 1: 48-70.
- Djeha A.H., Hulme A., Dexter M.T., Mountain A., Young L.S., Searle P.F., Kerr D.J., Wrighton C.J., 2000. Expression of *Escherichia coli B* nitroreductase in established human tumor xenografts in mice results in potent antitumoral and bystander effects upon systemic administration of the prodrug CB 1954. *Cancer Gene Ther.*, 7: 721-731.
- Duarte S., Carle G., Faneca H., Pedroso de Lima M. C., Pierrefite-Carle V., 2012. Suicide gene therapy in cancer: where do we stand now? *Cancer Lett.*, 324 (2): 160-170.
- El-Gendy Z., Morsy J.M., Allimony H.A., Abdel-Monem A.W.R., and Abdel-Rahman R. M., 2001. Synthesis of heterobicyclic nitrogen systems bearing the 1,2,4-triazine moiety as anti-HIV and anticancer drugs, part III. *Pharmazie*, 56 (5): 376–383.
- Ette S. I., Hirst, J., 1974. Kinetics of the reactions of picryl chloride with substituted anilines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999)*, 1: 76-79.
- FR 1481016A, 1967. Piperazine derivatives. 19670519.
- Freytag S.O., Stricker H., Pegg J., Paielli D., Pradhan D.G., Peabody J., DePeralta-Venturina M., Xia X., Brown S., Lu M., Kim J.H., 2003. Phase I study of replication-competent adenovirus mediated double-suicide gene therapy in combination with conventional-dose three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of newly diagnosed, intermediate- to high-risk prostate cancer. *Cancer Res.*, 63: 7497-7506.
- Furniss B., 1978. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 4th ed. London New York: Longman. 1130-1131.
- Gangjee A., Mavandadi F., 1996. 2-amino-4-oxo-5-substituted-pyrrolo[2,3-d] pyrimidines as Nonclassical Antifolate Inhibitors of Thymidylate synthas. *Journal Med. Chem.*, 39: 4563-4568.
- George T.G., Johnsamuel J., Delfin D. A., Yakovich A., Mukherjee M., Phelps M. A., Dalton J. T., Sackett D. L., Kaiser M., Brun R., Werbovetz K. A., 2006. Antikinetoplastid

- antimitotic activity and metabolic stability of dinitroaniline sulfonamides and benzamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (16): 5699-5710.
- Gerber D.E., 2008. Targeted Therapies: A new Generation of cancer Treatments. *American Family Physician*, 77 (3): 312-319.
- Ghosh D., 1966. 2,4-Bis(arylamino)pyrimidines as Antimicrobial Agents. *J. Med. Chem.*, 9 (3): 423-424.
- Gill C., Jadhav G., Shaikh M., Kale R., Ghawalkar A., Nagargoje D., and Shiradkar M., 2008. Clubbed [1,2,3] triazoles by fluorine benzimidazole: A novel approach to H37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 6244-6247.
- Goff R., Martel A., Sanselme M., Lawson A. M., Daich A., Comesse S., 2015. Simple Access to Highly Functional Bicyclic g- and d-Lactams: Origins of Chirality Transfer to Contiguous Tertiary/Quaternary Stereocenters Assessed by DFT. *Chem. Eur. J.*, 21: 2966-2979.
- Grudzinski S., Misiak, M. 1962. Studies on cyanomethyl esters. II. Reactions of cyanomethyl esters of carboxylic acids with ethylenediamine. L. Towarz. N. Wydział III, *Acta Chim.*, 8: 119-130.
- Gulevskaya A.V., 2009. Synthesis of (alkylamino)nitroarenes by oxidative alkylation of nitroarenes. *European Journal of Organic Chemistry*, 4: 564-574.
- Gunther W., Siegfried H., Horst W., Gerhard M. 1983. Degradation of aryl methyl ketones to aroyl azides. *Synthesis*, 3: 191-192.
- Gupta S.P., Rastogi S.N., Arora R.K., 1966. Substituted piperazines. I. Some 1,4-bis(polynitrophenyl)piperazines. *Journal of the Indian Chemical Society*, 43: 356-358.
- Gupta P.K., Nassiri, M.R., 1989. Synthesis, Cytotoxicity and Antiviral Activity of Certain 7-[(2-hydroxyethoxy)methyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidine Nucleosides Related to Toyacamycin and Sangivamycin. *J. Med. Chem.*, 32: 1420-1425.
- Gwenin V.V., Poornima P., Halliwell J., Ball P., Robinson G., Gwenin C.D. 2015. Identification of novel nitroreductases from *Bacillus cereus* and their interaction with the CB 1954 prodrug. *Biochemical Pharmacology*, 98: 392-402.
- Hamstra D., Lee K., Tychemicz J., Schepkin V., Moffat B., Chen M., Dornfeld K., Lawrence T., Chenevert T., Ross B., Gelovani J., Rehemtulla A., 2004. The use of ¹⁹F spectroscopy and diffusion-weighted MRI to evaluate differences in gene-dependent enzyme prodrug therapies. *Mol. Ther.*, 10: 916-928.
- Hanahan D., Weinberg R. A., 2000. The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100: 57-70.

- Hannink N., Rosser S.J., French C.E., Basran A., Murray J.A.H., Nicklin S., Bruce1 N.C., 2001. Phytodetoxification Of TNT by Transgenic Plants Expressing A Bacterial Nitroreductase. *Nature Publishing Group*, 19: 1168-1172.
- Hao X.K., Liu J.Y., Yue Q.H., Wu G.J., Bai Y.J., Yin Y., 2006. *In vitro* and *in vivo* prodrug therapy of prostate cancer using anti-gamma-Sm-scFv/hCPA fusion protein. *Prostate*, 66: 858-866.
- Hay M.P., Atwell G.J., Wilson W.R., Pullen S.M., Denny W.A., 2003a. Structure-activity relationships for 4-nitrobenzyl carbamates of 5-aminobenz[e]indoline minor groove alkylating agents as prodrugs for GDEPT in conjunction with *E. coli* nitroreductase. *J. Med. Chem.*, 46: 2456-2466.
- Hay M.P., Anderson R.F., Ferry D.M., Wilson W.R., and Denny W.A., 2003b. Synthesis and Evaluation of Nitroheterocyclic Carbamate Prodrugs for Use with Nitroreductase-Mediated Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy. *J. Med. Chem.*, 46: 5533-5545.
- Hay M.P., Wilson W.R., Denny W.A., 2005. Nitroarylmethylcarbamate prodrugs of doxorubicin for use with nitroreductase gene-directed enzyme prodrug therapy. *Bioorg. Med. Chem.*, 13: 4043-4055.
- Helsby N.A., Wheeler S.J., Pruijn F.B., Palmer B.D., Yang S., Denny W.A., Wilson W.R., 2003. Effect of nitroreduction on the alkylating reactivity and cytotoxicity of the 2,4-dinitrobenzamide5-aziridine CB 1954 and the corresponding nitrogen mustard SN 23862: Distinct mechanisms of bioreductive activation. *Chem. Res. Toxicol.*, 16: 469-478.
- Helsby N.A., Ferry D.M., Patterson A.V., Pullen S.M., Wilson W.R., 2004a. 2-Amino metabolites are key mediators of CB 1954 and SN 23862 bystander effects in nitroreductase GDEPT. *Br. J. Cancer*, 90: 1084-1092.
- Helsby N.A., Atwell G.J., Yang S., Palmer B.D., Anderson R.F., Pullen S.M., Ferry D.M., Hogg A., Wilson W.R., Denn, W.A., 2004b. Aziridinyldinitrobenz amides: Synthesis and structureactivity relationships for activation by *E. coli* nitroreductase. *J. Med. Chem.*, 47: 3295–3307.
- Hewgill F. R. and Jefferies P. R., 1956. The Epimeric (\pm)-1:3-Diaminocyclohexanes. *Journal of the Chemical Society*, 805-808.
- Hishiya T., Asanuma H., Komiyama M., 2003. Molecularly Imprinted Cyclodextrin Polymers as Stationary Phases of High Performance Liquid Chromatography. *Polymer Journal*, 35: 440-445.

- Hrobárik P., Sigmundová I., Zahradník P., Kasák P., Arion V., Franz E., Clays K. 2010. Molecular Engineering of Benzothiazolium Salts with Large Quadratic Hyperpolarizabilities: Can Auxiliary Electron-Withdrawing Groups Enhance Nonlinear Optical Responses?. *Journal of Physical Chemistry C*, 114 (50): 22289-22302.
- Hu L., Yu C., Jiang Y., Han J., Li Z., Browne P., Race P.R., Knox R.J., Searle P.F., Hyde E.I., 2003. Nitroaryl phosphoramides as novel prodrugs for *E. coli* nitroreductase activation in enzyme prodrug therapy. *J. Med. Chem.*, 46: 4818-4821.
- Hwang H., Kim J., Jeong J., Chang S., 2014. Regioselective Introduction of Heteroatoms at the C-8 Position of Quinoline N-Oxides: Remote C-H Activation Using N-Oxide as a Stepping Stone. *J. Am. Chem. Soc.*, 136: 10770-10776.
- Hynes J., Kanner S.B., Yang X., Tokarski J.S., Schieven G.L., Dyckman A.J., Lonial H., Zhang R., Sack J.S., Lin S., 2008. Design, synthesis, and anti-inflammatory properties of orally active 4-(Phenylamino)-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine p38 α mitogen-activated protein kinase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 51: 4-16.
- IARC (International Agency for Research on Cancer), Globocan, 2012, <http://globocan.iarc.fr/>
- Ibrahim M.N., Ahmed, F.R., Zakaria, M.M., 1984. Mass spectra of some substituted phenylenediamines. *Journal of the Iraqi Chemical Society*, 9: 51-62.
- Iovu M., Ionescu E., 1980. Tertiary trinitrophenyl amines. *Revistade Chimie (Bucharest, Romania)*, 31: 957-63.
- Janaki W.T., Rathinemma N., 1987. Aromatic nucleophilic substitution reaction between 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene and p-substituted aniline-a kinetic approach. *Journal of the Indian Chemical Society*, 64: 250-252.
- Jiang Y., Han J., Yu C., Vass S.O., Searle P.F., Browne P., Knox R.J., Hu L., 2006. Design, synthesis, and biological evaluation of cyclic and acyclic nitrobenzylphosphoramide mustards for *E. coli* nitroreductase activation. *J. Med. Chem.*, 49: 4333-4343.
- Jiang Q., Zhang Z., Lu J., Huang Y., Lu Z., Tan Y., Jiang Q., 2013. A novel nitro-substituted benzothiadiazole as fluorescent probe for tumor cells under hypoxic condition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21: 7735-7741.
- Kawai M., Nagai U., Inai Y., Yamamura H., Akasaka R., Takagi S., Miwa Y., Taga T., 2005. CD spectral study of Dnp derivatives of amino acids and peptides for their configurational and conformational analysis. *Biopolymers*, 80: 186-198.

- Kempton G., Beerbalk H.D., 1983. *Wissenschaftliche Zeitschrift der Paedagogischen Hochschule Karl Liebknecht Potsdam*, 27 (1): 101-120.
- Keurulainen L., Salin O., Siiskonen A., Kern J.M., Alvesalo J., Kiuru P., Maass M., Kauhahuoma J.Y., Vuorela P., 2010. Design and Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and Evaluation of Their Inhibitory Effect against *Chlamydia pneumoniae*. *J. Med. Chem.*, 53: 7664-7674.
- Kirner S., Hammer P.E., Hill D.S., Altman A., Fischer I., Weislo L.J., Lanahan M., van Pee K.H., Ligon J.M. 1998. Functions encoded by pyrrolnitrin biosynthetic genes from *Pseudomonas fluorescens*. *J. Bacteriol.*, 180: 1939-1943.
- King D.E., Malone R., And Lilley S. H., 2000. New Classification and Update on the Quinolone Antibiotics, *Am Fam Physician.*, 61 (9): 2741-2748.
- Kiumars B., Khodaei M.M., Tajik M., 2010. Trimethylsilyl chloride-promoted selective desulfurization of thiocarbonyls to carbonyls with hydrogen peroxide. *Synthesis*, 24: 4282-4286.
- Knox R.J., Boland M.P., Friedlos F., Coles B., Southan C., Roberts J.J., 1988. The nitroreductase enzyme in Walker cells that activates 5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide (CB 1954) to 5-(aziridin-1-yl)-4-hydroxylamino-2-nitrobenzamide is a form of NAD(P)H dehydrogenase (quinone) (EC 1.6.99.2). *Biochem. Pharmacol.*, 37: 4671-4677.
- Knox R.J., Friedlos F., Marchbank T., Roberts J.J., 1991. Bioactivation of CB 1954: reaction of the active 4-hydroxylamino derivative with thioesters to form the ultimate DNA-DNA interstrand crosslinking species. *Biochem. Pharmacol.*, 42: 1691-1697.
- Kobayashi Y., Wakamatsu S., 1967. The aromatization of cyclohexanedione dioximes, *Tetrahedron*, 23: 115-19.
- Kolmakov K.A., 2008. An efficient, "green" approach to aryl amination of cyanuric chloride using acetic acid as solvent. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 45: 533-539.
- Kong D., Yamori T., 2007. ZSTK474 is an ATP-competitive inhibitor of class I phosphatidylinositol 3 kinase isoforms. *Cancer Sci.*, 98 (10): 1638-1642.
- Kovi K.E., Wolf C., 2007. Metal-Free One-Pot Oxidative Amination of Aldehydes to Amides. *Organic Letters*, 9 (17): 3429-3432.
- Lai Y., Huang L., Lee K., Xiao Z., Bastow K. F., Yamoric T. and Kuo S., 2005. Synthesis and biological relationships of 3,6-substituted 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives as antimetabolic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13: 265-275.

- Lang Y., Souza F.E.S., Xu X., Taylor N.J., Assoud A., Rodrigo R., 2009. Pentacyclic Furanosteroids: The Synthesis of Potential Kinase Inhibitors Related to Viridin and Wortmannolone. *J. Org. Chem.* 74: 5429-5439.
- Maira S.M., Pecchi S., Huang A., Burger M., Knapp M., Sterker D., Schnell C., Guthy D., Nagel T., Wiesmann M., Brachmann S., Fritsch C., Dorsch M., Chène P., Shoemaker K., Pover A.D., Menezes D., Martiny-Baron G., Fabbro D., Wilson C.J., Schlegel R., Hofmann F., García-Echeverría C., Sellers W.R., Voliva C.F., 2012. Identification and Characterization of NVP-BKM120, an Orally Available Pan-Class I PI3-Kinase Inhibitor. *Mol. Cancer. Ther.*, 11 (2): 317-328.
- Mao Z., Zheng X., Qi Y., Zhang M., Huang Y., Wan C., Rao G., 2016. Synthesis and biological evaluation of novel hybrid compounds between chalcone and piperazine as potential antitumor agent. *RSC Adv.*, 6: 7723-7727.
- McFadzean J., 1986. Flagyl, the Story of a Pharmaceutical Discovery; The Parthenon Publishing Group Ltd: London, UK, 1-117.
- Melo F.L., Benati F.J., Junior W.A.R., Melloc J.C.P., Nozawa C., Linhares R.E.C., 2008. The *in vitro* antiviral activity of an aliphatic nitro compound from *Heteropteris aphrodisiaca*. *Microbiological Research*, 163: 136-139.
- Meneer K.A., Gomez S., Malagu K., Bailey C., Blackburn K., Cockcroft X.L., Ewen S., Fundo A., Gall A.L., Hermann G., Sebastian L., Sunose M., Presnot T., Torode E., Hickson I., Martin N.M.B., Smith G.C.M., Pike K.G., 2009. Identification and optimisation of novel and selective small molecular weight kinase inhibitors of mTOR. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (20): 5898-5901.
- Mitchell D.J., Minchin R.F., 2008. *E. coli* nitroreductase/CB 1954 gene-directed enzyme prodrug therapy: Role of arylamine N-acetyltransferase 2. *Cancer Gene Ther.*, 15: 758-764.
- Moradei O., Vaisburg A. and Martell R.E., 2008. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: new compounds and clinical update of benzamide-type agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8 (10): 841-858.
- More S.S., Mohan T.K., Kumar Y.S., Kumar U.K.S., Patel N.B., 2011. Synthesis of novel 5-alkyl/aryl/heteroaryl substituted diethyl 3,4-dihydro-2H-pyrrole-4,4-dicarboxylate derivatives by aziridine ring expansion of 2-[(1-aziridinyl)-1-alkyl/aryl/heteroaryl-methylene]malonic acid diethyl esters. *Beilstein J. Org. Chem.*, 7: 831-838.
- Muller M. 1983. Mode of action of metronidazole on anaerobic bacteria and protozoa. *Surgery*, 93: 165-171.

- Muller K.M., Keay B.A., 2008. Regiospecific Synthesis of the C and D Rings of Viridin. *Synlett*, 8: 1236-1238.
- Mullick P., Khan S.A., Begum T., Verma S., Kaushik D., Alam O., 2009. Synthesis of 1,2,4-triazine derivatives as potential anti-anxiety and anti-inflammatory agents. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.*, 66 (4): 379-385.
- Nadal R., 2001. Pharmacology of the Atypical Antipsychotic Remoxipride, a Dopamine D2 Receptor Antagonist. *CNS Drug Reviews*, 7 (3): 265–282.
- Nadeau L.J., He Z., Spain J.C., 2000. Production of 2-amino-5-phenoxyphenol from 4-nitrobiphenyl ether using nitrobenzene nitroreductase and hydroxylaminobenzene mutase from *Pseudomonas pseudoalcaligenes* JS45. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 24 (4): 301-305.
- Nair P.G., Joshua C.P. 1975. Mixed benzoic N-alkyldithiocarbamic anhydride. Convenient reagent for benzylation. *Indian Journal of Chemistry*, 13 (1): 35-37.
- Nemunaitis J., Cunningham C., Senzer N., Kuhn J., Cramm J., Litz C., Cavagnolo R., Cahill A., Clairmont C., Sznol M., 2003. Pilot trial of genetically modified, attenuated *Salmonella* expressing the *E. coli* cytosine deaminase gene in refractory cancer patients. *Cancer Gene Ther.*, 10: 737-744.
- Neves H., Kwok H.F., 2015. Recent Advances in the Field of Anti-cancer Immunotherapy. *BBA Clinical*, 3: 280-288.
- NIH (National Cancer Institute), Types of Cancer Treatment, 2015, <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>
- Noble S. and Benfield P., 1999. Amisulpride. A Review of its Clinical Potential in Dysthymia. *CNS Drugs*, 12 (6): 471-483.
- Ohmori T., Hagiwara S., Ueda A., Minoda Y., Yamada K. 1978. Production of pyoluteorin and its derivatives from n-paraffin by *Pseudomonas aeruginosa* S10B2. *Agric. Biol. Chem.*, 42: 2031-2036.
- Oikawa A., Matsushima T., Inouye, M., 1961. Appendix: Some properties of dinitrophenyl amines. *Journal of Biochemistry*, 50: 157-158.
- Oliveira P.A., Calação A., Chaves R., Guedes-Pinto H., de-La-Cruz P.F., Lopes C., 2007. Chemical Carcinogenesis. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 79 (4): 593-616.
- Oliveira I.M. Bonatto D., Henriques J.A.P., 2010. Nitroreductases: enzymes with environmental, biotechnological and clinical importance. In *Current Research*,

- Technology and Education. Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology, 2: 1078- 1086.
- Oltmanns D., Eisenhut M., Mier W., Haberkorn U., 2009. Benzamides as Melanotropic Carriers for Radioisotopes, Metals, Cytotoxic Agents and as Enzyme Inhibitors. Current Medicinal Chemistry, 16 (17): 2086-2094.
- Oosterhoff D., Witlox M.A., van Beusechem V.W., Haisma H.J., Schaap G.R., Bras J., Kruyt F.A., Molenaar B., Boven E., Wuisman P.I., Pinedo H.M., Gerritsen W.R., 2003. Gene-directed enzyme prodrug therapy for osteosarcoma: Sensitization to CPT-11 *in vitro* and *in vivo* by adenoviral delivery of a gene encoding secreted carboxylesterase-2. Mol. Cancer Ther., 2: 765-771.
- Osanto S., Poppel H., Burggraaf J., 2013. Tasquinimod: a novel drug in advanced prostate cancer. Future Oncol., 9 (9): 1271-1281.
- Palmer B.D., Wilson W.R., Cliffe S., Denny W.A., 1992. Hypoxia-selective antitumor agents. 5. Synthesis of water-soluble nitroaniline mustards with selective cytotoxicity for hypoxic mammalian cells. J. Med. Chem., 35: 3214-3222.
- Palmer B.D., Wilson W.R., Atwell G.J., Schultz D., Xu X.Z., Denny W.A., 1994. Hypoxia-selective antitumor agents. 9. Structure-activity relationships for hypoxia-selective cytotoxicity among analogues of 5-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]-2,4-dinitrobenzamide. J. Med. Chem., 37: 2175-2184.
- Palmer D.H., Mautner V., Mirza D., Oliff S., Gerritsen W., van der Sijp J.R., Hubscher S., Reynolds G., Bonney S., Rajaratnam R., Hull D., Horne M., Ellis J., Mountain A., Hill S., Harris P.A., Searle P.F., Young L.S., James N.D., Kerr D.J., 2004. Virus-directed enzyme prodrug therapy: Intratumoral administration of a replication-deficient adenovirus encoding nitroreductase to patients with resectable liver cancer. J. Clin. Oncol., 22: 1546-1552.
- Patel P., Young J.G., Mautner V., Ashdown D., Bonney S., Pineda R. G., Collins S. I., Searle P. F., Hull D., Peers E., Chester J., Wallace D. M., Doherty A., Leung H., Young L. S., James N.D., 2009. A phase I/II clinical trial in localized prostate cancer of an adenovirus expressing nitroreductase with CB 1954. Mol Ther., 17 (7): 1292-1299.
- Patterson A.V., Ferry D.M., Edmunds S.J., Gu Y., Singleton R.S., Patel K., Pullen S.M., Hicks K.O., Syddall S.P., Atwell G.J., Yang S., Denny W.A., Wilson W.R., 2007. Mechanism of action and preclinical antitumor activity of the novel hypoxia-activated DNA cross-linking agent PR-104. Clin. Cancer Res., 13: 3922-3932.

- Patterson S., Wyllie S., 2014. Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects, *Trends in Parasitology*, 30 (6): 289-298.
- Peterson F.J., Mason, R.P., Hovsepian J., Holtzman J.L., 1979. Oxygen-sensitive and – insensitive nitroreduction by *Escherichia coli* and rat hepatic microsomes. *J. Biol. Chem.*, 254: 4009-4014.
- Pogorelcnik B., Brvar M., Zajc I., Filipic M., Solmajer T., Perdih A., 2014. Monocyclic 4-amino-6-(phenylamino)-1,3,5-triazines as inhibitors of human DNA topoisomerase IIa. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24: 5762–5768
- Poorter J., Hoeben, R., Obermann, W., Huizinga, T., Nelissen, R., 2008. Gene therapy for the treatment of hip prosthesis loosening: Adverse events in a phase 1 clinical study. *Hum. Gene Ther.*, 19: 1029-1038.
- Powis G., Bonjouklian R., Berggren M.M., Gallegos A., Abraham R., Ashendel C., Zalkow L., Matter W.F., Dodge., 1994. Wortmannin, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, *Cancer Res.* 54: 2419-2423.
- Prosser G.A., Copp J.N., Syddall S.P., Williams E.M., Smaill J.B., Wilson W.R., Patterson A.V., Ackerley D.F., 2010. Discovery and evaluation of *Escherichia coli* nitroreductases that activate the anti-cancer prodrug CB 1954. *Biochemical Pharmacology*, 79: 678-687.
- Qiang H., Qiangqiang F., Yajing L., Jinying B., Qianying W., Huimin L. and Ping G., 2014. Design, Synthesis and Anticancer Activity of Novel 6-(Aminophenyl)-2,4-bismorpholino-1,3,5-triazine Derivatives Bearing Arylmethylene Hydrazine Moiety. *Chem. Res. Chin. Univ.*, 30 (2): 257-265.
- Race P.R., Lovering A.L., White S.A., Grove J. I., Searle P. F., Wrighton C. W., Hyde E. I., 2007. Kinetic and Structural Characterisation of *Escherichia coli* Nitroreductase Mutants Showing Improved Efficacy for the Prodrug Substrate CB 1954. *Journal of Molecular Biology*, 368 (2): 481-492.
- Rao E.K., Sasisekharan, V. 1990. Synthesis of distamycin and netropsin analogs. Part II. DNA binding bisquaternary ammonium heterocycles analogs to NSC 101327. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 29B (6): 503-507.
- Ratcliffe J.A., Walsh R.J.A., Majid T.N., Thurairatnam S., Amendola S., Aldous D.J., Souness E.J., Nemecek C., Wentzler S., Venot C., 2003. Indolizines as kinase protein inhibitors. *PCT Int. Appl.*, 2003024967.
- Rivett D.E., Wilshire J.F.K. 1966. *Australian Journal of Chemistry*, 19 (5): 869-75.

- Roldan M.D., Eva P.R., Francisco C., Conrado M.V., 2008. Reduction of polynitroaromatic compounds: the bacterial nitroreductases. *FEMS Microbiol. Rev.*, 32: 474-500.
- Rusinov V.L., Ulomsky E.N., Chupakhin O.N., Zubairov M.M., Kapustin A.B., Mitin N.I., Ziravetskii M.I., and Vinograd I.A., 1990. Synthesis and antiviral activity of 6-nitro-7-oxo-4,7-dihydroazolo-[5,1-c] [1,2,4]-triazines. *Pharm. Chem. J.*, 24: 646-650.
- Sagnou M.J., Howard P.W., Gregson S.J., Eno-Amooquaye E., Burke P.J., Thurston D. E., 2000. Design and Synthesis of Novel Pyrrolobenzodiazepine (PBD) Prodrugs for ADEPT and GDEPT. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10: 2083-2086.
- Salmons B., Lohr, M., Gunzburg, W.H., 2003. Treatment of inoperable pancreatic carcinoma using a cell-based local chemotherapy: Results of a phase I/II clinical trial. *J. Gastroenterol.*, 38 (15): 78-84.
- Schouten A.E. 1937. Nitration and halogenation of 1,2-bis(phenylamino)ethane and its derivatives. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, 56: 541-61.
- Searle P.F., Chen, M.J., Hu, L., Race, P.R., Lovering, A.L., Grove, J.I., Guise, C., Jaberipour, M., James, N.D., Mautner, V., Young, L.S., Kerr, D.J., Mountain, A., White, S.A., Hyde, E.I., 2004. Nitroreductase: A prodrug-activating enzyme for cancer gene therapy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 31: 811-816.
- Sessions E.H., Jacobi P.A., 2006. Studies on the Synthesis of Furanosteroids. I. Viridin Models. *Org. Lett.*, 8: 4125-4128.
- Sha Y., Dong Y., 2003. Microwave Assisted Synthesis Of 2,4,6-Triaryl-amino-1,3,5-Triazines As Potential Uv Absorbent. *Synthetic Communications*, 33(15): 2599-2604.
- Shao C., Guo Z., Xia X., Liu Y., Huang Z., She Z., Lin Y., Zhou S., 2007. Five nitro-phenyl compounds from the South China Sea mangrove fungus. *Journal of Asian Natural Products Research*, 9 (7): 643-648.
- Shaquiquzzaman M., Verma G., Marella A., Akhter M., Akhtar W., Khan M.F., Tasneem S., Alam M.M., 2015. Piperazine scaffold: A remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 102: 487-529.
- Siebenmann C., Schnitzer, R.J. 1943. Chemotherapeutic study of p-nitrobenzoyl and related compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 65: 2126-2128.
- Singla P., Luxami V., Paul K., 2015. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 102: 39-57.

- Singleton D.C., Li D., Bai S.Y., Syddall S.P., Smaill J.B., Shen Y., Denny W.A., Wilson, W.R., Patterson, A.V., 2007. The nitroreductase prodrug SN 28343 enhances the potency of systemically administered armed oncolytic adenovirus ONYX-411(NTR). *Cancer Gene Ther.*, 14: 953-967.
- Sirivolu V.R., Vernekar S.K.V., Ilina T., Myshakina N.S., Parniak M.A. and Wang Z., 2013. Clicking 3'-Azidothymidine into Novel Potent Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus, *J. Med. Chem.*, 56: 8765-8780.
- Souza F.E.S. and Rodrigo R., 1999. Progress towards viridin: synthesis of the pentacyclic furanosteroid ring system via o-benzoquinonoid cycloadditions. *Chem. Commun.*, 1947-1948.
- Souza F.E.S., Sutherland H.S., Carlini R. and Rodrigo R., 2002. A Two-Step Conversion of α,β -Unsaturated Ketones to Their α -Carbalkoxy or α -Carbamoyl Derivatives. *J. Org. Chem.*, 67: 6568-6570.
- Steward B. W. ve Wild C. P., 2014. World Cancer Report 2014.
- Streeter A.J., Hoener B.A., 1988. Evidence for the involvement of a nitrenium ion in the covalent binding of nitrofurazone to DNA. *Pharm. Res.*, 5: 434-436.
- Sun Y., Wang G., Guo W. 2009. Colorimetric detection of cyanide with *N*-nitrophenyl benzamide derivatives. *Tetrahedron*, 65: 3480-3485.
- Thomas E.W., Nishizawa E.E., Zimmermann D.C., Williams D.J., 1989. Synthesis of Acylguanidine Analogues: Inhibitors of ADP-Induced Platelet Aggregation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32 (I): 228-236.
- Tischler M., Ayer S.W., Andersen R.J., 1986. Nitrophenols from Northeast Pacific bryozoans. *Comp. Biochem. Physiol.*, 84: 43-45.
- Tupper J., Greco O., Tozer G.M., Dachs G.U., 2004. Analysis of the horseradish peroxidase/indole3-acetic acid combination in a three-dimensional tumor model. *Cancer Gene Ther.*, 11: 508-513.
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, 2015, Yeni Dünya kanser İstatistikleri, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri>
- Urruticoechea A., Alemany R., Balart J., Villanueva A., Vinals F., Capella G., 2010. Recent Advances in cancer Therapy: An Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 16: 3-10.
- Vanneman M., Dranoff G., 2012. Combining Immunotherapy and Targeted Therapies in cancer Treatment. *Nature Reviews*, 12: 237-251.

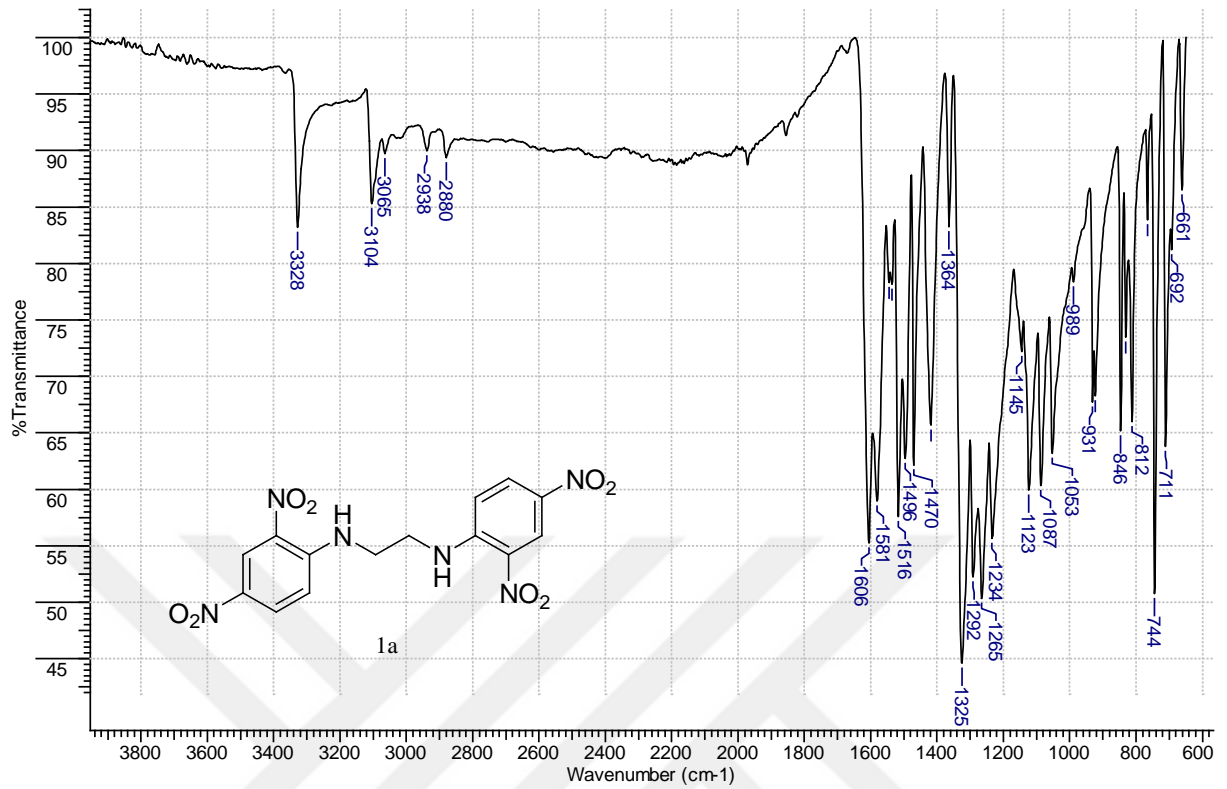
- Vass S.O., Jarrom D., Wilson W.R., Hyde, E.I., Searle, P.F., 2009. *E. coli NfsA*: An alternative nitroreductase for prodrug activation gene therapy in combination with CB 1954. *Br. J. Cancer*, 100: 1903-1911.
- Venepally V., Prasad R.B.N., Poornachandra Y., Kumar C.G., Jala R.C.R. 2016. Synthesis of novel ethyl 1-ethyl-6-fluoro-7-(fattyamido)-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3 carboxylate derivatives and their biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26: 613-617.
- Verdijk R.M., Wilke M., Beslier V., Kloosterman, A., Brand, A., Goulmy, E., Mutis, T. 2004. *Escherichia coli*-nitroreductase suicide gene control of human telomerase reverse transcriptasetransduced minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T cells. *Bone Marrow Transplant*. 33: 963-967.
- Vlasova O.K., Burmistrov S.I., 1975. Nitration of diaryl piperazines. *Voprosy Khimii Khimicheskoi Tekhnologii*, 40: 74-78.
- Vollhardt P., Schore N., 2011. *Organik Kimya Yapı ve İşlev*, 6. Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık.
- Ward S., Sotsios Y., Dowden J., Bruce I., Finan F., 2003. Therapeutic potential of phosphoinositide 3-kinase inhibitors. *Chem. Biol.*, 10: 207-213.
- Wilson W., Palmer B., Pullen S., Cliffe S., Denny W., 1992. SN 23862, an analogue of CB 1954 with decreased DT diaphorase sensitivity and improved hypoxia-selective cytotoxicity. In 40th Annual Meeting of the Radiation Research Society, Salt Lake City, UT, USA.
- Wipf P. and Halter R. 2005. Chemistry and biology of wortmannin. *J. Org. Biomol. Chem.*, 3: 2053-2061.
- Workman P., White R.A., Talbot K., 1986. CB 1954 revisited. I. Disposition kinetics and metabolism. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 16: 1-8.
- Wu K.M., 2009. A New Classification of Prodrugs: Regulatory Perspectives. *Pharmaceuticals*, 2: 77-81.
- Yang H., Carter R.G., 2008. N-(p-dodecylsulfonyl)-2-Pyrrolidinecarboxamide: A Practical Proline Mimetic for Facilitating Enantioselective Aldol reactions. *Org. Lett.*, 10: 4649-4652.
- Yang H., Carter R.G., 2010. Invited Account: Proline Sulfonamides: better Late than Never. *Synlett*, 19: 2827-2838.

- Yang H., Banerjee S., Carter R.G., 2012. Proline sulphonamide-catalysed Yamada–Otani condensation: reaction development, substrate scope and scaffold reactivity. *Org. Biomol. Chem.*, 10: 4851-4863.
- Zenno S., Koike H., Tanokura M., Saigo K., 1996. Gene cloning, purification, and characterization of *NfsB*, a minor oxygen-insensitive nitroreductase from *Escherichia coli*, similar in biochemical properties to FRase I, the major flavin reductase in *Vibrio fischeri*. *J. Biochem.*, 120: 736-744.
- Zhang J., Kale V., Chen M., 2015. Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy. *The AAPS Journal*, 17 (1):102-110.
- Zhang Y., Zhang K., Zhao M., Zhang L., Qin M., Guo S., Zhao Y., Gong P., 2015. Discovery of a novel class anti-proliferative agents and potential inhibitors of EGFR tyrosine kinases based on 4-anilinetetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine scaffold: Design, synthesis and biological evaluations. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23: 4591-4607.

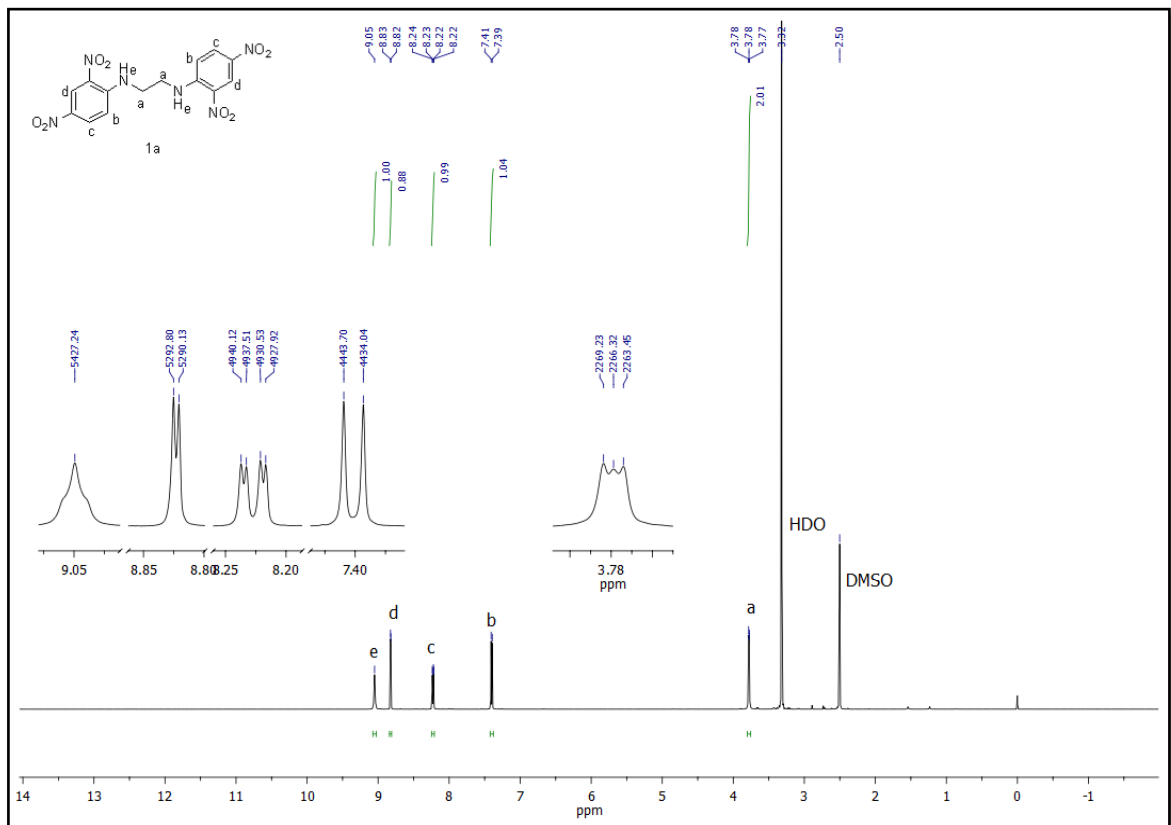
EKLERİ



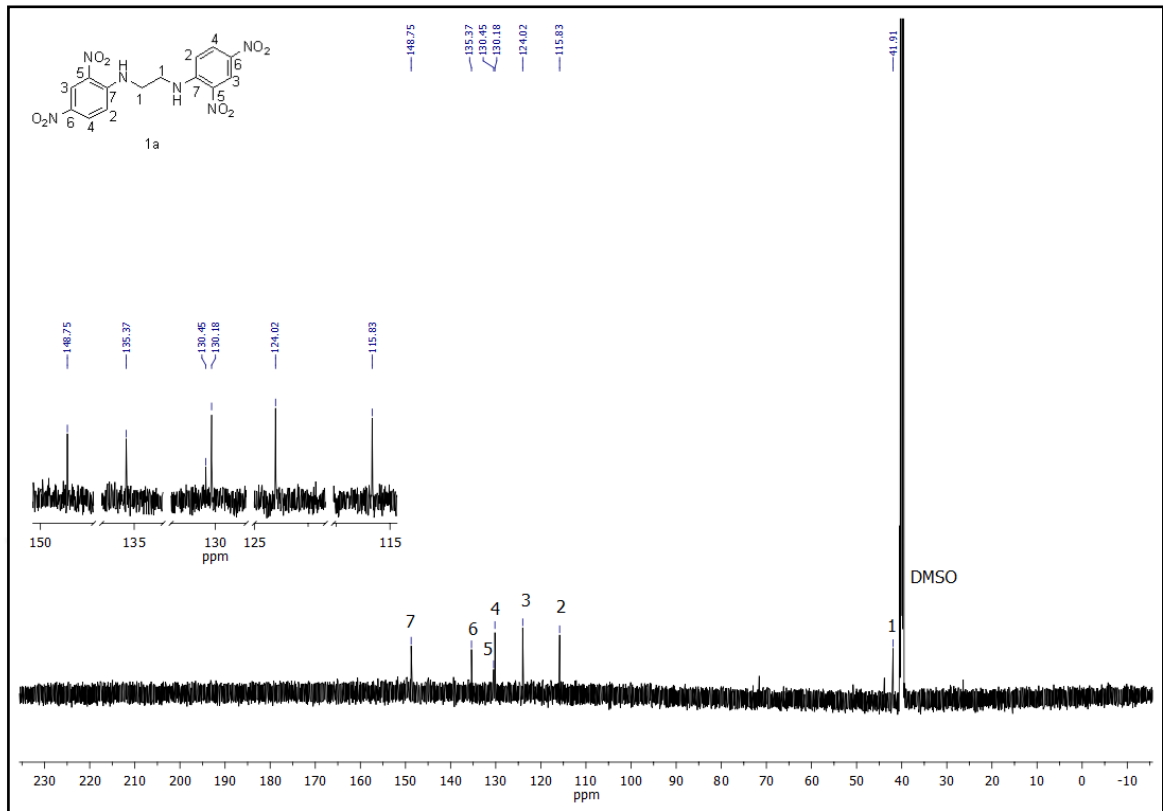
EK 1. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)etan-1,2-diamin (1a) bileşğinin FT-IR Spektrumu



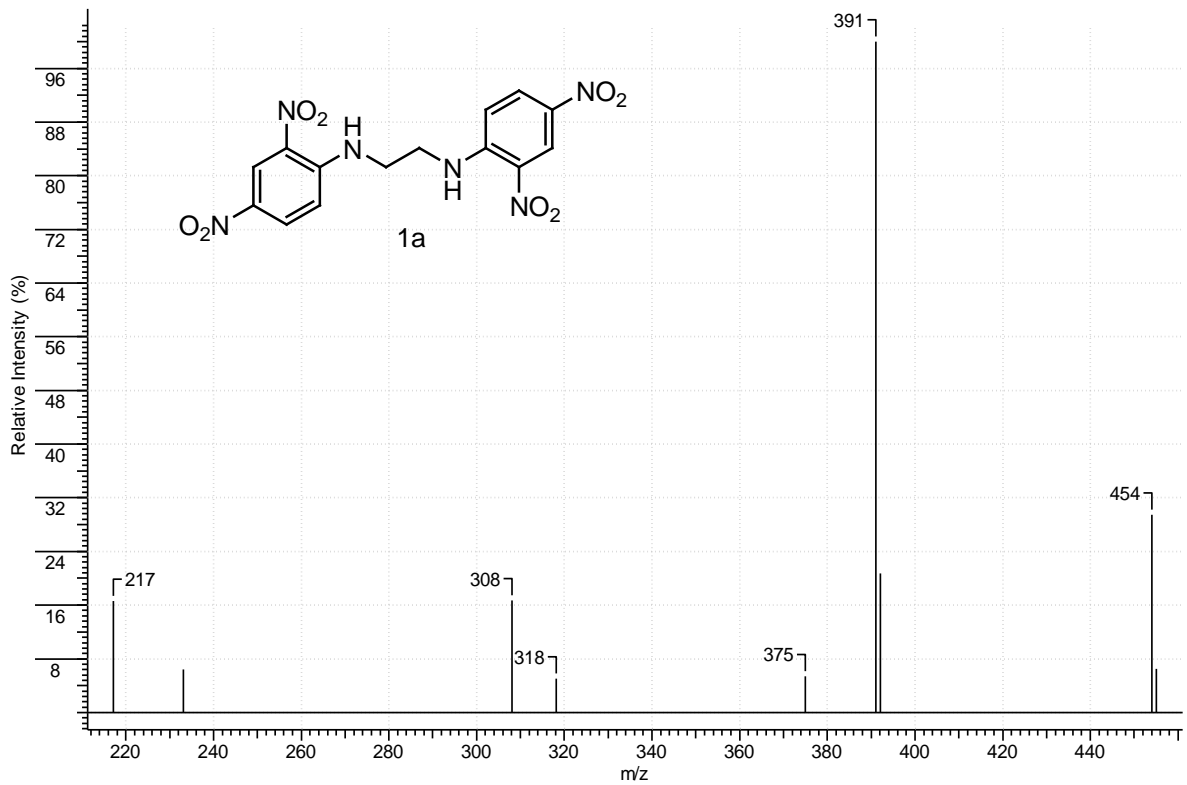
EK 2. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)etan-1,2-diamin (1a) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



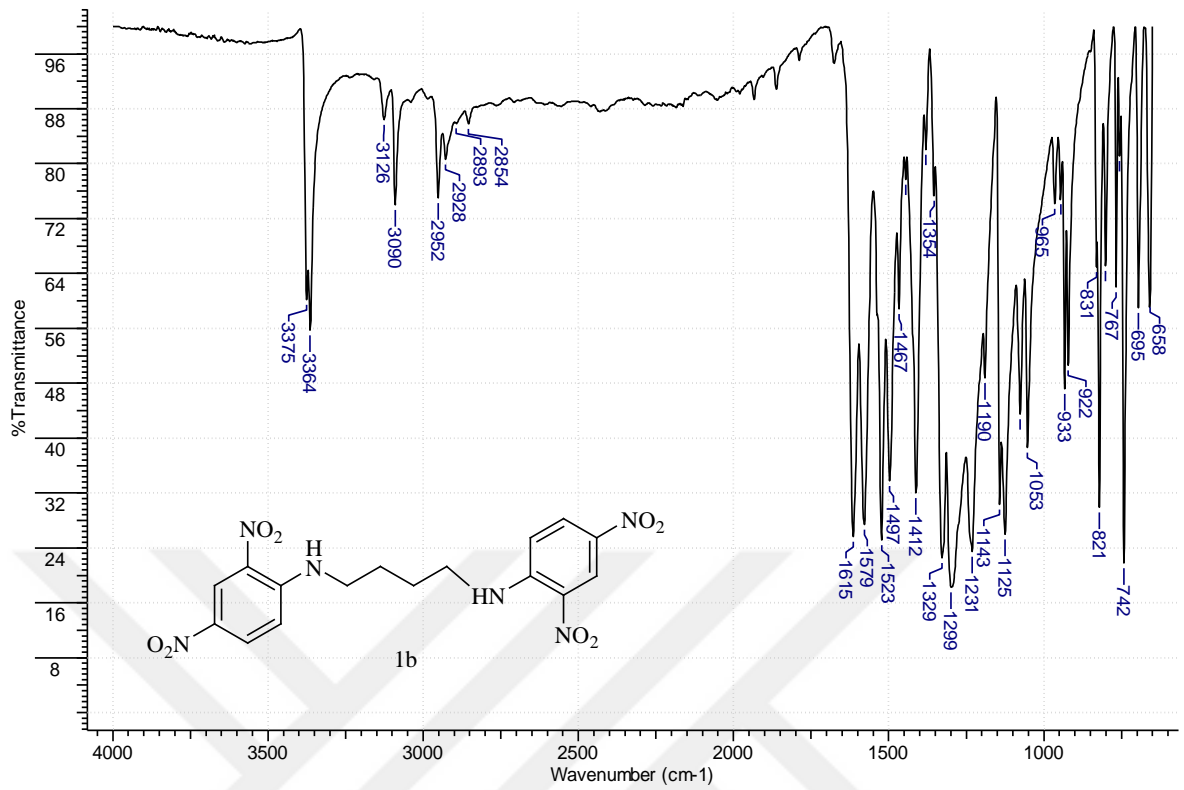
EK 3. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)etan-1,2-diamin (1a) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



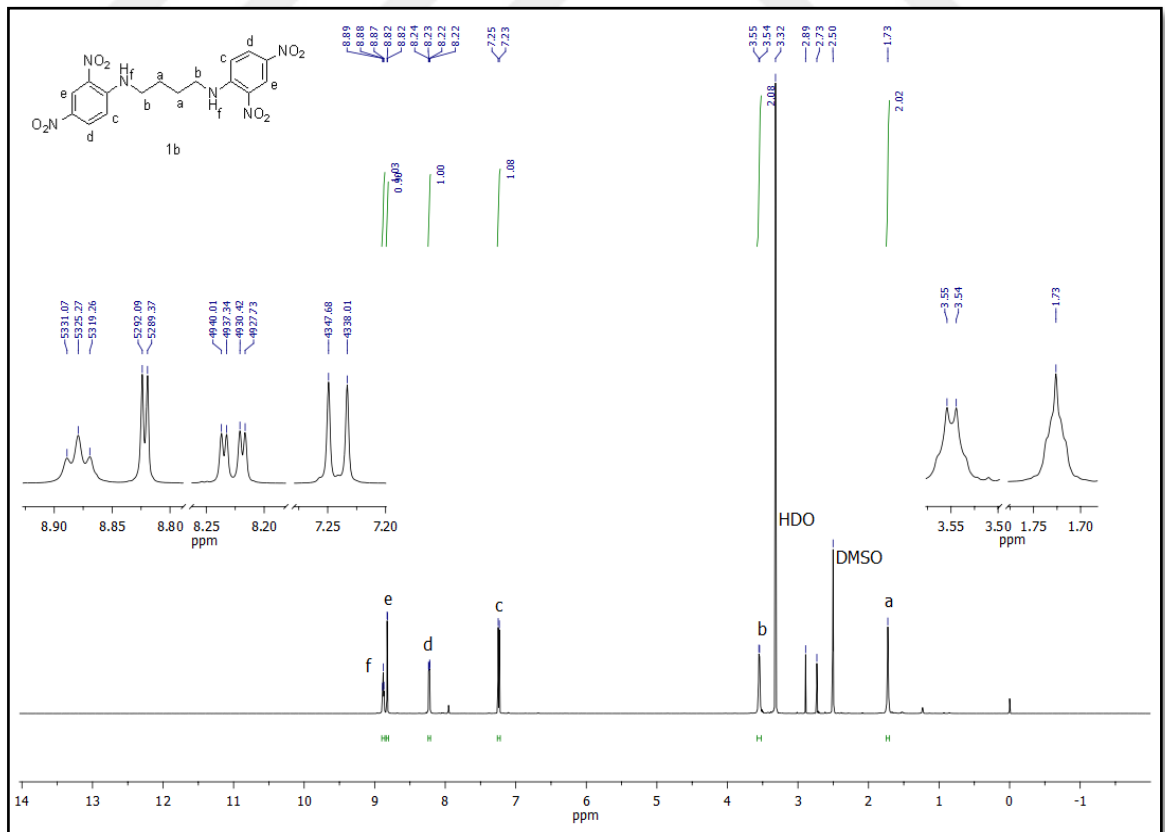
EK 4. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)etan-1,2-diamin (1a) bileşiğinin MS Spektrumu



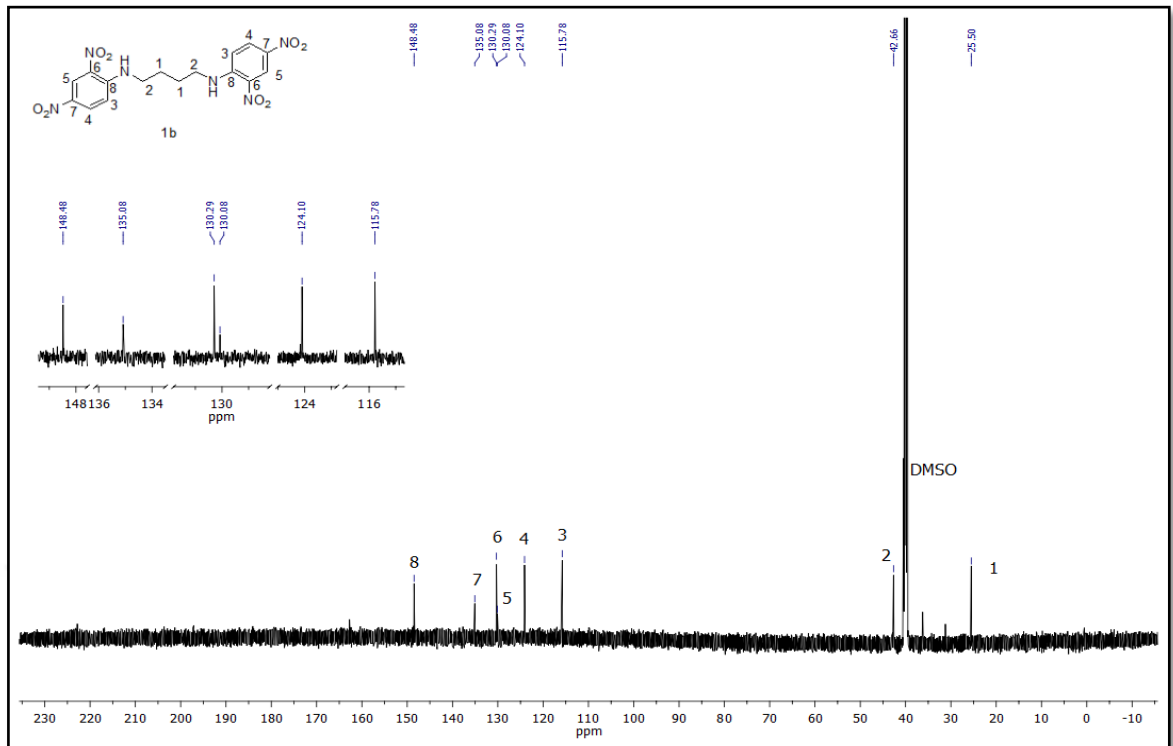
EK 5. *N*¹,*N*⁴-Bis(2,4-dinitrofenil)bütan-1,4-diamin (1b) bileşiğinin FT-IR Spektrumu



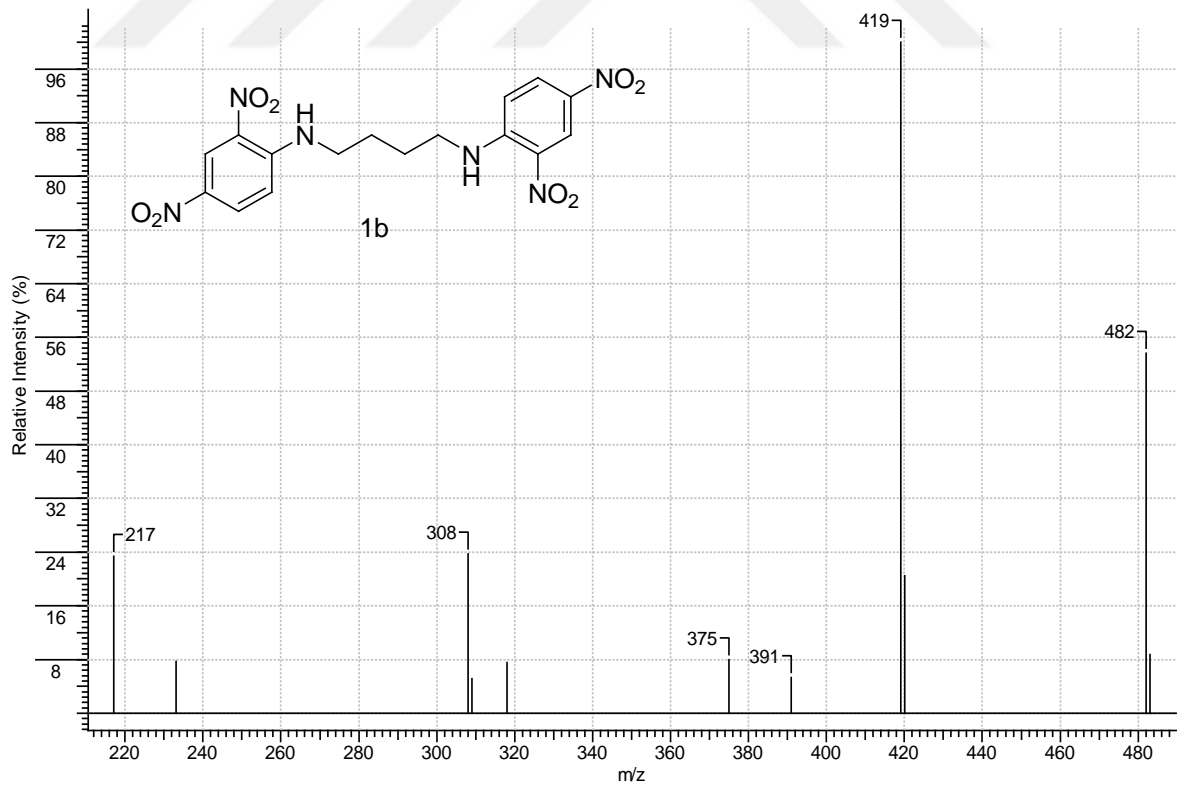
EK 6. *N*¹,*N*⁴-Bis(2,4-dinitrofenil)bütan-1,4-diamin (1b) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



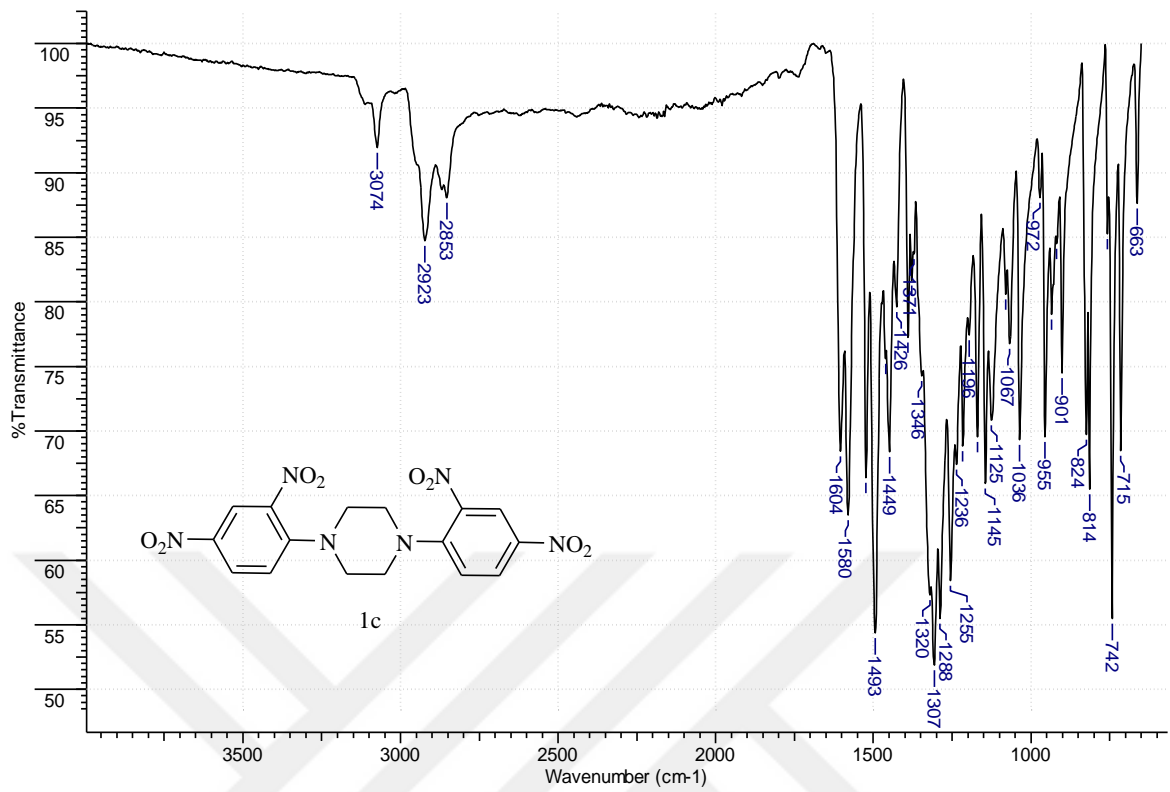
EK 7. N^1, N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)bütan-1,4-diamin (1b) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



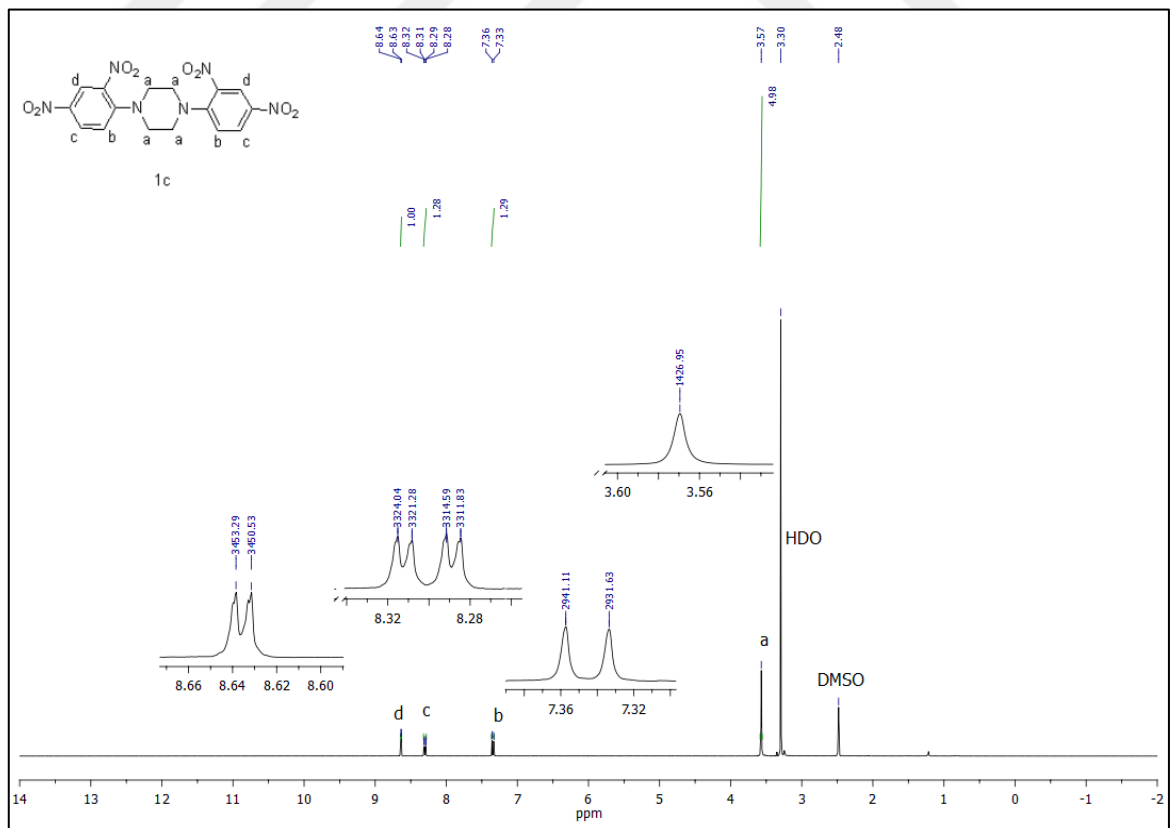
EK 8. N^1, N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)bütan-1,4-diamin (1b) bileşiğinin MS Spektrumu



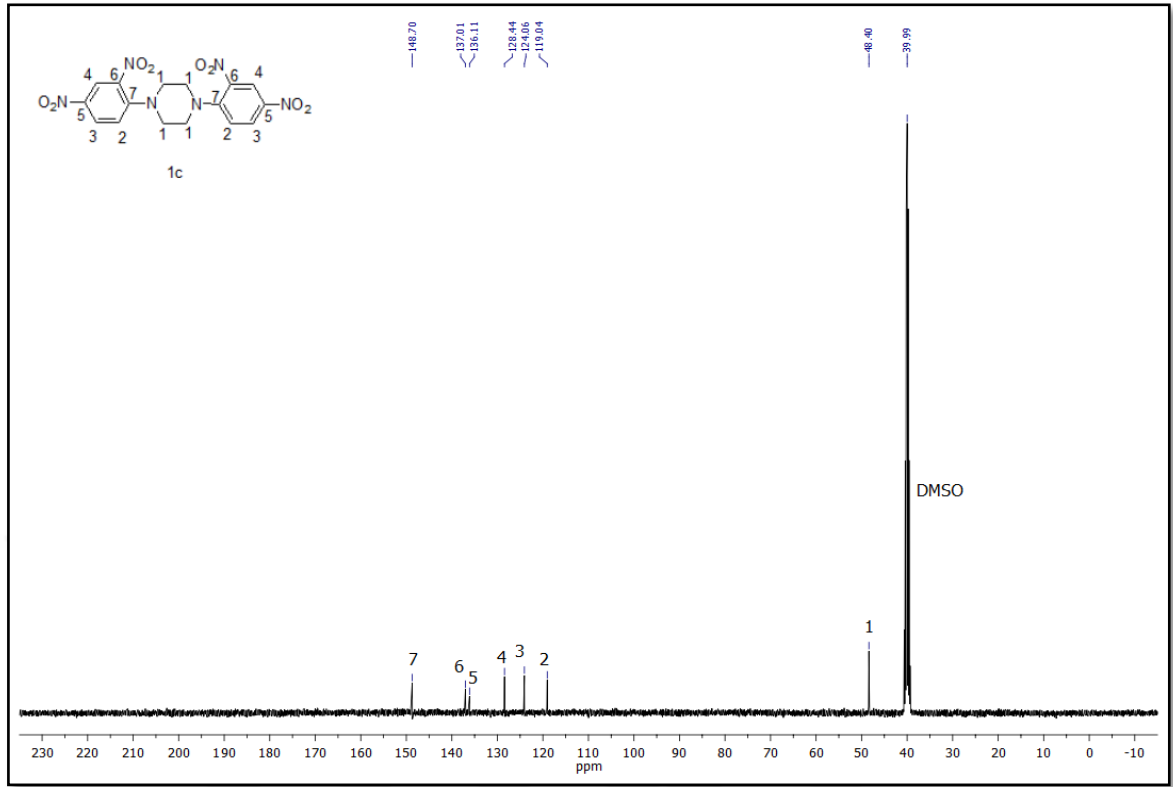
EK 9. 1,4-Bis(2,4-dinitrofenil)piperazin (1c) bileşğinin FT-IR Spektrumu



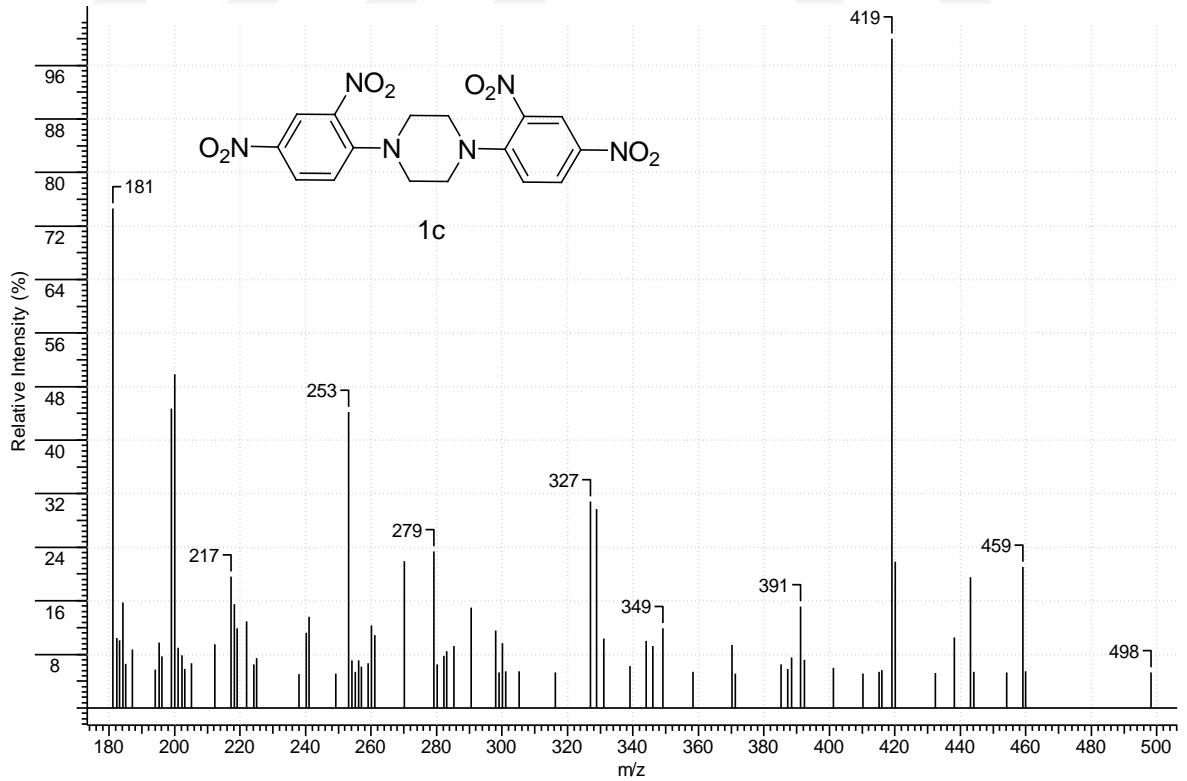
EK 10. 1,4-Bis(2,4-dinitrofenil)piperazin (1c) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



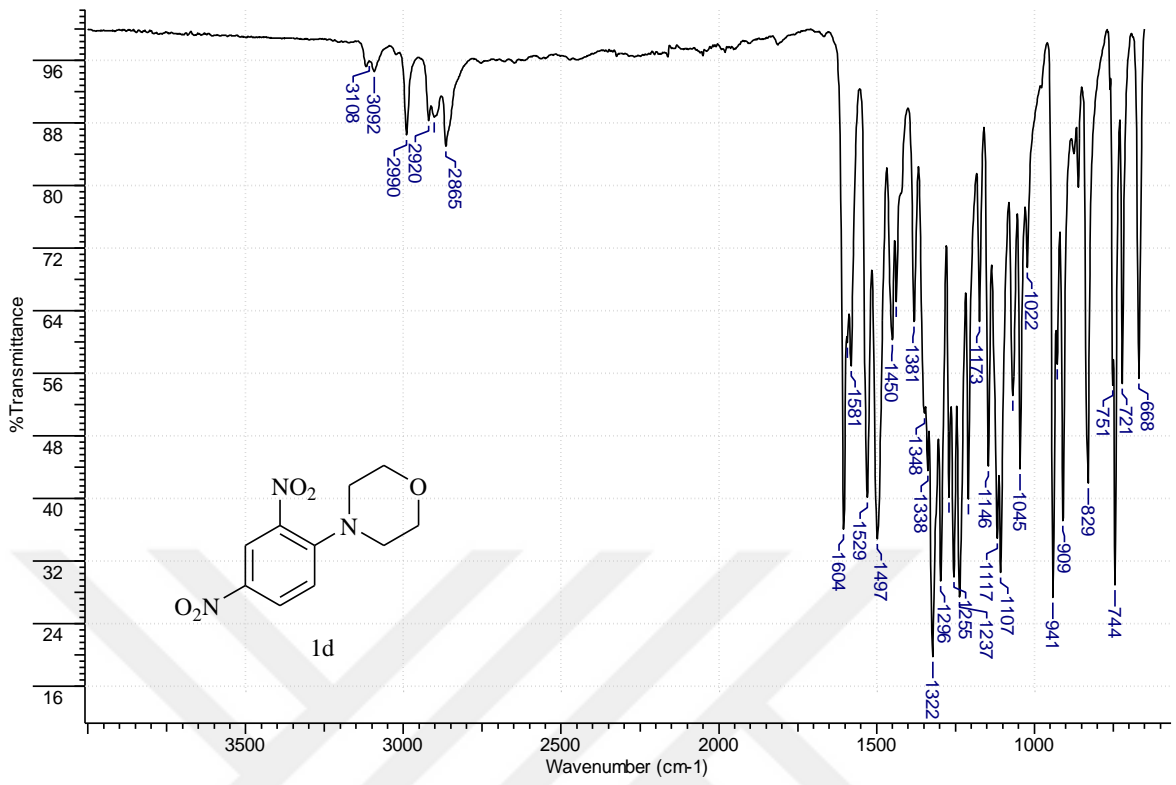
EK 11. 1,4-Bis(2,4-dinitrofenil)piperazin (1c) bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



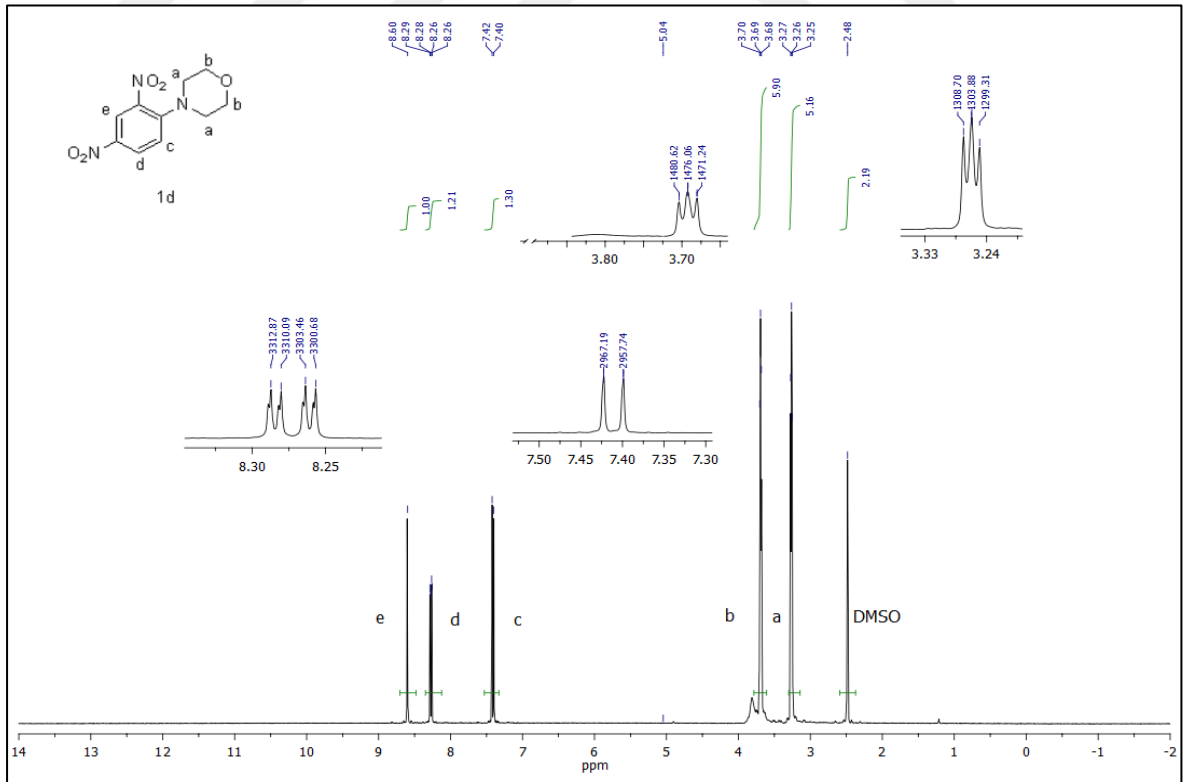
EK 12. 1,4-Bis(2,4-dinitrofenil)piperazin (1c) bileşğinin MS Spektrumu



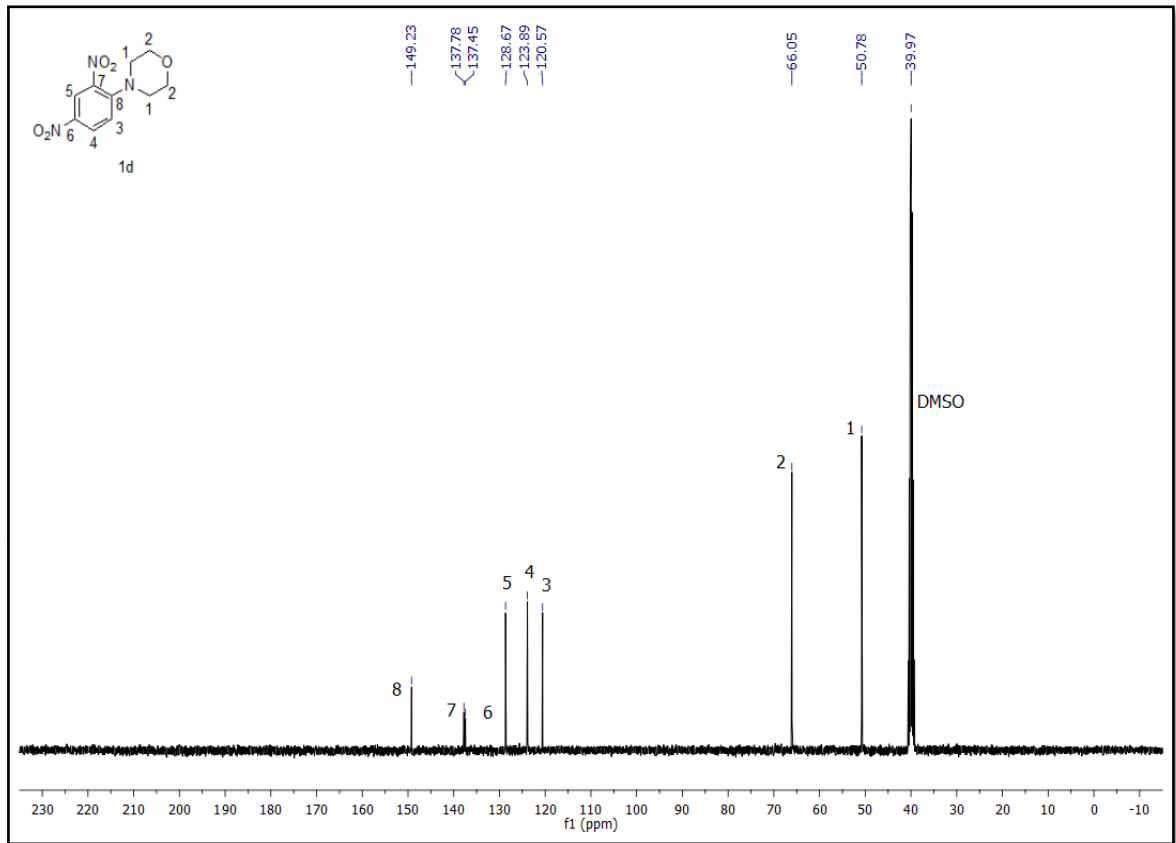
EK 13. 4-(2,4-Dinitrofenil)morfolin (1d) bileşğinin FT-IR Spektrumu



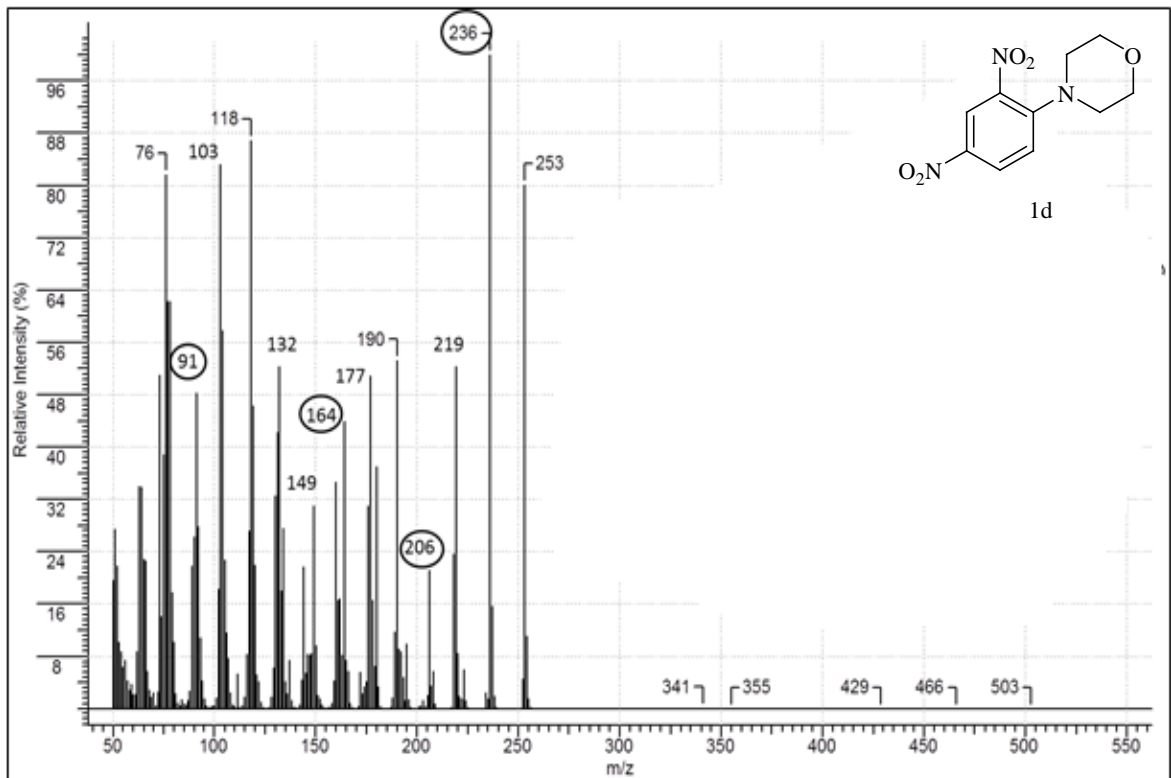
EK 14. 4-(2,4-Dinitrofenil)morfolin (1d) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



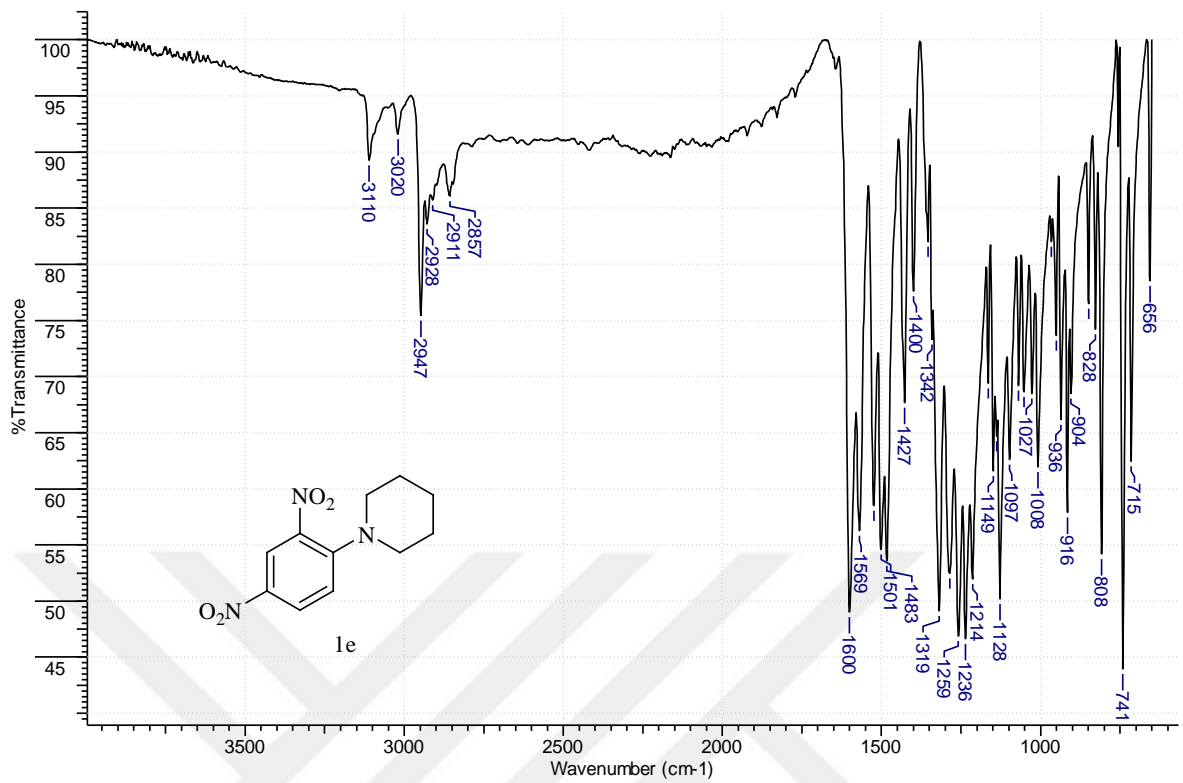
EK 15. 4-(2,4-Dinitrofenil)morfolin (1d) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



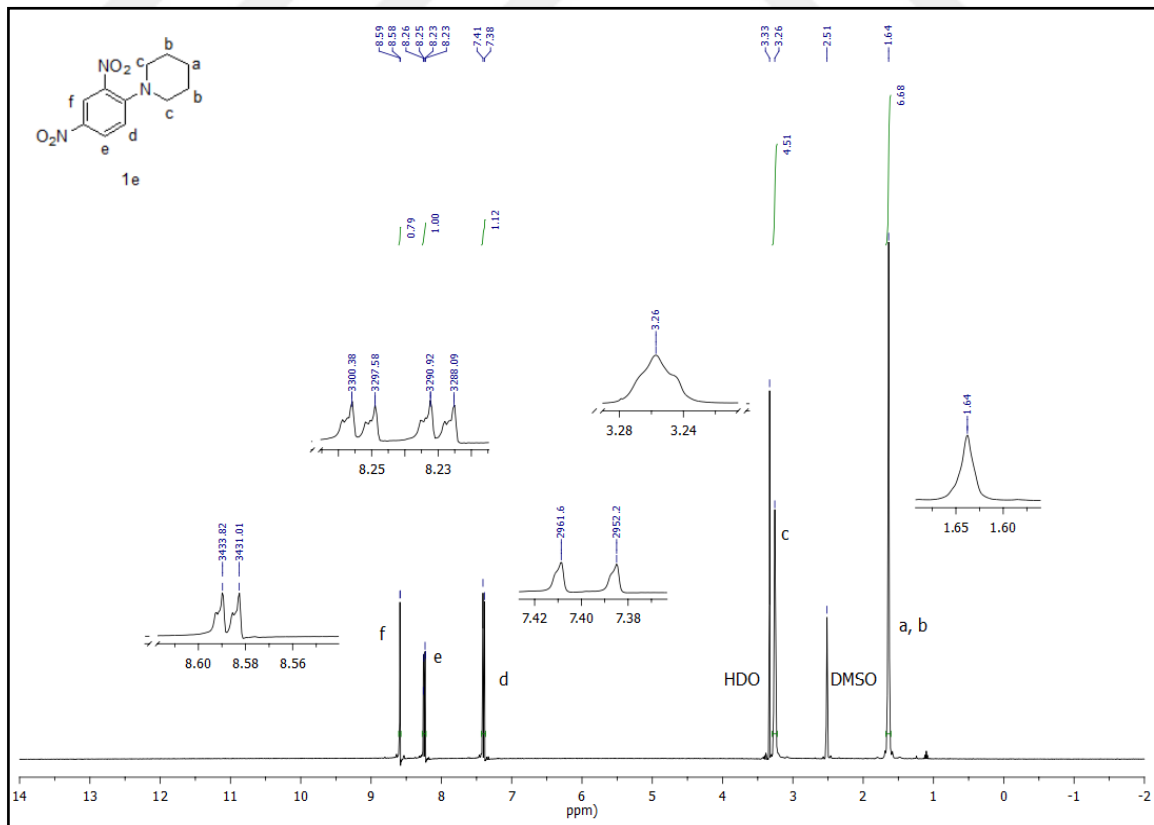
EK 16. 4-(2,4-Dinitrofenil)morfolin (1d) bileşğinin MS Spektrumu



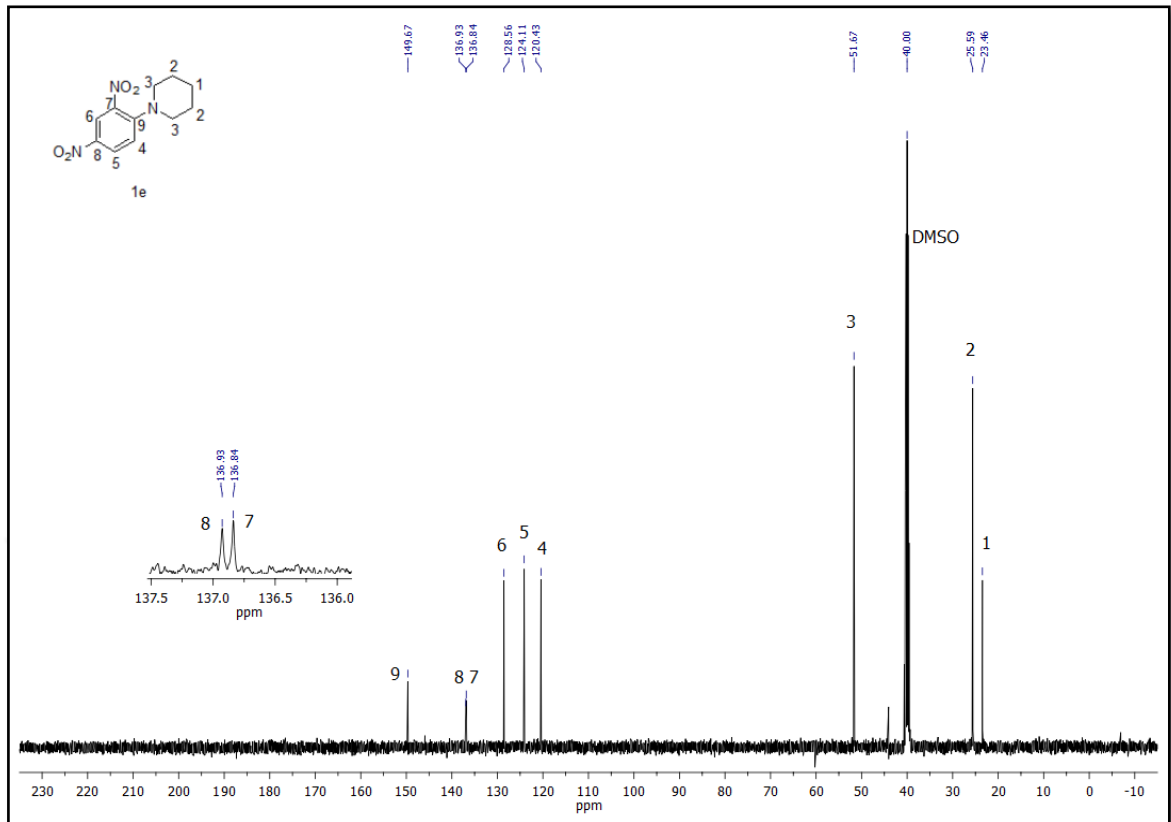
EK 17. 1-(2,4-Dinitrofenil)piperidin (1e) bileşiginin FT-IR Spektrumu



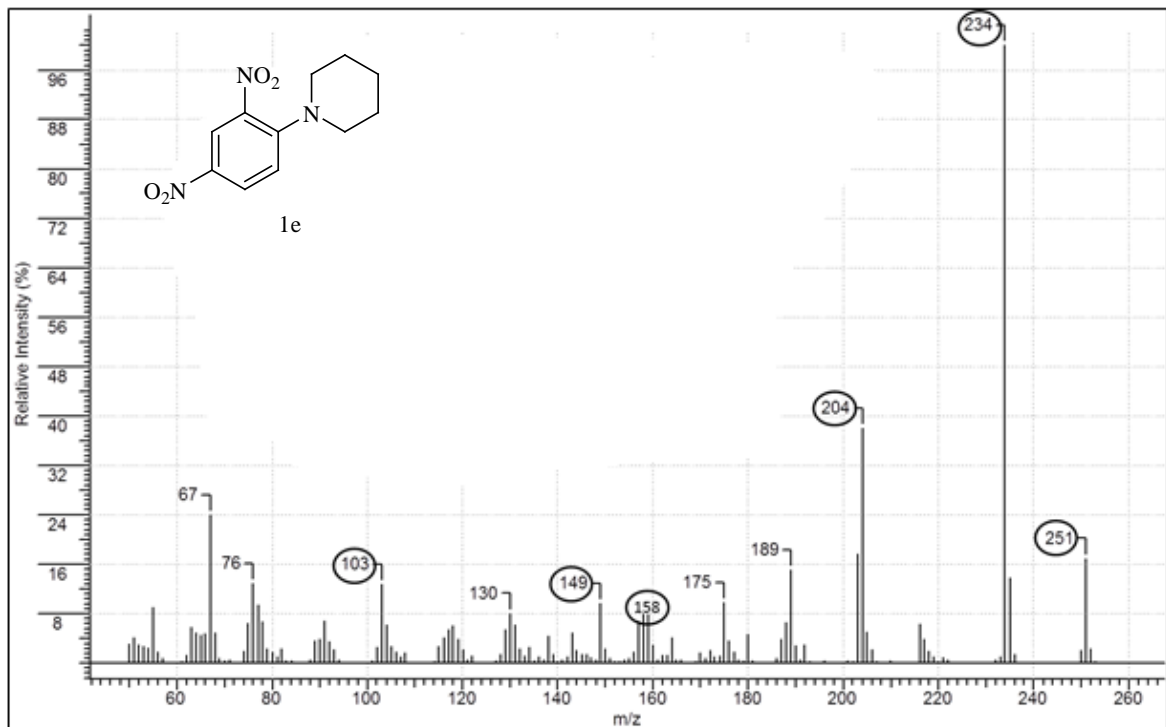
EK 18. 1-(2,4-Dinitrofenil)piperidin (1e) bileşiginin ¹H-NMR Spektrumu



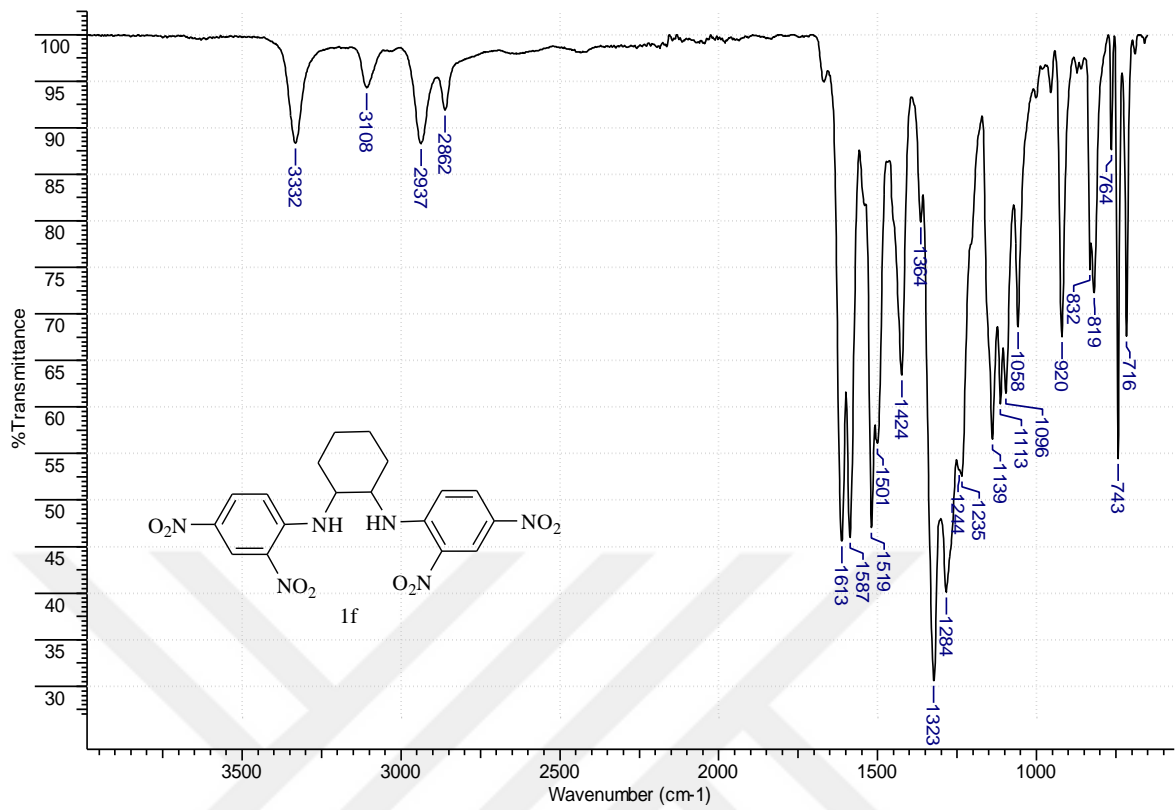
EK 19. 1-(2,4-Dinitrofenil)piperidin (1e) bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



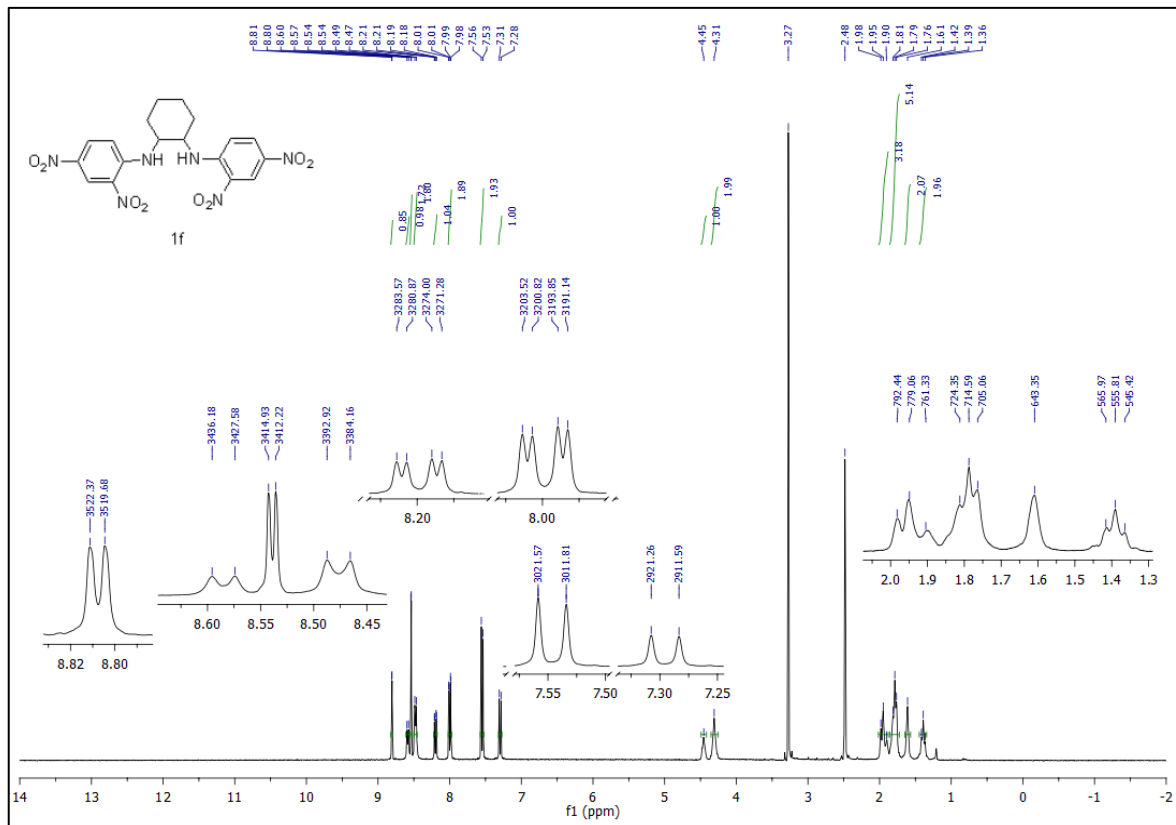
EK 20. 1-(2,4-Dinitrofenil)piperidin (1e) bileşğinin MS Spektrumu



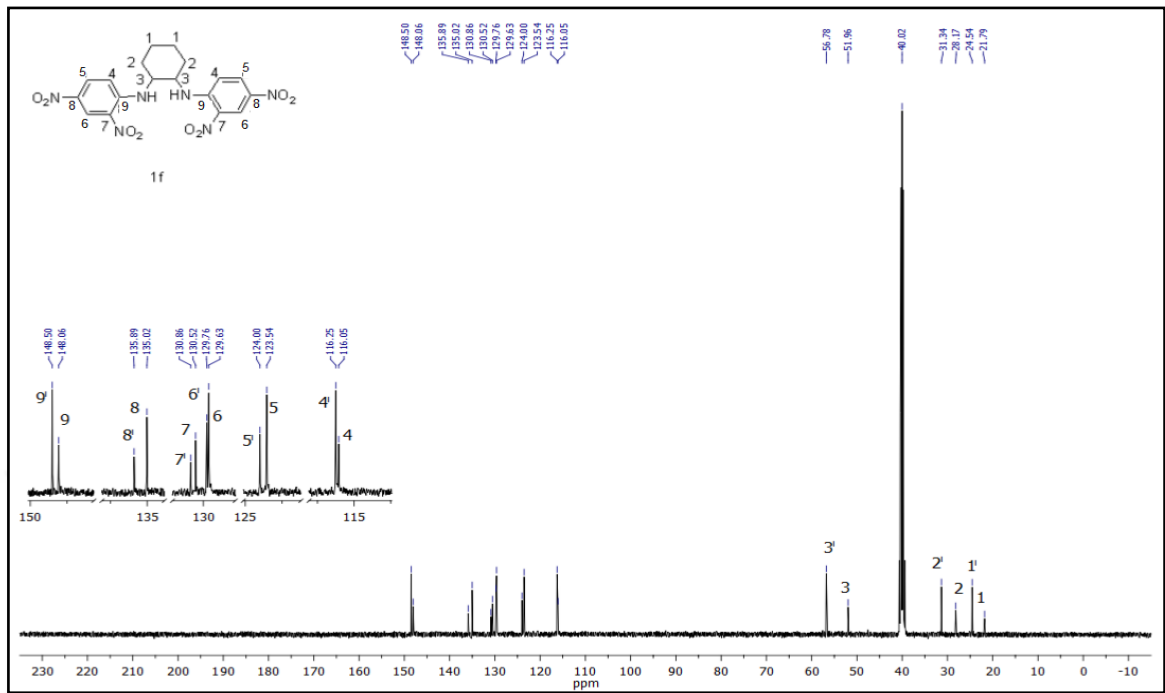
EK 21. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (1f) bileşiminin FT-IR Spektrumu



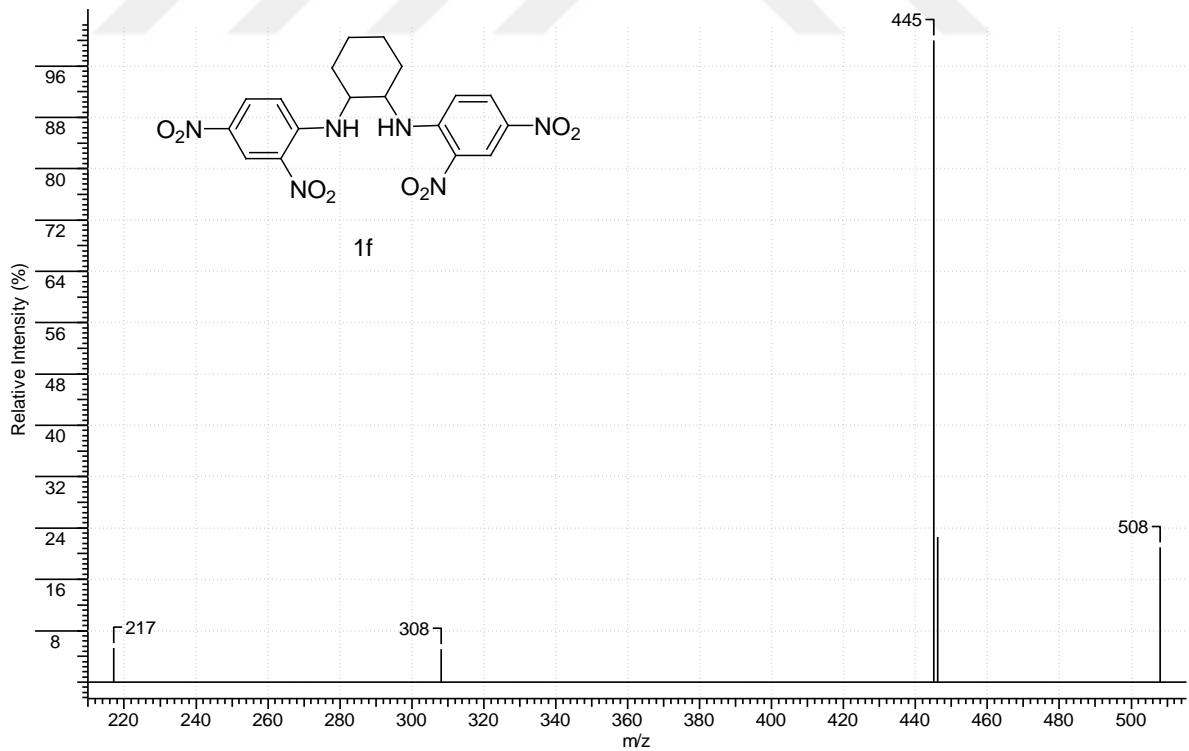
EK 22. N, N' -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (1f) bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



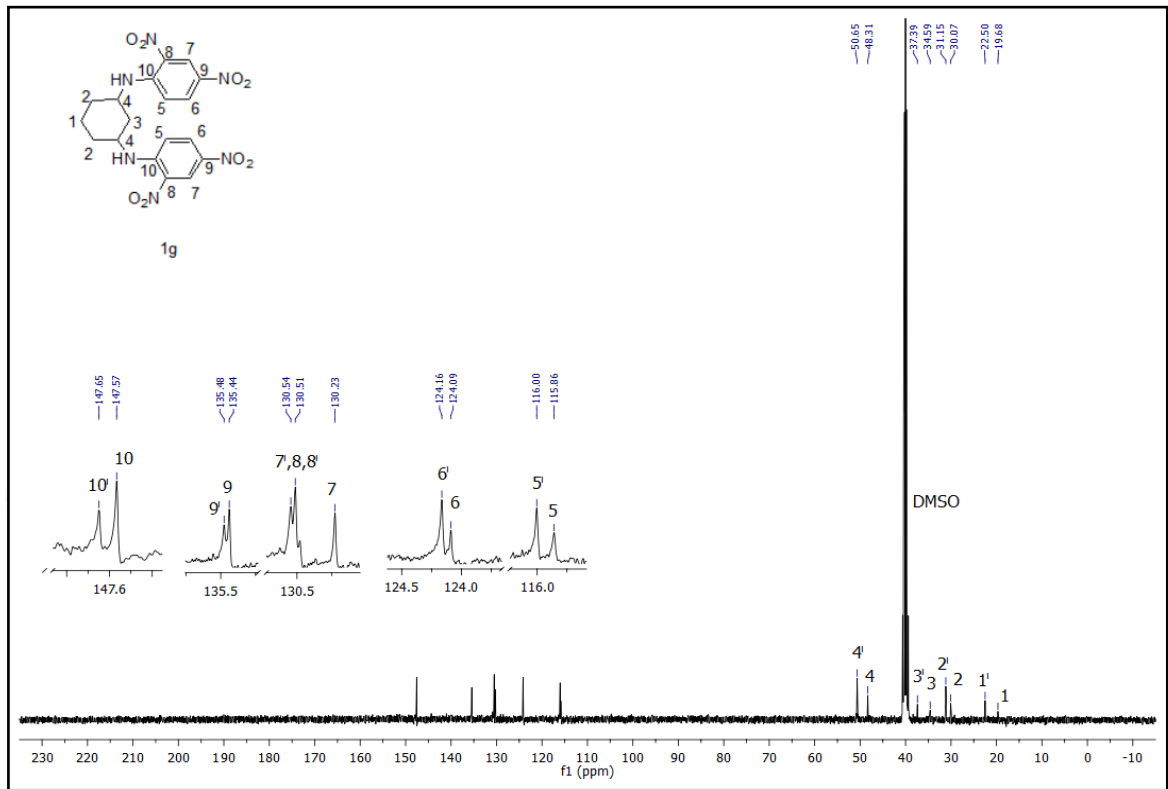
EK 23. *N,N'*-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (1f) bileşiminin ^{13}C -NMR Spektrumu



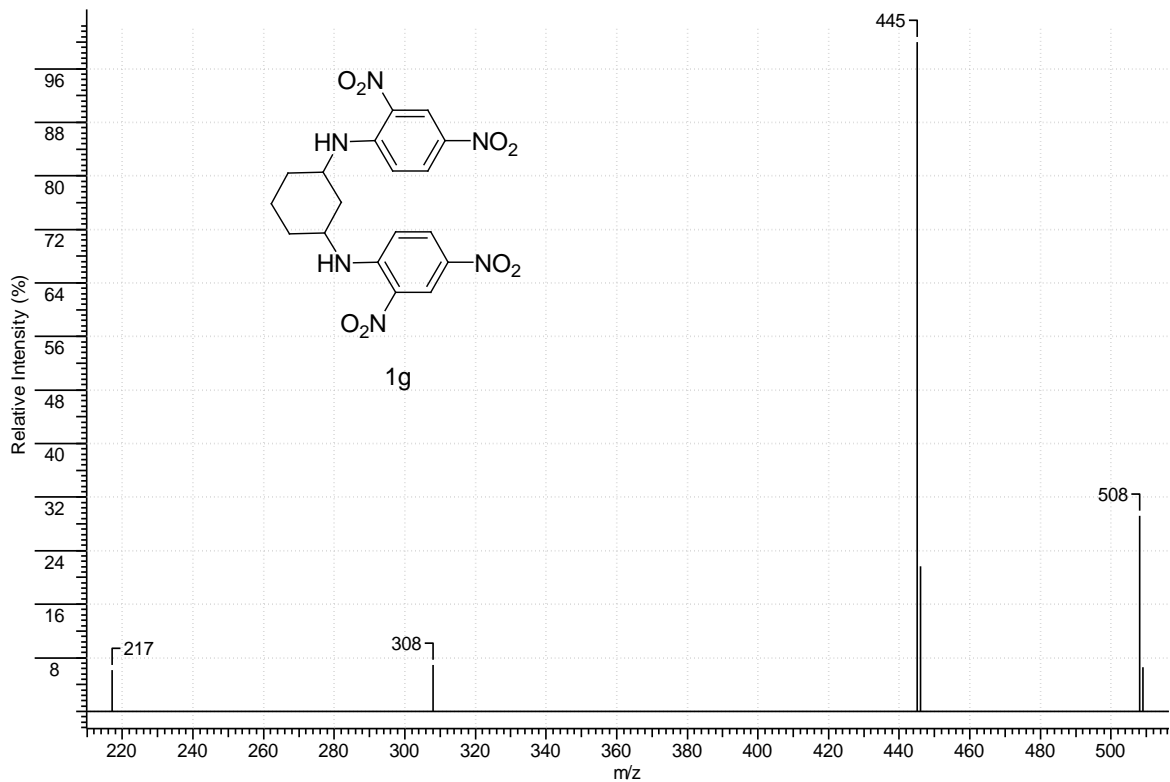
EK 24. *N,N'*-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (1f) bileşiminin MS Spektrumu



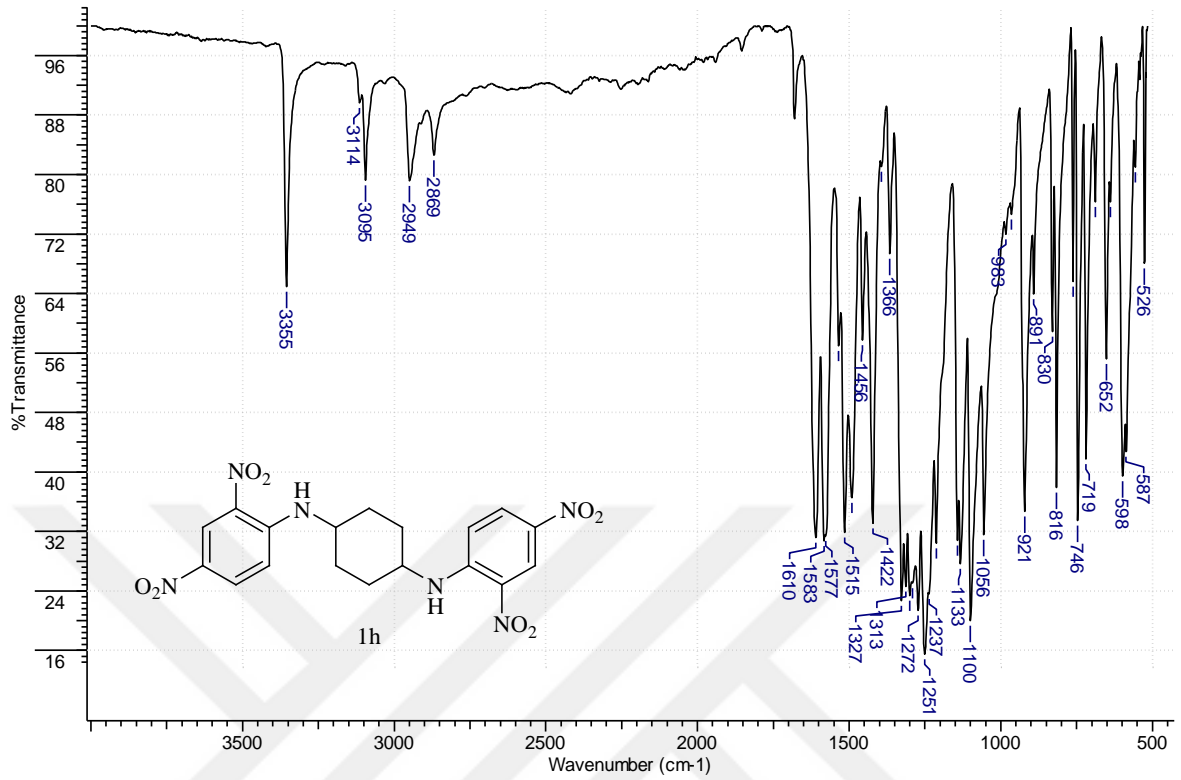
EK 27. *N,N'*-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (1g) bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



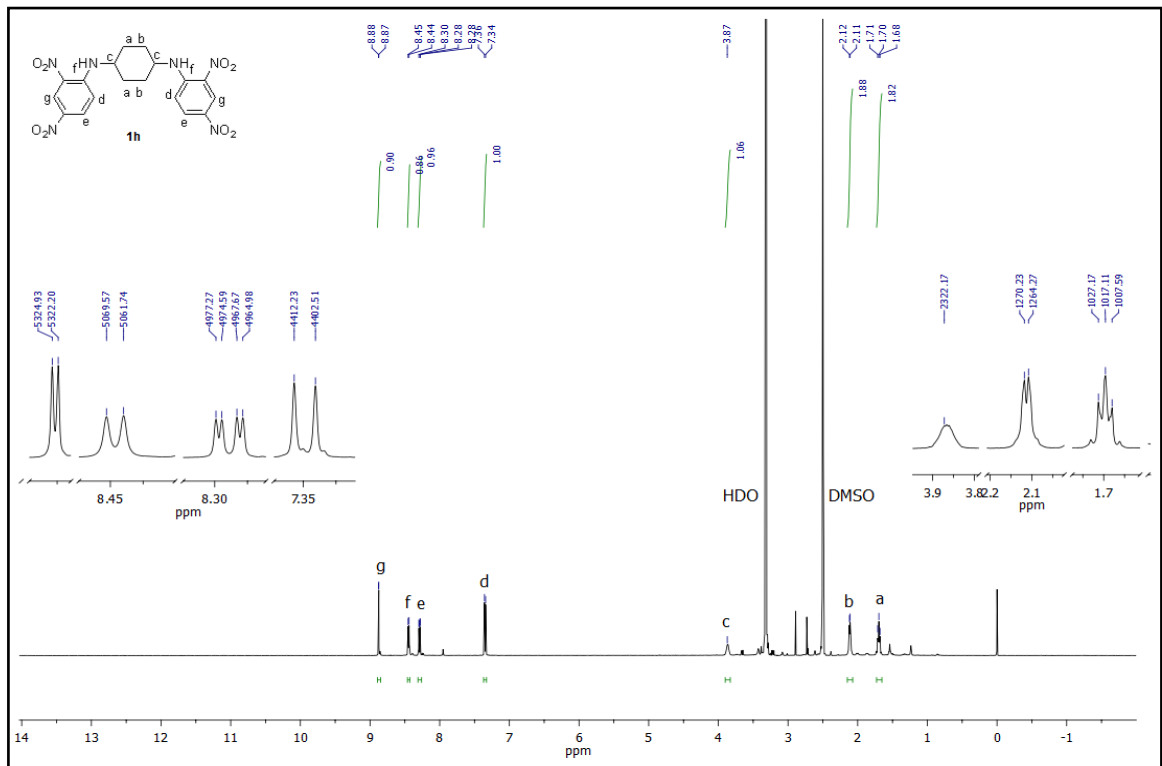
EK 28. *N,N'*-Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (1g) bileşğinin MS Spektrumu



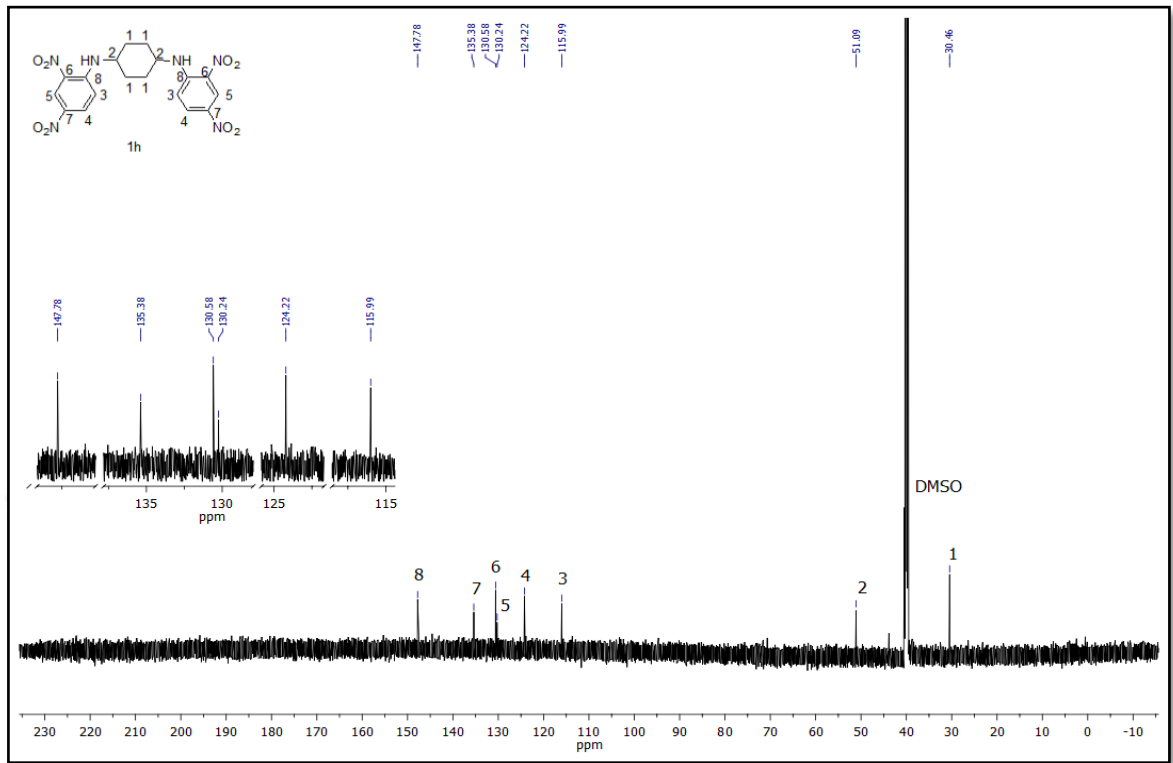
EK 29. N^1, N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (1h) bileşiminin FT-IR Spektrumu



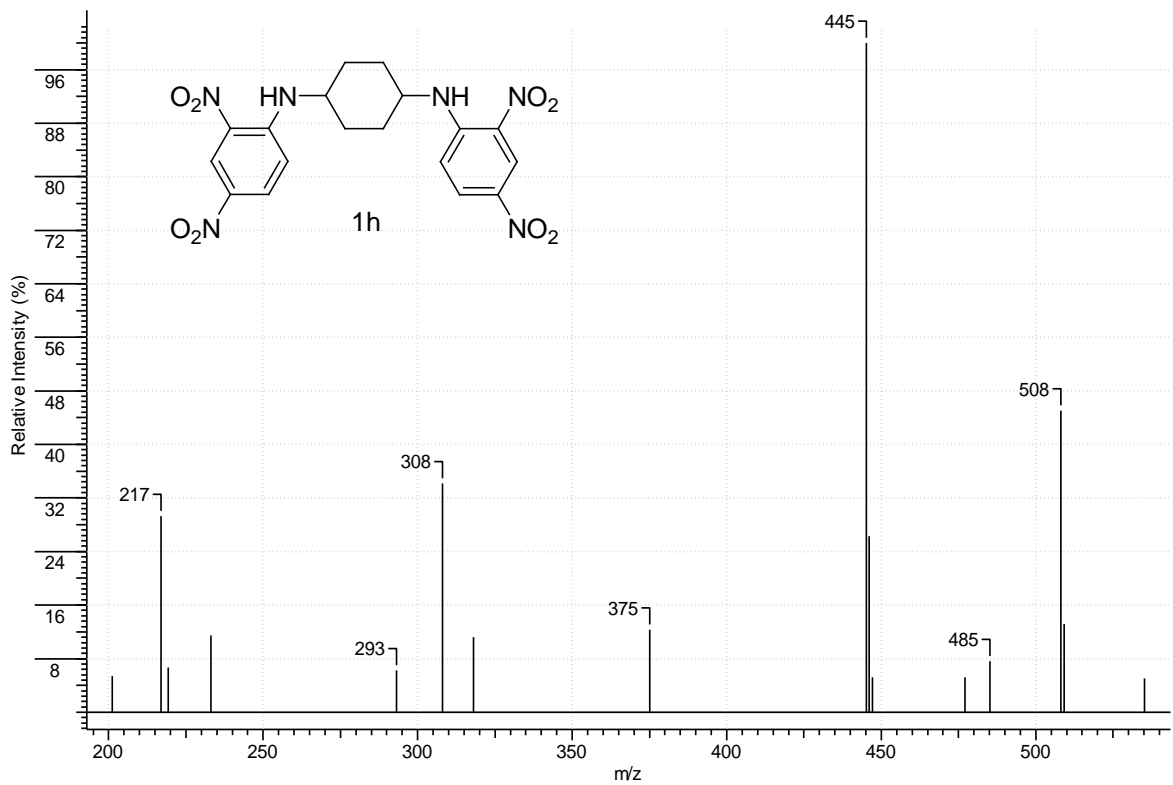
EK 30. N^1, N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (1h) bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



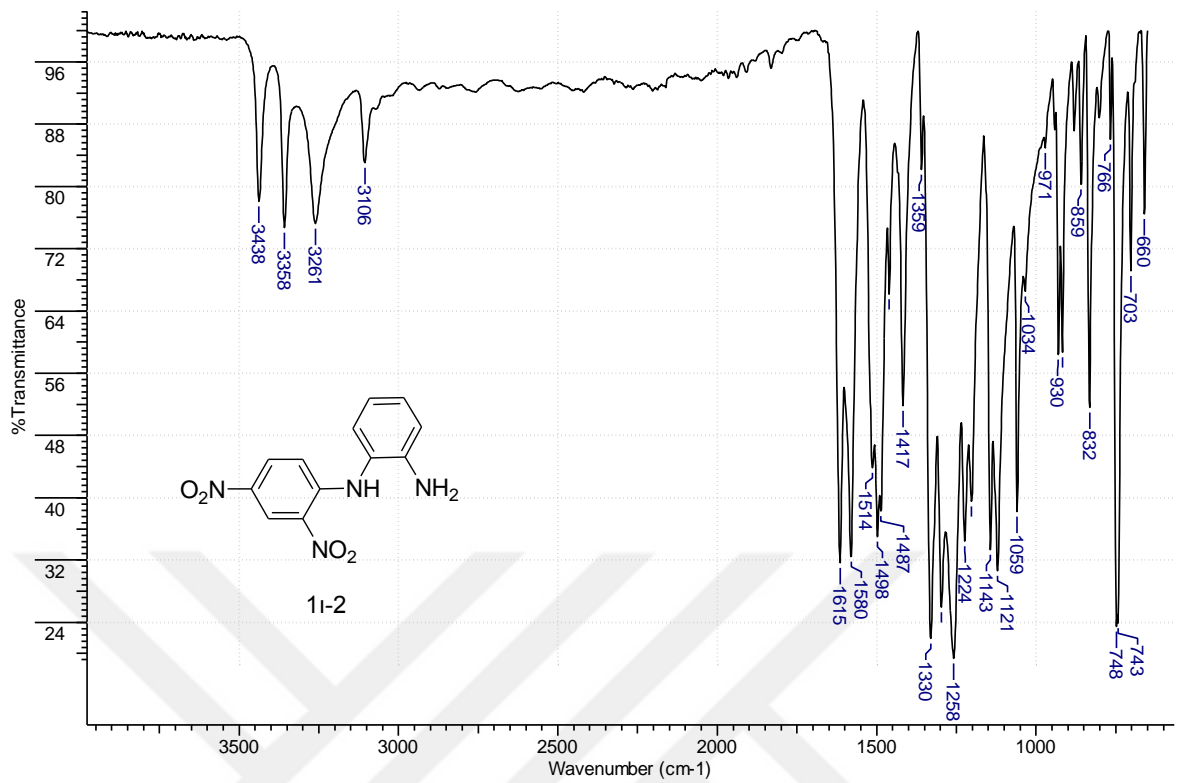
EK 31. N^1, N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (1h) bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



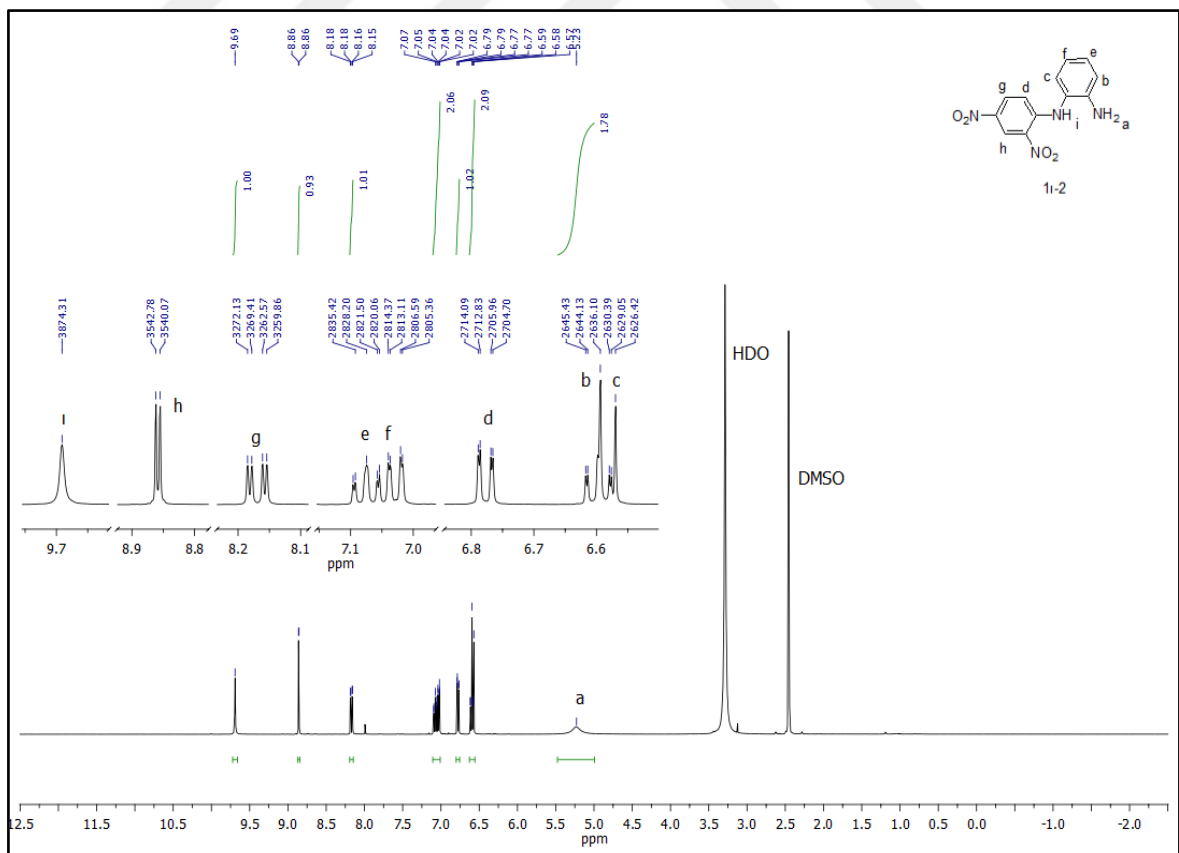
EK 32. N^1, N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (1h) bileşğinin MS Spektrumu



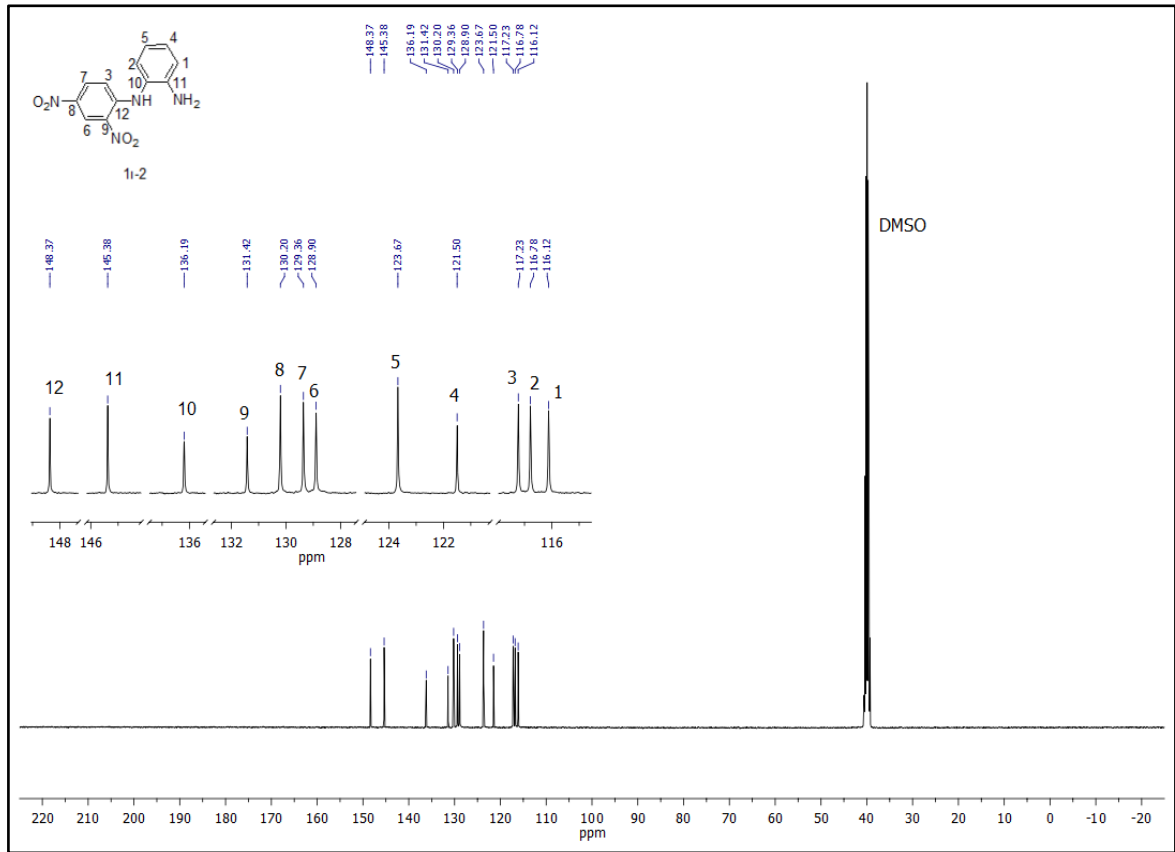
EK 33. *N*¹-(2,4-Dinitrofenil)benzen-1,2-diamin (11-2) bileşğinin FT-IR Spektrumu



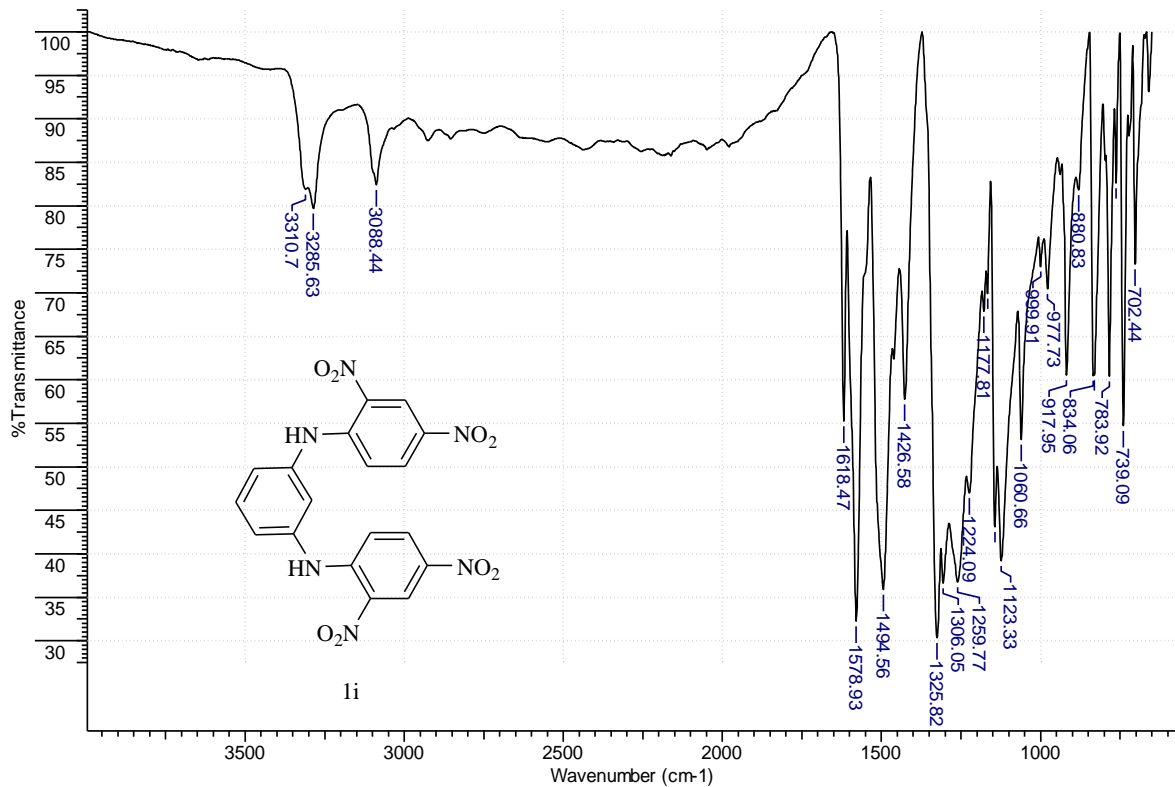
EK 34. *N*¹-(2,4-Dinitrofenil)benzen-1,2-diamin (11-2) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



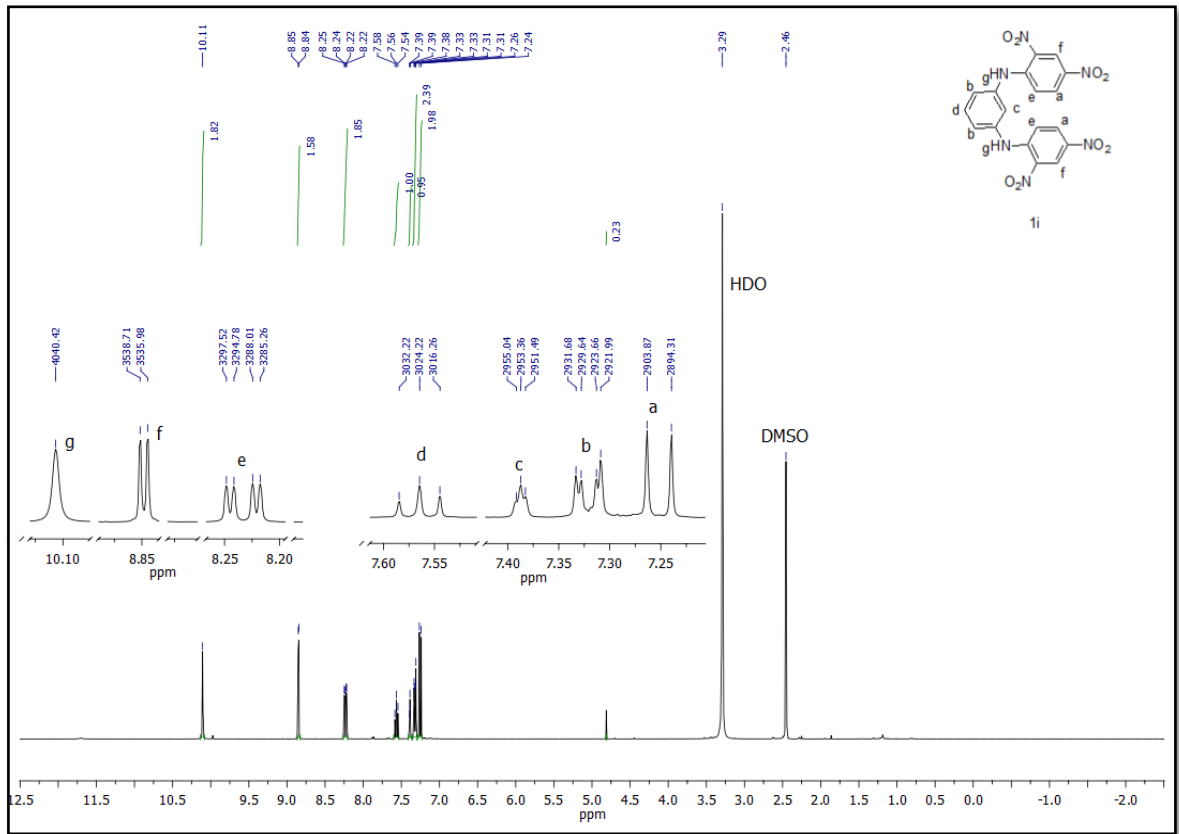
EK 35. *N*¹-(2,4-Dinitrofenil)benzen-1,2-diamin (11-2) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



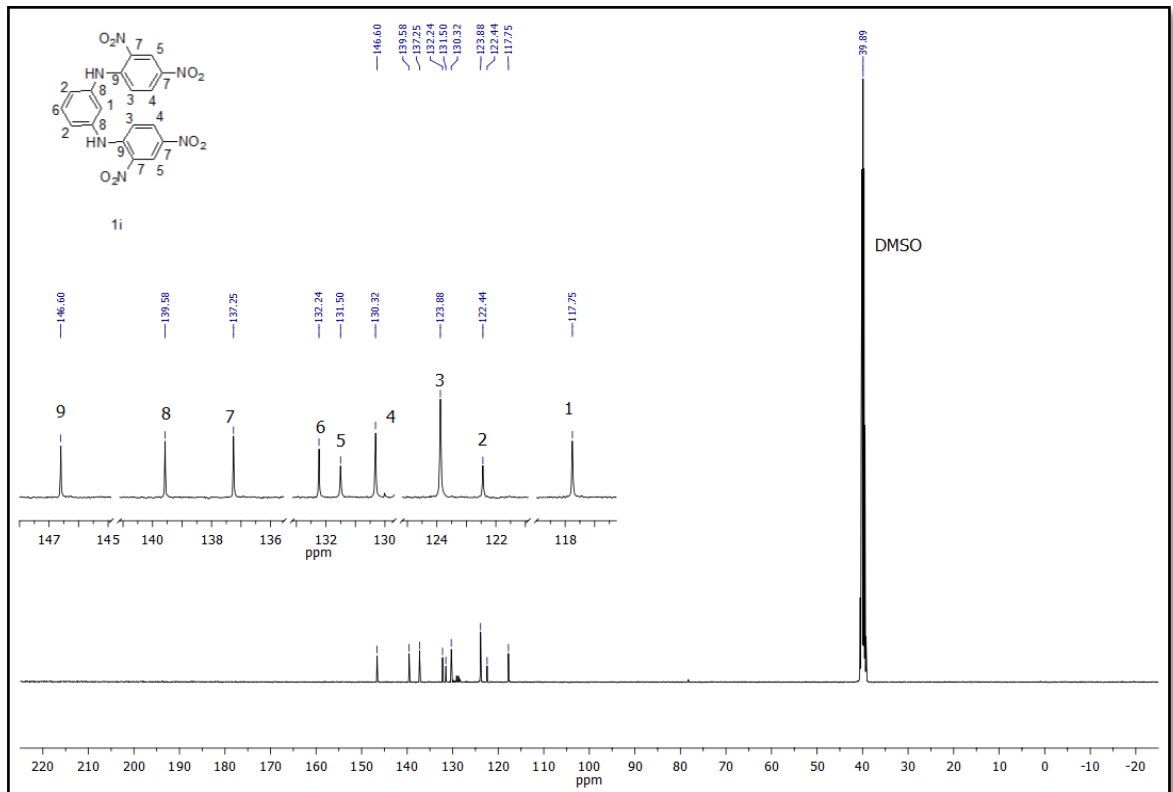
EK 36. *N*¹,*N*³-Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,3-diamin (1i) bileşğinin FT-IR Spektrumu



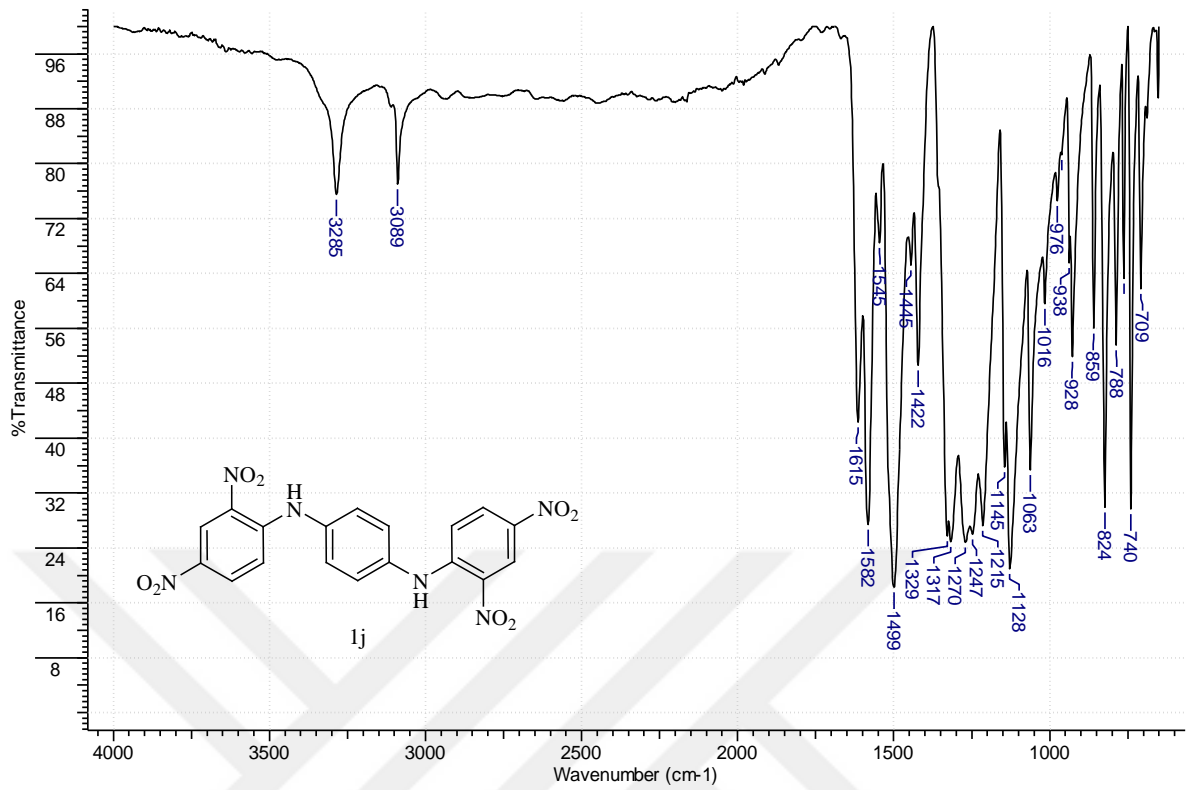
EK 37. N^1, N^3 -Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,3-diamin (1i) bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



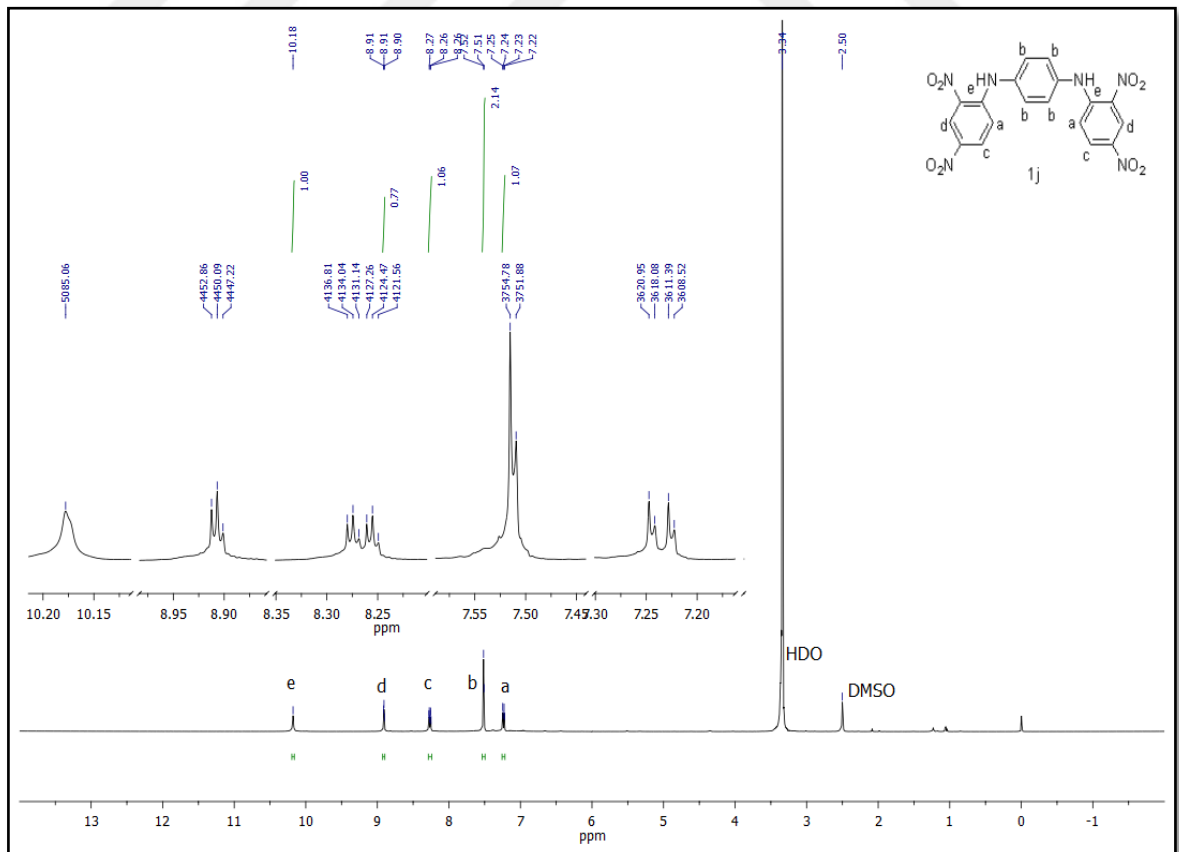
EK 38. N^1, N^3 -Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,3-diamin (1i) bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



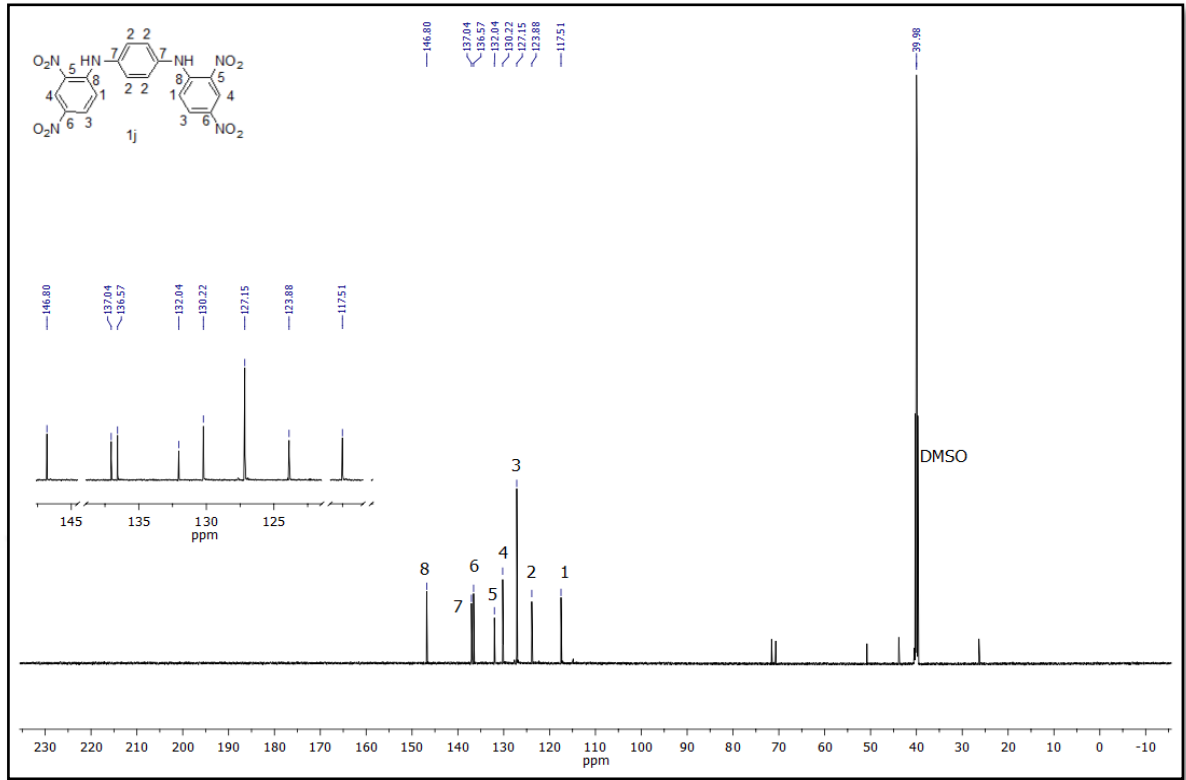
EK 39. N^1,N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1j) bileşiğinin FT-IR Spektrumu



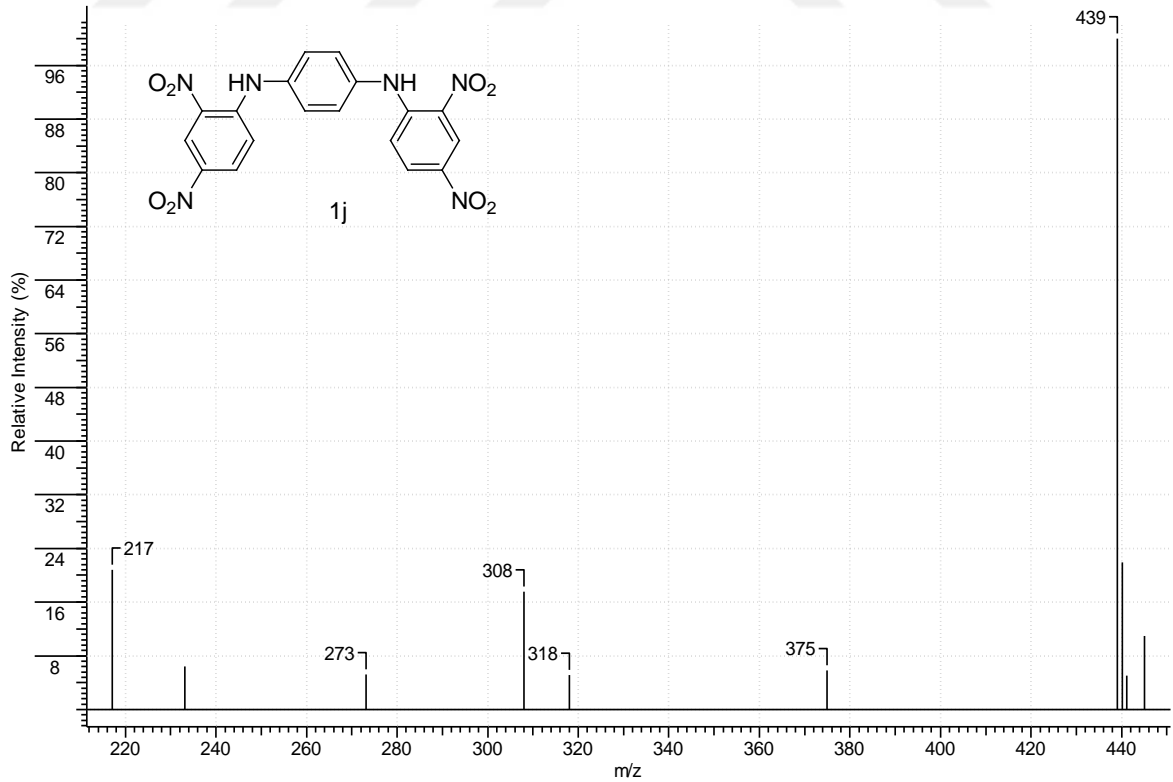
EK 40. N^1,N^4 -Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1j) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



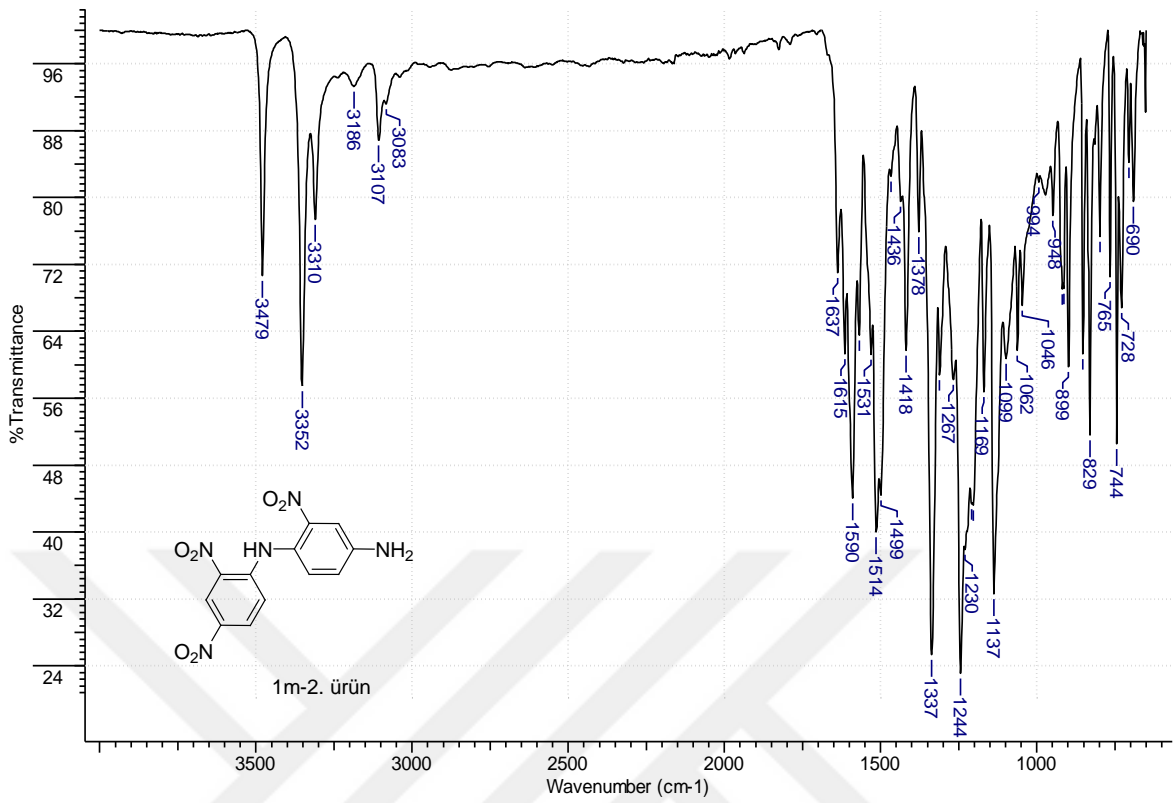
EK 41. *N*¹,*N*⁴-Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1j) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



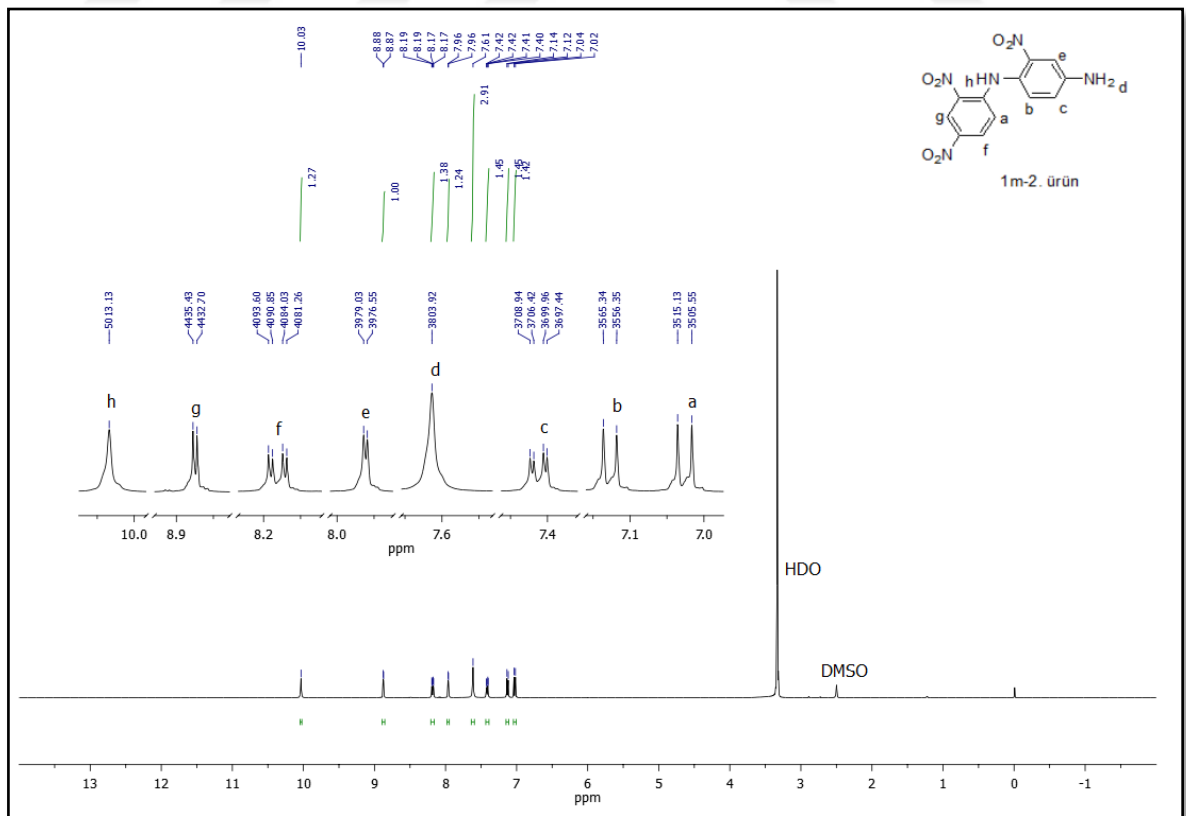
EK 42. *N*¹,*N*⁴-Bis(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1j) bileşğinin MS Spektrumu



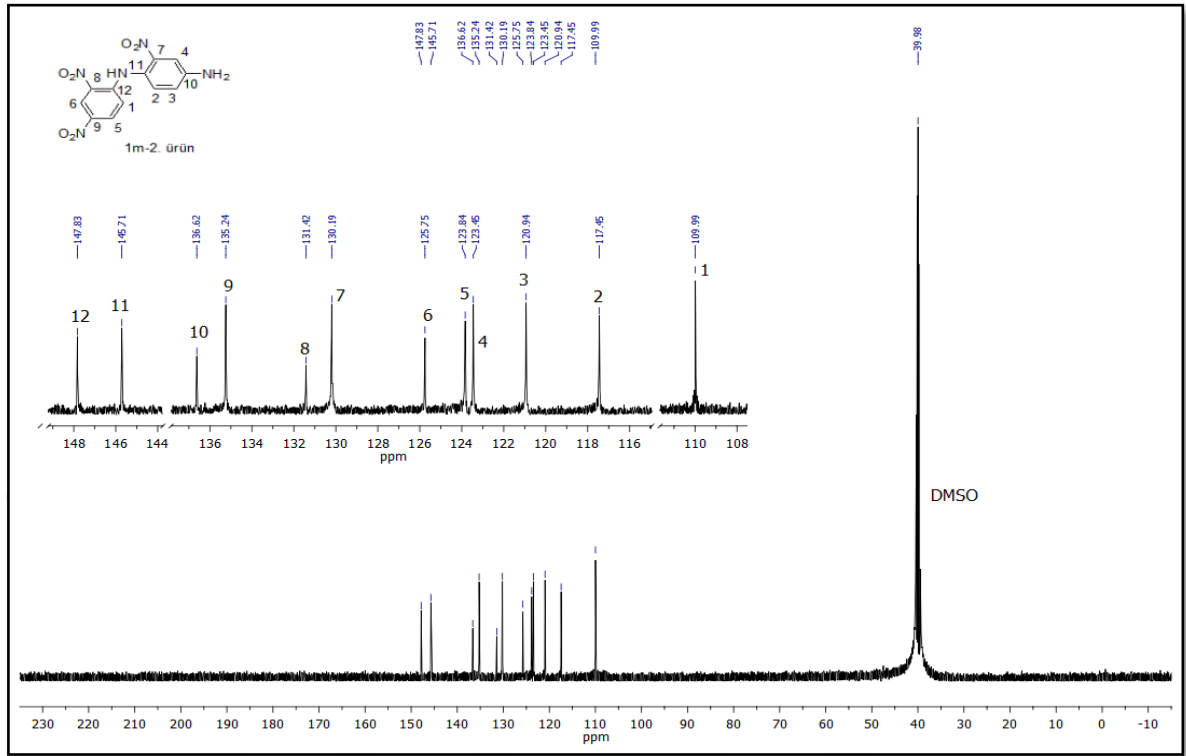
EK 43. 2-Nitro-*N*¹-(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1m-2) bileşığının FT-IR Spektrumu



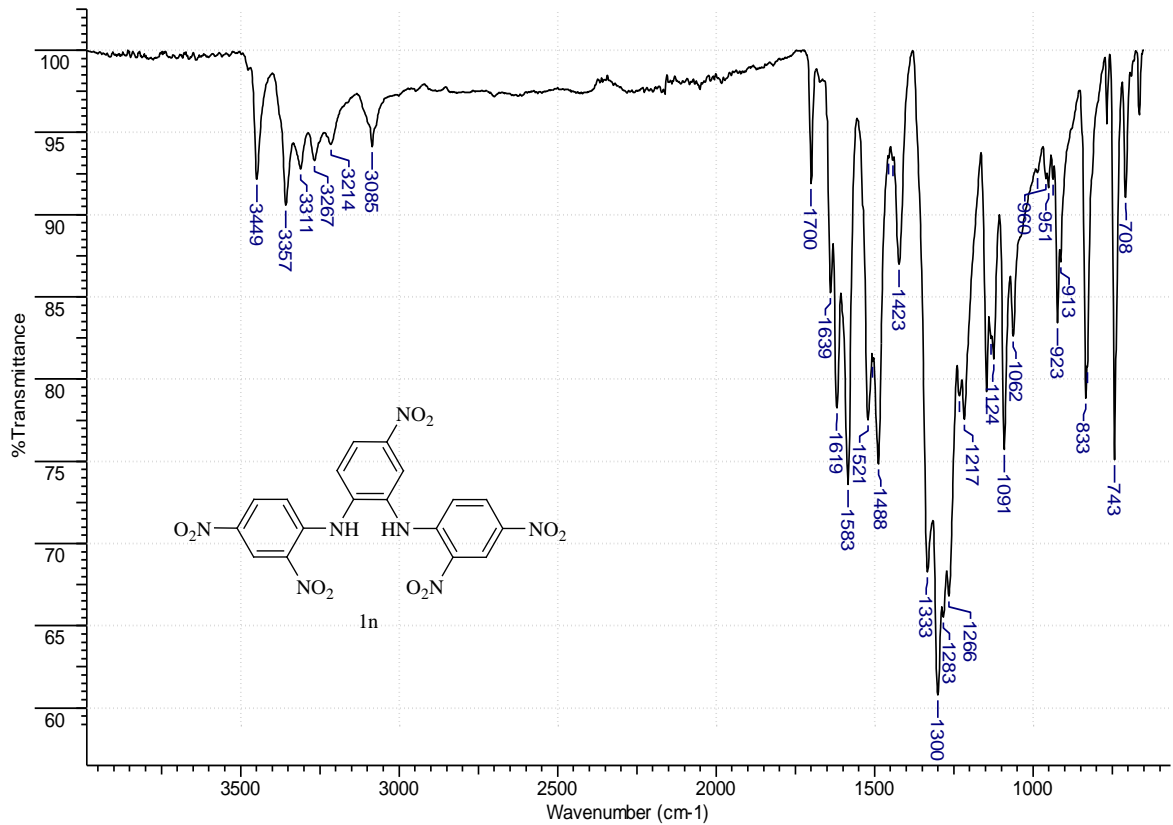
EK 44. 2-Nitro-*N*¹-(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1m-2) bileşığının ¹H-NMR Spektrumu



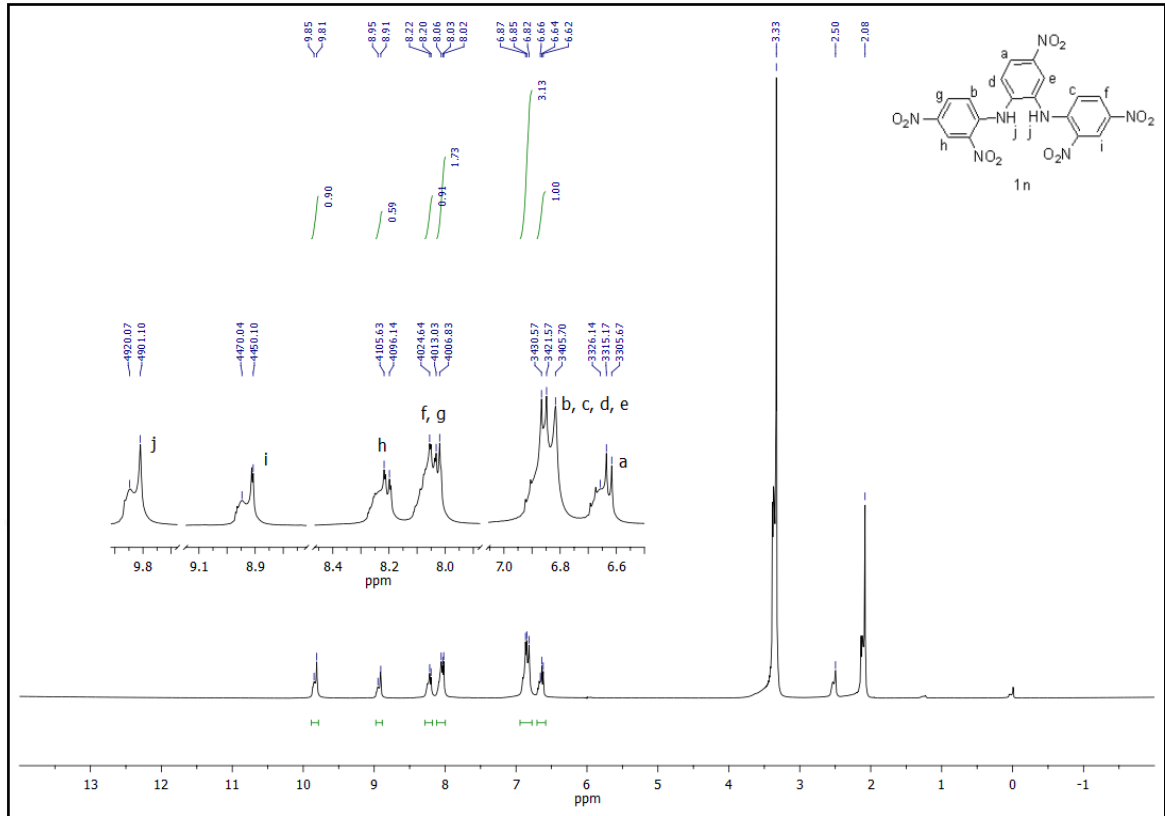
EK 45. 2-Nitro-*N*¹-(2,4-dinitrofenil)benzen-1,4-diamin (1m-2) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



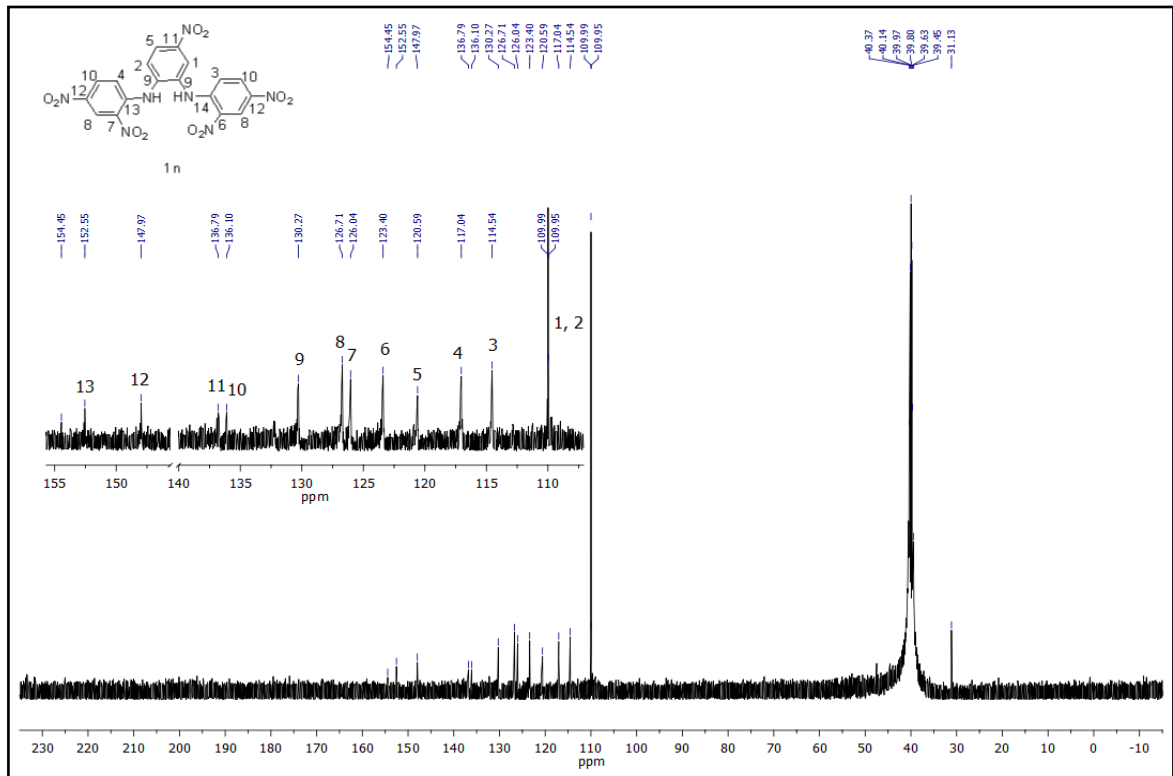
EK 46. *N*¹,*N*²-Bis(2,4-dinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (1n) bileşğinin FT-IR Spektrumu



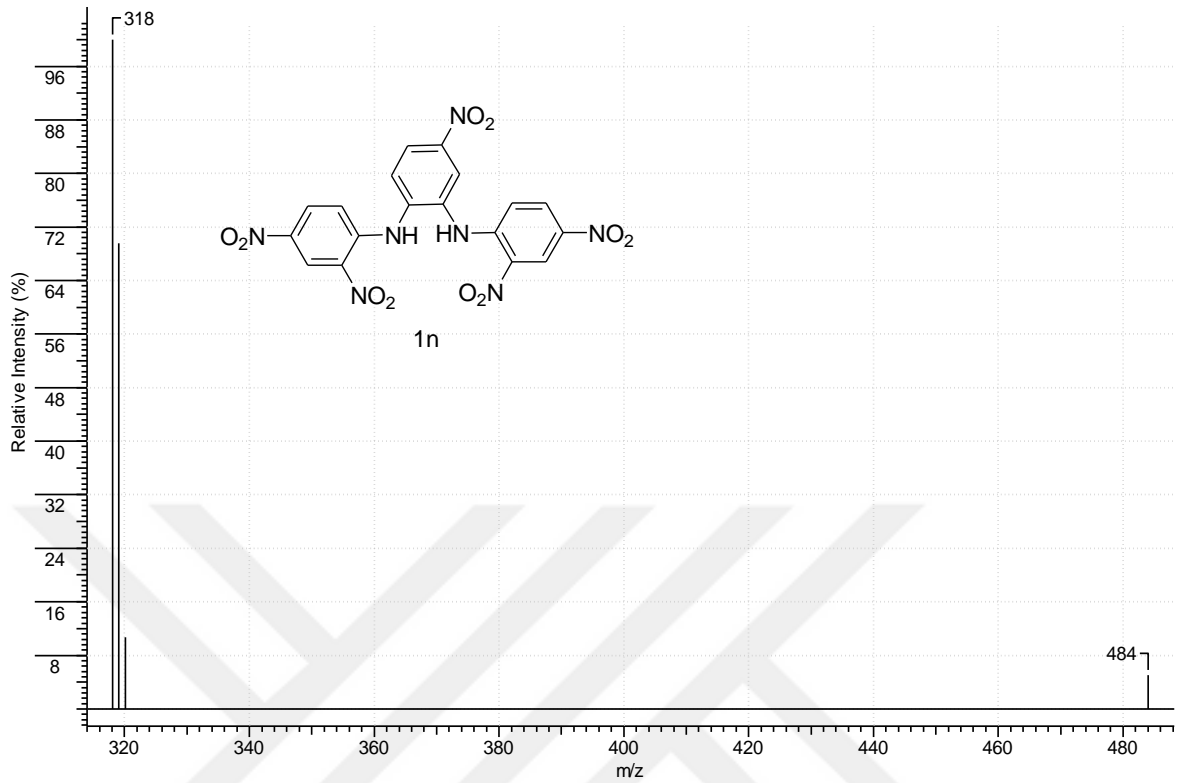
EK 47. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (1n) bileşığının $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



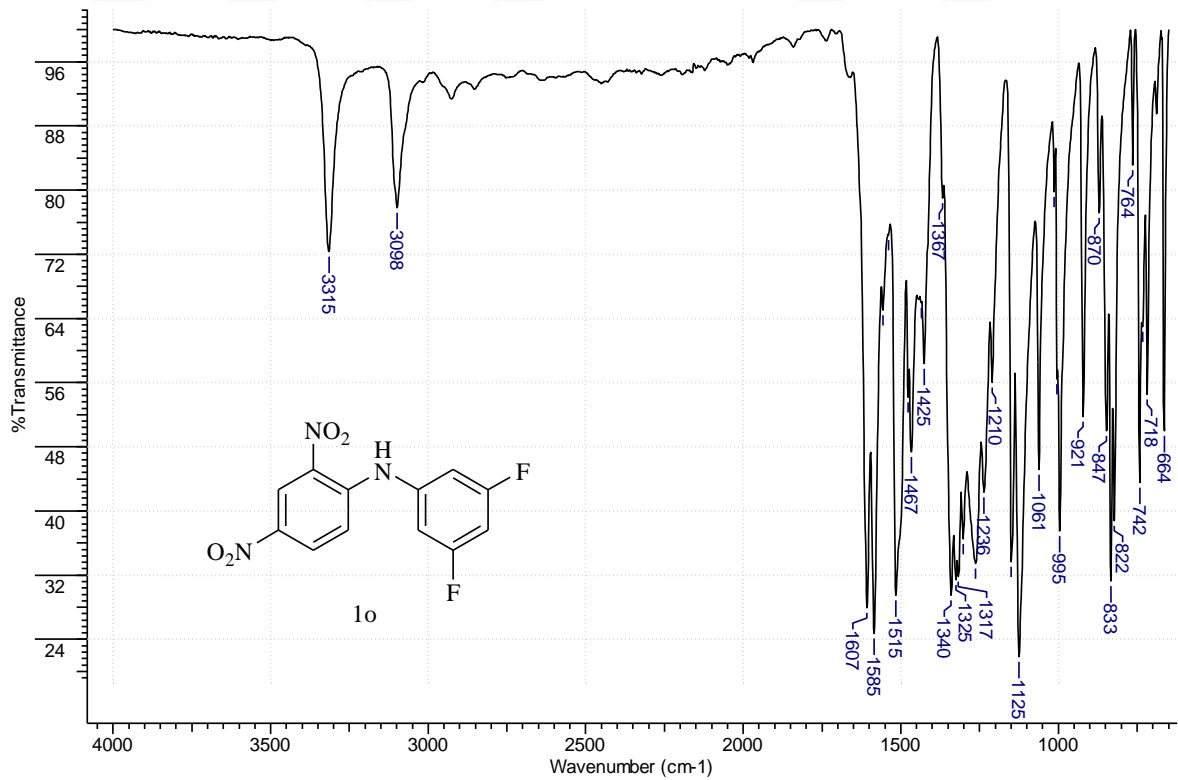
EK 48. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (1n) bileşığının $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



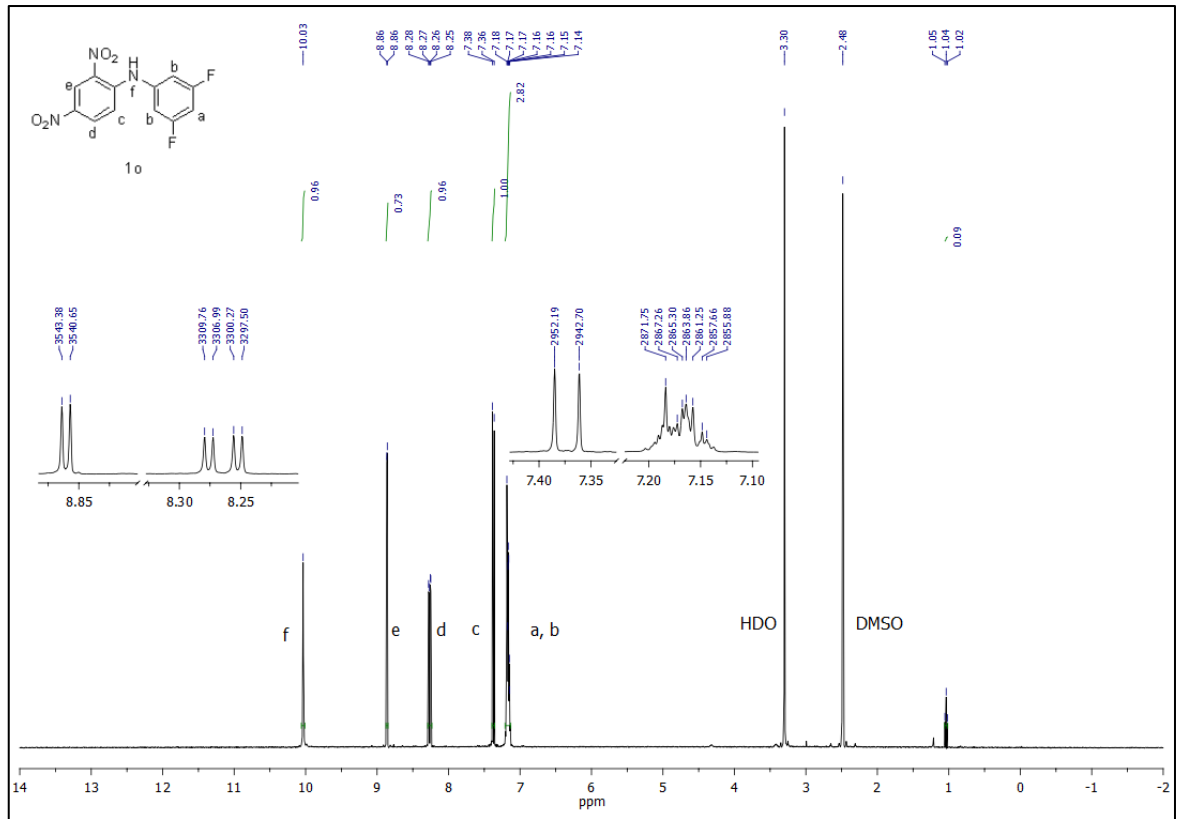
EK 49. N^1, N^2 -Bis(2,4-dinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (1n) bileşiminin MS Spektrumu



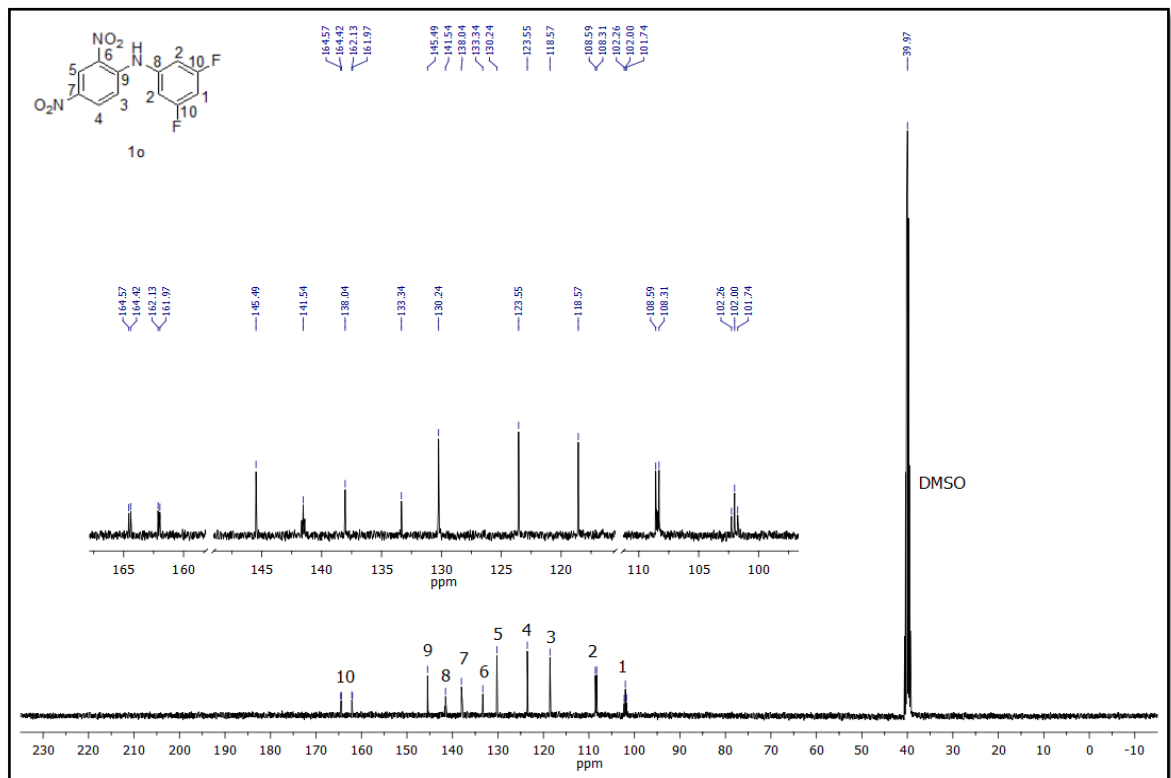
EK 50. N -(3,5-Diflorfenil)-2,4-dinitroanilin (1o) bileşiminin FT-IR Spektrumu



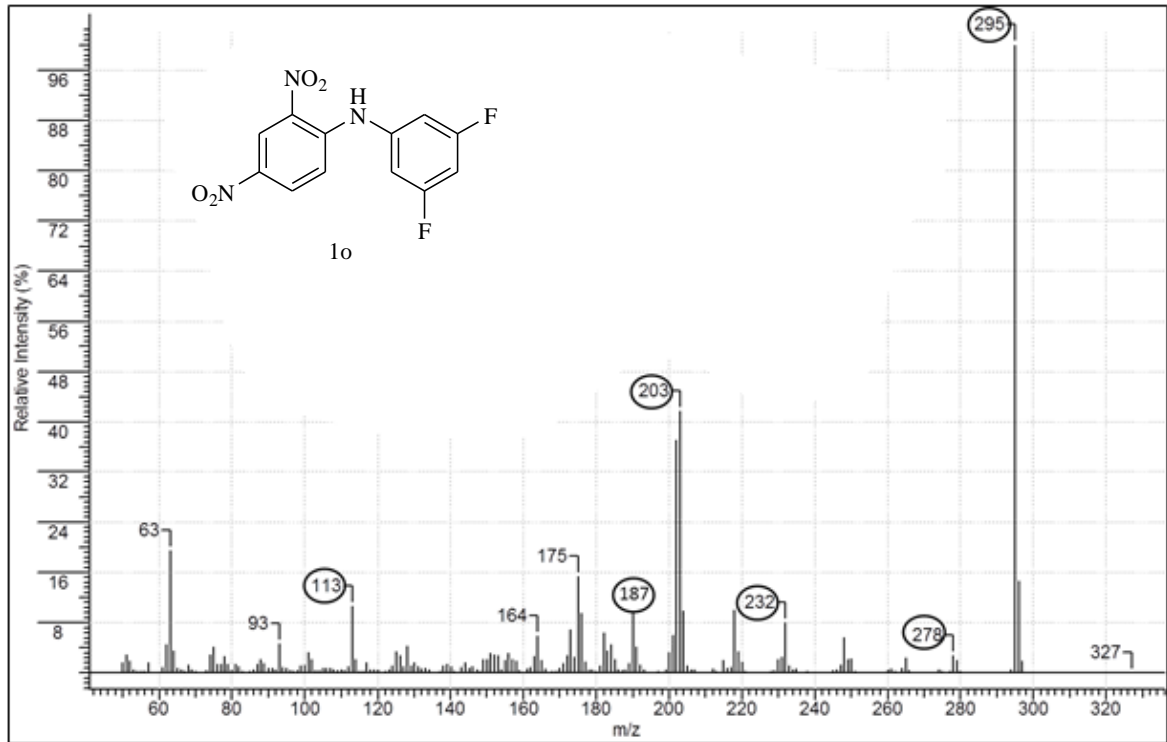
EK 51. *N*-(3,5-Diflorfenil)-2,4-dinitroanilin (1o) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



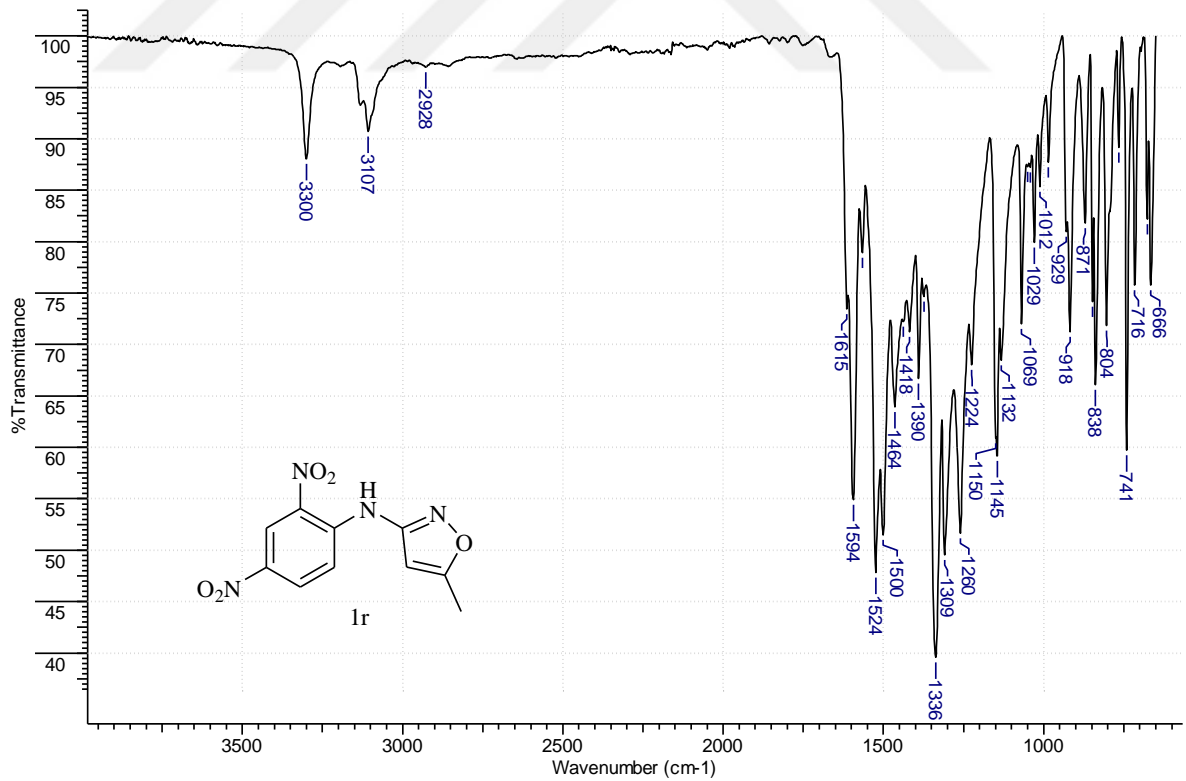
EK 52. *N*-(3,5-Diflorfenil)-2,4-dinitroanilin (1o) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



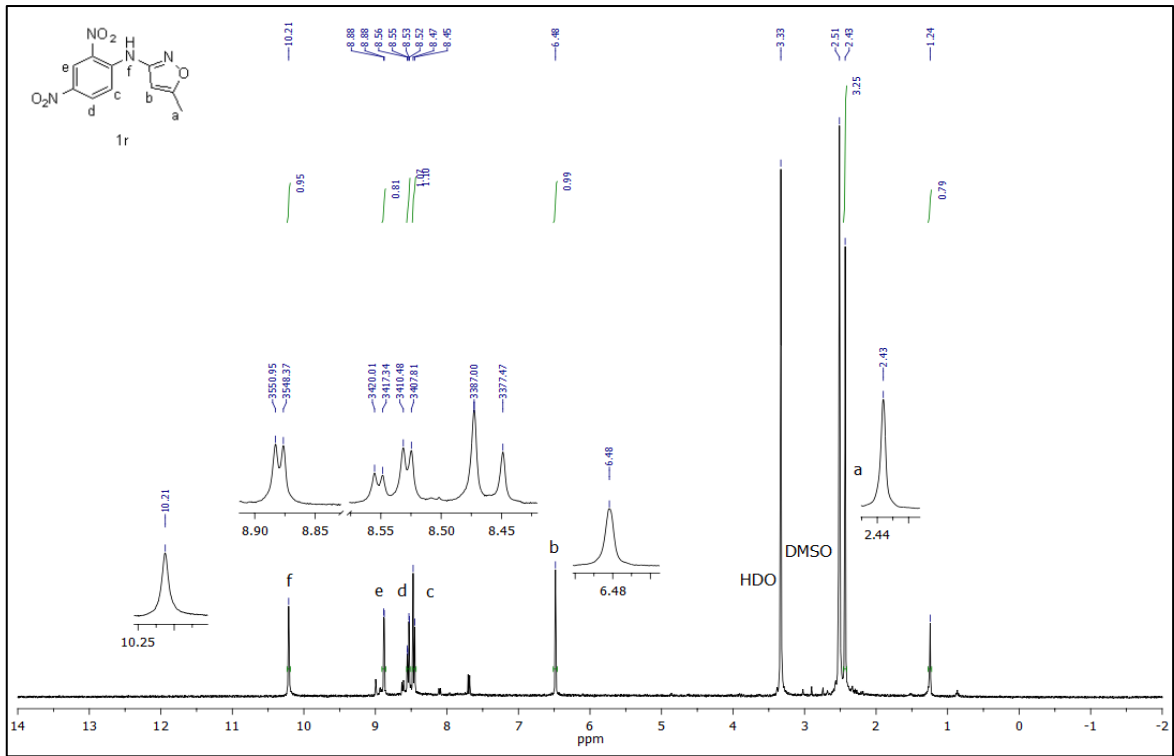
EK 53. *N*-(3,5-Diflorfenil)-2,4-dinitroanilin (1o) bileşğinin MS Spektrumu



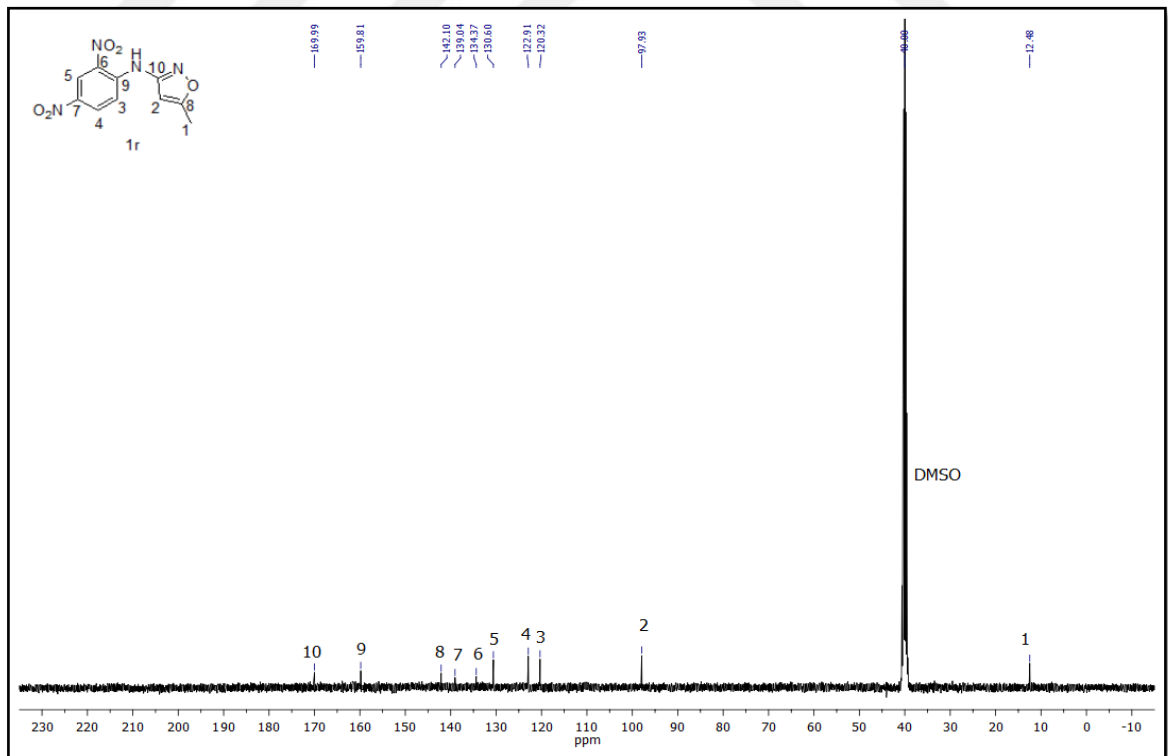
EK 54. *N*-(2,4-Dinitrofenil)-5-metilisokszazol-3-amin (1r) bileşğinin FT-IR Spektrumu



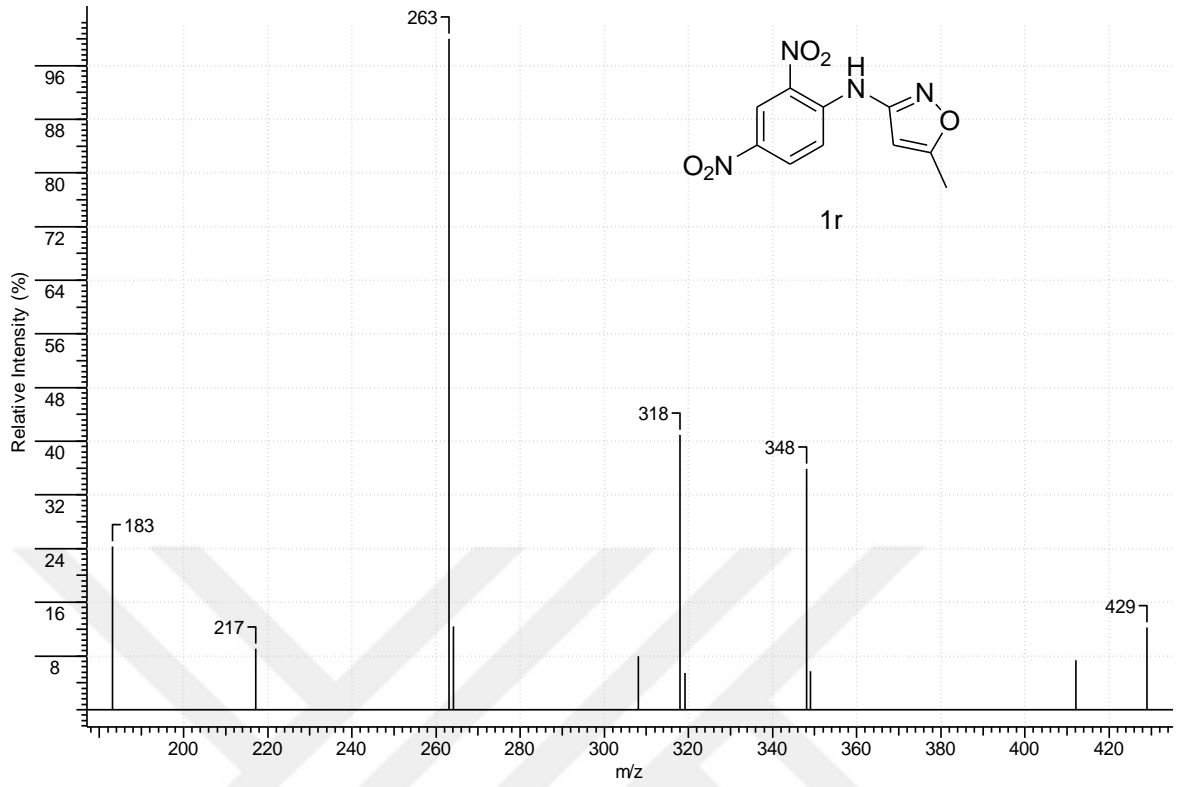
EK 55. *N*-(2,4-Dinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (1r) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



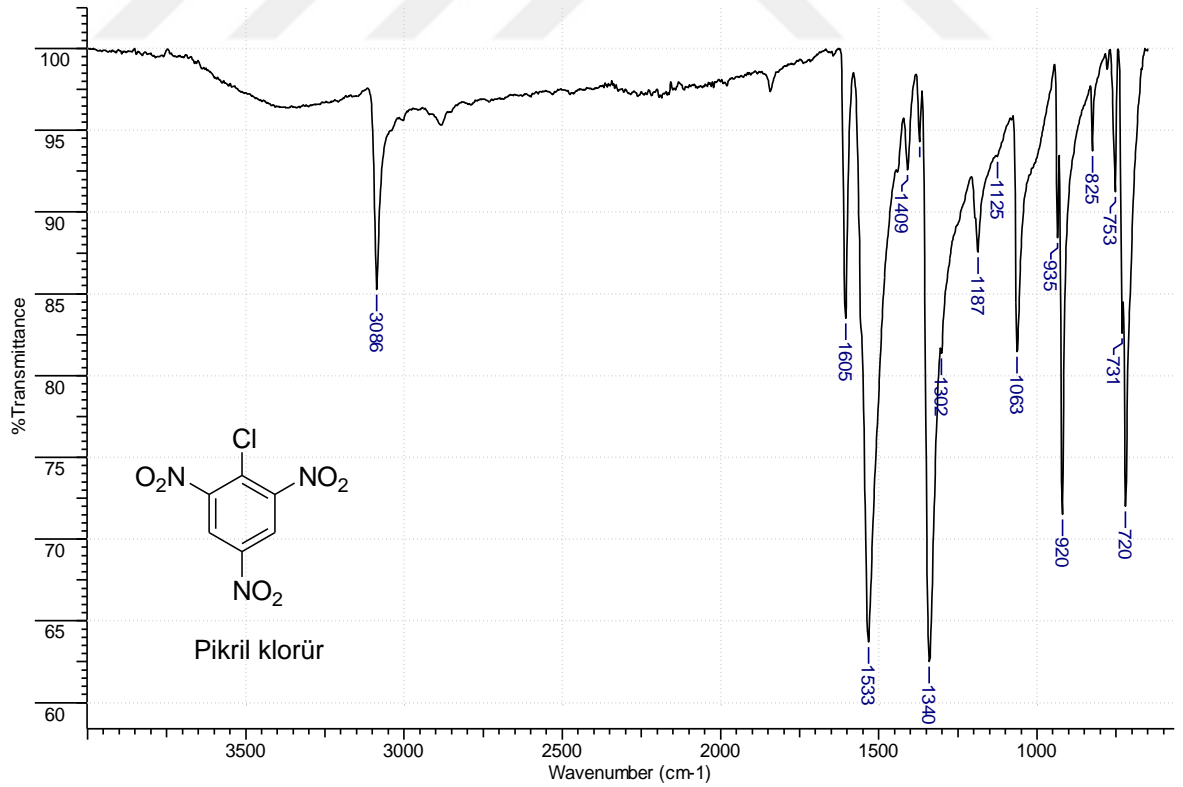
EK 56. *N*-(2,4-Dinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (1r) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



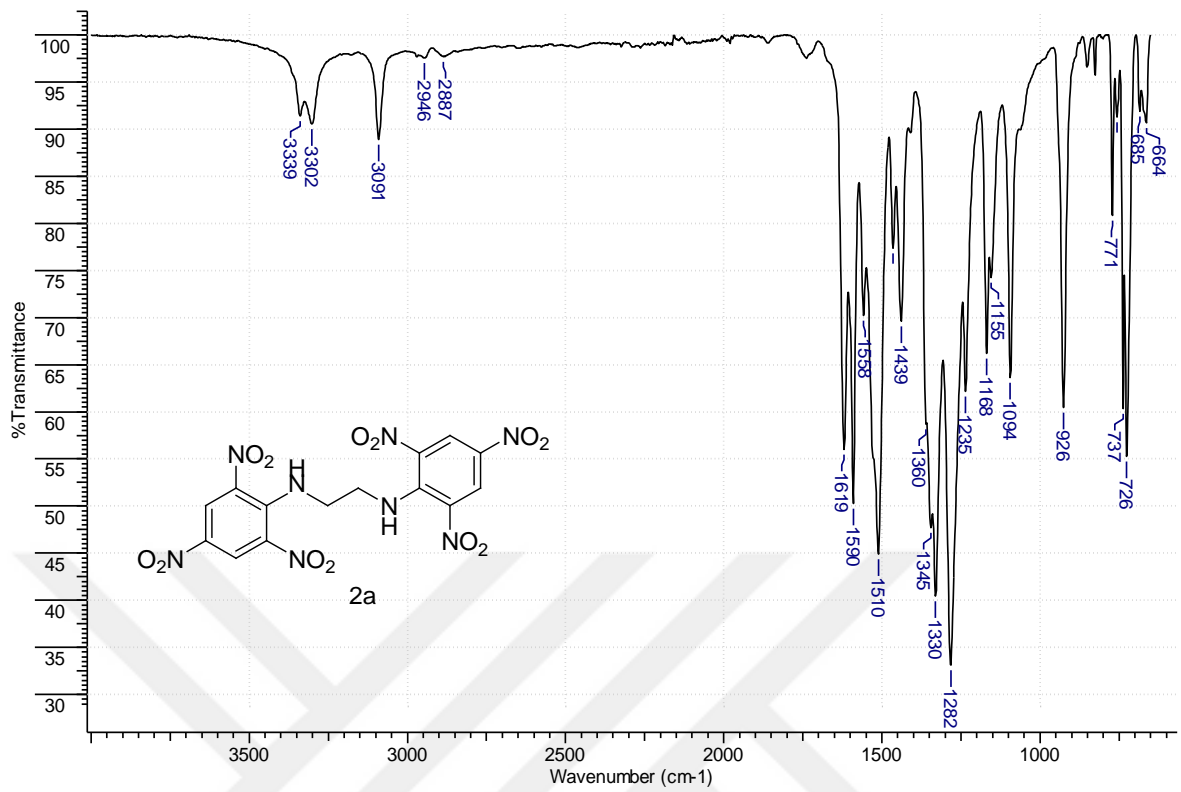
EK 57. *N*-(2,4-Dinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (1r) bileşğinin MS Spektrumu



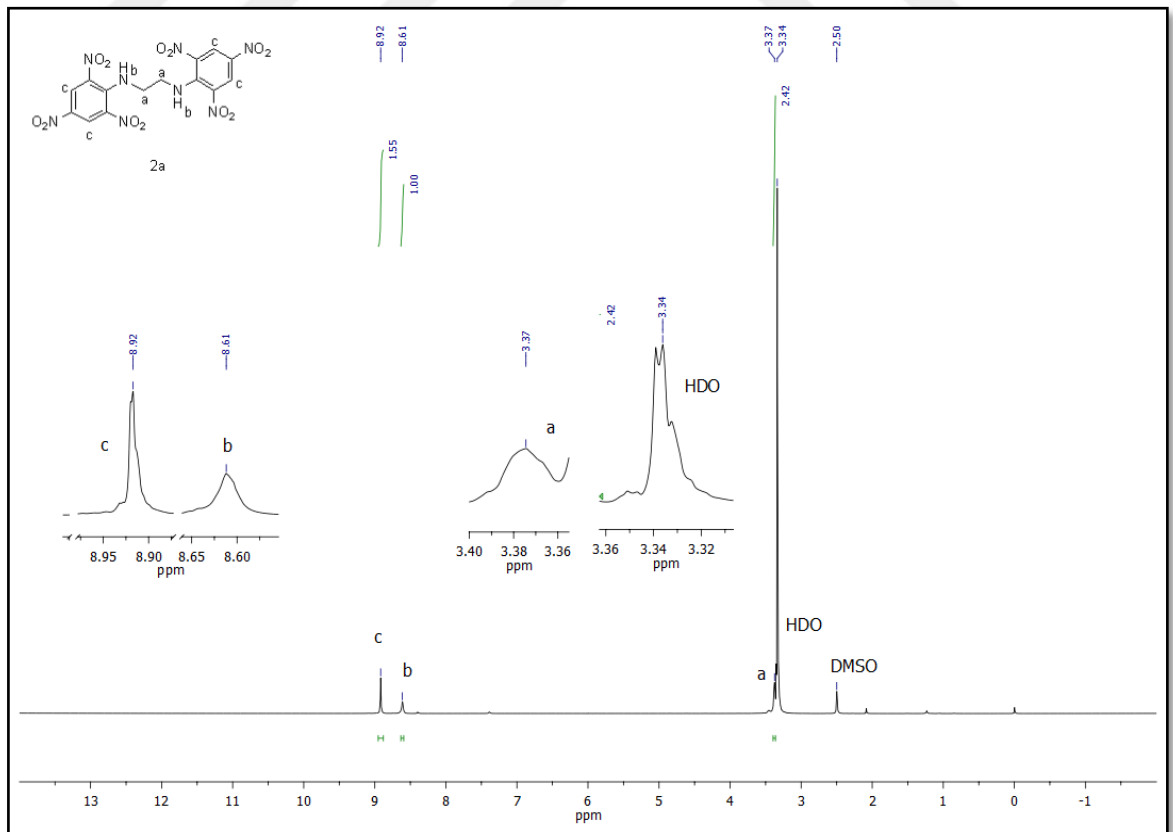
EK 58. Pikril klorür bileşğinin FT-IR Spektrumu



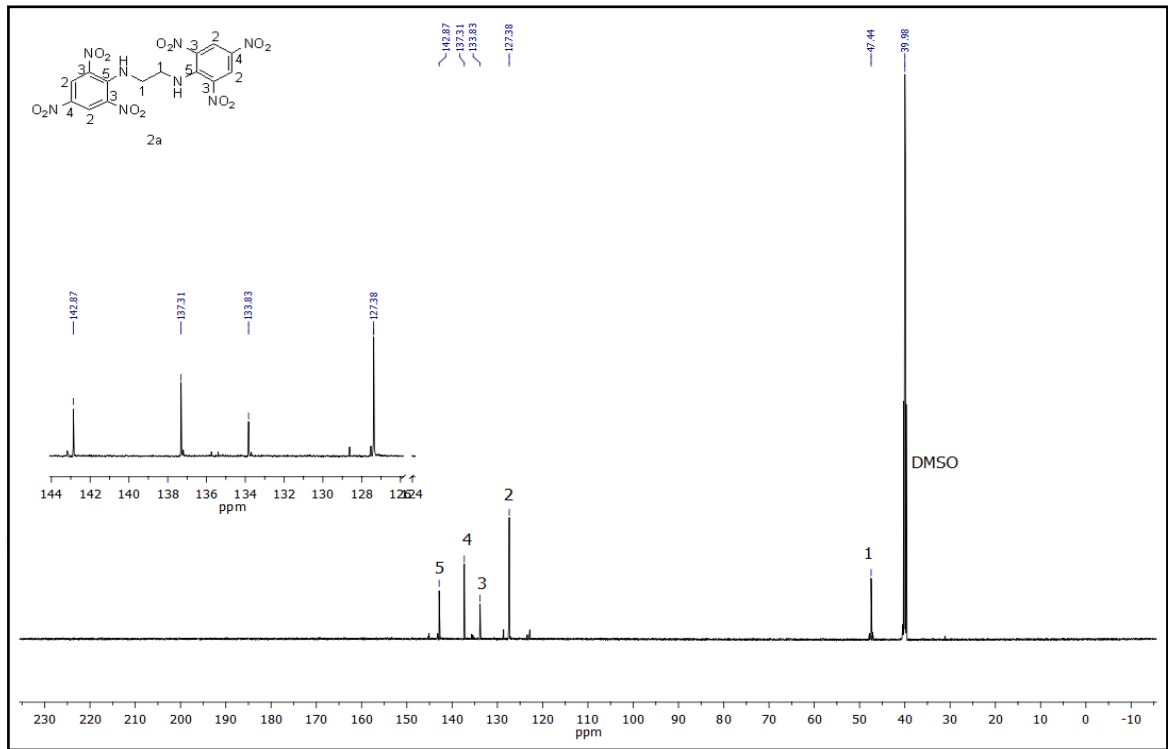
EK 59. N^1, N^2 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)etan-1,2-diamin (2a) bileşğinin FT-IR Spektrumu



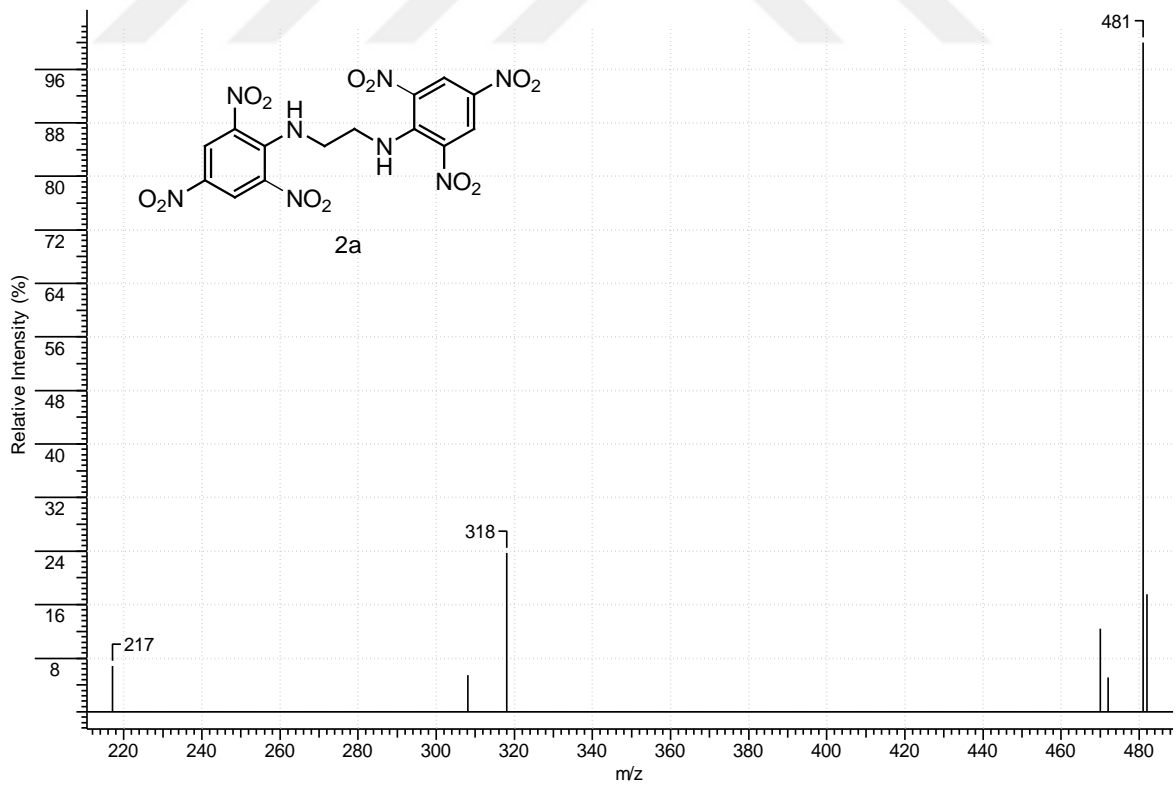
EK 60. N^1, N^2 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)etan-1,2-diamin (2a) bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



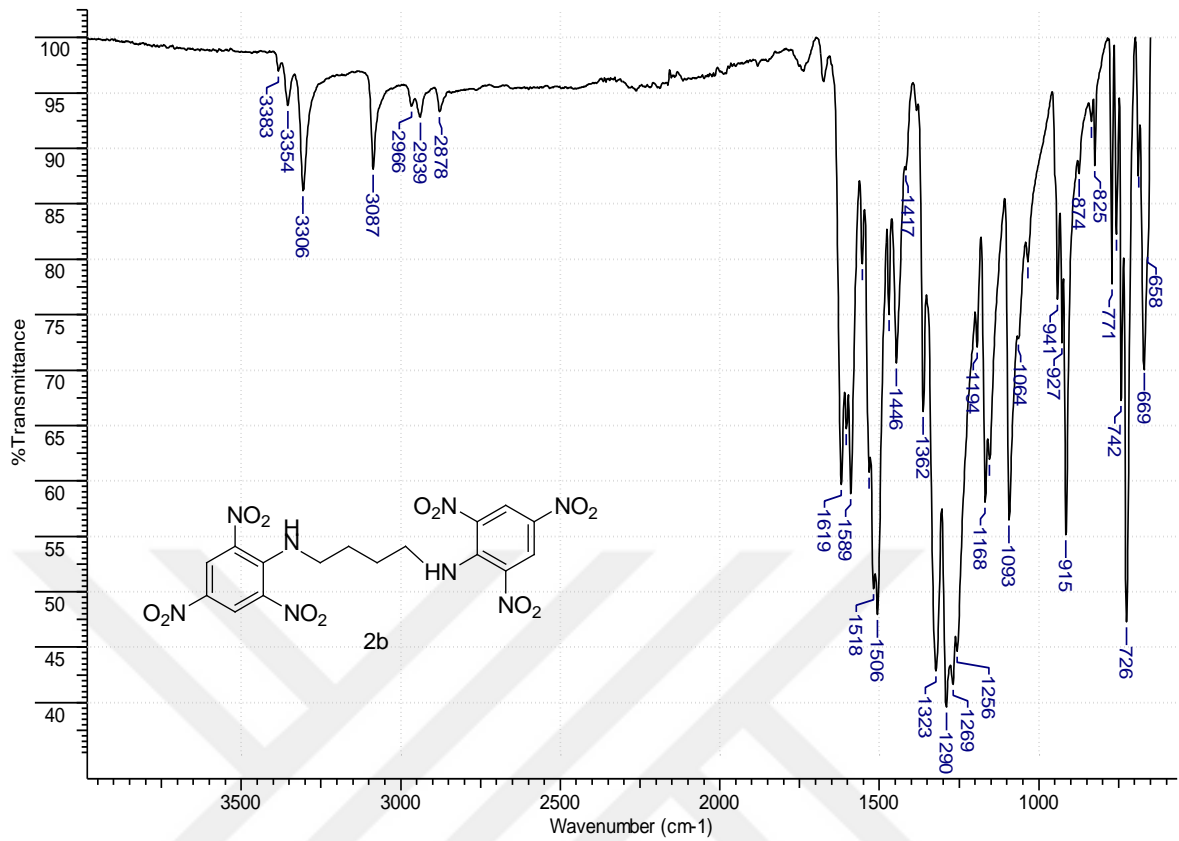
EK 61. N^1, N^2 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)etan-1,2-diamin (2a) bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



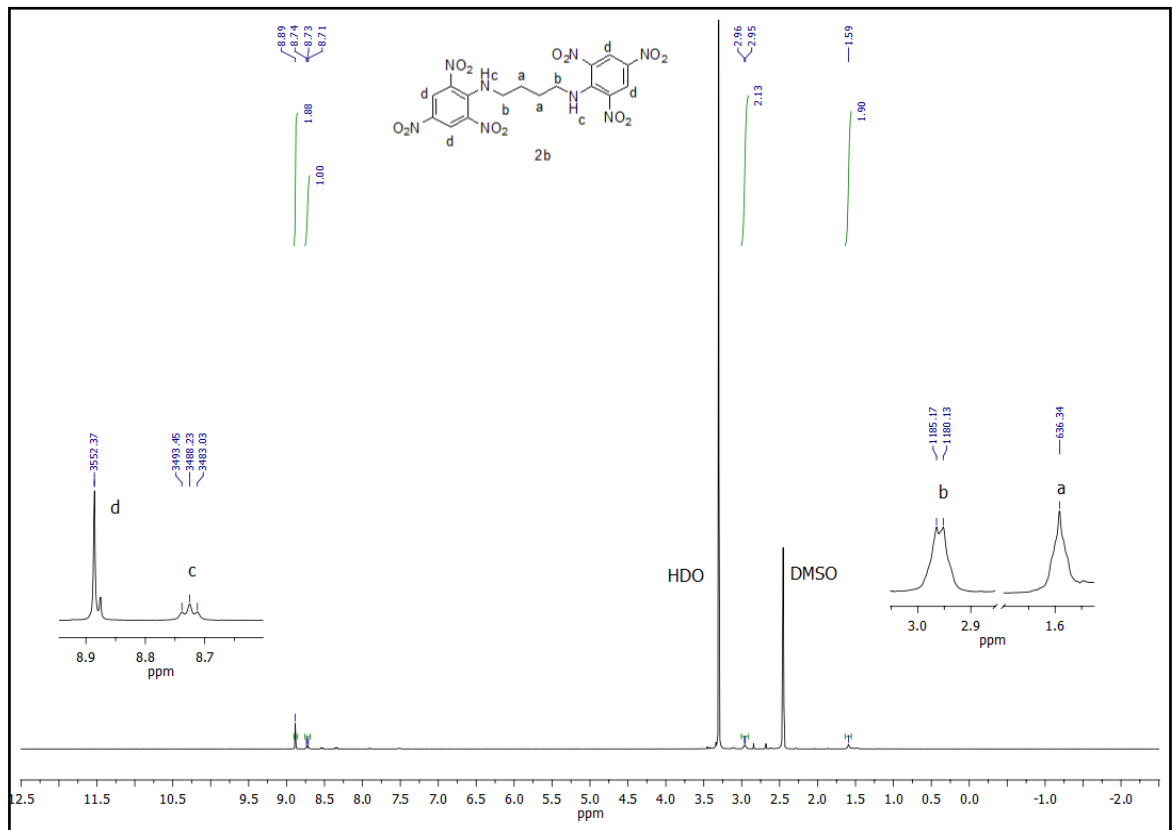
EK 62. N^1, N^2 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)etan-1,2-diamin (2a) bileşğinin MS Spektrumu



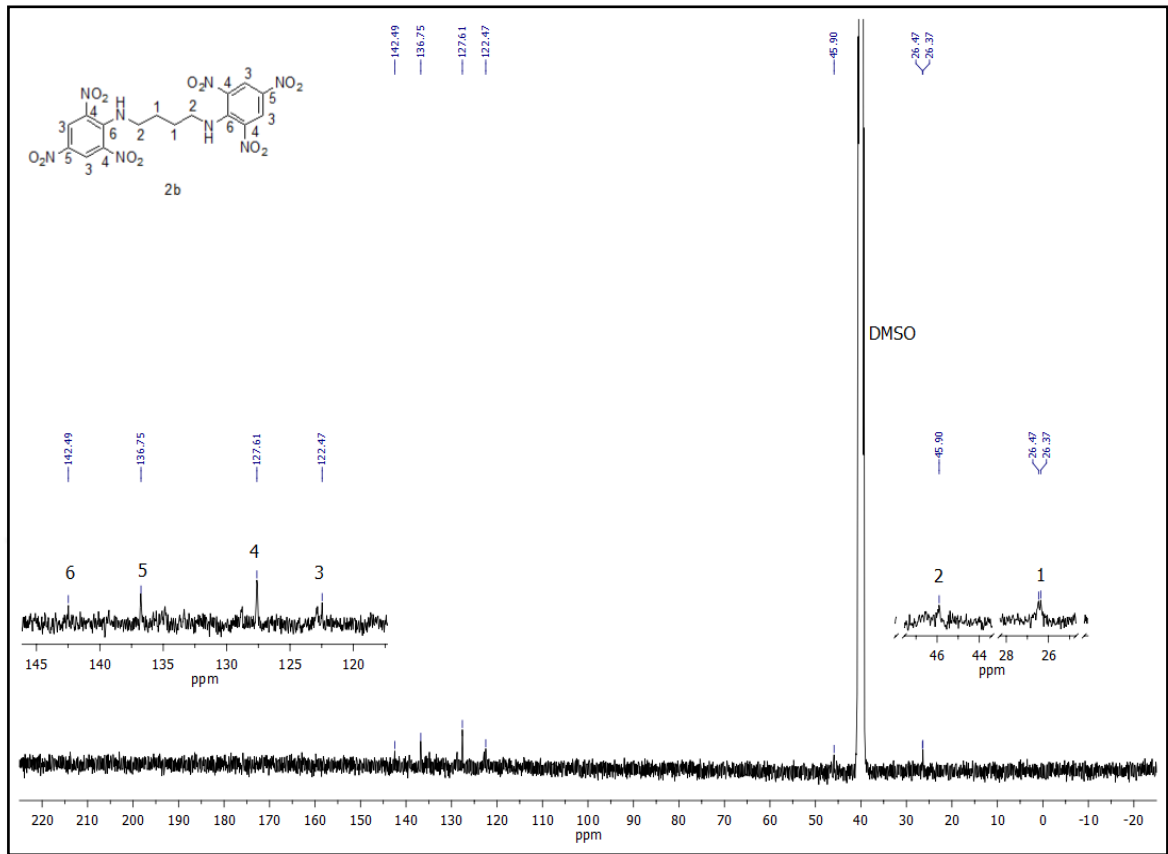
EK 63. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)bütan-1,4-diamin (2b) bileşiğinin FT-IR Spektrumu



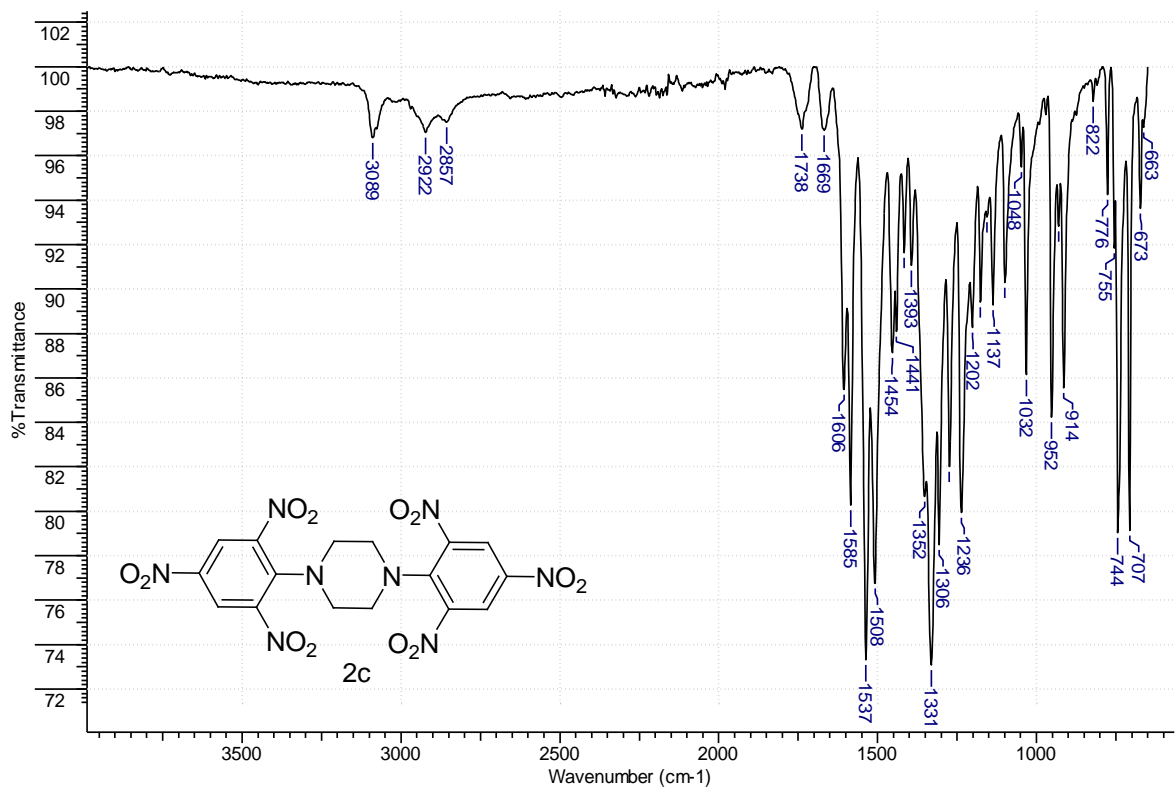
EK 64. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)bütan-1,4-diamin (2b) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



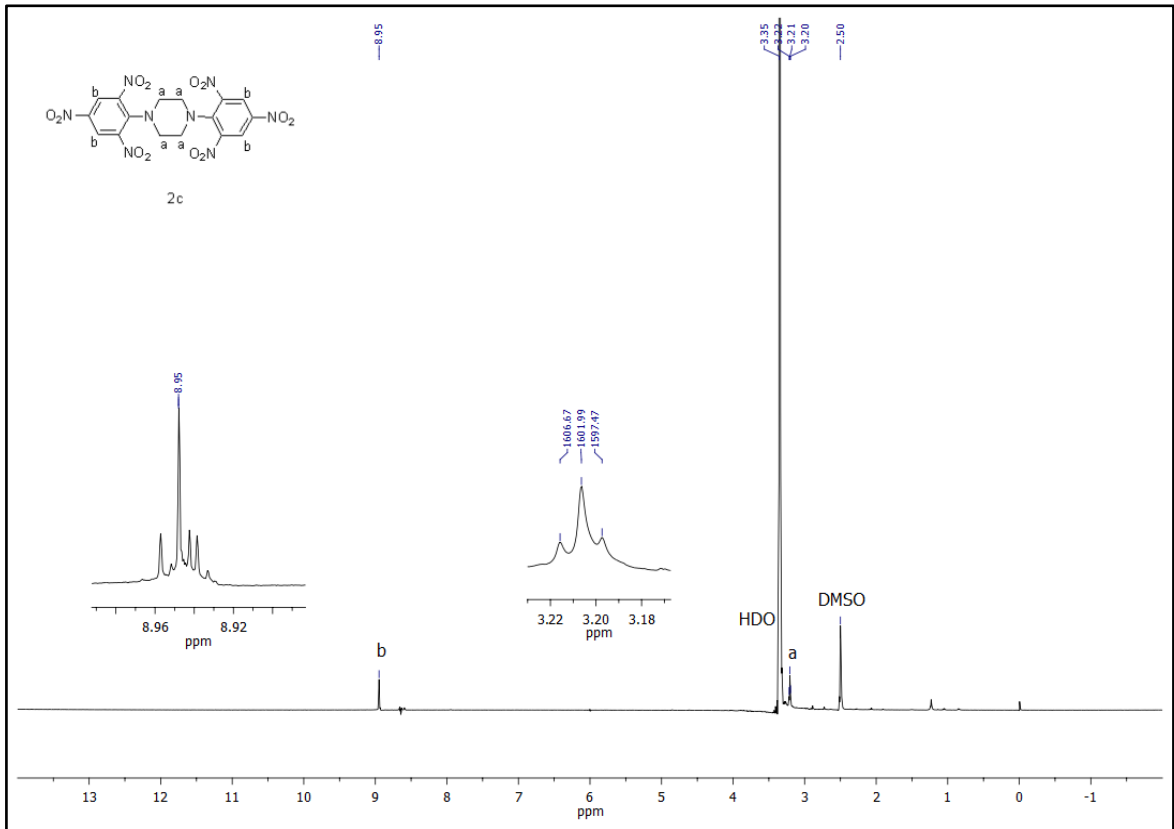
EK 65. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)bütan-1,4-diamin (2b) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



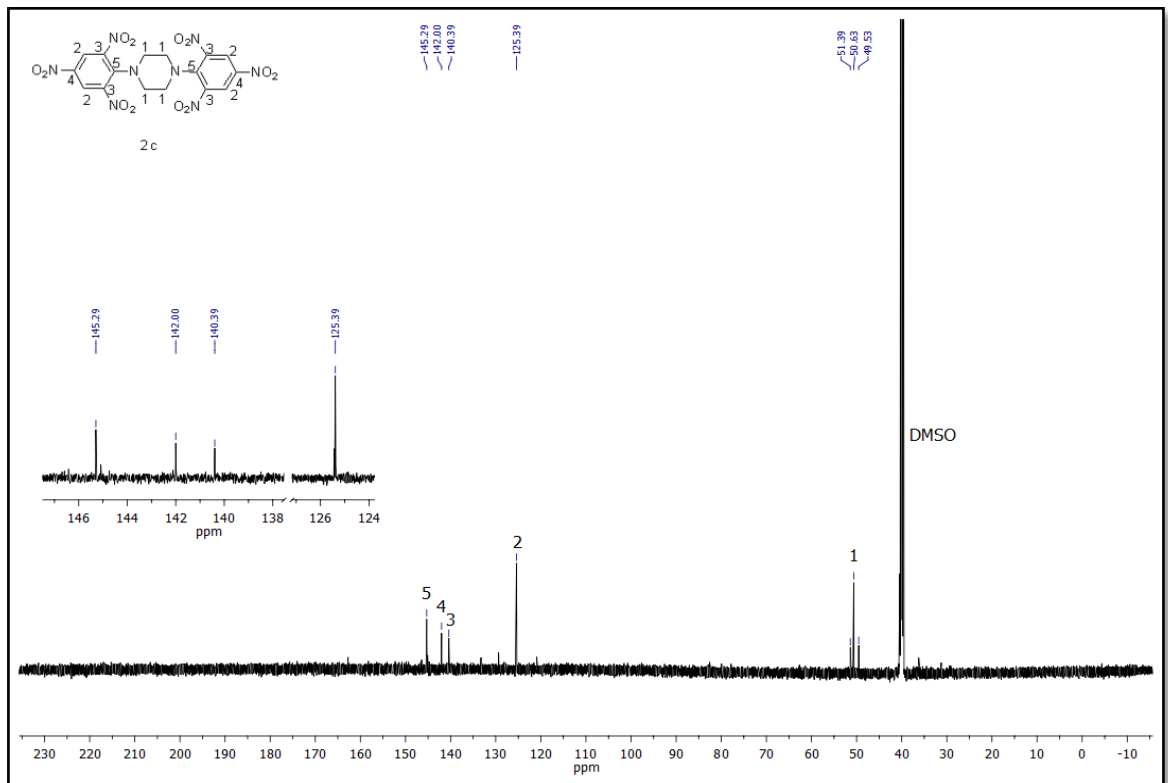
EK 66. 1,4-Bis(2,4,6-trinitrofenil)piperazin (2c) bileşiğinin FT-IR Spektrumu



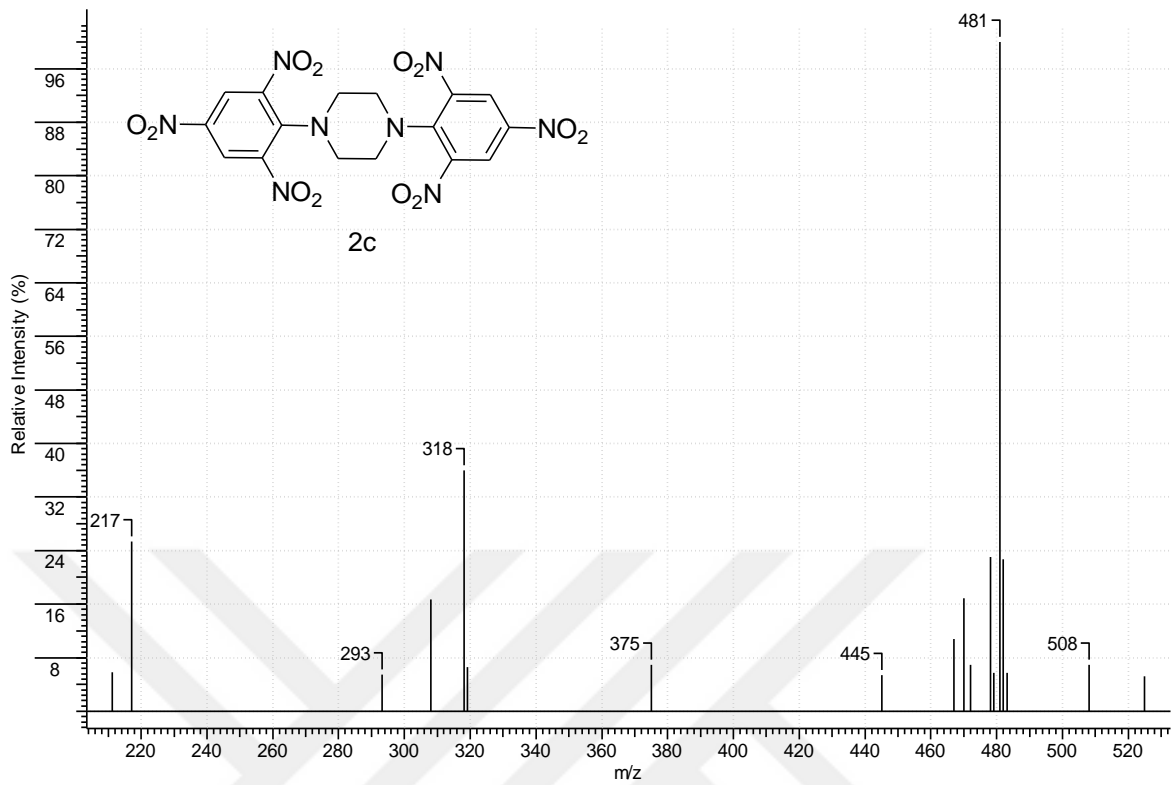
EK 67. 1,4-Bis(2,4,6-trinitrofenil)piperazin (2c) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



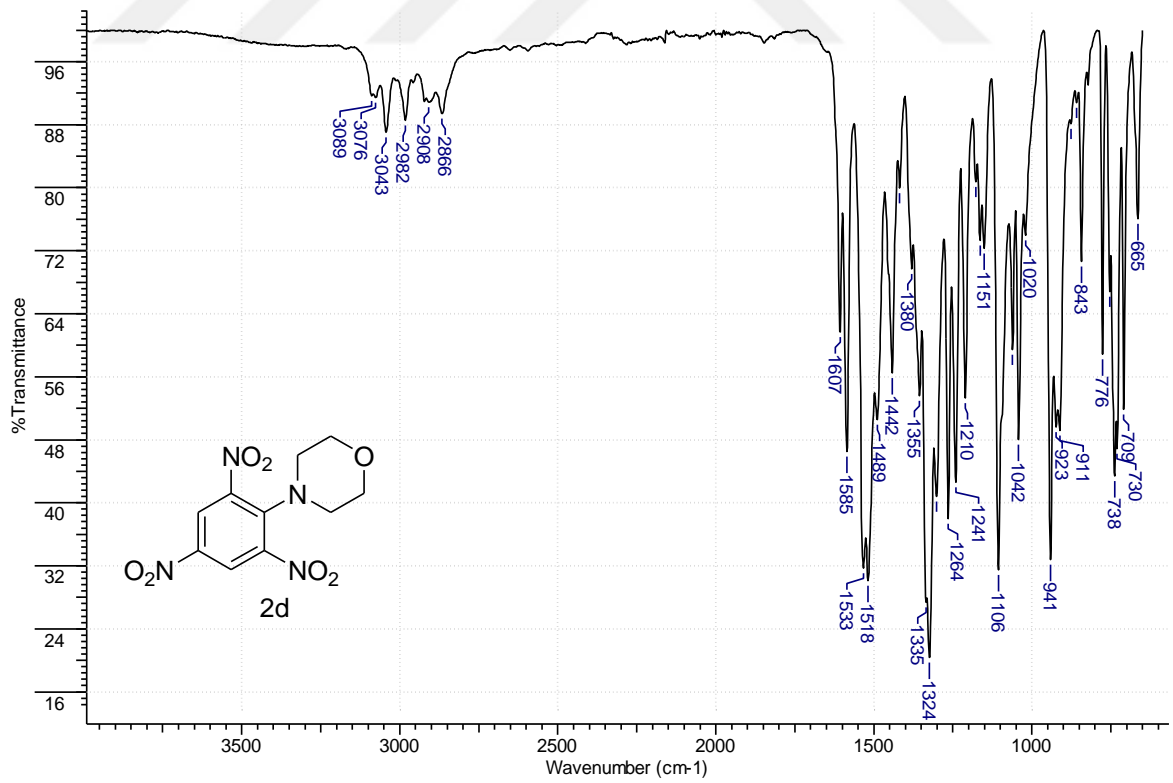
EK 68. 1,4-Bis(2,4,6-trinitrofenil)piperazin (2c) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



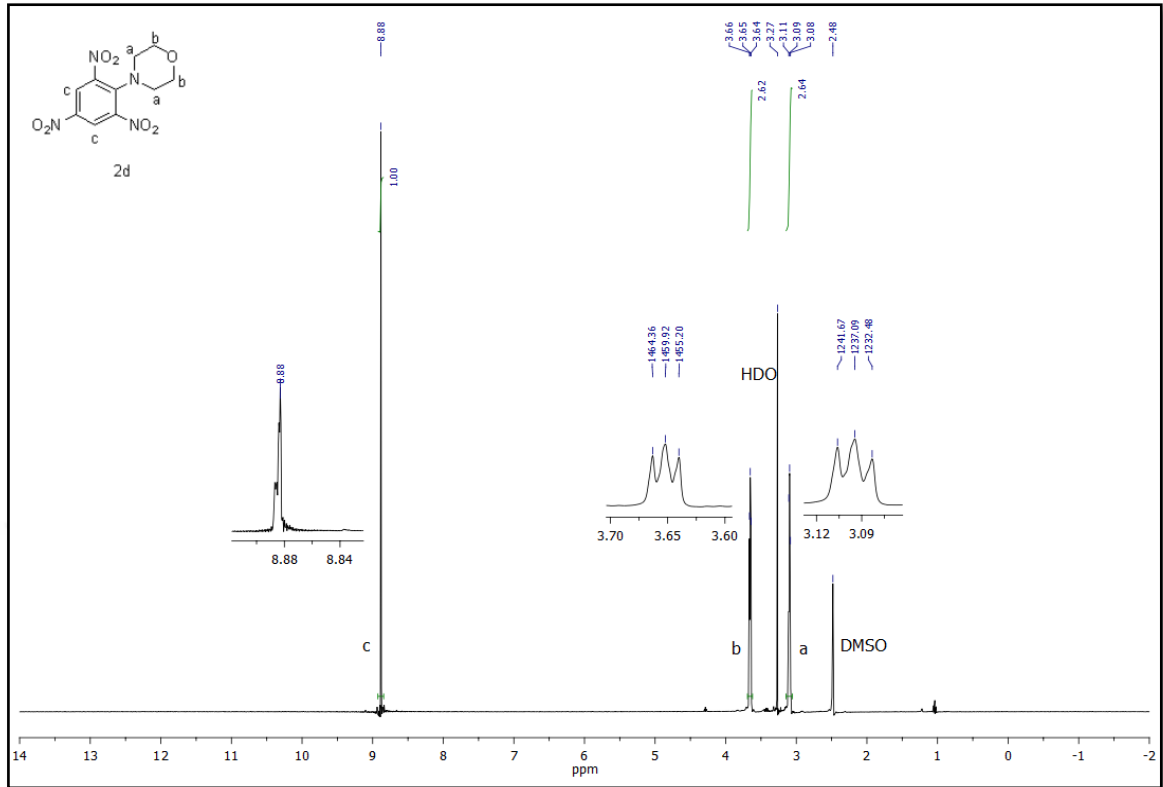
EK 69. 1,4-Bis(2,4,6-trinitrofenil)piperazin (2c) bileşğinin MS Spektrumu



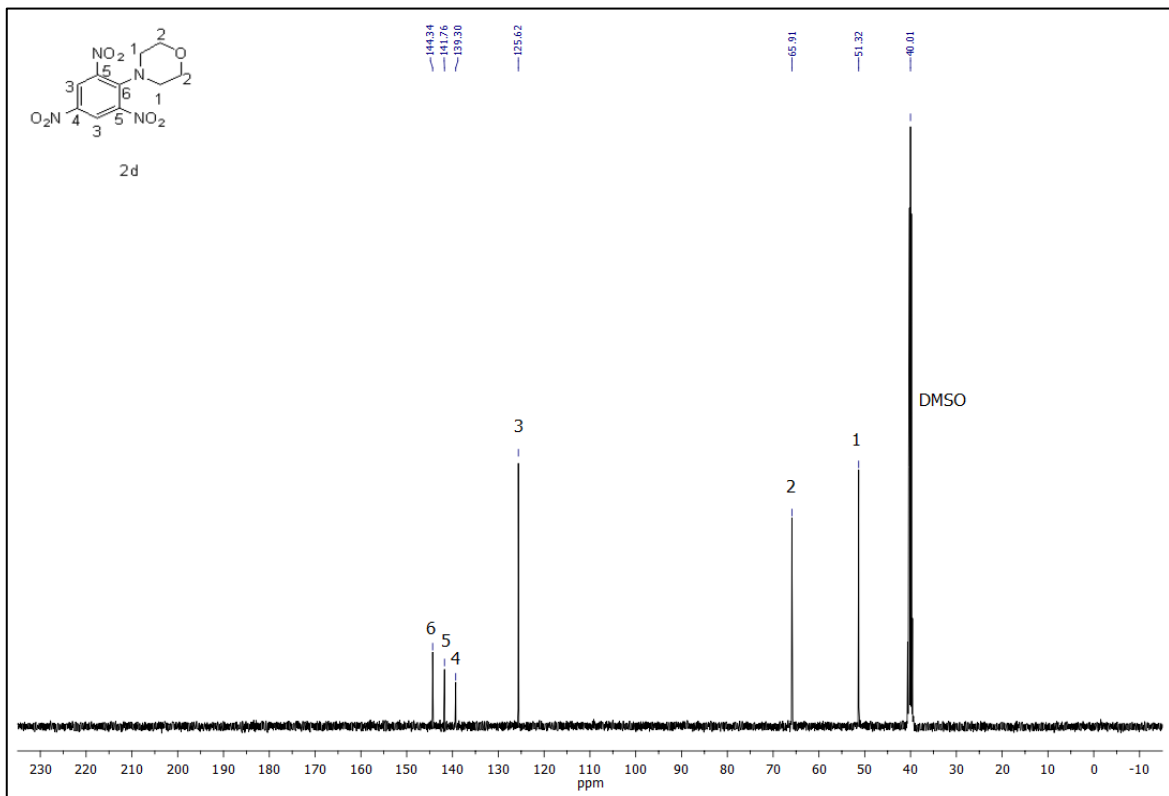
EK 70. 4-(2,4,6-Trinitrofenil)morfolin (2d) bileşğinin FT-IR Spektrumu



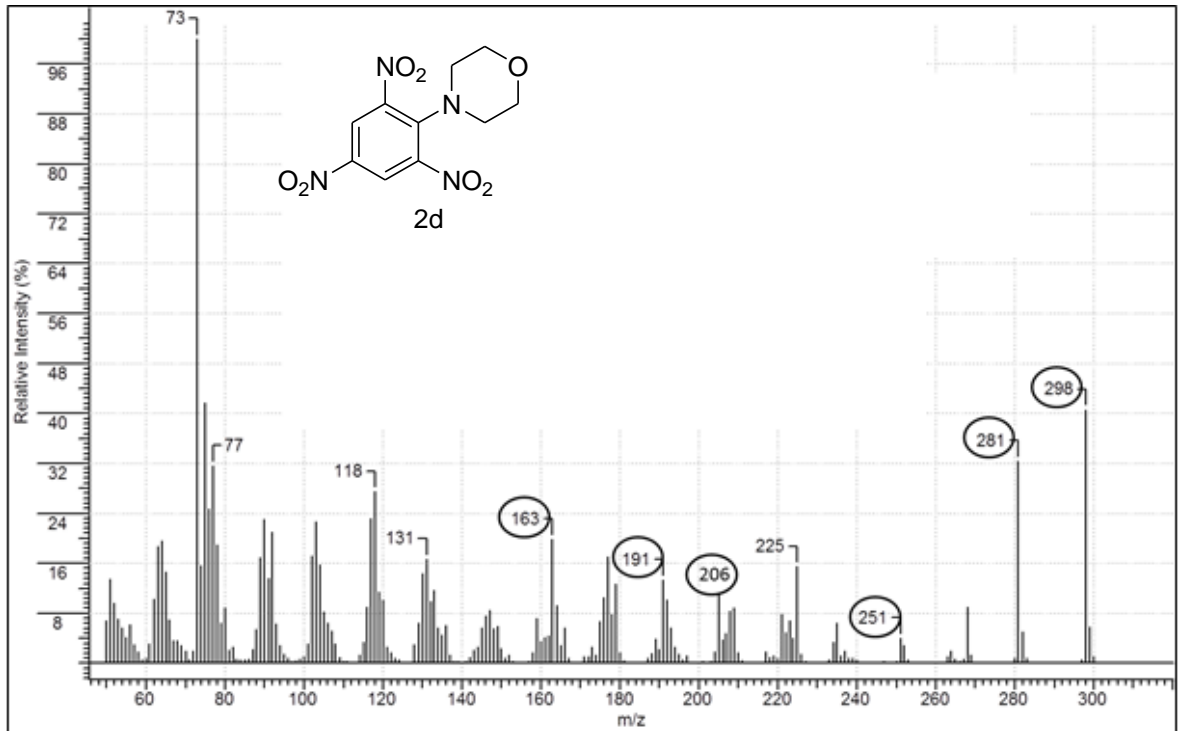
EK 71. 4-(2,4,6-Trinitrofenil)morfolin (2d) bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



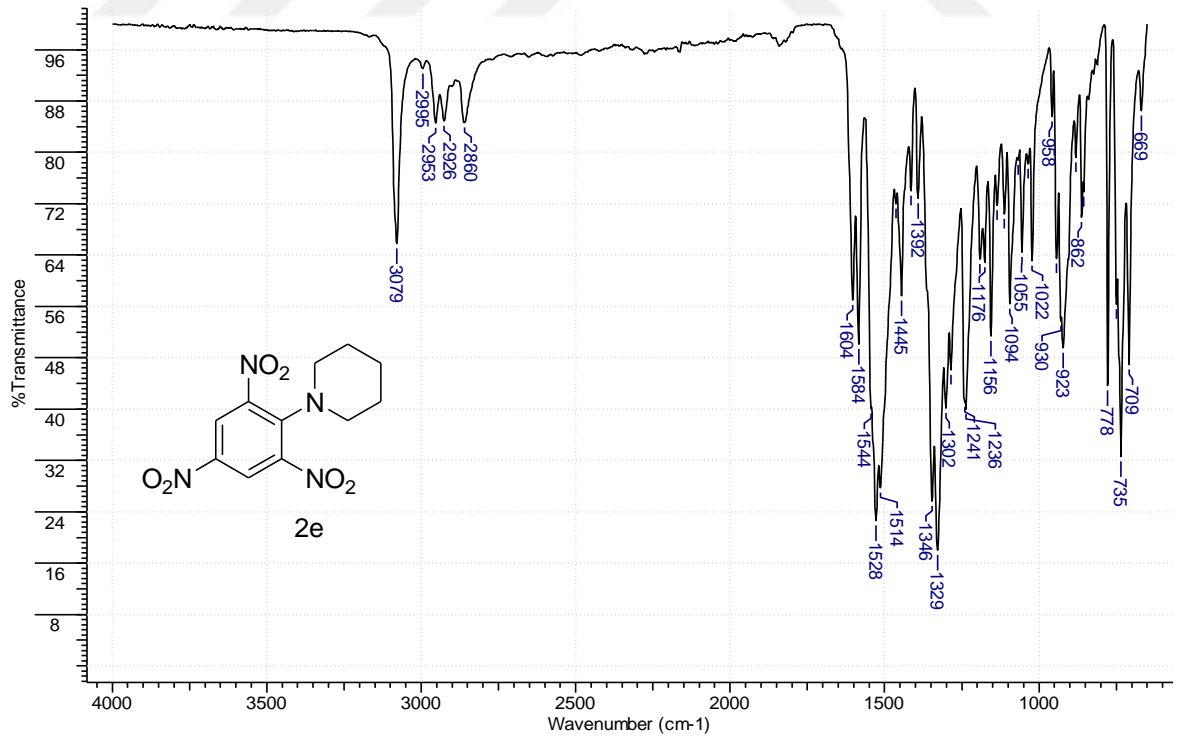
EK 72. 4-(2,4,6-Trinitrofenil)morfolin (2d) bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



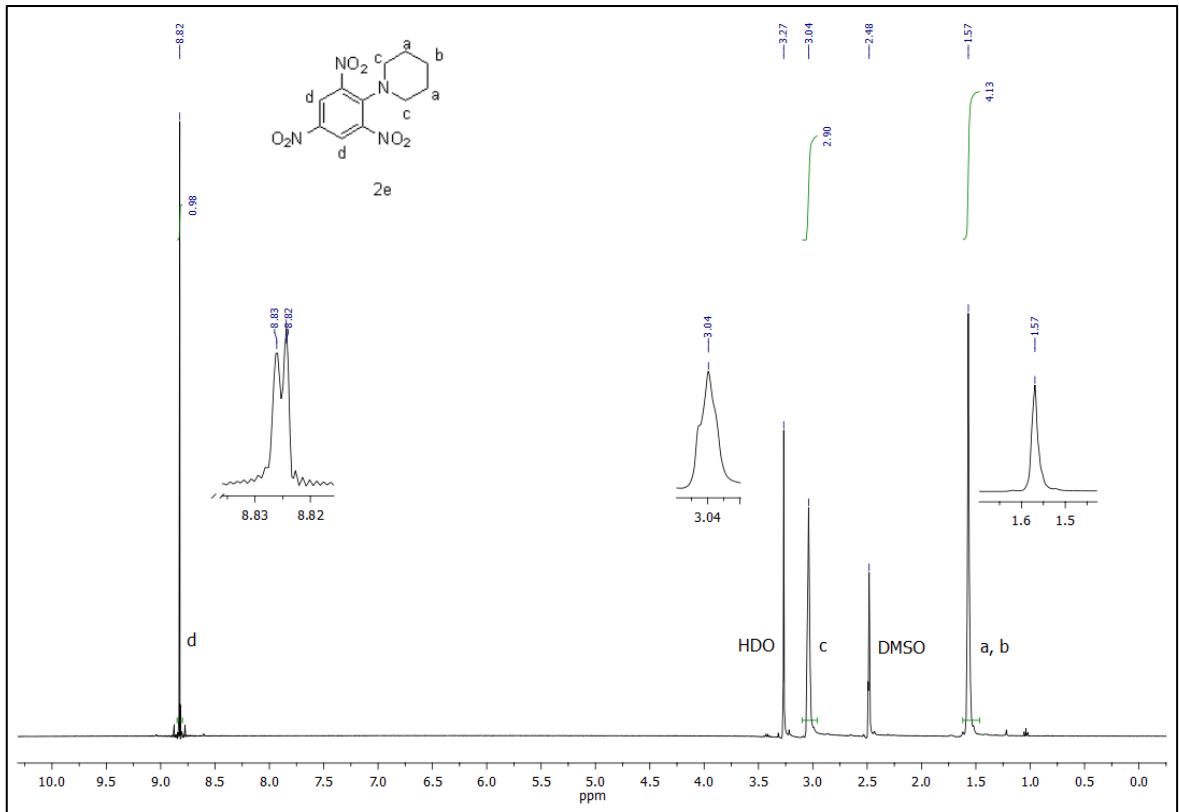
EK 73. 4-(2,4,6-Trinitrofenil)morfolin (2d) bileşğinin Kütfe Spektrumu



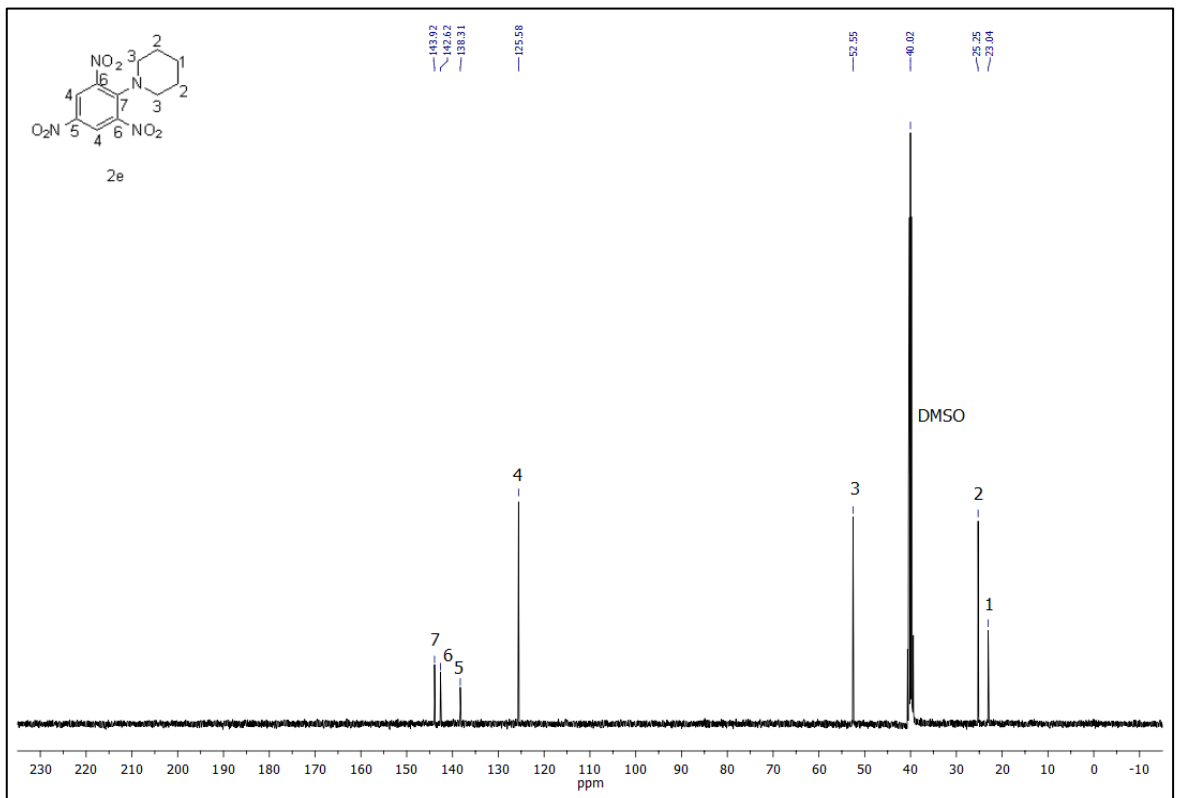
EK 74. 1-(2,4,6-Trinitrofenil)piperidin (2e) bileşğinin FT-IR Spektrumu



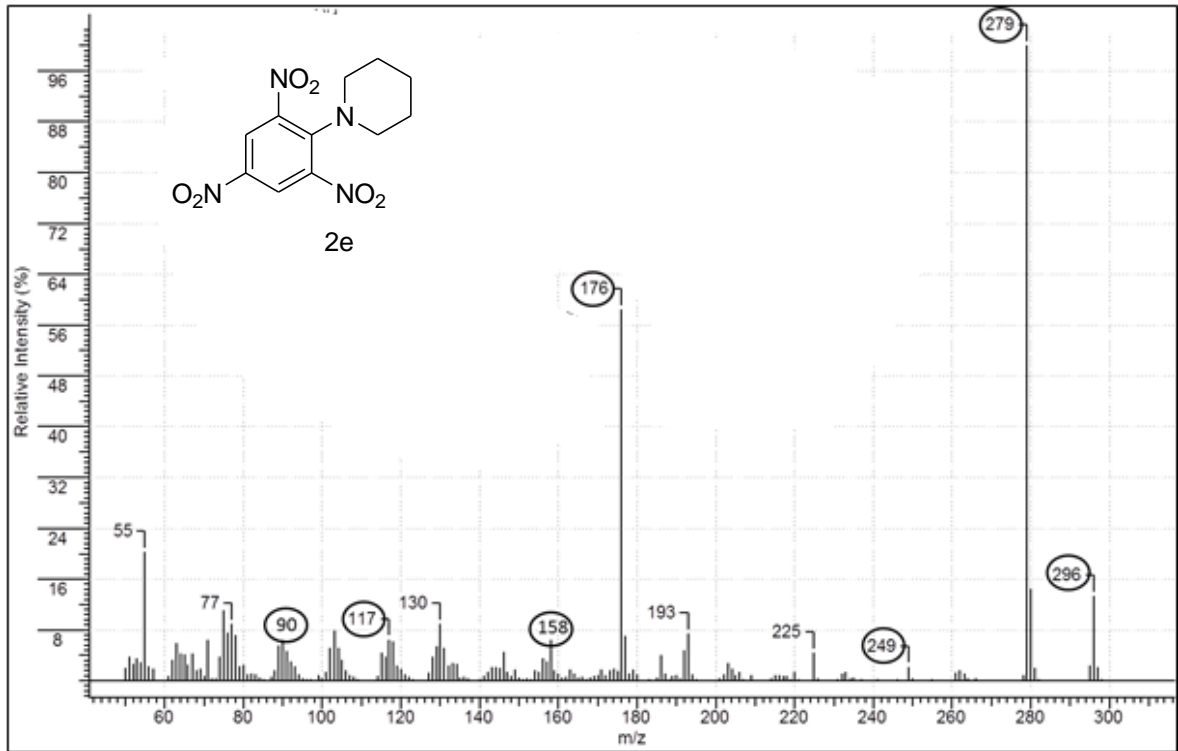
EK 75. 1-(2,4,6-Trinitrofenil)piperidin (2e) bileşiginin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



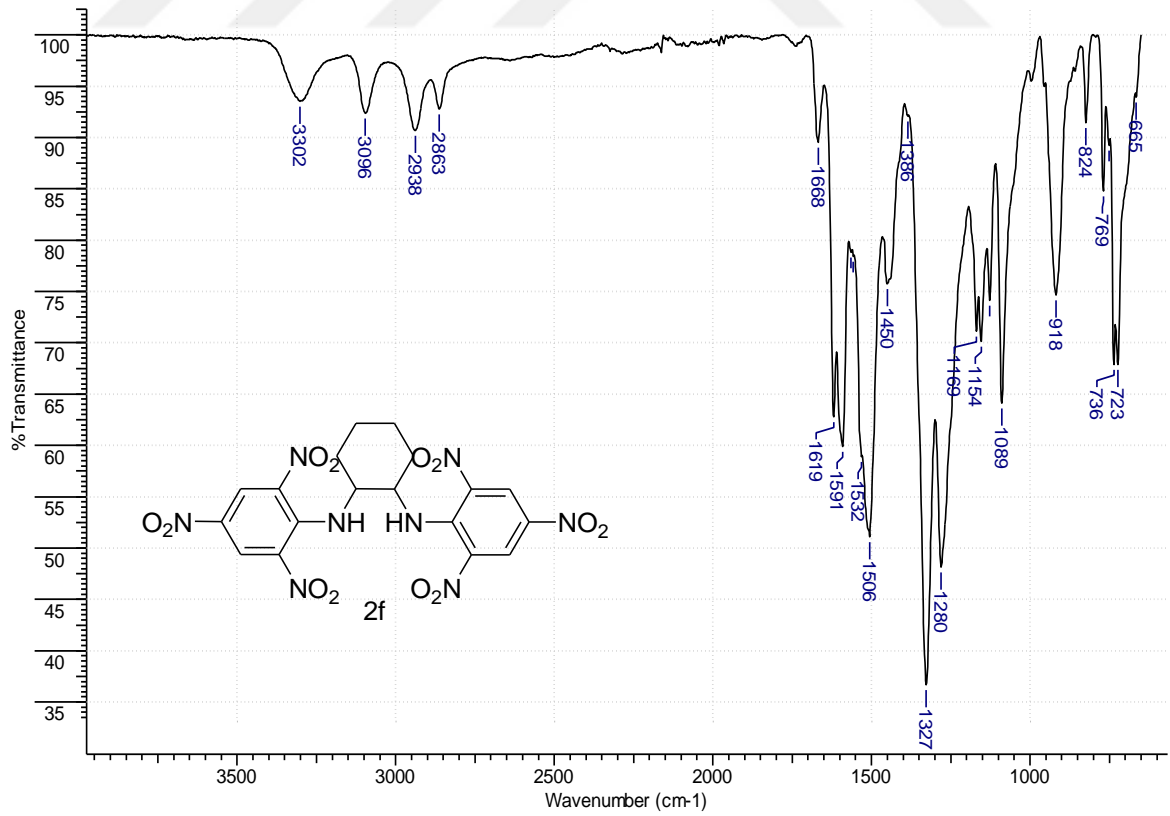
EK 76. 1-(2,4,6-Trinitrofenil)piperidin (2e) bileşiginin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



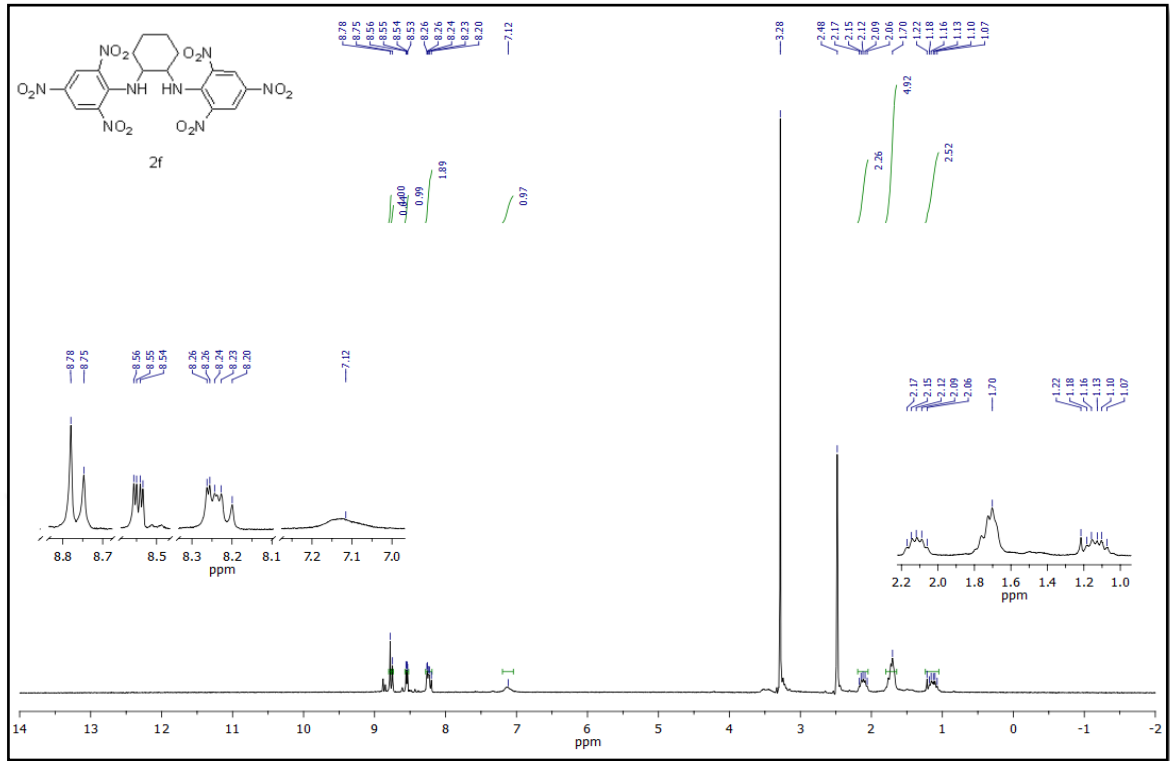
EK 77. 1-(2,4,6-Trinitrofenil)piperidin (2e) bileşğinin Kütfe Spektrumu



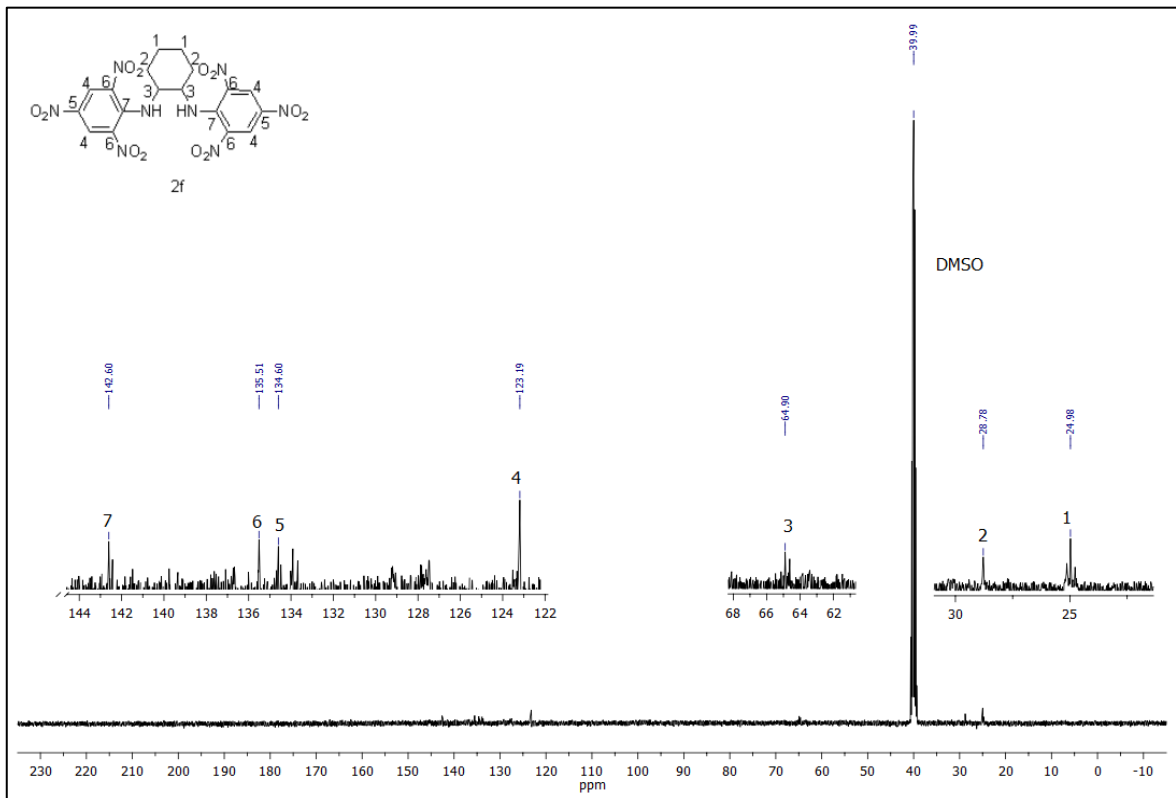
EK 78. *N*¹,*N*²-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (2f) bileşğinin FT-IR Spektrumu



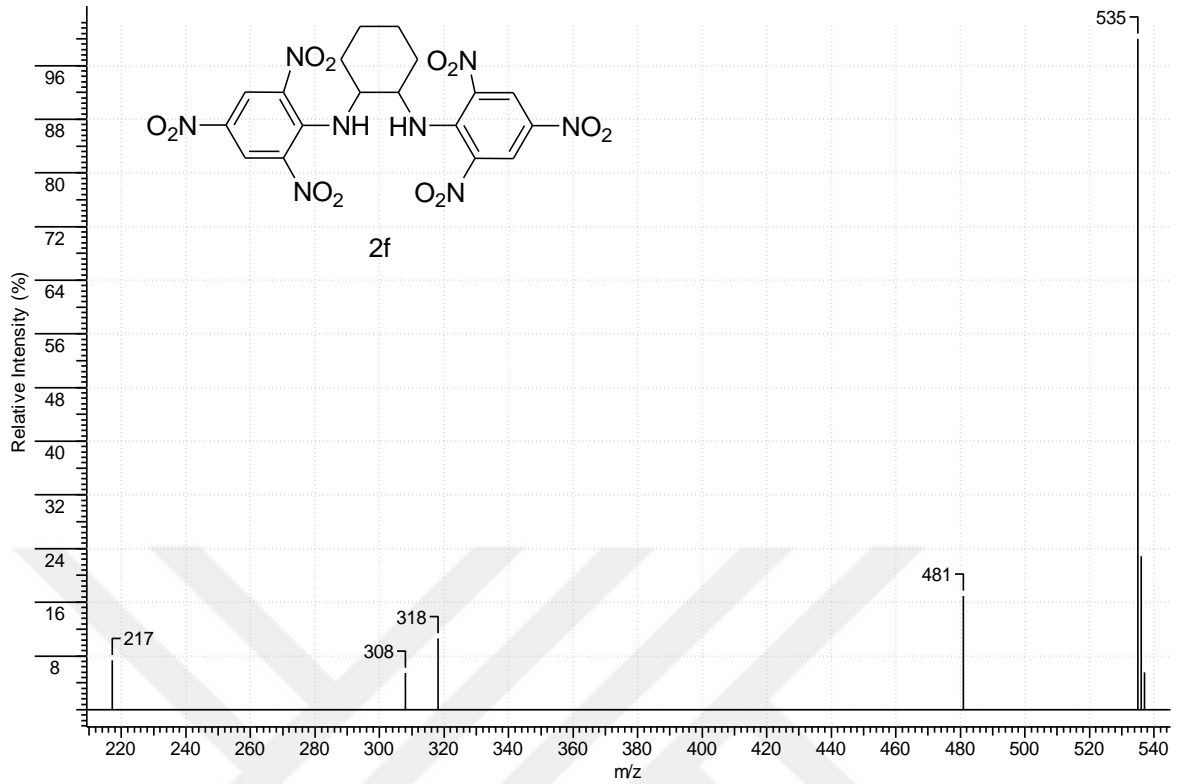
EK 79. *N,N'*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (2f) bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



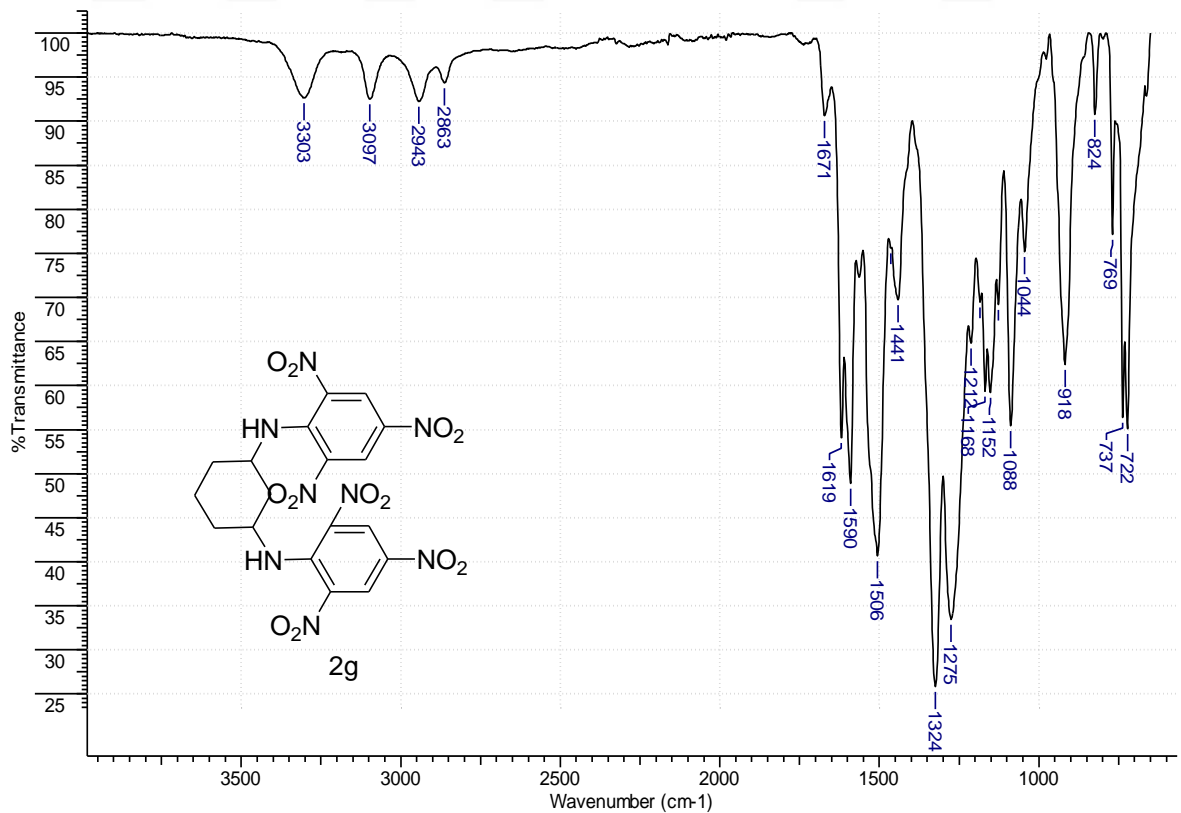
EK 80. *N,N'*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (2f) bileşiminin ¹³C-NMR Spektrumu



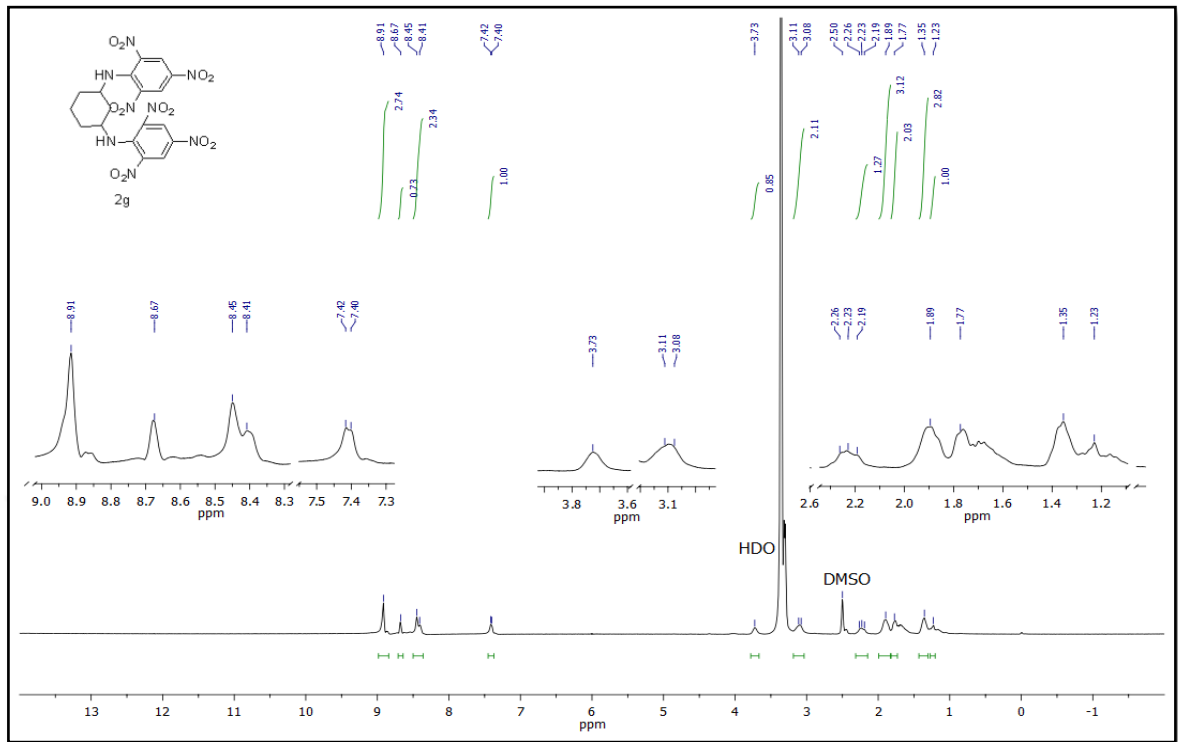
EK 81. *N,N'*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,2-diamin (2f) bileşiminin MS Spektrumu



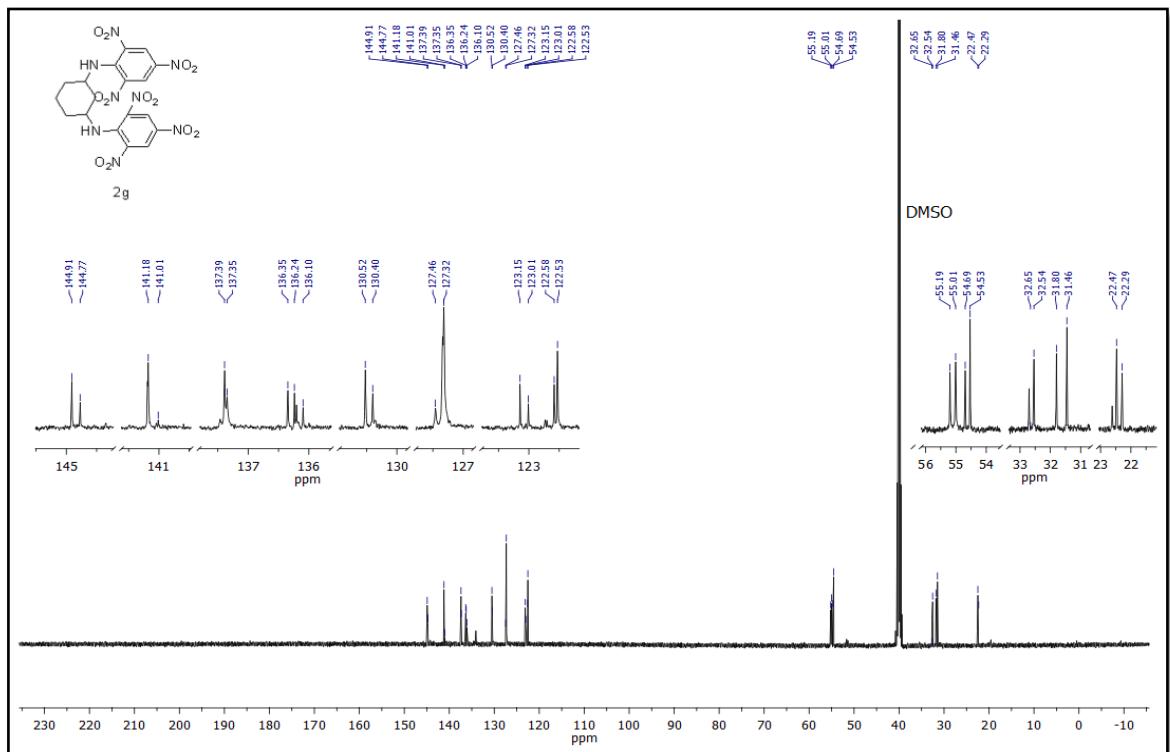
EK 82. *N¹,N³*-Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (2g) bileşiminin FT-IR Spektrumu



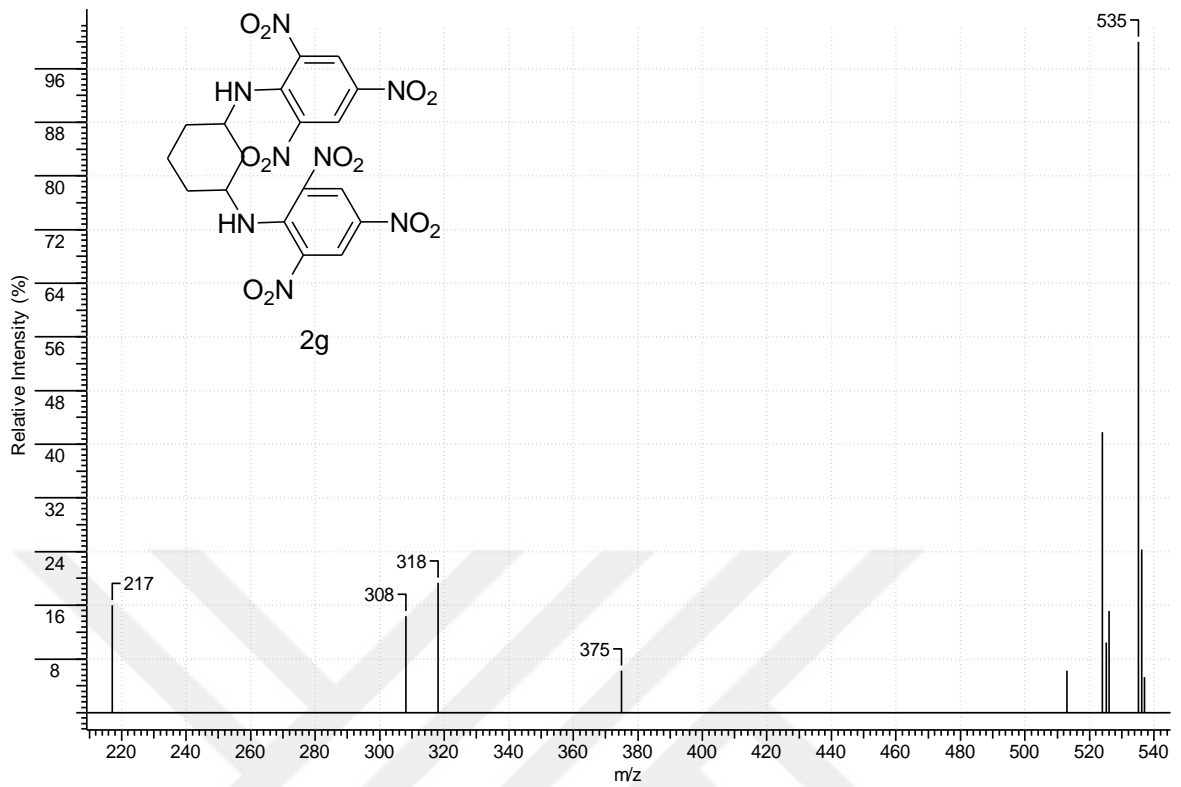
EK 83. N^1, N^3 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (2g) bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



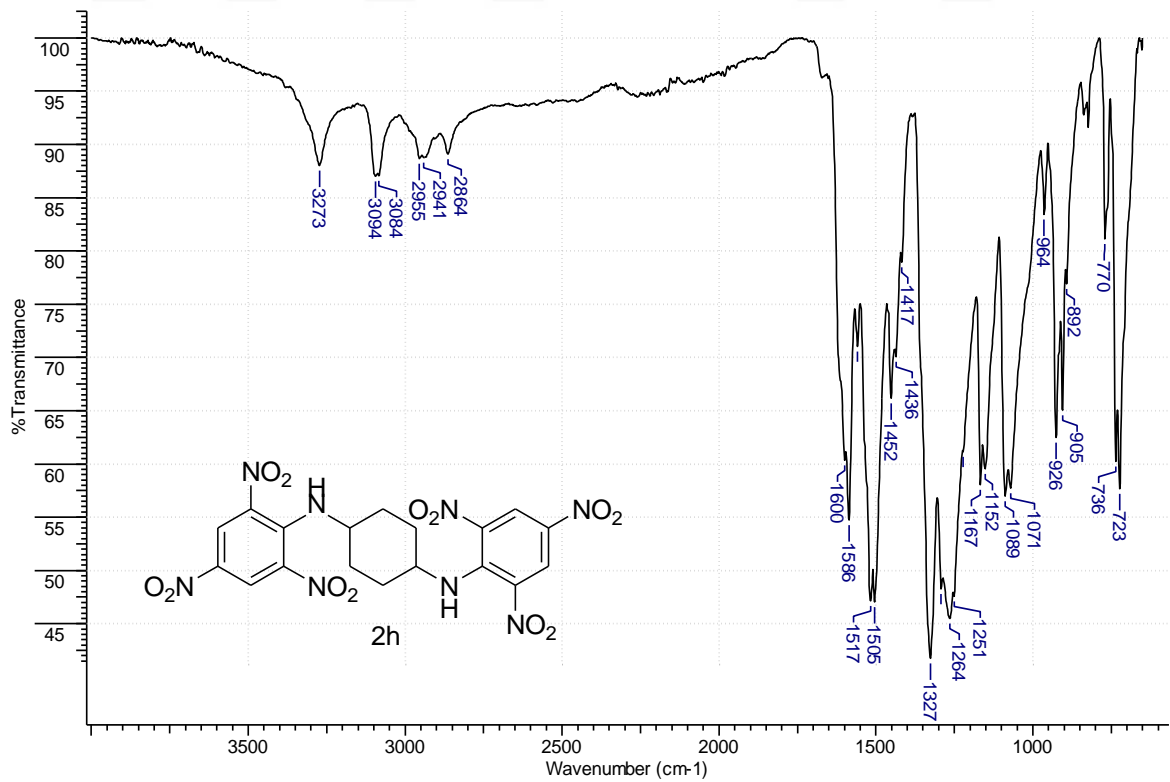
EK 84. N^1, N^3 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (2g) bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



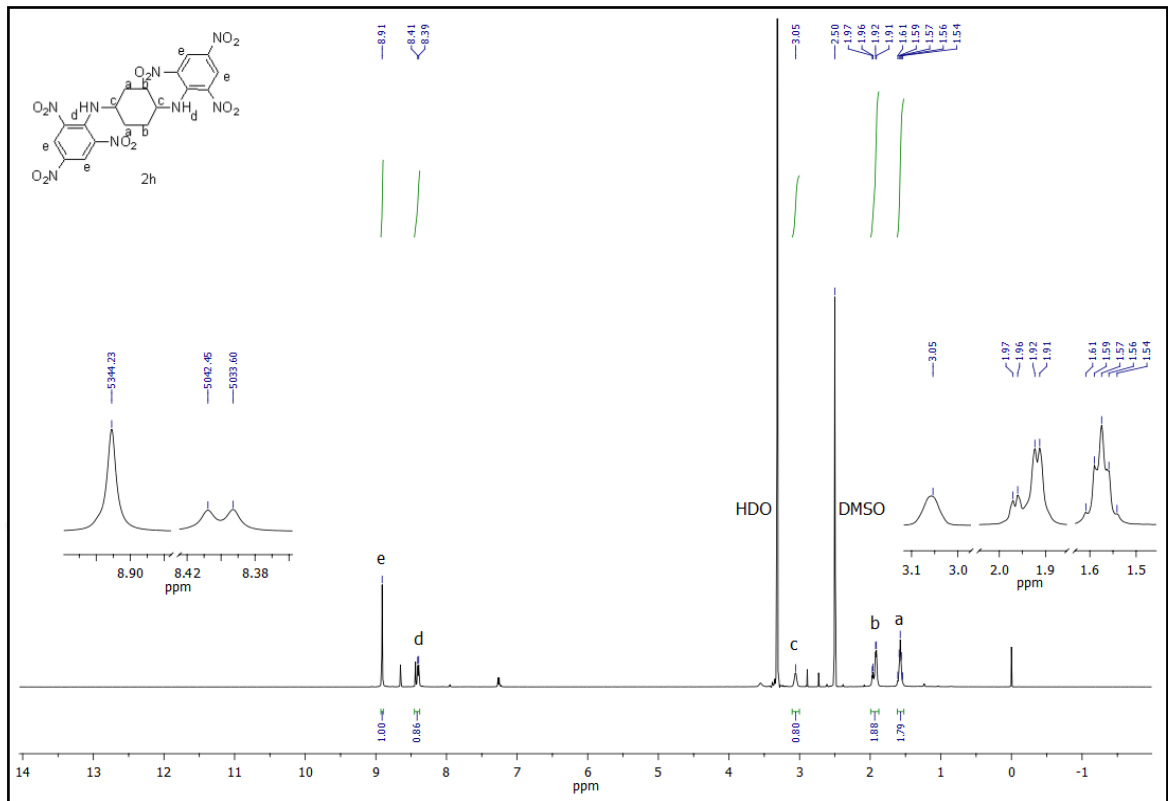
EK 85. N^1, N^3 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,3-diamin (2g) bileşğinin MS Spektrumu



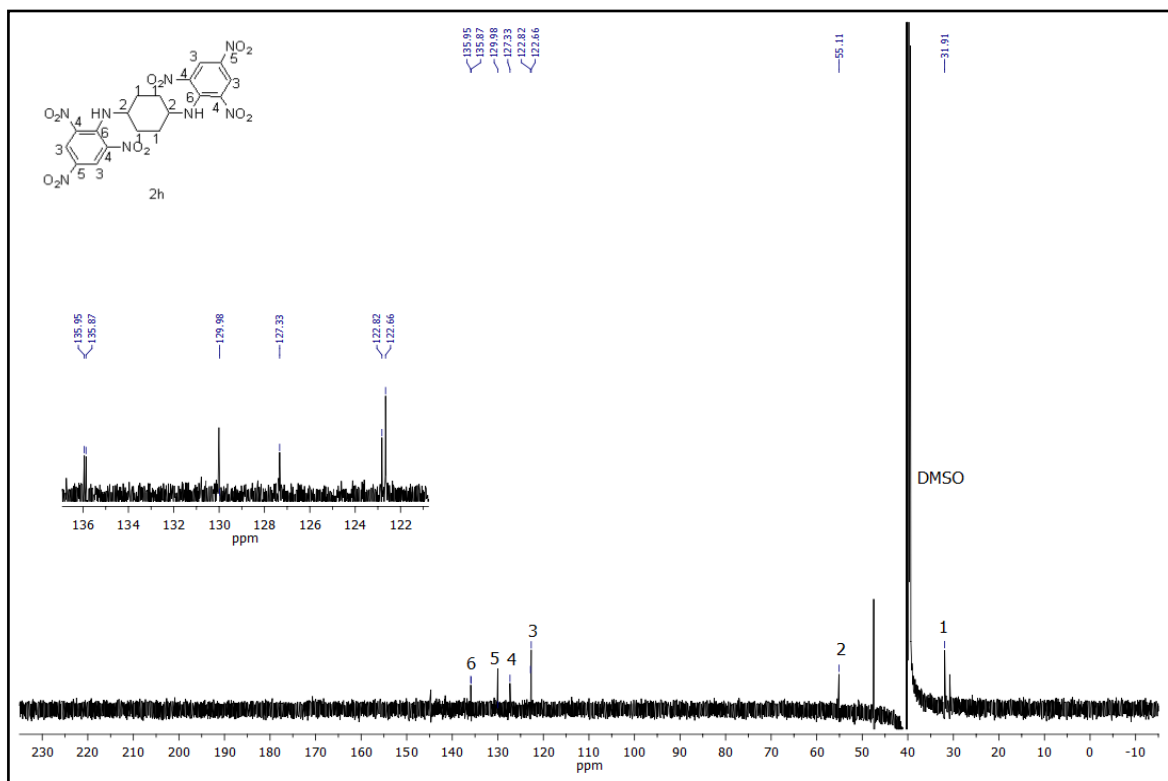
EK 86. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (2h) bileşğinin FT-IR Spektrumu



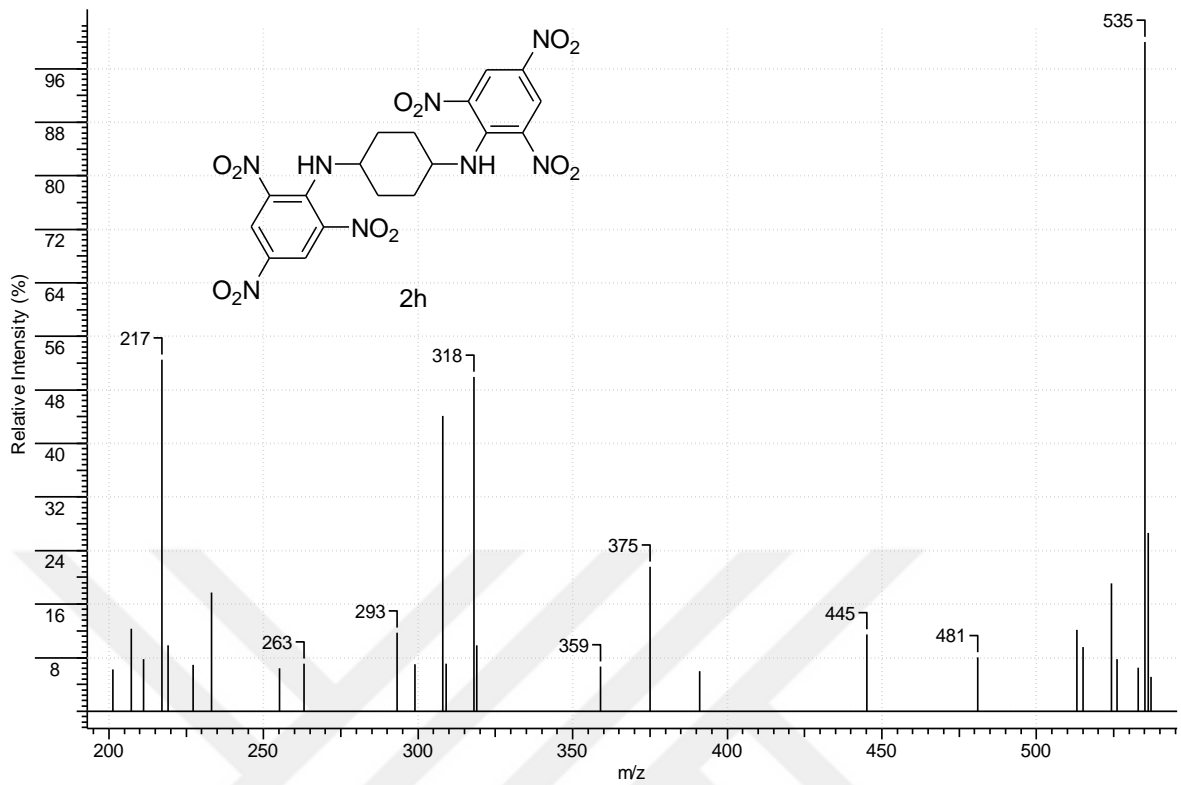
EK 87. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (2h) bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



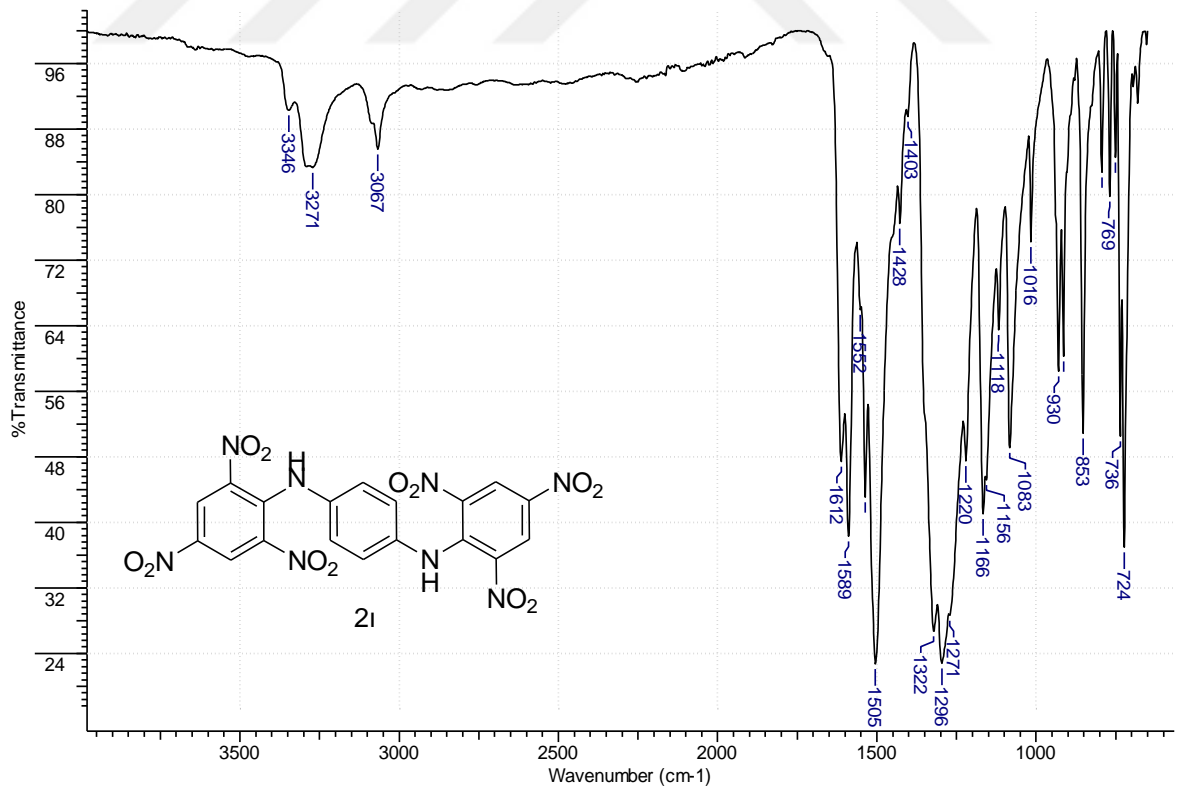
EK 88. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (2h) bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



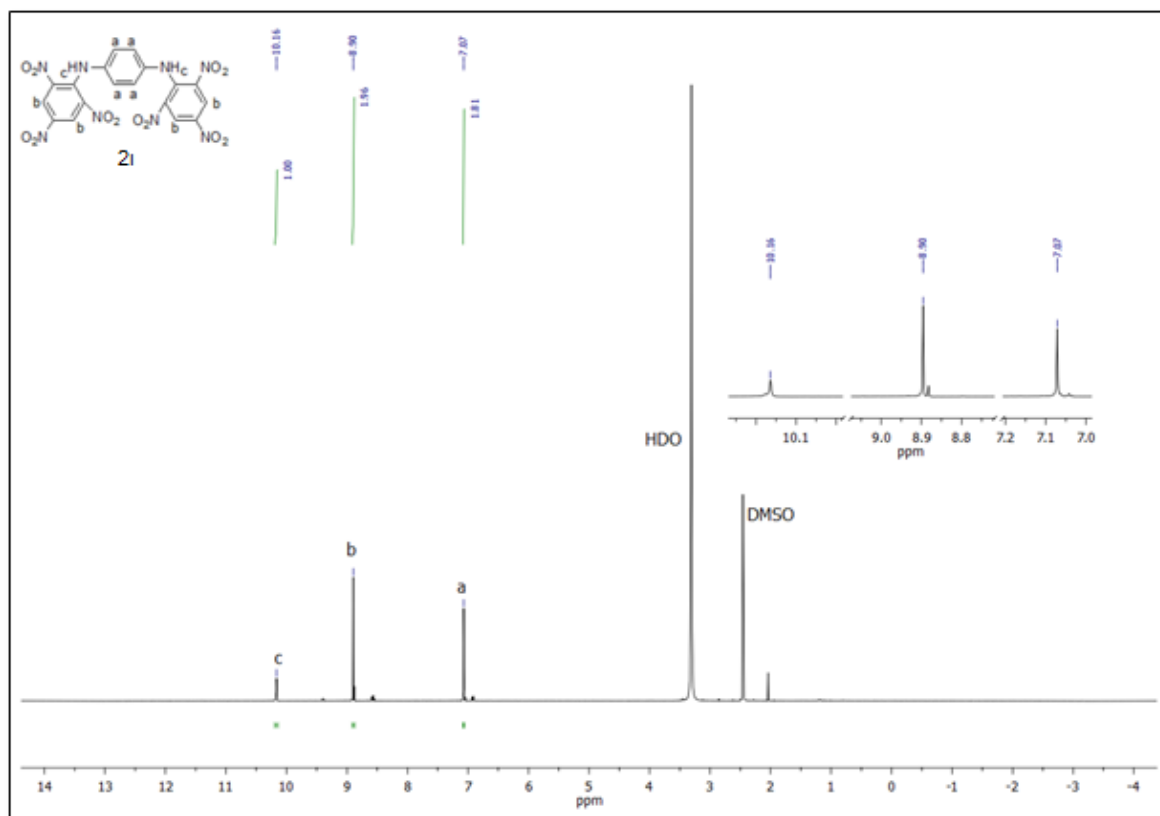
EK 89. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)sikloheksan-1,4-diamin (2h) bileşğinin MS Spektrumu



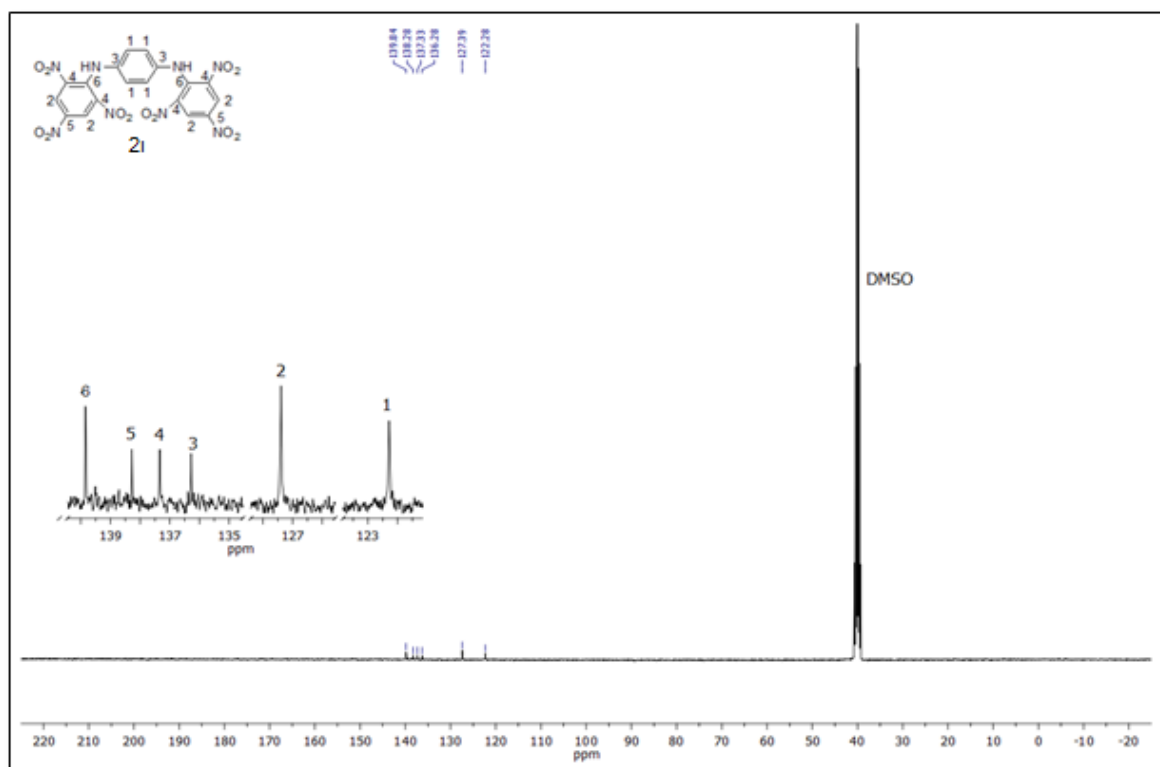
EK 90. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-trinitrofenil)benzen-1,4-diamin (2i) bileşğinin FT-IR Spektrumu



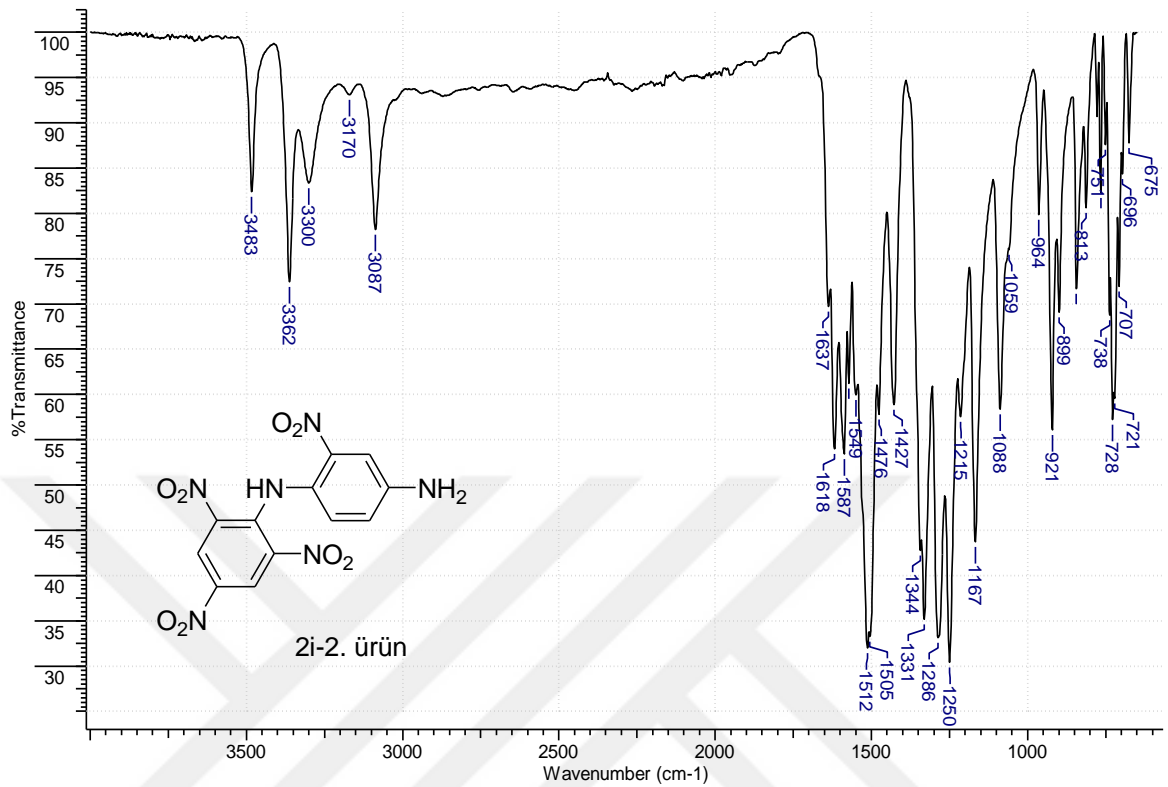
EK 91. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-tinitrofenil)benzen-1,4-diamin (21) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



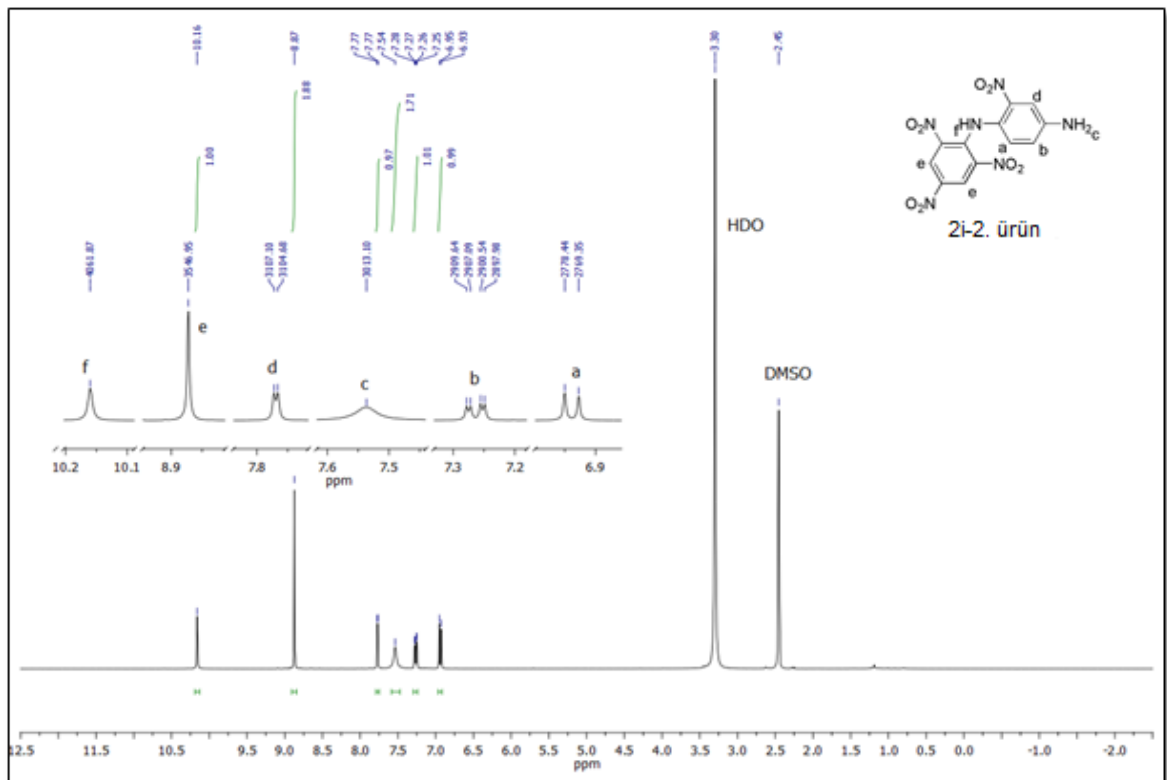
EK 92. N^1, N^4 -Bis(2,4,6-tinitrofenil)benzen-1,4-diamin (21) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



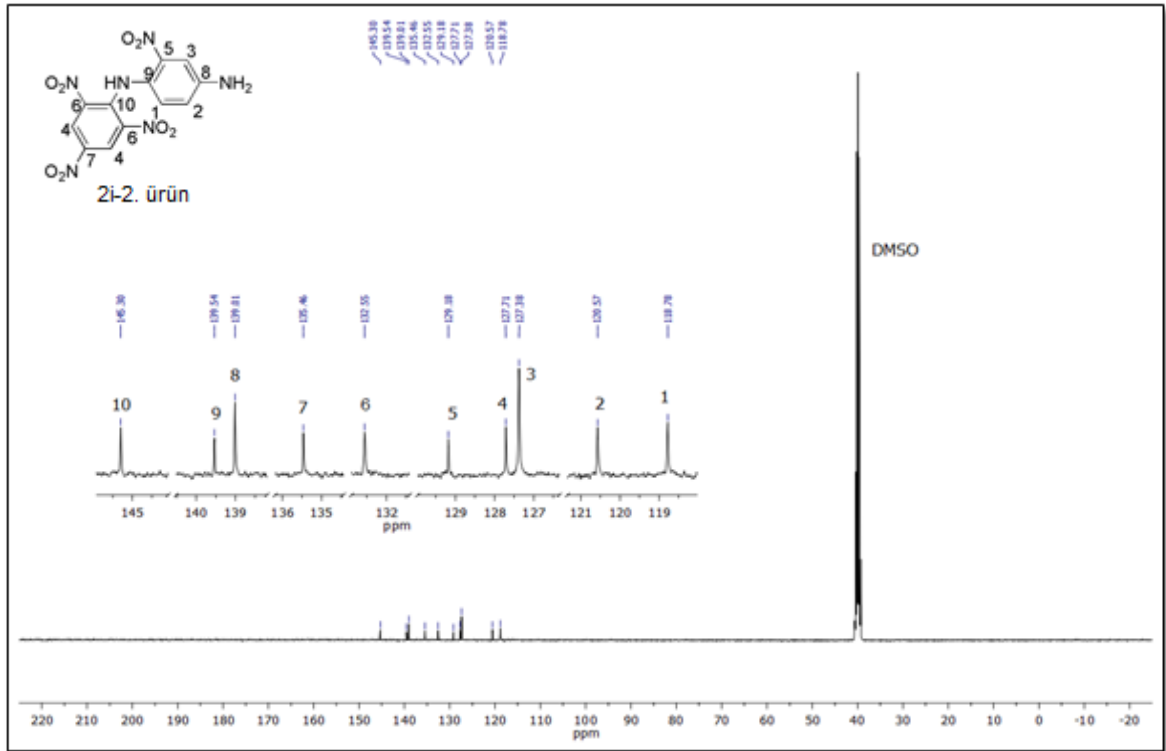
EK 93. 2-Nitro-*N*'-(2,4,6-trinitrofenil)benzen-1,4-diamin (2i-2) bileşğinin FT-IR Spektrumu



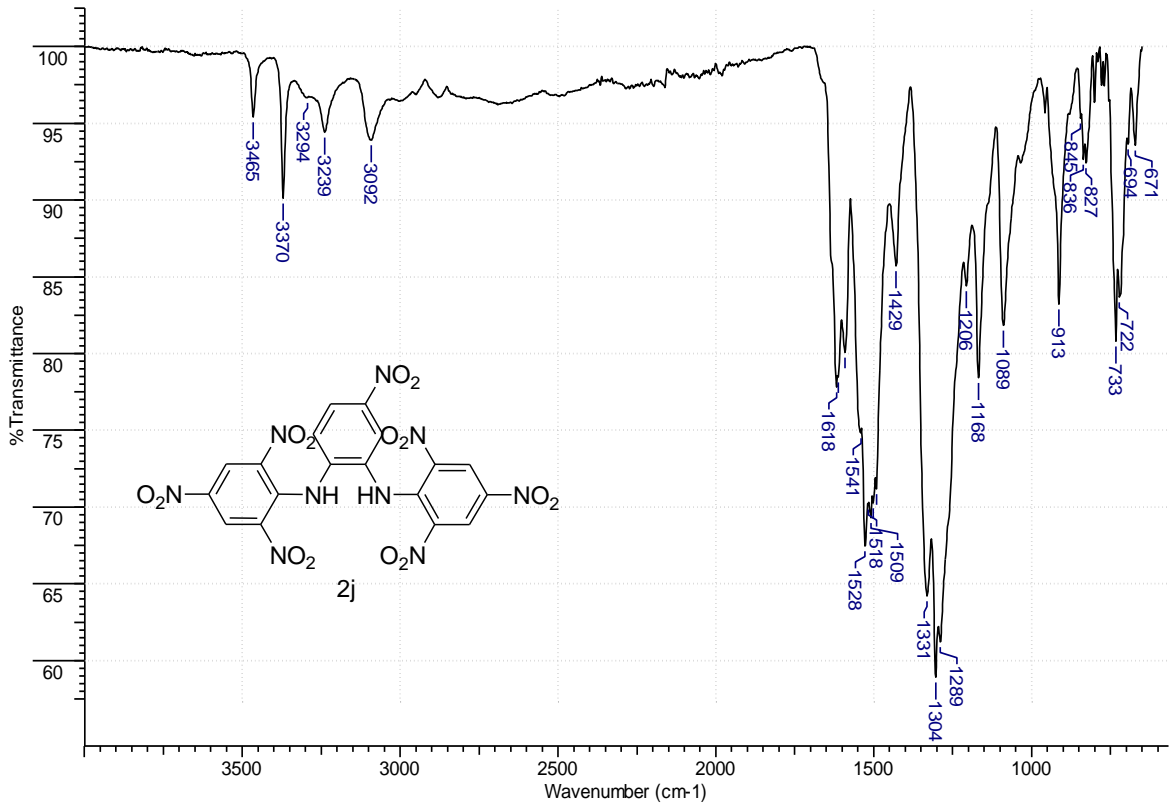
EK 94. 2-Nitro-*N*'-(2,4,6-trinitrofenil)benzen-1,4-diamin (2i-2) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



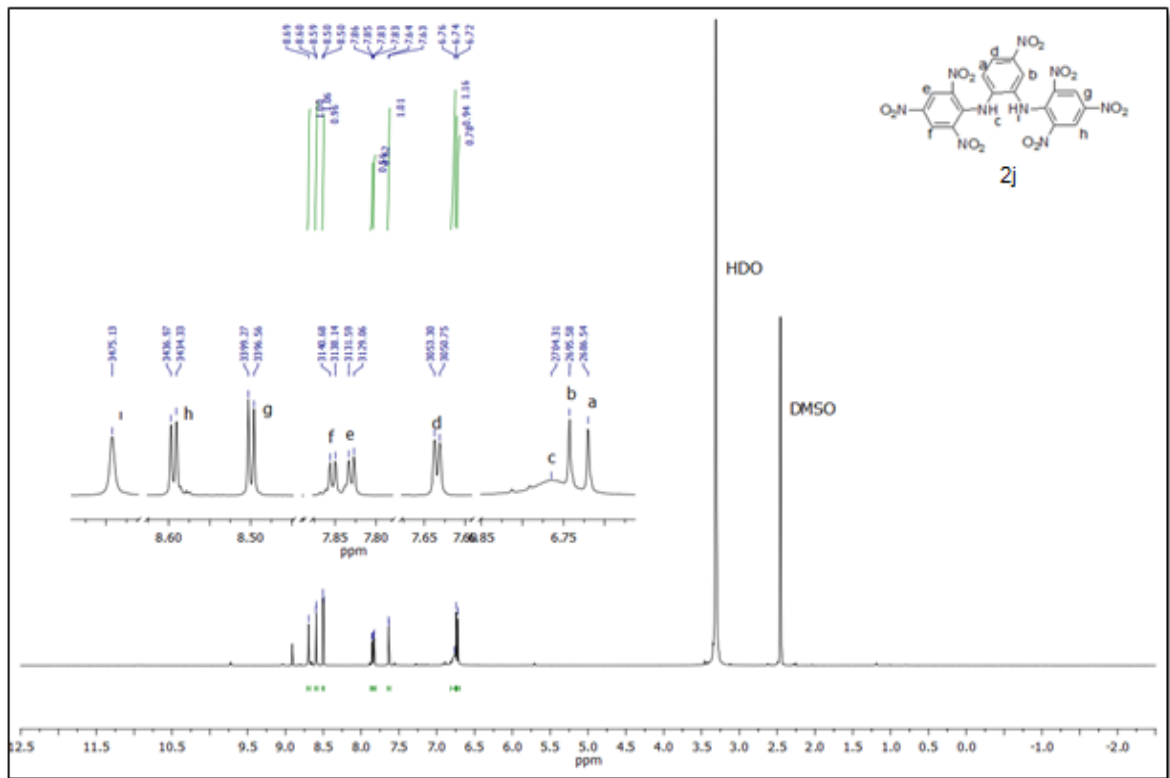
EK 95. 2-Nitro-*N*¹-(2,4,6-trinitrofenil)benzen-1,4-diamin (2i-2) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



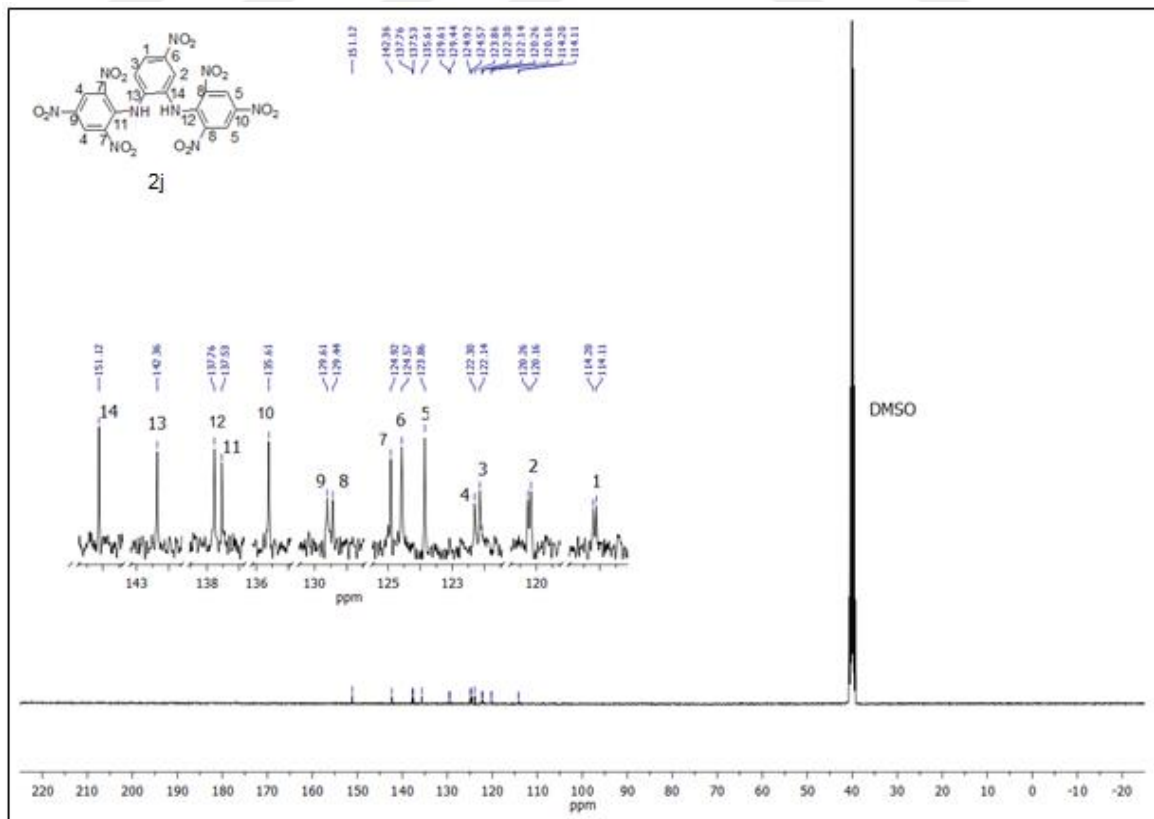
EK 96. *N*¹,*N*²-Bis(2,4,6-trinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (2j) bileşğinin FT-IR Spektrumu



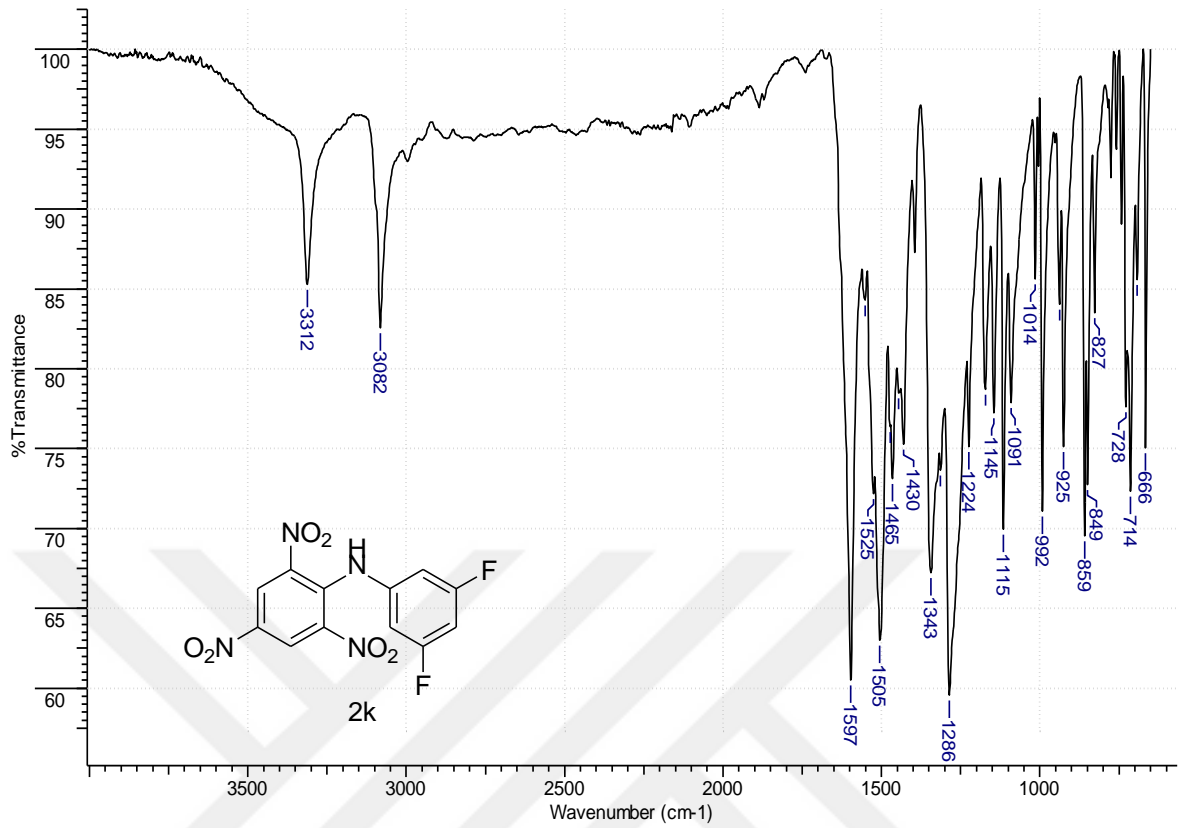
EK 97. *N*¹,*N*²-Bis(2,4,6-trinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (2j) ¹H-NMR Spektrumu



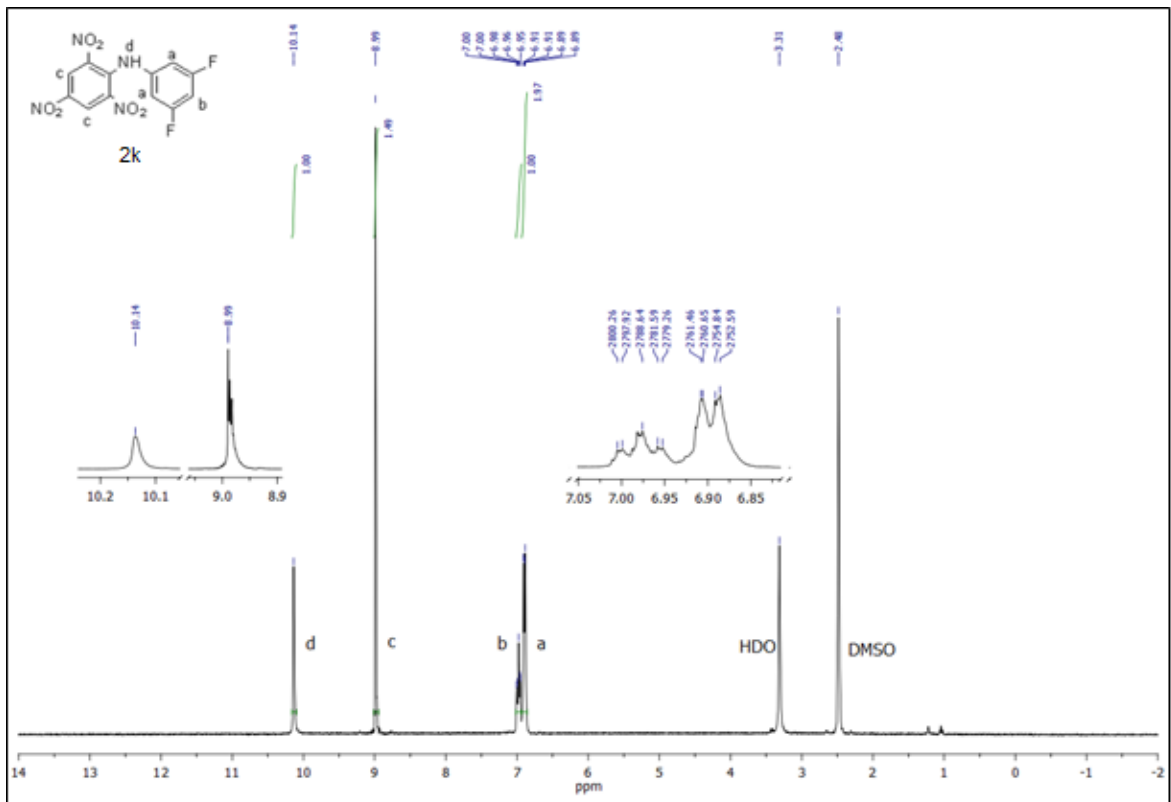
EK 98. *N*¹,*N*²-Bis(2,4,6-trinitrofenil)-4-nitrobenzen-1,2-diamin (2j) ¹³C-NMR Spektrumu



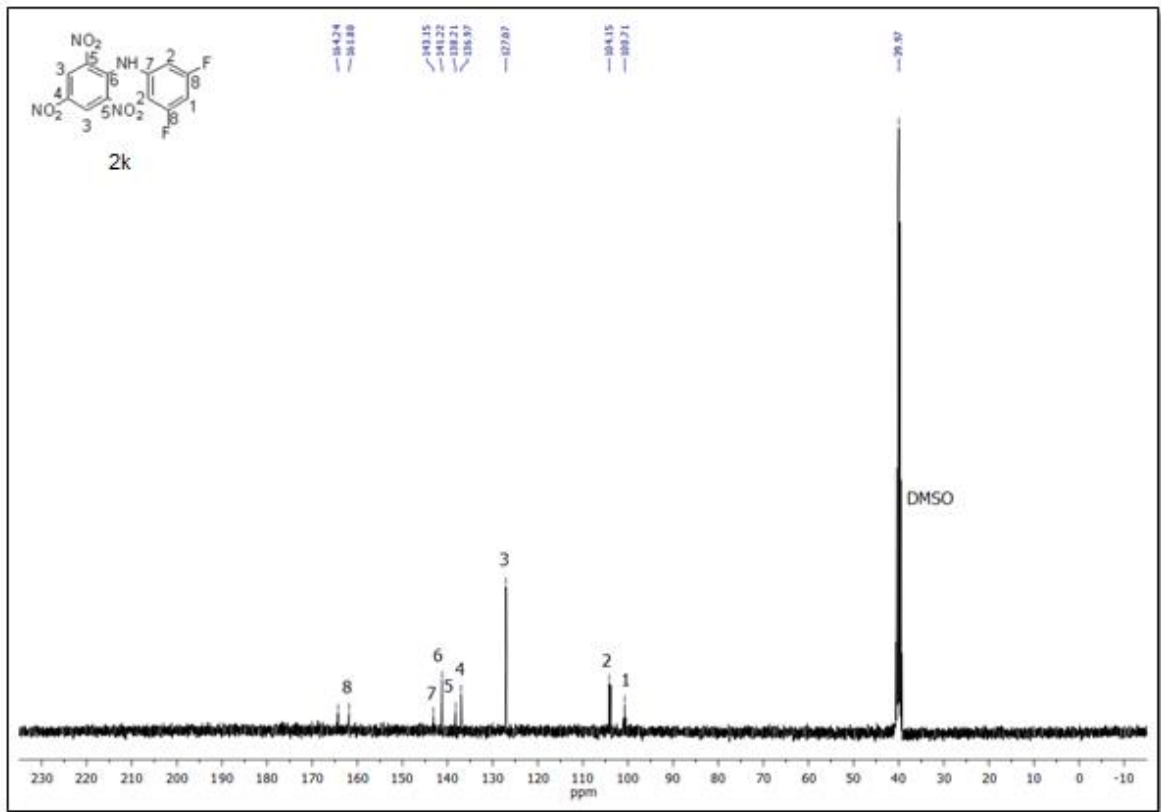
EK 99. *N*-(3,5-Diflorfenil)-2,4,6-trinitroanilin (2k) bileşğinin FT-IR Spektrumu



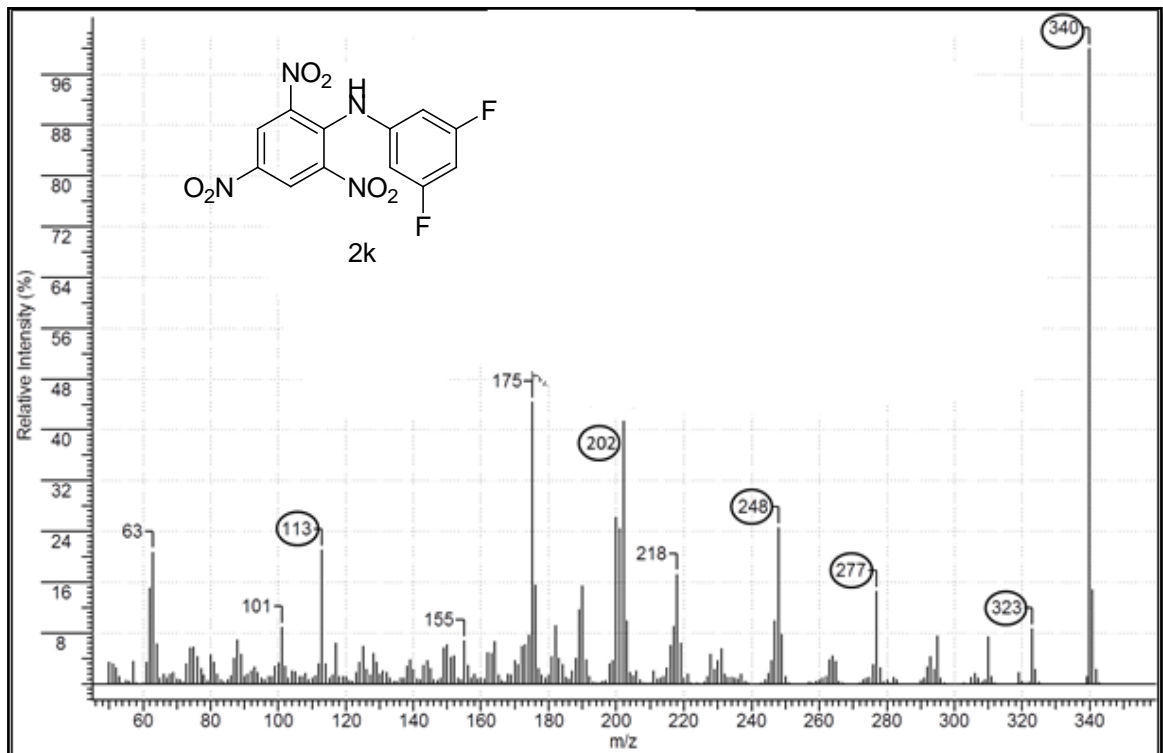
EK 100. *N*-(3,5-Diflorfenil)-2,4,6-trinitroanilin (2k) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



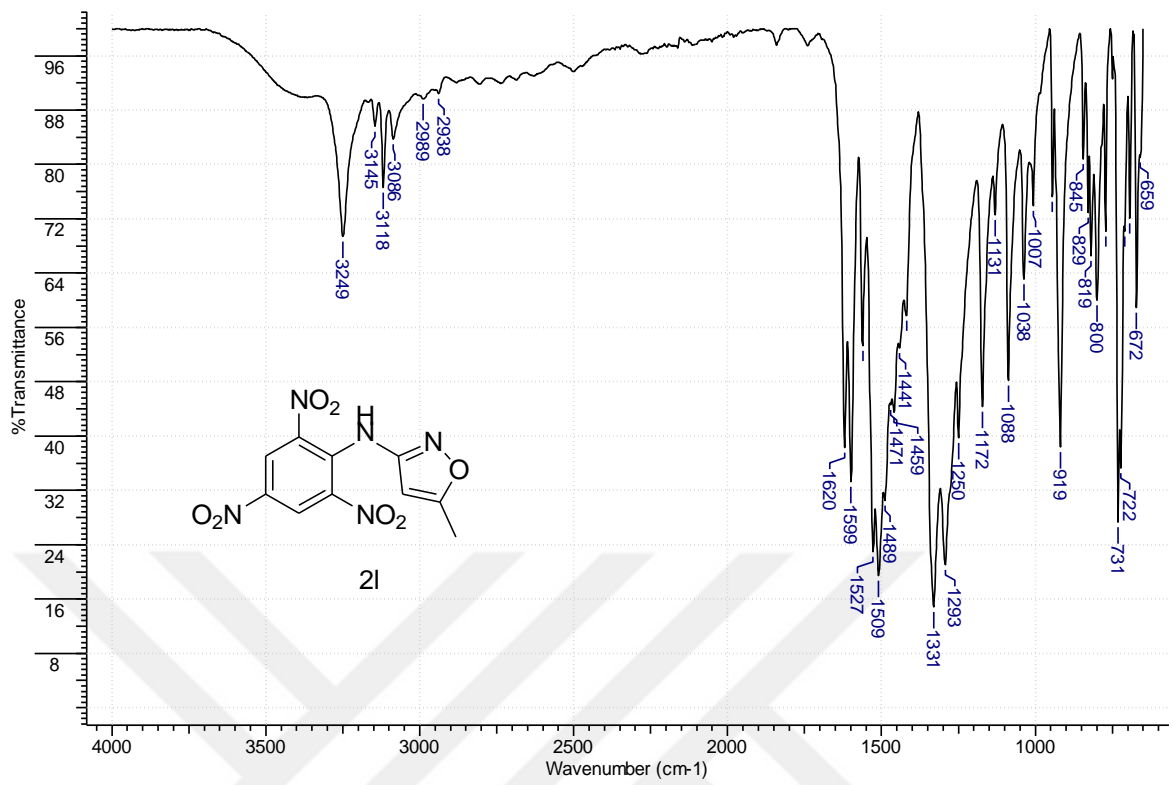
EK 101. *N*-(3,5-Diflorfenil)-2,4,6-trinitroanilin (2k) bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



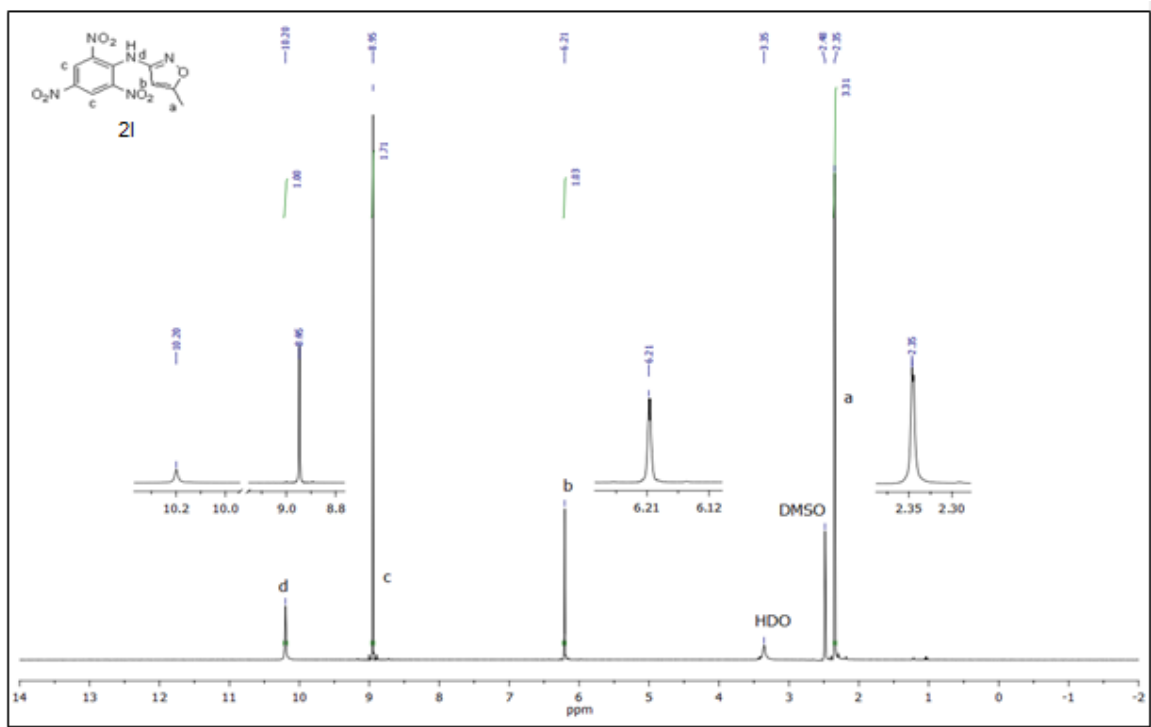
EK 102. *N*-(3,5-Diflorfenil)-2,4,6-trinitroanilin (2k) bileşğinin Kütle Spektrumu



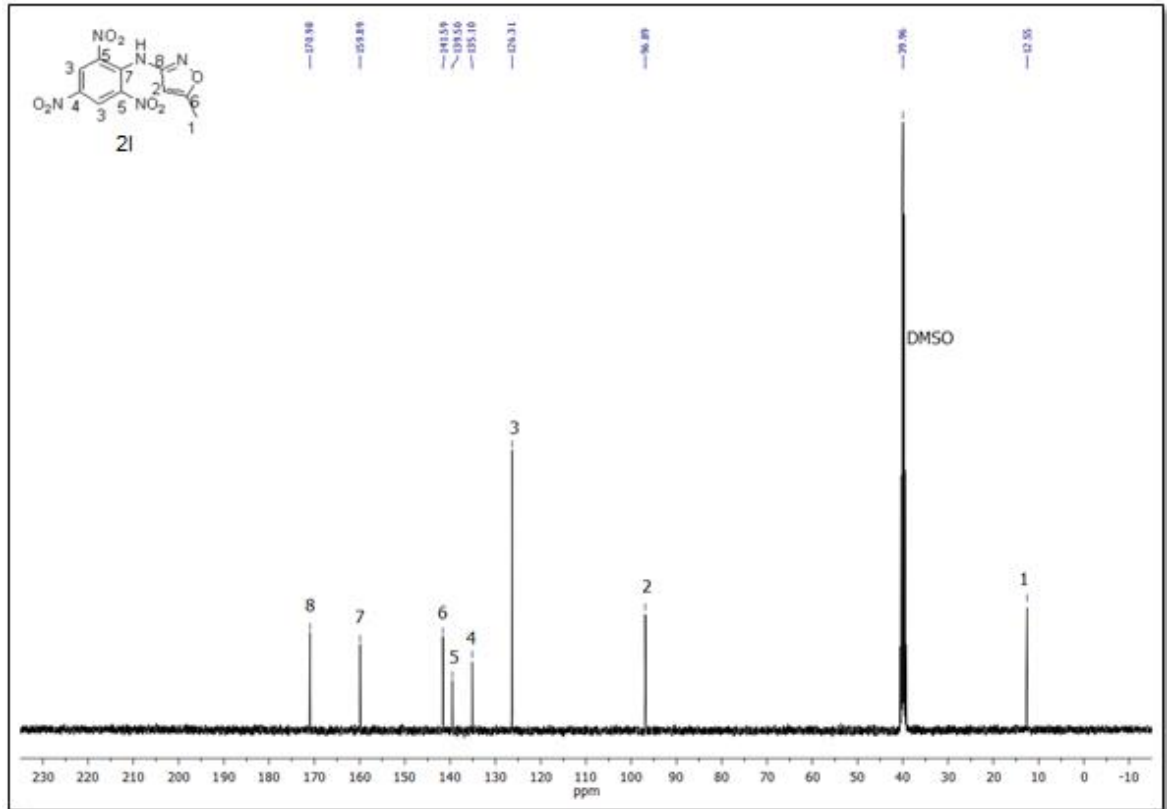
EK 103. *N*-(2,4,6-Trinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (21) bileşiminin FT-IR Spektrumu



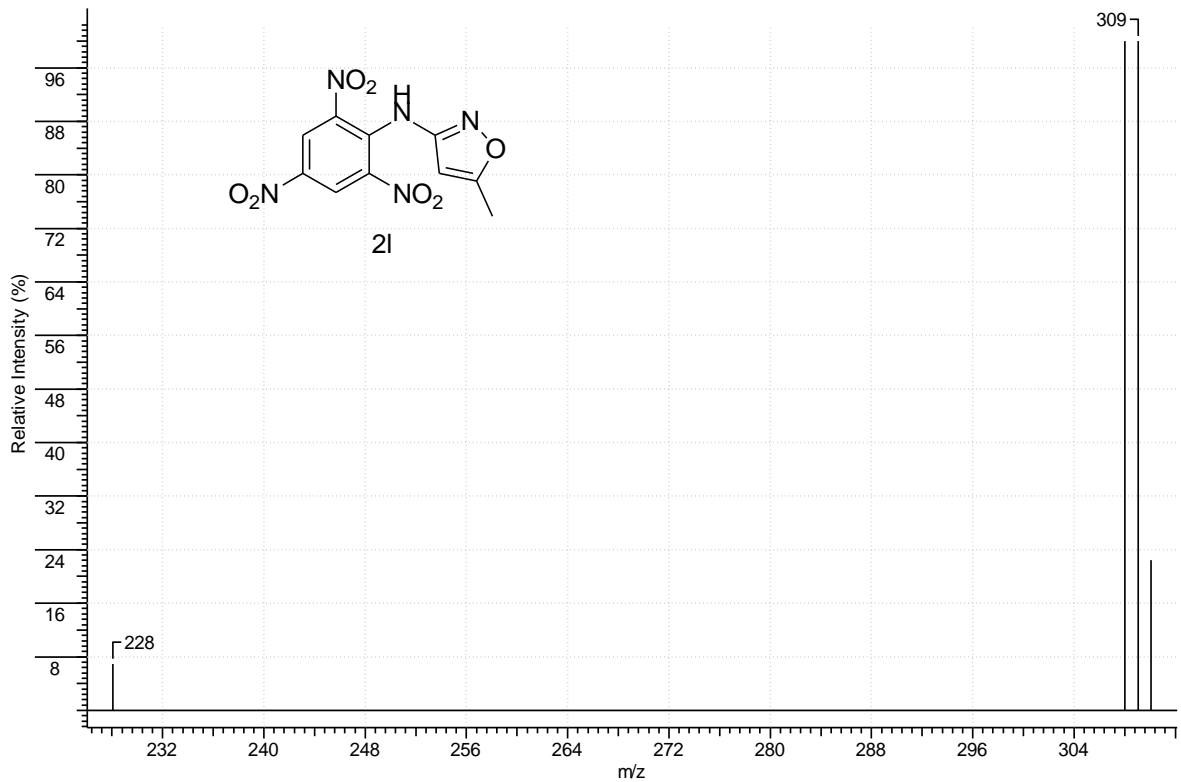
EK 104. *N*-(2,4,6-Trinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (21) bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



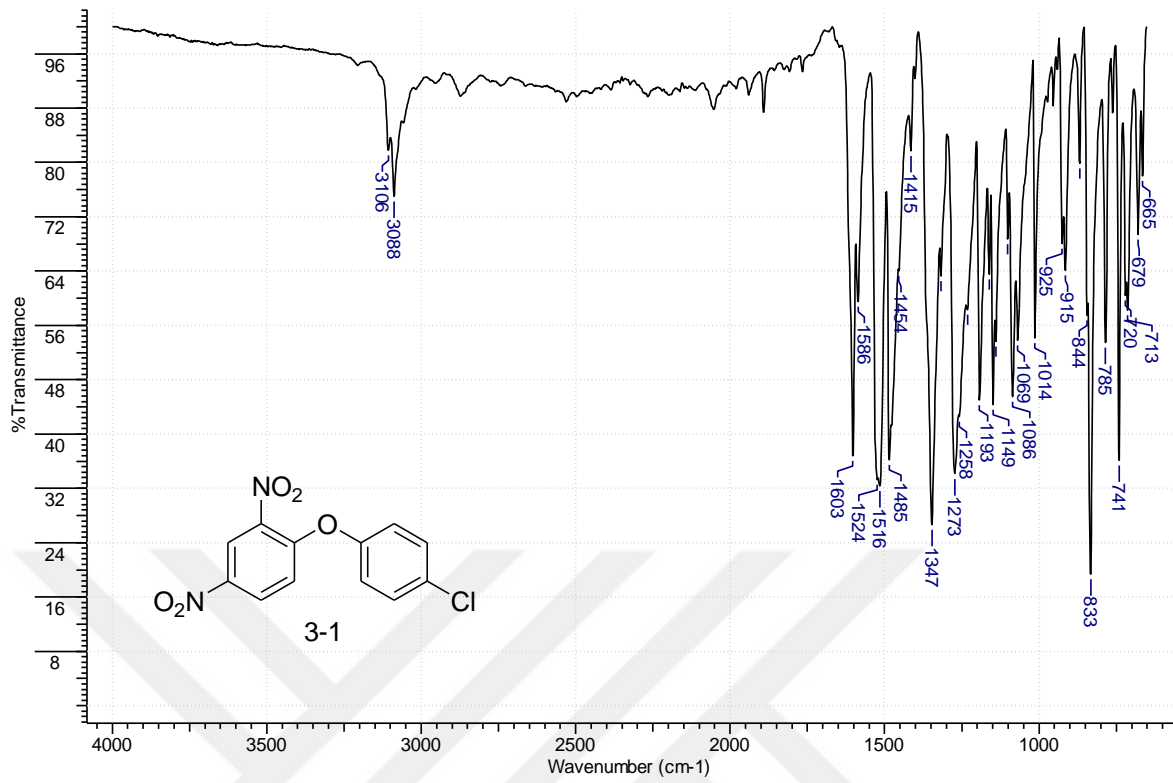
EK 105. *N*-(2,4,6-Trinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (21) bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



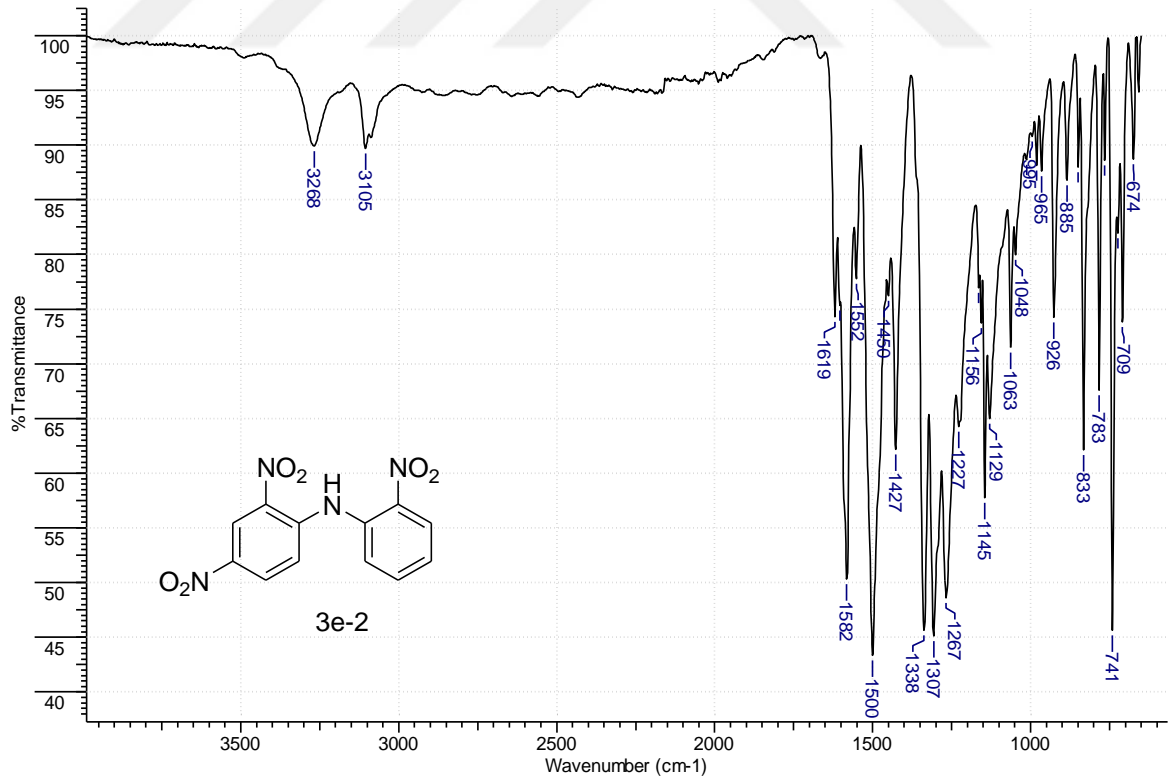
EK 106. *N*-(2,4,6-Trinitrofenil)-5-metilisoksazol-3-amin (21) bileşğinin MS Spektrumu



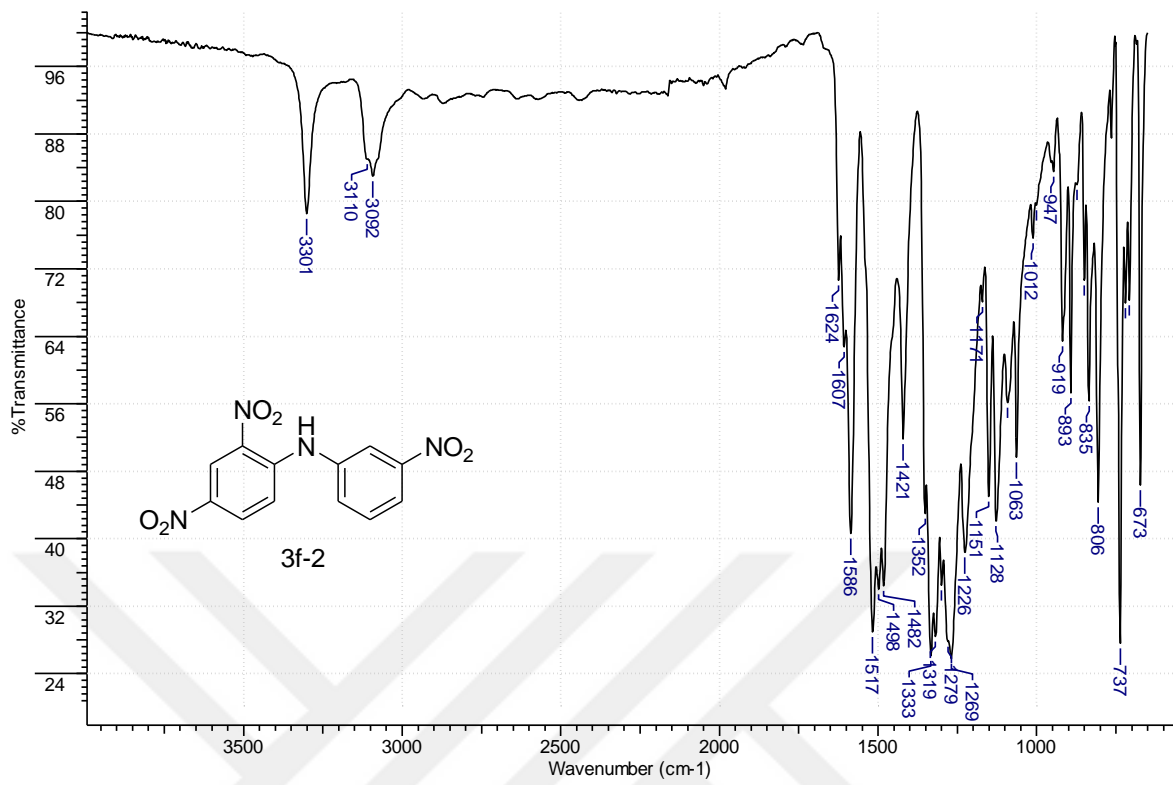
EK 107. 1-(4-Klorfenoksi)-2,4-dinitrobenzen (3-1) bileşğinin FT-IR Spektrumu



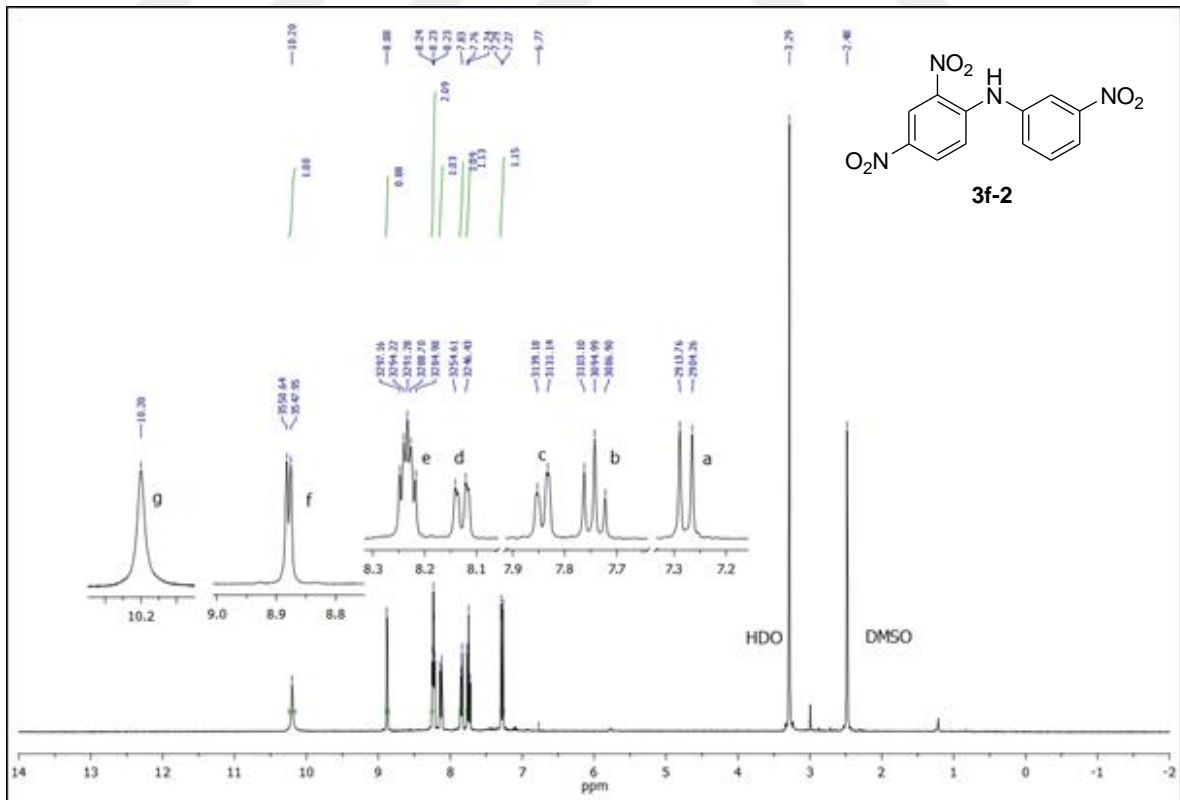
EK 108. 2-Nitro-N-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3e-2) bileşğinin FT-IR Spektrumu



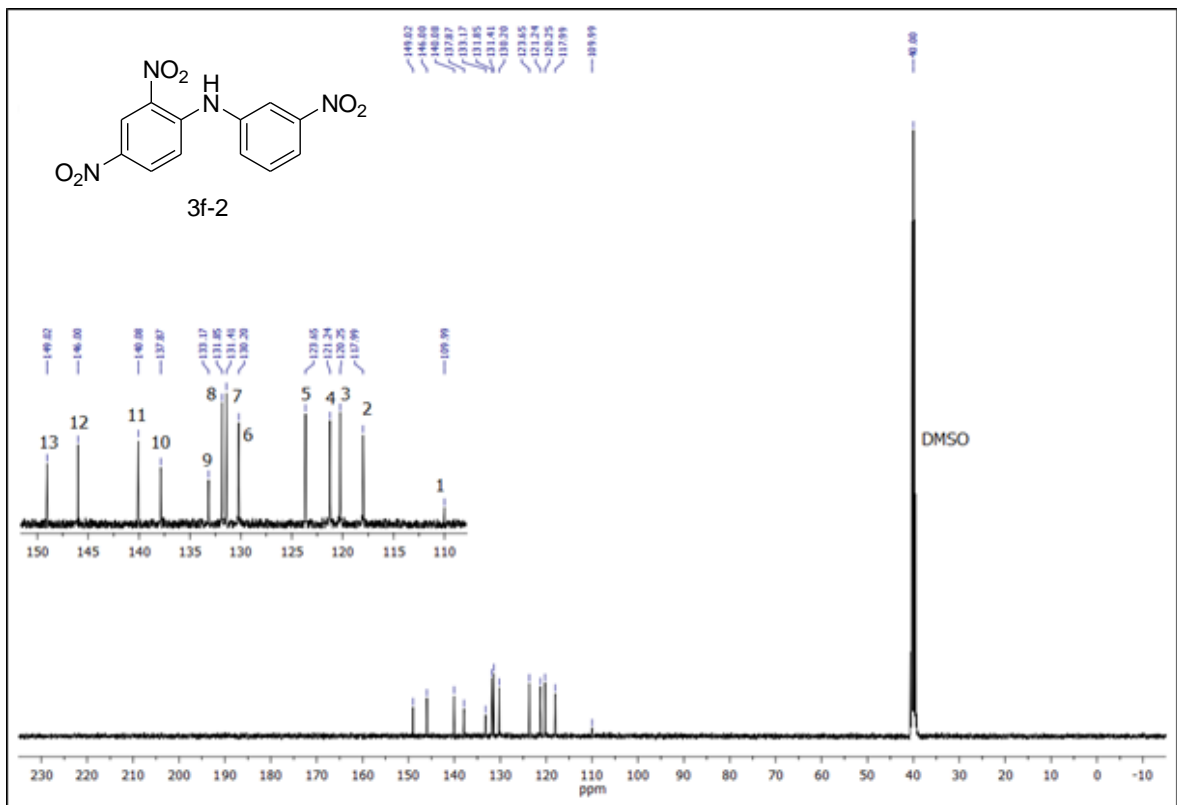
EK 111. 3-Nitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3f-2) bileşığının FT-IR Spektrumu



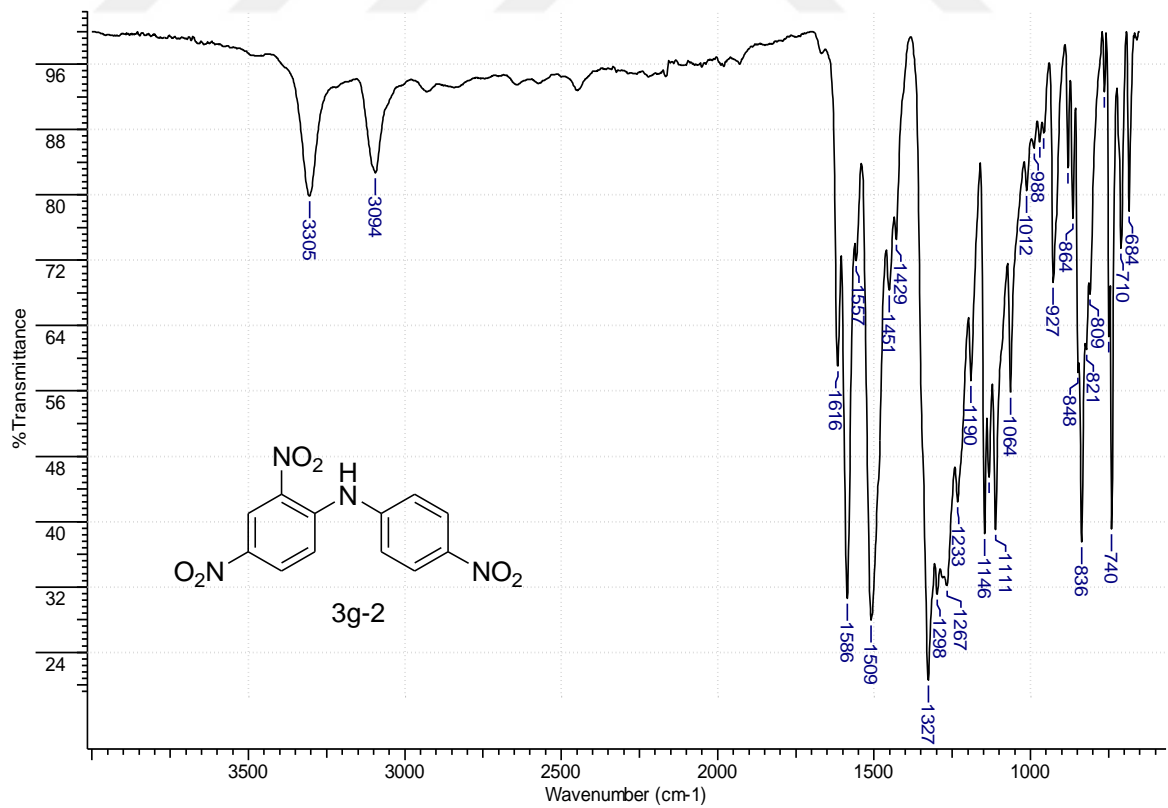
EK 112. 3-Nitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3f-2) bileşığının ¹H-NMR Spektrumu



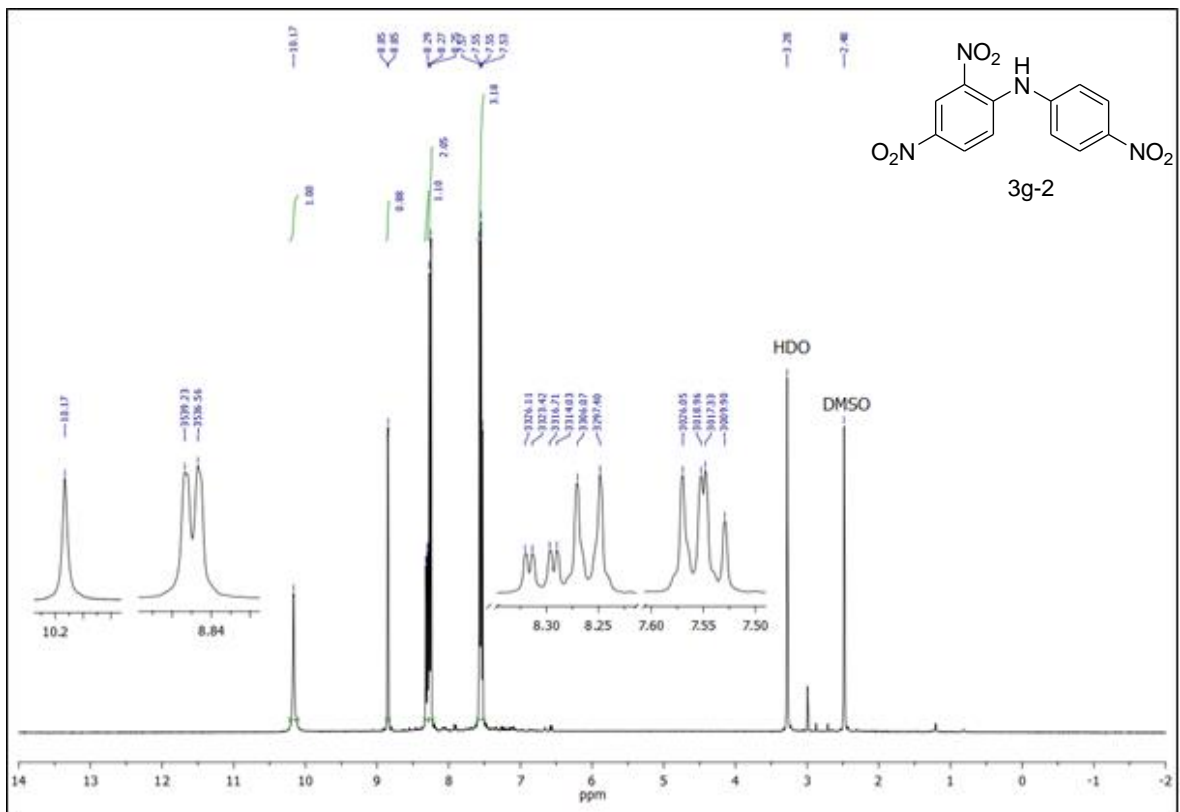
EK 113. 3-Nitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3f-2) bileşiginin ¹³C-NMR Spektrumu



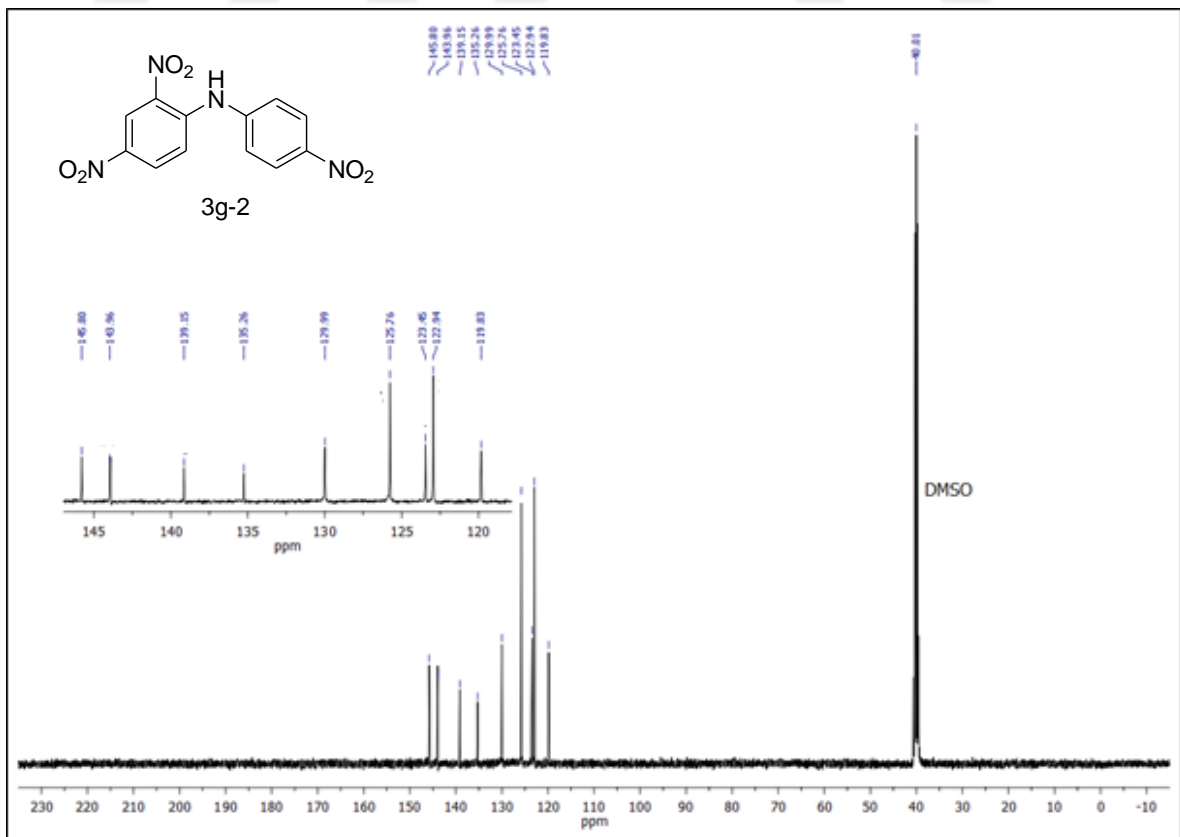
EK 114. 4-Nitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3g-2) bileşiginin FT-IR Spektrumu



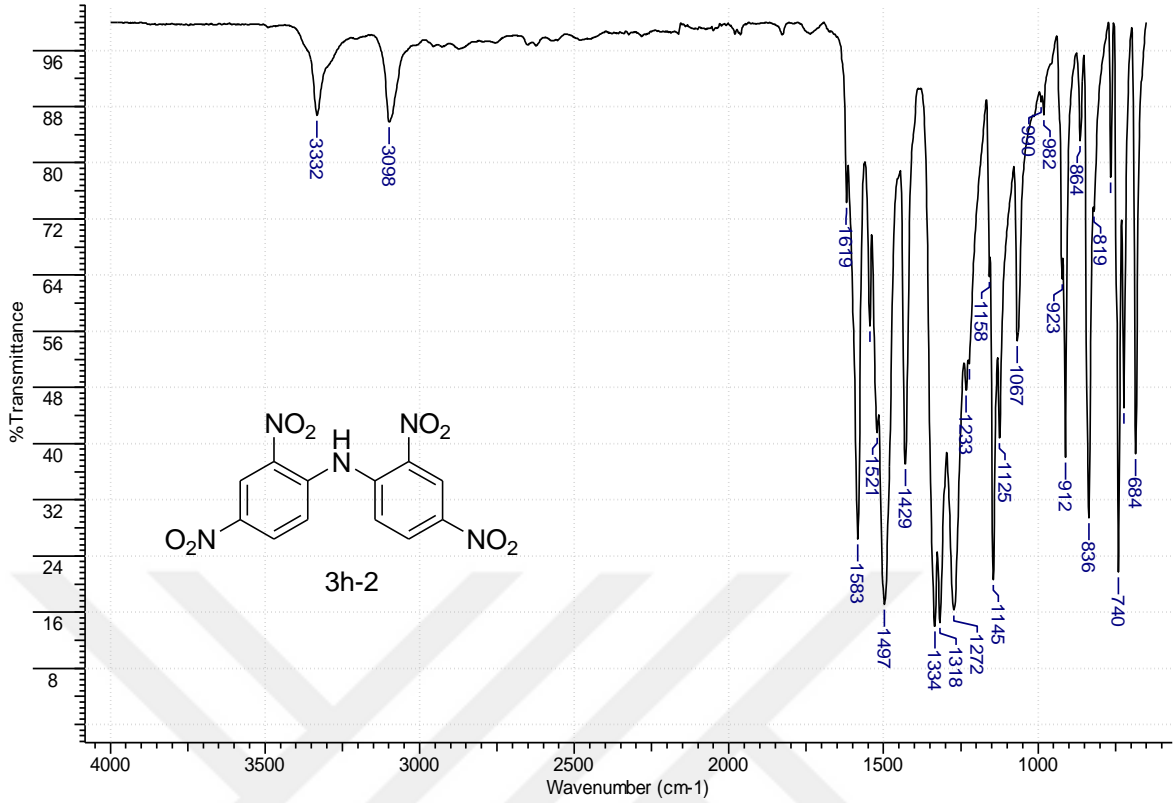
EK 115. 4-Nitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3g-2) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



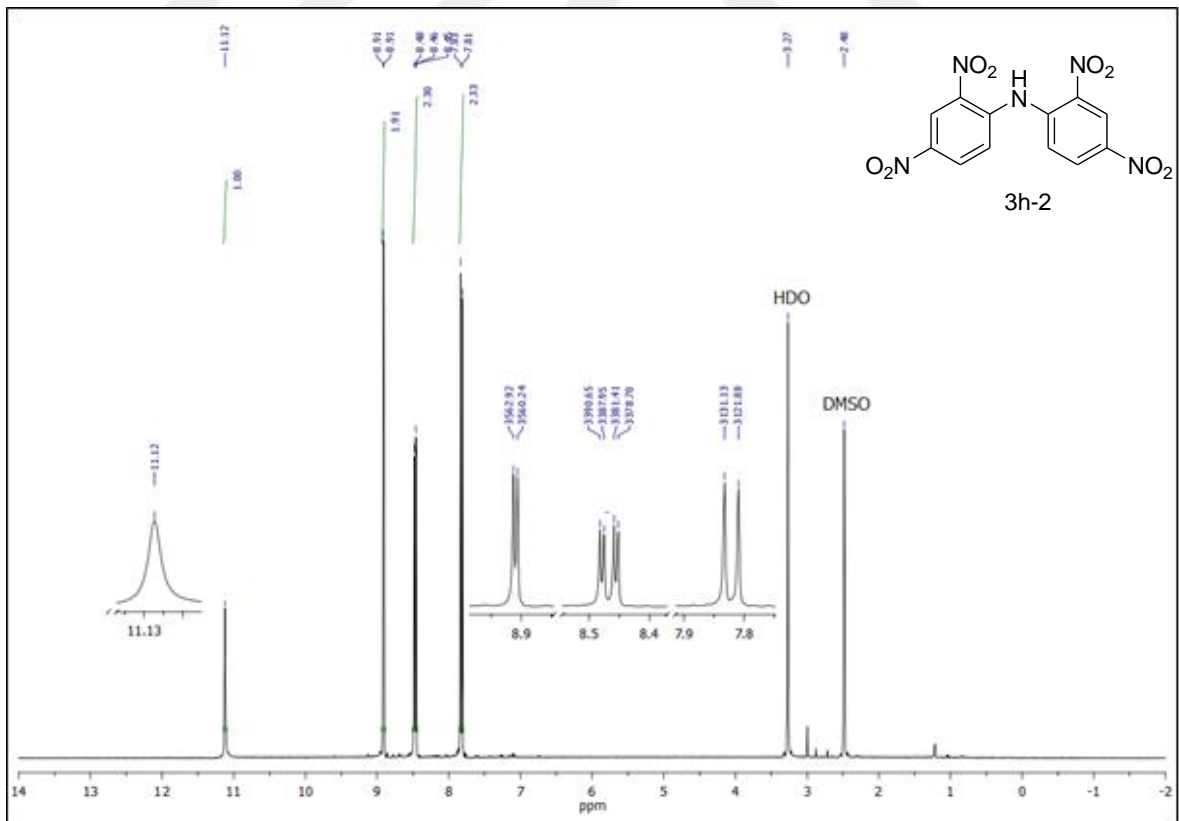
EK 116. 4-Nitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3g-2) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



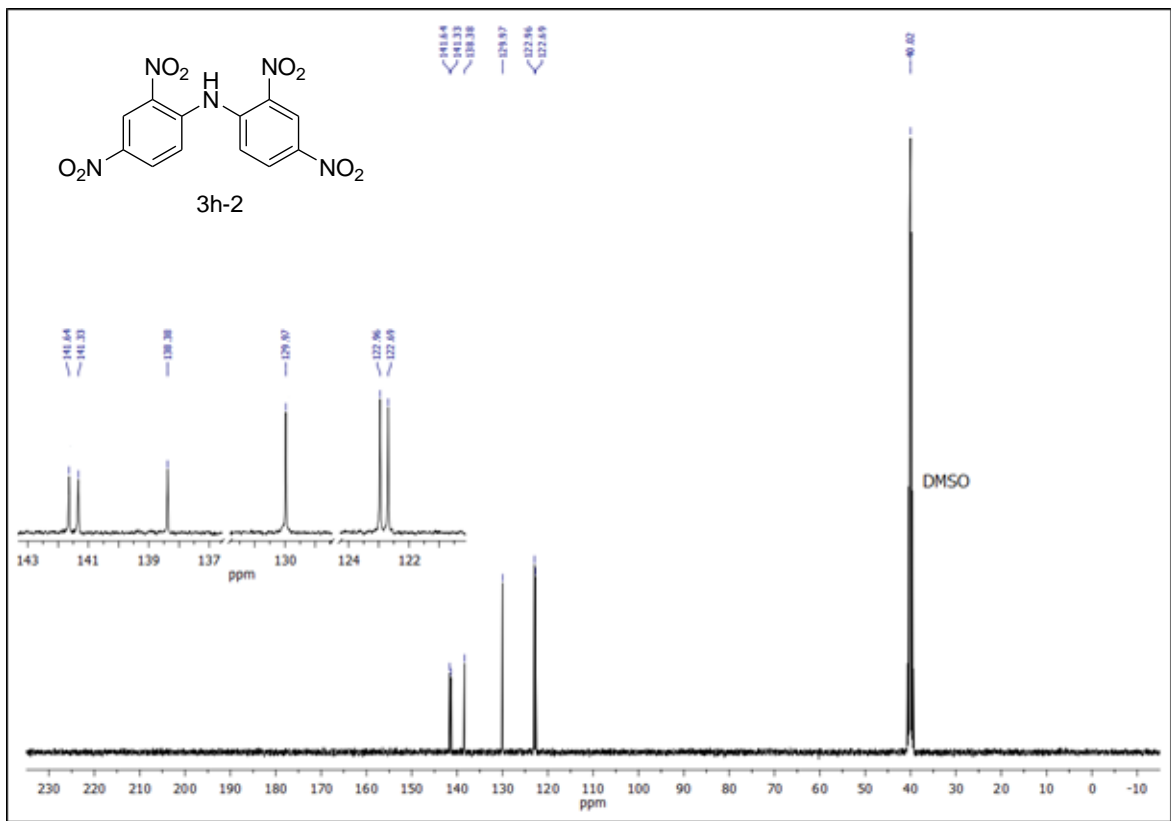
EK 117. 2,4-Dinitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3h-2) bileşığının FT-IR Spektrumu



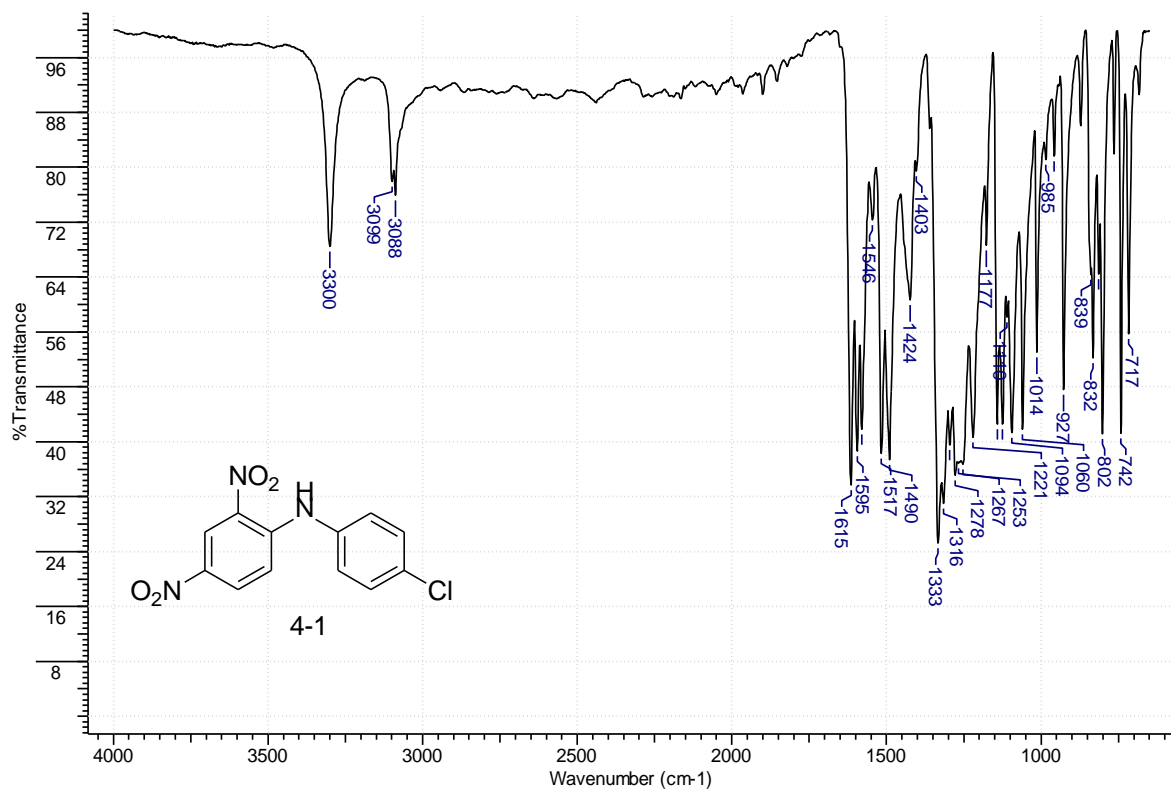
EK 118. 2,4-Dinitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3h-2) bileşığının ¹H-NMR Spektrumu



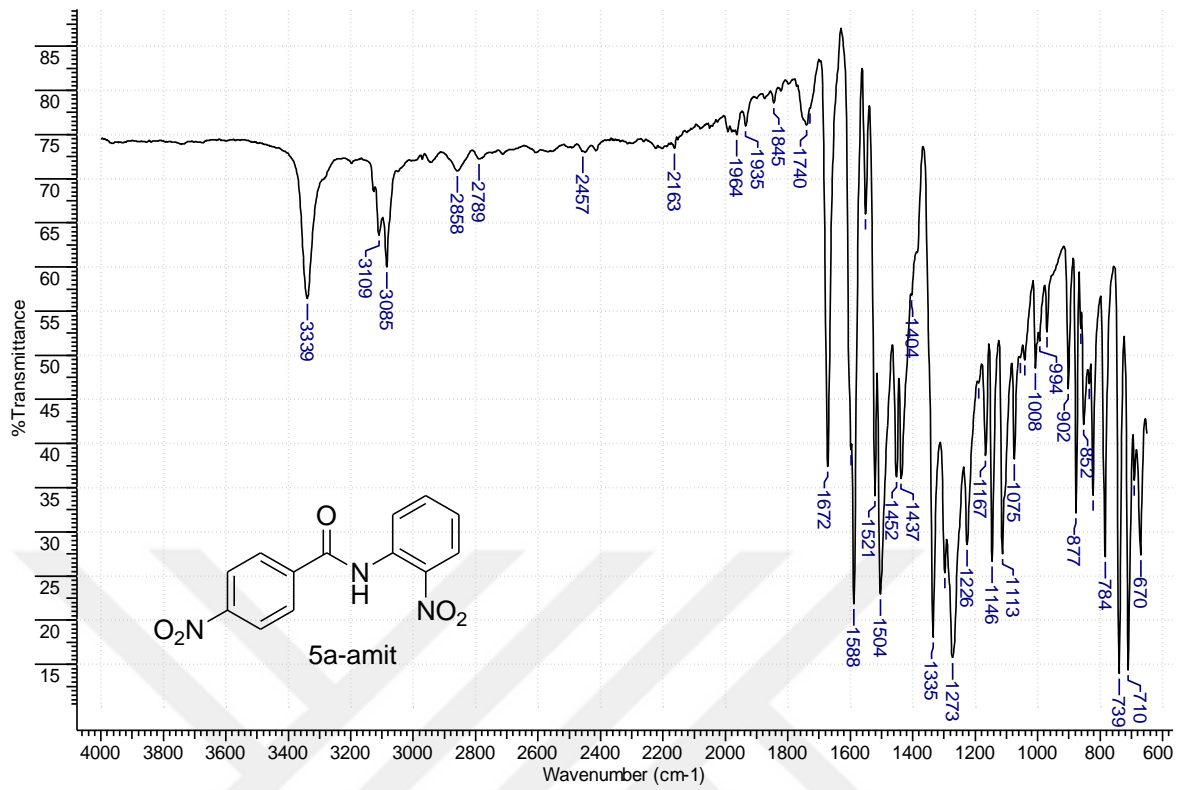
EK 119. 2,4-Dinitro-*N*-(2,4-Dinitrofenil)anilin (3h-2) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



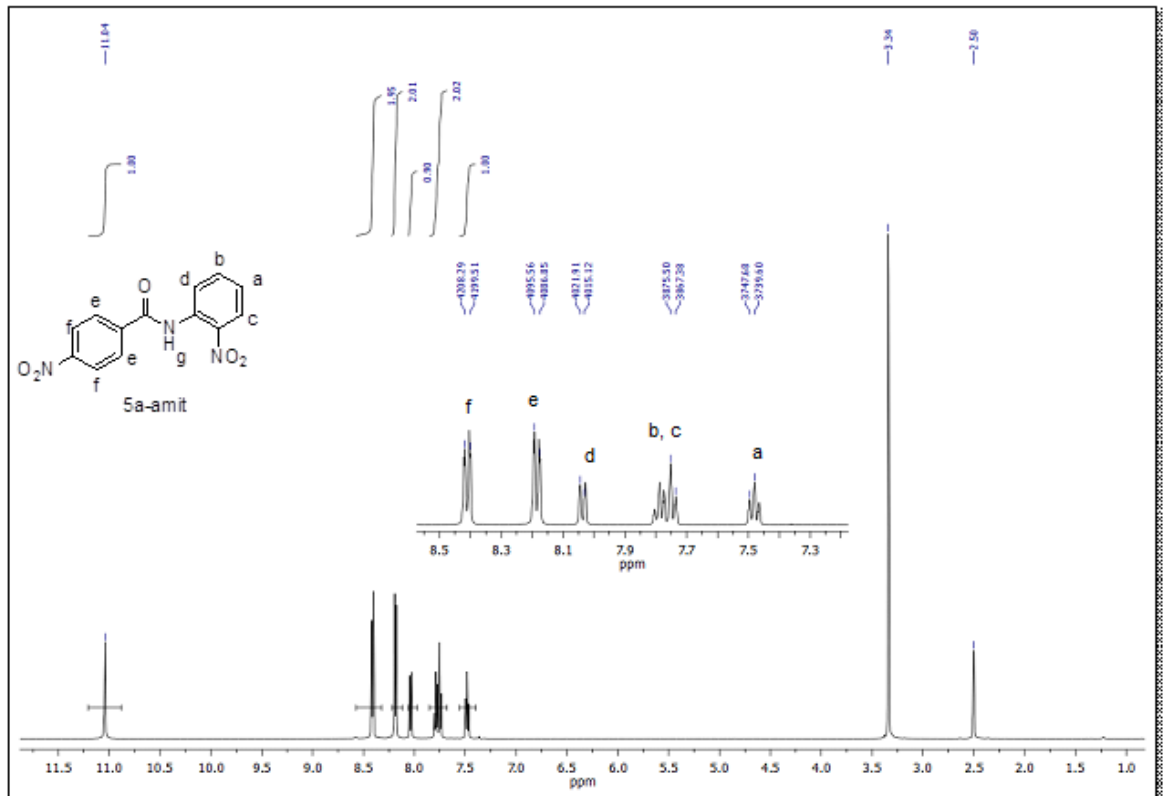
EK 120. *N*-(4-Klorfenil)-2,4-dinitroanilin (4-1) bileşğinin FT-IR Spektrumu



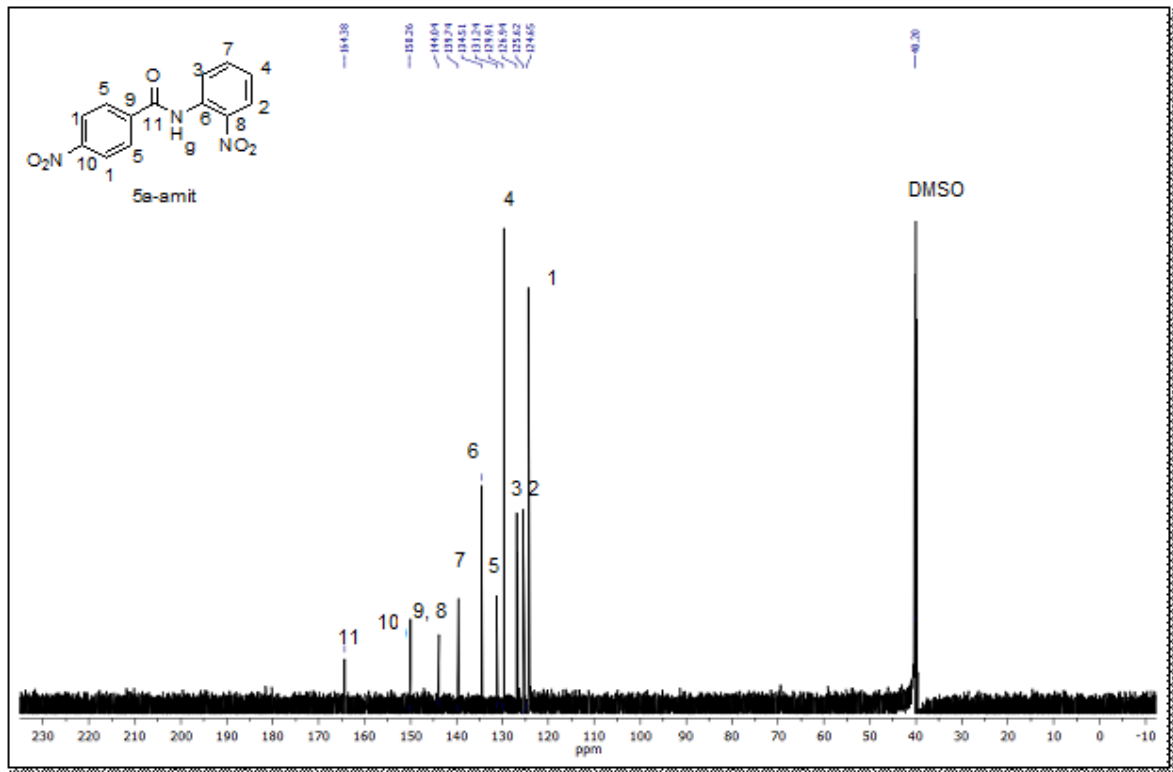
EK 121. 4-Nitro-*N*-(2-nitrofenil)benzamid (5a-amit) bileşğinin FT-IR Spektrumu



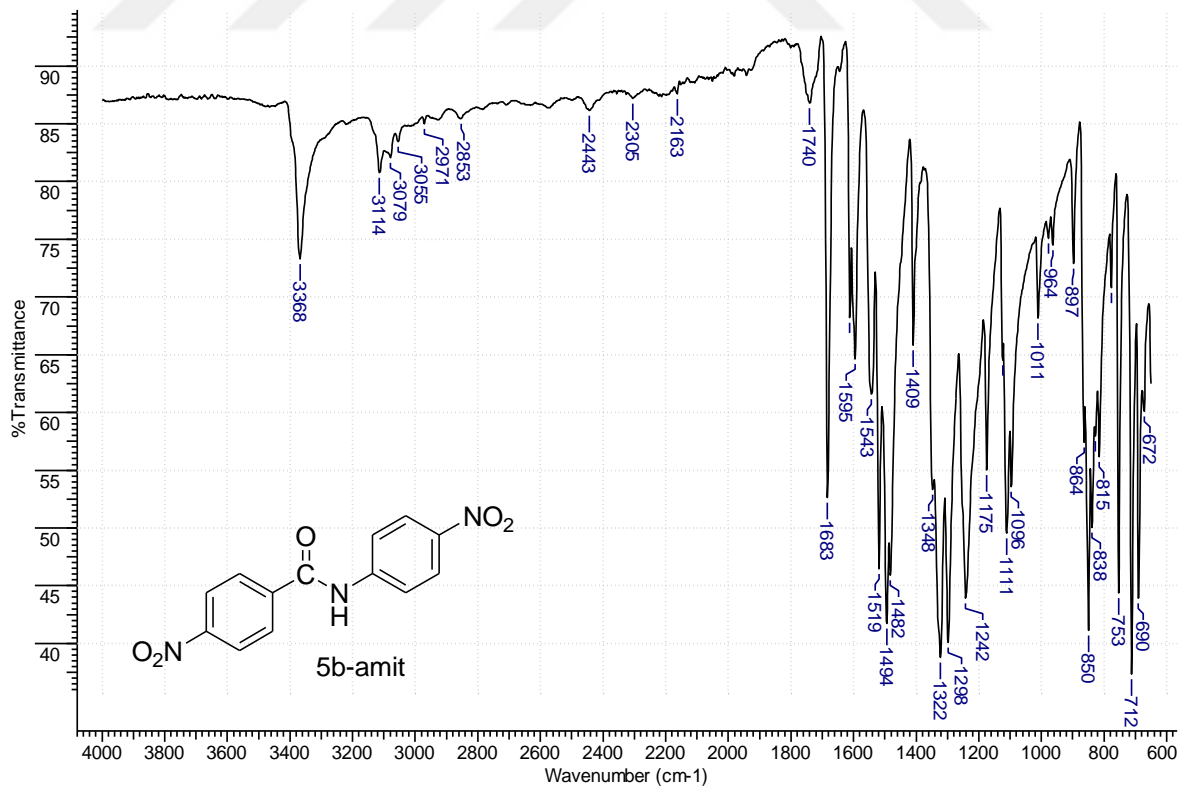
EK 122. 4-Nitro-*N*-(2-nitrofenil)benzamid (5a-amit) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



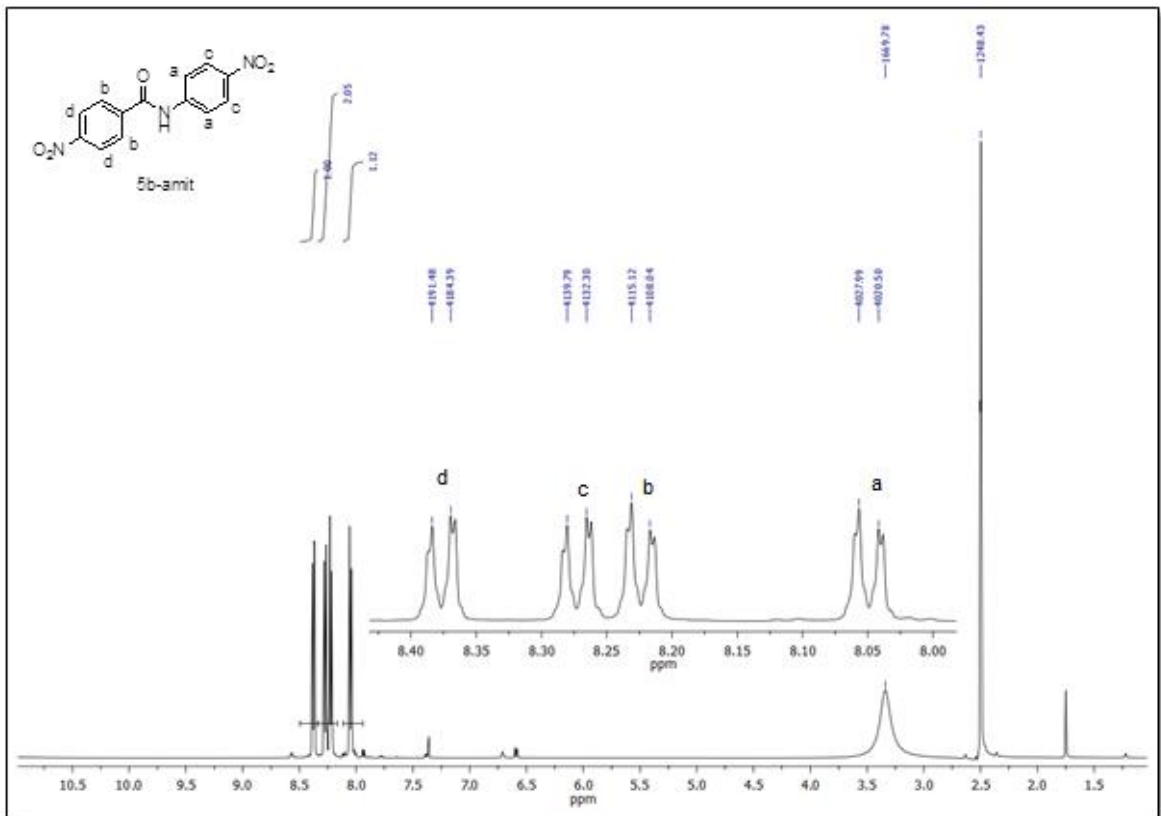
EK 123. 4-Nitro-*N*-(2-nitrofenil)benzamid (5a-amit) bileşiminin ^{13}C -NMR Spektrumu



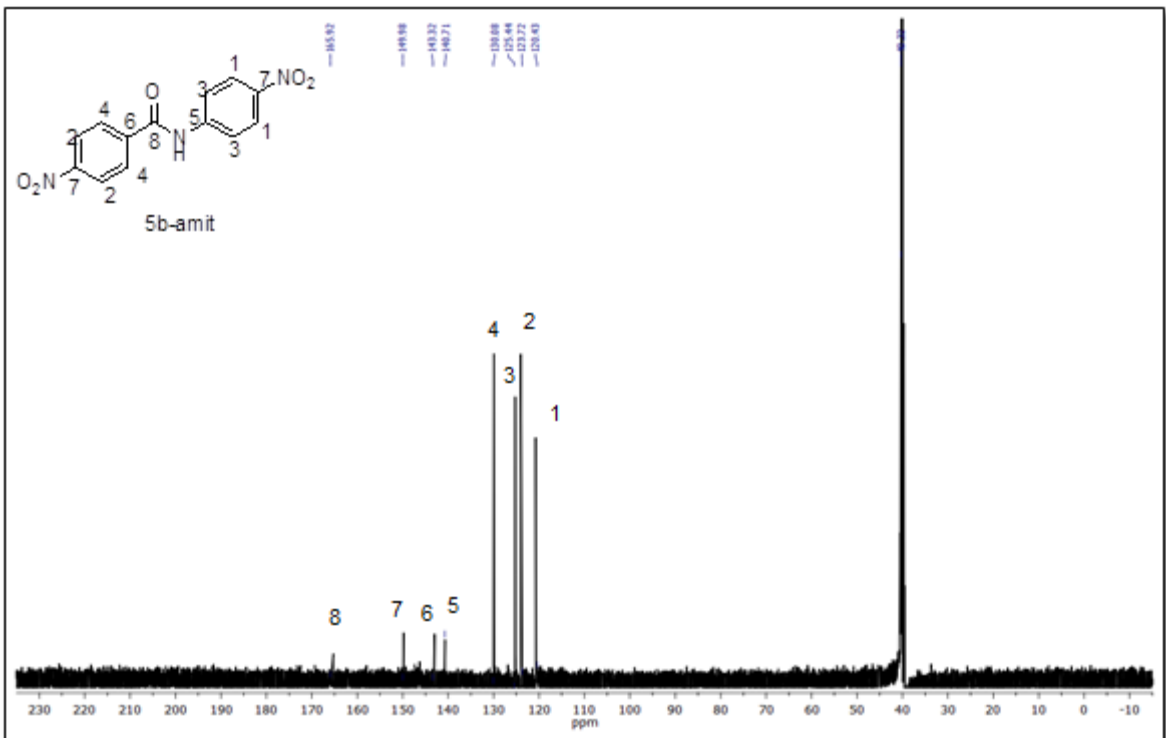
EK 124. 4-Nitro-*N*-(4-nitrofenil)benzamid (5b-amit) bileşiminin FT-IR Spektrumu



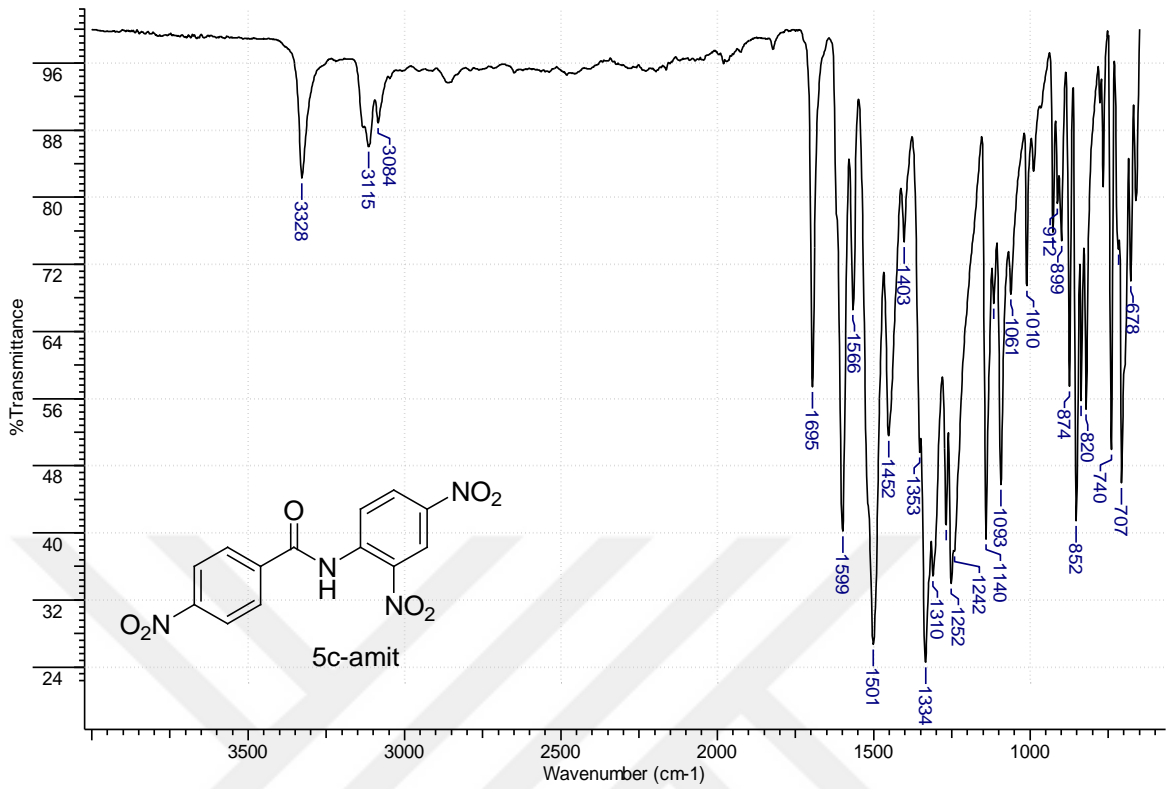
EK 125. 4-Nitro-*N*-(4-nitrofenil)benzamid (5b-amit) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



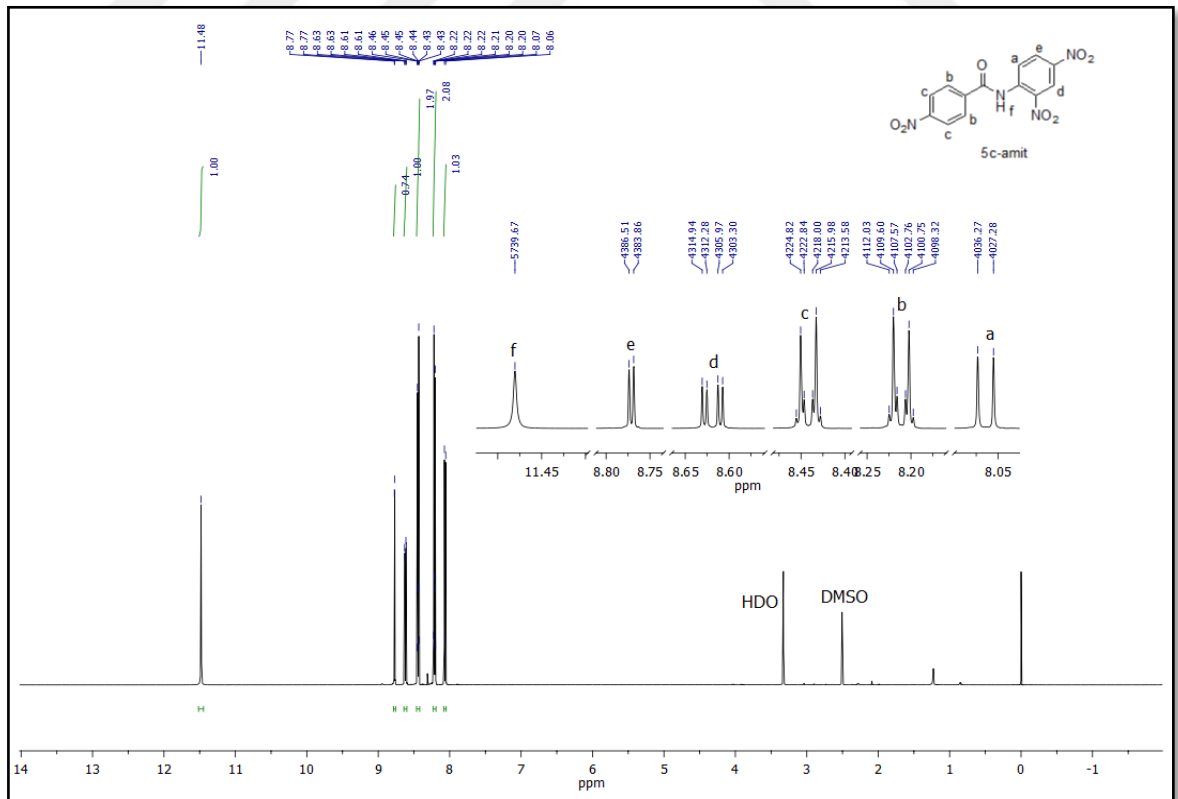
EK 126. 4-Nitro-*N*-(4-nitrofenil)benzamid (5b-amit) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



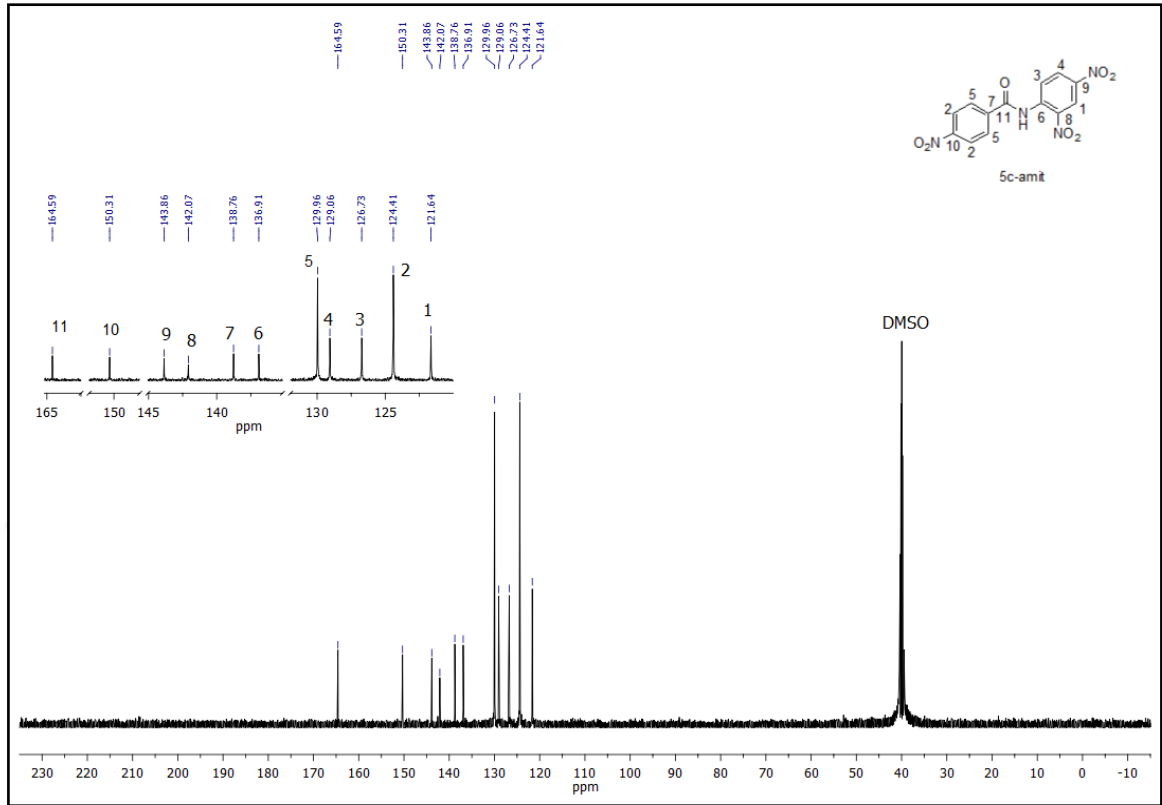
EK 127. *N*-(2,4-Dinitrofenil)-4-nitrobenzamid (5c-amit) bileşğinin FT-IR Spektrumu



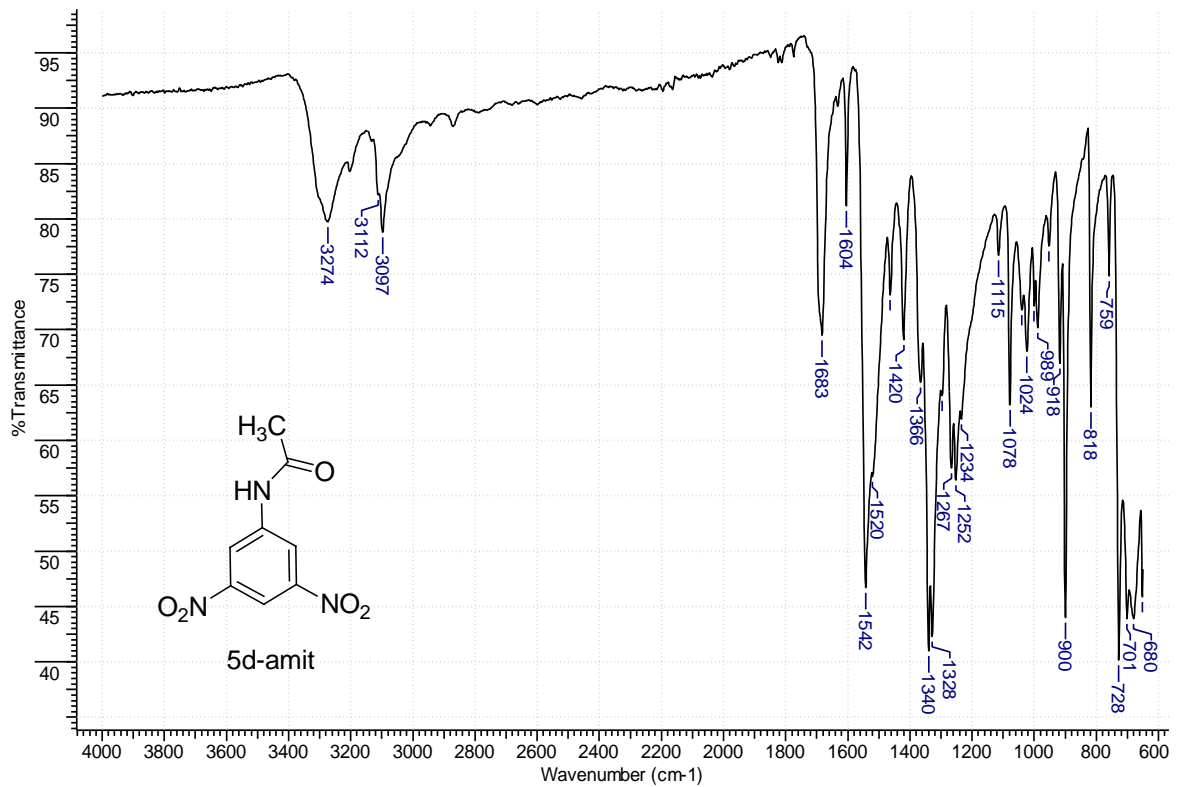
EK 128. *N*-(2,4-Dinitrofenil)-4-nitrobenzamid (5c-amit) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



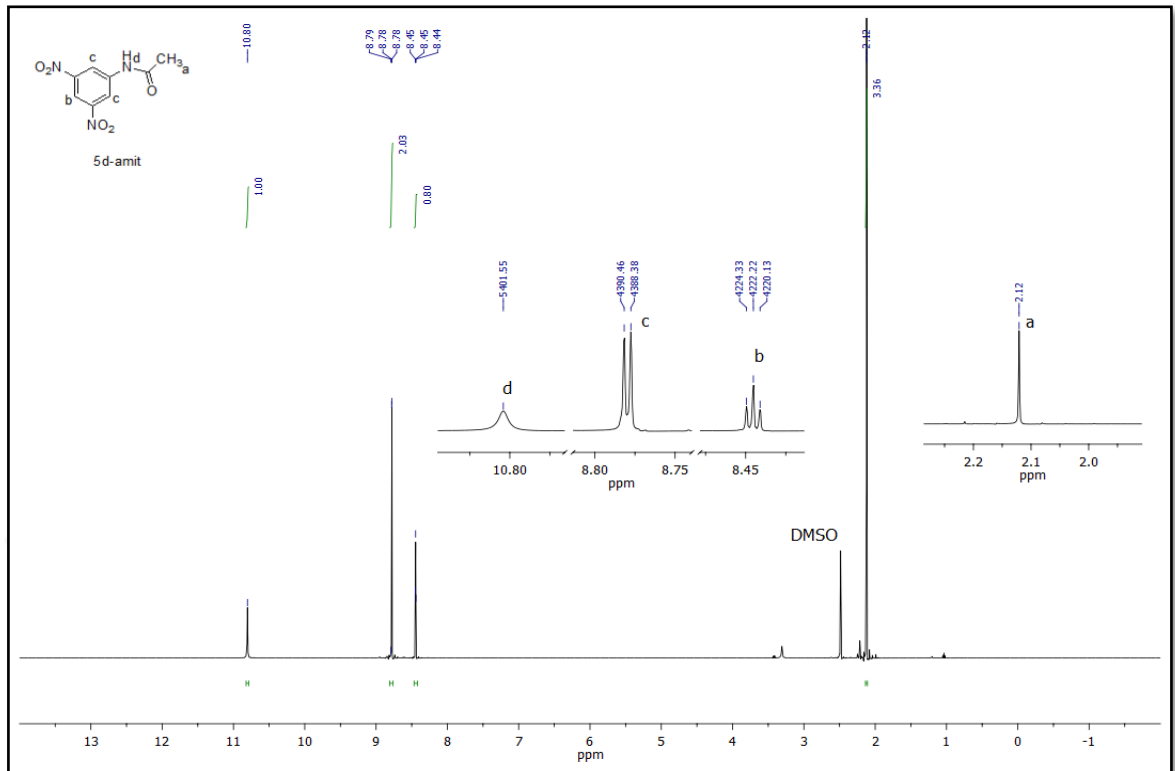
EK 129. *N*-(2,4-Dinitrofenil)-4-nitrobenzamid (5c-amit) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



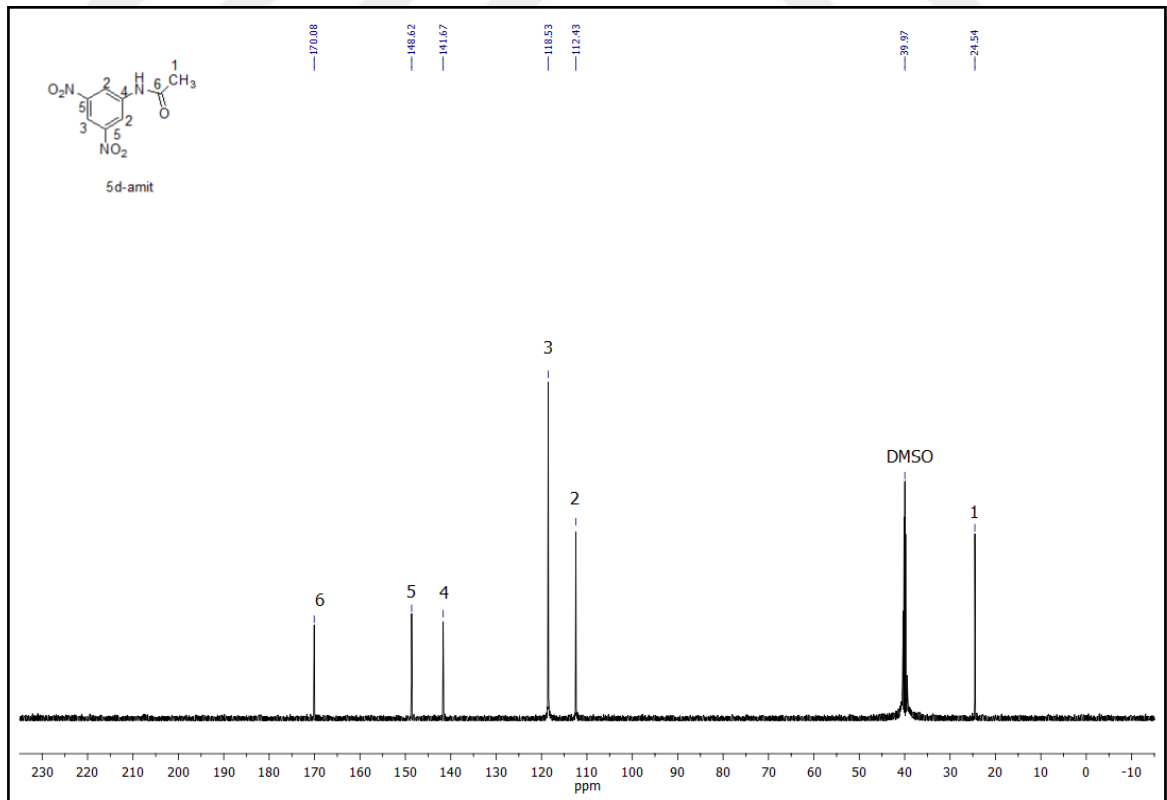
EK 130. *N*-(3,5-Dinitrofenil)asetamid (5d-amit) bileşğinin FT-IR Spektrumu



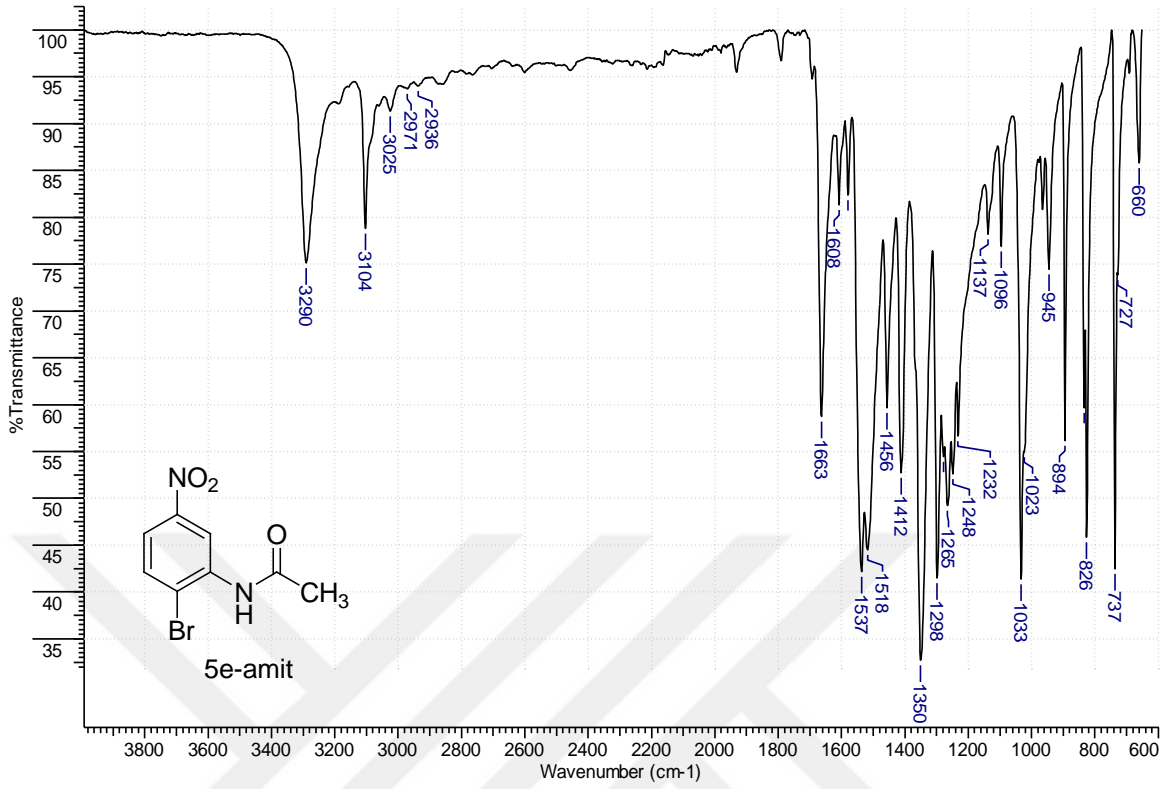
EK 131. *N*-(3,5-Dinitrofenil)asetamit (5d-amit) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



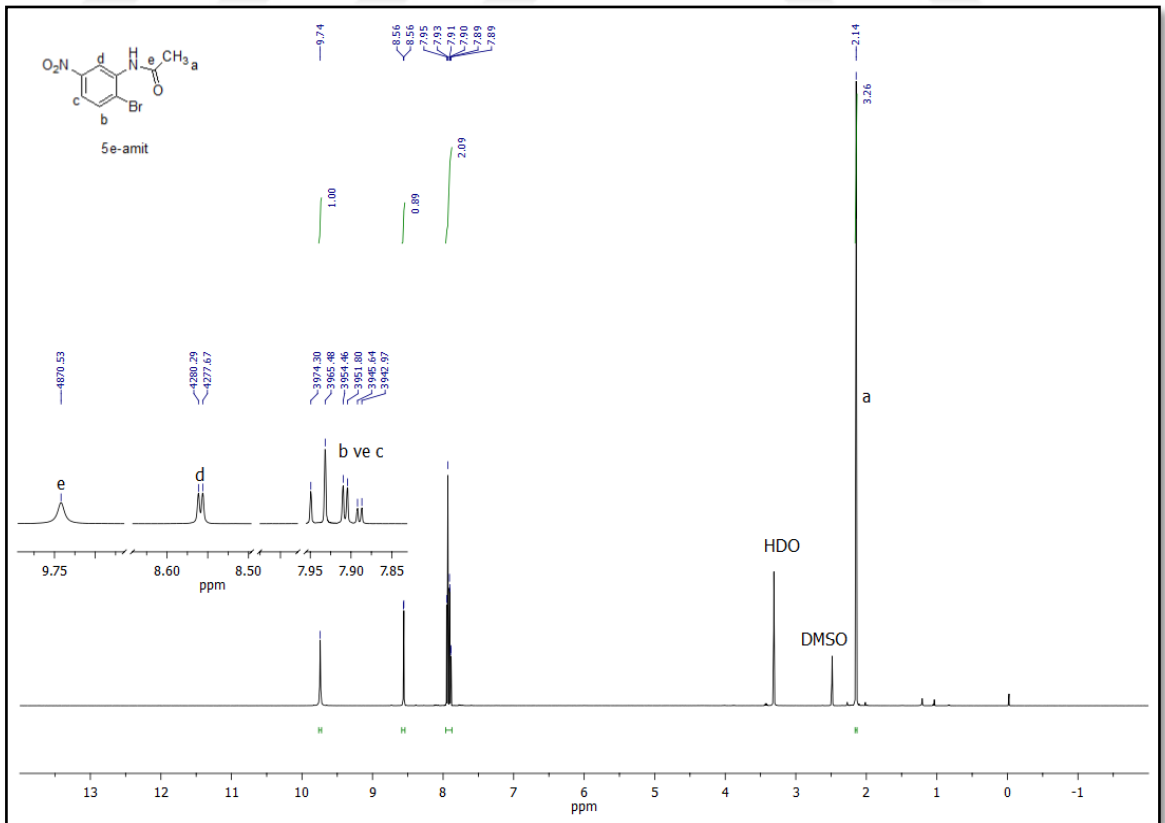
EK 132. *N*-(3,5-Dinitrofenil)asetamit (5d-amit) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



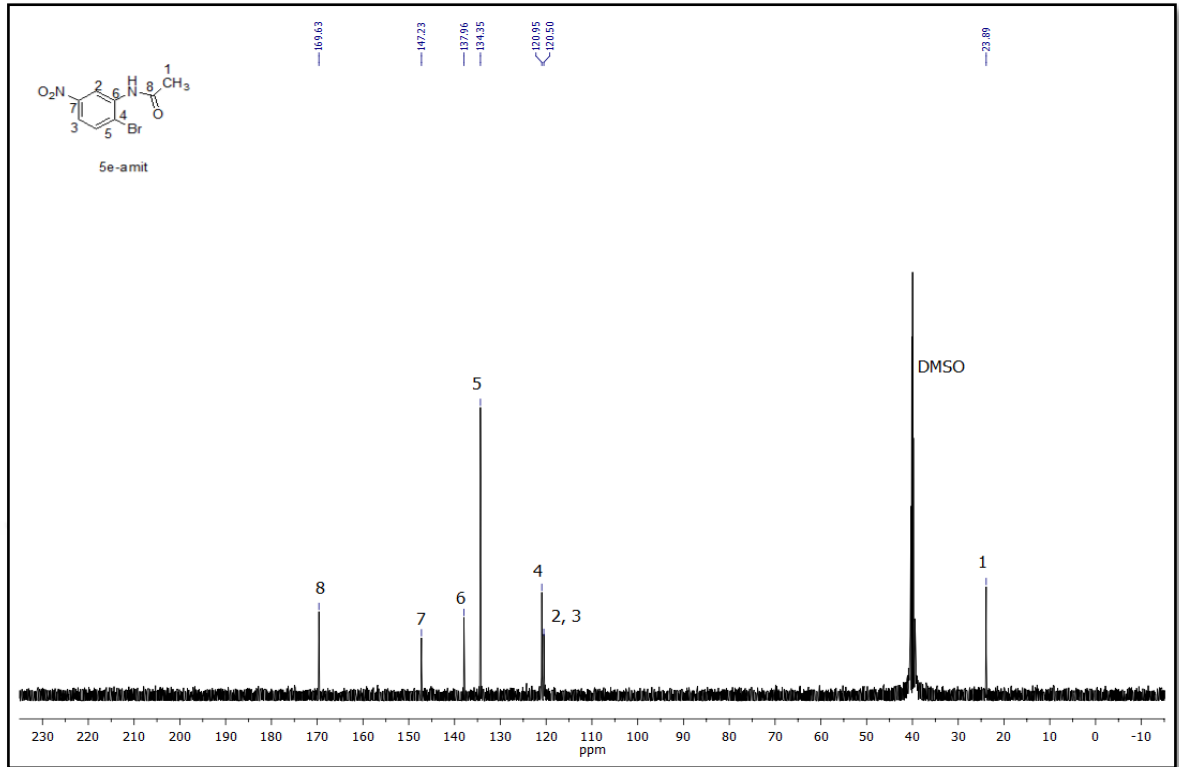
EK 133. *N*-(2-Brom-5-nitrofenil)asetamit (5e-amit) bileşiğinin FT-IR Spektrumu



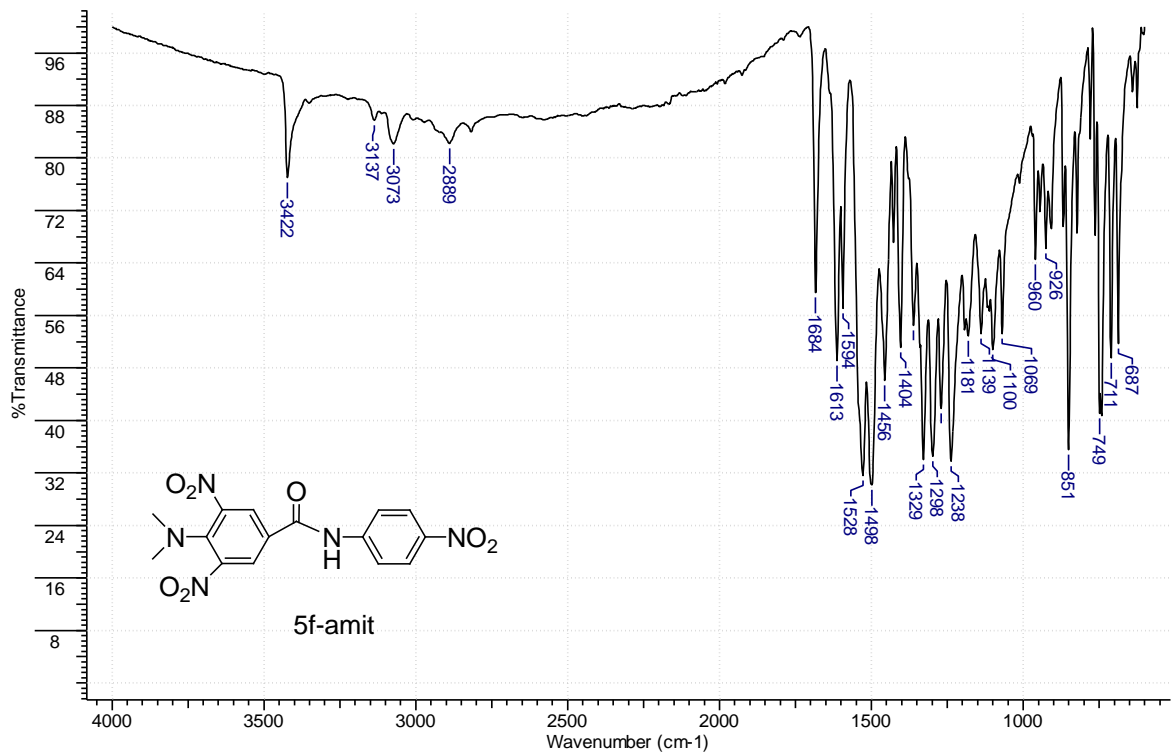
EK 134. *N*-(2-Brom-5-nitrofenil)asetamit (5e-amit) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



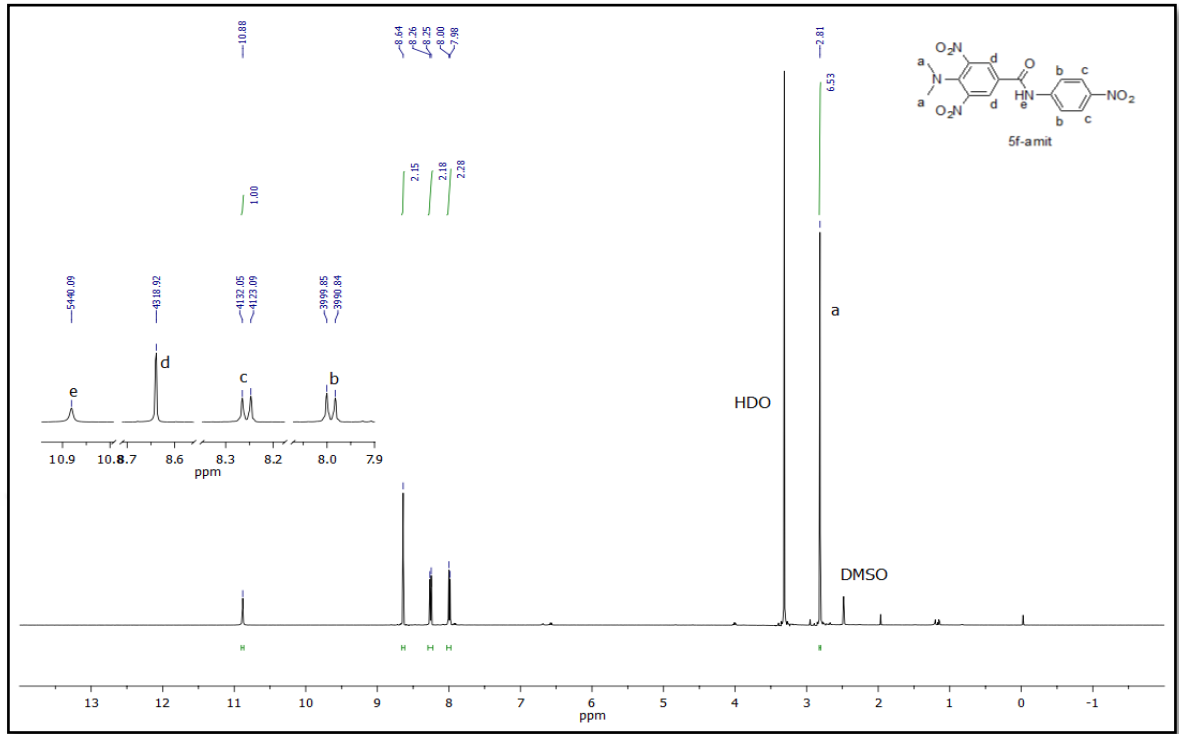
EK 135. *N*-(2-Brom-5-nitrofenil)asetamit (5e-amit) bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



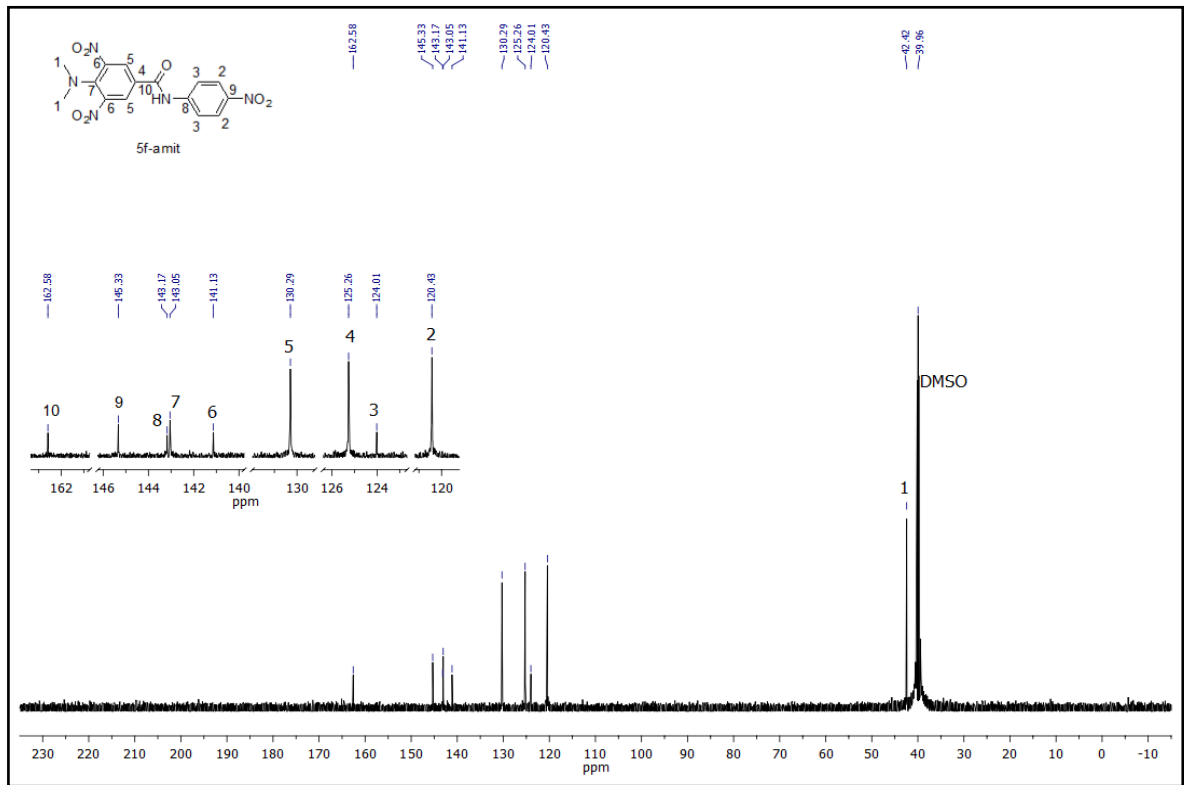
EK 136. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro-*N*-(4-nitrofenil)benzamid (5f-amit) bileşiğinin FT-IR Spektrumu



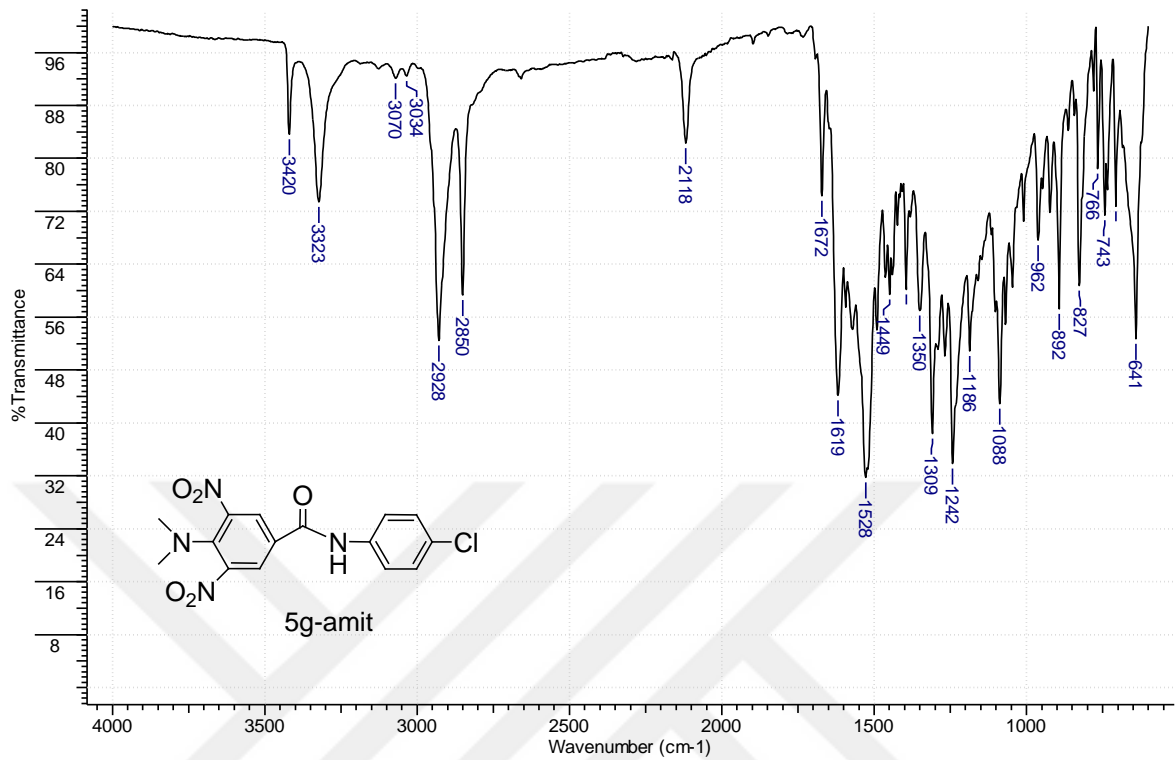
EK 137. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro-*N*-(4-nitrofenil)benzamid (5f-amit) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



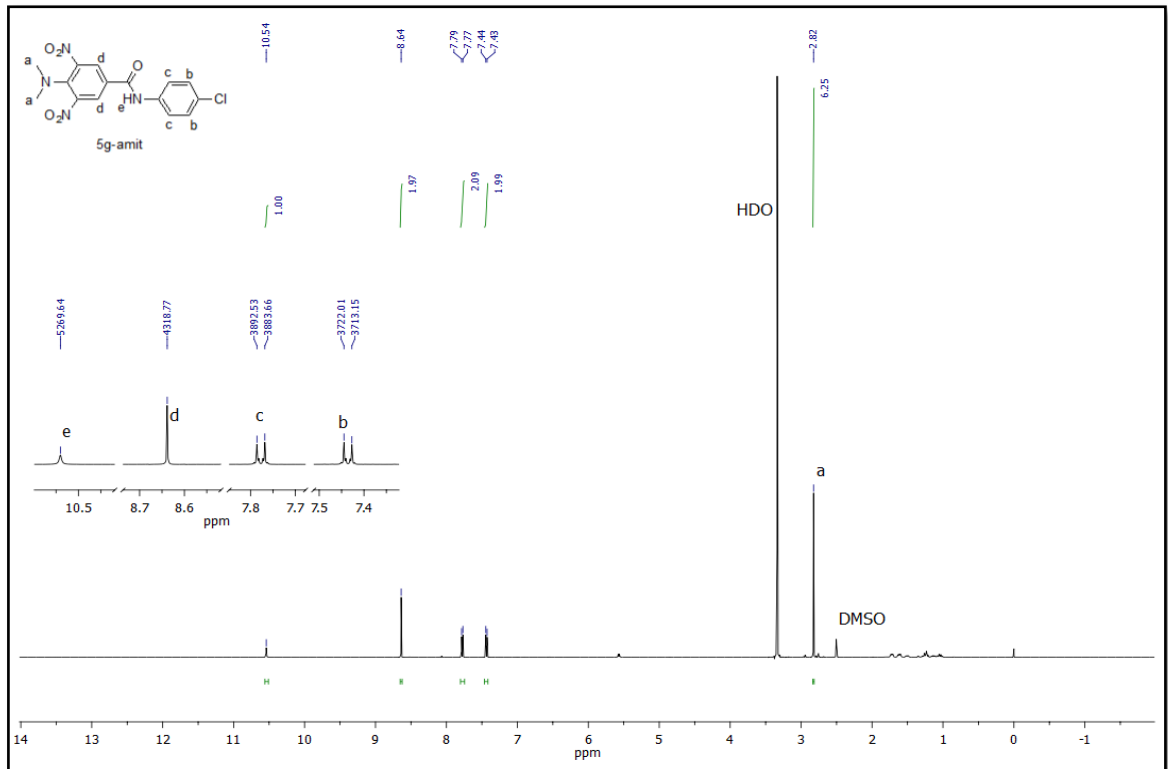
EK 138. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro-*N*-(4-nitrofenil)benzamid (5f-amit) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



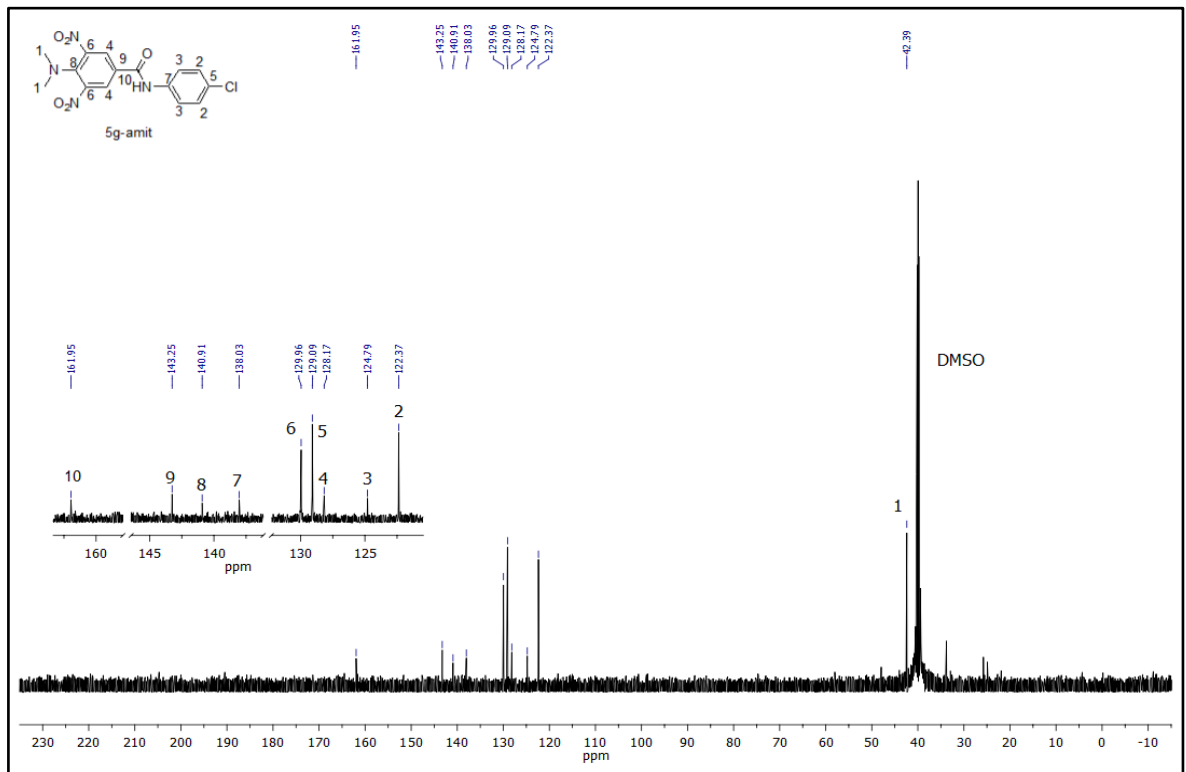
EK 139. *N*-(4-Klorfenil)-4-(dimetilamino)-3,5-dinitrobenzamid (5g-amit) bileşğinin FT-IR Spektrumu



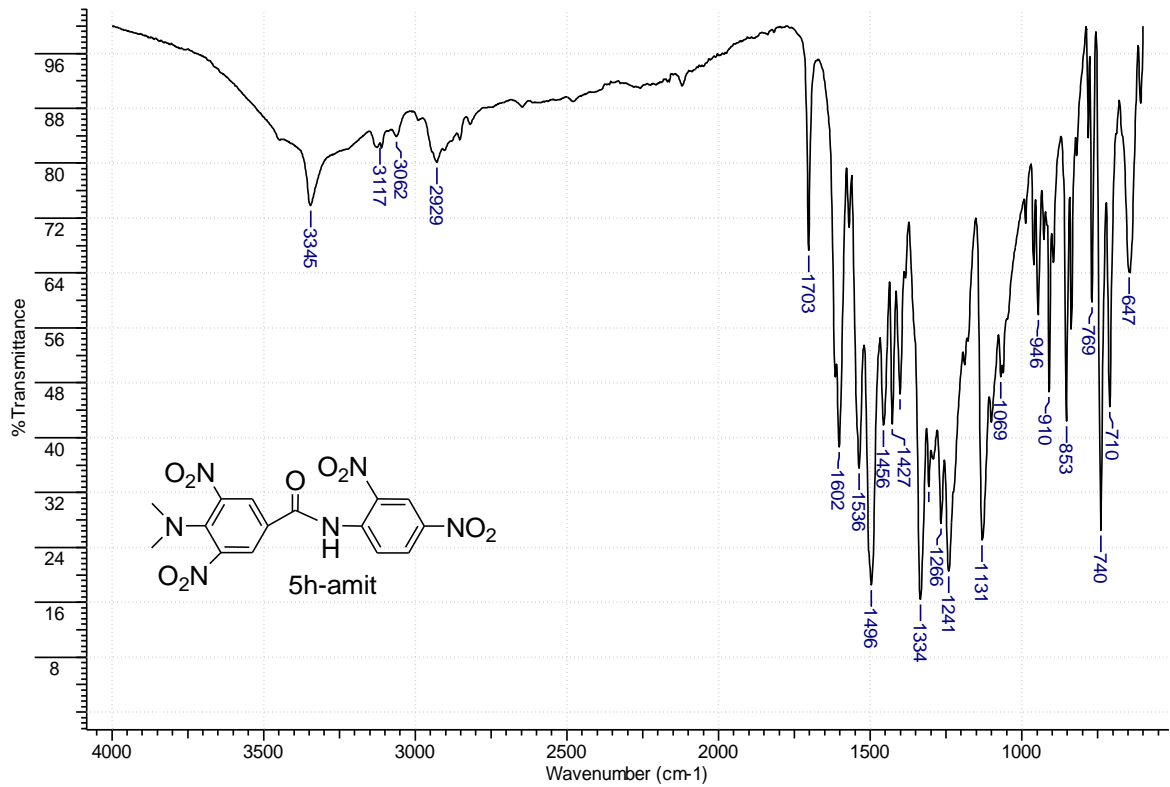
EK 140. *N*-(4-Klorfenil)-4-(dimetilamino)-3,5-dinitrobenzamid (5g-amit) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



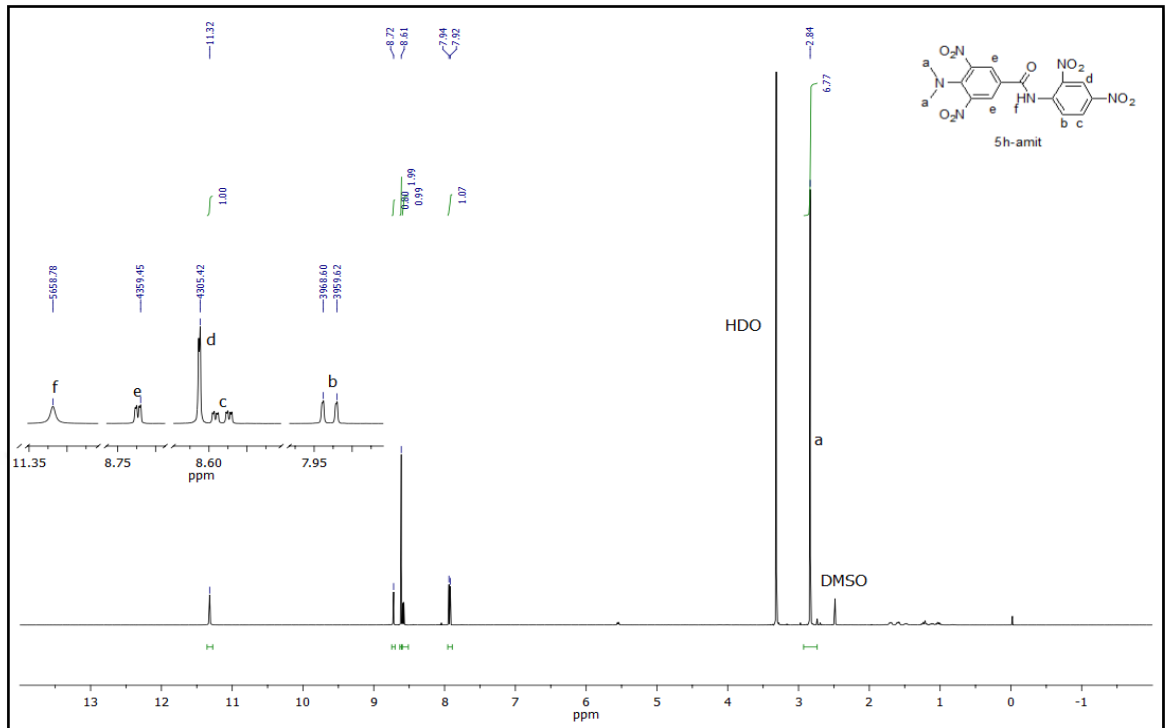
EK 141. *N*-(4-Klorfenil)-4-(dimetilamino)-3,5-dinitrobenzamid (5g-amit) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



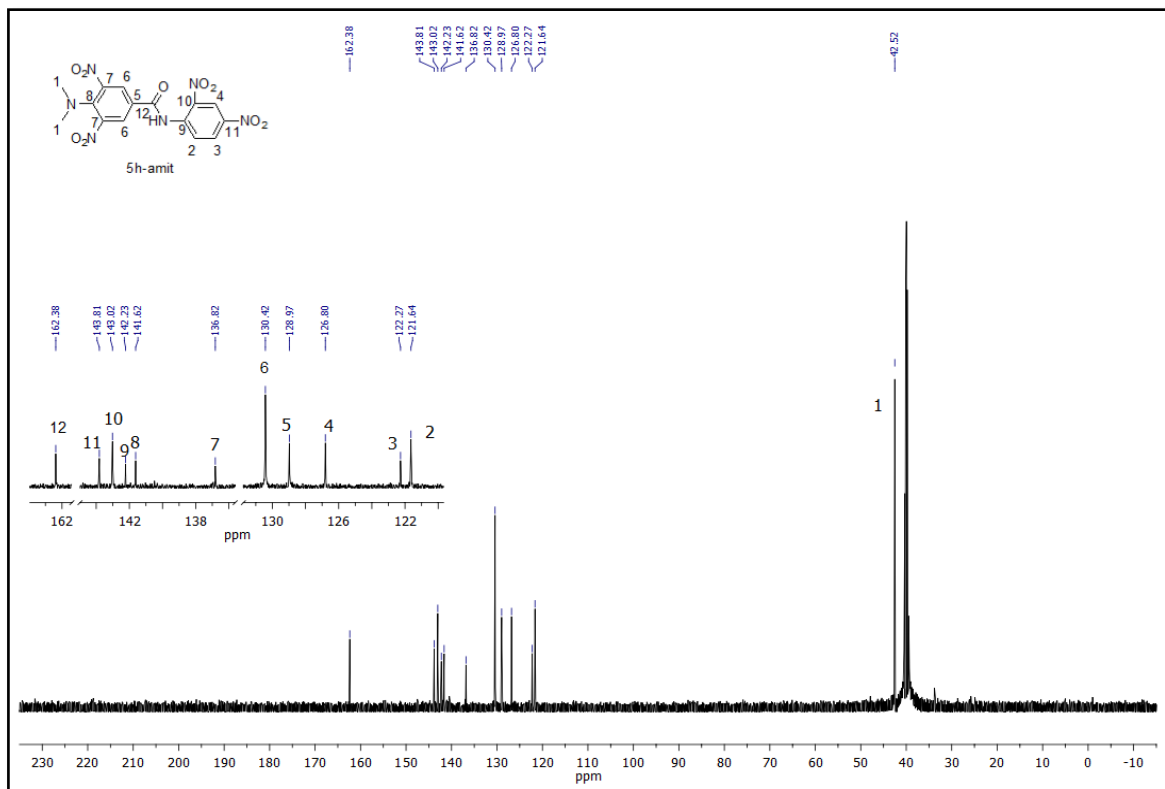
EK 142. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro-*N*-(2,4-dinitrofenil)benzamid (5h-amit) bileşğinin FT-IR Spektrumu



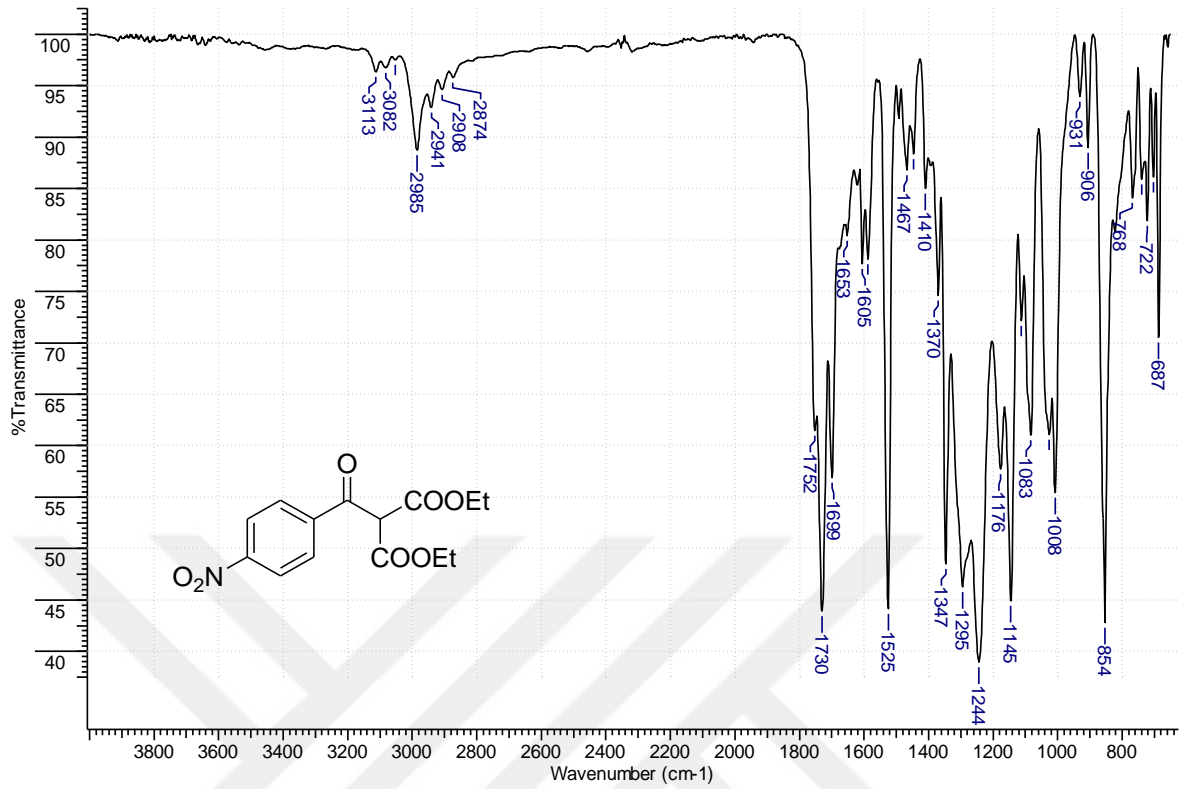
EK 143. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro-*N*-(2,4-dinitrofenil)benzamid (5h-amit) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



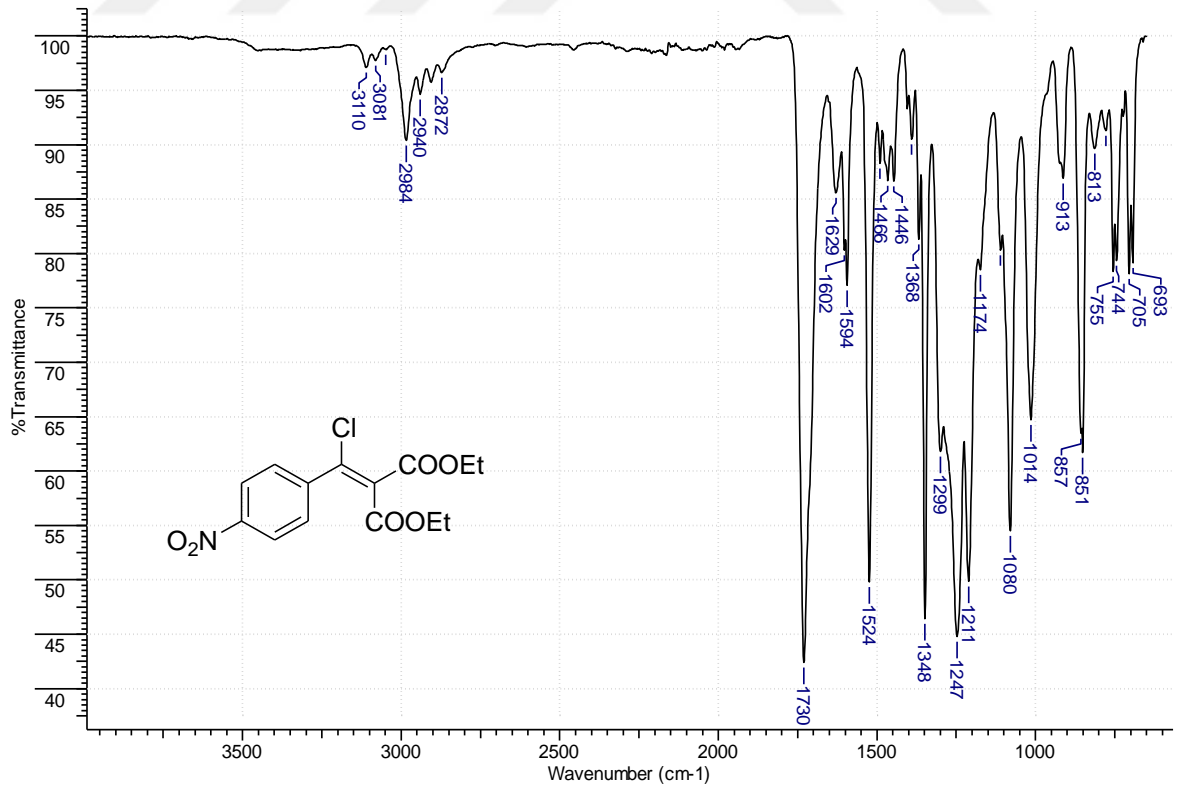
EK 144. 4-(Dimetilamino)-3,5-dinitro-*N*-(2,4-dinitrofenil)benzamid (5h-amit) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



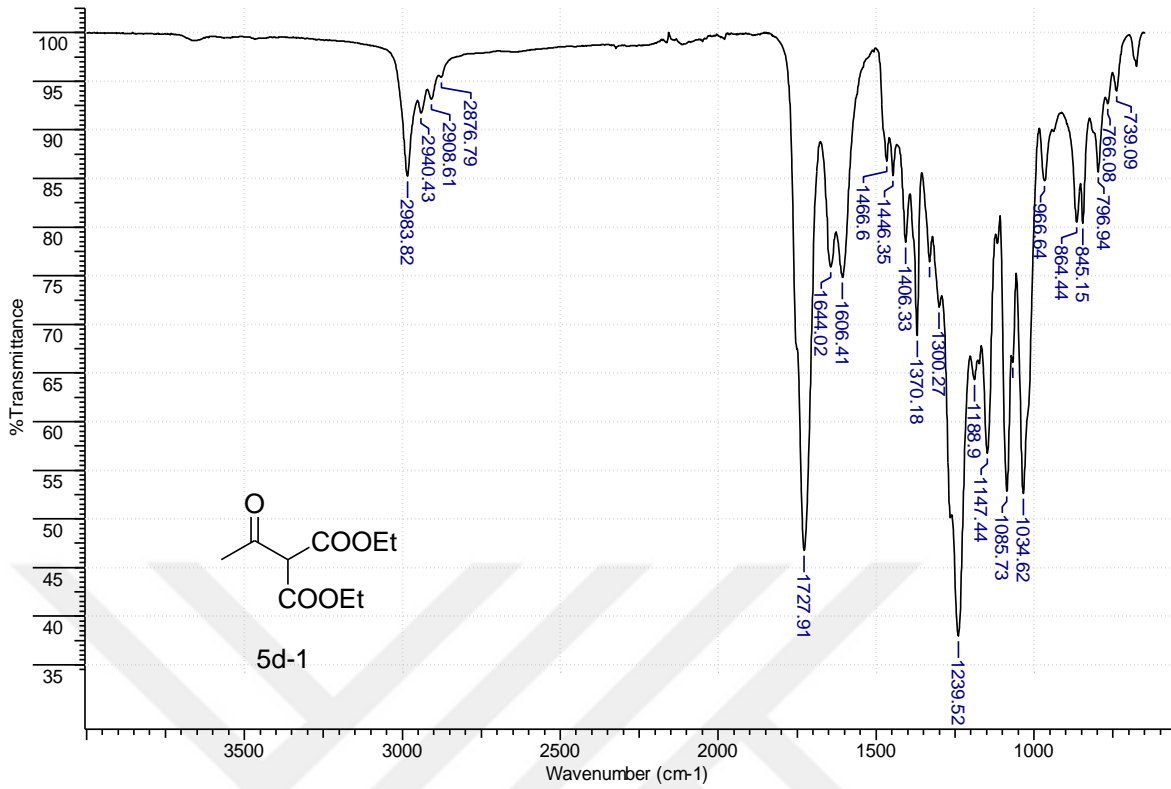
EK 145. Dietil *p*-nitrobenzoilmalonat (5b-1) Bileşğinin IR Spektrumu



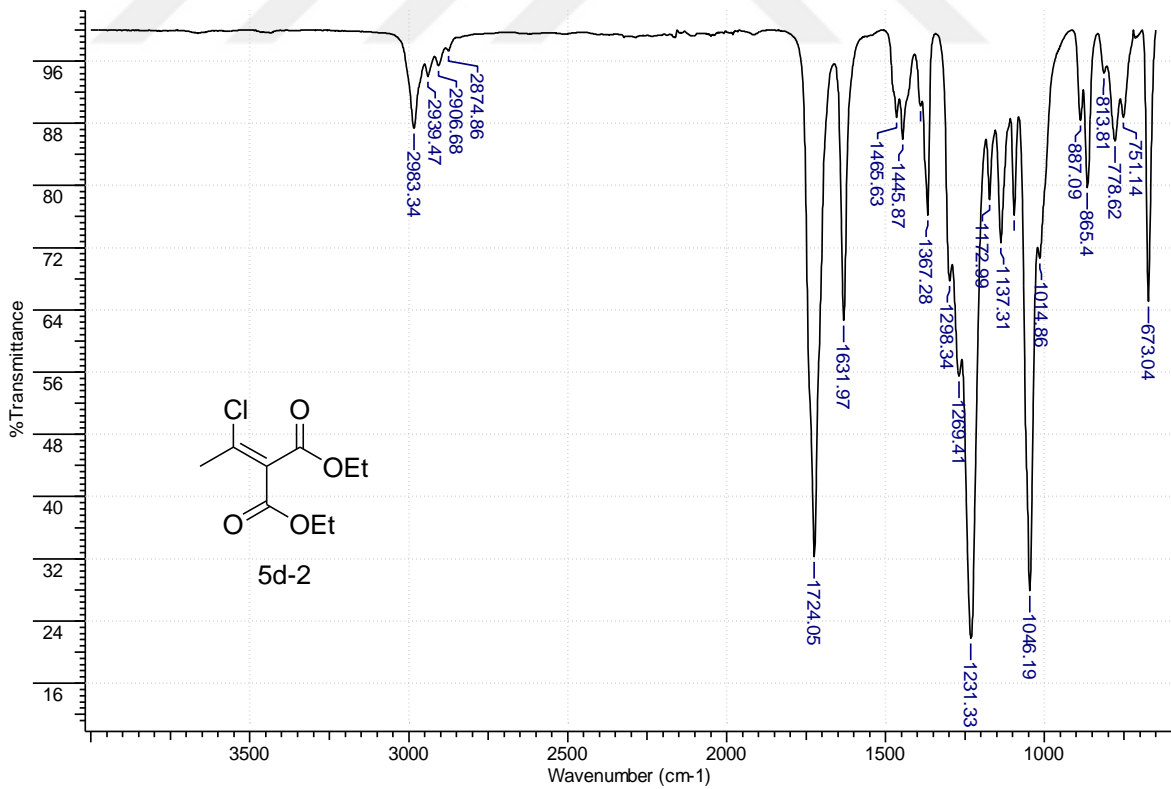
EK 146. Dietil 2-(kloro(4-nitrofenil)metilen)malonat (5b-2) Bileşğinin IR Spektrumu



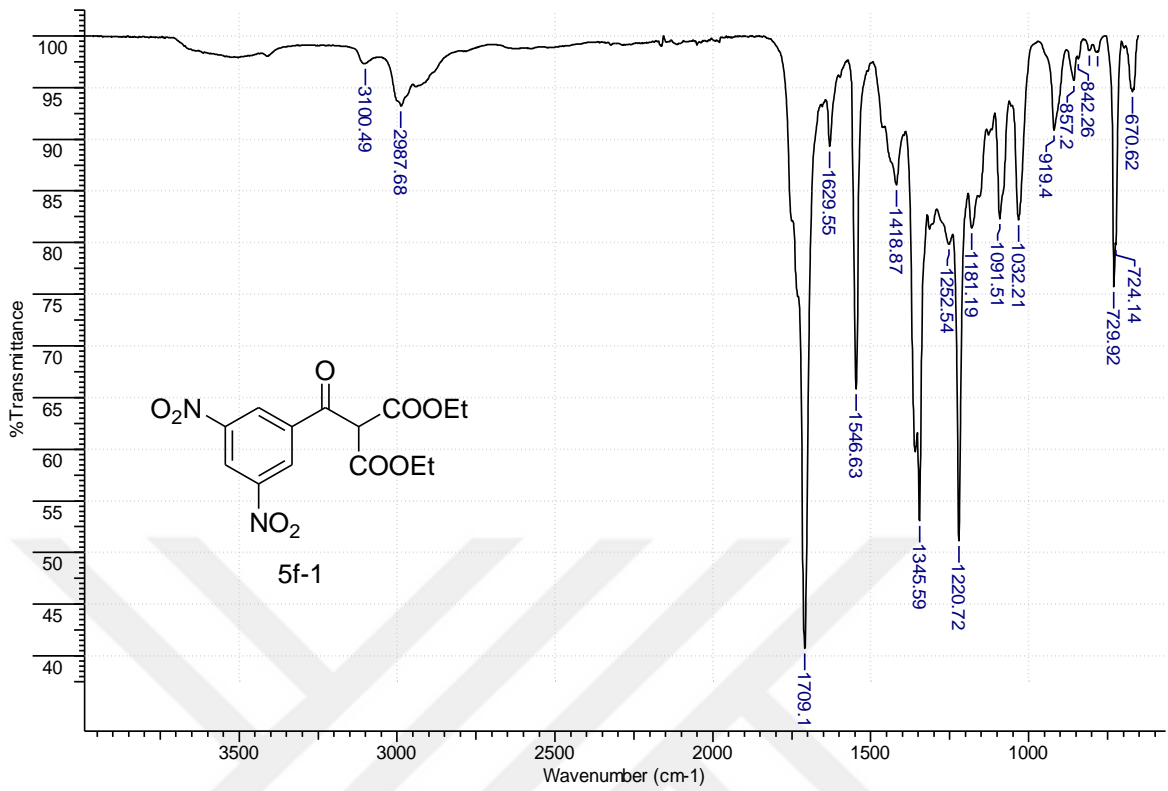
EK 147. Dietil 2-asetilmalonat (5d-1) Bileşinin IR Spektrumu



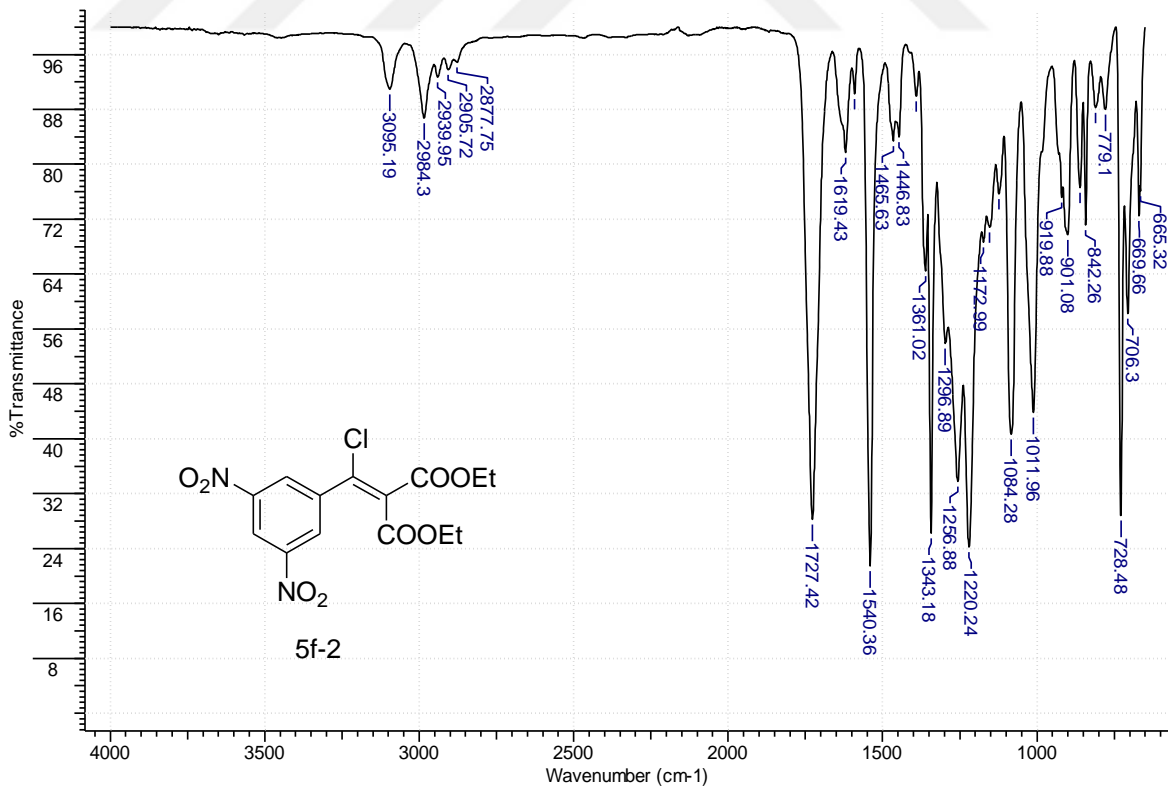
EK 148. Dietil 2-(1-kloroetiliden)malonat (5d-2) Bileşinin IR Spektrumu



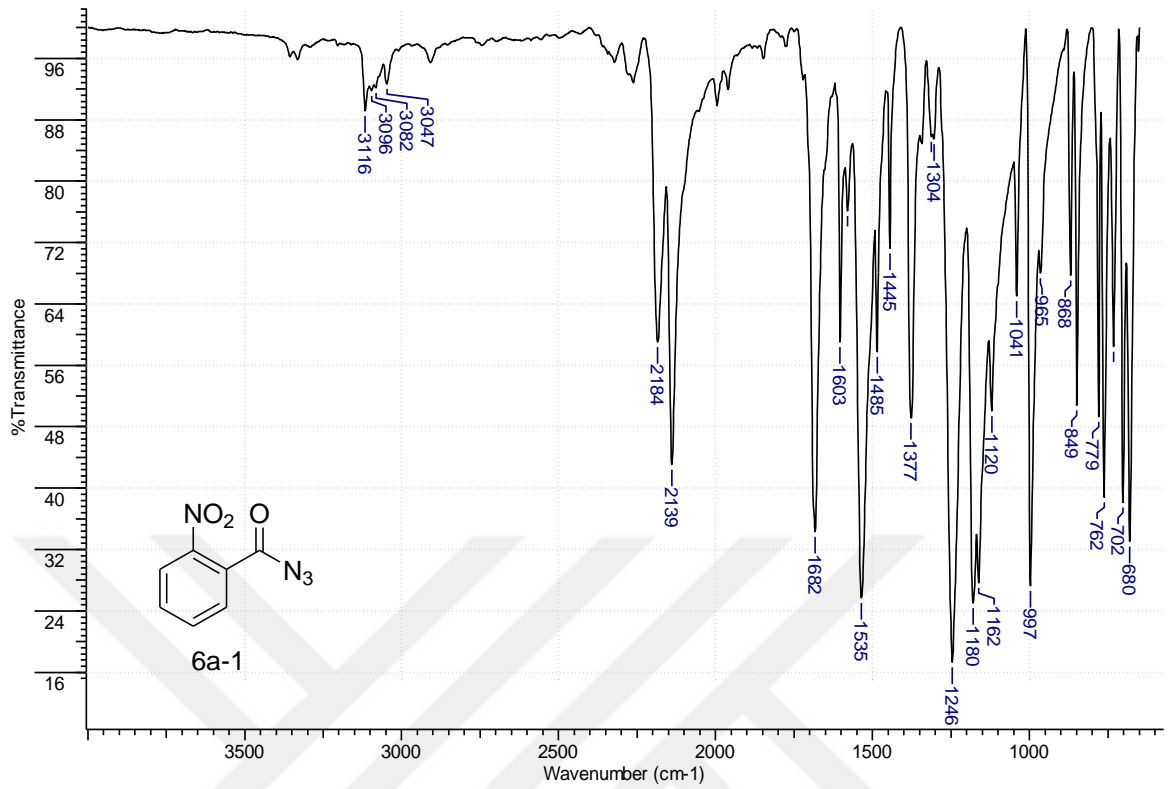
EK 149. Dietil 3,5-dinitrobenzoilmalonat (5f-1) Bileşğinin IR Spektrumu



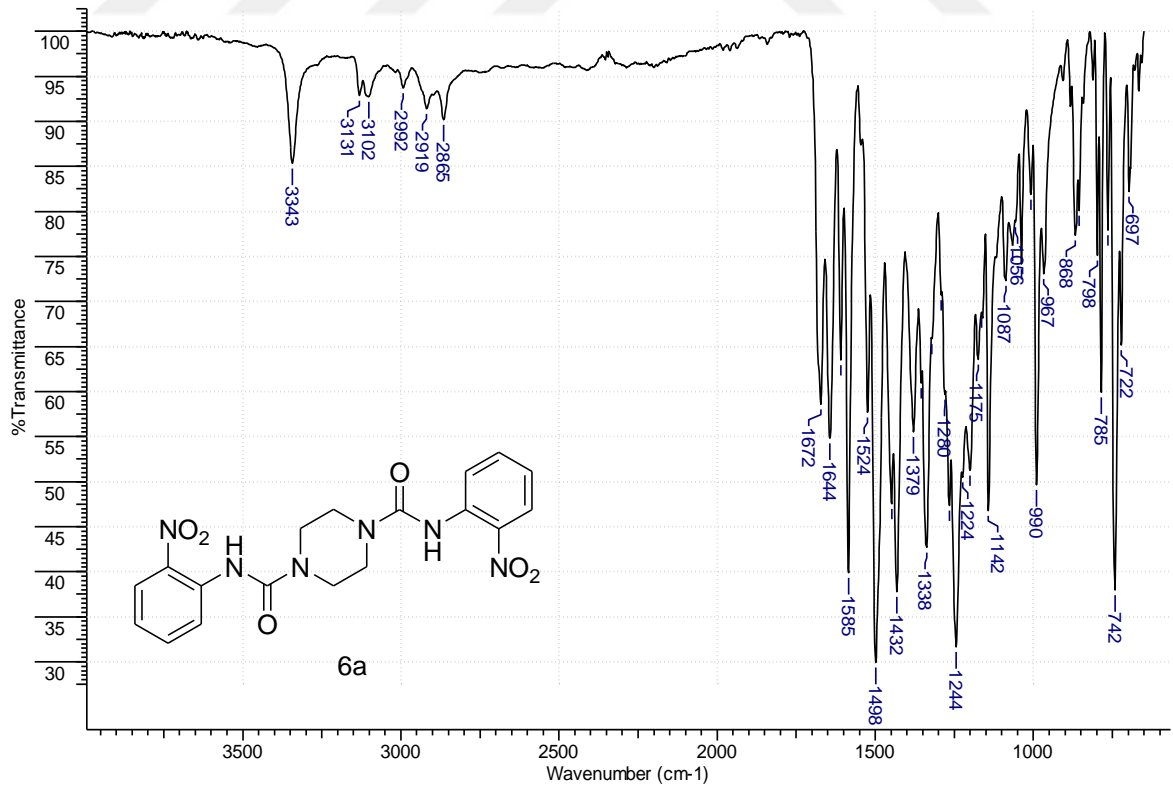
EK 150. Dietil 2-(kloro(3,5-dinitrofenil)metilen)malonat (5f-2) Bileşğinin IR Spektrumu



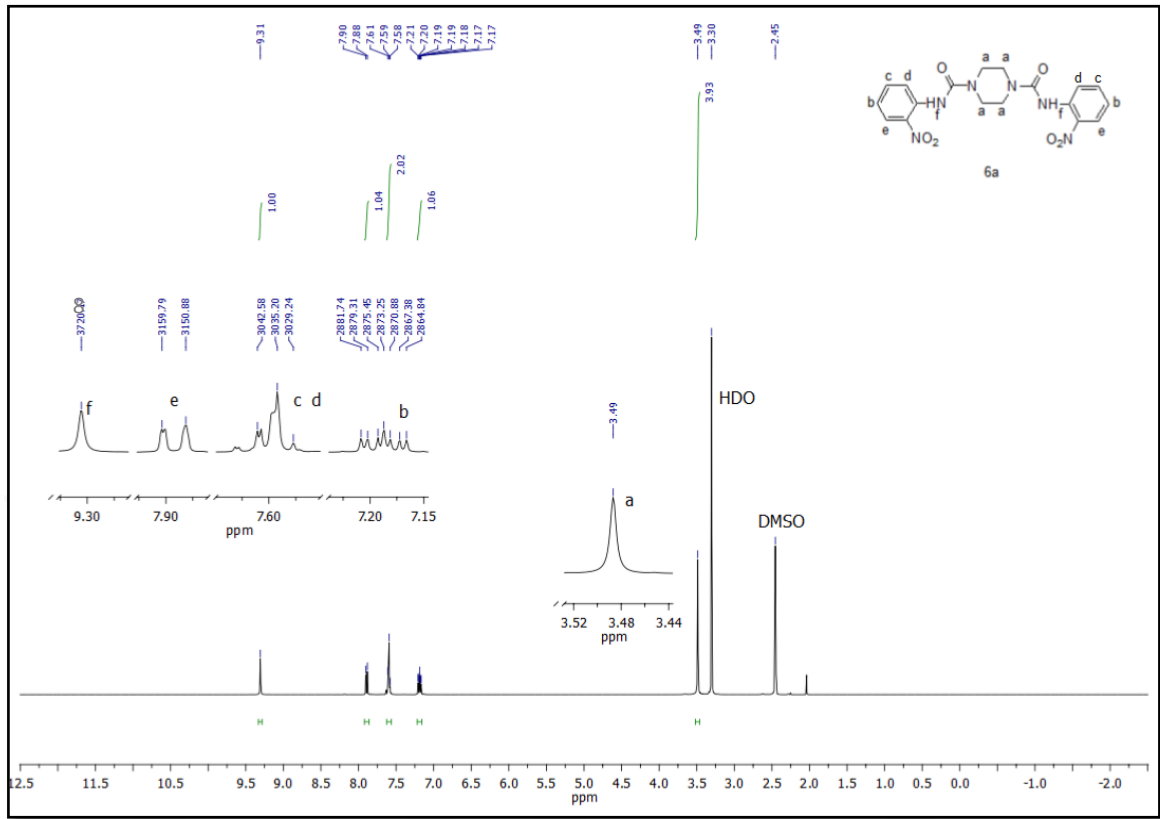
EK 151. 2-Nitrobenzoylazid (6a-1) Bileşğinin IR Spektrumu



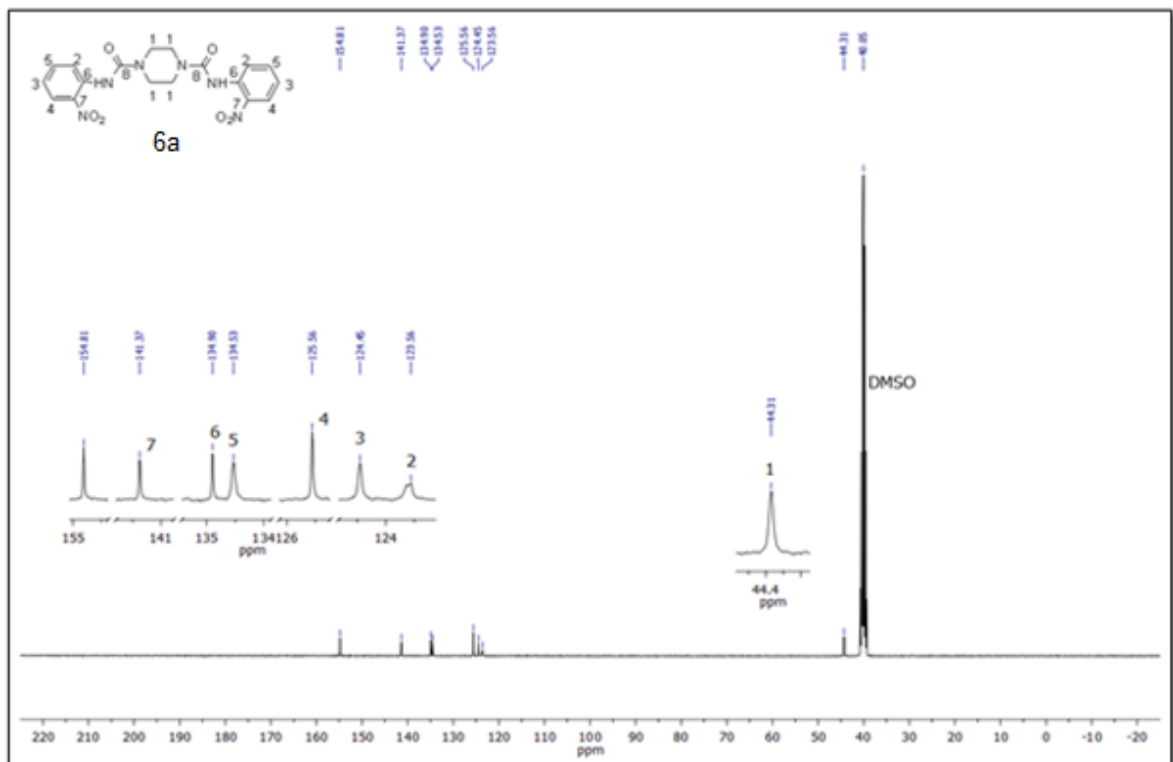
EK 152. *N*¹,*N*⁴-Bis(2-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6a) Bileşğinin IR Spektrumu



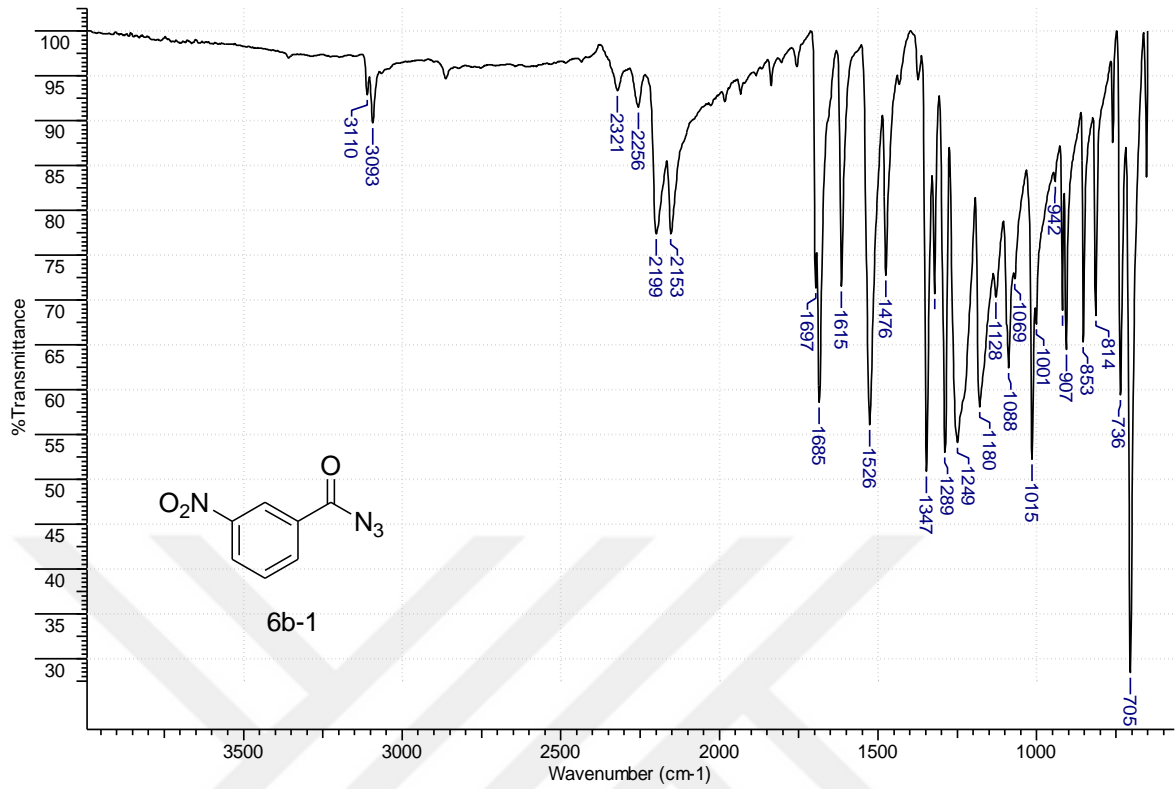
EK 153. *N*¹,*N*⁴-Bis(2-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6a) bileşığının ¹H-NMR Spektrumu



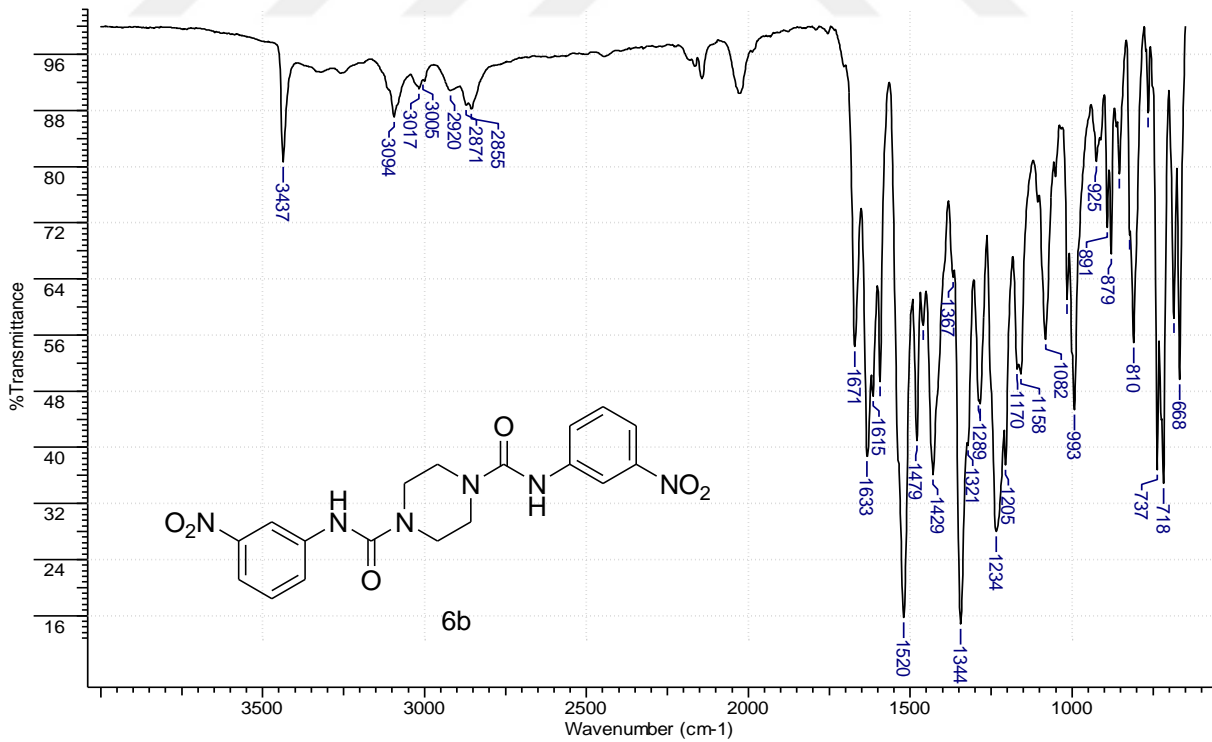
EK 154. *N*¹,*N*⁴-Bis(2-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6a) bileşığının ¹³C-NMR Spektrumu



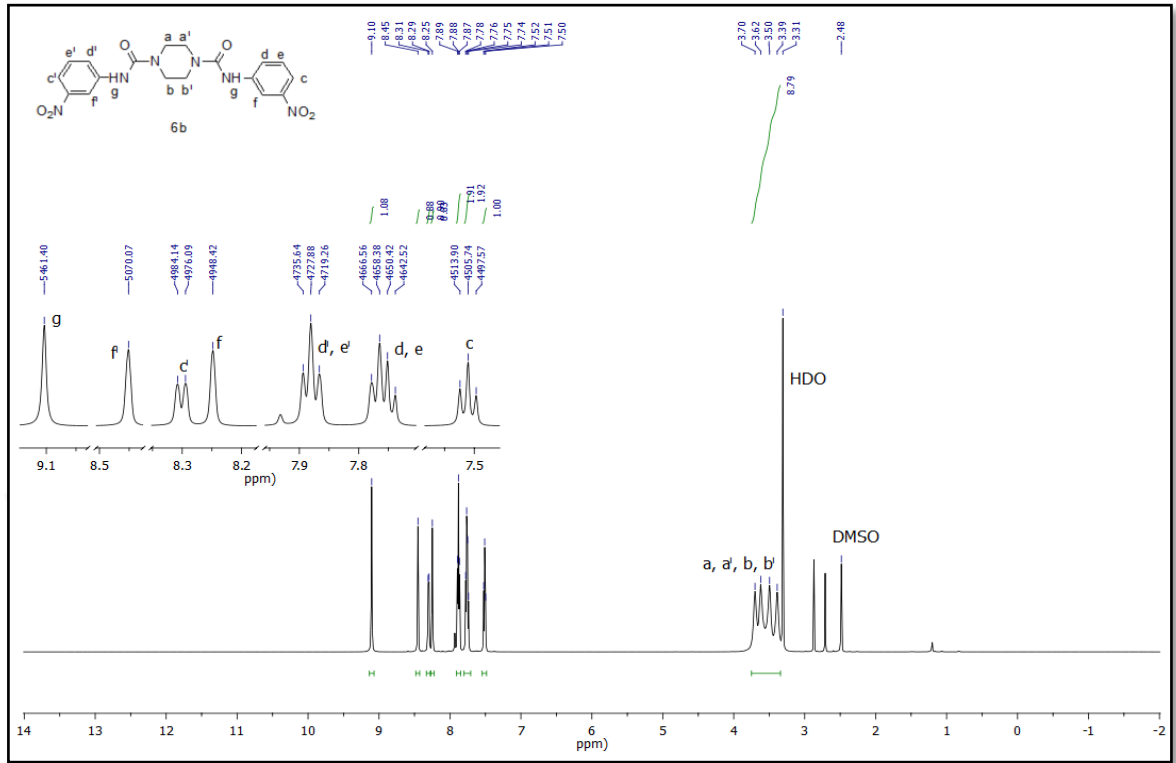
EK 155. 3-Nitrobenzilazit (6b-1) Bileşğinin IR Spektrumu



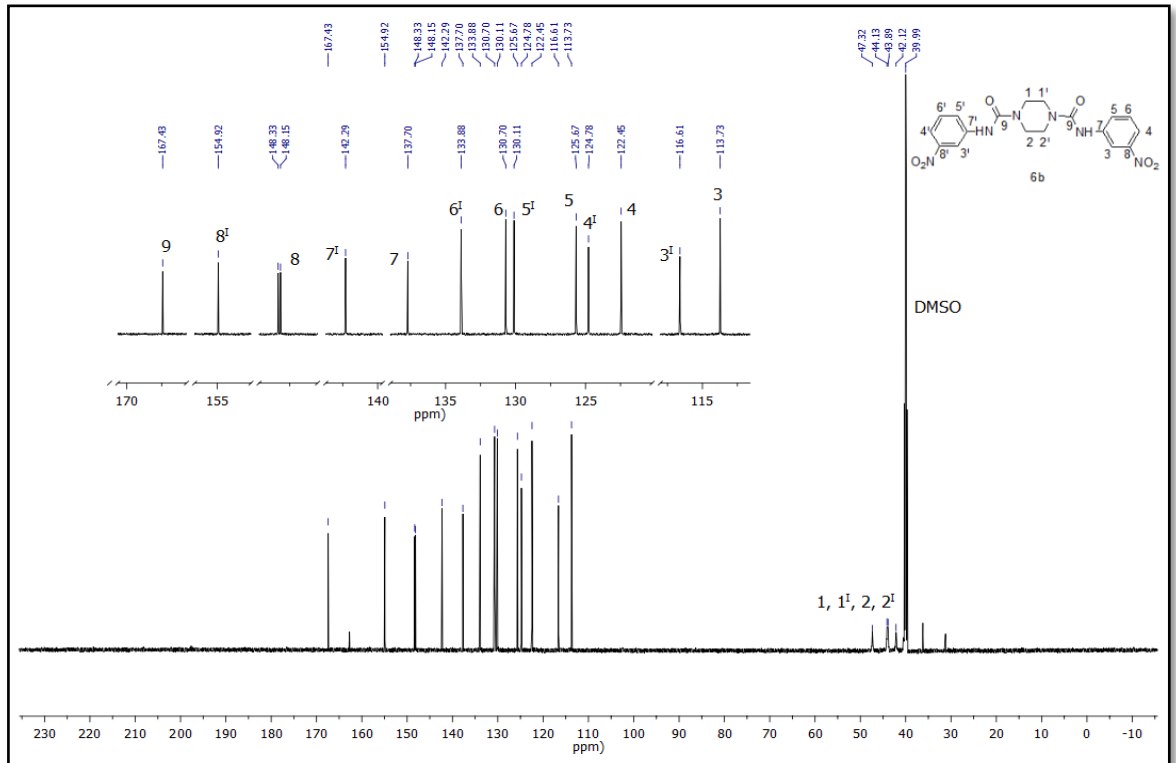
EK 156. *N*¹,*N*⁴-Bis(3-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6b) bileşğinin IR Spektrumu



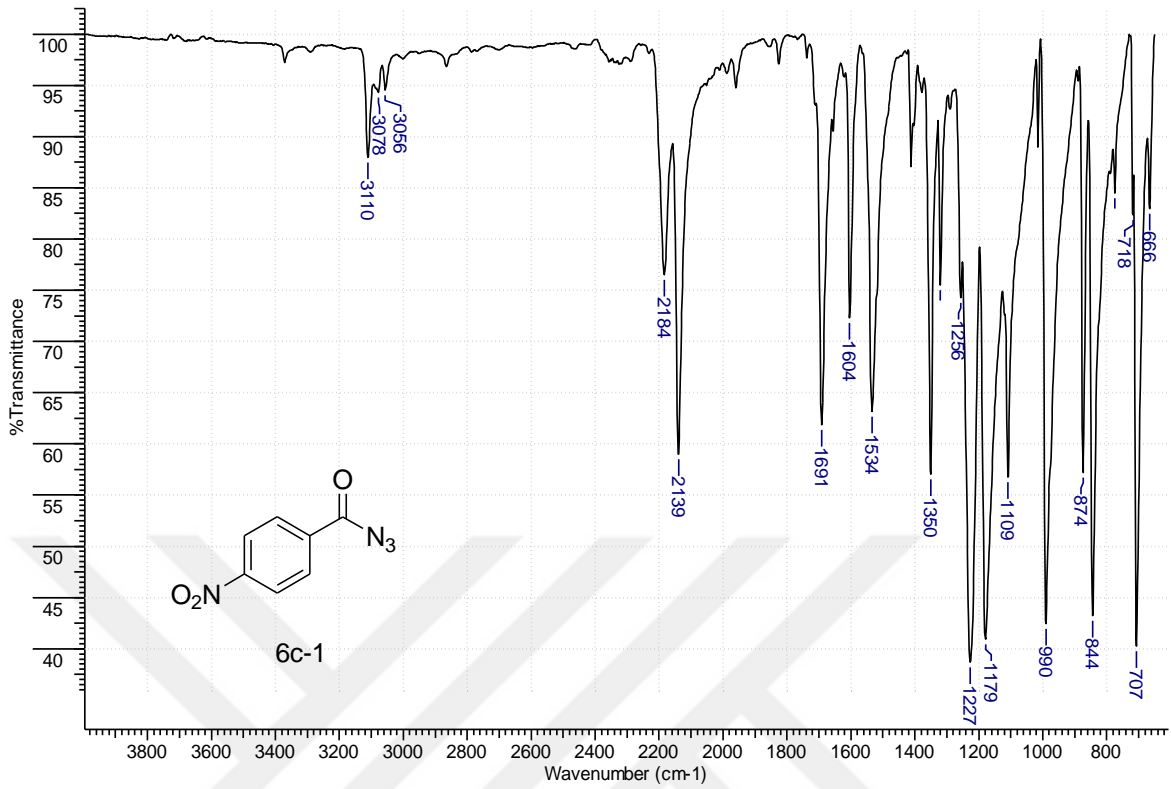
EK 157. N^1,N^4 -Bis(3-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6b) bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



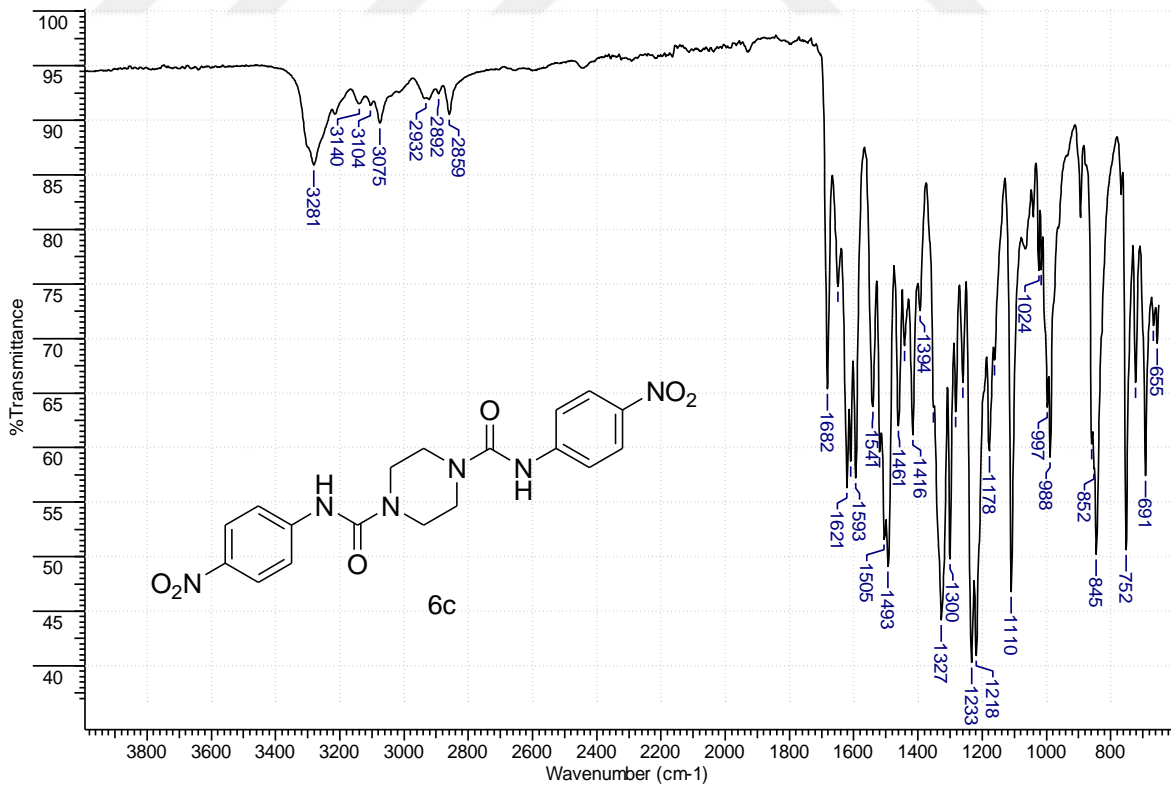
EK 158. N^1,N^4 -Bis(3-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6b) bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



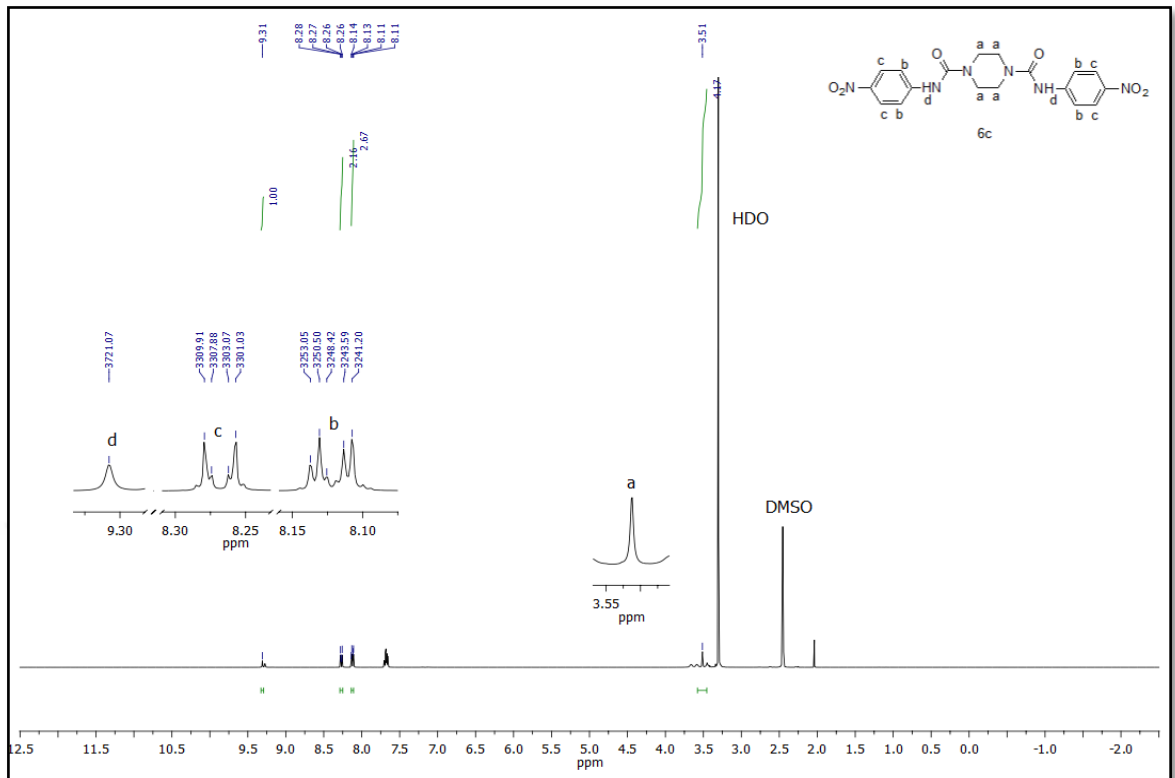
EK 159. 4-Nitrobenzoilazit (6c-1) Bileşiminin IR Spektrumu



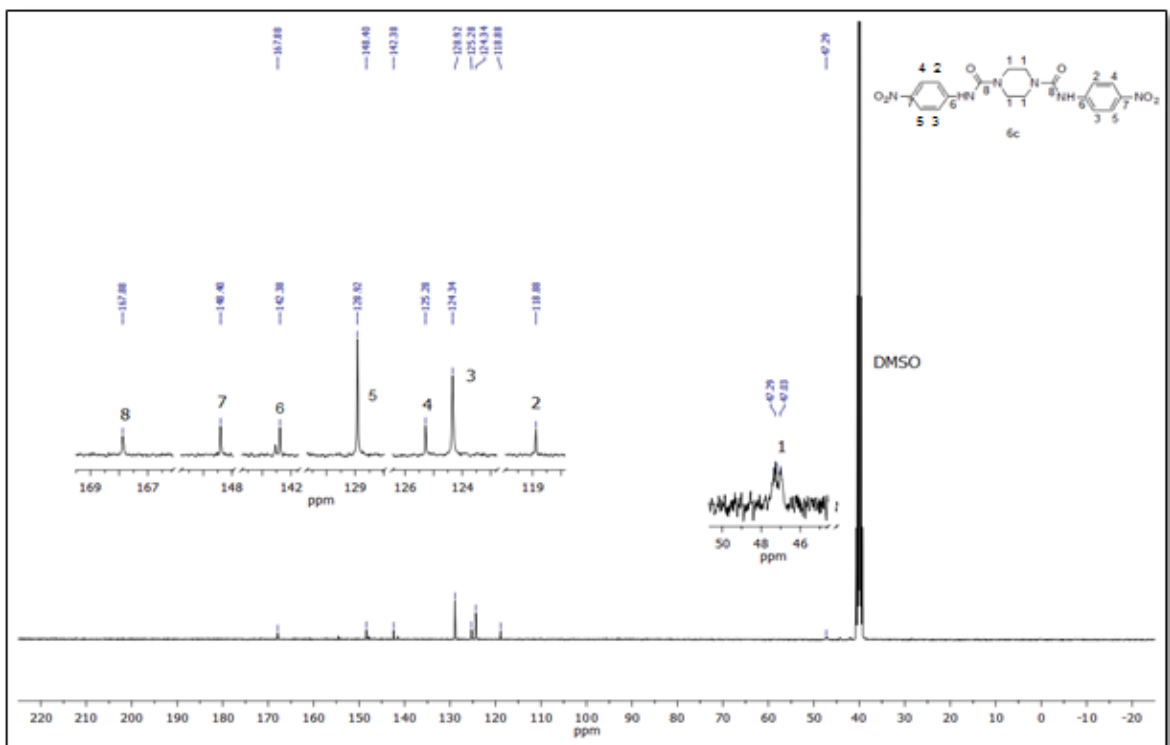
EK 160. *N*¹,*N*⁴-Bis(4-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6c) Bileşiminin IR Spektrumu



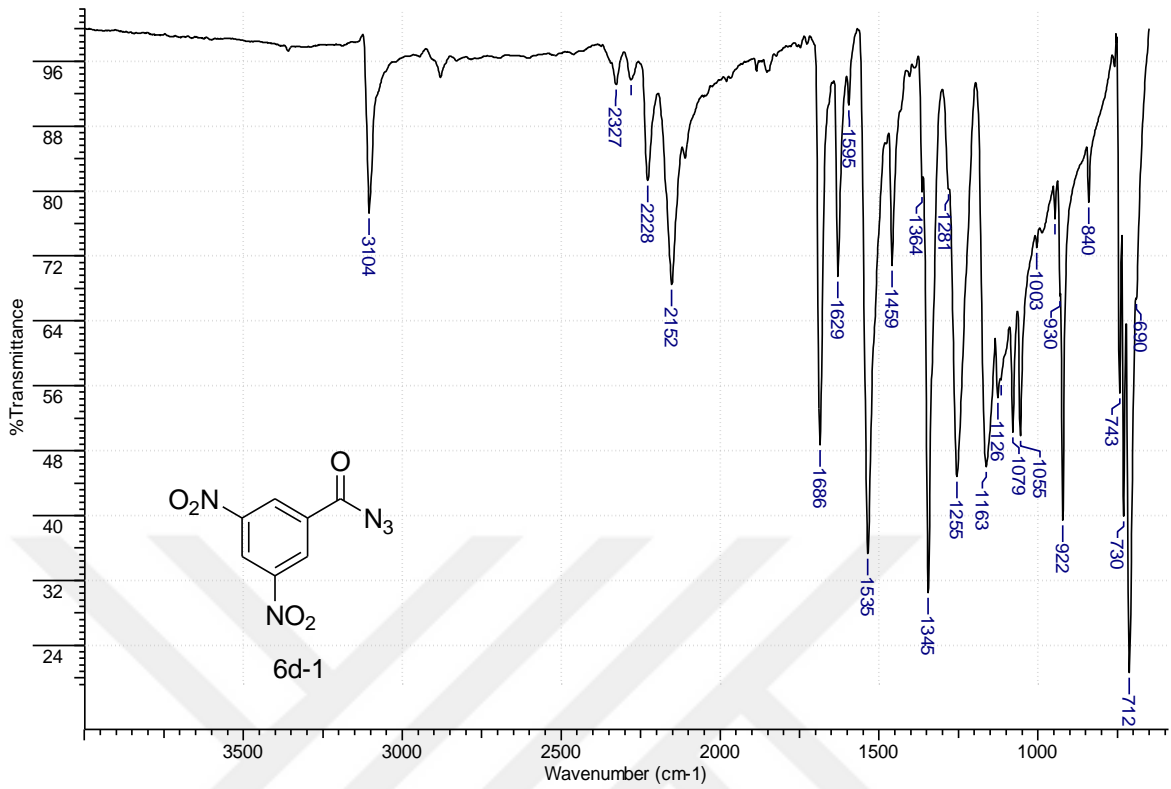
EK 161. N^1,N^4 -Bis(4-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6c) bileşığının $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



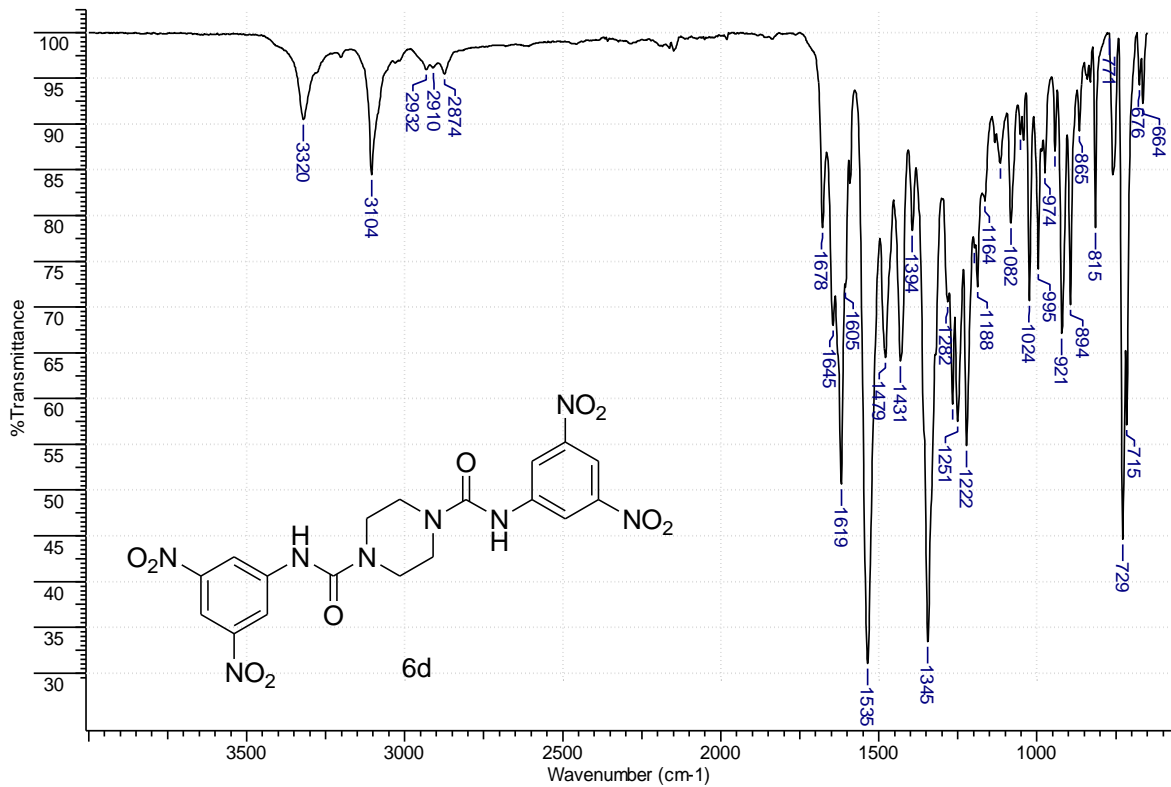
EK 162. N^1,N^4 -Bis(4-nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6c) bileşığının $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



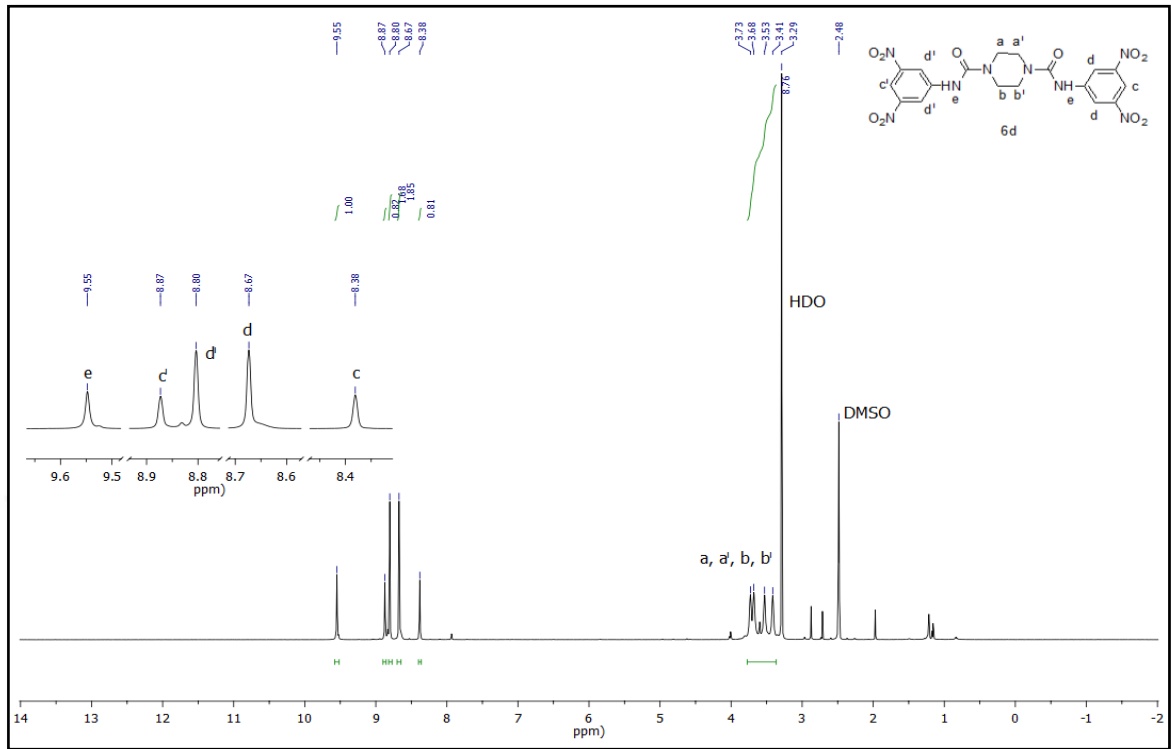
EK 163. 3,5-Dinitrobenzoilazit (6d-1) Bileşiminin IR Spektrumu



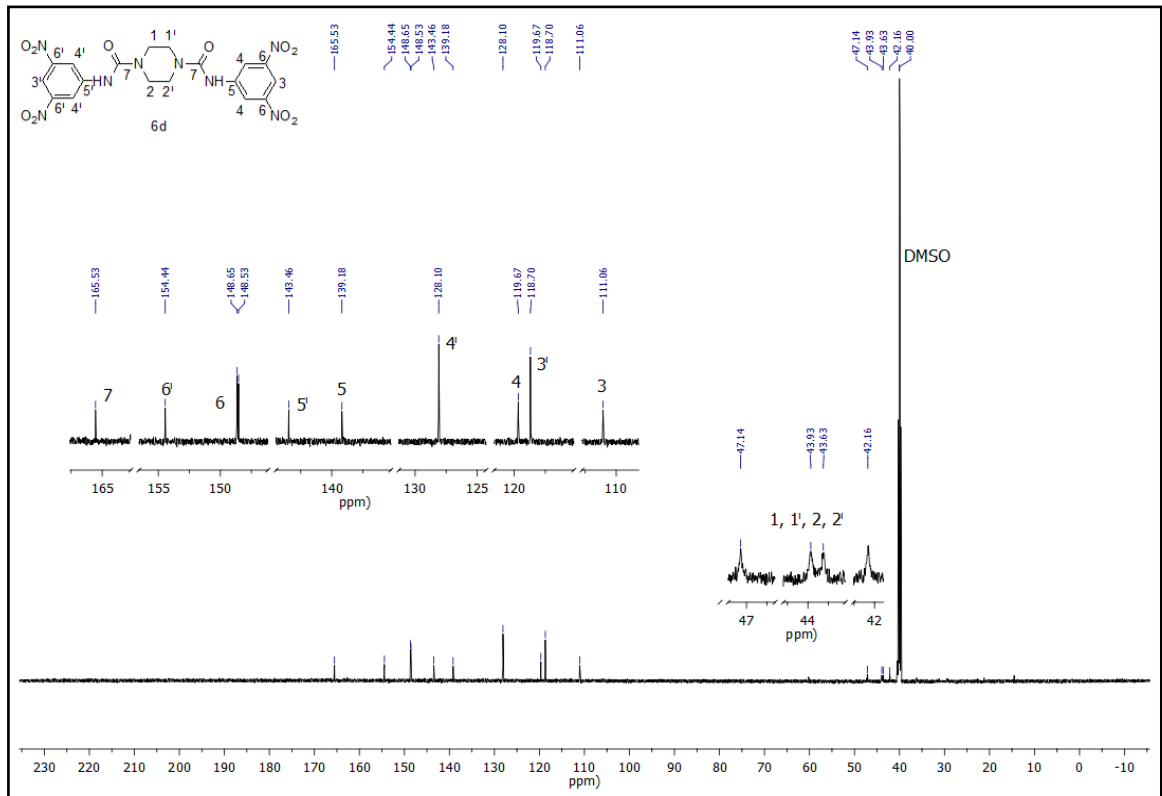
EK 164. *N*¹,*N*⁴-Bis(3,5-dinitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6d) Bileşiminin IR Spektrumu



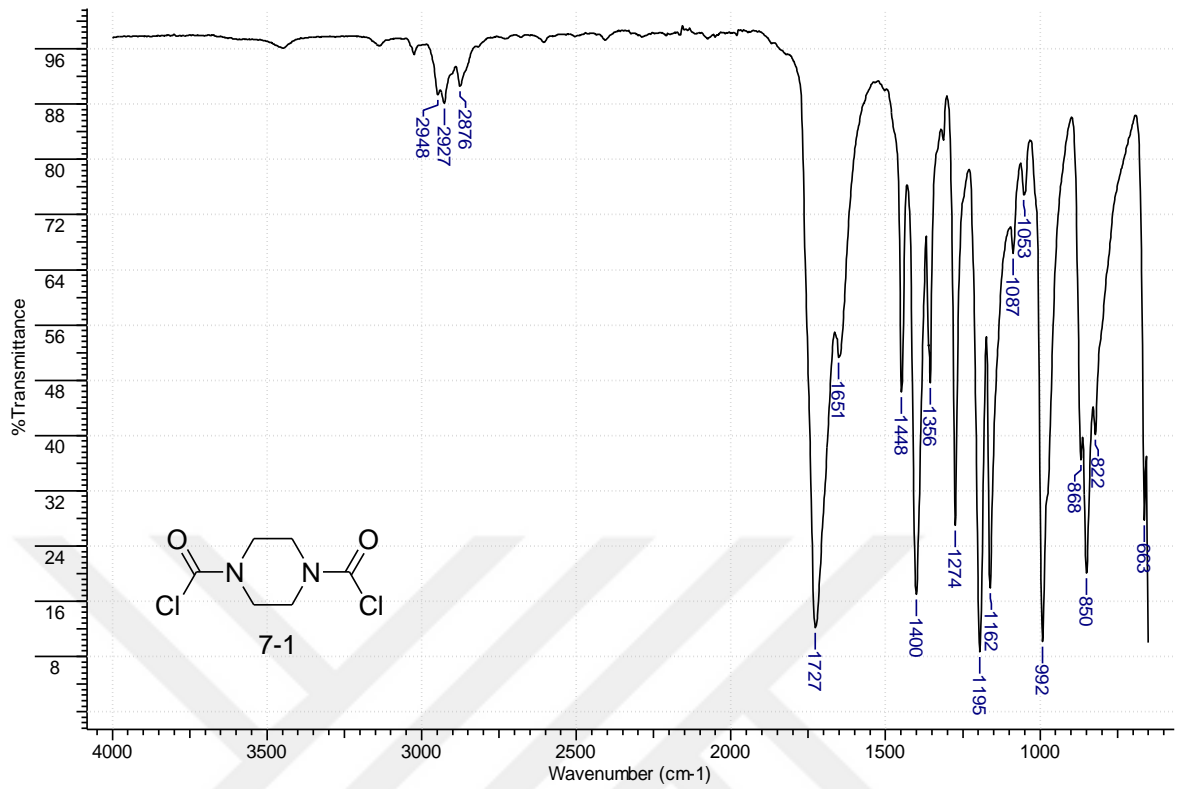
EK 165. N^1, N^4 -Bis(3,5-dinitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6d) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



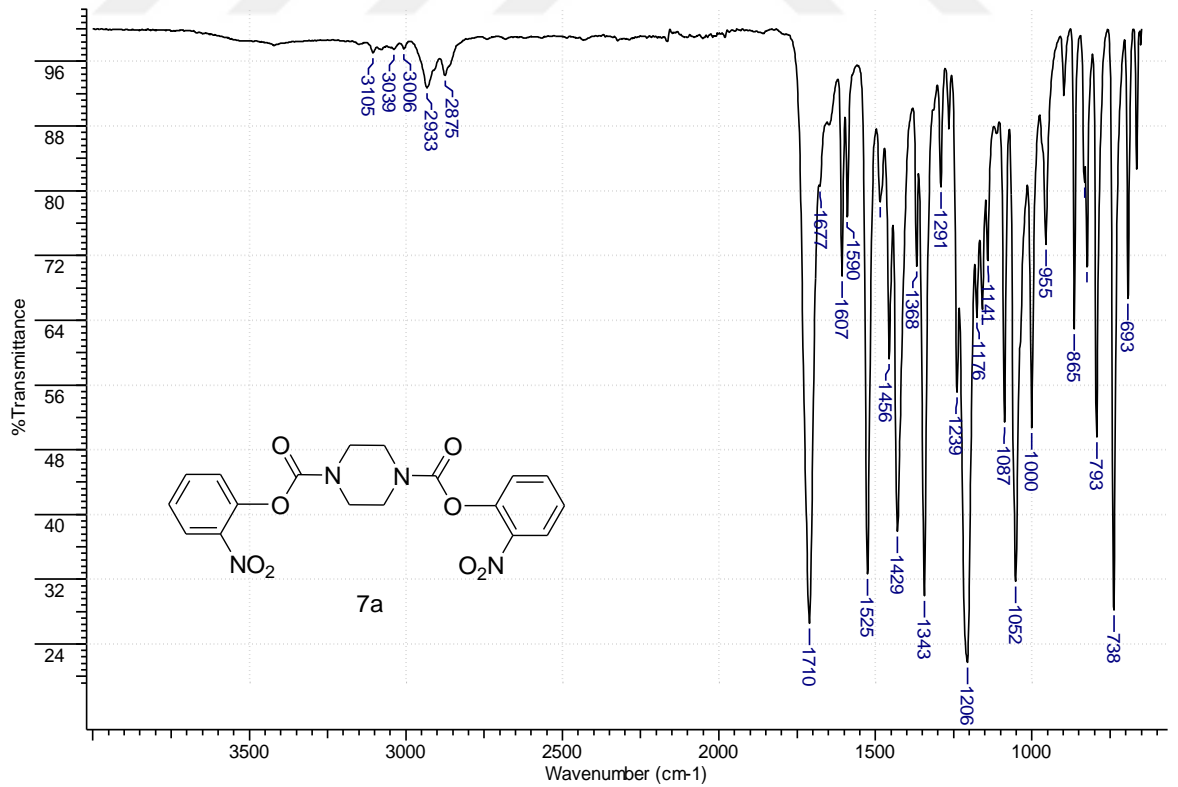
EK 166. N^1, N^4 -Bis(3,5-dinitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksamit (6d) Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



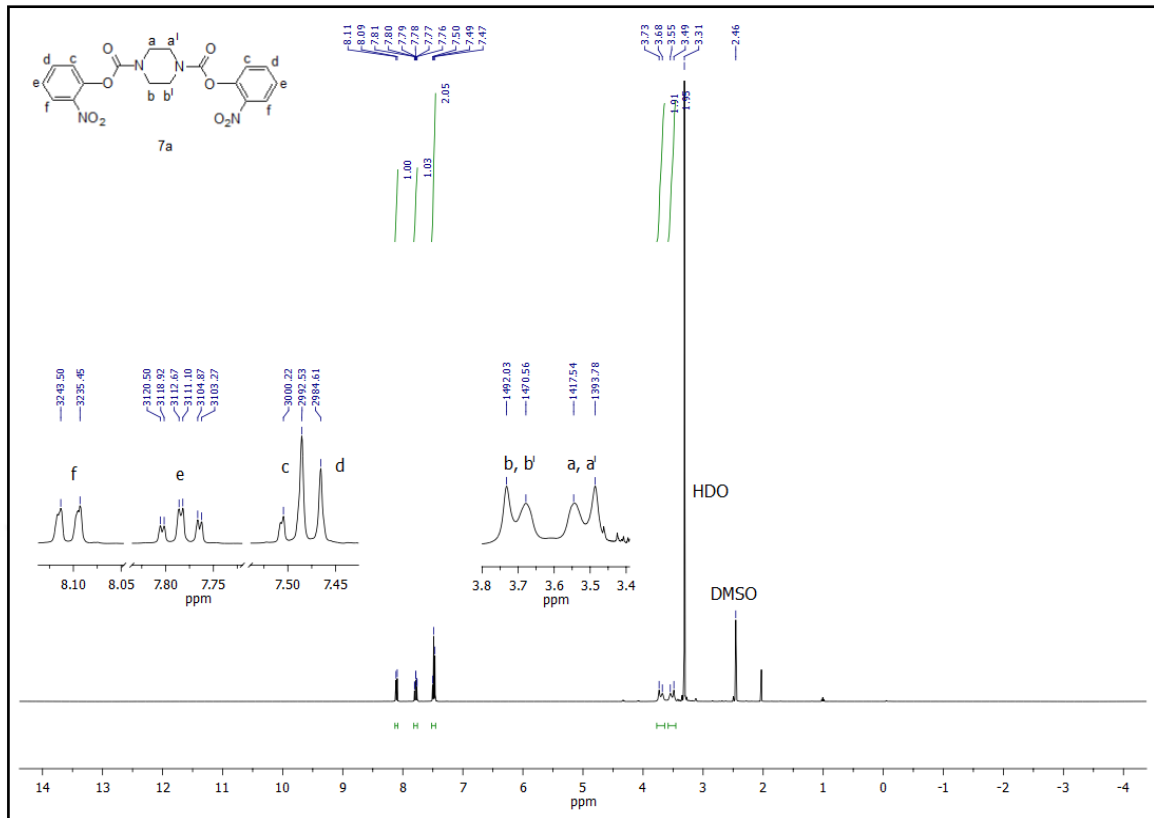
EK 167. 1,4-Bis(klorokarbonil)piperazin (7-1) Bileşğinin IR Spektrumu



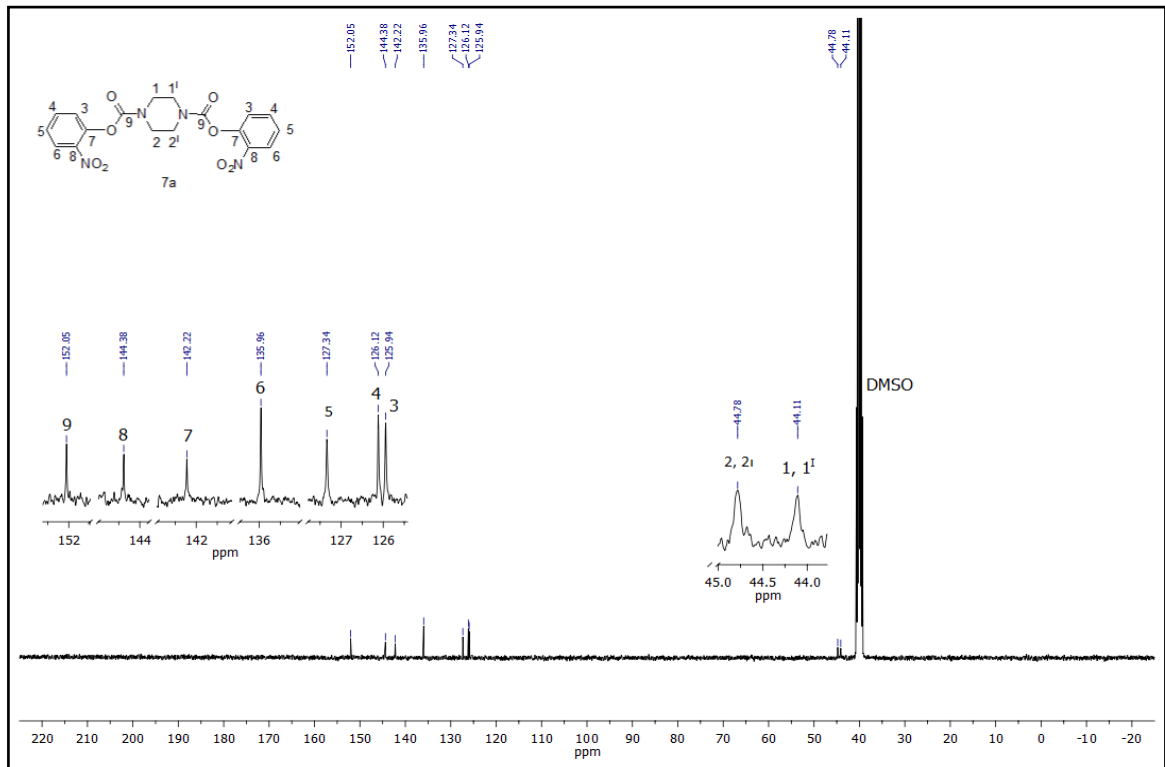
EK 168. Bis(2-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7a) Bileşğinin IR Spektrumu



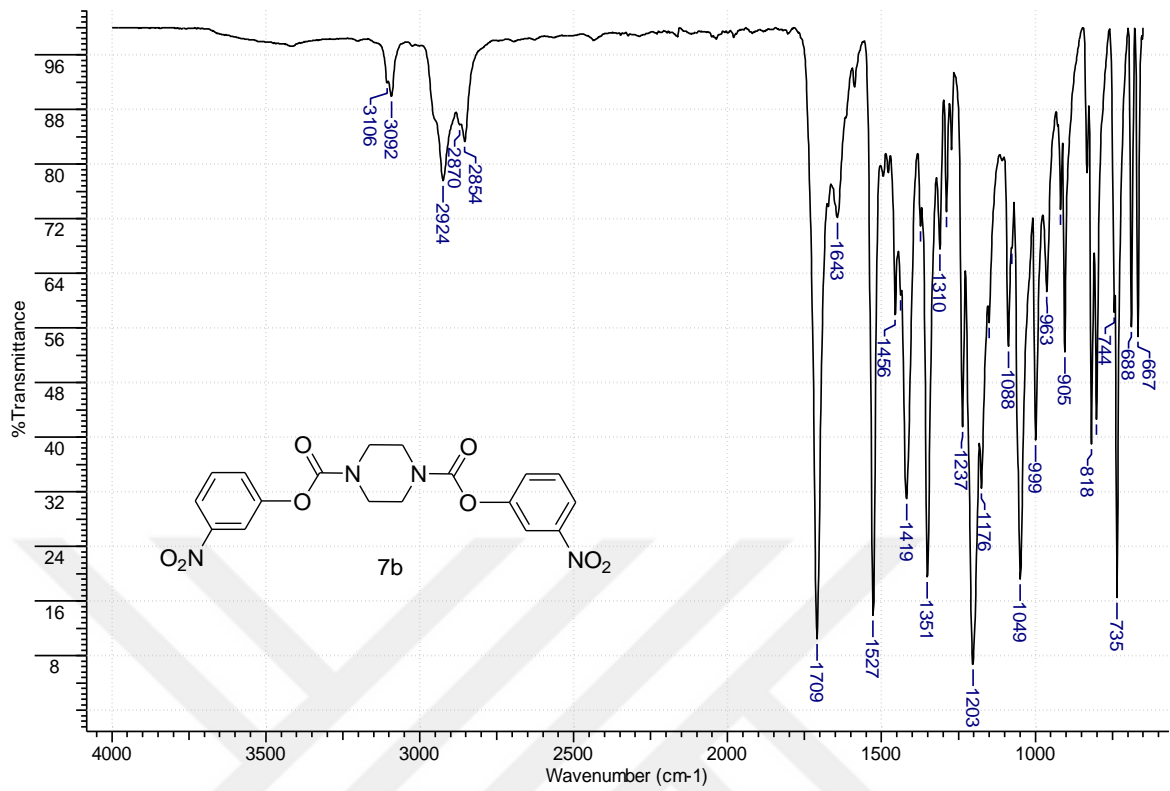
EK 169. Bis(2-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7a) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



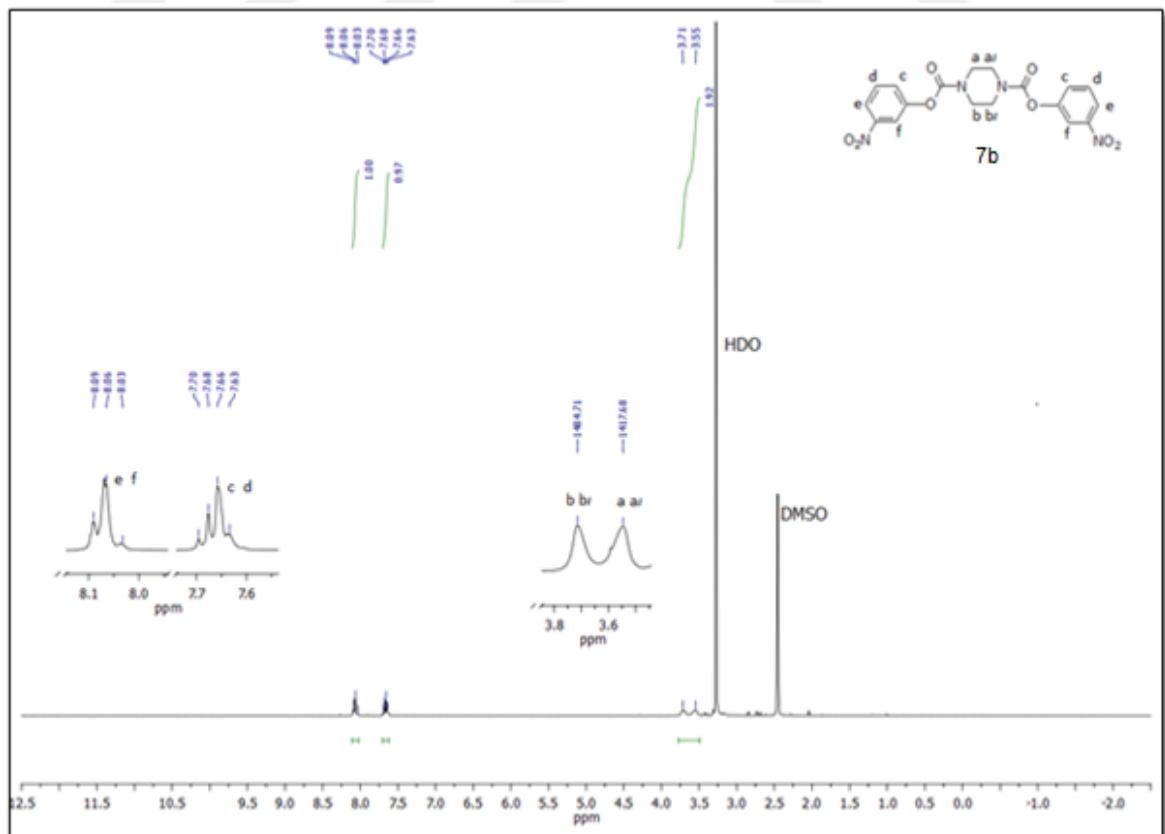
EK 170. Bis(2-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7a) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



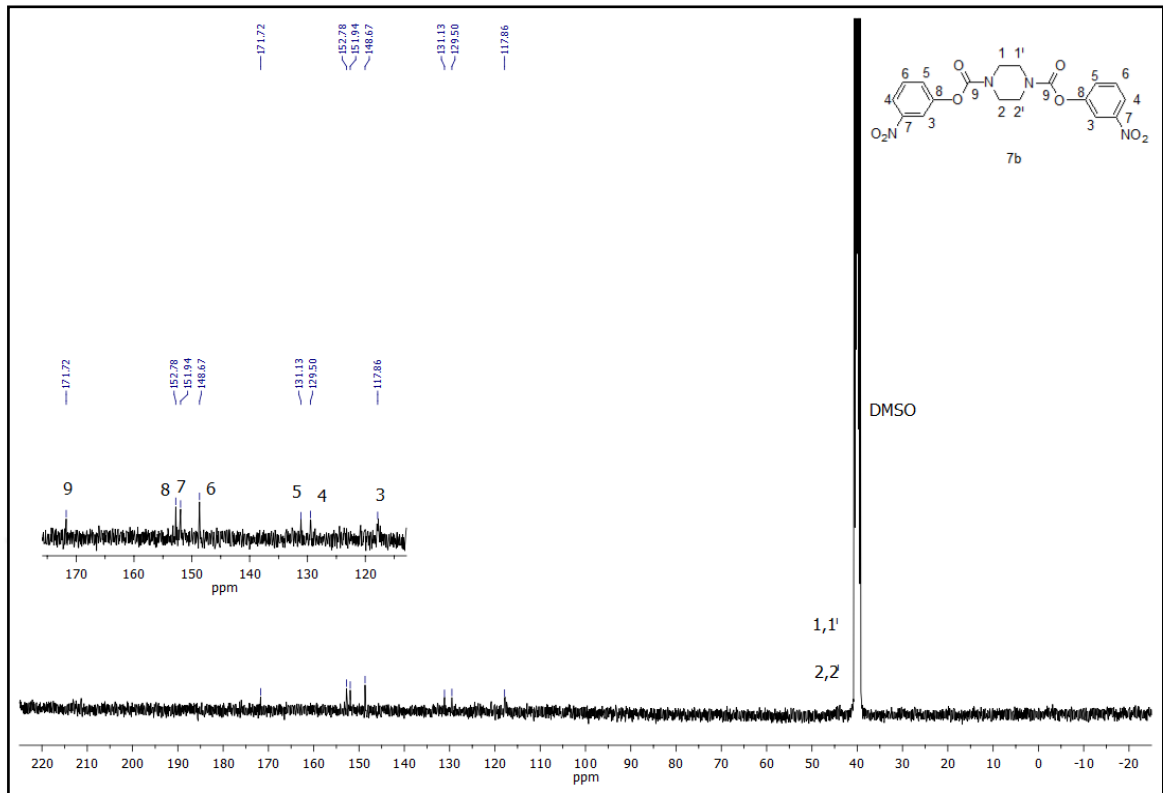
EK 171. Bis(3-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7b) Bileşğinin IR Spektrumu



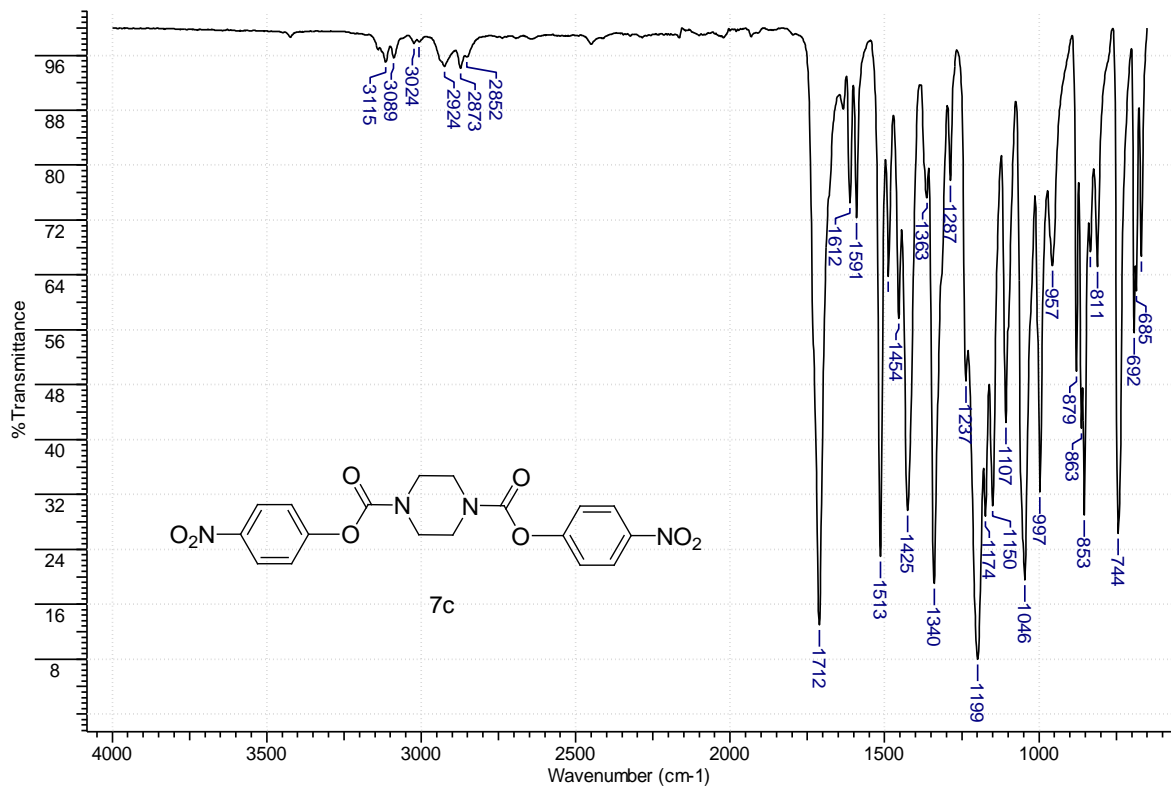
EK 172. Bis(3-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7b) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



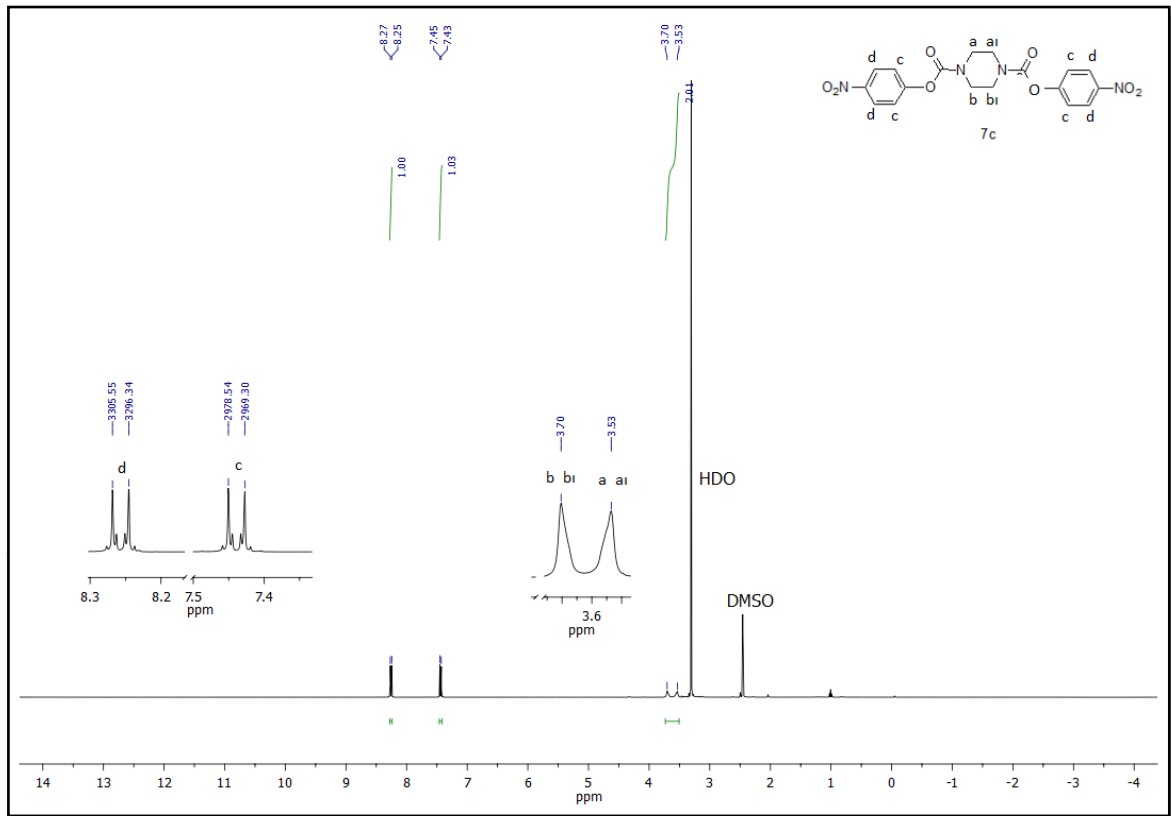
EK 173. Bis(3-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7b) bileşiminin ¹³C-NMR Spektrumu



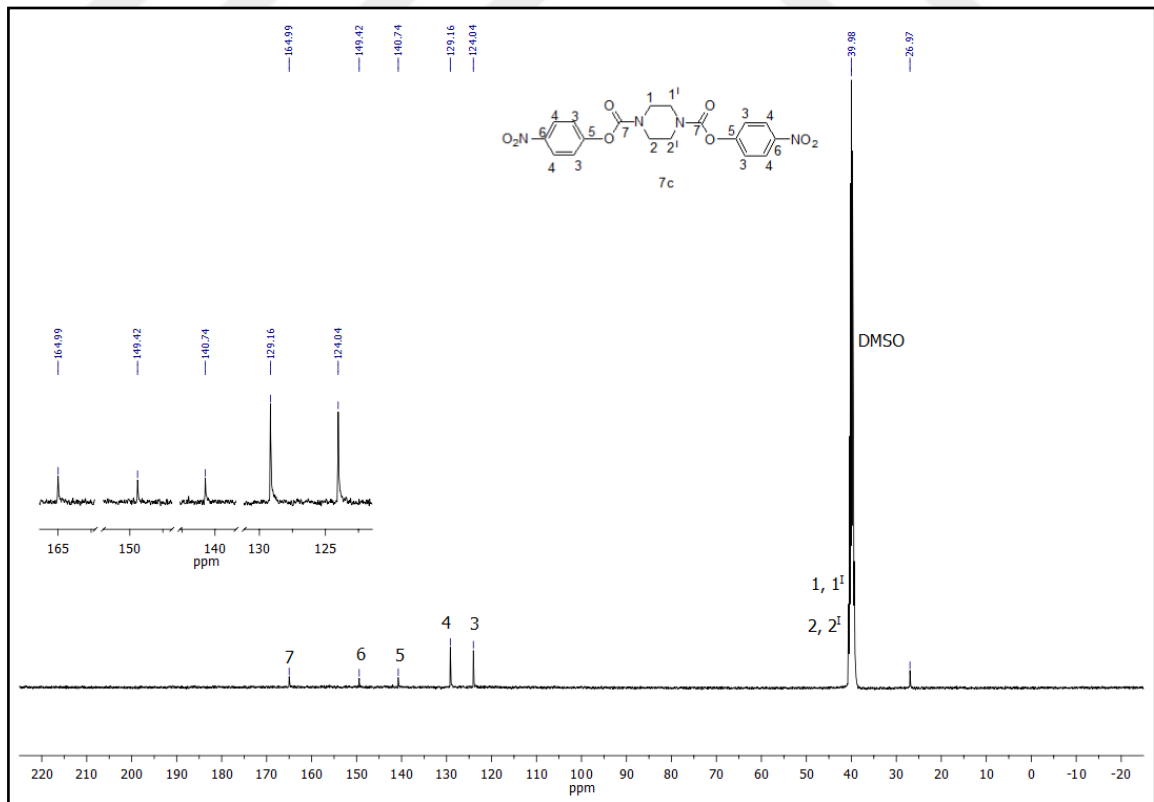
EK 174. Bis(4-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7c) Bileşiminin IR Spektrumu



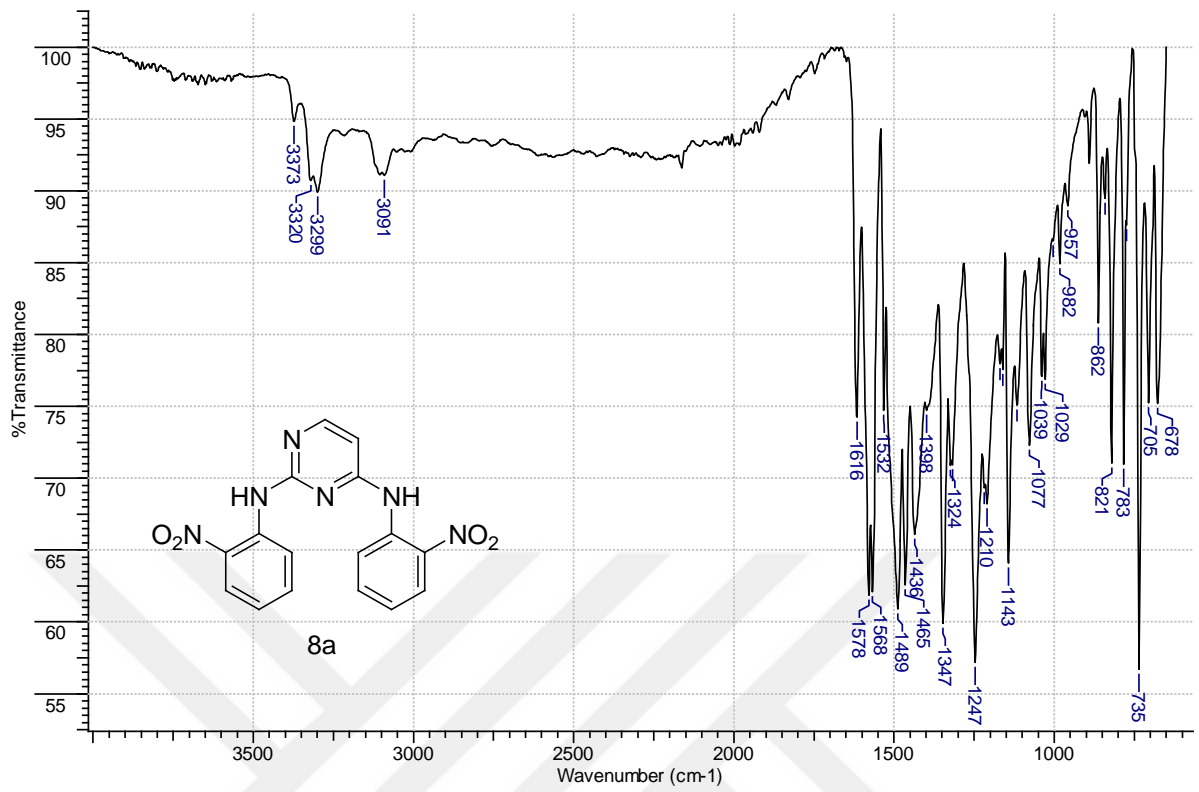
EK 175. Bis(4-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7c) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



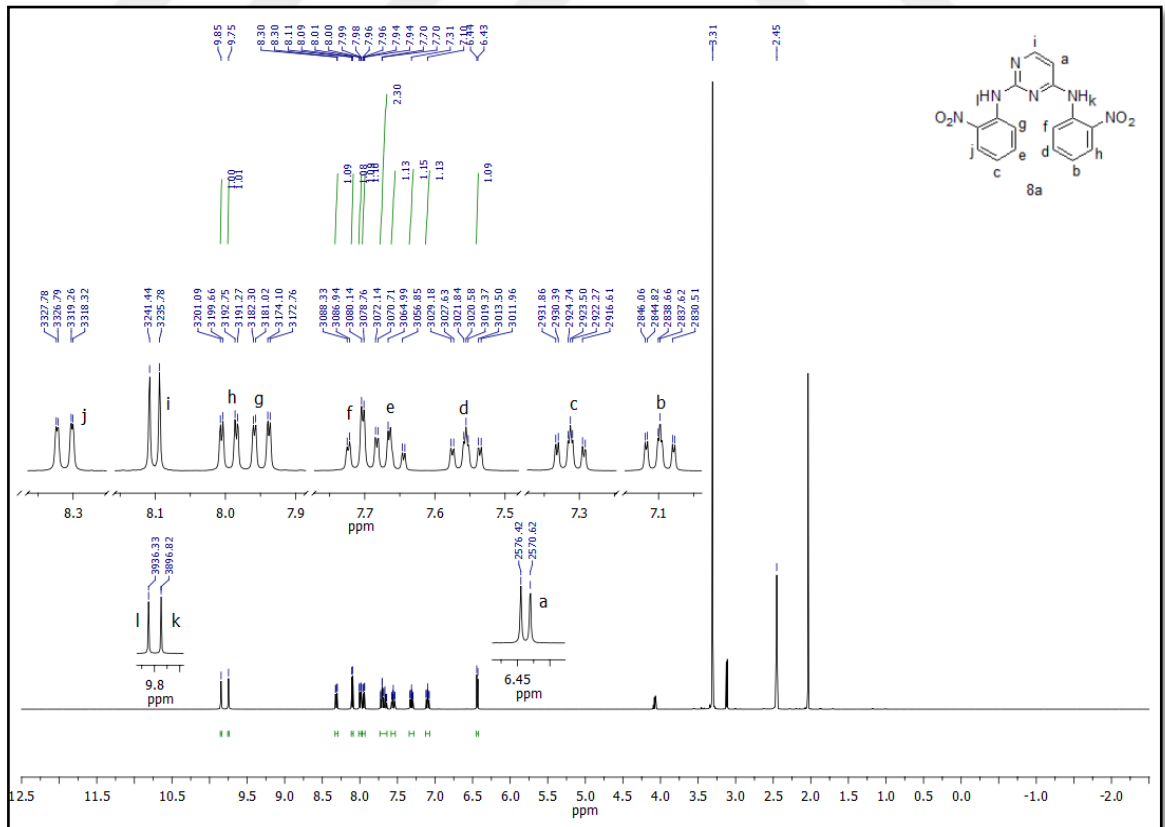
EK 176. Bis(4-Nitrofenil)piperazin-1,4-dikarboksilat (7c) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



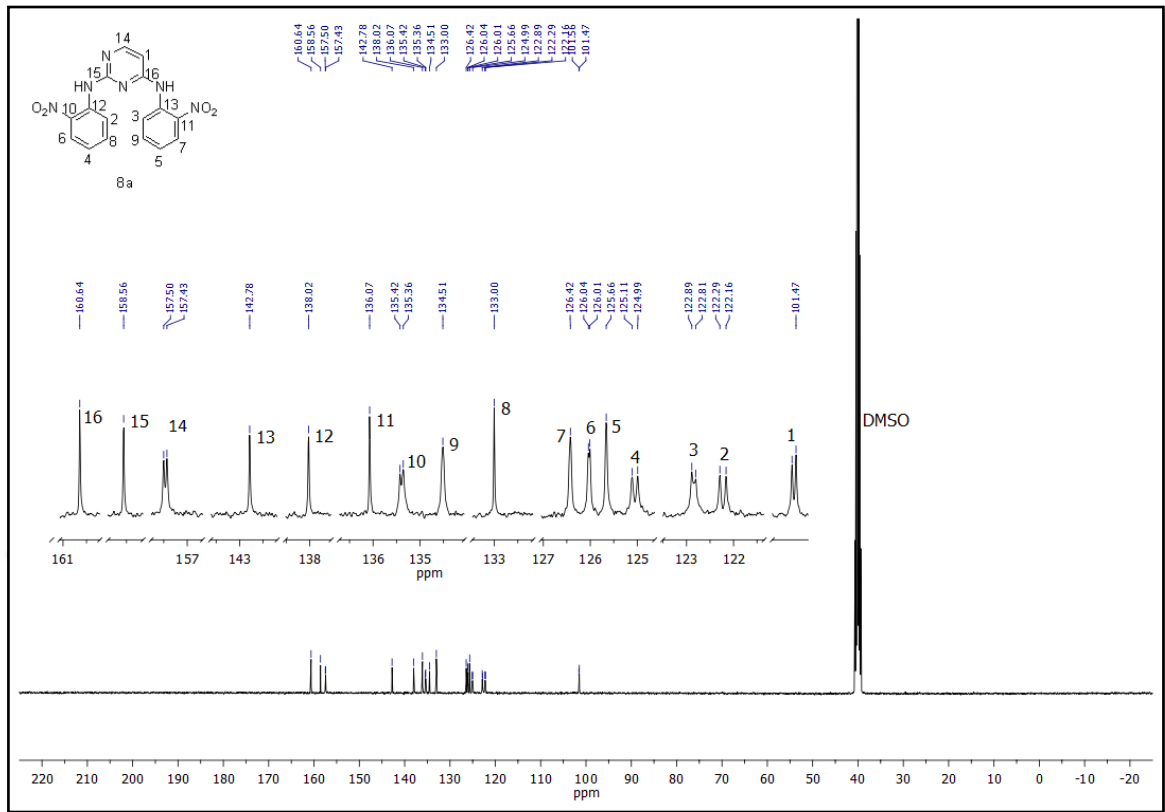
EK 177. N^2, N^4 -Bis(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8a) Bileşiğinin IR Spektrumu



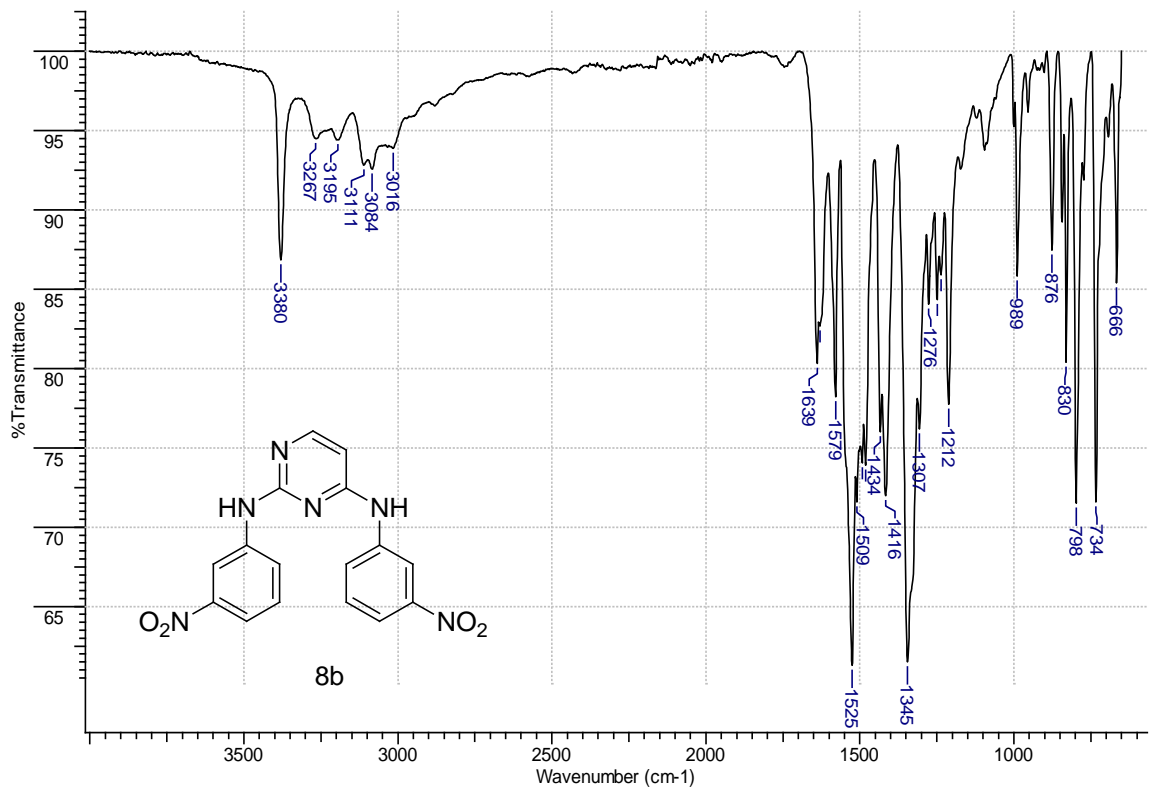
EK 178. N^2, N^4 -Bis(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8a) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



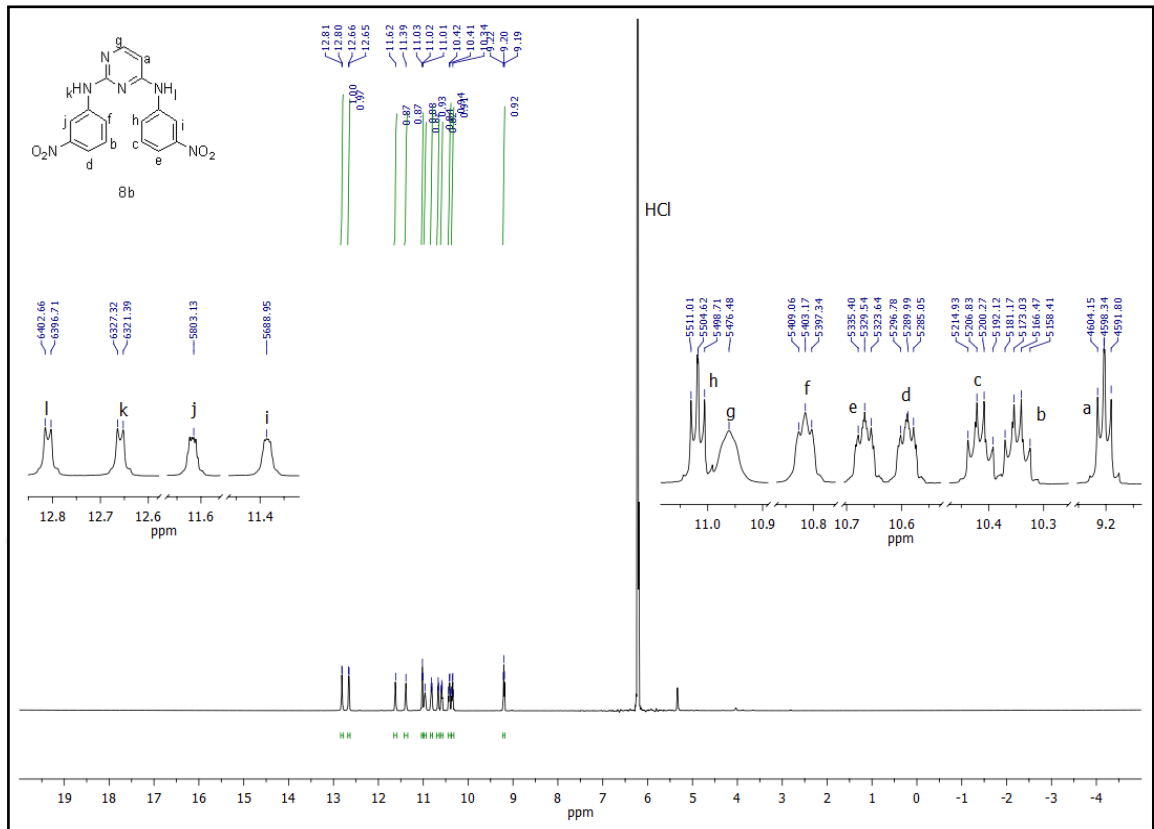
EK 179. N^2,N^4 -Bis(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8a) bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



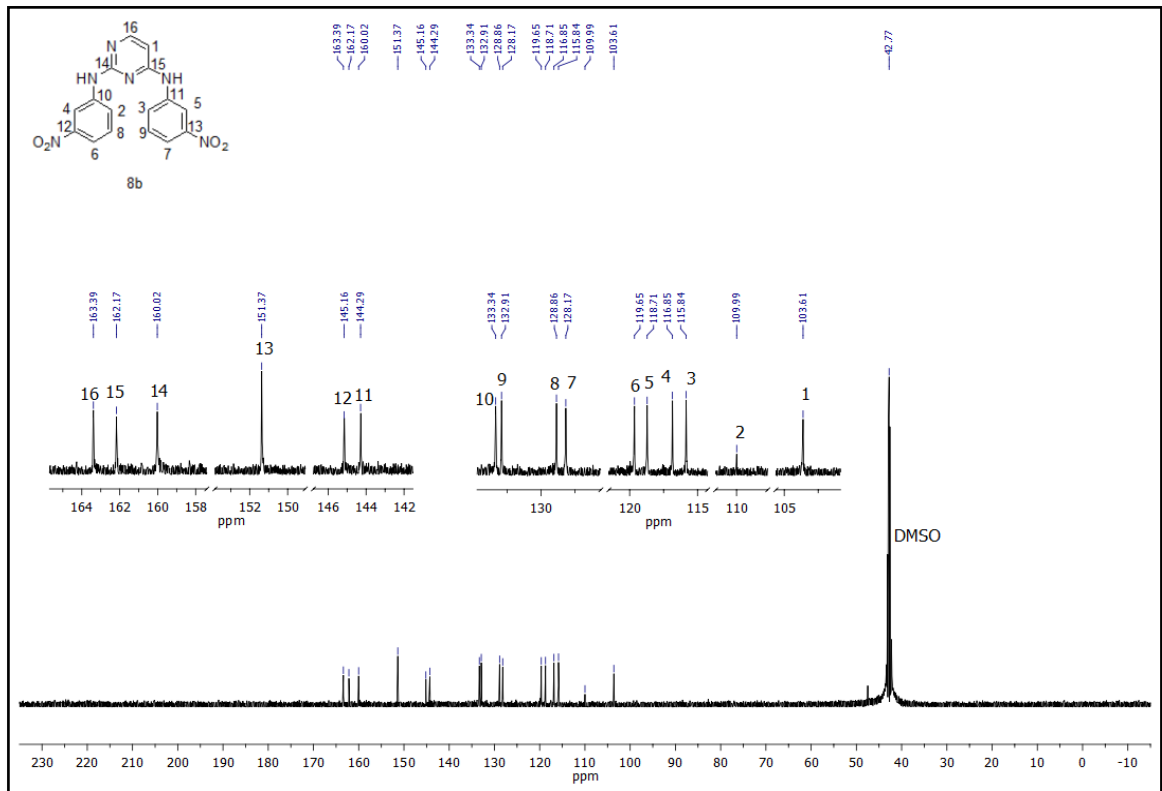
EK 180. N^2,N^4 -Bis(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8b) Bileşğinin IR Spektrumu



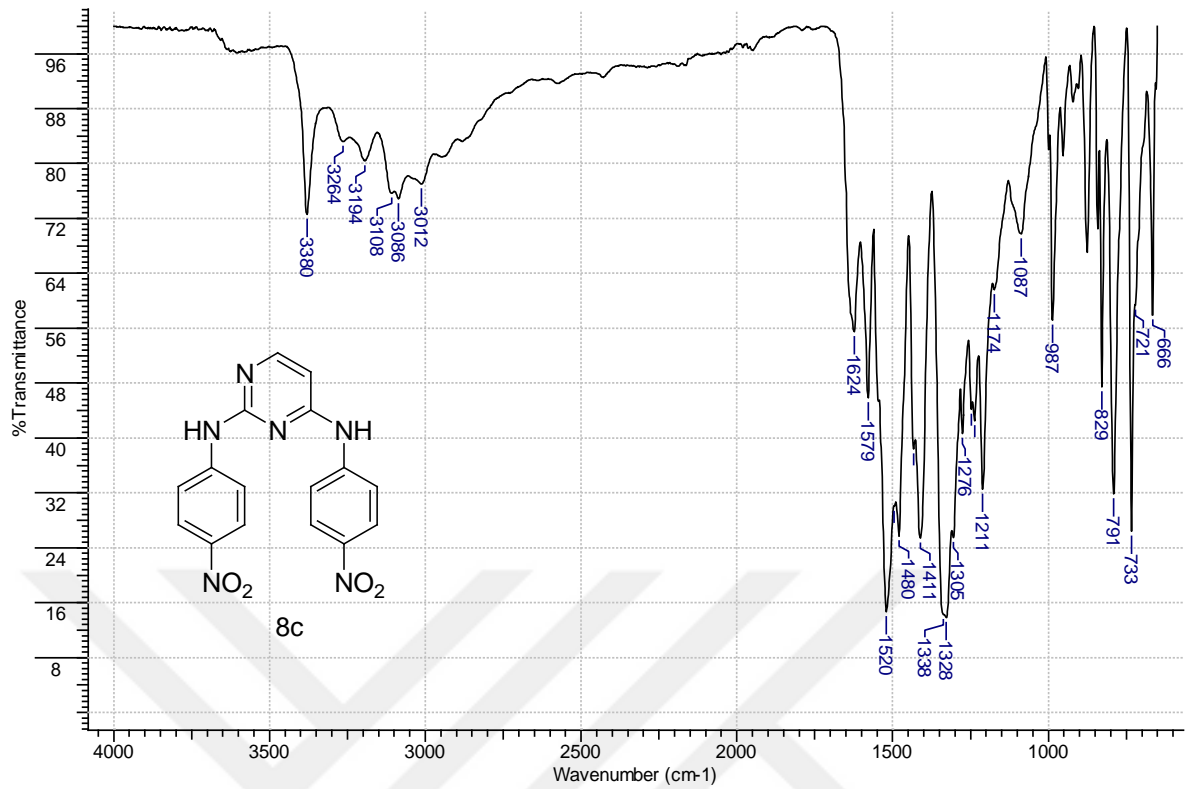
EK 181. N^2,N^4 -Bis(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8b) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



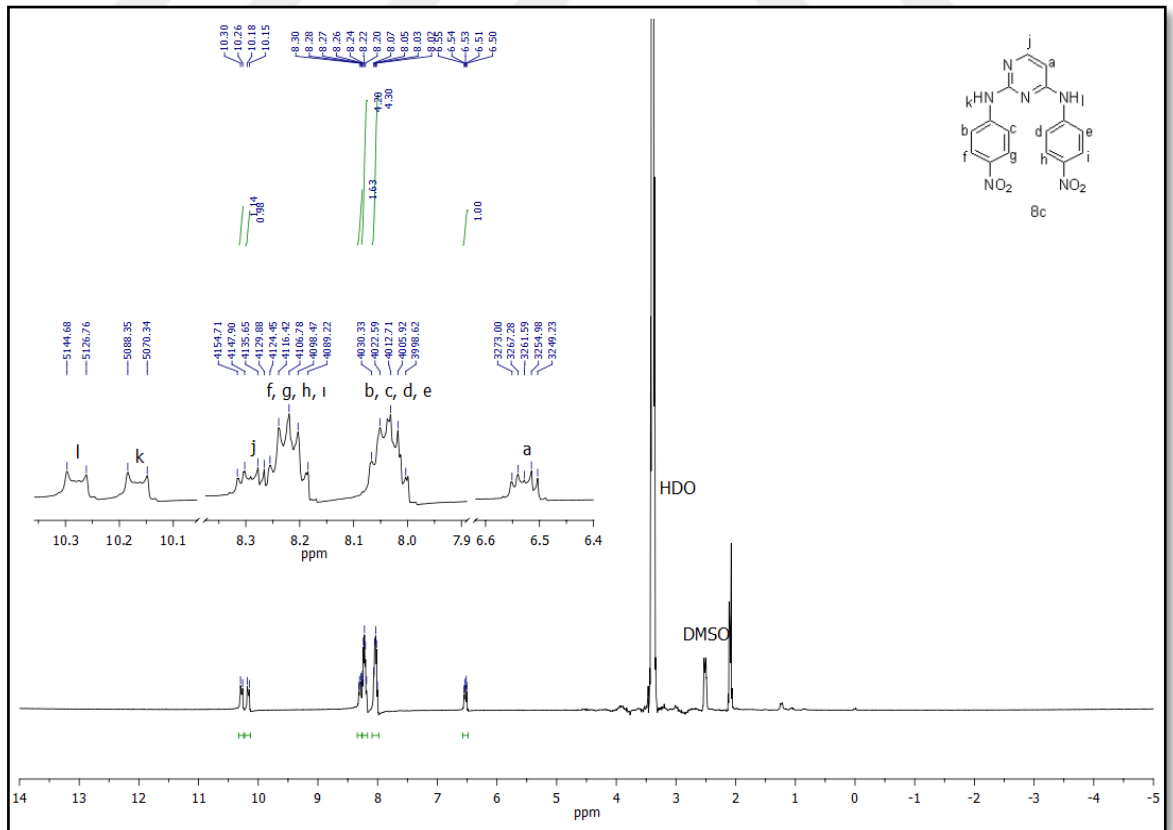
EK 182. N^2,N^4 -Bis(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8b) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



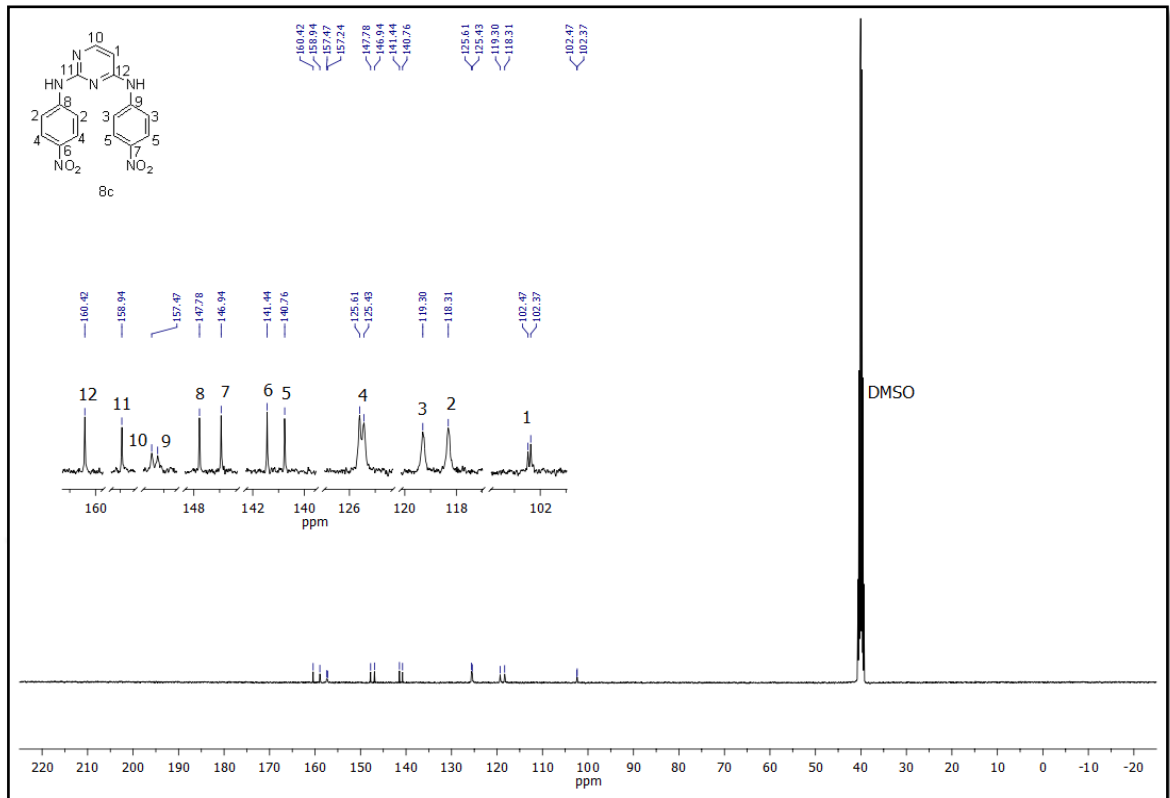
EK 183. N^2,N^4 -Bis(4-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (**8c**) Bileşiğinin IR Spektrumu



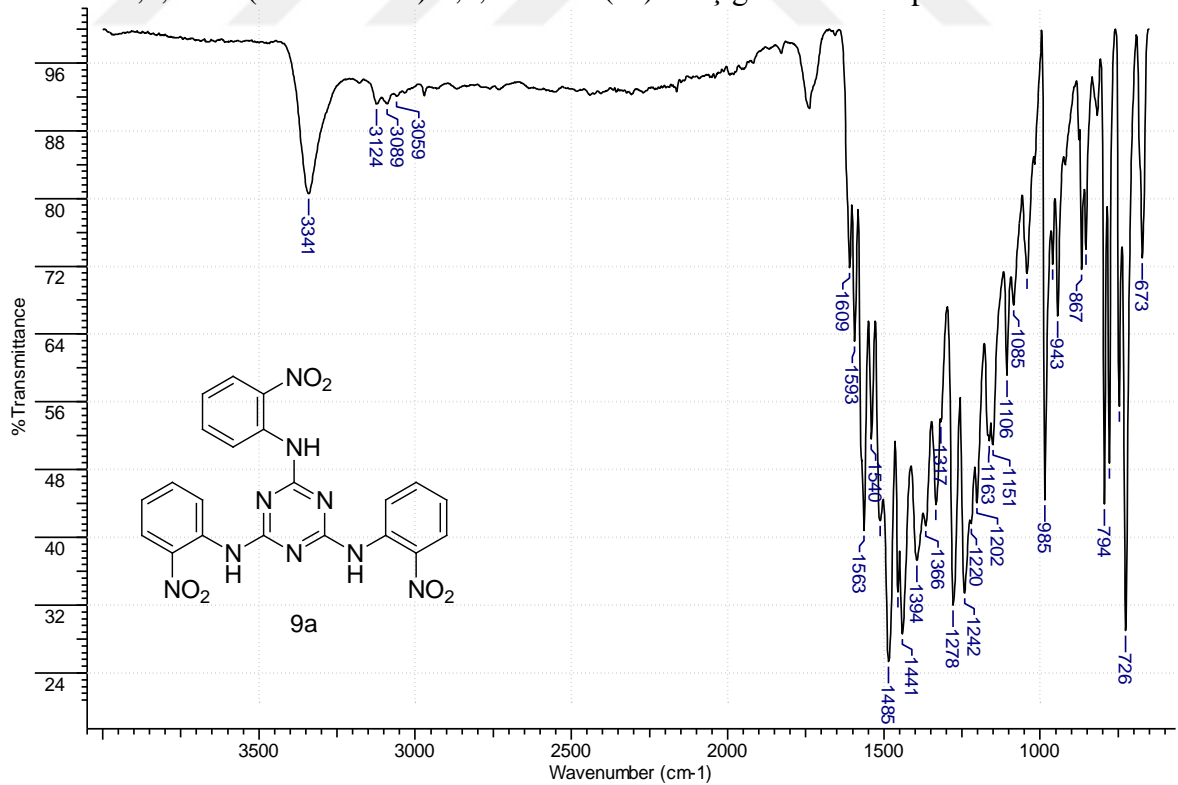
EK 184. N^2,N^4 -Bis(4-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (**8c**) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



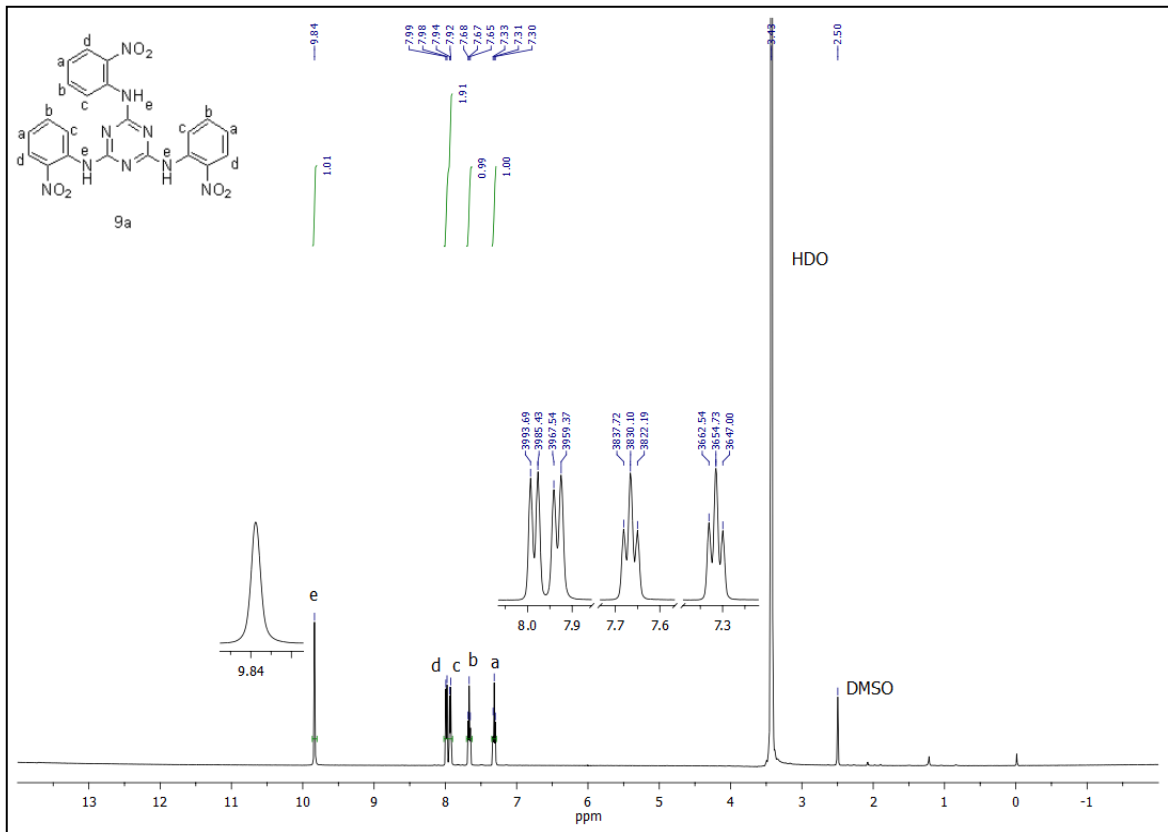
EK 185. *N*²,*N*⁴-Bis(4-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamin (8c) bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



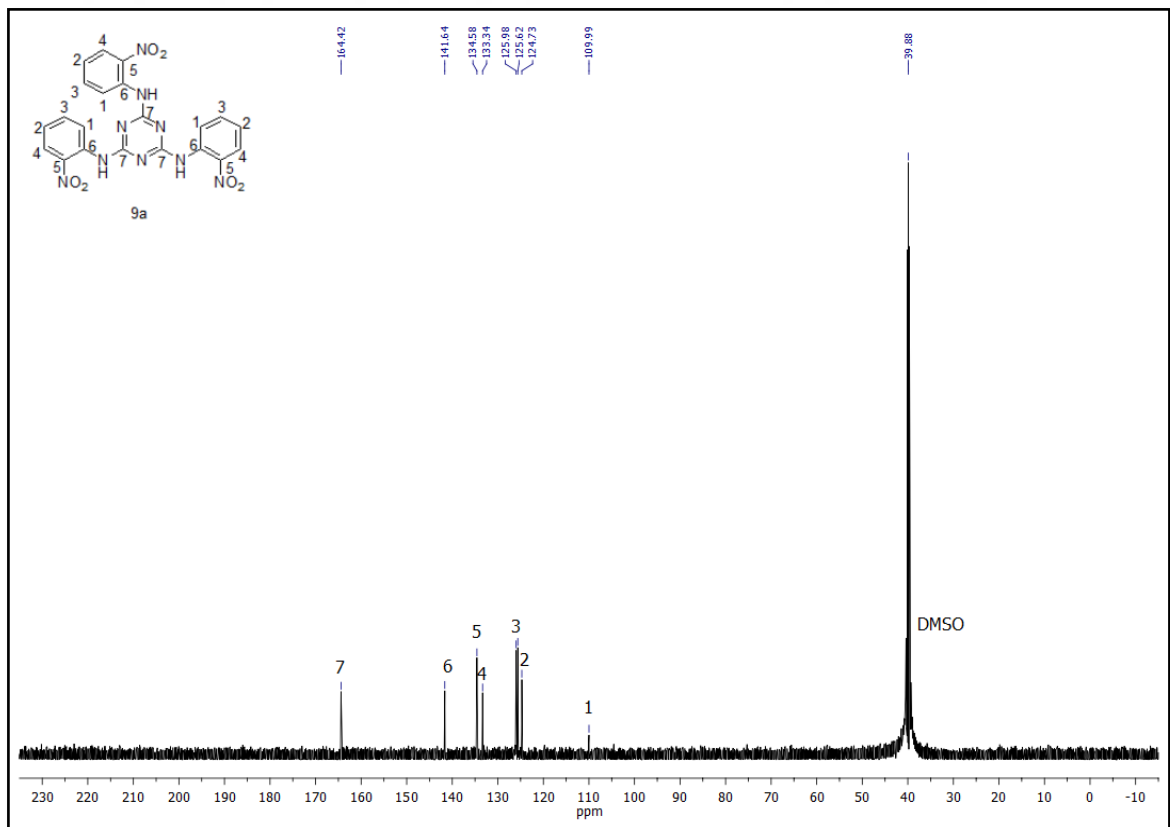
EK 186. 2,4,6-Tris(2-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9a) bileşiğinin FT-IR Spektrumu



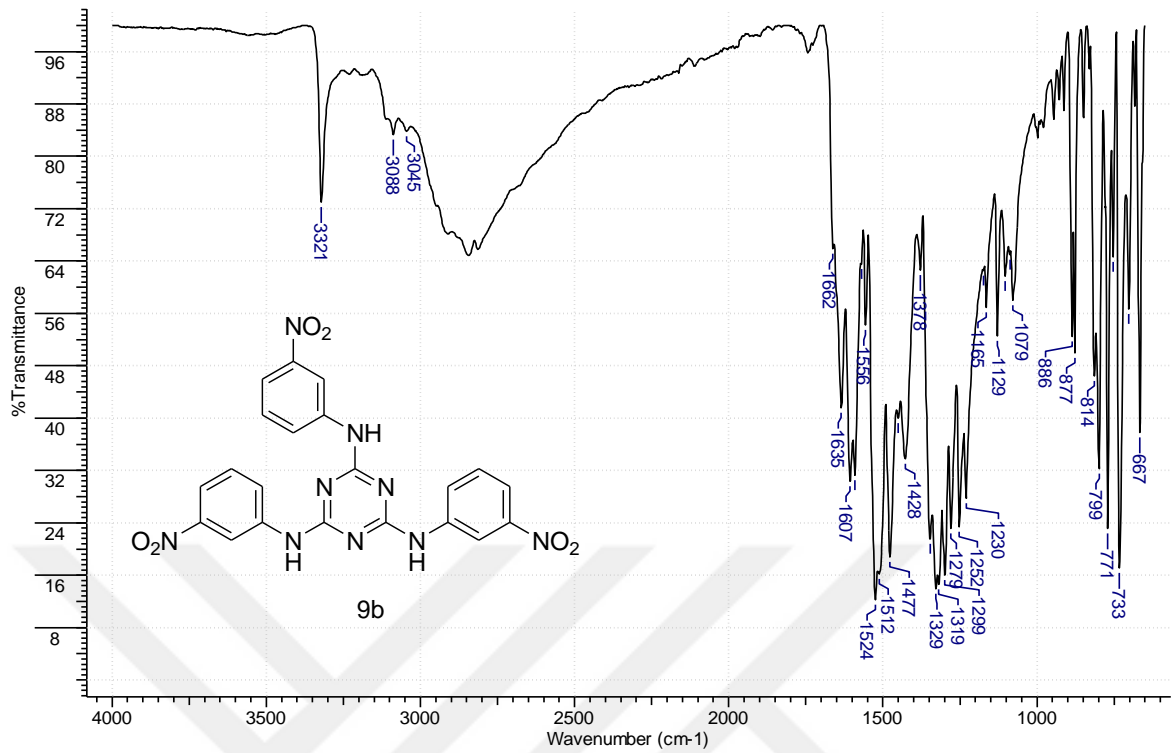
EK 187. 2,4,6-Tris(2-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9a) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



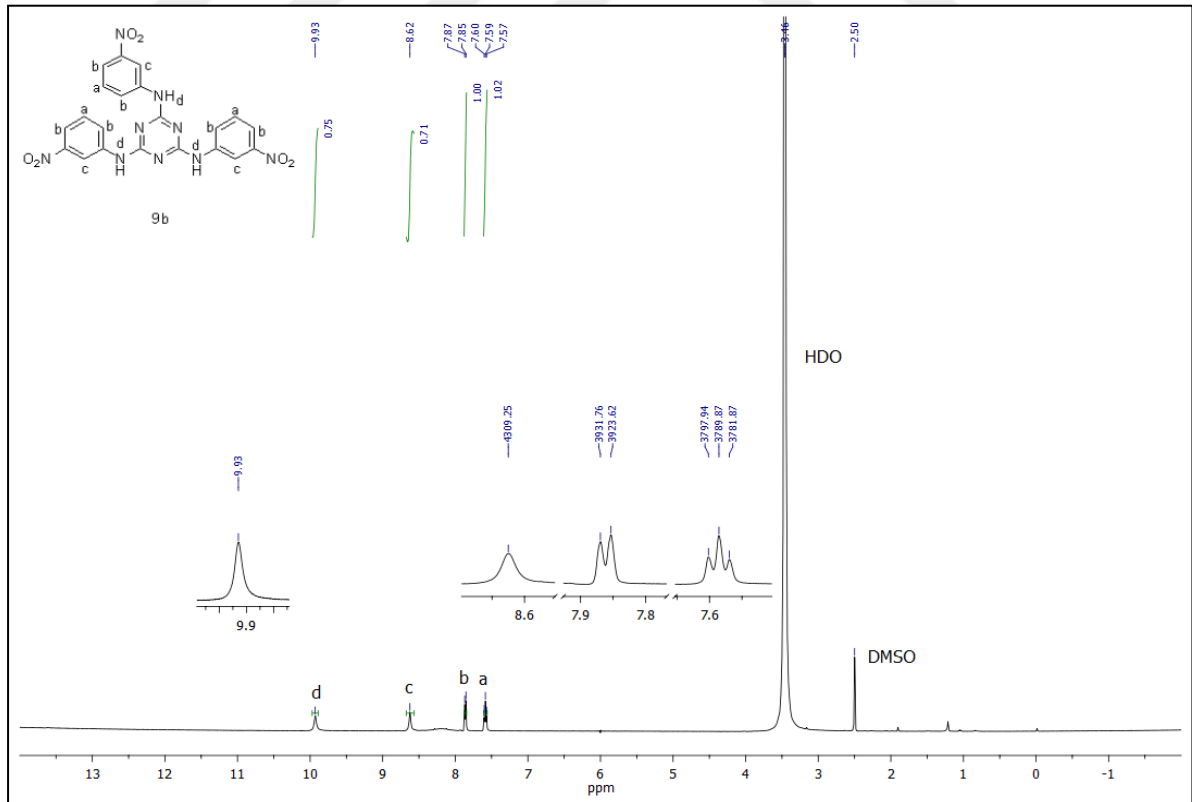
EK 188. 2,4,6-Tris(2-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9a) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



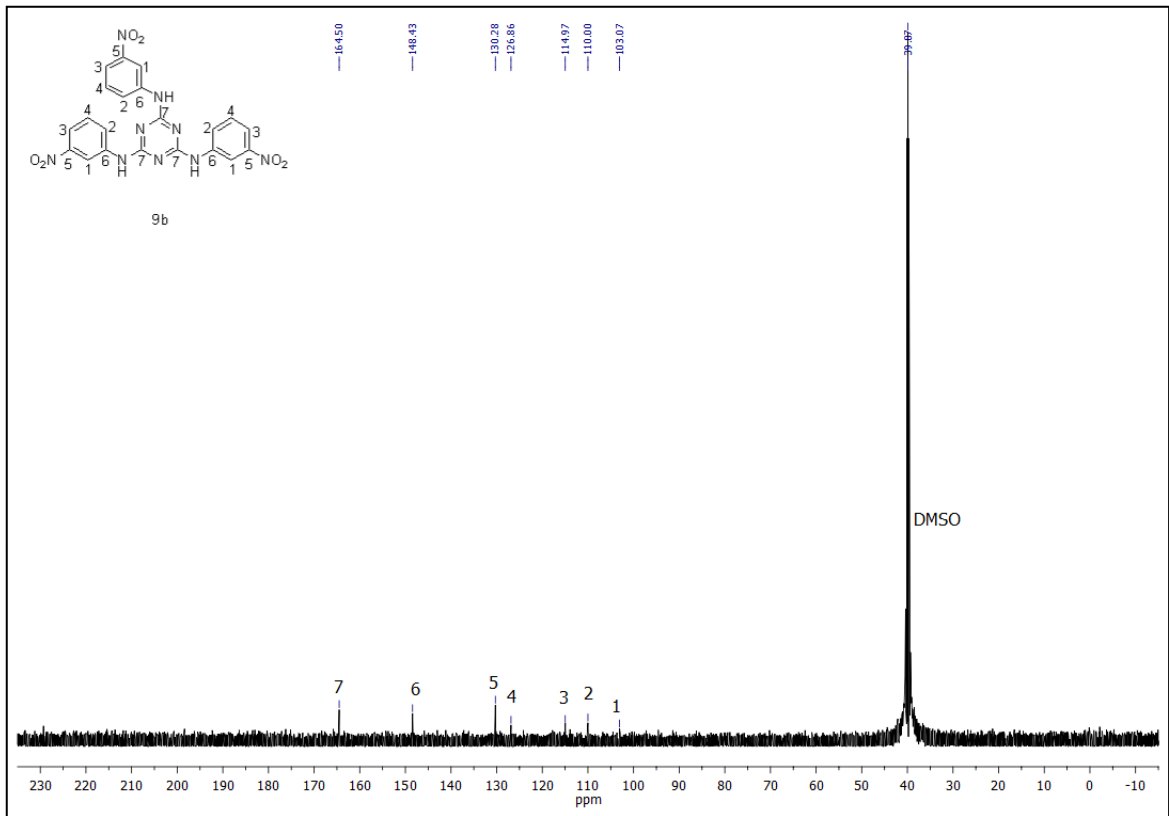
EK 189. 2,4,6-Tris(3-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9b) bileşğinin FT-IR Spektrumu



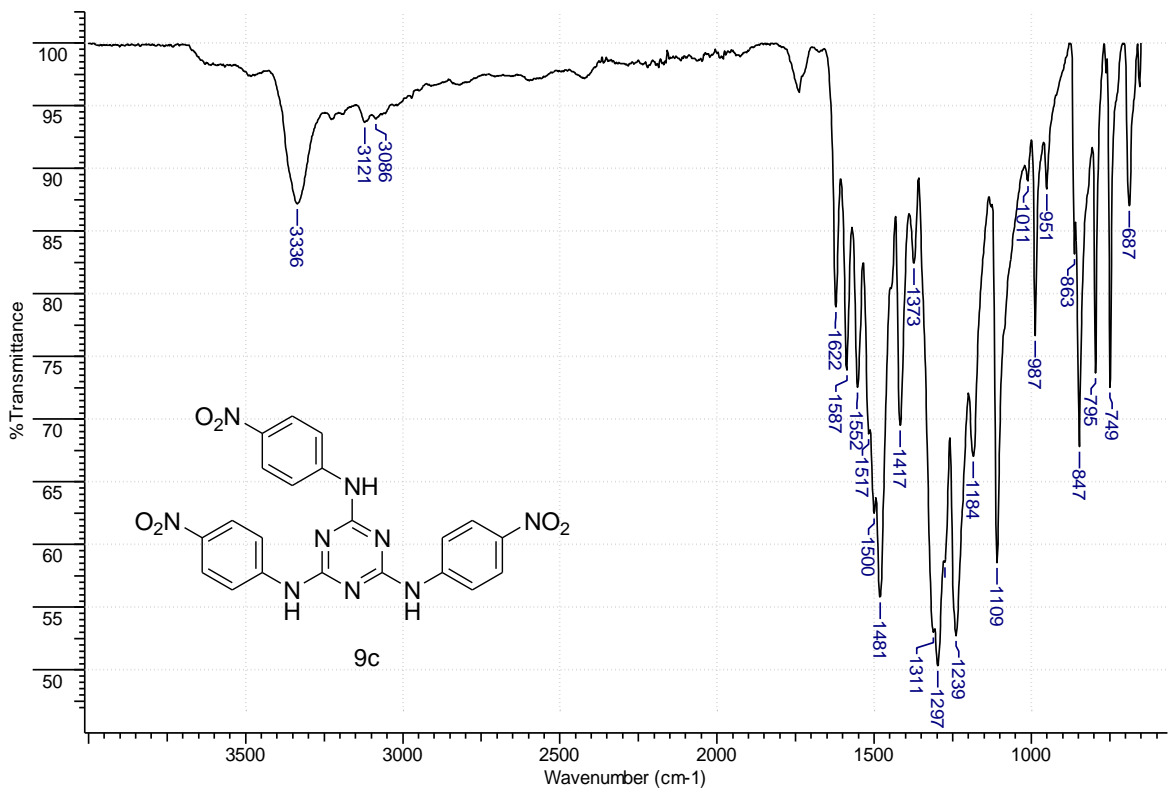
EK 190. 2,4,6-Tris(3-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9b) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



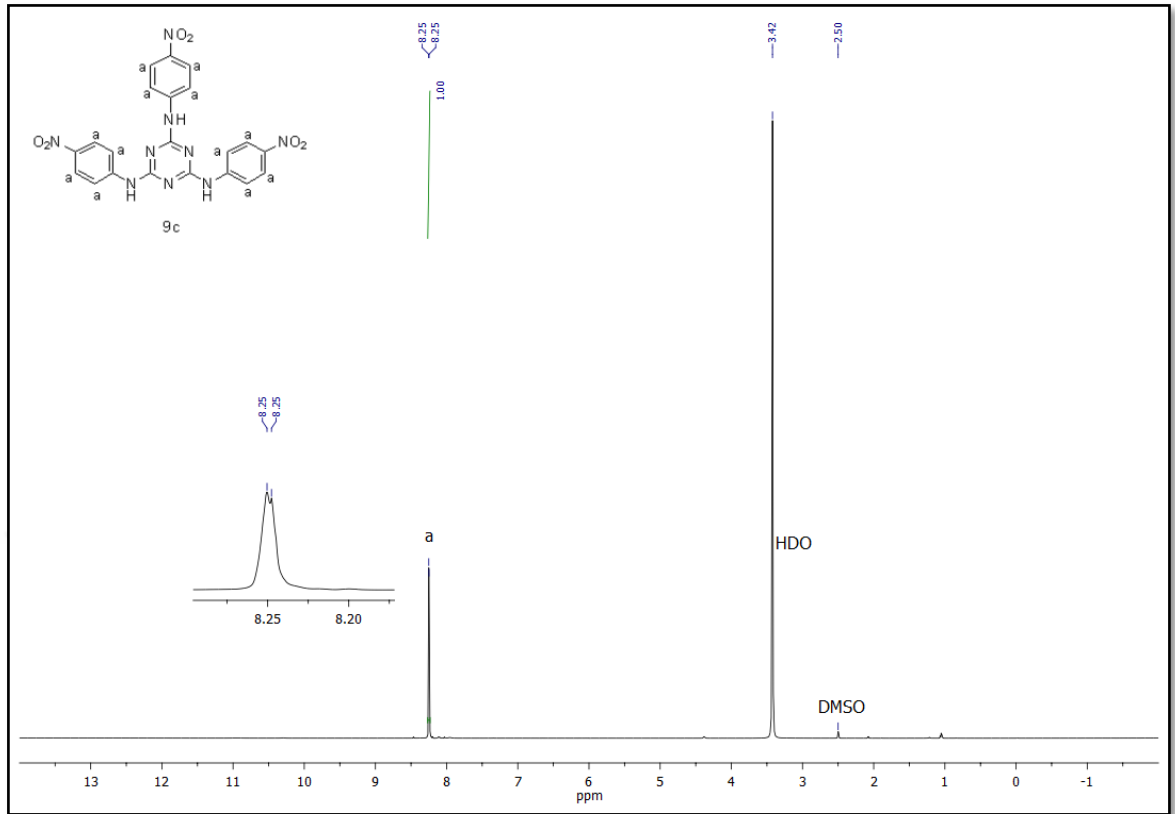
EK 191. 2,4,6-Tris(3-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9b) bileşiminin ¹³C-NMR Spektrumu



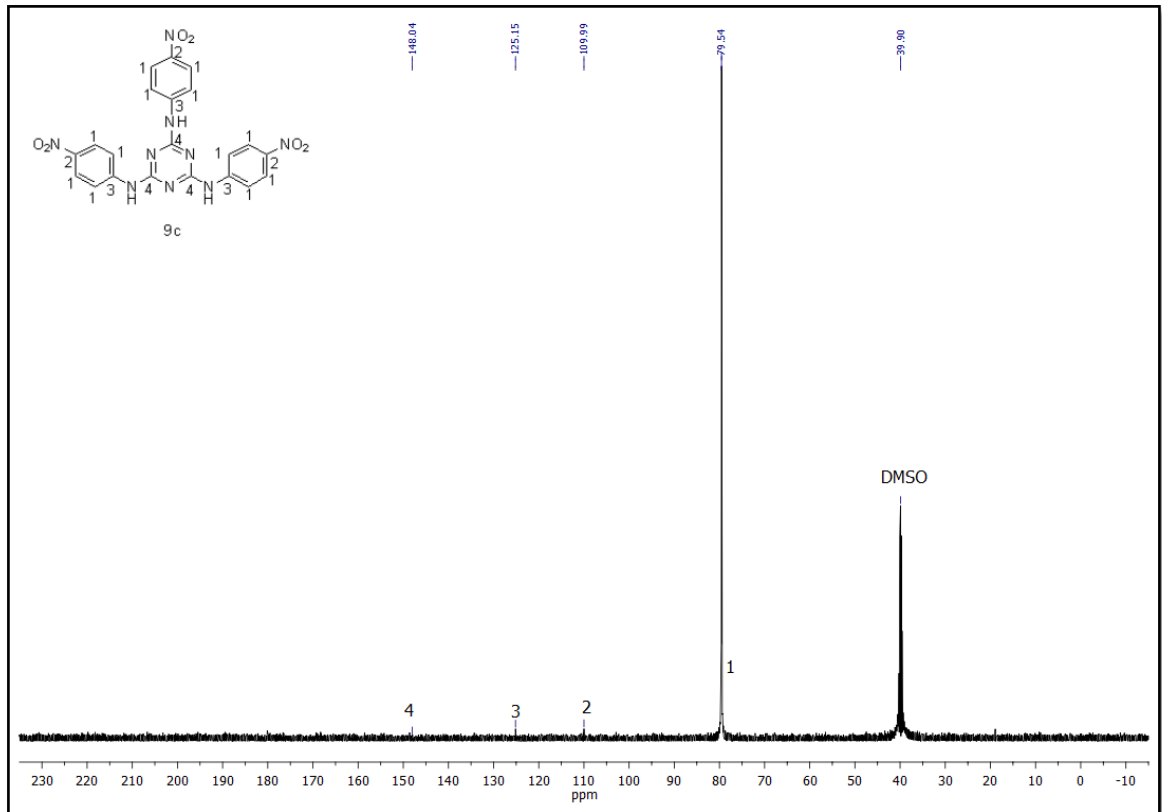
EK 192. 2,4,6-Tris(4-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9c) bileşiminin FT-IR Spektrumu



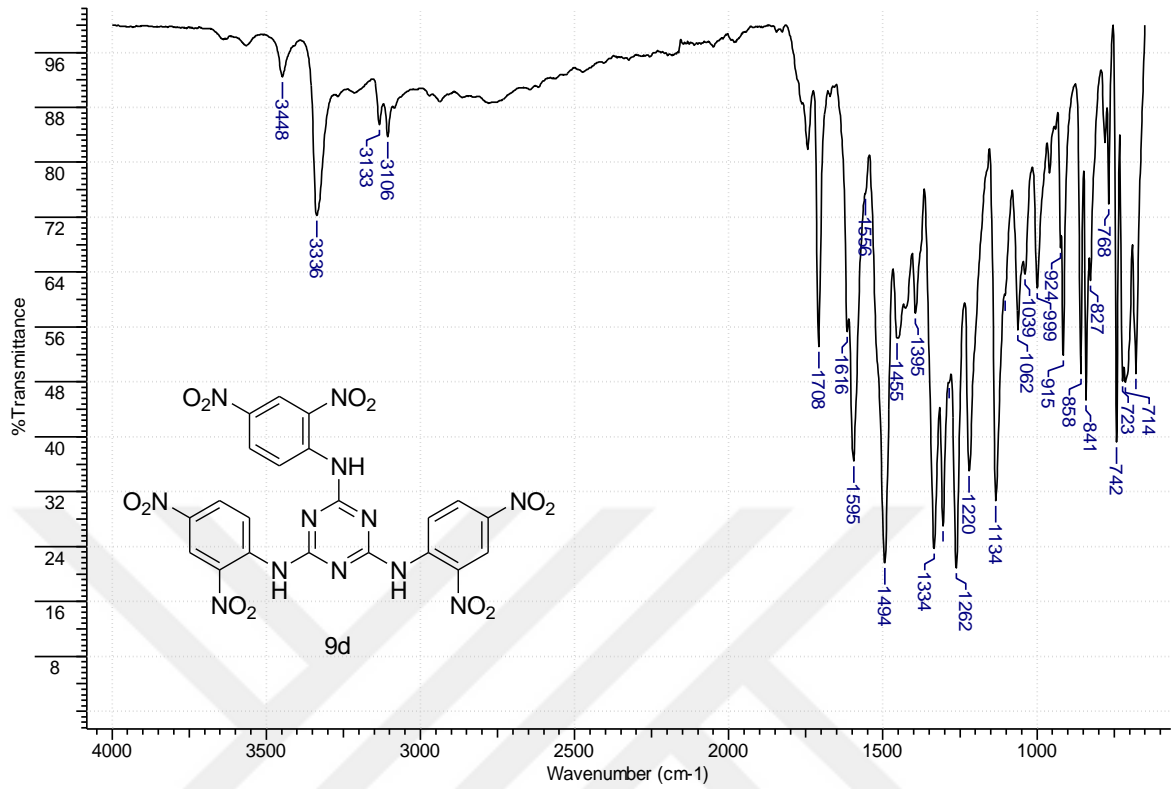
EK 193. 2,4,6-Tris(4-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9c) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



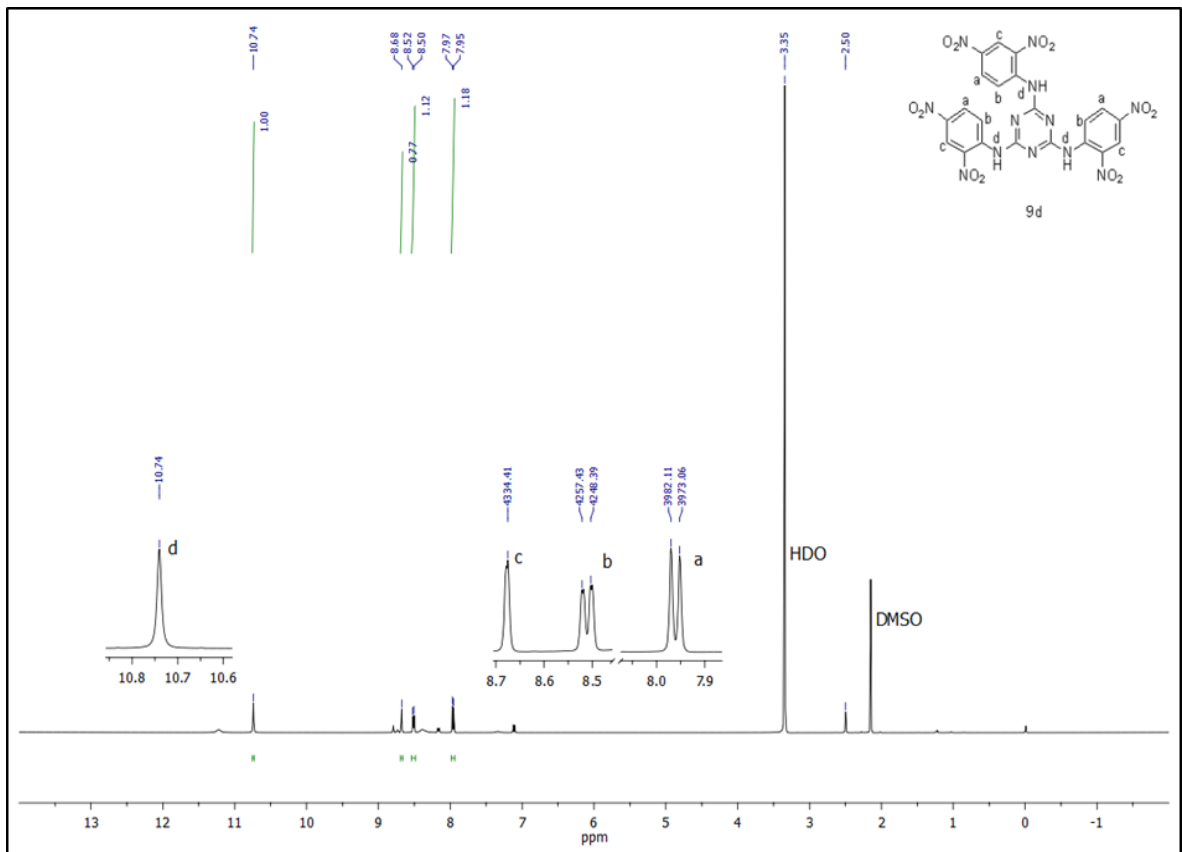
EK 194. 2,4,6-Tris(4-nitroanilin)-1,3,5-triazin (9c) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



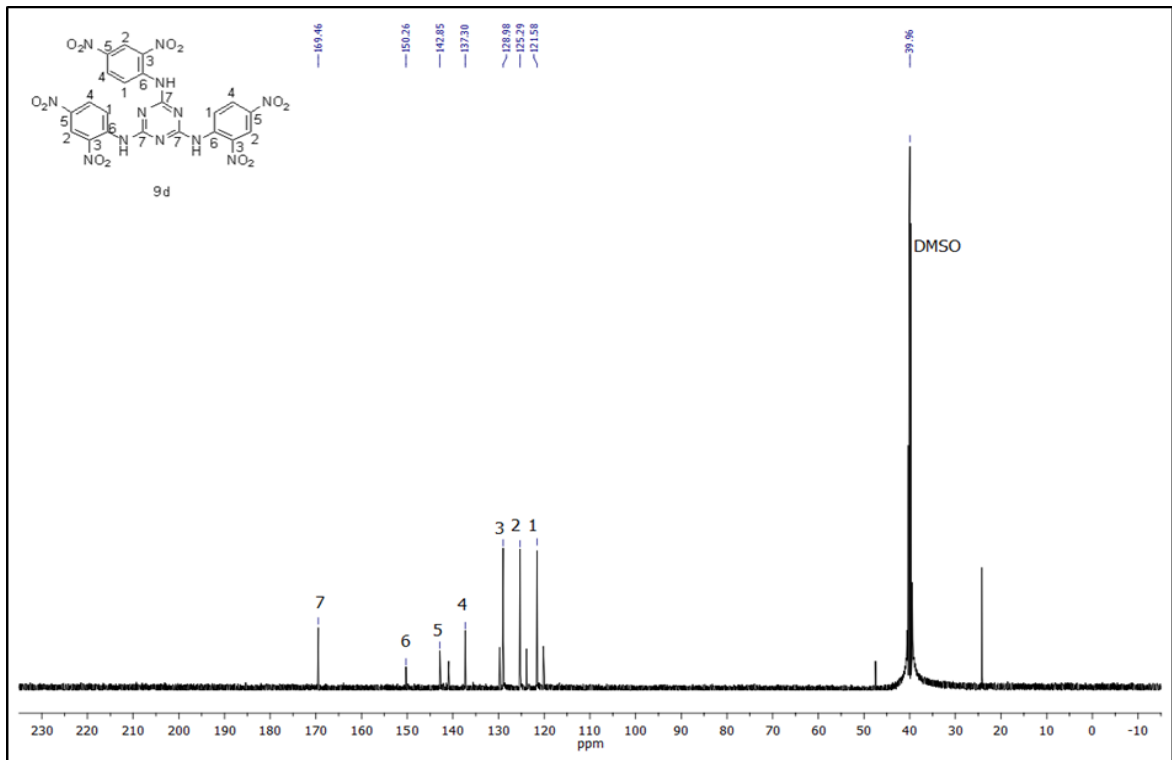
EK 195. 2,4,6-Tris(2,4-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9d) bileşğinin FT-IR Spektrumu



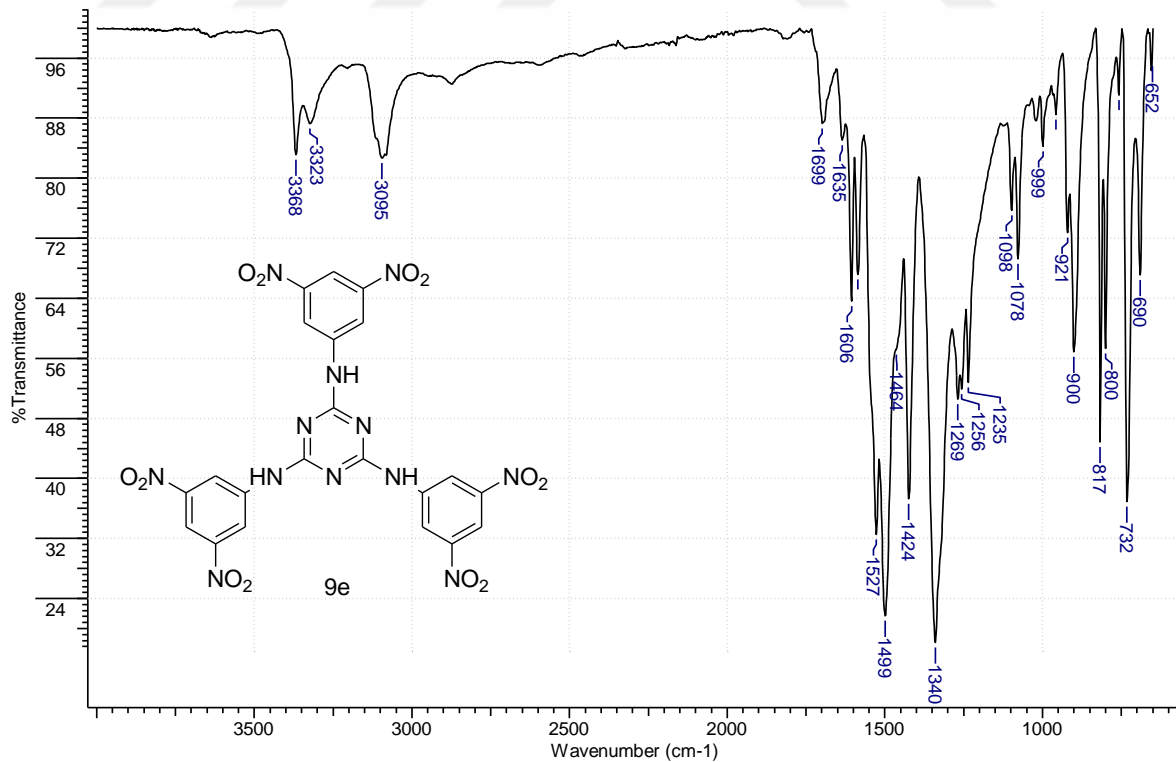
EK 196. 2,4,6-Tris(2,4-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9d) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



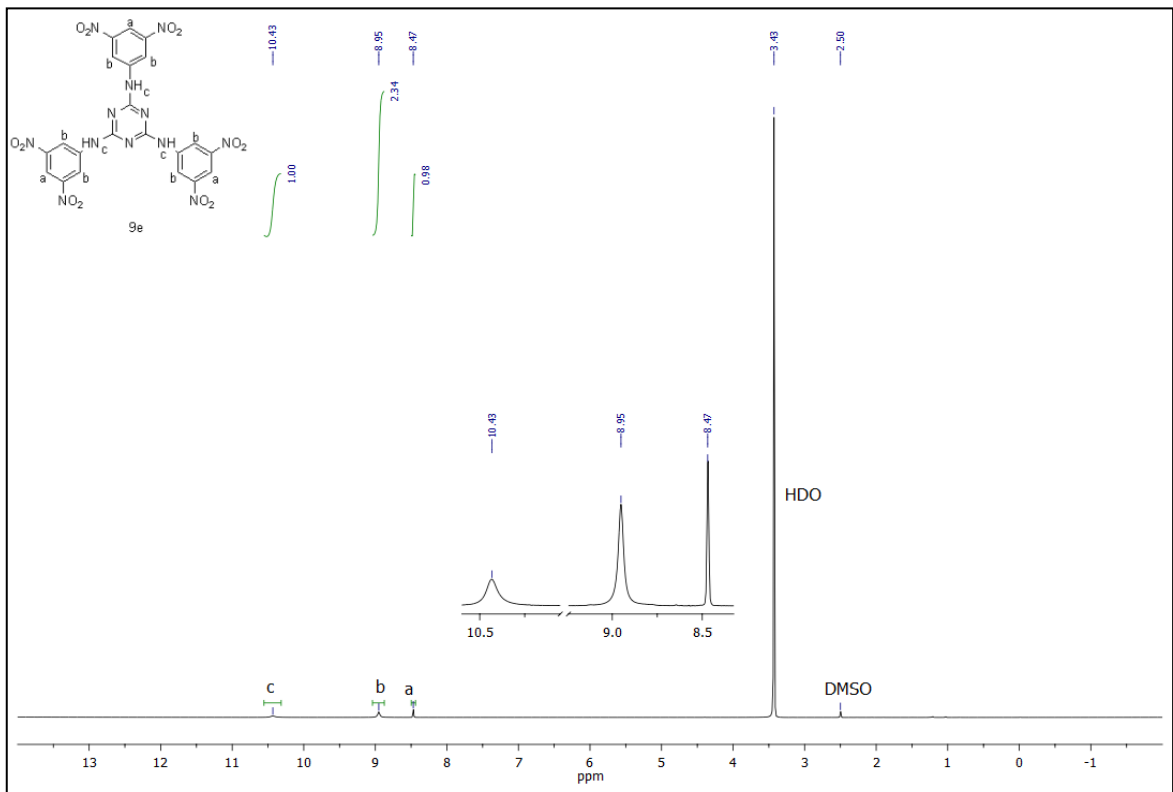
EK 197. 2,4,6-Tris(2,4-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9d) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



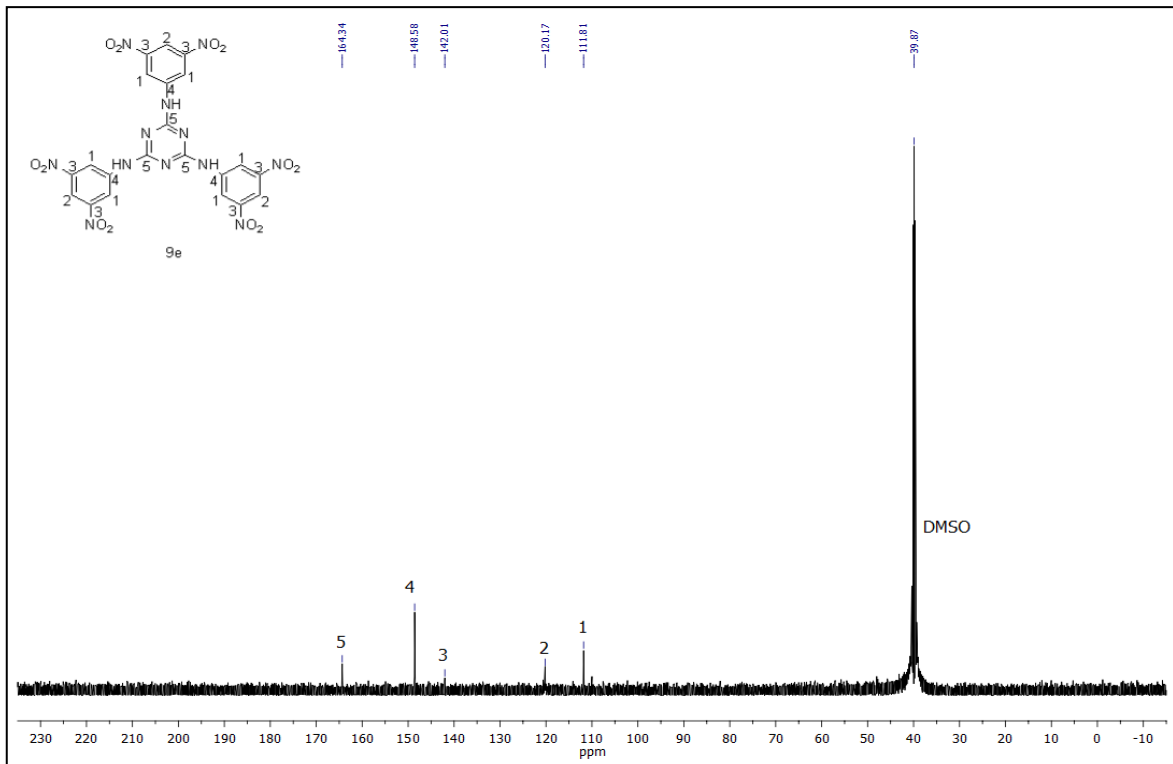
EK 198. 2,4,6-Tris(3,5-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9e) bileşğinin FT-IR Spektrumu



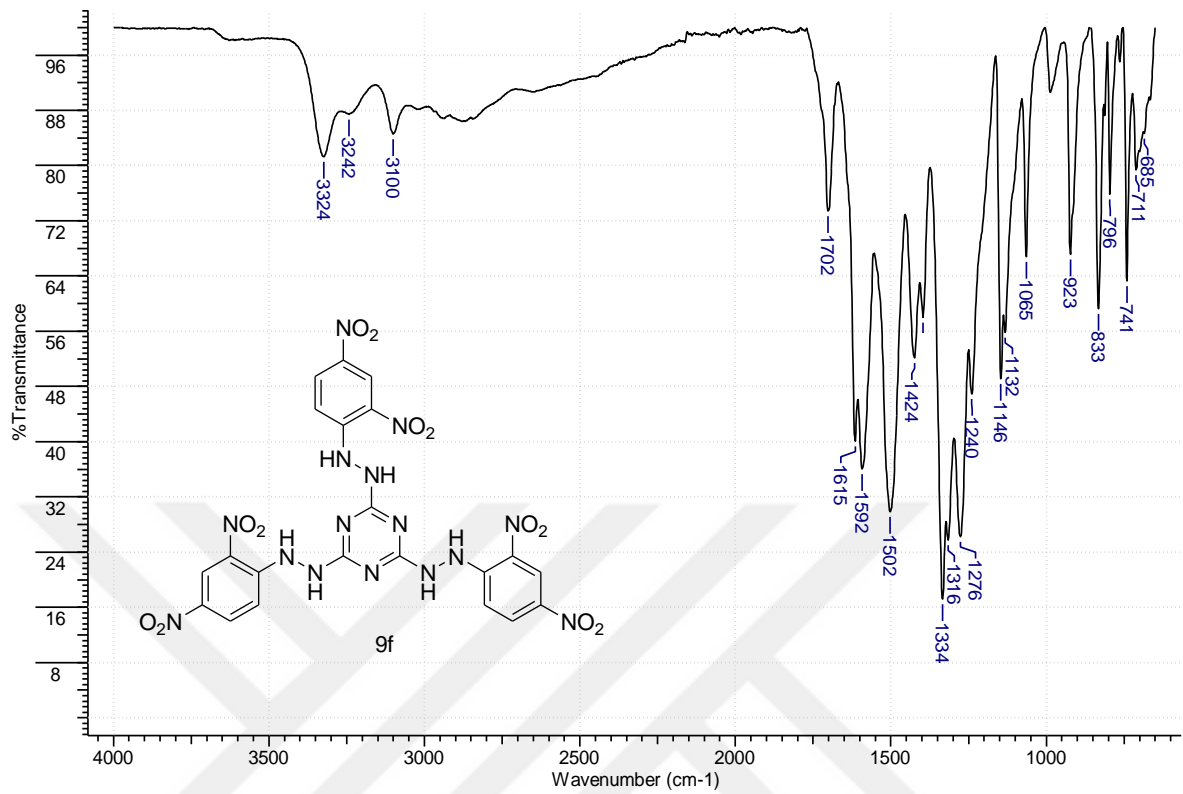
EK 199. 2,4,6-Tris(3,5-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9e) bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



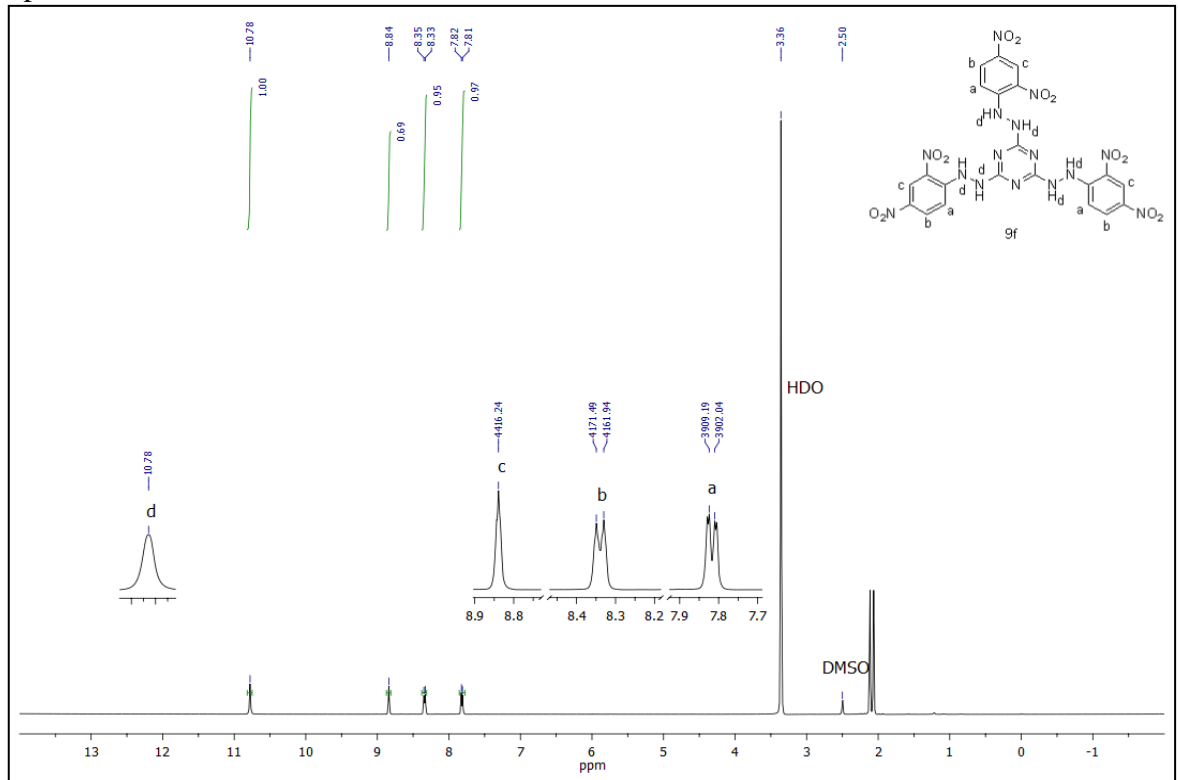
EK 200. 2,4,6-Tris(3,5-dinitroanilin)-1,3,5-triazin (9e) bileşiminin ¹³C-NMR Spektrumu



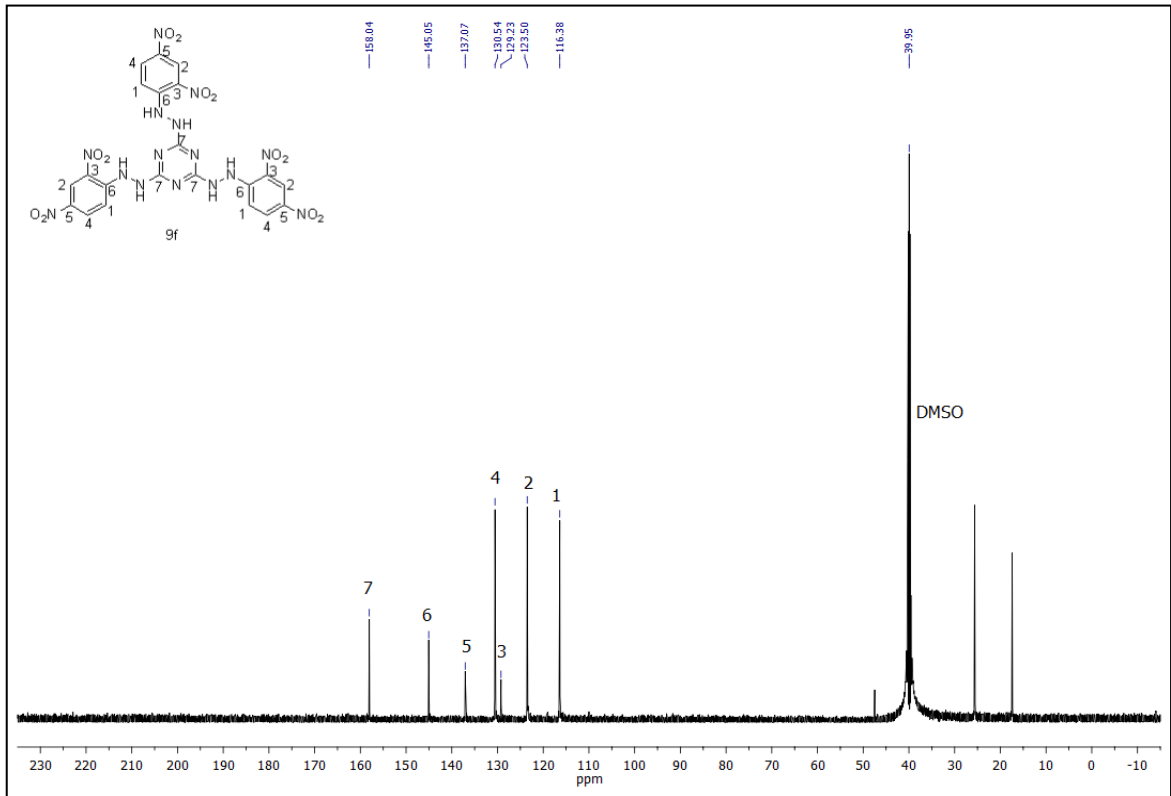
EK 201. 2,4,6-Tris(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)-1,3,5-triazin (9f) bileşğinin FT-IR Spektrumu



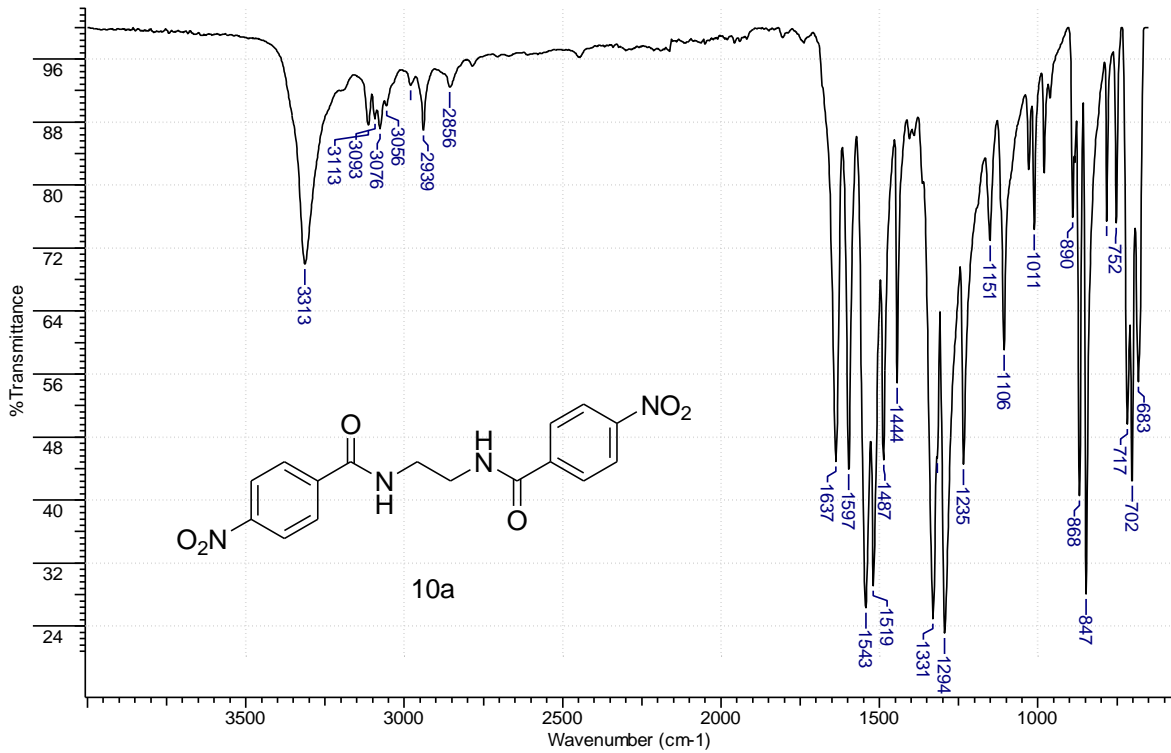
EK 202. 2,4,6-Tris(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)-1,3,5-triazin (9f) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



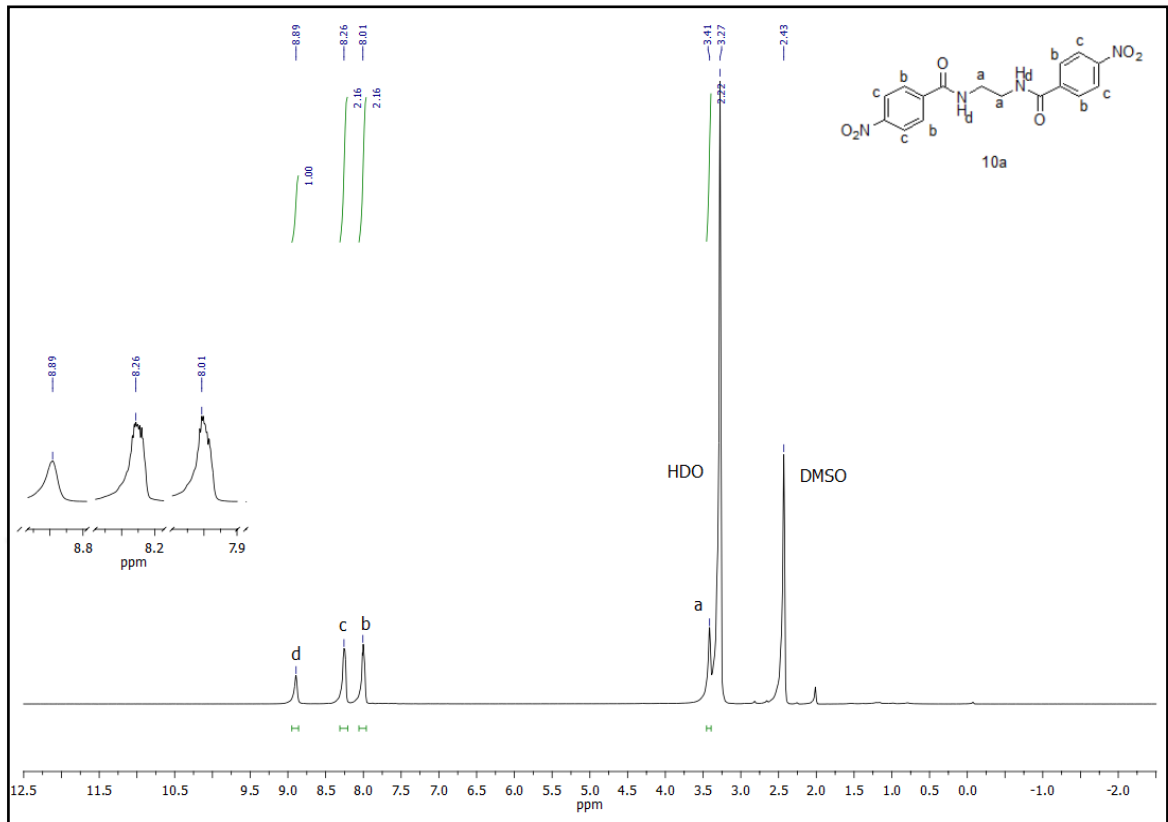
EK 203. 2,4,6-Tris(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil-1,3,5-triazin (9f) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



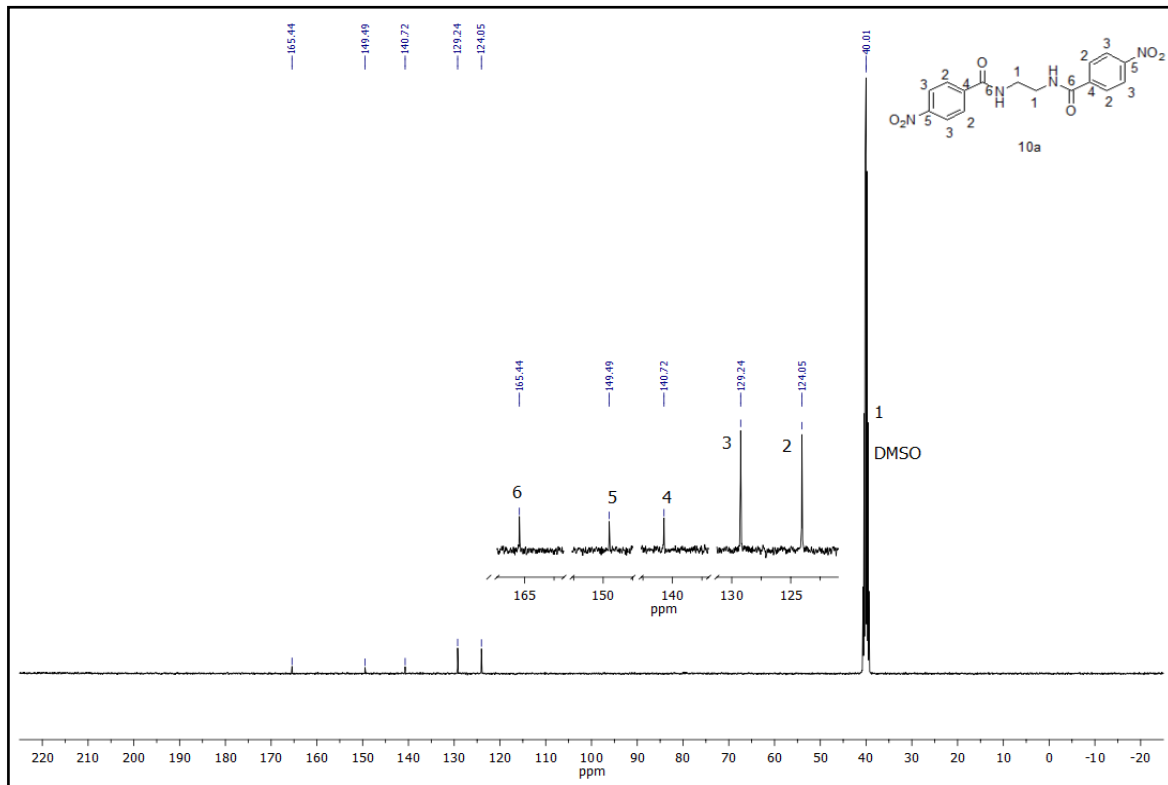
EK 204. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)bis(4-nitrobenzamid) (10a) bileşğinin IR Spektrumu



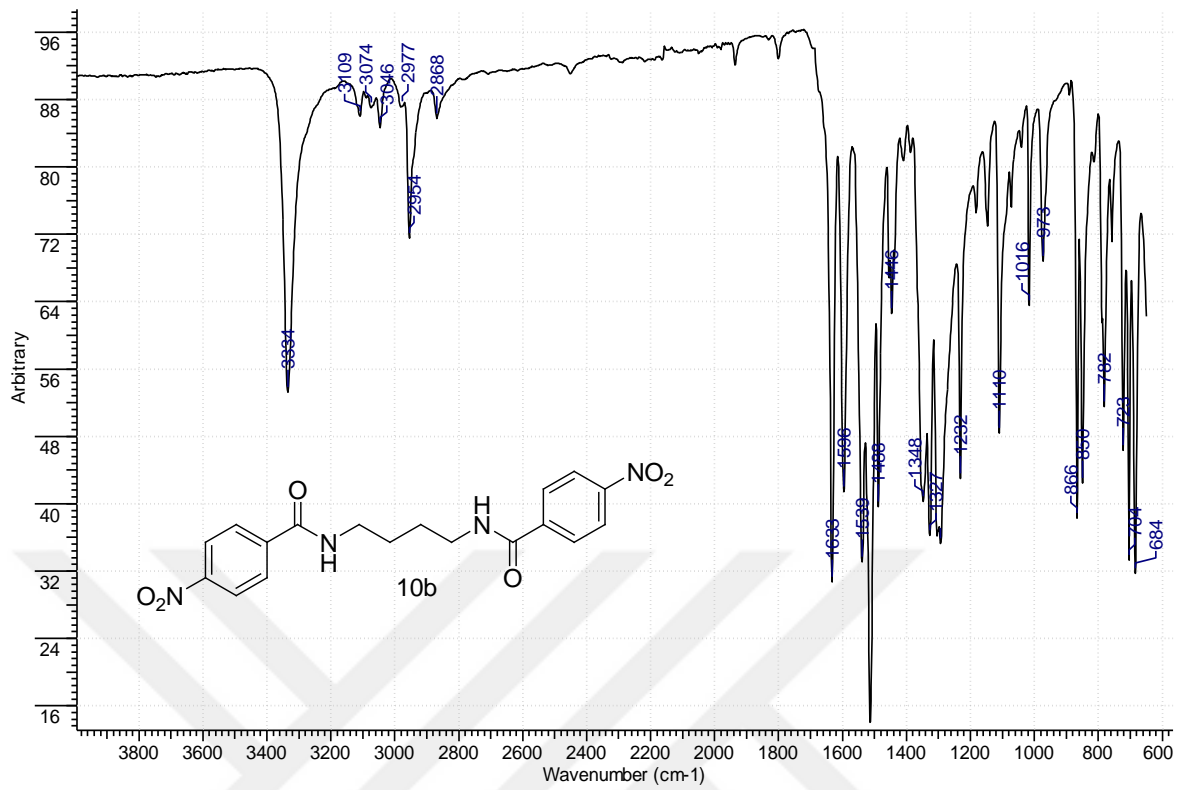
EK 205. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)bis(4-nitrobenzamid) (10a) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



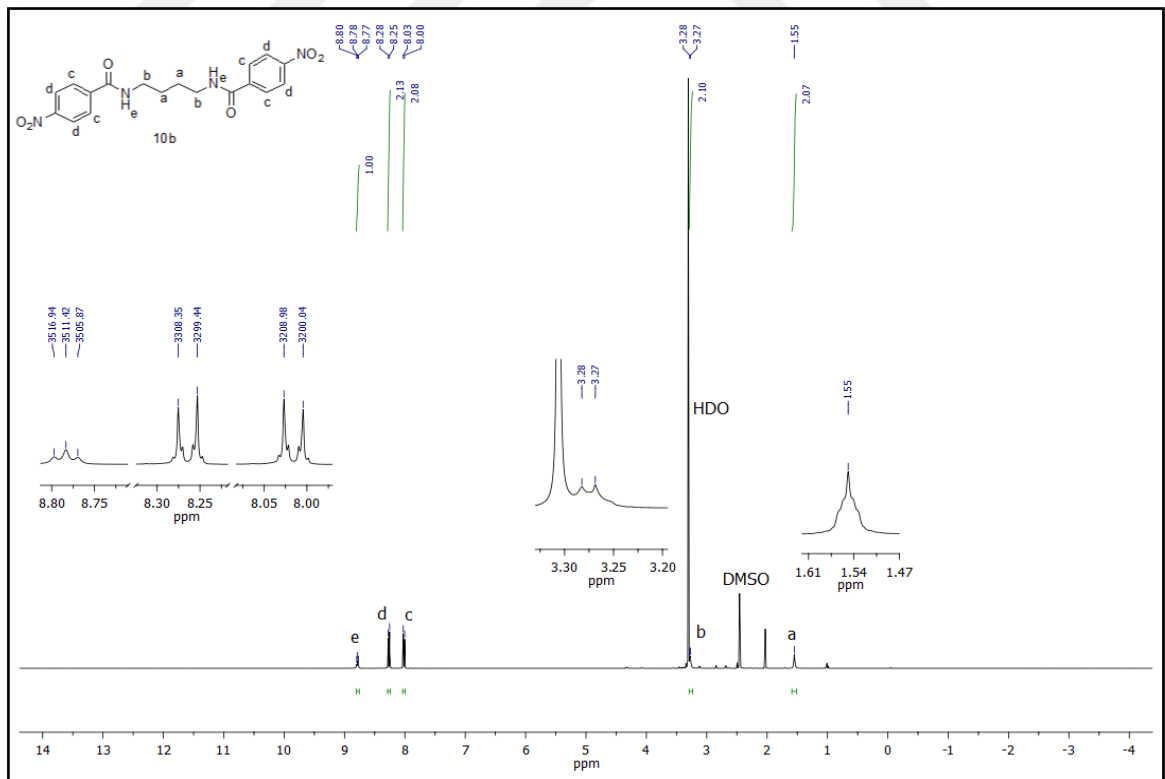
EK 206. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)bis(4-nitrobenzamid) (10a) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



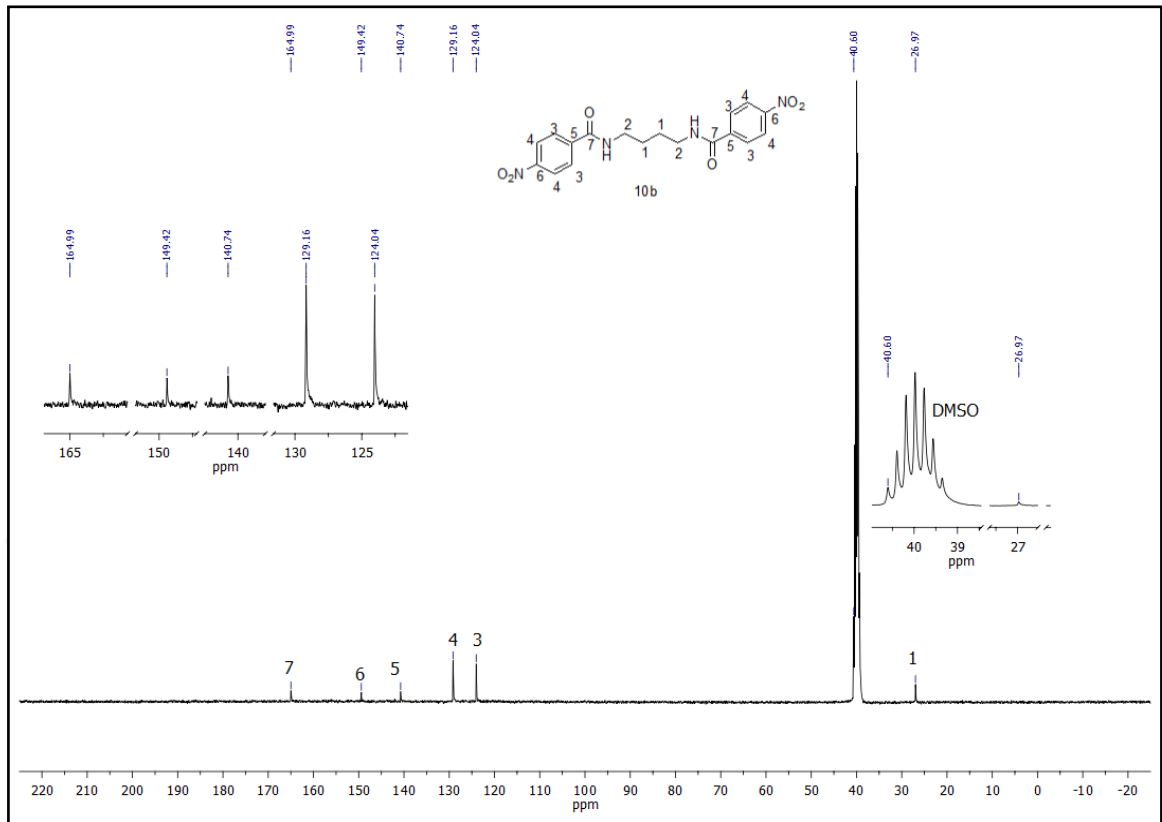
EK 207. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)bis(4-nitrobenzamid) (10b) Bileşiğinin IR Spektrumu



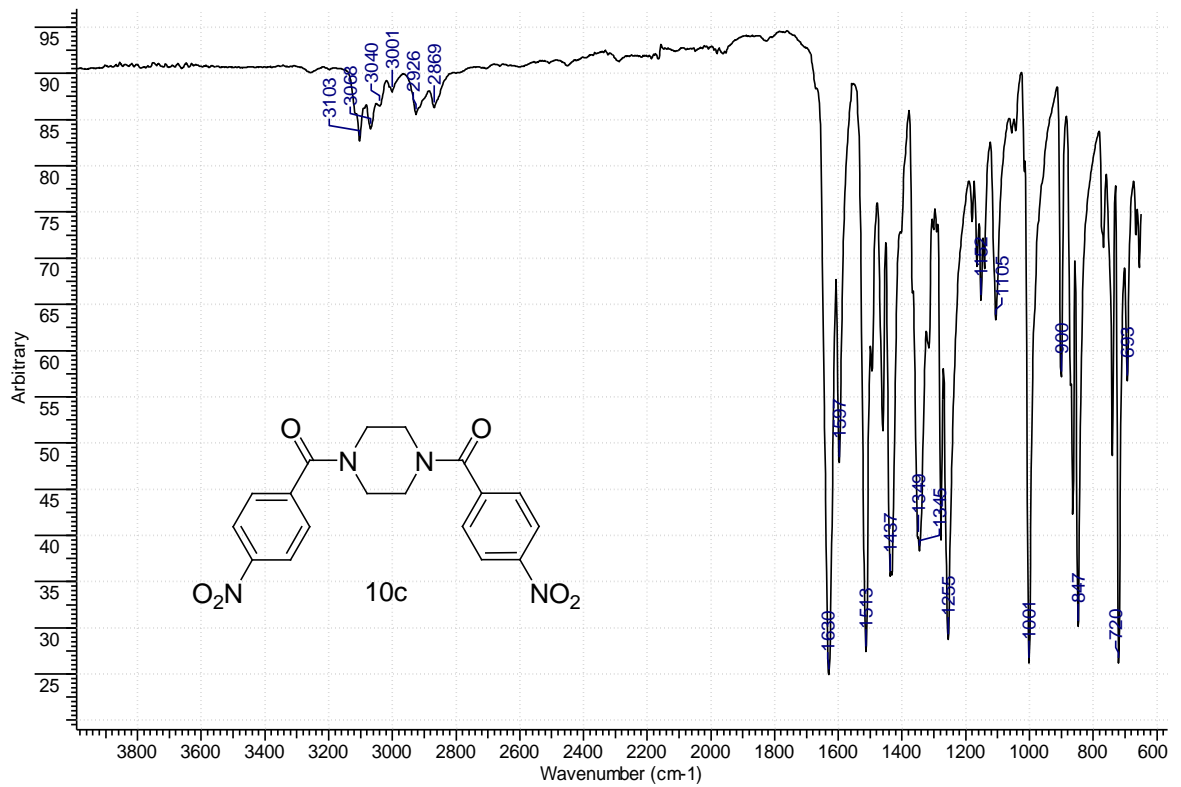
EK 208. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)bis(4-nitrobenzamid) (10b) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



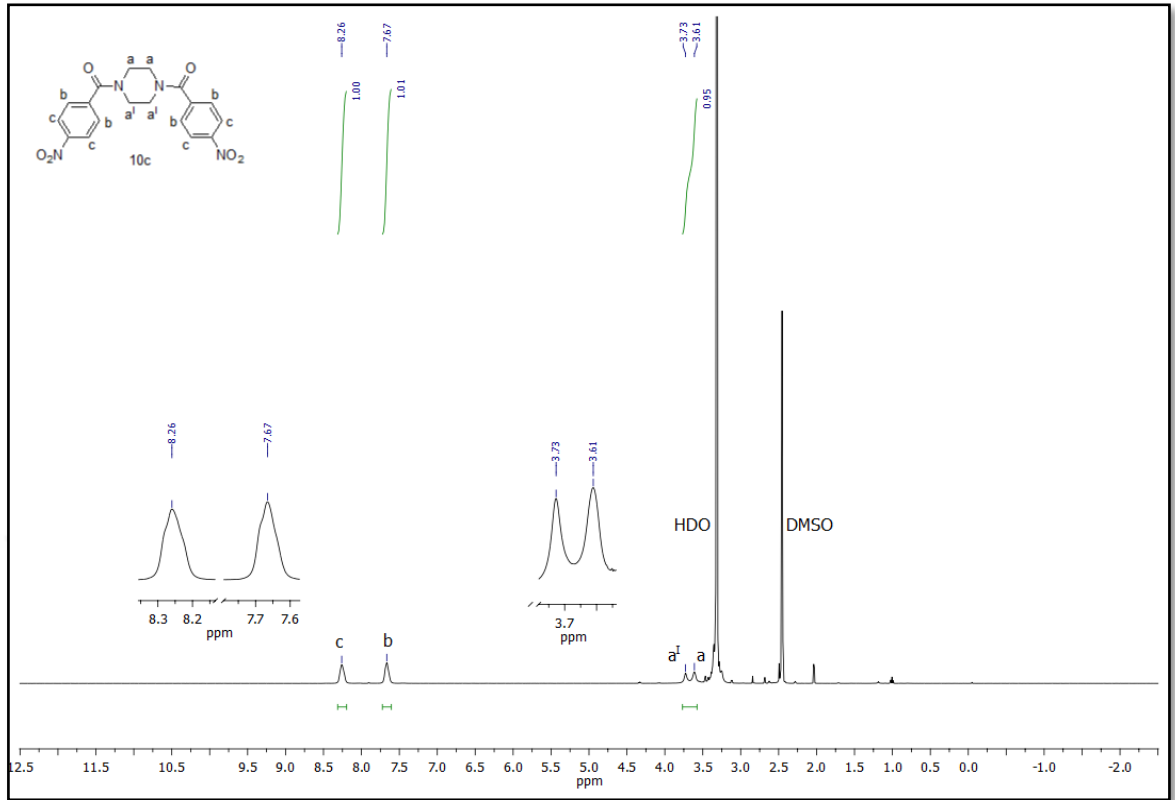
EK 209. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)bis(4-nitrobenzamid) (10b) bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



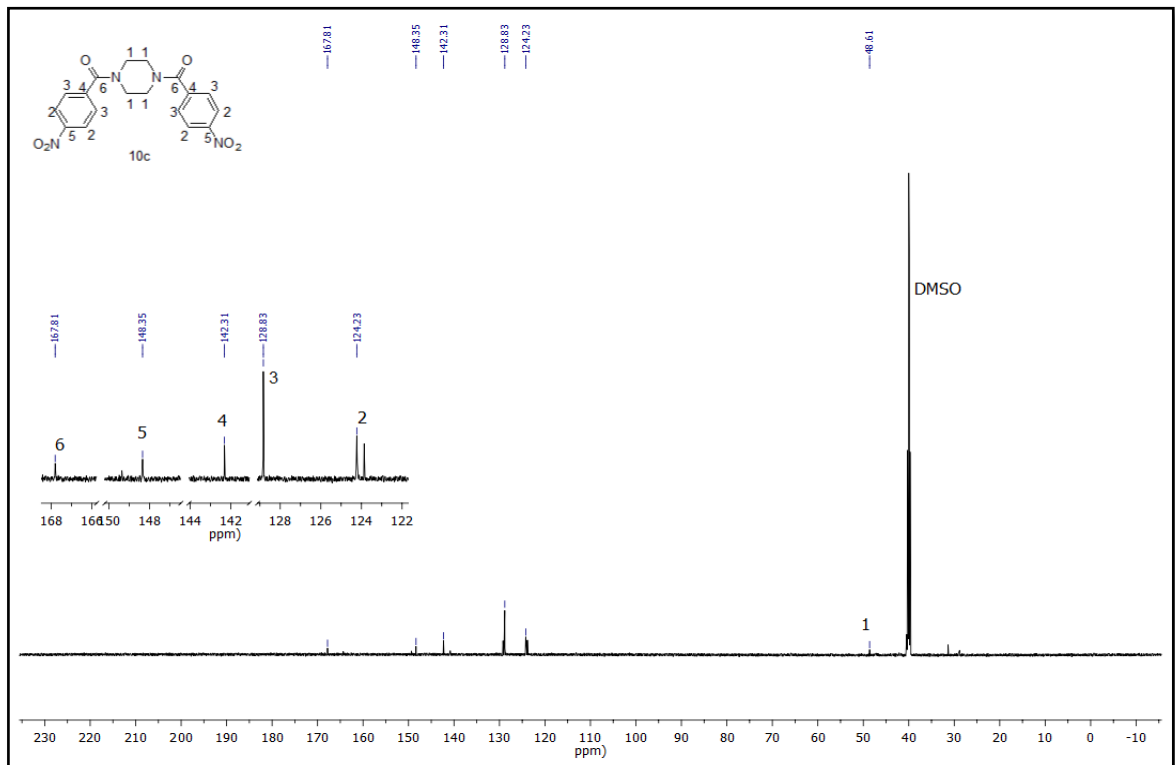
EK 210. 1,4-Bis(4-nitrobenzoyl)piperazin (10c) Bileşiğinin IR Spektrumu



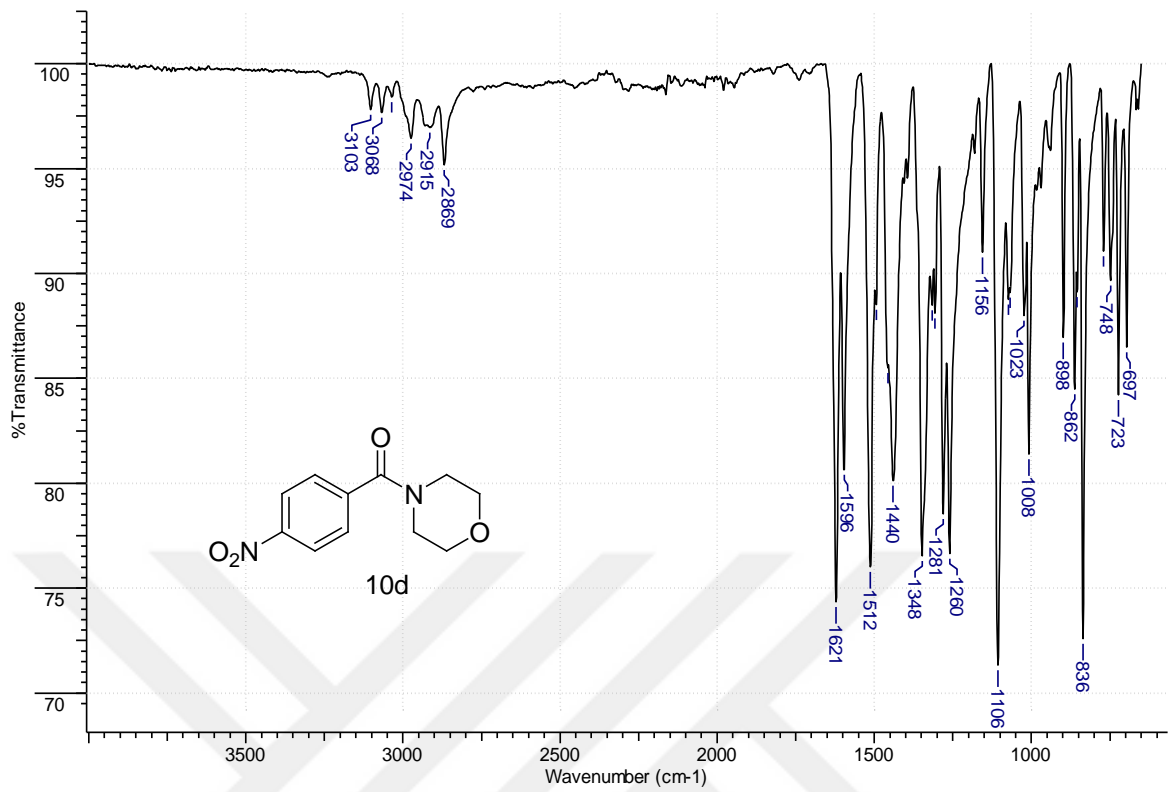
EK 211. 1,4-Bis(4-nitrobenzoil)piperazin (10c) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



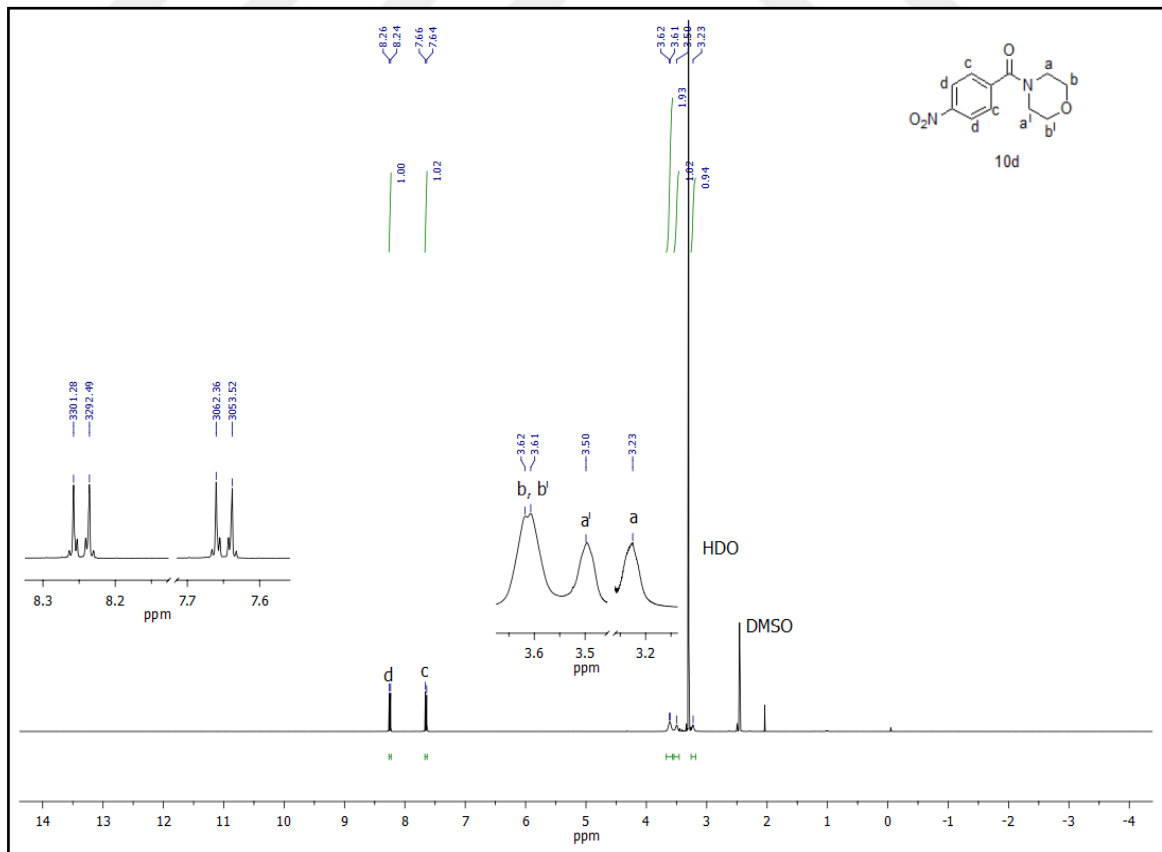
EK 212. 1,4-Bis(4-nitrobenzoil)piperazin (10c) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



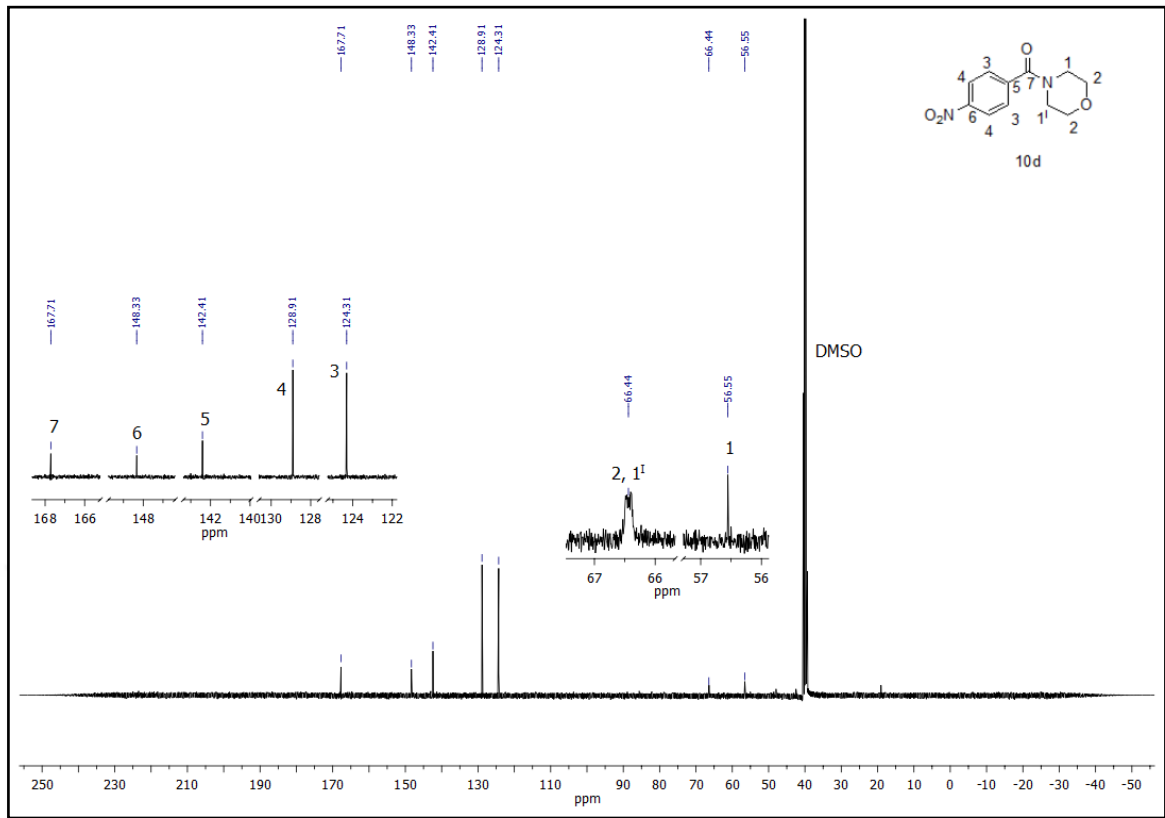
EK 213. 4-(4-Nitrobenzoyl)morfolin (10d) Bileşiğinin IR Spektrumu



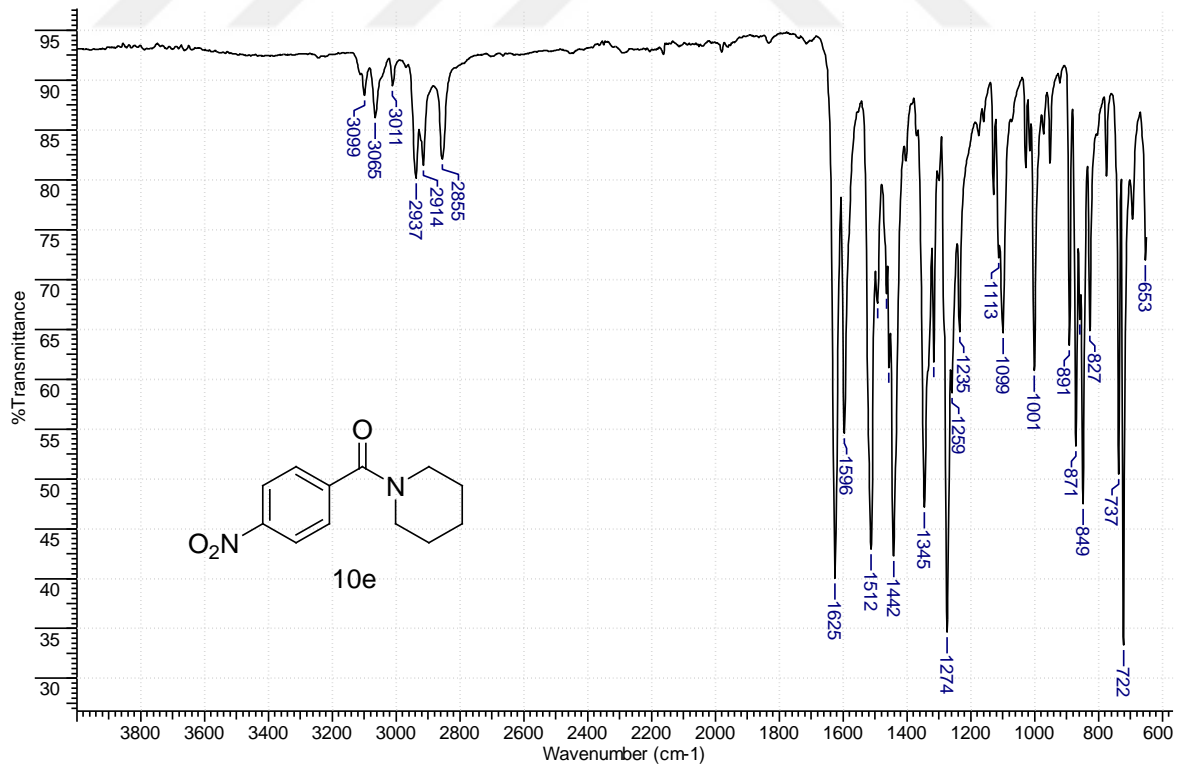
EK 214. 4-(4-Nitrobenzoyl)morfolin (10d) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



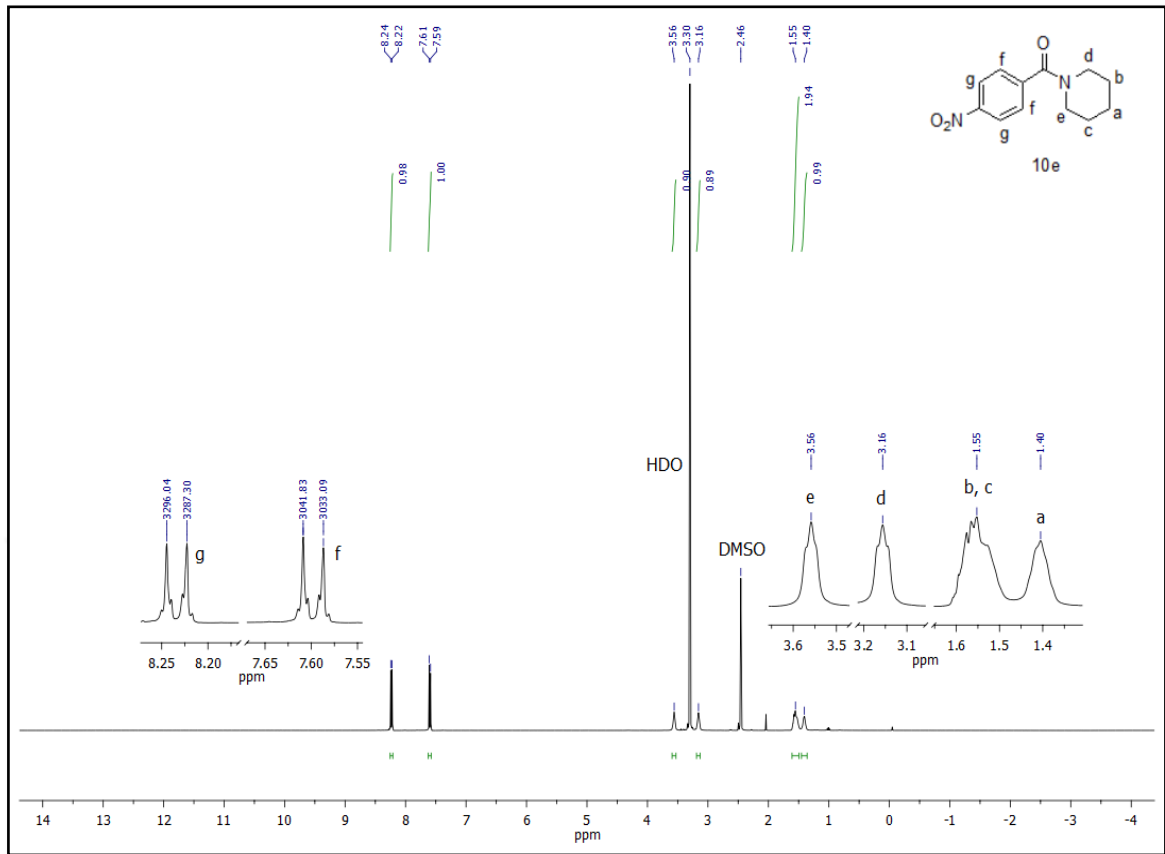
EK 215. 4-(4-Nitrobenzoyl)morfolin (10d) bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



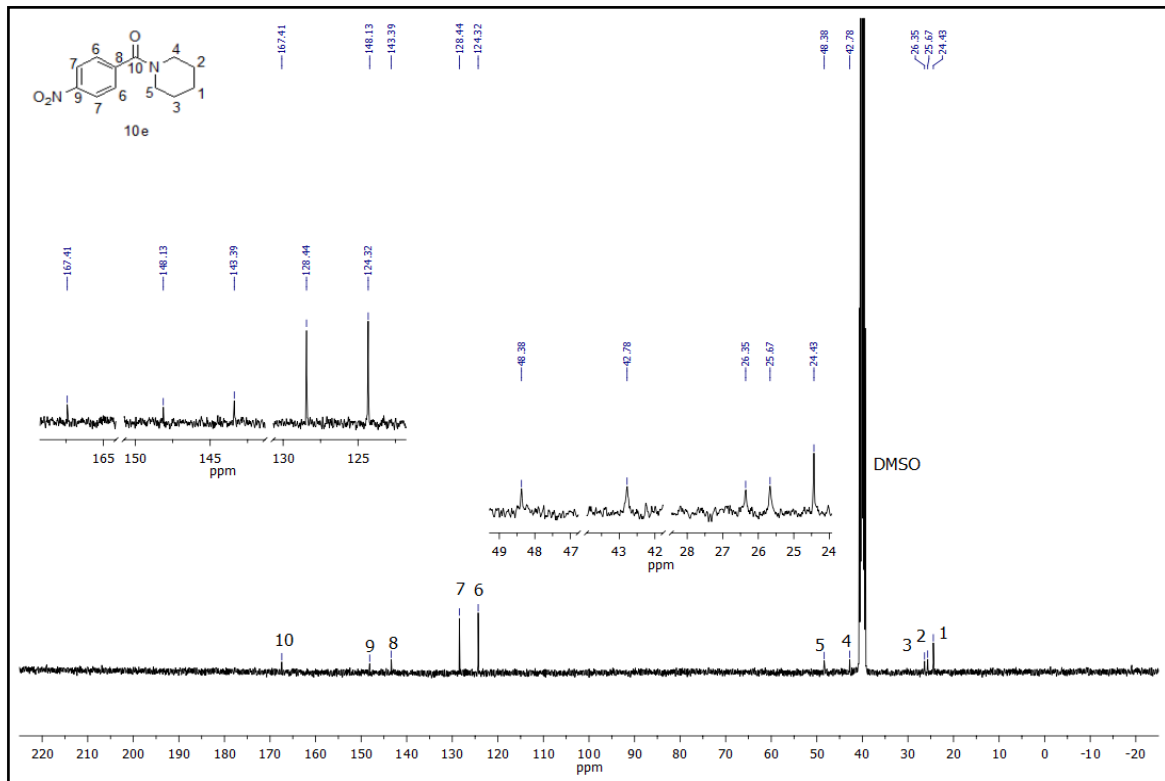
EK 216. 4-(4-Nitrobenzoyl)piperidin (10e) Bileşiğinin IR Spektrumu



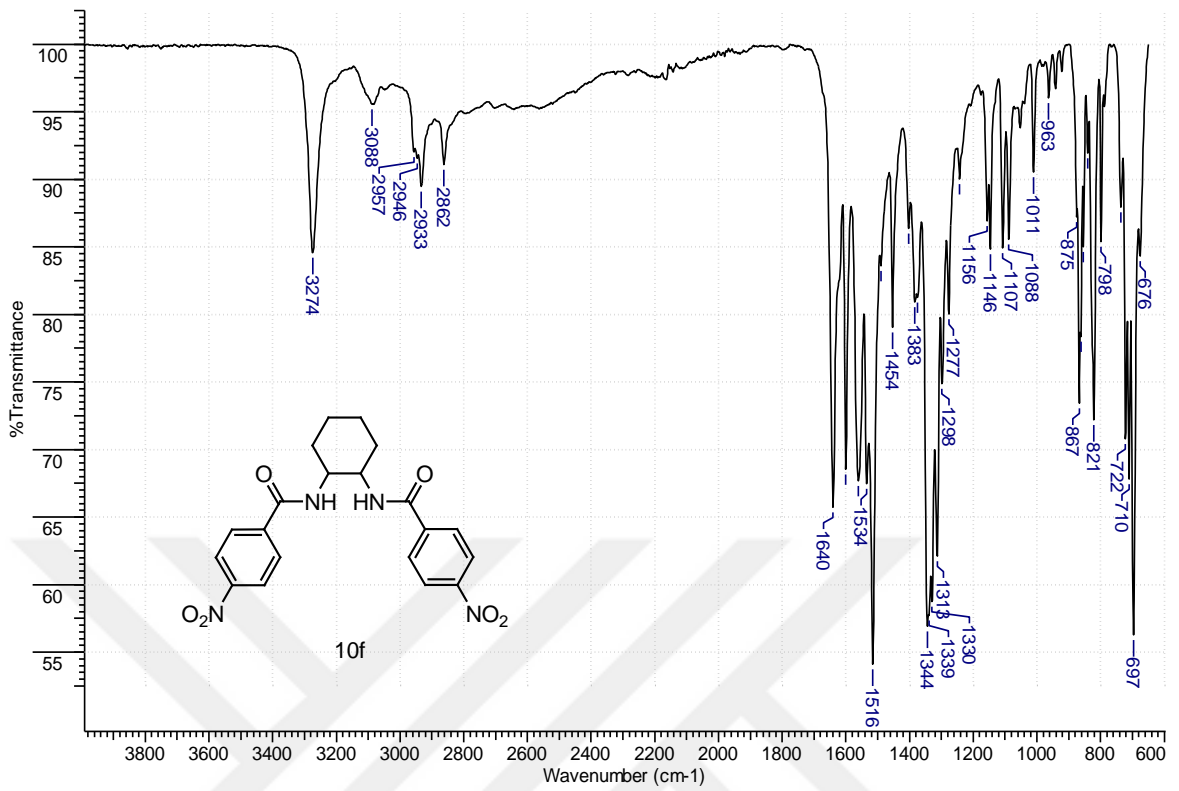
EK 217. 4-(4-Nitrobenzoyl)piperidin (10e) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu



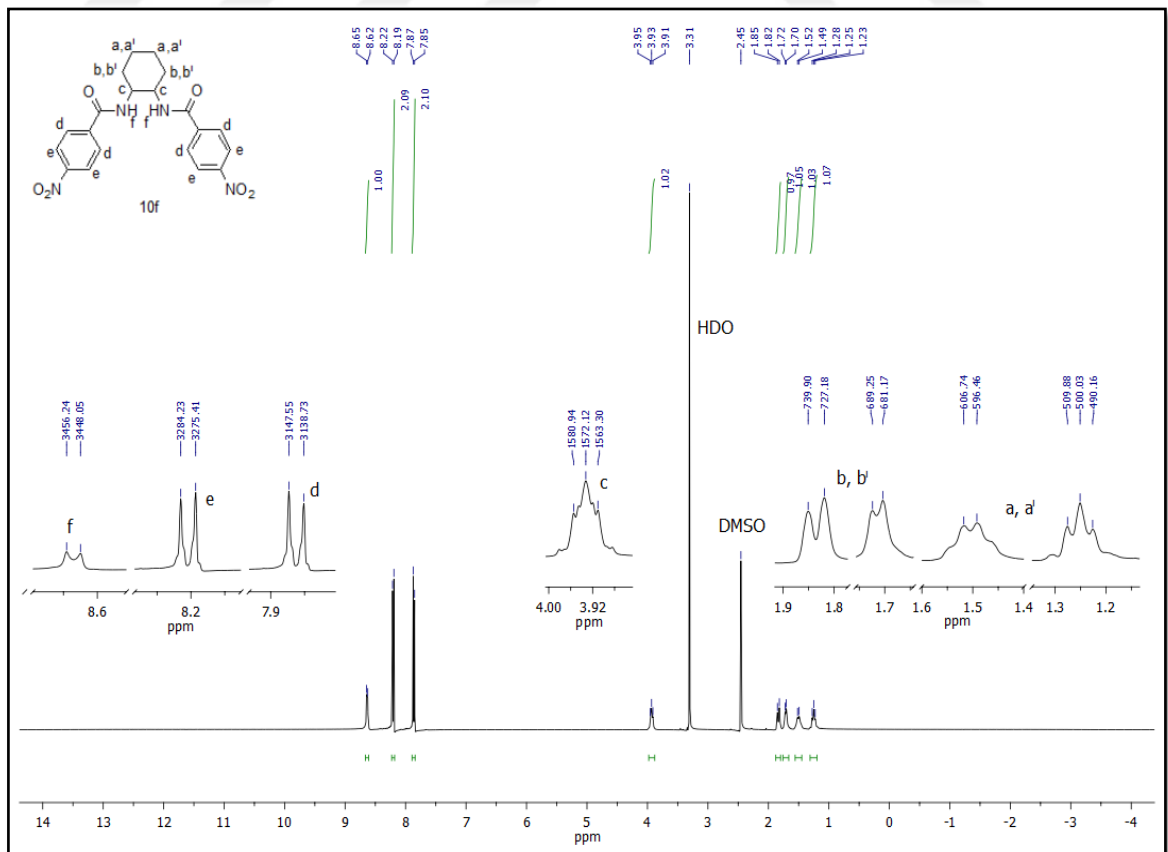
EK 218. 4-(4-Nitrobenzoyl)piperidin (10e) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



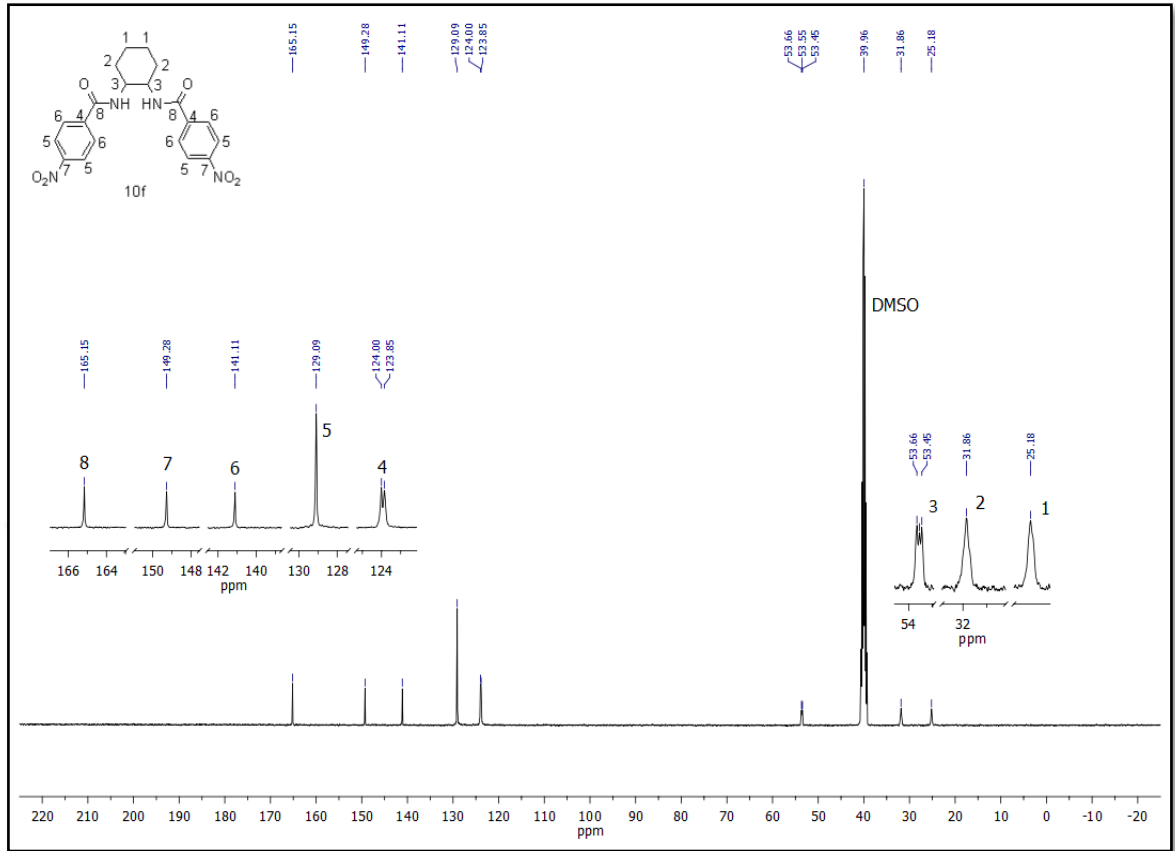
EK 219. *N,N'*-(1,2-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10f) Bileşiğinin IR Spektrumu



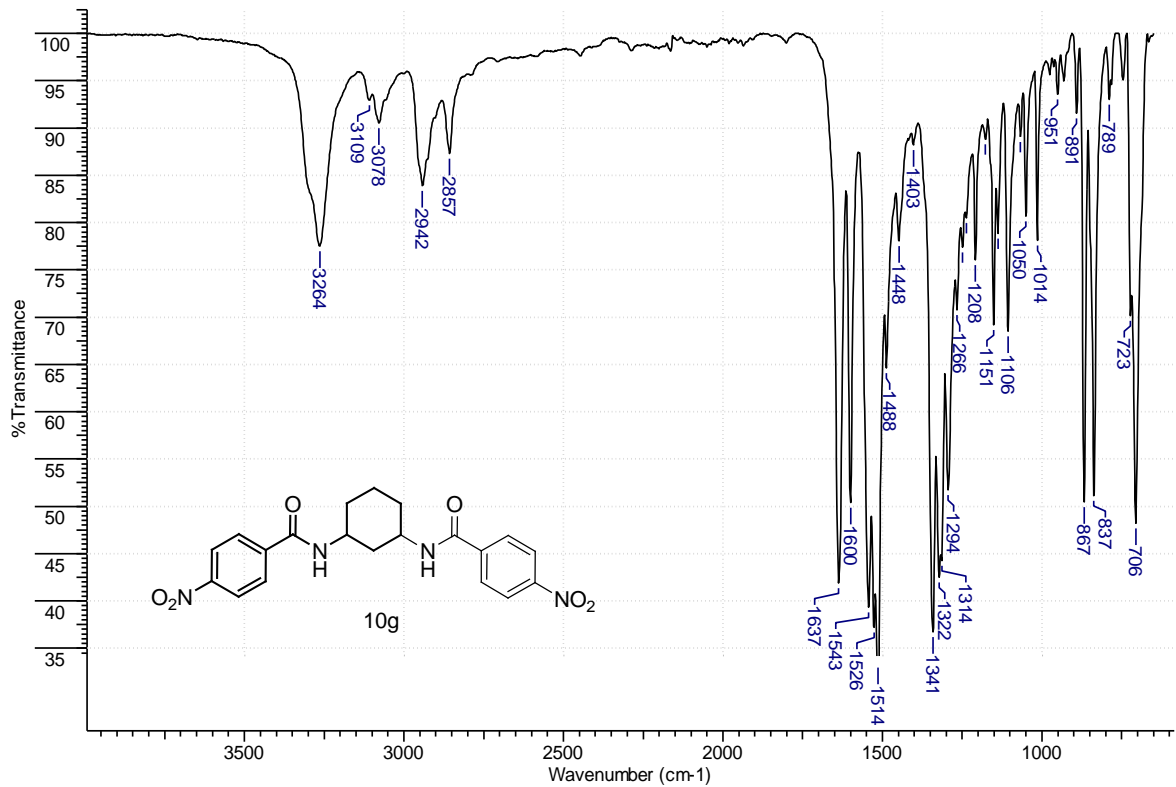
EK 220. *N,N'*-(1,2-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10f) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



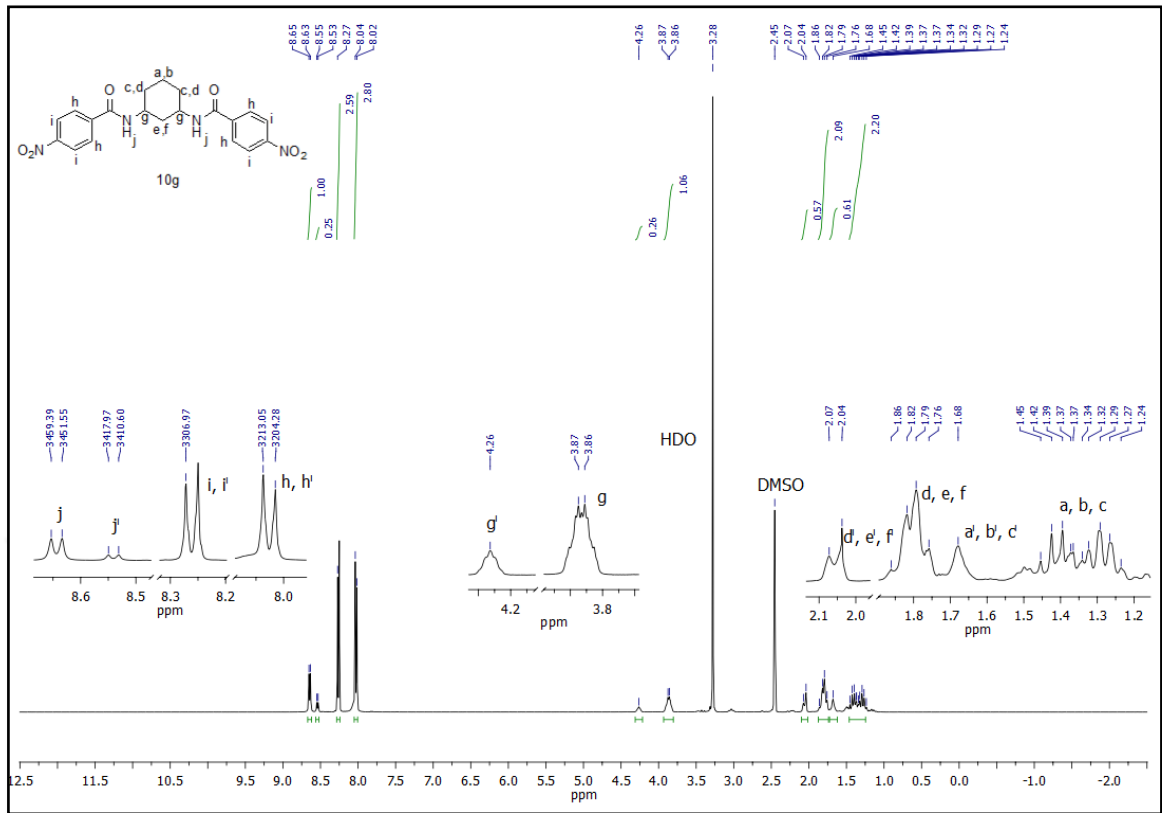
EK 221. *N,N'*-(1,2-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10f) Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



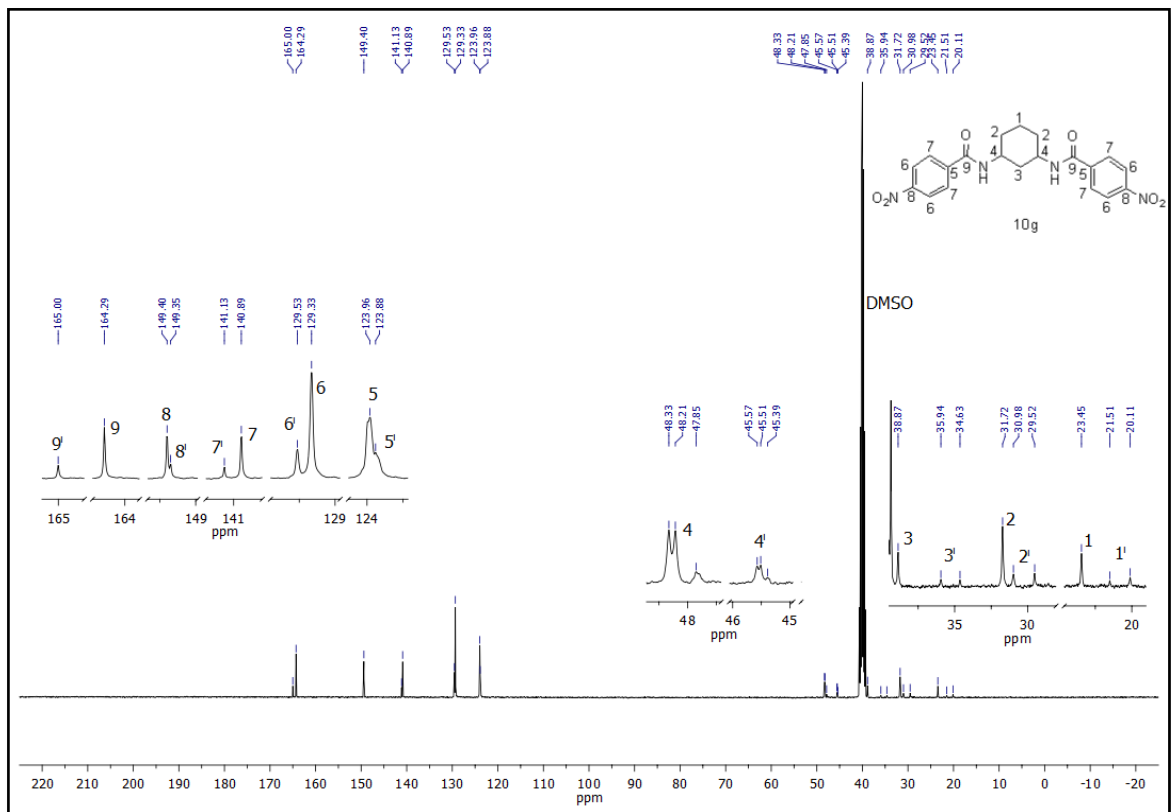
EK 222. *N,N'*-(1,3-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10g) Bileşiğinin IR Spektrumu



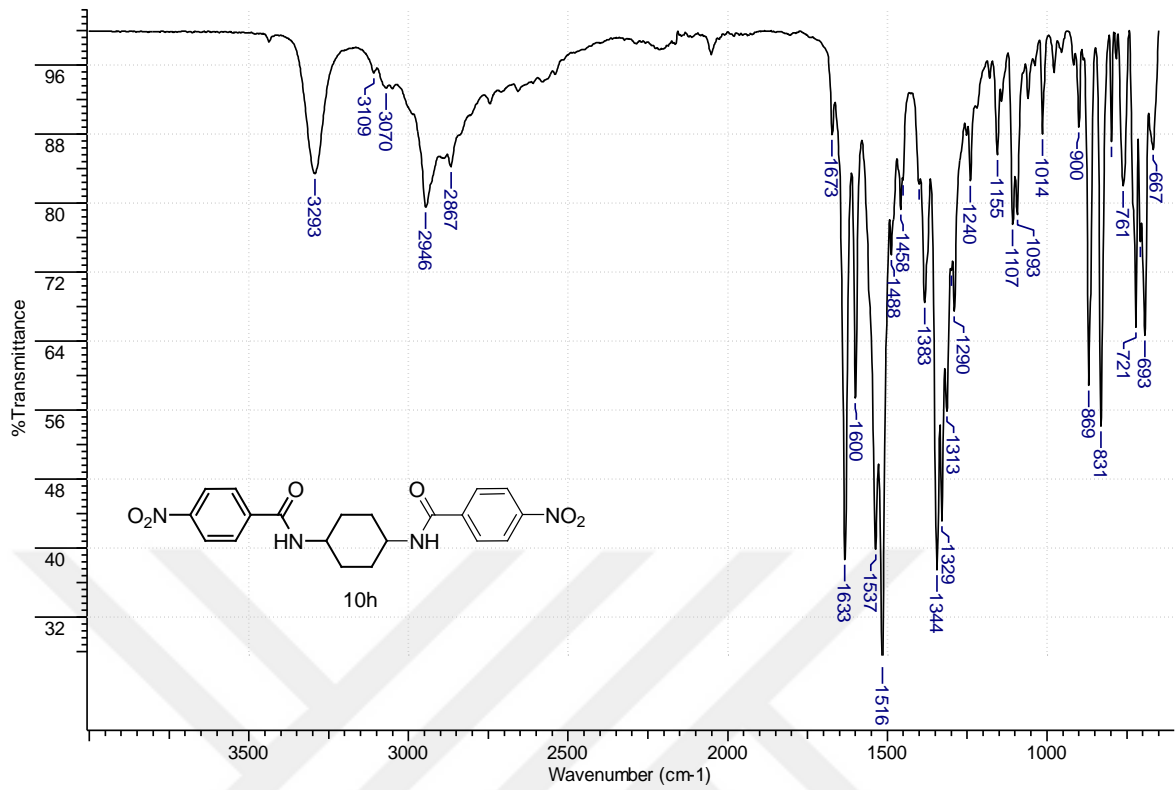
EK 223. *N,N'*-(1,3-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10g) Bileşığının $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



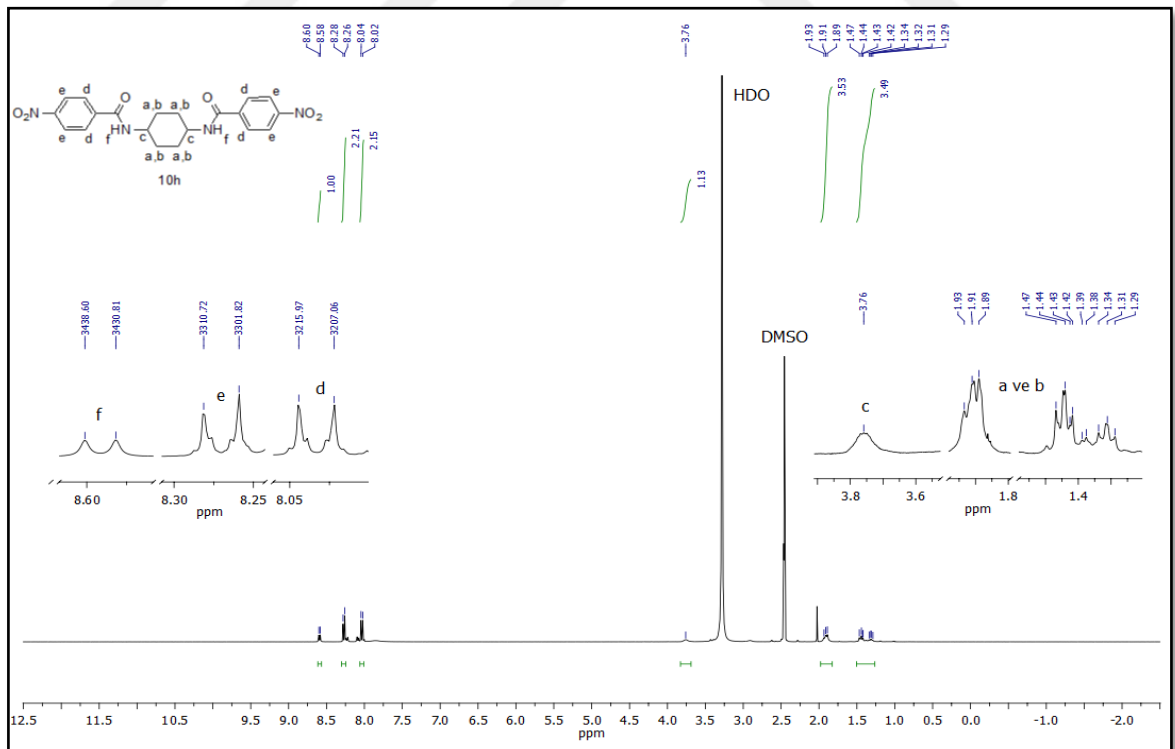
EK 224. *N,N'*-(1,3-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10g) Bileşığının $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



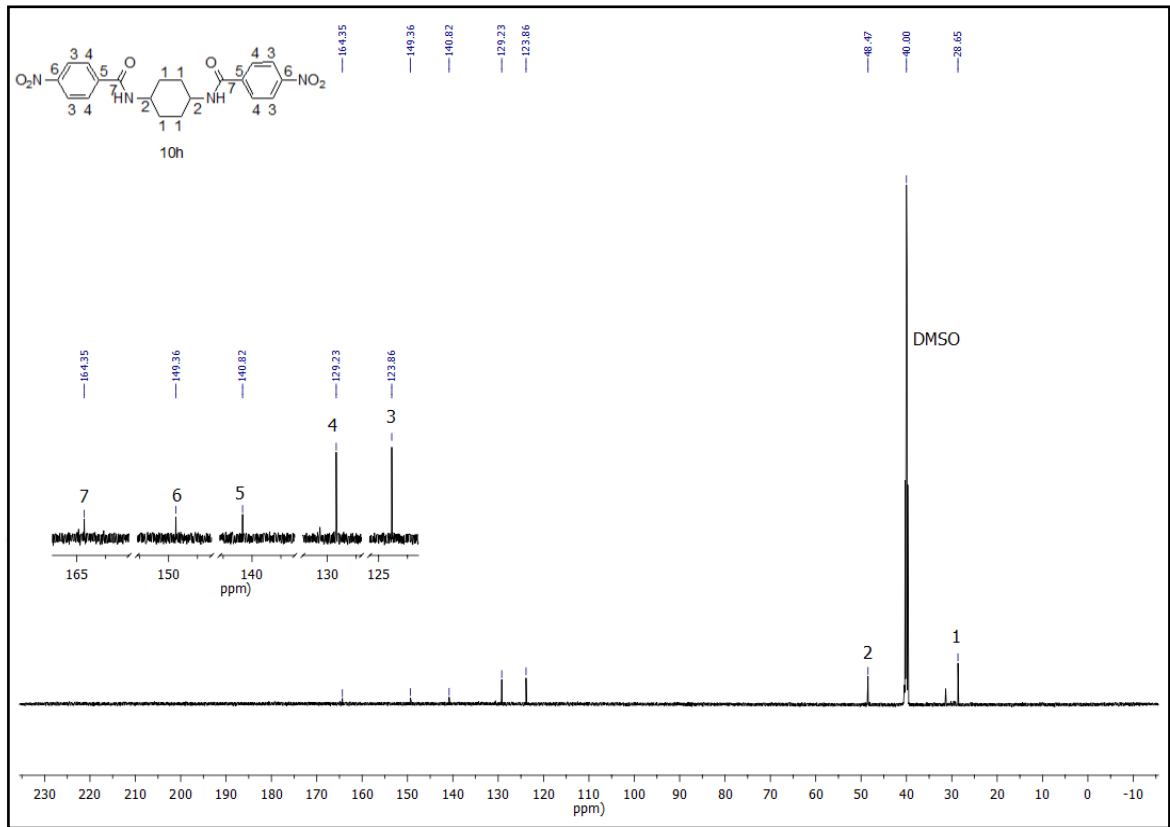
EK 225. *N,N'*-(1,4-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10h) Bileşiminin IR Spektrumu



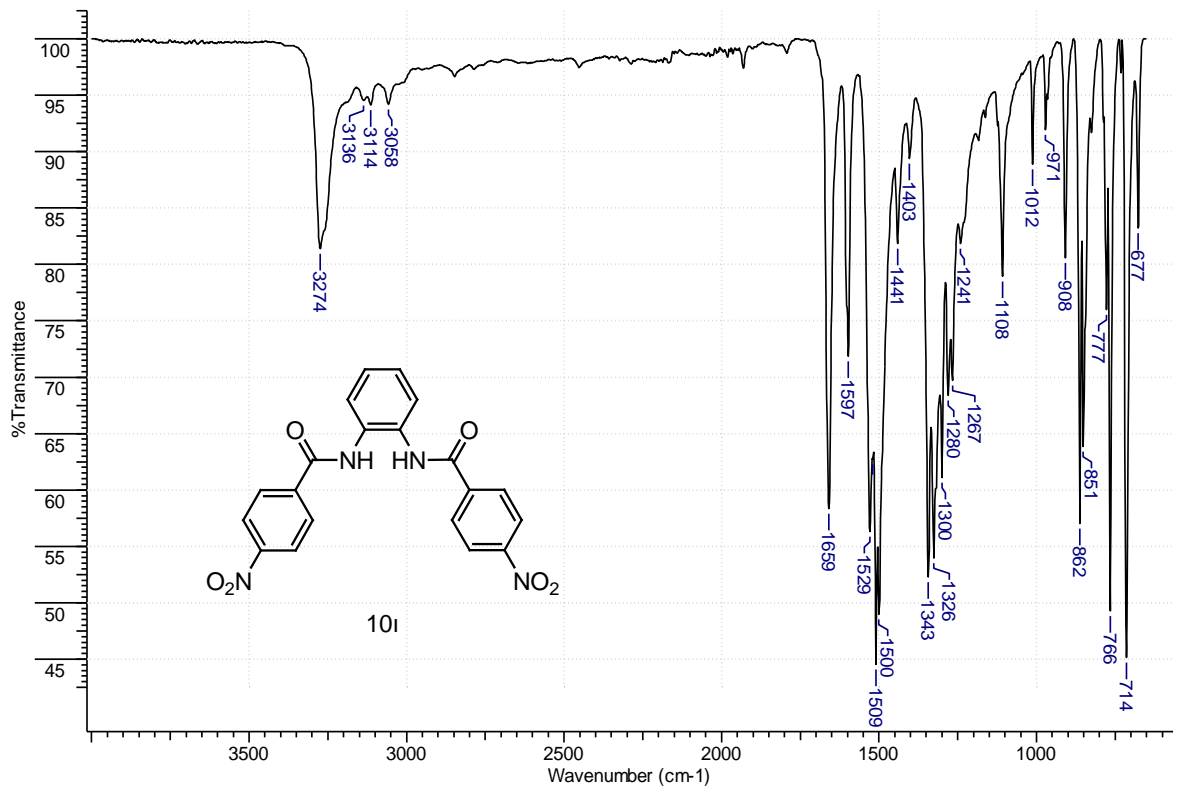
EK 226. *N,N'*-(1,4-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10h) Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



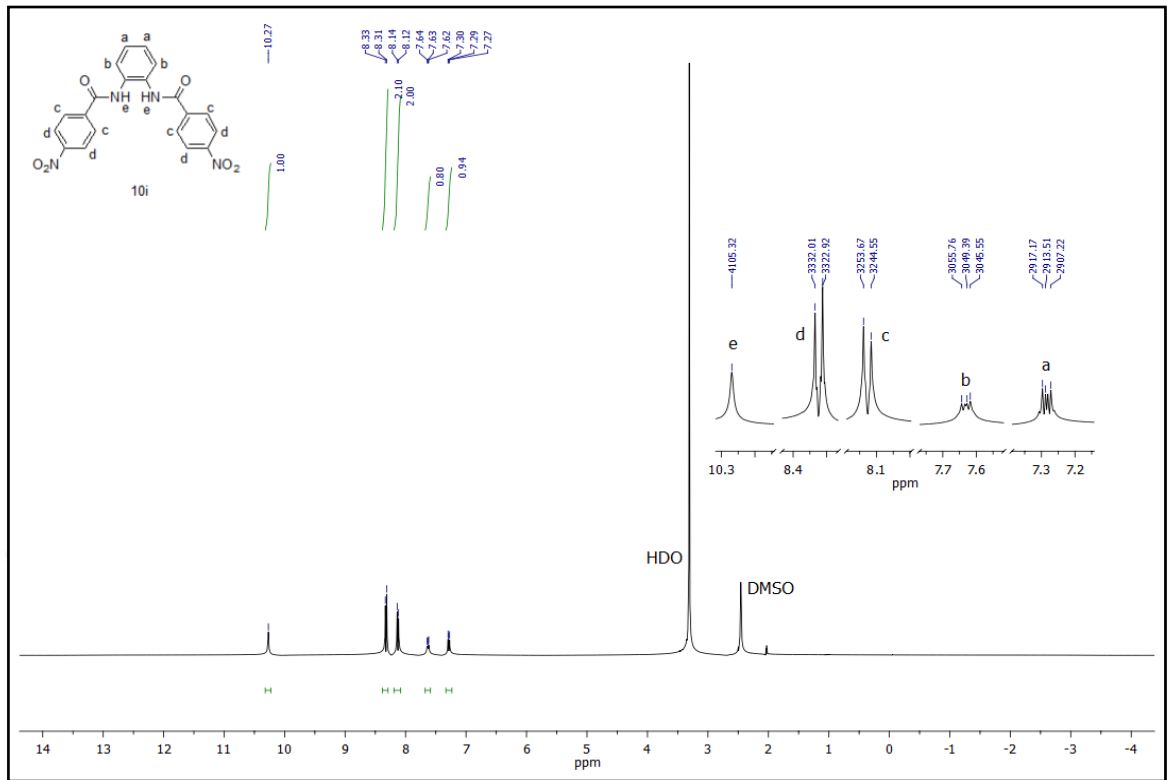
EK 227. *N,N'*-(1,4-Sikloheksil)bis(4-nitrobenzamid) (10h) Bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



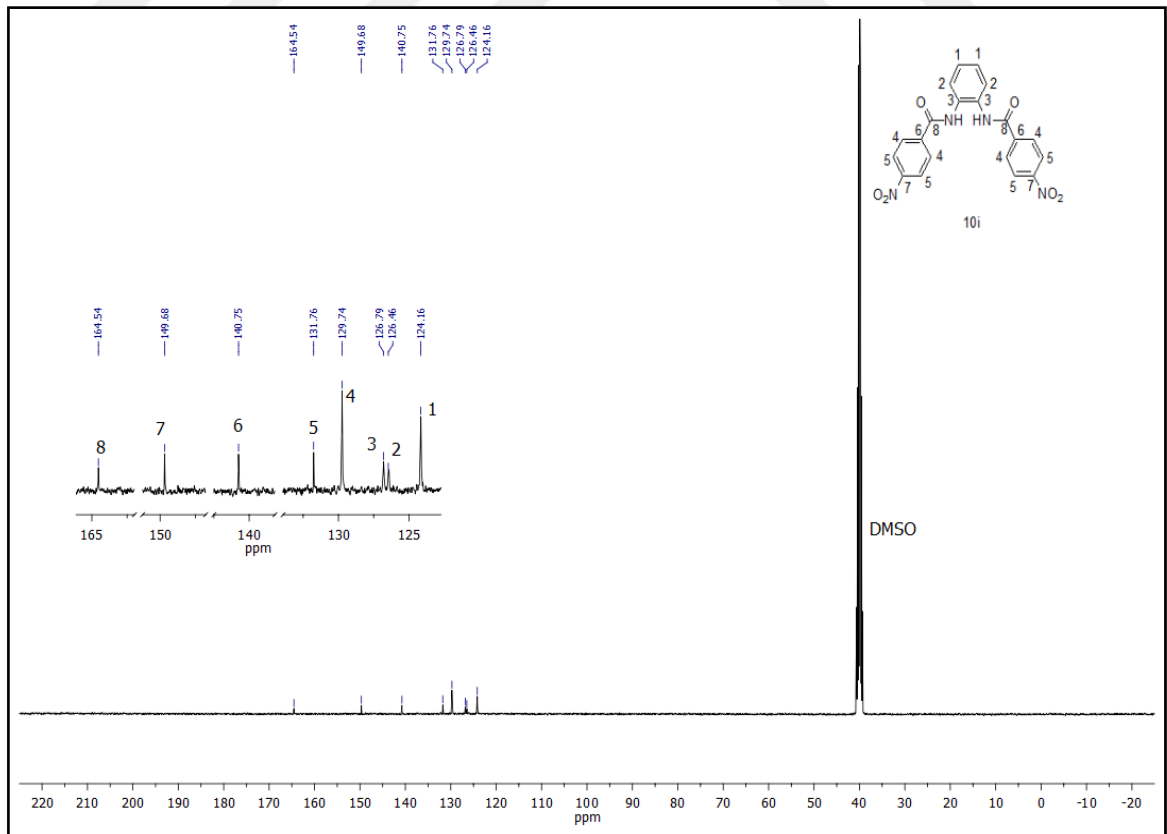
EK 228. *N,N'*-(1,2-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i) Bileşğinin IR Spektrumu



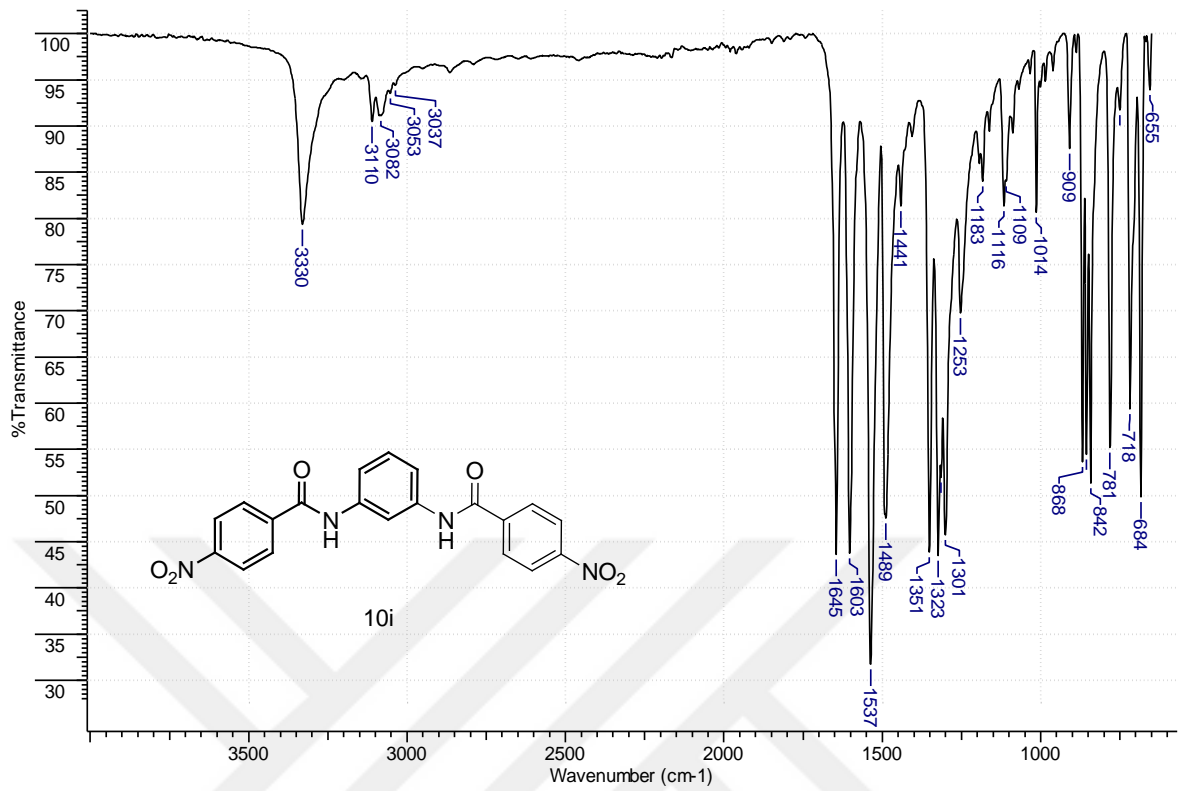
EK 229. *N,N'*-(1,2-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



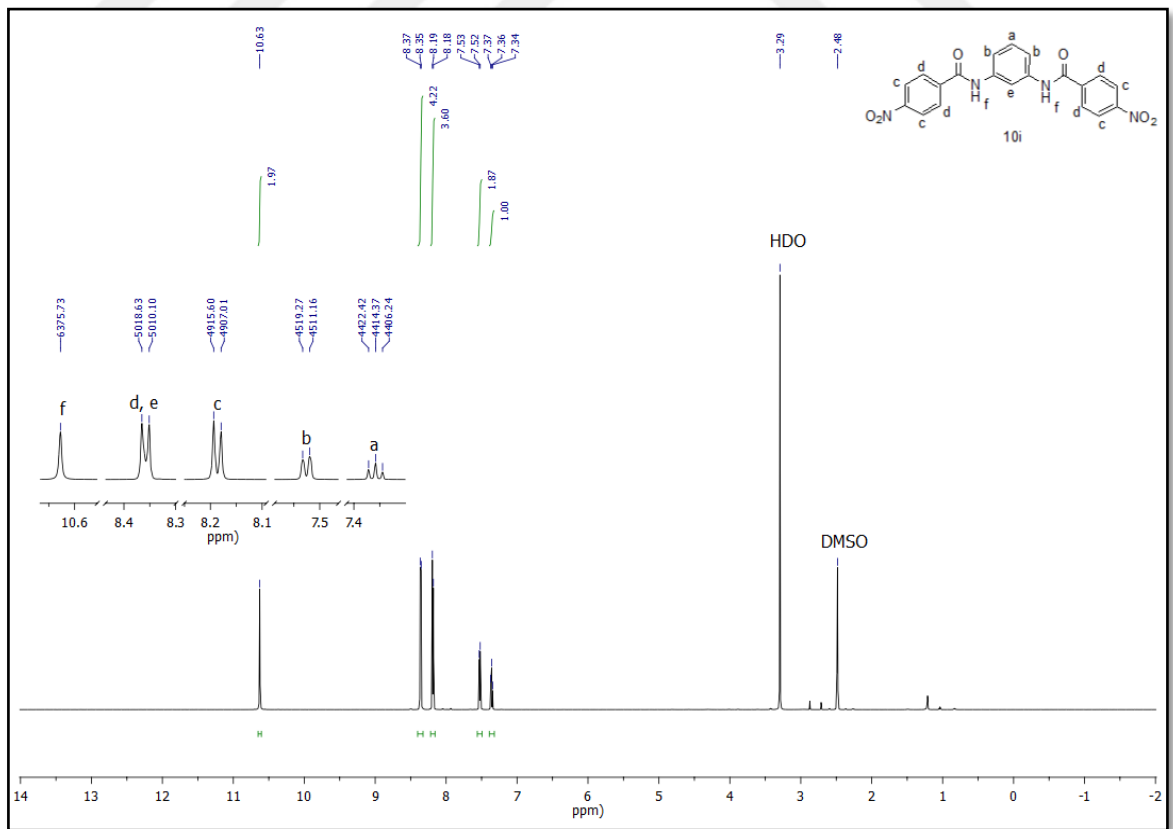
EK 230. *N,N'*-(1,2-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i) bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



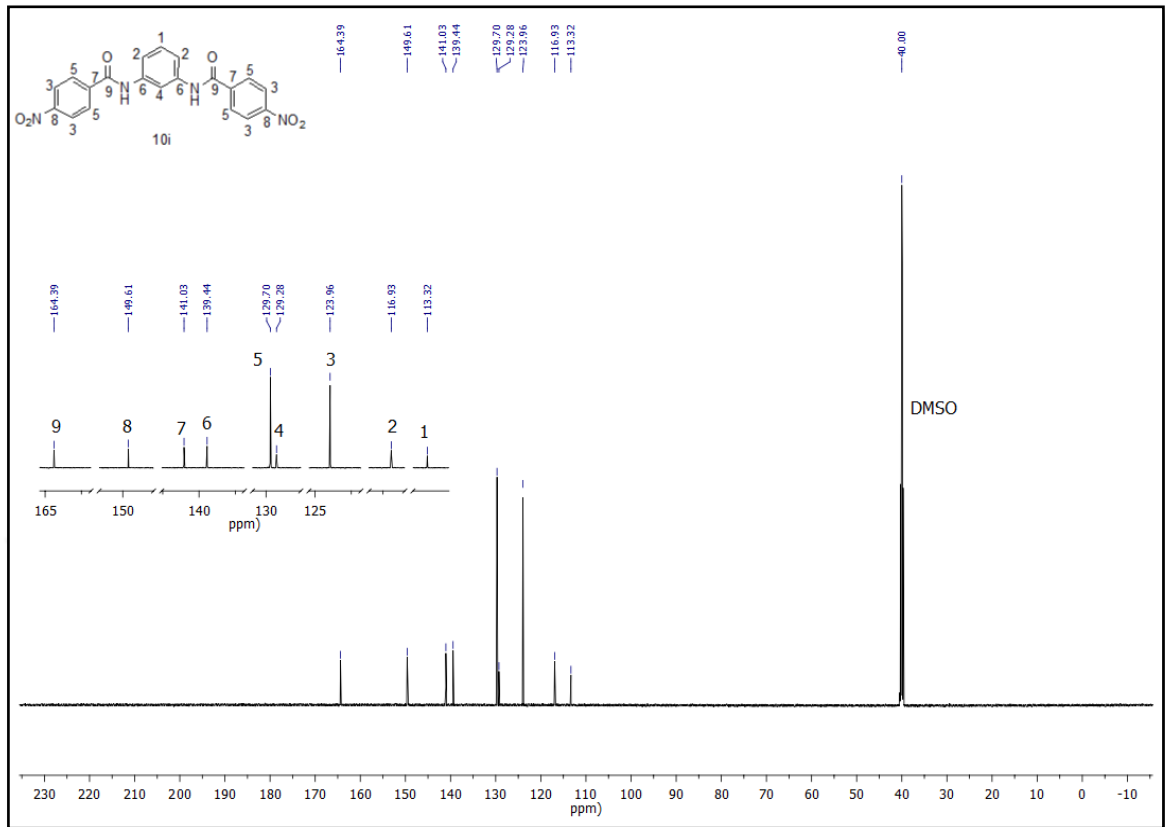
EK 231. *N,N'*-(1,3-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i) Bileşiğinin IR Spektrumu



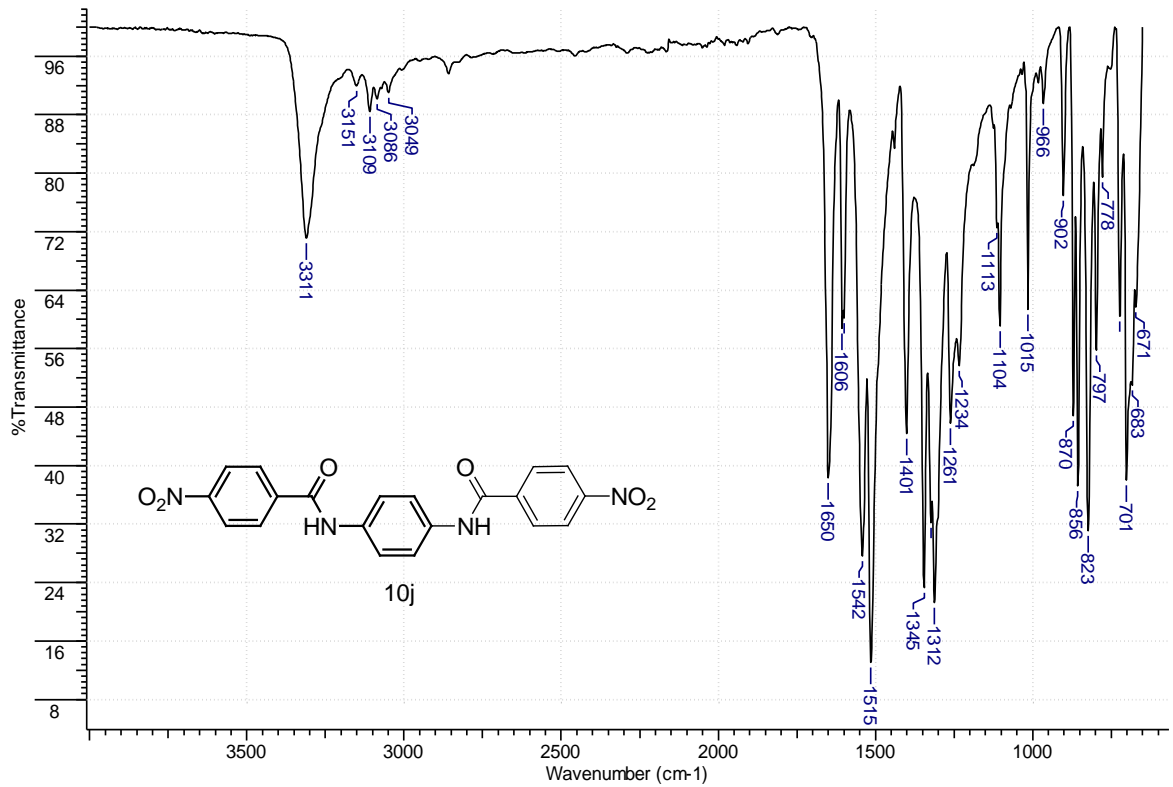
EK 232. *N,N'*-(1,3-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



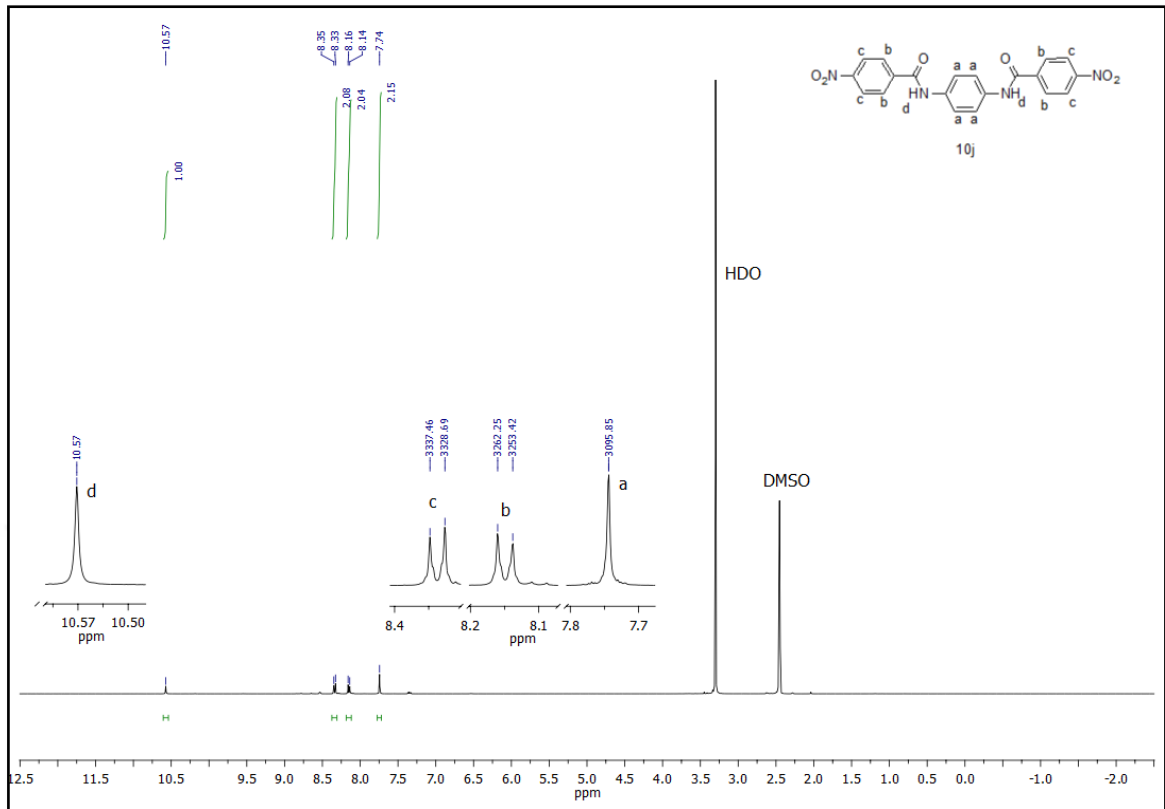
EK 233. *N,N'*-(1,3-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10i) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu



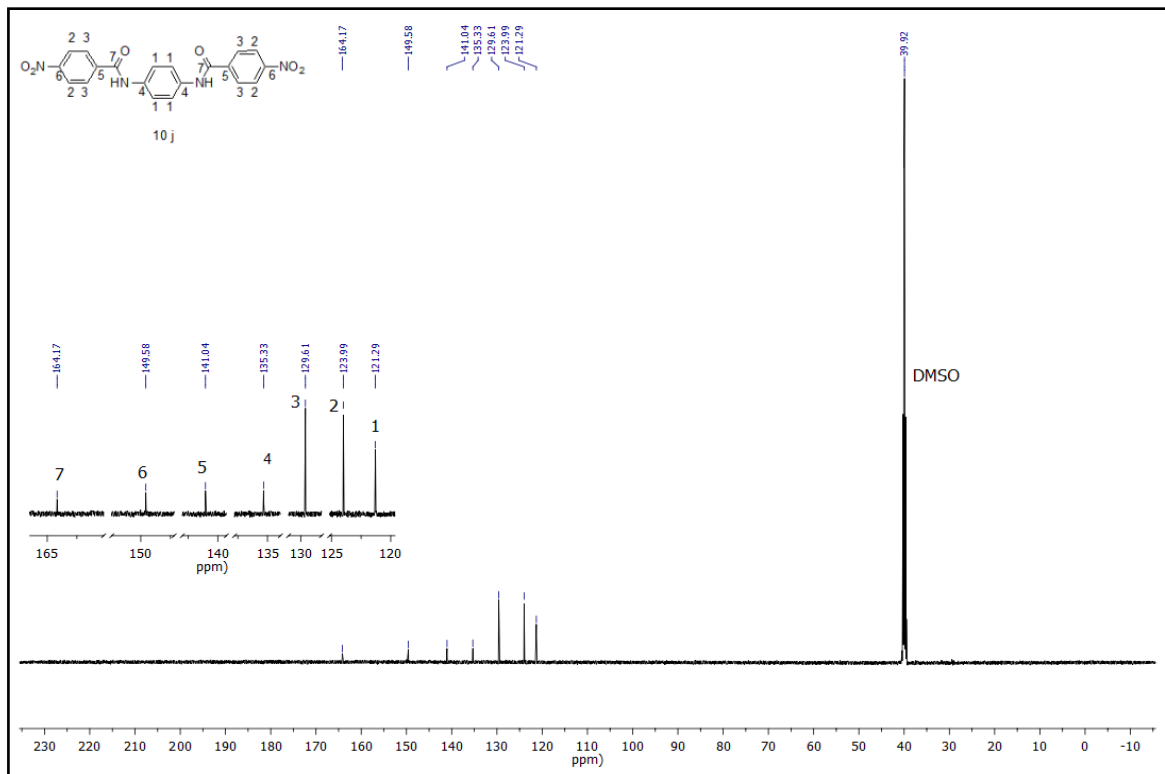
EK 234. *N,N'*-(1,4-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10j) Bileşğinin IR Spektrumu



EK 235. *N,N'*-(1,4-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10j) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

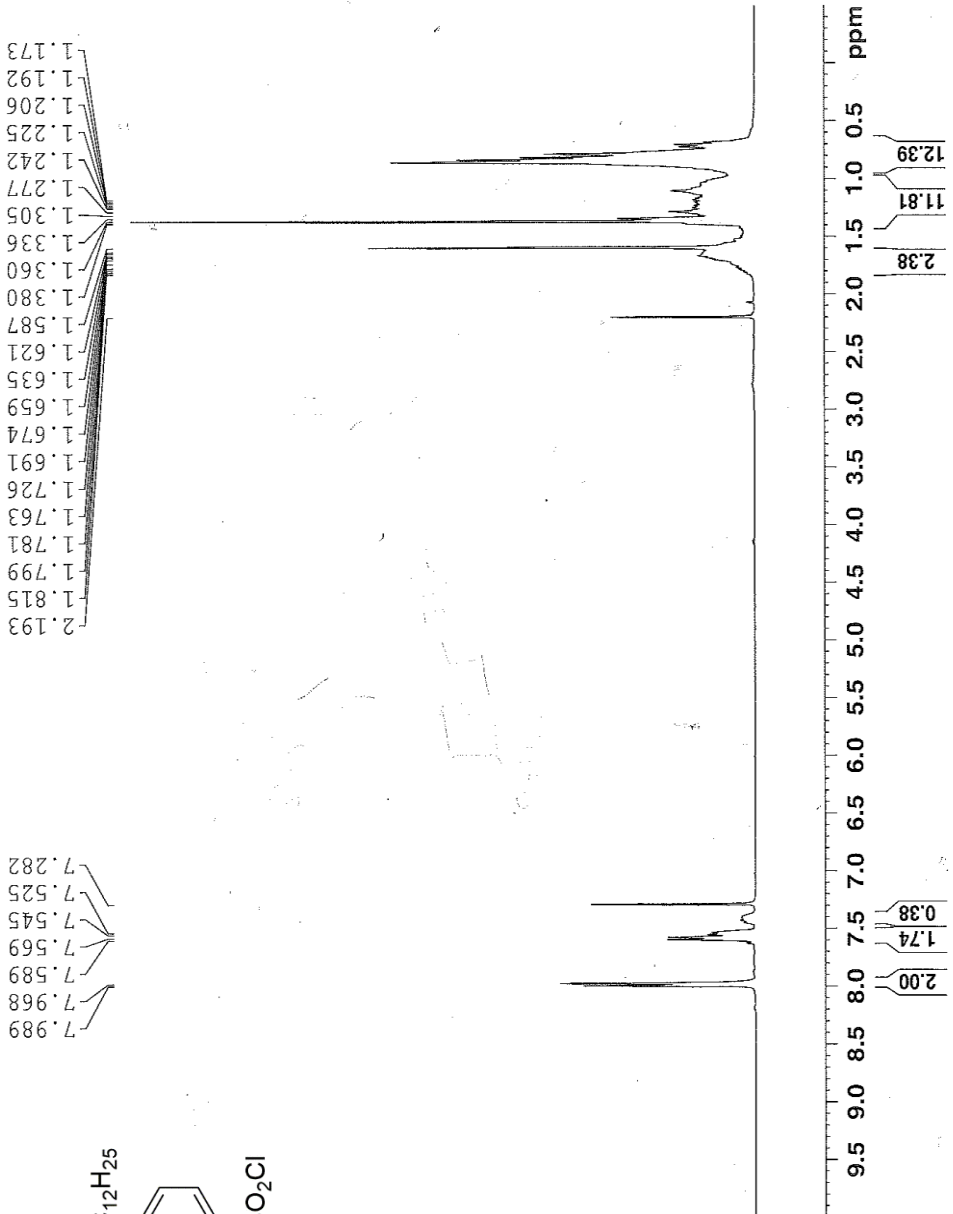
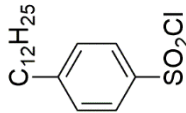


EK 236. *N,N'*-(1,4-Fenilen)bis(4-nitrobenzamid) (10j) Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



EK 237. *p*-Dodesilbensülfonil klorürün ¹H-NMR Spektrumu

Dodecylphenylsulfonil chloride

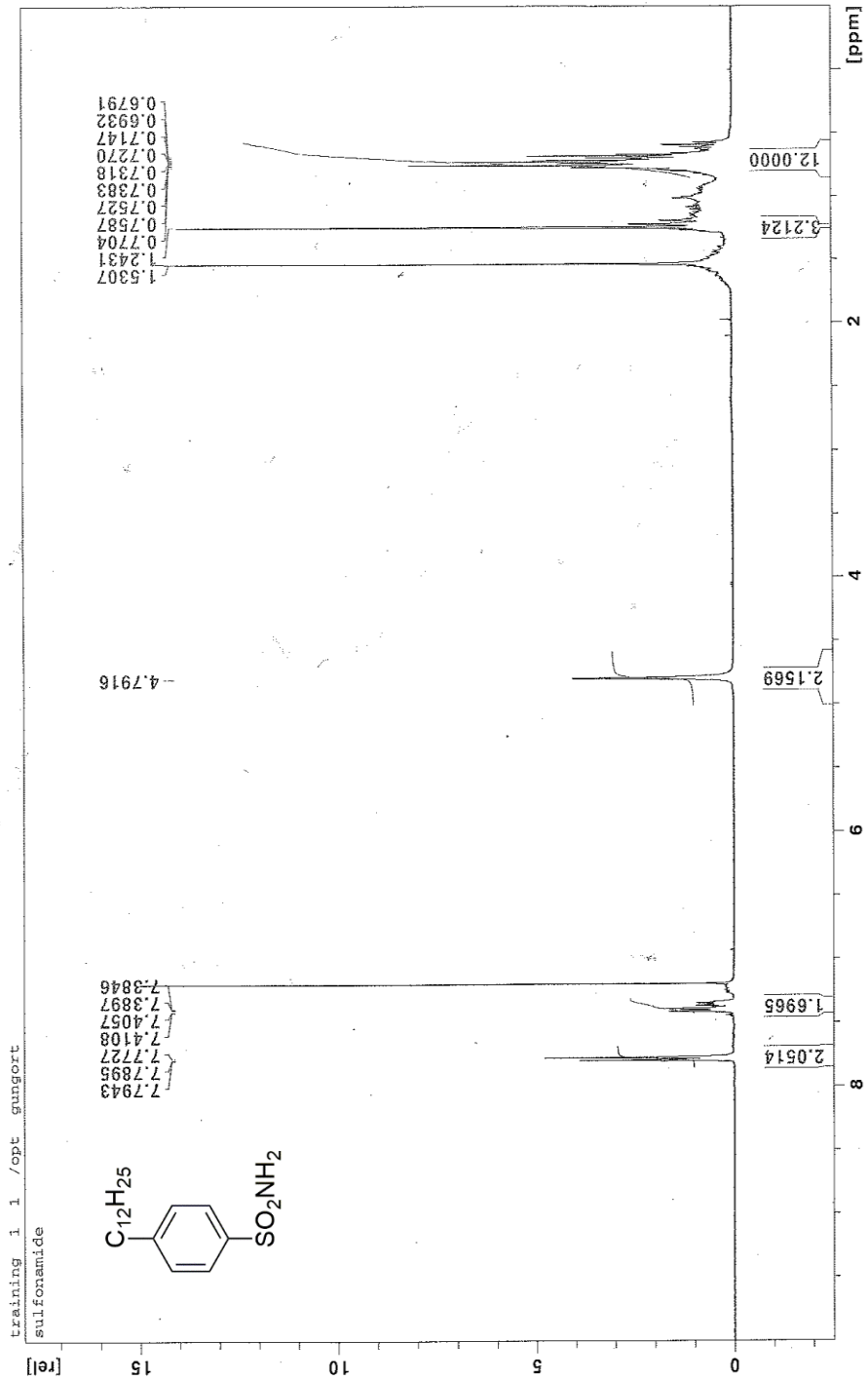


```

NAME          TG I-02
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20150123
Time         15.47
INSTRUM       robinson
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            32
DS            2
SMH           7183.908 Hz
FIDRES        0.219235 Hz
AQ            2.2807028 sec
RG            128
DM            69.600 us
DE            6.50 us
TE            298.2 K
D1            2.00000000 sec
TD0           1

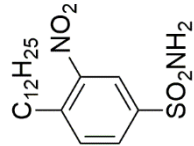
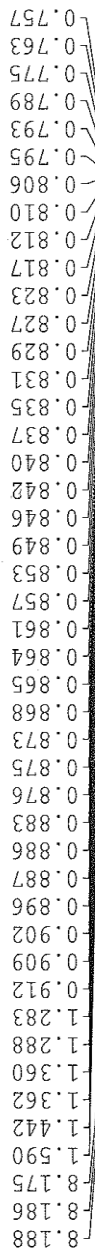
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            11.20 us
PL1           0.00 dB
SFO1          400.1428010 MHz
SI            16384
SF            400.1400000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

EK 238. *p*-Dodesilbenzensulfonamidin ¹H-NMR Spektrumu



EK 239. 3-Nitro-4-dodesilbensulfonamidin ¹H-NMR Spektrumu

nitration-of-amide-column



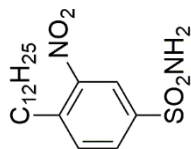
```

NAME          tg-01-07-nitration
EXPNO         1
PROCNO        3
Date_         20150205
Time          13.29
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       zg30
TD            95236
SOLVENT       CDCl3
NS            32
DS            2
SWH           11904.762 Hz
FIDRES        0.125003 Hz
AQ            3.9999621 sec
RG            20.2
DW            42.000 usec
DE            6.50 usec
TE            298.1 K
D1            2.00000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            9.40 usec
PL1           -3.20 dB
PL1W          33.59817505 W
SFO1          700.1516910 MHz
SI            131072
SF            700.1471400 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

EK 240. 3-Nitro-4-dodesilbensulfonamidin ¹³C-NMR Spektrumu

nitration-of-amide-column-carbon



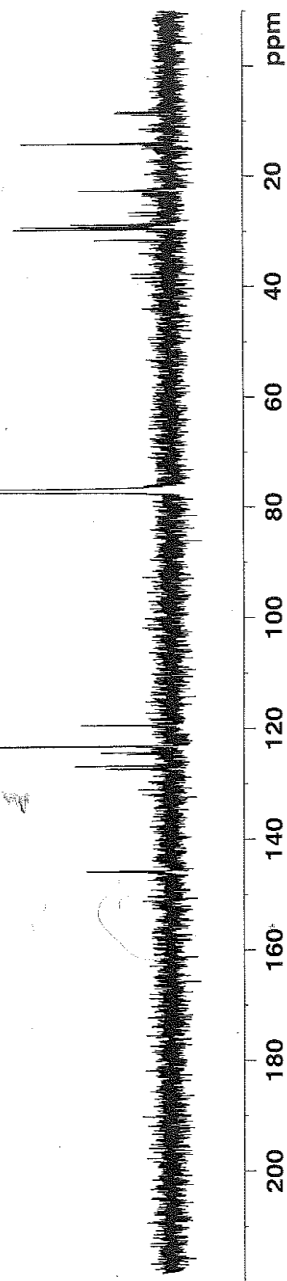
145.81
127.43
137.33
126.80
124.71
124.38
133.29
123.20
119.42

21.61
29.72
29.37
29.23
28.81
27.39
26.65
22.67
14.14
13.99
8.56
8.29

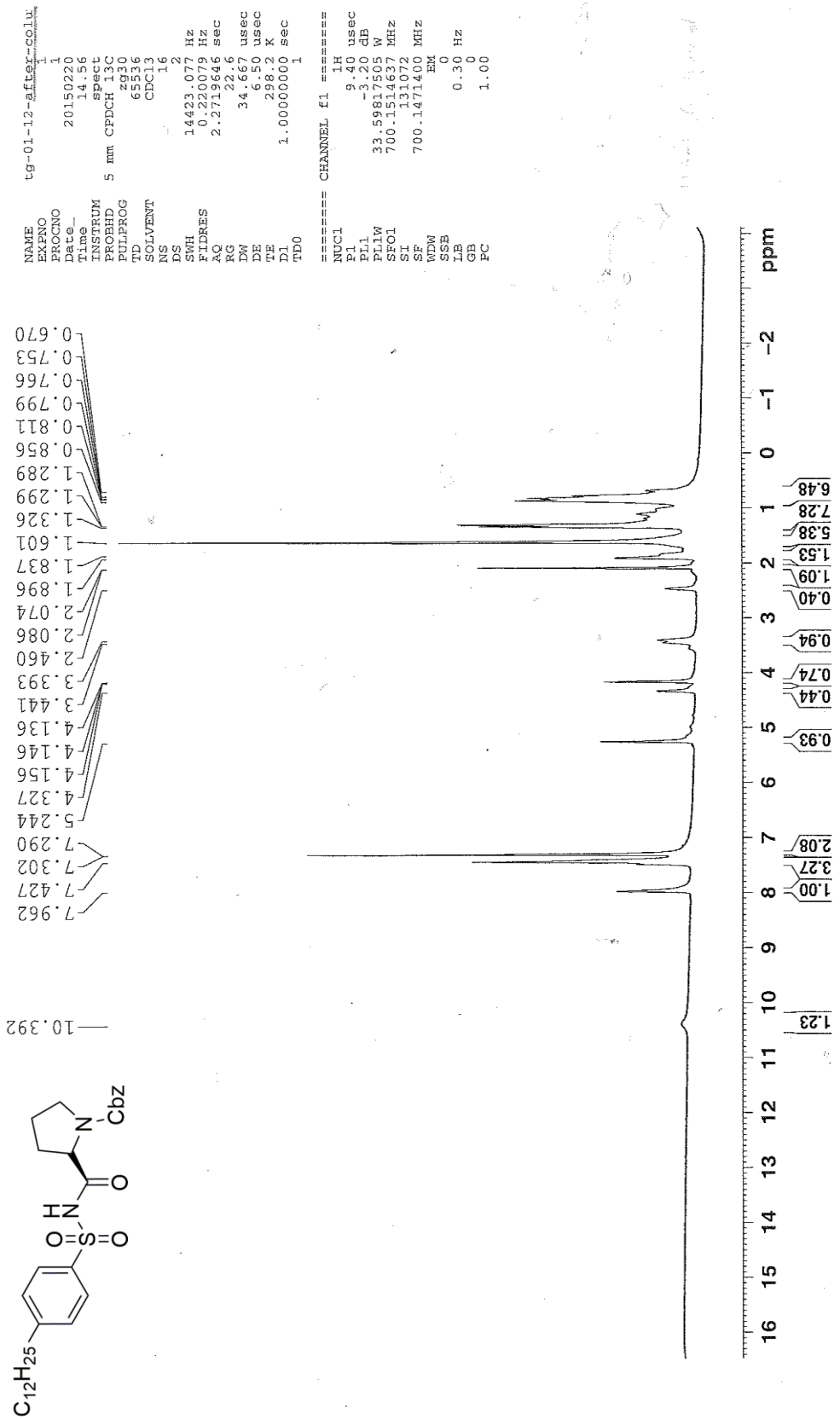
```

NAME tg-01-07-nitration-carbo
EXPNO 4
PROCNO 1
Date_ 20150201
Time 13:38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPDCH 13C
PULPROG zgpg30
TD 65536
F2 50
SOLVENT CDCl3
NS 259
DS 4
AQ 41866.668 Hz
RG 0.635783 Hz
FIDRES 0.7864820 sec
AQ 203
RG 12.000 usec
DE 16.50 usec
TE 293.1 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.03000000 sec
D10 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
PL1 0.00 dB
NUC2 13C
P2 9.00 usec
PL2 0.00 dB
SFO1 176.0837436 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CFDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P2 65.00 usec
PL2 13.20 dB
PL12 120.00 dB
PL13 120.00 dB
PL2W 33.59817505 W
PL12W 0.70196527 W
PL13W 0.00000000 W
SFO2 700.1499406 MHz
SI 32768
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```



EK 241. (S)-Benzil-2(((4-dodesilfenil)sülfonil)karbamoil)pirolidin-1-karboksilatın ¹H-NMR Spektrumu



EK 242. (S)-Benzil-2(((4-dodesilfenil)sülfonil)karbamoil)pirolidin-1-karboksilatın ¹³C-NMR Spektrumu

```

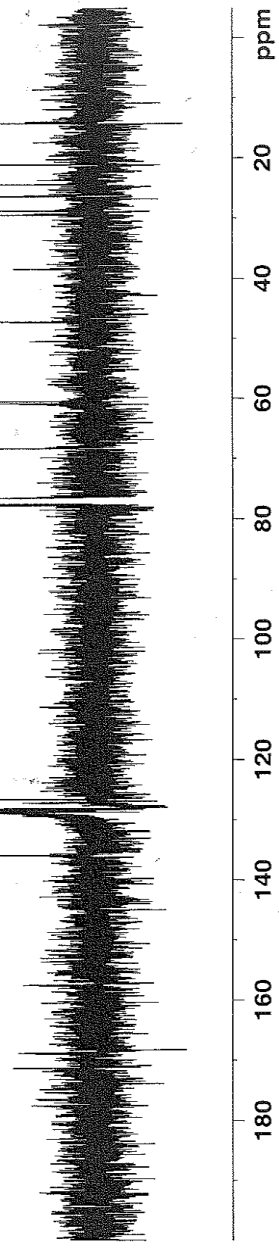
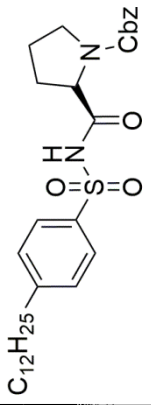
NAME      tg-01-12-after-column-carz
EXPNO     2
PROCNO    1
Date_     20150220
Time      15.03
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPCHX 13C
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         256
DS         4
AQ         41666.650 Hz
F2         2.543132 Hz
RG         0.1966580 sec
RG         203
DW         12.000 usec
DE         298.1 K
TE         0.80000001 sec
D1         0.03000000 sec
D11        1
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         9.00 usec
PL1        38.1455330 dB
PL12       176.0637436 MHz
SF01

===== CHANNEL f2 =====
CDEPRG2   waltz16
PCPD2     65.00 usec
PL2        -3.20 dB
PL12       13.60 dB
PL13       33.5981750 dB
PL14       0.70186527 W
PL12W      0.00000000 W
SFO2       700.1489406 MHz
ST         176.0321362 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

14.22
21.08
24.35
26.33
28.69
29.39
47.19
60.43
60.80
68.27

126.47
128.10
128.30
128.51
128.71
135.82

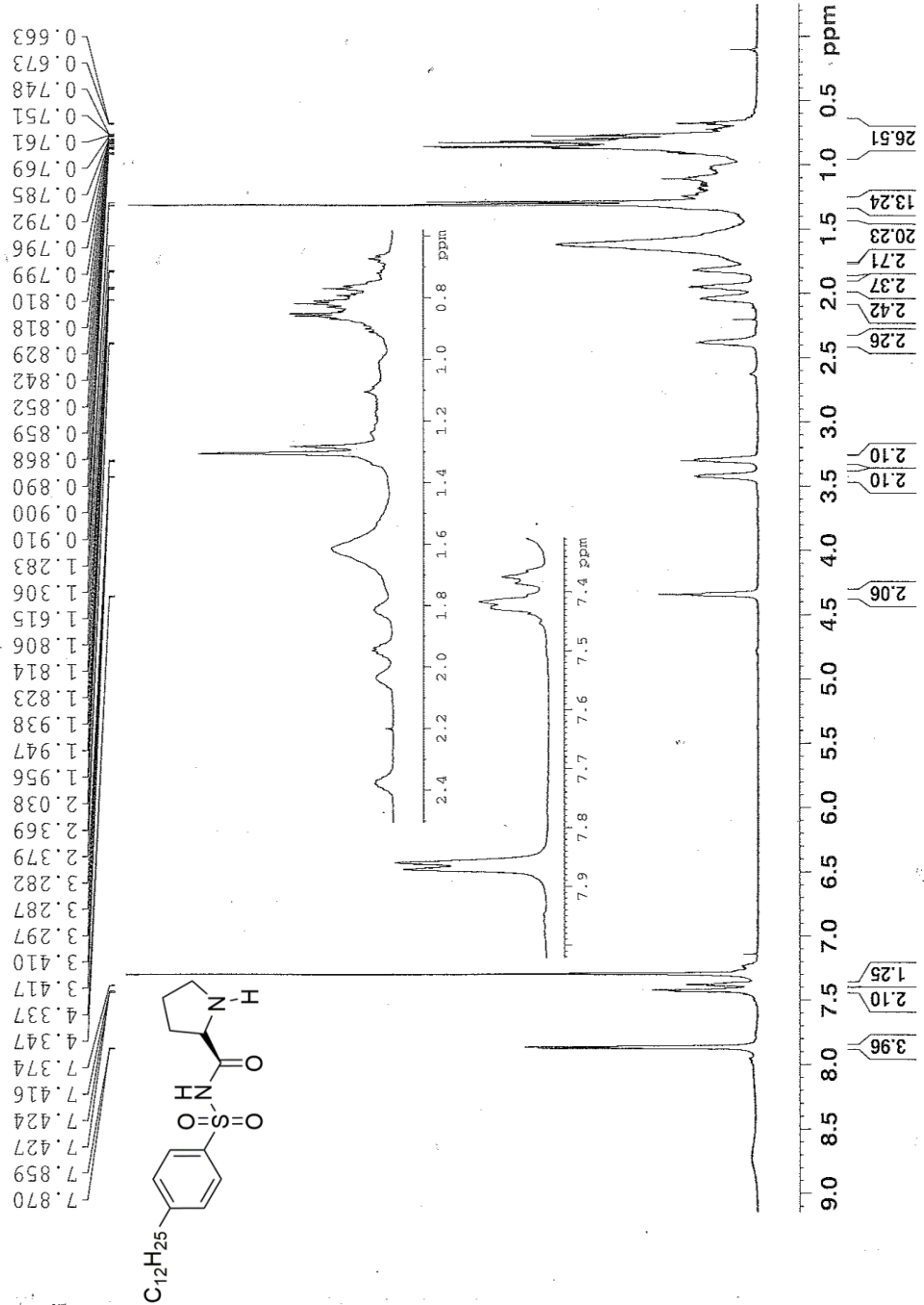


EK 243. (S)-N-((4-Dodesilfenil)sülfonil)pirolidin-2-karboksamitin ¹H-NMR Spektrumu

```

NAME          tg-01-13-crude
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20150223
Time          10.15
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            2
SWH           14423.077 Hz
FIDRES        0.220079 Hz
AQ            2.2719646 sec
RG            22.6
DW            34.667 use
DE            6.50 use
TE            298.1 K
D1            1.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            9.40 use
PL1           -3.20 dB
PL12         33.59817505 W
SFO1          700.1514637 MHz
SI            131072
SF            700.1471400 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```



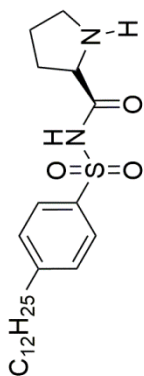
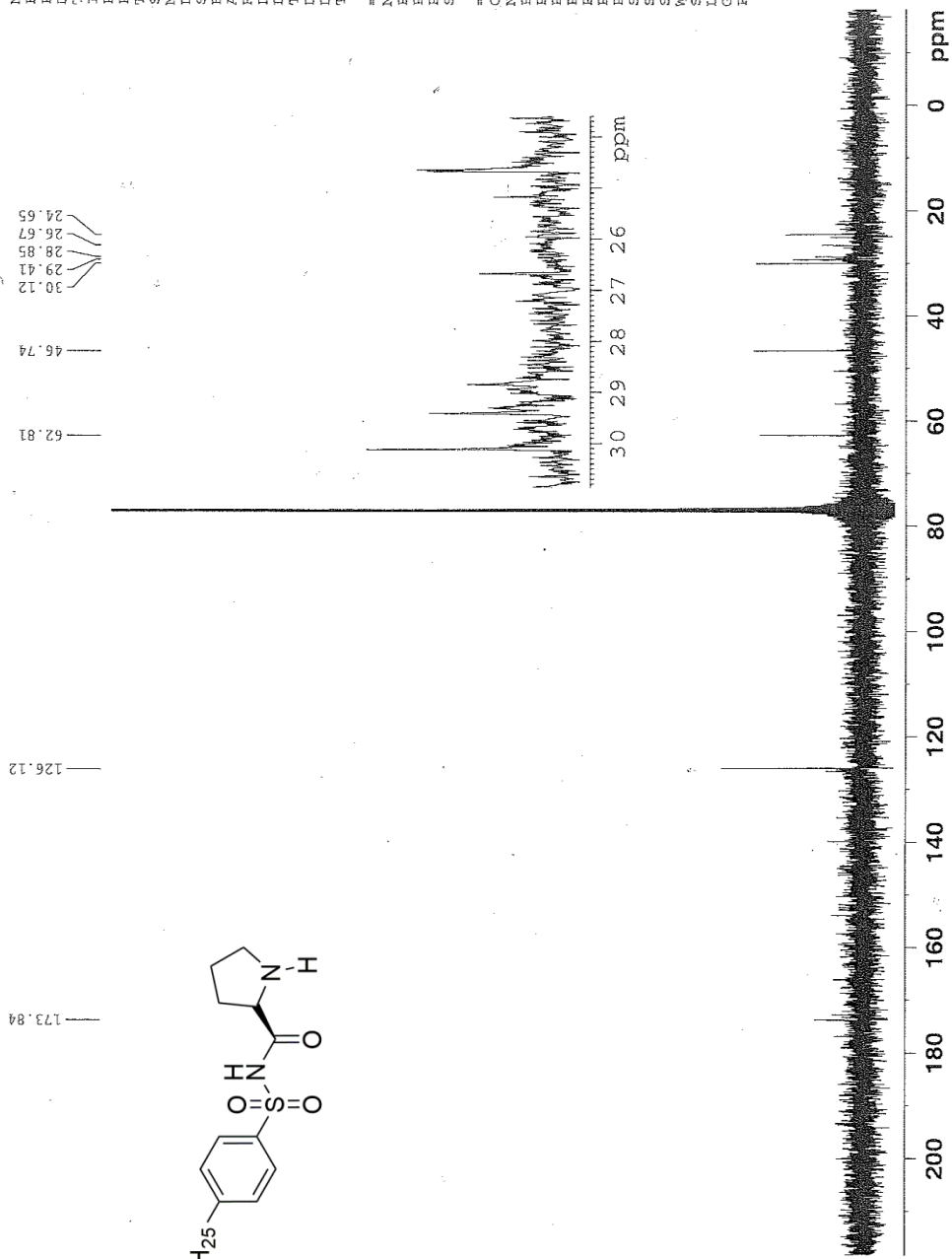
EK 244. (S)-N-((4-Dodesilfenil)sulfonil)pirolidin-2-karboksamitin ¹³C-NMR Spektrumu

```

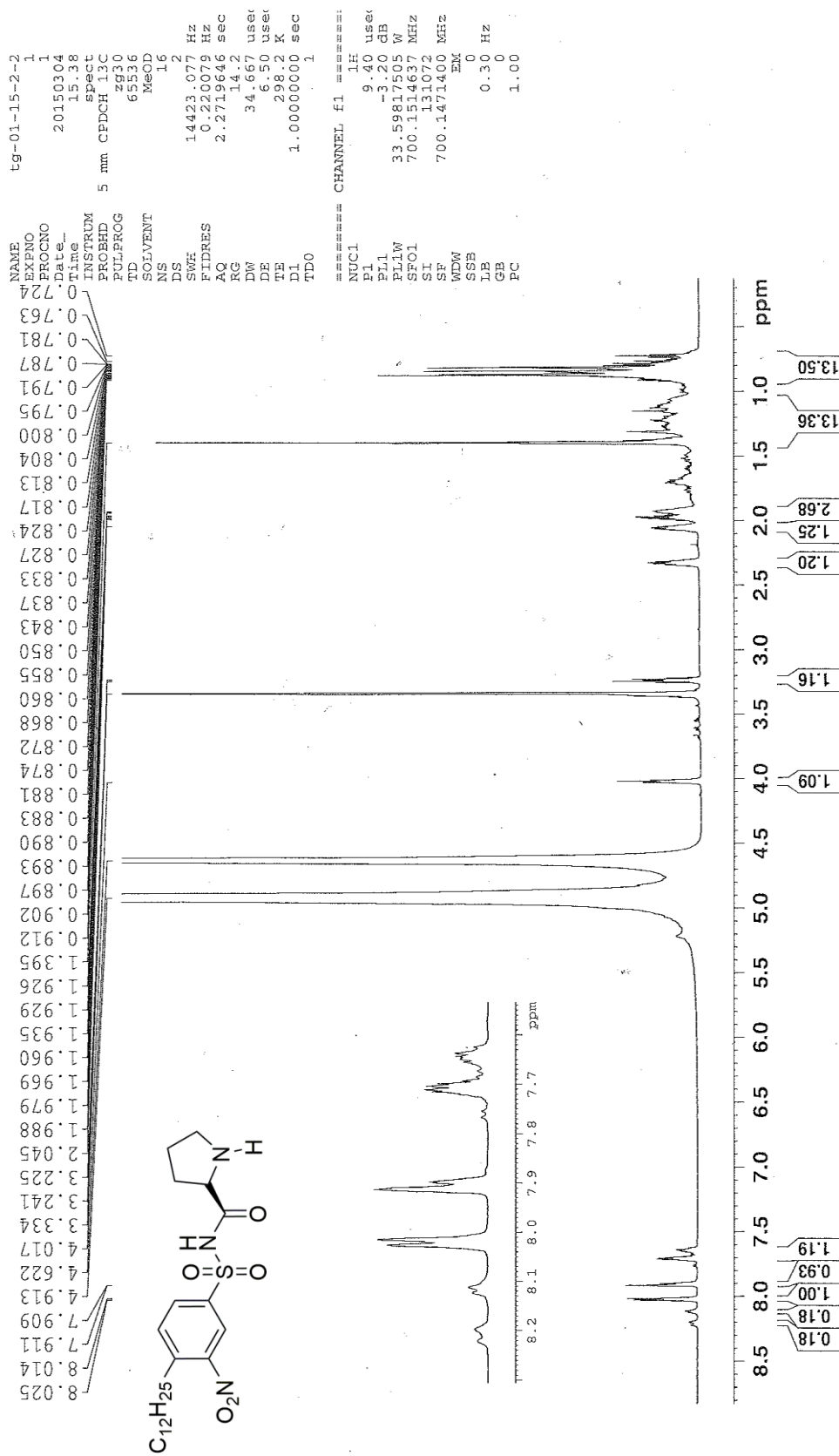
NAME      tg-01-13-crude-carbon
EXPNO     1
PROCNO    2
Date_     20150223
Time      10.22
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPDCH 13C
PULPROG   zgpg30
TD         16384
SOLVENT   CDCl3
NS         256
DS         0
AQ         41666.668 Hz
FIDRES    2.144312 Hz
RG         0.1966580 sec
RQ         200
DE         12.600 usec
TE         21.933 usec
TDI        258.1 K
D1         0.80000001 sec
D11        0.03000000 sec
TDC        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1         9.00 usec
PL1        4.50 dB
PL1W      38.14553833 W
SFO1      176.0697436 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2
P2         65.00 usec
PL2        -3.20 dB
PL2W      13.60 dB
PL12
PL13      120.00 dB
PL2W      33.59817505 W
PL12W     0.70196527 W
PL13W     0.00000000 W
SFO2      700.1499406 MHz
SI         131072
SF         176.0521380 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```



EK 245. (S)-N-((4-Dodesil-3-nitrofenil)sulfonil)pirolidin-2-karboksamitin ¹H-NMR Spektrumu



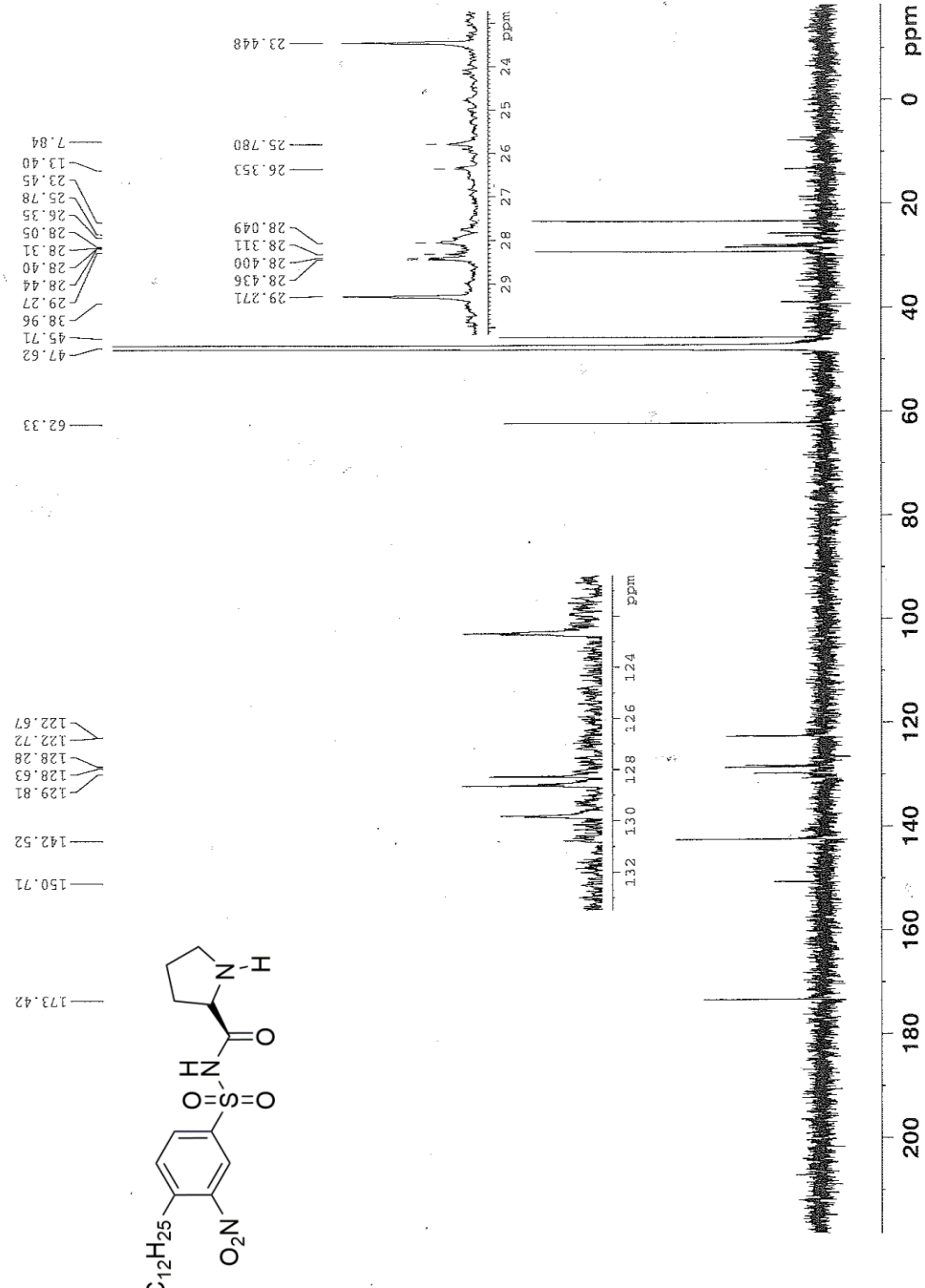
EK 246. (S)-N-((4-Dodesil-3-nitrofenil)sulfonil)pirolidin-2-karboksamitin ¹³C-NMR Spektrumu

```

NAME                               tg-01-15-2-2
EXNO                                1
PROCNO                              2
Date_                               20150304
Time_                               15.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPDCH 13C
PULPROG zgpg30
TD 16188
SOLVENT NS
NS 0
DS 0
SMH 41666.668 Hz
FIDRES 2.573923 Hz
AQ 0.1943060 sec
RG 203
DM 12.000 use
DE 21.33 use
TE 298.1 K
D1 0.8000001 sec
D11 0.03000000 sec
TDC 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 use
PL1 4.50 dB
PL1W 38.14553833 W
SF01 176.0697436 MHz

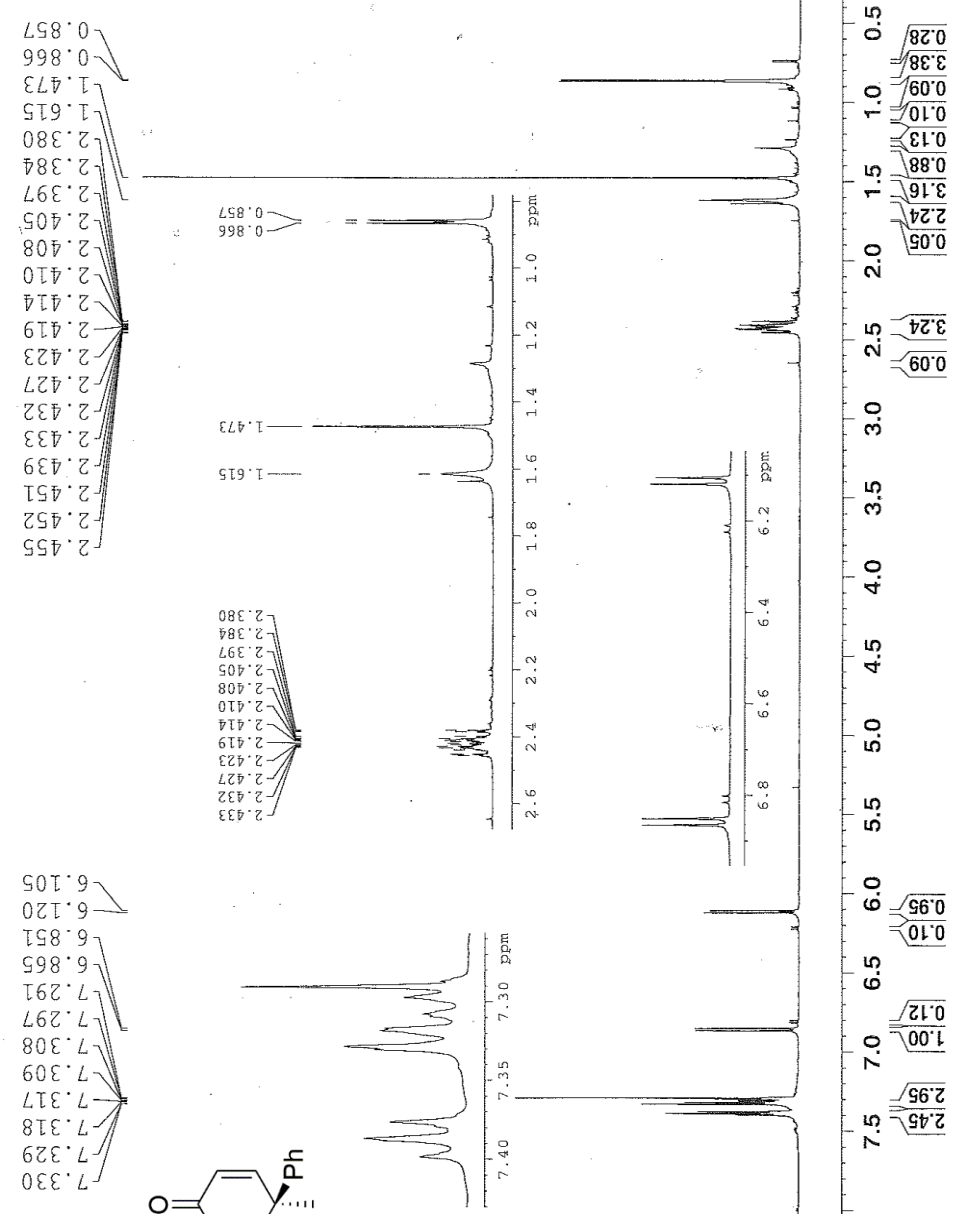
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 65.00 use
PL2 -3.20 dB
PL12 13.60 dB
PL13 120.00 dB
PL2W 33.59817505 W
PL12W 0.70196527 W
PL13W 0.00000000 W
SFO2 700.1499406 MHz
SI 131072
SF 176.0521380 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```



EK 247. (1*S*,2*R*)-1,2-Dimetil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1*H*)-onun ¹H-NMR Spektrumu

```

NAME      t9-01-16-2
EXPNO     5
PROCNO    1
Date_     20150311
Time      13.26
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPDCH 13C
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         2
SMH       14423.077 Hz
FIDRES    0.220079 Hz
AQ         2.2719646 sec
RG         322.6
DA        34.667 use
DE         6.50 use
TE         298.1 K
D1         1.00000000 sec
D11        1
===== CHANNEL #1 =====
NUC1      1H
P1         9.40 use
PL1       -3.20 dB
PL1W      33.59817505 W
SF01      700.1514637 MHz
SI         131072
SF         700.1471400 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```



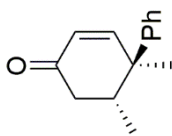
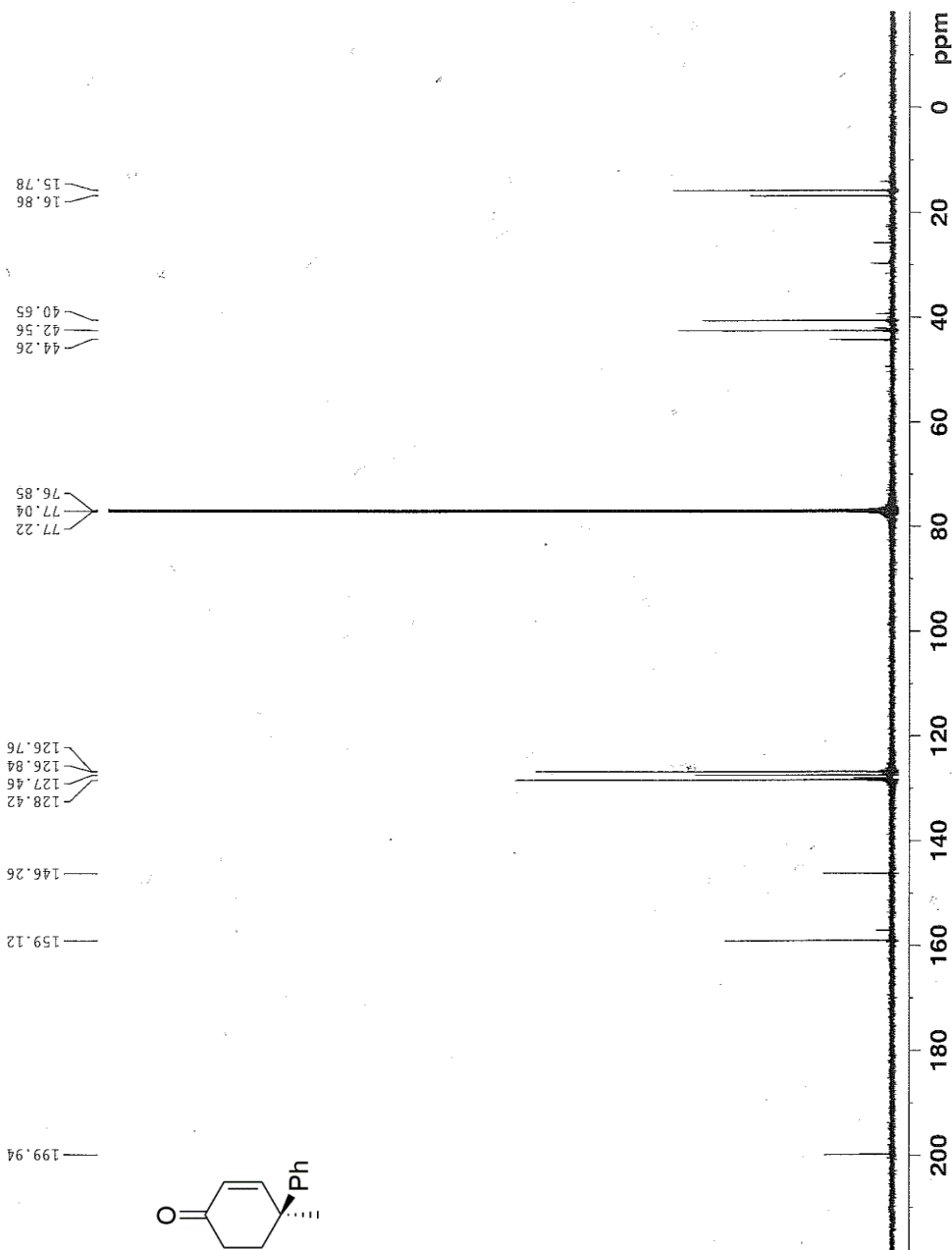
EK 248. (1S,2R)-1,2-Dimetil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-onun ¹³C-NMR Spektrumu

```

NAME          tg-01-16-2
EXPNO         6
PROCNO        1
Date_         20150311
Time_         14.01
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       zgpg30
TD            16384
SOLVENT       CDCl3
NS            256
DS            0
SWH           41666.668 Hz
FIDRES        2.543132 Hz
AQ            0.1966580 sec
RG            203
DM            12.000 use
DE            21.33 use
TE            298.3 K
D1            0.8000001 sec
D11           0.0300000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.00 use
PL1           4.50 dB
PL1W          38.14553833 W
SFO1          176.0697436 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         65.00 use
PL2           -3.20 dB
PL12          13.60 dB
PL13          120.00 dB
PL2W          33.59817505 W
PL12W         0.70196527 W
PL13W         0.0000000 W
SFO2          700.1499406 MHz
SI            131072
SF            176.0521380 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

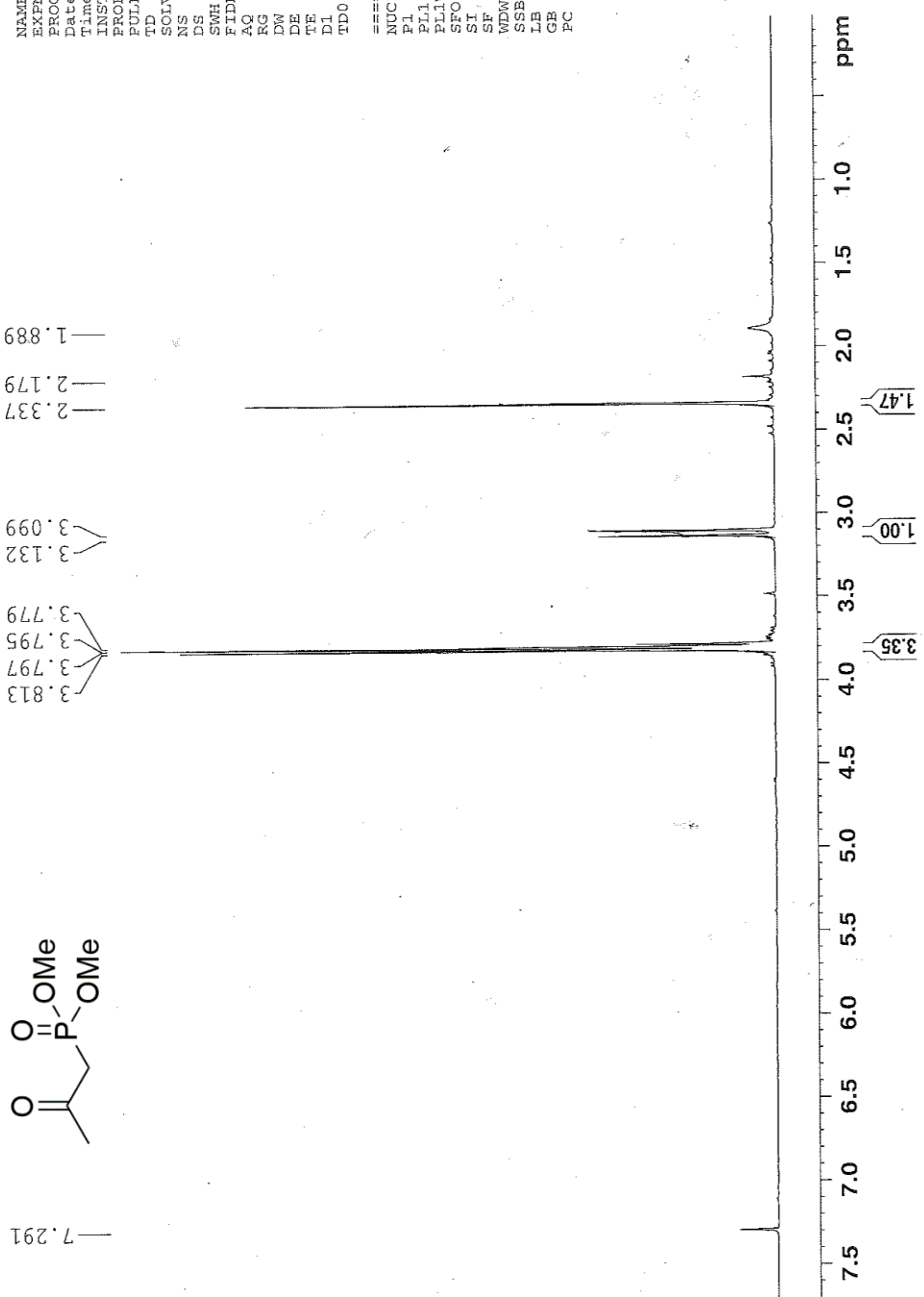


EK 249. Dimetil (2-okzopropil)fosfonatın ¹H-NMR Spektrumu

Fraction 4

```

NAME      tg-01-19
EXPNO     1
PROCNO    5
Date_     20150316
Time      16.54
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPDCH 13C
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         2
SWH        14423.077 Hz
FIDRES     0.220079 Hz
AQ         2.2719646 se
RG         22.6
DW         34.667 us
DE         6.50 us
TE         298.1 K
D1         1.00000000 se
TD0        1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         9.40 us
PL1        -3.20 dB
PL12       33.59817505 W
SFO1       700.1514637 MHz
SI         131072
SF         700.1471400 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```



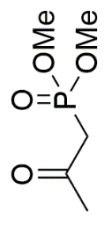
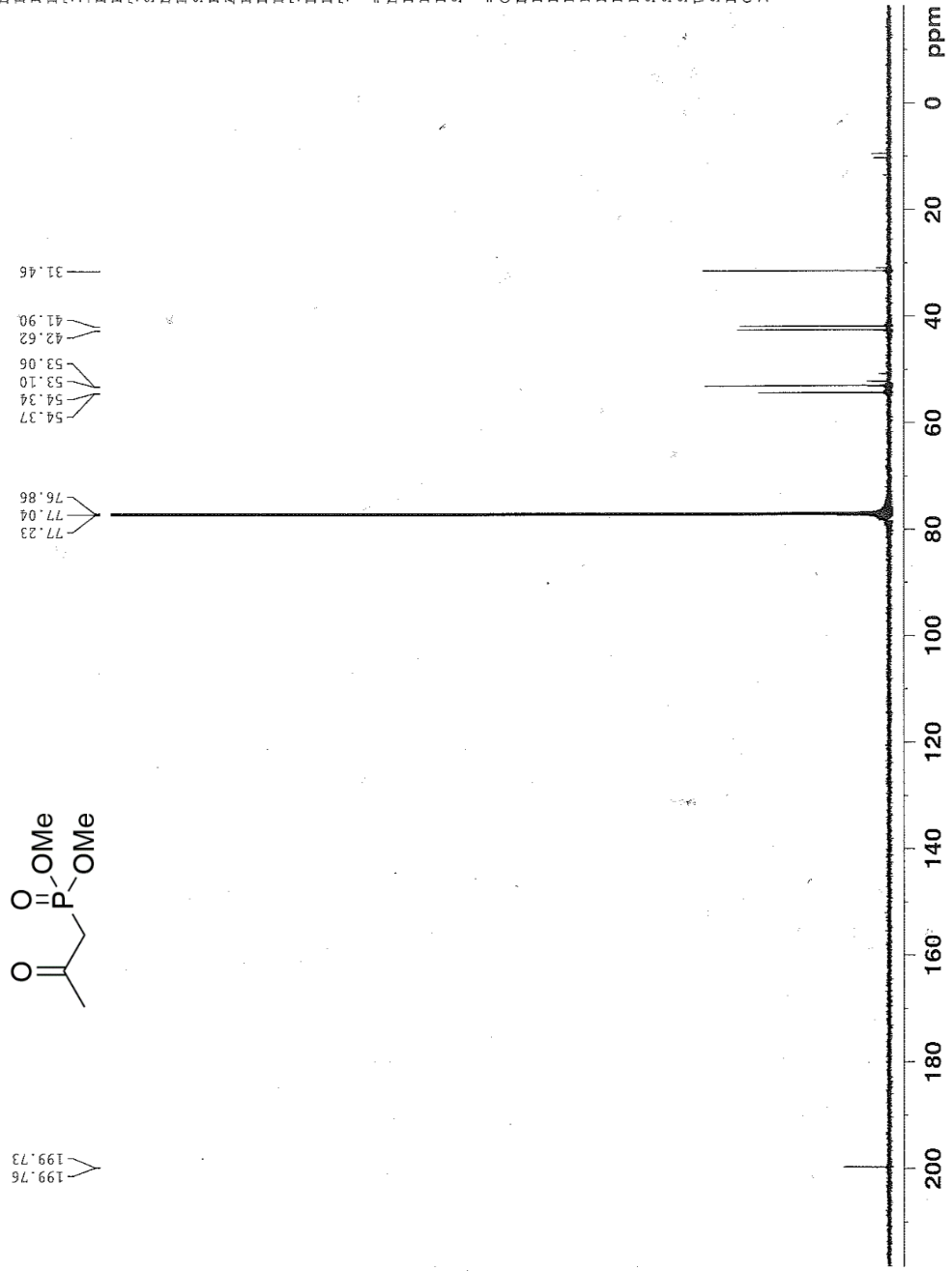
EK 250. Dimetil (2-okzopropil)fosfonatın ¹³C-NMR Spektrumu

```

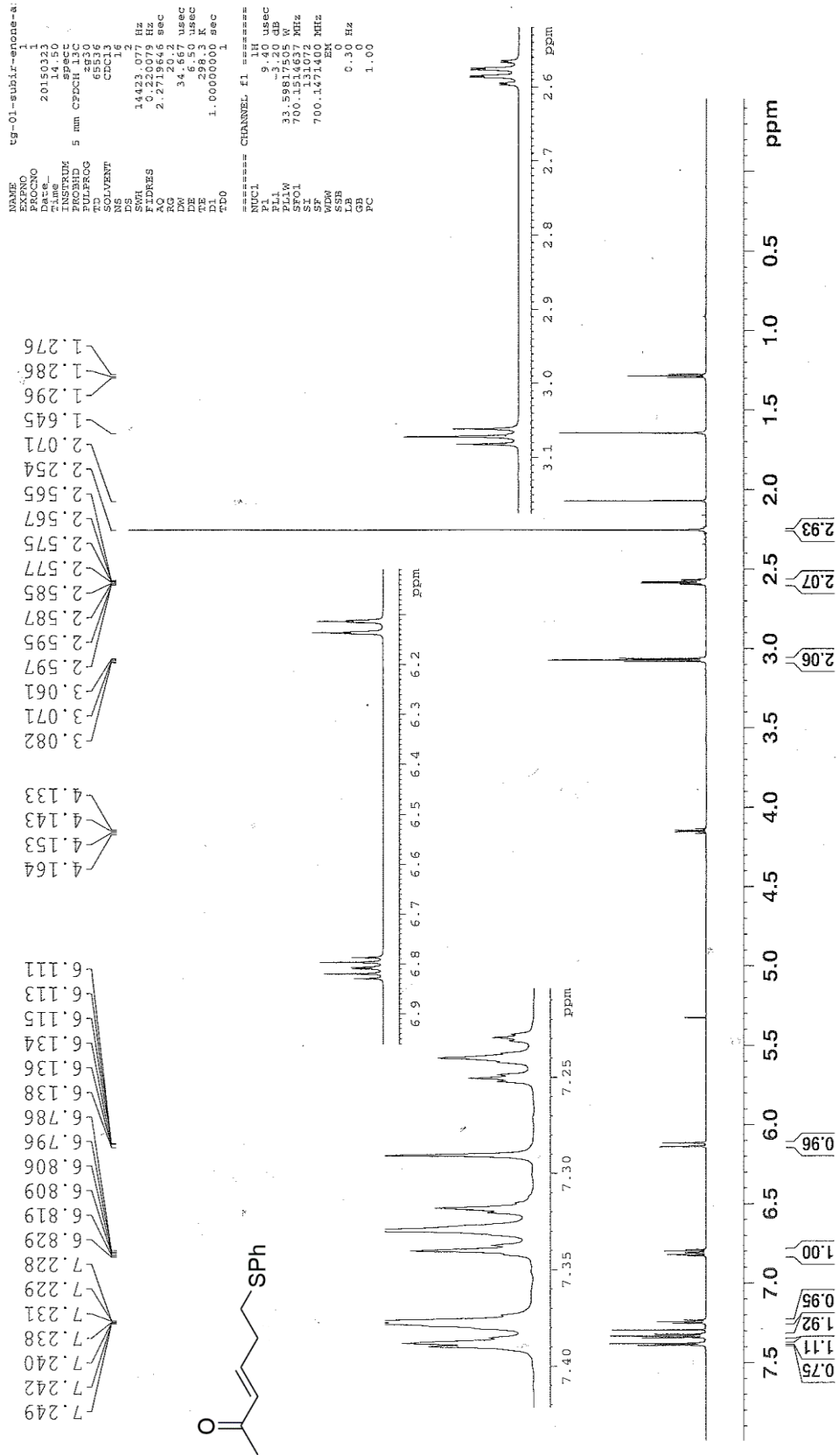
NAME          tg-01-19
EXPNO         3
PROCNO        1
Date_         20150316
Time          15.48
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       zgpg30
TD            16384
SOLVENT       CDCl3
NS            256
DS            0
SMH           41666.668 Hz
FIDRES        2.843132 Hz
AQ            0.1966580 se
RG            203
DW            12.090 us
DE            21.33 us
TE            298.2 K
D1            0.80000001 se
D11           0.03000000 se
TDO           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.00 us
PL1           4.50 dB
PL1W          38.14553833 W
SF01          176.0697436 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CFDRPG2      waltz16
NUC2          1H
PCPD2        65.00 us
PL2           3.20 dB
PL12          13.80 dB
PL13          120.00 dB
PL1W          33.59617505 W
PL12W         0.70196527 W
PL13W         0.00000000 W
SF02          700.1499406 MHz
SI            131072
SF            176.0521380 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```



EK 251. (E)-6-(Feniltiyo)hekz-3-en-2-onun ¹H-NMR Spektrumu



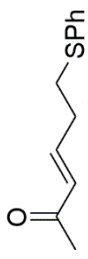
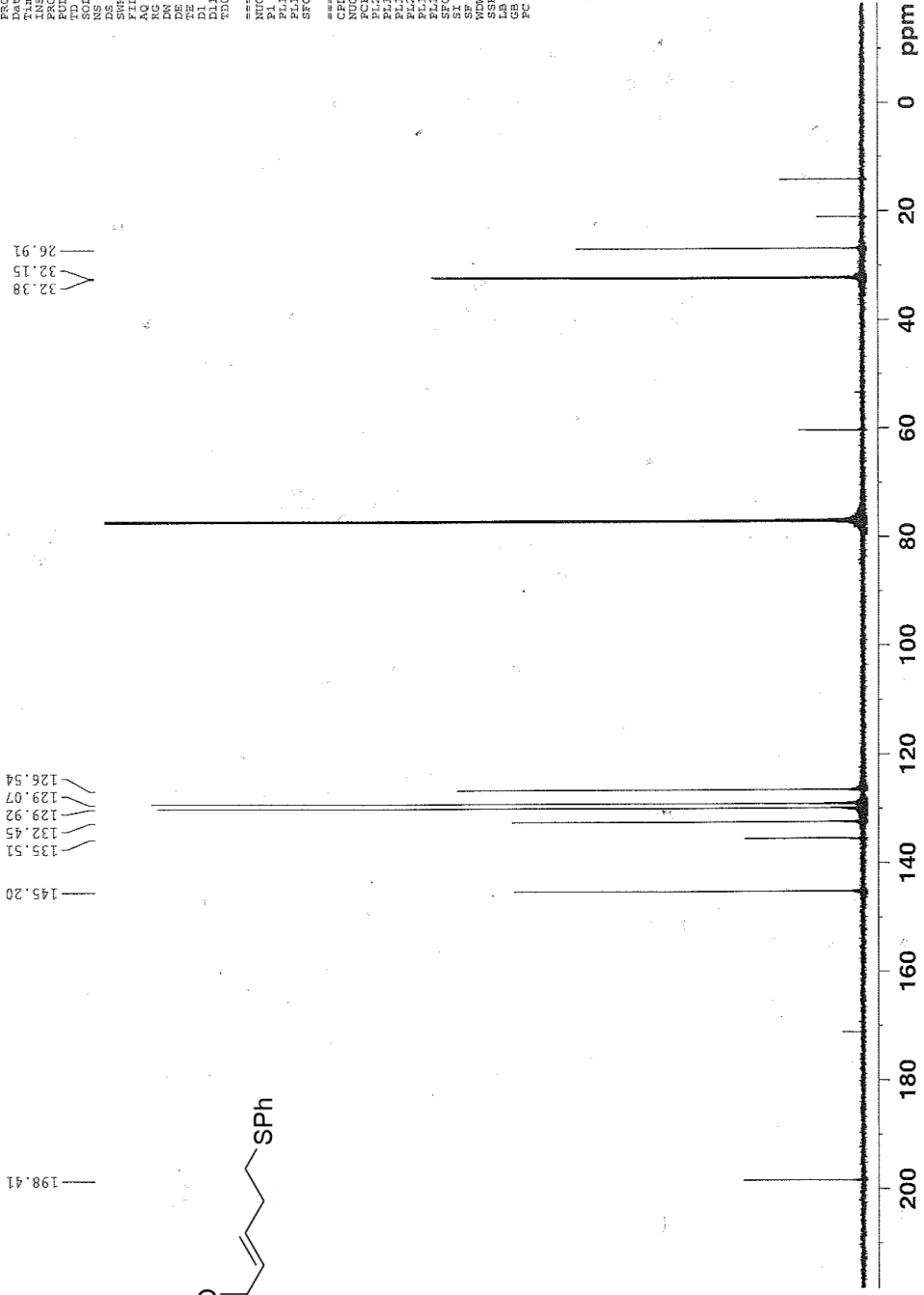
EK 252. (E)-6-(Feniltiyo)hekz-3-en-2-onun ¹³C-NMR Spektrumu

tg-01-subir-eneone-after-cool

INME
 PROCNO 1
 Date_ 20150323
 Time_ 14.57
 PRSNUM 1
 PROBD 5 mm CPDCHT13C
 PULPROG zgpg30
 TD 16384
 NS 256
 DS 0
 SWH 41666.668 Hz
 FIDRES 0.124578 Hz
 AQ 0.124578 sec
 RG 203
 EN 12.000 usec
 ES 256.2 Ksec
 TE 298.2
 D1 0.8000001 sec
 D11 0.0300000 sec
 TEO 1

===== CHANNEL #1 =====
 NUC1 ¹³C
 P1 1.00 usec
 PL1 0.00 dB
 FLLW 38.14551833 MHz
 SFO1 176.0697436 MHz

===== CHANNEL #2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ¹³C
 P2 65.00 usec
 PL2 13.00 dB
 PL12 13.00 dB
 PL13 120.00 dB
 PLEN 32.59817501 W
 PLM 0.0000000 W
 FLLW 700.1499406 MHz
 SFO2 176.0521358 MHz
 SI 13102
 WPM 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 1.40



EK 253. 4-Brom-3-klor-N-metoksi-N-metilbenzaminin ¹H-NMR Spektrumu

```

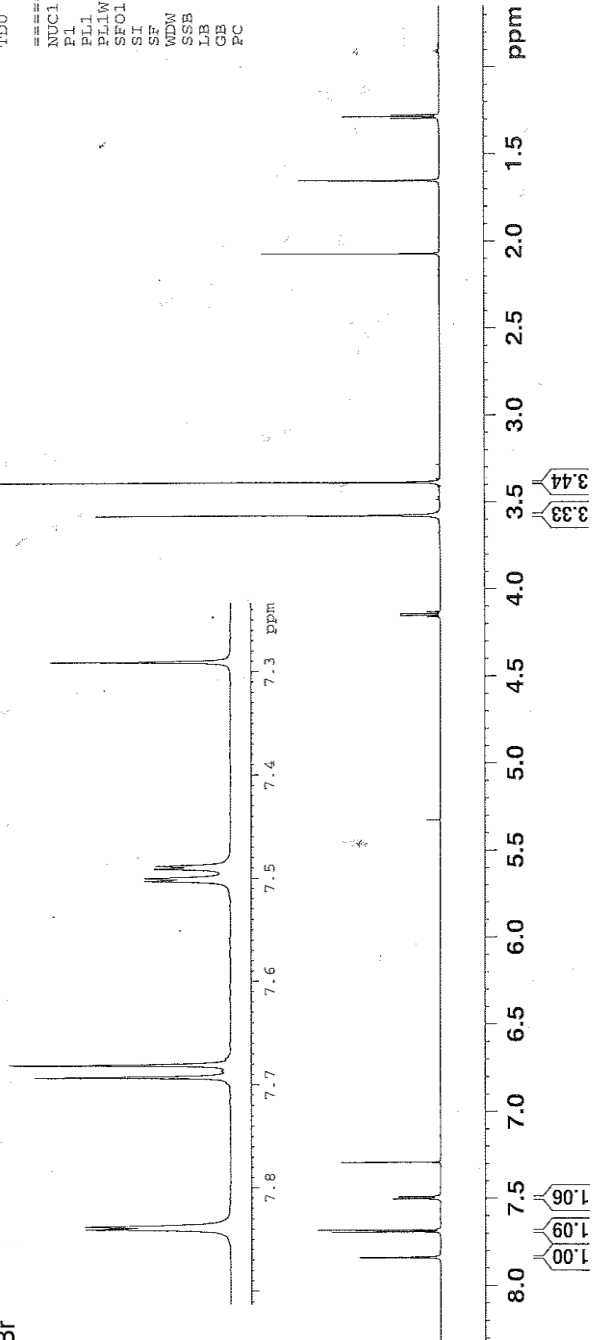
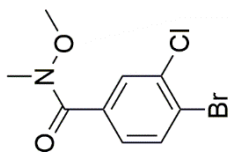
NAME          t9-01-18
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20150316
Time_        13.35
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH-13C
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            2
SWH           14423.077 Hz
FIDRES        0.220079 Hz
AQ            2.2719646 sec
RG            22.6
DW            34.667 use
DE            6.50 use
TE            298.3 K
D1            1.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            9.40 use
PL1           3.20 dB
PL12          33.59817505 W
SFO1          700.1514637 MHz
SI            131072
SF            700.1471400 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

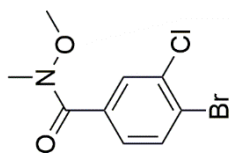
1.273
1.284
1.294
1.51
2.069

3.386
3.575
4.131
4.141
4.151
4.161

7.291
7.488
7.491
7.500
7.503
7.681
7.692
7.837
7.840



Ek 254. 4-Brom-3-klor-*N*-metoksi-*N*-metilbenzaminin ¹³C-NMR Spektrumu

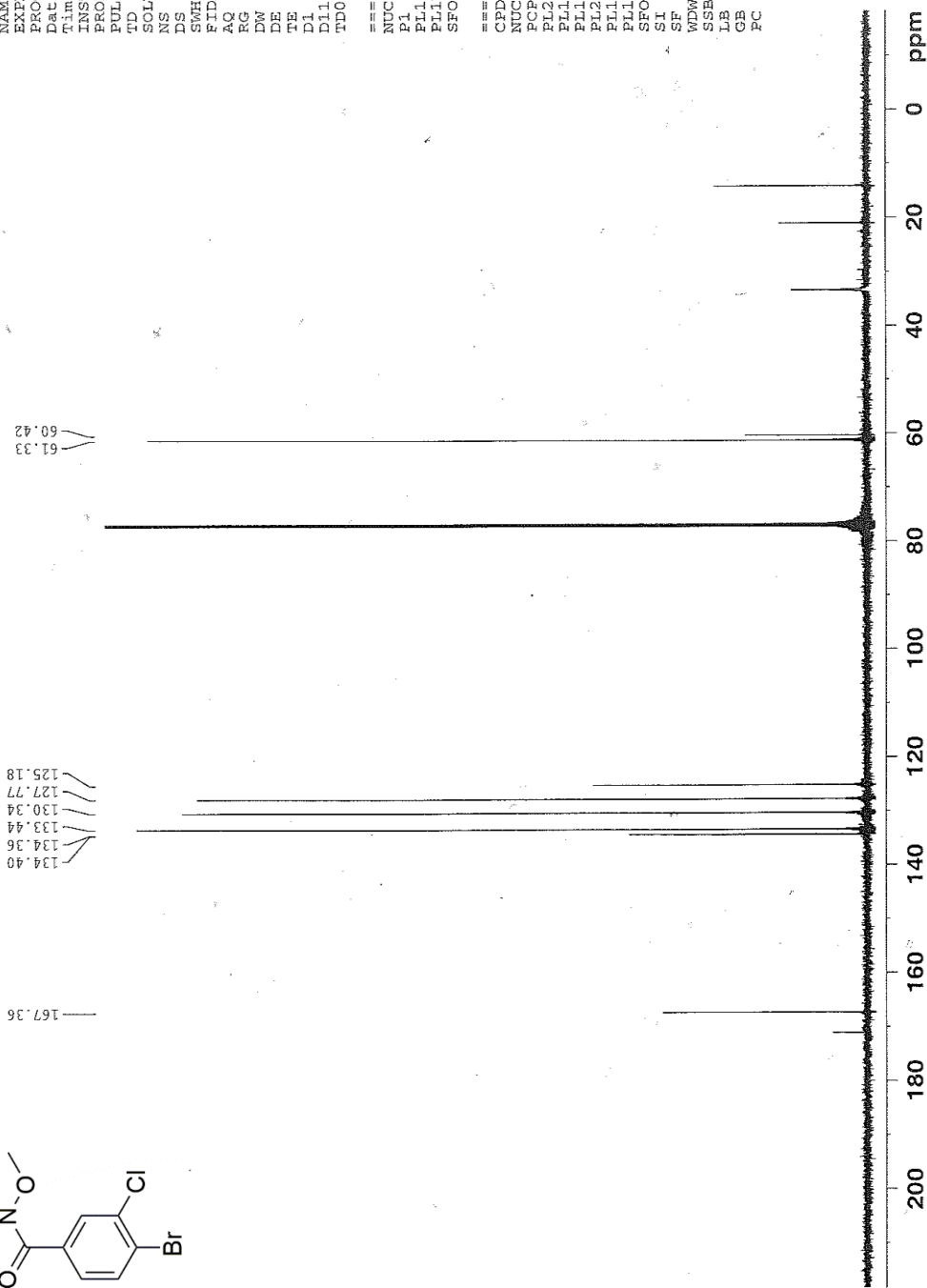


```

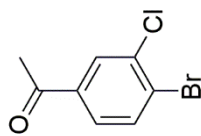
NAME          tg-01-18
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20150316
Time          13.42
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       zgpg30
TD            16384
SOLVENT       CDCl3
NS            256
DS            0
SMH           41666.668 Hz
FIDRES        2.543132 Hz
AQ            0.1966580 sec
RG            203
DM            12.000 usec
DE            21.33 usec
TE            298.2 K
D1            0.80000001 sec
D11           0.03000000 sec
TDO           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.00 usec
PL1           4.50 dB
PL1W          38.14553833 W
SF01          176.0697436 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          13C
PCPD2         65.00 usec
PL2           -3.20 dB
PL12          13.60 dB
PL13          120.00 dB
PL1W          33.59817505 W
PL12W         0.70186527 W
PL13W         0.00000000 W
SFO2          700.1499406 MHz
SI            131072
SF            176.0521380 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```



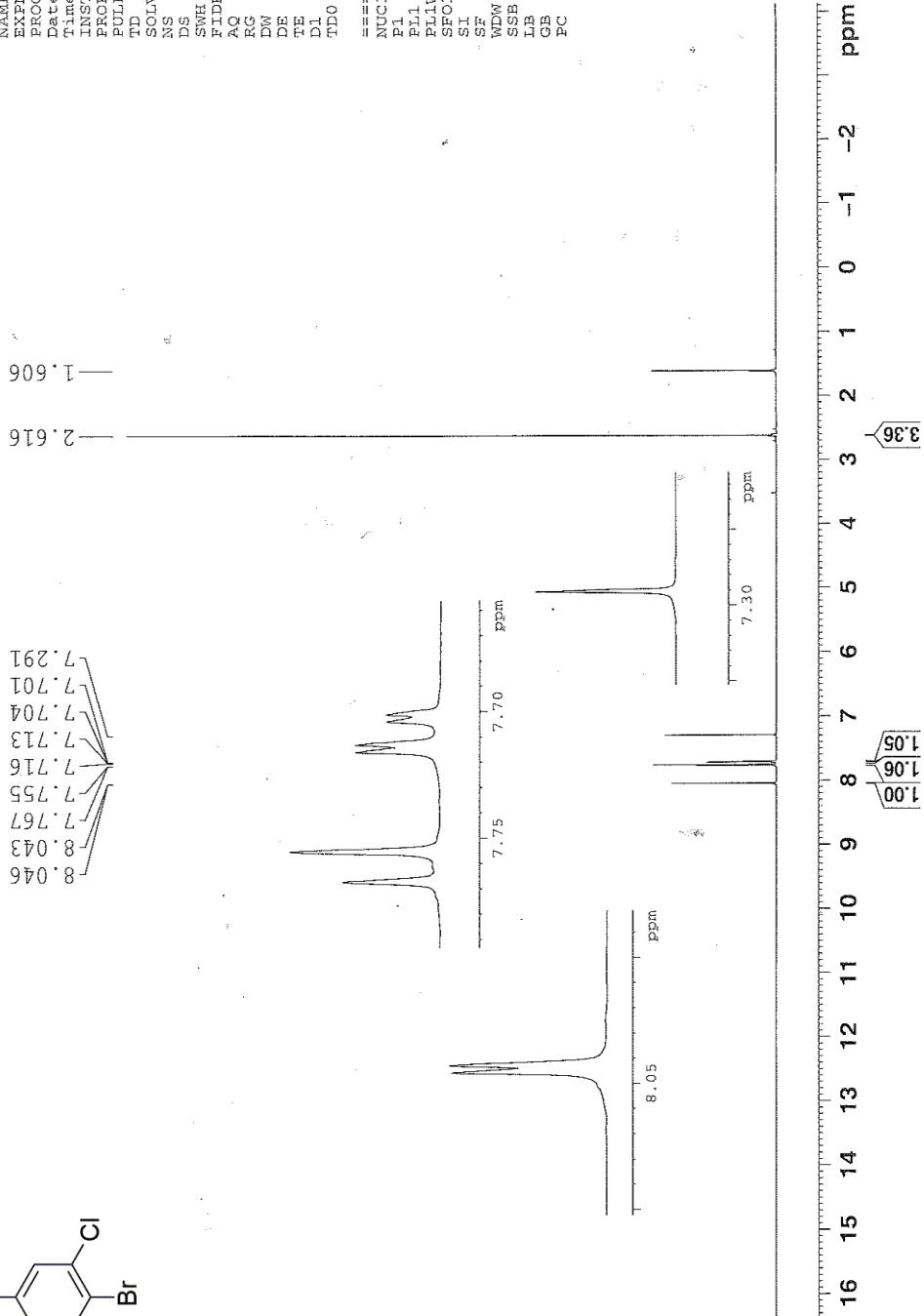
EK 255. 4-Brom-3-klorasetofenonun ¹H-NMR Spektrumu



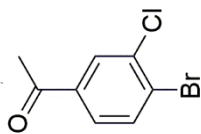
```

NAME          tg-01-21
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20150317
Time_        17.33
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            2
SWH           14423.077 Hz
FIDRES        0.220079 Hz
AQ            2.2719646 sec
RG            22.6
DW            34.667 usec
DE            6.50 usec
TE            298.3 K
D1            1.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            9.40 usec
PL1           -3.20 dB
PL1W          33.59817505 W
SF01          700.1514637 MHz
SI            131072
SF            700.1471400 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```



EK 256. 4-Brom-3-klorasetofenonun ¹³C-NMR Spektrumu

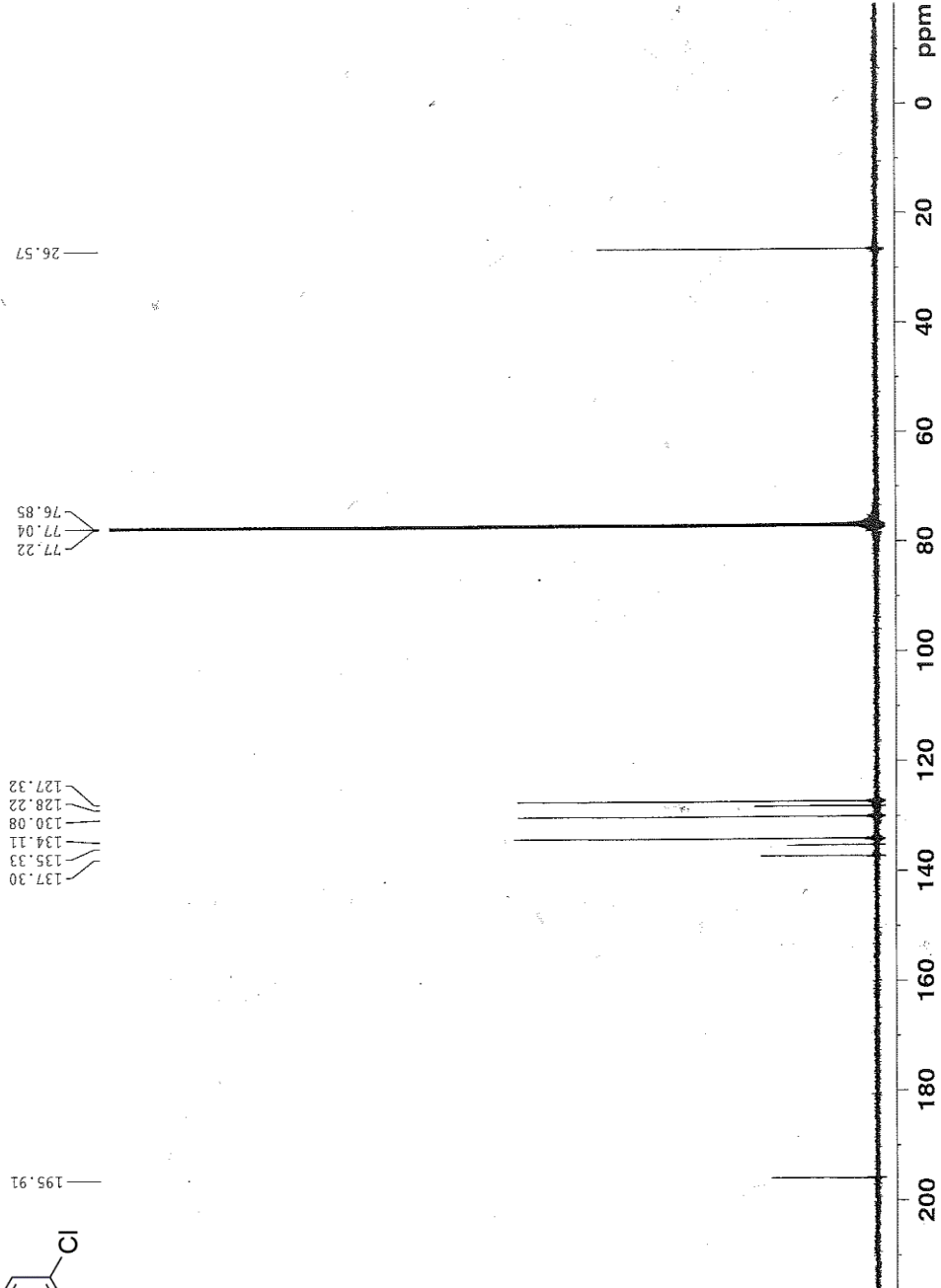


```

NAME          tg-01-21
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20150317
Time         17.40
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       zgpg30
TD            16384
SOLVENT       CDCl3
NS            256
DS            0
SFOH          41666.668 Hz
FIDRES        0.2543132 Hz
AQ            0.1966580 sec
RG            203
DW            12.000 us
DE            21.33 us
TE            298.2 K
D1            0.80000001 sec
D11           0.03000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.00 us
PL1           4.50 dB
PL1W          38.14553833 W
SFO1          176.0697436 MHz

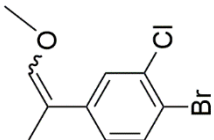
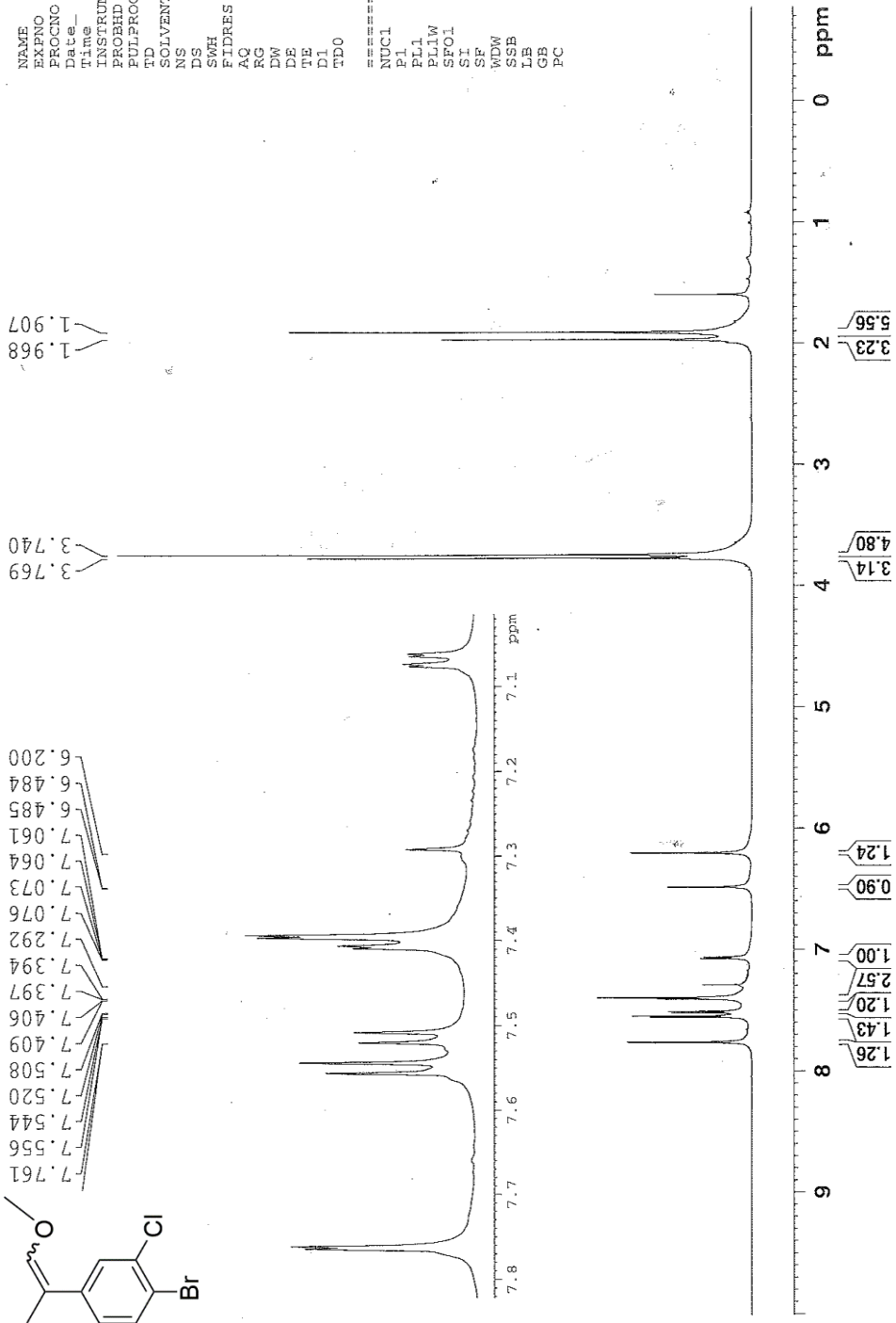
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         65.00 us
PCPD2         -3.20 dB
PL2           13.60 dB
PL3           120.00 dB
PL4W          33.58812505 W
PL12W         0.70196527 W
PL13W         0.00000000 W
SFO2          700.1499406 MHz
SI            131072
SF            176.0521380 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```



EK 257. 1-Brom-2-klor-4-(1-metoksi-prop-1-en-2-il)benzenin ¹H-NMR Spektrumu

tg-01-22-2. fr
 NAME EXPNO 1
 PROCNO 1
 Date_ 20150319
 Time_ 18.02
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm CPDCH 13C
 PULPROG 2930
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SFOH 14423.077 H
 FIDRES 0.220079 H
 AQ 2.2719646 s
 RG 18
 DW 34.667 u
 DE 6.50 u
 TE 298.3 K
 DI 1.00000000 s
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 PL 9.40 u
 PL1 -3.20 d
 PL1W 33.59817505 W
 SFO1 700.1514637 M
 SI 131072
 SF 700.1471400 M
 WDM EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00



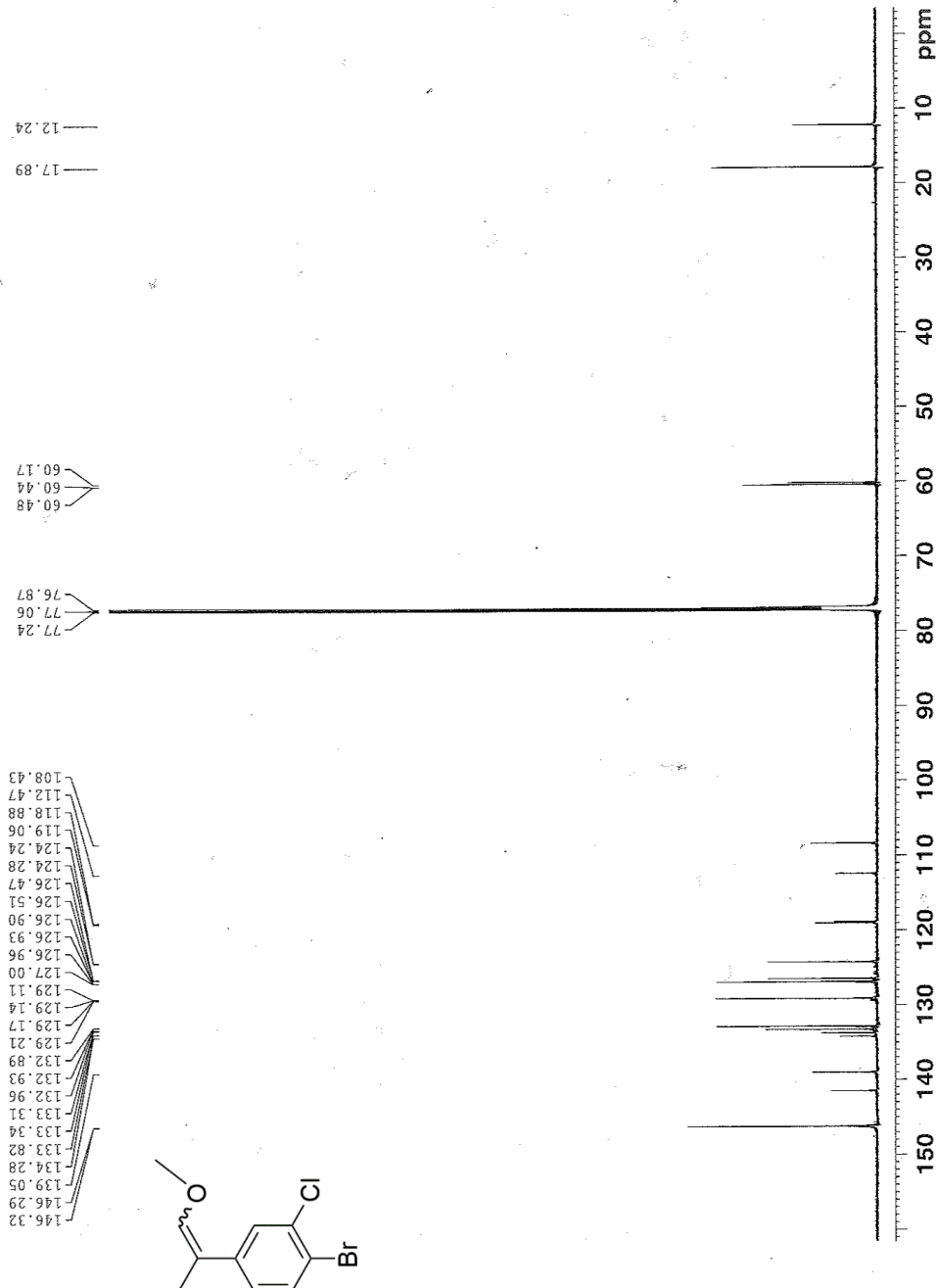
EK 258. 1-Brom-2-klor-4-(1-metoksi-prop-1-en-2-il)benzenin ¹³C-NMR Spektrumu

```

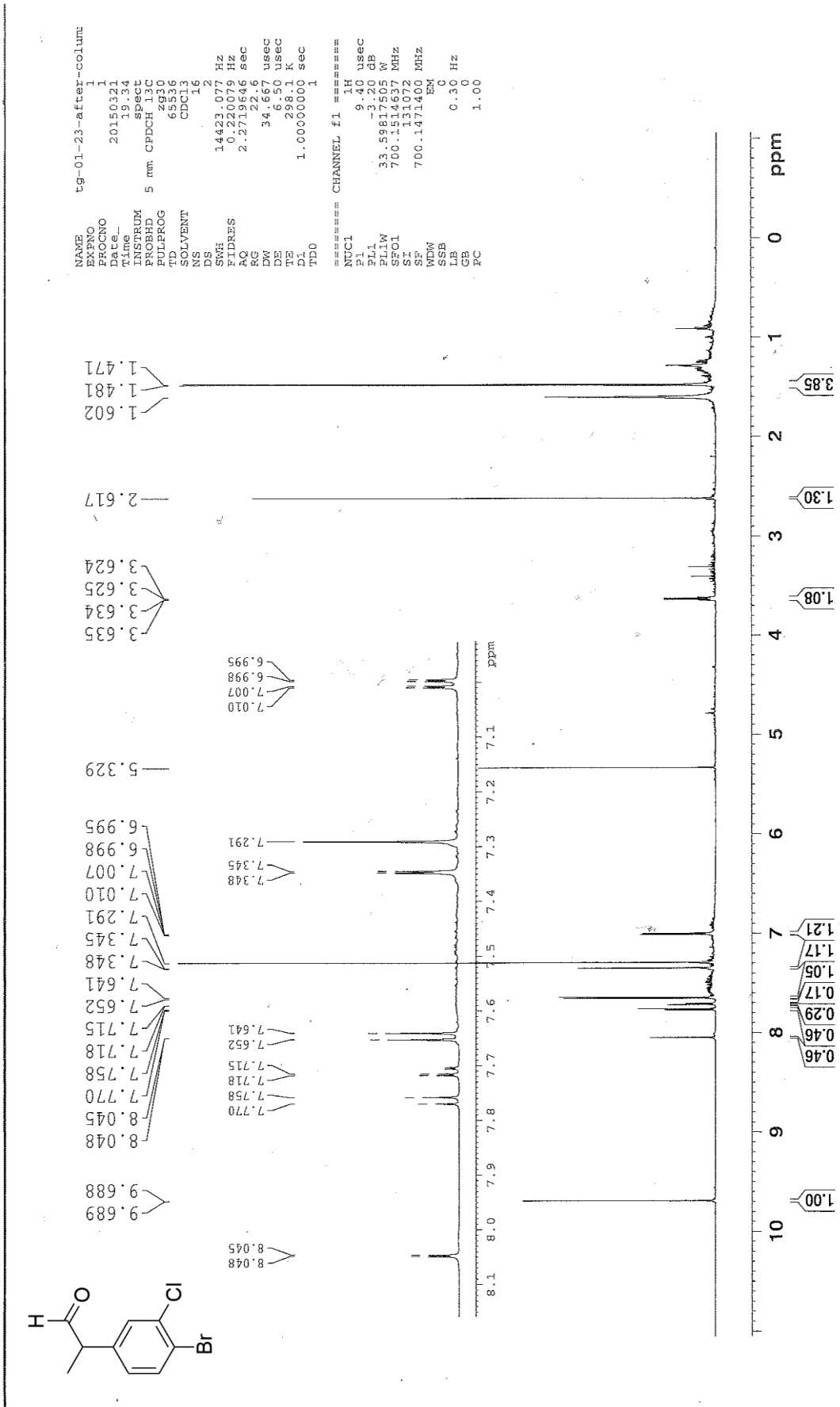
NAME          t9-01-22-2. f2
EXNO          2
PROCNO        1
Date_         20150319
Time          18.09
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       zgpg30
TD            16384
SOLVENT       CDCl3
NS            137
DS            0
SMH           41666.668 Hz
FIDRES        2.543132 Hz
AQ            0.1966580 sec
RG            203
DM            12.000 us
DE            21.33 us
TE            298.2 K
D1            0.8000001 sec
D11           0.05000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.00 us
PL1           4.50 dB
PL1W          38.14553833 W
SF01          176.0697436 MHz

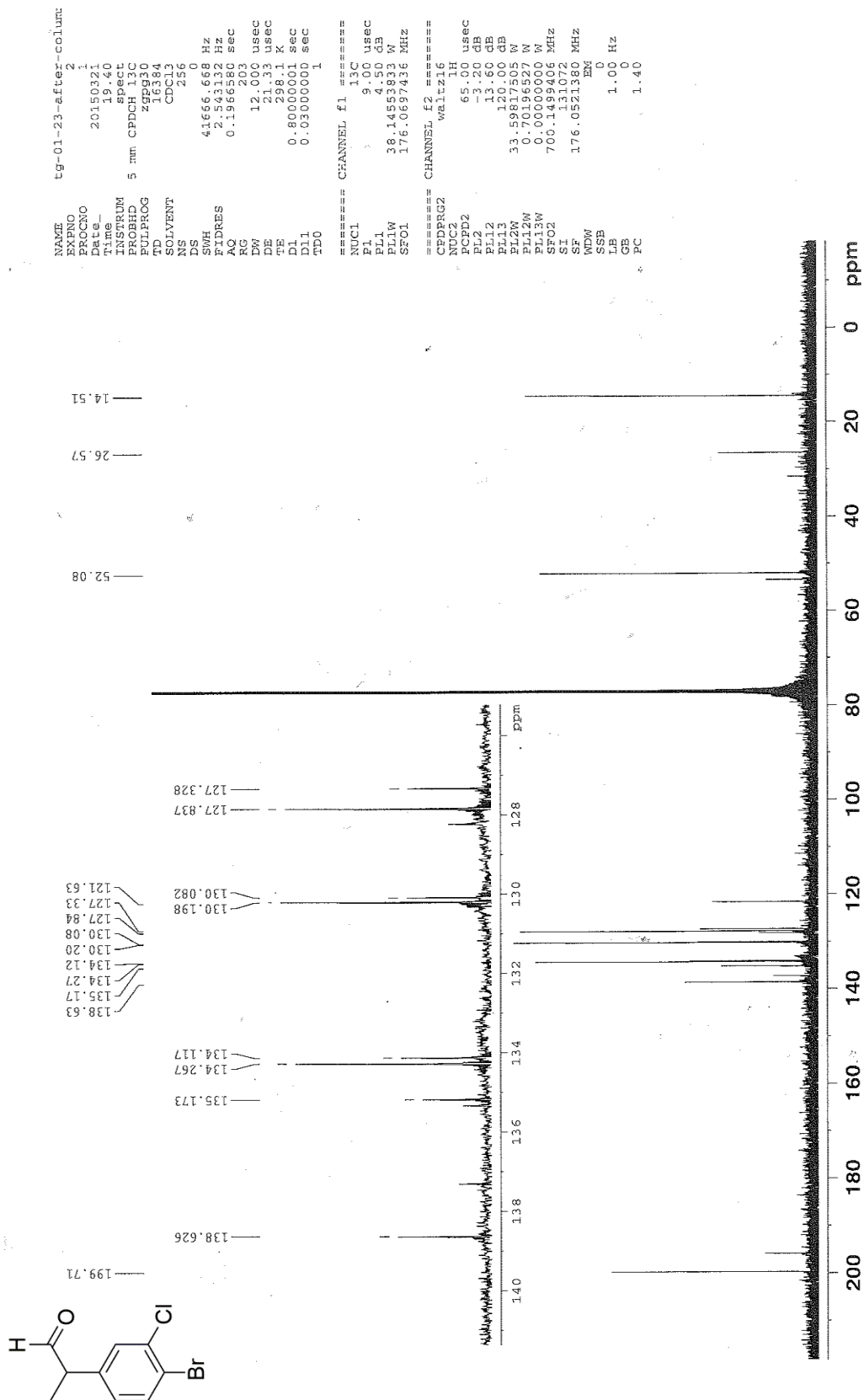
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         65.00 us
PL2           -3.20 dB
PL12          13.60 dB
PL13          120.00 dB
PL2W          33.59817505 W
PL12W         0.78196527 W
PL13W         0.00000000 W
SFO2          700.1499406 MHz
SI            131072
SF            176.0521380 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```



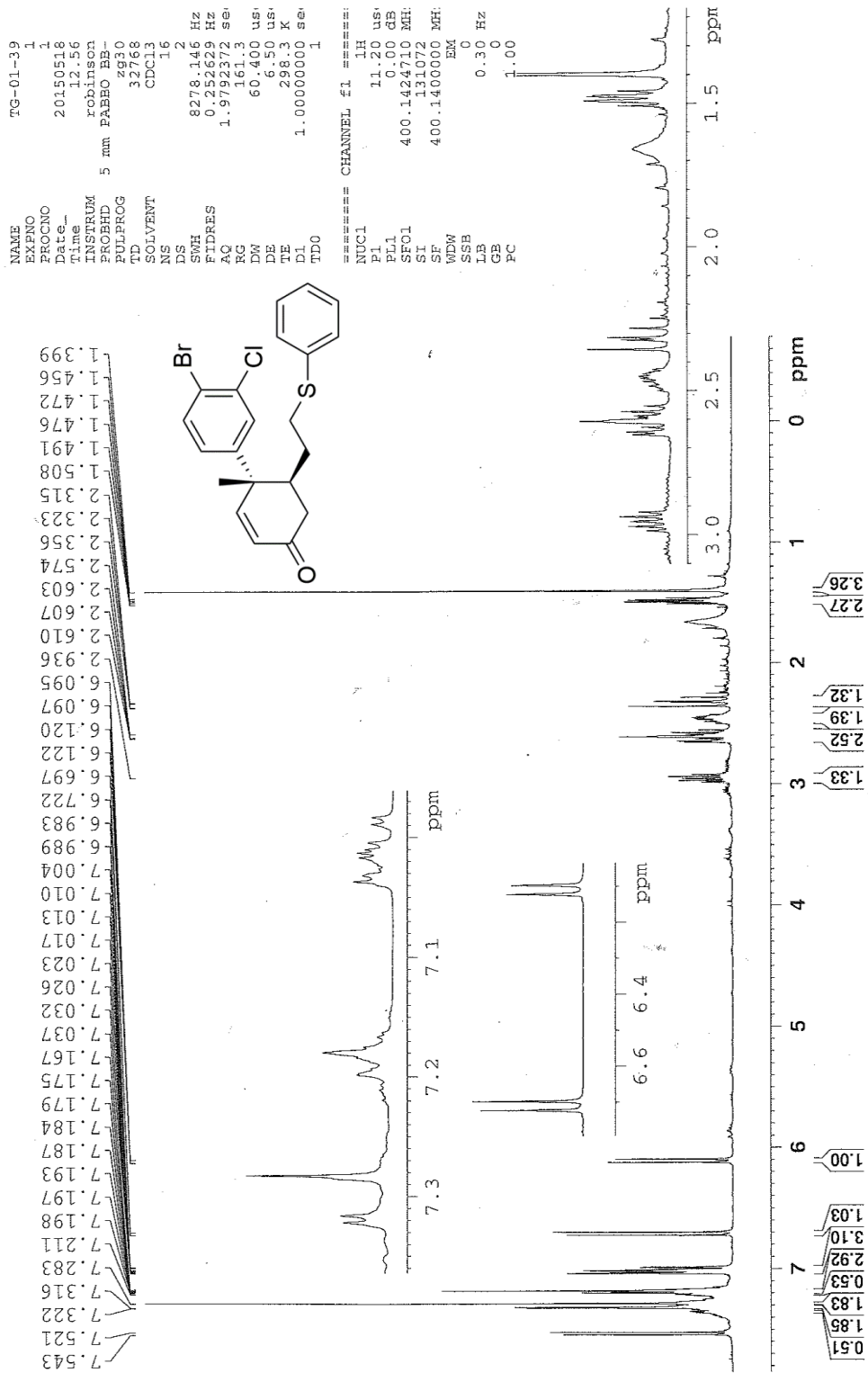
EK 259. 2-(4-Brom-3-klorfenil)propanalin ¹H-NMR Spektrumu



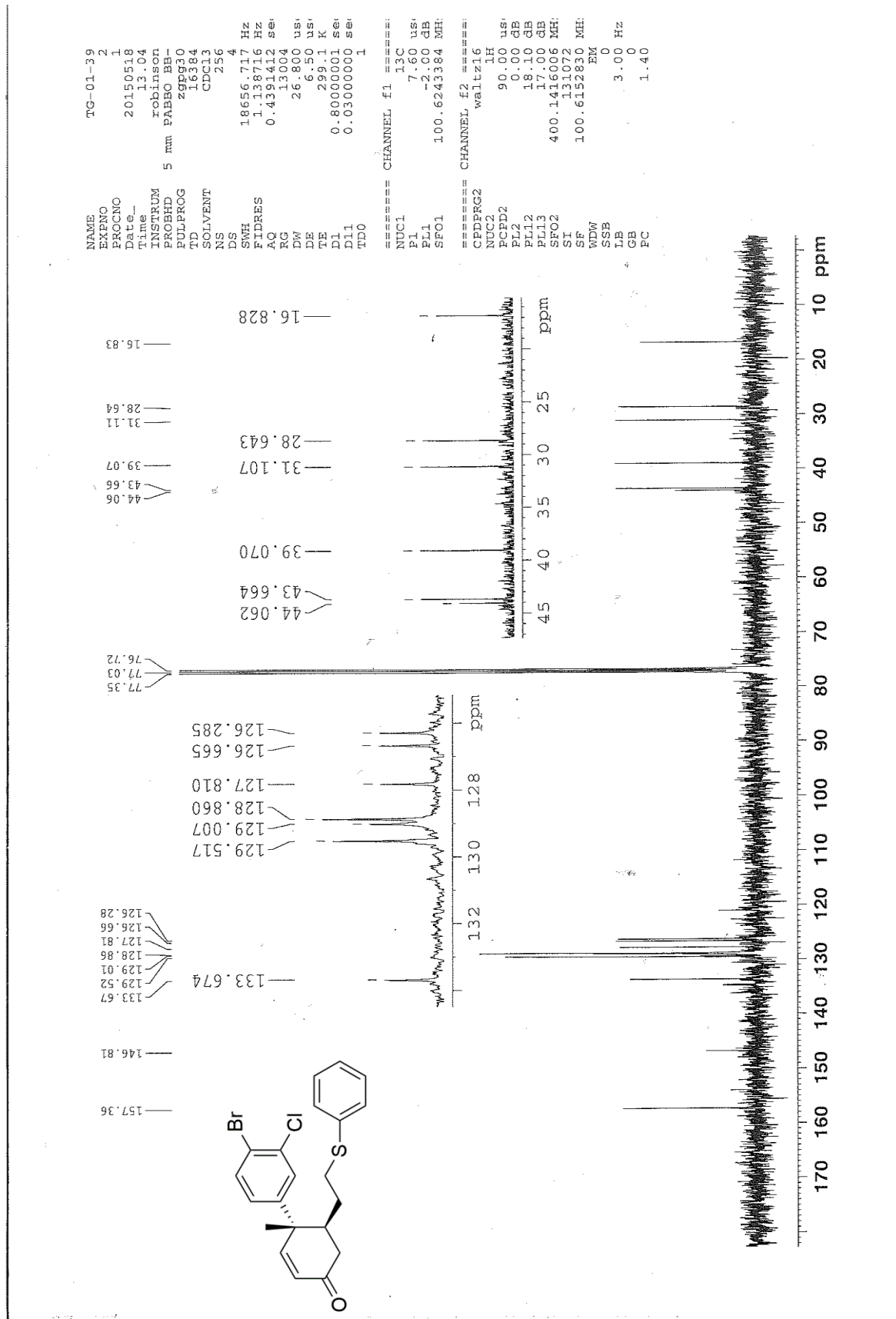
EK 260. 2-(4-Brom-3-klorfenil)propanalin ¹³C-NMR Spektrumu



EK 261. (1*R*,2*R*)-4¹-Brom-3¹-klor-1-metil-2-(2-(feniltiyo)etil)-2,3-dihidro-[1,1¹-bifenil]-4(1*H*)-onun ¹H-NMR Spektrumu



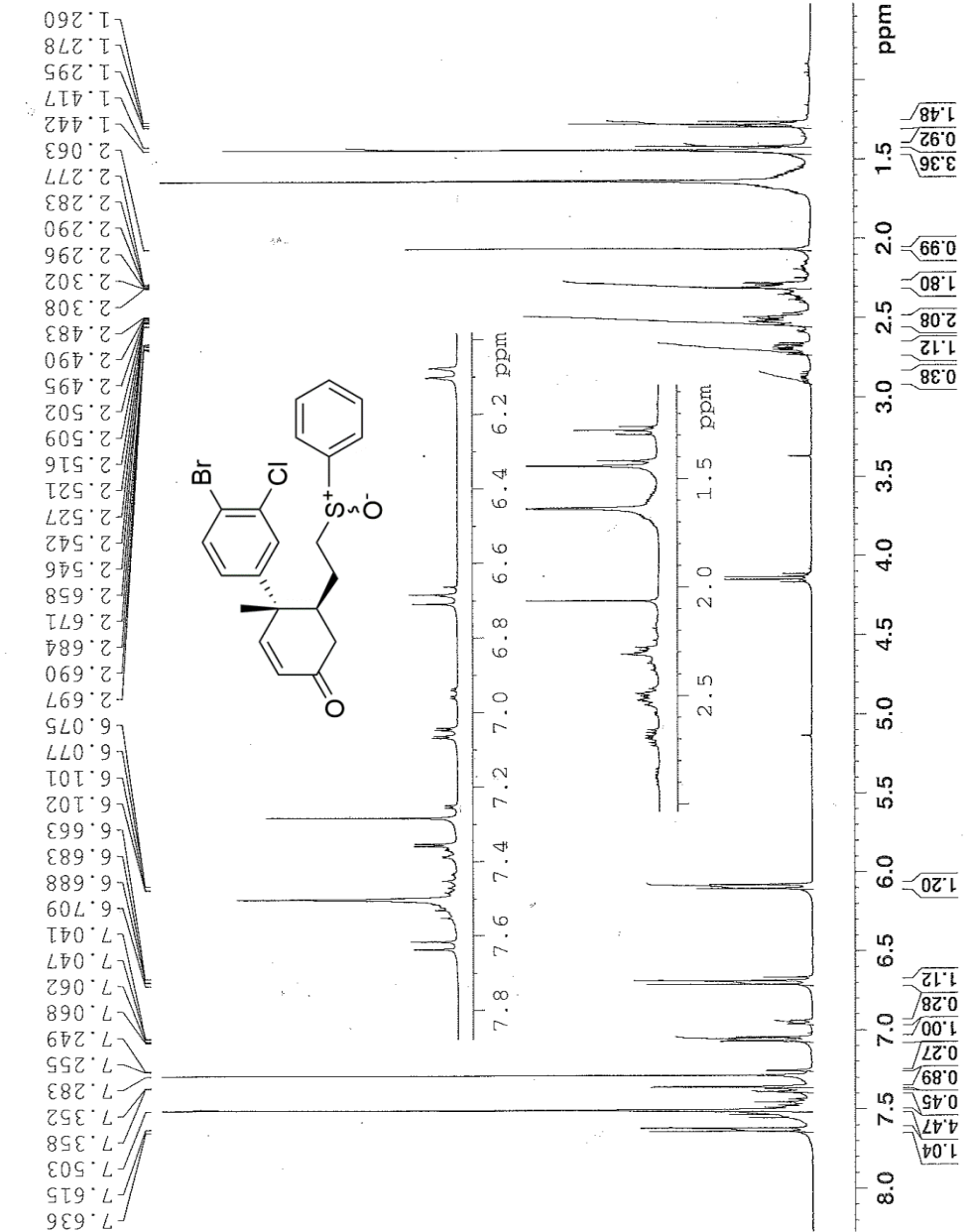
EK 262. (1*R*,2*R*)-4¹-Brom-3¹-klor-1-metil-2-(2-(feniltiyo)etil)-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1*H*)-onun ¹³C-NMR Spektrumu



EK 263. (1*R*,2*R*)-4¹-Brom-3¹-klor-1-metil-2-(2-(fenilsülfinil)etil)-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1*H*)-onun ¹H-NMR Spektrumu

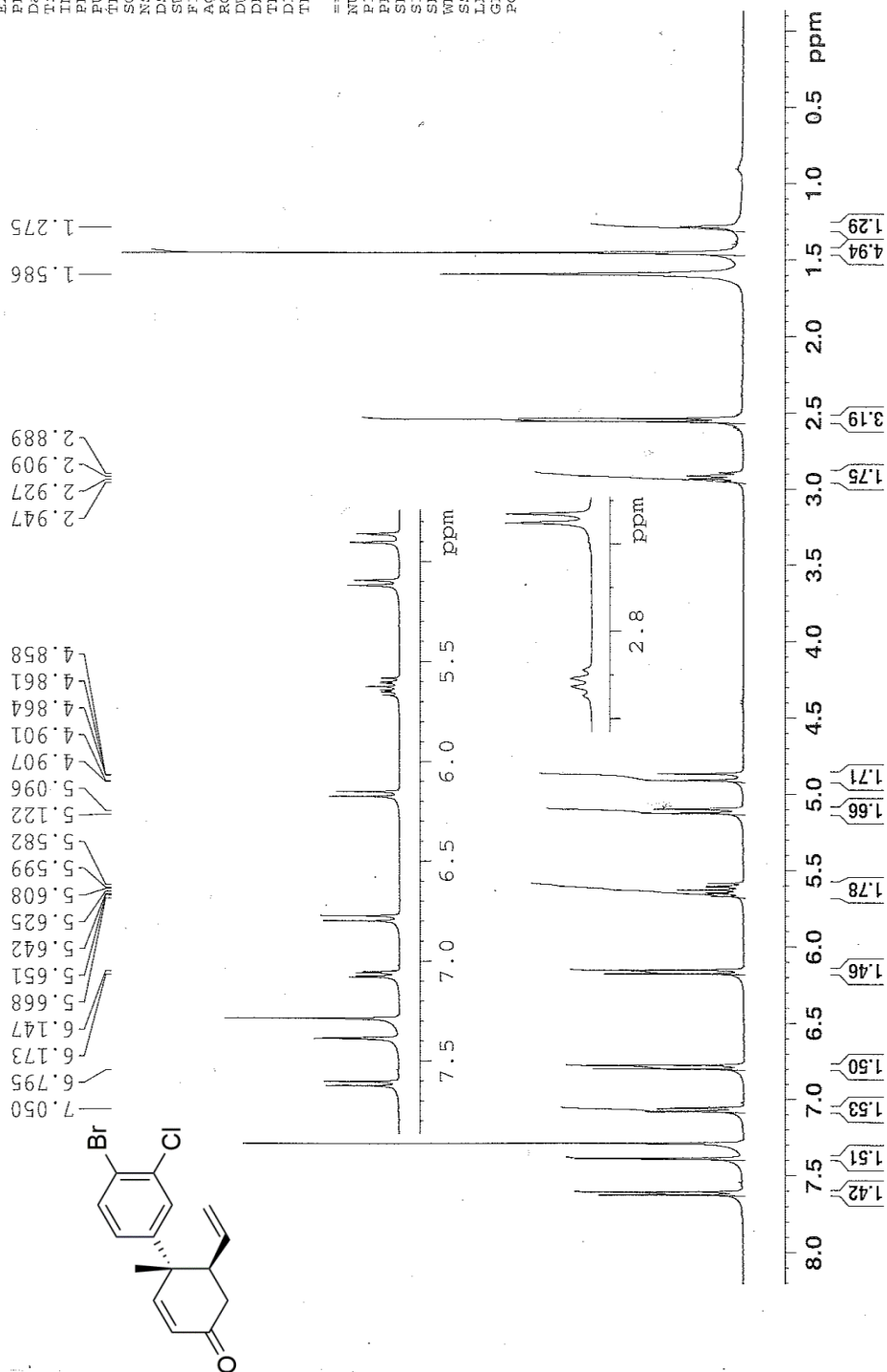
TG-01-41-2
 NAME TG-01-41-2
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 Date_ 20150529
 Time 14.49
 INSTRUM robinson
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 105
 DS 2
 SMH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 356
 DW 60.400 us
 DE 6.50 us
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 11.20 us
 PL1 0.00 dB
 SFO1 400.1424710 MHz
 SI 131072
 SF 400.1400000 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



EK 264. (1*S*,2*R*)-4¹-Brom-3¹-klor-1-metil-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1¹-bifenil]-4(1*H*)-onun ¹H-NMR Spektrumu

NAME TG-01-44
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 Date_ 20150625
 Time 12.49
 INSTRUM robbison
 PROBD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.252629 Hz
 AQ 1.9792372 se
 RG 322.5
 DW 60.400 us
 DE 6.50 us
 TE 298.1 K
 DL 1
 TDO 1.00000000 se
 CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 11.20 us
 PL1 0.00 dB
 SFO1 400.1424710 MHz
 SI 131072
 SF 400.1400000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



EK 265. (1S,2R)-4¹-Brom-3¹-klor-1-metil-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1¹-bifenil]-4(1H)-onun

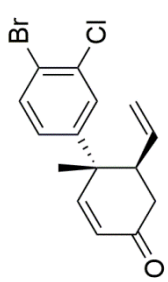
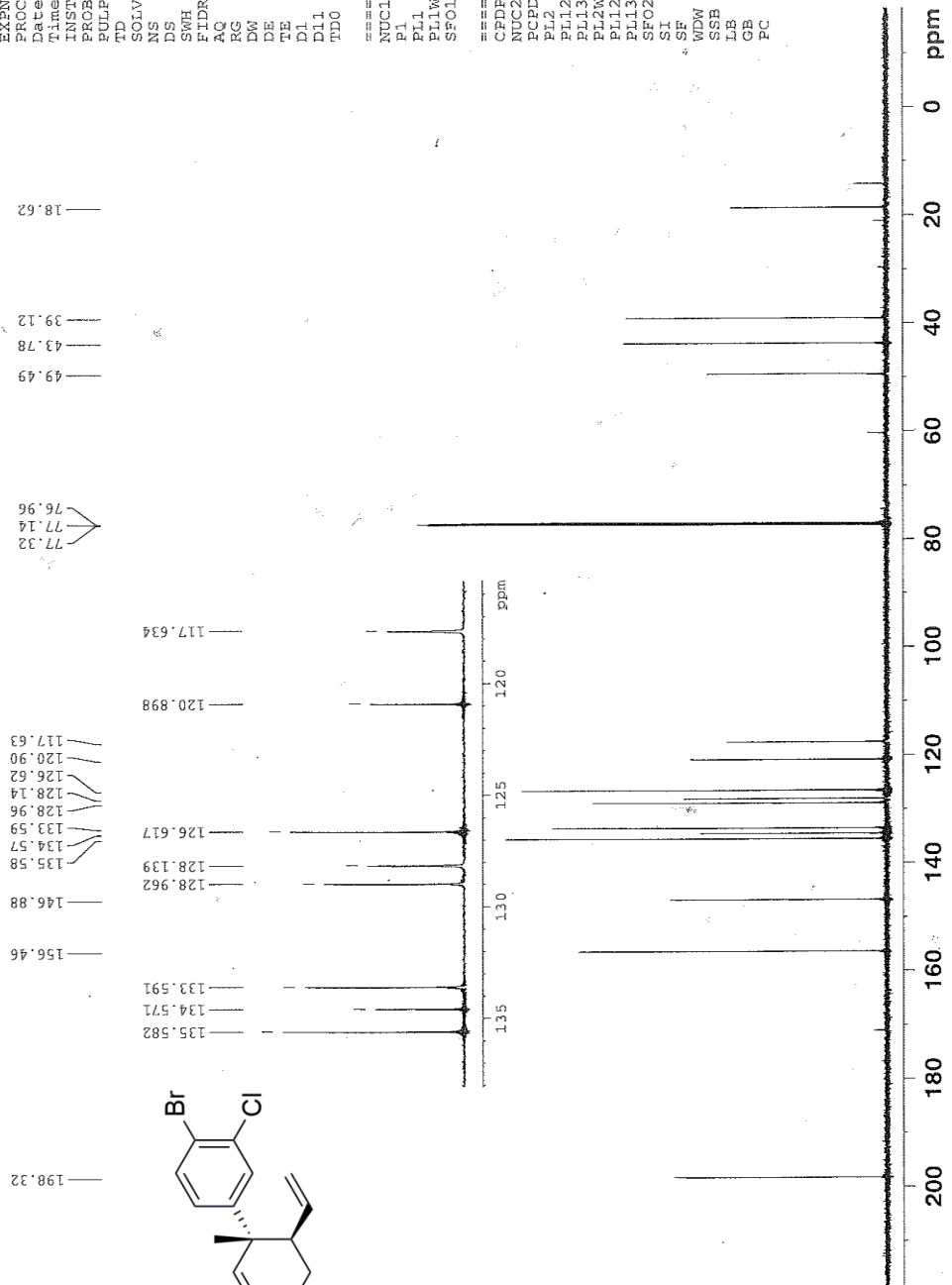
¹³C-NMR Spektrumu

```

NAME          tg-01-49
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20150626
Time          11.32
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       zgpg30
TD            16384
SOLVENT       CDCl3
NS            256
DS            0
SWH           41666.668 Hz
FIDRES        2.543132 Hz
AQ            0.1966580 sec
RG            203
DW            12.000 usec
DE            21.33 usec
TE            298.3 K
D1            0.80000001 sec
d11           0.03000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.00 usec
PL1           4.50 dB
PL1W          38.14553833 W
SFO1          176.0697436 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         65.00 usec
P2           -3.20 dB
P12           13.60 dB
P13           120.00 dB
P14           33.59817405 W
P12W          0.70196527 W
P13W          0.00000000 W
SFO2          700.1499406 MHz
SI            131072
SF            176.0521380 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

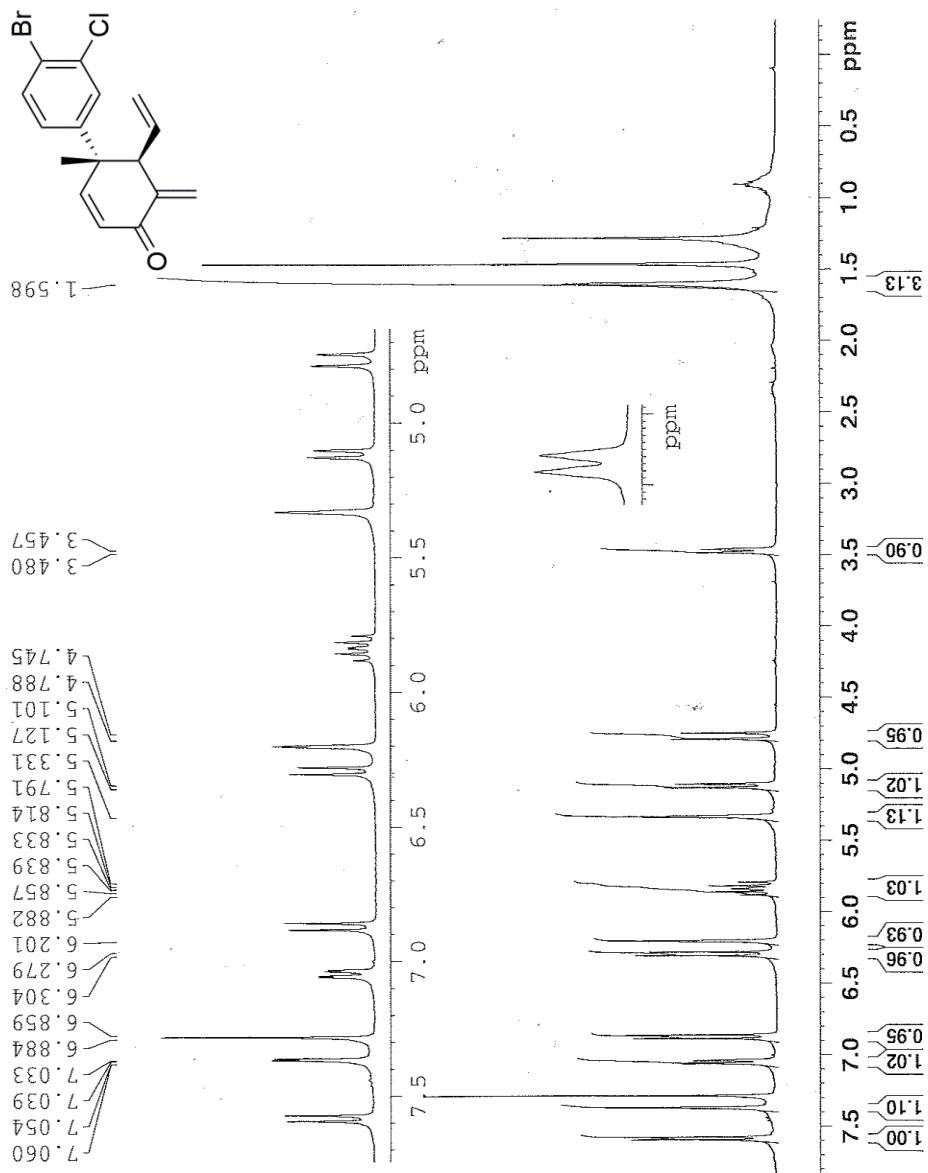


EK 266. (1*S*,2*R*)-4'-Brom-3'-klor-1-metil-3-metilen-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-onun ¹H-NMR Spektrumu

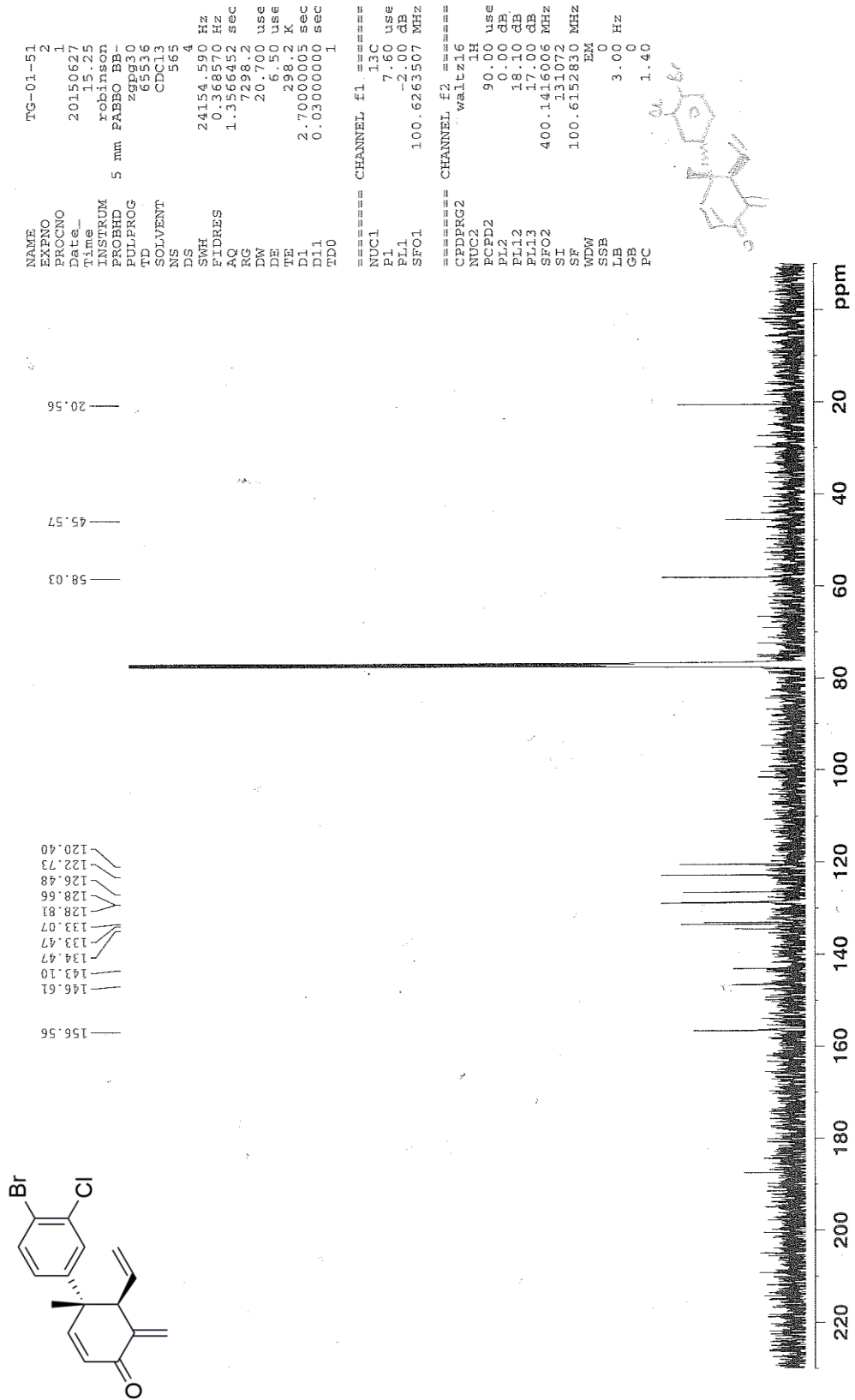
```

TG-01-51
NAME EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20150627
Time_ 15.19
INSTRUM robinson
PROBHD 5 mm F4BBO BR-
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.352629 Hz
AQ 1.9792372 se
RG 256
DM 60.400 us
DE 6.50 us
TE 298.3 K
D1 1.00000000 se
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUCL1 1H
P1 11.20 us
PL1 0.00 dB
SFO1 400.142410 MHz
SI 321072
SF 400.1400000 MHz
EM
WDW 0
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.00
    
```



EK 267. (1*S*,2*R*)-4'-Brom-3'-klor-1-metil-3-metilen-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1*H*)-onun ¹³C-NMR Spektrumu

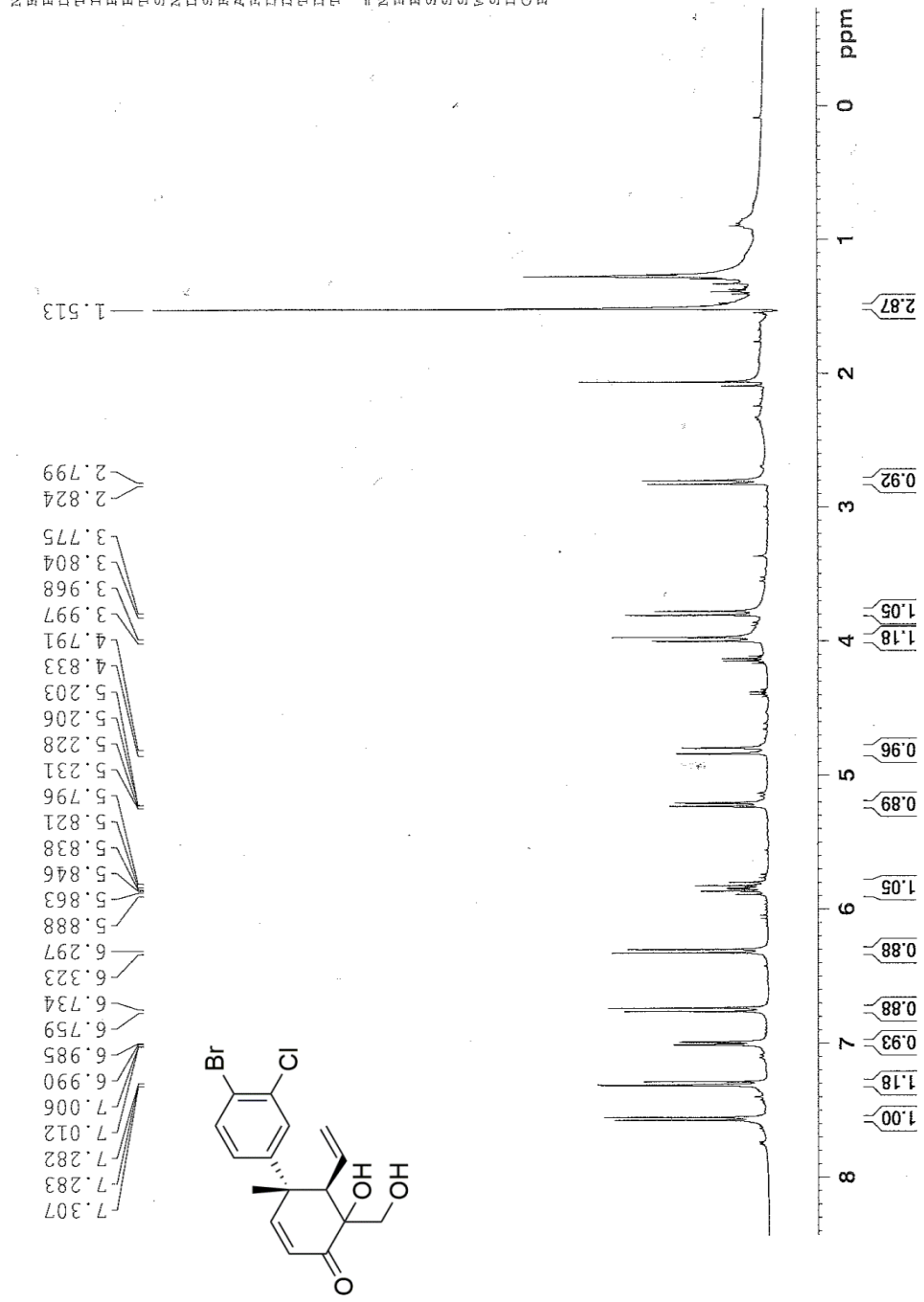


EK 268. (1*S*,2*R*)-4¹-Brom-3¹-klor-3-hidroksi-3(hidroksimetil)-1-metil-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1H)-onun ¹H-NMR Spektrumu

```

NAME      TG-01-50-pure
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20150627
Time      12.22
INSTRUM   xobinson
PROBHD    5 mm F4BBO BB-
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         2
SWH        8278.146 Hz
FIDRES     0.252629 Hz
AQ         1.9792372 sec
RG         114
DW         60.400 usec
DE         6.50 usec
TE         298.2 K
D1         1.0000000 sec
TD0        1

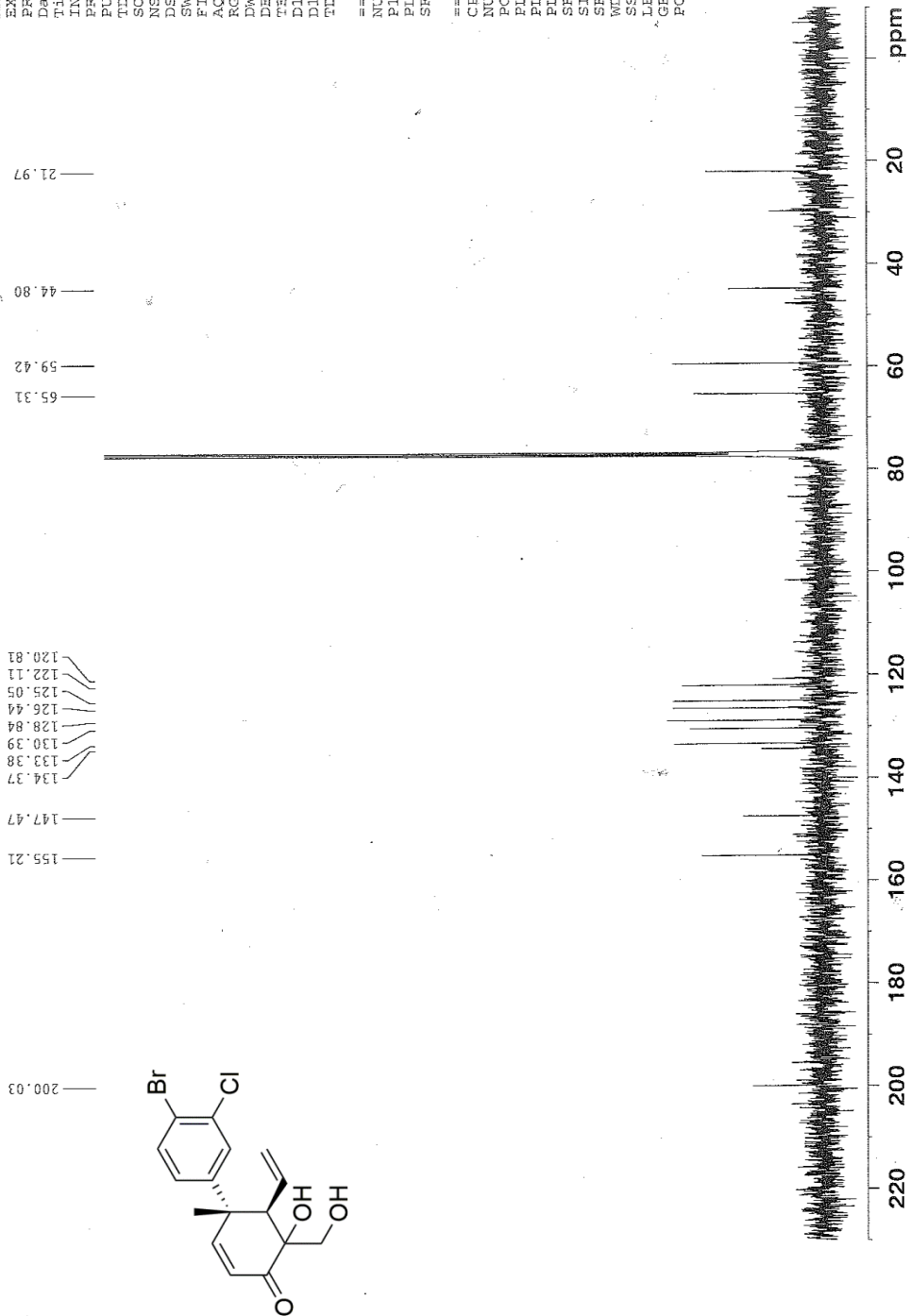
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         11.20 usec
PL         0.00 dB
SFO1       400.1424710 MHz
SI         131072
SF         400.1400000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```



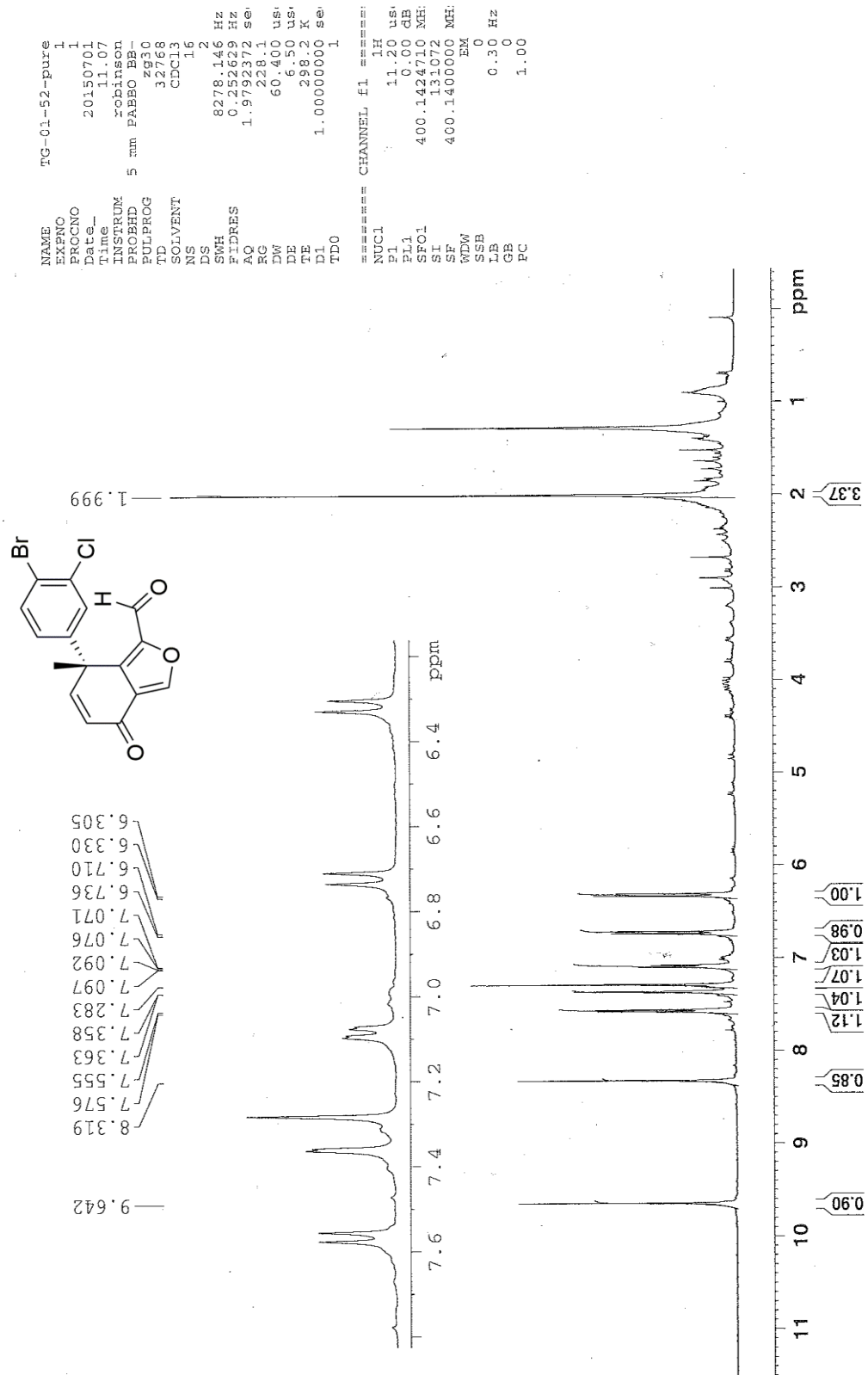
EK 269. (1*S*,2*R*)-4¹-Brom-3¹-klor-3-hidroksi-3(hidroksimetil)-1-metil-2-vinil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenil]-4(1*H*)-onun ¹³C-NMR Spektrumu

```

NAME          TG-01-50-Dure
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20150627
Time          12.28
INSTRUM       robinson
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            141
DS            4
SMH           24154.590 Hz
FIDRES        0.368570 Hz
AQ            1.35566452 sec
RG            5792.6
DW            20.700 use
DE            6.50 use
TE            298.5 K
D1            2.70000005 sec
D11           0.03000000 sec
TD0           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            7.60 use
PL1           -2.00 dB
SFO1         100.6263507 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2      waltz16
NUC2          1H
PCPD2        90.00 use
PL2           0.00 dB
PL12         18.10 dB
PL13         17.00 dB
SFO2         400.1416006 MHz
SI            131072
SF           100.6152810 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            3.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```



EK 270. (R)-7-(4-Brom-3-klorfenil)-7-metil-4-okzo-4,7-dihidroizobenzofuran-1-karbaldehidin ¹H-NMR Spektrumu



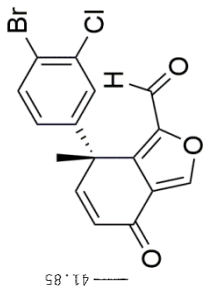
EK 271. (R)-7-(4-Brom-3-klorfenil)-7-metil-4-okzo-4,7-dihidroizobenzofuran-1-karbaldehidin ¹³C-NMR Spektrumu

```

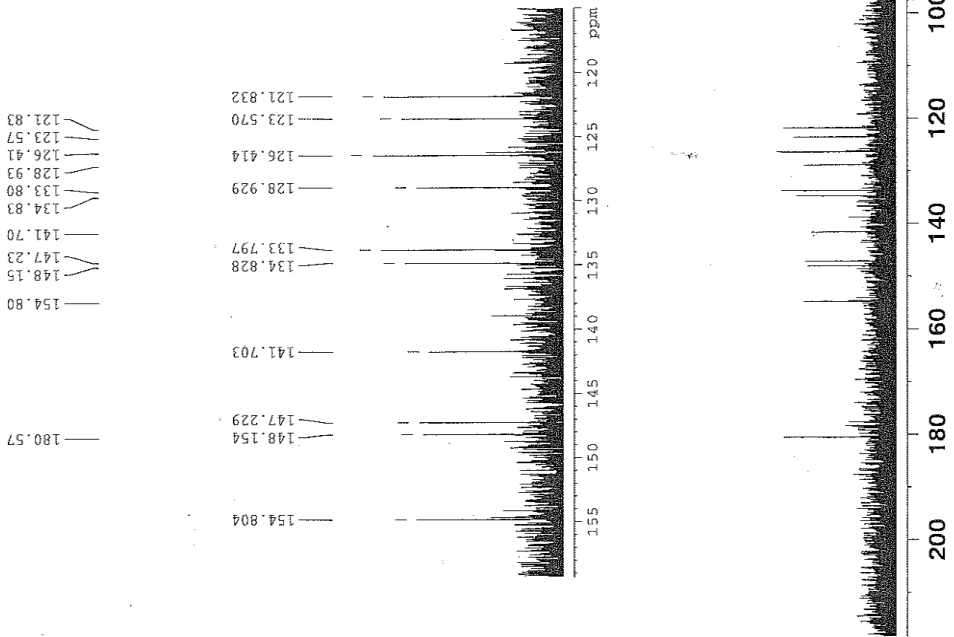
NAME          tg-01-52-pure2
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20150701
Time         12.06
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            343
DS            4
SWH           41666.668 Hz
FIDRES       0.635783 Hz
AQ           0.7864820 s
RG           303
DW           12.000 us
DE           21.33 us
TE           296.3 K
D1           2.0000000 s
D11          0.0300000 s
TDO          1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.00 us
PL1           4.50 dB
PL1W          38.1453833 W
SFO1          176.0697436 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         65.00 us
PL2           -3.20 dB
PL12          13.60 dB
PL13          120.00 dB
PL2W          33.59817505 W
PL3W          0.70196827 W
PL14W         0.0000000 W
SFO2          700.1499006 MHz
SI            131072
SF            176.0521380 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```



41.85



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Tuğba GÜNGÖR

Doğum Yeri : ANKARA

Doğum Tarihi : 27/12/1985

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi : Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, , 2003- 2007. (Bölüm Birinciliği ile Mezuniyet)

Yüksek Lisans Öğrenimi : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, 2007-2010. (Tez Başlığı: Dioksan Esaslı Tiyofen ve Pirel Birimleri İçeren Yeni Monomerlerin Sentezi ve İletken Polimer Özelliklerinin İncelenmesi)

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Yayınlar -SCI –Diğer

- Deniz Yiğit, Tuğba Güngör, Mustafa Güllü, Organic Electronics, Volume 14, Issue 12, December 2013, Pages 3249-3259. Poly(thieno[3,4-b][1,4]dioxine) and poly([1,4] dioxino[2,3-c]pyrrole) derivatives: p- and n-dopable redox-active electrode materials for solid state supercapacitor applications.

b) Bildiriler -Uluslararası -Ulusal

Uluslararası kongre, sempozyum, panel gibi bilimsel toplantılarda sunularak, programda yer alan özet metin olarak yayımlanan bildiri ya da poster veya gösteri

- Ayhan Çelik, Gülden Yetiş, Tuğba Güngör, Mehmet Ay, Enzyme/Prodrug Therapy-Repurposing of Existing Drugs in the Form of Prodrugs, 3rd International Bau-Drug Design Congress, CL-12, 1-3 Ekim 2015, İstanbul-Türkiye.
- Ünzile Güven Gülhan, Tuğba Güngör, Gülden Yetiş, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Ferah Cömert Önder, Tuğba Taşkın Tok, Feray Köçkar, Novel Nitroreductase/Morpholine Derivative Prodrug Combinations For Cancer Therapy,

3rd International Bau-Drug Design Congress, PP-62, 1-3 Ekim 2015, İstanbul-Türkiye.

- Esra Tokay, Feray Köçkar, Tuğba Güngör, Ferah Cömert Önder, Gülden Yetiş, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Tuğba Taşkın Tok, Evaluation of Potential Nitro Prodrugs Named 26¹ and 26¹¹ for Use with Nitroreductase-Mediated Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy, PP-70, 3rd International Bau-Drug Design Congress, 1-3 Ekim 2015, İstanbul-Türkiye.
- Esra Tokay, Nelin Hacıoğlu, Feray Köçkar, Tuğba Güngör, Gülden Yetiş, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Ferah Cömert Önder, Tuğba Taşkın Tok, Anticancer Effects of Nitro-Groups Containing Compounds (3i And 3i¹) Against Four Different Cell Types, PP-71, 3rd International Bau-Drug Design Congress, 1-3 Ekim 2015, İstanbul-Türkiye.
- Esra Tokay, Nelin Hacıoğlu, Feray Köçkar, Tuğba Güngör, Ferah Cömert Önder, Gülden Yetiş, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Tuğba Taşkın Tok, *In Vitro* Cytotoxic Effects of Nitro Compound Named ‘3k’ Against Four Different Cancer Cell Lines, PP-103, 3rd International Bau-Drug Design Congress, 1-3 Ekim 2015, İstanbul-Türkiye.
- Esra Tokay, Feray Köçkar, Tuğba Taşkın Tok, Tuğba Güngör, Gülden Yetiş, Ayhan Çelik, Mehmet Ay, Ferah Cömert Önder, Investigation of Cytotoxic Effect of *N*-Substitued-2,4,6-Trinitroaniline Derivates in Human Hepatoma Cells, PP036, 5th International Congress of Molecular Medicine, 20-22 Mayıs 2015, İzmir-Türkiye.
- Esra Tokay, Feray Köçkar, Tuğba Taşkın Tok, Tuğba Güngör, Ferah Cömert Önder, Gülden Yetiş, Ayhan Çelik, Mehmet Ay, Determination of Cell Cytotoxicity of Potential Prodrugs in Human Hepatoma Cells, PP037, 5th International Congress of Molecular Medicine, 20-22 Mayıs 2015, İzmir-Türkiye.
- Tuğba Güngör, Gülden Yetiş, Ünzile Güven Gülhan, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Ferah Cömert Önder, Tuğba Taşkın Tok, Feray Köçkar, The Applications of Piperidine Derivative Prodrugs in Nitroreductase Based Cancer Therapy, EACR-Sponsored 3rd Anticancer Agents Congress, 18-19 Mayıs 2015, İzmir-Türkiye.
- Ferah Cömert Önder, Tuğba Güngör, Ünzile Güven Gülhan, Gülden Yetiş, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Tuğba Taşkın Tok, Feray Köçkar, 4,6-Dinitro-*N*¹,*N*³-bis(substituted phenyl)-1,3-benzenediamine derivates: Synthesis and applications as

prodrug candidates for activation by nitroreductases, EACR-Sponsored 3rd Anticancer Agents Congress, 18-19 Mayıs 2015, İzmir-Türkiye.

- Tuğba Güngör, Mehmet Ay, Synthesis of N-(4-(2,4-Dinitrophenoxy)Phenyl) Nitroaniline Derivatives as ProDrugs at the Nitroreductase Based Cancer Therapy, P-G:D 019, 5th EuCheMS European Chemistry Congress, 31 Ağustos-4 Eylül 2014, İstanbul-Türkiye.
- Tuğba Güngör, Mehmet Ay, Synthesis of New Nitro Substituted Heterocyclic Compounds as ProDrugs at the Cancer Therapy, P-D4 077, 5th EuCheMS European Chemistry Congress, 31 Ağustos-4 Eylül 2014, İstanbul-Türkiye.
- Tuğba Güngör, Mehmet Ay, Synthesis of Some Nitro Substituted Diamino Aromatic Compounds as ProDrugs at the Cancer Therapy, EACR-Sponsored 2nd Anticancer Agents Congress, P44, 23-25 Nisan 2014, Bodrum-Türkiye.
- Tuğba Güngör, Ferah Cömert Önder, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Gülden Aşçı Yetiş, Synthesis of Nitro Aromatic Amide Compounds for Nitroreductase Based Cancer Therapy, 44th IUPAC World Chemistry Congress, P0175, 11-16 August 2013, İstanbul-Türkiye.
- Tuğba Güngör, Ferah Cömert Önder, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Gülden Aşçı Yetiş, Synthesis of Nitro Aromatic Sulfonamide Compounds for Nitroreductase Based Cancer Therapy, 44th IUPAC World Chemistry Congress, P0181, 11-16 Ağustos 2013, İstanbul -Türkiye.
- Gülden Yetiş, Ayhan Çelik, Mehmet Ay, Tuğba Güngör, Ferah Cömert Önder, Melek Tercan Yavaşoğlu, Merve Kurt, Nitroreductase Based ProDrug Activation, 44th IUPAC World Chemistry Congress, P1280, 11-16 Ağustos 2013, İstanbul-Türkiye.
- Gülden Yetiş, Ayhan Çelik, Mehmet Ay, Tuğba Güngör, Ferah Cömert Önder, Melek Tercan Yavaşoğlu, Merve Kurt, A Novel *Ssap-NtrB*/ProDrug Combination For Cancer Therapy, 44th Iupac World Chemistry Congress, P1281, 11-16 Ağustos 2013, İstanbul-Türkiye.
- Deniz Yiğit, Tuğba Güngör, Mustafa Güllü, Synthesis and Polymerisation of Novel Thiophene Monomers and Investigation of Their Supercapacitor Applications, 9. Uluslararası Elektrokimya Kongresi, 25-29 Eylül 2011, İzmir-Türkiye.

Ulusal kongre, sempozyum, panel gibi bilimsel toplantılarda sunularak, programda yer alan özet metin olarak yayımlanan bildiri ya da poster veya gösteri

- Ünzile Güven Gülhan, Gülden Yetiş, Tuğba Güngör, Ayhan Çelik, Mehmet Ay, Kanser Tedavisinde İlaç-Öncü Bileşik Olarak Kullanılabilecek Bis(2,4-Dinitrofenil)Diamin Türevlerinin *S. Saprophyticus* Nitroredüktazı ile Aktivasyonu, A-İL053, 27. Ulusal Kimya Kongresi, 23 Ağustos-28 Eylül 2015, Çanakkale-Türkiye.
- Esra Tokay, Tuğba Güngör, Ferah Cömert Önder, Feray Köçkar, Ayhan Çelik, Mehmet Ay, Tuğba Taşkın Tok, İlaç Öncü Bileşik Olma Potansiyeli Taşıyan Bazı Nitro Substitüe Benzamit Bileşiklerinin Sitotoksik Aktivitelerinin Belirlenmesi, A-İL060, 27. Ulusal Kimya Kongresi, 23-28 Ağustos 2015, Çanakkale-Türkiye.
- Tuğba Güngör, Rich G. Carter, Yamada-Otani Kondenzasyon Reaksiyonlarında Kullanılmak Üzere Yeni Bir Organokatalizör Sentezi, A-SE138, 27. Ulusal Kimya Kongresi, 23-28 Ağustos 2015, Çanakkale-Türkiye.
- Tuğba Boyuneğmez Tümer, Ferah Cömert Önder, Hande İpek, Tuğba Güngör, Seda Savranoğlu, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Sentezlenen Bazı Nitro Benzamit Türevlerinin Raw 264.7 Hücre Hattında İnflamasyon Üzerine Etkileri, S-İL007, 27. Ulusal Kimya Kongresi, 23-28 Ağustos 2015 (Sözlü Sunum) Çanakkale-Türkiye.
- Gülden Yetiş, Tuğba Güngör, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Pro-Sülfametoksazol'ün *Ssap-Ntrb* Tarafından Redüktif Aktivasyonu, A-İL018, 27. Ulusal Kimya Kongresi, 23-28 Ağustos 2015, Çanakkale-Türkiye.
- Tuğba Güngör, Mehmet Ay, Kanser Tedavisinde İlaç-Öncü Bileşik Olarak Kullanılabilecek Bazı 2,4,6-Tris(Nitrosubstitüe Anilin)-1,3,5-Triazin Türevlerinin Sentezi, SS-03, 5. Multidisipliner Kanser Araştırma Kongresi, 25-27 Nisan 2014, Bodrum-Türkiye (Sözlü Sunum).
- Tuğba Güngör, Mehmet Ay, Nitroredüktaz Esaslı Kanser Tedavisinde Kullanılabilecek Çeşitli Bis(2,4-Dinitrofenil)diamin Türevlerinin Sentezi, P-076, 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart 2014, Antalya-Türkiye.
- Mehmet Ay, Yusuf Dilgin, Ferah Cömert Önder, Tuğba Güngör, Özlem Sağlam, Ayhan Çelik, Nitroredüktaz Esaslı Kanser Tedavisinde Kullanılabilecek Bazı Nitro Aromatik Amid İlaç-Öncü Bileşiklerin Elektrokimyasal İncelenmesi, P-807, 2. İlaç

Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart 2014, Antalya- Türkiye.

- Tuğba Güngör, Gülden Yetiş, Mehmet Ay, Ayhan Çelik, Kanser Terapisi İçin Nitroredüktaz ilaç öncü (Prodrug) Sistemlerinin Geliştirilmesi, P-98, 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Antalya-Türkiye (Sözlü sunum).
- Gülden Yetiş, Ayhan Çelik, Mehmet Ay, Tuğba Güngör, Ferah Cömert Önder, Melek Tercan Yavaşoğlu, Kanser Terapilerinde Kullanılmak Üzere Ssap-NTRB/ilaç öncü (Prodrug) Bileşik Birleşimlerinin Araştırılması, P-279, 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Antalya-Türkiye.

c) Katıldığı Projeler

- Kanser Tedavisinde Kullanılabilecek, Moleküler Modelleme Tabanlı Yeni Nitroredüktaz (Ntr)/İlaç-Öncü (Prodrug) Sistemlerin Geliştirilmesi ve Enzim Aktivite-Sitotoksitate Araştırmaları, TÜBİTAK, 113Z706, 2014-...
- Kanser Terapisi İçin Nitroredüktaz/İlaç-Öncü (Prodrug) Sistemlerinin Geliştirilmesi, TÜBİTAK, 110T754, 2011-2013.
- Tiyofen ve pirol içerikli iletken polimerlerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, BAP, 09B4240003, 2009-2011.

DİĞER AKADEMİK ETKİNLİKLER

Uluslararası sempozyum, kongre, çalıştay (workshop), yaz okulu düzenlemesi gibi etkinliklerde alınan görevler

- 8. Uluslararası Elektrokimya Kongresi, 8-11 Ekim 2009, Antalya, Düzenleme Kurulu.

Ulusal sempozyum, kongre, çalıştay (workshop), yaz okulu düzenlemesi gibi etkinliklerde alınan görevler

- 27. Ulusal Kimya Kongresi, Düzenleme Kurulu, Çanakkale, Ağustos 2015.
- TÜBİTAK-BİDEB Lise Öğretmenleri-Fizik, Kimya, Biyoloji, Matematik- Proje Danışmanlığı Eğitimi Çalıştayı (Lise-4, Çalıştay 2014), 25 Ocak-02 Şubat 2014, Güzelyalı/Çanakkale- Teknisyen.

- TÜBİTAK Kimya-Kimyagerlik, Kimya Öğretmenliği, Kimya Mühendisliği-Biyomühendislik- Lisans Öğrencileri Araştırma Projesi Eğitimi Çalıştayı (Kimya-4, Çalıştay 2013) 24 Haziran-5 Temmuz 2013, Van, Teknisyen.
- TÜBİTAK-BİDEB Lise Öğretmenleri-Fizik, Kimya, Biyoloji, Matematik- Proje Danışmanlığı Eğitimi Çalıştayı (Lise-3, Çalıştay 2013), 02-10 Şubat 2013, Güzelyalı/Çanakkale, Teknisyen.
- TÜBİTAK-BİDEB Lise Öğretmenleri-Fizik, Kimya, Biyoloji, Matematik-Proje Danışmanlığı Eğitimi Çalıştayı (Lise-2, Çalıştay 2012), 21-29 Ocak 2012, Çanakkale, Teknisyen.
- TÜBİTAK-BİDEB Kimya Lisans Öğrencileri-Kimyagerlik, Kimya Öğretmenliği, Kimya Mühendisliği-Biyomühendislik- Araştırma Projesi Eğitimi Çalıştayı (Kimya-3, Çalıştay 2012) 29 Haziran-8 Temmuz, Malatya, Teknisyen.
- TÜBİTAK Ortaöğretim Öğrencileri Arası Araştırma Projeleri Ankara Bölge Yarışması Sergisi, 29 Mart-1 Nisan 2011, Ankara Üniversitesi, Ankara, Teknisyen.
- TÜBİTAK Kimya Bilim Olimpiyatlarına Yönelik Öğretmen Eğitimi, I. Kademe Eğitim Programı (KEP-01), Şubat 2011, Ankara, Teknisyen.
- TÜBİTAK Kimya Bilim Olimpiyatlarına Yönelik Öğretmen Eğitimi, I. Kademe Eğitim Programı (KEP-01), Haziran 2011, Ankara, Teknisyen.

KAZANILAN BURSLAR

- YÖK Yurtdışı Doktora Araştırma Bursu (Oregon State University/A.B.D), 2015.
- 2211-TÜBİTAK Yurtiçi Doktora Bursu, 2010-2015
- 2210-TÜBİTAK Yurt içi Yüksek Lisans Bursu, 2007-2010.
- Zorlu Vakfı Lisans Bursu, 2004-2007.
- Başbakanlık Lisans Bursu, 2003-2007.

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Kimya Bölümü,
Araştırma Görevlisi/2011-...

İLETİŞİM

E-posta Adresi : tgungor@comu.edu.tr