

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**YENİ 2,4,6-TRİSÜBSTİTÜE PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİ, N-ALKİL VE  
PİRİMİDİN N-GLİKOZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimyager Vildan SERDAROĞLU**

**HAZİRAN 2017**

**TRABZON**



**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**YENİ 2,4,6-TRİSÜBSTİTÜE PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİ, N-ALKİL VE PİRİMİDİN  
N-GLİKOZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Vildan SERDAROĞLU**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde**

**“YÜKSEK LİSANS (KİMYA)”**

**Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 16 / 05 / 2017**

**Tezin Savunma Tarihi : 09 / 06 / 2017**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN**

**Trabzon 2017**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında  
Vildan SERDAROĞLU Tarafından Hazırlanan**

**YENİ 2,4,6-TRİSÜBSTİTÜE PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİ, N-ALKİL VE PİRİMİDİN  
N-GLİKOZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

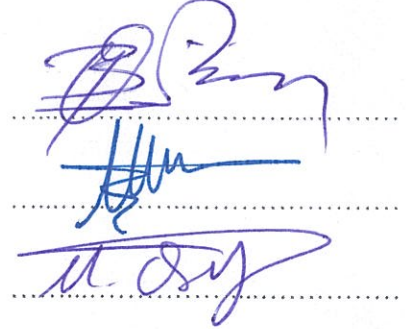
**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 23 / 05 / 2017 gün ve 1703 sayılı  
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
olarak kabul edilmiştir.**

**Jüri Üyeleri**

**Başkan : Prof.Dr.Olcay BEKİRCAN**

**Üye : Doç.Dr.Nuran KAHRİMAN**

**Üye : Doç.Dr.Musa ÖZİL**



**Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ**

**Enstitü Müdürü**

## ÖNSÖZ

KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programında hazırlanan "Yeni 2,4,6-Trisübstitüe Pirimidin Bileşikleri, *N*-Alkil ve Pirimidin *N*-Glikozit Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi" başlıklı tez çalışması 114R025 nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenerek KTÜ Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuar'ında tamamlanmıştır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca maddi ve manevi her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen, her daim hoşgörü ve sevgisiyle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN'a ve ailesine sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Yine yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve ellerinden gelen desteği veren çalışma arkadaşlarım Dr.Seda FANDAKLI, Kıvanç PEKER ve Zeynep HAŞİMOĞLU'na; sonsuz dostluklarıyla en iyi destekçilerim olan Melek KOÇ ve Sena ATAL'a çok teşekkür ederim.

Sentez çalışmalarında tecrübesiyle katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Nurettin YAYLI' ya, antikanser aktivite testlerindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Şaban TEKİN, Yrd.Dr. Fatih Şaban BERİŞ ve Dr. Ali AYDIN' a ve vermiş olduğu maddi destekle hem yeni araştırmacıların yetişmesine hem de bilimsel faaliyetlerin devamlılığını ve ilerlemesini sağlayan TÜBİTAK'a ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca her türlü destekleriyle yanımda olan canım aileme şükranlarımı sunarım.

Vildan SERDAROĞLU  
TRABZON 2017

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Yeni 2,4,6-Trisüstitüe Pirimidin Bileşikleri, *N*-Alkil ve Pirimidin *N*-Glikozit Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak belirttiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 09/06/2017

Vildan SERDAROĞLU

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET .....	X
SUMMARY .....	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XVII
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ .....	XVIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş .....	1
1.2. Spektroskopi.....	12
1.2.1. NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) Spektroskopisi .....	13
1.2.2. Fourier Dönüşümlü Infrared (FTIR)Spektroskopisi.....	13
1.2.3. Kütle Spektroskopisi .....	14
1.3. Kromatografi .....	14
1.3.1. Kolon Kromatografisi .....	15
1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi .....	15
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	16
2.1. Çözücüler ve Kimyasallar .....	16
2.2. Enstrümantasyon .....	16
2.3. Bileşiklerin Sentezi.....	17
2.3.1. A-I Kodlu Bileşiklerin Sentezi .....	17
2.3.2. 1-9 Nolu Bileşiklerin Sentezi .....	18
2.3.2.1. 2-amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin (1) Nolu Bileşiğin Sentezi .....	18
2.3.2.2. 2-amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin (2) Nolu Bileşiğin Sentezi .....	19
2.3.2.3. 2-amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin (3) Nolu Bileşiğin Sentezi .....	19

2.3.2.4.	2-amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin (4) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	20
2.3.2.5.	2-amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin (5) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	20
2.3.2.6.	2-amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin (6) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	21
2.3.2.7.	2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin (7) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	22
2.3.2.8.	2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin (8) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	22
2.3.2.9.	2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin (9) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	23
2.3.3.	2a-c, 3a-c, 5a-c, 6a-c, 8a-c, 9a-c Nolu Bileşiklerin Sentezi .....	23
2.3.3.1.	3-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (2a) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	24
2.3.3.2.	3-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür (2b) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	25
2.3.3.3.	3-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (2c) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	25
2.3.3.4.	4-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (3a) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	26
2.3.3.5.	4-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür (3b) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	26
2.3.3.6.	4-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (3c) pirimidin (3c) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	27
2.3.3.7.	3-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (5a) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	28
2.3.3.8.	3-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür (5b) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	28
2.3.3.9.	3-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (5c) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	29
2.3.3.10.	4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (6a) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	29
2.3.3.11.	4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür (6b) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	30
2.3.3.12.	4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (6c) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	31
2.3.3.13.	3-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (8a) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	31

2.3.3.14.	3-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür (8b) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	32
2.3.3.15.	2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-(3-pentadekilpiridinyum-1-il bromür) pirimidin (8c) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	32
2.3.3.16.	4-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (9a) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	33
2.3.3.17.	4-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür (9b) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	34
2.3.3.18.	4-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (9c) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	34
2.3.4.	10-18 Nolu Bileşiklerin Sentezi .....	35
2.3.4.1.	<i>N</i> -[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (10) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	35
2.3.4.2.	<i>N</i> -[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (11) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	36
2.3.4.3.	<i>N</i> -[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (12) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	37
2.3.4.4.	<i>N</i> -[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (13) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	38
2.3.4.5.	<i>N</i> -[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (14) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	38
2.3.4.6.	<i>N</i> -[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (15) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	39
2.3.4.7.	<i>N</i> -[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (16) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	40
2.3.4.8.	<i>N</i> -[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (17) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	41
2.3.4.9.	<i>N</i> -[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (18) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	42
2.3.5.	19-27 Nolu Bileşiklerin Sentezi .....	43
2.3.5.1.	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> -[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (19) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	43
2.3.5.2.	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> -[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (20) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	44
2.3.5.3.	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> -[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (21) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	45
2.3.5.4.	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> -[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (22) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	45



2.3.5.5.	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> -[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il] -β-D-glukopiranosilamin (23) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	46
2.3.5.6.	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> -[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il] -β-D-glukopiranosilamin (24) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	47
2.3.5.7.	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> -[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il] -β-D-glukopiranosilamin (25) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	47
2.3.5.8.	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> -[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il] -β-D-glukopiranosilamin (26) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	48
2.3.5.9.	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> -[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il] -β-D-glukopiranosilamin (27) Nolu Bileşiğın Sentezi .....	48
2.4.	Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi .....	49
2.5.	Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi.....	50
2.5.1.	DPPH* Súpürme Aktivitesi Tayini.....	50
2.5.2.	Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini .....	51
2.6.	Antikanser Aktivite Özelliklerinin Belirlenmesi .....	51
2.6.1.	Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü.....	51
2.6.2.	Hücre Proliferasyon Ölçümü ve NCI-60 Yaşam Parametrelerinin Belirlenmesi.....	52
2.6.3.	(2a-c-9a-c) İçin Yapılan ELISA BrdU Yöntemi .....	53
2.6.3.1.	Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü.....	53
2.6.3.2.	Hücre Proliferasyon Ölçümü ve NCI-60 Yaşam Parametrelerinin Belirlenmesi.....	53
3.	BULGULAR .....	55
3.1.	Sentezlenen Bileşikler .....	55
3.2.	Sentezlenen 1-9 Nolu Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, Rf, NMR, IR ve LC-MS/MS Değerleri .....	61
3.3.	Sentezlenen 2a-c, 3a-c, 5a-c, 6a-c, 8a-c, 9a-c Nolu Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, Rf, NMR, IR ve LC-MS/MS Değerleri.....	64
3.4.	Sentezlenen 10-18 Nolu Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, Rf, NMR, IR ve LC-MS/MS Değerleri .....	74
3.5.	Sentezlenen 19-27 Nolu Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, Rf, NMR, IR ve LC-MS/MS Değerleri .....	78
3.6.	Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları .....	84
3.7.	Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçları .....	86
3.7.1.	Sentezlenen Bileşiklerin DPPH Súpürme Aktivitesi Sonuçları .....	86
3.7.2.	Sentezlenen Bileşiklerin FRAP Antioksidan Kapasite Sonuçları .....	91

3.8.	Sentezlenen Bileşiklerin HeLA ve C6 Hücre Hatlarına Karşı Sergiledikleri Antikanser Aktivite Sonuçları .....	106
4.	TARTIŞMA.....	107
4.1.	Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları .....	110
4.2.	Antioksidan Aktivite Sonuçları .....	111
4.3.	Antikanser Aktivite Sonuçları .....	112
5.	SONUÇLAR.....	127
6.	ÖNERİLER .....	128
7.	KAYNAKLAR.....	130
8.	EKLER .....	137

ÖZGEÇMİŞ



Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

YENİ 2,4,6-TRİSÜBSTİTÜE PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİ, *N*-ALKİL ve PİRİMİDİN *N*-GLİKOZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Vildan SERDAROĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN

2017, 136 Sayfa sayısı, 98 Ek sayfa sayısı

Bu tezde bir biyolojik sistemin temel yapı taşlarından olan ve elektronca zengin azot atomu içeren pirimidinlere alternatif 2,4,6-trisübstitüe pirimidin türevleri (**1-9**), bu bileşiklerin 5, 10 ve 15 karbon zincirine sahip *N*-alkil bromürleri (**2a-c**, **3a-c**, **5a-c**, **6a-c**, **8a-c**, **9a-c**), *N*-glikozidik 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- $\beta$ -D-glikopiranosit (**19-27**) ve *N*- $\beta$ -D-glikopiranosit türevlerinin (**10-18**) sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra, sentezlenen bütün bileşiklerin biyolojik aktivite testleri DPPH radikal temizleme, demir indirgeme antioksidan güç, sıvı dilüsyon antimikrobiyal aktivite ve HeLa /C6 hücre hatlarına karşı antikanser aktivite tayinleri uygulanarak yapıldı. Tez kapsamında 45 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden **4**, **7**, **9** nolu 3 adet pirimidin literatürde mevcut olup, geriye kalan 42 adet bileşik ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sentezlenen bileşikler arasında **8b** en yüksek antimikrobiyal, **3a** ve **5a** en yüksek antioksidan ve **c** serisi bileşiklerin nerdeyse tamamı en yüksek antikanser (antiproliferatif) özellik sergilemişlerdir. Bileşik sınıfları arasında genel olarak en iyi aktiviteyi pirimidinlerin *N*-alkil bromür türevleri olan **2a-c**, **3a-c**, **5a-c**, **6a-c**, **8a-c**, **9a-c** nolu bileşiklerin sergiledikleri gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Pirimidin, *N*-Alkil Bromür, Pirimidin Glikozit, *N*-Glikozit, Glikohibrit Bileşik, Antikanser, Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktiviteler

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF NEW 2,4,6-TRISBUTYTIDE PYRIMIDIN COMPOUNDS, *N*-ALKYL AND PYRIMIDIN *N*-GLYCOSYTE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES

Vildan SERDAROĞLU

Karadeniz Technical University  
The Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Chemistry Graduate Program  
Supervisor: Assos. Prof. Nuran KAHRİMAN  
2017, 136 Pages, 98 Appendix Pages

In this thesis, the syntheses of alternative 2,4,6-trisubstituted derivatives (**1-9**) of pyrimidine, one of the basic building blocks of a biological system and electron-rich nitrogen atom-containing heterocyclic compounds, their 5, 10 and 15 carbon atoms containing *N*-alkyl bromides (**2a-c**, **3a-c**, **5a-c**, **6a-c**, **8a-c**, **9a-c**), *N*-glycoside linked 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (**19-27**) and *N*- $\beta$ -D-glucopyranoside derivatives (**10-18**) were performed. Then, biological activity tests of the all synthesized compounds were studied based on DPPH radical scavenging activity, ferric reducing antioxidant power (FRAP), liquid dilution antimicrobial activity, and anticancer activity against HeLa / C6 cell lines determinations. Totally, 45 compounds were synthesized in this thesis. Although three of pyrimidines (**4**, **7**, **9**) were found to be known in literature, there were no studies about other 42 compounds. As a result of the biological activity studies of all compounds, it was determined that compounds had low antioxidant activities, but quite good antimicrobial and anticancer activities. Among the synthesized compounds, **8b** has the highest antimicrobial, **3a** and **5a** have the highest antioxidant, and almost all of the **c** series compounds have the highest anticancer (antiproliferative) properties. In general, the best activity among the compound classes is own to *N*-alkyl bromide derivatives as called **2a-c**, **3a-c**, **5a-c**, **6a-c**, **8a-c**, **9a-c**.

**Key Words:** Pyrimidine, *N*-Alkyl Bromide, Pyrimidine Glycosides, *N*-Glycosides, Glycohybrid Compound, Anticancer, Antimicrobial and Antioxidant Activities

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 1.	Kalkonların genel formülü ve geleneksel numaralandırılması.....	2
Şekil 2.	Bazı biyoaktif kalkon glikozitlerinin yapısı .....	3
Şekil 3.	Kalkonların genel sentez şeması.....	3
Şekil 4.	Kalkonlardan sentezlenen bazı bileşikler .....	4
Şekil 5.	Pirimidin (1), Piridazin (2) ve Pirazin (3) bileşiklerinin yapıları .....	5
Şekil 6.	Folik asit (Zihinsel gelişimi destekleyen, kanser ve felç oluşumunu engelleyen bir B vitamini) .....	6
Şekil 7.	Bazı biyoaktif pirimidin türevleri .....	6
Şekil 8.	Pirimidin halkası içeren bazı vitaminler .....	6
Şekil 9.	İlk pirimidin türevi alloxanin sentezi .....	7
Şekil 10.	Pirimidin türevi siyanalkinin sentezi .....	7
Şekil 11.	Pirimidinlerin sentez tipleri .....	8
Şekil 12.	Ağrı kesici ve ateş düşürücü özelliğe sahip bazı pirimidin türevleri ve sentez şeması .....	8
Şekil 13.	Literatürde bulunan bazı biyoaktif <i>N</i> -alkilpirinyum bromür türevleri .....	9
Şekil 14.	Bazı biyoaktif pirimidin-şeker hibritleri .....	9
Şekil 15.	Bazı glikohibrid pirimidinlerin sentez şeması .....	10
Şekil 16.	1,5-Diaril-3-(glukopiranosiloksi)-1 <i>H</i> -pirazol türevinin sentez şeması .....	11
Şekil 17.	Kuersetin-3-β-galaktosid türevinin sentez şeması .....	11
Şekil 18.	2-[[2-β-D-Glukopiranozilamino)-9 <i>H</i> -pürin-9-il]metoksi]etanol' ün sentez şeması .....	12
Şekil 19.	A-I Kodlu bileşiklere ait genel sentez denklemi .....	17
Şekil 20.	1-9 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi .....	18
Şekil 21.	1 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	18
Şekil 22.	2 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	19
Şekil 23.	3 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	20
Şekil 24.	4 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	20
Şekil 25.	5 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	21
Şekil 26.	6 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	21

Şekil 27.	7 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	22
Şekil 28.	8 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	23
Şekil 29.	9 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	23
Şekil 30.	2a-c, 3a-c, 5a-c, 6a-c, 8a-c, 9a-c Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi...	24
Şekil 31.	2a Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	24
Şekil 32.	2b Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	25
Şekil 33.	2c Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	26
Şekil 34.	3a Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi.....	26
Şekil 35.	3b Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	27
Şekil 36.	3c Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	27
Şekil 37.	5a Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	28
Şekil 38.	5b Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	29
Şekil 39.	5c Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	29
Şekil 40.	6a Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	30
Şekil 41.	6b Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	30
Şekil 42.	6c Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	31
Şekil 43.	8a Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	32
Şekil 44.	8b Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	32
Şekil 45.	8c Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	33
Şekil 46.	9a Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	33
Şekil 47.	9b Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	34
Şekil 48.	9c Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	35
Şekil 49.	10-18 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi .....	35
Şekil 50.	10 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	36
Şekil 51.	11 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	37
Şekil 52.	12 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	37
Şekil 53.	13 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	38
Şekil 54.	14 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	39
Şekil 55.	15 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	40
Şekil 56.	16 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	41
Şekil 57.	17 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	42
Şekil 58.	18 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	43
Şekil 59.	19-27 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi .....	43

Şekil 60.	19 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	44
Şekil 61.	20 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	44
Şekil 62.	21 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	45
Şekil 63.	22 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	46
Şekil 64.	23 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	46
Şekil 65.	24 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	47
Şekil 66.	25 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	48
Şekil 67.	26 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	48
Şekil 68.	27 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi .....	49
Şekil 69.	DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalinin formülü.....	51
Şekil 70.	1-9 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi .....	87
Şekil 71.	2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi .....	88
Şekil 72.	10-18 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi .....	89
Şekil 73.	19-27 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi .....	90
Şekil 74.	1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri) .....	91
Şekil 75.	2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri) .....	92
Şekil 76.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri) .....	93
Şekil 77.	19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri) .....	94
Şekil 78.	1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri).....	95
Şekil 79.	2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri) .....	96
Şekil 80.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri) .....	97
Şekil 81.	19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri) .....	98
Şekil 82.	1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Troluks eşdeğeri).....	99
Şekil 83.	2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Troluks eşdeğeri) .....	100
Şekil 84.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Troluks eşdeğeri).....	101

Şekil 85.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Troloks eşdeğeri).....	102
Şekil 86.	1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi ( $Fe_2SO_4$ eşdeğeri).....	103
Şekil 87.	2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi ( $Fe_2SO_4$ eşdeğeri) .....	104
Şekil 88.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi ( $Fe_2SO_4$ eşdeğeri).....	105
Şekil 89.	19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi ( $Fe_2SO_4$ eşdeğeri).....	106
Şekil 90.	1-9 Nolu bileşiklerin sentez mekanizması.....	107
Şekil 91.	19-27 nolu bileşiklere ait önerilen sentez şeması .....	109
Şekil 92.	1-9 nolu test moleküllerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte.....	113
Şekil 93.	a Serisi bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte.....	115
Şekil 94.	b Serisi bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte.....	116
Şekil 95.	c Serisi bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte.....	117
Şekil 96.	19-27 Nolu test bileküllerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte.....	120
Şekil 97.	24 Nolu bileşiğin çeşitli konsantrasyonlarda C6 ve HeLa hücre hattı morfolojisi üzerindeki etkileri. Testler log fazında eksponansiyel büyüme gösteren C6 ve HeLa hücre hattı kullanılarak yapılmış olup inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlandırılmıştır .....	121
Şekil 98.	A-2c, B-2a, C-5b ve D-6b nolu molekülün çeşitli konsantrasyonlarda C6 hücre hattı morfolojisi üzerindeki etkileri. Testler log fazında eksponansiyel büyüme gösteren C6 hücre hattı kullanılarak yapılmış olup inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlandırılmıştır .....	121
Şekil 99.	A-2a ve B-6a nolu molekülün çeşitli konsantrasyonlarda HeLa hücre hattı morfolojisi üzerindeki etkileri. Testler log fazında eksponansiyel büyüme gösteren HeLa hücre hattı kullanılarak yapılmış olup inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlandırılmıştır .....	122



- Şekil 100. Test moleküllerinin (A-a serisi, B-b serisi, C-c serisi) C6 hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte ..... 124
- Şekil 101. Test moleküllerinin (A-a grubu, B-b grubu, C-c grubu) HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte ..... 125



## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalar ve ATCC numaraları .....	84
Tablo 2. Bileşiklerin antibakteriyal aktivite sonuçları .....	85
Tablo 3. 1-9 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları .....	87
Tablo 4. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları.....	88
Tablo 5. 10-18 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları .....	89
Tablo 6. 19-27 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları .....	90
Tablo 7. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri) ..	91
Tablo 8. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri) .....	92
Tablo 9. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri) .....	93
Tablo 10. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri) .....	94
Tablo 11. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri) .....	95
Tablo 12. 2a-9b Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri) .....	96
Tablo 13. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri) .....	97
Tablo 14. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri) .....	97
Tablo 15. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	98
Tablo 16. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	99
Tablo 17. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) ....	100
Tablo 18. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) ....	101
Tablo 19. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri).....	102
Tablo 20. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri) .....	103
Tablo 21. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri).....	104
Tablo 22. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri).....	105

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

ACD	: Advanced Chemistry Development
APT	: Karbon türünü belirten spektrum
CD <sub>3</sub> OD	: Dötero metanol
CDCl <sub>3</sub>	: Dötero kloroform
COSY	: Proton korelasyon spektrumu
FT-IR	: Furier transfer-infrared spektrometresi
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
LC-MS/MS	: Sıvı kromatografisi-kütle spektrofotometresi
m/z	: Kütle/yük oranı
MHz	: Megahertz
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
mmol	: Milimol
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
Ppm	: Milyonda bir kısım
s	: Singlet
t	: Triplet
TMS	: Tetrametilsilan
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	: Ribo Nükleik Asit
°C	: Santigrat derece
<sup>1</sup> H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans spektrumu
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
$\delta$	: Kimyasal kayma değeri

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

Sınırsız bileşik sentezleyebilme yeteneğine sahip bitkiler sentezleyebildikleri pek çok bileşik sayesinde, doğanın en önemli yapıtaşlarından biridir. Bu bileşikler, diğer canlılar tarafından sentezlenememekte ve birçok hastalığın tedavisinde etkin madde olarak tercih edilmektedir. Ancak, bitkilerde bulunan etkin madde miktarlarının oldukça sınırlı olması nedeniyle, kullanılması planlanan etkin maddeleri ve benzer etkiyi gösterebilecek türevleri laboratuvarlarda sentetik olarak üretilmektedir (Kahriman, 2011; Yılmaz İskender, 2012).

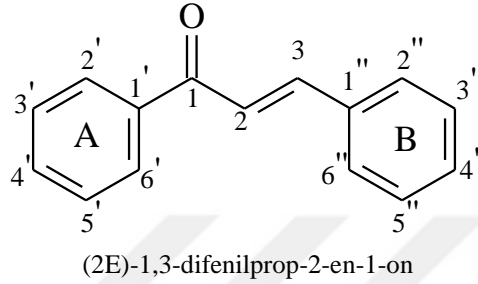
Doğada bulunan ve bitkilerin sentezledikleri biyoaktif bileşiklerin pek çoğu flavonoid türü bileşiklerdir. Bitkilerden izole edilebilen flavonoid türü bileşiklerin en geniş ve en temel üyeleri olan kalkonlar, yaygın doğal pigment olmakla birlikte geniş bir alanda biyolojik aktivite göstermektedirler (Rajput, 2015; Anto, 1995).

Kalkonlar, antidiyabetik (Mahapatra, 2015), antiinflamatuvar (Israf, 2007), antioksidan (Aoki, 2008), antiobezite (Birari, 2011) antitüberküloz (Mascarello 2010), antimalarial (Mahapatra, 2015), antibakteriyal (Abdullah, 2014), antifungal (Lahtchev, 2008), antiülser (Sashidhara, 2015), antikanser (Syam, 2012), antihiperglisemik (Satyanarayana, 2004), kardiyovasküler (Mahapatra, 2016) ve antitümör (Kumar, 2003), gibi geniş biyolojik aktiviteye sahiptir. Ayrıca, özellikle hidroksi grubu içeren kalkonlar, kozmetikte güneşten koruyucu madde ve ilaç tatlandırıcı olarak da faydalanılmaktadır (Yerli, 2011).

Kalkonlar bitkilerin ikincil metabolitlerin büyük bir kısmını oluşturur (Patil, 2009). Doğal kalkonlar oldukça yüksek  $\alpha$ -glukozidaz inhibitör aktivitesi ve sitotoksik aktivite göstermektedirler (Wang, 2015).

Kalkonlar  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlar olarak bilinirler ve sadece sentetik reaksiyon öncüleri değil aynı zamanda doğal ürünlerin önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Kalkonlar sadece mükemmel iskelete değil aynı zamanda çoklu biyolojik ve tıbbi özelliklere sahiptir. Klinik çalışmalar kalkonların mükemmel biyolojik faydalarını ve insan vücudunda maksimum tolerans gösterdiğini kanıtlamaktadır. Bu yüzden, dünya çapındaki araştırma laboratuvarları, yeni ve daha faydalı ilaçların geliştirilmesi için farklı kalkon analoglarının sentezine odaklanmaktadır (Singh, 2014).

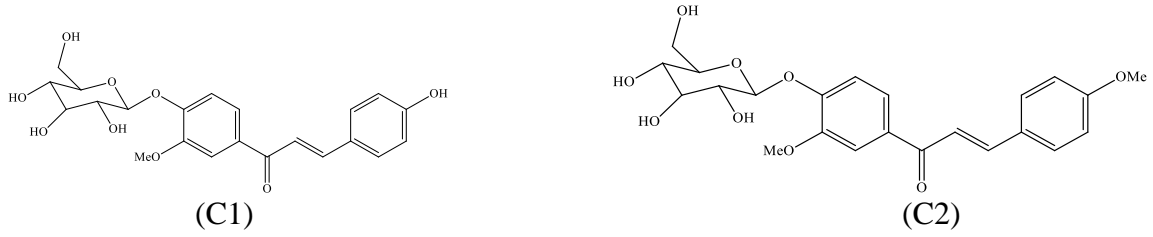
Kalkon türevleri, flavonoidlerin heterosiklik C halkasına sahip olmayan üyeleridir. Kalkon yapısındaki iki halkadan keton grubuna komşu olanı **A** simgesi ile gösterilir ve karbonlar numaralandırılırken üssü (') numaralar verilir. Diğer aromatik halka ise **B** simgesi ile belirtilir ve normal numaralandırma yapılır. Kalkonların genel formülü ve geleneksel numaralandırılması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kalkonların genel formülü ve geleneksel numaralandırılması

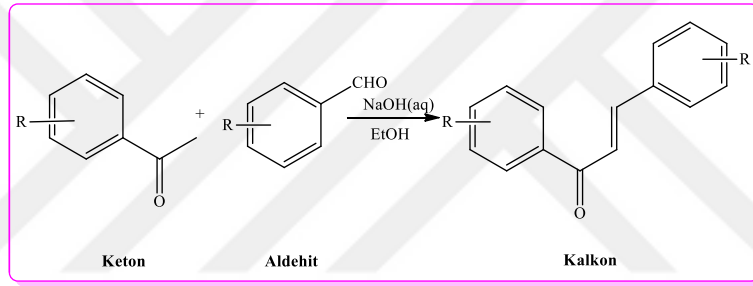
Kalkonlar alifatik üç karbon zinciri ile birbirine bağlı iki aromatik halkadan oluşmaktadır. Halkalar oldukça yüksek elektrofiliğe sahip, doğrusal ya da hemen hemen düzlemsel bir yapıda olduğu varsayılan  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil sistemi ile birbirine bağlıdır. Kalkonlar ketoetilenik grup içerirler (-CO-CH=CH-), konjuge çifte bağlara sahiptirler ve  $\pi$ -elektronları tamamıyla her iki halkada delokoloji olmaktadır.

Kalkon türevi bileşikler, tıbbi tedavide kullanıldıkları kadar polimerlerde UV-absorbsiyon filtreleri olarak farklı türdeki optik materyallerde, yiyecek endüstrisinde, holografik kayıt teknolojileri gibi birçok uygulama alanında da kullanıldıkları literatürde mevcut bulunmaktadır. Literatür çalışmaları incelendiğinde Tomahiro ve grubu *Brassica rapa var rapifera* (hidabeni) adı verilen bir bitkinin üst kısımlarından izole ettikleri kalkon glikozitleri ve diğer glikozitleri RBL-2H3 adı verilen lösemili fare hücreleri üzerinde deneyerek kalkon glikozitlerinin öldürücü bir hastalık olan lösemiye karşı aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirdikleri araştırma sonunda C1 ve C2 adını verdikleri kalkon glikozitlerinin daha etkili olduğunu belirlemişlerdir (Şekil 2) (Keçeci, 2011).



Şekil 2. Bazı biyoaktif kalkon glikozitlerinin yapısı

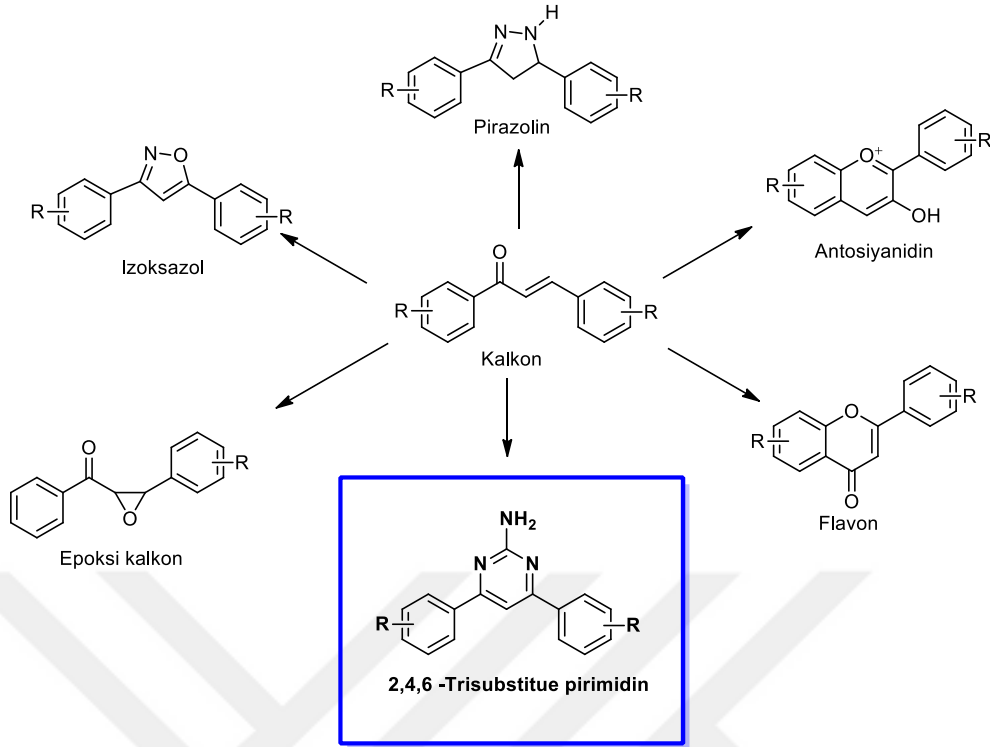
Kalkon sentez yöntemlerinden en iyi yöntemlerden biri Claisen-Schmidt Kondenzasyonu olup bu yöntem uygun aldehit ve asetofenonun baz varlığında  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin elde edilmesini sağlar (Şekil 3) (Rajput, 2015; Yerragunta, 2013).



Şekil 3. Kalkonların genel sentez şeması

Kalkon sınıfı bileşiklerin alternatif türevleri olan azakalkon bileşikleri sahip oldukları geniş biyolojik, farmakolojik (antibakteriyal, sitotoksik, antimalaryal, enzim inhibisyonu, antitüberklostatik, antioksidan vb.) ve boya özelliklerinden ötürü son yılların ilgi odağı haline gelmişlerdir (Albay, 2011; Yaylı, 2008).

Hem kalkonlar, hem azakalkonlar yapılarında süstitüe aromatik halka ve  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil birimi içerdiğinden kimyasal olarak oldukça aktif olup birçok bileşik sınıfının sentezinde çıkış olarak kullanılan özellikle de 5, 6 ve 7 üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezin de uygun ara ürünlerdir (Şekil 4) (Patel, 2011; Pinto, 2003).



Şekil 4. Kalkonlardan sentezlenen bazı bileşikler

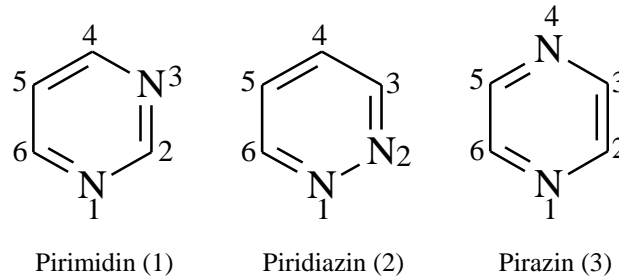
Dünya çapında özellikle organik kimya alanındaki araştırmaların yarısı heterosiklik kimya çalışmalarından oluşmaktadır. Özellikle, heterosiklik yapılar birçok ilaç, agro-kimyasal ve veterinerlik ürünleri temelini oluşturur. Heterosiklikler, bileşiklerin son derece önemli bir sınıfını oluşturur. Kinin, papaverin, emetin, teofilin, atropin, prokain, kodein, morfin ve rezerpin gibi pek çok doğal heterosiklik yapıdadır. Diazepam, klorpromazin, izoniazid, metronidazol, azidotimidin, barbitüratlar, antipirin, kaptopril ve metotreksat gibi sentetik uyuşturucu olarak bilinen bileşiklerin neredeyse hepsi heterosiklik bileşiklerdir.

Doğadaki bazı boyalar, lüminofor, pestisit ve herbisitler de heterosiklik yapılarıdır. Organik ve tıbbi kimyanın ana hedeflerinden biri tasarım, sentez ve insanlar için terapötik ajan olarak değere sahip olan moleküllerin üretimidir.

Yapılarında hem sentetik hem de doğal kökenli değişik gruplarla birlikte, elektronca zengin azot atomu içeren heterosiklik bileşikler çeşitli biyolojik aktivitelerde önemli role sahiptirler. Pirimidin ve türevi bileşikler azot içeren en önemli heterosiklikler olup birçok yaşam sürecinde hayati öneme sahiptirler (Sunduru, 2006; Lagoja, 2005). Bu halka sistemi ve türevleri, nükleik asitlerin dolayısıyla DNA ve RNA'nın temel yapı taşları olmalarının

yanında tıpta, farmakolojide ve ziraatte sahip oldukları geniş biyolojik aktivite, tedavi ve uygulama alanları nedeniyle de son derece önemlidirler (Agarwal, 2005a, 2005b; Sunduru, 2009; Yejella, 2011; Ajadhav, 2013; Gupta, 2012; Tyagi, 2012; Kumar, 2011; Antre, 2011; Hassan, 2011; Rostom, 2011). Annomontin (antilayşmanyal) (Tyagi, 2013), azoksistrobin/ siprodinil/ primetanil/ mepaniprim/ diflumetorim (fungisit) (Sun, 2011), timin/ sitozin/ urasil (nükleik asit temel yapı taşları), riboflavin/ tiyamin (B<sub>1</sub> vitamini)/ folik asit (vitamin), barbitürik asit/ veranal (hipnotize edici), primethamin/ trimetoprim/ brodiprim (antibakteriyal ve antimalaryal), 5-florourasil/ 5-tiyourasil/ nimustin/ uramustin/ raltitrekse, meridianin D (antikanser), tienotriazolpirimidin/ aflokualon/ proquazon (antiinflamatuvar), asetiyamin/ bentiyamin (analjezik), pirazosin/ bunazosin/ trimazosin/ terazosin/ ketanserin, minoksidil (antihipertansif ve kellik tedavisinde), risoperidon/ timilal (antidepresan, anestetik ve antiparkinson) (Mishra, 2011), zudovudin (anti-HIV), ve basimetrim (antibiyotik) (Lagoja, 2005) molekülleri, sayısız biyoaktif pirimidin sınıfı bileşiklerden sadece bir kaçıdır.

Pirimidin benzen ve piridine benzeyen, yapısında 1 ve 3 pozisyonunda iki azot atomu içeren altı üyeli halka sistemine sahip bir heterosiklik aromatik organik bileşiktir. Diazinin diğer iki formlarıyla izomerdir (Şekil 5).

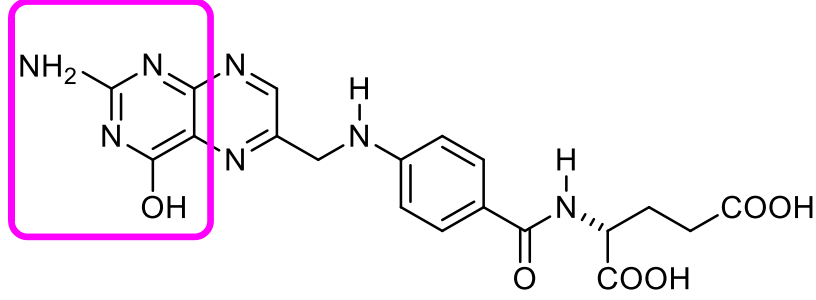


Şekil 5. Pirimidin (1), Piridiazin (2) ve Pirazin (3) bileşiklerinin yapıları

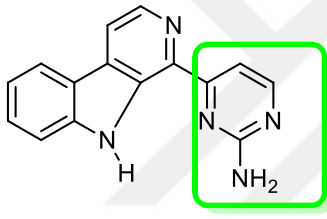
Bir pirimidin, piridin ile halka içindeki azot atomu sayısı olarak birçok ortak özelliğe sahiptir. Azot atomları halka pi elektronlarının daha az enerjili olmasını sağlar ve elektrofilik aromatik substitüsyon reaksiyonları daha zor meydana gelirken nükleofilik aromatik substitüsyon reaksiyonları daha kolay gerçekleşir (Selvam, 2012).



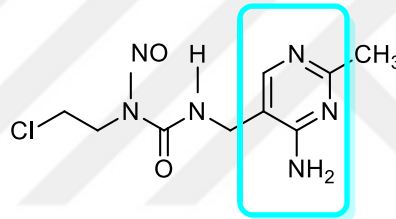
Pirimidinlerinde dahil olduğu azoheterosiklik yapıları önemli bir sınıfını teşkil eder. Oldukça fazla sayıda doğal ürün, farmasötik madde ve fonksiyonel malzeme azaheterosiklik yapıları içermektedirler.



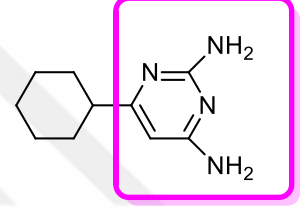
Şekil 6. Folik asit (Zihinsel gelişimi destekleyen, kanser ve felç oluşumunu engelleyen bir B vitamini)



Annomontin (Antilaysmanyal)

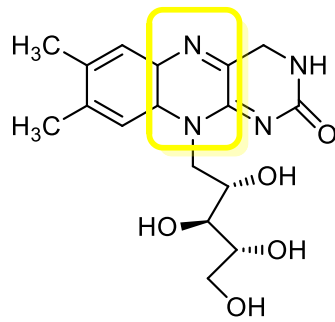


Nimustin (Antikanser)

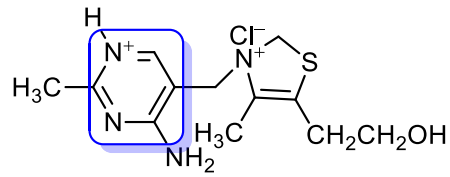


Minoksidil (Antibakteriyal)

Şekil 7. Bazı biyoaktif pirimidin türevleri



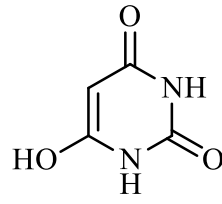
Riboflavin



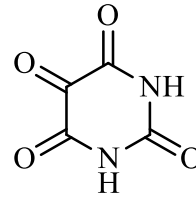
Tiyamin

Şekil 8. Pirimidin halkası içeren bazı vitaminler

Barbitürik asit ve türevlerinin içinde mevcut olan pirimidin çekirdeğinin uyku verici özellik gösterdiği belirlenmiştir (Mishra, 2011).



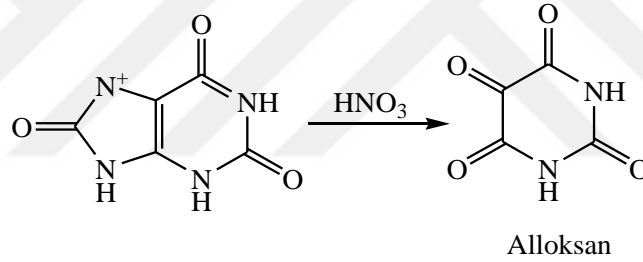
Barbitürük asit



Veranal

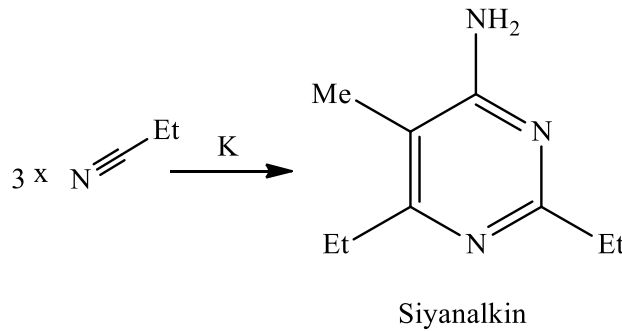
Pirimidinlerin sentezi için önemli metodların gelişimi geniş tarihe sahiptir ve yeni stratejilerin keşfi kimyasal araştırma alanında canlılığını sürdürmektedir. Doğada pirimidin halkası glutamin, bikarbonat ve aspartattan elde edilebilir.

1818'de Brugnatelli ilk pirimidin türevi olan alloksanı, ürik asitin nitrik asit tarafından oksidatif bozulmasıyla sentezledi. Frankland ve Kolbe 1848 yılında pirimidin siyanalkinin ilk sentezini potasyum ve propionitrilin ısıtılmasıyla elde ettiler (Şekil 9,10) (Hill, 2008).



Alloksan

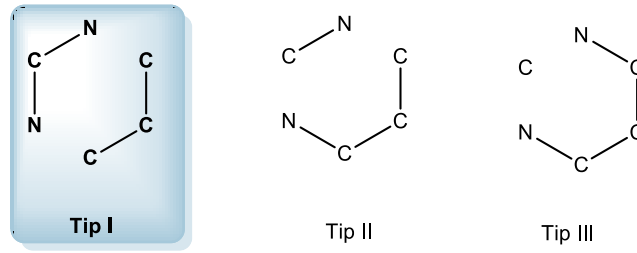
Şekil 9. İlk pirimidin türevi alloksanın sentezi



Siyanalkin

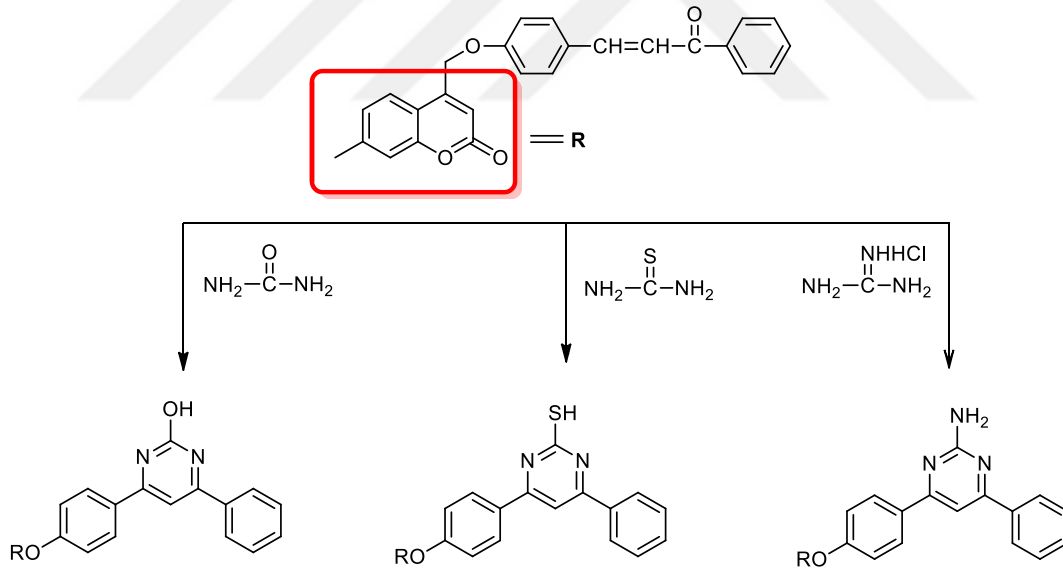
Şekil 10. Pirimidin türevi siyanalkinin sentezi

Literatürde, pirimidin sınıfı bileşiklerin değişik şekilde sentezleri mevcut olup, kullanılan sentez yöntemleri 3 farklı halkalaşma tipinde sınıflandırılabilir (Lagoja, 2005).



Şekil 11. Pirimidinlerin sentez tipleri

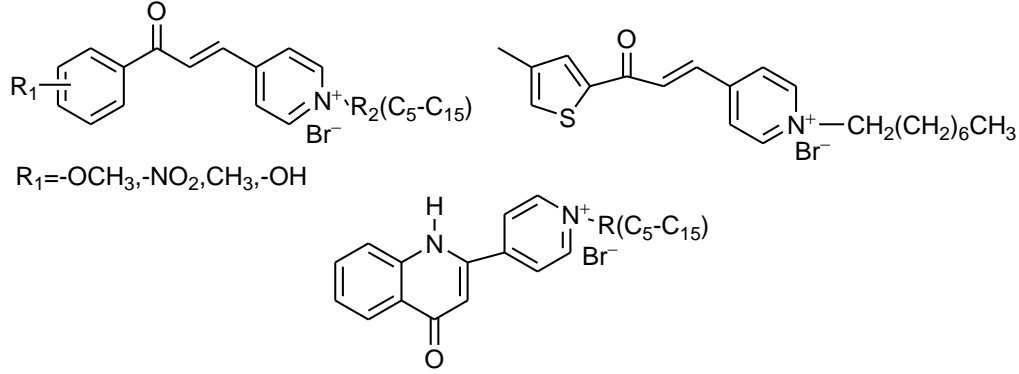
Bu sentez yöntemleri arasında pirimidin sentezi için en yaygın olarak Tip I halkalaşmasıdır. Kalkonlar özellikle Tip I türü halkalaşmayla pirimidinlerin eldesinde kullanılan önemli çıkış bileşikleridir (Sun, 2011). Kalkonların üre, tiyüre ve guanidin türevleriyle vermiş olduğu kondenzasyon reaksiyonu sonucu biyoaktif birçok pirimidin türevinin sentezi literatürde mevcuttur (Keri, 2010; Sunduru, 2006; Agarwal, 2005a, 2005b, 2005c, 2005d, 2005e, 2005f; Sun, 2011).



Şekil 12. Ağrı kesici ve ateş düşürücü özelliğe sahip bazı pirimidin türevleri ve sentez şeması (Keri, 2010)

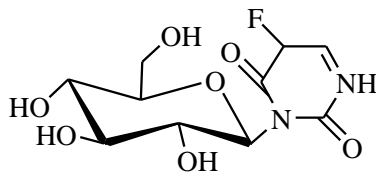
Heterosiklik bileşiklerin *N*-alkil tuzlarının iyonik yapılı olmaları nedeniyle sudaki çözünürlükleri oldukça iyi olup geniş biyolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir (Yaylı, 2008; Kahrıman, 2012, 2013). Özellikle piridin azot atomundan alkilendirilmiş iyonik yapılı ve suda iyi çözünürlüğü olan birçok bileşiğin antibakteriyal, antioksidan,

antitüberkulozstatik ve antiinflamatuvar aktivite sergiledikleri literatürde mevcuttur (Yaylı, 2006, 2008, 2010; Kahrıman, 2012, 2013; Albay, 2011; Yaşar, 2008).

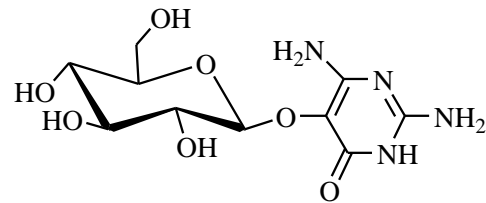


Şekil 13. Literatürde bulunan bazı biyoaktif *N*-alkilpirinyum bromür türevleri

Bunların yanında, biyolojik olaylarda şekerlerin oynadığı roller son yılların en önemli araştırma konularından olmuştur. Bu bileşiklerin bağışıklık sistemi, iltihap oluşumu, hücre büyümesi ve adezyon üzerine etkileri bilinmektedir. Özellikle şekerlerin heterosikliklerle bir araya geldiği glikohibrid bileşiklerin biyoaktif olmaları bu tarz bileşiklerin sentezini daha da önemli hale getirmiştir. Glikohibrid bileşiklerin antikanser ve antitumor ilaçlarında önemli etkiye sahip oldukları ve enzim aktivitesinin inhibisyonunda iyi bir glikozil verici olarak davranmaları bilim adamlarının bu bileşikler üzerine ilgisini giderek artırmıştır (Liu, 2012). 5-Florourasil; meme, mide ve bağırsak kanseri gibi önemli hastalıkların tedavisinde kullanılan bir antikanser ilacı olup, bu bileşik şekerle birleştirildiğinde oluşan *N*- ve *O*-galaktopiranozid türevlerinin hem memeli hüresine toksisitesinin 5-florourasilden daha az ve tümör üzerine etkisinin de daha fazla olduğu literatürde mevcuttur (Liu, 2012).



5-Florourasil *N*-galaktopiranozid (Antikanser)

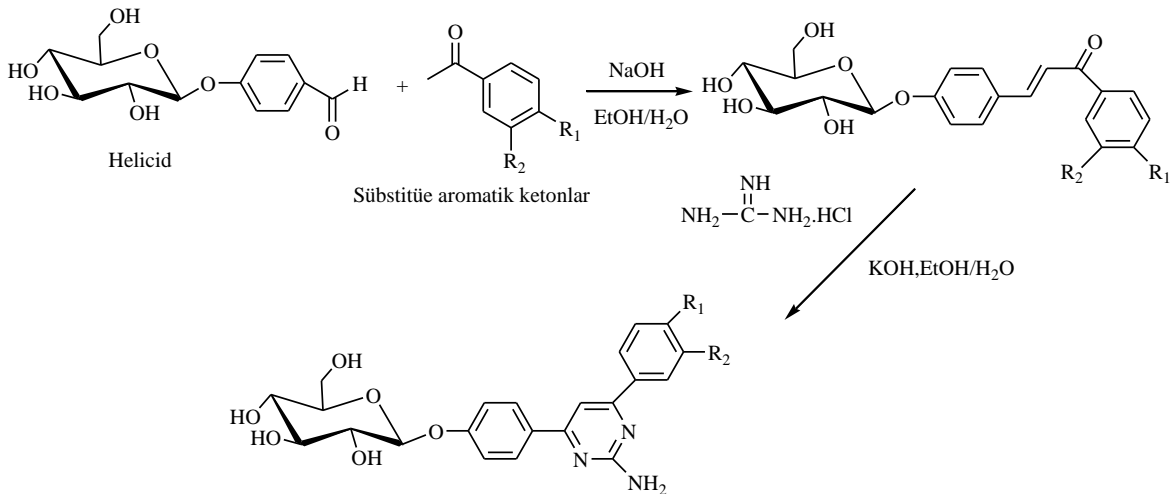


Visin (Antibakteriyal antibiyotik)

Şekil 14. Bazı biyoaktif pirimidin-şeker hibritleri

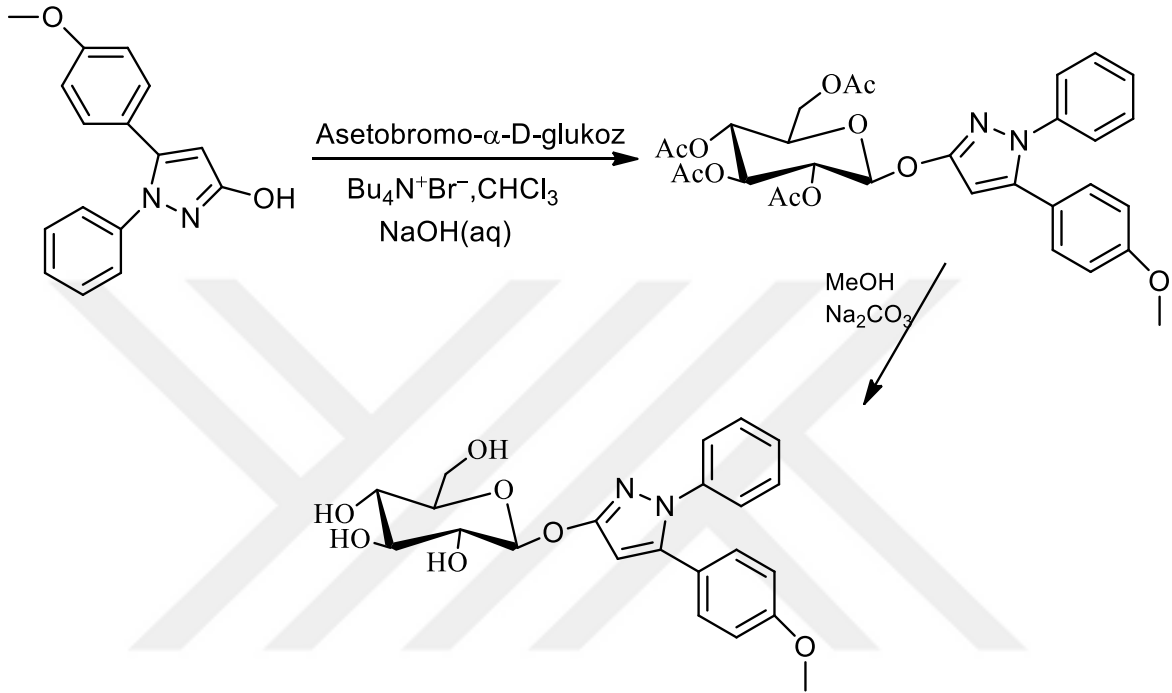
Morfin ve kodein de *O*-glikozit türevleri sentezlenen bileşikler olup, bu türevlerin de önemli derecede analjezik oldukları bilinmektedir (Varadi, 2012). Doğadan izole edilen terfestatin de *O*- $\beta$ -D-glikopiranosil substitue bir başka bileşik olup spesifik bir enzim inhibitörüdür (Yamazoe, 2004). Bir flavanol olan kuersetinin glikozit türevi olan kuersetin 3-*O*- $\beta$ -glikozit ise bir diğer şeker bağlı molekül olup önemli bir antialerjiktir (Makino, 2013). Guanidin bağlı birçok şeker bileşiği ise antibakteriyal, antidiyabetik, glikozidaz ve trombin enzim inhibitörü aktivitesi göstermektedir (Srivastava, 2013). Bleomisin ve fleomisin antitümör özelliği gösteren önemli glikopeptitler olup şeker bağlı biyoaktif bileşiklerdir (Lagoja, 2005). Visin (doğada bulunan ilk basit pirimidin türevi), konvisin, gougerotin, amisetin, bamisetin, oksamisetin ve plisasetin ise literatüre girmiş pirimidin-şeker hibridi olan sayısız antibakteriyal antibiyotiklerden sadece bir kaçıdır (Lagoja, 2005).

Yin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada doğadan izole edilen ve sakinleştirici etkiye sahip olup uykusuzluk hastalığının tedavisinde kullanılan Helicid'in (4-formilfenil- $\beta$ -D-allopiranosid) değişik substitüe aromatik ketonlarla reaksiyonu sonucu glikohibrid kalkon bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın devamında ise şeker halkası içeren bu bileşiklerin guanidin hidroklorür ile vermiş oldukları 1,4- Michael katılması sonucu pirimidin bileşikleri sentezlenmiştir (Yin, 2010). Elde edilen pirimidin bileşiklerinin sakinleştirici-hipnotik aktiviteye sahip oldukları da yapılan analizlerle belirlenmiştir (Yin, 2010).

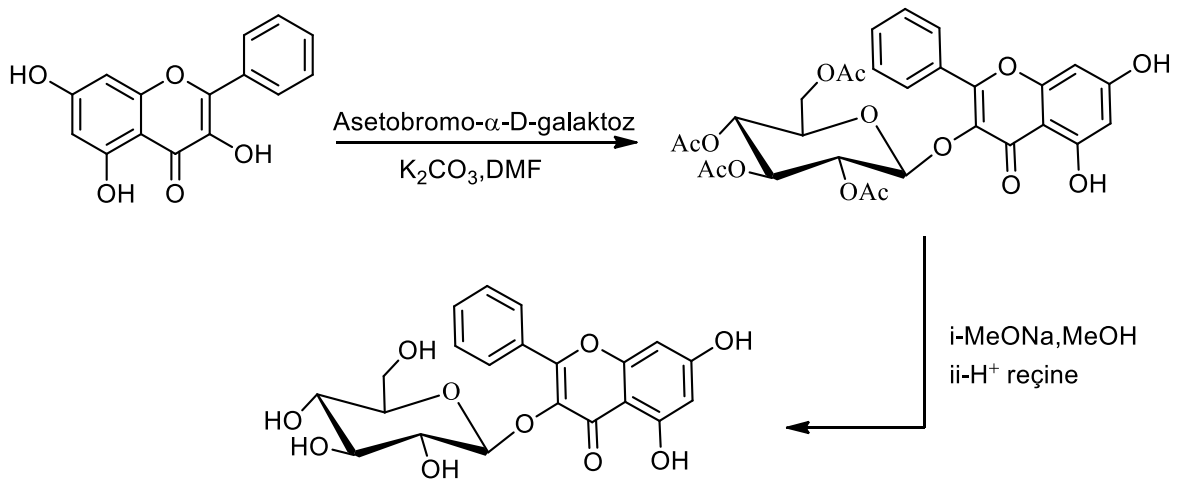


Şekil 15. Bazı glikohibrid pirimidinlerin sentez şeması (Yin, 2011).

Literatürde glikozidik bağların oluşumuyla gerçekleşen glikohibrit bileşiklerin sentezinde en yaygın olarak asetobromo- $\alpha$ -D-glukozun ya da diğer şekerlerin asetobromo türevlerinin bazik ortamda kullanıldığı reaksiyonlar gelmektedir (Liu, 2012; Varadi, 2012; Chen, 2006; Garcia, 2010; Parker, 2012; Yamazoe, 2004).

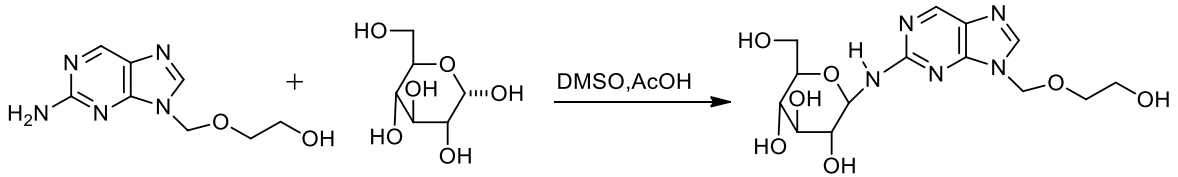


Şekil 16. 1,5-Diaril-3-(glukopiranosiloksi)-1H-pirazol türevinin sentez şeması (Liu, 2012).



Şekil 17. Kuersetin-3- $\beta$ -galaktosid türevinin sentez şeması (Chen,2006).

Literatürde bulunan birçok glikohibrit bileşik *O*-glikozit türevleri şeklindedir. Bunların yanında *N*-glikozit türevi glikokonjüge heterosiklik bileşikler de mevcuttur (Chamberian, 1994). Bu bileşiklerin sentezine sübstitüe pürinin D-glukoz/ D-galaktoz/ D-mannoz/ D-arabinoz/ D-riboz/ L-glukoz/ L-ramnoz ile reaksiyonu sonucu oluşan glukokonjüge türevleri örnektir (Chamberian, 1994).



Şekil 18. 2-[[2-β-D-Glukopiranozilamino)-9H-pürin-9-il]metoksi]etanol' ün sentez şeması

Literatür araştırması, bir biyodinamik heterosiklik sistemin bir diğeri ile birleştirildiğinde elde edilen molekülün daha gelişmiş bir aktiviteye sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Sentezlenen bileşiklerin ilaç yapımında en çok kullanılan halka sistemlerinden birini içeriyor olması ve polar gruplar taşıması, biyolojik olarak aktif bileşiklerin eldesi ihtimalini kuvvetlendirmiştir. Bu amaçla, bu tez çalışmasında farklı biyoaktif sistemlerin bir araya getirilerek, biyolojik aktivitelerinin araştırılması yapılmıştır.

## 1.2. Spektroskopi

Bir molekülün fiziksel özellikleri, etkinliği ve biyolojik etkinliği onun yapısının aydınlatılmasıyla ortaya koyulur. Molekül yapısının belirlenmesinde, bilinen maddelerle kıyaslama ya da bağımsız sentezlemeyle doğrulama gibi yaklaşımlar bulunmaktadır. Genelde yapı belirlenmesinde en uygun olarak spektroskopik yöntemler kullanılmaktadır. Spektroskopi, enerjinin maddeyle etkileşiminin incelenmesi olarak ifade edilmektedir. Maddeye enerji uygulandığında, kimyasal değişime uğrayabilir, soğurabilir, dışarıya verebilir veya maddeden geçme özelliklerini gösterebilir (Solomons, 2002).

### 1.2.1. NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) Spektroskopisi

Kimya bölümlerinin temel cihazı olan Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi, bugün kimyacıların dışında farklı araştırmacılar tarafından da sıklıkla kullanılmaktadır. Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisinin temeli, çekirdeğin manyetik özelliklerinin kullanılması esasına dayanır. NMR spektrometresini, diğer spektrometrelerden ayıran en önemli özellik güçlü manyetik alan oluşturabilmesidir. NMR spektroskopisi sadece moleküllerin yapı analizi için kullanılan bir yöntem olmayıp, aynı zamanda moleküllerde mevcut olan dinamik prosesleri, yaklaşık olarak bağ uzunluklarını, atomlar arasındaki açıları v.s. incelemektedir (Balcı, 2004).

Belirli element ve izotopların çekirdekleri, mıknatıslar gibi bir eksen etrafında dönme özelliği gösterirler. Hidrojen ( $^1\text{H}$ ) ve karbon ( $^{13}\text{C}$ ) çekirdekleri bu özelliği gösterirler. Nükleer Manyetik Rezonans spektrometreleri,  $^1\text{H}$  veya  $^{13}\text{C}$  çekirdeği ya da belirli başka çekirdeklerin yardımıyla enerji soğurmalarını ölçmeye olanak sağlar. Bu cihazlarda çok kuvvetli mıknatıslar kullanılır ve numuneler radyo frekans bölgesindeki elektromanyetik ışımaya maruz kalırlar (Solomons, 2002).

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi, 4-900 MHz aralığındaki radyo frekanslı bölgesinde yer alan elektromanyetik ışınların absorpsiyonunu ölçmek ilkesini temel alır. NMR spektroskopisi, kimyasal yapıların aydınlatılması için en güçlü tekniklerden birini oluşturur (Skoog,2013).

Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi diğer spektroskopiler ( IR, Raman, UV ve görünür alan spektroskopileri) gibi örnekte iki seviye arasındaki enerji farkını ölçer. Fakat diğer spektroskopilerden iki noktada ayırıcıdır. Elektronlarla değil, çekirdeklerle ilgilenmesi ve kuvvetli bir magnetik alana ihtiyaç duymasıdır. NMR spektroskopisi hidrojen ve karbon gibi çekirdekler üzerine kurulmuş bir spektroskopidir (Gündüz,1999).

### 1.2.2. Fourier Dönüşümlü Infrared (FTIR) Spektroskopisi

FTIR Spektroskopisi, diğer spektroskopilerde olduğu gibi moleküllerin ya da atomların elektromanyetik ışınla etkileşmesine dayanan, farklı fonksiyonel grupların bulunup bulunmadığını basit ve hızlı bir şekilde tespit etmek için kullanılan aletli tekniklerden biridir. Organik bileşiklerin atomlarının ve atom gruplarının bunları bağlayan



kovalent bağlar etrafında artan genlikte titreşmelerine infrared ışınları neden olur (Solomons, 2002).

Homonükleer ( $N_2, O_2, Cl_2$  gibi) moleküller hariç bütün moleküllerin infrared ışınlarını absorpladığı bilinir. IR Spektroskopisi, daha çok yapı tayininde tercih edilir ve genellikle NMR spektroskopisiyle birlikte kullanılır (Gündüz,1999; Skoog,2013).

### 1.2.3. Kütle Spektroskopisi

Kütle Spektroskopisi, bir molekülün yapısında bulunan parçacıkların bir spektrumunu elde etmemizi sağlar. Anorganik, organik ve biyolojik moleküllerin yapılarının aydınlatılmasında; maddelerin elementel bileşimlerinin belirlenmesinde; karmaşık karışımların nitel ve nicel analizlerinde; bir numunedeki atomların izotopik oranlarının bulunmasında; katı yüzeylerinin yapılarının ve bileşimlerinin aydınlatılmasında kullanılabilir (Solomons, 2002; Skoog,2013).

Kütle Spektroskopisi, özel bir sistem kullanılarak pozitif yüklü parçacıklar meydana getirilmesi, bu parçacıkların m/e oranlarına göre ayrılmaları, belirlenmeleri ve bunlardan faydalanılarak numunenin teşhis edilmesi üzerine kurulmuş olan metodlar topluluğu olarak ifade edilebilir. Kütle Spektroskopisi ilk defa 1913 yılında Thomson tarafında kullanılmış ve neonun iki izotopunun olduğunu tespit edilmiştir (Gündüz,1999; Skoog, 2013).

### 1.3. Kromatografi

Kromatografi, kompleks örneklerin içindeki bileşenlerin ayrılmasında öncü metottur ve şüphesiz kimyasal saflaştırma ve izolasyonda en önemli prosedürdür (Miller, 2005).

Birçok ayırma metodlarını ve tekniklerini içermektedir. Kromatografi, çeşitli maddelerin, hareketli bir faz kullanılarak, sabit bir faz üzerinde farklı hızlarla yürümeleri ya da sürüklenmesi olarak ifade edilebilir. Başka metodlarla birbirinden ayrılması çok zor olan maddeleri kromatografik yöntemler kullanılarak saf olarak ayrılması olasıdır.

Kromatografi, güçlü bir ayırma yöntemi olup bütün bilim dallarında uygulama alanına sahiptir. Kromatografi yirminci yüzyılın başında Rus botanikçi Mikhail Tswett tarafından belirlenmiş ve adlandırılmıştır. Ayrılan maddeler kolonda renkli bantlar halinde gözüktüğünden yöntem kromatografi adını vermiştir. Yirminci yüzyılın ortalarına kadar

ayırma işlemlerinde çöktürme, damıtma ve özütleme gibi klasik yöntemler kullanılıyordu. Günümüzdeki çok bileşenli karmaşık numunelerin ayırma işlemlerinde yaygın olarak kromatografi kullanılmaktadır (Gündüz, 1999; Skoog, 2013).

### **1.3.1. Kolon Kromatografisi**

Kolon kromatografisinde, durgun faz ince bir kolonda tutulur ve hareketli faz basınç altında bu durgun faz arasından geçmesi esasına dayanır (Skoog, 2013). Kolon kromatografisinde silikajel, alüminyum oksit, selüloz gibi maddeler dolgu maddesi olarak kullanılabilir. Ayrılması istenen bileşiklerin özelliklerine göre dolgu maddeleri asidik, bazik veya nötral olarak kullanılabilir (Üçüncü,2008).

### **1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi**

İnce tabaka kromatografisi, yapılış tekniğine göre kağıt ve adsorpsiyon kromatografilerine benzer özellik gösterir. Kağıt kromatografisinde adsorplayıcı yada sabit faz olarak sadece kağıt kullanıldığı halde ince tabaka kromatografisinde çeşitli maddeler tercih edilebilir. İnce tabaka kromatografisinde genellikle 20×20 cm ölçüsünde cam levhalardan ya da 20×20 cm ölçüsünde sabit faz içeren alüminyum levhalardan faydalanılır. Adsorplayıcı tabakanın kalınlığı, yapılacak analizin cinsine göre farklılık gösterir. Yapılan çalışmalar sonucunda en iyi sonuçların 1-2 mm kalınlığındaki tabakalarda alındığı gözlenmiştir (Gündüz, 1999; Skoog, 2013).

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Çözücüler ve Kimyasallar

Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan 2/3/4-metoksi asetofenon, 2/3/4'-piridin karbaldehit, guanidin hidroklorür, sodyum hidroksit, sodyum karbonat, 1-bromopentan, 1-1-bromodekan ve 1-bromopentadekan, D-(+)-glukoz monohidrat, asetik asit ve asetik anhidrit ile ve biyolojik aktivite testlerinde kullanılan kimyasallar Merck ve Sigma-Aldrich marka olup analitik saflıktadır. Sentezde, saflaştırmada, biyolojik aktivite testlerinde ve diğer enstrümental cihazlarda analiz yapılırken kullanılan etanol, metanol, kloroform, dietil eter, etil asetat, diklorometan, hegzan, asetonitril, aseton, DMF, DMSO gibi çözücüler Merck ve Sigma-Aldrich marka olup analitik saflıktadır. Yine NMR alınırken kullanılan  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$  ve  $DMSO-d_6$  da Sigma-Aldrich marka olup %99.8 saflıktadır.

### 2.2. Enstrümantasyon

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Bruker marka 400 MHz NMR cihazında alınmıştır. UV spektrumları Unicam UV2-100 spektrofotometre cihazı, IR spektrumları Perkin-Elmer 1600 FT-IR ( $4000-400\text{ cm}^{-1}$ ) spektrofotometre cihazı, kütle spektrumları Micromass Quattro LC-MS/MS spektrofotometre cihazı kullanılarak alınmıştır.

Saflaştırmalarda kolon kromatografisi (KK) ve ince tabaka kromatografisi (İTK) yanında kristallendirme ve ekstraksiyon kullanılmıştır. Erime noktaları Stuart marka SMP10 model erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlenmiştir.

$^1H$  ve COSY NMR spektrumları TMS pikine göre,  $^{13}C$  ve APT spektrumları ise  $CDCl_3$  ( $\delta$  77.0 ppm),  $CD_3OD$  ( $\delta$  49.1 ppm) ve  $DMSO-d_6$  ( $\delta$  39.7 ppm) çözücü piklerine göre ayarlanmıştır. Kütle spektrumları elektron sprey (ES) yöntemi kullanılarak alınmıştır.

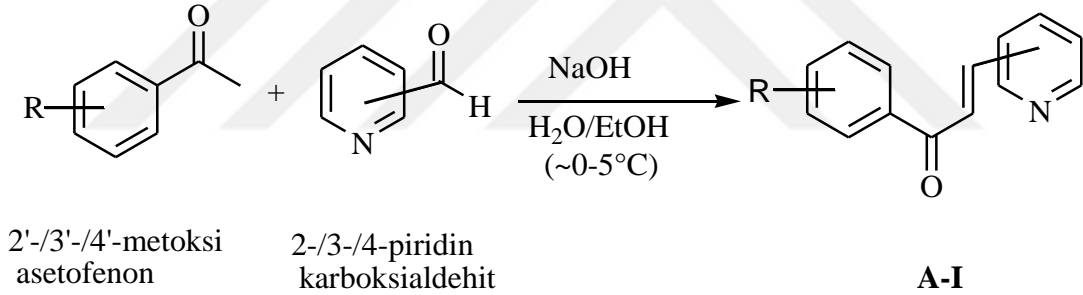
Kolon kromatografisinde (KK) normal faz 230-400 mesh silikajel kullanılırken, ince tabaka kromatografisinde (İTK) normal faz silikajel 60 F<sub>254</sub> kullanılmıştır. İnce tabakadaki ayrılmaların kontrolü için kabin içinde bulunan 254 nm' lik UV lamba kullanıldı. UV aktif olmayan bileşiklerin kontrolü için ise İTK plakasına asit püskürtülme ve devamında sıcak plaka üzerinde yakma işlemi uygulanmıştır.

NMR spektrumları alınırken çözücü olarak  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ve  $\text{DMSO-d}_6$  kullanılmıştır. Numuneler kuartz NMR tüplerine konularak ölçümler yapılmıştır. FT-IR spektrumları katı numuneler üzerinden ve  $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde ölçümler yapılarak alınmıştır.

### 2.3. Bileşiklerin Sentezi

#### 2.3.1. A-I Kodlu Bileşiklerin Sentezi

**A-I** kodlu bileşiklerin sentezinde Claisen-Schmidt kondenzasyonu kullanılarak 2'-/3'-/4'-metoksi asetofenon, 2-/3-/4-piridin karboksialdehit, NaOH ve çözücü olarak da etanol ve saf su kullanıldı. Reaksiyonlar buz banyosunda ( $\sim 0\text{-}5^\circ\text{C}$ ) gerçekleştirilmiş olup genel sentez denklemi Şekil 19'da verilmiştir.

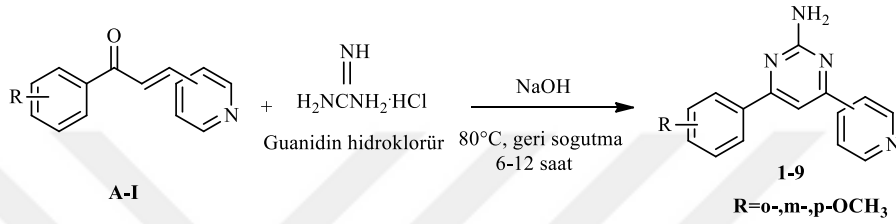


Şekil 19. **A-I** Kodlu bileşiklere ait genel sentez denklemi

NaOH (1g, 25 mmol) beher içerisinde saf  $\text{H}_2\text{O}$ -etil alkol (3:2, 50 ml) çözücü karışımında oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak çözüldü. Çözelti buz banyosunda ( $\sim 0\text{-}5^\circ\text{C}$ ) manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak (15 dak.) soğutuldu. NaOH çözeltisi üzerine etil alkolde (2 mL) çözünmüş 2'-/3'-/4'-metoksi asetofenon (1.5 g, 10 mmol) ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Soğukta ( $\sim 0\text{-}5^\circ\text{C}$ ) karıştırılan çözelti üzerine etil alkolde (3 mL) çözünmüş 2-/3-/4-piridin karboksialdehit (1.07 g, 10 mmol) damla damla ilave edildi (15 dak.). Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 15 saat karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Çöken kısım krozedden süzüldü. Soğuk saf su ile yıkandı. Bir miktarı alınarak kloroform ile çözüldü ve ince tabaka kromatografisi (İTK) ile saflığı kontrol edildi ve kurutuldu.

### 2.3.2. 1-9 Nolu Bileşiklerin Sentezi

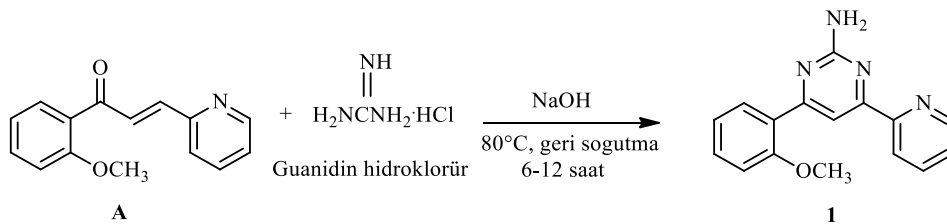
Hedeflenen bileşiklerin (**1-9**) sentezlenmesinde başlangıç maddesi olarak 2'/3'/4'-metoksi (**A-I**) sübstitüe azakalkonlar, guanidin hidroklorür (ya da guanidin nitrat), NaOH ve çözücü olarak kuru etanol kullanıldı. Reaksiyon 6-12 saat süre ile 80 °C' de geri soğutucu altında gerçekleştirilmiş olup reaksiyonlara ait genel sentez denklemi Şekil 20'de verildi.



Şekil 20. **1-9** Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

#### 2.3.2.1. 2-Amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin (**1**) Bileşiğinin Sentezi

Sentezlenen **A** kodlu azakalkon bileşiği (2.39 g, 10 mmol), guanidin hidroklorür (0.96 g, 10 mmol) ve NaOH (0.6 g, 15 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldıktan sonra üzerine 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 8 saat süre ile 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatılmış olup reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı üzerine kontrollü olarak saf su ilave edilerek pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar soğuk asetonla karıştırılarak yıkandı. Süzüldükten sonra tekrar saf su ile yıkayıp liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 1-5'de verildi.

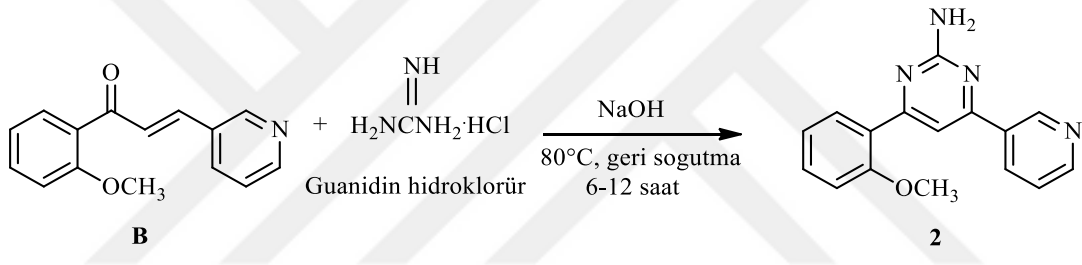


Şekil 21. **1** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.2.2. 2-Amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin (2) Bileşiğinin Sentezi

**B** kodlu azakalkon bileşiği (2.39 g, 10 mmol), guanidin hidroklorür (0.96 g, 10 mmol) ve NaOH (0.6 g, 15 mmol) bir balon içerisinde ile karıştırıldıktan sonra üzerine 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 10 saat süre ile 80 °C’de geri soğutucu altında kaynatılmış olup reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı üzerine kontrollü olarak saf su ilave edilerek ve pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

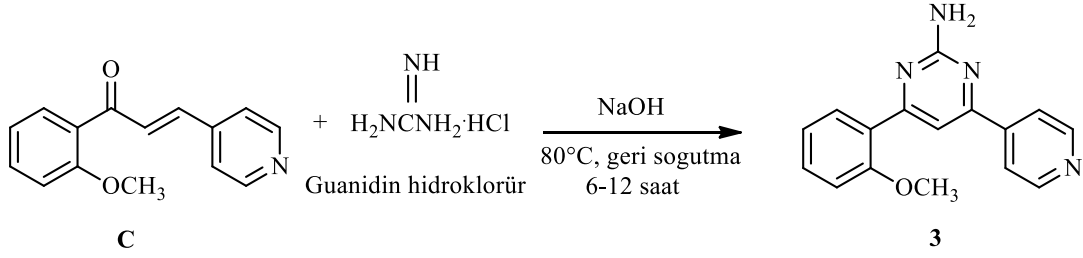
Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 6-10’da verildi.



Şekil 22. 2 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.2.3. 2-Amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin (3) Bileşiğinin Sentezi

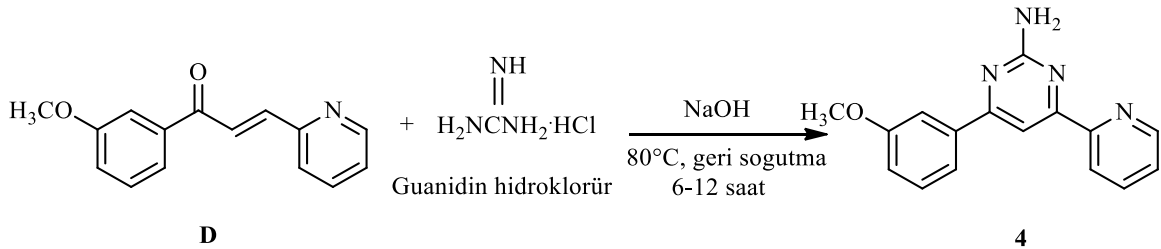
**C** kodlu azakalkon bileşiği (2.39 g, 10 mmol ), guanidin hidroklorür (0.96 g, 10 mmol) ve NaOH (0.6 g, 15 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldıktan sonra üzerine 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 9 saat süre ile 80 °C’ de geri soğutucu altında kaynatılmış olup reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı üzerine kontrollü olarak saf su ilave edilerek pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar soğuk asetonla karıştırılarak yıkandı. Süzüldükten sonra tekrar saf su ile yıkanıp kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 11-15’de verildi.



Şekil 23. 3 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.2.4. 2-Amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin (4) Bileşiğinin Sentezi

**D** kodlu azakalkon bileşiği (2.39 g, 10 mmol), guanidin hidroklorür (0.96 g, 10 mmol) ve NaOH (0.6 g, 15 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldıktan sonra üzerine 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 11 saat süre ile 80 °C’ de geri soğutucu altında kaynatılmış olup reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı üzerine kontrollü olarak saf su ilave edilerek pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzülükten sonra bir miktar soğuk asetonla karıştırılarak yıkandı. Süzülükten sonra tekrar saf su ile yıkanıp kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 16-20’de verildi.

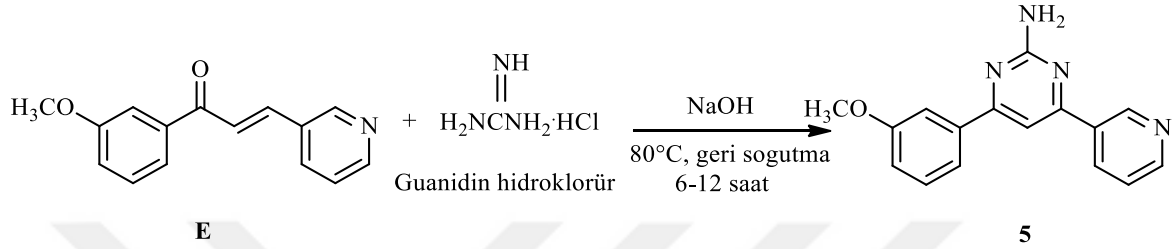


Şekil 24. 4 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.2.5. 2-Amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin (5) Bileşiğinin Sentezi

**E** kodlu azakalkon bileşiği (2.39 g, 10 mmol), guanidin hidroklorür (0.96 g, 10 mmol) ve NaOH (0.6 g, 15 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldıktan sonra üzerine 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat süre ile 80 °C’ de geri soğutucu altında kaynatılmış olup reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı

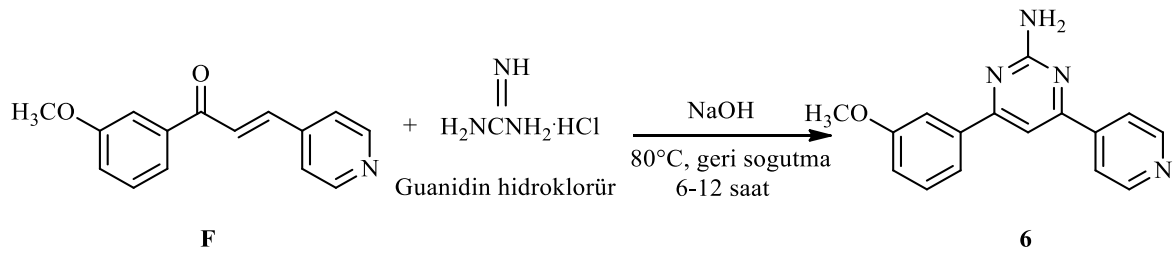
üzerine kontrollü olarak saf su ilave edilerek pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzöldükten sonra bir miktar soğuk asetonla karıştırılarak yıkandı. Süzöldükten sonra tekrar saf su ile yıkanıp kurutuldu. Bileşiğın saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT,  $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ , LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 21-25’de verildi.



Şekil 25. 5 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.2.6. 2-Amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin (6) Bileşiğinin Sentezi

Sentezlenen F kodlu azakalkon bileşiği (2.39 g, 10 mmol), guanidin hidroklorür (0.96 g, 10 mmol) ve NaOH (0.6 g, 15 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldıktan sonra üzerine 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 10 saat süre ile 80 °C’ de geri soğutucu altında kaynatılmış olup reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı üzerine kontrollü olarak saf su ilave edilerek pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzöldükten sonra kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bileşiğın saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT,  $^1\text{H-COSY}$ , LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 26-30’da verildi.

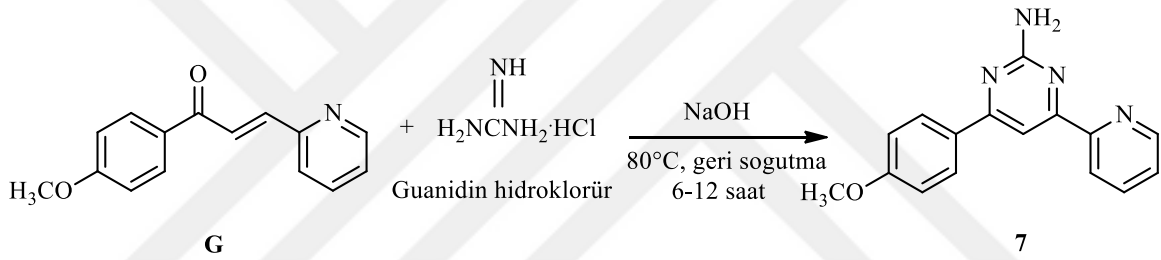


Şekil 26. 6 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi



### 2.3.2.7. 2-Amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin (7) Bileşiminin Sentezi

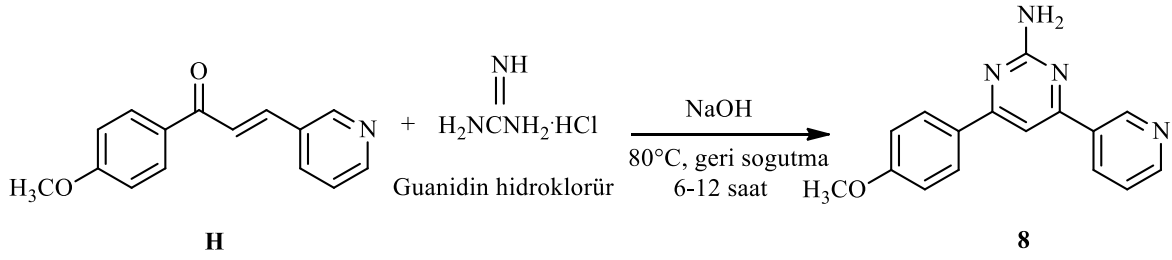
**G** kodlu azakalkon bileşiği (2.39 g, 10 mmol), guanidin hidroklorür (0.96 g, 10 mmol) ve NaOH (0.6 g, 15 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldıktan sonra üzerine 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 9 saat süre ile 80 °C' de geri soğutucu altında kaynatılmış olup reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı üzerine kontrollü olarak saf su ilave edilerek pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar soğuk asetonla karıştırılarak yıkandı. Süzüldükten sonra tekrar saf su ile yıkanarak kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 31-35'de verildi.



Şekil 27. 7 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.2.8. 2-Amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin (8) Bileşiminin Sentezi

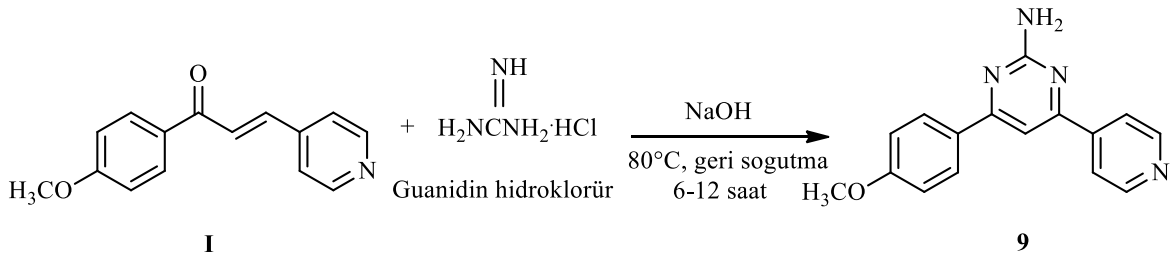
**H** kodlu azakalkon bileşiği (2.39 g, 10 mmol), guanidin hidroklorür (0.96 g, 10 mmol) ve NaOH (0.6 g, 15 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldıktan sonra üzerine 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 10 saat süre ile 80 °C' de geri soğutucu altında kaynatılmış olup reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı üzerine kontrollü olarak saf su ilave edilerek pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar soğuk asetonla karıştırılarak yıkandı. Süzüldükten sonra tekrar saf su ile yıkanarak kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 36-40'da verildi.



Şekil 28. **8** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.2.9. 2-Amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin (**9**) Bileşiğinin Sentezi

Sentezlenen **I** kodlu azakalkon bileşiği (2.39 g, 10 mmol), guanidin hidroklorür (0.96 g, 10 mmol) ve NaOH (0.6 g, 15 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldıktan sonra üzerine 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süre ile 80 °C' de geri soğutucu altında kaynatılmış olup reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı üzerine kontrollü olarak saf su ilave edilerek pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar soğuk asetonla karıştırılarak yıkandı. Süzüldükten sonra tekrar saf su ile yıkanıp kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 41-45'de verildi.

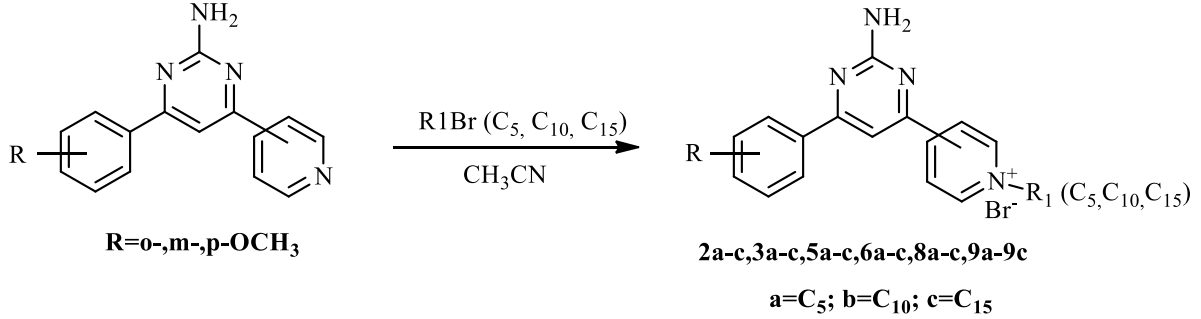


Şekil 29. **9** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3. 2a-c, 3a-c, 5a-c, 6a-c, 8a-c, 9a-c Nolu Bileşiklerin Sentezi

Eldesi hedeflenen **2a-c**, **3a-c**, **5a-c**, **6a-c**, **8a-c**, **9a-c** nolu bileşiklerin sentezi için başlangıç maddesi olarak pirimidin bileşikleri, 1-bromopentan/ 1-bromodekan/ 1-bromopentadekan ve çözücü olarak asetonitril kullanılmıştır. Reaksiyonlar 12-24 saat süre

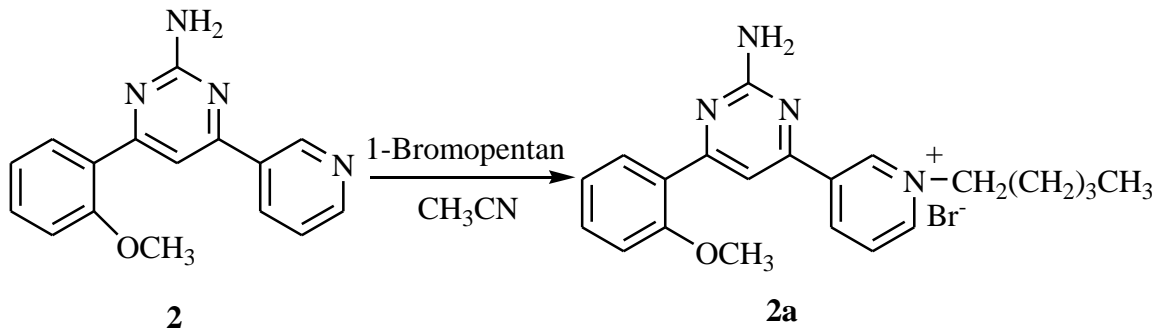
ile geri soğutucu altında kaynatılarak gerçekleştirilmiş olup reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 30'da verildi.



Şekil 30. **2a-c, 3a-c, 5a-c, 6a-c, 8a-c, 9a-c** Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.1. 3-[2-Amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (2a) Bileşiğinin Sentezi

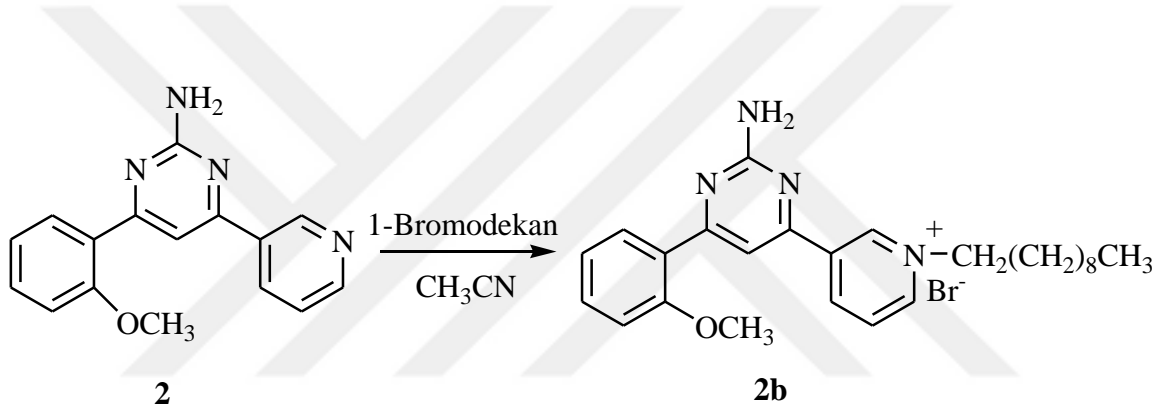
**2a** nolu bileşiğin sentezi için **2** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 15 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra karışımına 1-bromopentan (0.76 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 14 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek sonra bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapılarak yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 46-49'da verildi.



Şekil 31. **2a** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.2.3-[2-Amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-3-il]-1-dekilpiridinyum bromür (2b) Bileşiğinin Sentezi

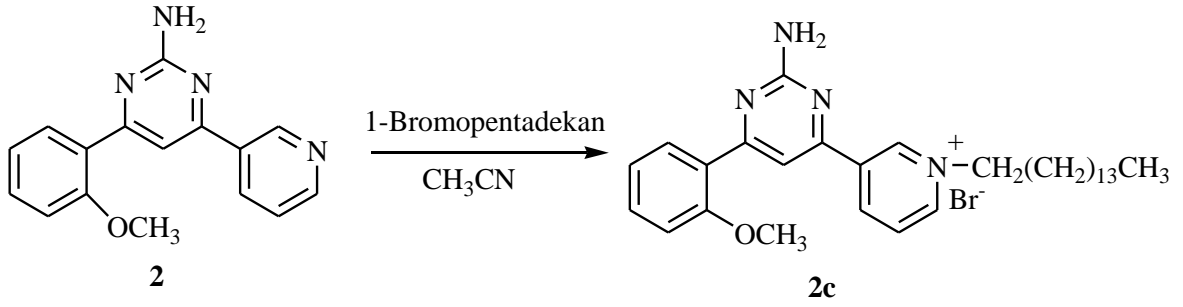
**2b** nolu bileşiğin sentezi için **2** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 12 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromodekan (1.11 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 15 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek sonra bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 50-54'de verildi.



Şekil 32. **2b** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.3. 3-[2-Amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-3-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (2c) Bileşiğinin Sentezi

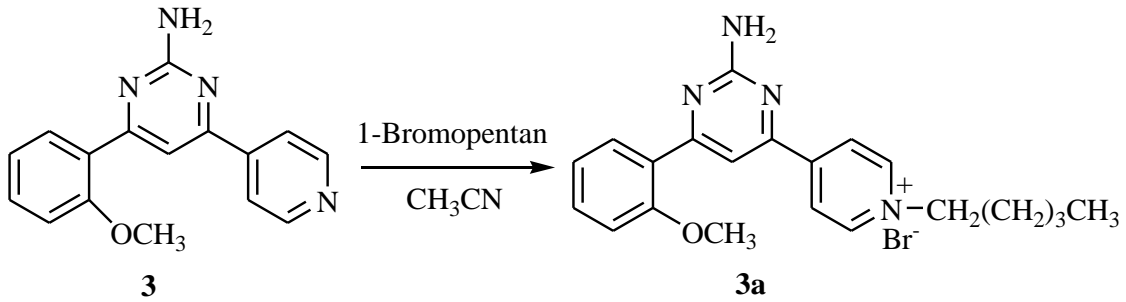
**2c** nolu bileşiğin sentezi için **2** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 13 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentadekan (1.46 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 20 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. . Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 55-58'de verildi.



Şekil 33. **2c** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.3.4. 4-[2-Amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (3a) Bileşiğinin Sentezi

**3a** nolu bileşiğin sentezi için **3** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol 10 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentan (0.76 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 16 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatılarak reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. . Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 59-62'de verildi.

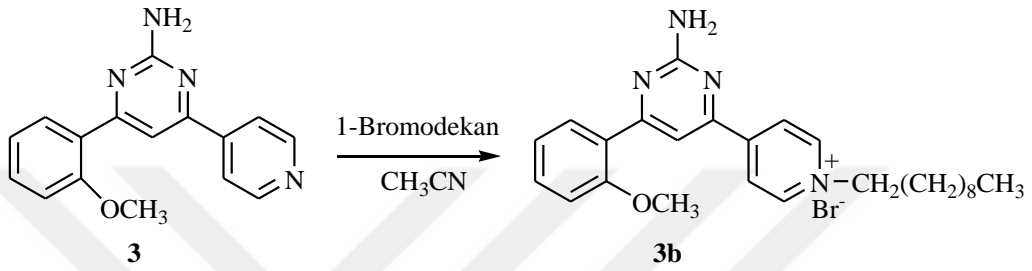


Şekil 34. **3a** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.3.5. 4-[2-Amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür (3b) Bileşiğinin Sentezi

**3b** nolu bileşiğin sentezi için **3** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 10 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromodekan

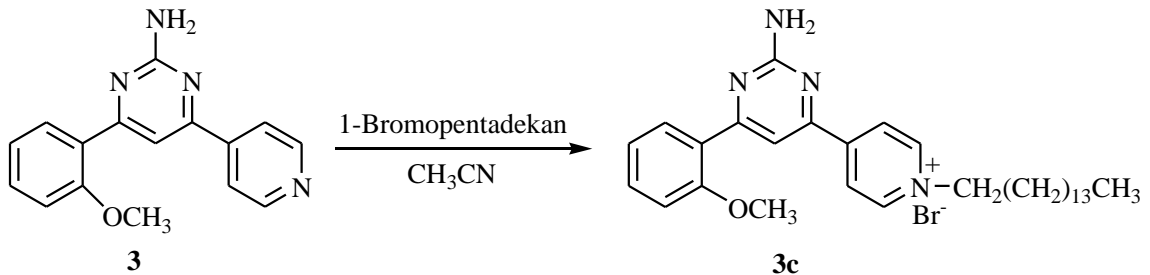
(1.11 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 22 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatılarak reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. . Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 63-66'da verildi.



Şekil 35. **3b** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.3.6. 4-[2-Amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (3c) pirimidin (3c) Bileşiğinin Sentezi

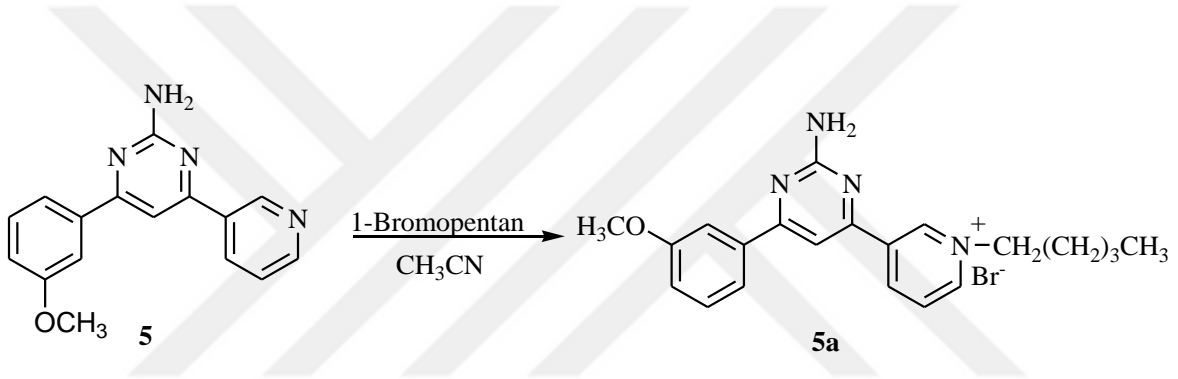
**3c** nolu bileşiğin sentezi için **3** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 15 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentadekan (1.46 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 15 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT,  $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ , LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 67-71'de verildi.



Şekil 36. **3c** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.7. 3-[2-Amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (5a) Bileşiğinin Sentezi

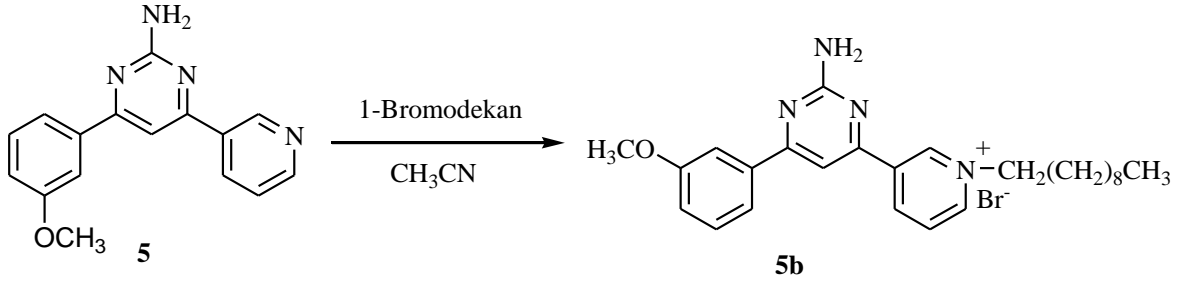
**5a** nolu bileşiğin sentezi için **5** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 15mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentan (0.76 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 15 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 72-75'de verildi.



Şekil 37. **5a** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.8. 3-[2-Amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-3-il]-1-dekilpiridinyum bromür (5b) Bileşiğinin Sentezi

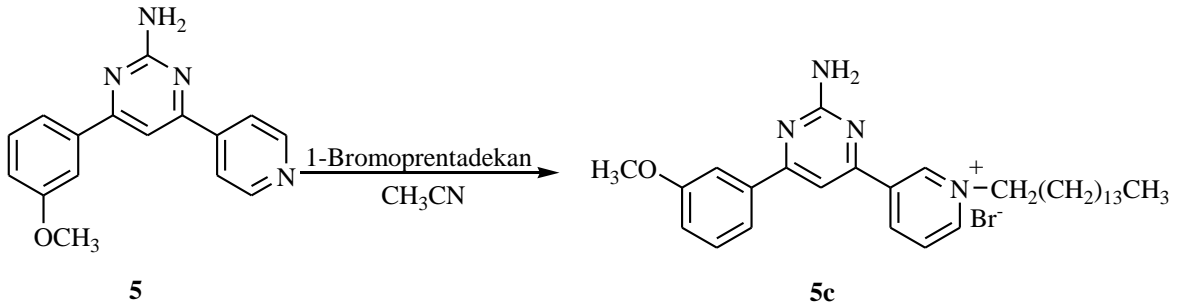
**5b** nolu bileşiğin sentezi için **5** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 10 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromodekan (1.11 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 18 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 76-79'de verildi.



Şekil 38. **5b** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.9. 3-[2-Amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-3-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (5c) Bileşiğinin Sentezi

**5c** nolu bileşiğin sentezi için **5** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 10 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentadekan (1.46 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 12 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT,  $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ , LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 80-84'de verildi.



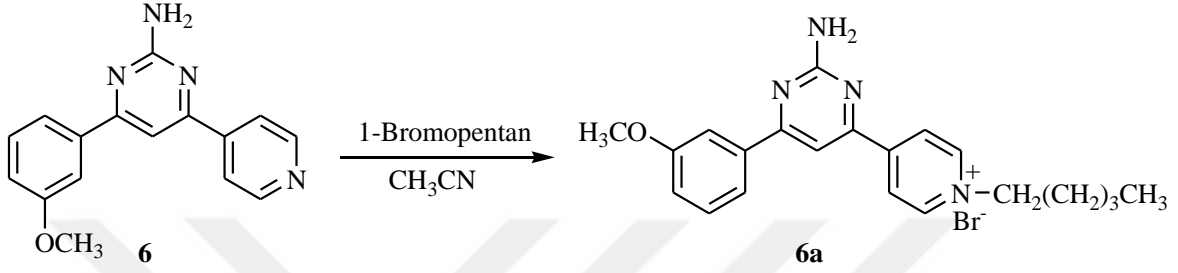
Şekil 39. **5c** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.10. 4-[2-Amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (6a) Bileşiğinin Sentezi

**6a** nolu bileşiğin sentezi için **6** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 15 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentan (0.76 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 15 saat süre ile geri soğutucu



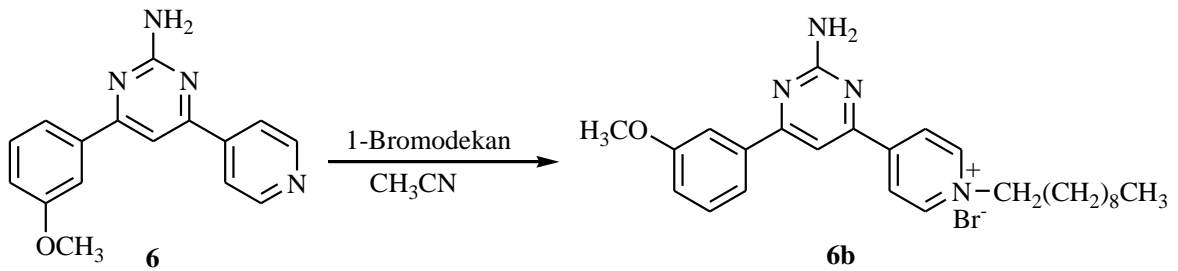
altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 85-88de verildi.



Şekil 40. **6a** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.3.11.4-[2-Amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür (**6b**) Bileşiğinin Sentezi

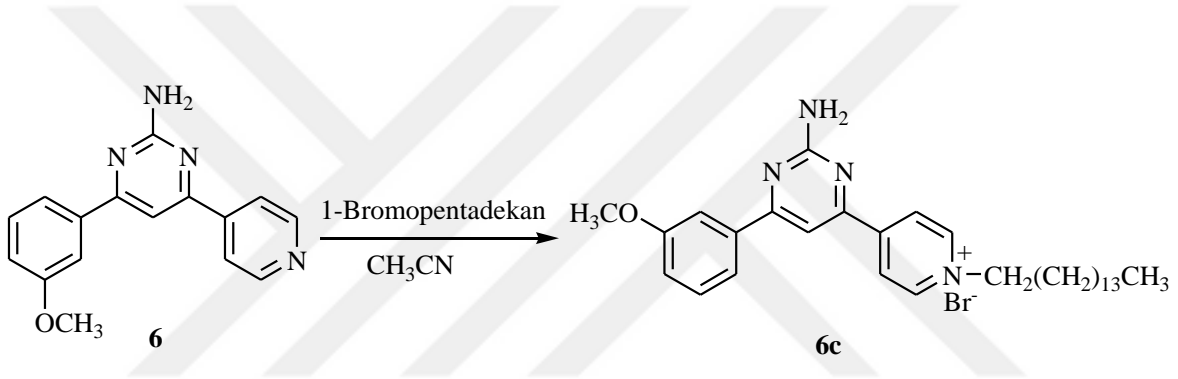
**6b** nolu bileşiğin sentezi için **6** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 12 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromodekan (1.11 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 22 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 89-92'de verildi.



Şekil 41. **6b** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.12. 4-[2-Amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (6c) Bileşiğinin Sentezi

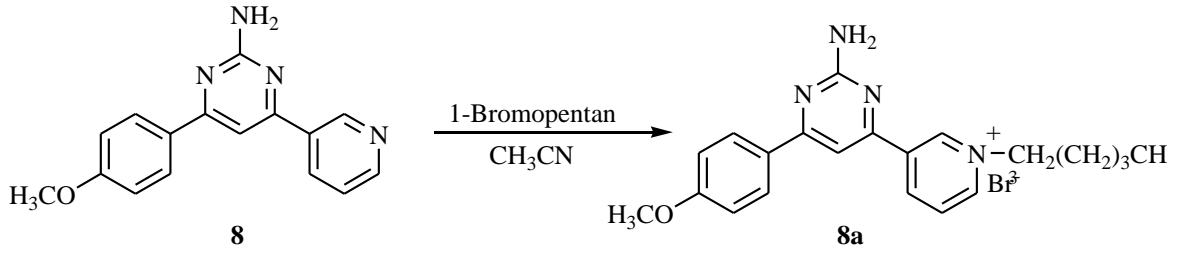
**6c** nolu bileşiğin sentezi için **6** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 15 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentadekan (1.46 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 12 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT,  $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ , LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 93-97’de verildi.



Şekil 42. **6c** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.13. 3-[2-Amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (8a) Bileşiğinin Sentezi

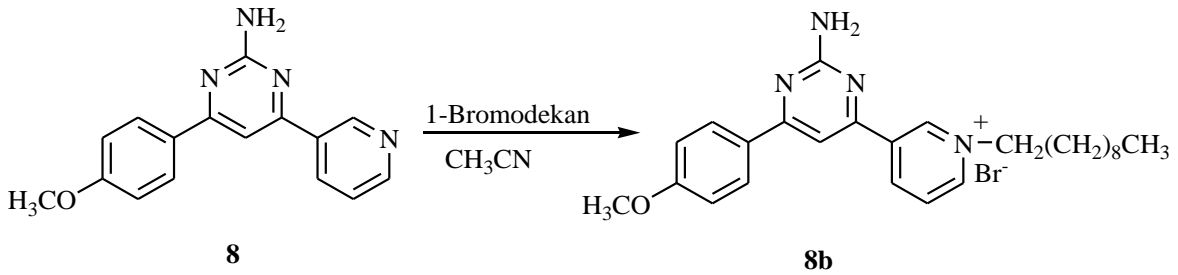
**8a** nolu bileşiğin sentezi için **8** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 15 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentan (0.76 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 18 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT,  $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ , LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 98-102’de verildi.



Şekil 43. **8a** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.3.14. 3-[2-Amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekylpiridinyum bromür (8b) Bileşiğinin Sentezi

**8b** nolu bileşiğin sentezi için **8** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 10 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromodekan (1.11g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 12 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 103-106'da verildi.

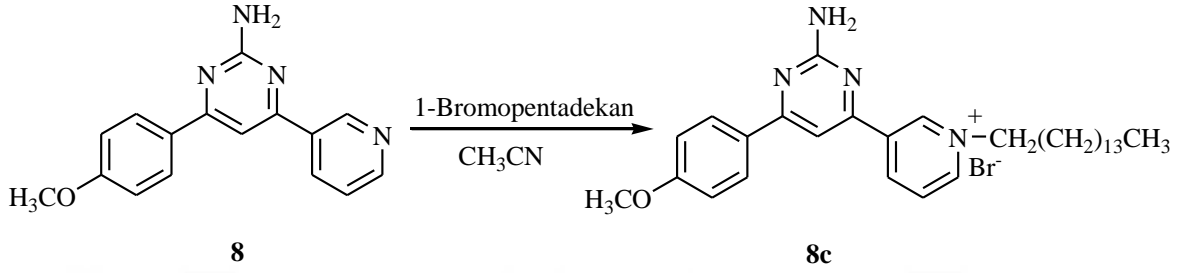


Şekil 44. **8b** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.3.15. 2-Amino-4-(4-metoksifenil)-6-(3-pentadekilpiridinyum-1-il bromür)pirimidin (8c) Bileşiğinin Sentezi

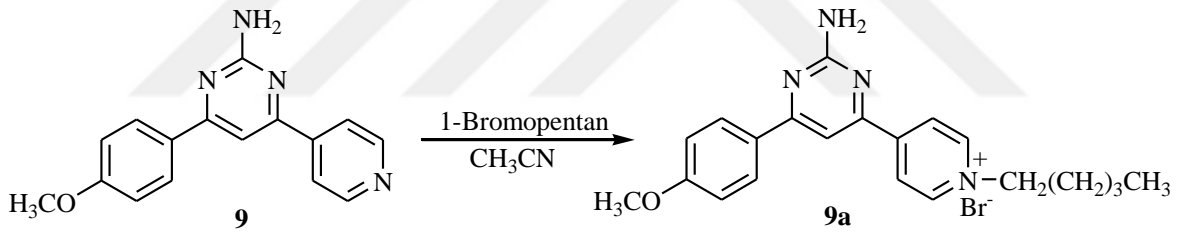
**8c** nolu bileşiğin sentezi için **8** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 15 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentadekan (1.46 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 18 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon

karişımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapılip yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 107-110'da verildi.



Şekil 45. **8c** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.3.16. 4-[2-Amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür (**9a**) Bileşiğinin Sentezi

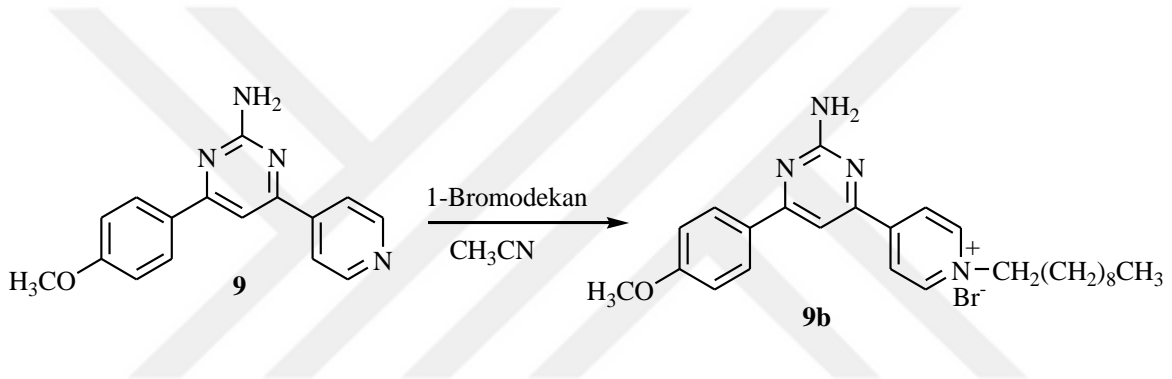


Şekil 46. **9a** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

**9a** nolu bileşiğin sentezi için **9** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 15 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karişımına 1-bromopentana (0.76 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karişımı 16 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karişımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapılip yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT,  $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ , LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 111-115'de verildi.

### 2.3.3.17.4-[2-Amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür (9b) Bileşiğinin Sentezi

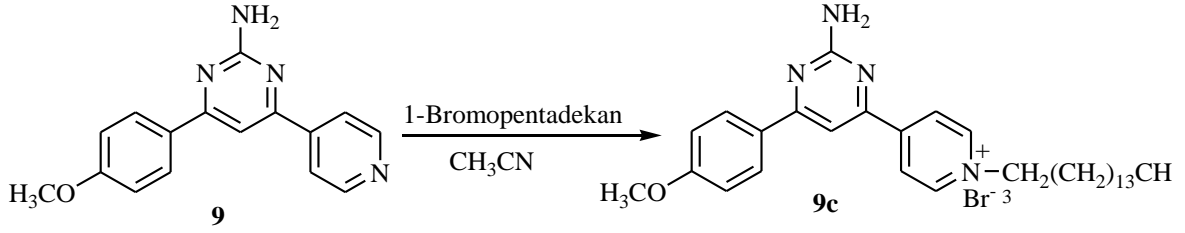
**9b** nolu bileşiğin sentezi için **9** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 12 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromodekan (1.11 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 15 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 116-119'da verildi.



Şekil 47. **9b** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.3.18. 4-[2-Amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür (9c) Bileşiğinin Sentezi

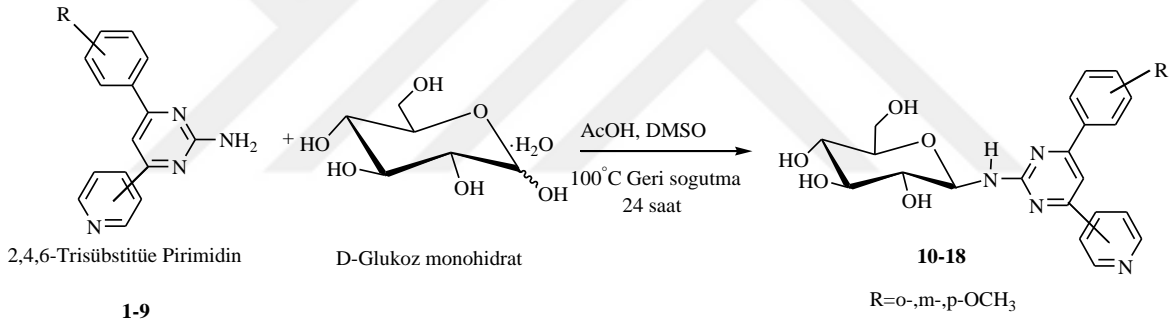
**9c** nolu bileşiğin sentezi için **9** nolu pirimidin bileşiği (1.40 g, 5mmol) 10 mL asetonitril ile bir balon içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentadekan (1.46 g, 5 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 14 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken katı süzülerek bir miktar hekzanla ve ardından etilasetatla yıkandı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 120-123'de verildi.



Şekil 48. **9c** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.4. 10-18 Nolu Bileşiklerin Sentezi

Hedeflenen **10-18** nolu bileşiklerin sentezi için başlangıç maddesi olarak 2,4,6-trisübstitüe pirimidin bileşikleri, D-glikoz monohidrat, glasiyel asetik asit ve DMSO kullanıldı. Reaksiyonlar 24 saat süre ile geri soğutucu altında gerçekleştirilmiş olup reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 49'da verildi.

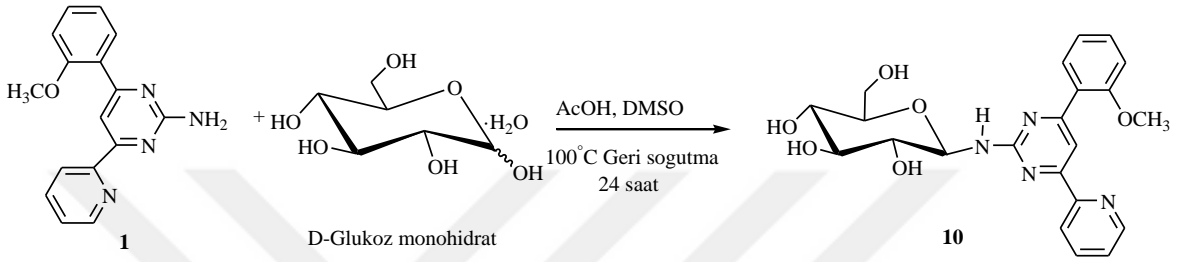


Şekil 49. **10-18** Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

#### 2.3.4.1. N-[4-(2-Metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin (**10**) Bileşiğinin Sentezi

**10** nolu bileşiğin sentezi için ilk olarak **1** nolu başlangıç bileşiği (~4.0 g, 15 mmol), D-glikoz monohidrat (2.97 g, 15 mmol), glasiyel asetik asit ve DMSO (6 mL) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 °C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına % 10 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında da çökelek

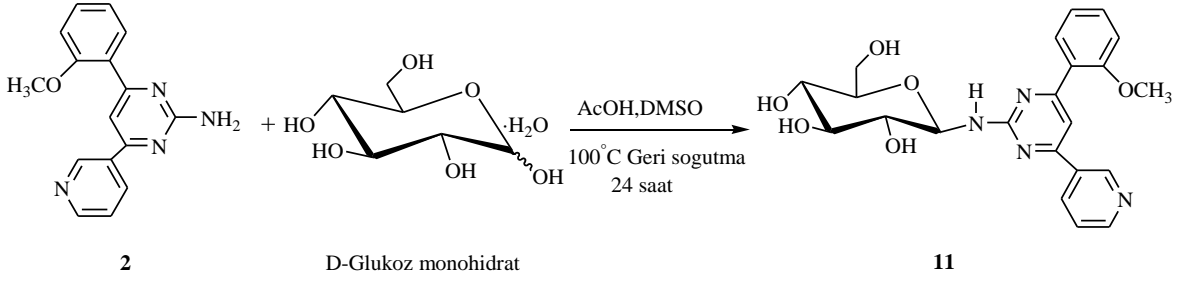
oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilerek liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapılarak yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 124-127’de verildi.



Şekil 50. **10** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.4.2. *N*-[4-(2-Metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin (**11**) Bileşiğinin Sentezi

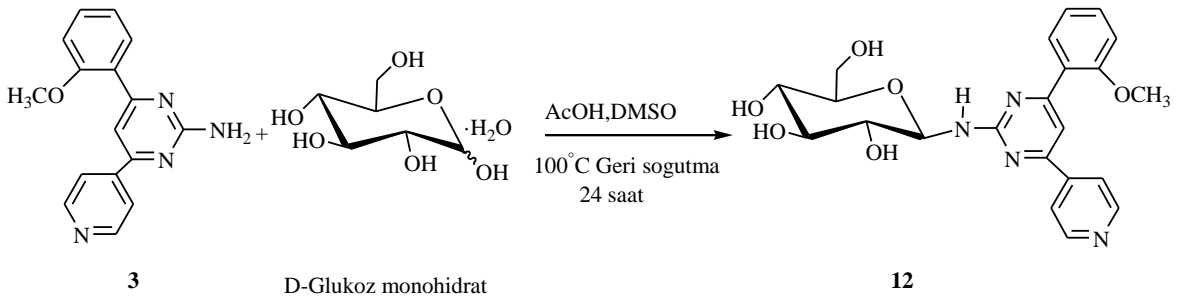
**11** nolu bileşiğin sentezi için ilk olarak **2** nolu başlangıç bileşiği (~4.0 g, 15 mmol), D-glikoz monohidrat (2.97 g, 15 mmol), glasiyel asetik asit ve DMSO (6 mL) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 °C’de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına % 10 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayırımı ve iki faz arasında da çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilerek liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapılarak yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 128-131’de verildi.



Şekil 51. **11** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.4.3. *N*-[4-(2-Metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (**12**) Bileşiğinin Sentezi

**12** nolu bileşiğin sentezi için ilk olarak **3** nolu başlangıç bileşiği (~4.0 g, 15 mmol), D-glikoz monohidrat (2.97 g, 15 mmol), glasiyel asetik asit ve DMSO (6 mL) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 °C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına % 10 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında da çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilerek liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapılarak yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 132-135'de verildi.

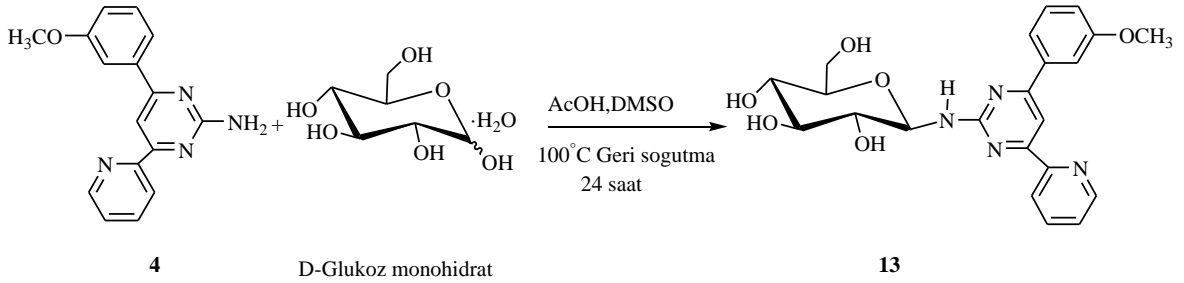


Şekil 52. **12** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi



#### 2.3.4.4. *N*-[4-(3-Metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (13) Bileşiğinin Sentezi

**13** nolu bileşiğin sentezi için ilk olarak **4** nolu başlangıç bileşiği (~4.0 g, 15 mmol), D-glikoz monohidrat (2.97 g, 15 mmol), glasiyel asetik asit ve DMSO (6 mL) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 °C’de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına % 10 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında da çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilerek liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 136-139’da verildi.

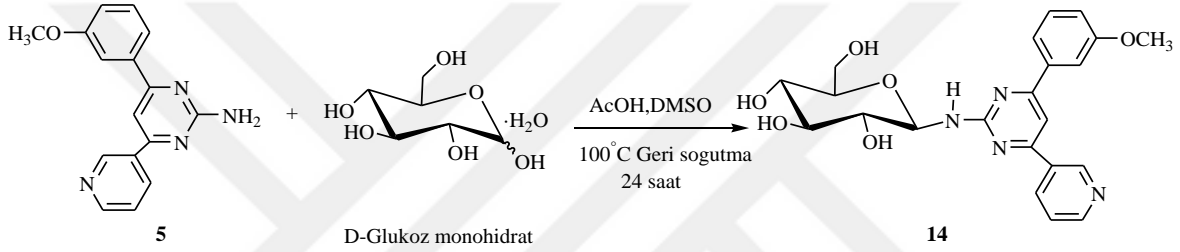


Şekil 53. **13** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.4.5. *N*-[4-(3-Metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (14) Bileşiğinin Sentezi

**14** nolu bileşiğin sentezi için ilk olarak **5** nolu başlangıç bileşiği (~4.0 g, 15 mmol), D-glikoz monohidrat (2.97 g, 15 mmol), glasiyel asetik asit ve DMSO (6 mL) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 °C’de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına % 10 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka

üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında da çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilerek liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 140-143'de verildi.

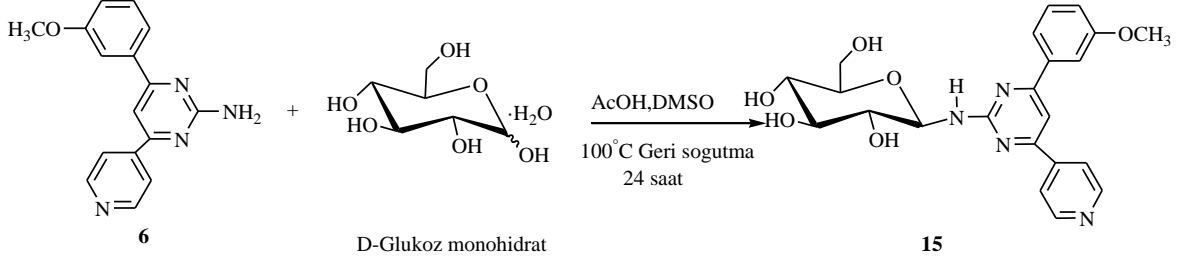


Şekil 54. 14 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.4.6. N-[4-(3-Metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin (15) Bileşiğinin Sentezi

15 nolu bileşiğin sentezi için ilk olarak 6 nolu başlangıç bileşiği (~4.0 g, 15 mmol), D-glikoz monohidrat (2.97 g, 15 mmol), glasiyel asetik asit ve DMSO (6 mL) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 °C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına % 10 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında da çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilerek liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle

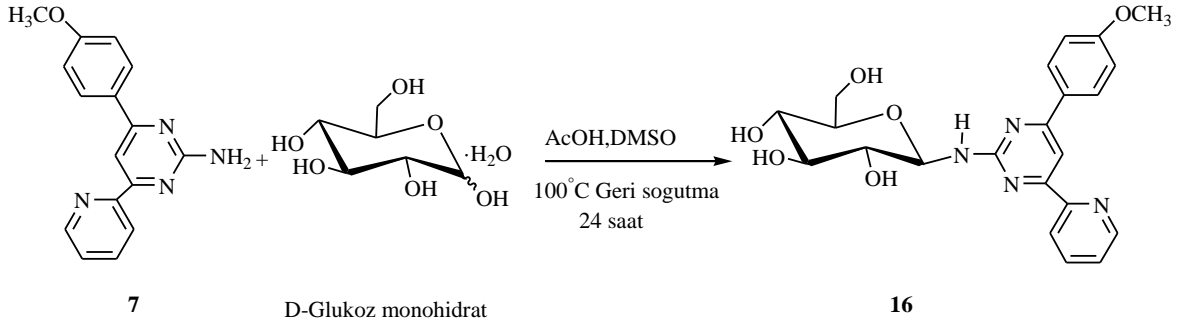
aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 144-147’de verildi.



Şekil 55. **15** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.4.7. *N*-[4-(4-Metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (**16**) Bileşiğinin Sentezi

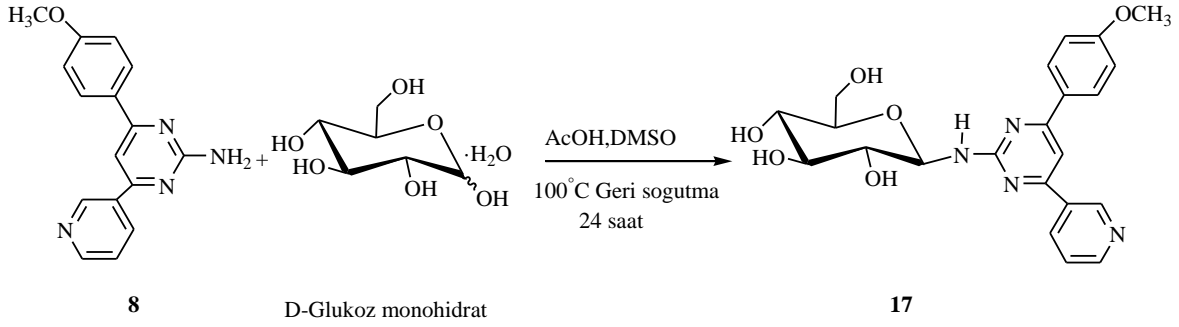
**16** nolu bileşiğin sentezi için ilk olarak **7** nolu başlangıç bileşiği (~4.0 g, 15 mmol), D-glikoz monohidrat (2.97 g, 15 mmol), glasiyel asetik asit ve DMSO (6 mL) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı  $100^\circ \text{C}$ 'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına % 10  $\text{H}_2\text{SO}_4$  içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında da çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilerek liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapılarak yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 148-151’de verildi.



Şekil 56. **16** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.4.8. *N*-[4-(4-Metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (**17**) Bileşiğinin Sentezi

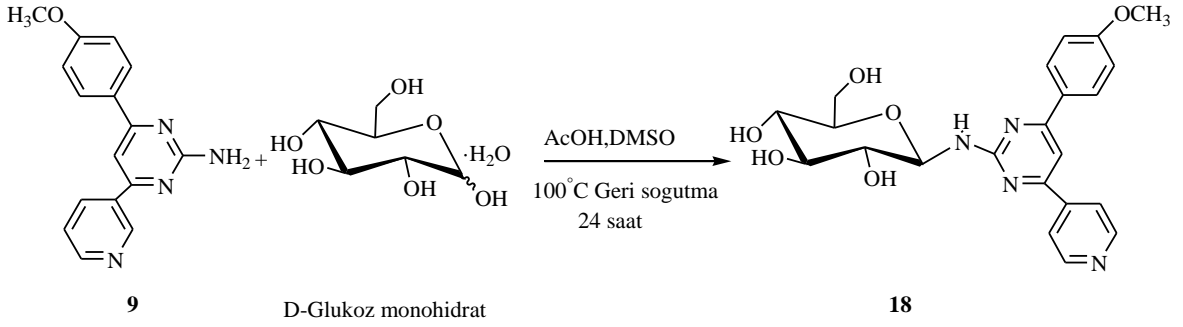
**17** nolu bileşiğin sentezi için ilk olarak **8** nolu başlangıç bileşiği (~4.0 g, 15 mmol), D-glikoz monohidrat (2.97 g, 15 mmol), glasiyel asetik asit ve DMSO (6 mL) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 °C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına % 10 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında da çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilerek liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 152-155'de verildi.



Şekil 57. 17 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.3.4.9. *N*-[4-(4-Metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (18) Bileşiğinin Sentezi

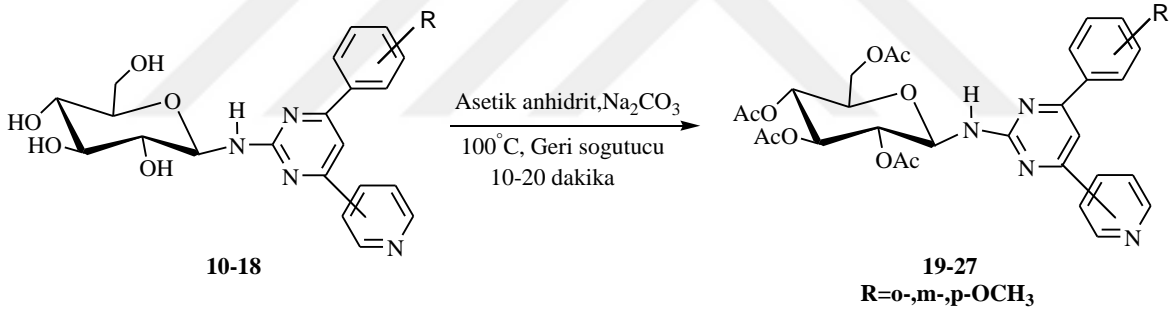
18 nolu bileşiğin sentezi için ilk olarak 9 nolu başlangıç bileşiği (~4.0 g, 15 mmol), D-glikoz monohidrat (2.97 g, 15 mmol), glasiyel asetik asit ve DMSO (6 mL) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 °C’de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtıldı ve reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına % 10 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında da aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında da çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilerek liyofilizatörde kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapılarak yapıyı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 156-159’de verildi.



Şekil 58. **18** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.5. 19-27 Nolu Bileşiklerin Sentezi

**19-27** nolu bileşiklerin sentezi için **10-18** nolu bileşikler, asetik anhidrit ve  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  kullanıldı. Reaksiyonlar 10-20 dakika süre ile  $100^\circ\text{C}$  geri soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirilmiş olup reaksiyonlara ait genel reaksiyon denklemi Şekil 59’da verildi.

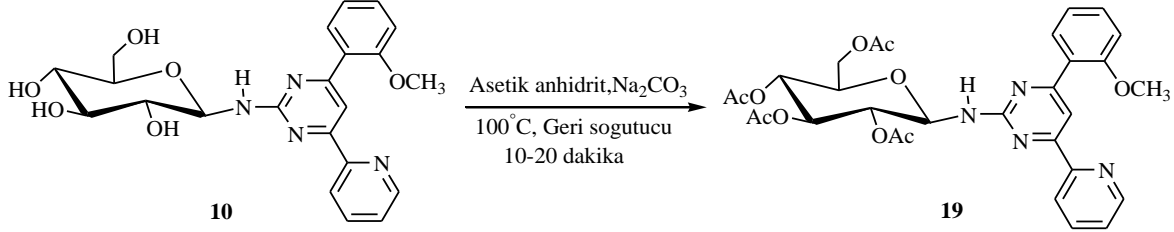


Şekil 59. **19-27** Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

#### 2.3.5.1. 2,3,4,6-Tetra-O-asetil-N-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin (**19**) Bileşiğinin Sentezi

**19** nolu bileşiğin sentezi için **10** nolu bileşik (~1.3 g, 3 mmol), asetik anhidrit (1.2 g, 12 mmol) ve  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.1 g, 12 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 15 dakika süre ile geri soğutucu altında  $100^\circ\text{C}$  de ısıtıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolüyle tamamlandığı belirlenen reaksiyona önce saf su ve ardından kloroform ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalandı, dinlendirildi ve faz ayırımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı

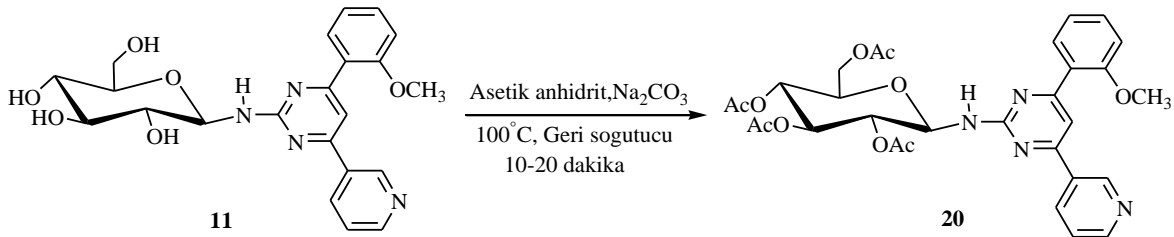
spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 160-163’de verildi.



Şekil 60. **19** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.5.2. 2,3,4,6-Tetra-O-asetil-N-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (**20**) Bileşiğinin Sentezi

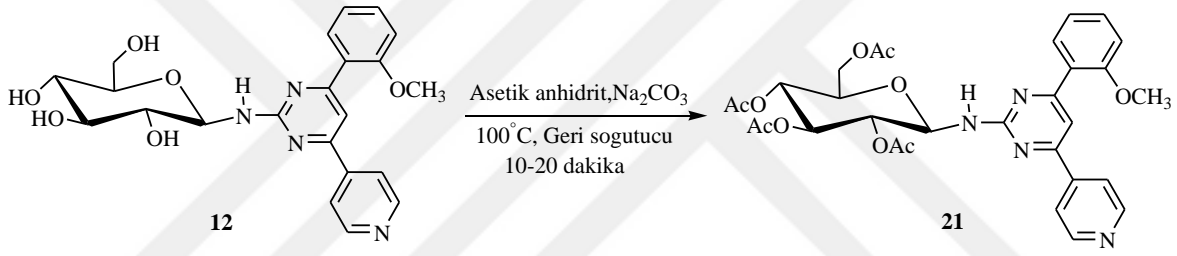
**20** nolu bileşiğin sentezi için **11** nolu bileşik (~1.3 g, 3 mmol), asetik anhidrit (1.2 g, 12 mmol) ve  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.1 g, 12 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10 dakika süre ile geri soğutucu altında  $100^\circ\text{C}$ ’ de ısıtıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolüyle tamamlandığı belirlenen reaksiyona önce saf su ve ardından kloroform ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalandı, dinlendirildi ve faz ayırımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı ve yapı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 160-163’de verildi.



Şekil 61. **20** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.5.3. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -*D*-glukopiranosilamin (21) Bileşiğinin Sentezi

**21** nolu bileşiğin sentezi için **12** nolu bileşik (~1.3 g, 3 mmol), asetik anhidrit (1.2 g, 12 mmol) ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 12 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 18 dakika süre ile geri soğutucu altında 100 °C’ de ısıtıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolüyle tamamlandığı belirlenen reaksiyona önce saf su ve ardından kloroform ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalandı, dinlendirildi ve faz ayırımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 164-167’de verildi.

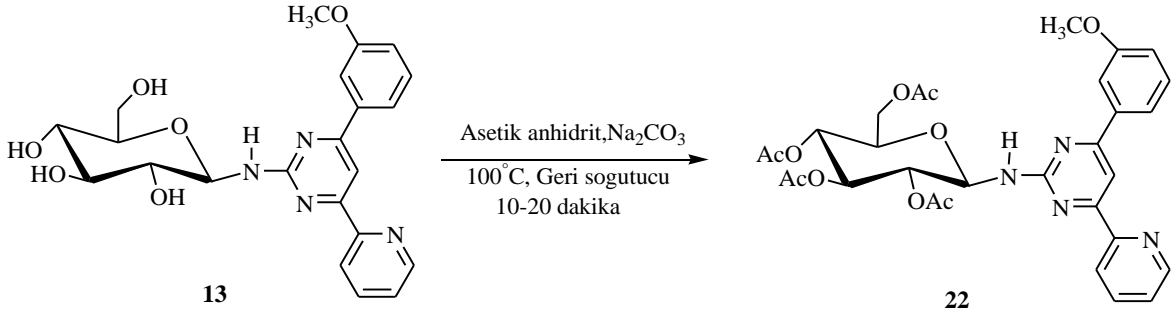


Şekil 62. **21** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.5.4. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -*D*-glukopiranosilamin (22) Bileşiğinin Sentezi

**22** nolu bileşiğin sentezi için **13** nolu bileşik (~1.3 g, 3 mmol), asetik anhidrit (1.2 g, 12 mmol) ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 12 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 16 dakika süre ile geri soğutucu altında 100 °C’ de ısıtıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolüyle tamamlandığı belirlenen reaksiyona önce saf su ve ardından kloroform ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalandı, dinlendirildi ve faz ayırımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 172-175’de verildi.

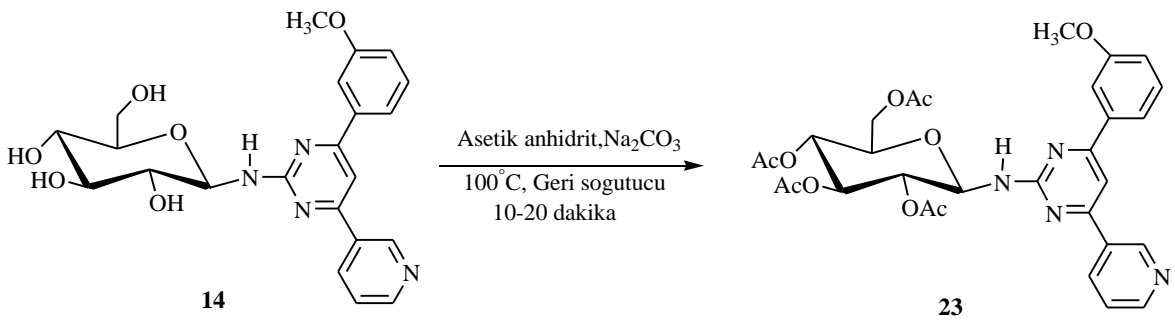




Şekil 63. **22** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.5.5. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (**23**) Bileşiğinin Sentezi

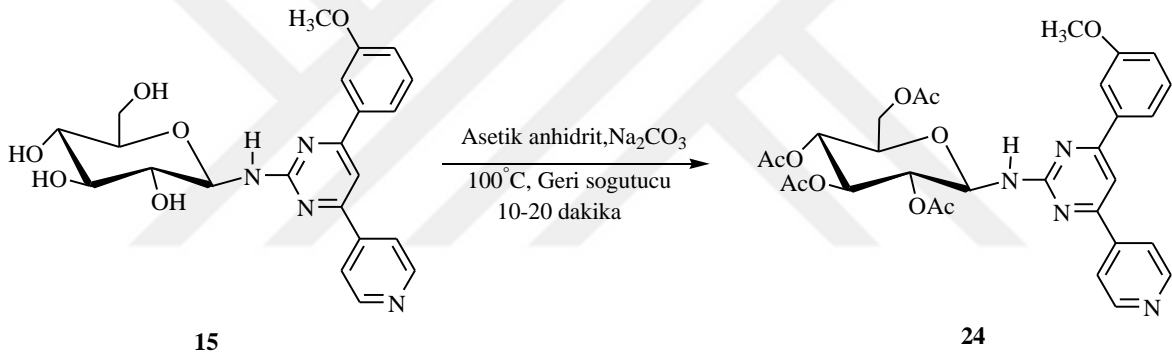
**23** nolu bileşiğin sentezi için **14** nolu bileşik (~1.3 g, 3 mmol), asetik anhidrit (1.2 g, 12 mmol) ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 12 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 15 dakika süre ile geri soğutucu altında 100 °C' de ısıtıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolüyle tamamlandığı belirlenen reaksiyona önce saf su ve ardından kloroform ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalandı, dinlendirildi ve faz ayırımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapılarak yapıyı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 176-179'da verildi.



Şekil 64. **23** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.5.6. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (24) Bileşiminin Sentezi

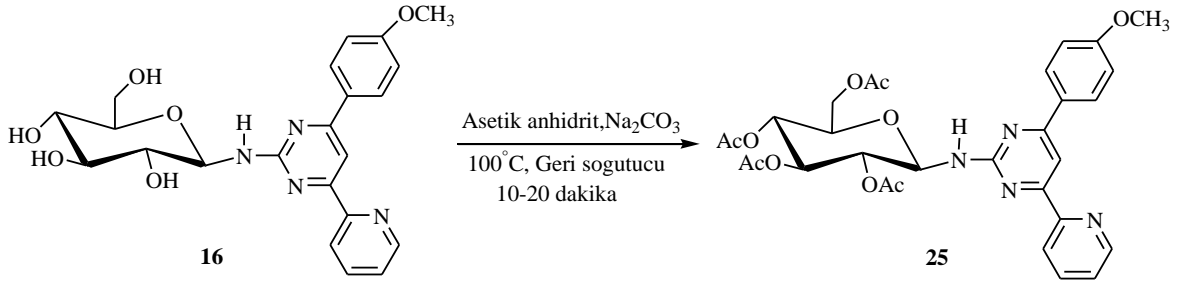
**24** nolu bileşimin sentezi için **15** nolu bileşik (~1.3 g, 3 mmol), asetik anhidrit (1.2 g, 12 mmol) ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 12 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10 dakika süre ile geri soğutucu altında 100 °C' de ısıtıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolüyle tamamlandığı belirlenen reaksiyona önce saf su ve ardından kloroform ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalandı, dinlendirildi ve faz ayırımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Bileşimin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 180-183'de verildi.



Şekil 65. **24** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.5.7. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (25) Bileşiminin Sentezi

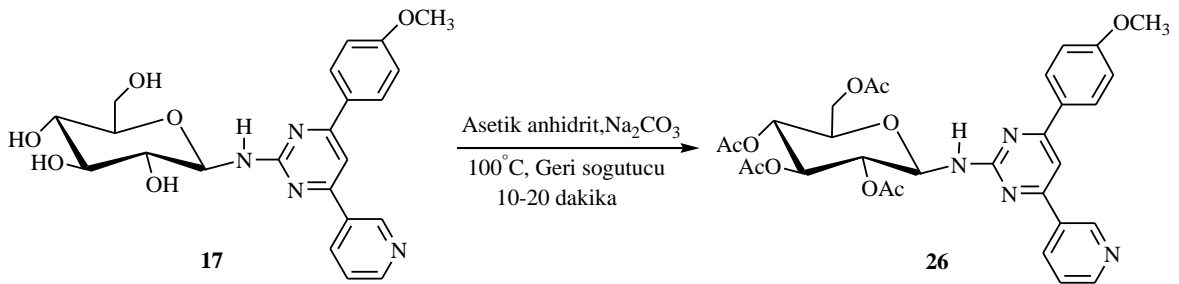
**25** nolu bileşimin sentezi için **16** nolu bileşik (~1.3 g, 3 mmol), asetik anhidrit (1.2 g, 12 mmol) ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 12 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 18 dakika süre ile geri soğutucu altında 100 °C' de ısıtıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolüyle tamamlandığı belirlenen reaksiyona önce saf su ve ardından kloroform ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalandı, dinlendirildi ve faz ayırımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bileşimin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 184-187'de verildi.



Şekil 66. **25** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.5.8. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (**26**) Bileşiğinin Sentezi

**26** nolu bileşiğin sentezi için **17**nolu bileşik (~1.3 g, 3 mmol), asetik anhidrit (1.2 g, 12 mmol) ve  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.1 g, 12 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10 dakika süre ile geri soğutucu altında  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ' de ısıtıldı ve reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolüyle tamamlandığı belirlenen reaksiyona önce saf su ve ardından kloroform ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalandı, dinlendirildi ve faz ayırımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar ( $^1\text{H-NMR}$ , APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 188-119'da verildi.

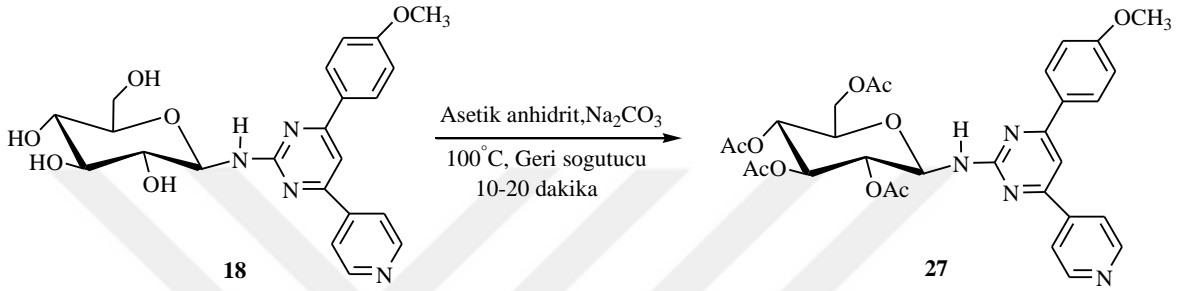


Şekil 67. **26** Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

### 2.3.5.9. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin (**27**) Bileşiğinin Sentezi

**27** nolu bileşiğin sentezi için **18** nolu pirimidin bileşiği (~1.3 g, 3 mmol), asetik anhidrit (1.2 g, 12 mmol) ve  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.1 g, 12 mmol) bir balon içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10 dakika süre ile geri soğutucu altında  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ' de ısıtıldı ve

reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolüyle tamamlandığı belirlenen reaksiyona önce saf su ve ardından kloroform ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalandı, dinlendirildi ve faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiğe ait spektrumlar (<sup>1</sup>H-NMR, APT, LC-MS/MS ve FT-IR) Ek Şekil 192-195’de verildi.



Şekil 68. 27 Nolu bileşiğe ait genel sentez denklemi

#### 2.4. Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi

Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite tayini eski adı NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) olan uluslararası Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından belirlenen standart sıvı dilüsyon yöntemi ile *in vitro* ortamda yapılmıştır (CLSI, M07-48, 2009; CLSI M100S, 2016; NCCLS, M7-A4,1997). Bileşiklerin dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde 10000 µg/mL son konsantrasyonda stok çözeltileri hazırlanmıştır. Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılacak mikroorganizmaların büyümesi üzerine herhangi bir etkisi (pozitif veya negatif) olmamasından dolayı DMSO kullanılmıştır. Yapılan analizlerde 4 adet gram pozitif (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus pneumoniae*) ve 4 adet gram negatif (*Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Enterobacter cloacae* ATCC 13047) bakteri suşları kullanılmıştır.

Yöntem olarak, CLSI tarafından belirlenerek standardize edilen minimal inhibitor konsantrasyonu (MİK) yöntemi kullanılmıştır. Bunun için, her bir bakteri stoğu öncelikle uygun şartlarda LB besiyerinde (Luria bertani; litrede 10 g tripton, 5 g maya özütü, 5 g NaCl, pH 7,2) gece kültürüne konarak kültüre edilmiştir. Sonrasında DMSO kullanılarak

hazırlanan çözeltilerden 96 kuyucuklu plakalara sıvı LB besiyeri içinde konsantrasyonu 0,488-1000 µg/mL olacak şekilde seyreltilmiştir. Seyreltme sonrasında taze hazırlanan kültürlerden her plakaların üzeri buharlaşma ve karışma riskine karşı kapatılarak  $37.0 \pm 1^{\circ}\text{C}$  de 18–24 saat inkübe edilmiştir. Tek bir plaka, tek bir maddenin 12 farklı konsantrasyonunda 8 farklı bakteri ekimi için kullanılmıştır. İnkübasyon sonrası büyümenin olmadığı ilk kuyudaki madde miktarı minimal inhibitör konsantrasyonu olarak değerlendirilmiştir. Her bir deneme, 3 tekrarlı şekilde yapılarak sonuçlar kesinleştirilmiştir.

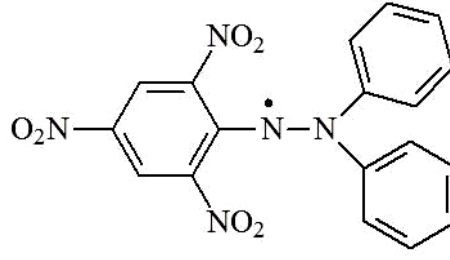
## 2.5. Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi

Bu çalışmada literatürde yaygın kullanılan antioksidan tayin yöntemlerinden ikisi seçilmiştir. Bu testler yapılırken aynı zamanda sentetik numunelerimize uygulanabilir olmasına da dikkat edilmiştir. Bu amaçla literatürde de en fazla çalışmada kullanıldığı tespit edilen DPPH temizleme aktivitesi ve demir indirgeme /antioksidan güç (FRAP) testleri uygulanmıştır.

### 2.5.1. DPPH' Süpürme Aktivitesi Tayini

Sentezlenen bileşiklerin DPPH' radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) süpürme aktiviteleri Shimada ve ark. tarafından belirlenen yöntemle göre bazı modifikasyonlar kullanılarak yapılmıştır (Shimada vd., 1992). Bu amaçla ilk olarak, 5 mg/mL'lik bileşik çözeltilerinden alınan 200 µL'lik örnekler, içerisinde 4.0 mL 200 µM DPPH'in metanollü çözeltisini içeren test tüplerine ilave edilmiştir. Şiddetle çalkalanan karışımlar oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda DPPH'in maksimum absorbanstaki 517 nm'de absorbanstaki okunmuştur. Örneklerin hazırlandığı çözücü olan metanol kör olarak kullanılırken, analiz bileşiği içermeyen metanollü DPPH' çözeltisi kontrol olarak kullanılmıştır. Standart olarak askorbik asit, Trolox ve BHT kullanılmış ve bileşiklerin süpürme etkisi aşağıdaki eşitlik temel alınarak hesaplanmıştır;

$$\text{Süpürme aktivitesi (\%)} = 1 - \left[ \frac{\text{Numune absorbanstaki}}{\text{Kontrol absorbanstaki}} \times 100 \right]$$



Şekil 69. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalinin formülü

### 2.5.2. Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini

Sentezlenen bileşiklerin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) tayininde kullanılan FRAP çözeltisi hazırlamak için 300 mM sodyum asetat tampon çözeltisi (pH=6), 10 mM tripiridil triazin (TPTZ) çözeltisi ve 20 mM FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O çözeltisi hacimleri 10:1:1 oranında olacak şekilde karıştırılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda (100, 200, 300, 400 ve 500 µg/mL) hazırlanan bileşik çözeltilerinin üzerine 3'er mL FRAP çözeltisi eklemiştir. Karışımlar 37°C'de karanlıkta 30 dk bekletilmiş ve ardından 593 nm'de spektrofotometrede okumalar yapılmıştır. FeSO<sub>4</sub> çözeltisi ile kalibrasyon eğrisi çizilerek örneğin antioksidan kapasitesi demir iyonlarını indirgeyebilme etkisine bakılmış ve her bir gram örneğin mmol FeSO<sub>4</sub>, askorbik asit, troloks, BHT (bütillendirilmiş hidroksitoluen) eşdeğeri olarak hesaplanmıştır (Shimada vd., 1992). Bu yöntemde, artan absorbands değeri artan indirgeme kuvvetini göstermektedir. Sonuçlar 1mg sentez bileşiğinin FeCl<sub>3</sub>'ü indirgeme kapasitesini, standartların µmol'ü cinsinden göstermektedir.

## 2.6. Antikanser Aktivite Özelliklerinin Belirlenmesi

### 2.6.1. Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü

Çalışma kapsamında sentezlenen yeni 2,4,6-trisüstitüe pirimidinlerin (**1-9**), 5, 10 ve 15 karbonlu *N*-alkil bromür türevlerinin (**2a**, **2b**, **2c**, **3a**, **3b**, **3c**, **5a**, **5b**, **5c**, **6a**, **6b**, **6c**, **8a**, **8b**, **8c**, **9a**, **9b**, **9c**), pirimidin *N*-β-D-glikopiranosidlerin (**10-18**) ve 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-glikopiranosidlerin (**19-27**) anti kanser aktivitelerinin belirlenmesinde HeLa (İnsan servikal kanser hücresi) ve C6 (Sıçan beyin tümör hücreleri) hücre hatları kullanılmıştır.

Tüm hücre hazırlama işlemleri laminar kabinde steril ortamda gerçekleştirilmiştir. Hücreler %10 FBS (Fetal Bovine Serum) ve %2 PenStrep (Penisilin-Streptomisin) solüsyonu içeren katkılı DMEM (Sigma, Germany) besi yerinde 37°C, %5 CO<sub>2</sub> şartlarında yeterli çoğunluğa (konfluent) ulaşması sağlandıktan sonra kullanılmıştır. Ölçüm plakalarına kuyu başı 10.000 hücre olacak şekilde ekim yapılmıştır. Yaklaşık 16 saatlik ön inkübasyondan sonra, test molekülleri eklenerek 24 saatlik inkübasyon sonrasında ölçümler gerçekleştirilmiştir.

### 2.6.2. Hücre Proliferasyon Ölçümü ve NCI-60 Yaşam Parametrelerinin Belirlenmesi

Bu projede yeni sentezlenen test bileşiklerinin hücre proliferasyonuna olan etkileri ve NCI-60 yaşam parametre değerlerini ölçmek amacıyla MTT [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium bromid] testi kullanılmıştır. Test maddeleri ile kanser hücre hatları 24 saat inkübe edildikten sonra bu test protokolü uygulanmıştır. Sonuçlar % hücre inhibisyonu olarak rapor edilerek, çözücü (DMSO) ile muamele edilmiş hücrelerin optik dansitesi % 100 olarak kabul edilmiştir. Buna göre % inhibisyon  $[1 - (A \text{ test maddesi} / A \text{ çözücü kontrol})] \times 100$  formülüne göre hesaplanmıştır. Test maddelerinin IC<sub>50</sub> konsantrasyonlarının (ortamdaki hücrelerin %50'sinin proliferasyonunu inhibe eden konsantrasyon) belirlenmesi için her bir test maddesinin belirli bir aralıkta artan konsantrasyonlarının (10, 20, 40, 60, 80, 100, 150 ve 200 µg/mL) hücreler üzerinde MTT yöntemiyle test edilmesi sonrasında elde edilen absorbans değerlerinden hazırlanan eğri üzerinden Excel® programı yardımıyla logaritmik fonksiyon kullanılarak analiz edilmiştir. NCI-60 yaşam parametrelerinin (GI<sub>50</sub>, TGI ve LC<sub>50</sub>) ölçümü için aşağıdaki formüller kullanılmıştır; **Hücre proliferasyonu**:  $[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100$  eğer  $Ti \geq Tz$  (sitositatik etki) ya da  $[(Ti - Tz) / Tz] \times 100$  eğer  $Ti < Tz$  (sitosidal ya da sitotoksik etki) (Tz; sıfır noktası, C; kontrol büyüme, Ti; test maddesinin neden olduğu inhibisyon). **GI<sub>50</sub>**: Büyümeyi %50 oranında azaltan konsantrasyon değeri ( $[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 = 50$ ), **TGI**: Büyüme %100 oranında azaltan konsantrasyon değeri ( $Ti = Tz$ ), **LC<sub>50</sub>**: Ortamdaki hücreleri %50 oranında öldüren konsantrasyon değeri ( $[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 = -50$ ).

### 2.6.3. (2a-c-9a-c) İçin Yapılan ELISA BrdU Yöntemi

#### 2.6.3.1. Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü

Çalışma kapsamında sentezlenen yeni **a**, **b** ve **c** serisi bileşiklerin anti kanser aktivitelerinin belirlenmesinde HeLa (İnsan servikal kanser hücresi) ve C6 (Sıçan beyin tümör hücreleri) hücre hatları kullanılmıştır. Kanser hücre hatları ve hücre kültürü MT yönteminde anlatıldığı gibi hazırlanmıştır.

#### 2.6.3.2. Hücre Proliferasyon Ölçümü ve NCI-60 Yaşam Parametrelerinin Belirlenmesi

Yeni sentezlenen test bileşiklerinin hücre proliferasyonuna olan etkileri ve NCI-60 yaşam parametre değerlerini ölçmek amacıyla ELISA BrdU testi kullanılmıştır. Test bileşikleri ile kanser hücre hatları 24 saat inkübe edildikten sonra bu test protokolü uygulanmıştır. ELISA BrdU testi genomik DNA çoğalmasına duyarlı olup, hücre çoğalması hakkında fikir veren bir testtir. Test maddeleri ile inkübasyonun sonunda ortama bir primidin analogu olan BrdU (5-bromo urasil) eklenir ve 4 saat daha inkübe edilerek, DNA polimerazın BrdU'yu DNA'nın yapısına eklemesi beklenir. Sonra ortama DNA yapısına eklenen bu BrdU'yu tanıyan ve üzerinde peroksidaz enzimi taşıyan Anti-BrdU antikoru eklenir. Antikora bağlı enzim, ortama eklenen substratı 450-650 nm dalga boyunda maksimum pik veren bir ürüne çevirir. Spektrofotometrede kolorimetrik olarak bu pik değerinde absorbans ölçümü yapılarak % inhibisyon değerleri hesaplanır. Sonuçlar % hücre inhibisyonu olarak rapor edilerek, çözücü (DMSO) ile muamele edilmiş hücrelerin optik dansitesi % 100 olarak kabul edilmiştir. Buna göre **% inhibisyon**  $[1 - (A \text{ test maddesi} / A \text{ çözücü kontrol}) \times 100]$  formülüne göre hesaplanmıştır. Test bileşiklerinin IC<sub>50</sub> konsantrasyonlarının (ortamdaki hücrelerin %50'sinin proliferasyonunu inhibe eden konsantrasyon) belirlenmesi için her bir test maddesinin belirli bir aralıkta artan konsantrasyonlarının (10, 20, 40, 60, 80, 100, 150 ve 200 µg/mL **a** serisi için, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3.75 ve 5 µg/mL **b** ve **c** grubu için) hücreler üzerinde ELISA BrdU yöntemiyle test edilmesi sonrasında elde edilen absorbans değerlerinden hazırlanan eğri üzerinden Excel® programı yardımıyla logaritmik fonksiyon kullanılarak analiz edilmiştir. NCI-60 yaşam parametrelerinin (GI<sub>50</sub>, TGI ve LC<sub>50</sub>) ölçümü için aşağıdaki formüller kullanılmıştır;



Hücre proliferasyonu:  $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100$  eğer  $Ti \geq Tz$  (sitositatik etki) ya da  $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100$  eğer  $Ti < Tz$  (sitosidal ya da sitotoksik etki) ( $Tz$ ; sıfır noktası,  $C$ ; kontrol büyüme,  $Ti$ ; test maddesinin neden olduğu inhibisyon). **GI<sub>50</sub>**: Büyümeyi %50 oranında azaltan konsantrasyon değeri ( $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 = 50$ ), **TGI**: Büyüme %100 oranında azaltan konsantrasyon değeri ( $Ti = Tz$ ), **LC<sub>50</sub>**: Ortamdaki hücreleri %50 oranında öldüren konsantrasyon değeri ( $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 = -50$ ).

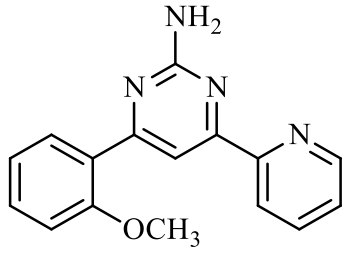


### 3. BULGULAR

#### 3.1. Sentezlenen Bileşikler

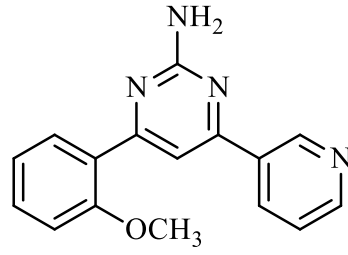
Çalışma genel olarak 4 bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde metoksi süstitüe azakalkonların, azakalkonlardan 2,4,6-trisüstitüe pirimidinlerin (**1-9**) sentezi gerçekleştirildi ve bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle tayin edildi. Çalışmanın ikinci bölümünde pirimidin bileşiklerinin değişik sayıda karbon içeren (C<sub>5</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>15</sub>) *N*-alkil türevlerinin (**2a-c-9a-c**) sentezi gerçekleştirildi ve yine yapıları spektroskopik yöntemlerle desteklendi. Tez çalışmasının üçüncü bölümünde pirimidinlerden (**1-9**) yola çıkılarak *N*-β-D-glikopiranosid türevleri (**10-18**) sentezlendi. Sentezlenen pirimidin türevi bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle tayin edildi. Tez çalışmasının son kısmında *N*-β-D-glikopiranosid bileşiklerinden (**10-18**) 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-glikopiranosid türevi bileşikleri (**19-27**) sentezlendi. Bileşik yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bileşiklerin yapısının aydınlatılmasında NMR (<sup>1</sup>H-NMR, APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY), LC-MS/MS ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılmıştır. Ayrıca NMR spektroskopisinde elde edilen veriler ACD NMR programı kullanılarak desteklenmiştir (ACD,2011). Çalışmanın son bölümünde ise biyolojik aktivite testleri yapılarak sentezlenen 45 adet bileşiğin DPPH radikal temizleme, demir indirgeme antioksidan güç (FRAP), sıvı dilüsyon/ MİK antimikrobiyal aktivite ve rahim ağzı kanser hücresi (HeLA) ve sıçan beyin tümörü hücresine (C6) karşı antikanser (antiproliferatif) özellikleri incelendi. Tez çalışması kapsamında 9 adet pirimidin (**1-9**), 18 adet alkil türevi (**2a-c-9a-c**), 9 adet glikopiranosid türevi (**10-18**) ve 9 adette tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-glikopiranosid türevi (**19-27**) olmak üzere toplam 45 adet bileşik sentezlendi. Bu bileşiklerden **4**, **7** ve **9** nolu 3 adet pirimidin bileşiği literatürde mevcut olup (Sunduru, 2006; Tao, 2012; Kachroo, 2014), geriye kalan 42 adet bileşik ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Alkil türevi bileşiklerin, glikopiranosidlerin ve tetraasetil glikopiranosidlerin numaralandırılması başlangıç pirimidinleri temel alınarak yapıldı. Böylelikle pirimidinler ve onlardan sentezlenen bileşikler arasındaki spektroskopik farklılıklar kolaylıkla belirlendi. Bileşiklere ait molekül formülleri ve adlandırmaları aşağıdaki şekildedir.

## 1-9 Nolu Bileşikler



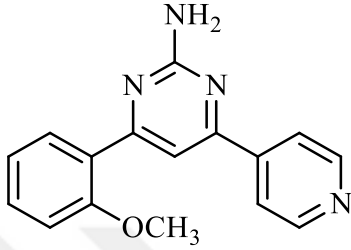
2-amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin

(1)



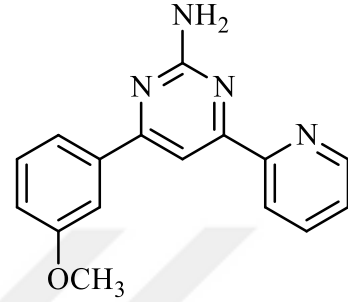
2-amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin

(2)



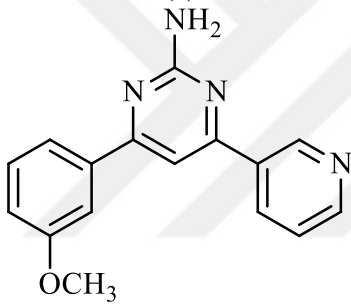
2-amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin

(3)



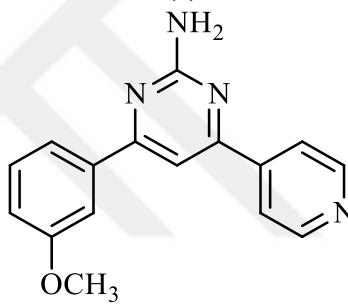
2-amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin

(4)



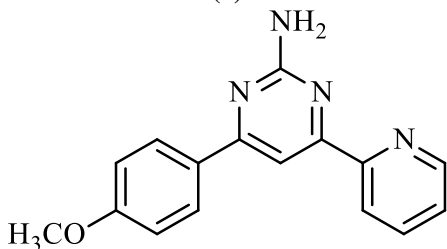
2-amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin

(5)



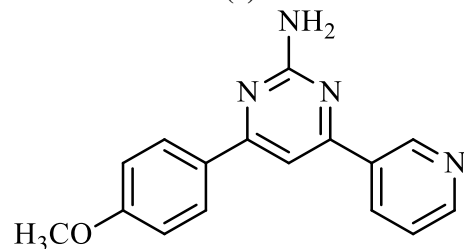
2-amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin

(6)



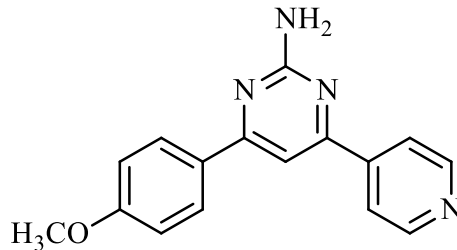
2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin

(7)



2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin

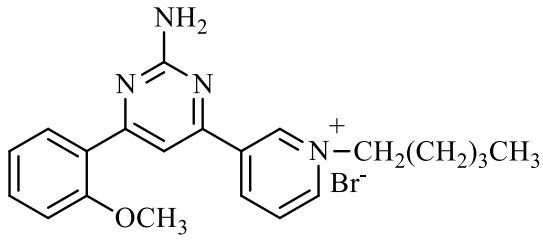
(8)



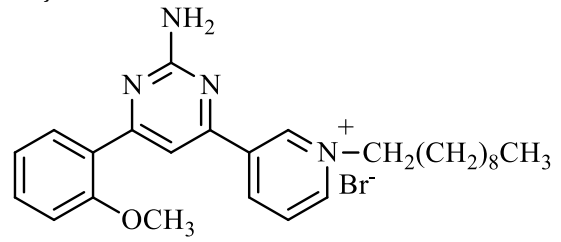
2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin

(9)

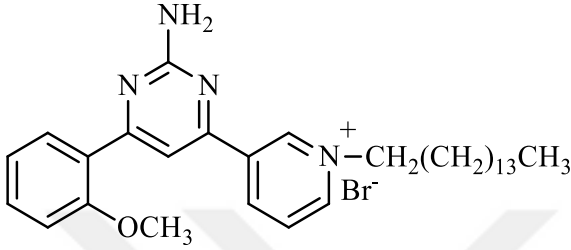
## 2a-9c Nolu Bileşikler



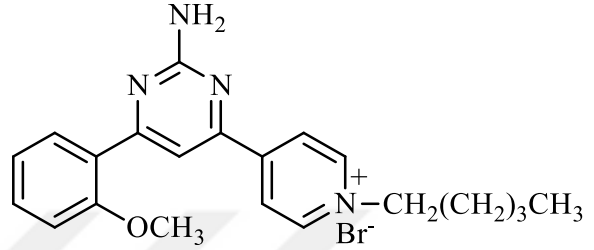
3-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür  
(2a)



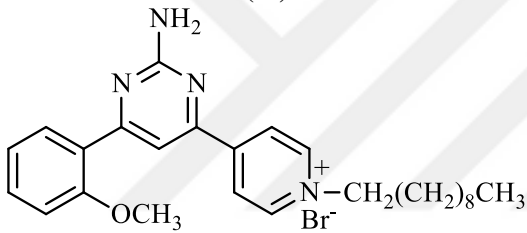
3-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür  
(2b)



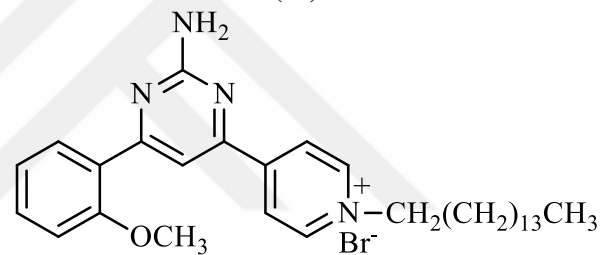
3-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür  
(2c)



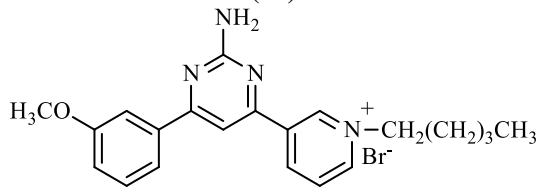
4-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür  
(3a)



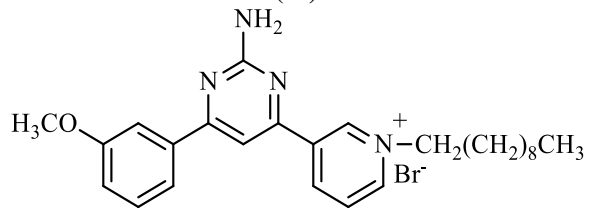
4-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür  
(3b)



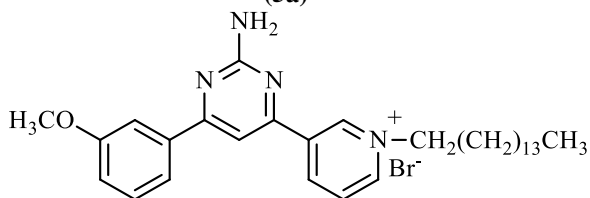
4-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür  
(3c)



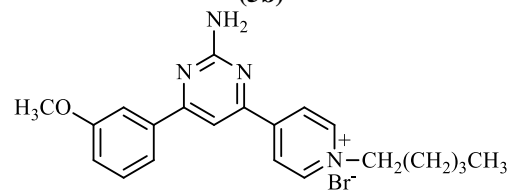
3-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür  
(5a)



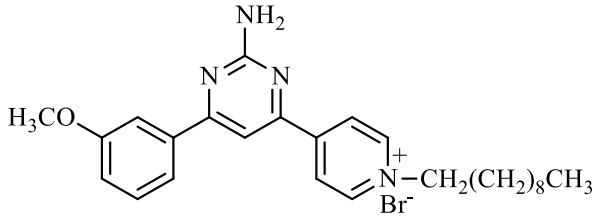
3-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür  
(5b)



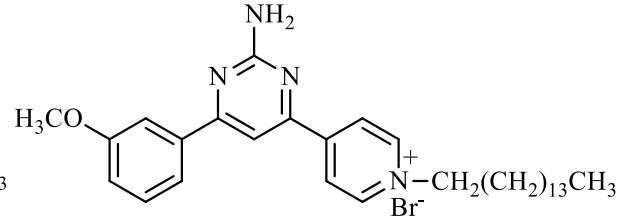
3-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür  
(5c)



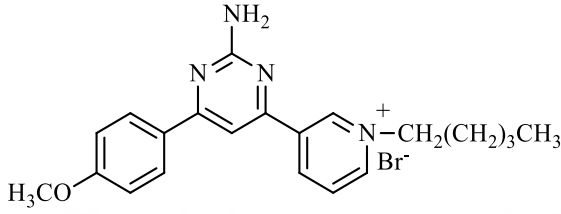
4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür  
(6a)



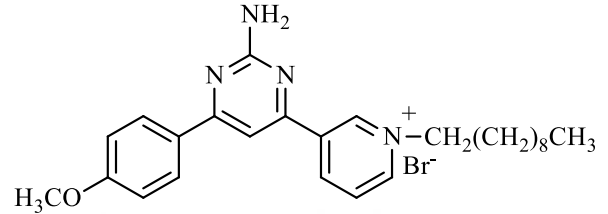
4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür  
(6b)



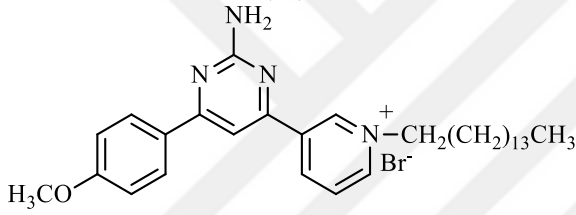
4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür  
(6c)



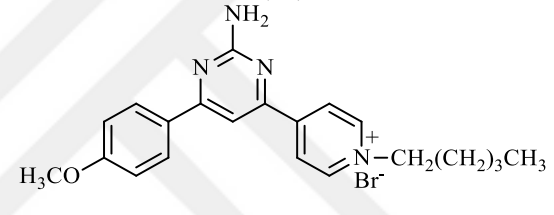
3-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-3-il]-1-pentilpiridinyum bromür  
(8a)



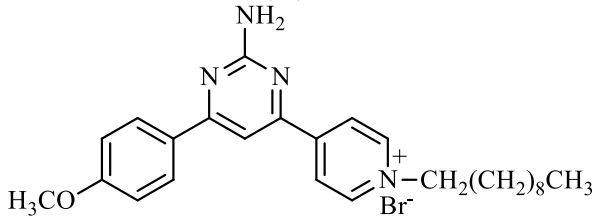
3-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-3-il]-1-dekilpiridinyum bromür  
(8b)



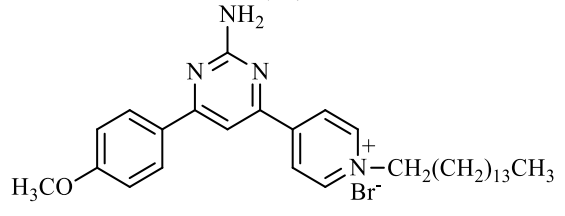
3-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-3-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür  
(8c)



4-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür  
(9a)

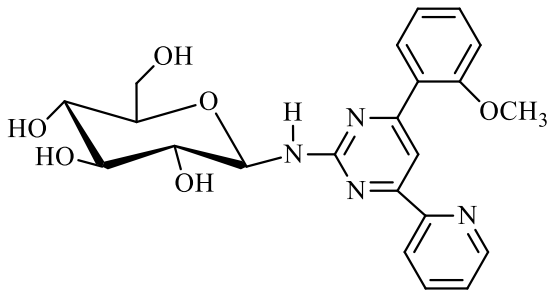


4-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür  
(9b)

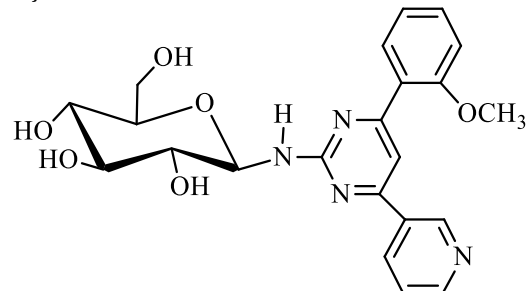


4-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür  
(9c)

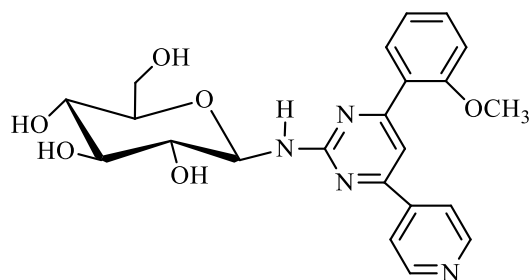
#### 10-18 Nolu Bileşikler



*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-2-il]pirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin  
(10)

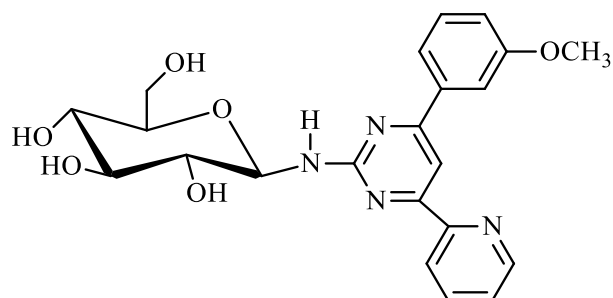


*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-3-il]pirimidin-2-il]-D-glukopiranosilamin  
(11)



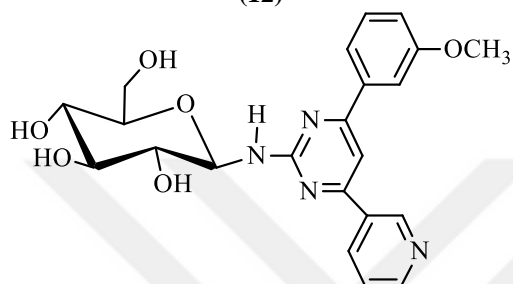
*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-  
β-D-glukopiranosilamin

(12)



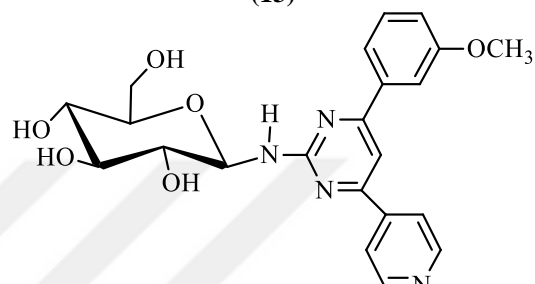
*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]-β-  
D-glukopiranosilamin

(13)



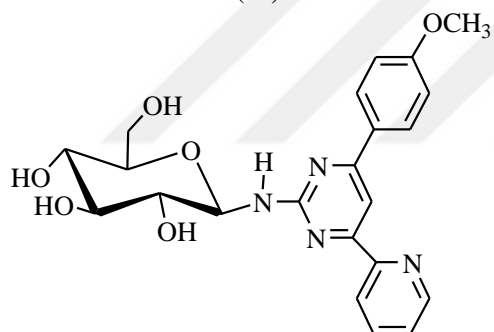
*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-  
β-D-glukopiranosilamin

(14)



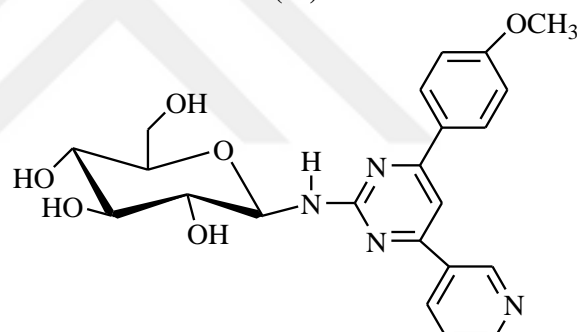
*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-β-  
D-glukopiranosilamin

(15)



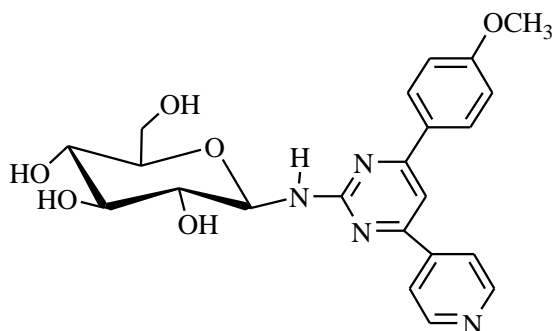
*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]-  
β-D-glukopiranosilamin

(16)



*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-  
D-glukopiranosilamin

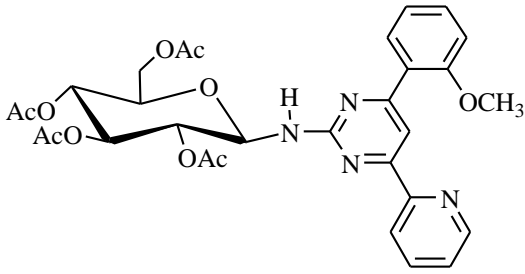
(17)



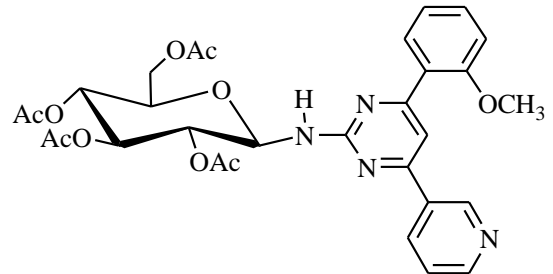
*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin

(18)

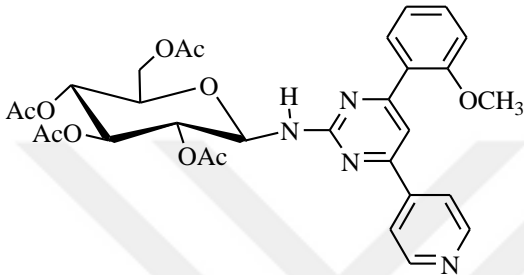
## 19-27 Nolu Bileşikler



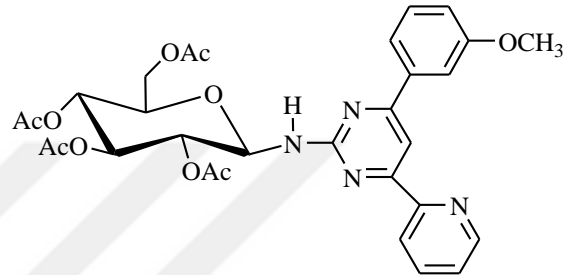
2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin  
(19)



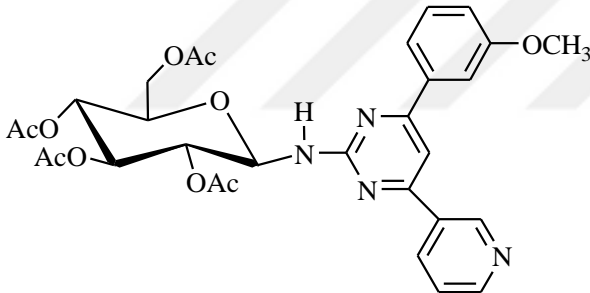
2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin  
(20)



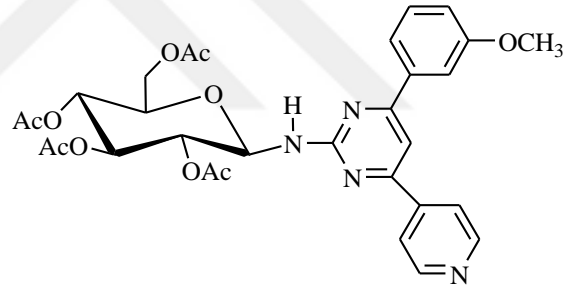
2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin  
(21)



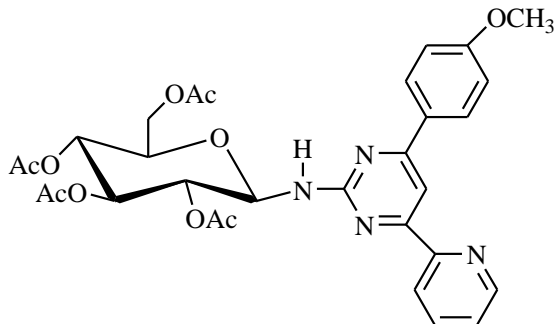
2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin  
(22)



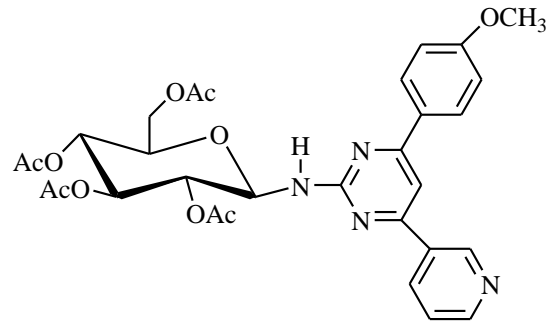
2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin  
(23)



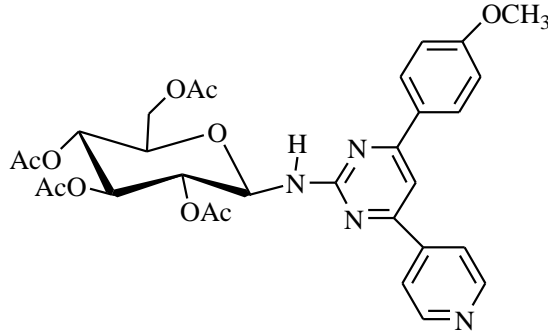
2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin  
(24)



2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin  
(25)



2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin  
(26)



2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-β-*D*-glukopiranosilamin  
(27)

### 3.2. Sentezlenen 1-9 Nolu Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, R<sub>f</sub>, NMR, IR ve LC-MS/MS Değerleri

**1 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 1-5'te verilmiştir.

Verim (%): 69; Erime noktası (°C): 170-172; R<sub>f</sub>: 0.40 (Hekzan-Dietileter: 1:2)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3297, 3169, 3004, 1626, 1604, 1536, 1453, 1247, 751, 745.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=8.2 (s, 1H, H-5); δ= 7.0 (d, *J*= 8.1 Hz, H-3'); δ= 7.4 (dt, *J*=8.1/ 1.4 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, *J*=7.7 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.8 (m, 1H, H-6'); δ= 8.7 (d, *J*=5.5 Hz, 1H, H-3''); δ= 7.3 (t, *J*=5.8 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.8 (m, 1H, H-5''); δ= 8.3 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H-6''); δ=5.2 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.3 (C-2), 155.1 (C-4), 109.3 (C-5), 163.7 (C-6), 127.4 (C-1'), 166.0 (C-2'), 111.4 (C-3'), 130.6 (C-4'), 120.8 (C-5'), 131.1 (C-6'), 157.7 (C-1''), 149.4 (C-3''), 121.7 (C-4''), 136.8 (C-5''), 124.7 (C-6''), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=278g/mol; 301(100) [M+Na]<sup>+</sup>, 279 (30) [M+1]<sup>+</sup>.

**2 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 6-10'da verilmiştir.

Verim (%): 70; Erime noktası (°C): 96-98; R<sub>f</sub>: 0.47 (Hekzan-Dietileter: 1:2)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3277, 3080, 1660, 1543, 1244, 1023, 754, 633.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.7 (s, 1H, H-5); δ= 7.1 (d, *J*= 8.4 Hz, H-3'); δ= 7.5 (m, 1H, H-4'); δ= 7.1 (dt, *J*=7.5/1.0 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.9 (dd, *J*=7.5/1.8 Hz, 1H, H-6'); δ= 9.3 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, H-2''); δ= 8.7 (dd, *J*=54.9/1.8 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.4 (m, 1H, H-5''); δ= 8.4 (dq, *J*=8.1/2.3/1.8 Hz, 1H, H-6''); δ=5.3 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 165.4 (C-2), 157.7 (C-4), 108.9 (C-5), 163.5 (C-6), 133.6 (C-1'), 165.3 (C-2'), 111.6 (C-3'), 130.7 (C-4'), 121.1 (C-5'), 131.4 (C-6'), 126.9 (C-1''), 151.1 (C-2''), 148.7 (C-4''), 123.5 (C-5''), 134.6 (C-6''), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=278g/mol; 279 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**3 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(2-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 11-15'de verilmiştir.

Verim (%): 68; Erime noktası (°C): 185-187; R<sub>f</sub>: 0.44 (Hekzan-Dietileter: 1:2)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3310, 3141, 2987, 1648, 1578, 1525, 1245, 823, 744, 622.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.7 (s, 1H, H-5); δ= 7.1 (d, J= 8.3 Hz, H-3'); δ= 7.5 (dt, J=8.2/ 1.8 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-5''); δ= 7.9 (d, J=1.8 Hz, 1H, H-6'); δ= 7.9 (d, J=6.0 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 8.8 (d, J=6.1 Hz, 2H, H-3''/5''); δ=5.4 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.5 (C-2), 157.7 (C-4), 109.2 (C-5), 162.4 (C-6), 126.7 (C-1'), 165.8 (C-2'), 111.6 (C-3'), 130.7 (C-4'), 121.1 (C-5'), 131.5 (C-6'), 145.3 (C-1''), 121.2 (C-2''/6''), 150.4 (C-3''/5''), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=278g/mol; 106 (100) [Metoksifenil-1]<sup>+</sup>, 279 (80) [M+1]<sup>+</sup>.

**4 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 16-20' da verilmiştir.

Verim (%): 74; Erime noktası (°C): 157-159; R<sub>f</sub>: 0.53 (Hekzan-Dietileter: 1:2)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3371, 3313, 3184, 2986, 1633, 1538, 1359, 1044, 774.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=8.2 (s, 1H, H-5); δ= 7.4 (bs, 1H, H-2'); δ= 7.1 (dd, J=8.0/ 2.2 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (m, 1H, H-5''); δ= 7.7 (m, 1H, H-6'); δ= 8.7 (d, J=4.5 Hz, 1H, H-3''); δ= 7.4 (m, 1H, H-4''); δ= 7.8 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-5'''); δ= 8.4 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-6''); δ=5.2 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.4 (C-2), 154.7 (C-4), 104.6 (C-5), 164.7 (C-6), 139.0 (C-1'), 119.8 (C-2'), 166.4 (C-3'), 112.1 (C-4'), 129.7 (C-5'), 116.7 (C-6'), 159.9 (C-1''), 149.4 (C-3''), 121.6 (C-4''), 136.9 (C-5''), 124.9 (C-6''), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=278g/mol; 279 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**5 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 21-25'de verilmiştir.

Verim (%): 73; Erime noktası (°C): 164-166; R<sub>f</sub>: 0.41 (Hekzan-Dietileter: 1:3)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3385, 3263, 1636, 1556, 1527.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.5 (s, 1H, H-5); δ= 7.4 (s, 1H, H-2'); δ= 7.1 (dd, *J*=8.5/ 2.4 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.5 (m, 1H, H-5'); δ= 7.7 (m, 1H, H-6'); δ= 9.3 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, H-2''); δ= 8.8 (dd, , *J*=4.9/1.5 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.6 (m, 1H, H-5''); δ= 8.4 (dt, *J*=7.7/1.8 Hz, 1H, H-6''); δ=5.2 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.5 (C-2), 160.0 (C-4), 104.2 (C-5), 163.6 (C-6), 138.6 (C-1'), 123.7 (C-2'), 166.6 (C-3'), 112.3 (C-4'), 129.8 (C-5'), 116.7 (C-6'), 133.4 (C-1''), 150.9 (C-2''), 148.2 (C-4''), 115.5 (C-5''), 134.8 (C-6''), 55.0 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=278g/mol; 106 (100) [Metoksifenil-1]<sup>+</sup>, 279 (18) [M+1]<sup>+</sup>.

**6 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(3-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 26-30'da verilmiştir.

Verim (%): 59; Erime noktası (°C): 154-156; R<sub>f</sub>: 0.52 (Hekzan-Dietileter: 1:2)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3502, 3324, 3077, 1632, 1560, 1531, 1260, 778.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.5 (s, 1H, H-5); δ= 7.6 (bs, H-2'); δ= 7.1 (dd, *J*=8.3/ 2.6 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (t, *J*=7.7 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.6 (m, 1H, H-6'); δ= 7.9 (d, *J*=6.3 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 8.8 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, H-3''/5''); δ=5.3 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/ CD<sub>3</sub>OD, ppm): 164.0 (C-2), 160.5 (C-4), 104.9 (C-5), 164.0 (C-6), 139.0 (C-1'), 119.0 (C-2'), 167.3 (C-3'), 112.8 (C-4'), 130.3 (C-5'), 117.1 (C-6'), 145.6 (C-1''), 121.6 (C-2''/6''), 150.7 (C-3''/5''), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=278g/mol; 125 (100) [Pyr+2Na+1]<sup>+</sup>, 279 (23) [M+1]<sup>+</sup>.

**7 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 31-35'te verilmiştir.

Verim (%): 61; Erime noktası (°C): 208-210; R<sub>f</sub>: 0.47 (Hekzan-Dietileter: 1.5:2.5)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3326, 3185, 1643, 1606, 1561, 1531, 1360, 1256, 1231, 787.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=8.1 (s, 1H, H-5); δ= 8.1 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 7.0 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 8.7 (d, *J*=4.0 Hz, 1H, H-3''); δ= 7.4 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.8 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-5''); δ= 8.3 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-6''); δ=5.3 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 161.9 (C-2), 163.4 (C-4), 103.7 (C-5), 164.4 (C-6), 129.8 (C-1'), 128.9 (C-2'/6'), 166.3 (C-4'), 114.3 (C-3'/5'), 154.9 (C-1''), 149.3 (C-3''), 121.5 (C-4''), 137.1 (C-5''), 125.0 (C-6''), 55.6 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=278g/mol; 109 (100) [Metoksibenzen+1], 279 (70) [M+1]<sup>+</sup>.

**8 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 36-40'da verilmiştir.

Verim (%): 77; Erime noktası (°C): 161-163; R<sub>f</sub>: 0.50 (Hekzan-Dietileter: 1:3)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3457, 3328, 3210, 3188, 1644, 1540, 1515, 1364, 1240, 1023, 803.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.5 (s, 1H, H-5); δ= 8.1 (d, J=8.8 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 7.1 (d, J=8.8 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 9.3 (d, J=2.0 Hz, 1H, H-2''); δ= 8.8 (dd, J=4.8/1.6 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.5 (t, J=8.0 Hz, 1H, H-5''); δ= 8.4 (dt, J=8.0/2.0 Hz, 1H, H-6''); δ=5.2 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 161.9 (C-2), 163.6 (C-4), 103.5 (C-5), 163.3 (C-6), 133.5 (C-1'), 128.9 (C-2'/6'), 166.1 (C-4'), 114.3 (C-3'/5'), 130.0 (C-1''), 151.1 (C-2''), 148.4 (C-4''), 123.7 (C-5''), 134.5 (C-6''), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=278g/mol; 106 (100) [Metoksifenil-1]<sup>+</sup>, 279 (12) [M+1]<sup>+</sup>.

**9 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(4-metoksifenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 41-45'te verilmiştir.

Verim (%): 67; Erime noktası (°C): 206-207; R<sub>f</sub>: 0.45 (Hekzan-Dietileter: 1.5:2.5)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3326, 3188, 1643, 1606, 1581, 1561, 1531.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.5 (s, 1H, H-5); δ= 8.1 (d, J=8.8 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 7.0 (d, J=8.8 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 7.9 (d, J=6.4 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 8.8 (d, J=6.4 Hz, 2H, H-3''/5''); δ=5.2 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.2(C-2), 162.1 (C-4), 103.7 (C-5), 162.1 (C-6), 129.4 (C-1'), 128.7 (C-2'/6'), 114.3 (C-3'/5'), 166.4 (C-4'), 145.5 (C-1''), 121.2 (C-2''/6''), 150.2 (C-3''/5''), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=278g/mol; 217 (100) [M-metoksifenil-NH<sub>2</sub>+K+Na]<sup>+</sup>, 279(70) [M+1]<sup>+</sup>.

### 3.3. Sentezlenen 2a-9c Nolu Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, R<sub>f</sub>, NMR, IR ve LC-MS/MS Değerleri

**2a Bileşiği:** 3-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 46-49'da verilmiştir.

Verim (%): 60; Erime noktası (°C): Yağımsı; R<sub>f</sub>: 0.30 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3443, 3322, 3184, 3075, 2931, 2863, 1638, 1599, 1572, 1540, 1247, 756.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.1 (d, *J*= 8.2 Hz, H-3'); δ= 7.5 (td, *J*=7.9/1.8 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-5''); δ= 7.9 (dd, *J*=7.8/1.8 Hz, 1H, H-6'); δ= 9.8 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, H-2''); δ= 9.6 (bs, 1H, H-4''); δ= 8.3 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, H-5''); δ= 9.0 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-6''); δ= 5.1 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.1 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.5-1.4 (m, 4H, H-3'''- 4'''); δ= 0.9 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, H-5'''); δ=5.4 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 158.0 (C-2), 156.8 (C-4), 109.0 (C-5), 163.3 (C-6), 125.7 (C-1'), 166.9 (C-2'), 111.7 (C-3'), 130.8 (C-4'), 121.1 (C-5'), 131.3 (C-6'), 138.3 (C-1''), 142.3 (C-2''), 142.7 (C-4''), 128.7 (C-5''), 146.1 (C-6''), 62.8 (C-1'''), 31.7 (C-2'''), 28.0 (C-3'''), 22.1 (C-4'''), 13.8 (C-5'''), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=428(<sup>79</sup>Br)g/mol/430(<sup>81</sup>Br)g/mol; 349 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 350 (25) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.

**2b Bileşiği:** 3-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 50-54'de verilmiştir.

Verim (%): 80; Erime noktası (°C): 146-148; R<sub>f</sub>: 0.60 (Etilasetat-Metanol:2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3449, 3322, 3183, 3073, 2923, 2853, 1638, 1599, 1569, 1540, 1249, 750.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.0 (d, *J*= 8.0 Hz, H-3'); δ= 7.4 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-5''); δ= 7.9 (bs, 1H, H-6'); δ= 9.7 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, H-2''); δ= 9.6 (m, 1H, H-4''); δ= 8.3 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, H-5''); δ= 9.0 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-6''); δ= 5.1 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.1 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.3-1.2 (m, 14H, H-3'''- 9'''); δ= 0.9 (t, *J*=6.5 Hz, 3H, H-10'''); δ=5.6 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 158.0 (C-2), 156.8 (C-4), 109.0 (C-5), 163.3 (C-6), 125.8 (C-1'), 166.8 (C-2'), 111.7 (C-3'), 130.8 (C-4'), 121.0 (C-5'), 132.2 (C-6'), 138.1 (C-1''), 142.4 (C-2''), 142.8 (C-4''), 128.7 (C-5''), 145.8 (C-6''), 62.7 (C-1'''), 32.0 (C-2'''), 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 26.1, 22.6 (C-3'''-9'''), 14.1 (C-10'''), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=498(<sup>79</sup>Br)g/mol/500(<sup>81</sup>Br)g/mol; 419 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 420 (85) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.

**2c Bileşiği:** 3-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 55-58'de verilmiştir.

Verim (%): 55; Erime noktası (°C): 153-155; R<sub>f</sub>: 0.52 (Etilasetat-Metanol:2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3451, 3323, 3183, 3073, 3003, 2920, 2851, 1639, 1599, 1571, 1540, 1250, 749.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.1 (d, *J*= 8.2 Hz, H-3'); δ= 7.5 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.9 (bs, 1H, H-6'); δ= 9.9 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, H-2''); δ= 9.6 (bs 1H, H-4''); δ= 8.3 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, H-5''); δ= 9.0 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-6''); δ= 5.2 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.1 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.5-1.3 (m, 24H, H-3'''- 14'''); δ= 0.9 (t, *J*=6.0 Hz, 3H, H-15'''); δ=5.4 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 158.0 (C-2), 156.7 (C-4), 109.0 (C-5), 163.4 (C-6), 125.8 (C-1'), 167.1 (C-2'), 111.7 (C-3'), 130.8 (C-4'), 121.1 (C-5'), 132.2 (C-6'), 138.3 (C-1''), 142.2 (C-2''), 142.6 (C-4''), 128.6 (C-5''), 146.1 (C-6''), 62.8 (C-1'''), 32.0 (C-2'''), 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.1, 26.1, 22.7 (C-3'''-14'''), 14.1 (C-15'''), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=568(<sup>79</sup>Br)g/mol/570(<sup>81</sup>Br)g/mol; 489 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 490 (95) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br +1]<sup>+</sup>.

**3a Bileşiği:** 4-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 59-62'de verilmiştir.

Verim (%): 55; Erime noktası (°C): 82-84; Rf:0.39 (Etilasetat-Metanol:2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3324, 3205, 2956, 2932, 2863, 1637, 1581, 1541, 1450, 1360, 1247,1014, 769.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.0 (d, *J*= 8.2 Hz, H-3'); δ= 7.5 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.9 (m, 1H, H-6'); δ= 8.6 (d, *J*=5.5 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.3 (d, *J*=5.0 Hz, 2H, H-3''/5''); δ= 4.9 (t, *J*=5.1 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4 (bs, 4H, H-3'''- 4'''); δ= 0.9 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, H-5'''); δ=5.6 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 163.5 (C-2), 157.8 (C-4), 109.7 (C-5), 157.1 (C-6), 125.6 (C-1'), 167.1 (C-2'), 111.6 (C-3'), 130.5 (C-4'), 121.0 (C-5'), 145.0 (C-6'), 153.3 (C-1''), 132.2 (C-2''/6''), 125.4 (C-3''/5''), 61.8 (C-1'''), 31.3 (C-2'''), 28.0 (C-3'''), 22.0 (C-4'''), 13.6 (C-5'''), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=428(<sup>79</sup>Br)g/mol/430(<sup>81</sup>Br)g/mol; 349 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

**3b Bileşiği:** 4-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 63-66'da verilmiştir.

Verim (%): 75; Erime noktası (°C): 88-90; Rf:0.38 (Etilasetat-Metanol:3:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3322, 3193, 2923, 2853, 1637, 1540, 1447, 1248, 1017, 754.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.1 (d, *J*= 8.2 Hz, H-3'); δ= 7.5 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.9 (m, 1H, H-6'); δ= 8.7 (d, *J*=6.6 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.3 (d, *J*=6.6 Hz, 2H, H-3''/5''); δ= 4.9 (t, *J*=7.4 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4-1.3 (m, 14H, H-3'''- 9'''); δ= 0.9 (t, *J*=6.6 Hz, 3H, H-10'''); δ=5.7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 163.4 (C-2), 158.0 (C-4), 109.0 (C-5), 157.1 (C-6), 125.3 (C-1'), 166.9 (C-2'), 111.6 (C-3'), 130.7 (C-4'), 121.1 (C-5'), 145.1 (C-6'), 153.1 (C-1''), 132.4 (C-2''/6''), 125.4 (C-3''/5''), 61.9 (C-1'''), 31.8 (C-2'''), 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 26.1, 22.6 (C-3'''- C-9'''), 14.0 (C-10'''), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=498(<sup>79</sup>Br)g/mol/500(<sup>81</sup>Br)g/mol; 420 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.

**3c Bileşiği:** 4-[2-amino-6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 67-71'de verilmiştir.

Verim (%): 50; Erime noktası (°C): 101-103; Rf:0.42 (Etilasetat-Metanol:1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3434, 3316, 3198, 3039, 2921, 2849, 1636, 1541, 1247, 750.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.0 (d, *J*= 8.5 Hz, H-3'); δ= 7.5 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.9 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H-6'); δ= 8.6 (d, *J*=6.5 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.6 (d, *J*=6.3 Hz, 2H, H-3''/5''); δ= 5.0 (t, *J*=7.4 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.1 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.3-1.2 (m, 24H, H-3'''- 14'''); δ= 0.9 (t, *J*=6.5 Hz, 3H, H-15'''); δ=5.5 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.5 (C-2), 158.1 (C-4), 109.9 (C-5), 157.0 (C-6), 125.4 (C-1'), 166.9 (C-2'), 111.6 (C-3'), 130.8 (C-4'), 121.1 (C-5'), 145.4 (C-6'), 153.2 (C-1''), 132.4 (C-2''/6''), 125.2 (C-3''/5''), 61.8 (C-1'''), 31.9 (C-2'''), 29.68, 29.67, 29.66, 29.65, 29.64, 29.63, 29.59, 29.50, 29.35, 29.08, 26.12, 22.68 (C-3'''-14'''), 14.1 (C-15'''), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=568(<sup>79</sup>Br)g/mol/570(<sup>81</sup>Br)g/mol; 489 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 490 (98) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br +1]<sup>+</sup>.

**5a Bileşiği:** 3-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 72-75'de verilmiştir.

Verim (%): 58; Erime noktası (°C): Yağımsı; Rf:0.47 (Etilasetat-Metanol:1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3329, 3209, 2931, 1634, 1548, 1368, 1267, 1221, 791, 681.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/ CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.7 (bs, H-2'); δ= 7.1 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.5 (t, *J*=7.7 Hz, 1H, H-5''); δ= 7.8 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, H-6'); δ= 9.9 (bs, 1H, H-2''); δ= 9.2 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H-4'') δ= 8.2 (t, *J*=7.7 Hz, 1H, H-5'''); δ= 9.1 (d, *J*=5.9 Hz, 1H, H-6'''); δ= 4.9 (t, *J*=7.3 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.1 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.5-1.4 (m, 4H, H-3'''- 4'''); δ= 1.0 (t, *J*=5.2 Hz, 3H, H-5'''); δ=5.8 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 160.2 (C-2), 158.1 (C-4), 104.7 (C-5), 163.7 (C-6), 137.9 (C-1'), 120.3 (C-2'), 167.6 (C-3'), 112.5 (C-4'), 130.1 (C-5'), 117.7 (C-6'), 138.2 (C-1''), 143.0 (C-2''), 143.5 (4''), 128.6 (C-5''), 145.0 (C-6''), 62.7 (C-1'''), 31.8 (C-2'''), 28.3 (C-3'''), 22.3 (C-4'''), 13.9 (C-5'''), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=428(<sup>79</sup>Br)g/mol/430(<sup>81</sup>Br)g/mol; 279 (10) [M-RBr+1]<sup>+</sup>, 349 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

**5b Bileşiği:** 3-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 76-79'da verilmiştir.

Verim (%): 78; Erime noktası (°C): 79-81; Rf:0.48 (Etilasetat-Metanol:1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3495, 3306, 3176, 2924, 2854, 1625, 1570, 1543, 1463, 1367, 1233, 1040, 788.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/ CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.7 (bs, H-2'); δ= 7.0 (dd, *J*=8.2/2.2 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (t, *J*=7.7 Hz, 1H, H-5''); δ= 7.8 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, H-6'); δ= 9.9 (bs, 1H, H-2''); δ= 9.2 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H-4'') δ= 8.1 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, H-5'''); δ= 9.0 (d, *J*=5.9 Hz, 1H, H-6'''); δ= 4.9 (t, *J*=7.4 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4-1.2 (m, 14H, H-3'''- 9'''); δ= 0.9 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, H-10'''); δ=5.8 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 160.0 (C-2), 157.9 (C-4), 104.4 (C-5), 163.5 (C-6), 137.7 (C-1'), 120.1 (C-2'), 167.3 (C-3'), 112.3 (C-4'), 130.0 (C-5'), 117.5 (C-6'), 137.9 (C-1''), 142.8 (C-2''), 143.3 (4''), 128.4 (C-5''), 144.7 (C-6''), 62.5 (C-1'''), 31.9 (C-2'''), 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 26.1, 22.6 (C-3'''-9'''), 14.0 (C-10'''), 55.8 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=498(<sup>79</sup>Br)g/mol/500(<sup>81</sup>Br)g/mol; 419 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 420 (89) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.

**5c Bileşiği:** 3-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 80-84'de verilmiştir.

Verim (%): 50; Erime noktası (°C): 74-75; Rf:0.42 (Etilasetat-Metanol:2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3334, 3206, 2921, 2851, 1633, 1569, 1570, 1548, 1508, 1465, 1223, 790, 681.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.7 (bs, H-2'); δ= 7.0 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (t, J=7.8 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.8 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-6'); δ= 9.9 (bs, 1H, H-2''); δ= 9.2 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-4'') δ= 8.1 (t, J=7.4 Hz, 1H, H-5''); δ= 9.0 (d, J=5.5 Hz, 1H, H-6''); δ= 4.9 (t, J=7.4 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4-1.2 (m, 24H, H-3'''- 14'''); δ= 0.9 (t, J=5.8 Hz, 3H, H-10'''); δ=5.7 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 159.9 (C-2), 157.9 (C-4), 104.4 (C-5), 163.4 (C-6), 137.7 (C-1'), 120.0 (C-2'), 167.3 (C-3'), 112.2 (C-4'), 129.8 (C-5'), 117.4 (C-6'), 138.0 (C-1''), 142.7 (C-2''), 143.2 (4'''), 128.3 (C-5'''), 144.7 (C-6'''), 62.5 (C-1'''), 31.8 (C-2'''), 29.57, 29.56, 29.53, 29.48, 29.41, 29.27, 29.23, 28.95, 26.01, 22.56, (C-3'''-14'''), 14.0 (C-15'''), 55.6 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=568(<sup>79</sup>Br)g/mol/570(<sup>81</sup>Br)g/mol; 489 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 490 (97) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br +1]<sup>+</sup>.

**6a Bileşiği:** 4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 85-88'de verilmiştir.

Verim (%): 55; Erime noktası (°C): 148-150; Rf:0.37 (Etilasetat-Metanol:2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3327, 3207, 3116, 2957, 2933, 2868, 1638, 1599, 1542, 1362, 1264, 1217, 1029.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.8 (s, 1H, H-5); δ= 7.6 (s, H-2'); δ= 7.1 (dd, J=7.9/2.0 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (t, J=8.0 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.7 (bs, 1H, H-6'); δ= 8.8 (d, J=6.5 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.2 (d, J=6.5 Hz, 2H, H-3''/5''); δ= 4.7 (t, J=7.5 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.1 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.38-1.37 (m, 4H, H-3'''- 4'''); δ= 0.9 (t, J=6.5 Hz, 3H, H-5'''); δ=6.0 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 163.8 (C-2), 160.0 (C-4), 105.2 (C-5), 158.3 (C-6), 137.7 (C-1'), 119.4 (C-2'), 167.9 (C-3'), 112.3 (C-4'), 144.8 (C-5'), 117.3 (C-6'), 153.1 (C-1''), 129.9 (C-2''/6''), 125.6 (C-3''/5''), 61.8 (C-1'''), 31.2 (C-2'''), 28.0 (C-3'''), 21.9 (C-4'''), 13.5 (C-5'''), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=428(<sup>79</sup>Br)g/mol/430(<sup>81</sup>Br)g/mol; 349 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.



**6b Bileşiği:** 4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 89-92'de verilmiştir.

Verim (%): 75; Erime noktası (°C): 125-127; Rf:0.40 (Etilasetat-Metanol:1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3364, 3288, 3181, 3004, 2922, 2851, 1630, 1540, 1449, 1354, 1266, 1042, 835, 777.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.8 (s, 1H, H-5); δ= 7.7 (s, H-2'); δ= 7.1 (dd, J=8.2/2.0 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (t, J=8.1 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.7 (m, 1H, H-6'); δ= 8.8 (d, J=6.8 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.1 (d, J=6.8 Hz, 2H, H-3'''/5'''); δ= 4.7 (t, J=7.5 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4-1.2 (m, 14H, H-3'''- 9'''); δ= 0.9 (t, J=6.5 Hz, 3H, H-10'''); δ=6.0 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 163.7 (C-2), 160.0 (C-4), 105.2 (C-5), 158.3 (C-6), 137.7 (C-1'), 119.8 (C-2'), 167.8 (C-3'), 112.3 (C-4'), 144.8 (C-5'), 117.3 (C-6'), 153.0 (C-1''), 129.9 (C-2''/6''), 125.6 (C-3'''/5'''), 61.8 (C-1'''), 31.7 (C-2'''), 31.5, 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 26.0, 22.5, 28.0 (C-3'''-9'''), 13.8 (C-5'''), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=498(<sup>79</sup>Br)g/mol/500(<sup>81</sup>Br)g/mol; 419 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

**6c Bileşiği:** 4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 93-97'de verilmiştir.

Verim (%): 55; Erime noktası (°C): 205-207; Rf: 0.48 (Etilasetat-Metanol:1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3366, 3267, 3179, 2918, 2849, 1639, 1604, 1541, 1359, 1271, 1030, 786.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.6 (s, 1H, H-5); δ= 7.6 (s, H-2'); δ= 7.0 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.7 (bs, 1H, H-6'); δ= 8.5 (d, J=5.3 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.4 (d, J=5.1 Hz, 2H, H-3'''/5'''); δ= 4.9 (t, J=7.5 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.3-1.2 (m, 24H, H-3'''- 14'''); δ= 0.9 (t, J=6.3 Hz, 3H, H-15'''); δ=5.6 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.5 (C-2), 160.0 (C-4), 105.2 (C-5), 157.9 (C-6), 137.4 (C-1'), 119.9 (C-2'), 167.4 (C-3'), 112.1 (C-4'), 145.1 (C-5'), 117.7 (C-6'), 152.5 (C-1''), 129.9 (C-2''/6''), 125.4 (C-3'''/5'''), 61.8 (C-1'''), 31.9 (C-2'''), 31.7, 29.4, 29.63, 29.62, 29.59, 29.58, 29.54, 29.4, 29.3 29.0, 26.1, 22.6 (C-3'''-14'''), 14.1 (C-15'''), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=568(<sup>79</sup>Br)g/mol/570(<sup>81</sup>Br)g/mol; 489 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 490 (95) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br +1]<sup>+</sup>.

**8a Bileşiği:** 3-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 98-102'de verilmiştir.

Verim (%): 56; Erime noktası ( $^{\circ}\text{C}$ ): 243-245; Rf: 0.30 (Etilasetat-Metanol:1:3).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3461,3367, 3188, 2952, 1651, 1572, 1547, 1509, 1369, 1247, 1018, 823.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.9$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 8.2$  (d,  $J=9.0$ , 2H, H-2'/6');  $\delta= 7.0$  (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, H-3'/5');  $\delta= 9.9$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta= 9.2$  (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta= 8.2$  (t,  $J=6.6$  Hz, 1H, 5'');  $\delta= 9.1$  (d,  $J=5.9$  Hz, 1H, 6'');  $\delta= 4.9$  (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, H-1''');  $\delta= 2.1$  (m, 2H, H-2''');  $\delta= 1.40-1.38$  (m, 4H, H-3'''- 4''');  $\delta= 0.9$  (t,  $J=6.5$  Hz, 3H, H-5''');  $\delta=5.7$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 3.9 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 157.3 (C-2), 162.2 (C-4), 103.5 (C-5), 163.3 (C-6), 128.4 (C-1'), 129.3 (C-2'/6'), 114.1 (C-3'/5'), 166.7 (C-4'), 137.9 (C-1''), 142.7 (C-2''), 143.1 (C-4''), 128.3 (C-5''), 144.5 (C-6''), 62.3 (C-1'''), 31.5 (C-2'''), 28.0 (C-3'''), 22.0 (C-4'''), 13.7 (C-5'''), 55.4 ( $-\text{OCH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=428( $^{79}\text{Br}$ )g/mol/430( $^{81}\text{Br}$ )g/mol; 349 (100) [ $\text{M-}^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ .

**8b Bileşiği:** 3-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Ek Şekil 103-106'da verilmiştir.

Verim (%): 70; Erime noktası ( $^{\circ}\text{C}$ ): 197-199; Rf:0.30 (Etilasetat-Metanol:1:3).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3387, 3284, 3190, 3067, 2922, 2853, 1605, 1590, 1505, 1367, 1247, 1173, 1029, 806.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.9$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 8.2$  (d,  $J=9.0$ , 2H, H-2'/6');  $\delta= 7.0$  (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, H-3'/5');  $\delta= 10.0$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta= 9.2$  (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta= 8.1$  (t,  $J=7.0$  Hz, 1H, 5'');  $\delta= 9.0$  (d,  $J=5.9$  Hz, 1H, 6'');  $\delta= 4.9$  (t,  $J=7.1$  Hz, 2H, H-1''');  $\delta= 2.0$  (m, 2H, H-2''');  $\delta= 1.38-1.23$  (m, 14H, H-3'''- 9''');  $\delta= 0.9$  (t,  $J=6.6$  Hz, 3H, H-10''');  $\delta=5.6$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 3.9 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 157.4 (C-2), 162.3 (C-4), 103.6 (C-5), 163.4 (C-6), 128.5 (C-1'), 129.2 (C-2'/6'), 114.1 (C-3'/5'), 167.0 (C-4'), 138.1 (C-1''), 142.7 (C-2''), 143.1 (C-4''), 128.3 (C-5''), 144.5 (C-6''), 62.4 (C-1'''), 31.8 (C-2'''), 31.7, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 26.0, 22.5 (C-3'''-9'''), 13.9 (C-5'''), 55.4 ( $-\text{OCH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=498( $^{79}\text{Br}$ )g/mol/500( $^{81}\text{Br}$ )g/mol; 419 (100) [ $\text{M-}^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ , 420 (88) [ $\text{M-}^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}+1$ ] $^+$ .

**8c Bileşiği:** 3-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Ek Şekil 107-110'da verilmiştir.

Verim (%): 54; Erime noktası (°C): 210-212; Rf: 0.39 (Etilasetat-Metanol:1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3387, 3284, 3187, 3073, 2916, 2850, 1605, 1546, 1505, 1368, 1246, 1172, 1029, 807.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=8.0 (s, 1H, H-5); δ= 8.3 (d, *J*=8.5, 2H, H-2'/6'); δ= 8.0 (bs, 2H, H-3'/5'); δ= 10.1 (bs, 1H, H-2''); δ= 9.2 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H-4''); δ= 8.1 (t, *J*=7.0 Hz, 1H, 5''); δ= 9.0 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, 6''); δ= 5.0 (t, *J*=7.4 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.1 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.38-1.23 (m, 24H, H-3'''-14'''); δ= 0.9 (t, *J*=6.0 Hz, 3H, H-15'''); δ=5.4 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 157.4 (C-2), 162.3 (C-4), 103.6 (C-5), 163.4 (C-6), 128.5 (C-1'), 129.2 (C-2'/6'), 114.1 (C-3'/5'), 167.0 (C-4'), 138.1 (C-1''), 142.7 (C-2''), 143.1 (C-4''), 128.3 (C-5''), 144.5 (C-6''), 62.4 (C-1'''), 31.8 (C-2'''), 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.7, 28.1, 26.0, 22.7 (C-3'''-14'''), 14.0 (C-15'''), 55.3 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=568(<sup>79</sup>Br)g/mol/570(<sup>81</sup>Br)g/mol; 489 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 490 (96) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.

**9a Bileşiği:** 4-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Ek Şekil 111-115'de verilmiştir.

Verim (%): 62; Erime noktası (°C): 187-189; Rf:0.48 (Etilasetat-Metanol:1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3421, 3274, 3187, 2927, 1580, 1537, 1510, 1362, 1240, 1173, 1024, 812, 785.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.7 (s, 1H, H-5); δ= 8.1 (d, *J*=9.0, 2H, H-2'/6'); δ= 7.0 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 8.7 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.1 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, H-3''/5''); δ= 4.7 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4.-1.3 (m, 4H, H-3'''- 4'''); δ= 0.9 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, H-5'''); δ=5.7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.8 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 162.4 (C-2), 163.7 (C-4), 104.6 (C-5), 157.9 (C-6), 128.6 (C-1'), 129.1 (C-2'/6'), 114.3 (C-3'/5'), 167.6 (C-4')153.3 (C-1''), 144.8 (C-2''/6''), 125.4 (C-3''/5''), 61.9 (C-1'''), 31.2 (C-2'''), 28.0 (C-3'''), 22.0 (C-4'''), 13.6 (C-5'''), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=428(<sup>79</sup>Br)g/mol/430(<sup>81</sup>Br)g/mol; 349 (100) [<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

**9b Bileşiği:** 4-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Ek Şekil 116-119'da verilmiştir.

Verim (%): 80; Erime noktası (°C): 217-219; Rf:0.48 (Etilasetat-Metanol:2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3452, 3325, 3210, 2925, 2852, 1621, 1545, 1512, 1361, 1246, 1171, 1024, 821.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.7 (s, 1H, H-5); δ= 8.1 (d, J=8.8, 2H, H-2'/6'); δ= 7.0 (d, J=8.8 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 8.7 (d, J=6.8 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.1 (d, J=6.5 Hz, 2H, H-3''/5''); δ= 4.7 (t, J=7.5 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.3-1.2 (m, 14H, H-3'''- 9'''); δ= 0.8 (t, J=7.0 Hz, 3H, H-5'''); δ=5.7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 162.4 (C-2), 163.7 (C-4), 104.5 (C-5), 157.9 (C-6), 128.5 (C-1'), 129.0 (C-2'/6'), 114.2 (C-3'/5'), 167.5 (C-4'), 153.3 (C-1''), 144.7 (C-2''/6''), 125.5 (C-3''/5''), 61.8 (C-1'''), 31.7 (C-2'''), 31.5, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 26.0, 22.5 (C-3'''-9'''), 13.9 (C-10'''), 55.3 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=498(<sup>79</sup>Br)g/mol/500(<sup>81</sup>Br)g/mol;420 (100) [<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.

**9c Bileşiği:** 4-[2-amino-6-(4-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Ek Şekil 120-123'de verilmiştir.

Verim (%): 55; Erime noktası (°C): 181-183; Rf:0.50 (Etilasetat-Metanol:1:2).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3425, 3281, 3193, 2916, 2849, 1606, 1539, 1511, 1364, 1242, 1176, 1026, 812.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.5 (s, 1H, H-5); δ= 8.1 (d, J=8.6, 2H, H-2'/6'); δ= 7.0 (d, J=8.5 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 8.7 (d, J=5.7 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.1 (d, J=6.0 Hz, 2H, H-3''/5''); δ= 4.7 (t, J=7.3 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.3-1.2 (m, 24H, H-3'''- 14'''); δ= 0.8 (t, J=6.8 Hz, 3H, H-15'''); δ=5.7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 162.4 (C-2), 163.8 (C-4), 104.6 (C-5), 158.0 (C-6), 128.7 (C-1'), 129.0 (C-2'/6'), 114.3 (C-3'/5'), 167.7 (C-4'), 153.5 (C-1''), 144.8 (C-

2"/6"), 125.6 (C-3"/5"), 61.9 (C-1"), 31.8 (C-2"), 31.6, 29.58, 29.55, 29.54, 29.49, 29.40, 29.27, 29.26, 29.25, 28.92, 26.05, 22.57 (C-3"-14"), 13.9 (C-15"), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=568(<sup>79</sup>Br)g/mol/570(<sup>81</sup>Br)g/mol; 489 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 490 (94) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.

### 3.4. Sentezlenen 10-18 Nolu Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, R<sub>f</sub>, NMR, IR ve LC-MS/MS Değerleri

**10 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 124-127'de verilmiştir.

Verim (%): 56; Erime noktası (°C): 132-134; R<sub>f</sub>: 0.73 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3332, 2923, 1541, 1360, 1246, 1014, 754.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=8.2 (s, 1H, H-5); δ= 7.2 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-3'); δ= 7.5 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.9 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-6'); δ= 8.7 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H, H-3"); δ= 7.4 (t, *J*= 4.0 Hz, 1H, H-4"); δ= 8.0 (dd, *J*= 8.0/4.0 Hz, 1H, H-5"); δ= 8.5 (8.0, 1H, H-6"); δ=5.5 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-1"); δ= 3.4-3.6 (m, 4H, H-2"/H-3"/H-4"/ H-5"); δ= 3.9 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H, H-6a"); δ= 3.7 (dd, *J*= 12.0/4.0 Hz, 1H, H-6b"); δ=3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): 162.4 (C-2), 152.1 (C-4), 109.1 (C-5), 158.0 (C-6), 126.9 (C-1'), 163.1 (C-2'), 111.4 (C-3'), 130.5 (C-4'), 120.4 (C-5'), 131.2 (C-6'), 154.8 (C-1"), 148.9 (C-3"), 125.0 (C-4"), 137.3 (C-5"), 122.0 (C-6"), 82.6 (C-1"), 70.5 (C-2"), 78.0 (C-3"), 73.0 (C-4"), 77.9 (C-5"), 61.5 (C-6"), 54.8 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=440g/mol; 263 (69) [M-(NH-Glikoz)]<sup>+</sup>, 325 (100) [M-(NH-Glikoz)+Na+K]<sup>+</sup>, 441 (10) [M+1]<sup>+</sup>, 463 (12) [M+Na]<sup>+</sup>.

**11 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 128-131'de verilmiştir.

Verim (%): 61; Erime noktası (°C): 60-62; R<sub>f</sub>: 0.77 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3319, 2919, 1584, 1542, 1356, 1245, 1076, 1016, 757.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.6 (s, 1H, H-5); δ= 7.0 (bs, 1H, H-3'); δ= 7.4 (m, 1H, H-4'); δ= 7.0 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.8 (bs, 1H, H-6'); δ= 9.1 (s, 1H, H-2"); δ= 8.5 (bs, 1H, H-4"); δ= 7.4 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H, H-5"); δ= 8.3 (bs, 1H, H-6"); δ=5.5 (d, *J*= 8.8

Hz, 1H, H-1''');  $\delta$ = 3.4-3.6 (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/ H-5''');  $\delta$ = 3.9 (d,  $J$ = 12.3 Hz, 1H, H-6a''');  $\delta$ =3.7 (dd,  $J$ = 11.8/5.2 Hz, 1H, H-6b''');  $\delta$ =3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): 162.4 (C-2), 157.9 (C-4), 108.6 (C-5), 161.4 (C-6), 126.3 (C-1'), 162.3 (C-2'), 111.3 (C-3'), 130.5 (C-4'), 120.4 (C-5'), 131.3 (C-6'), 133.6 (C-1''), 149.9 (C-2''), 147.4 (C-4''), 120.4 (C-5''), 135.2 (C-6''), 82.5 (C-1'''), 70.4 (C-2'''), 78.0 (C-3'''), 73.0 (C-4'''), 77.8 (C-5'''), 61.5 (C-6'''), 54.8 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=440g/mol; 463 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 464 (97) [M+Na+1]<sup>+</sup>.

**12 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 132-135'de verilmiştir.

Verim (%): 71; Erime noktası (°C): 154-158; R<sub>f</sub>: 0.54 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3304, 2905, 1582, 1538, 1358, 1245, 1015, 826, 757.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta$ =7.9 (s, 1H, H-5);  $\delta$ = 7.2 (d,  $J$ = 8.5 Hz, 1H, H-3');  $\delta$ = 7.5 (t,  $J$ = 8.0 Hz, 1H, H-4');  $\delta$ = 7.1 (t,  $J$ = 7.5 Hz, 1H, H-5'');  $\delta$ = 8.0 (d,  $J$ = 7.8 Hz, 1H, H-6');  $\delta$ = 8.1 (d,  $J$ = 5.8 Hz, 1H, H-2'');  $\delta$ = 8.7 (d,  $J$ = 5.0 Hz, 1H, H-3''');  $\delta$ = 8.7 (d,  $J$ = 5.0 Hz, 1H, H-5''');  $\delta$ = 8.1 (d,  $J$ = 5.8 Hz, 1H, H-6''');  $\delta$ =5.5 (d,  $J$ = 9.0 Hz, 1H, H-1''');  $\delta$ = 3.4-3.6 (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/ H-5''');  $\delta$ = 3.9 (dd,  $J$ = 12.0/2.0 Hz, 1H, H-6a''');  $\delta$ =3.7 (dd,  $J$ = 11.9/5.2 Hz, 1H, H-6b''');  $\delta$ =4.0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): 165.9 (C-2), 161.7 (C-4), 109.1 (C-5), 158.2 (C-6), 126.7 (C-1'), 162.7 (C-2'), 111.8 (C-3'), 130.5 (C-4'), 120.6 (C-5'), 131.4 (C-6'), 146.1 (C-1''), 121.4 (C-2''), 149.5 (C-3''), 149.5 (C-5''), 121.4 (C-6''), 82.6 (C-1'''), 70.7 (C-2'''), 78.0 (C-3'''), 73.1 (C-4'''), 78.0 (C-5'''), 61.7 (C-6'''), 55.0 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=440g/mol; 263 (100) [M-(NH-Glikoz)]<sup>+</sup>, 441 (65) [M+1]<sup>+</sup>, 463 (32) [M+Na]<sup>+</sup>.

**13 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 136-139'da verilmiştir.

Verim (%): 72; Erime noktası (°C): 94-96; R<sub>f</sub>: 0.58 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3321, 2928, 1572, 1546, 1360, 1077, 1010, 779.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta$ =8.1 (s, 1H, H-5);  $\delta$ = 7.5 (bs, 1H, H-2');  $\delta$ = 7.1 (t,  $J$ = 8.0 Hz, 1H, H-4');  $\delta$ = 7.8 (m, 1H, H-5'');  $\delta$ = 7.8 (bs, 1H, H-6');  $\delta$ = 8.7 (bs, 1H, H-3''');  $\delta$ = 7.4 (t,  $J$ = 7.3 Hz, 1H, H-4''');  $\delta$ = 8.0 (t,  $J$ = 7.0 Hz, 1H, H-5''');  $\delta$ = 8.5 (d,  $J$ = 7.0 Hz, 1H,

H-6");  $\delta=5.5$  (d,  $J= 8.6$  Hz, 1H, H-1");  $\delta= 3.4-3.6$  (m, 4H, H-2"/H-3"/H-4"/ H-5");  $\delta= 3.9$  (s, 1H, H-6a");  $\delta= 3.7$  (dd,  $J= 11.2/4.2$  Hz, 1H, H-6b");  $\delta=4.0$  (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): 162.7 (C-2), 164.3 (C-4), 104.1 (C-5), 148.4 (C-6), 138.9 (C-1'), 119.3 (C-2'), 166.1 (C-3'), 112.1 (C-4'), 129.4 (C-5'), 116.5 (C-6'), 160.3 (C-1"), 148.9 (C-3"), 121.8 (C-4"), 137.3 (C-5"), 125.1 (C-6"), 82.8 (C-1""), 70.7 (C-2""), 78.1 (C-3""), 73.1 (C-4""), 78.0 (C-5""), 61.7 (C-6""), 54.6 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=440g/mol; 157 (100) [M-(metoksifenil+NH-Glikoz)+2]<sup>+</sup>, 263 (45) [M-(NH-Glikoz)]<sup>+</sup>, 441 (25) [M+1]<sup>+</sup>, 463 (15) [M+Na]<sup>+</sup>.

**14 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 140-143'de verilmiştir.

Verim (%): 77; Erime noktası (°C): 130-132; R<sub>f</sub>: 0.67 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3319, 2910, 1574, 1547, 1355, 1265, 1077, 1019, 781.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta=7.7$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 7.4$  (t,  $J= 7.8$  Hz, 1H, H-2');  $\delta= 7.1$  (d,  $J= 7.0$  Hz, 1H, H-4');  $\delta= 7.6$  (m, 1H, H-5");  $\delta= 7.8$  (m, 1H, H-6');  $\delta= 9.3$  (bs, 1H, H-2");  $\delta= 8.7$  (bs, 1H, H-4");  $\delta= 7.7$  (m, 1H, H-5");  $\delta= 8.6$  (d,  $J= 6.8$  Hz, 1H, H-6");  $\delta=5.5$  (d,  $J= 8.8$  Hz, 1H, H-1");  $\delta= 3.4-3.6$  (m, 4H, H-2"/H-3"/H-4"/ H-5");  $\delta=3.9$  (s, 1H, H-6a");  $\delta=3.7$  (dd,  $J= 11.6/5.2$  Hz, 1H, H-6b");  $\delta=3.9$  (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): 104.0 (C-5), 150.6 (C-6), 138.5 (C-1'), 123.8 (C-2'), 112.3 (C-4'), 129.4 (C-5'), 116.4 (C-6'), 147.6 (C-2"), 147.8 (C-4"), 119.4 (C-5"), 135.2 (C-6"), 82.7 (C-1""), 70.7 (C-2""), 78.0 (C-3""), 73.1 (C-4""), 78.1 (C-5""), 61.7 (C-6""), 55.0 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=440g/mol; 157 (100) [M-(metoksifenil+NH-Glikoz)+2]<sup>+</sup>, 441 (72) [M+1]<sup>+</sup>, 463 (11) [M+Na]<sup>+</sup>.

**15 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 144-147'de verilmiştir.

Verim (%): 73; Erime noktası (°C): 145-147; R<sub>f</sub>: 0.58 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3303, 2910, 1540, 1360, 1078, 1023, 776.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta=7.7$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 7.8$  (m, 1H, H-2');  $\delta= 7.1$  (d,  $J= 7.4$  Hz, 1H, H-4');  $\delta= 7.4$  (t,  $J= 7.9$  Hz, 1H, H-5");  $\delta= 7.8$  (m, 1H, H-6');  $\delta= 8.2$  (bs, 1H, H-2");  $\delta= 8.7$  (d,  $J= 4.4$  Hz, 1H, H-3");  $\delta= 8.7$  (d,  $J= 4.4$  Hz, 1H, H-5");  $\delta= 8.2$  (bs, 1H, H-

6");  $\delta=5.5$  (d,  $J= 8.8$  Hz, 1H, H-1");  $\delta= 3.4-3.6$  (m, 4H, H-2"/H-3"/H-4"/ H-5");  $\delta=3.9$  (s, 1H, H-6a");  $\delta= 3.7$  (dd,  $J= 11.6/5.2$  Hz, 1H, H-6b");  $\delta=3.9$  (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): 166.4 (C-2), 161.4 (C-4), 104.2 (C-5), 160.1 (C-6), 138.4 (C-1'), 129.4 (C-2'), 162.8 (C-3'), 119.3 (C-4'), 121.5 (C-5'), 116.4 (C-6'), 145.9 (C-1"), 112.0 (C-2"), 149.4 (C-3"), 149.4 (C-5"), 112.0 (C-6"), 82.6 (C-1""), 70.4 (C-2""), 77.8 (C-3""), 72.9 (C-4""), 78.1 (C-5""), 61.5 (C-6""), 54.5 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=440g/mol; 441 (100) [M+1].

**16 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 148-151'de verilmiştir.

Verim (%): 69; Erime noktası (°C): 232-234; R<sub>f</sub>: 0.54 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3315, 2928, 1579, 1542, 1366, 1235, 1173, 1079, 1012, 833, 783.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta=8.1$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 7.8$  (m, 1H, H-2');  $\delta= 7.1$  (d,  $J= 7.4$  Hz, 1H, H-4');  $\delta= 7.4$  (t,  $J= 7.9$  Hz, 1H, H-5');  $\delta= 7.8$  (m, 1H, H-6');  $\delta= 8.2$  (bs, 1H, H-2");  $\delta= 8.7$  (d,  $J= 4.4$  Hz, 1H, H-3");  $\delta= 8.7$  (d,  $J= 4.4$  Hz, 1H, H-5");  $\delta= 8.2$  (bs, 1H, H-6");  $\delta=5.5$  (d,  $J= 8.8$  Hz, 1H, H-1");  $\delta= 3.4-3.6$  (m, 4H, H-2"/H-3"/H-4"/ H-5");  $\delta=3.9$  (s, 1H, H-6a");  $\delta= 3.7$  (dd,  $J= 11.6/5.2$  Hz, 1H, H-6b");  $\delta=3.9$  (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): 159.4 (C-2), 162.2 (C-4), 103.0 (C-5), 162.7 (C-6), 129.7 (C-1'), 128.5 (C-2'), 113.7 (C-3'), 165.1 (C-4'), 113.7 (C-5'), 128.5 (C-6'), 154.8 (C-1"), 148.9 (C-3"), 121.8 (C-4"), 137.4 (C-5"), 125.1 (C-6"), 82.7 (C-1""), 70.4 (C-2""), 78.1 (C-3""), 73.0 (C-4""), 77.9 (C-5""), 61.5 (C-6""), 54.5 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=440g/mol; 106 (100) [metoksifenil+H]<sup>+</sup>, 169 (80) [M-(metoksifenil+glikoz+H)]<sup>+</sup>, 441 (40) [M+1]<sup>+</sup>.

**17 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 152-155'de verilmiştir.

Verim (%): 63; Erime noktası (°C): 147-149; R<sub>f</sub>: 0.63 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3331, 2910, 1586, 1544, 1514, 1367, 1242, 1173, 1072, 1019, 817.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 8.1$  (d,  $J= 8.8$  Hz, 1H, H-2');  $\delta= 7.0$  (d,  $J= 8.8$  Hz, 1H, H-3');  $\delta= 7.0$  (d,  $J= 8.8$  Hz, 1H, H-5');  $\delta= 8.1$  (d,  $J= 8.8$  Hz, 1H, H-6');  $\delta= 9.3$  (bs, 1H, H-2");  $\delta= 8.6$  (d,  $J= 3.8$  Hz, 1H, H-4");  $\delta= 7.5$  (m, 1H, H-5");  $\delta= 8.5$  (d,  $J= 8.0$  Hz, 1H, H-6");  $\delta=5.5$  (d,  $J= 8.8$  Hz, 1H, H-1");  $\delta= 3.4-3.6$  (m, 4H, H-2"/H-



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=3.9$  (dd,  $J=12.0/2.0$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=3.7$  (dd,  $J=11.2/5.2$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=3.9$  (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 162.2 (C-2), 162.7 (C-4), 103.1 (C-5), 162.6 (C-6), 133.9 (C-1'), 128.6 (C-2'), 113.8 (C-3'), 165.9 (C-4'), 113.8 (C-5'), 128.6 (C-6'), 129.5 (C-1''), 150.0 (C-2''), 147.7 (C-4''), 123.8 (C-5''), 82.7 (C-1'''), 70.7 (C-2'''), 78.1 (C-3'''), 73.2 (C-4'''), 78.0 (C-5'''), 61.7 (C-6'''), 54.6 ( $-\text{OCH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=440g/mol; 157 (100) [M-(metoksifenil+NH-Glikoz)+2] $^+$ , 263 (60) [M-(NH-Glikoz)] $^+$ , 441 (33) [M+1] $^+$ .

**18 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 156-159'da verilmiştir.

Verim (%): 55; Erime noktası ( $^{\circ}\text{C}$ ): 163-165;  $R_f$ : 0.58 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3301, 2900, 1581, 1536, 1512, 1363, 1239, 1079, 1022, 806.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.7$  (s, 1H, H-5);  $\delta=8.2$  (m, 1H, H-2');  $\delta=7.1$  (d,  $J=8.3$  Hz, 1H, H-3');  $\delta=7.1$  (d,  $J=8.3$  Hz, 1H, H-5');  $\delta=8.2$  (m, 1H, H-6');  $\delta=8.1$  (m, 1H, H-2'');  $\delta=8.7$  (bs, 1H, H-3'');  $\delta=8.7$  (bs, 1H, H-5'');  $\delta=8.1$  (m, 1H, H-6'');  $\delta=5.5$  (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=3.4-3.6$  (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/H-5''');  $\delta=3.9$  (s, 1H, H-6a''');  $\delta=3.7$  (dd,  $J=11.3/5.0$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=3.9$  (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 162.9 (C-2), 165.1 (C-4), 103.5 (C-5), 131.8 (C-1'), 126.6 (C-2'), 113.9 (C-3'), 166.3 (C-4'), 113.9 (C-5'), 126.6 (C-6'), 146.2 (C-1''), 121.5 (C-2''), 149.4 (C-3''), 149.4 (C-5''), 121.5 (C-6''), 82.7 (C-1'''), 70.7 (C-2'''), 78.1 (C-3'''), 73.1 (C-4'''), 78.0 (C-5'''), 61.7 (C-6'''), 54.6 ( $-\text{OCH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=440g/mol; 441 (100) [M+1] $^+$ , 442 (80) [M+2] $^+$ .

### 3.5. Sentezlenen 19-27 Nolu Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, $R_f$ , NMR, IR ve LC-MS/MS Değerleri

**19 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 160-163'de verilmiştir.

Verim (%): 81; Erime noktası ( $^{\circ}\text{C}$ ): 127-1129;  $R_f$ : 0.70 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3419, 2944, 1741, 1580, 1543, 1362, 1219, 1031, 755.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=8.4 (s, 1H, H-5); δ= 7.0 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-3'); δ= 7.4 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.1 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.9 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-6'); δ= 8.7 (d, *J*=4.0 Hz, 1H, H-3''); δ= 7.4 (t, *J*=4.0 Hz, 1H, H-4''); δ= 8.0 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-5''); δ= 8.4 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-6''); δ=5.9 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-1'''); δ= 5.8 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-2'''); δ= 5.2 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-3'''); δ= 5.5 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-4'''); δ= 5.2 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H-5'''); δ= 4.3 (dd, *J*=12.0/8.0 Hz 1H, H-6a'''); δ=4.2 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, H-6b'''); δ=3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); δ=4.0 (bs, 1H, NH); δ= 2.0-2.1 (m, 12H, asetil CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 161.0 (C-2), 154.9 (C-4), 110.6 (C-5), 158.0 (C-6), 127.0 (C-1'), 161.0 (C-2'), 111.5 (C-3'), 130.9 (C-4'), 120.8 (C-5'), 131.4 (C-6'), 154.9 (C-1''), 149.4 (C-3''), 124.9 (C-4''), 136.8 (C-5''), 121.7 (C-6''), 81.3 (C-1'''), 68.9 (C-2'''), 73.4 (C-3'''), 73.2 (C-4'''), 70.6 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 20.6-20.8 (asetil CH<sub>3</sub>), 170.7/170.6/170.2/169.6 (asetil C=O), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=608g/mol; 632 (100) [M+Na+1]<sup>+</sup>.

**20 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 164-167'de verilmiştir.

Verim (%): 75; Erime noktası (°C): 77-79; R<sub>f</sub>: 0.45 (Dieterler-Etilasetat: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3427, 2945, 1740, 1586, 1544, 1362, 1221, 1031, 753.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.1 (bs, 1H, H-3'); δ= 7.5 (bs, 1H, H-4'); δ= 7.5 (bs, 1H, H-5'); δ= 8.0 (bs, 1H, H-6'); δ= 9.3 (bs, 1H, H-2''); δ= 8.8 (bs, 1H, H-4''); δ= 7.2 (bs, 1H, H-5''); δ= 8.4 (bs, 1H, H-6''); δ=6.0 (bs, 1H, H-1'''); δ= 5.8 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-2'''); δ= 5.2 (m, 2H, H-3'''/ H-5'''); δ= 5.5 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-4'''); δ= 4.3 (bs, 1H, H-6a'''); δ=4.2 (bs, 1H, H-6b'''); δ=4.0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); δ=4.0 (bs, 1H, NH); δ= 2.0-2.1 (bs, 12H, asetil CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 161.2 (C-2), 158.0 (C-4), 110.3 (C-5), 155.9 (C-6), 126.3 (C-1'), 165.9 (C-2'), 111.5 (C-3'), 131.0 (C-4'), 121.2.8 (C-5'), 131.7 (C-6'), 133.3 (C-1''), 151.2 (C-2''), 148.6 (C-4''), 123.6 (C-5''), 134.6 (C-6''), 81.2 (C-1'''), 68.8 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.2 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 20.8-20.7 (asetil CH<sub>3</sub>), 170.8/170.7/170.1/169.7 (asetil C=O), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=608g/mol; 609 (75) [M+1]<sup>+</sup>, 610 (78) [M+2]<sup>+</sup>, 632 (70) [M+Na+1]<sup>+</sup>.

**21 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 168-171'de verilmiştir.

Verim (%): 81; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 157-159;  $R_f$ : 0.63 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3362, 2946, 1743, 1582, 1535, 1362, 1215, 1028, 759.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.9$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.0$  (d,  $J=8.3$  Hz, 1H, H-3');  $\delta=7.5$  (t,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-4');  $\delta=7.1$  (t,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-5');  $\delta=7.9$  (bs, 1H, H-6');  $\delta=7.9$  (d,  $J=3.5$  Hz, 1H, H-2'');  $\delta=8.8$  (d,  $J=3.5$  Hz, 1H, H-3''');  $\delta=8.8$  (d,  $J=3.5$  Hz, 1H, H-5''');  $\delta=7.9$  (d,  $J=3.5$  Hz, 1H, H-6''');  $\delta=6.1$  (bs, 1H, H-1''');  $\delta=5.8$  (t,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-2''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-3''');  $\delta=5.5$  (t,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-4''');  $\delta=5.1$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.3$  (dd,  $J=11.8/4.8$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.2$  (d,  $J=12.2$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=3.9$  (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );  $\delta=4.0$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.1$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 161.4 (C-2), 158.1 (C-4), 110.5 (C-5), 158.0 (C-6), 126.2 (C-1'), 161.4 (C-2'), 111.6 (C-3'), 130.9 (C-4'), 121.1 (C-5'), 131.8 (C-6'), 144.3 (C-1''), 121.2 (C-2''), 150.3 (C-3''), 150.3 (C-5''), 121.2 (C-6''), 81.1 (C-1'''), 69.8 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.2 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 20.7-20.6 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 170.6/170.1/169.6 (asetil C=O), 55.7 ( $-\text{OCH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): MA=608g/mol; 609 (44)  $[\text{M}+1]^+$ , 631 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**22 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 172-175'de verilmiştir.

Verim (%): 78; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 175-177;  $R_f$ : 0.67 (Dietileter-Etilasetat: 1:1)

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 2944, 1740, 1570, 1548, 1364, 1220, 1033, 779.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=8.3$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.3$  (bs, 1H, H-2');  $\delta=7.1$  (d,  $J=7.4$  Hz, 1H, H-4');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-5');  $\delta=7.7$  (bs, 1H, H-6');  $\delta=8.7$  (bs, 1H, H-3'');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-4'');  $\delta=7.9$  (t,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-5''');  $\delta=8.4$  (d,  $J=7.4$  Hz, 1H, H-6''');  $\delta=6.0$  (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=5.8$  (t,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-2''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-3''');  $\delta=5.5$  (t,  $J=8.8$  Hz, 1H, H-4''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.3$  (dd,  $J=12.1/4.4$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.2$  (d,  $J=12.2$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=3.9$  (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );  $\delta=4.0$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.1$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 159.9 (C-2), 105.7 (C-5), 154.6 (C-6), 125.2 (C-1'), 119.8 (C-2'), 161.2 (C-3'), 112.1 (C-4'), 129.7 (C-5'), 117.8 (C-6'), 154.5 (C-1''), 137.0 (C-

3"), 121.6 (C-4"), 134.1 (C-5"), 125.2 (C-6"), 81.4 (C-1""), 68.9 (C-2""), 73.3 (C-3""), 73.3 (C-4""), 70.6 (C-5""), 62.2 (C-6""), 20.8-20.6 (asetil CH<sub>3</sub>), 170.7/170.1/169.6 (asetil C=O), 55.5 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=608g/mol; 631 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**23 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 176-179'da verilmiştir.

Verim (%): 88; Erime noktası (°C): 203-205; R<sub>f</sub>: 0.50 (Dietileter-Etilasetat: 1:1)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3412, 2941, 1741, 1584, 1572, 1546, 1216, 1034, 785.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.6 (s, 1H, H-5); δ= 7.7 (bs, 1H, H-2'); δ= 7.1 (d, *J*=6.2 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (m, 1H, H-5'); δ= 7.7 (bs, 1H, H-6'); δ= 9.3 (bs, 1H, H-2"); δ= 8.7 (d, *J*=3.1 Hz, 1H, H-4"); δ= 7.4 (m, 1H, H-5"); δ= 8.4 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H-6"); δ=6.1 (d, *J*=9.7 Hz, 1H, H-1"); δ= 5.7 (t, *J*= 9.2 Hz, 1H, H-2"); δ= 5.2 (m, 1H, H-3"); δ= 5.5 (t, *J*=9.2 Hz, 1H, H-4"); δ= 5.2 (m, 1H, H-5"); δ= 4.3 (dd, *J*= 12.3/4.8 Hz, 1H, H-6a"); δ=4.1 (d, *J*= 11.8 Hz, 1H, H-6b"); δ=3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); δ=4.0 (bs, 1H, NH); δ= 1.9-2.1 (m, 12H, asetil CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 161.9 (C-2), 152.9 (C-4), 104.7 (C-5), 154.6 (C-6), 129.6 (C-1'), 161.1 (C-2'), 114.0 (C-3'), 121.6 (C-4'), 114.0 (C-5'), 125.0 (C-6'), 129.6 (C-1"), 149.2 (C-2"), 136.9 (C-4"), 129.1 (C-5"), 128.8 (C-6"), 81.4 (C-1""), 68.9 (C-2""), 73.3 (C-3""), 73.2 (C-4""), 70.6 (C-5""), 62.2 (C-6""), 20.8-20.7 (asetil CH<sub>3</sub>), 170.7/170.7/170.1/169.6 (asetil C=O), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=608g/mol; 631 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**24 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 180-183'de verilmiştir.

Verim (%): 79; Erime noktası (°C): 163-165; R<sub>f</sub>: 0.65 (Dietileter-Etilasetat: 1:1)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3414, 2944, 1736, 1538, 1562, 1223, 1033, 779.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.6 (s, 1H, H-5); δ= 7.3 (bs, 1H, H-2'); δ= 7.1 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (m, 1H, H-5'); δ= 7.7 (bs, 1H, H-6'); δ= 8.0 (bs, 1H, H-2"); δ= 8.8 (bs, 1H, H-3"); δ= 8.8 (bs, 1H, H-5"); δ= 8.0 (bs, 1H, H-6"); δ=6.0 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, H-1"); δ= 5.7 (t, *J*= 8.4 Hz, 1H, H-2"); δ= 5.2 (m, 1H, H-3"); δ= 5.5 (t, *J*=8.4 Hz, 1H, H-

4''');  $\delta$ = 5.2 (m, 1H, H-5''');  $\delta$ = 4.3 (dd,  $J$ = 12.0/4.0 Hz, 1H, H-6a''');  $\delta$ =4.1 (d,  $J$ = 12.0 Hz, 1H, H-6b''');  $\delta$ =3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  $\delta$ =4.0 (bs, 1H, NH);  $\delta$ = 1.9-2.1 (m, 12H, asetil CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 161.5 (C-4), 105.6 (C-5), 160.1 (C-6), 119.5 (C-2'), 133.0 (C-5'), 115.9 (C-6'), 129.9 (C-2''), 150.6 (C-3''), 150.6 (C-5''), 129.9 (C-6''), 81.2 (C-1'''), 68.8 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.2 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 61.1 (C-6'''), 20.8-20.6 (asetil CH<sub>3</sub>), 170.6/170.5/170.1/169.6 (asetil C=O), 55.5 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=608g/mol; 609 (83) [M+1]<sup>+</sup>, 610 (100) [M+2]<sup>+</sup>.

**25 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 184-187' de verilmiştir.

Verim (%): 86; Erime noktası (°C): 192-194; R<sub>f</sub>: 0.68 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3411, 2944, 1736, 1544, 1365, 1223, 1032.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$ =8.2 (s, 1H, H-5);  $\delta$ = 8.2 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H, 1H, H-2');  $\delta$ = 7.0 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H, H-3'');  $\delta$ = 7.0 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H, H-5'');  $\delta$ = 8.2 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H, H-6');  $\delta$ = 8.7 (bs, 1H, H-3''');  $\delta$ = 7.4 (m, 1H, H-4''');  $\delta$ = 7.9 (t,  $J$ =7.0 Hz, 1H, H-5''');  $\delta$ = 8.4 (d,  $J$ =7.0 Hz, 1H, H-6''');  $\delta$ =5.9 (d,  $J$ =9.7 Hz, 1H, H-1''');  $\delta$ = 5.8 (t,  $J$ = 9.2 Hz, 1H, H-2''');  $\delta$ = 5.2 (m, 1H, H-3''');  $\delta$ = 5.5 (t,  $J$ =9.7 Hz, 1H, H-4''');  $\delta$ = 5.2 (m, 1H, H-5''');  $\delta$ = 4.3 (dd,  $J$ = 12.1/4.8 Hz, 1H, H-6a''');  $\delta$ =4.1 (d,  $J$ = 12.0 Hz, 1H, H-6b''');  $\delta$ =3.9 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  $\delta$ =4.0 (bs, 1H, NH);  $\delta$ = 1.9-2.1 (m, 12H, asetil CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 160.0 (C-2), 154.9 (C-4), 105.3 (C-5), 154.9 (C-6), 132.9 (C-1'), 134.5 (C-2'), 119.5 (C-3'), 161.5 (C-4'), 119.5 (C-5'), 134.5 (C-6'), 138.4 (C-1''), 151.4 (C-3''), 129.9 (C-4''), 148.5 (C-5''), 123.6 (C-6''), 81.2 (C-1'''), 68.8 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.3 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 20.8-20.6 (asetil CH<sub>3</sub>), 170.7/170.0/169.6/169.6 (asetil C=O), 55.5 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%):MA=608g/mol; 631 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**26 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 188-191'de verilmiştir.

Verim (%): 91; Erime noktası (°C): 201-203; R<sub>f</sub>: 0.50 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3409, 2942, 1742, 1585, 1545, 1364, 1219, 1026.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$ =7.5 (s, 1H, H-5);  $\delta$ = 8.1 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H, 1H, H-2');  $\delta$ = 7.0 (d,  $J$ =6.9 Hz, 1H, H-3'');  $\delta$ = 7.0 (d,  $J$ =6.9 Hz, 1H, H-5'');  $\delta$ = 8.0 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H, H-

6');  $\delta=9.3$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta=8.7$  (bs, 1H, H-4'');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-5'');  $\delta=8.4$  (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=6.0$  (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=5.8$  (t,  $J=9.7$  Hz, 1H, H-2''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-3''');  $\delta=5.5$  (t,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-4''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.3$  (dd,  $J=11.8/4.8$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.1$  (d,  $J=11.8$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=3.9$  (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  $\delta=4.0$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 161.4 (C-2), 146.8 (C-4), 104.3 (C-5), 151.8 (C-6), 133.2 (C-1'), 128.7 (C-2'), 114.2 (C-3'), 162.0 (C-4'), 114.2 (C-5'), 128.7 (C-6'), 129.3 (C-1''), 151.9 (C-2''), 151.9 (C-4''), 123.6 (C-5''), 148.5 (C-6''), 81.3 (C-1'''), 68.8 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.3 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 20.8-20.6 (asetil CH<sub>3</sub>), 170.7/170.7/170.1/169.6 (asetil C=O), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=608g/mol; 631 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**27 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metoksifenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Ek Şekil 192-195'de verilmiştir.

Verim (%): 88; Erime noktası (°C): 166-169; R<sub>f</sub>: 0.46 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3418, 2971, 1742, 1580, 1535, 1364, 1221, 1030, 817.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-5);  $\delta=8.1$  (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, 1H, H-2');  $\delta=7.0$  (d,  $J=7.9$  Hz, 1H, H-3');  $\delta=7.0$  (d,  $J=7.9$  Hz, 1H, H-5');  $\delta=8.1$  (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-6');  $\delta=7.9$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta=8.8$  (bs, 1H, H-3'');  $\delta=8.8$  (bs, 1H, H-5'');  $\delta=7.9$  (bs, 1H, H-6'');  $\delta=6.0$  (d,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=5.7$  (t,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-2''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-3''');  $\delta=5.5$  (t,  $J=9.6$  Hz, 1H, H-4''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.3$  (dd,  $J=12.0/4.8$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.1$  (d,  $J=12.2$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=3.9$  (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  $\delta=4.0$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 162.1 (C-2), 151.8 (C-4), 104.6 (C-5), 144.8 (C-6), 129.2 (C-1'), 128.7 (C-2'), 114.2 (C-3'), 161.5 (C-4'), 114.2 (C-5'), 128.7 (C-6'), 144.8 (C-1''), 121.0 (C-2''), 150.5 (C-3''), 150.5 (C-5''), 121.0 (C-6''), 81.2 (C-1'''), 68.8 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.2 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 20.8-20.6 (asetil CH<sub>3</sub>), 170.7/170.7/170.1/169.6 (asetil C=O), 55.5 (-OCH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA=608g/mol; 610 (100) [M+2]<sup>+</sup>.

### 3.6. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin 4'er adet gram pozitif ve negative bakteriye (Tablo 1) karşı antimikrobiyal etkinliği sıvı dilüsyon metodu kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalar ve ATCC numaraları

Mikroorganizma	ATCC Numarası
G+	
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49612
G-	
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	ATCC 911
<i>Salmonella typhimurium</i>	ATCC 14028
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853
<i>Enterobacter cloaceae</i>	ATCC 13047

Tablo 2. Bileşiklerin antibakteriyal aktivite sonuçları

Bileşik No	Stok Çözelti (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibitor Konsantrasyonu (MİK) Değerleri (µg/mL)							
		Gram Pozitif				Gram Negatif			
		Bs	Efa	Sau	Sp	Yp	St	Pae	Ec
1	10000	500	0.488	500	0.488	250	250	250	250
2	10000	0.488	0.488	0.488	0.488	250	250	250	250
3	10000	7.813	7.813	7.813	7.813	250	250	250	250
4	10000	7.813	7.813	15.625	7.813	250	250	250	250
5	10000	0.977	0.977	0.977	0.488	500	500	500	500
6	10000	7.813	7.813	7.813	7.813	250	250	250	250
7	10000	125	0.488	125	0.488	250	250	250	250
8	10000	31.25	0.488	62.5	0.488	125	125	125	125
9	10000	125	15.625	125	31.25	250	250	250	250
10	10000	62.5	0.977	500	0.488	500	500	500	500
11	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
12	10000	31.25	0.488	500	0.488	500	500	500	500
13	10000	0.977	0.488	1.95	0.488	250	250	250	250
14	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
15	10000	0.977	0.488	500	0.977	250	250	250	250
16	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
17	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
18	10000	125	0.488	500	0.488	250	250	250	250
19	10000	15.625	0.977	500	0.488	500	500	500	500
20	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
21	10000	31.25	0.488	500	1.95	500	500	500	500
22	10000	31.25	0.488	500	0.488	500	500	500	500
23	10000	7.813	0.488	500	0.488	250	250	250	250
24	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
25	10000	62.5	0.488	500	0.488	250	250	250	250
26	10000	62.5	0.488	500	0.488	500	500	500	500
27	10000	3.9	0.977	500	0.488	500	500	500	500
2a	10000	15.625	0.488	31.250	1.95	62.5	250	250	125
2b	10000	0.488	1.95	3.9	3.9	15.625	15.625	15.625	15.625
2c	10000	0.488	0.488	0.977	0.488	7.813	62.5	31.250	1.95
3a	10000	62.5	3.9	62.5	3.9	250	250	250	250
3b	10000	<b>0.488</b>	<b>0.488</b>	<b>0.977</b>	<b>0.488</b>	<b>1.95</b>	<b>7.813</b>	<b>3.9</b>	<b>3.9</b>
3c	10000	0.488	0.488	0.488	0.488	31.25	31.25	31.25	31.25



Tablo 2'nin devamı

5a	10000	7.813	7.813	7.813	7.813	125	250	125	125
5b	10000	7.813	3.9	1.953	7.813	15.625	15.625	15.625	15.625
5c	10000	0.488	0.977	1.95	0.977	125	125	125	125
6a	10000	62.5	0.488	125	0.977	250	250	250	250
6b	10000	<b>0.977</b>	<b>0.977</b>	<b>0.488</b>	<b>0.977</b>	<b>3.9</b>	<b>3.9</b>	<b>1.95</b>	<b>1.95</b>
6c	10000	0.977	1.953	3.9	0.977	7.813	31.25	15.625	15.625
8a	10000	250	0.488	250	0.488	250	250	250	250
8b	10000	<b>0.488</b>	<b>0.488</b>	<b>0.488</b>	<b>0.488</b>	<b>1.95</b>	<b>7.813</b>	<b>3.9</b>	<b>0.977</b>
8c	10000	0.977	1.95	7.813	1.95	500	500	500	500
9a	10000	125	125	125	125	250	250	250	250
9b	10000	0.977	0.977	0.977	0.977	7.813	15.625	3.9	3.9
9c	10000	0.977	1.95	1.95	1.95	31.25	125	125	125
DMSO	ED	ED	ED	ED	ED	ED	ED	ED	ED
P + amp.	100 µg/mL	-	-	-	-	-	-	-	-
P		+	+	+	+	+	+	+	+

Bs: *B. subtilis* ATCC 6633. Efa: *E. faecalis*. Sau: *S. aureus* ATCC 25923. Sp: *S. pneumoniae*. Yp: *Y. pseudotuberculosis* ATCC 911. St: *S. typhimurium* ATCC 14028. Pae: *P. aeruginosa* ATCC 27853. Ec: *E. cloacae* ATCC 13047. DMSO: dimetilsülfoksit; P: pozitif kontrol (sadece besiyeri); ED: Etkili değil (büyümeye etkisi yoktur); amp: ampisilin

### 3.7. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçları

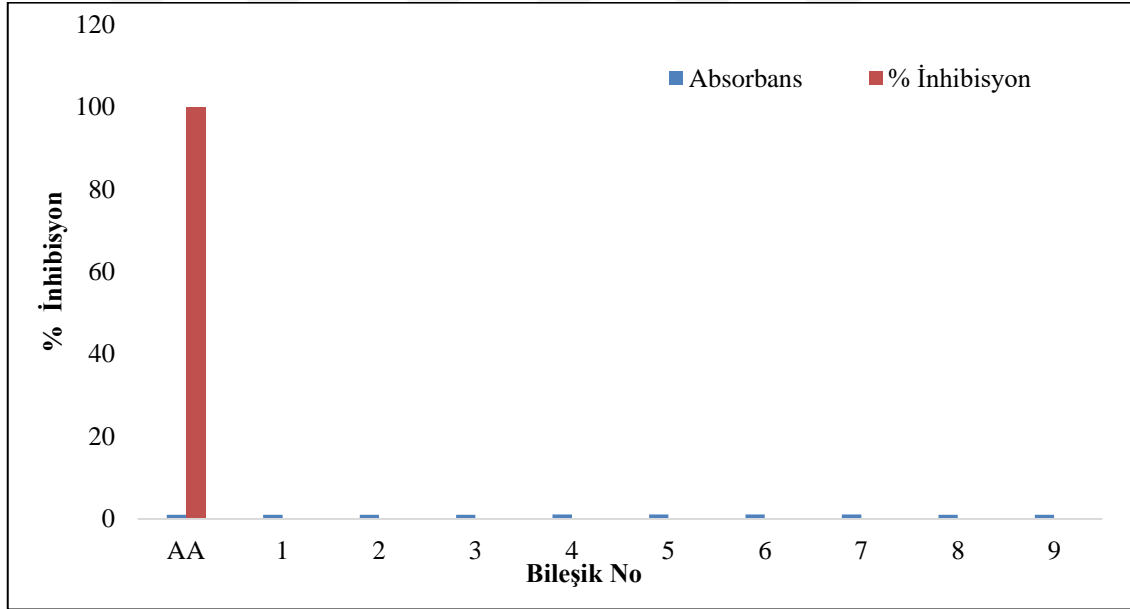
Sentezlenen **1-27** ve **2a-c-9a-c** nolu bileşikler antioksidan aktiviteleri açısından değerlendirilmiş, bu amaçla literatürde en yaygın kullanılan iki yöntem olan DPPH<sup>\*</sup> radikali giderimi ve FRAP testi uygulanmıştır. Sonuçlar bileşiklerin % inhibisyonu şeklinde verilmiştir.

#### 3.7.1. Sentezlenen Bileşiklerin DPPH<sup>\*</sup> Süpürme Aktivitesi Sonuçları

Bileşiklerin DPPH<sup>\*</sup> radikali giderimi % inhibisyon ve absorbans değerlerine bağlı olarak askorbik asit (AA) standart alınarak Tablo 3-6 ve Şekil 23-26'da verilmiştir.

Tablo 3. 1-9 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları

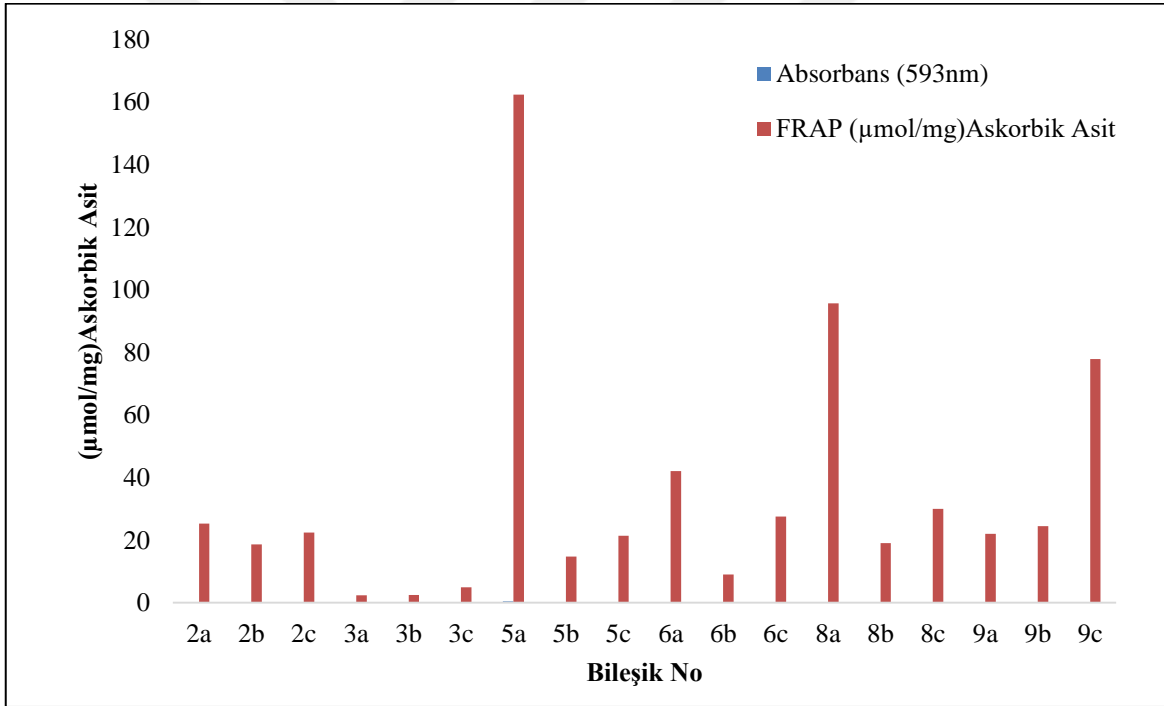
5 mg/mL	Absorbans	% İnhibisyon
AA	1.026	99.87
1	1.038	0.00
2	1.044	0.00
3	1.049	0.00
4	1.083	0.00
5	1.117	0.00
6	1.087	0.00
7	1.103	0.00
8	1.062	0.00
9	1.051	0.00



Şekil 70. 1-9 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi

Tablo 4. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları

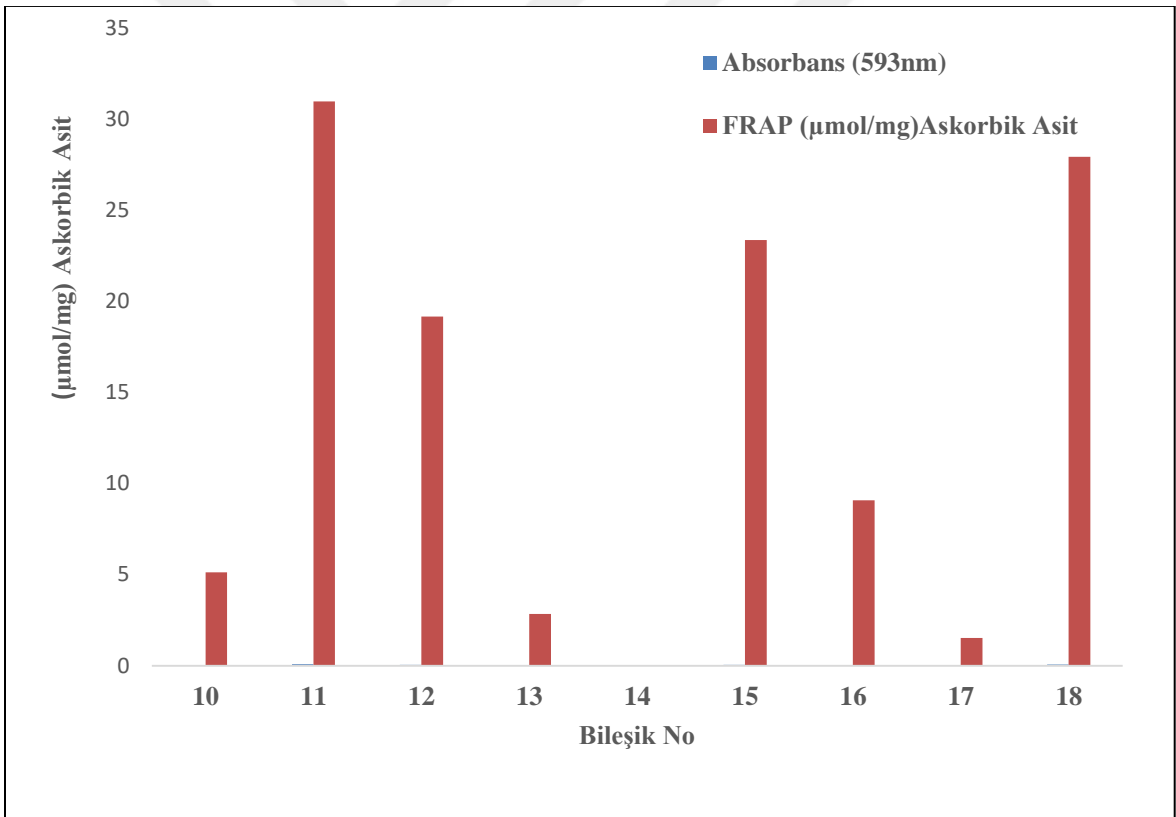
5 mg/mL	Absorbans	% İnhibisyon	5 mg/mL	Absorbans	% İnhibisyon
AA	1.026	99.87	AA	1.026	99.87
2a	0.764	26.23	6a	1.020	1.50
2b	1.035	0.04	6b	1.050	0.00
2c	1.032	0.33	6c	0.906	12.48
3a	0.523	49.49	8a	0.812	21.57
3b	1.091	0.00	8b	1.045	0.00
3c	1.090	0.00	8c	1.070	0.00
5a	0.740	28.50	9a	1.073	0.00
5b	0.901	13.00	9b	1.078	0.00
5c	1.046	0.00	9c	1.048	0.00



Şekil 71. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi

Tablo 5. 10-18 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları

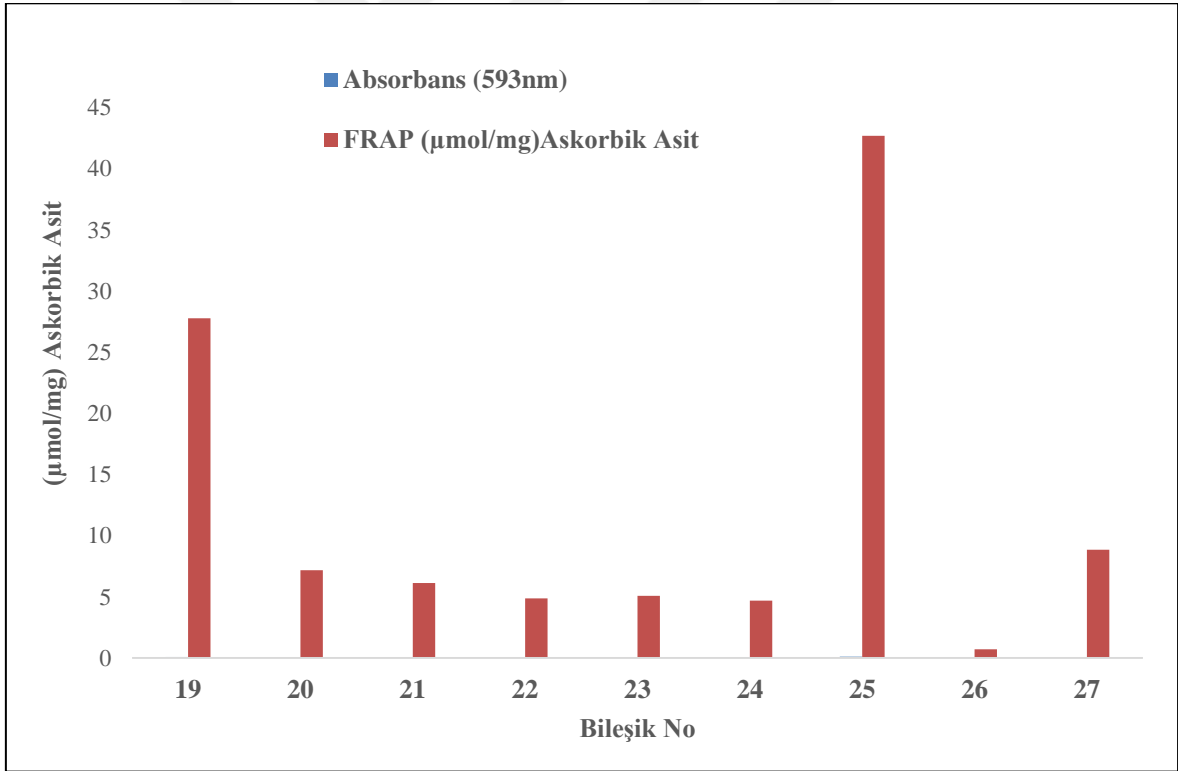
5 mg/mL	Absorbans	% İnhibisyon
AA	1.026	99.87
10	1.078	0.00
11	1.068	0.00
12	1.099	0.00
13	1.080	0.00
14	1.147	0.00
15	1.057	0.00
16	1.038	0.00
17	1.055	0.00
18	1.102	0.00



Şekil 72. 10-18 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi

Tablo 6. 19-27 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları

5 mg/mL	Absorbans	% İnhibisyon
AA	1.026	99.87
19	1.006	2.88
20	1.013	2.95
21	1.132	0.00
22	0.983	5.09
23	1.106	0.00
24	1.113	0.00
25	1.089	0.00
26	1.057	0.00
27	1.006	0.00



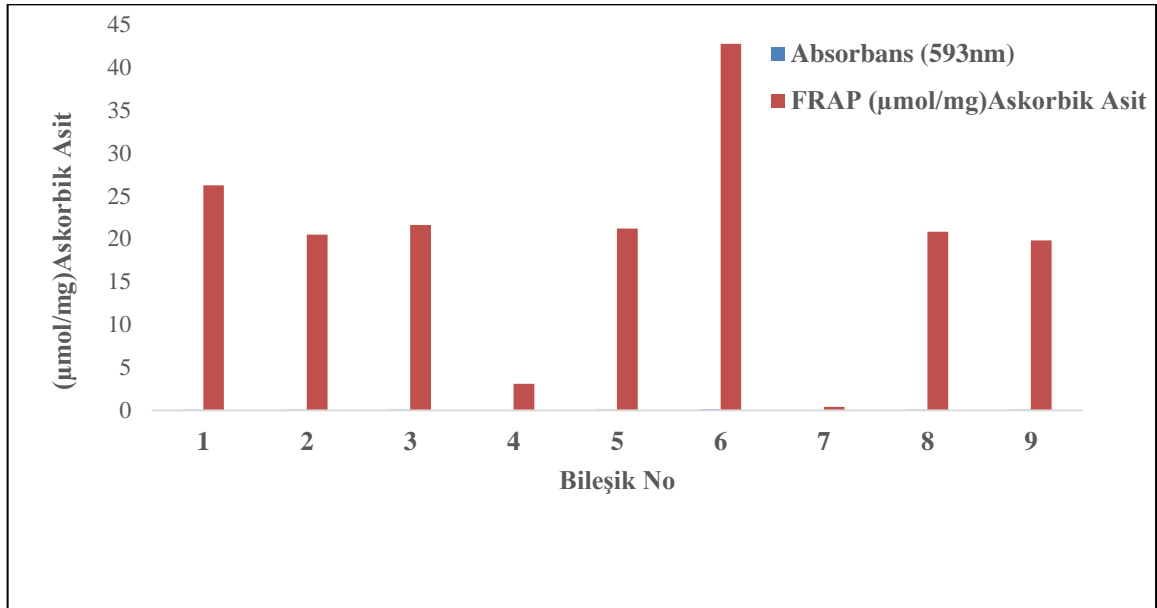
Şekil 73. 19-27 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi

### 3.7.2. Sentezlenen Bileşiklerin FRAP Antioksidan Kapasite Sonuçları

Bileşiklerin FRAP sonuçları  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  bileşik BHT, askorbik asit (AA), troloks,  $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  standart eşdeğeri olarak verilmiştir. Sonuçlar 1mg sentez bileşiğinin  $\text{FeCl}_3$ 'ü indirgeme kapasitesini, standartların  $\mu\text{mol}$ 'ü cinsinden göstermektedir. Tablo 7-22 ve Şekil 27-42'de verilmiştir.

Tablo 7. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri)

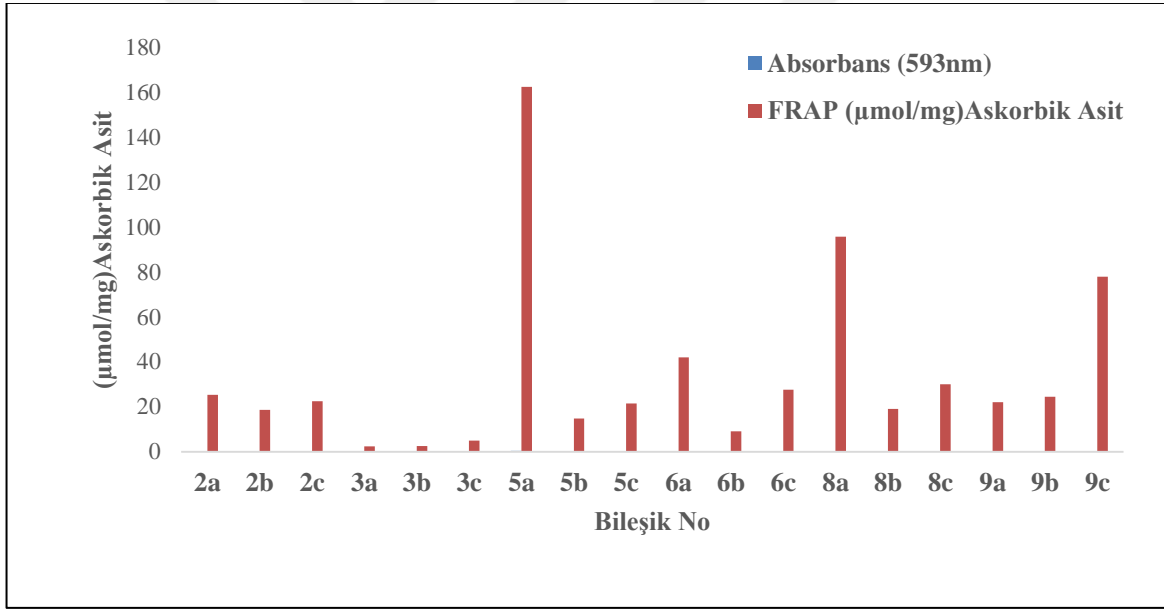
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ )Askorbik Asit
1	0.0656	26.24
2	0.0512	20.48
3	0.054	21.60
4	0.0077	3.08
5	0.053	21.20
6	0.1069	42.76
7	0.001	0.40
8	0.0521	20.84
9	0.0496	19.84



Şekil 74. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri)

Tablo 8. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri)

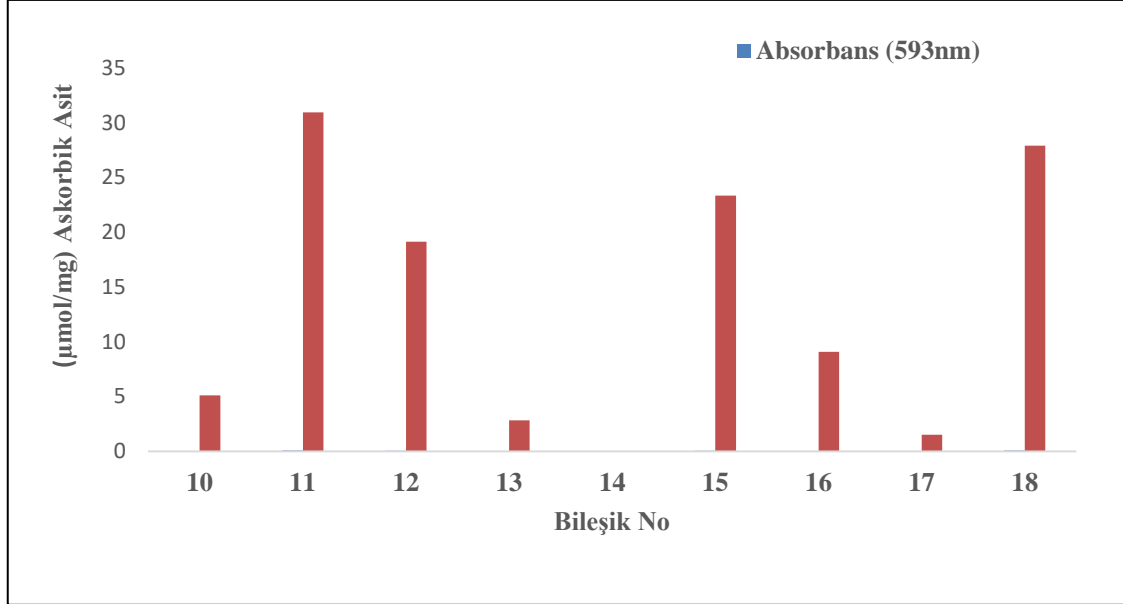
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ )Askorbik Asit	Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ )Askorbik Asit
2a	0.0633	25.32	6a	0.1051	42.04
2b	0.0466	18.64	6b	0.0227	9.08
2c	0.056	22.40	6c	0.0689	27.56
3a	0.0061	2.44	8a	0.2393	95.72
3b	0.0062	2.48	8b	0.0477	19.08
3c	0.0124	4.96	8c	0.075	30.00
5a	0.406	162.40	9a	0.0552	22.08
5b	0.037	14.80	9b	0.0611	24.44
5c	0.0535	21.40	9c	0.1948	77.92



Şekil 75. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri)

Tablo 9. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri)

Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ ) Askorbik Asit
10	0.0128	5.12
11	0.0774	30.96
12	0.0479	19.16
13	0.0071	2.84
14	0.0001	0.04
15	0.0584	23.36
16	0.0227	9.08
17	0.0038	1.52
18	0.0698	27.92

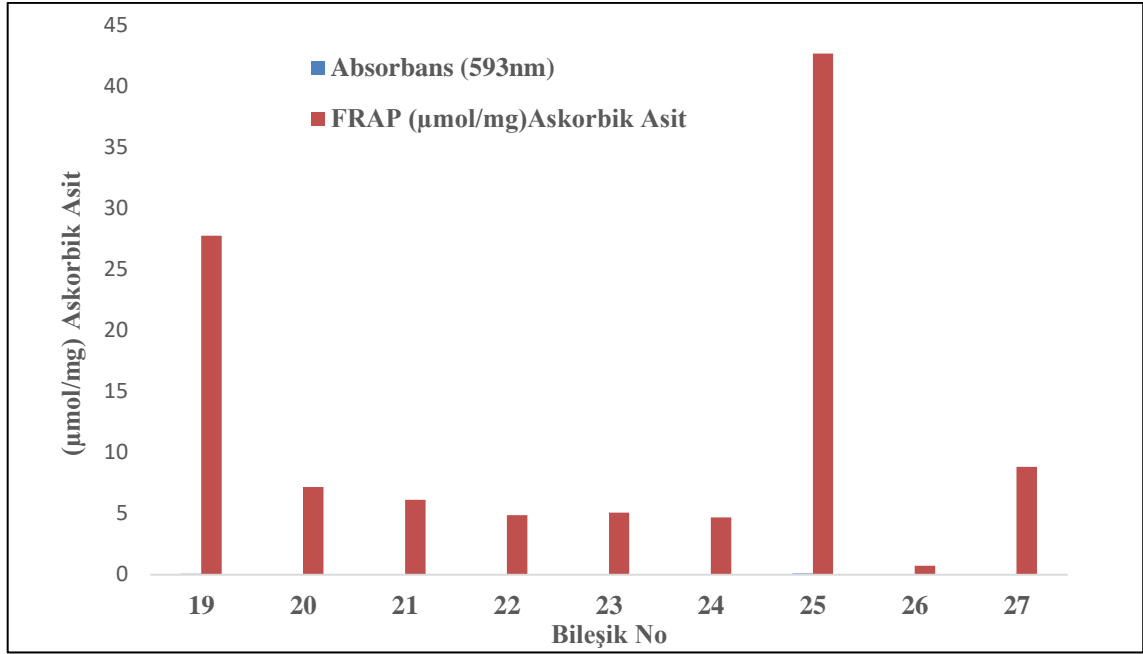


Şekil 76. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri)



Tablo 10. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri)

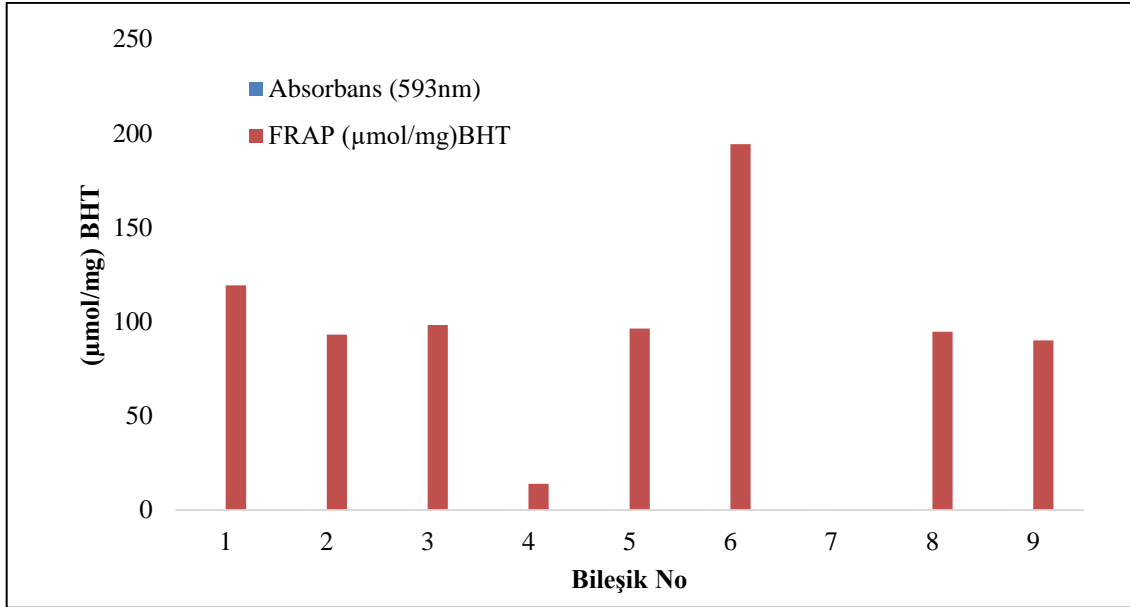
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ )Askorbik Asit
19	0.0694	27.76
20	0.0165	7.18
21	0.0153	6.12
22	0.0122	4.88
23	0.0127	5.08
24	0.0117	4.68
25	0.1067	42.68
26	0.0018	0.72
27	0.0221	8.84



Şekil 77. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri)

Tablo 11. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri)

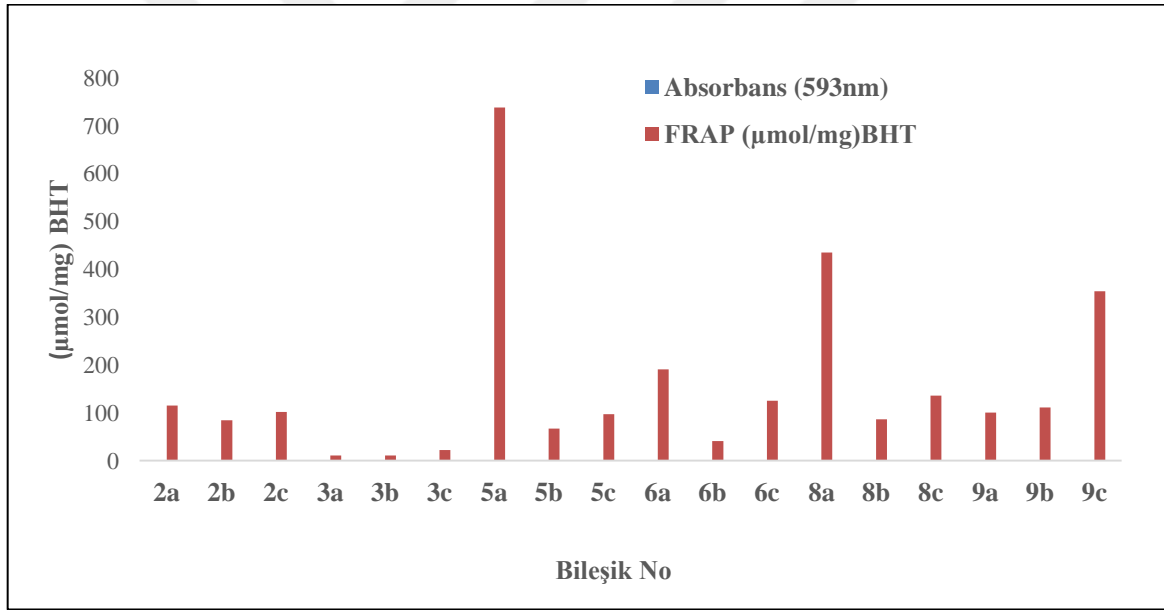
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ )BHT
1	0.0656	119.27
2	0.0512	93.09
3	0.054	98.18
4	0.0077	14.00
5	0.053	96.36
6	0.1069	194.36
7	0.001	1.82
8	0.0521	94.73
9	0.0496	90.18



Şekil 78. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri)

Tablo 12. 2a-9b Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri)

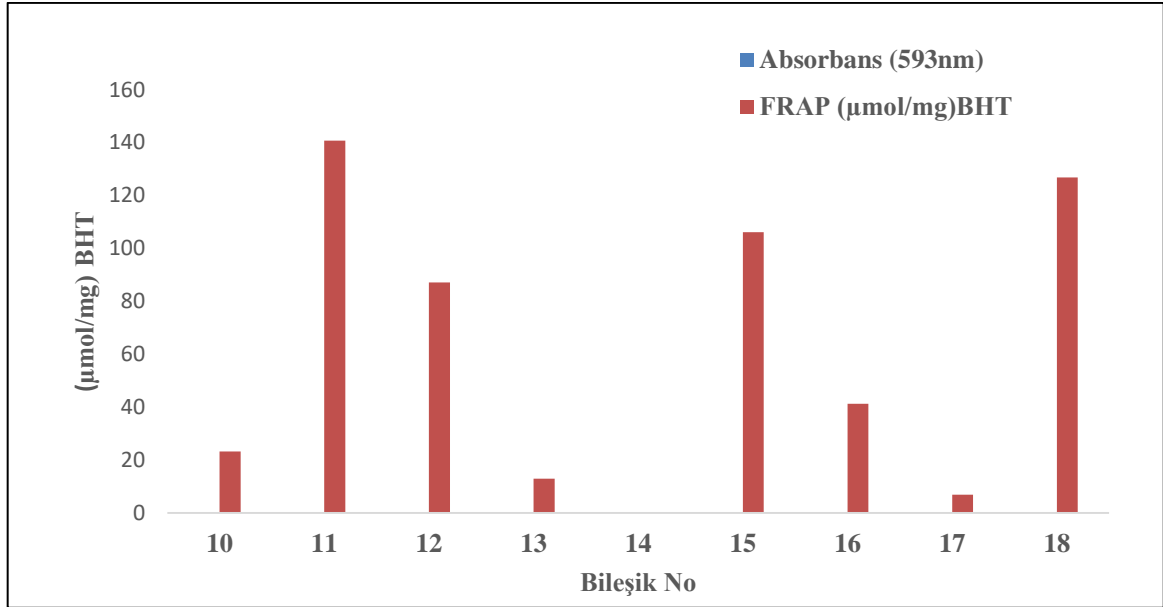
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ )BHT	Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ )BHT
2a	0.0633	115.09	6a	0.1051	191.09
2b	0.0466	84.73	6b	0.0227	41.27
2c	0.056	101.82	6c	0.0689	125.27
3a	0.0061	11.09	8a	0.2393	435.09
3b	0.0062	11.27	8b	0.0477	86.73
3c	0.0124	22.55	8c	0.075	136.36
5a	0.406	738.18	9a	0.0552	100.36
5b	0.037	67.27	9b	0.0611	111.09
5c	0.0535	97.27	9c	0.1948	354.18



Şekil 79. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri)

Tablo 13. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri)

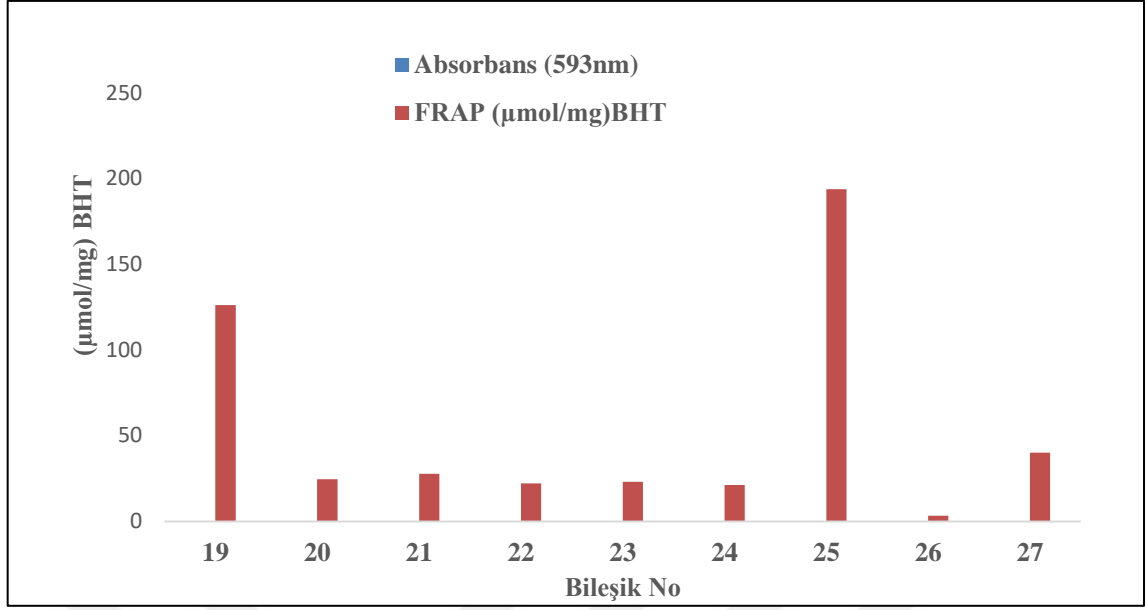
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ )BHT
10	0.0128	23.27
11	0.0774	140.73
12	0.0479	87.09
13	0.0071	12.91
14	0.0001	0.18
15	0.0584	106.18
16	0.0227	41.27
17	0.0038	6.91
18	0.0698	126.91



Şekil 80. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri)

Tablo 14. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri)

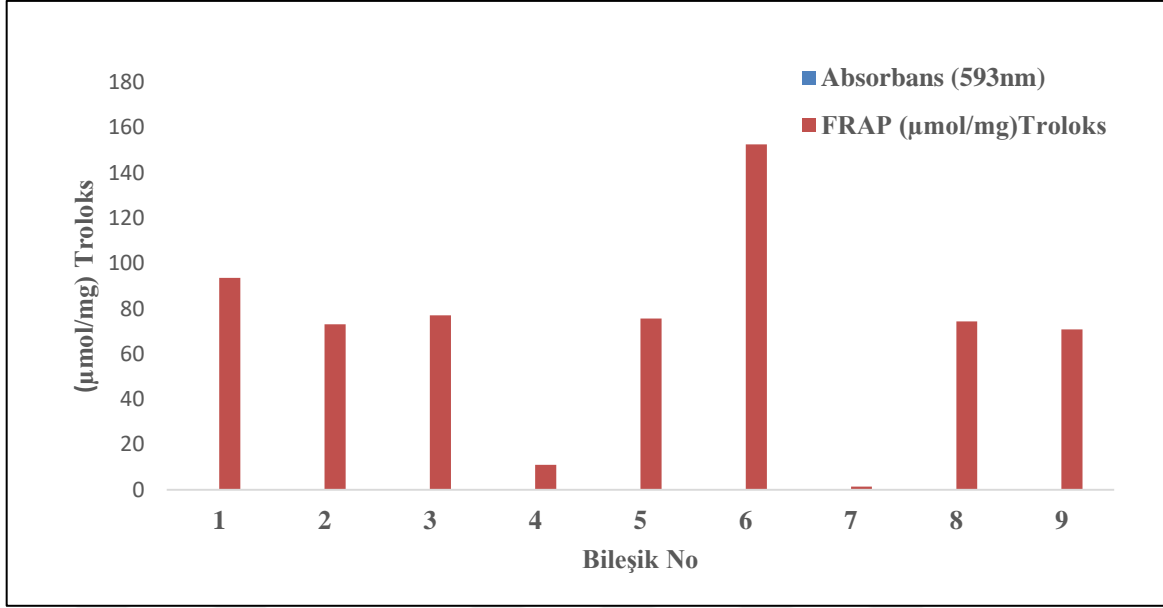
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ )BHT
19	0.0694	126.18
20	0.0135	24.55
21	0.0153	27.82
22	0.0122	22.18
23	0.0127	23.09
24	0.0117	21.27
25	0.1067	194.00
26	0.0018	3.27
27	0.0221	40.18



Şekil 81. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri)

Tablo 15. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troluks eşdeğeri)

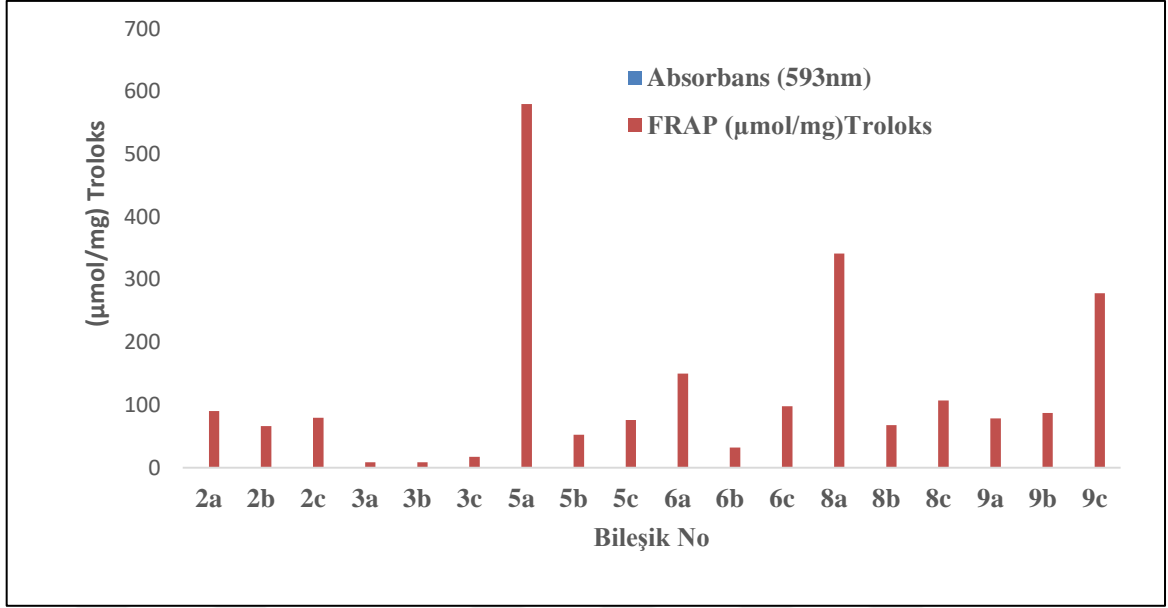
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (μmol/mg)Troluks
1	0.0656	93.71
2	0.0512	73.14
3	0.054	77.14
4	0.0077	11.00
5	0.053	75.71
6	0.1069	152.71
7	0.001	1.43
8	0.0521	74.43
9	0.0496	70.86



Şekil 82. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Troloks eşdeğeri)

Tablo 16. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

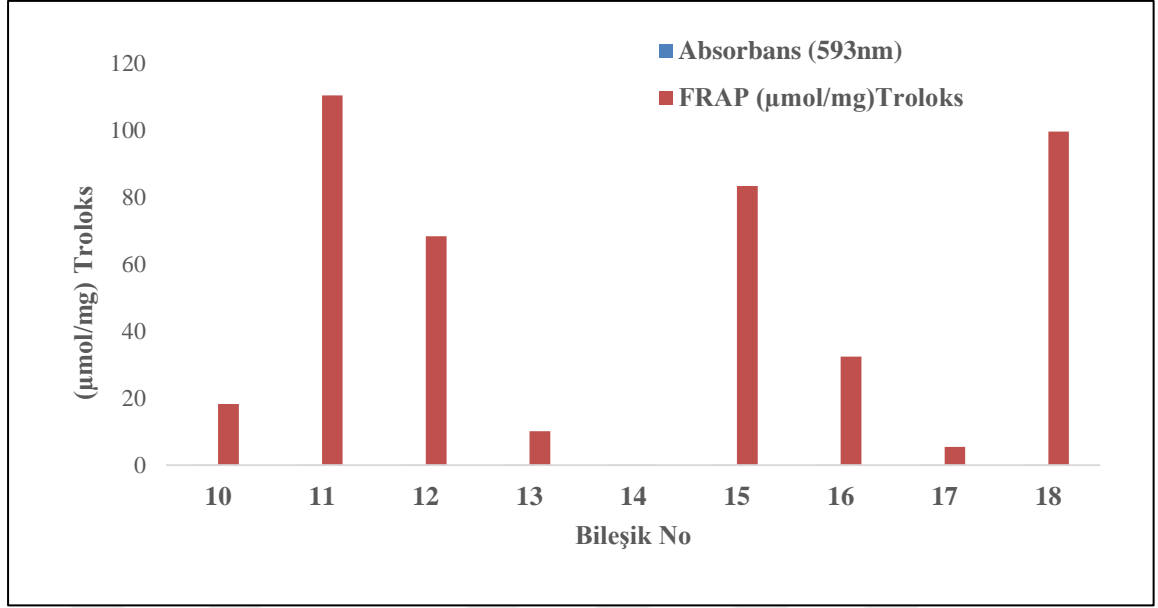
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (µmol/mg) Troloks	Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (µmol/mg) Troloks
2a	0.0633	90.43	6a	0.1051	150.14
2b	0.0466	66.57	6b	0.0227	32.43
2c	0.056	80.00	6c	0.0689	98.43
3a	0.0061	8.71	8a	0.2393	341.86
3b	0.0062	8.86	8b	0.0477	68.14
3c	0.0124	17.71	8c	0.075	107.14
5a	0.406	580.00	9a	0.0552	78.86
5b	0.037	52.86	9b	0.0611	87.29
5c	0.0535	76.43	9c	0.1948	278.29



Şekil 83. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Troloks eşdeğeri)

Tablo 17. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (µmol/mg) Troloks
10	0.0128	18.29
11	0.0774	110.57
12	0.0479	68.43
13	0.0071	10.14
14	0.0001	0.14
15	0.0584	83.43
16	0.0227	32.43
17	0.0038	5.43
18	0.0698	99.71

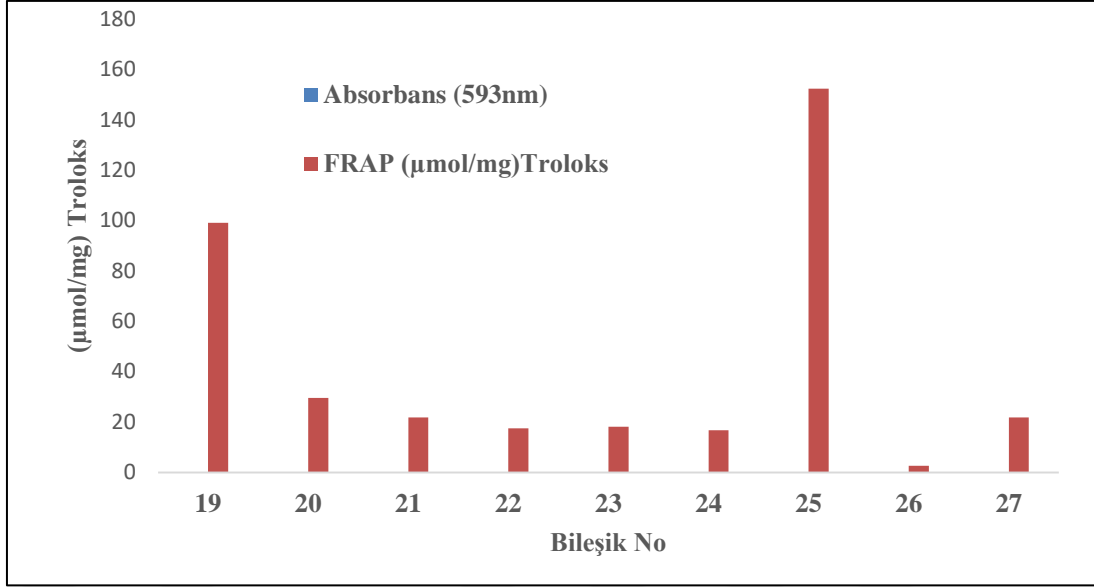


Şekil 84. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Troloks eşdeğeri)

Tablo 18. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (µmol/mg) Troloks
19	0.0694	99.14
20	0.0245	29.54
21	0.0153	21.86
22	0.0122	17.43
23	0.0127	18.14
24	0.0117	16.71
25	0.1067	152.43
26	0.0018	2.57
27	0.0153	21.86

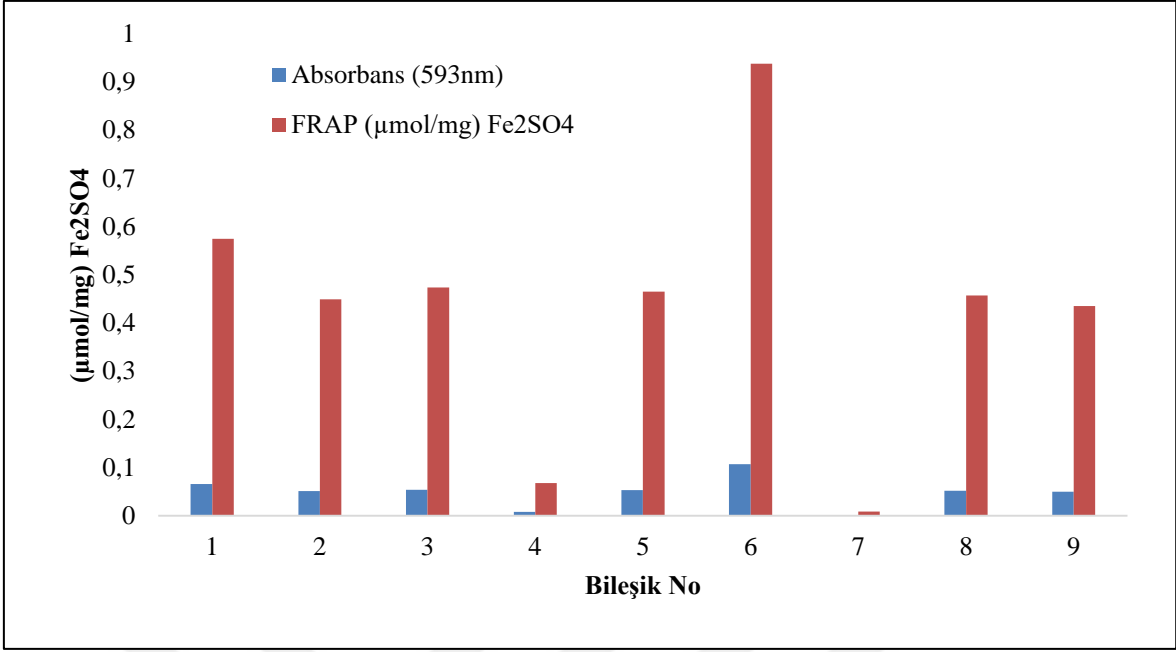




Şekil 85. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Troloks eşdeğeri)

Tablo 19. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri ( $Fe_2SO_4$  eşdeğeri)

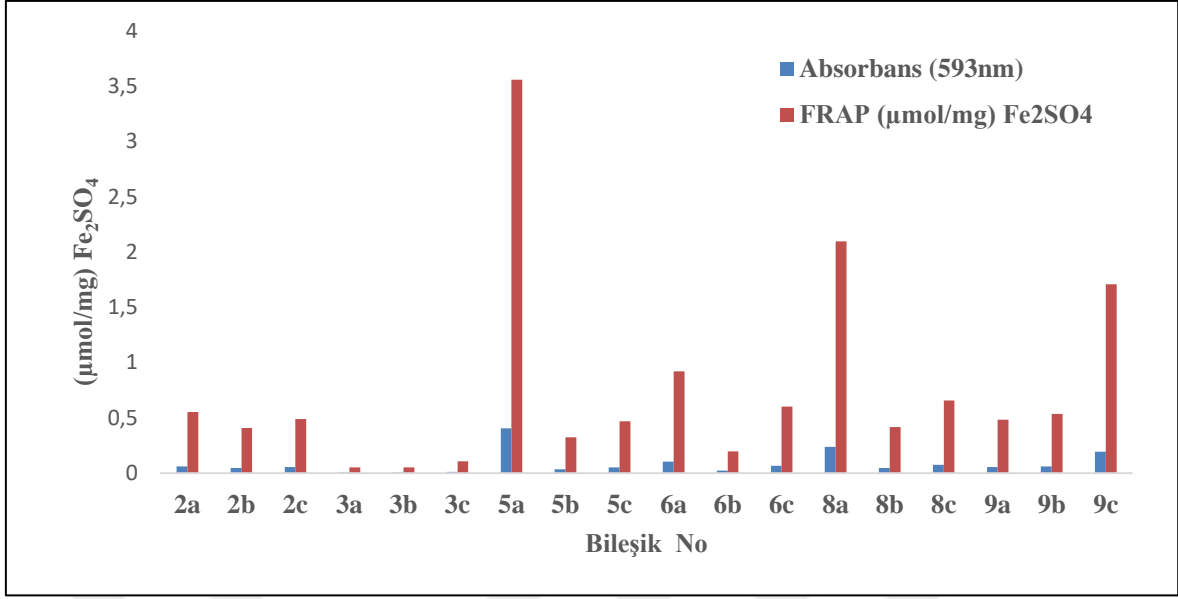
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (µmol/mg) $Fe_2SO_4$
1	0.066	0.575
2	0.051	0.449
3	0.054	0.474
4	0.008	0.068
5	0.053	0.465
6	0.107	0.938
7	0.001	0.009
8	0.052	0.457
9	0.050	0.435



Şekil 86. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eşdeğeri)

Tablo 20. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eşdeğeri)

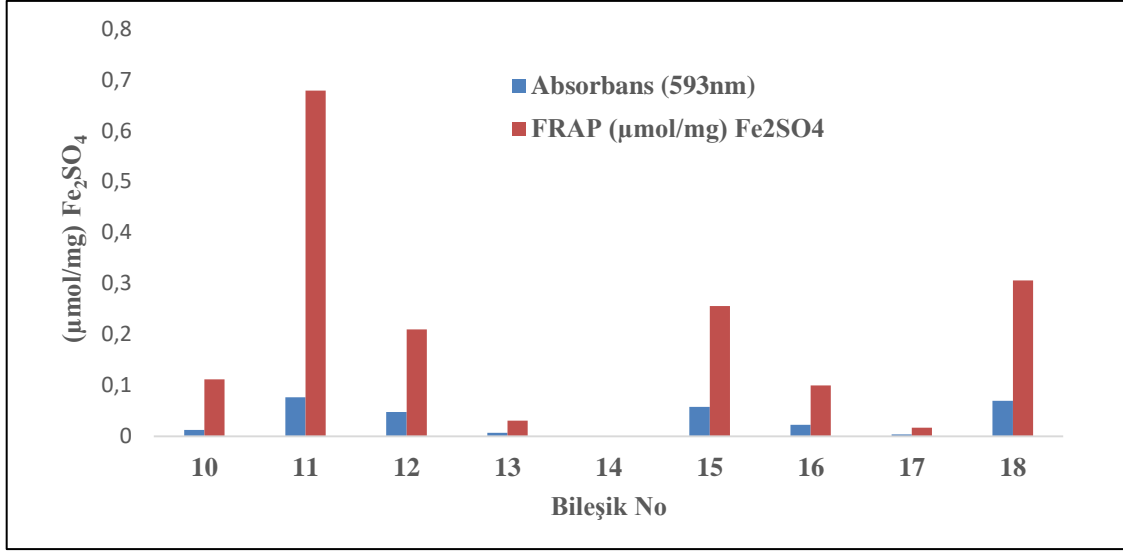
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (µmol/mg) Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (µmol/mg) Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
2a	0.063	0.555	6a	0.105	0.922
2b	0.047	0.409	6b	0.023	0.199
2c	0.056	0.491	6c	0.069	0.604
3a	0.006	0.054	8a	0.239	2.099
3b	0.006	0.054	8b	0.048	0.418
3c	0.012	0.109	8c	0.075	0.658
5a	0.406	3.561	9a	0.055	0.484
5b	0.037	0.325	9b	0.061	0.536
5c	0.054	0.469	9c	0.195	1.709



Şekil 87. 2a-c-9a-c Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eşdeğeri)

Tablo 21. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eşdeğeri)

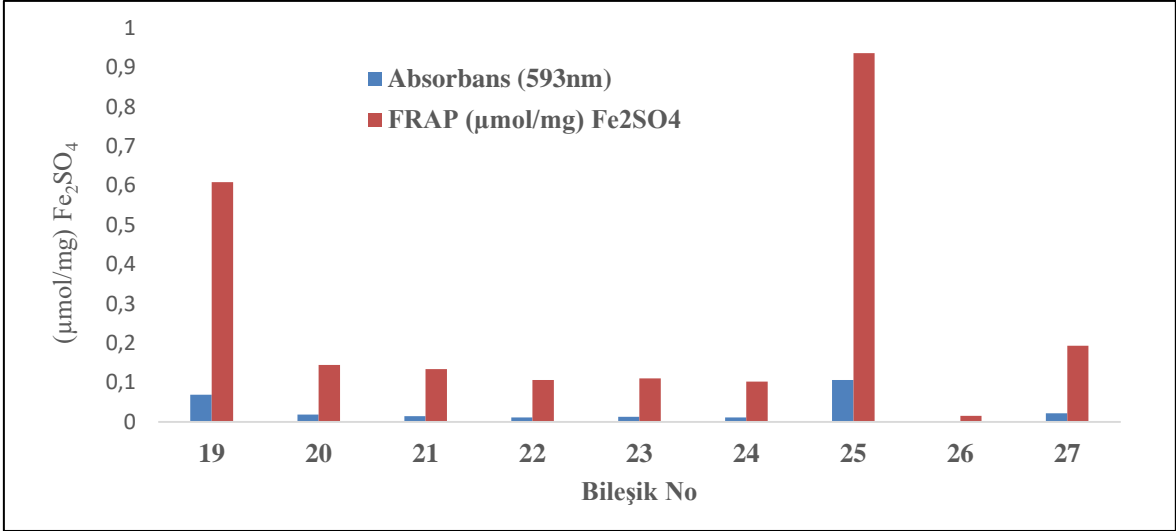
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (μmol/mg) Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
10	0.013	0.112
11	0.077	0.679
12	0.048	0.210
13	0.007	0.031
14	0.000	0.000
15	0.058	0.256
16	0.023	0.100
17	0.004	0.017
18	0.070	0.306



Şekil 88. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eşdeğeri)

Tablo 22. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eşdeğeri)

Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP (μmol/mg) Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
19	0.069	0.609
20	0.019	0.145
21	0.015	0.134
22	0.012	0.107
23	0.013	0.111
24	0.012	0.103
25	0.107	0.936
26	0.002	0.016
27	0.022	0.194



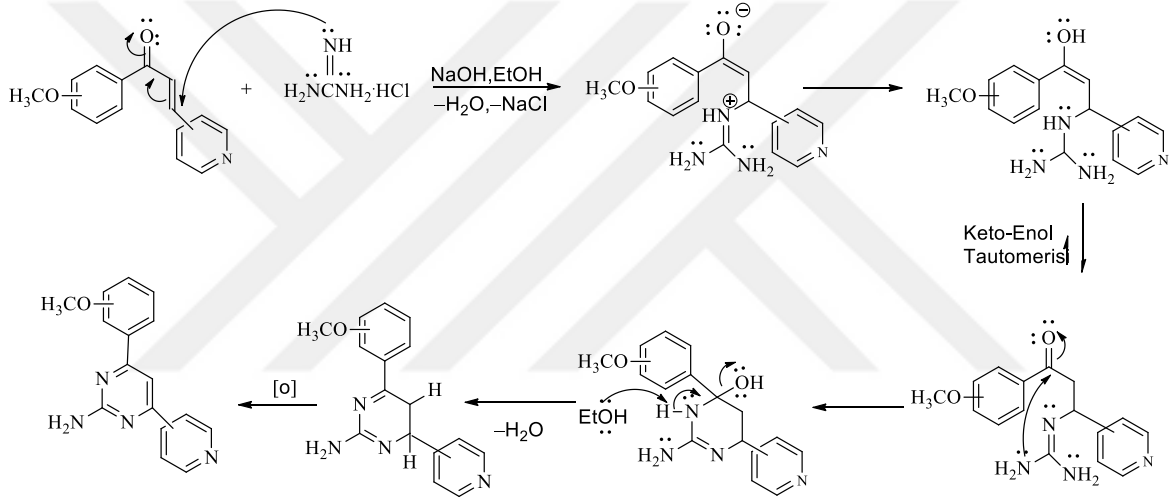
Şekil 89. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eşdeğeri)

### 3.8. Sentezlenen Bileşiklerin HeLa ve C6 Hücre Hatlarına Karşı Sergiledikleri Antikanser Aktivite Sonuçları

Tez kapsamında sentezlenen bütün bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkileri MTT testiyle belirlenmiş ve belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI<sub>50</sub>, TGI ve LC<sub>50</sub>) ve IC<sub>50</sub> değerleri tartışma kısmında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmanın ilk aşamasında metoksi süstitüe azakalkonlar (**A-I**), bu azakalkonların guanidin hidroklorür ile bazik ortam reaksiyonundan ise 2,4,6-trisüstitüe pirimidin bileşikleri (**1-9**) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sentezi  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği olan kalkonlara, zayıf bir nükleofil olan guanidin hidroklorürün konjüğe katılması (1,4- Michael katılması) sonucu gerçekleşmiştir. Bileşiklerin sentez mekanizması Şekil 90' de verilmiştir.



Şekil 90. 1-9 Nolu bileşiklerin sentez mekanizması

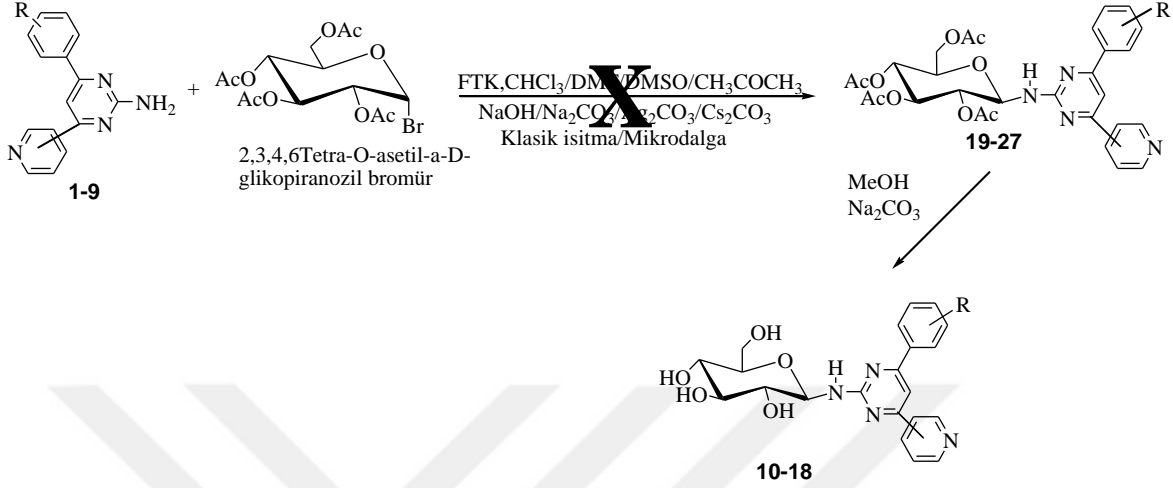
Elde edilen  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında gözlemlenen ve 7.5 ppm civarında çıkan singlet pik halka kapanması sonucu oluşan H-5 protonuna ait olup, bu protonu taşıyan C-5 karbonu da 104 ppm civarında  $^{13}\text{C-APT}$  NMR spektrumunda pik vermiştir. Başlangıç kalkonlarına ait olan H-2 ve H-3 protonlarının sergiledikleri AB spin sistemi ürün spektrumlarında ortadan kalkmış, ve yine kalkonlarda gözlemlenen 4 adet kuarternerik C-atomu sayısı pirimidinlerde 6 adete çıkmıştır. Bu durum NMR spektrumlarında belirgin bir şekilde görülmektedir. Yine  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 5 ppm civarında çıkan geniş singlet pirimidinlerdeki  $-\text{NH}_2$  grubunu göstermektedir. Ayrıca FT-IR spektrumunda 3200-3350  $\text{cm}^{-1}$  frekans aralığında görülen ikili pikler de bu grubun varlığını doğrular niteliktedir. Yaklaşık 1680  $\text{cm}^{-1}$  'de çıkan kalkon karbonillerine ait gerilmelerin ortadan kalkarak, 1630

cm<sup>-1</sup> civarında -C=N- grubuna ait gerilmelerin gözlenmesi de pirimidin yapıları için bir başka destekleyici spektroskopik sonuçtur.

Çalışmanın ikinci kısmında pirimidinlerin 5, 10 ve 15 karbon zinciri uzunluğuna sahip *N*-alkil bromür türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (**2a-c-9a-c**). Bu bileşiklerin sentezi bimoleküler nükleofilik süstitüsyon (S<sub>N</sub>2) tepkimesi üzerinden gerçekleşmiş olup alkil zincirinin piridin azotundan bağlandığı spektroskopik sonuçlarla doğrulanmaktadır. Piridin halkası için pKa değeri 5.23 iken, pirimidin halkası için bu değer pKa=1.3 olması da alkillenmenin neden piridin azotundan olduğunun en önemli sebebidir. Piridin halkasına ait protonların alkil bromür bileşiği oluştuktan sonra belirgin bir şekilde kimyasal kayma değerleri aşağı alana kaymıştır. Örneğin **3** ve **3a** bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri karşılaştırıldığında, pirimidin ve metoksifenil halkalarındaki protonlarda neredeyse bir değişiklik yokken, piridin halkasına ait protonlar **3a** bileşiğinde daha aşağı alana kaymıştır ( $\delta$  (**3/3a**, ppm)= 7.9/8.6 (H-2"/6"), 8.8/9.3 (H-3"/5"). Bu sonuçlar alkillenmenin piridin halkası azotundan olduğunu destekler niteliktedir. Sentezi hedeflenen ancak elde edilemeyen **1a-c**, **4a-c** ve **7a-c** bileşiklerinin sentezi farklı çözücü (DMSO, DMF, CH<sub>3</sub>CN) ve reaksiyon ortamları (klasik ısıtma, mikrodalga ile ısıtma, katı-faz mikrodalga) denenmiş olmasına rağmen yine de eldeleri gerçekleştirilememiştir. Bundaki en büyük etkinin başlangıç pirimidinlerinde (**1**, **4**, **7**) alkillemenin gerçekleşeceği azot atomunun, halkanın sterik engelli kısmında yer alması ve bundan dolayı alkilleme ürünlerinin ya hiç ya da izole edilemeyecek kadar az olmasından olduğu düşünülmektedir. Bununla ilgili örnekler literatürde mevcuttur (Albay, 2011; Yaylı, 2010).

Çalışmanın üçüncü kısmında öncelikle 2,4,6-trisubstitue pirimidinlerin (**1-9**), iyi bir glikoz verici olarak kullanılan asetobromo- $\alpha$ -D-glikoz ile reaksiyonundan *N*-glikozit bağlı 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosid (**19-27**) ve devamında bu bileşiklerden de *N*- $\beta$ -D-glikopiranosid türevlerinin (**10-18**) sentezi hedeflenmişti. Literatürde mevcut olan pek çok yöntem kullanılmasına rağmen çok sayıda üründen oluşan reaksiyon karışımları oluşmuştur ve saflaştırma aşamasını da oldukça zora sokmuştur (Liu, 2012; Varadi, 2012; Srivastava, 2013; Ajish, 2013; Parker, 2012; Chen, 2006). Farklı çözücü ortamlarında (kloroform, aseton, dimetilsülfoksit, dimetilformamit) hem klasik ısıtma hem de mikrodalga ile ısıtma denenmiş olup NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AgCO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, 18-crown-6 gibi farklı bazlar ve faz transfer katalizörleri de kullanılmıştır (Liu, 2012; Varadi, 2012; Srivastava, 2013; Ajish, 2013; Parker, 2012; Chen, 2006). Ayrıca katı-faz mikrodalga

yöntemi de kullanılan bir başka yöntem olmuştur. Bütün bu denemelere rağmen hedeflenen ürünler istenilen şekli ile elde edilememiştir.



Şekil 91. 19-27 nolu bileşiklere ait önerilen sentez şeması

Bundan dolayı literatürde bulunan başka bir yöntem kullanılarak pirimidin bileşiklerinin asit katalizli ortamda D(+)-glukoz monohidrat ile vermiş olduğu nükleofilik katılma/bimoleküler nükleofilik süstitüsyon reaksiyonundan 9 adet *N*- $\beta$ -D-glikopiranosit türevlerinin (10-18) ve bunlarında asetik anhidrit ile nükleofilik açil süstitüsyon reaksiyonu sonucu 9 adette 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosit (19-27) türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Pirimidinlerin *N*- $\beta$ -D-glikopiranosit türevlerinin (10-18) spektral sonuçlarına bakıldığında  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında 5.5 ppm civarında dublet yarılma ile çıkan ve etkileşme sabiti  $J=8.0$  Hz olan pik anomerik karbon protonuna (H-1") ait olup bu karbon atomu üzerinden pirimidin halkasına bağlanma gerçekleşmiştir. Anomerik karbona bağlı protona ait etkileşme sabitinin  $J=8.0$  Hz civarında olması, elde edilen ürünlerin hedeflenen şekliyle  $\beta$ -anomeri olduğunu göstermektedir. Hacimli grubun ekvatoryal pozisyonda olduğu  $\beta$  anomeri kararlılık sebebiyle ana ürün olarak oluşur (Chamberlain, 1994; Bubb, 2003; Chen, 2008; Yaylı, 2016). Bileşiklerin izolasyonu sonucu muhtemel diastereomerlerden hep  $\beta$ -anomeri saf olarak elde edilmiştir. Glikopiranosil halkasına ait diğer protonlar ise 3.4-3.9 ppm arasında çıkmıştır. Bu sınıf bileşiklerin neredeyse tamamının metanolde çözünmesi ve NMR numunelerinin dötero metanolde ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ya da döterometanol/döterokloroform ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ ) hazırlanmasından dolayı bağlanma sonucu oluşan  $-\text{NH}$  ve glikopiranozil halkasının  $-\text{OH}$



protonları çözücüde döteryum değişimine uğramış ve bunlara ait pikler  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında gözlemlenememiştir. Bileşiklerin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumuna bakıldığında 82 ppm civarında çıkan pik anomerik karbona aitken, 62-78 ppm arasında çıkan pikler de glikopiranosil halka karbonlarına aittir. LC-MS/MS spektrumlarına bakıldığında ise temel pik olarak genellikle ya  $[\text{M}+1]^+$  ya da  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  iyonlarına ait pikler çıkmıştır. Yine bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında 3100-3450 arasında geniş bir pik mevcut olup bu hem -OH, hem de -NH gerilmelerini göstermektedir. **10-18** Nolu bileşiklerin asetillenmesi sonucu oluşan 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosit (**19-36**) türevlerinin spektral verilerine bakıldığında yapıya eklenen asetil gruplarının mezomerik olarak elektron çekmesinden dolayı glikopiranosil halka protonlarını çıkış bileşiklerinden farklı olarak  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda daha aşağı alana kaydırmıştır. Bu halka protonlarına ait pikler 4-6 ppm'lik alanda çıkmıştır. Asetil gruplarına ait metil protonları 2 ppm civarında çıkarken,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda metil karbonları 20 ppm, karboniller ise 170 ppm civarında dört kuaternerik pik olarak çıkmıştır. LC-MS/MS spektrumlarına bakıldığında temel pik olarak genellikle ya  $[\text{M}+1]^+$  ya da  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  iyonlarına ait pikler çıkmış olup, FT-IR spektrumlarında başlangıçtan farklı olarak -OH soğurmaları kaybolmuş, sadece -NH soğurması küçük sivri bir pik olarak yaklaşık  $3400\text{ cm}^{-1}$ 'de, asetil karbonilleride yaklaşık  $1740\text{ cm}^{-1}$ 'de keskin bir pik olarak görülmüştür. Bütün bu spektroskopik sonuçlar yapıların önerildiği şekilde olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmanın son kısmında ise sentezlenen 45 adet bileşiğin DPPH radikal temizleme, demir indirgeme antioksidan güç (FRAP), antimikrobiyal aktivite ve rahim ağzı kanser hücresi (HeLa) ve sıçan beyin tümörü hücresine (C6) karşı antikanser (antiproliferatif) aktivite özellikleri araştırılmıştır.

#### 4.1. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Bileşikler üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite sonuçlarını içeren Tablo 2 incelendiğinde, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **5a**, **5c**, **8c** ve **9c** bileşiklerinin  $0.488\text{-}1.95\ \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonlarında çalışmada kullanılan gram pozitif bakterilerin büyümesini inhibe ederken,  $125\text{-}500\ \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonlarında ancak kullanılan gram negatif bakterilerin büyümesini engellemiştir. Dolayısıyla, bu bileşiklerin, gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında ayırt edici bir bakterisidal etki ile kullanım kapasiteleri söz konusudur. Diğer taraftan, bu bileşiklerin gram negatif bakterilere karşı elde edilen bu

konsantrasyonlarının günümüz antibiyotik konsantrasyonlarına göre daha düşük değerlerde olduğu da görülmüştür.

Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda göze çarpan en etkili bileşiğin **8b** olduğu Tablo 2’de görülmektedir. **8b** Bileşiği gram pozitif bakterilerin 0.488 µg/mL konsantrasyonda, gram negatiflerin ise 0.977-7.81 µg/mL konsantrasyonlarda büyümelerini inhibe etmiştir. Bu bileşikten başlayarak en düşük konsantrasyonlarda bakteri büyümesini engelleyen bileşikler şu şekilde sıralanabilir: **8b** > **3b** > **6b** > **5b** > **9b** > **2b** > **2c** > **3c** > **6c** > **9c**. Özellikle sentezlenen 45 adet bileşiğin içerisinde burada sıralanan 10 tanesi bakterisidal olarak düşük konsantrasyonlar da bile etkilidirler. Dolayısıyla bu bileşiklerin oldukça yüksek antibakteriyal kullanım alanına sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca yukarıda belirtilen 9 adet bileşiğin de (**2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **5a**, **5c**, **8c** ve **9c**) gram pozitif ve negatif bakterilerin ayırımında kullanılabilmesi, spesifik enfeksiyonlarda antibakteriyal olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir. Bileşiklerin yapılarına bağlı olarak antimikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde *N*-alkil bromür sınıfı bileşiklerin genel olarak en yüksek aktiviteyi sergiledikleri görülmektedir. Bu bileşiklerde de karbon zincirinin 10 karbonlu olduğu **b** serisi bileşikler en yüksek aktiviteyi sergilerken, piridin azotunun 3 pozisyonunda olduğu yapıların daha aktif olduğu belirlenmiştir. Sübstitüentin pozisyonuna bağlı olarak belirli bir yönde aktivite değişimi ise görülmemektedir.

#### 4.2. Antioksidan Aktivite Sonuçları

Oksidasyon kaçınılmaz bir olgu olup oksijenin kullanıldığı canlı veya cansız tüm varlıkları etkileyen, yaşlanmanın temel sebebi olan bir redoks reaksiyonudur. Oksijenli solunum yapan organizmalar da oksijenden daha oksidan etkiye sahip serbest oksijen radikalleri oluşabilmektedir. Bu radikalik ajanların temizlenmesinde endojen ve eksojen kaynaklı çok çeşitli antioksidan maddeler görev yapmaktadırlar. Doğal ve sentetik antioksidan maddeler aynı zamanda gıdaların uzun süre muhafaza edilmesinde de rol alırlar. Bu amaçla yapılan bu çalışmada yeni sentezlenmiş bileşiklerin antioksidan etkinliği sahip olup olmadıkları test edildi.

Bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçlarına bakıldığında genel olarak bileşiklerin DPPH radikal süpürme aktivitelerinin yüksek olmadığı görülmektedir. Alkil bromür türevi bileşiklerde **3a** (%49.49), **5a** (%28.50), **2a** (%26.23), **8a** (21.57) nolu bileşikler, 2,3,4,6-

tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -*D*-glikopiranosit türevlerinde **22** (%5.09), **20** (%2.95) ve **19** (%2.88) nolu bileşikler radikal süpürme etkisi göstermiştir. Elde edilen en yüksek DPPH radikal süpürme aktiviteleri karşılaştırıldığında sıralama **3a** > **5a** > **2a** > **8a** > **22** > **20** > **19** şeklindedir. Bileşiklerin yapılarına bağlı olarak aktiviteleri değerlendirildiğinde en aktif bileşiklerin karbon zincir uzunluğu C<sub>5</sub> olan alkil bromür türevlerinin olduğu görülmektedir.

Bileşiklerin FRAP (BHT, Trolox, Askorbik Asit, FeSO<sub>4</sub> eşdeğeri olarak) antioksidan kapasiteleri karşılaştırıldığında ise alkil bromür türevi bileşiklerin en fazla, pirimidinlerin ise en az antioksidan kapasiteye sahip oldukları belirlenmiştir. Sahip olunan dört farklı bileşik sınıfında en etkili bileşikler dikkate alınarak yapılan antioksidan kapasite sıralaması **5a** > **8a** > **9c** > **6** > **25** > **29** > **19** > **1** > **3** > **5** > **8** > **2** > **1** şeklindedir. **5a** Bileşiği BHT eşderi dikkate alındığında 738.18  $\mu$ mol/mg'lık bir değerle en yüksek FRAP antioksidan kapasitesine sahiptir. Substitüent türü ve pozisyonu, karbon zinciri sayısı ve piridin azotu pozisyonu bağlı olarak bileşiklerin antioksidan kapasitelerinde belirli bir yönde değişim ise söz konusu değildir. Genel olarak bileşiklerin antioksidan aktivite özellikleri tartışıldığında alkil bromür türevi bileşiklerin daha aktif olduğu görülmektedir. Bu sınıf bileşiklerin iyonik karakterde olmaları antioksidan aktivite için gerekli olan elektron transferine katkı sağladığı düşünülmektedir.

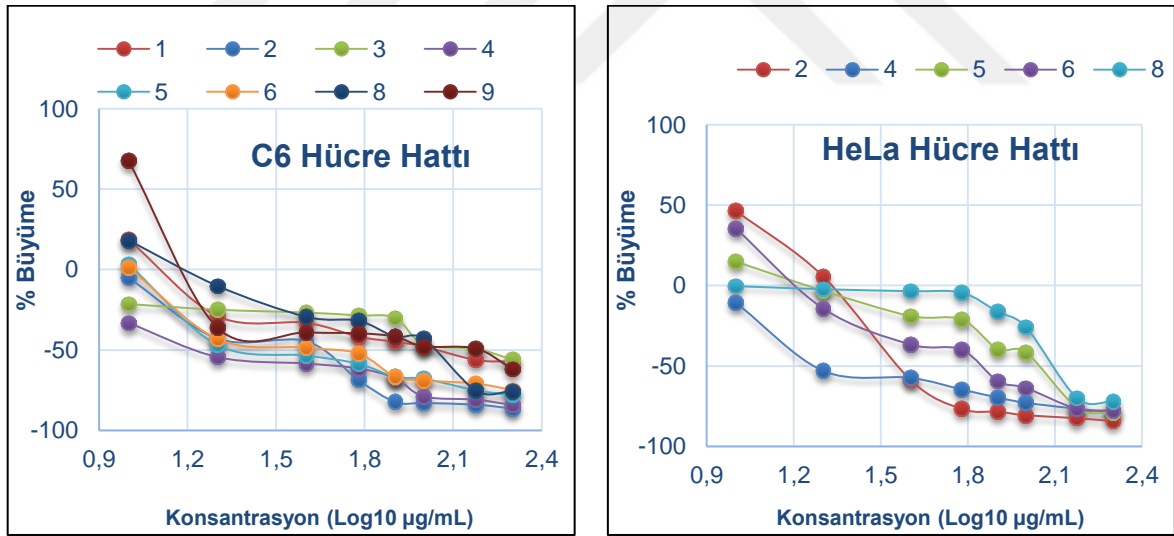
### 4.3. Antikanser Aktivite Sonuçları

Çalışma kapsamında sentezlenen 2,4,6-trisübstitüe pirimidinlerin (**1-9**), 5, 10 ve 15 karbonlu *N*-alkil bromür türevlerinin (**2a-c-9a-c**), pirimidin *N*- $\beta$ -*D*-glikopiranosidlerin (**10-18**) ve 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -*D*-glikopiranosidlerin (**19-27**) antiproliferatif etkileri MTT testi ile değerlendirilmiştir. **1-9** Nolu pirimidin bileşikleri değerlendirildiğinde, **7** nolu bileşik hariç bileşiklerin tamamı C<sub>6</sub> hücre hattı üzerinde ve **2, 4, 5, 6, 8** nolu bileşikler ise HeLa hücre hattı üzerinde oldukça yüksek antiproliferatif etki göstermiştir (Tablo 23) (Şekil 92). NCI60 parametreleri yukarıdaki açıklamalara göre bu grup için değerlendirildiğinde **3** nolu molekül (LC<sub>50</sub> değeri 305.89  $\mu$ g/mL) glioma (beyin tümörü) için **8** nolu molekül serviks kanserinde ileri farmakolojik çalışmalar için ideal aday oldukları belirlenmiştir. Diğer etkili bileşikler incelendiğinde düşük GI<sub>50</sub> değerlerine sahip olsalarda aynı zamanda çok düşük LC<sub>50</sub> değerlerine de sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 23. 1-9 nolu test moleküllerinin MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri ( $GI_{50}$ , TGI ve  $LC_{50}$ ) ve  $IC_{50}$  değerleri

Bileşikler ( $\mu\text{g/mL}$ )	$GI_{50}$		TGI		$LC_{50}$		$IC_{50}$	
	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa
1	3.98	*	12.51	*	101.72	*	19.85	*
2	3.60	8.67	8.25	18.20	32.34	49.20	11.96	21.86
3	1.53	*	4.78	*	305.89	*	10.86	*
4	1.73	2.47	3.64	5.80	20.95	30.49	5.51	8.86
5	3.29	6.29	8.13	18.21	40.02	97.23	12.20	27.72
6	3.21	7.23	8.19	17.72	44.11	65.20	12.66	23.40
7	*	*	*	*	*	*	*	*
8	5.83	4.71	16.53	18.07	86.64	222.34	24.65	34.64
9	7.75	*	21.31	*	96.53	*	27.46	*
5FU	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
Sisplatin	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler



Şekil 92. 1-9 nolu test moleküllerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte

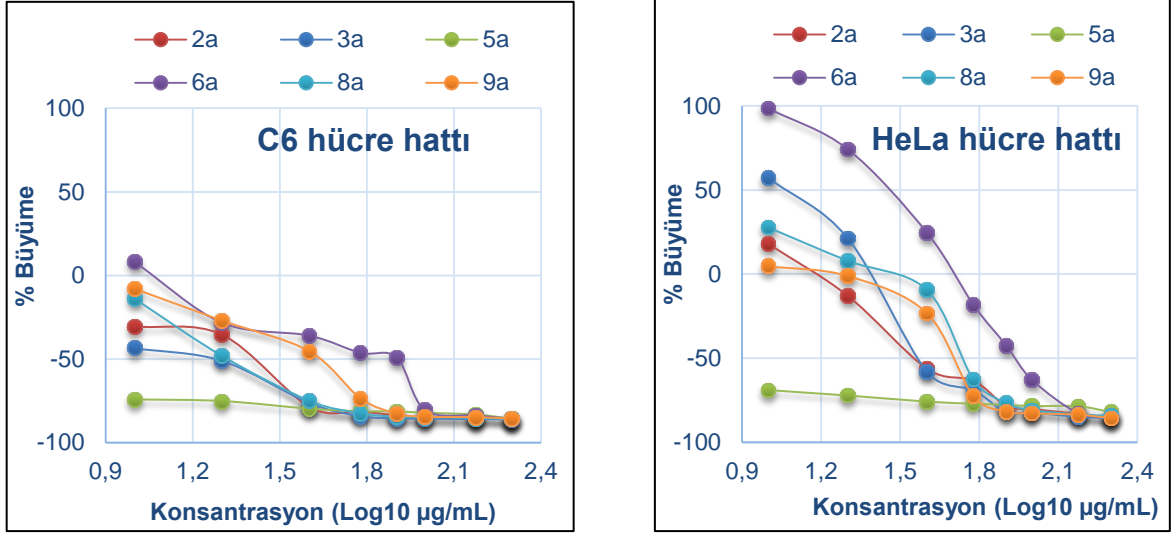
Pirimidinlerin 5, 10 ve 15 karbonlu *N*-alkil bromür türevlerinin (**2a-c-9a-c**) antiproliferatif özellikleri incelendiğinde (**2,3,5,6,8,9**)a bileşikleri hariç **b** ve **c** serilerinde antiproliferatif özelliğin olağanüstü arttığı görülmüştür. Bu artış beraberinde istenmeyen sitotoksik karakterleride getirmiş olmasına rağmen yine de önemlidir. Çünkü  $GI_{50}$  ve TGI

değerleri incelendiğinde (Tablo 24, 25 ve 26) (Şekil 93, 94 ve 95) bu moleküllerin sahip olduğu etki günümüz kanser kliniğinde kullanılan herhangi bir antikanser ajandan olağanüstü düşük kalmıştır (MTT testinde  $GI_{50}$  ve TGI değerleri 1-2  $\mu\text{g/mL}$ , ELISA testinde 1-2000  $\text{ng/mL}$ ). Bu özel durum nedeniyle bir sonraki çalışmada daha hassas bir ölçüm olan ELISA BrdU testi yapılarak bu grup bileşiklerin tam farmakolojik potansiyelleri tespit edilmek istenmiştir. Kullanılan nanomolar dozda yardımcı olabilecek bir pozitif kontrol olmadığı etki kendi içerisinde değerlendirilmiştir. Aşağıda açıklanan ELISA BrdU test sonuçları ve MTT test sonuçları beraber değerlendirildiğinde **a**, **b** ve **c** grubu moleküllerin her iki kanser türünde ileri testlerinin yapılması gerekmektedir. Farmakolojik olarak bu kadar etkili moleküllerin LDH tabanlı sitotoksosite ölçümleri, DNA/BSA bağlanma çalışmaları ve daha kapsamlı antimikrobiyal-antifungal etkilerinin irdelenmesi de son derece önemlidir.

Tablo 24. a Serisi bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri ( $GI_{50}$ , TGI ve  $LC_{50}$ ) ve  $IC_{50}$  değerleri

Bileşikler ( $\mu\text{g/mL}$ )	$GI_{50}$		TGI		$LC_{50}$		$IC_{50}$	
	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa
2a	2.30	5.91	4.86	13.30	20.14	43.28	7.01	17.63
3a	1.60	10.40	3.00	21.03	13.11	52.55	4.26	24.23
5a	1.00	1.00	1.01	1.02	1.52	1.84	1.03	1.05
6a	4.92	21.13	12.16	42.06	50.13	97.81	17.48	47.22
8a	2.73	8.48	5.88	18.90	22.78	56.86	8.42	24.22
9a	3.94	6.01	9.00	13.72	33.82	45.77	12.94	19.06
5FU	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
Sisplatin	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler

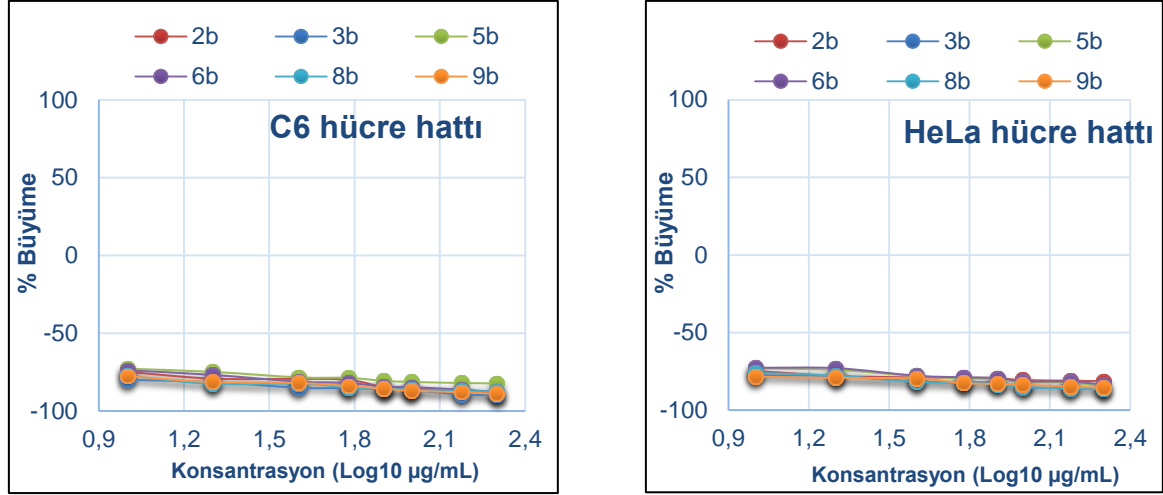


Şekil 93. a Serisi bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte

Tablo 25. b Serisi bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri ( $GI_{50}$ , TGI ve  $LC_{50}$ ) ve  $IC_{50}$  değerleri

Bileşikler ( $\mu\text{g/mL}$ )	$GI_{50}$		TGI		$LC_{50}$		$IC_{50}$	
	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa
2b	1.00	1.00	1.02	1.01	1.66	1.09	1.06	1.00
3b	1.00	1.00	1.01	1.01	1.22	1.24	1.01	1.01
5b	1.00	1.00	1.01	1.03	1.44	1.63	1.02	1.04
6b	1.00	1.00	1.03	1.02	1.78	1.60	1.08	1.04
8b	1.00	1.00	1.01	1.01	1.21	1.44	1.01	1.03
9b	1.00	1.00	1.01	1.01	1.35	1.12	1.02	1.00
5FU	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
<i>Sisplatin</i>	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler

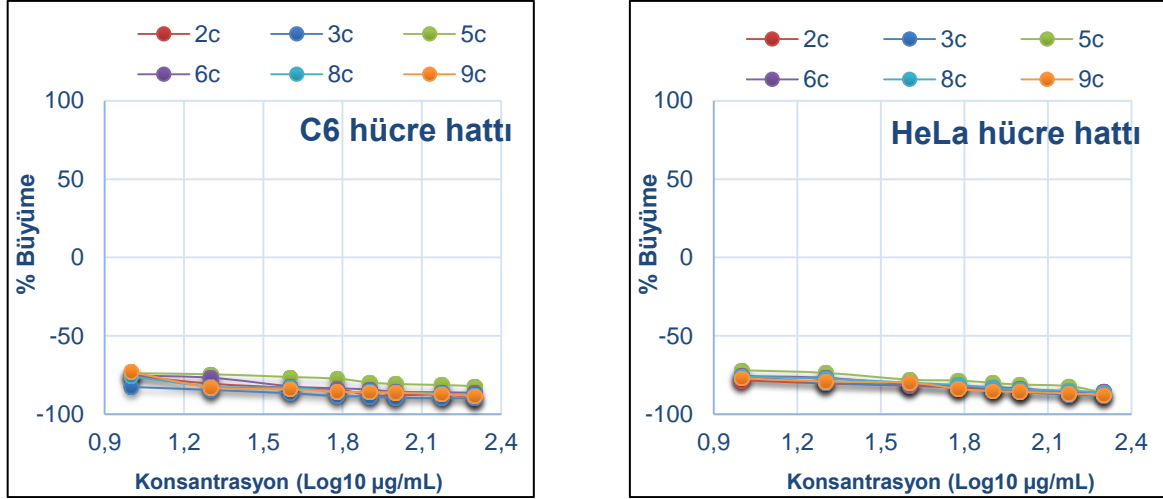


Şekil 94. b Serisi bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte

Tablo 26. c Serisi bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri ( $GI_{50}$ , TGI ve  $LC_{50}$ ) ve  $IC_{50}$  değerleri

Bileşikler ( $\mu\text{g/mL}$ )	$GI_{50}$		TGI		$LC_{50}$		$IC_{50}$	
	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa
2c	1.00	1.00	1.02	1.01	1.62	1.13	1.06	1.00
3c	1.00	1.00	1.01	1.01	1.07	1.50	1.00	1.04
5c	1.00	1.00	1.01	1.02	1.32	1.86	1.01	1.07
6c	1.00	1.00	1.02	1.01	1.54	1.42	1.04	1.02
8c	1.00	1.00	1.01	1.01	1.34	1.38	1.02	1.02
9c	1.00	1.00	1.02	1.02	1.62	1.40	1.06	1.02
5FU	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
Sisplatin	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler



Şekil 95. c Serisi bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte

Bu pirimidinlerin *N*-β-D-glikopiranosid türevlerinin (**10-18**) hücre proliferasyonuna olan etkileri incelendiğinde, 400 µg/mL gibi yüksek konsantrasyonda dahi herhangi bir ölçülecek parametreye sahip olmadıklarından hücre proliferasyonu üzerinde etkisiz kaldıkları belirlenmiştir (Tablo 27). Fakat bu bileşiklerin anti kanser aktivitelerinin olmaması, onların farmakolojik açıdan değersiz olduğunu göstermez. Bu moleküllerin farklı aktivitelerinin taranması için geniş ölçekte genom, transkriptom ve proteom gibi analizlerinin yapılması faydalı olabilir.

Tablo 27. 10-18 Nolu bileşiklerin MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri ( $GI_{50}$ , TGI ve  $LC_{50}$ ) ve  $IC_{50}$  değerleri

Bileşikler (µg/mL)	$GI_{50}$		TGI		$LC_{50}$		$IC_{50}$	
	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa
10	*	*	*	*	*	*	*	*
11	*	*	*	*	*	*	*	*
12	*	*	*	*	*	*	*	*
13	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*
15	*	*	*	*	*	*	*	*
16	*	*	*	*	*	*	*	*
17	*	*	*	*	*	*	*	*
18	*	*	*	*	*	*	*	*
5FU	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
Sisplatin	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler



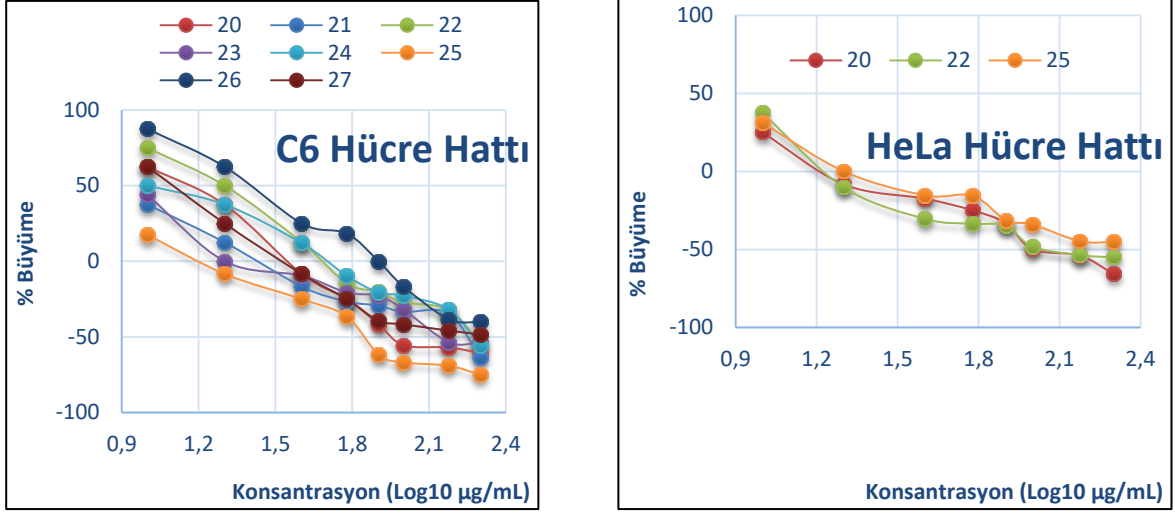
2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosid türevleri (**19-27**) için elde edilen sonuçların IC<sub>50</sub> verileri incelendiğinde, **26** nolu bileşik hariç, C6 hücreleri üzerinde kontrol anti kanser moleküller olan 5-fluorourasil (5FU) ve sisplatinin daha güçlü ya da benzer anti proliferatif özellik sergiledikleri belirlenmiştir (Şekil 96) (Tablo 28). Tablo 28'deki GI<sub>50</sub> değerleri incelendiğinde C6 hücre hattında **26** nolu bileşik hariç diğerleri sisplatinin daha yüksek oranda büyüme inhibisyonu sergilemişken bileşiklerin tamamı 5FU'dan daha güçlü inhibisyona neden olmuştur. Her iki hücre hattında da **19** nolu bileşiğin yaşam parametreleri yeterince aktif olamadığı için elde edilememiştir. Elde edilen büyüme inhibisyon değerleri (GI<sub>50</sub>) ele alındığında, **26** nolu bileşik dışındaki bütün bileşiklerin beyin glioma kanser hücrelerine karşı aktif oldukları belirlenmiştir. Ancak, total büyüme inhibisyonu (TGI) değerlerinde ise C6 hücre hattında sadece **22** ve **26** nolu bileşikler etki bakımından sisplatinin gerisinde kalmışken sadece **26** nolu bileşik 5FU'nun gerisinde kalmıştır. Lethal (öldürücü, grafik üzerinde negatif değerler) konsantrasyon (LC<sub>50</sub>) değerleri bakımından C6 hücre hattında **20** ve **25** nolu bileşikler sisplatinin daha düşük değerlere sahipken, **21**, **22**, **23**, **24** ve **26** nolu bileşikler 5FU'dan daha zayıf kalmıştır (Şekil 96). Lethal konsantrasyon parametresi diğer iki parametreden farklı değerlendirilir. Çünkü, lethal konsantrasyon değerlerinin yüksek çıkması test maddelerinin **sitotoksik** etkilerinin daha az olduğunu göstermektedir ve istenilen bir durumdur. Diğer iki parametre, GI<sub>50</sub> ve TGI, değerlerinin düşük çıkması test maddelerinin **sitositatik** etkilerinin daha fazla olduğunu göstermektedir ve istenilen bir durumdur. Sonuçta, **21**, **23**, **24** ve **27** nolu bileşiklerin lethal konsantrasyonu pozitif kontrol bileşiğinden, sisplatin, daha yüksek olduğundan, bu bileşiklerin beyin glioma kanserlerinde ileriki çalışmalar için uygun olduğu söylenebilir. Ancak, pozitif kontrol 5FU'ya göre sadece **23** ve **24** nolu bileşikler ileri testler için uygun olabilirler. Özet olarak, pirimidin *N*- $\beta$ -D-glikopiranosidlerin asetillendirilerek 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosidlere dönüştürülmesi, bu bileşiklerin anti proliferatif etkilerini ve dolayısıyla antikanser ajan olarak kullanılabilme değerlerini oldukça arttırmıştır.

Tablo 28. 19-27 Nolu bileşiklerin MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri ( $GI_{50}$ , TGI ve  $LC_{50}$ ) ve  $IC_{50}$  değerleri

Bileşikler ( $\mu\text{g/mL}$ )	$GI_{50}$		TGI		$LC_{50}$		$IC_{50}$	
	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa
19	*	*	*	*	*	*	*	*
20	13.14	6.09	33.10	19.25	116.19	126.53	42.59	30.32
21	7.93	*	26.64	*	181.71	*	41.69	*
22	16.75	6.45	48.71	19.93	212.41	121.64	69.26	29.82
23	8.19	*	27.45	*	184.14	*	43.44	*
24	12.38	*	43.00	*	276.55	*	67.68	*
25	6.06	6.20	15.92	23.71	69.96	242.62	23.08	41.63
26	22.17	*	68.85	*	323.45	*	105.05	*
27	11.79	*	33.81	*	151.88	*	47.00	*
5FU	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
Sisplatin	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

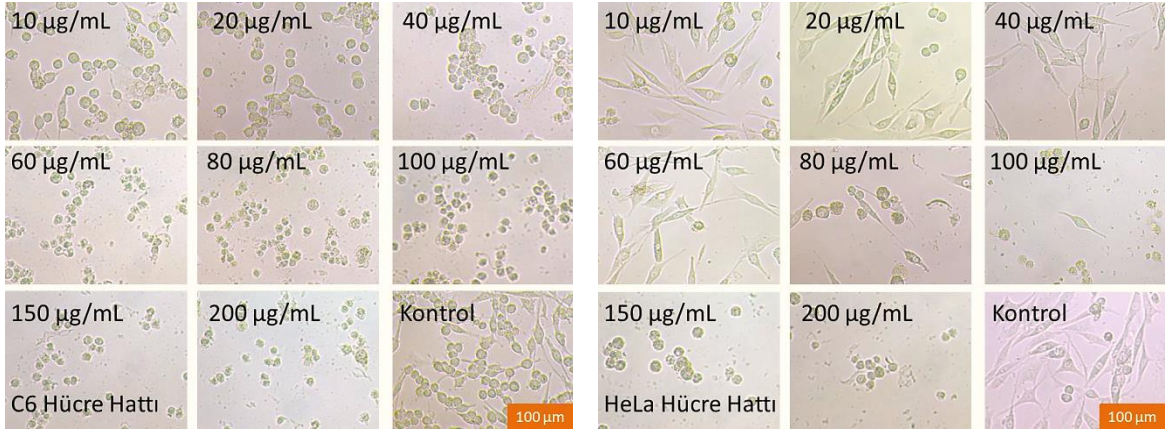
\*Belirlenemeyen değerler

HeLa hücre hattı üzerinde bu bileşiklerin etkileri  $IC_{50}$  verileri doğrultusunda incelendiğinde, sadece **20**, **22** ve **25** nolu bileşiklerin etkili olduğu görülmüştür. Bu bileşiklerin  $GI_{50}$ , ve  $LC_{50}$  değerleri incelendiğinde, her üç bileşiğin de kontrol ajanlar olan 5FU ve sisplatinde daha etkili oldukları açıktır. Ancak, TGI değerleri bu bileşiklerin HeLa hücre hattı için toksik olduğunu göstermektedir. Bu durumda, serviks kanser araştırmalarında kullanılacak molekül yapısına sahip olmadıklarından ileri çalışmalara yönlendirilemezler.

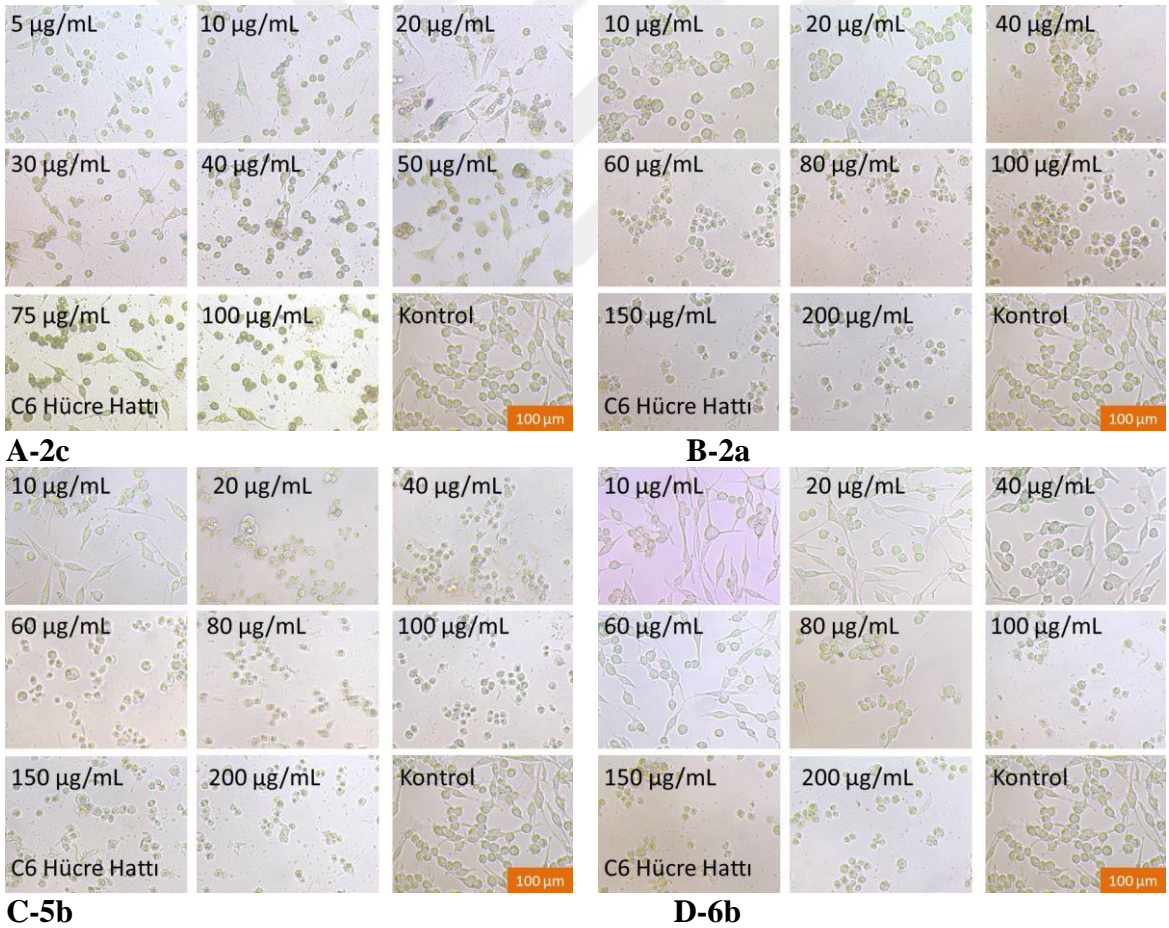


Şekil 96. 19-27 Nolu test bileküllerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte

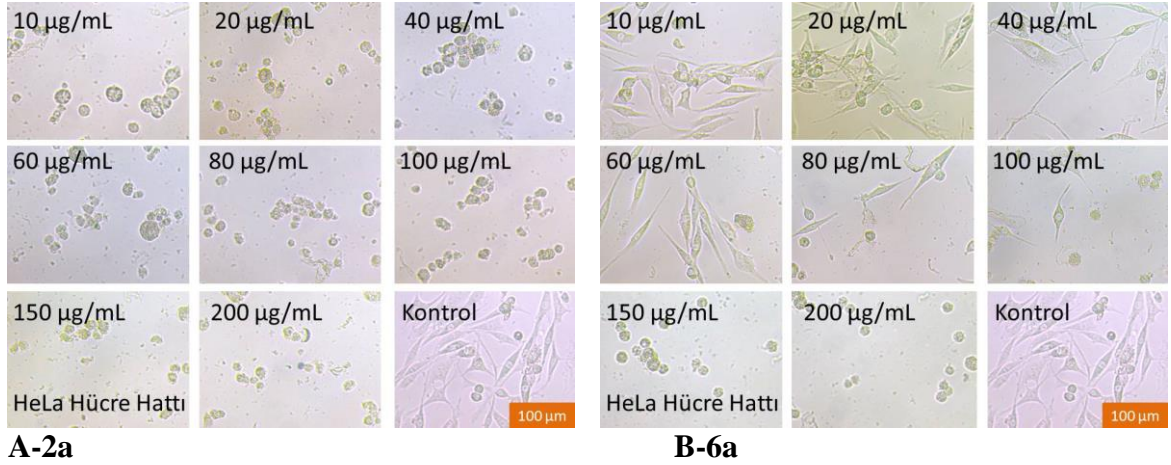
MTT testiyle belirlenen potent bileşiklerin hücre morfolojisi üzerindeki etkisini değerlendirmek için log fazında eksponansiyel büyüme gösteren hücreler ile bu bileşikler çeşitli konsantrasyonlarda 24 saat inkübe edilmiştir. Yapılan faz-kontrast mikroskopik incelemeler sonucu hücrelerde bazı morfolojik değişimler tespit edilmiştir. Buna göre, bu bileşikler hücrelerde, hücrenin astroit şekilden globüler şekle kaymasına, zemine çok zayıf bağlanmasına, kabarcık, sivri uç ve baloncuk oluşumuna, hücre küçülmesine veya sitoplazmik küçülmeye ya da apoptotik hücreler üzerinde gelişen cepcik oluşumlarına ve yer yer tamamen parçalanmış hücre oluşumlarına sebep olmuştur (Şekil 97). Hücrelerdeki bu morfolojik değişimler ve tutunan hücre sayısındaki azalma kullanılan test maddesi konsantrasyonuyla doğru orantılı olmuştur.



Şekil 97. 24 Nolu bileşiğin çeşitli konsantrasyonlarda C6 ve HeLa hücre hattı morfolojisi üzerindeki etkileri. Testler log fazında eksponansiyel büyüme gösteren C6 ve HeLa hücre hattı kullanılarak yapılmış olup inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlandırılmıştır



Şekil 98. A-2c, B-2a, C-5b ve D-6b nolu molekülün çeşitli konsantrasyonlarda C6 hücre hattı morfolojisi üzerindeki etkileri. Testler log fazında eksponansiyel büyüme gösteren C6 hücre hattı kullanılarak yapılmış olup inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlandırılmıştır



Şekil 99. A-2a ve B-6a nolu molekülün çeşitli konsantrasyonlarda HeLa hücre hattı morfolojisi üzerindeki etkileri. Testler log fazında eksponansiyel büyüme gösteren HeLa hücre hattı kullanılarak yapılmış olup inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlanmıştır

(**2a-c-9a-c**) Nolu bileşiklerin ELISA BrdU testinden elde edilen sonuçların  $IC_{50}$  verileri incelendiğinde, **6a** ve **9a** nolu bileşik hariç, **a** grubu bileşikler C6 ve HeLa hücreleri üzerinde kontrol anti kanser moleküller olan 5-fluorourasil (5FU) ve sisplatin benzeri **mikrogram** düzeyde anti kanser özellik sergiledikleri belirlenmiştir (Şekil 100 ve 101) (Tablo 29). Tablo 25 ve 26'deki  $GI_{50}$  değerleri incelendiğinde C6 ve HeLa hücre hattında **b** ve **c** serisi bileşiklerin sisplatin ve 5FU'dan daha yüksek oranda **nanogram** düzeyde büyüme inhibisyonu sergiledikleri tespit edilmiştir. Tablo 30 ve 31'deki verilere göre **c** grubu bileşiklerin daha fazla anti proliferatif etkiye sahip olduğu görülmektedir. Genel olarak; **9b** ile **c** grubu bileşiklerin tamamı olağanüstü antiproliferatif özellik sergilemişlerdir. Bu bileşiklerin DNA'ya doğrudan bağlanıp DNA sentezini inhibe ettikleri ya da DNA polimerazla etkileşip DNA polimerazı etkisiz kıldıkları düşünülmektedir. Bu nedenle, etki mekanizmasını çözmek adına ileriki aşamada DNA/BSA bağlanma testleri yapılacaktır.

Tablo 29. *a* Serisi bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde ELISA BrdU testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI<sub>50</sub>, TGI ve LC<sub>50</sub>) ve IC<sub>50</sub> değerleri

Bileşikler (µg/mL)	GI <sub>50</sub>		TGI		LC <sub>50</sub>		IC <sub>50</sub>	
	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa
2a	17.5	37.9	43.2	183.1	141.7	*	58.9	179.1
3a	15.1	250.2	51.1	*	296.3	*	108.2	*
5a	9.3	15.2	18.5	29.6	46.02	67.5	23.5	35.53
6a	114.1	*	*	*	*	*	*	*
8a	25.6	72.8	71.2	*	*	*	121.9	192.3
9a	32.9	104.3	275.2	*	*	*	*	*
5FU	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
Sisplatin	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler

Tablo 30. *b* Serisi bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde ELISA BrdU testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI<sub>50</sub>, TGI ve LC<sub>50</sub>) ve IC<sub>50</sub> değerleri

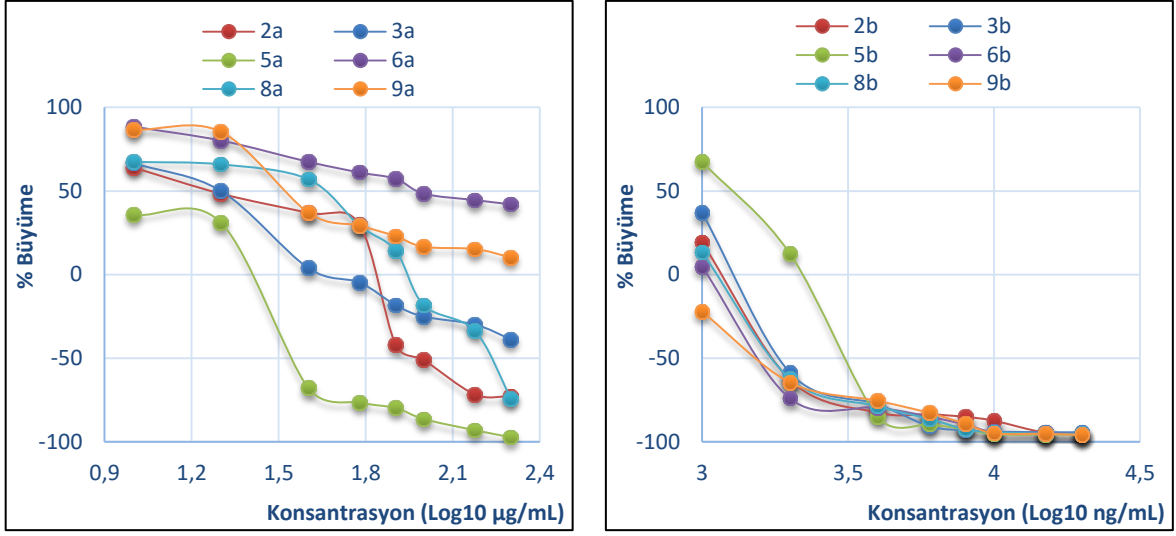
Bileşikler (ng/mL)	GI <sub>50</sub>		TGI		LC <sub>50</sub>		IC <sub>50</sub>	
	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa
2b	247	289	748	860	2822	3158	1187	1469
3b	373	37	1002	154	3177	1111	1386	356
5b	922	943	1971	2075	4583	4996	2364	2614
6b	156	213	511	676	2215	2746	936	1254
8b	231	810	696	1844	2620	4641	1144	2402
9b	85	83	318	309	1732	1683	662	644
5FU	*	*	*	*	*	*	*	*
Sisplatin	*	*	*	*	*	*	*	*

\*Belirlenemeyen değerler

Tablo 31. *c* Serisi bileşiklerin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde ELISA BrdU testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI<sub>50</sub>, TGI ve LC<sub>50</sub>) ve IC<sub>50</sub> değerleri

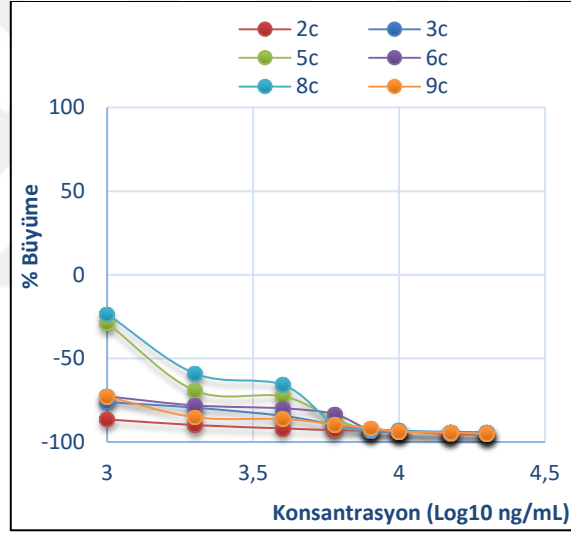
Bileşikler (ng/mL)	GI <sub>50</sub>		TGI		LC <sub>50</sub>		IC <sub>50</sub>	
	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa	C6	HeLa
2c	1	1	1	4	4	61	2	12
3c	2	1	6	3	82	44	16	8
5c	60	36	234	154	1436	1186	510	366
6c	3	92	11	334	158	1747	30	686
8c	96	73	350	280	1849	1636	722	600
9c	2	2	6	6	82	75	16	15
5FU	*	*	*	*	*	*	*	*
Sisplatin	*	*	*	*	*	*	*	*

\*Belirlenemeyen değerler



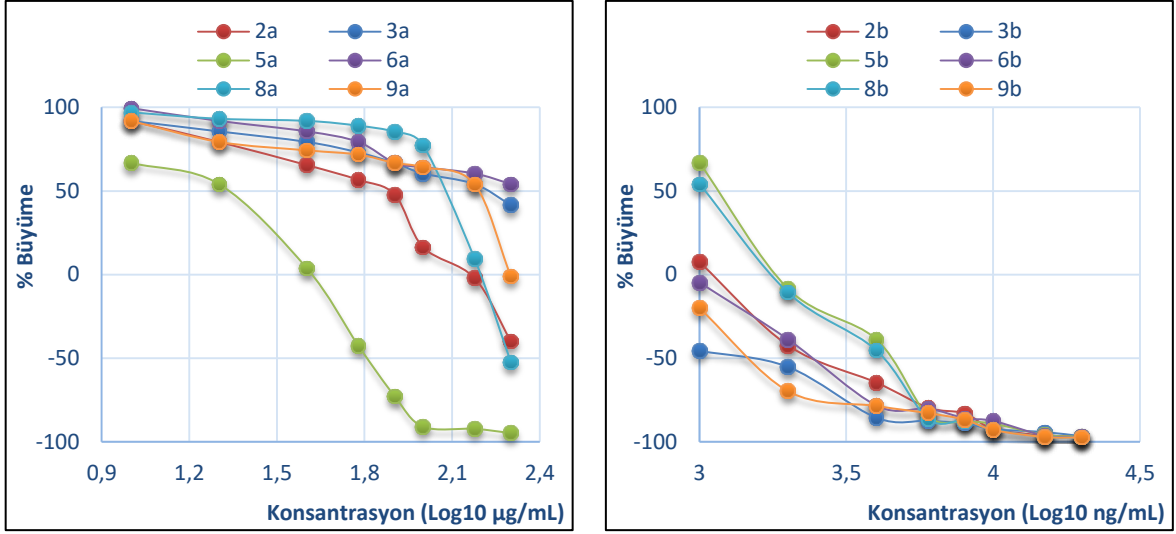
A-a

B-b



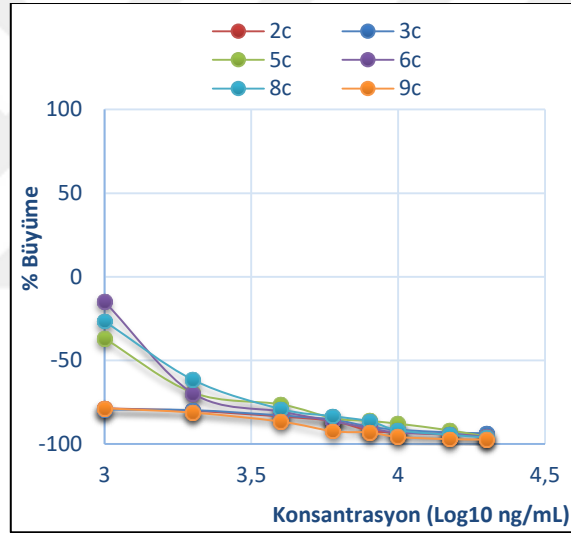
C-c

Şekil 100. Test moleküllerinin (A-a serisi, B-b serisi, C-c serisi) C6 hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte



A-a

B-b



C-c

Şekil 101. Test moleküllerinin (A-a grubu, B-b grubu, C-c grubu) HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermekte

Kanser ülkemizde en yaygın ikinci ölüm nedeni iken, kanserle mücadeleye ayrılan bütçede ithal ilaçlardan dolayı son derece yüksektir. Bu nedenle kanserle mücadelede ARGE yatırımlarıyla beraber milli ilaç dönemi başlamış ve ülkemizde sağlık politikaları bu perspektif üzerine oturtulmuştur. Bu kapsamda sentezlenen antikanser özelliği tespit edilen yeni 2,4,6-trisüstitüe pirimidinlerin (1-9), *N*-alkil bromür türevlerinin (2a-c-9a-c), pirimidin *N*-β-D-glikopiranosidlerin (10-18) ve 2,3,4,6-tetra-O-asetil-*N*-β-D-



glikopiranosidlerin (19-27) bilim literatürüne bu tez çalışması ile kazandırılacaktır. Bu çalışma çerçevesinde bu bileşiklerle ilgili şu an in vitro ancak daha sonra in vivo çalışmalarla önemli farmakolojik özelliklerin bulunması sonuç olarak bunların eczacılık ve tıpta tedavi amacıyla kullanılma potansiyellerinin ortaya çıkarılmasını sağlayacak faz sıfır çalışmaları ile desteklenmesini gerektirmektedir. Ayrıca bu moleküllerden yola çıkılarak yeni ve daha aktif moleküllerin geliştirilmesiyle de daha yüksek ekonomik girdi sağlamakta mümkün olabilecektir.



## 5. SONUÇLAR

Tez kapsamında metoksi-sübstitüe azakalkonlardan yola çıkılarak 9 adet 2,4,6-trisübstitüe pirimidin bileşiği (**1-9**), bu bileşiklerin farklı zincir uzunluğuna (C<sub>5</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>15</sub>) sahip 18 adet *N*-alkil bromür türevi (**2a-c-9a-c**), 9 adet 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosit (**19-27**) ve 9 adette *N*- $\beta$ -D-glikopiranosit türevi (**10-18**) olmak üzere 42'si literatürde bulunmayan toplam 45 adet bileşik sentezlenmiştir. Bir sonraki adımda sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik aktivite araştırmaları için DPPH radikal temizleme aktivite, demir indirgeme antioksidan güç (FRAP), sıvı dilüsyon antibakteriyal aktivite ve rahim ağızı kanser hücresi (HeLa) ve sıçan beyin tümörü hücresine (C6) karşı antikanser aktivite testleri yapılarak tez tamamlanmıştır. Biyolojik aktivite test sonuçları değerlendirildiğinde pirimidinlerin *N*-alkil bromür türevlerinin hem antimikrobiyal, hem antioksidan hem de antikanser aktivite sergiledikleri ve oldukça biyoaktif özelliğe sahip oldukları belirlenmiştir. Bu bileşiklerin biyoaktif pirimidin halkasının yanında alkil zinciri de içeren iyonik karakterde bileşikler olmasının biyoaktivite özelliklerini artırdığı düşünülmektedir.

## 6. ÖNERİLER

Pirimidin türevi bileşikler biyolojik olarak oldukça aktif olup, bu tez çalışması sayesinde literatüre kazandırılan yeni bileşiklerin antioksidan, antibakteriyal, rahim ağzı kanser hücresi (HeLa) ve sıçan beyin tümörü hücresine (C6) karşı antikanser özelliklerinin belirlenmesinin yanında farklı kanser hücre hatlarına da karşı antikanser, antifungal, antiinflamatuar, antidepresan, zirai ilaç, antidiabetik, analjezik, antiviral ve antitüberkülar gibi özellikleri de araştırılabilir.

Özellikle piridin azotu 2 pozisyonunda olan pirimidin türevi bileşikler dört tane *N*-dönora sahip olmaları sebebiyle analitik uygulamalarda çok dişli ligand olarak kullanımları araştırılabilir (Tao, 2012).

Yine azot atomu 2 pozisyonunda olan bileşiklerin bordiflorür komplekslerinin sentezi yapılarak BODIPY alternatifi yeni bileşiklerin eldesi sağlanarak kullanım alanları (fotodinamik terapi ajanı, iyon sensörü, güneş pili sensörü gibi) araştırılabilir (Kahriman, 2017).

Literatürde mevcut birçok pirimidin türevi enzim inhibitörü olarak görev yapmakta olup bu proje kapsamında sentezlenen bileşiklerin de farklı enzimlere karşı inhibisyon aktiviteleri araştırılabilir (Barakat, 2015).

Bileşiklerde bulunan aromatik halkalar üzerinde nitrolama, sülfolama, halojenleme gibi reaksiyonlar gerçekleştirilerek elde edilecek bileşiklerin hem biyolojik hem de endüstriyel önemi araştırılabilir.

Tez kapsamında geniş biyolojik aktivite skalasına sahip olan pirimidinlerin ve türevlerinin sentezi çıkış bileşikler olarak kalkonlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bundan sonraki çalışmalarda farklı kalkonlar kullanılarak hem yeni pirimidinler hem de bunların farklı gruplar içeren türevlerin sentezi gerçekleştirilebilir.

Özellikle *N*- $\beta$ -D-glikopiranosit türevi bileşiklerin suda çözünen kısımlarının oluşturduğu jölemsi yapı dikkate alınarak bu bileşiklerin farklı fizikokimyasal özellikleri araştırılabilir.

Kanser ülkemizde en yaygın ikinci ölüm nedeni iken, kanserle mücadeleye ayrılan bütçede ithal ilaçlardan dolayı son derece yüksektir. Bu nedenle kanserle mücadelede ARGE yatırımlarıyla beraber milli ilaç dönemi başlamış ve ülkemizde sağlık politikaları bu perspektif üzerine oturtulmuştur. Bu kapsamda sentezlediğimiz antikanser özelliği tespit

edilen yeni 2,4,6-trisübstitüe pirimidinlerin (**1-9**) *N*-alkil bromür türevlerinin ((**2a-9c**) ve pirimidin *N*- $\beta$ -D-glikopiranosidlerin (**10-18**) asetik anhidrit ile reaksiyonundan sentezlenen 2,3,4,6-tetra-O-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosidlerin (**19-27**) bilim literatürüne kazandırılacaktır. Bu tez çerçevesinde bu moleküllerle ilgili şu an *in vitro* ancak daha sonra *in vivo* çalışmalarla önemli farmakolojik özelliklerin bulunması sonuç olarak bunların eczacılık ve tıpta tedavi amacıyla kullanılma potansiyellerinin ortaya çıkarılmasını sağlayacak faz sıfır çalışmaları ile desteklenmesini gerektirmektedir. Ayrıca bu moleküllerden yola çıkılarak yeni ve daha aktif moleküllerin geliştirilmesiyle de daha yüksek ekonomik girdi sağlamakta mümkün olabilecektir.



## 7. KAYNAKLAR

- Abdullah, M.I., Mahmood, A., Madni, M., Masood, S. ve Kashif, M., 2014. Synthesis, Characterization, Theoretical, Anti-bacterial and Molecular Docking Studies of Quinoline Based Chalcones as a DNA Gyrase Inhibitor, Bioorganic Chemistry 54, 31–37.
- ACD/Labs Software, Educatures Pack, 2001. Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada.
- Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S.K. ve Chauhan, P.M.S., 2005. Antimalarial Activity of 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidines, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15, 1881–1883.
- Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S.K. ve Chauhan, P.M.S., 2005. Antimalarial Activity and Synthesis of New Trisubstituted Pyrimidine, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15, 3130–3132.
- Agarwal, A., Kumar, B., Mehrotra, B. ve Chauhan, P.M.S., 2005. 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidine Derivatives as Pregnancy Interceptive Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13, 1893–1899.
- Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S.K., Sinha, S. ve Chauhan, P.M.S., 2005. A Small Library of Trisubstituted Pyrimidines as Antimalarial and Antitubercular Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15, 5218–5221.
- Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S.K. ve Chauhan, P.M.S., 2005. Synthesis of 4-pyrido-6-aryl-2-Substituted Amino Pyrimidines as a New Class of Antimalarial Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13, 6226-6232.
- Agarwal, A., Ramesh, Ashutos, Goyal, N., Chauhan, P.M.S. ve Gupta, S., 2005. Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidines as a New class of Antileishmanial Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13, 6678-6684.
- Ajadhav, J., Juvekar, A., Kurane, R., Khanapure, S., Salunkhe, R. ve Rashinkar, G., 2013. Remarkable Anti-breast Cancer Activity of Ferrocene Tagged Multifunctionalized 1,4-Dihydropyrimidines, European Journal of Medicinal Chemistry, 65, 232-239.
- Ajish, K.R., Joseph, N., Rani, M.P., Raghu, K.G., Vineetha, V.P. ve Radhakrishnan, K.V., 2013. Synthesis and Biological Evaluation of Carbohydrate Appended Hydrazinocyclopentenes with Potent Glycation and  $\alpha$ -Glucosidase Inhibition Activities, Tetrahedron Letters, 54, 5682-5685.

- Albay, C., Kahriman, N., Yılmaz İskender, N., Alpay Karaoğlu Ş. ve Yaylı N., 2011. Synthesis and Antimicrobial Activity of Methoxy Azachalcones and N-Alkyl Substituted Methoxy Azachalconium Bromides, Turkish Journal of Chemistry, 35, 441-454.
- Anto, R.J., Sukumaran, K., Kuttan, G., Rao, M.N.A., Subbaraju, V. ve Kuttan, R., 1995. Anticancer and Antioxidant Activity of Synthetic Chalcones and Related Compounds, Cancer Letters, 97, 33-37.
- Antre, R.V., Cendilkumar, A., Goli, D., Andhale, G.S. ve Oswal, R.J., 2011. Microwave Assisted Synthesis of Novel Pyrazolone Derivatives Attached to a Pyrimidine Moiety and Evaluation of Their Anti-inflammatory, Analgesic and Antipyretic Activities, Saudi Pharmaceutical Journal, 19, 233-243.
- Aoki, N., Muko, M., Ohta, E. ve Ohta, S., 2008. C-Geranylated Chalcones from the Stems of *Angelica Keiskei* with Superoxide-Scavenging Activity, J. Nat. Prod., 71, 1308-131.
- Balcı, M., 2004. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, 2. Baskı, ODTÜ Yayıncılık, Ankara.
- Birari, R.B., Gupta, S., Mohan, C.G. ve Bhutani, K.K., 2011. Antiobesity and Lipid Lowering Effects of Glycyrrhiza Chalcones: Experimental and Computational Studies, Phytomedicine 18, 795-801.
- Bubb, W. A., 2003. NMR Spectroscopy in the Study of Carbohydrates: Characterizing the Structural Complexity, Concepts in Magnetic Resonance Part A, 19A, 1-19.
- Chamberlain, S. D., Moorman, A. R., Burnette, T. C., de Miranda, P. ve Krenitsky, T. A., 1994. Novel carbohydrate conjugates as potential prodrugs of acyclovir, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 5, 2, 64-73.
- Chen, L., Li, J., Luo, C., Liu, H., Xu, W., Chen, G., Liew, O.W., Zhu, W., Puah, C.M., Shen, X. ve Jiang, H., 2006. Binding Interaction of Quercetin-3- $\beta$ -galactoside and its Synthetic Derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure-activity Relationship Studies Reveal Salient Pharmacophore Features, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14, 8295-8306.
- Chen, B., Liu, Y., Liu, H. W., Wang, N.L., Yang, B. F. ve Yao, X. S., 2008. Iridoid and Aromatic Glycosides from *Scrophularia ningpoensis* HEMSL. and Their Inhibition of  $[Ca^{2+}]_i$  Increase Induced by KCl, Chemistry & Biodiversity, 5, 1723-1735.
- Garcia, G. E., Campbell, A. J., Olson, J., Moorad-Doctor, D. ve Morthole, V. I., 2010. Novel Oximes as Blood-brain Barrier Penetrating Cholinesterase Reactivators, Chemico-Biological Interactions, 187, 199-206.
- Gupta R.A. ve Kaskhedikar, S.G., 2012. Synthesis, Antitubercular Activity, and QSAR Analysis of Substituted Nitroaryl Analogs: Chalcone, Pyrazole, Isoxazole, and Pyrimidines, Medicinal Chemistry Research, 22, 3863-3880.

- Gündüz, T., 1999. *İnstrümental Analiz*, Gazi Kitabevi, Ankara.
- Harborne J. B., 1988. *The Flavonoids: Advances in Research*, London. Chapman & Hall.
- Hassan, S.Y., 2011. Synthesis and Biological Activity of Some New Pyrazoline and Pyrimidine Derivatives, Journal of the Brazilian Chemical Society, 22, 7, 1286-1298.
- Hill, M.D. ve Movassaghi, M., 2008. New Strategies for the Synthesis of Pyrimidine Derivatives, Chem. Eur. J., 14, 6836 – 6844.
- Israf, D.A., Khaizurin T.A., Syahida, A., Lajis, N.H. ve Khozirah, S., 2007. Cardamonin Inhibits COX and INOS Expression Via Inhibition of p65NF- $\kappa$ B Nuclear Translocation and I $\kappa$ -B Phosphorylation in RAW 264.7 Macrophage Cells, Molecular Immunology, 44, 673–679.
- Kachroo, M., Panda, R. ve Yadav, Y., 2014. Synthesis and Biological Activities of Some New Pyrimidine Derivatives from Chalcones, Der Pharma Chemica, 6, 2, 352-359.
- Kahriman, N., 2011. Mikrodalga Yöntemi ile Diaza-flavon/flavanon Bileşiklerinin Sentezi, N-alkil Türevleri ve Biyolojik Aktiviteleri, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Kahriman, N., Yılmaz İskender, N., Yücel, M., Yaylı, N., Demir, E. ve Demirbağ, Z., 2012. Microwave Assisted Synthesis of 1,3'-Diazaflavanone/Flavones and Their Alkyl Derivatives with Antimicrobial Activity, Journal of Heterocyclic Chemistry, 49,1, 71-79.
- Kahriman, N., Yaylı, B., Aktaş, A., İskefiyeli, Z., Beriş, F.Ş. ve Yaylı, N., 2013. Synthesis, Antibacterial and Antioxidant Activities of New 1-Alkyl-4-(1-alkyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-2-yl)pyridinium Bromides, European Journal of Medicinal Chemistry, 69, 348-355.
- Kahriman, N., Şenyürek, Haşimoğlu, Z., Serdaroğlu, V., Beriş, F. Ş., Barut, B. ve Yaylı, N., 2017. Synthesis of Novel Pyrazolines, Their Boron–Fluorine Complexes, and Investigation of Antibacterial, Antioxidant, and Enzyme Inhibition Activities, Archiv der Pharmazie, 1,12, 350-e1600285.
- Keçeci, M., 2011. Bisiklo[2.2.2]okten Birimi İçeren Yeni Kalkon Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat.
- Keri, R. S., Hosamani, K. M., Shingalapur, R. V. ve Hugar, M. H., 2010. Analgesic, Antipyretic, and DNA Cleavage Studies of Novel Pyrimidine Derivatives of Coumarin Moiety, European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 6, 2597-2605.
- Kumar, S.K., Hager, E., Pettit, C., Gurulingappa, H., Davidson, N.E. ve Khan, S.R., 2003. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Boronic-Chalcone Derivatives as Antitumor Agents, J. Med. Chem., 46, 2813-2815.

- Kumar, K.S., Kanth, A.V., Reddy, K.T. ve Omprakash, G., 2011. Synthesis and Characterization of Some Novel Pyrimidines via Aldol Condensation, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 3,5, 234-252.
- Lagoja, I.M., 2005. Pyrimidine as Constituent of Natural Biologically Active Compounds, Chemistry & Biodiversity, 2, 1-50.
- Lahtchev, K.L., Batovska, D.I., Parushev, St.P., Ubiyvovk, V.M. ve Sibirny, A.A., 2008. Antifungal Activity of Chalcones: A Mechanistic Study Using Various Yeast Strains, European Journal of Medicinal Chemistry, 43, 2220-2228.
- Liu, Y.Y., Shi, H., He, G.K., Song, G.L. ve Zhu, H.J., 2012. Synthesis, Crystal Structures, and Fungicidal Activity of Novel 1,5-diaryl-3-(glucopyranosyloxy)-1H-pyrazoles, Helvetica Chimica Acta, 95, 1645-1656.
- Mahapatra, D.K., Asati, V. ve Bharti, S.K., 2015. Chalcones and Their Therapeutic Targets for the Management of Diabetes: Structural and Pharmacological Perspectives, European Journal of Medicinal Chemistry, 92, 839-865.
- Mahapatra, D.K., Bharti, S.K. ve Asati,V., 2015. Chalcone Scaffolds as Anti-infective Agents: Structural and Molecular Target Perspectives, European Journal of Medicinal Chemistry, 101,496-524.
- Mahapatra, D.K. ve Bharti, S.K., 2016. Therapeutic Potential of Chalcones as Cardiovascular Agents, Life Sciences, 148, 154–172.
- Makino, T., Kanemaru, M., Okuyama, S., Shimizu, R., Tanaka, H. ve Mizukami, H., 2013. Anti-allergic Effects of Enzymatically Modified Isoquercitrin (a-oligoglucosyl quercetin 3-O-glucoside), Quercetin 3-O-glucoside, A-oligoglucosyl Rutin, and Quercetin, when Administered Orally to Mice, Journal of Natural Medicines, 67, 881-886.
- Mascarello A., Chiaradi, L.D., Vernal, J., Villarino, A., Guido, R.V.C., Perizzolo, P., Poirier,V., Wonge, D., Martins, P.G.A., Nunes, R.J., Yunes, R.A., Andricopulo, A.D., Gay, Y.A. ve Terenzi, H., 2010. Inhibition of Mycobacterium Tuberculosis Tyrosine Phosphatase Ptpa by Synthetic Chalcones: Kinetics, Molecular Modeling, Toxicity and Effect on Growth, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18, 3783–3789.
- Miller, J.M., 2005. Chromatography Concepts and Contrast, 2. Baskı, John Wiley& Sons,Inc., Hoboken, New Jersey., Canada.
- Mishra, R. ve Tomar, I., 2011. Pyrimidine: The Molecule of Diverse Biological and Medicinal Importance, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2,4, 758-771.
- National Cancer Institute. NCI-60 Screening Methodology. [https://dtp.cancer.gov/discovery\\_development/nci-60/methodology.htm](https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/methodology.htm). 10 Nisan 2017.

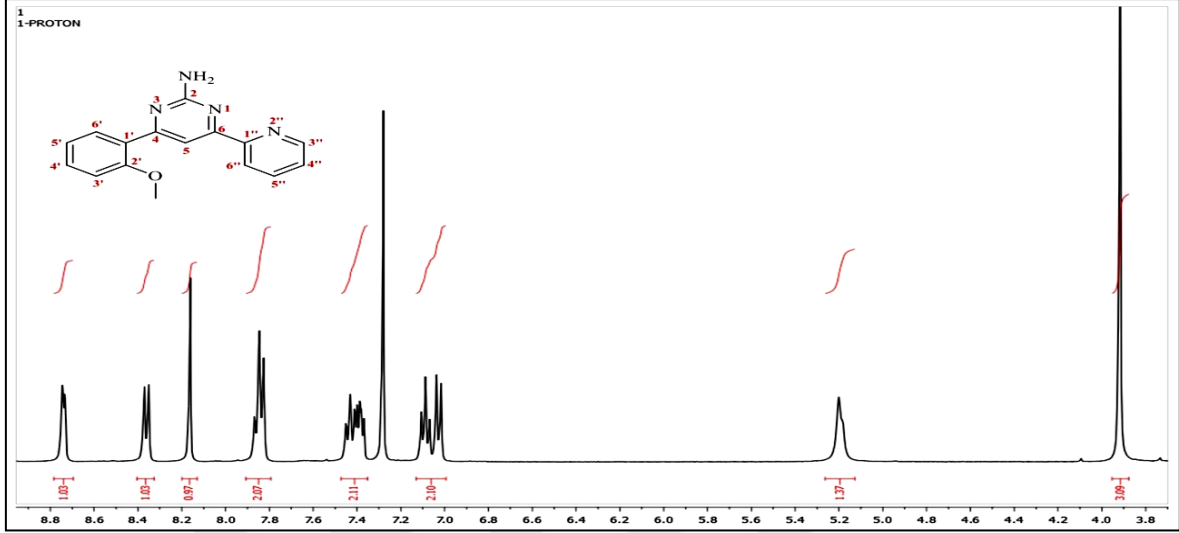


- NCCLS, 1997. M7-A4, Aerop Üreyen Bakteriler İçin Dilüsyon Yöntemi ile Antimikrobik Duyarlılık Testleri, 4. Baskı, Onaylanmış Standart, Çeviri Editörü: Gür. D., 17, 2.
- Nishaa, S., Vishnupriya, M., Sasikumar, J.M., Hephzibah, P.C. ve Gopalakrishnan, V.K., 2012. Antioxidant Activity of Ethanolic Extract of Maranta Arundinacea.L Tuberos Rhizomes, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 5, 4, 85-88.
- Parker, M., Gayle, P.O., Baldock, G.A., Hayasaka, Y., Black, C., Pardon, K.H., Jeffery, D.W., Geue, J.P., Herderich, M.J. ve Francis, I.L., 2012. Contribution of Several Volatile Phenols and Their Glycoconjugates to Smoke-related Sensory Properties of Red Wine, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 60, 2629–2637.
- Patel, M.R., Dodiya, B.L., Ghetiya, R.M., Joshi, K.A., Vekariya, P.B., Bapodara, A.H. ve Joshi, H.S., 2011. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Pyrazoline Derivatives, International Journal of Chemtech Research, 3, 2, 967-974.
- Patil, C.B., Mahajan, S.K. ve Katti, S.A., 2009. Chalcone: A Versatile Molecule, J. Pharm. Sci. & Res., 1,3, 11-22.
- Pinto, D.C.G.A., Silva, A.M.S., Cavaleiro, J.A.S. ve Elguero, J., 2003. New Bis(chalcones) and Their Transformation Into Bis(pyrazoline) and Bis(pyrazole) Derivatives, European Journal of Organic Chemistry, 747-755.
- Rajput, S.S. ve Patole, S.S., 2015. Synthesis and Uses of Chalcone in Hetrocyclic Synthesis, World Journal of Pharmaceutical Research, 4, 7, 1566-1591.
- Rostom, S. A. F., Badr, M. H., Abd El Razik, H. A., Ashour, H. M. A. ve Abdel Wahab, A. E., 2011. Synthesis of Some Pyrazolines and Pyrimidines Derived from Polymethoxy Chalcones as Anticancer and Antimicrobial Agents, Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Sciences, 344, 572-587.
- Selvam, T.P., James, C.R., Dniandev, P.V. ve Valzita, S.K., 2012. A Mini Review of Pyrimidine and Fused Pyrimidine Marketed Drugs, Research in Pharmacy, 2,4, 01-09.
- Shimada, K., Fujikawa, K., Yahara, K. ve Nakamura, T., 1992. Antioxidative Properties of Xanthin on Autooxidation of Soybean Oil in Cyclodextrin Emulsion, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 40, 6, 945-948.
- Skoog, D.A., Holler, F.J. ve Crouch, S.R., 2013. Enstrümental Analiz İlkeleri, Editör: Kılıç,E. ve Yılmaz, H., 6. Baskı, Bilim Yayınları, Ankara.
- Solomons, G. ve Fryhle C., 2002. Organik Kimya, Editör: Okay G. ve Yıldırım Y., 7. Baskı, Literatür Yayıncılık, İstanbul.
- Srivastava, A. ve Loganathan, D., 2013. Synthesis of Guanidino Sugar Conjugates as Glc $\beta$ Arg Analogs, Glycoconjugate Journal, 30, 769-780.

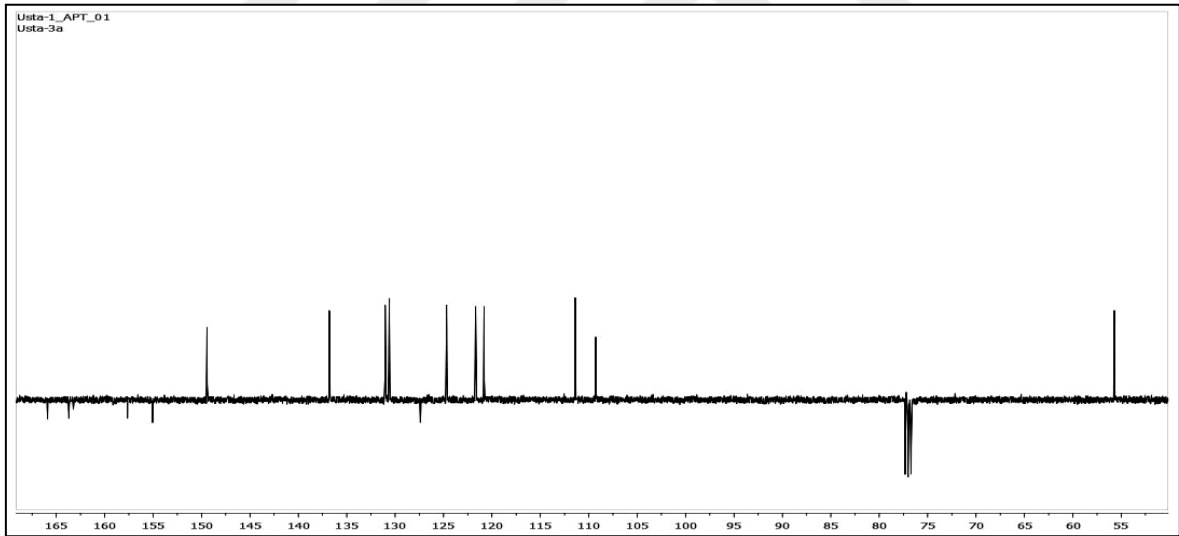
- Sunduru, N., Awargal, A., Katiyar, S.B., Nishi, G.N., Gupta, S. ve Chauhan, P.M.S., 2006. Synthesis of 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidine and Triazine Heterocycles as Antileishmanial Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14, 7706-7715.
- Sunduru, N., Nishi, P., Chauhan, P.M.S. ve Gupta, S., 2009. Synthesis and Antileishmanial Activity of Novel 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidines and 1,3,5-Triazines, European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 2473-2481.
- Tao, S., Xia, S., Rong, L., Cao, C. ve Tu, S., 2012. An Efficient and Facile Synthesis of Polydentate Ligand: Pyridylpyrimidine-2-amine Under Solvent-free Conditions, Research on Chemical Intermediates, 38, 2065-2073.
- Trivedi, A.R., Dodiya, D. K., Ravat, N. R., Shah, ve V. H., 2008. Synthesis and Biological Evaluation of Some New Pyrimidines via a Novel Chalcone Series, Arkivoc, 11, 131-41.
- Tyagi, V., Khan S., Shivahare, R., Srivastava K., Gupta, S., Kidwai S., Srivastava, K., Puri, S.K. ve Chauhan, P.M.S., 2013. A Natural Product Inspired Hybrid Approach Towards the Synthesis of Novel Pentamidine Based Scaffolds as Potential Anti-parasitic Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23, 291-296.
- Üçüncü O., 2008. Nitro-Substitue Azakalkonların N-Dekilleme ve Dimerleşme Reaksiyonları ile Antioksidan ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Varadi, A., Levai, D., Toth, G., Horvath, P., Noszal, B. ve Hosztafi, S., 2012. Glucosides of Morphine Derivatives: Synthesis and Characterization, Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly, 144, 255-262.
- Wang, H.M., Zhang, L., Liu, J., Yang, Z.L., Zhao, H.Y., Yang, Y., Shen, D., Lu, K., Fan, Z.C., Yao, Q.V., Zhang, Y.M., Teng, Y.O. ve Peng, Y., 2015. Synthesis and Anti-cancer Activity Evaluation of Novel Prenylated and Geranylated Chalcone Natural Products and Their Analogs, European Journal of Medicinal Chemistry, 92, 439-448.
- Wollgast, J. ve Anklam, E., 2000. Review on Polyphenols in Theobroma Cacao: Changes in Composition During the Manufacture of Chocolate and Methodology for Identification and Quantification, Food Research International, 33, 423-447.
- Yamazoe, A., Hayashi, K., Kuboki, A., Ohira, S. ve Nozaki, H., 2004. The Isolation, Structural Determination, and Total Synthesis of Terfestatin A, a Novel Auxin Signaling Inhibitör from Streptomyces sp., Tetrahedron Letters, 45, 8359-8362.
- Yaşar, A., Akpınar, K., Burnaz, N. A., Küçük, M., Karaoğlu, Ş. A., Doğan, N. ve Yaylı, N., 2008. Microwave-Assisted Synthesis of 4'-Azaflavones and Their N-Alkyl Derivatives with Biological Activities, Chemistry & Biodiversity, 5, 830-834.

- Yaylı, N., Üçüncü, O., Yaşar, A., Küçük, M., Akyüz, E., Yaylı, N. ve Alpay Karaoğlu, Ş., 2006. Synthesis of Biologically Active Nitro Derivatives of N-alkyl-4-azachalcones and Stereoselective Photochemistry in Solution, with Theoretical Calculations, Turkish Journal of Chemistry, 30, 505-514.
- Yaylı, N., Üçüncü, O., Yaylı, N., Demir, E. ve Demirbağ, Z., 2008. Microwave-Assisted Synthesis of 1,4'-Diazaflavone and N-Alkyl Derivative Pigments with Antimicrobial Activity, Turkish Journal of Chemistry, 32, 785-95.
- Yaylı, N., Mısır, G., Yaylı, N., Yaşar, A., Demir, E. ve Demirbağ, Z., 2010. Synthesis and Antimicrobial Activity of N-alkyl Substituted p-methyl (E)-3- and 4-azachalconium bromides, Turkish Journal of Chemistry, 34, 219-228.
- Yaylı, B., 2016. Scrophularia kotschyana Benth. Üzerinde Farmakognozik Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Yejella, R.P. ve Atla, S.R., 2011. A Study of Anti-inflammatory and Analgesic Activity of New 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidines, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 59,9, 1079-1082.
- Yılmaz İskender, N., 2012. Sübstitüe Azakalkonlardan Katalitik Hidrojenasyonla Piperidin Türevi Bileşiklerin Eldesi ve Biyolojik Aktiviteleri, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Yin, X.J., Zheng, L. ve Yin, S.F., 2010. Synthesis and Calming Activity of 2-amino-4-(4- $\beta$ -D-allopyranoside-phenyl)-6-3(4)-substituted Phenylpyrimidines, Chemistry of Natural Products, 46, 5, 779-782.

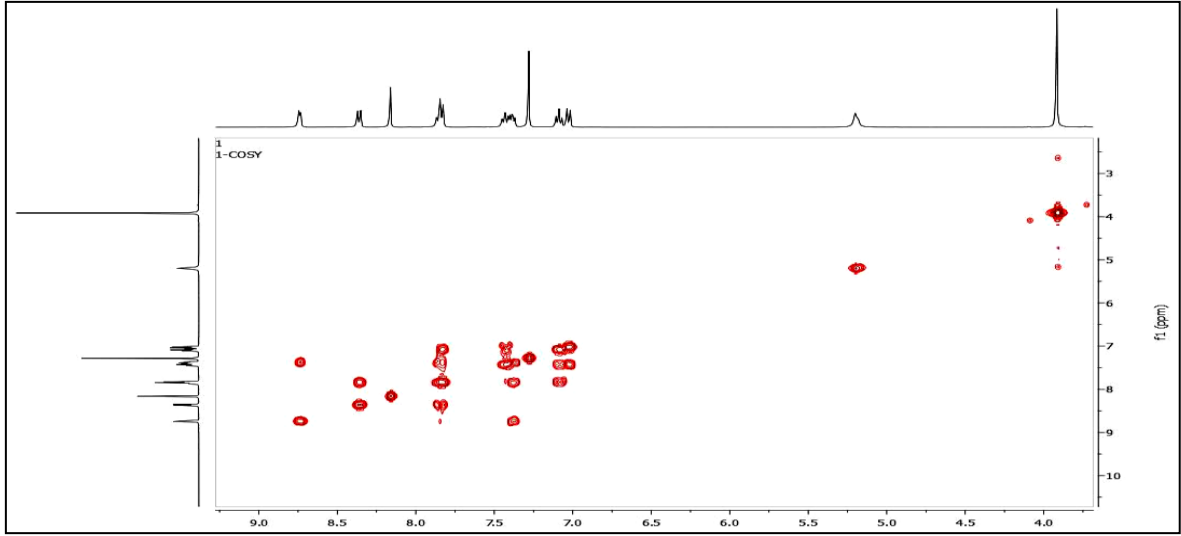
## 8. EKLER



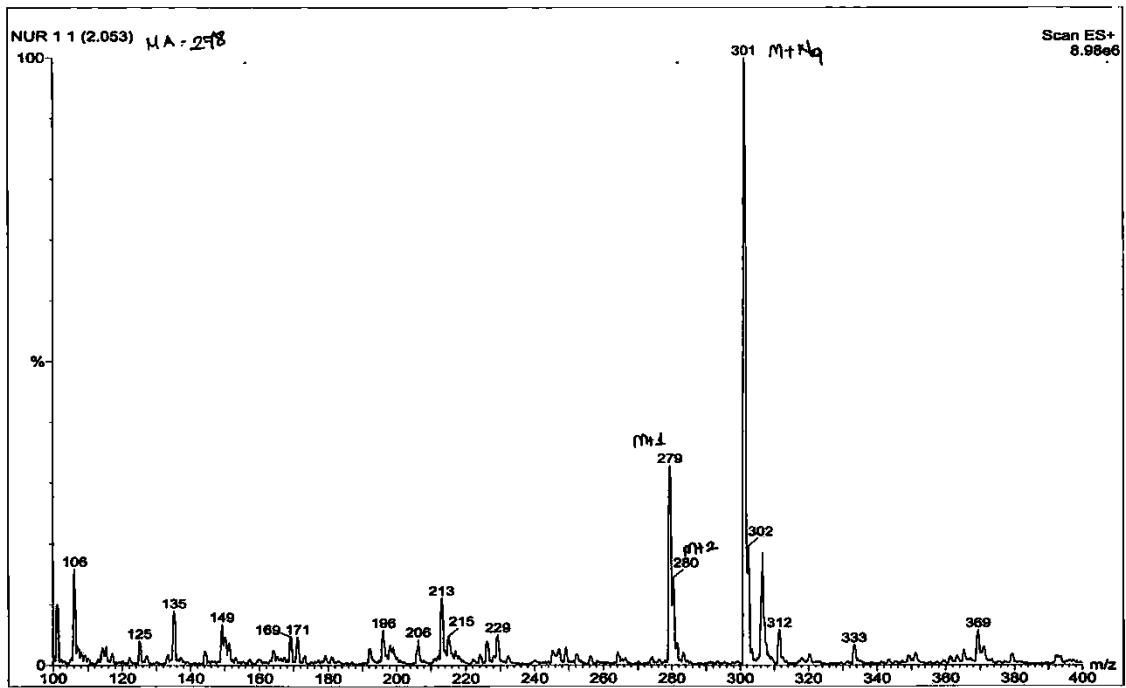
Ek Şekil 1. 1 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



Ek Şekil 2. 1 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

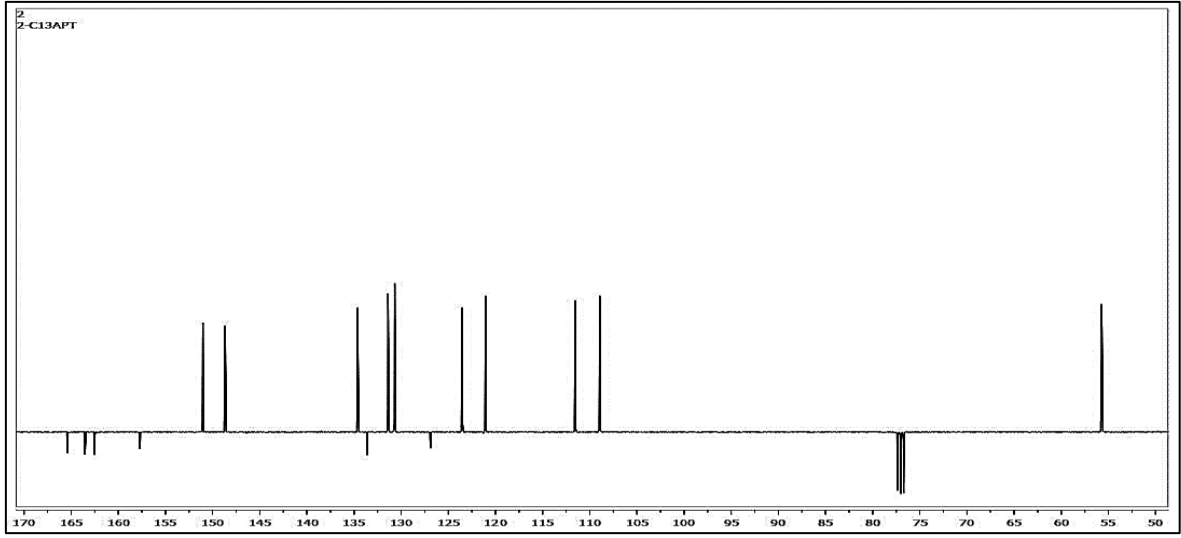


Ek Şekil 3. 1 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

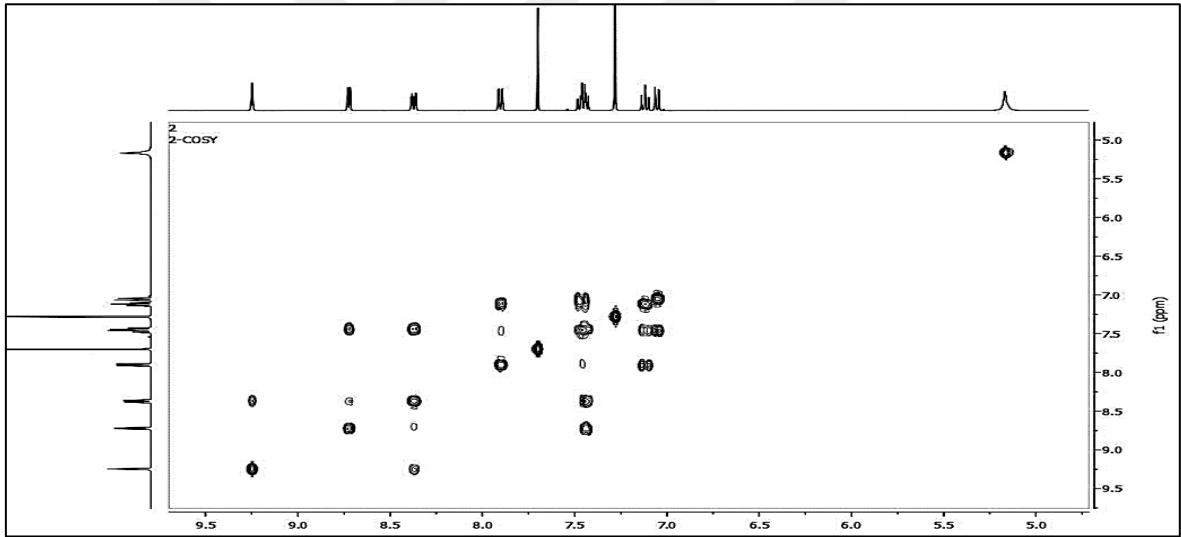


Ek Şekil 4. 1 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu





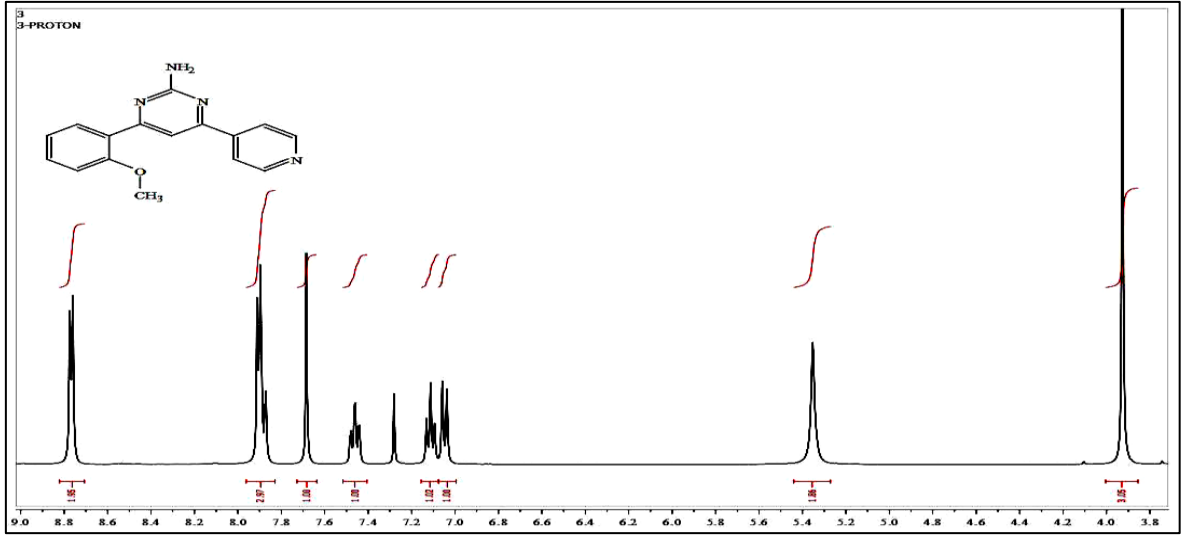
Ek Şekil 7. 2 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>



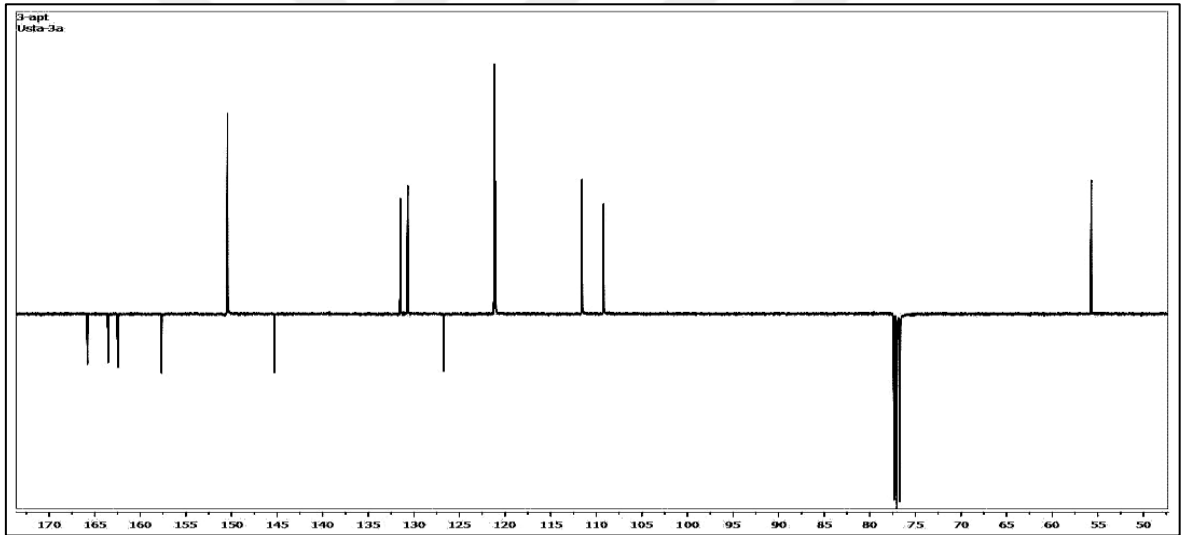
Ek Şekil 8. 2 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



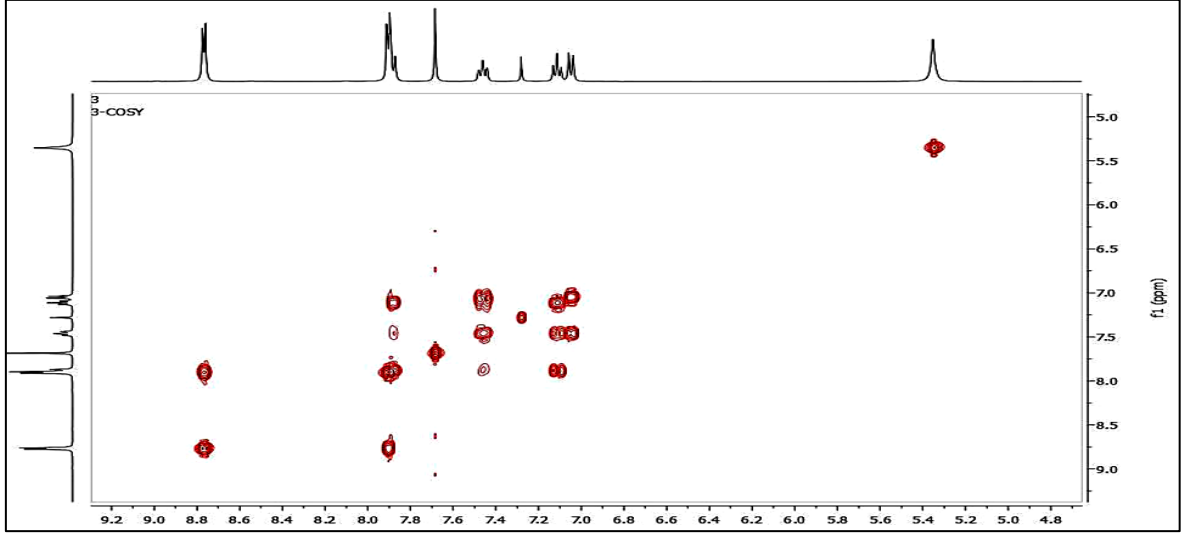




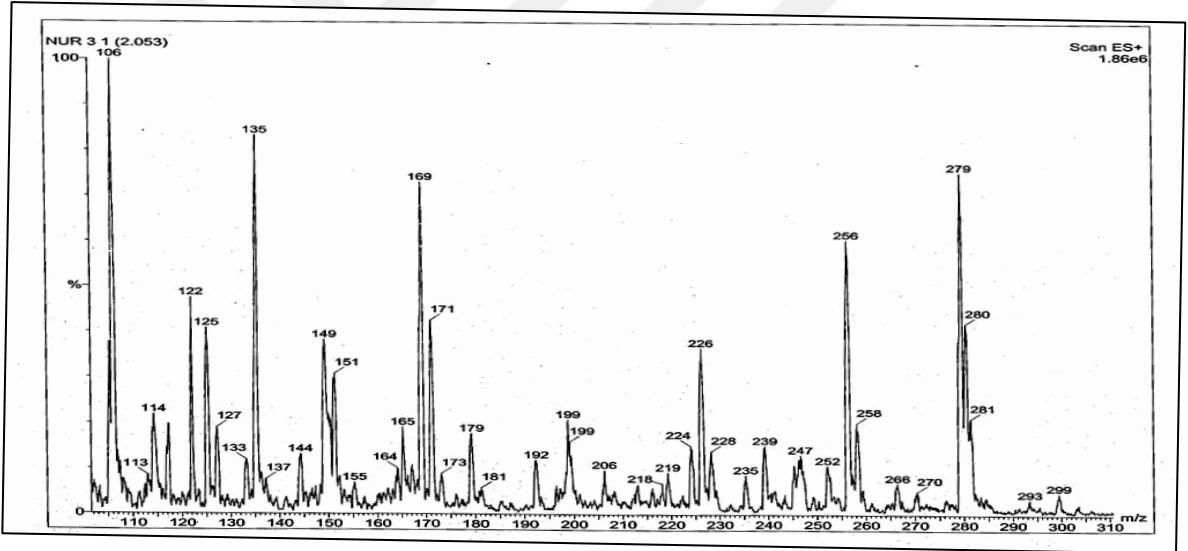
Ek Şekil 11. 3 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



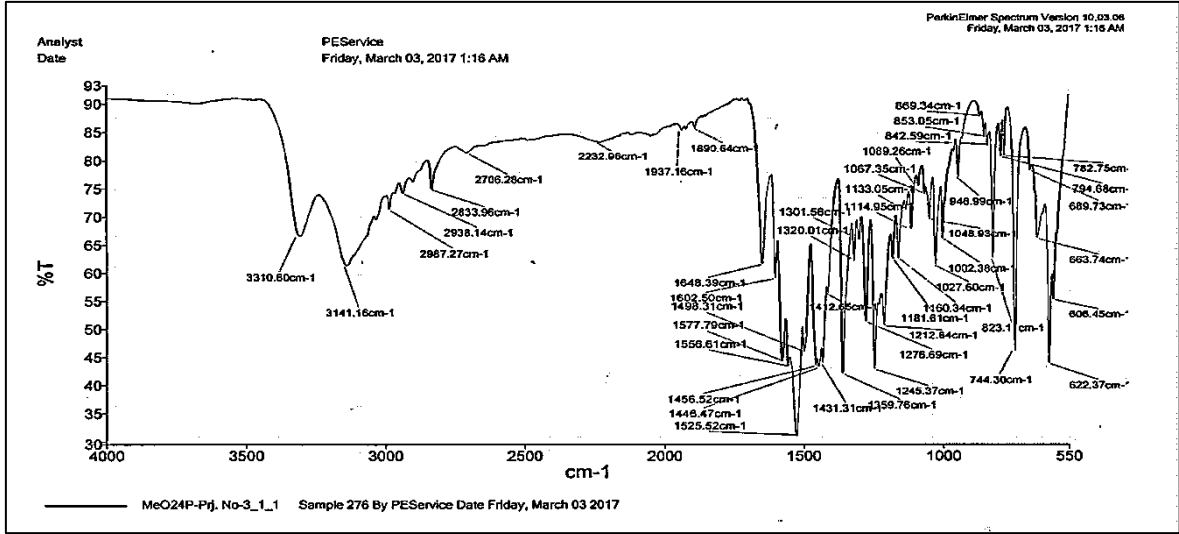
Ek Şekil.12. 3 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



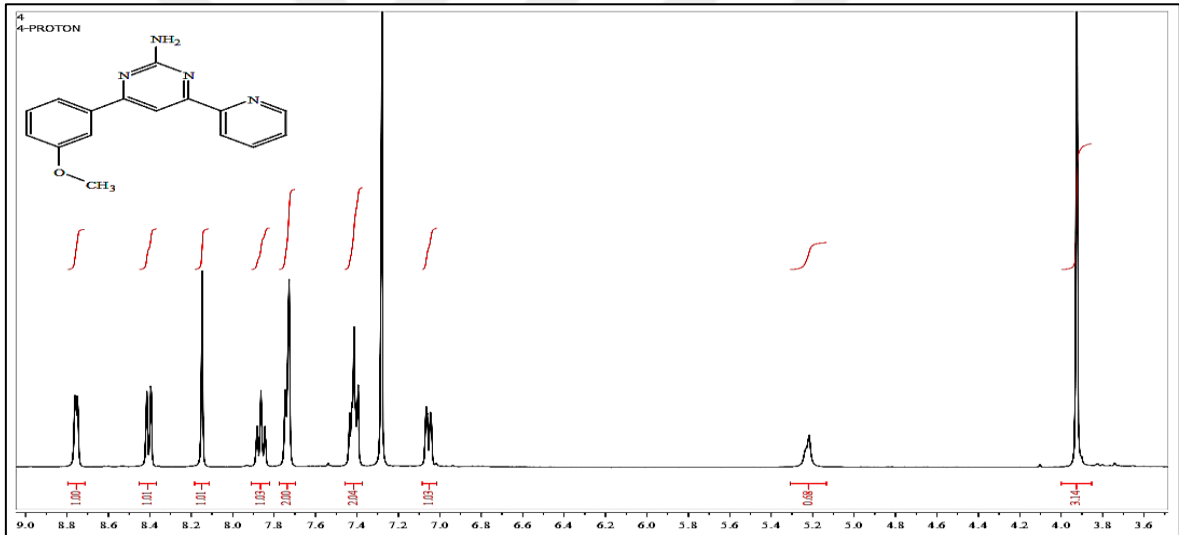
Ek Şekil 13. 3 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

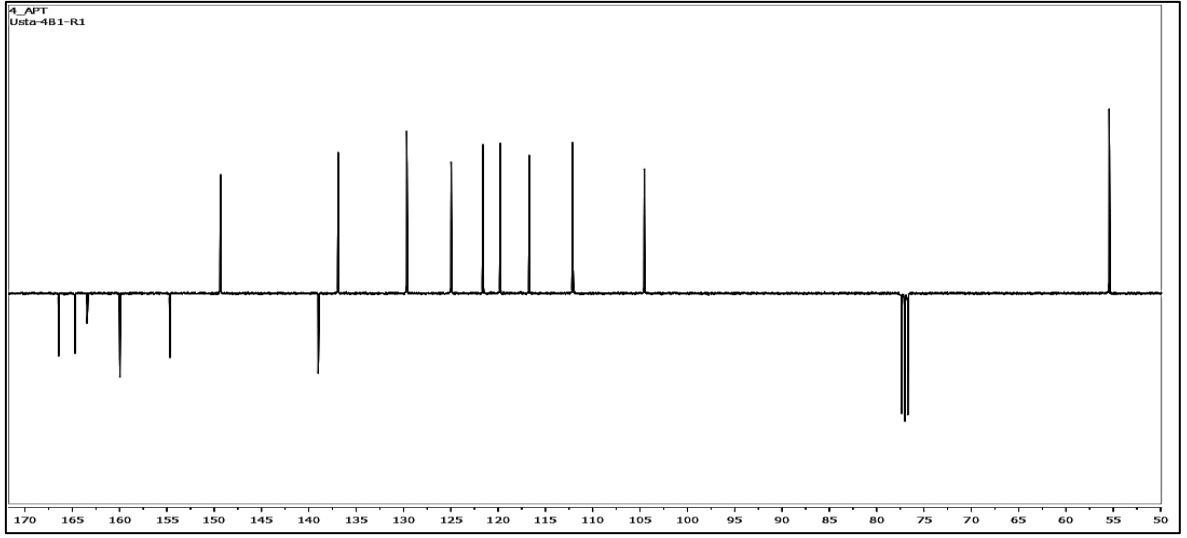


Ek Şekil 14. 3 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

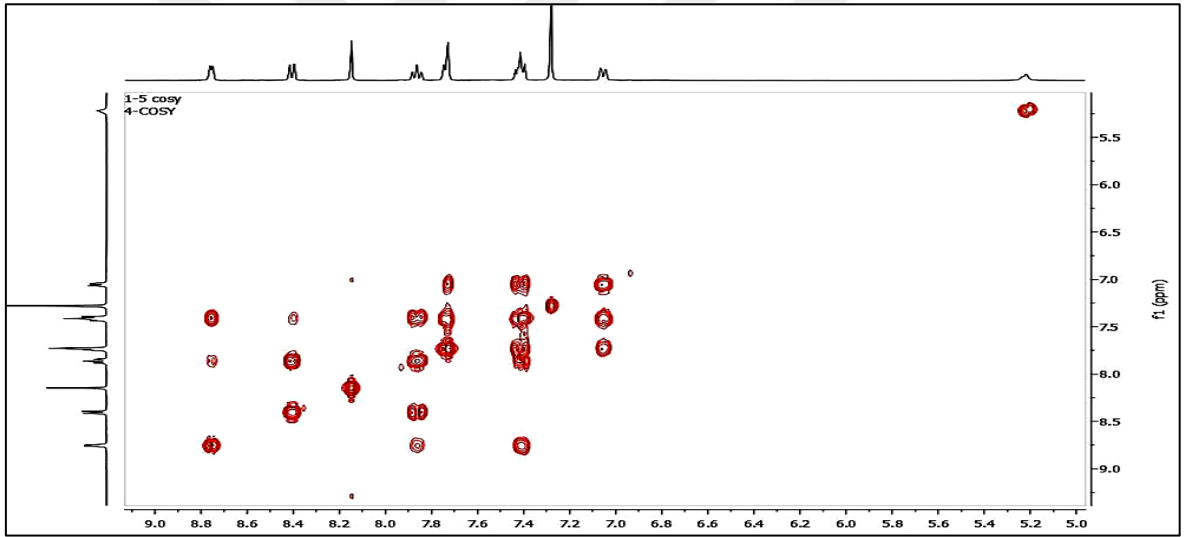


Ek Şekil 15. 3 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

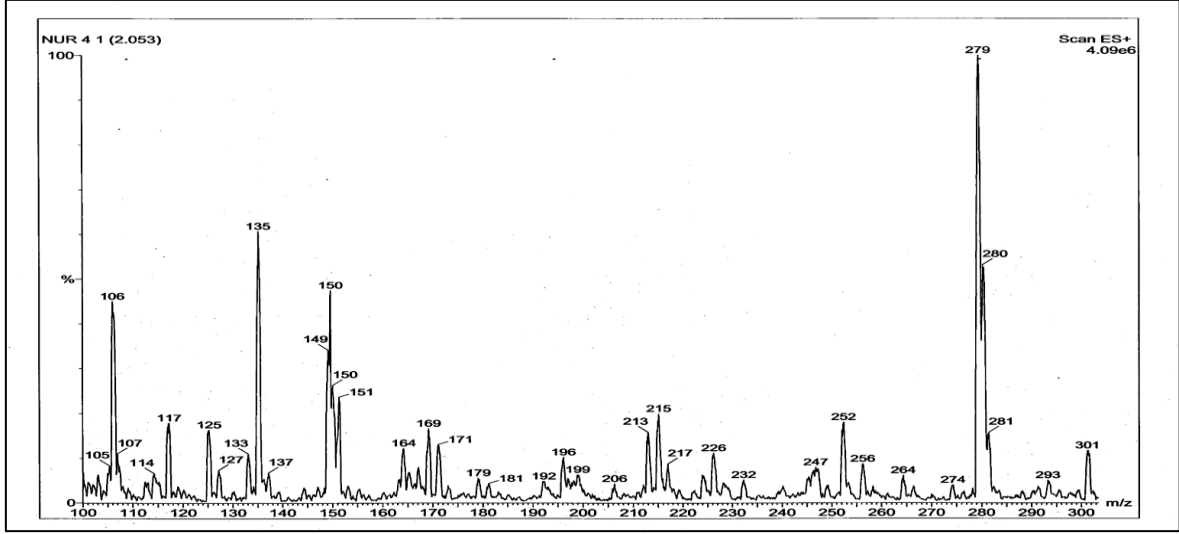
Ek Şekil 16. 4 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



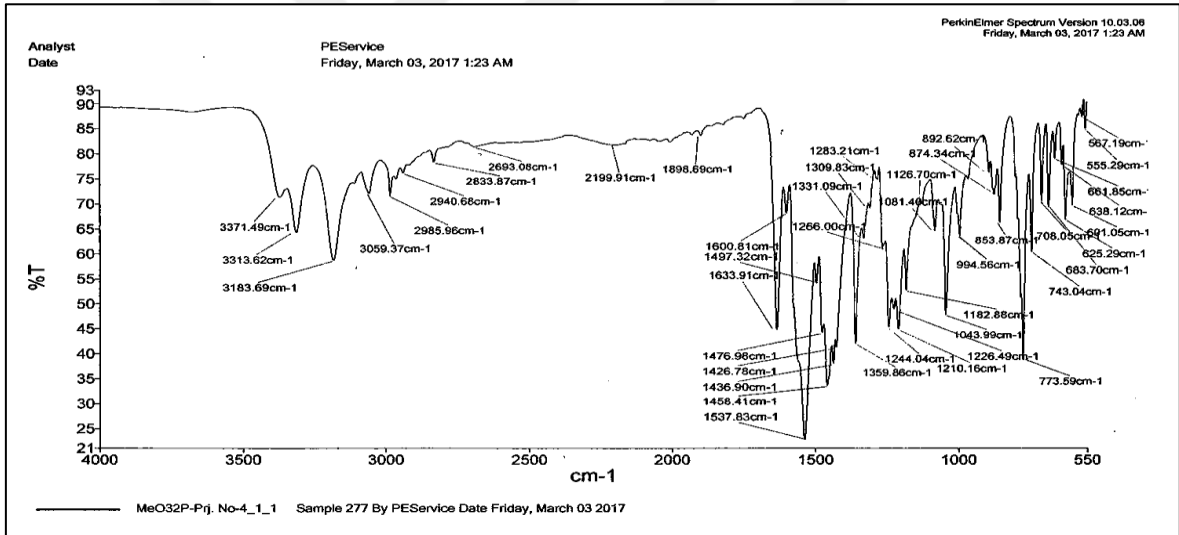
Ek Şekil 17. 4 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



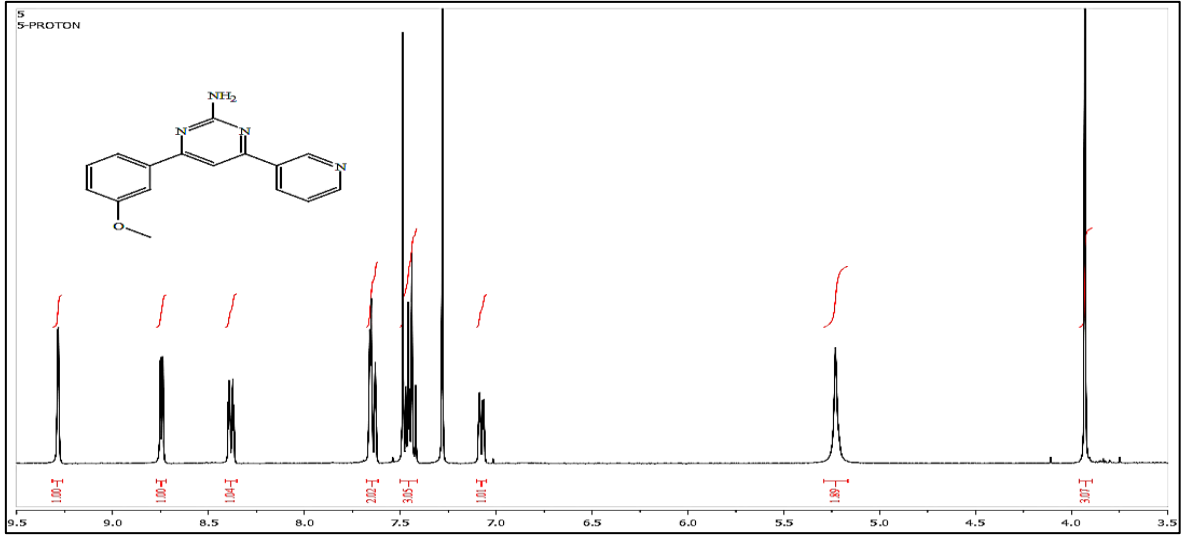
Ek Şekil 18. 4 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



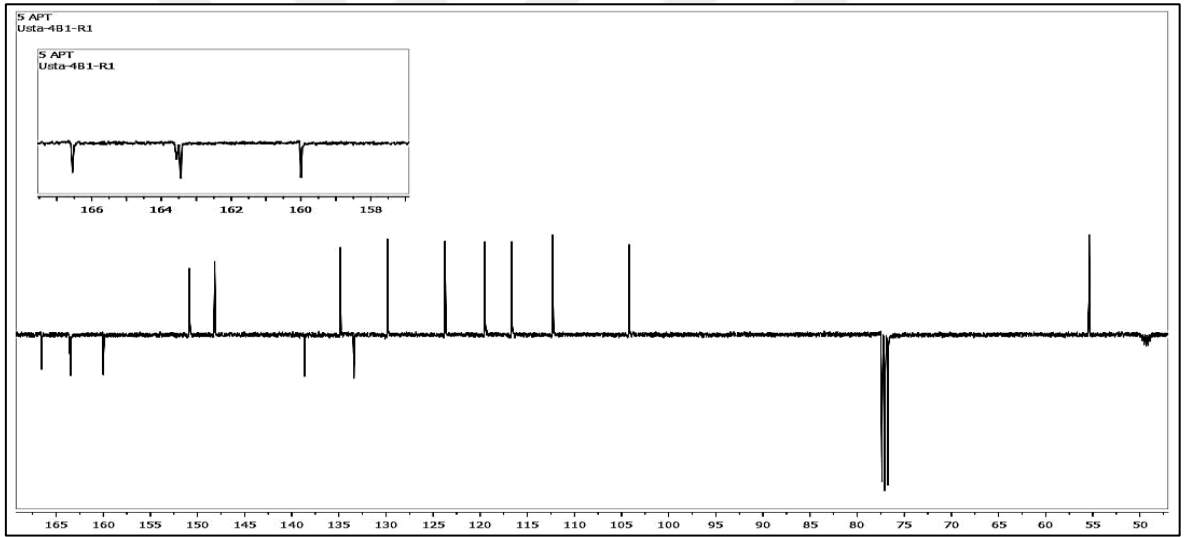
Ek Şekil 19. 4 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



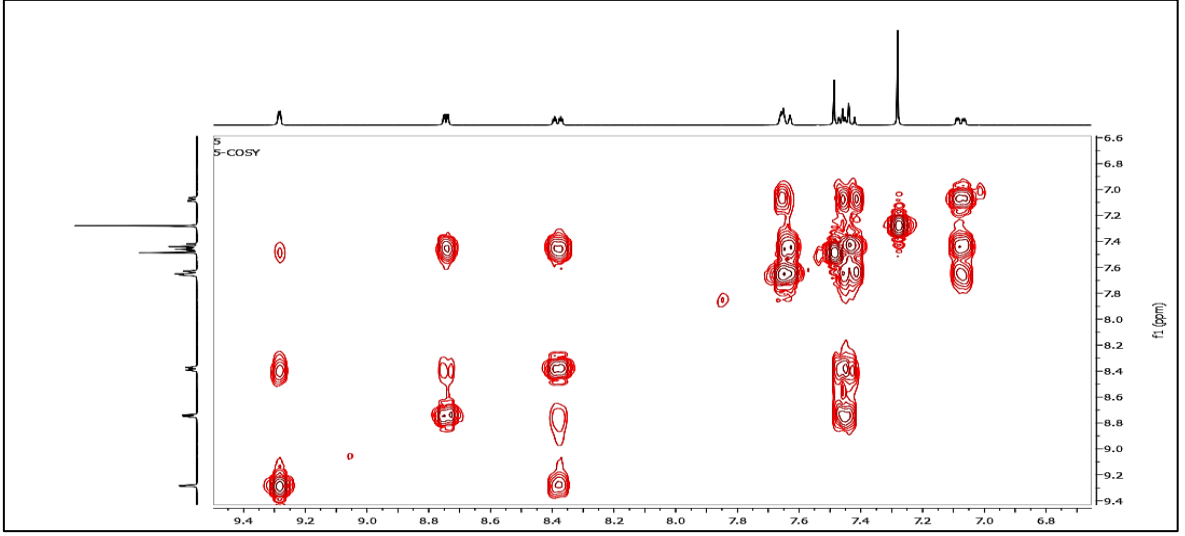
Ek Şekil 20. 4 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



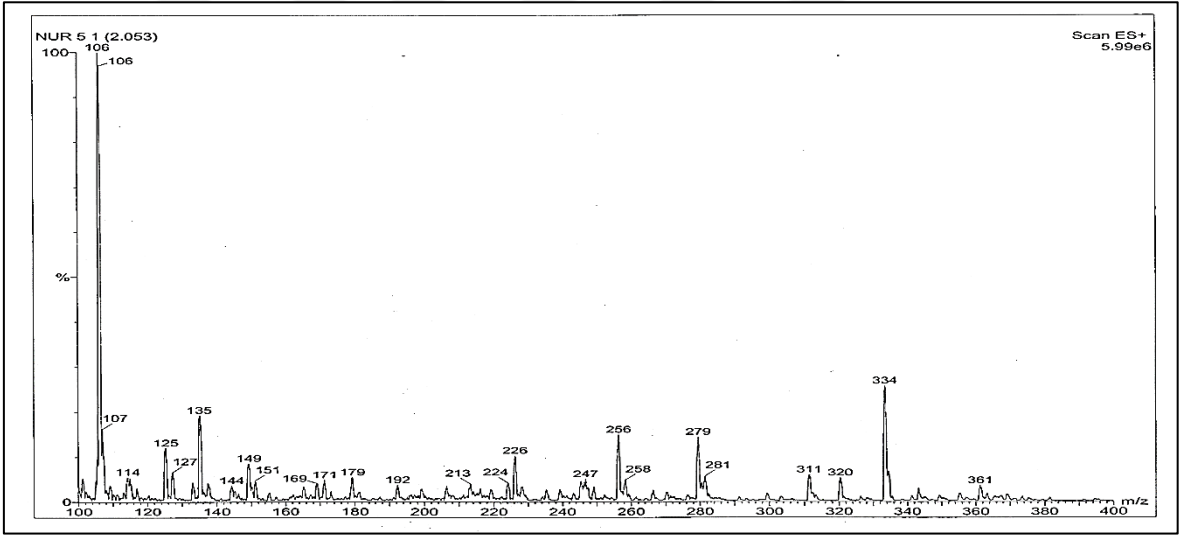
Ek Şekil 21. 5 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



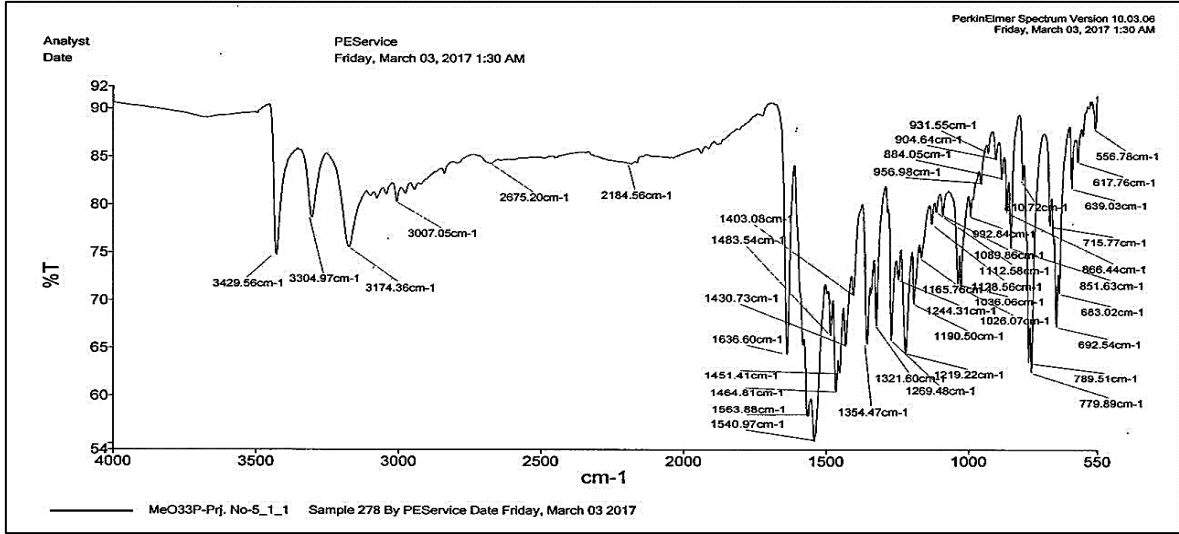
Ek Şekil 22. 5 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



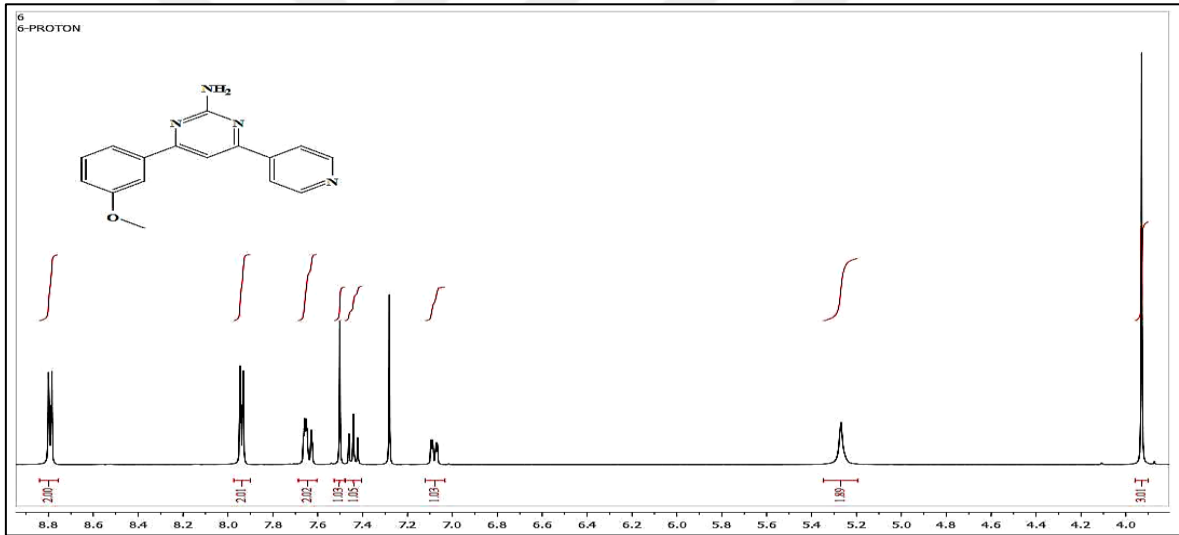
Ek Şekil 23. 5 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



Ek Şekil 24. 5 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

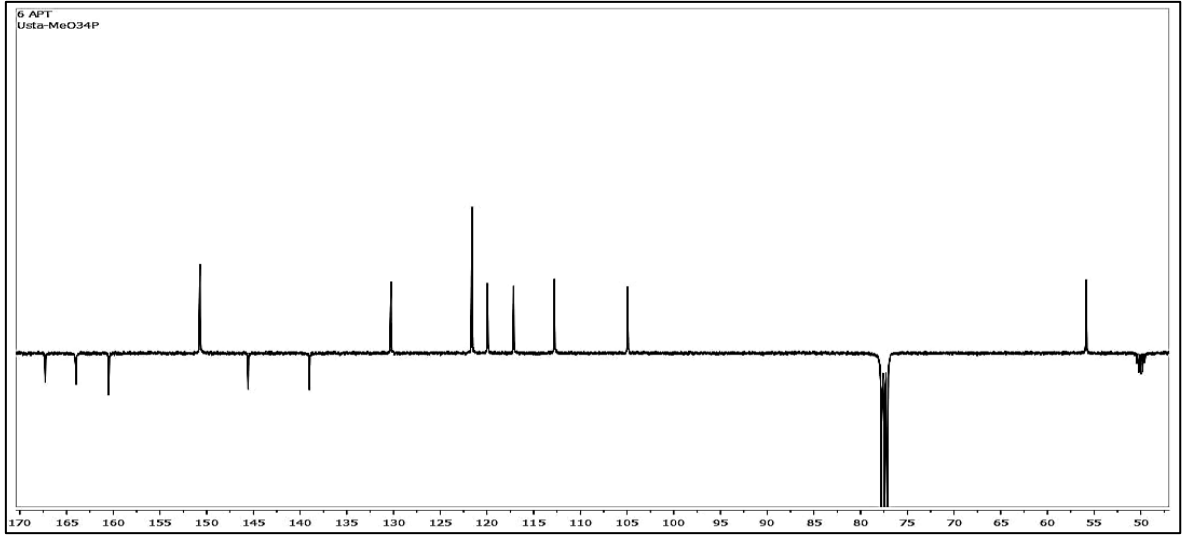


Ek Şekil 25. 5 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

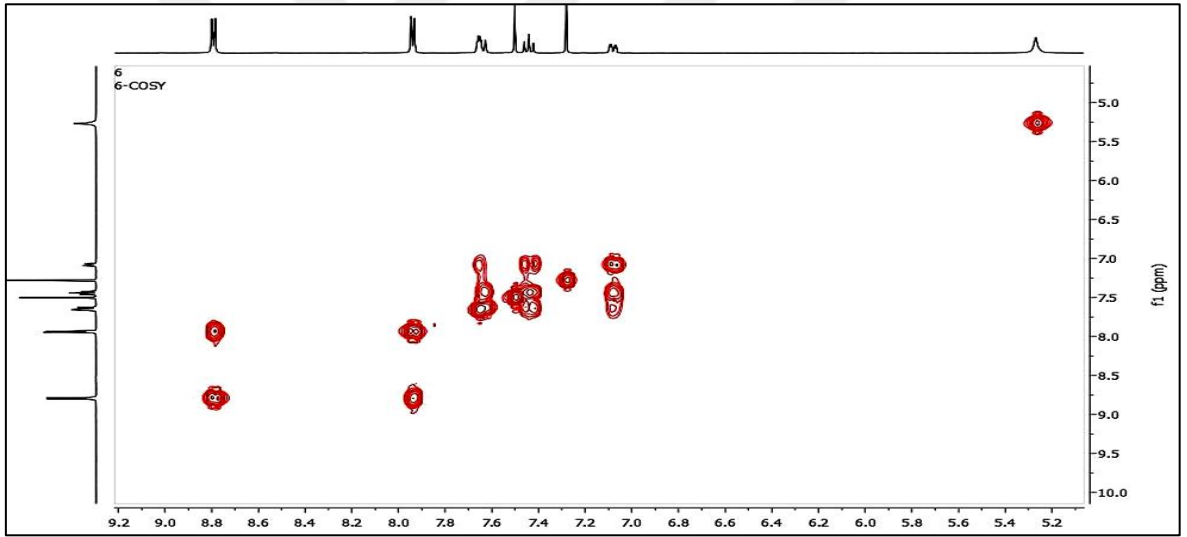


Ek Şekil 26. 6 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

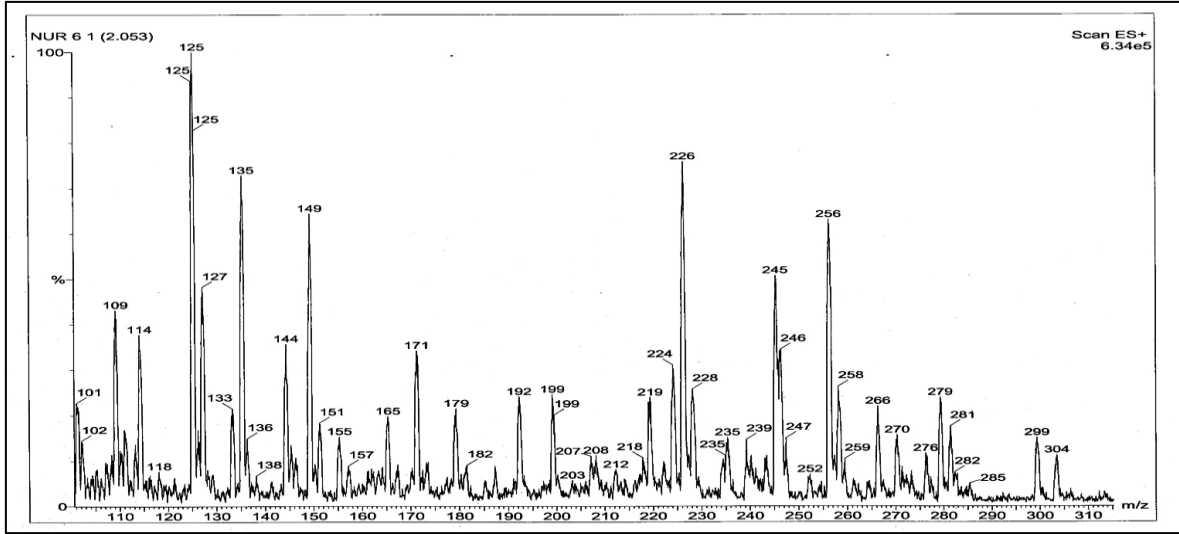




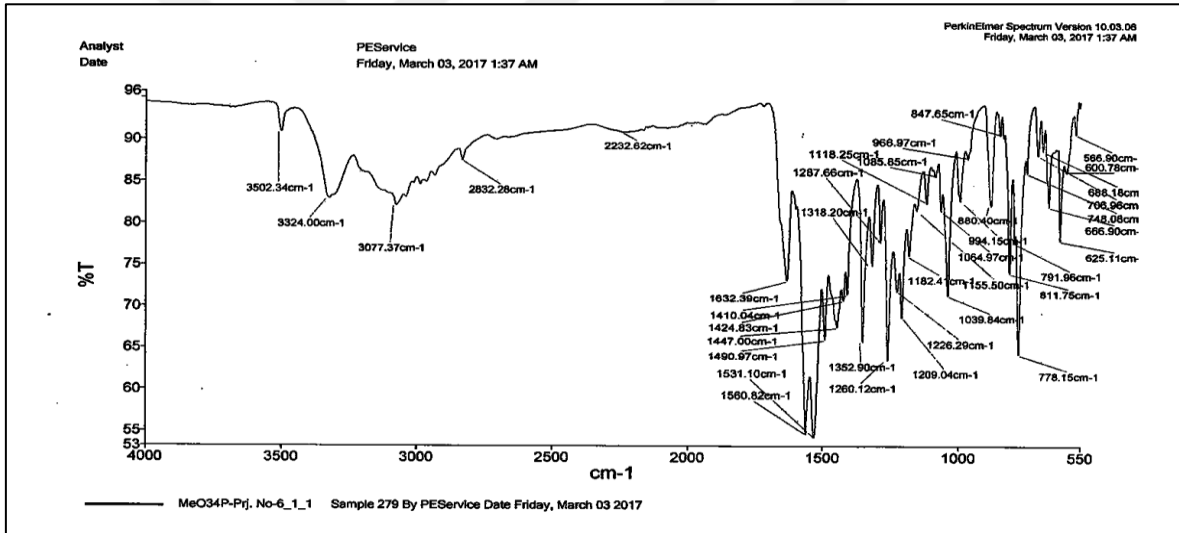
Ek Şekil 27. 6 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



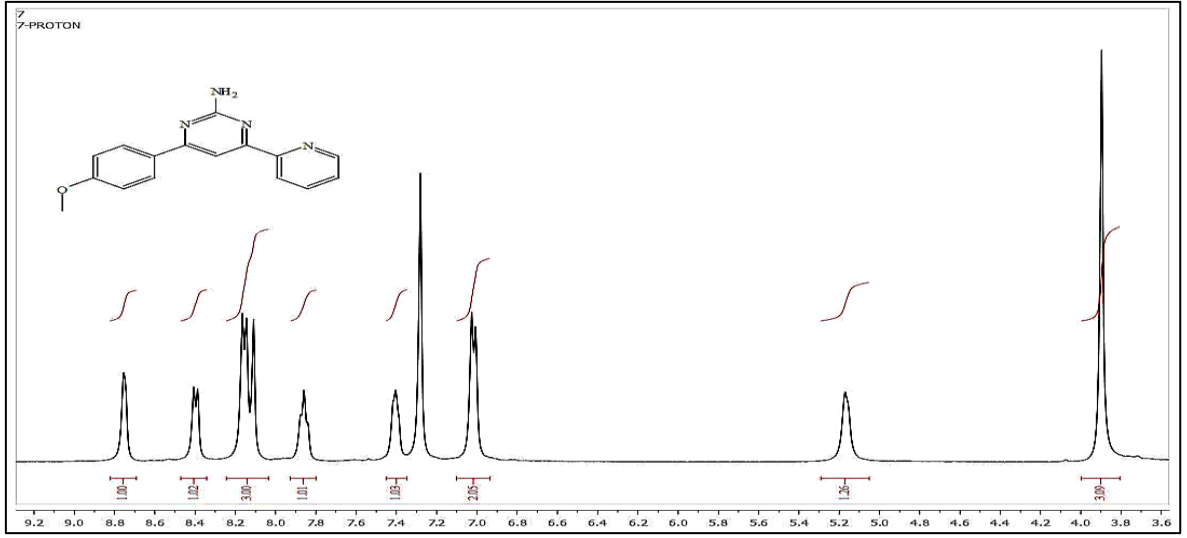
Ek Şekil 28. 6 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



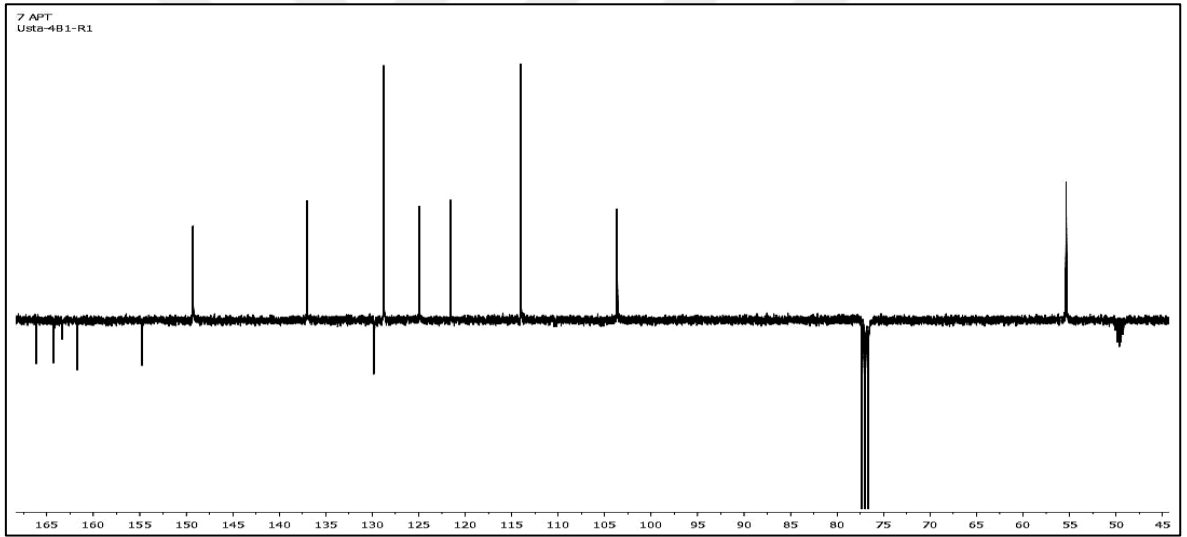
Ek Şekil 29. 6 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



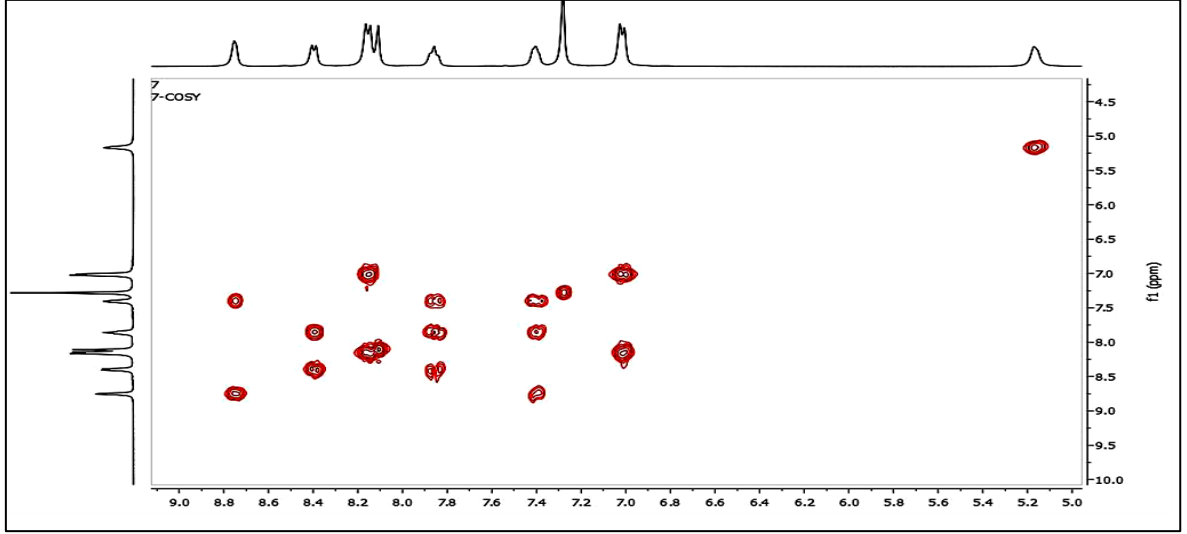
Ek Şekil 30. 6 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



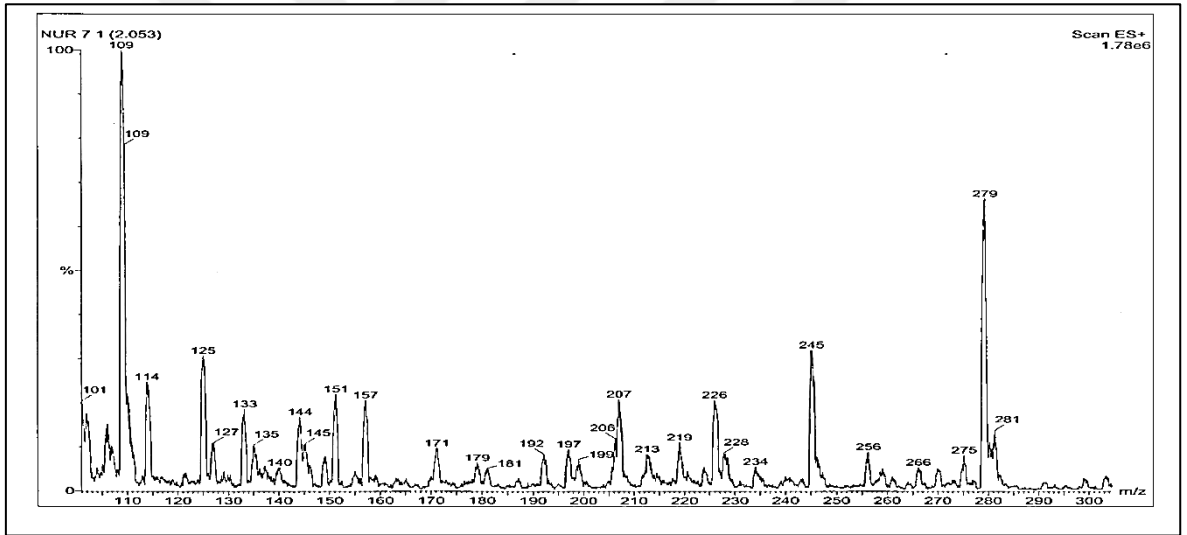
Ek Şekil 31. 7 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



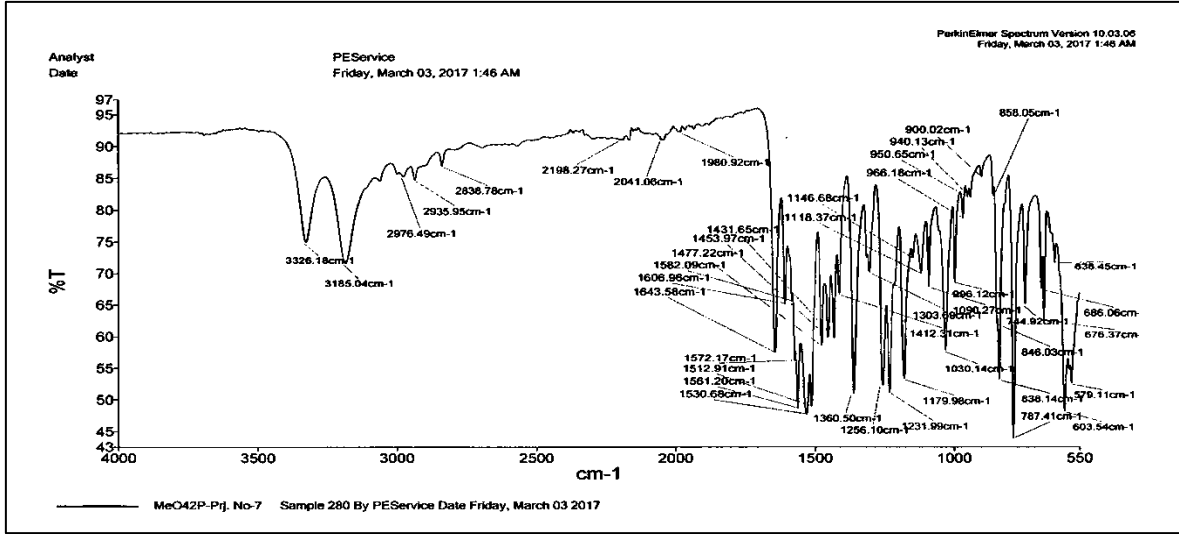
Ek Şekil 32. 7 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



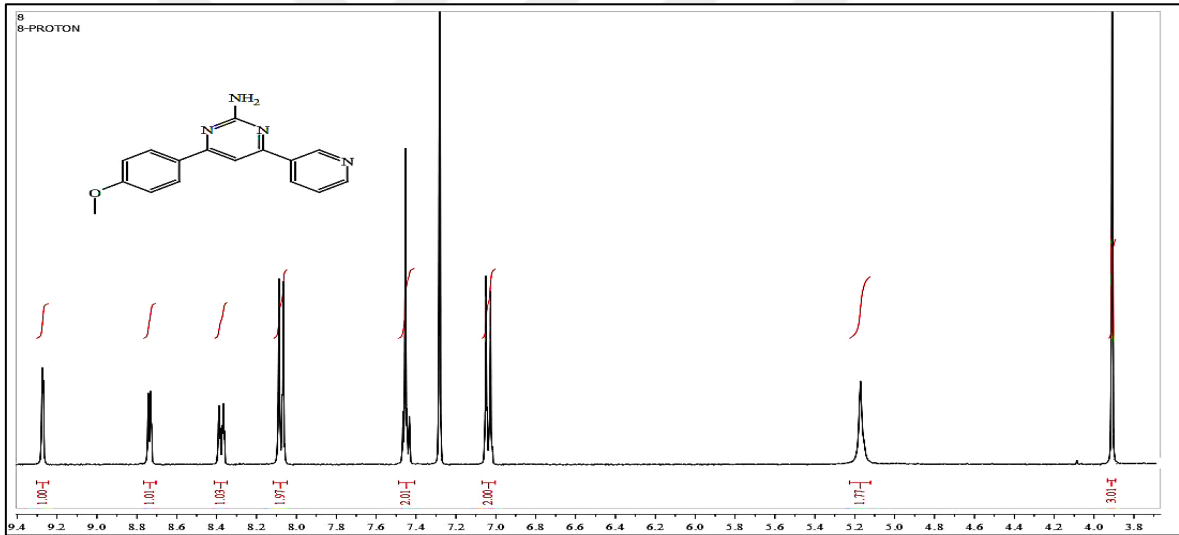
Ek Şekil 33. 7 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



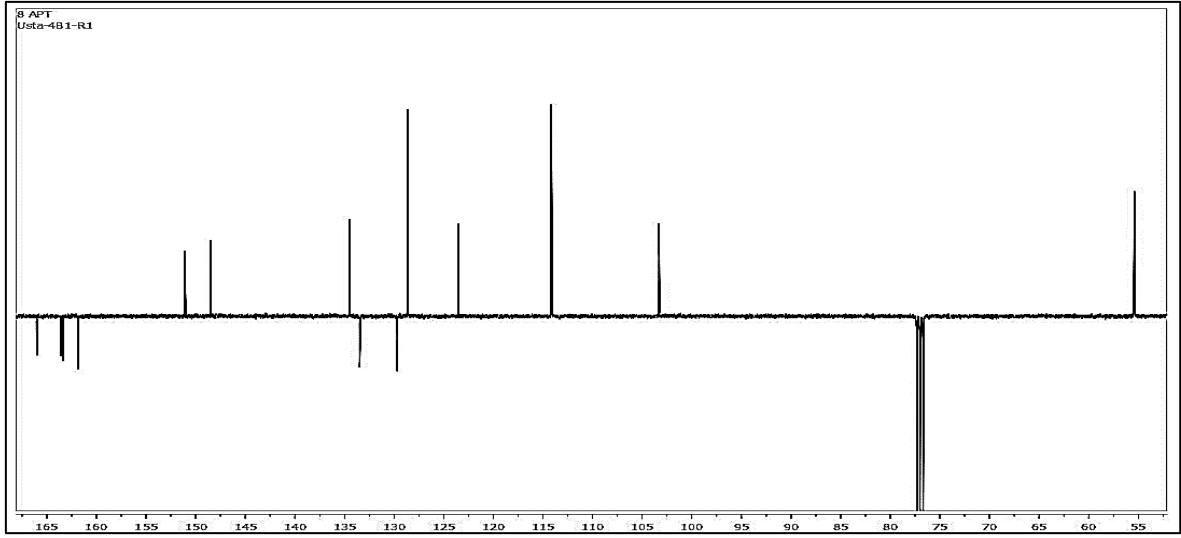
Ek Şekil 34. 7 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



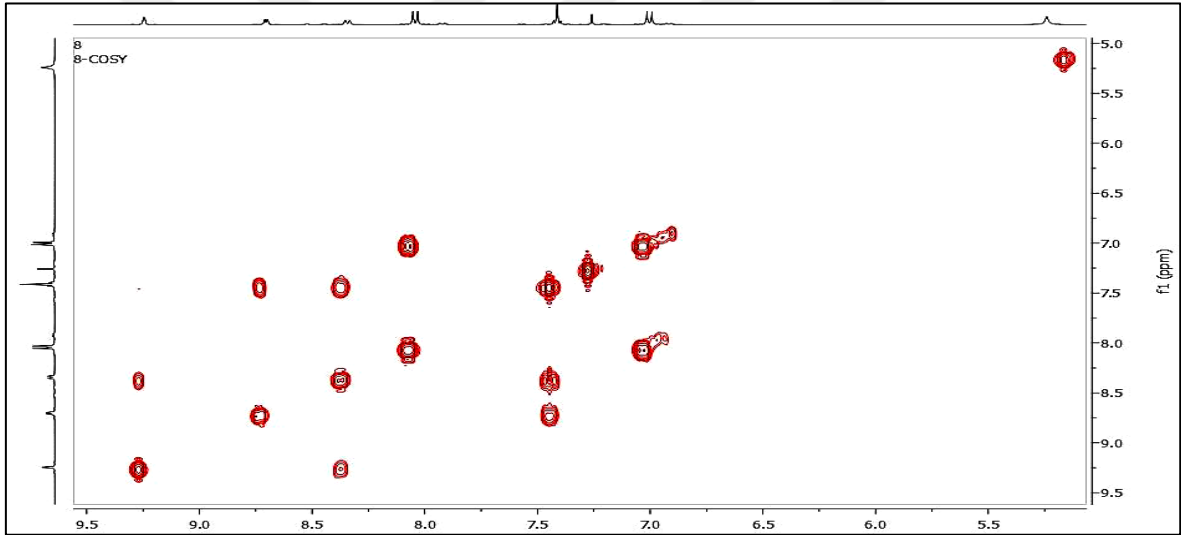
Ek Şekil 35. 7 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



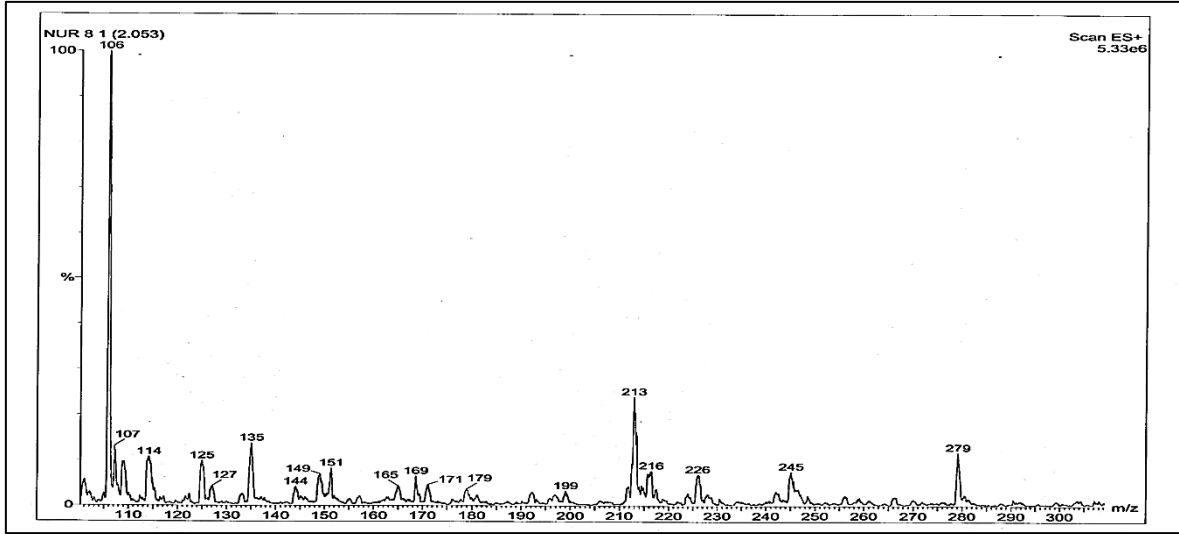
Ek Şekil 36. 8 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



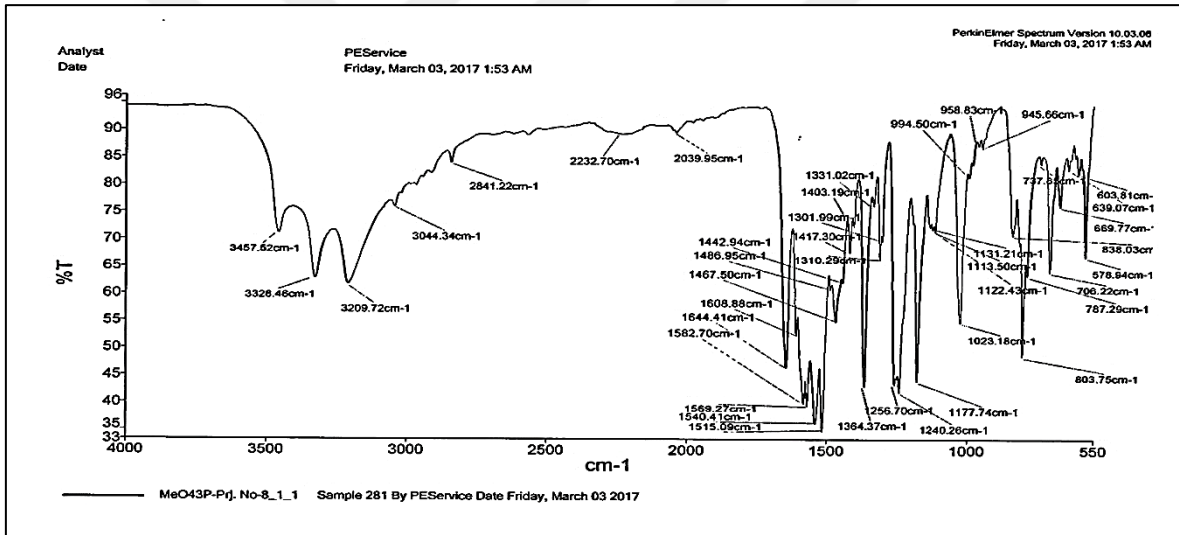
Ek Şekil 37. 8 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>



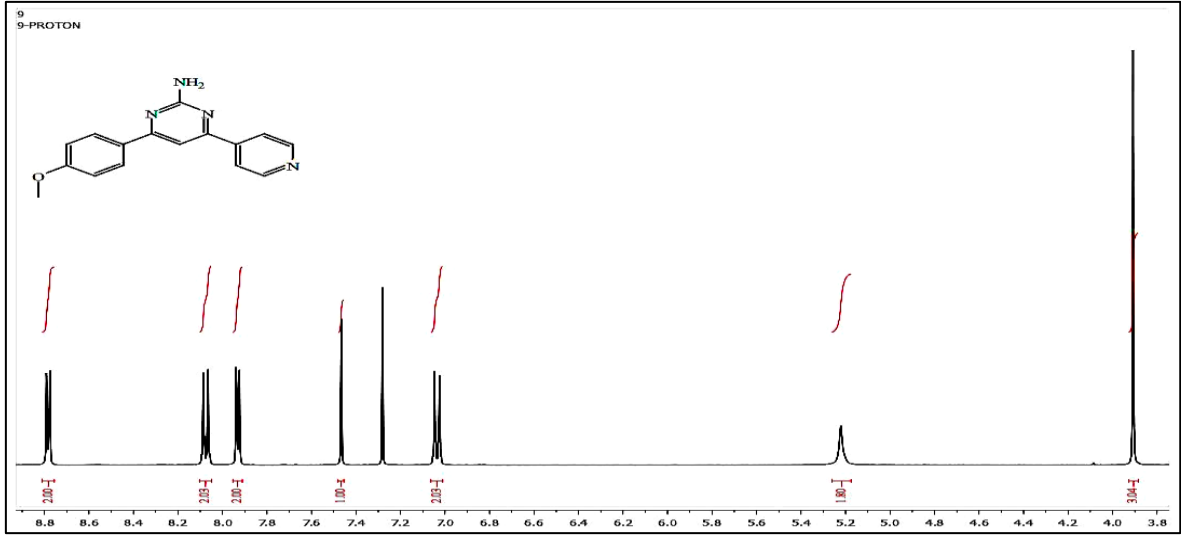
Ek Şekil 38. 8 Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



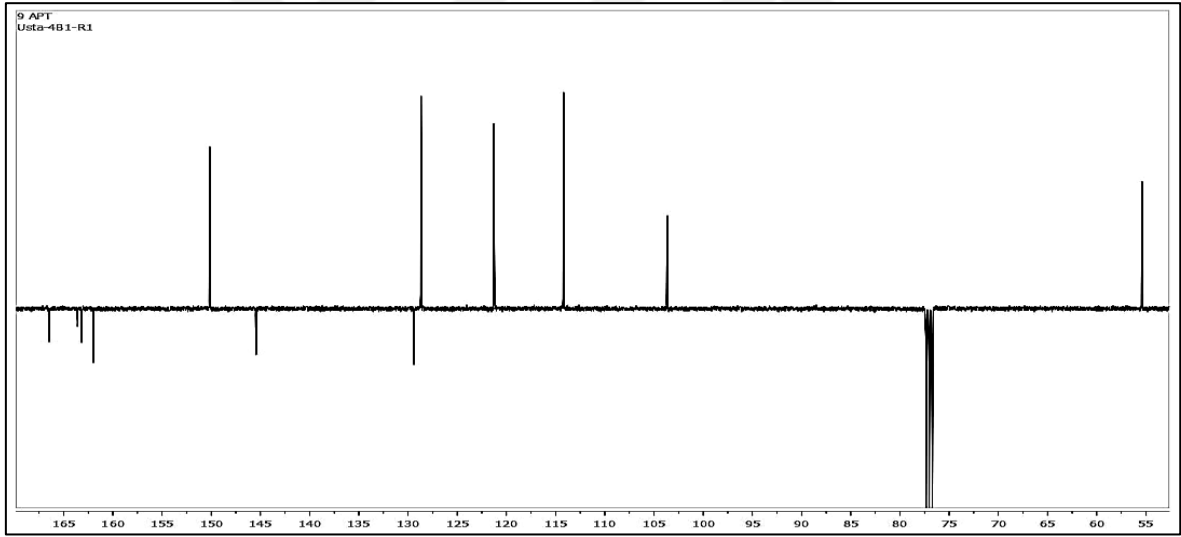
Ek Şekil 39. 8 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Ek Şekil 40. 8 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



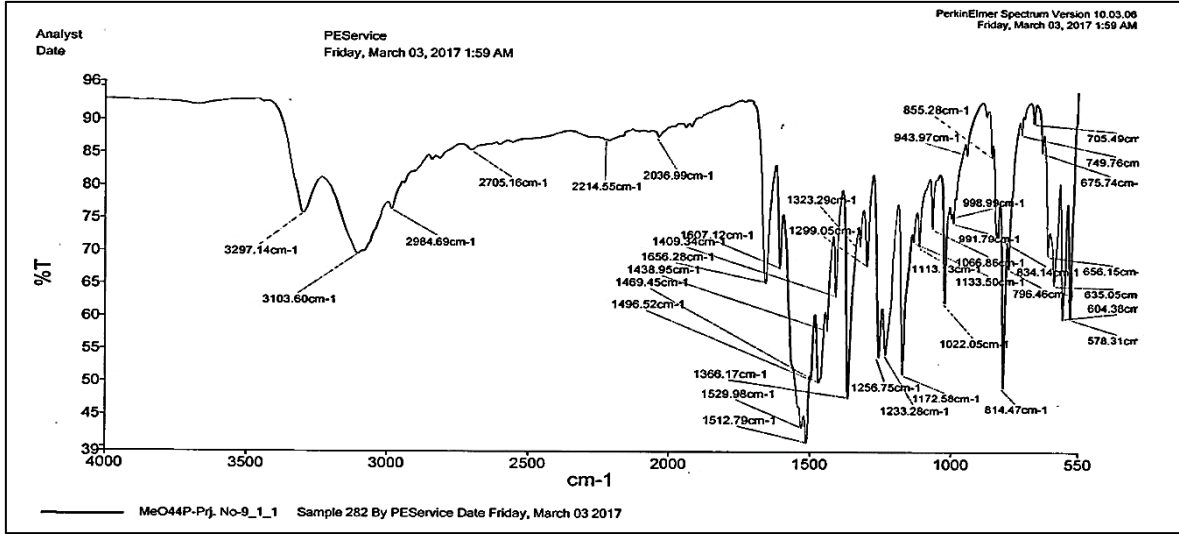
Ek Şekil 41. 9 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



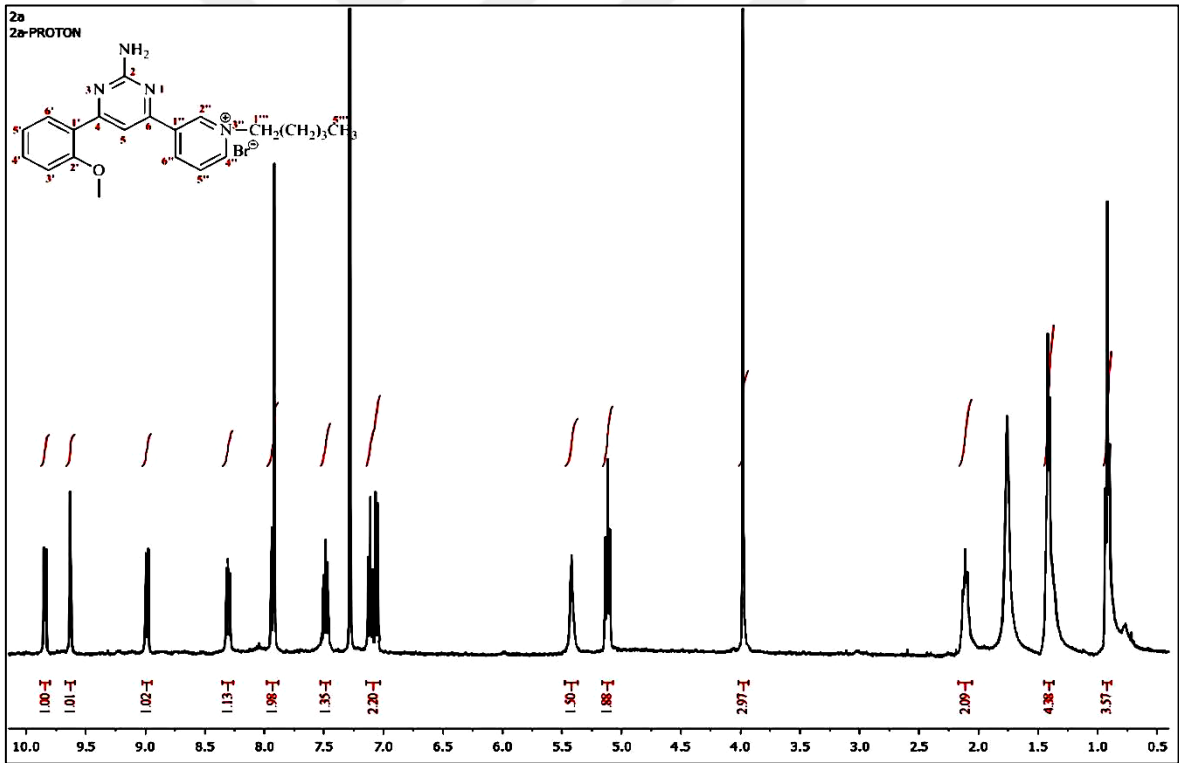
Ek Şekil.42. 9 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

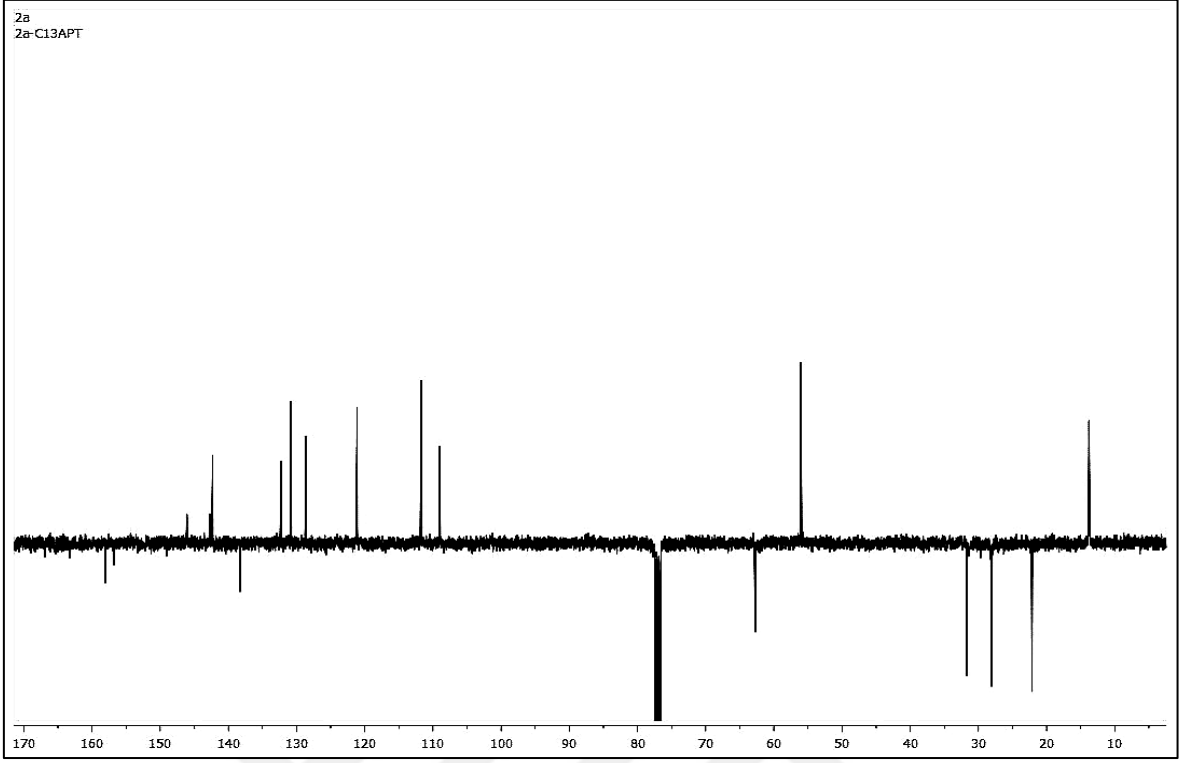




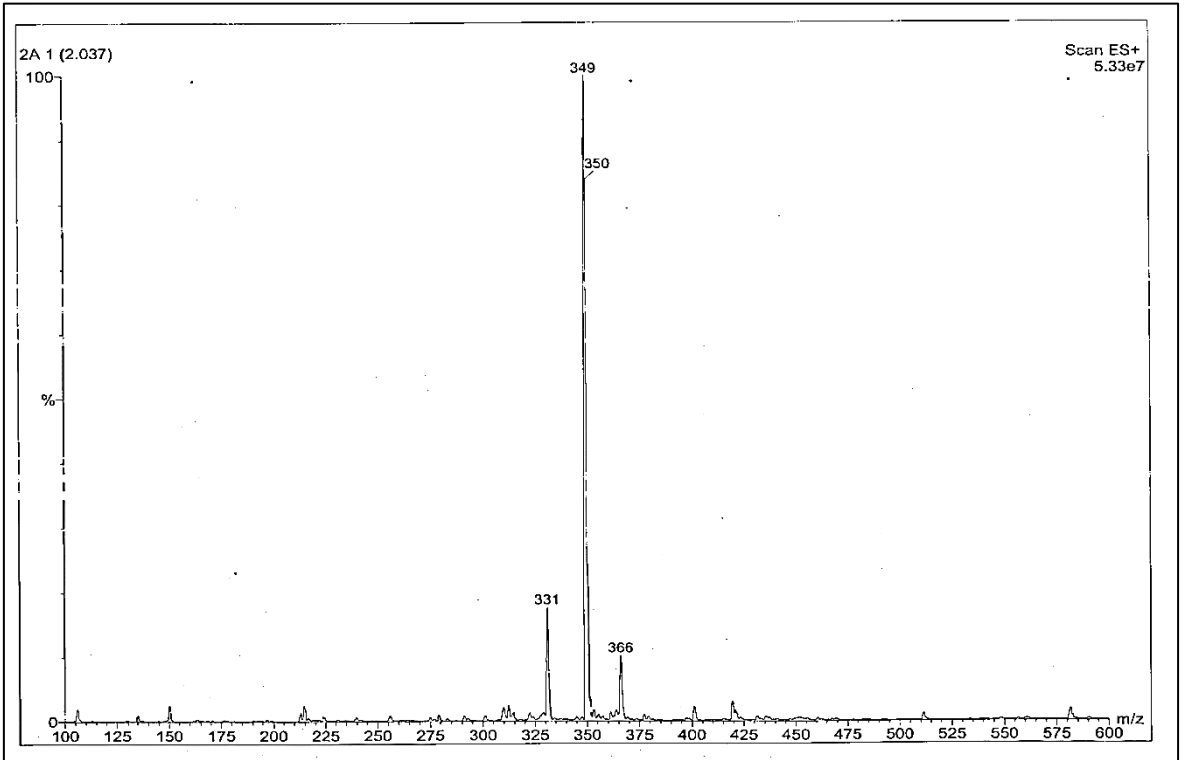


Ek Şekil 45.9 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

Ek Şekil 46. 2a Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

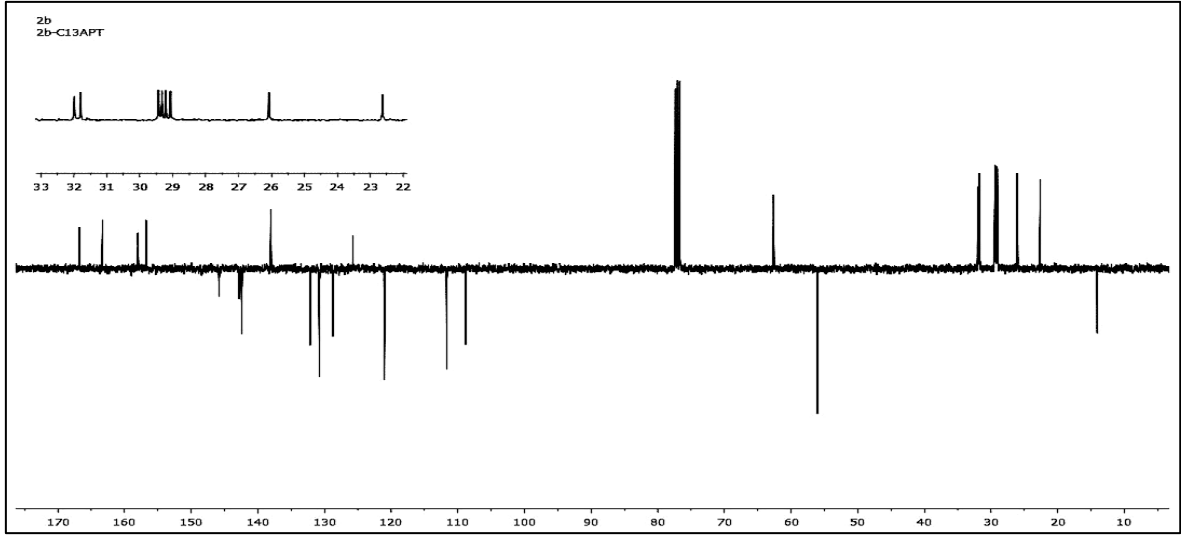


Ek Şekil 47. 2a Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

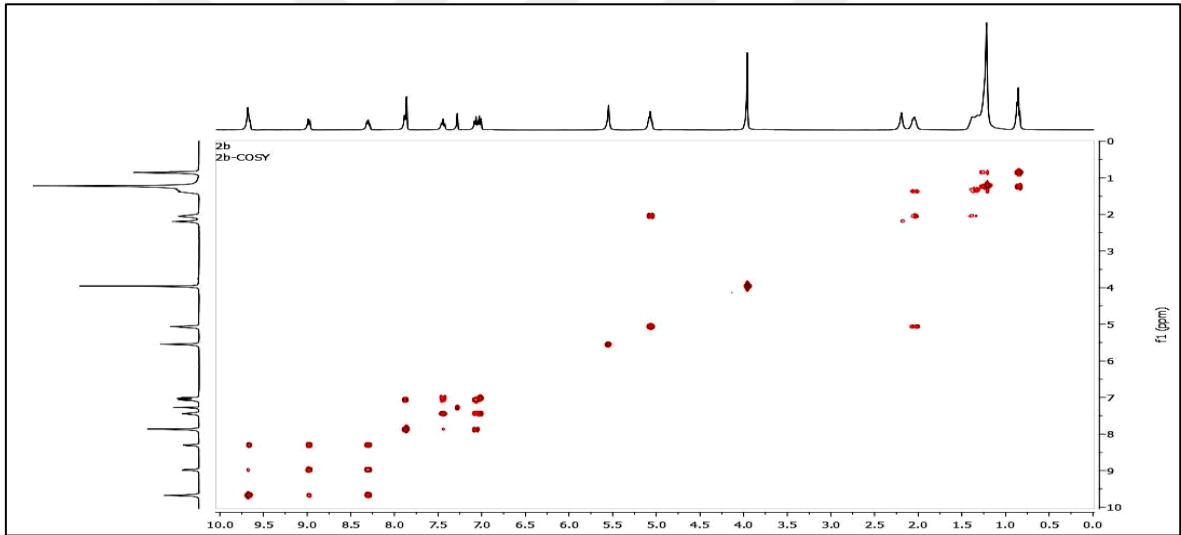


Ek Şekil 48. 2a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

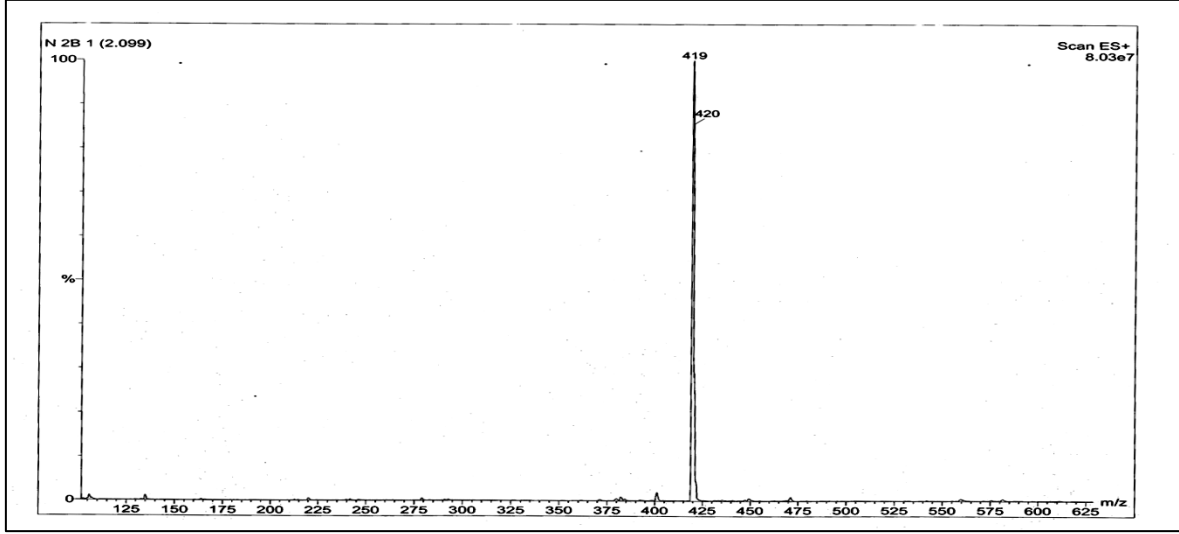




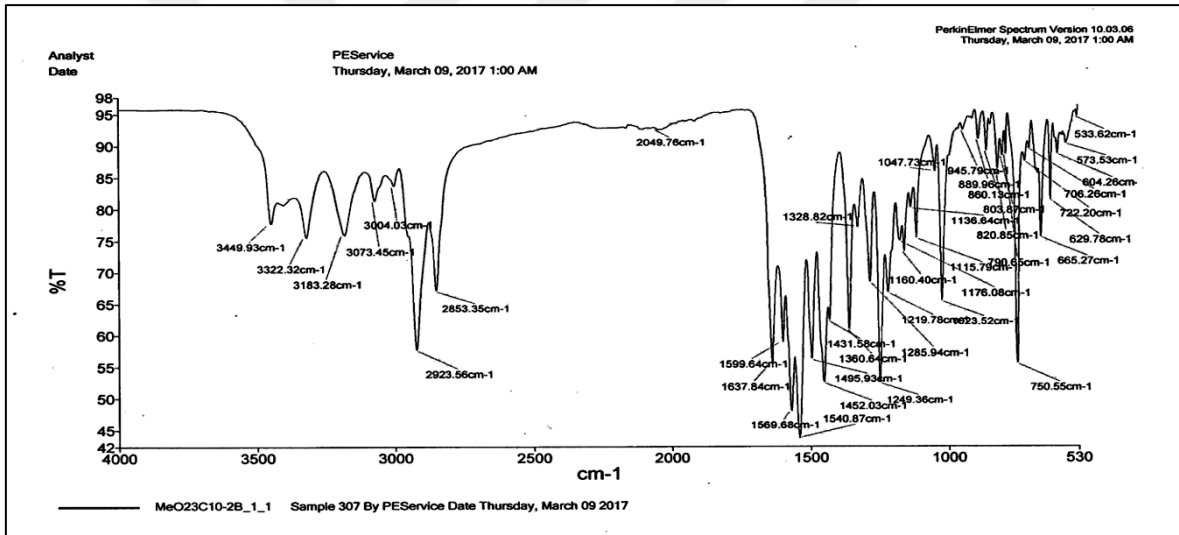
Ek Şekil 51. 2b Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



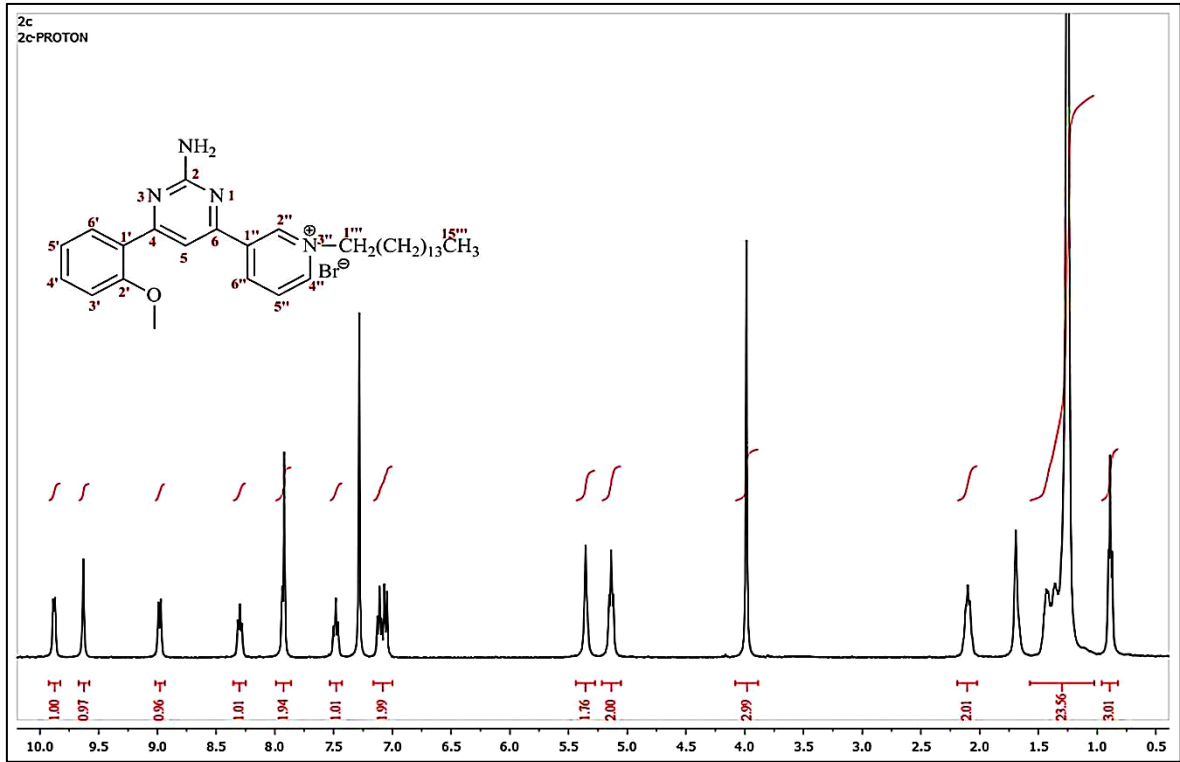
Ek Şekil 52. 2b Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



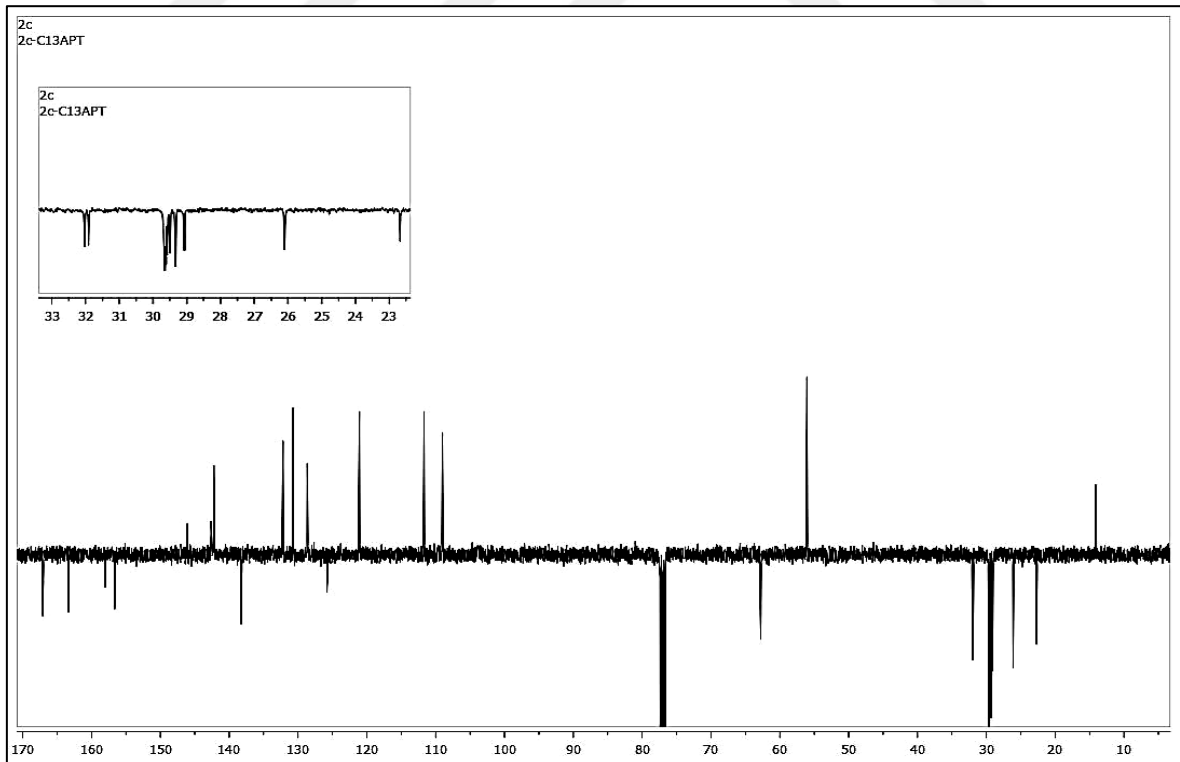
Ek Şekil 53. 2b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



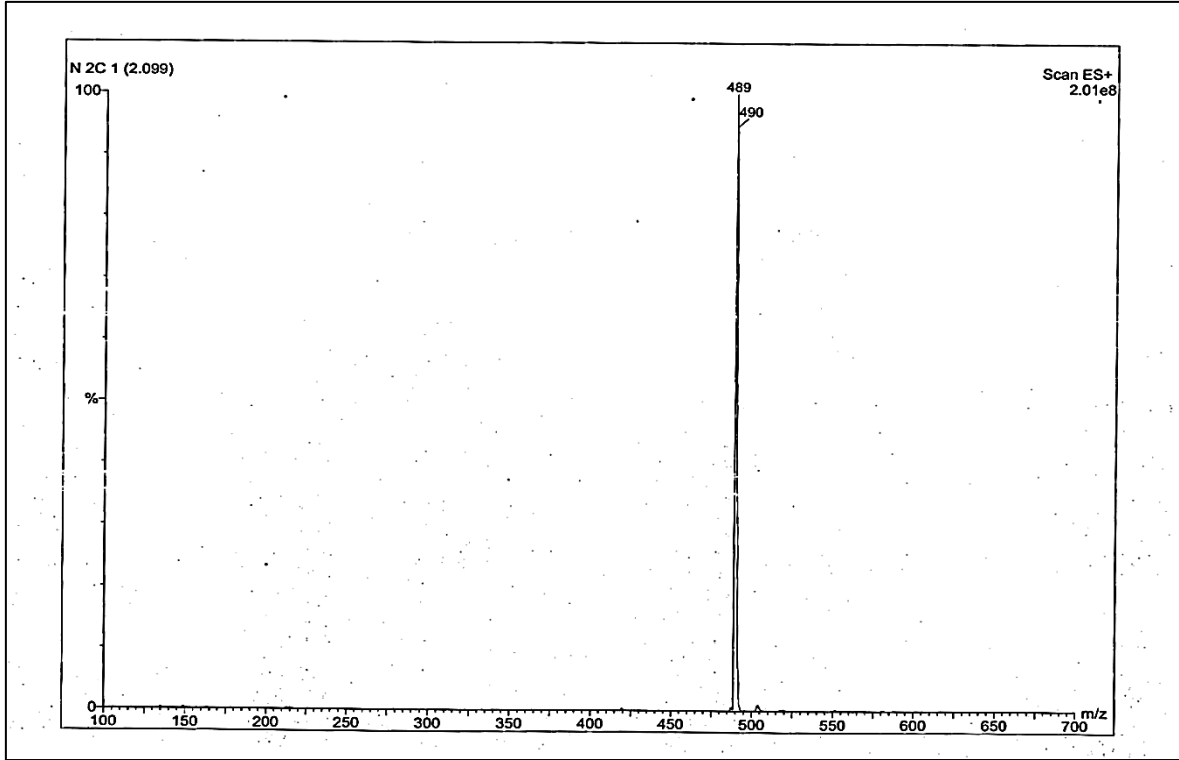
Ek Şekil 54. 2b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



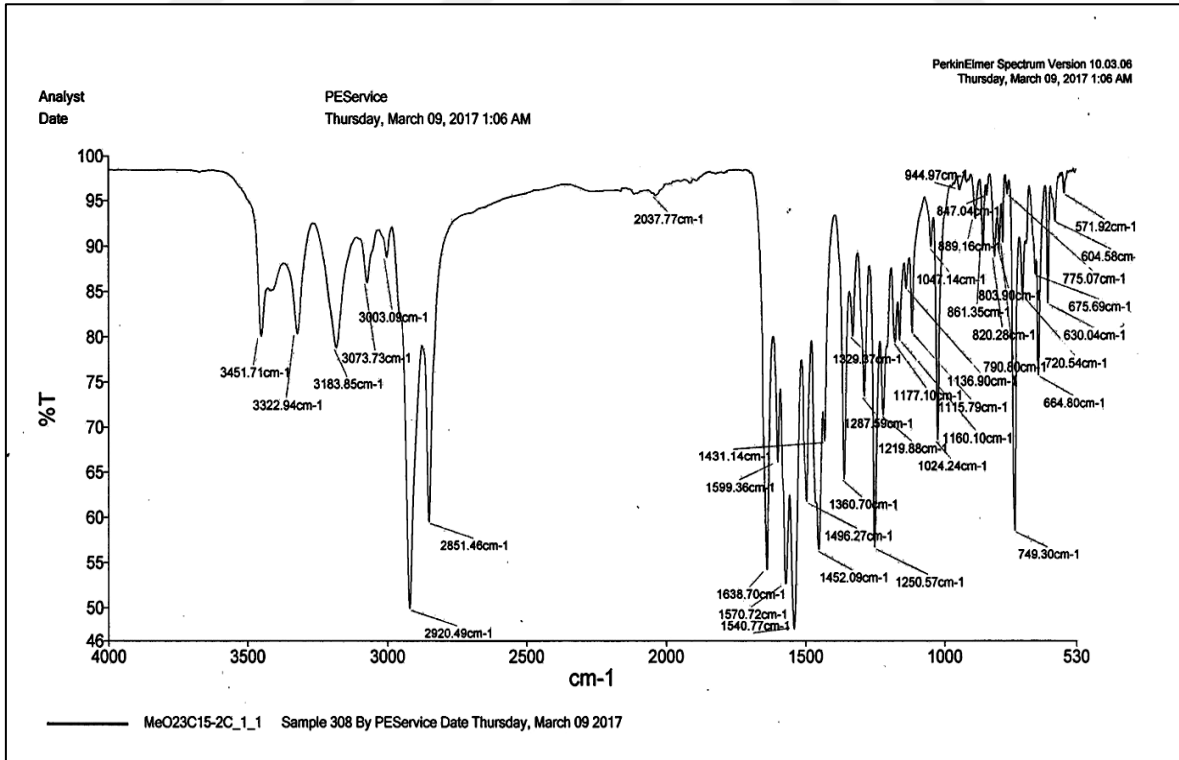
Ek Şekil 55. 2c Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



Ek Şekil 56. 2c Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

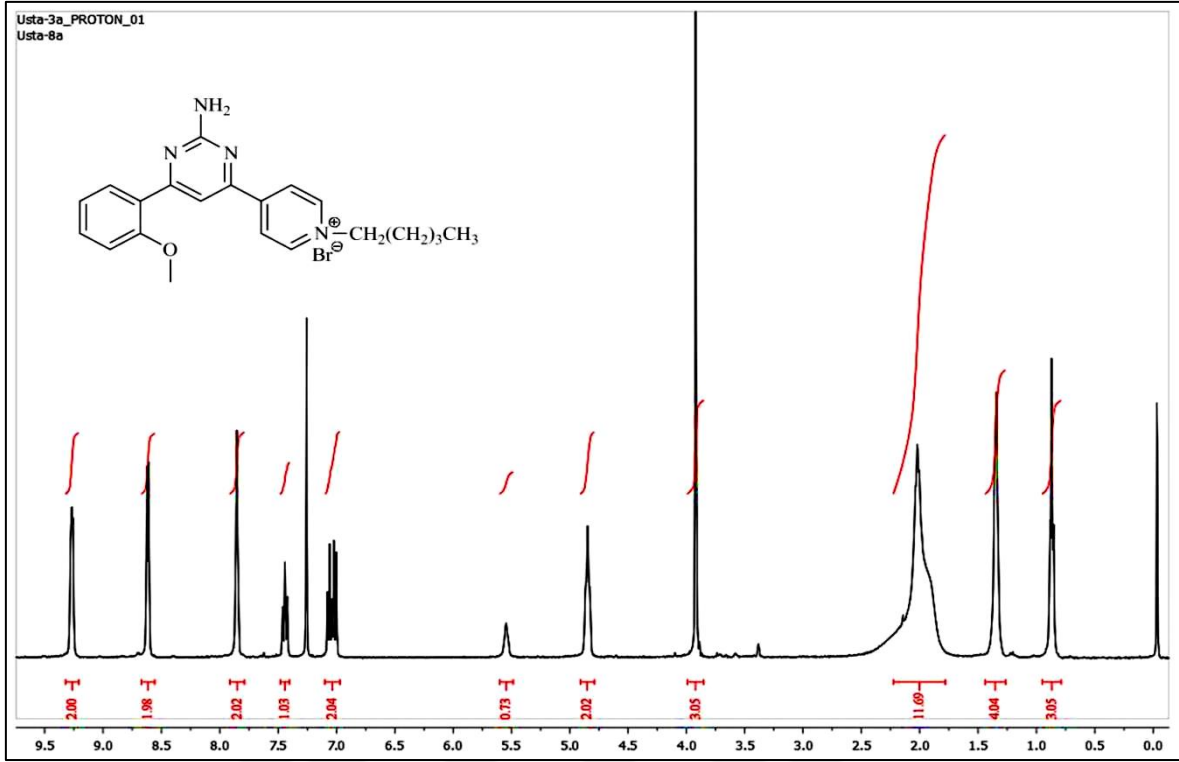


Ek Şekil 57. 2c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

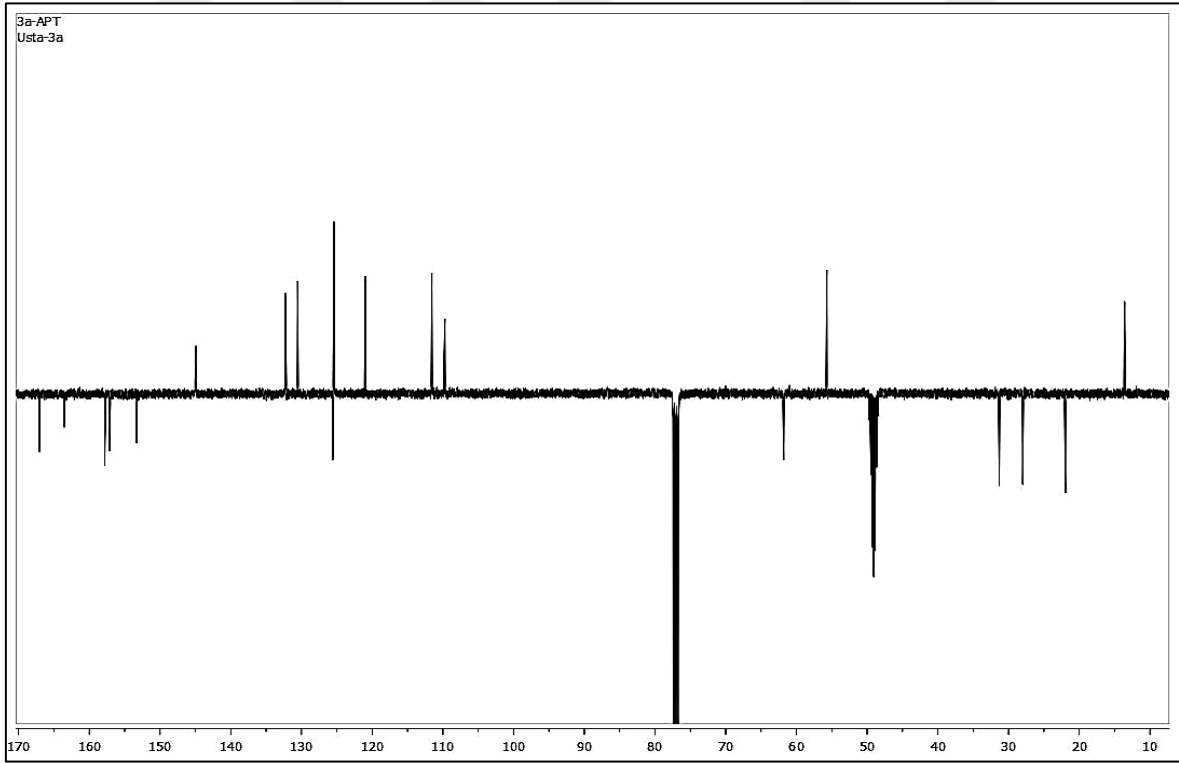


Ek Şekil 58. 2c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

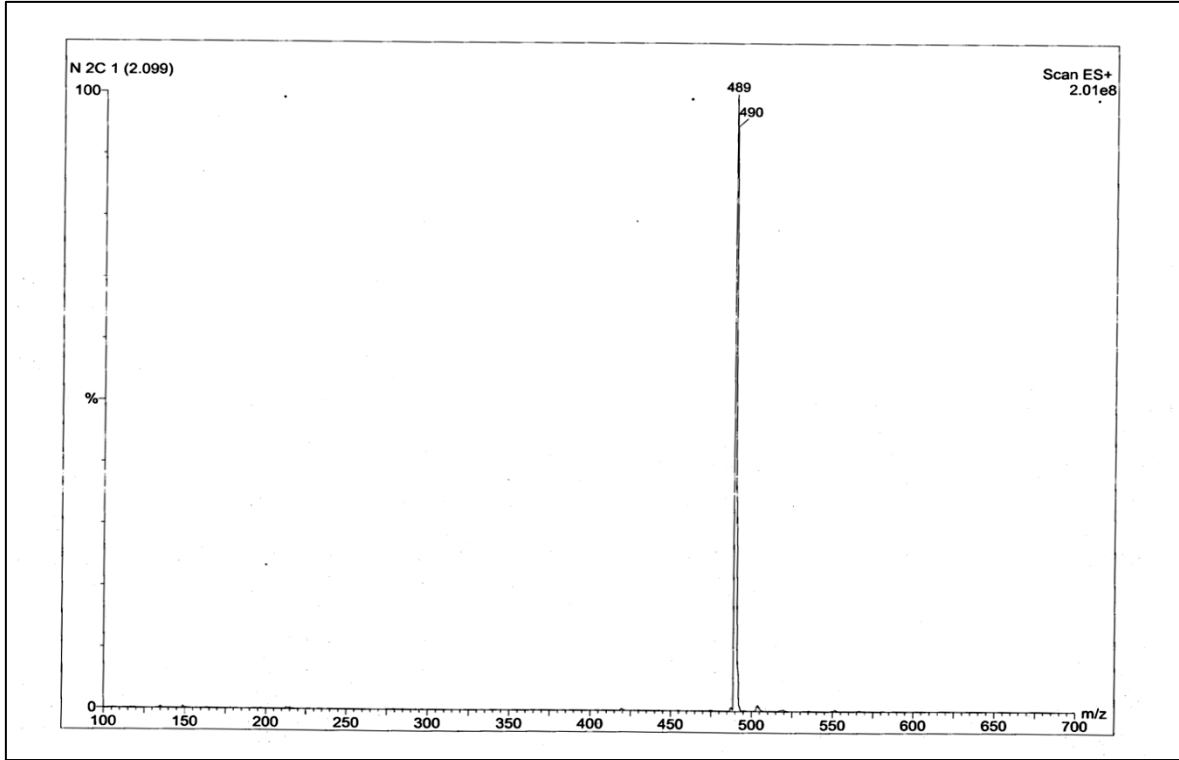




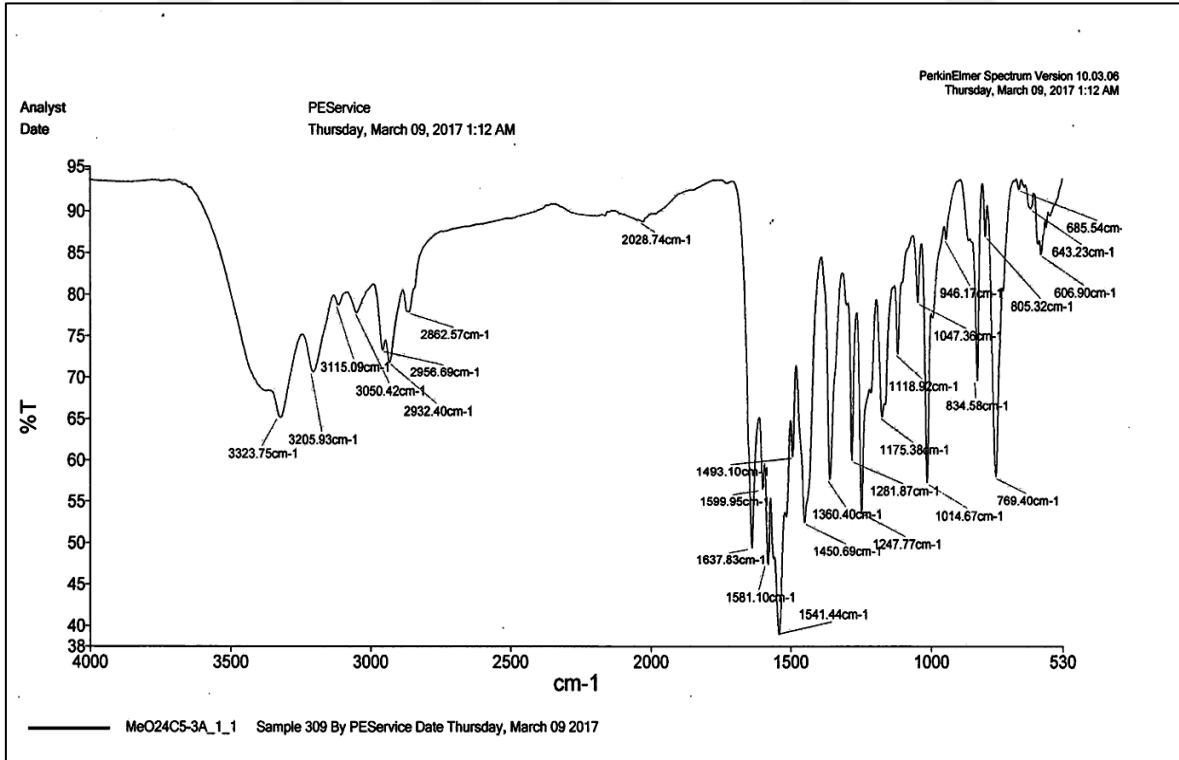
Ek Şekil 59. 3a Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



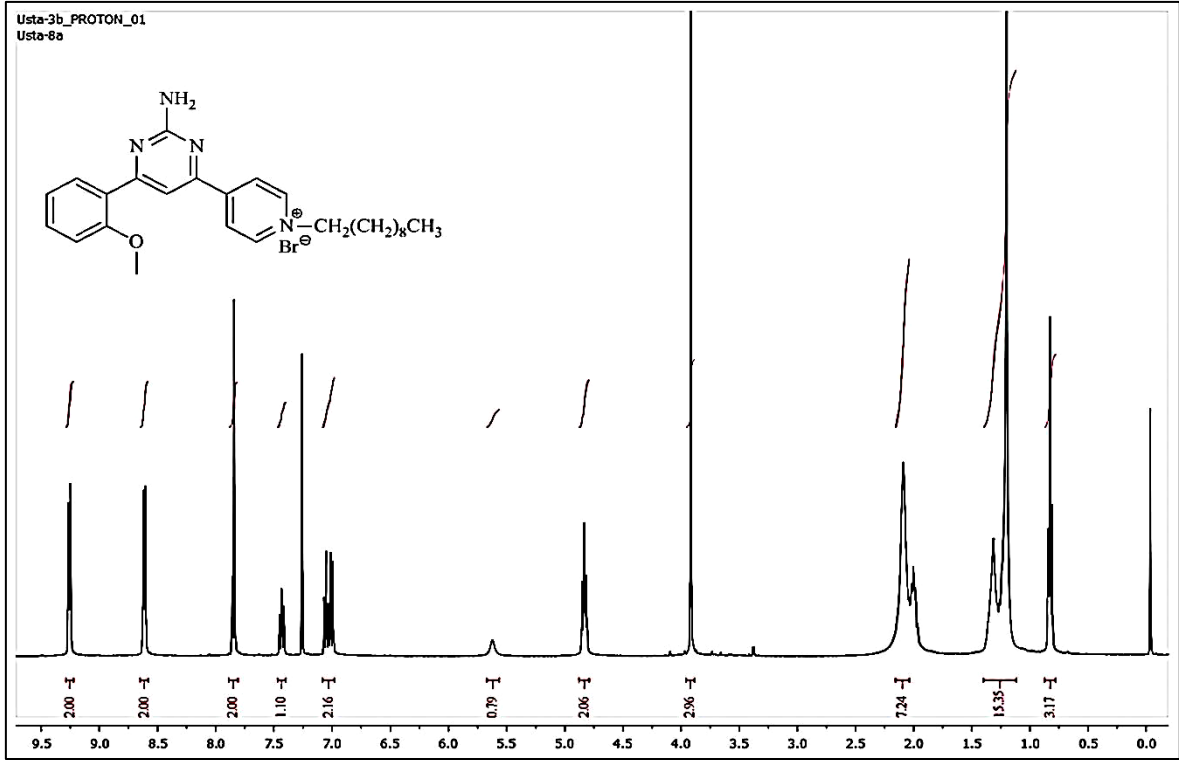
Ek Şekil 60. 3a Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



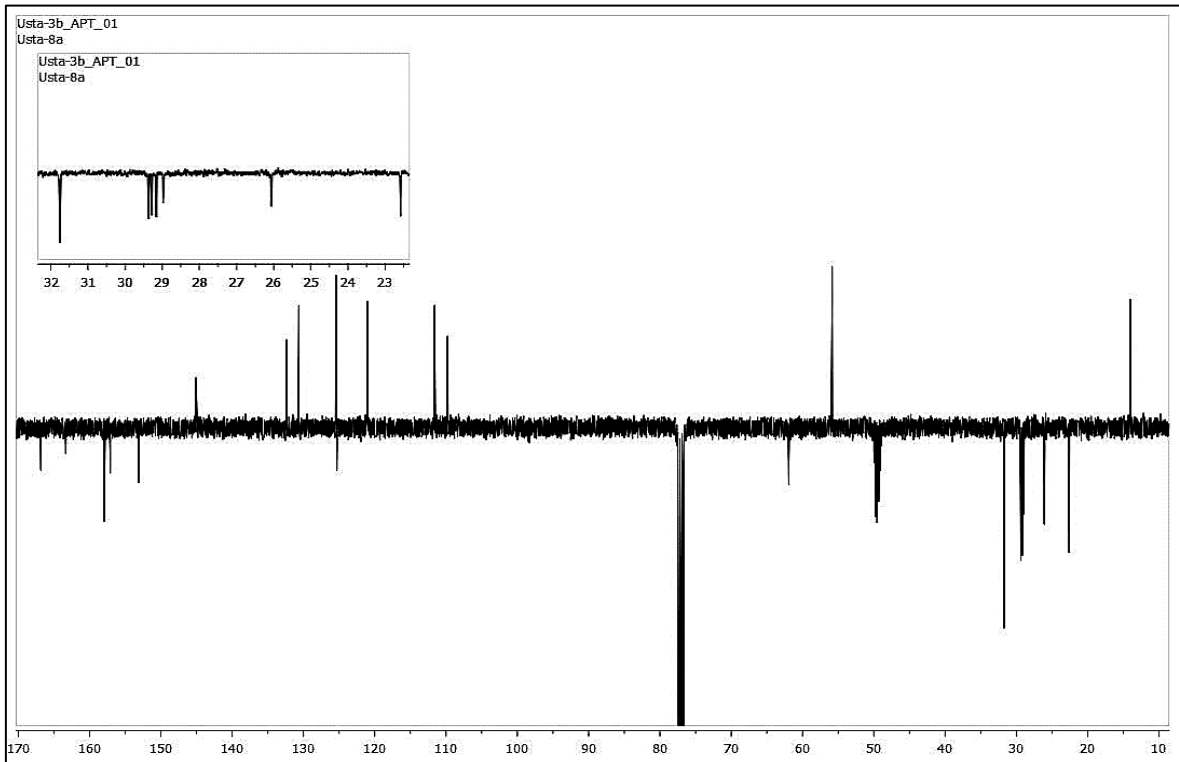
Ek Şekil 61. 3a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



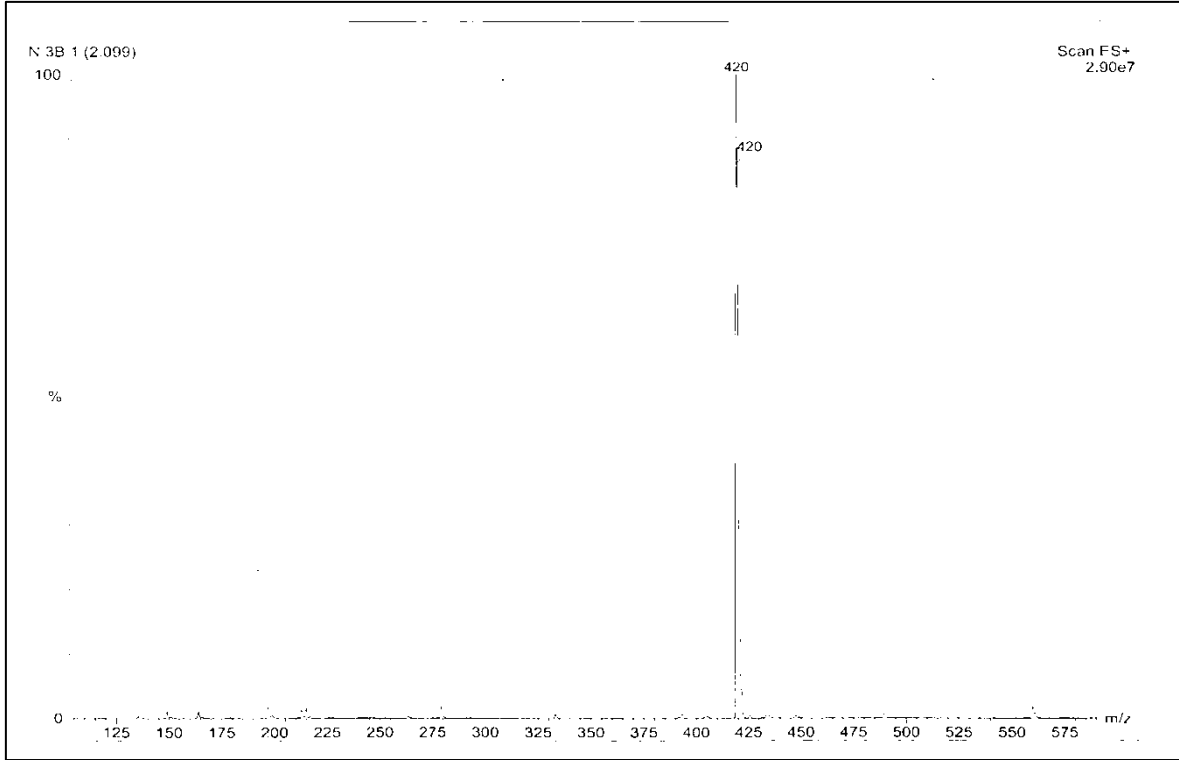
Ek Şekil 62. 3a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



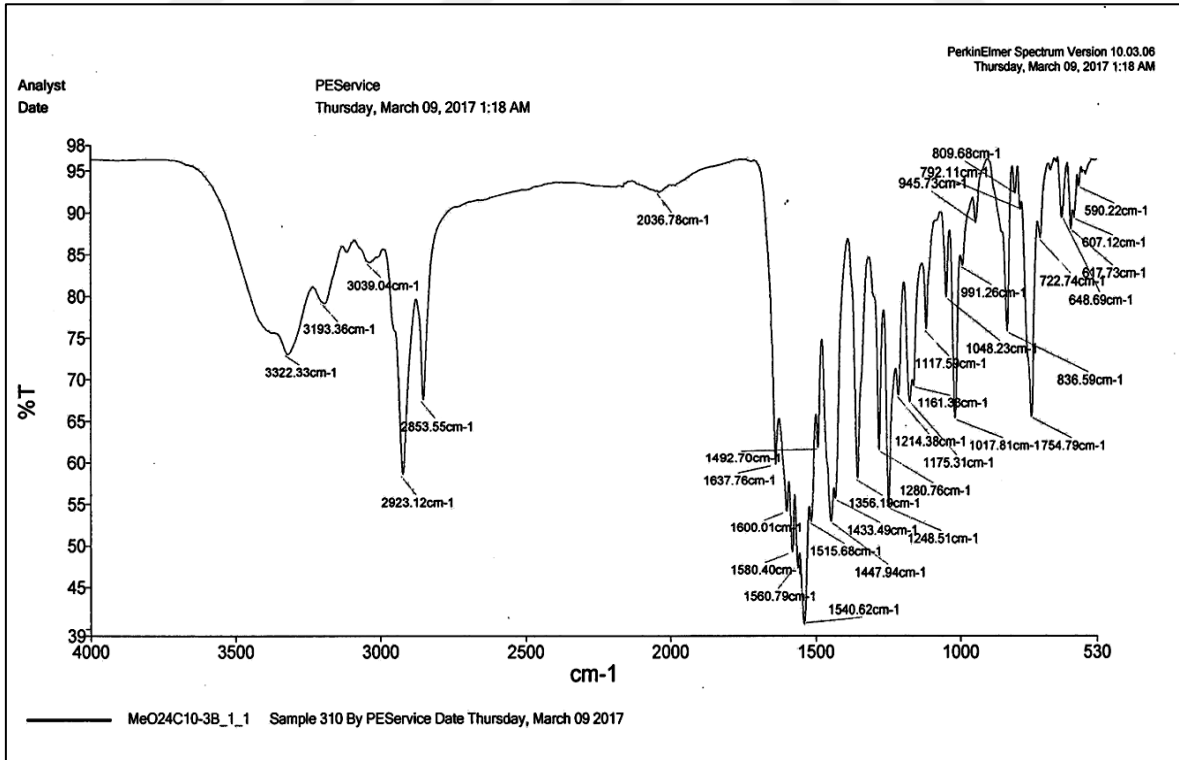
Ek Şekil 63. 3b Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



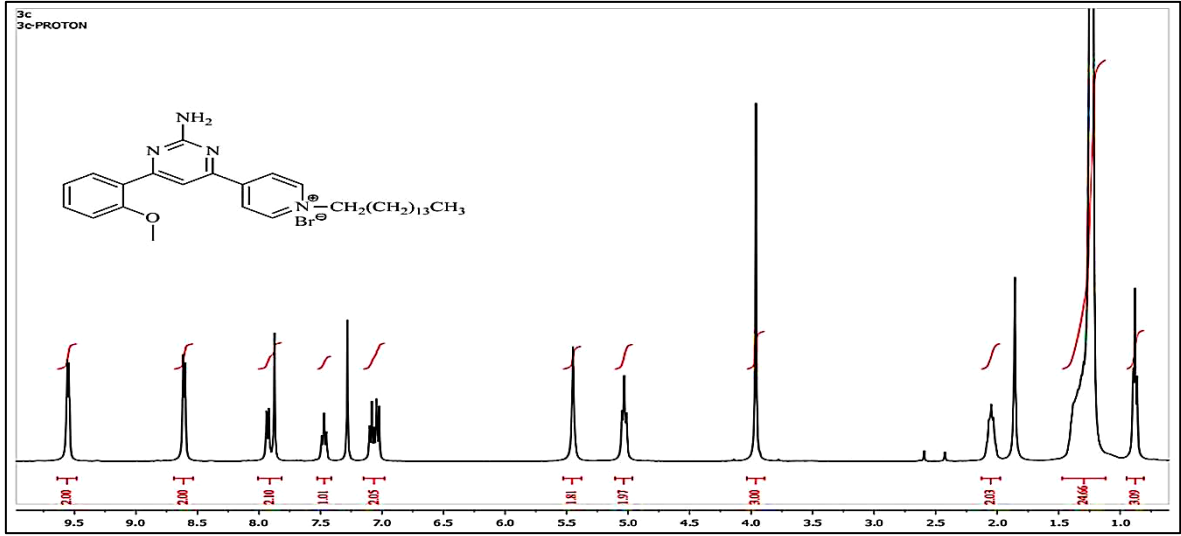
Ek Şekil 64. 3b Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



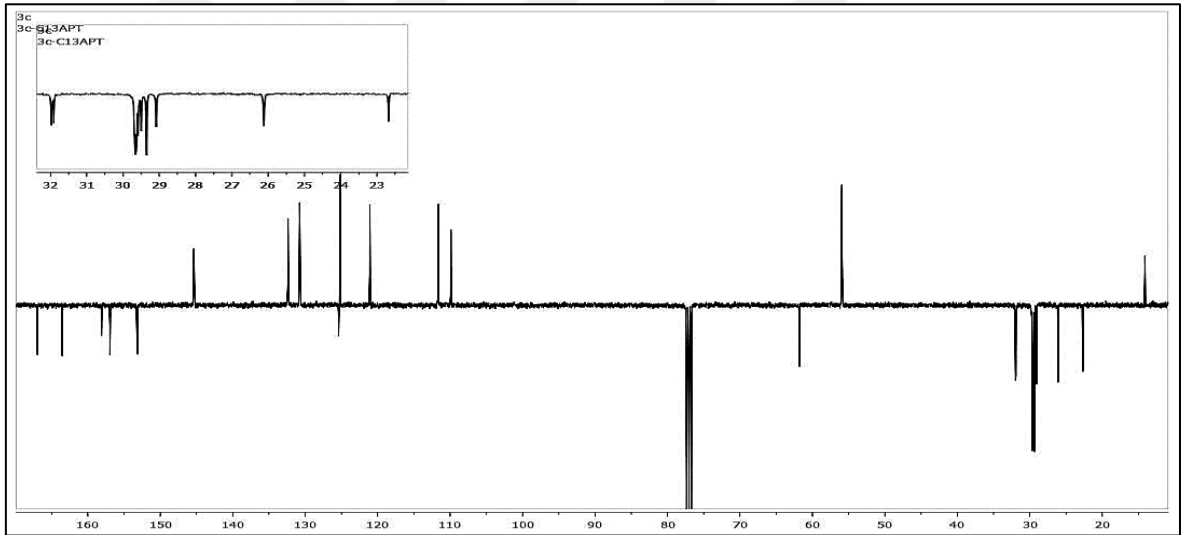
Ek Şekil 65. 3b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



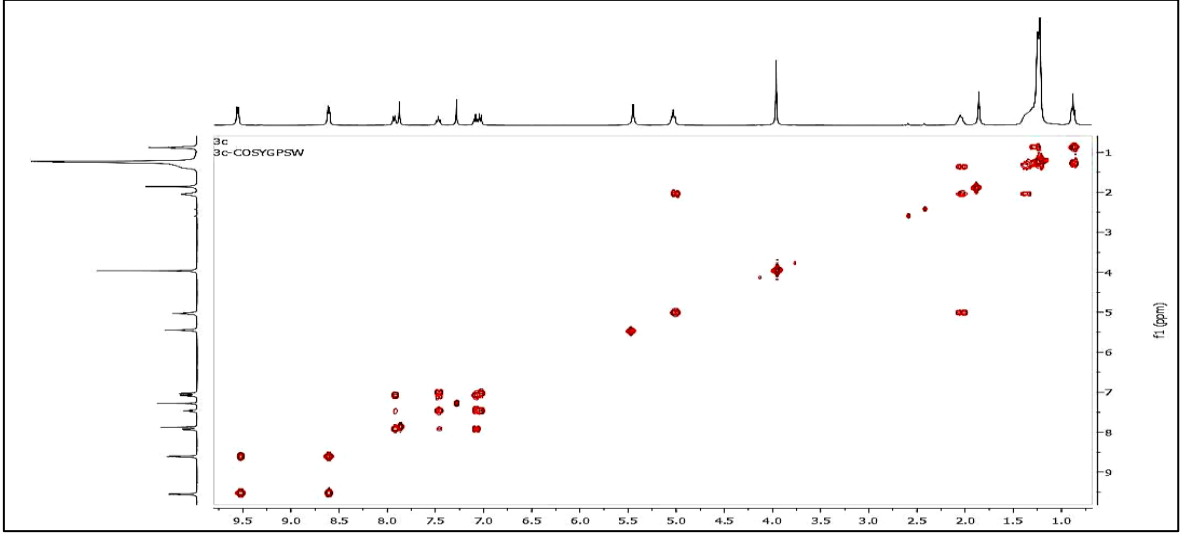
Ek Şekil 66. 3b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



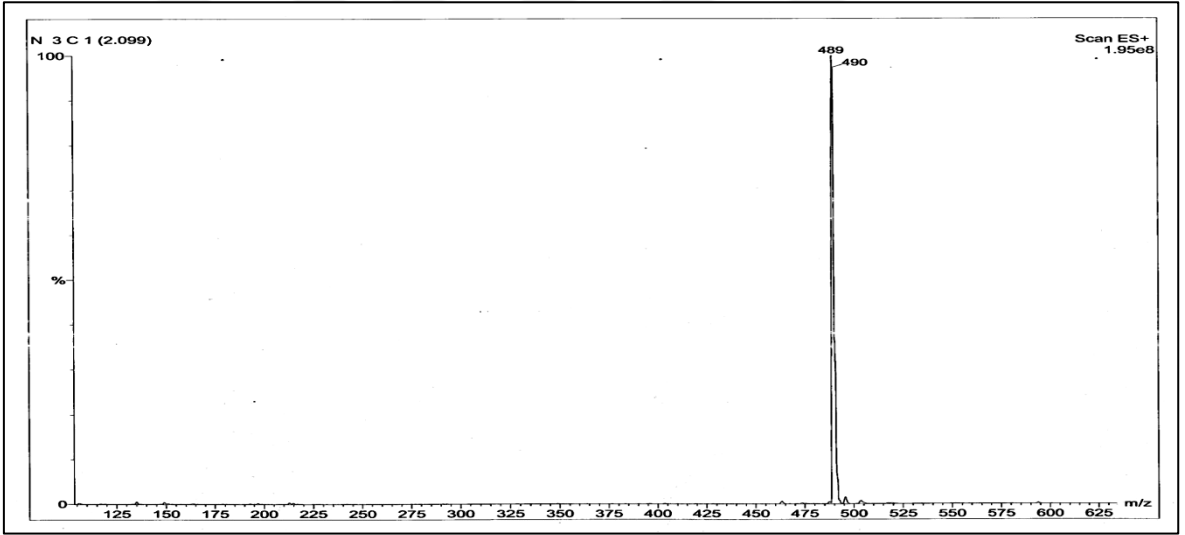
Ek Şekil 67. 3c Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$  (10:1)



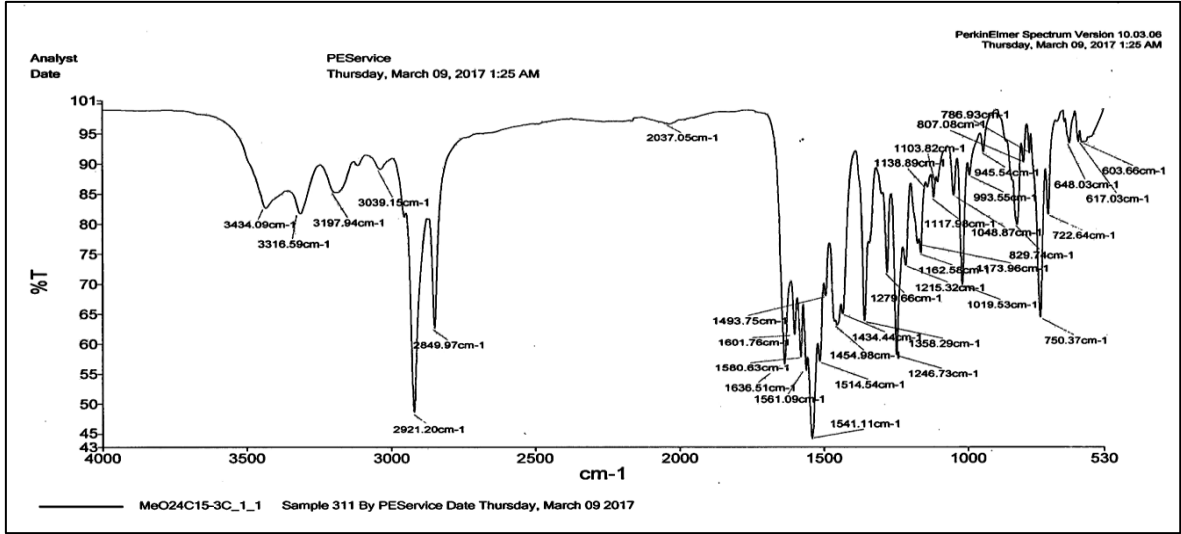
Ek Şekil 68. 3c Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



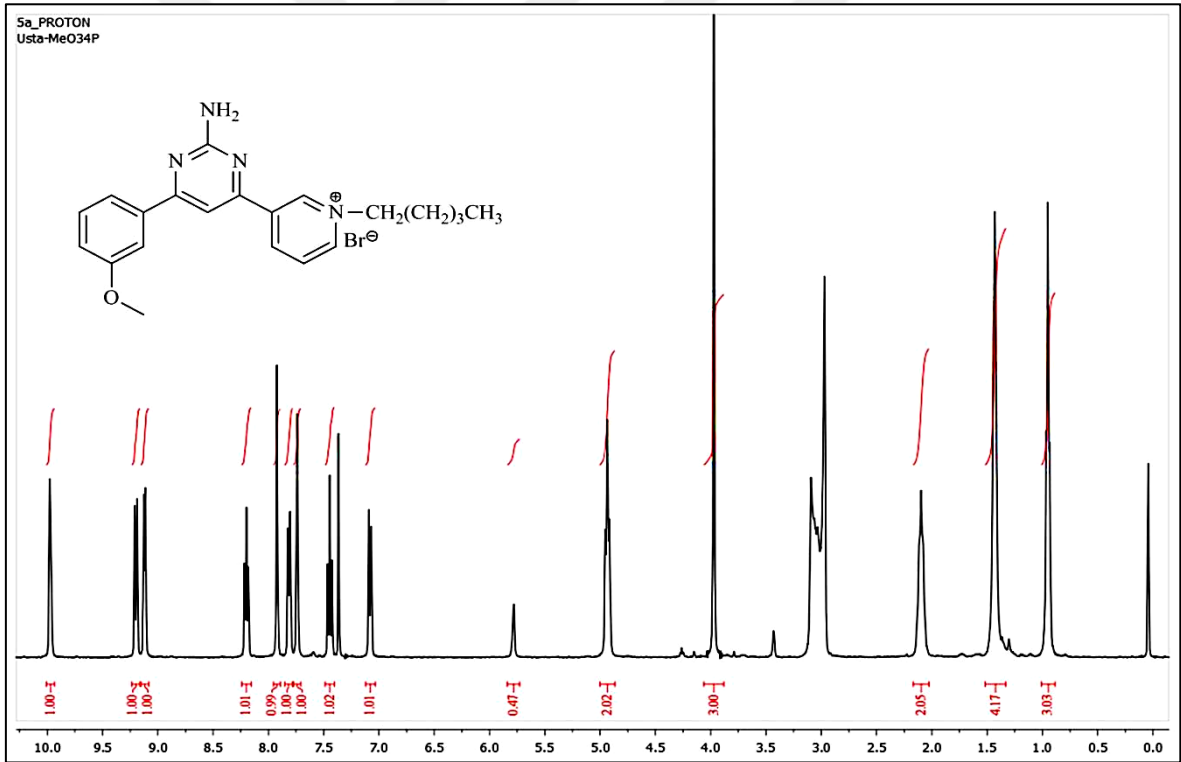
Ek Şekil 69. 3c Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



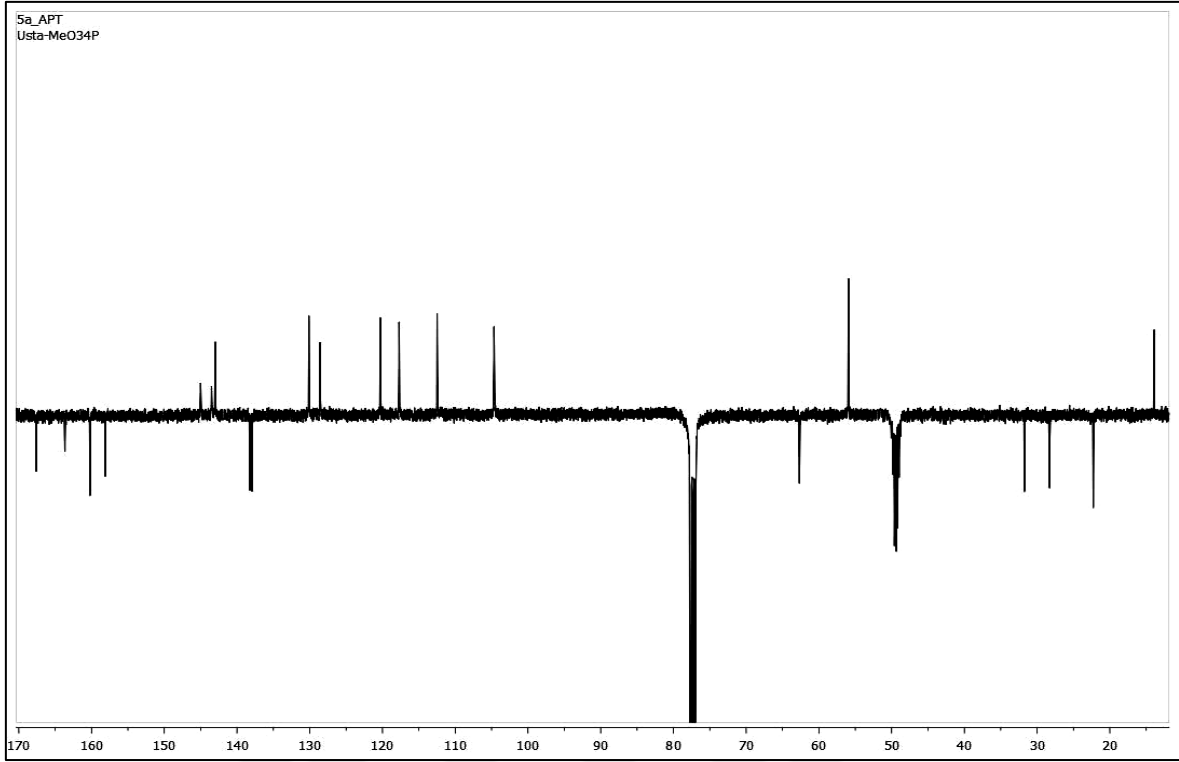
Ek Şekil 70. 3c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



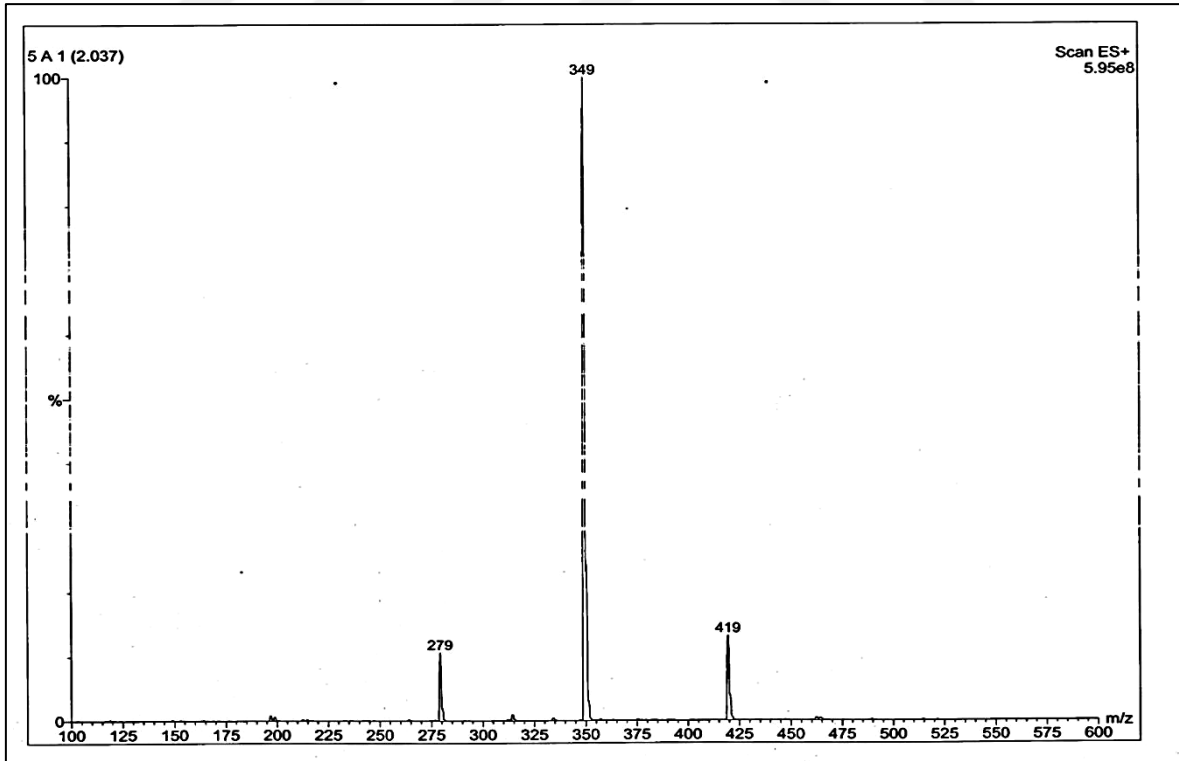
Ek Şekil 71. 3c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 72. 5a Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD (10:1)

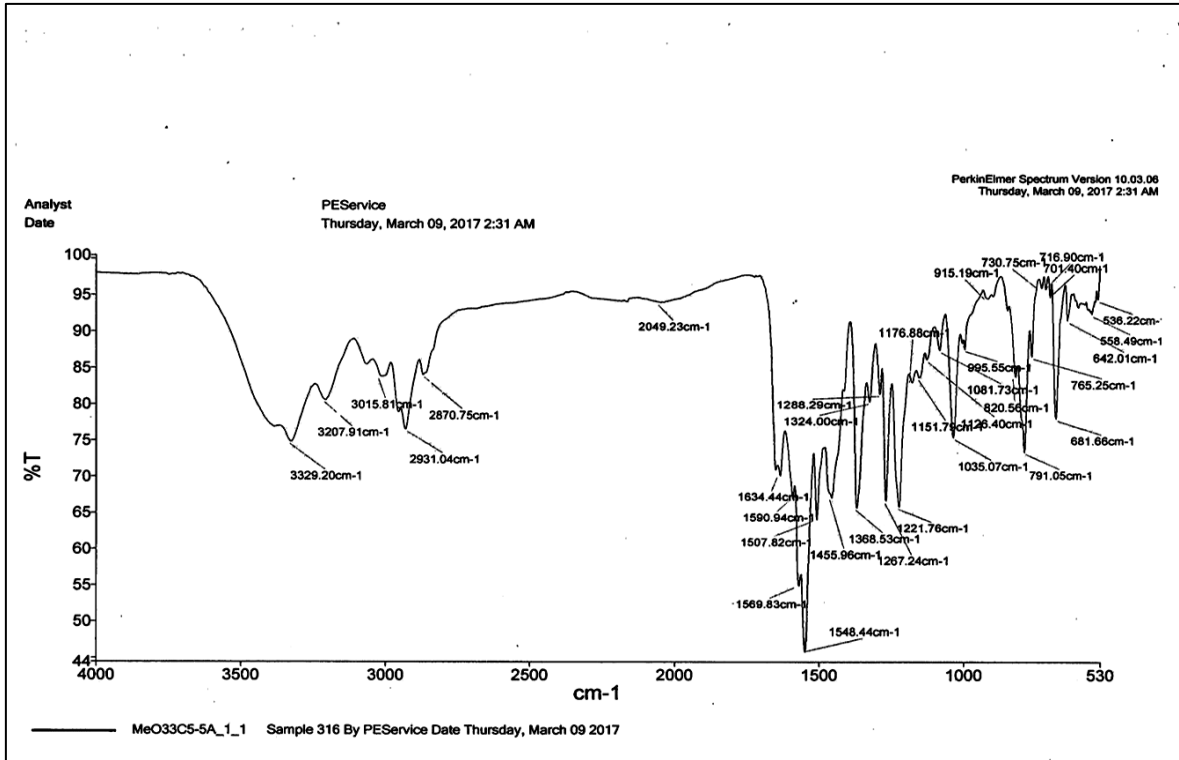


Ek Şekil 73. 5a Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

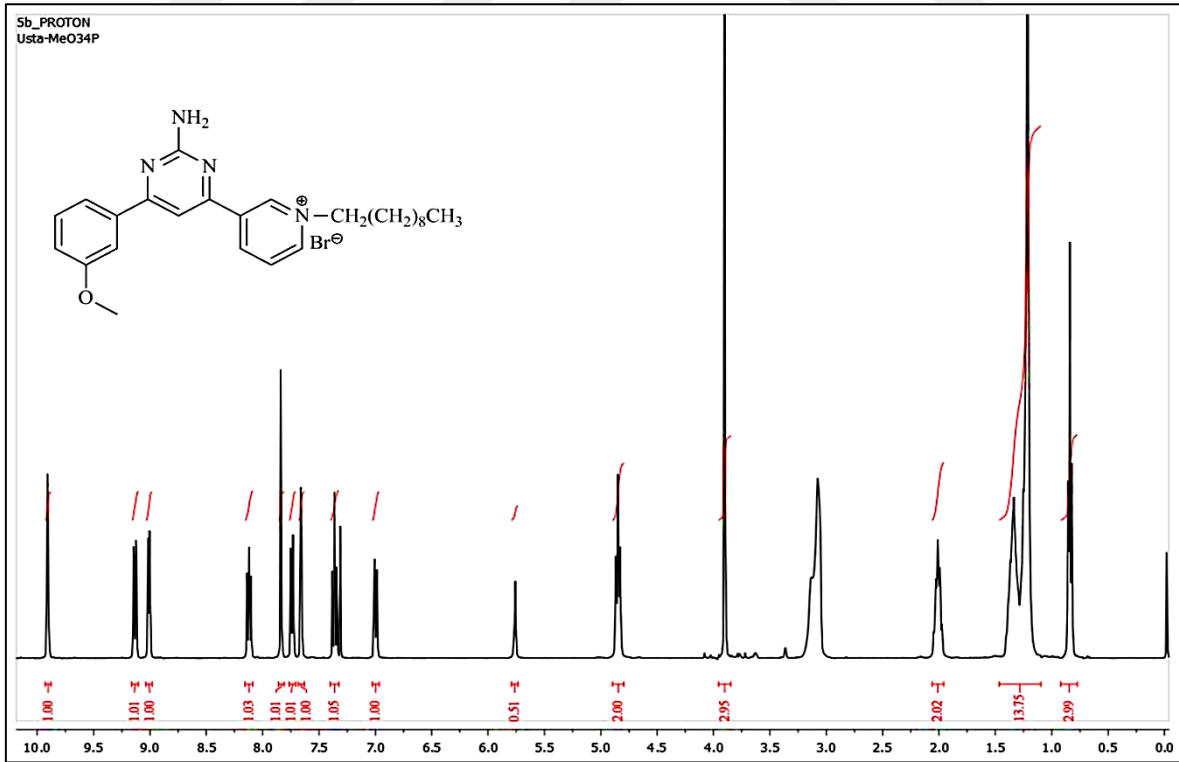


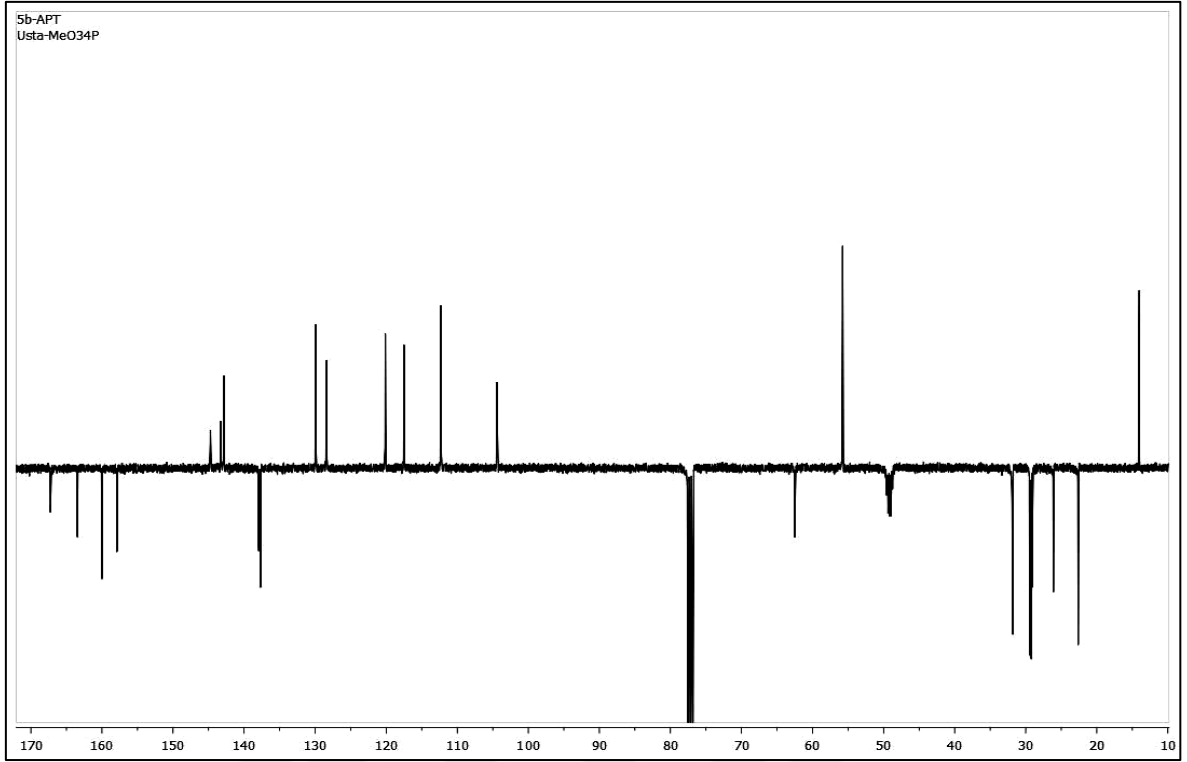
Ek Şekil 74. 5a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



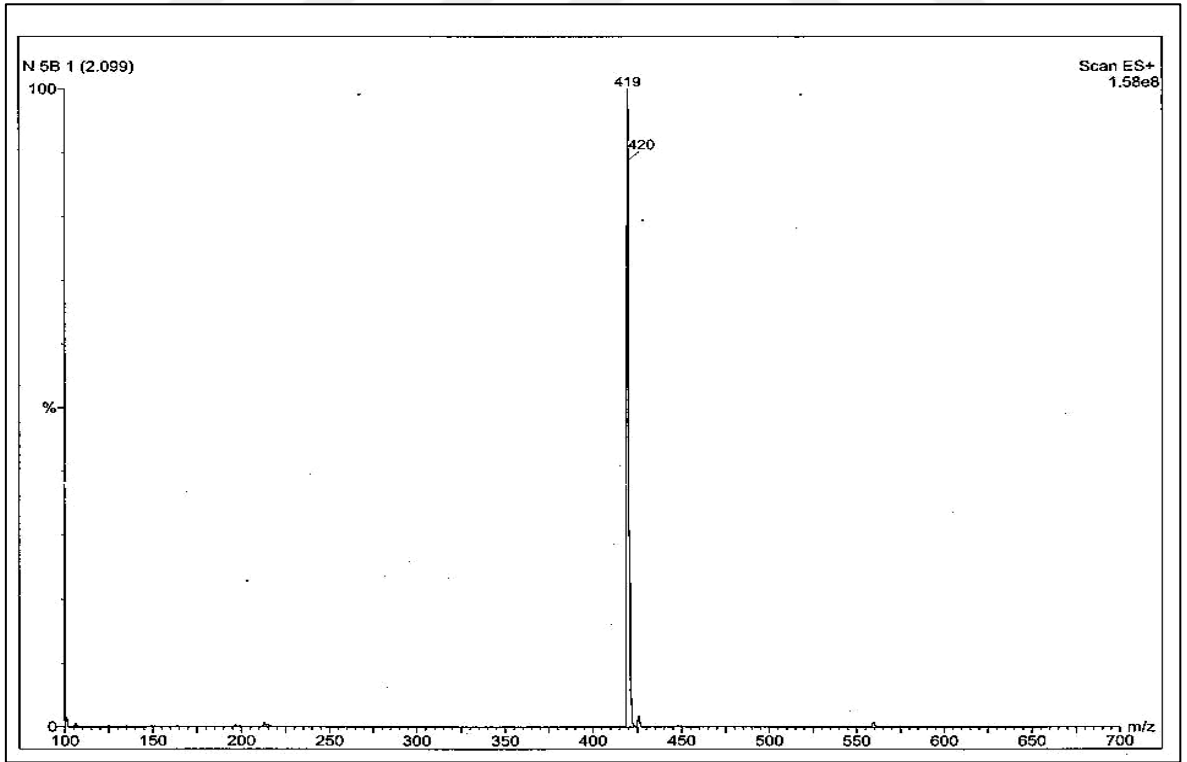


Ek Şekil 75. 5a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

Ek Şekil 76. 5b Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD (10:1)

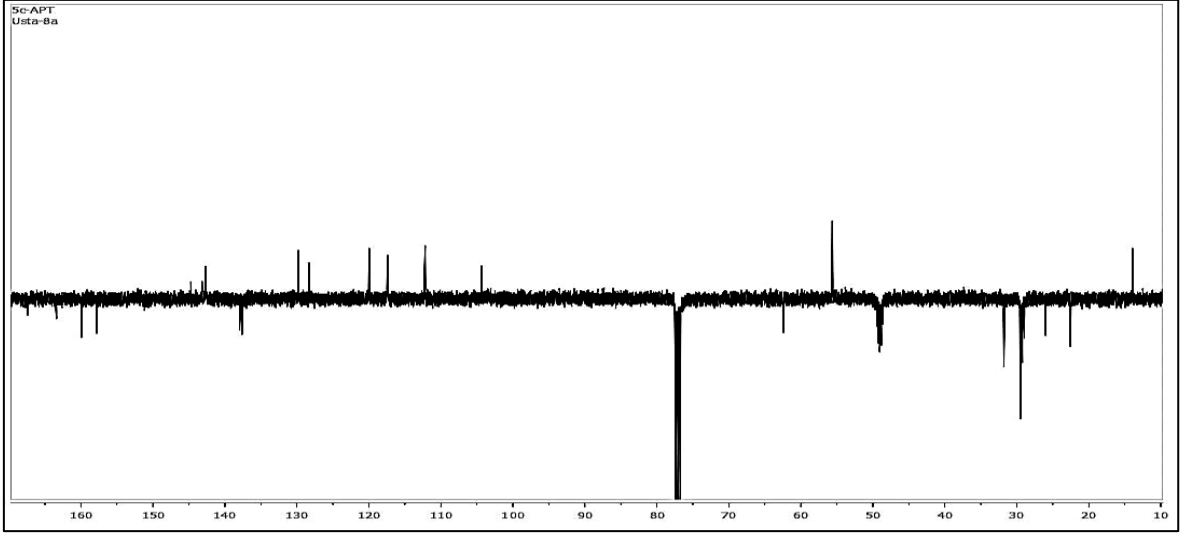


Ek Şekil 77. 5b Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $CDCl_3$

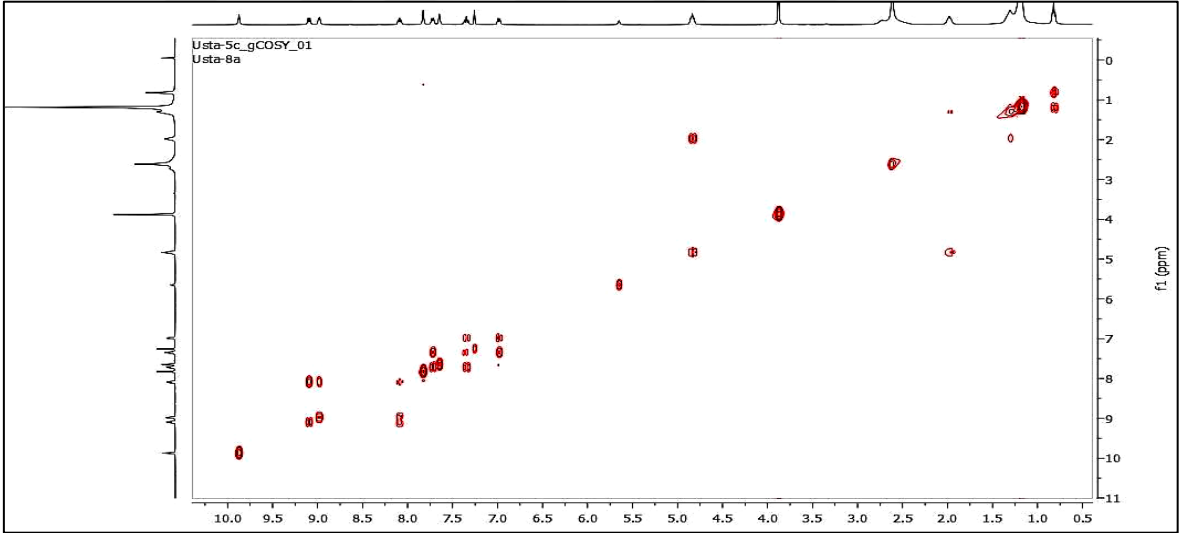


Ek Şekil 78. 5b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

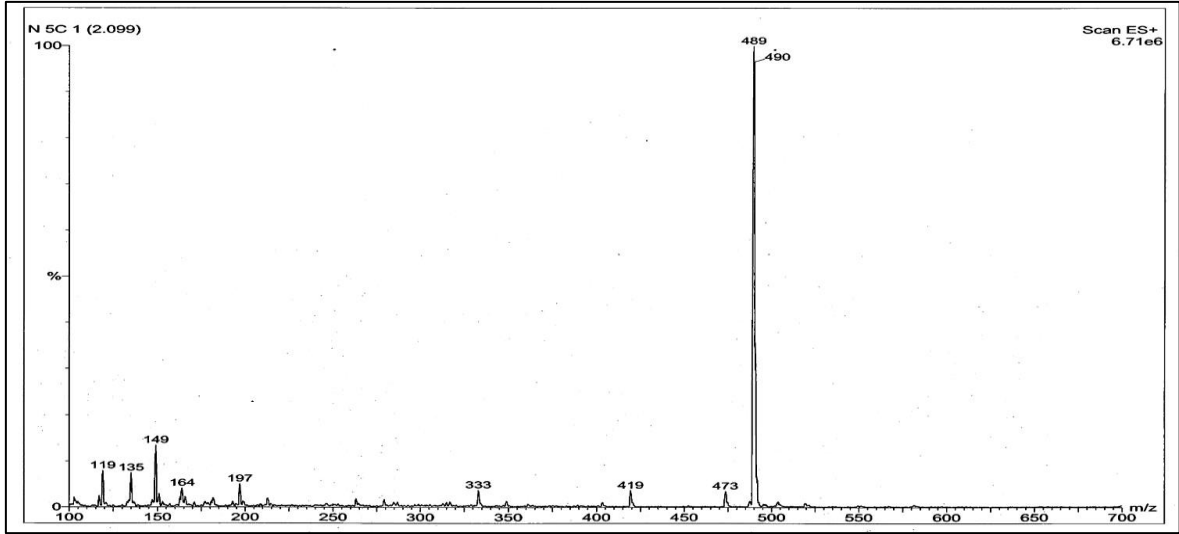




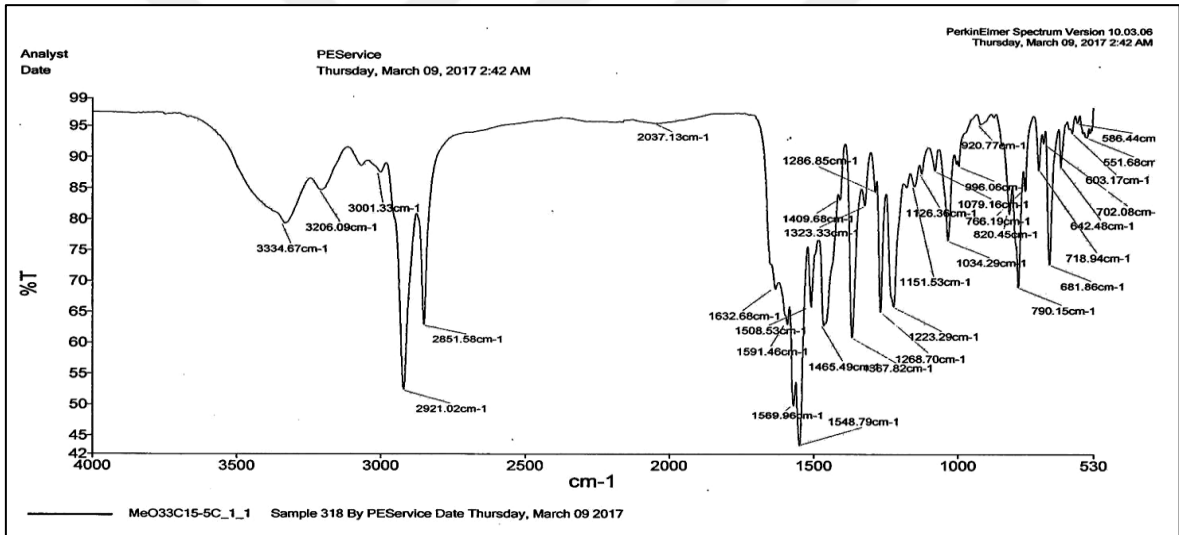
Ek Şekil 81. 5c Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



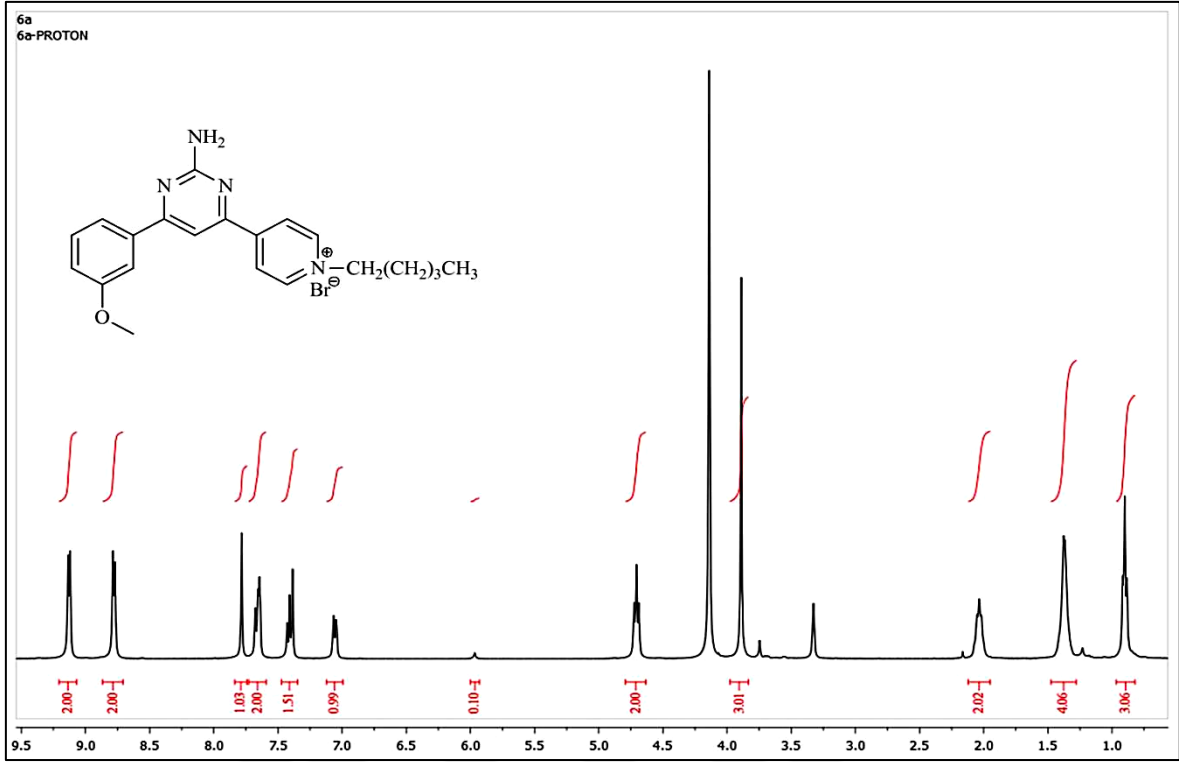
Ek Şekil 82. 5c Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



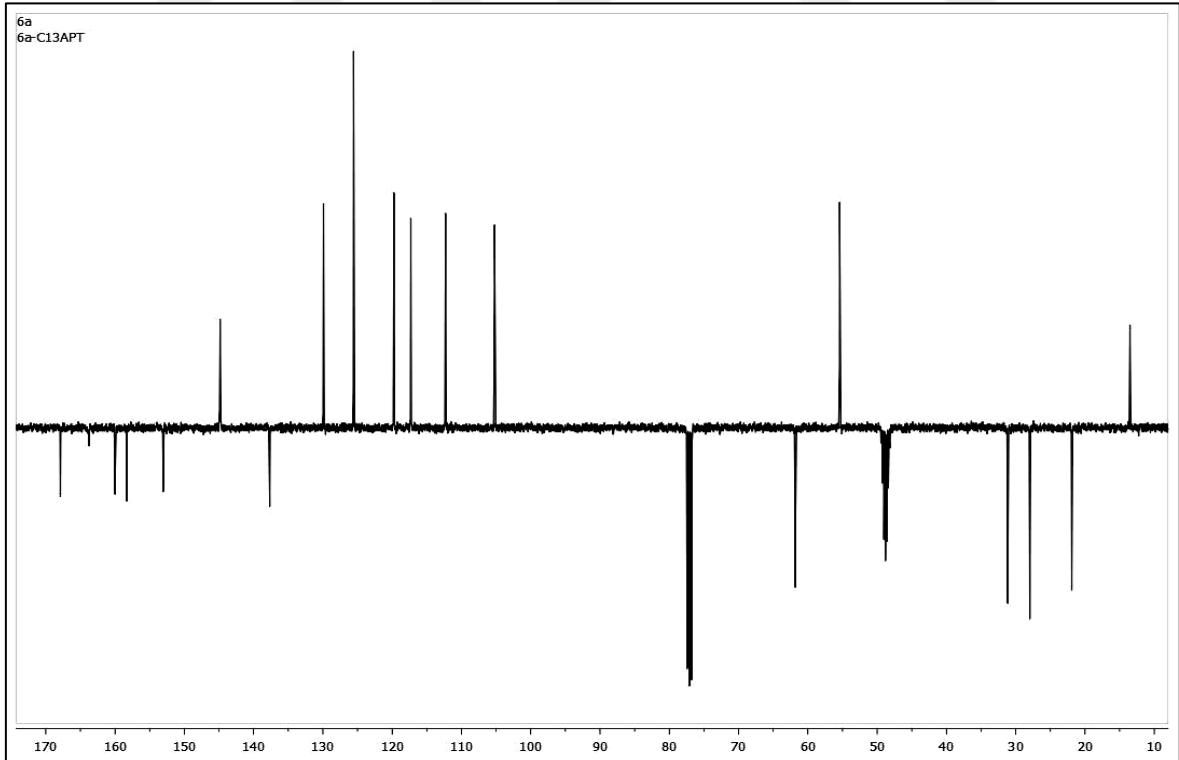
Ek Şekil 83. 5c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



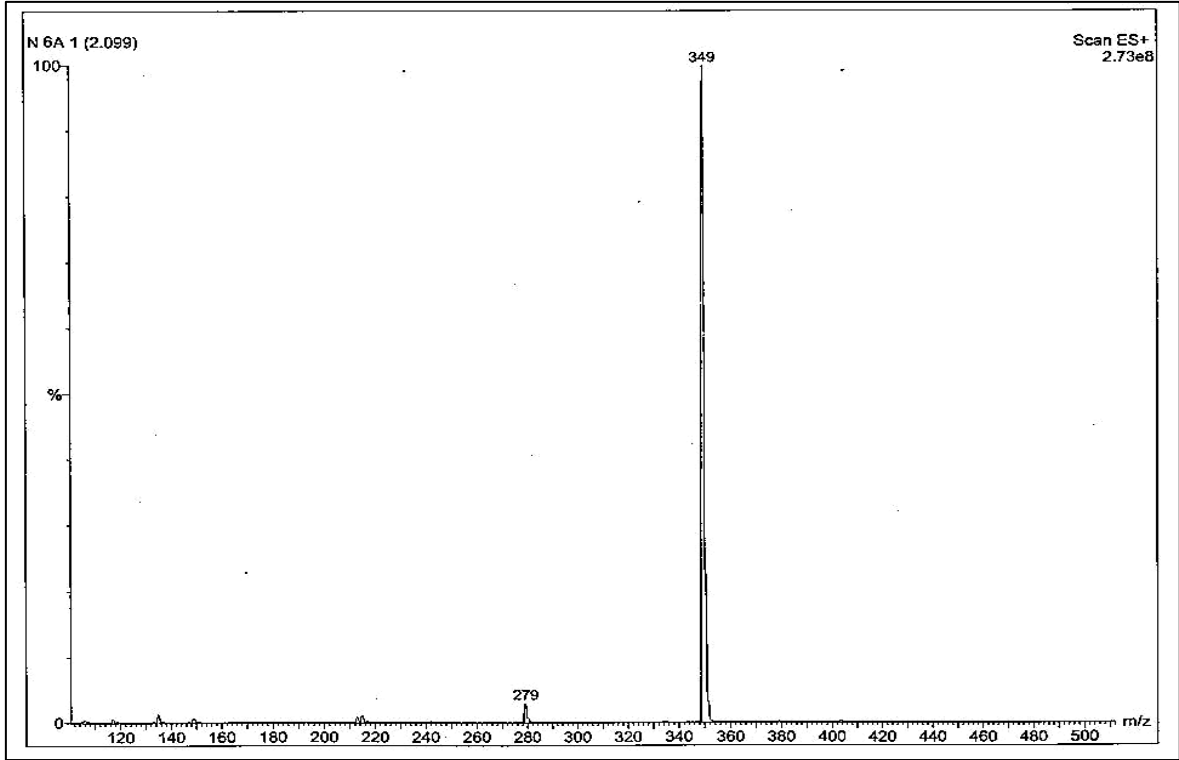
Ek Şekil 84. 5c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



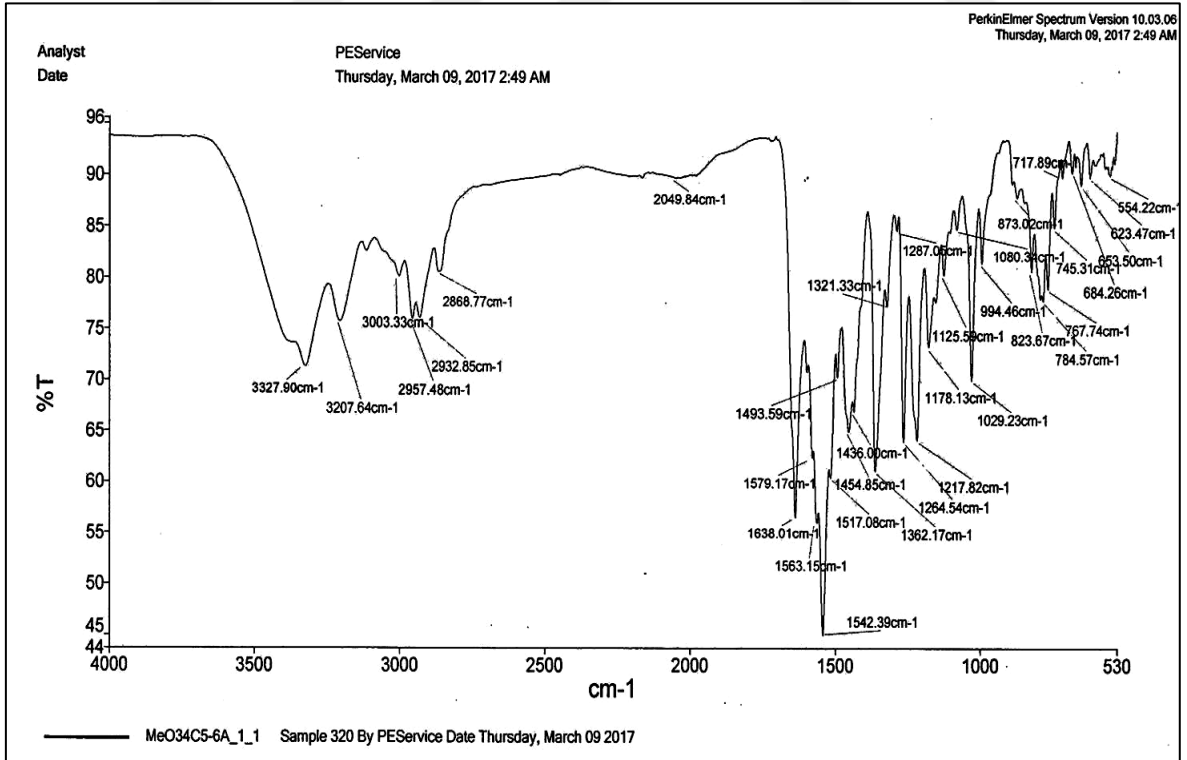
Ek Şekil 85. 6a Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



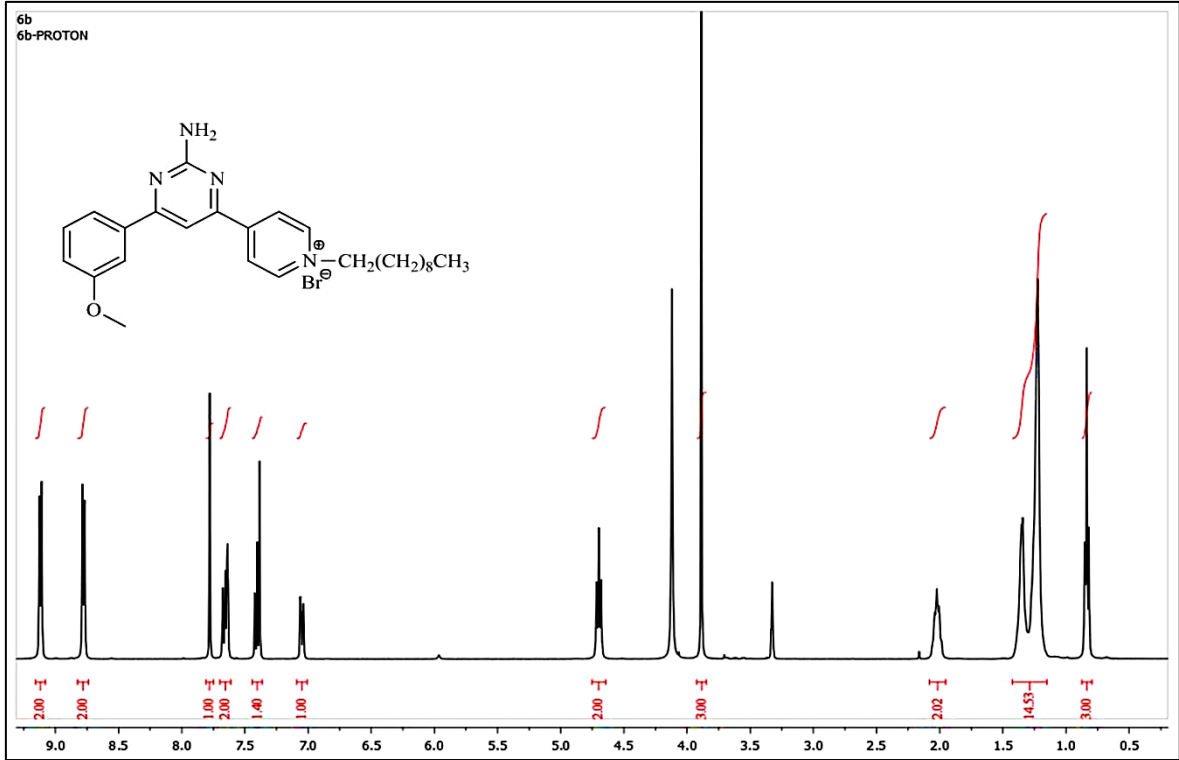
Ek Şekil 86. 6a Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



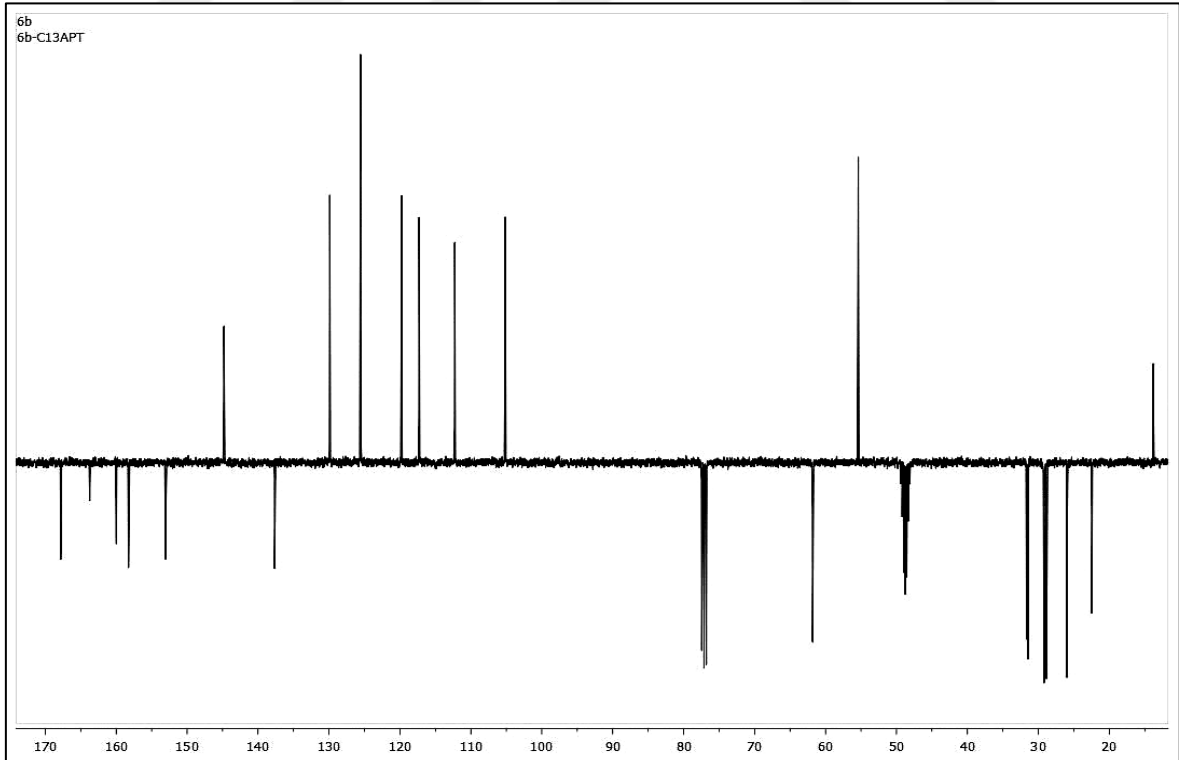
Ek Şekil 87. 6a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Ek Şekil 88. 6a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

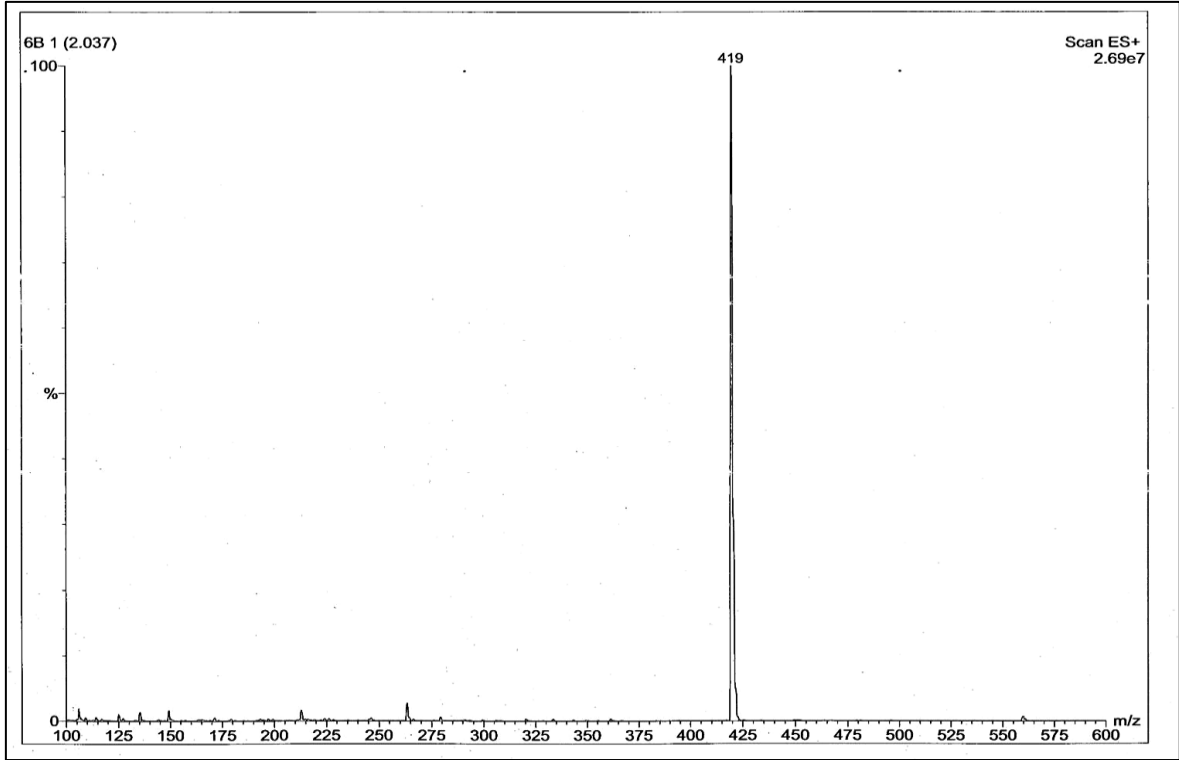


Ek Şekil 89. 6b Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

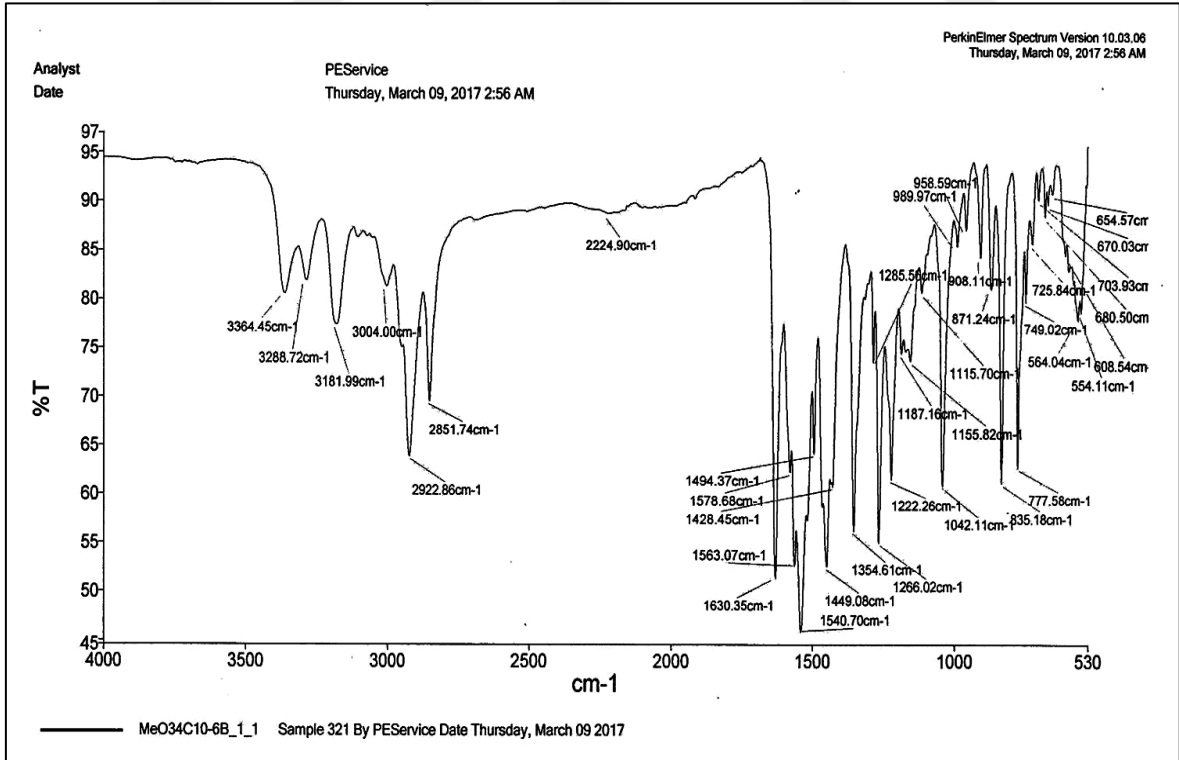


Ek Şekil 90. 6b Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

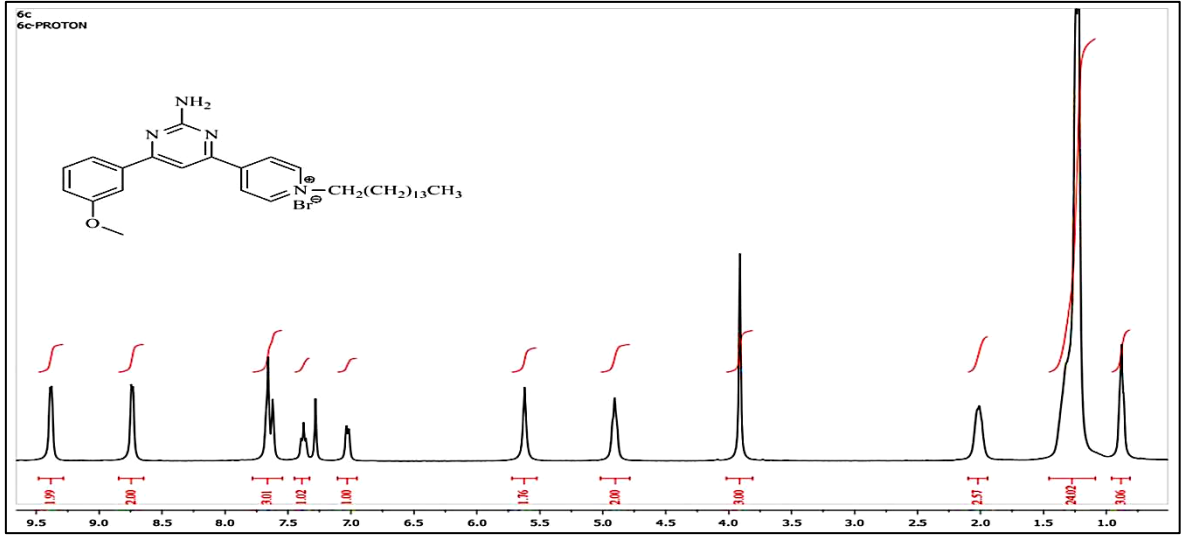




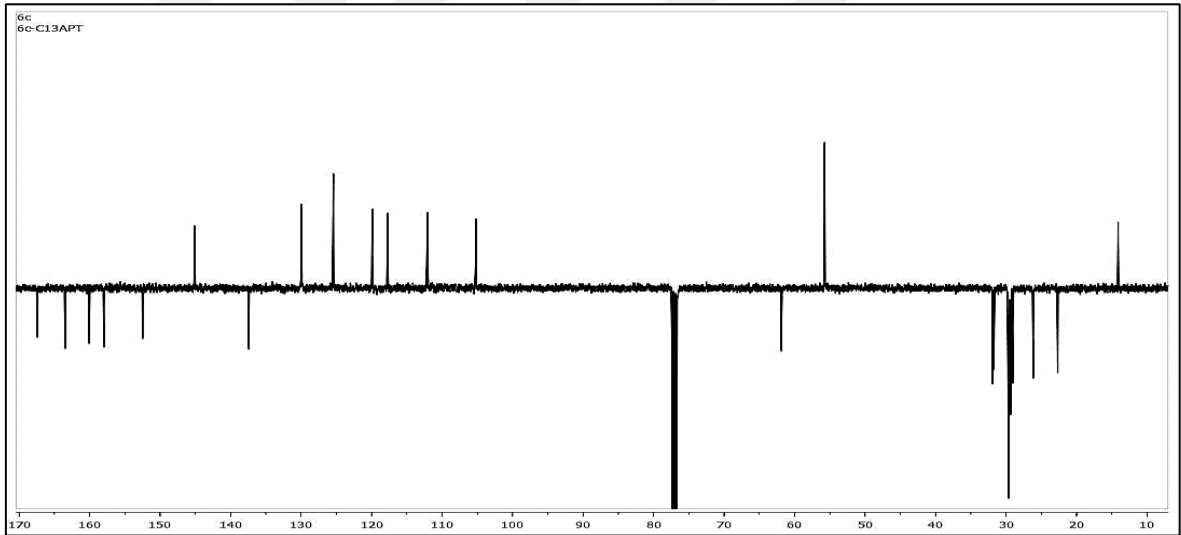
Ek Şekil 91.6b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



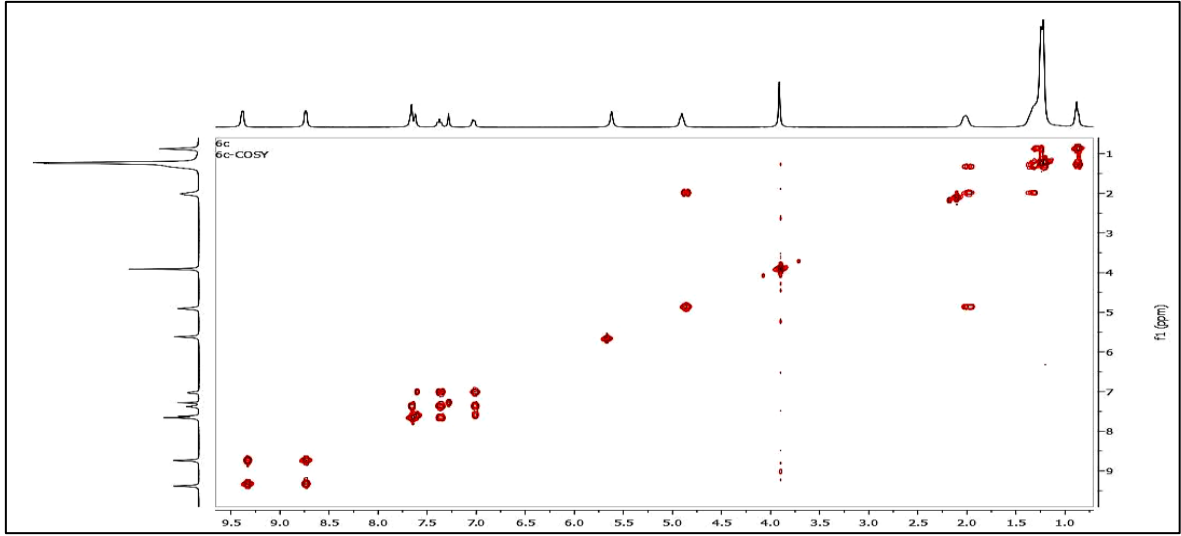
Ek Şekil 92.6b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



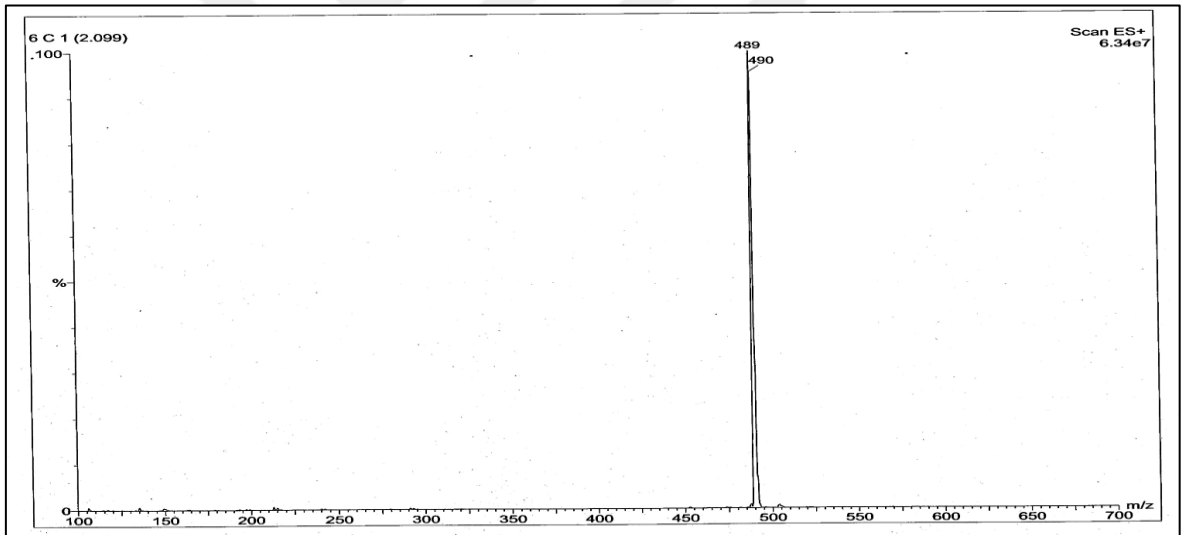
Ek Şekil 93. 6c Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



Ek Şekil 94. 6c Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

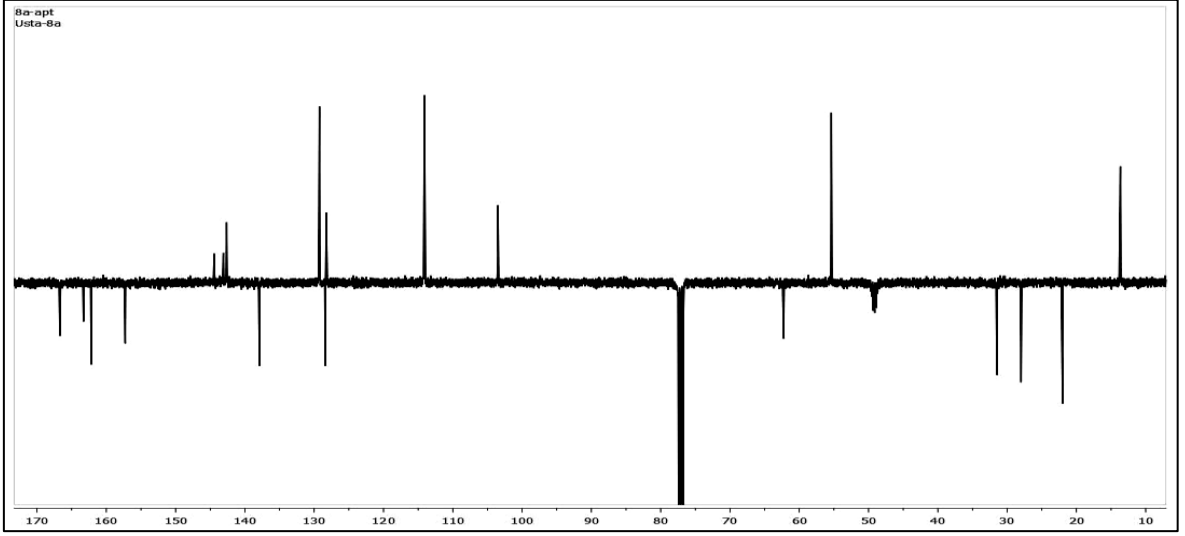


Ek Şekil 95. 6c Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

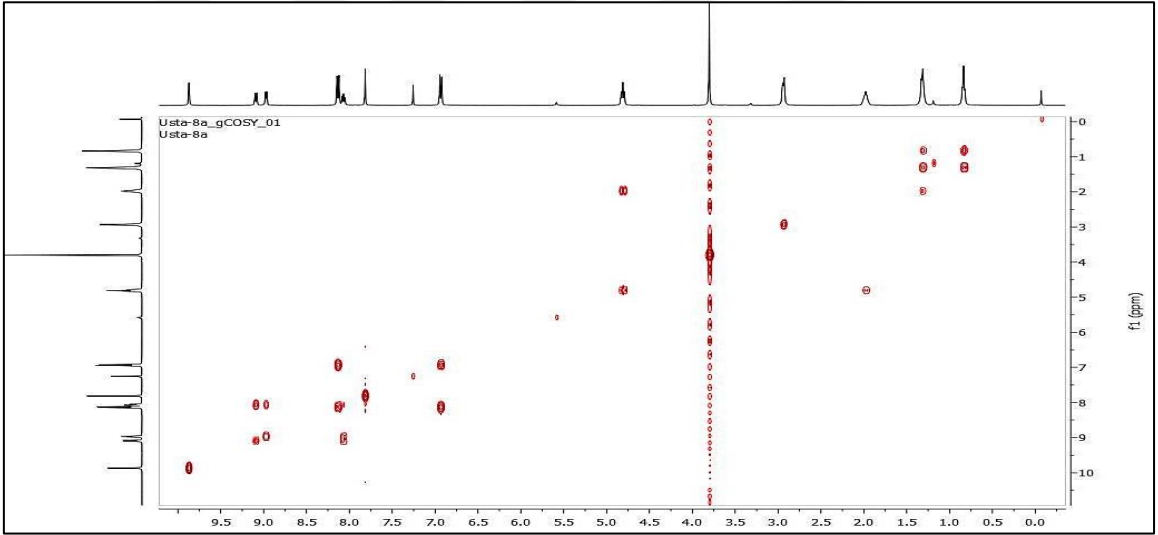


Ek Şekil 96. 6c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

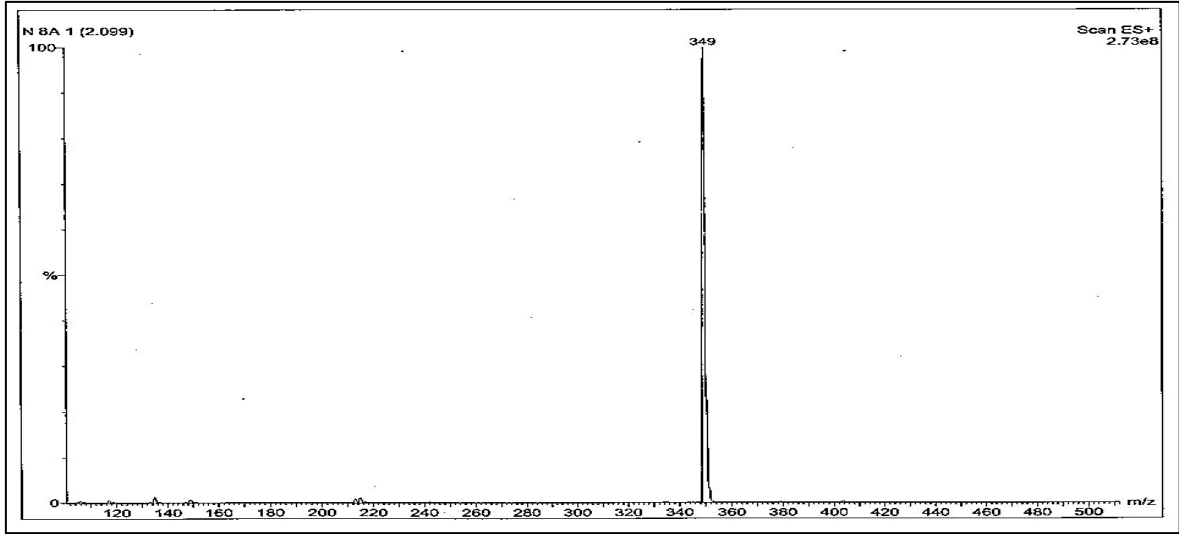




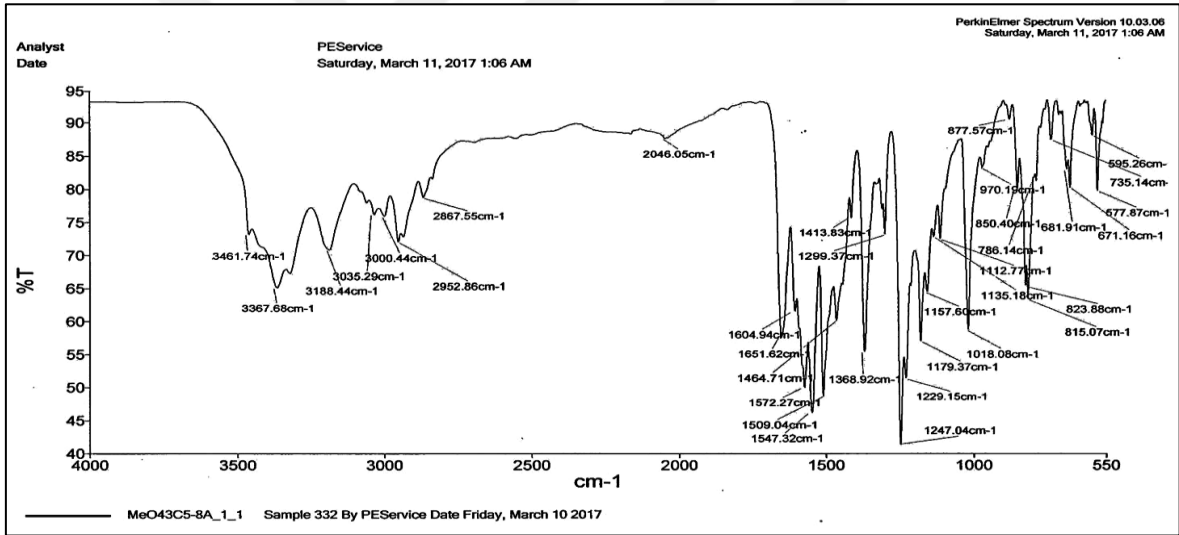
Ek Şekil 99. 8a Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



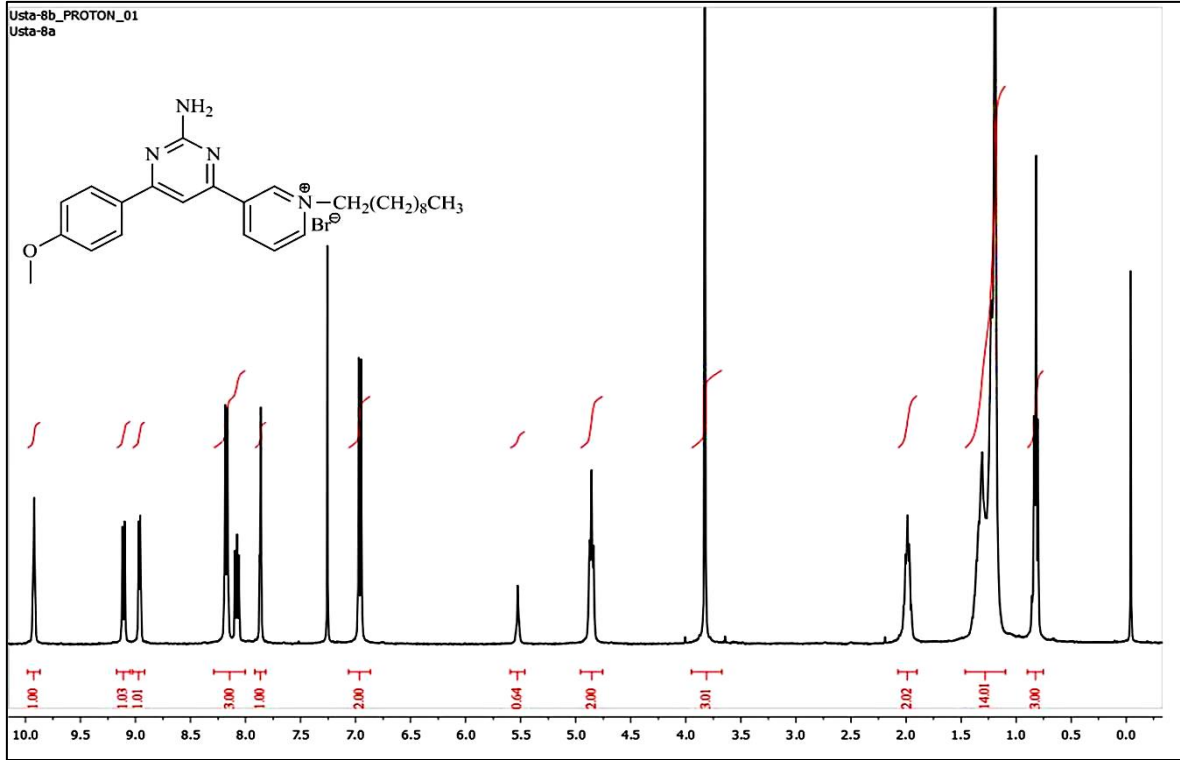
Ek Şekil 100. 8a Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



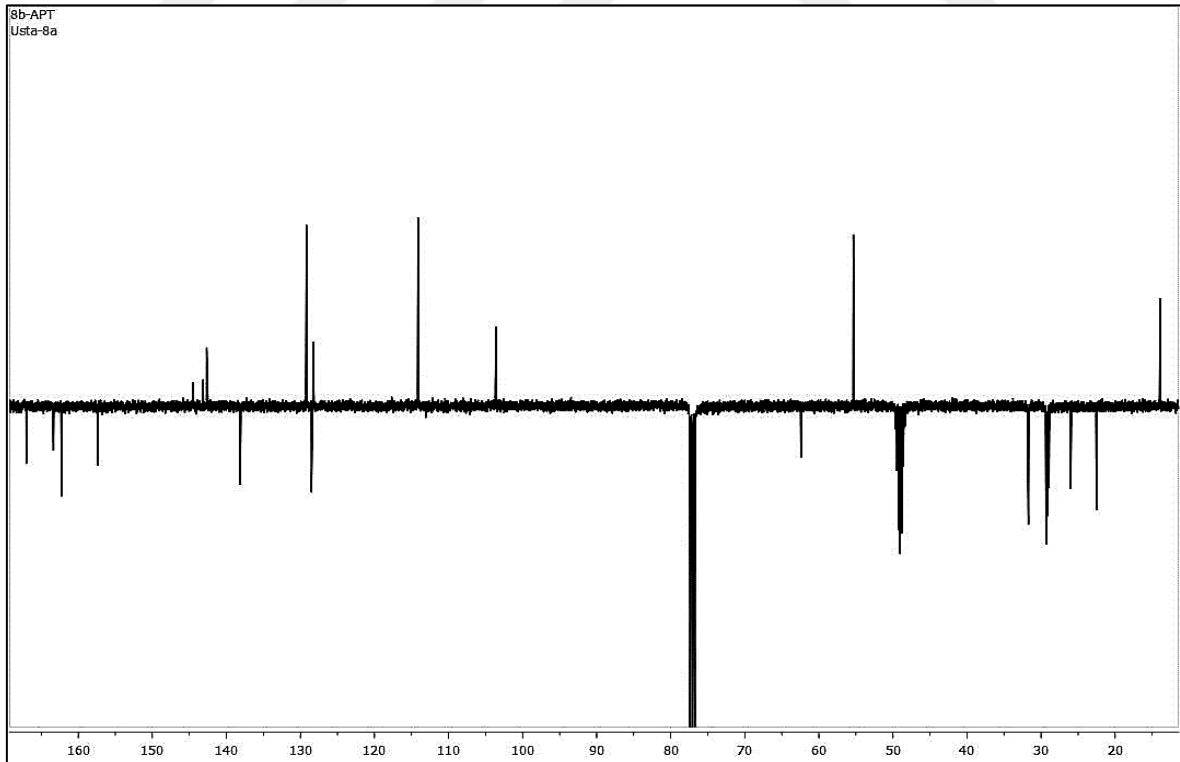
Ek Şekil 101. 8a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



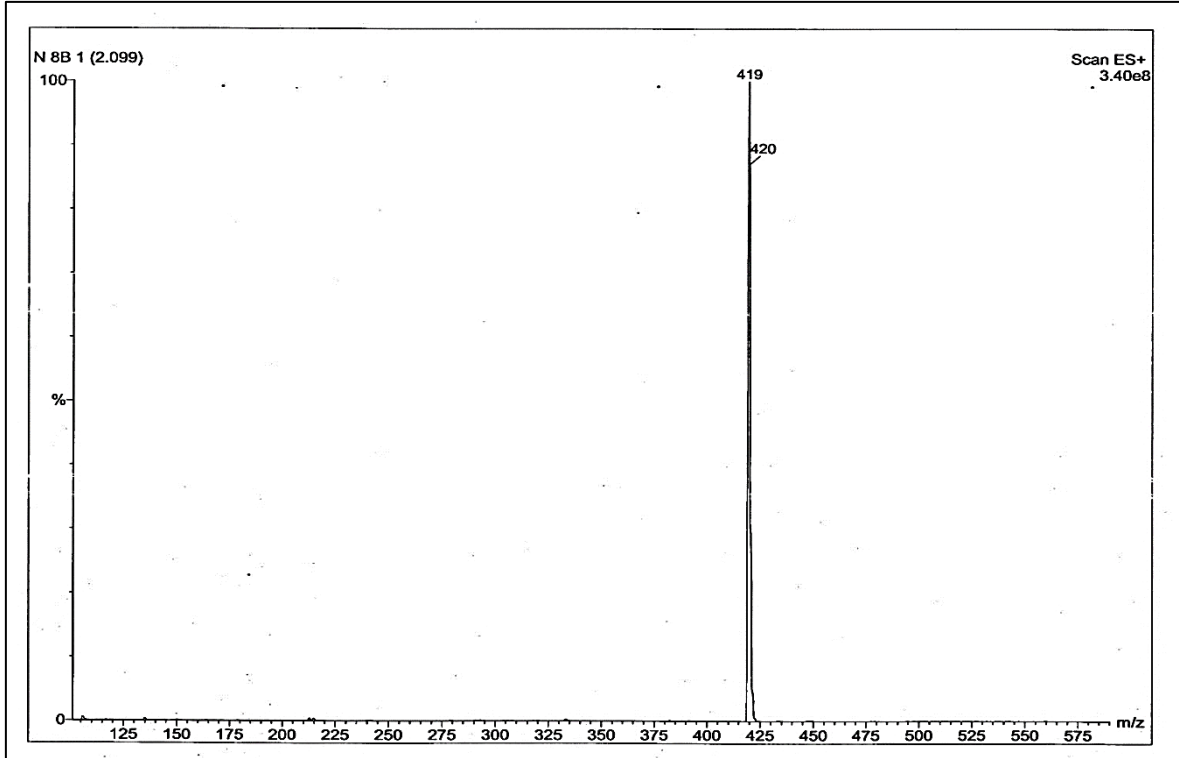
Ek Şekil 102. 8a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



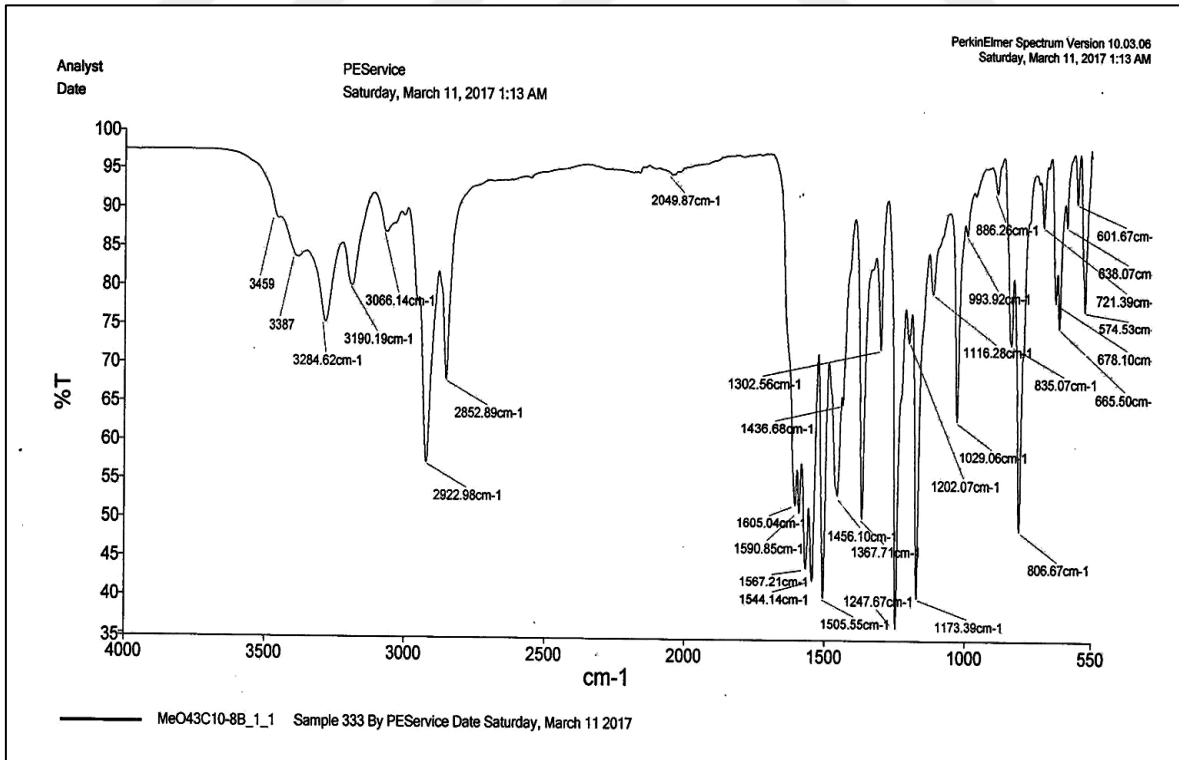
Ek Şekil 103. 8b Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



Ek Şekil 104. 8b Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

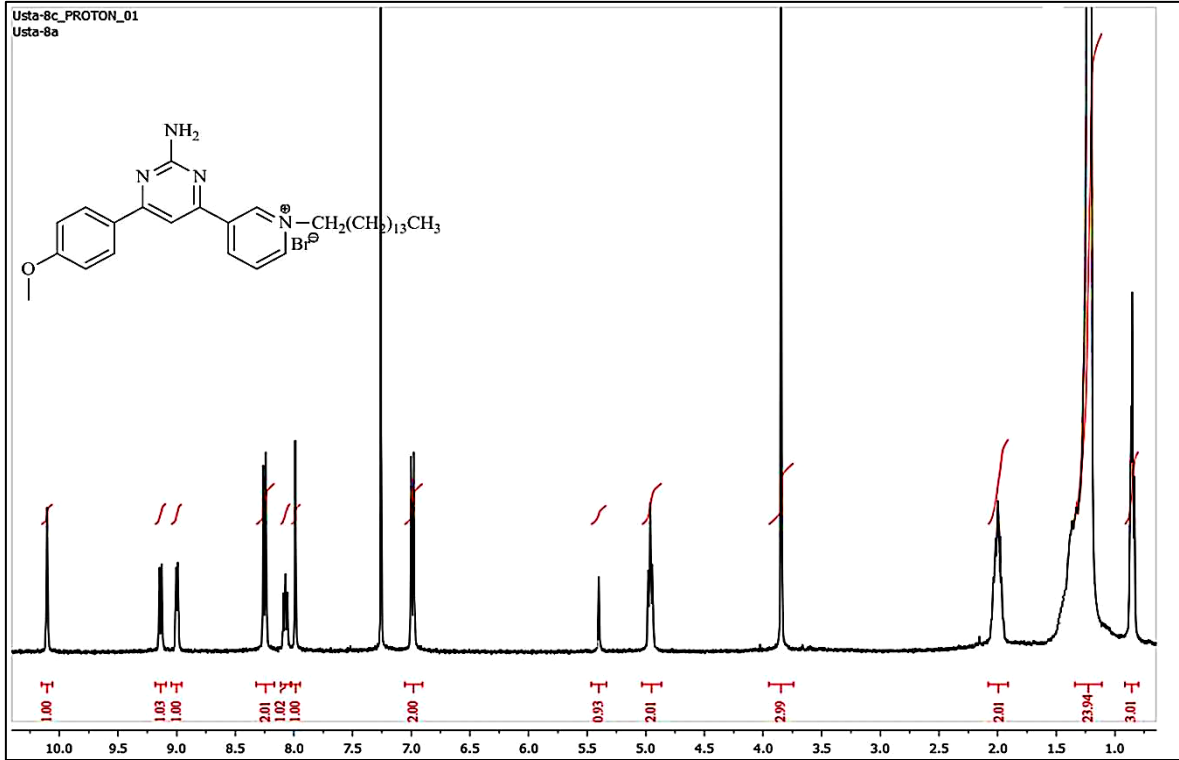


Ek Şekil 105. 8b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

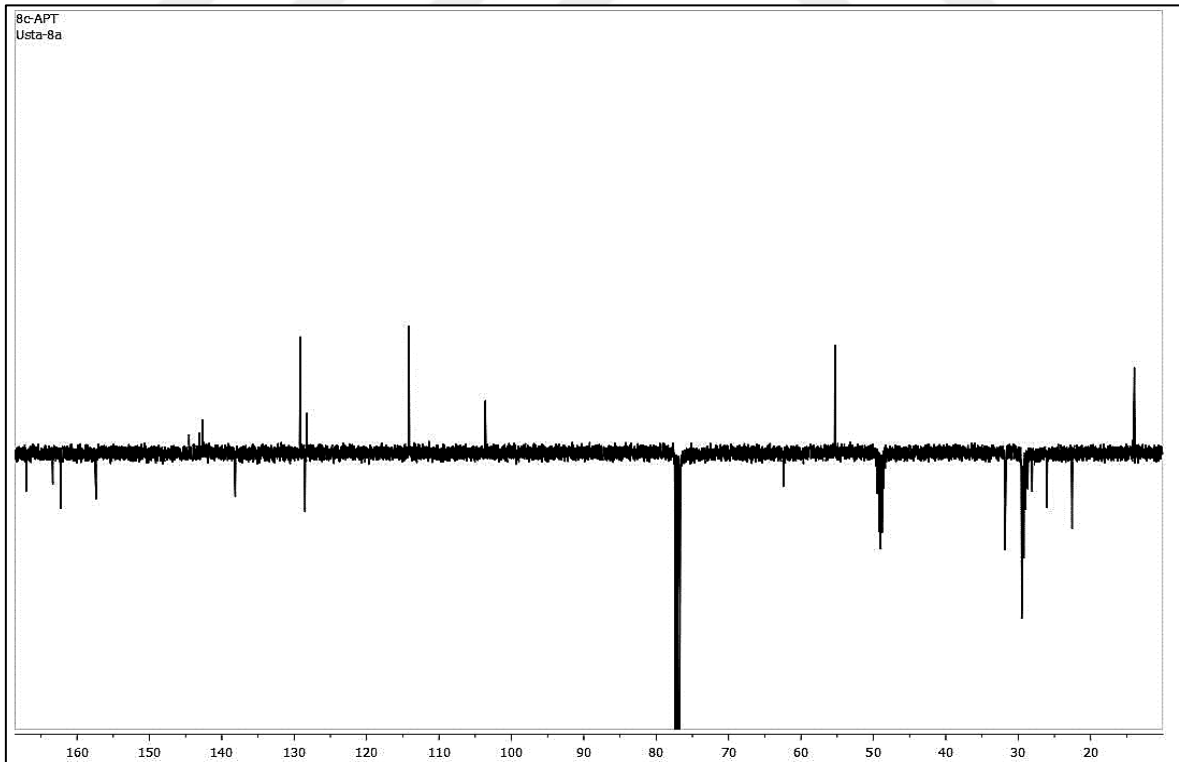


Ek Şekil 106. 8b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

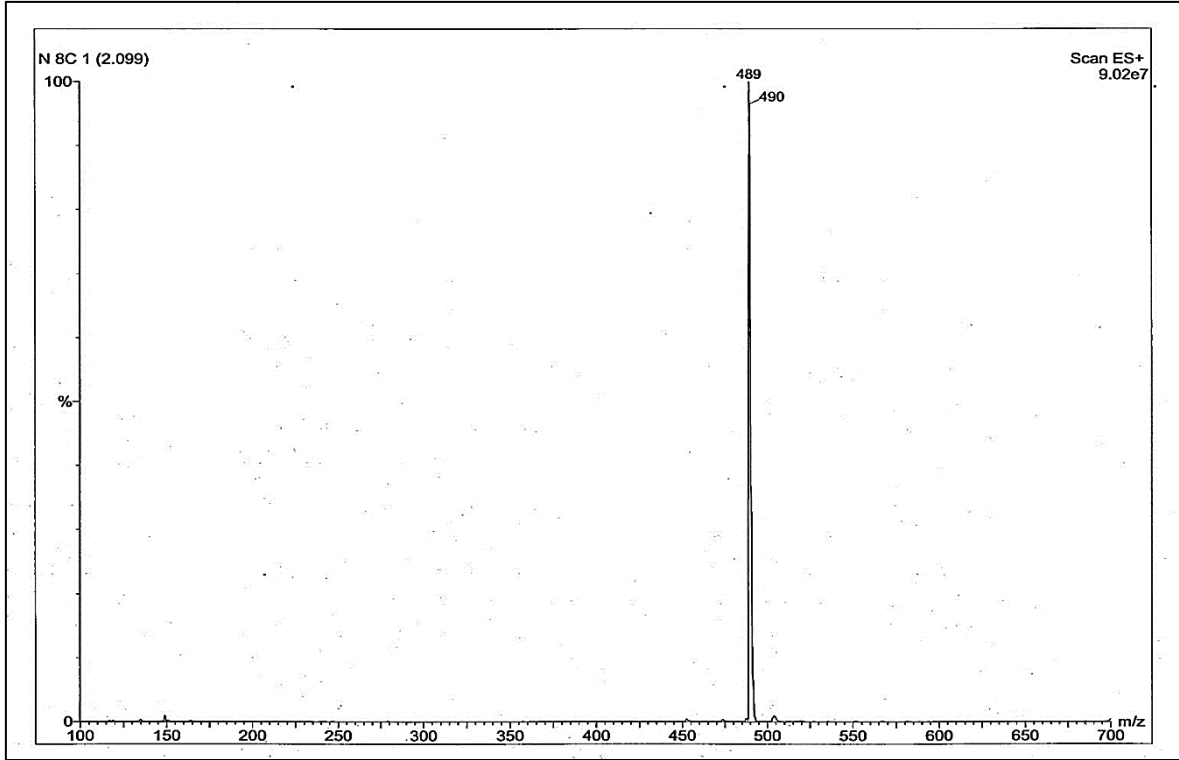




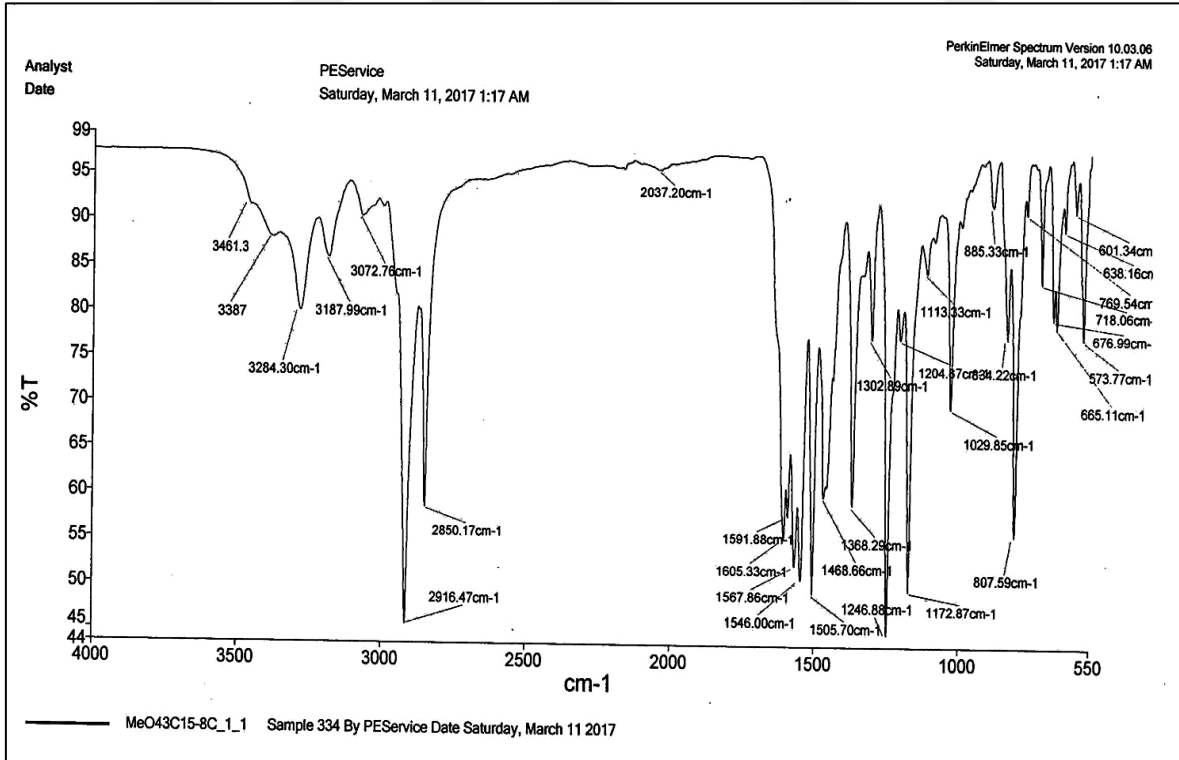
Ek Şekil 107. 8c Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



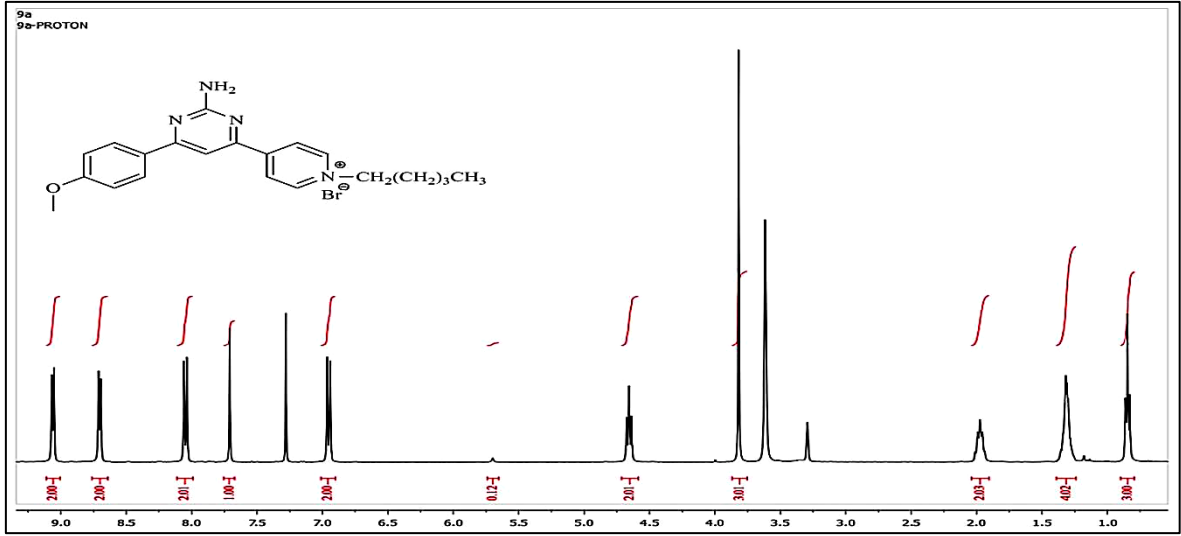
Ek Şekil 108. 8c Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



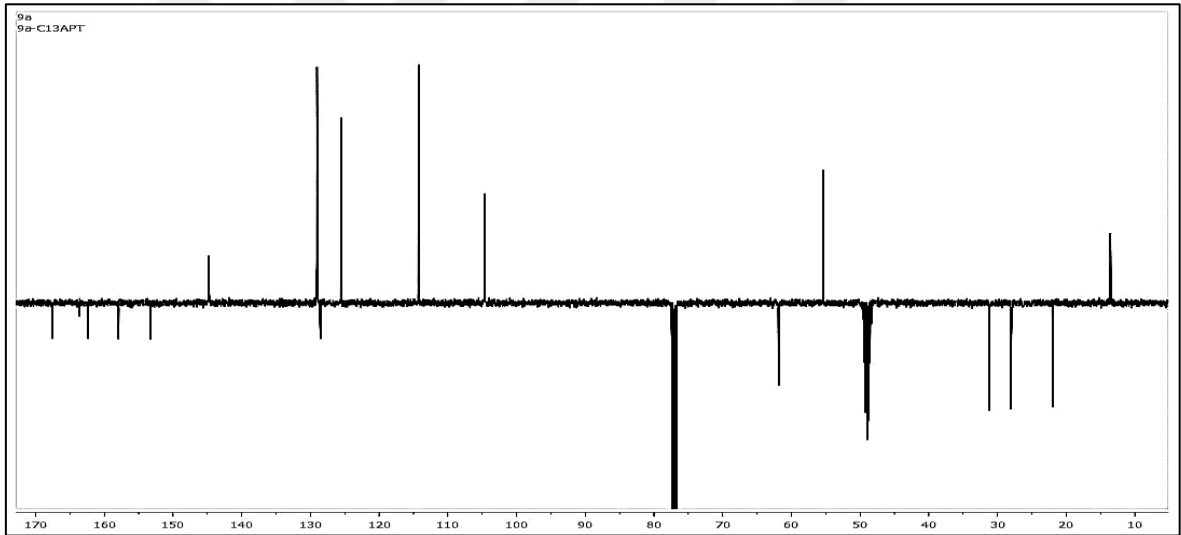
Ek Şekil 109. 8c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



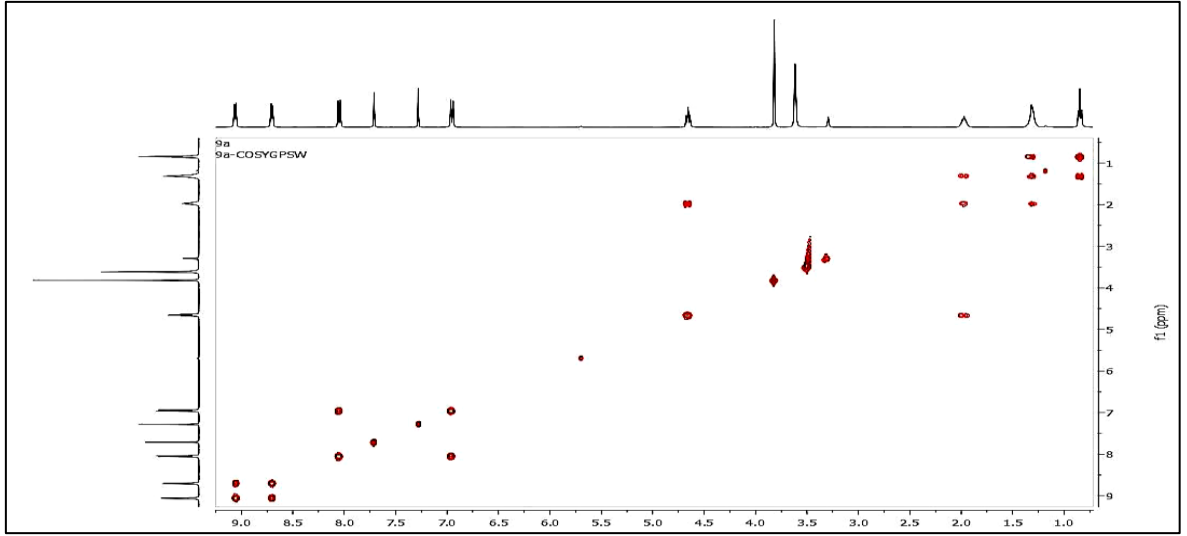
Ek Şekil 110.8c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



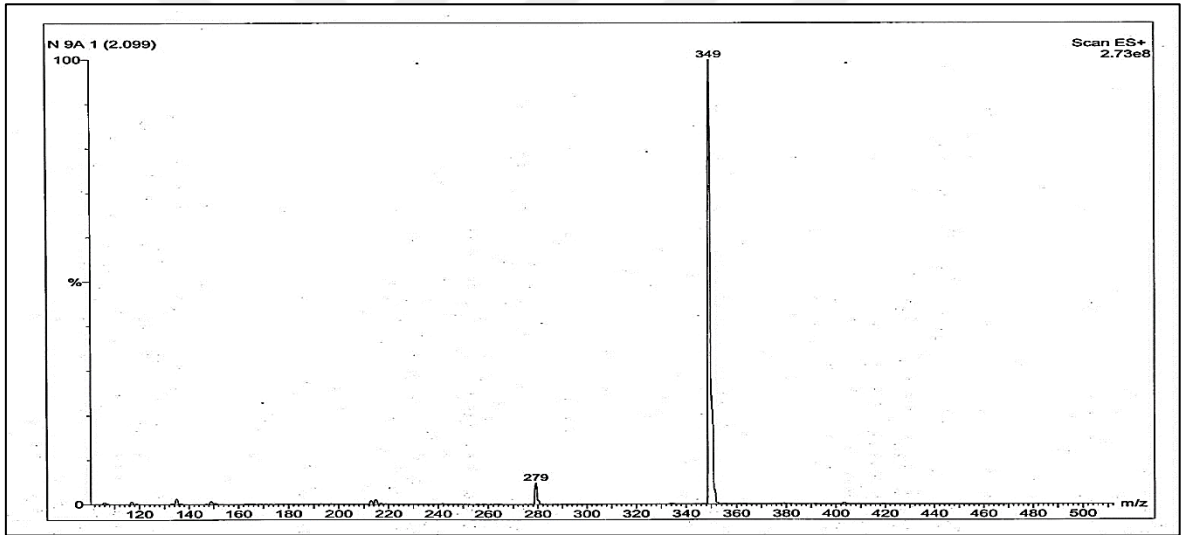
Ek Şekil 111. 9a Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



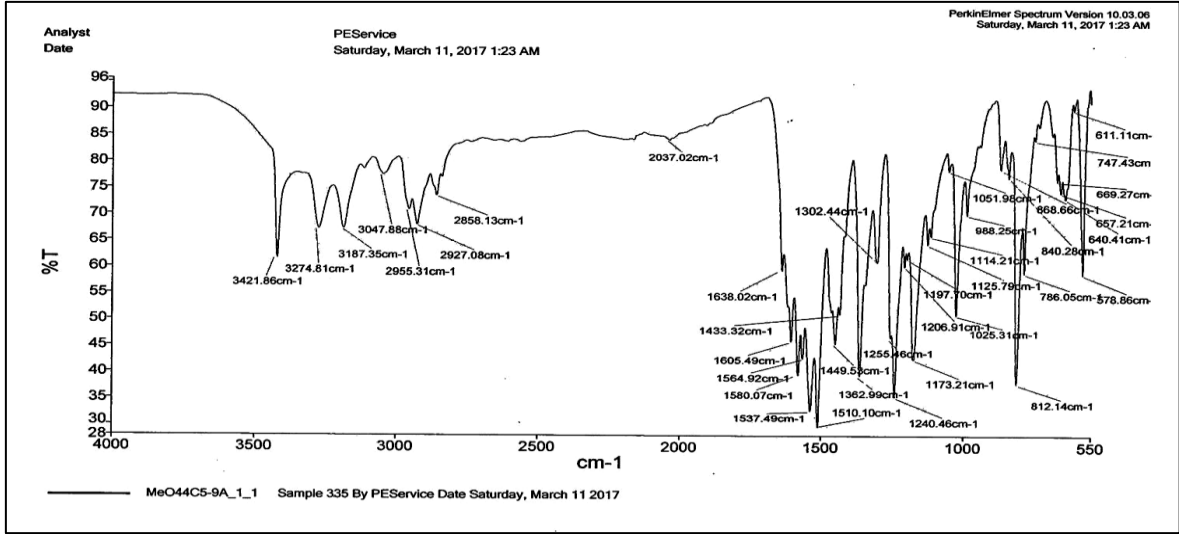
Ek Şekil 112. 9a Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$



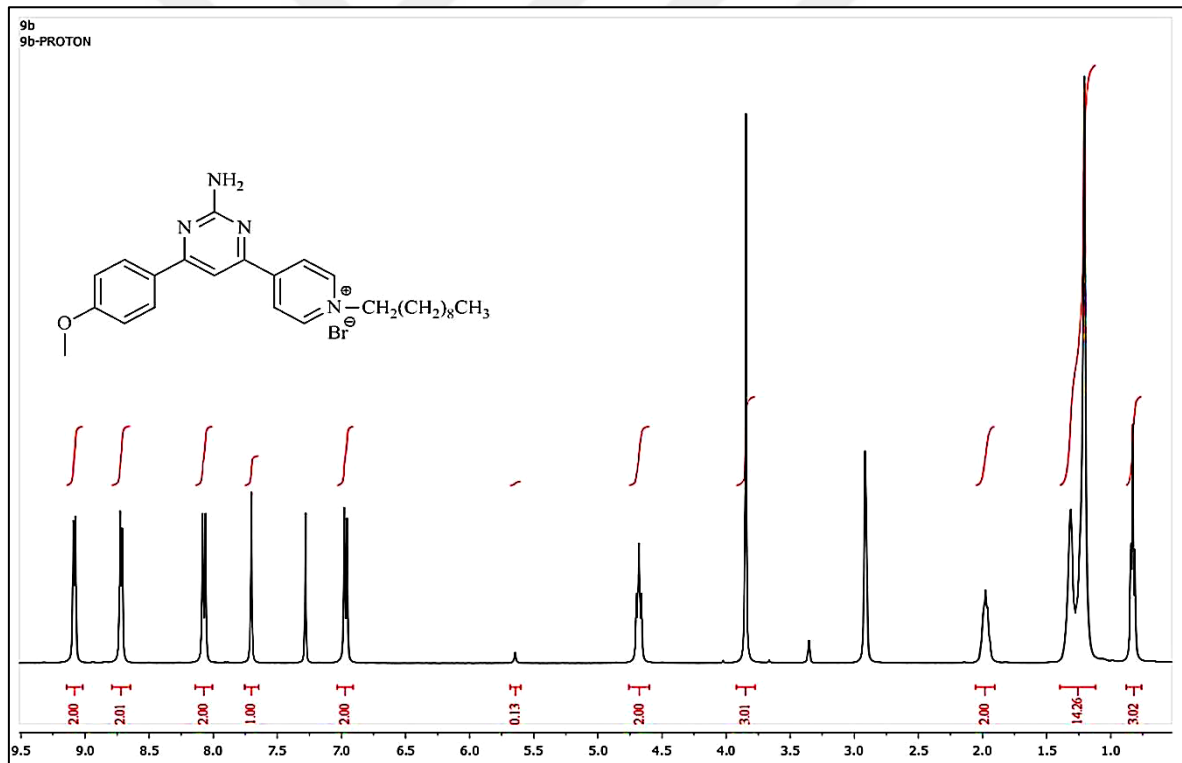
Ek Şekil 113. 9a Nolu bileşiğin COSY spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



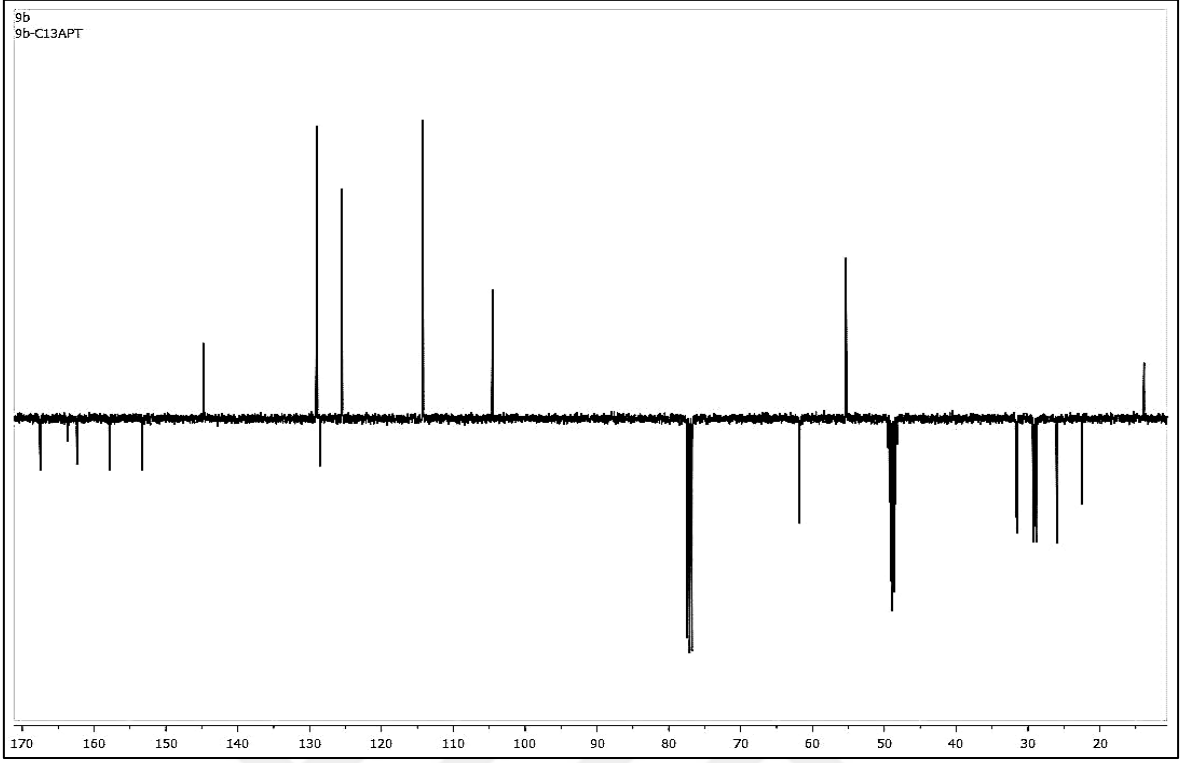
Ek Şekil 114. 9a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



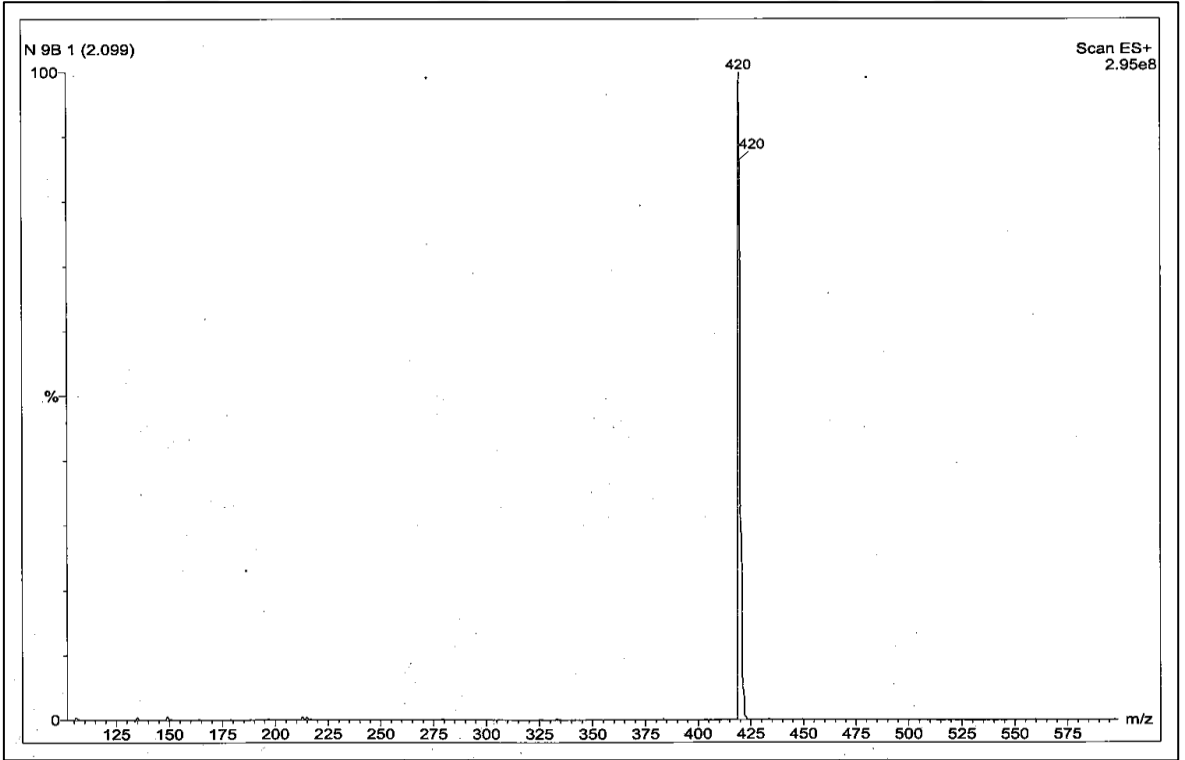
Ek Şekil 115. 9a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



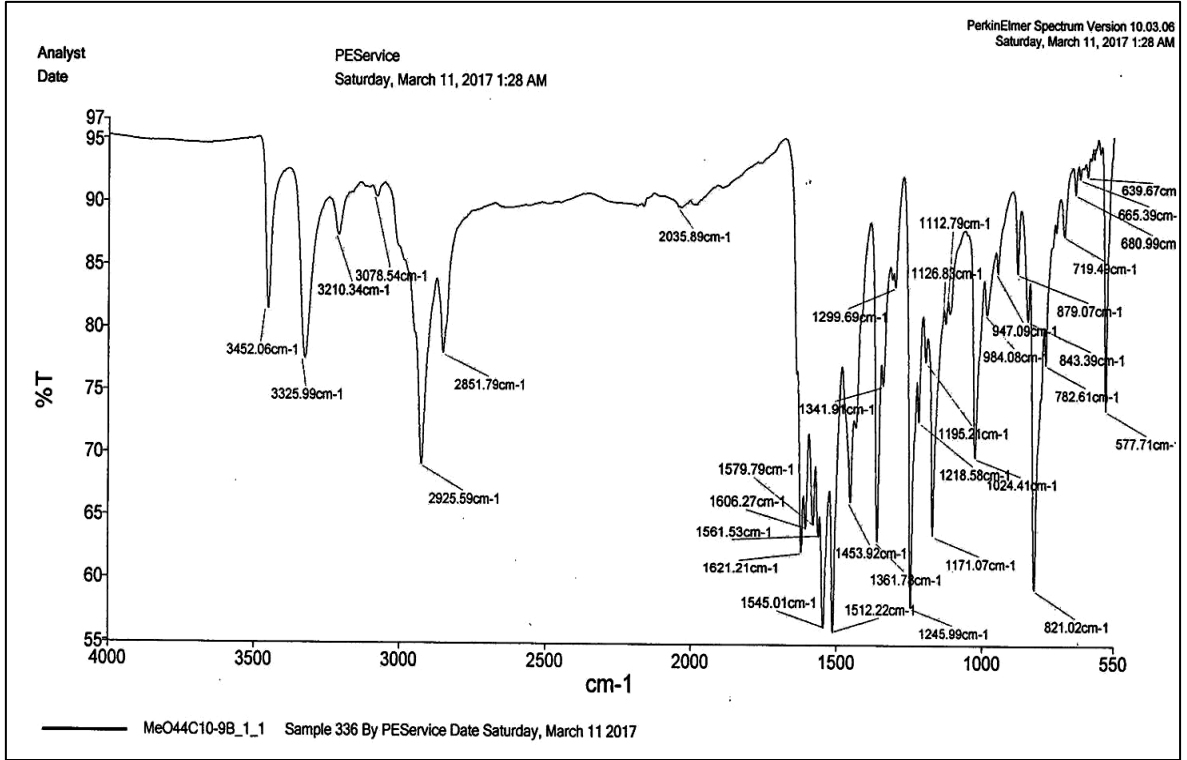
Ek Şekil 116. 9b Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



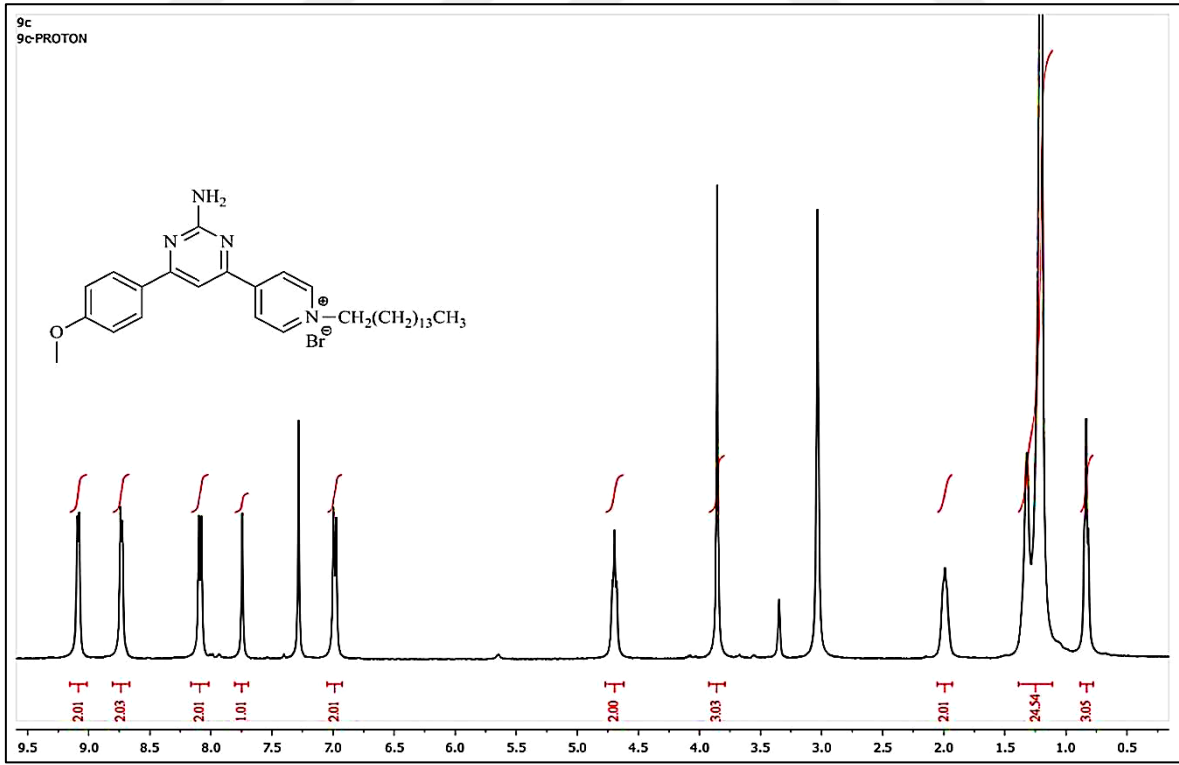
Ek Şekil 117. 9b Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>



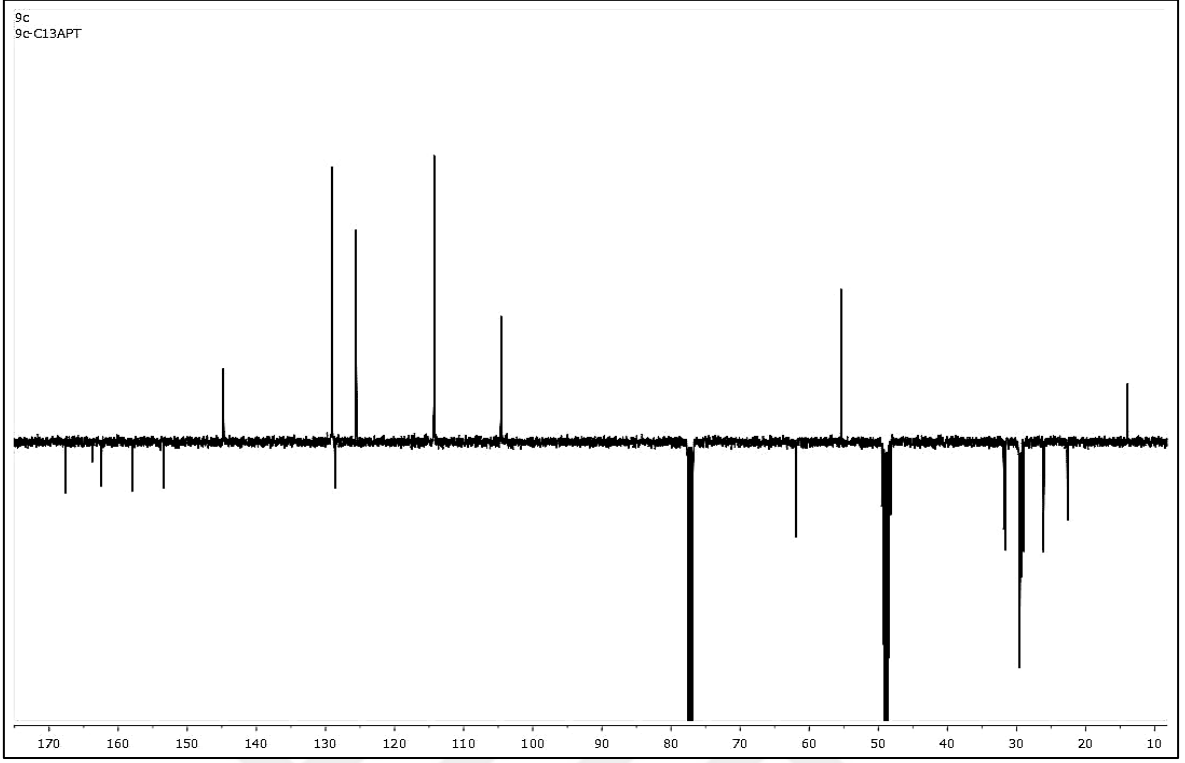
Ek Şekil 118. 9b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



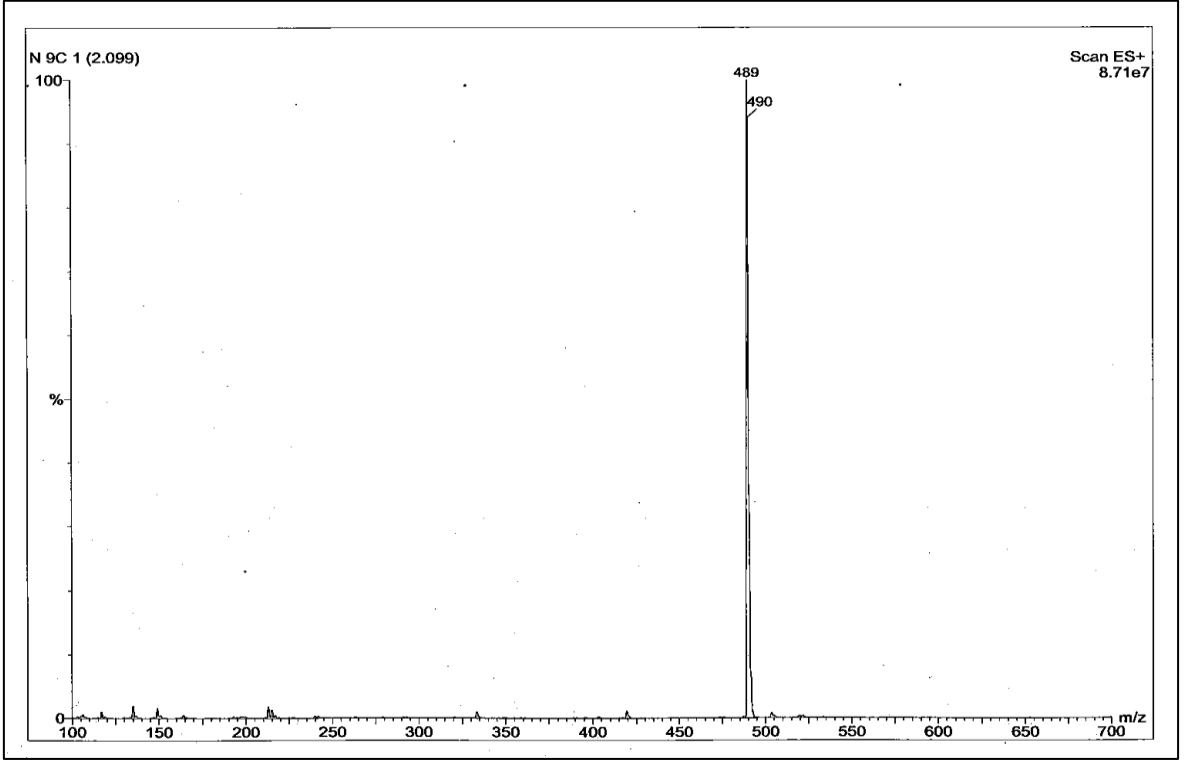
Ek Şekil 119. 9b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 120. 9c Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

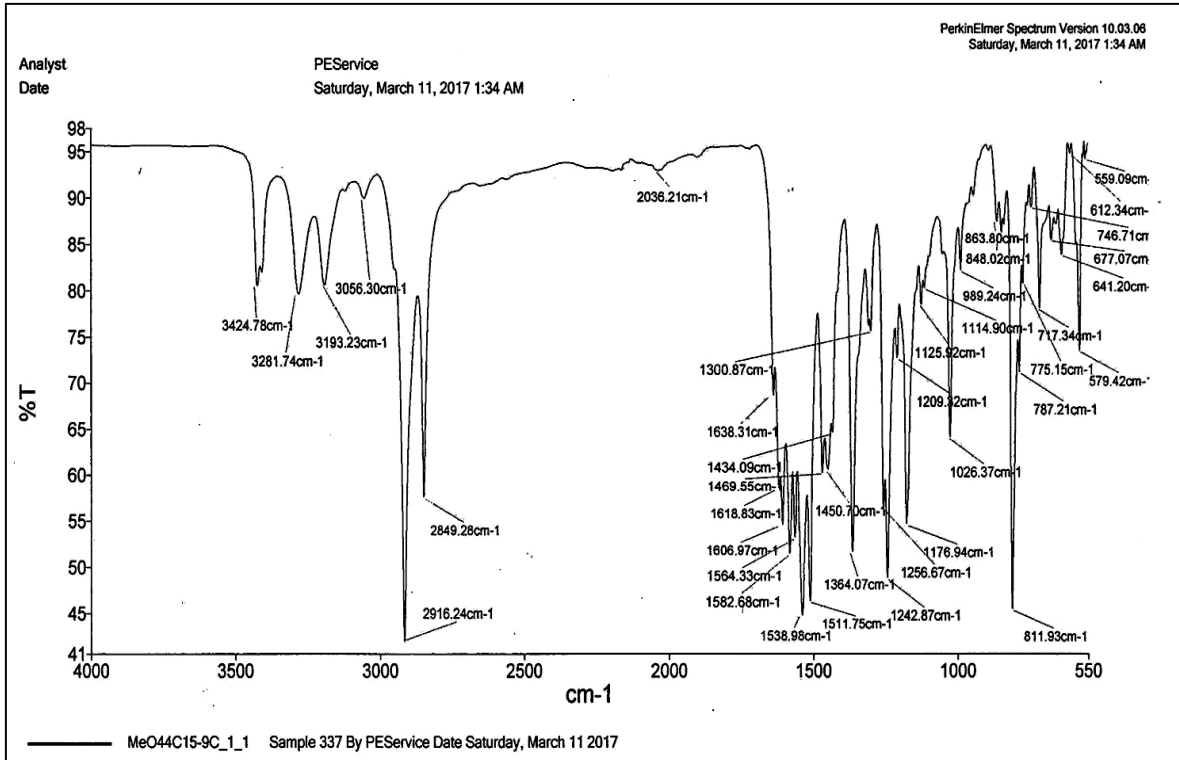


Ek Şekil 121. 9c Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

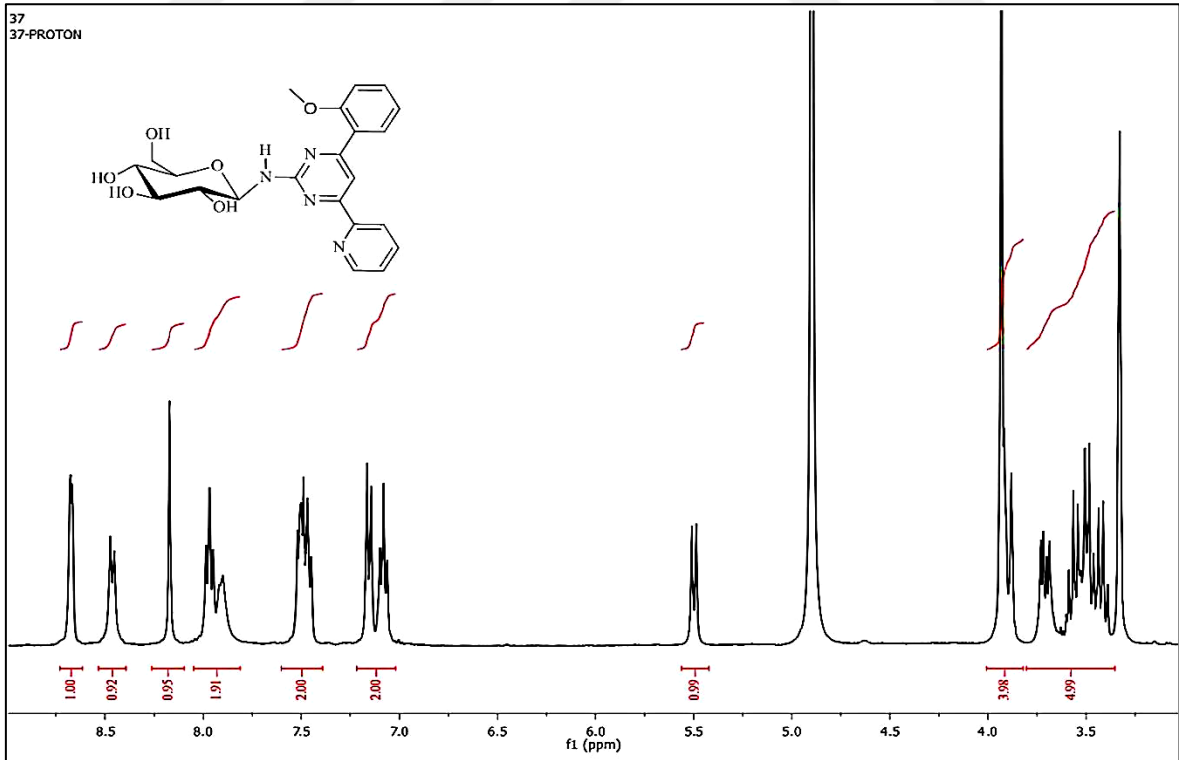


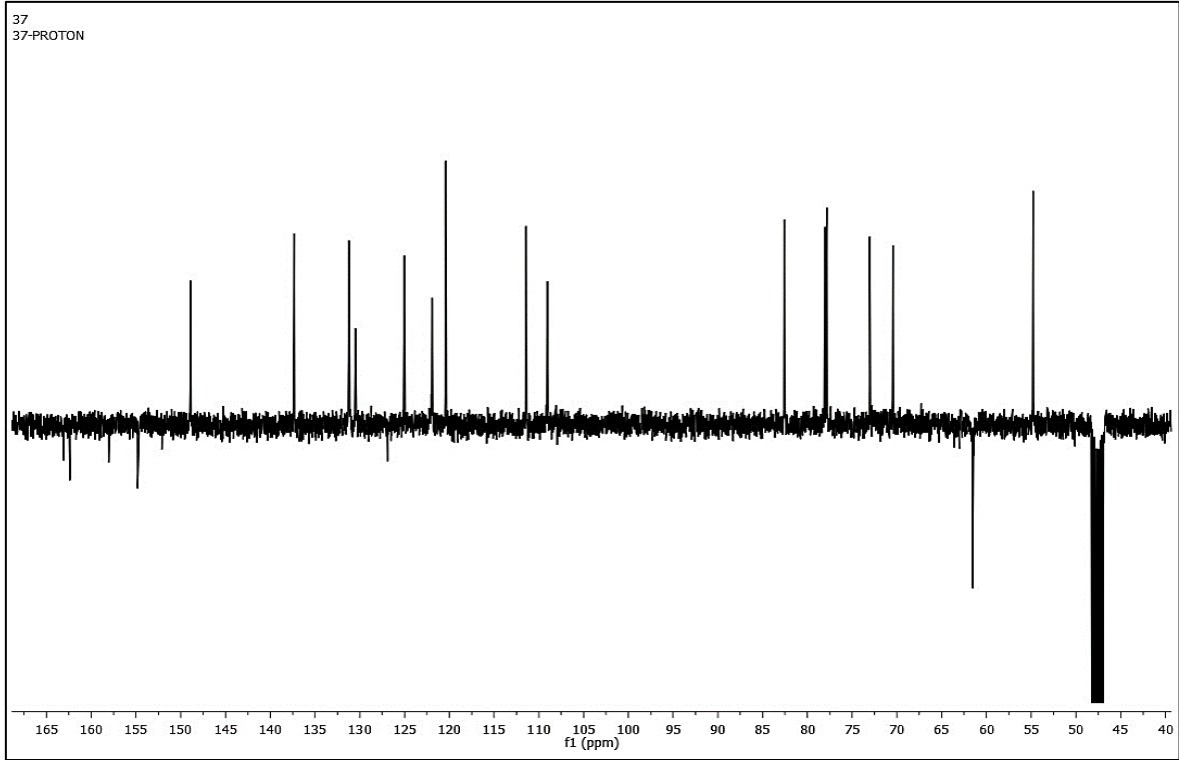
Ek Şekil 122. 9c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



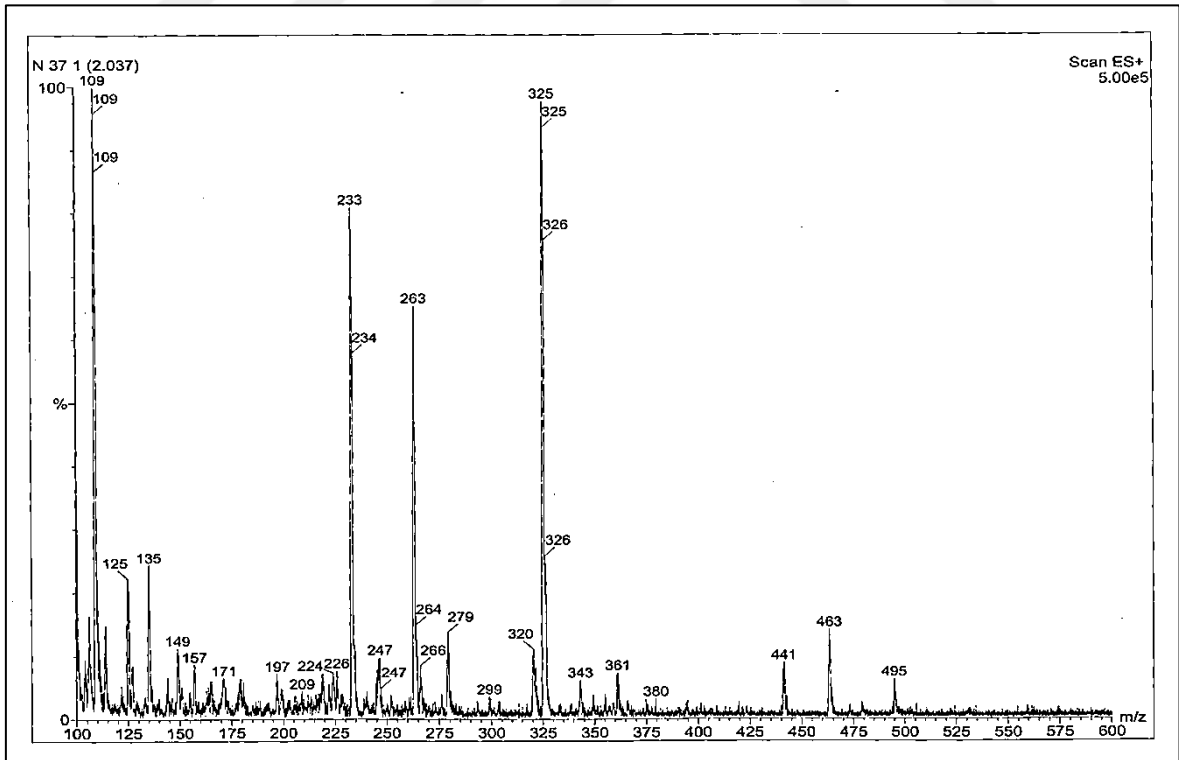


Ek Şekil 123.9c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

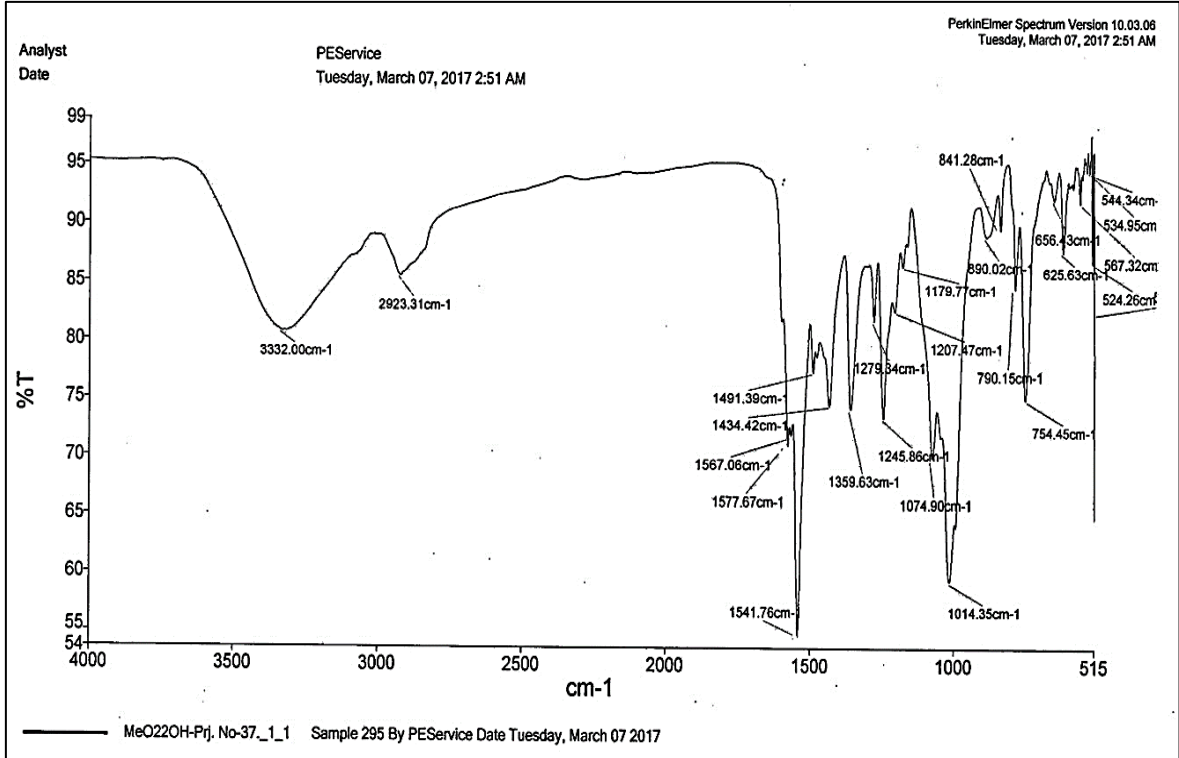
Ek Şekil 124. 10 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD



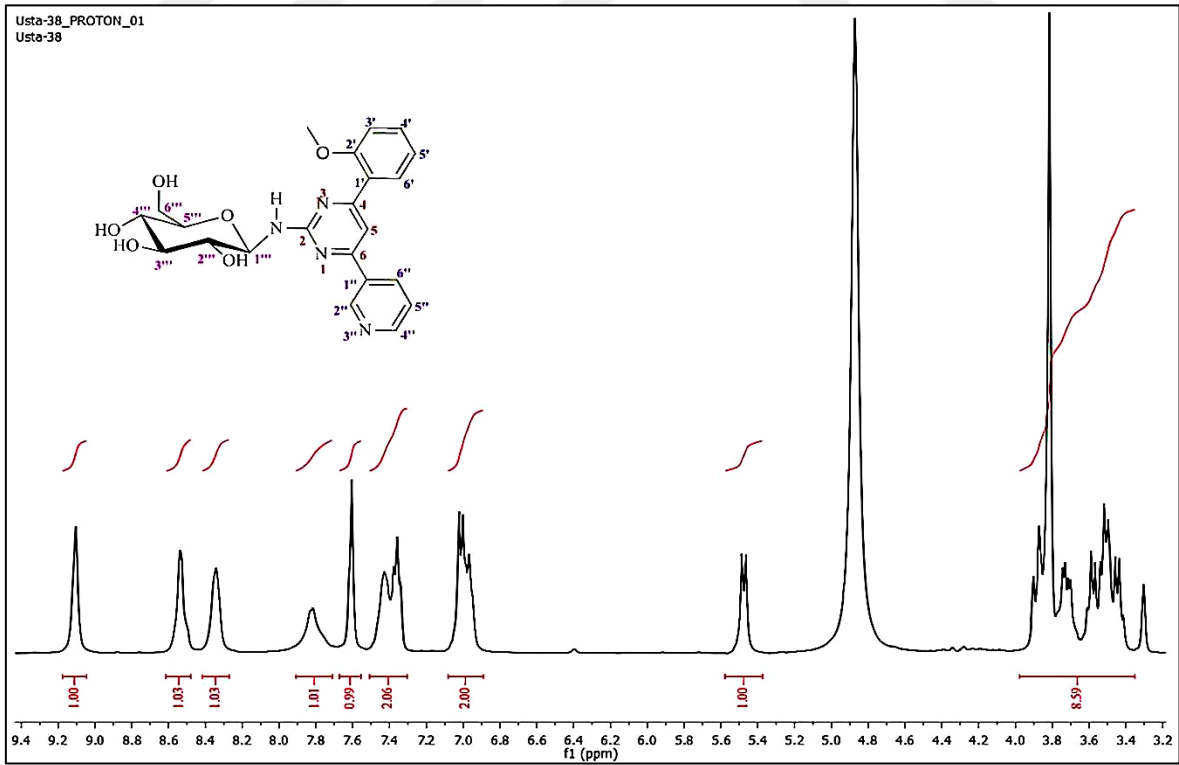
Ek Şekil 125. 10 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD



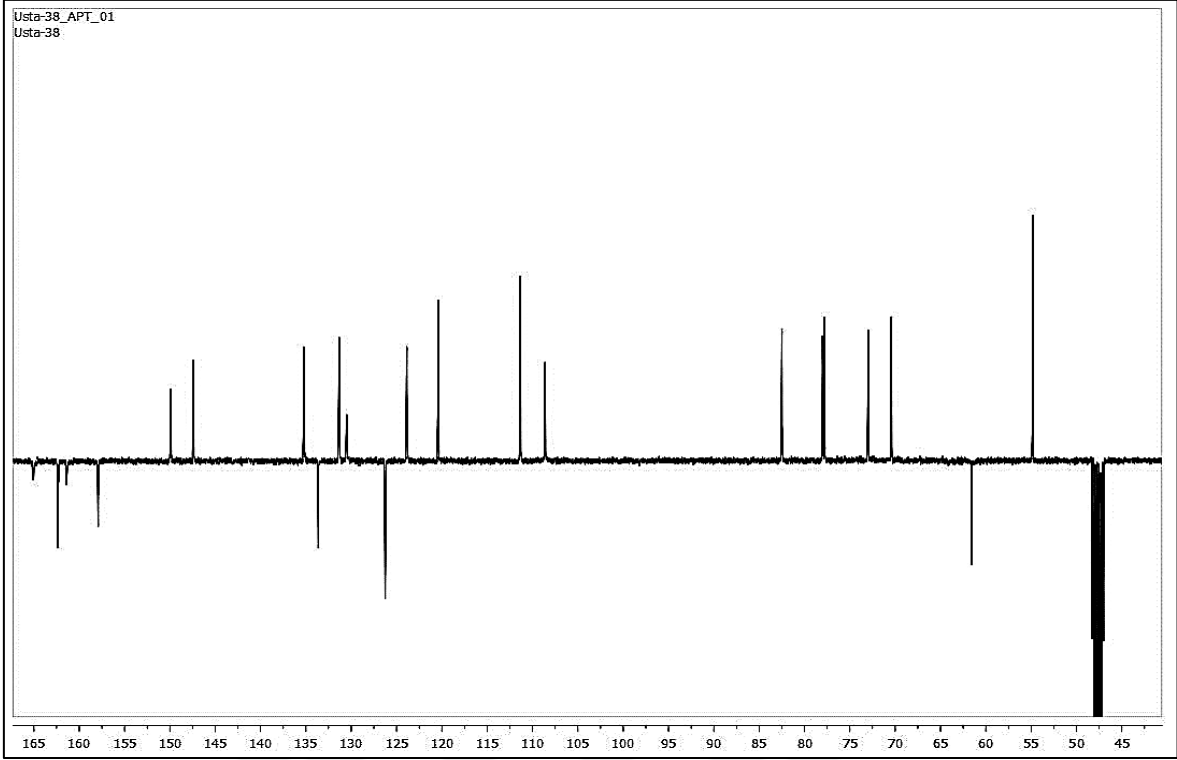
Ek Şekil 126. 10 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



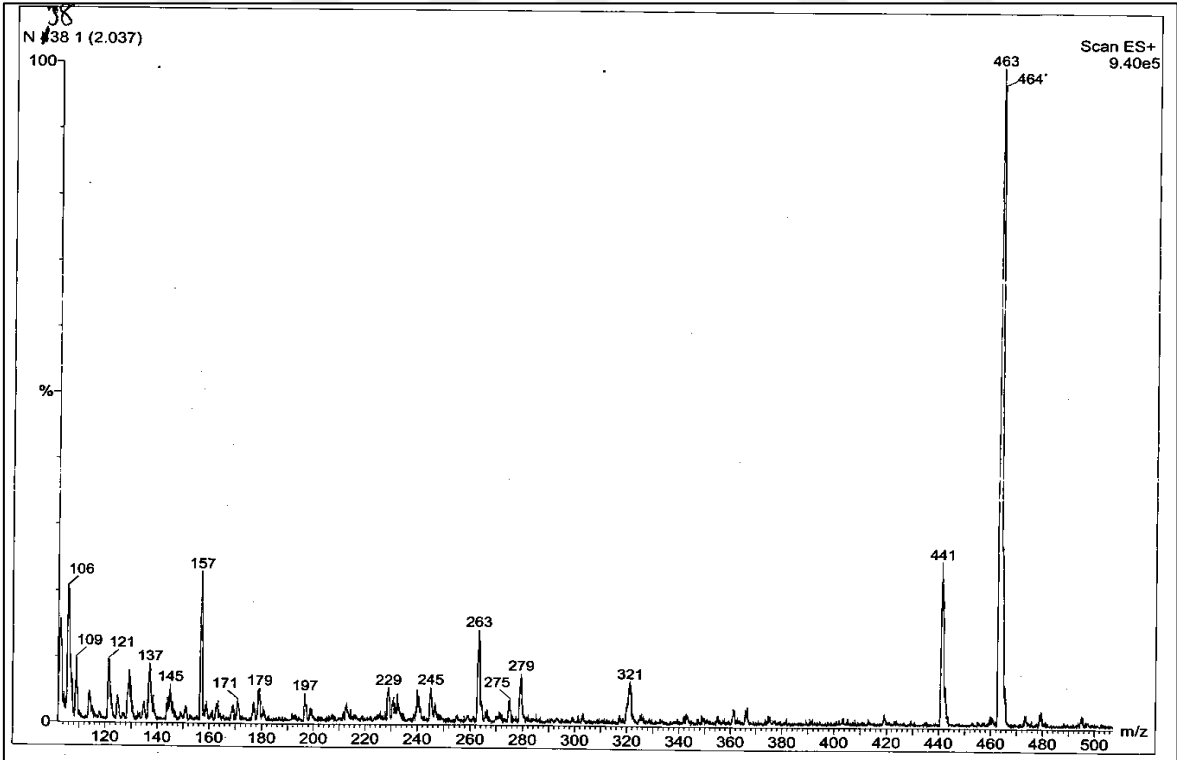
Ek Şekil 127. 10 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



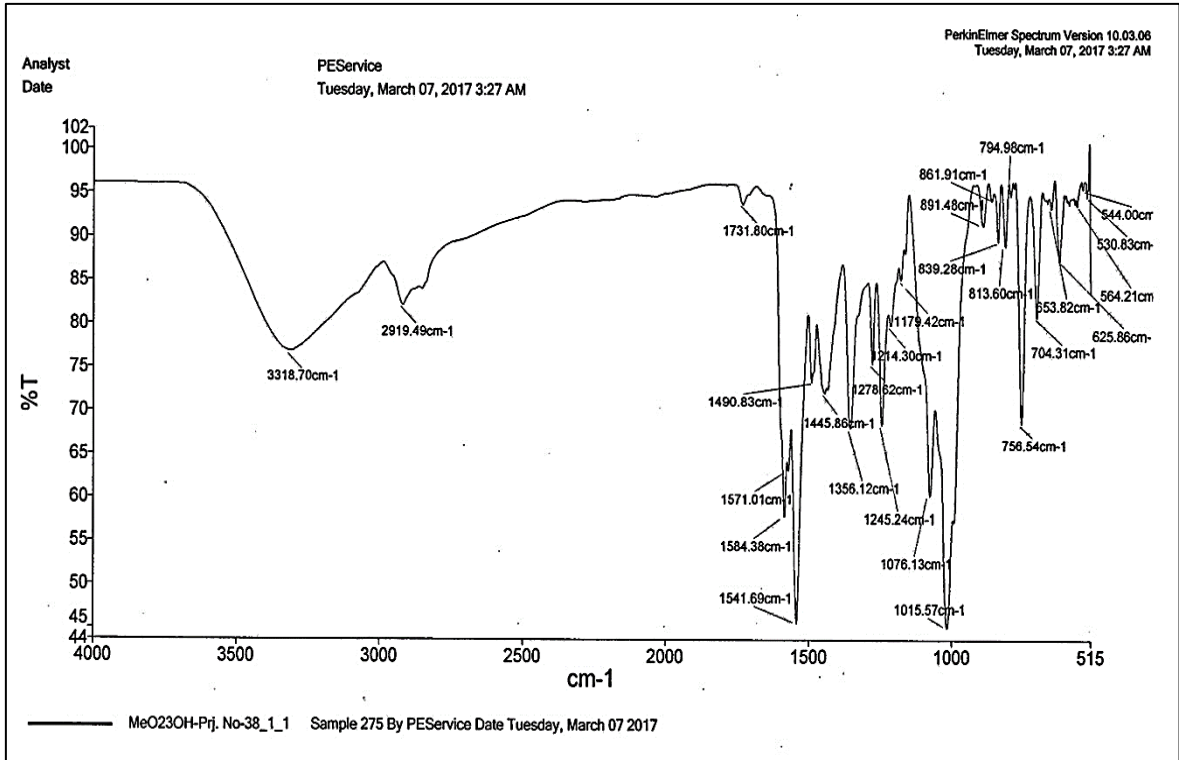
Ek Şekil 128. 11 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$



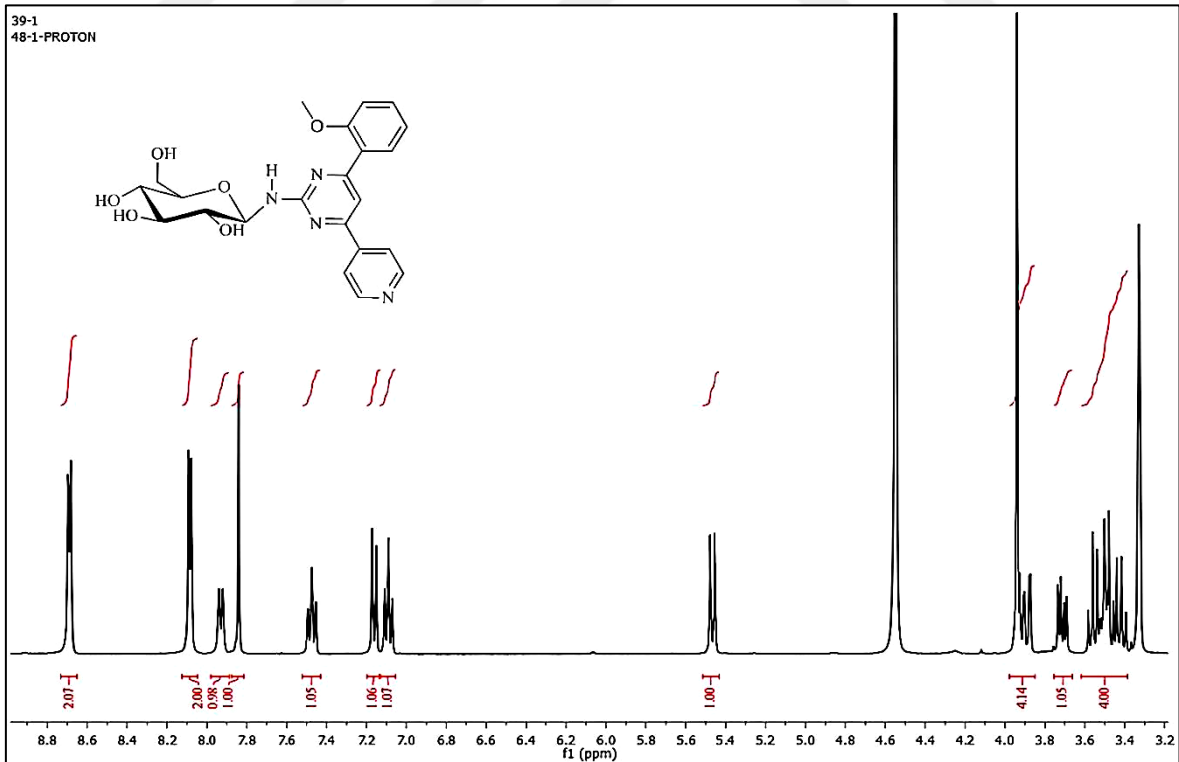
Ek Şekil 129. 11 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD



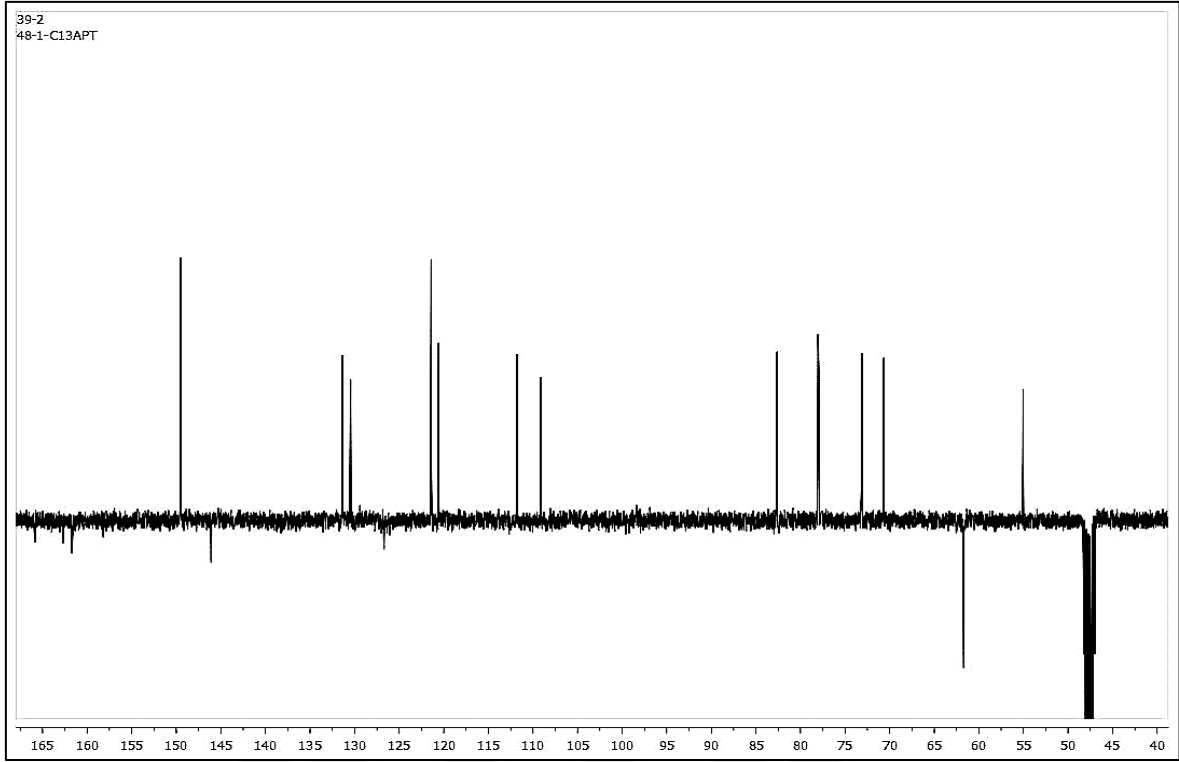
Ek Şekil 130. 11 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



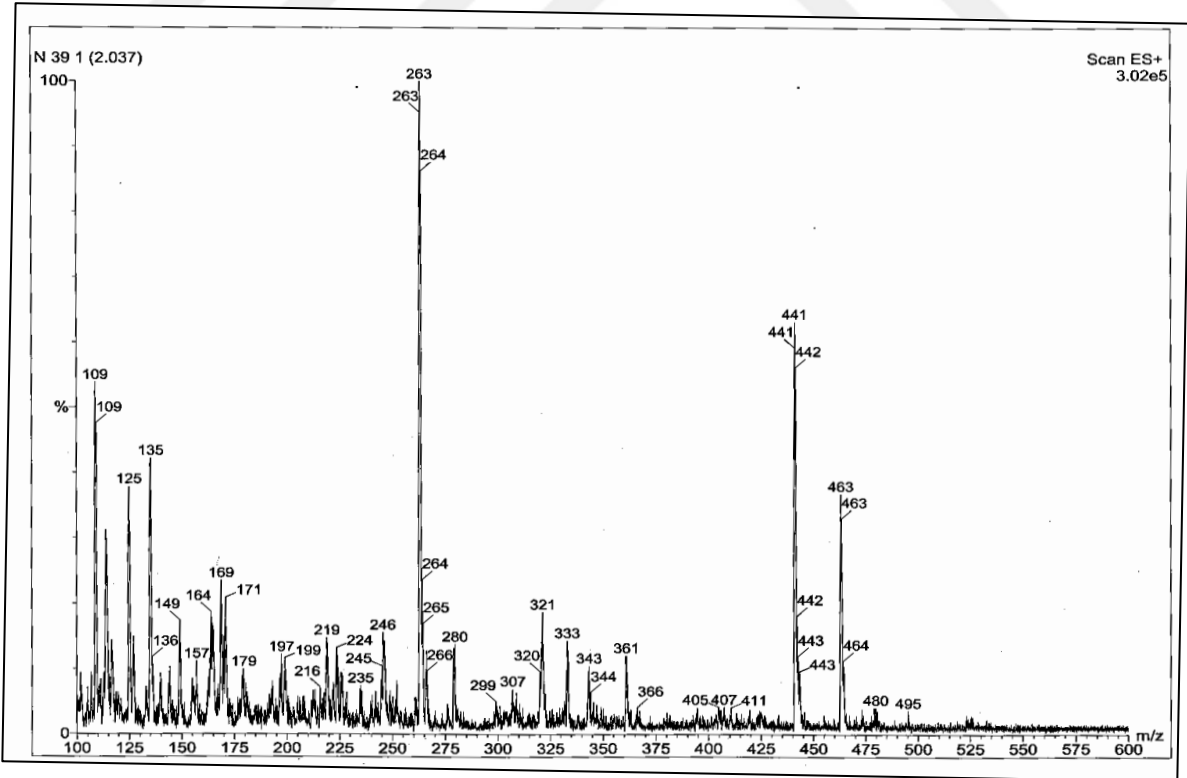
Ek Şekil 131. 11 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



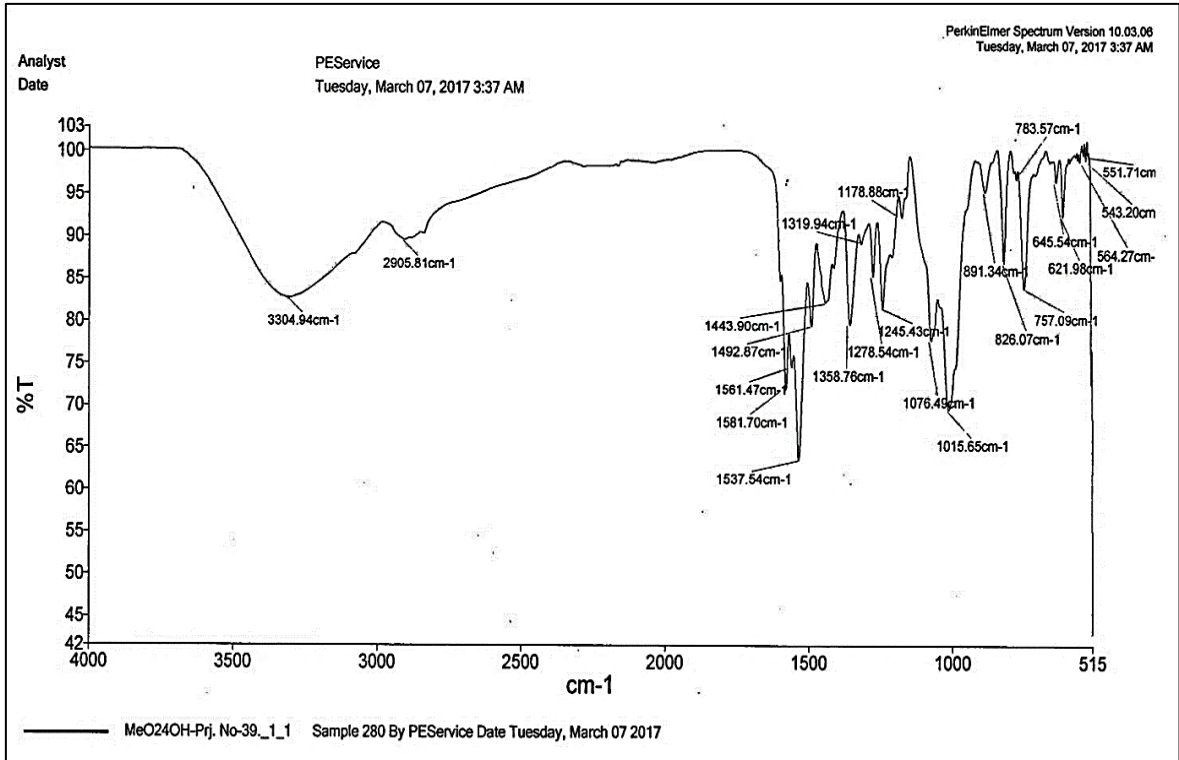
Ek Şekil 132. 12 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$



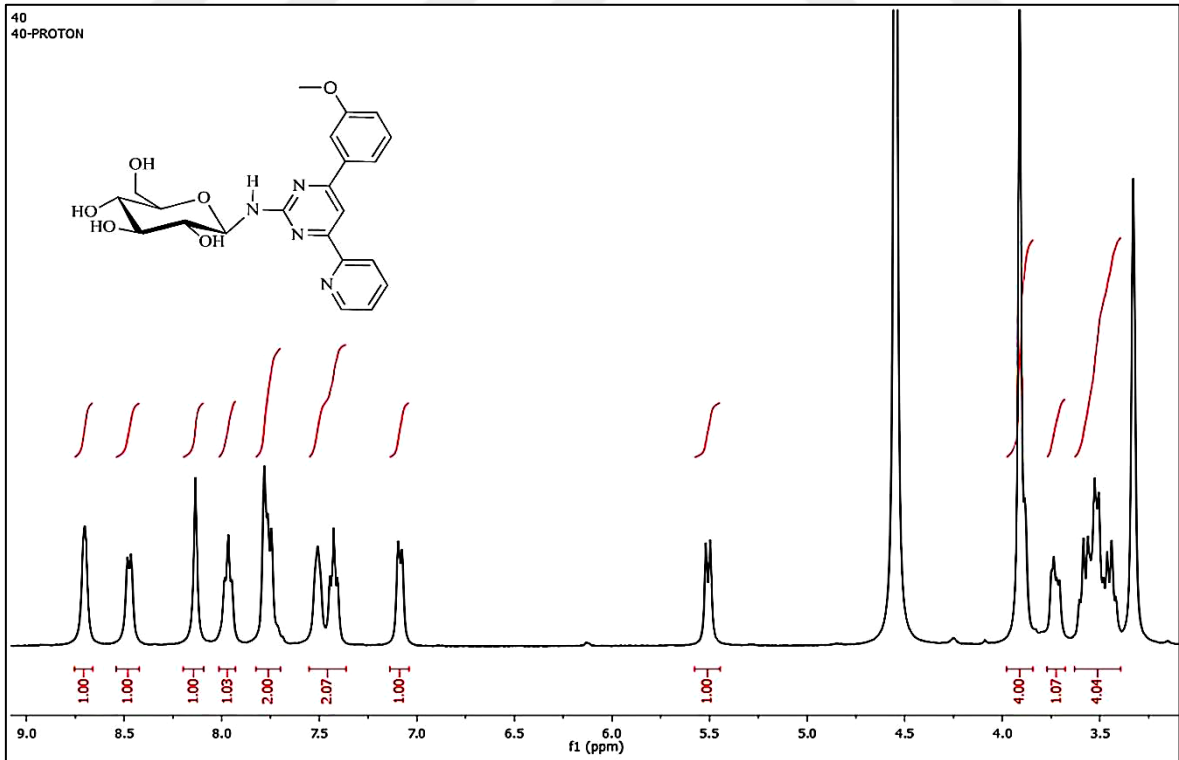
Ek Şekil 133. 12 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD



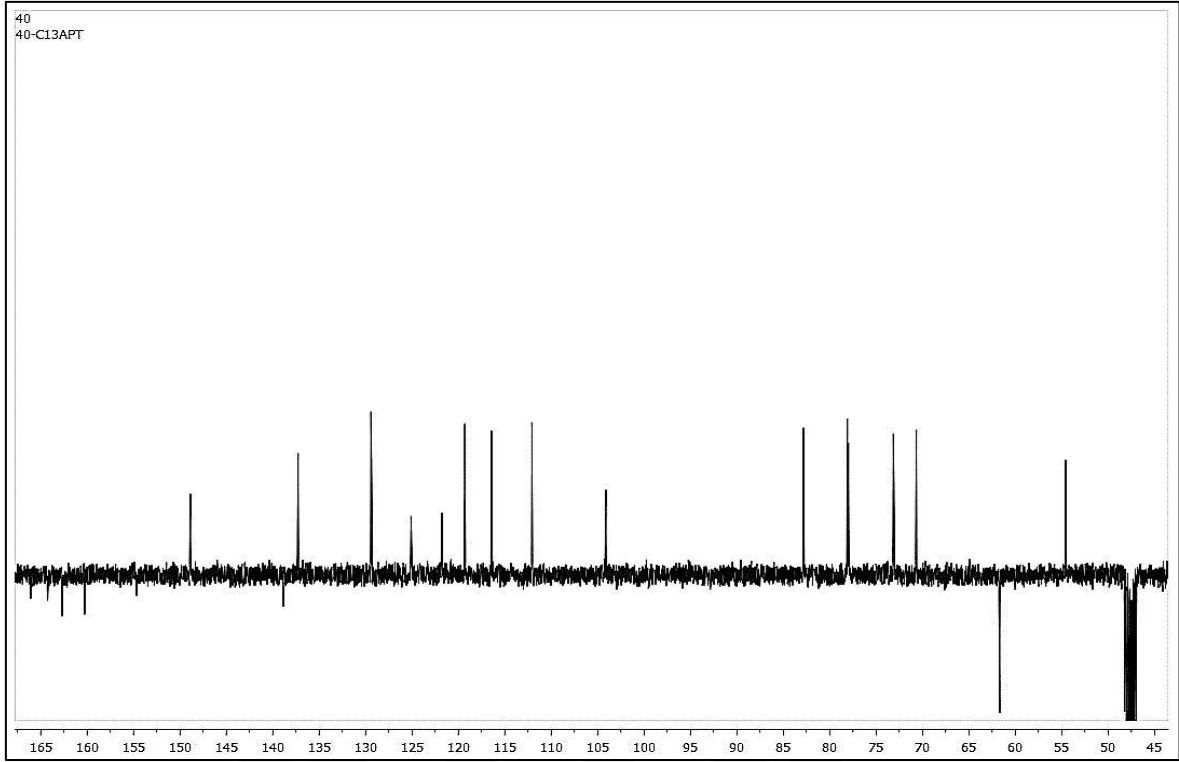
Ek Şekil 134. 12 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



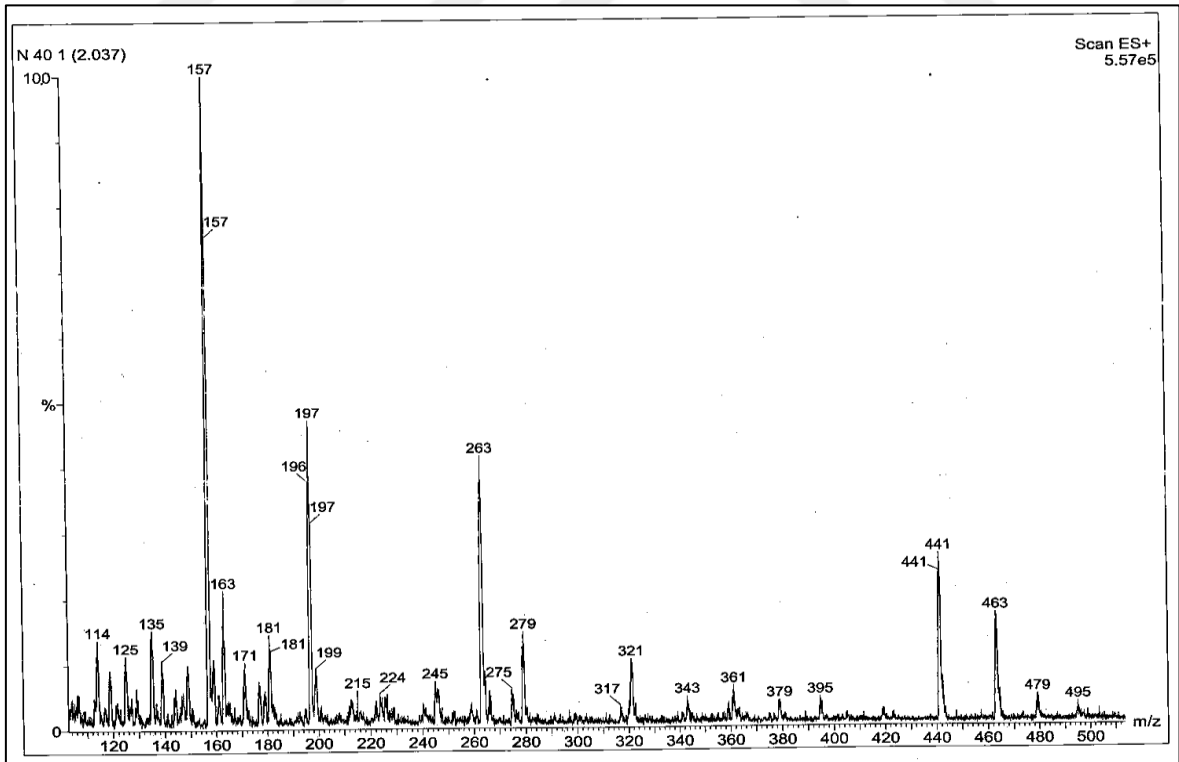
Ek Şekil 135. 12 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 136. 13 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD

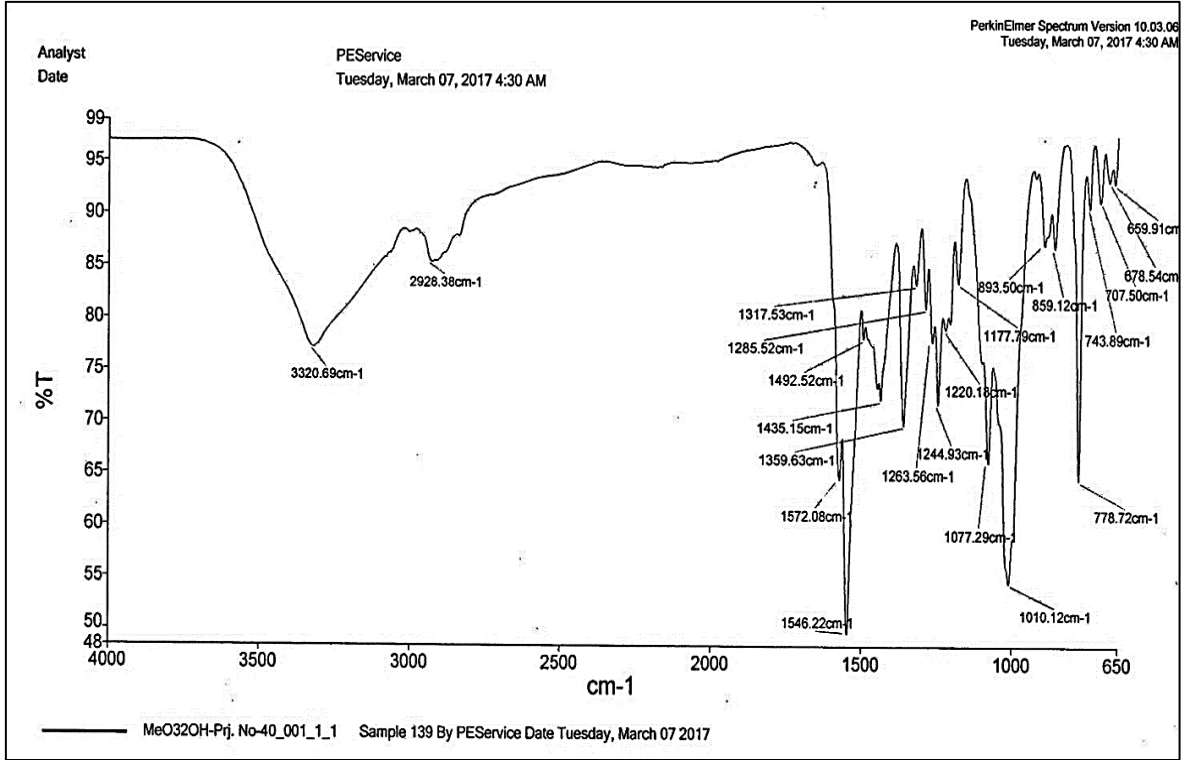


Ek Şekil 137. 13 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD

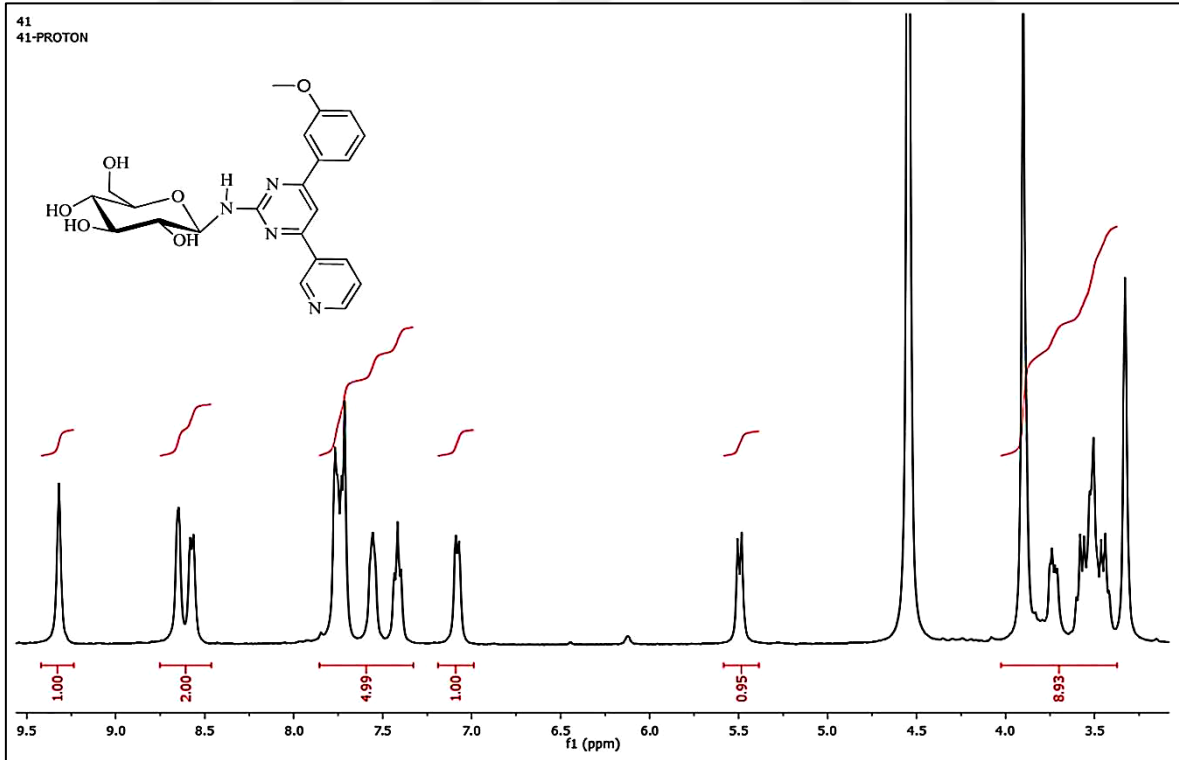


Ek Şekil 138. 13 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

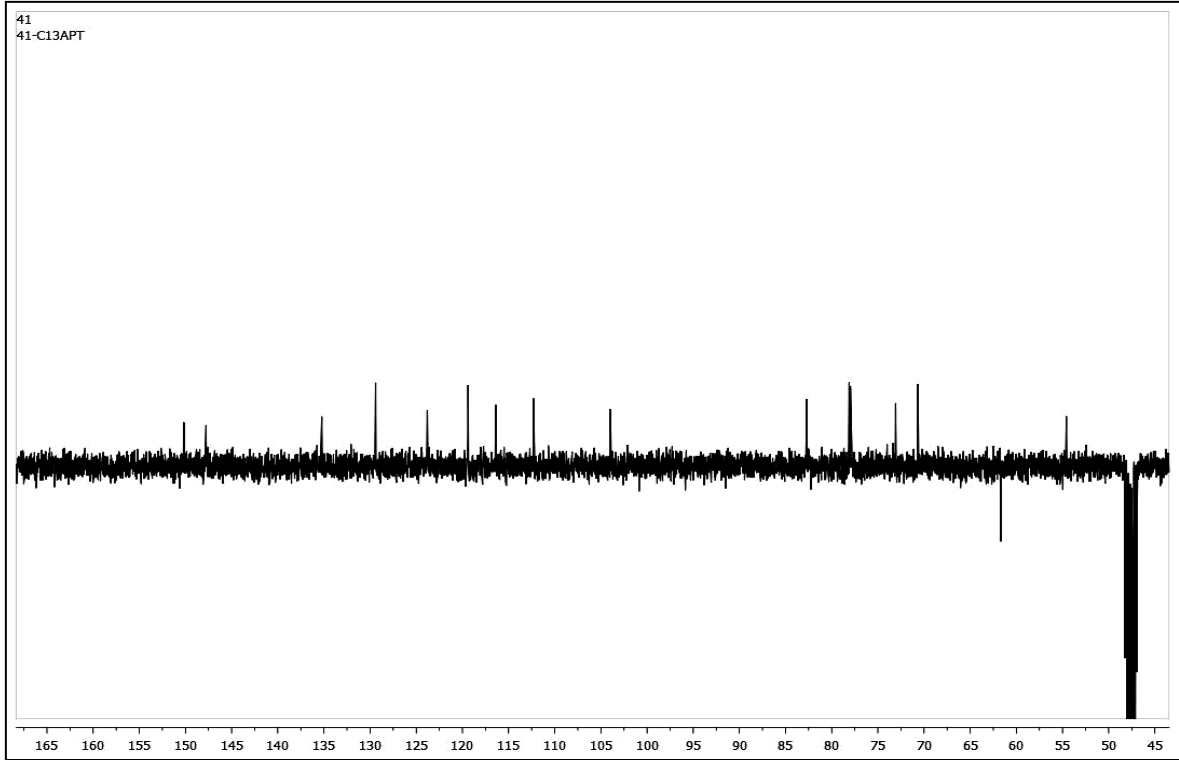




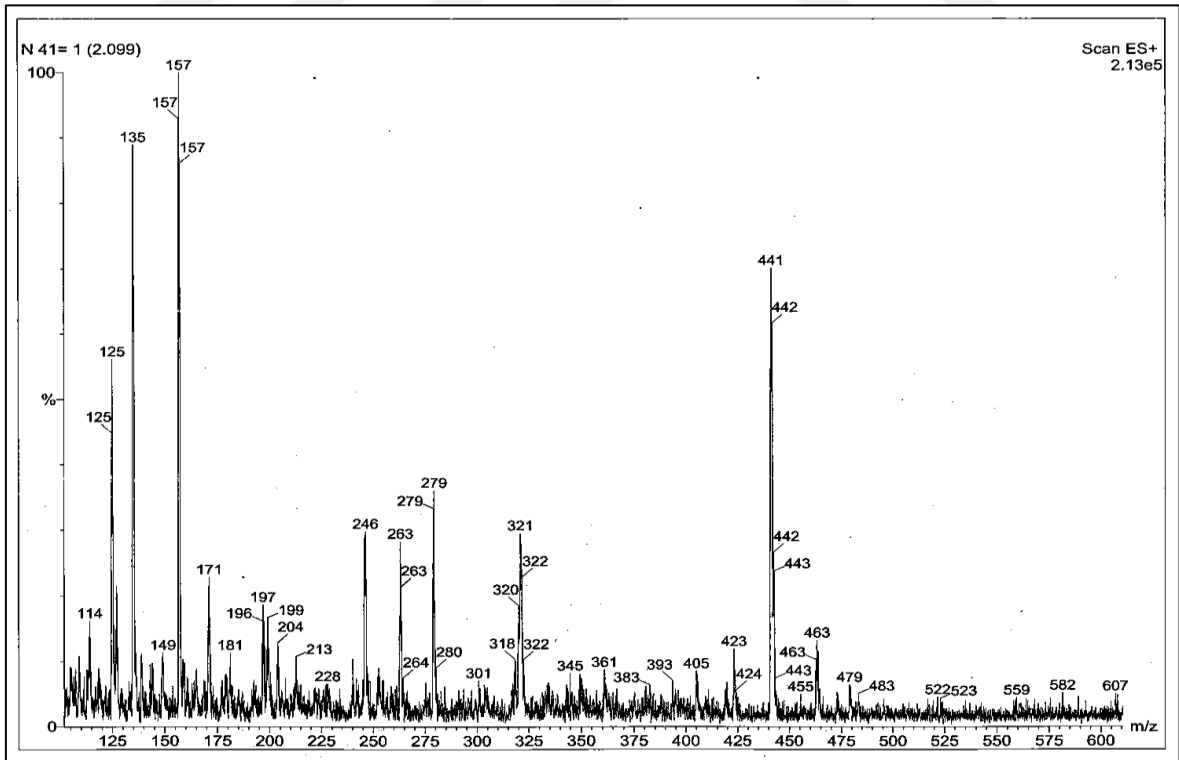
Ek Şekil 139. 13 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



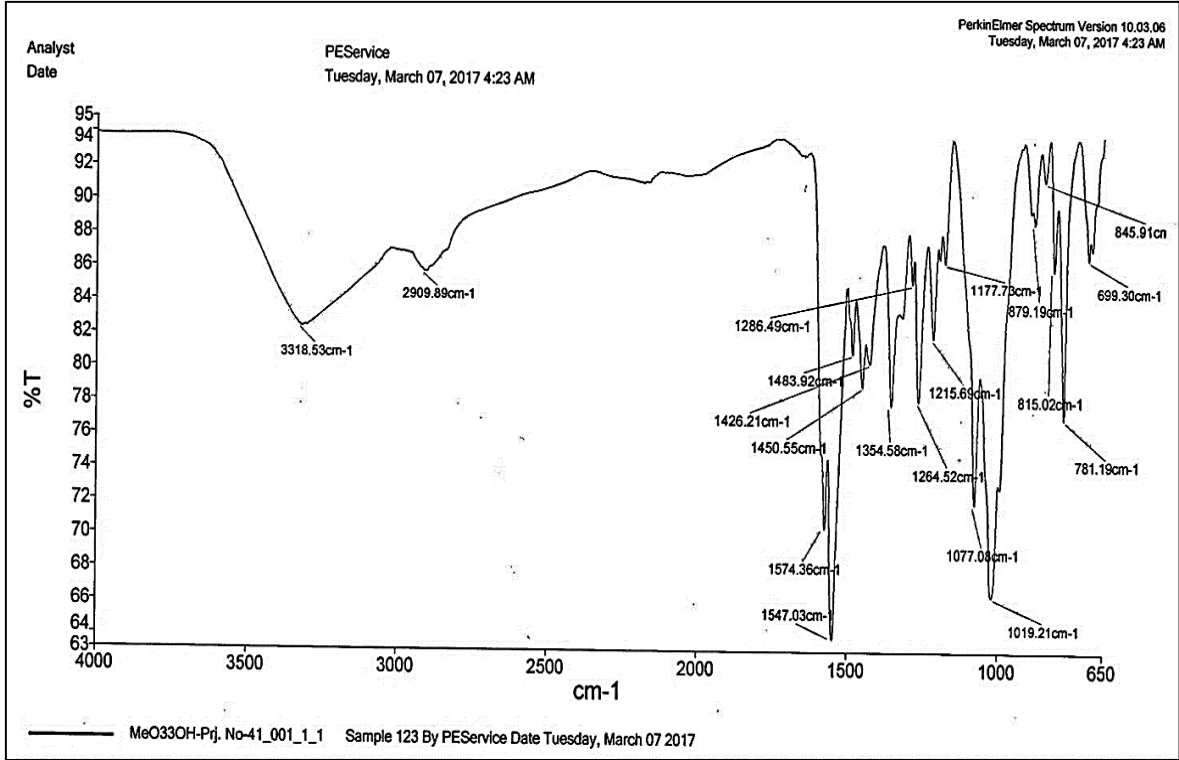
Ek Şekil 140. 14 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$



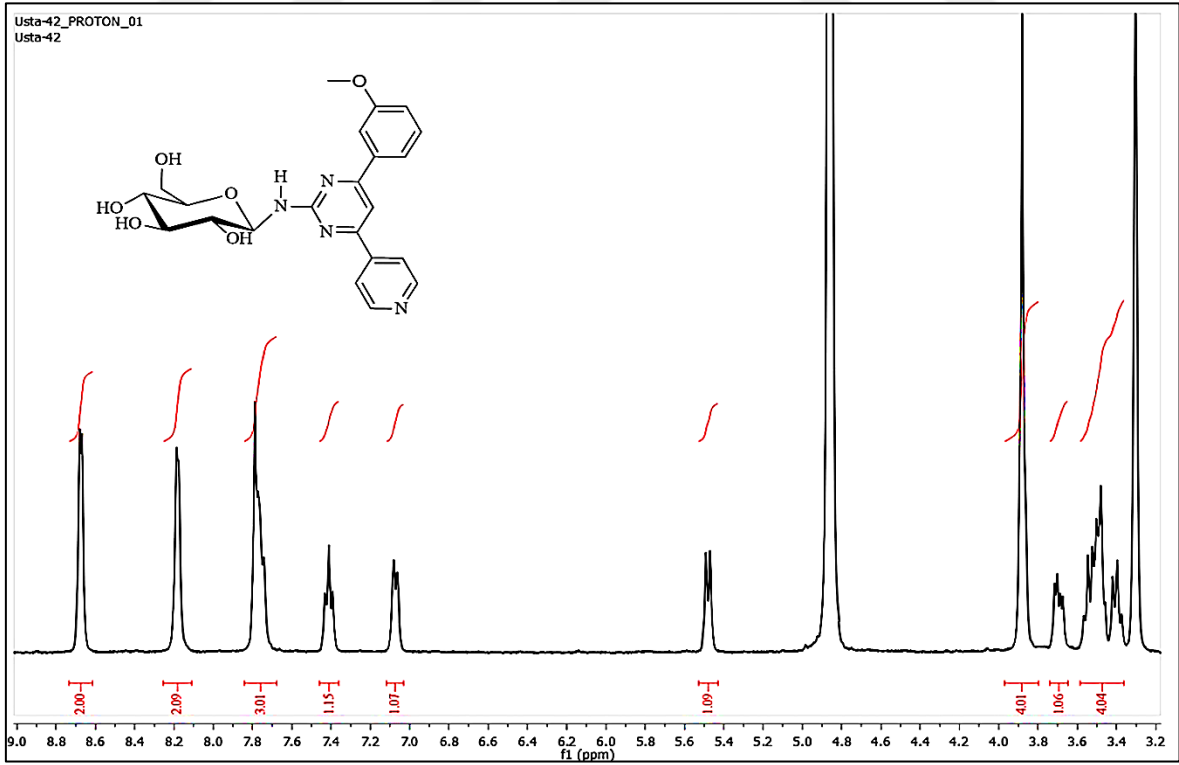
Ek Şekil 141. 14 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD



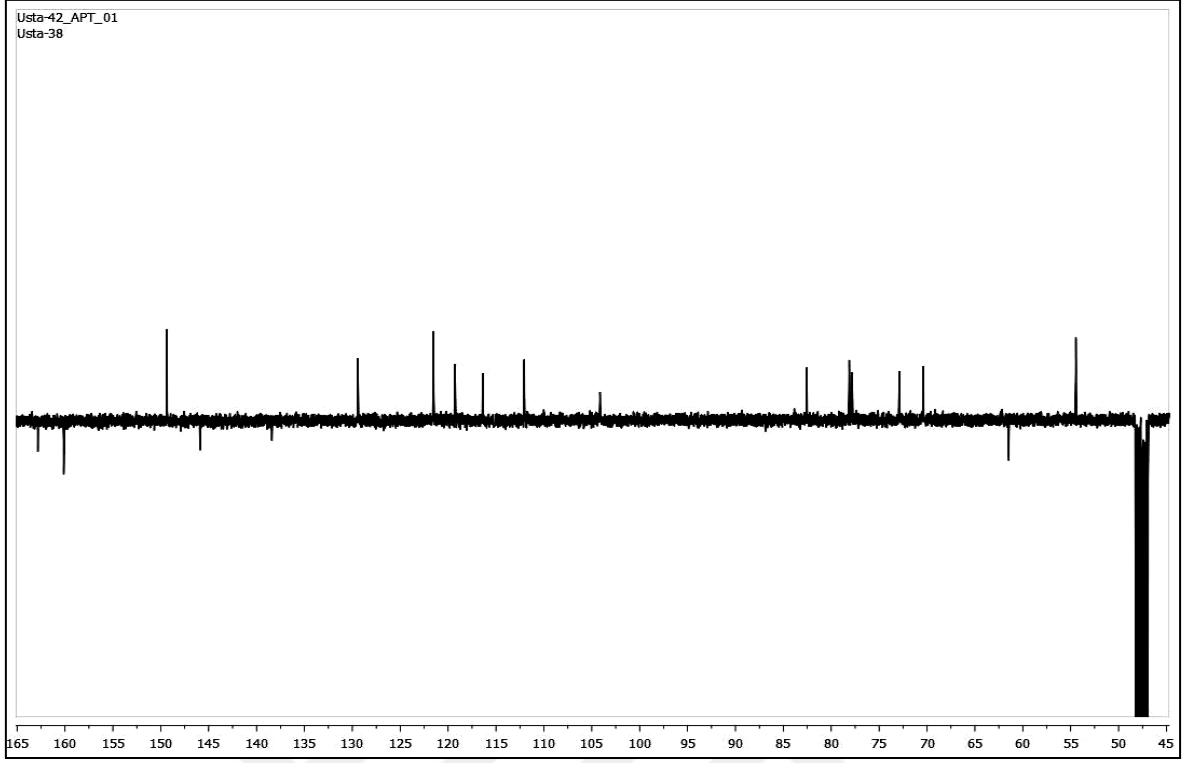
Ek Şekil 142. 14 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



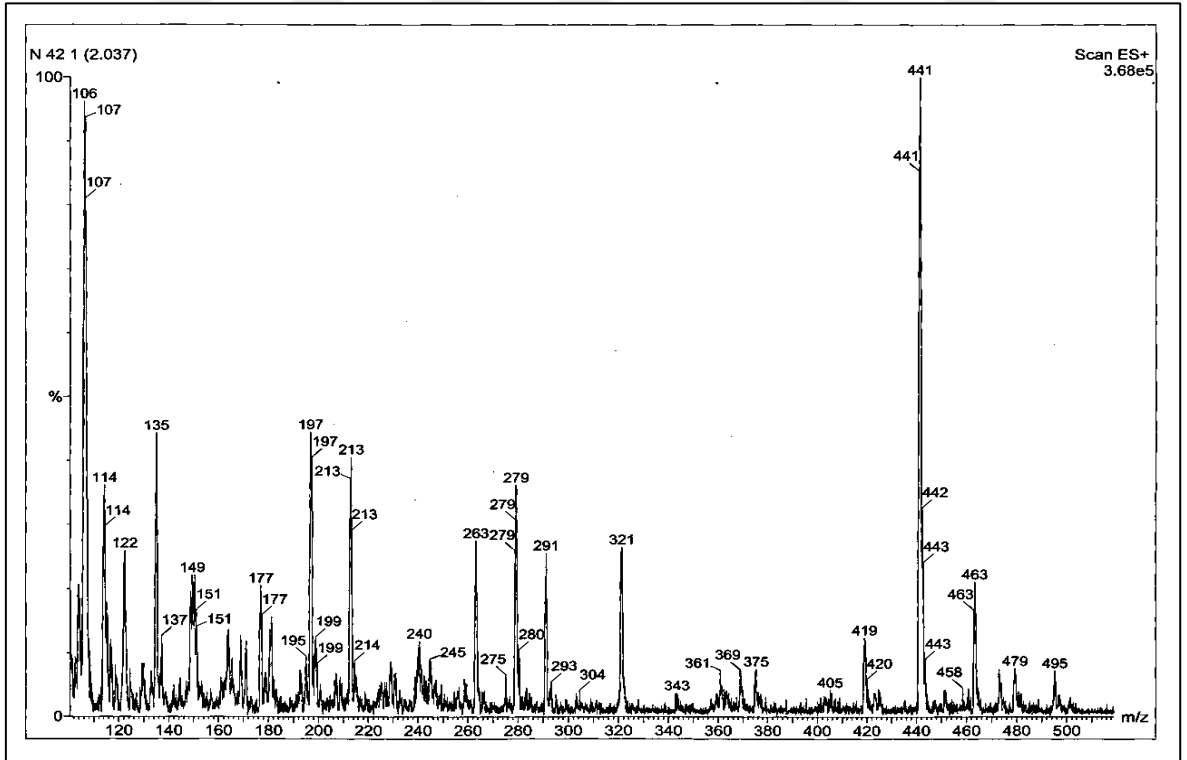
Ek Şekil 143. 14 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



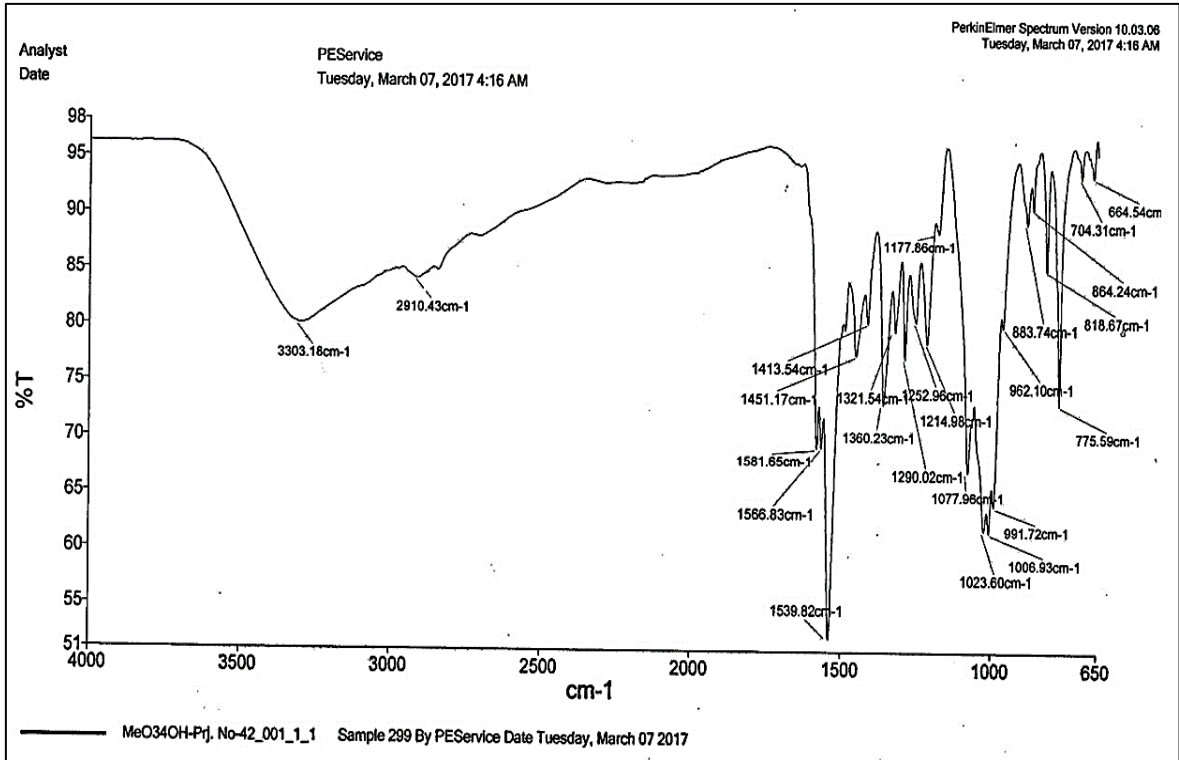
Ek Şekil 144. 15 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$



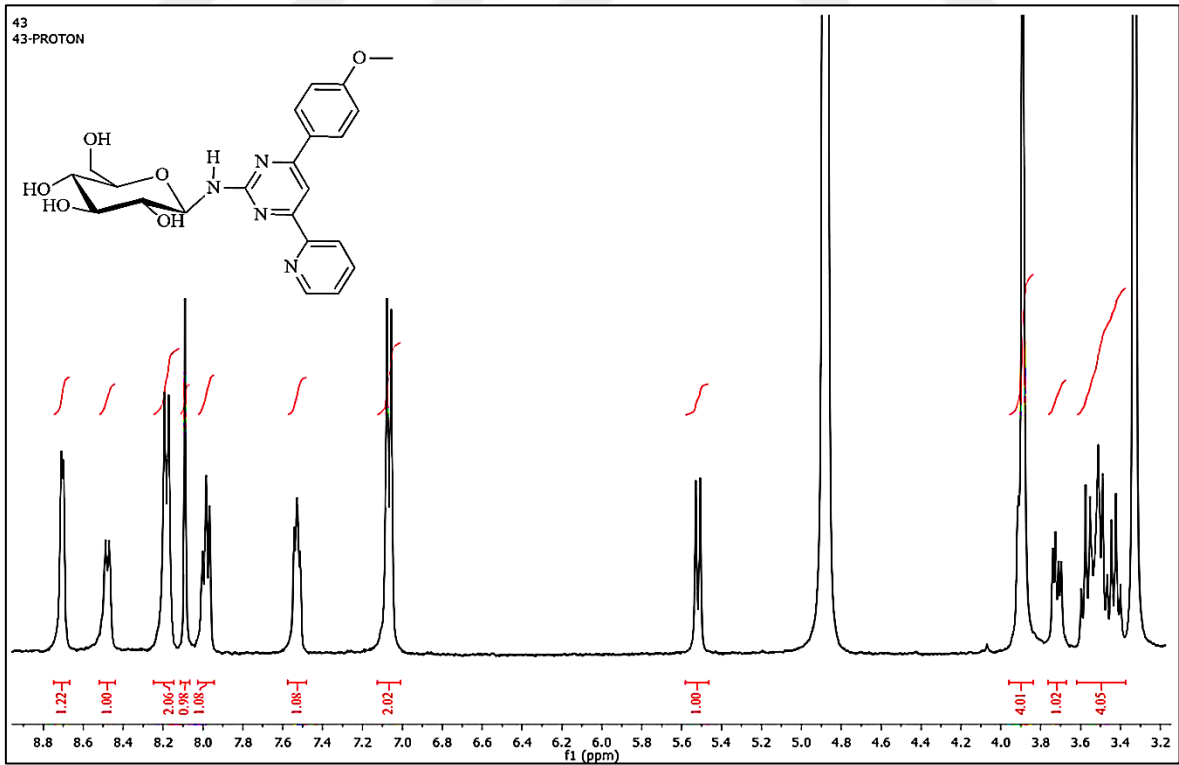
k Şekil 145. 15 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD



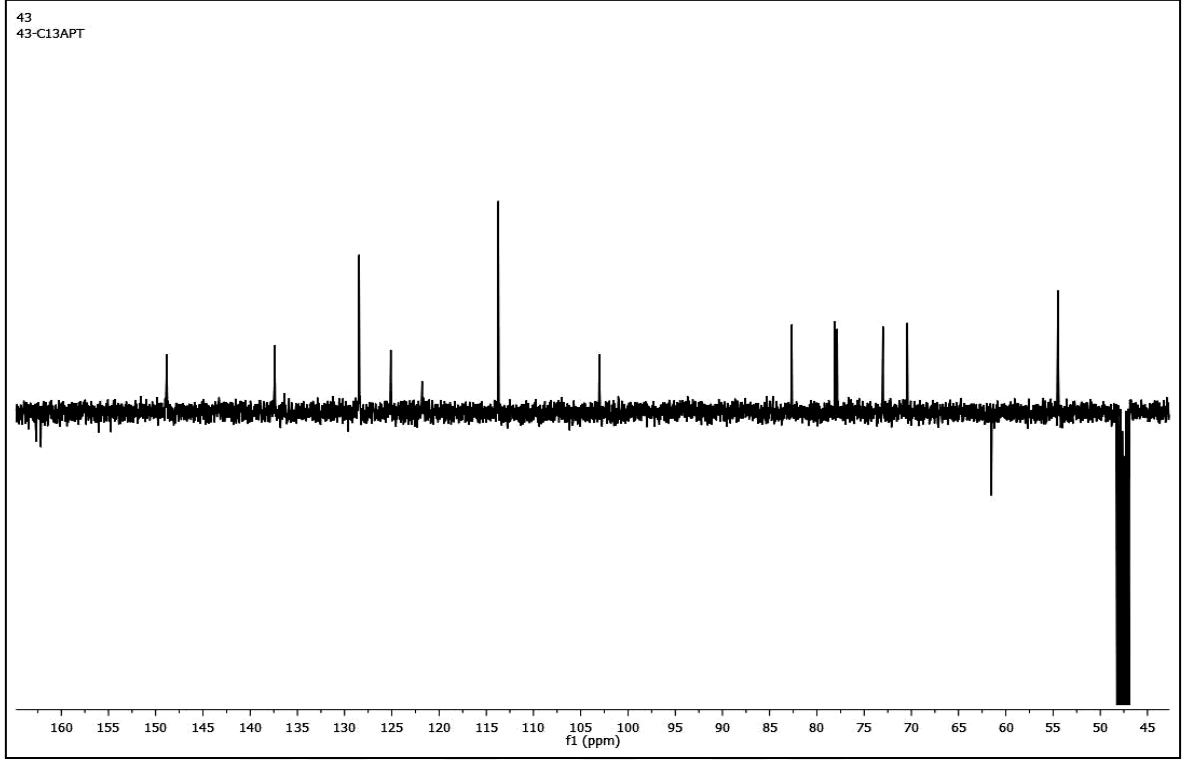
Ek Şekil 146. 15 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



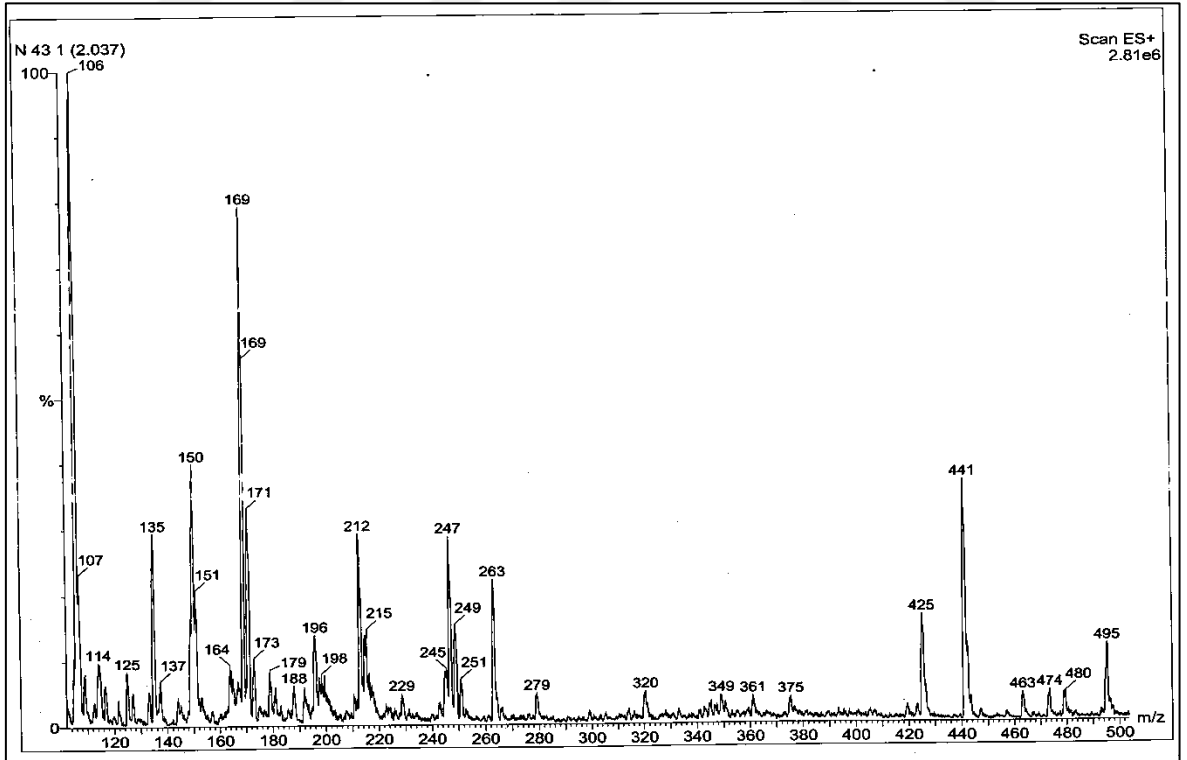
Ek Şekil 147. 15 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



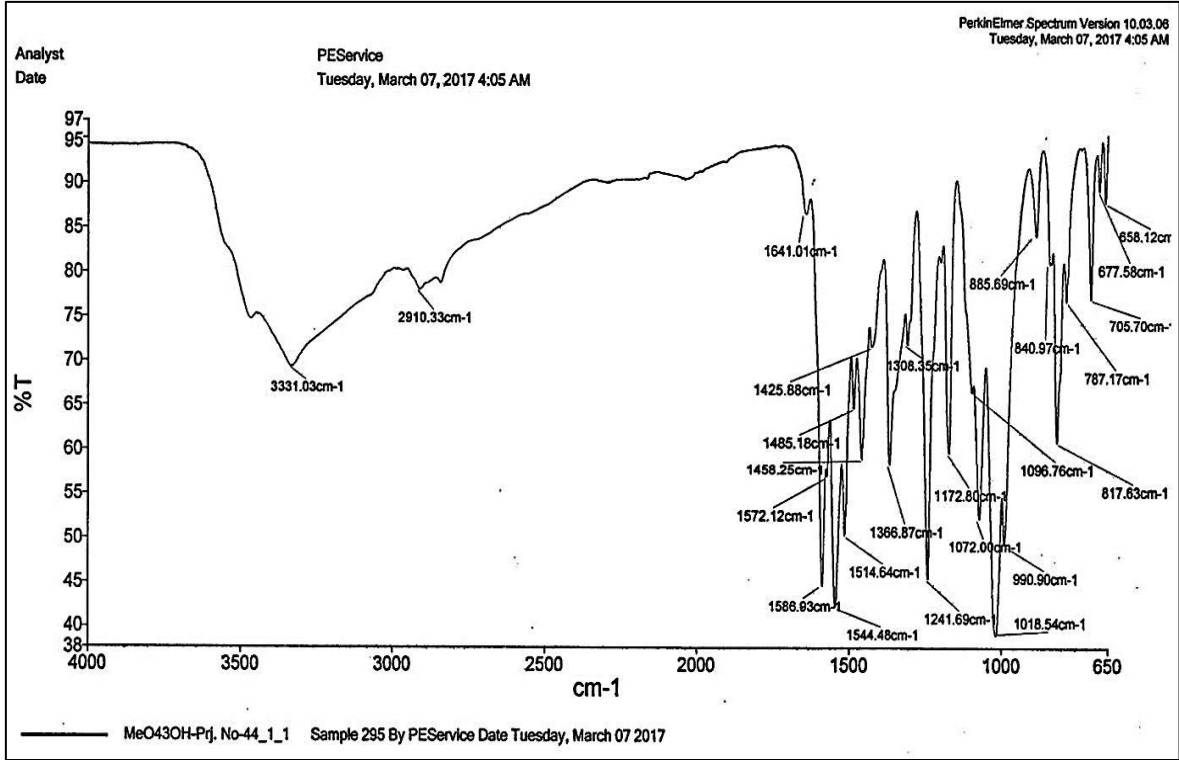
Ek Şekil 148. 16 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu, 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$



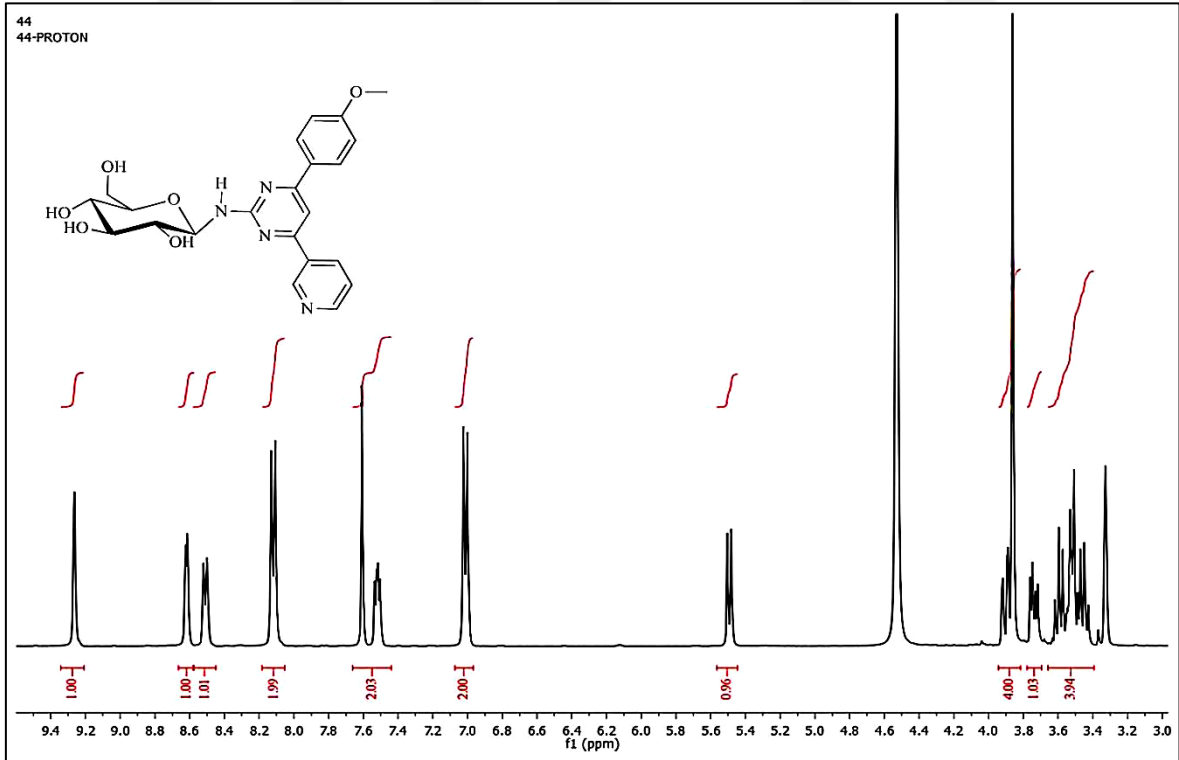
Ek Şekil 149. 16 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD

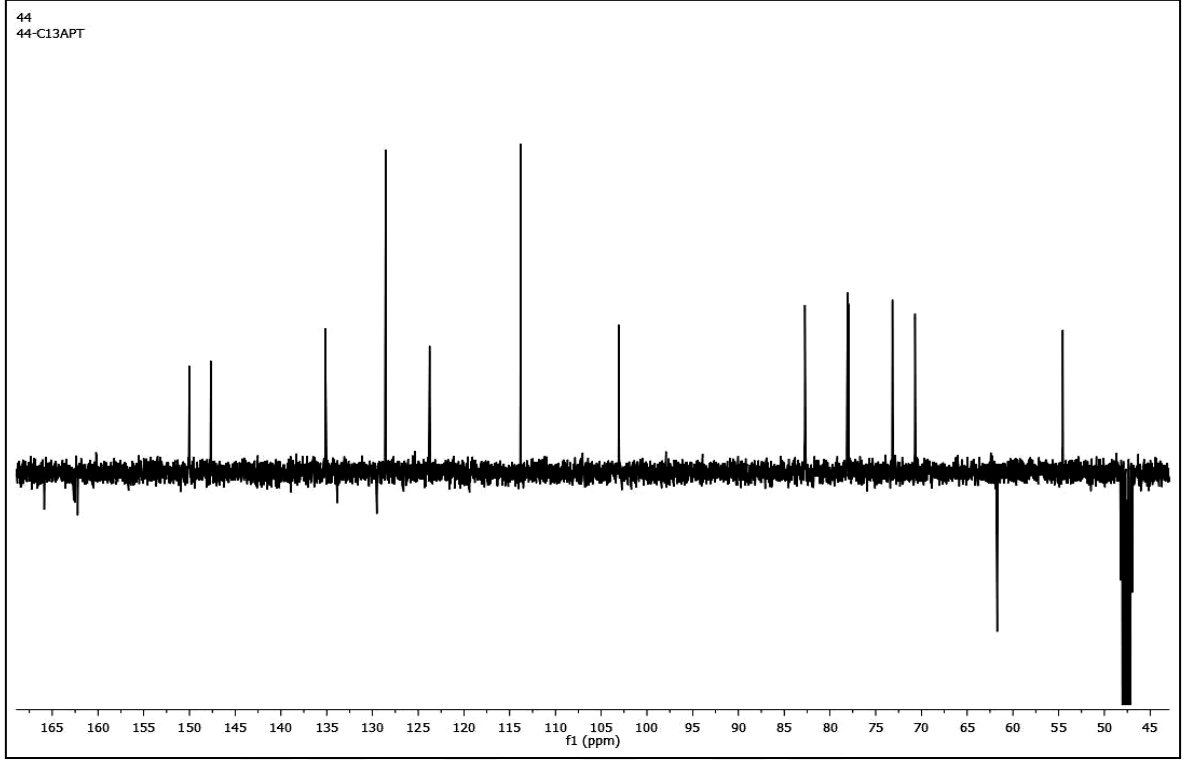


Ek Şekil 150. 16 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

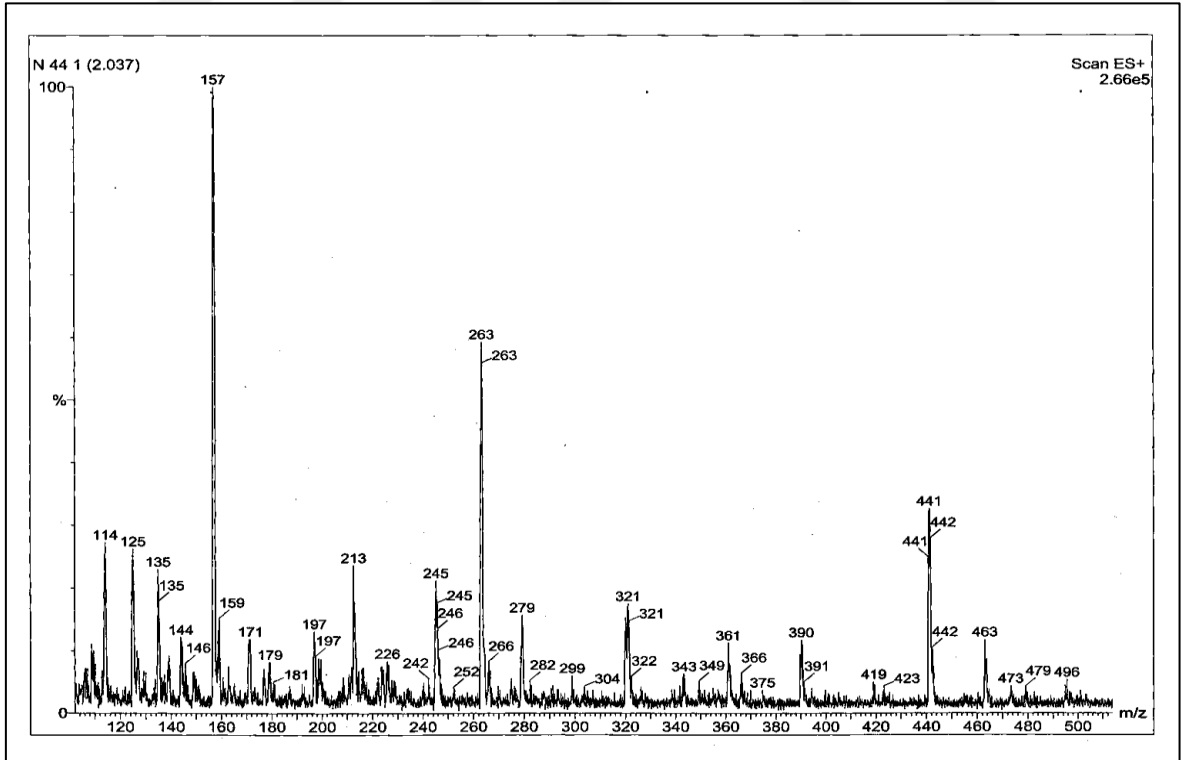


Ek Şekil 151. 16 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

Ek Şekil 152. 17 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD

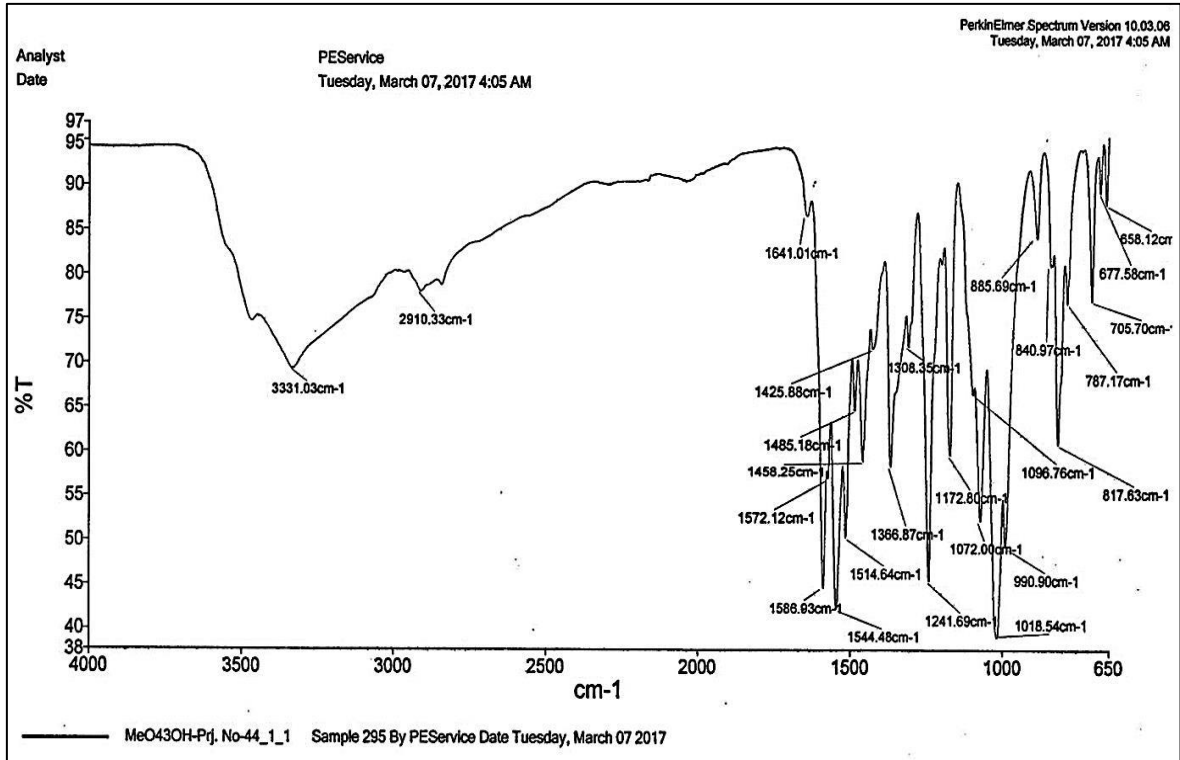


Ek Şekil 153. 17 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD

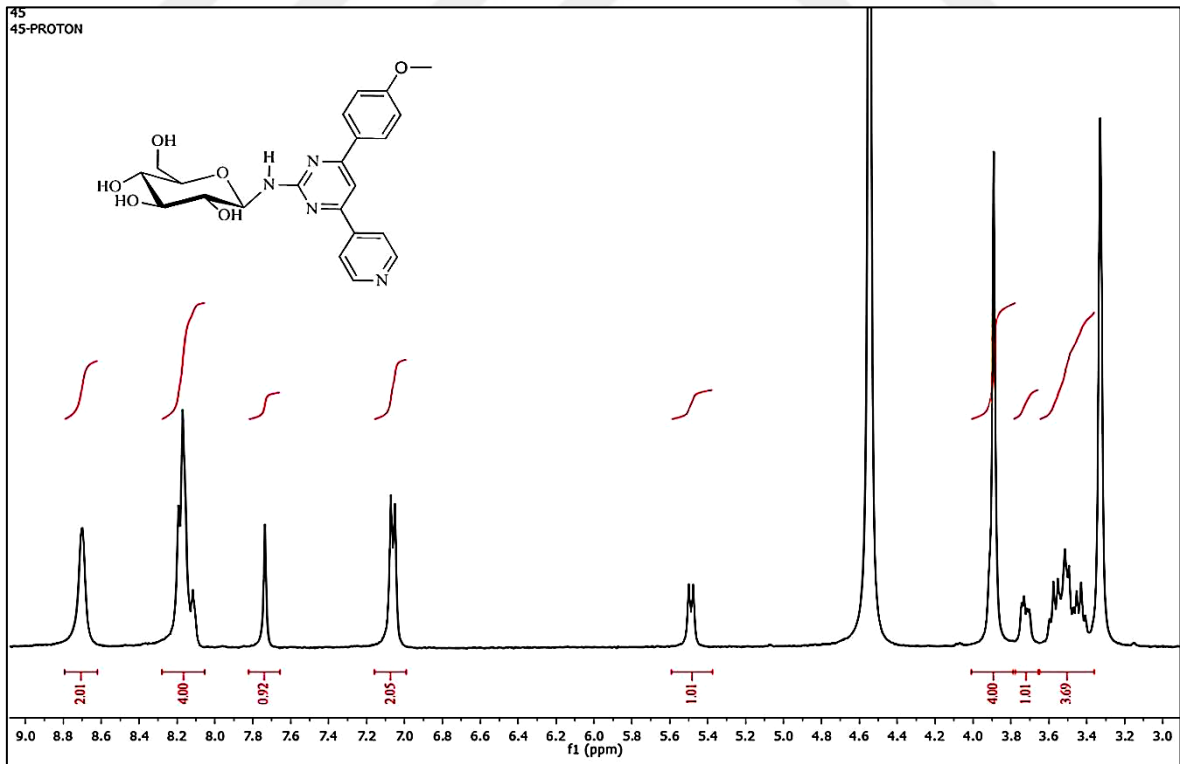


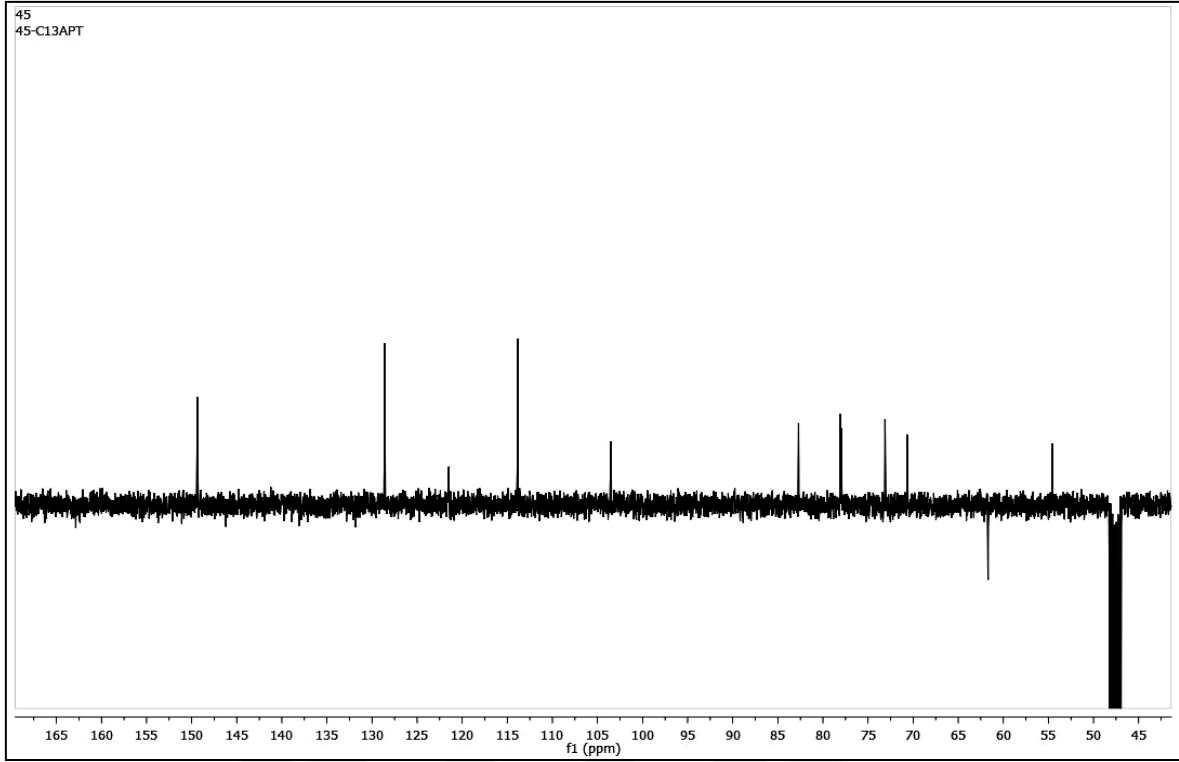
Ek Şekil 154. 17 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



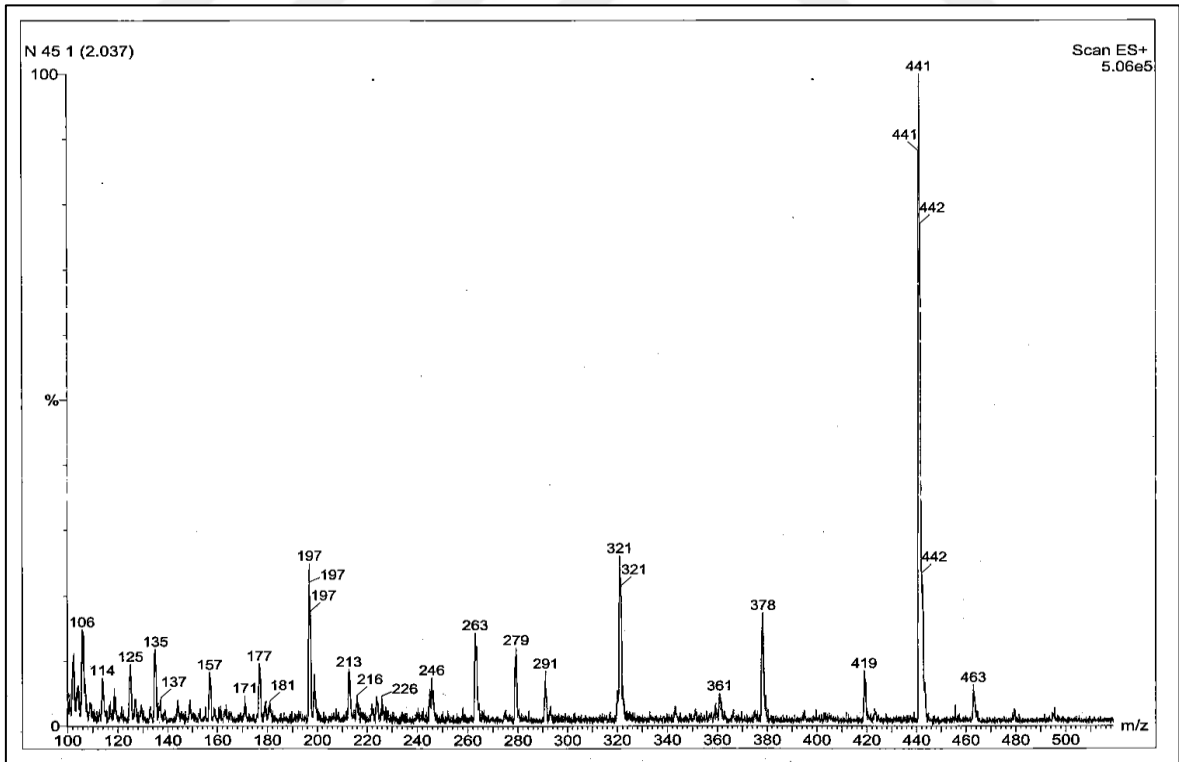


Ek Şekil 155. 17 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

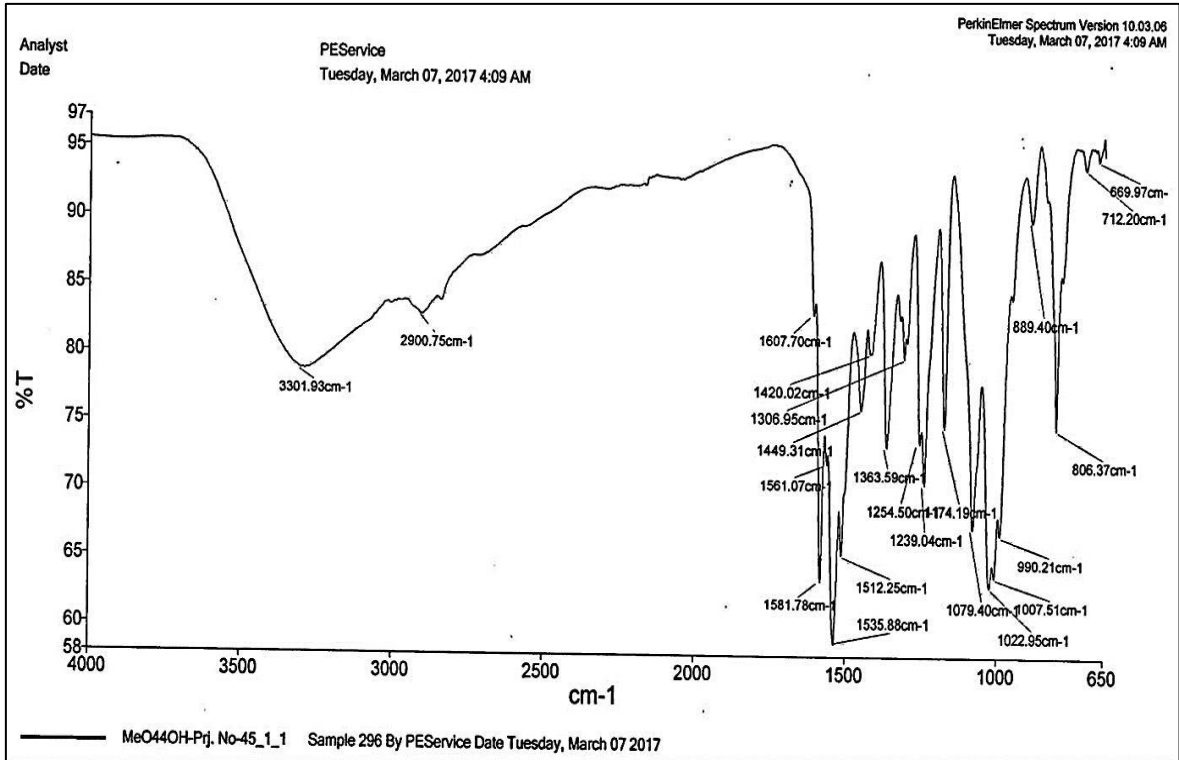
Ek Şekil 156. 18 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu, 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$



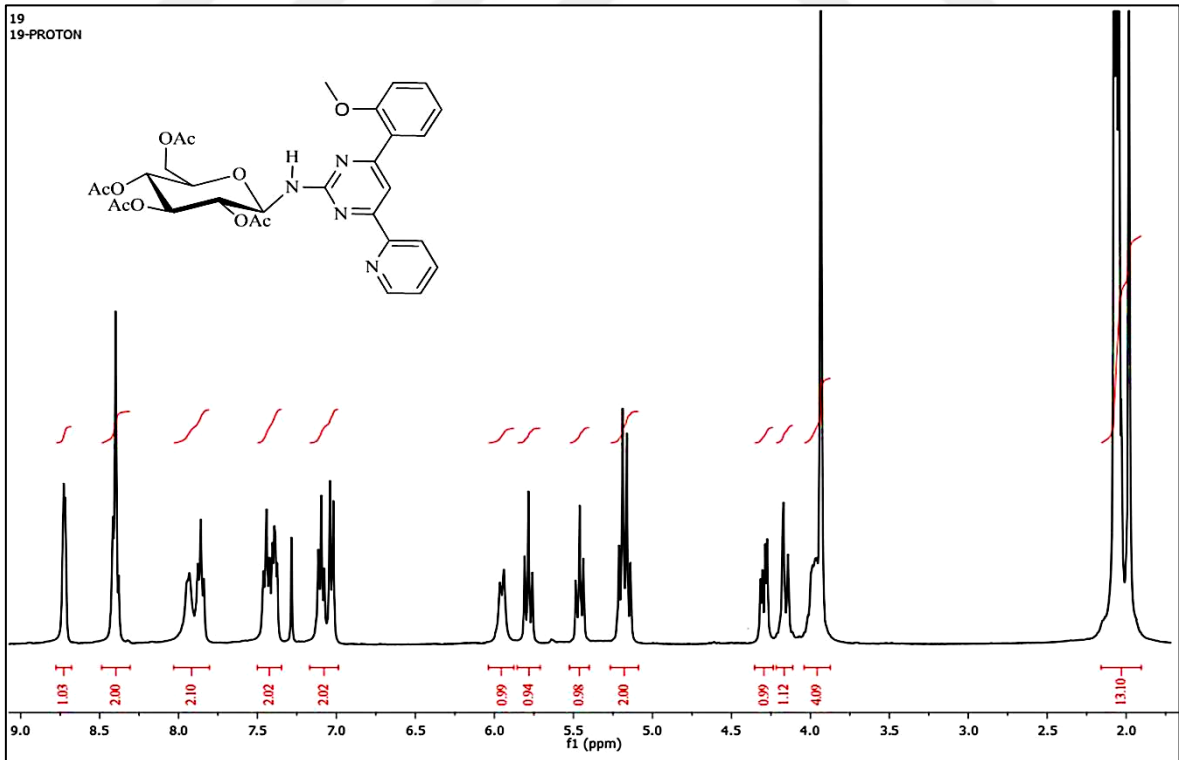
Ek Şekil 157. 18 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD

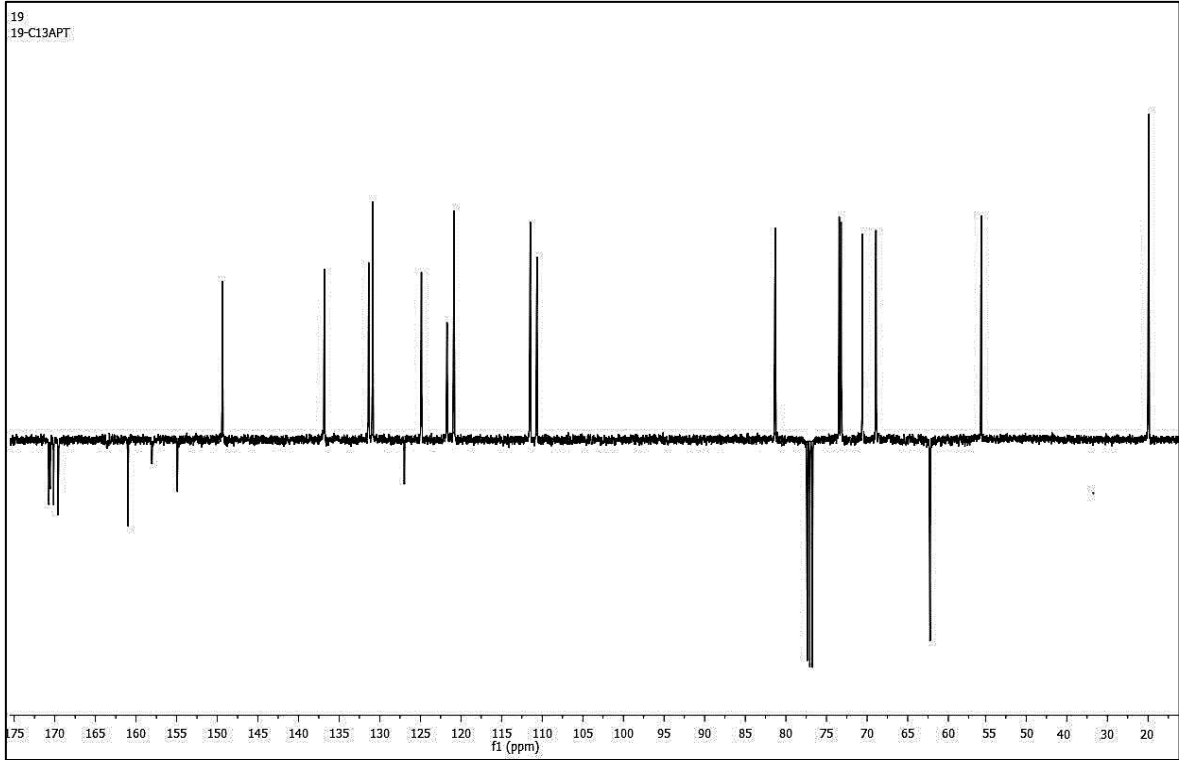


Ek Şekil 158. 18 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

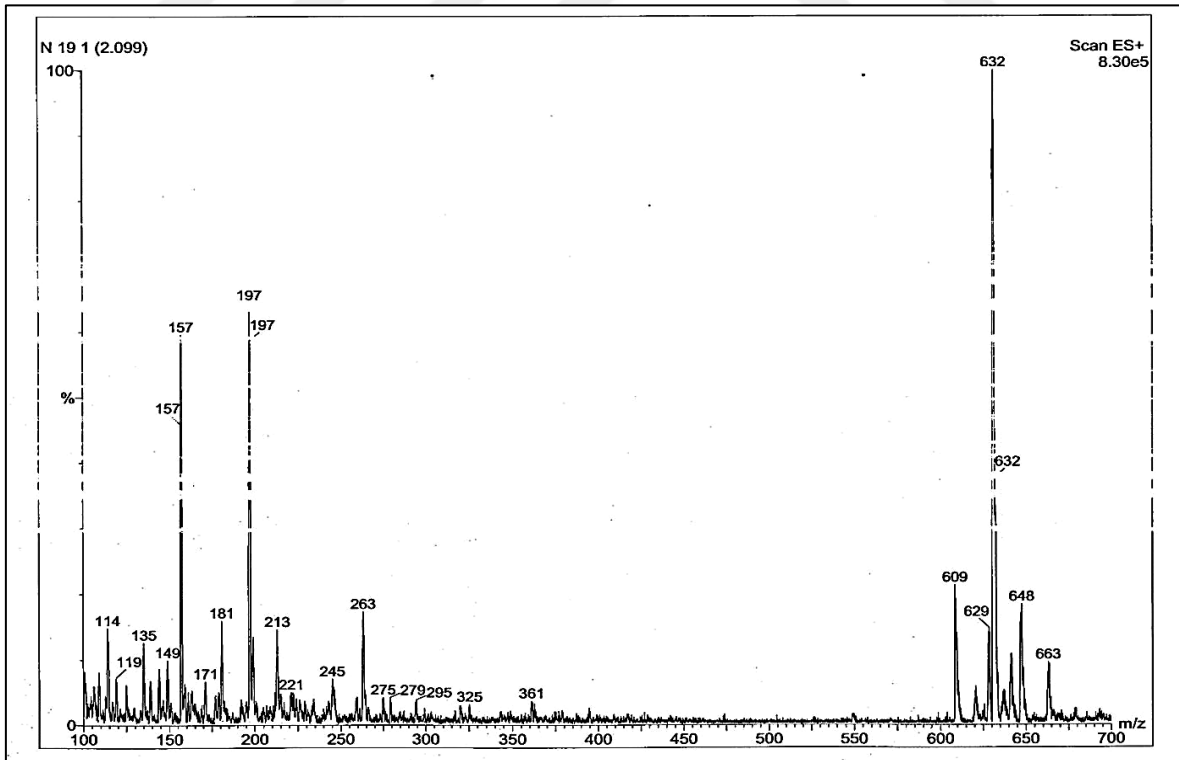


Ek Şekil 159. 18 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

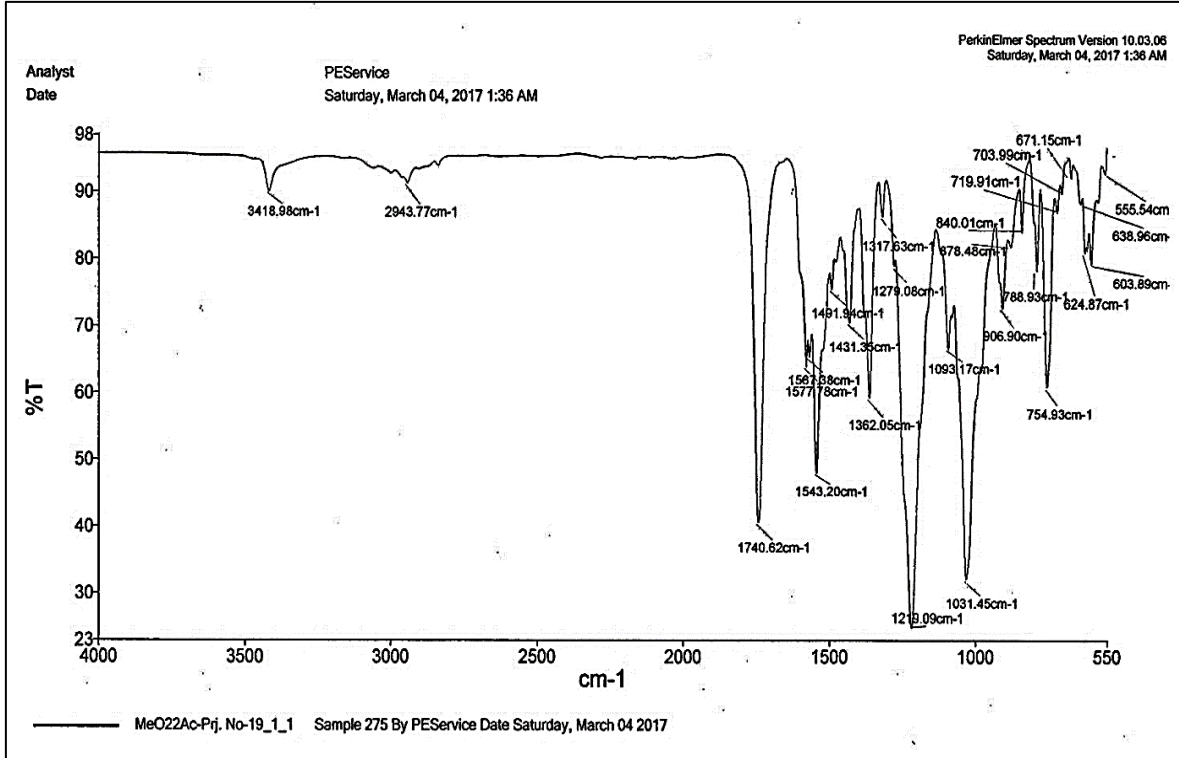
Ek Şekil 160. 19 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



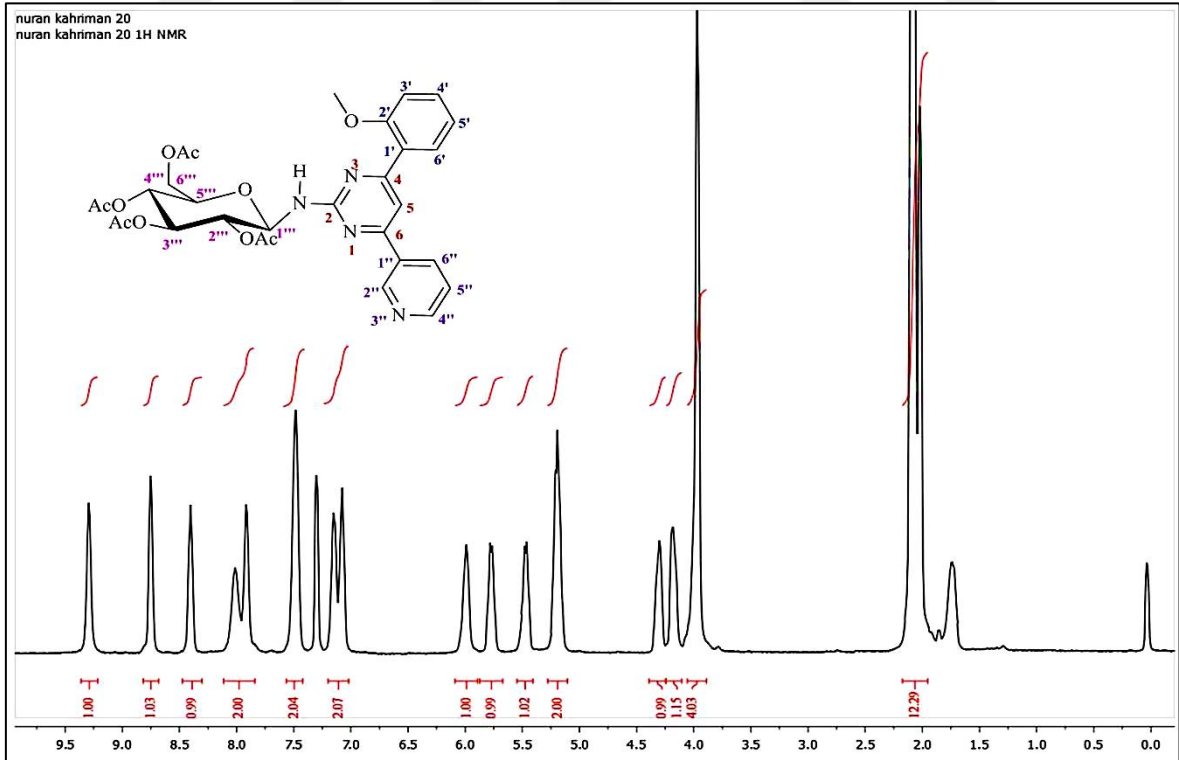
Ek Şekil 161. 19 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $CDCl_3$

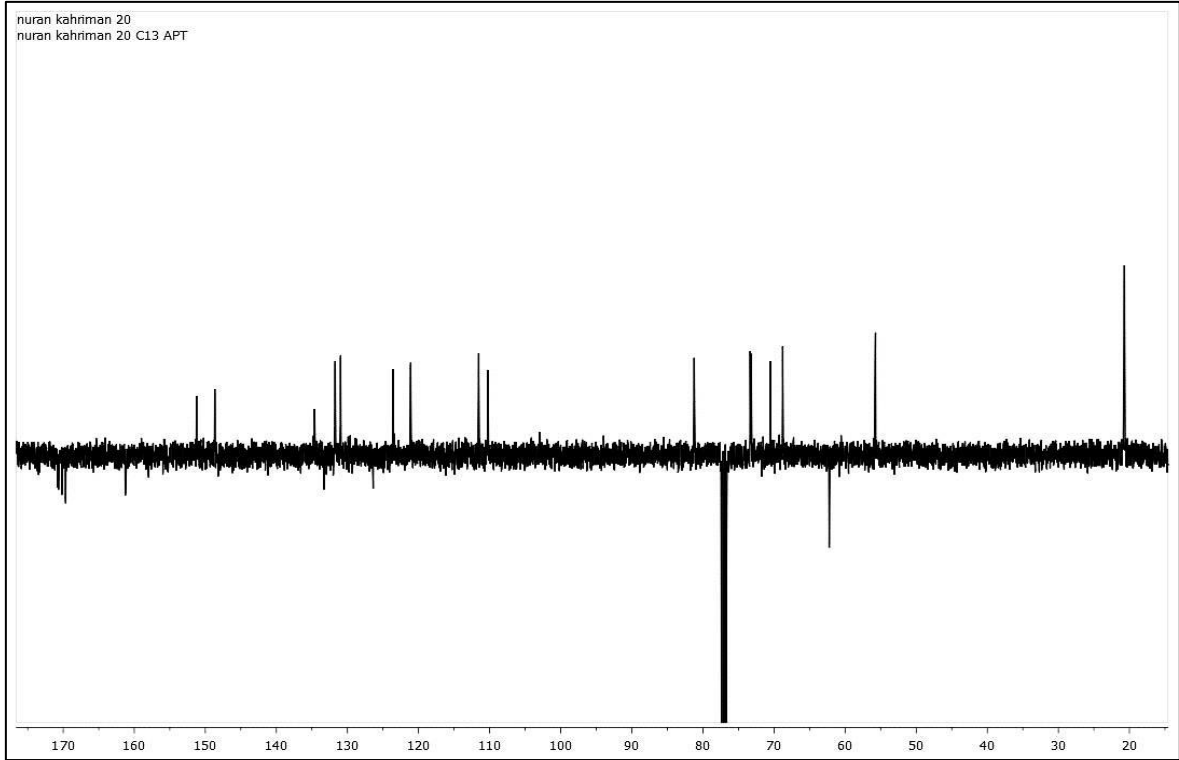


Ek Şekil 162. 19 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

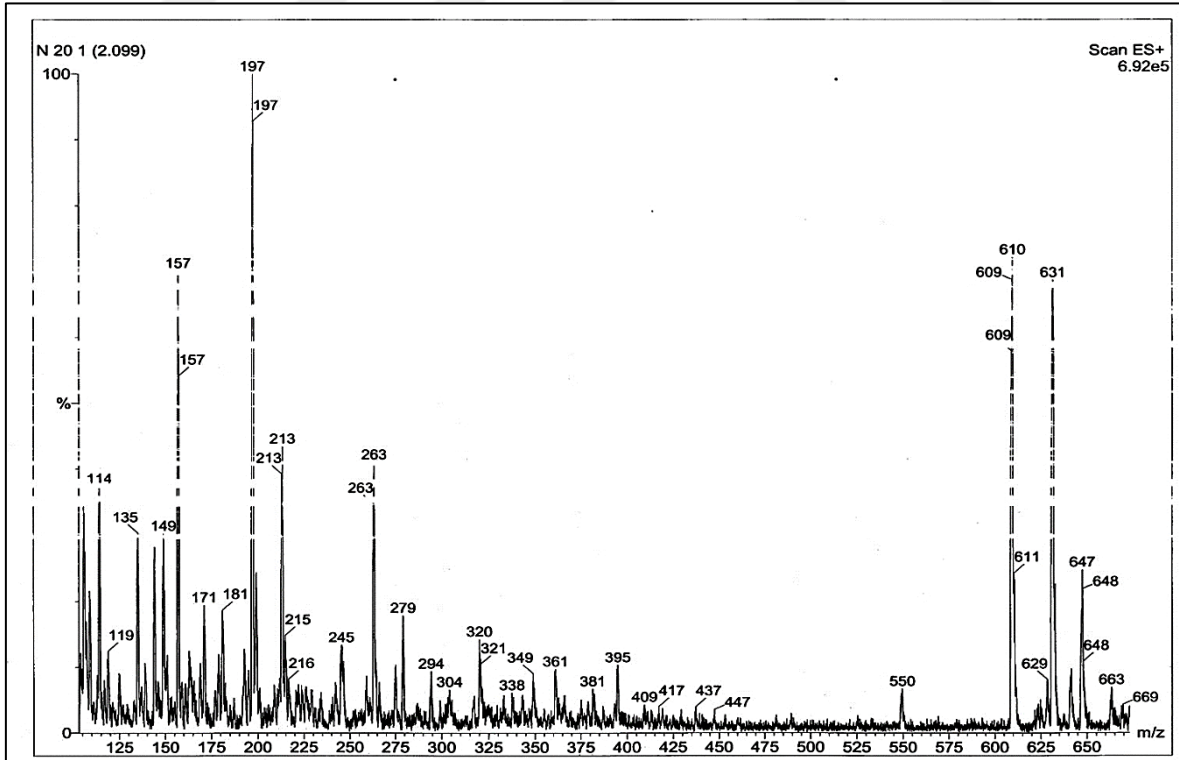


Ek Şekil 163. 19 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

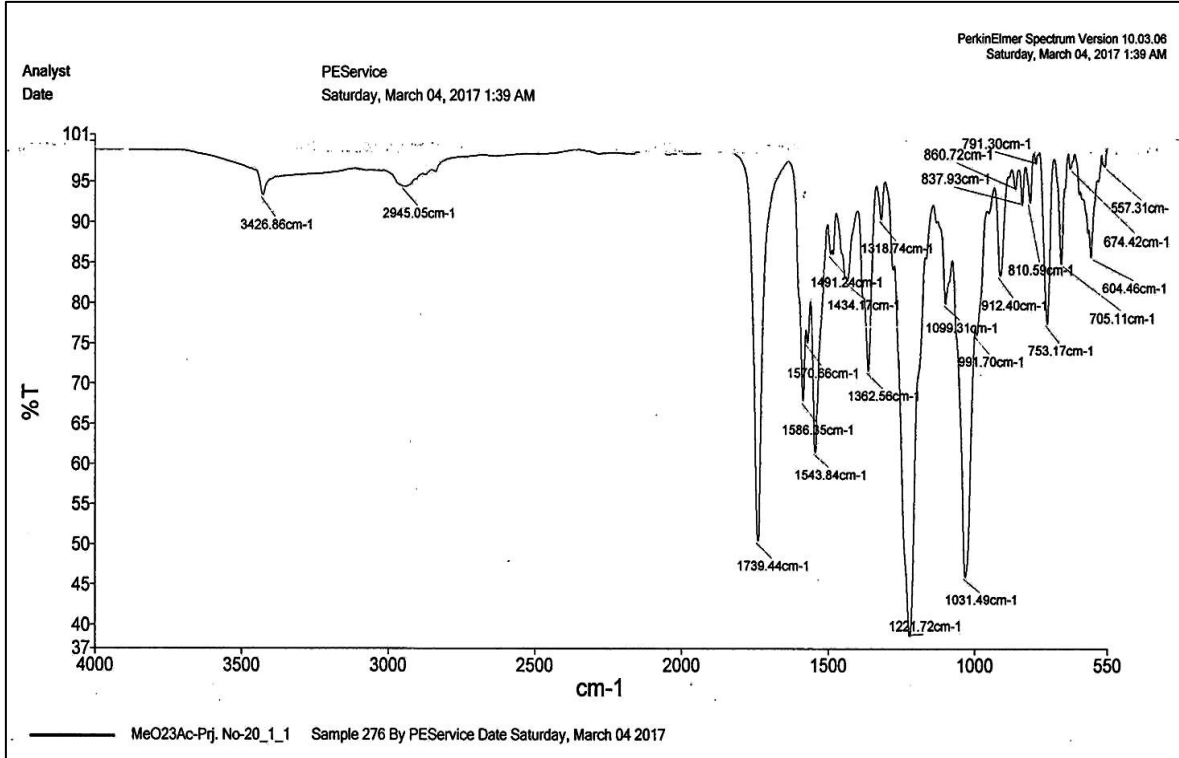
Ek Şekil 164. 20 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



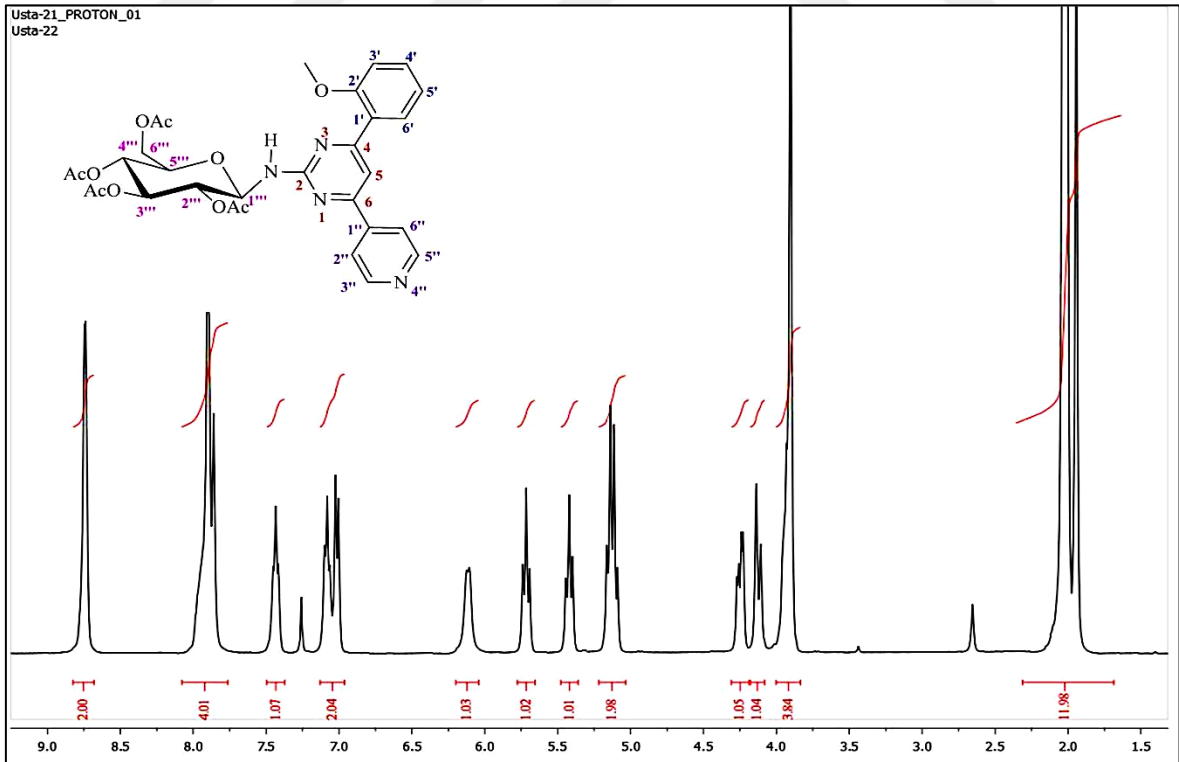
Ek Şekil 165. 20 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $CDCl_3$

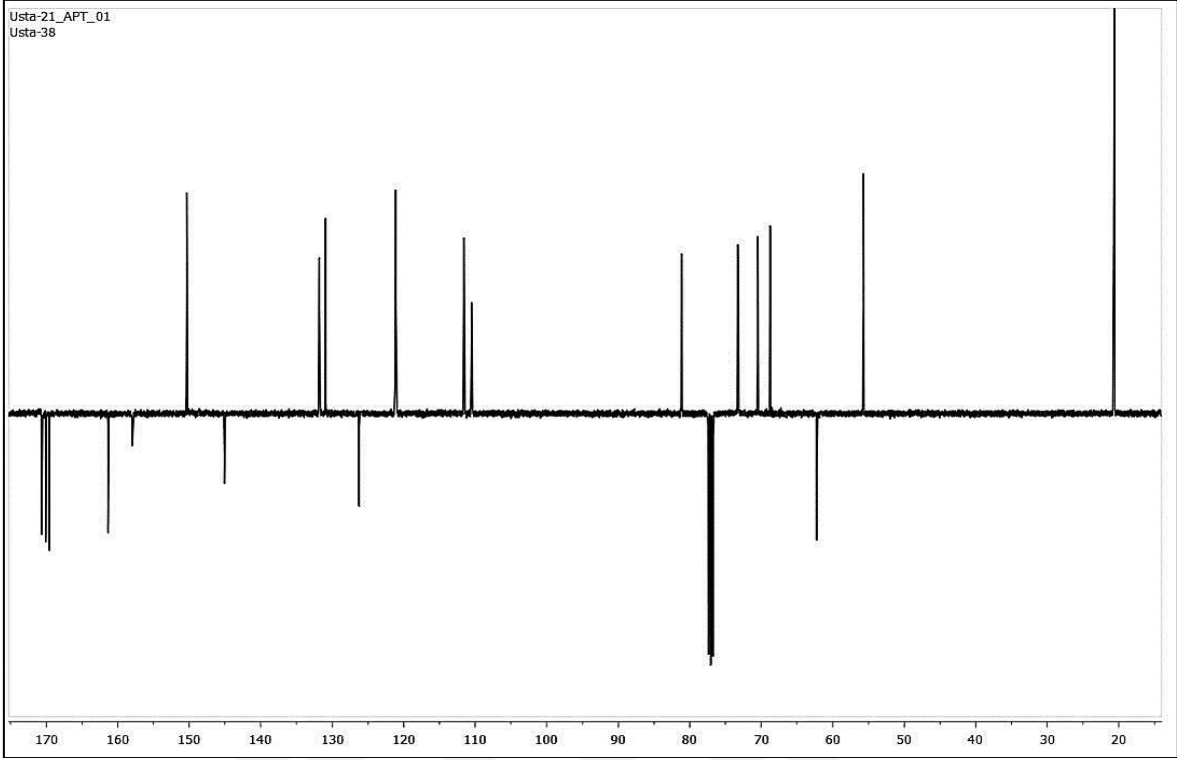


Ek Şekil 166. 20 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

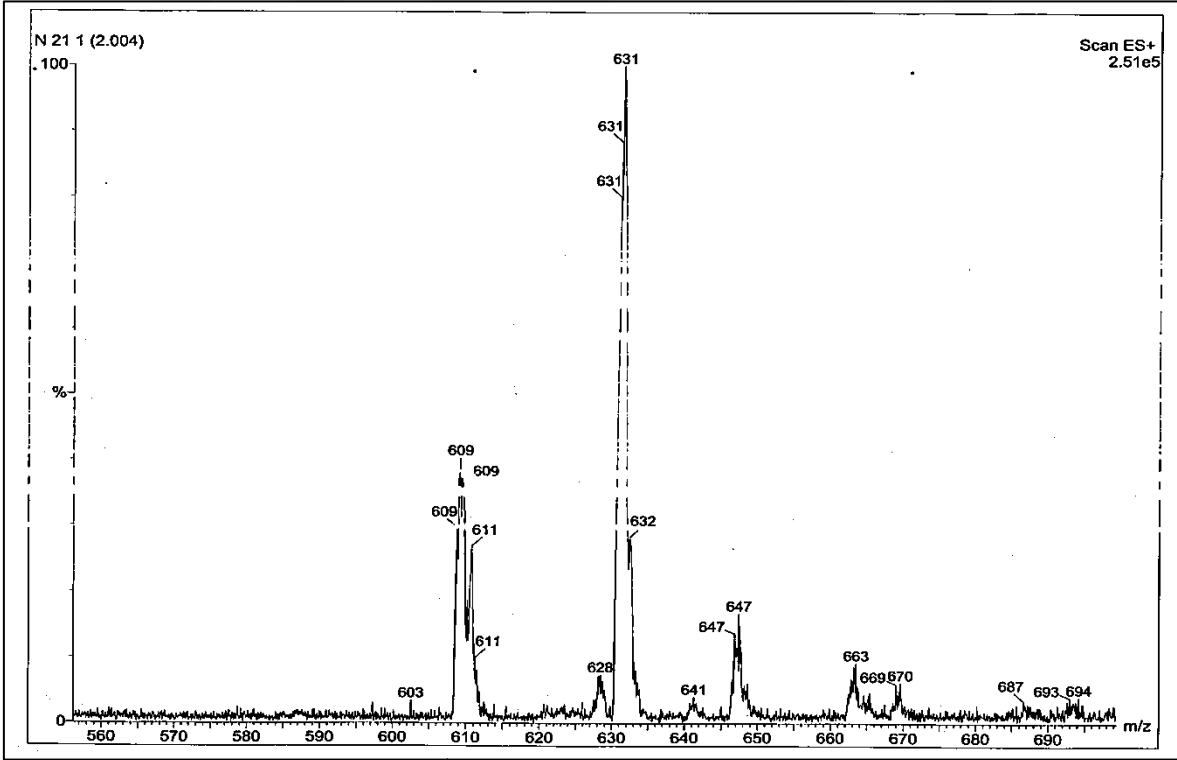


Ek Şekil 167. 20 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

Ek Şekil 168. 21 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

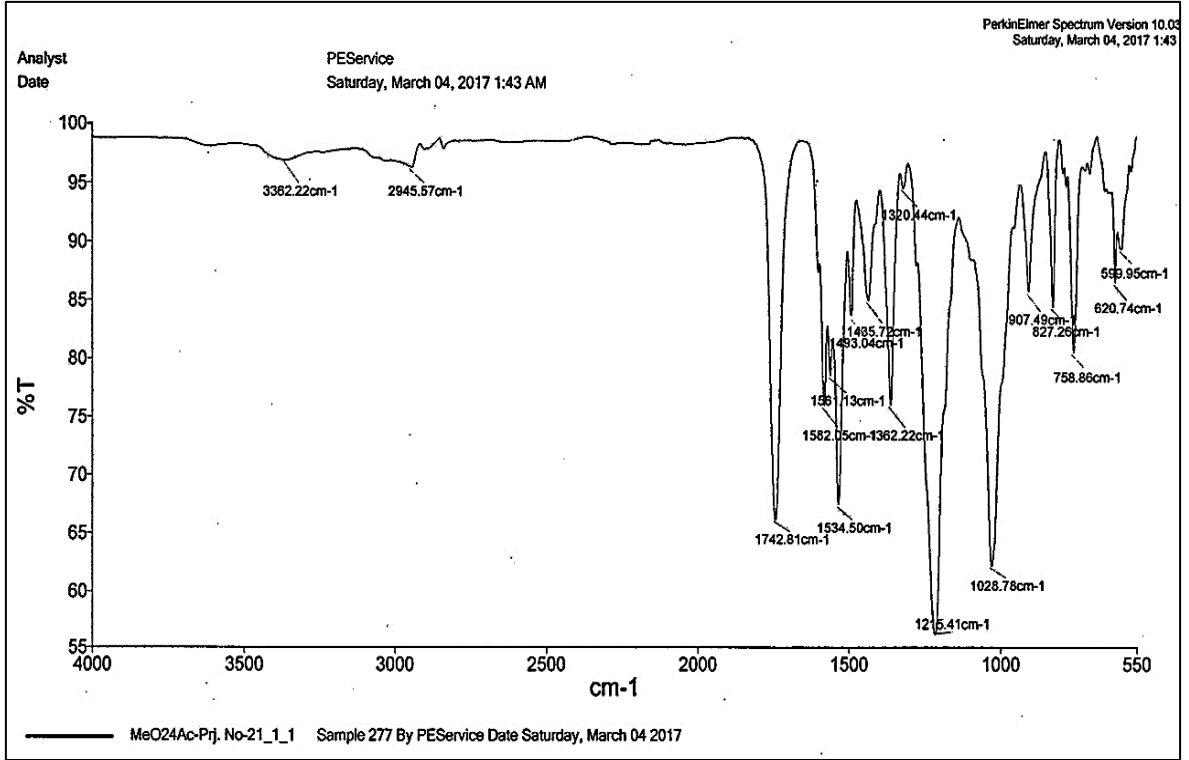


Ek Şekil 169. 21 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $CDCl_3$

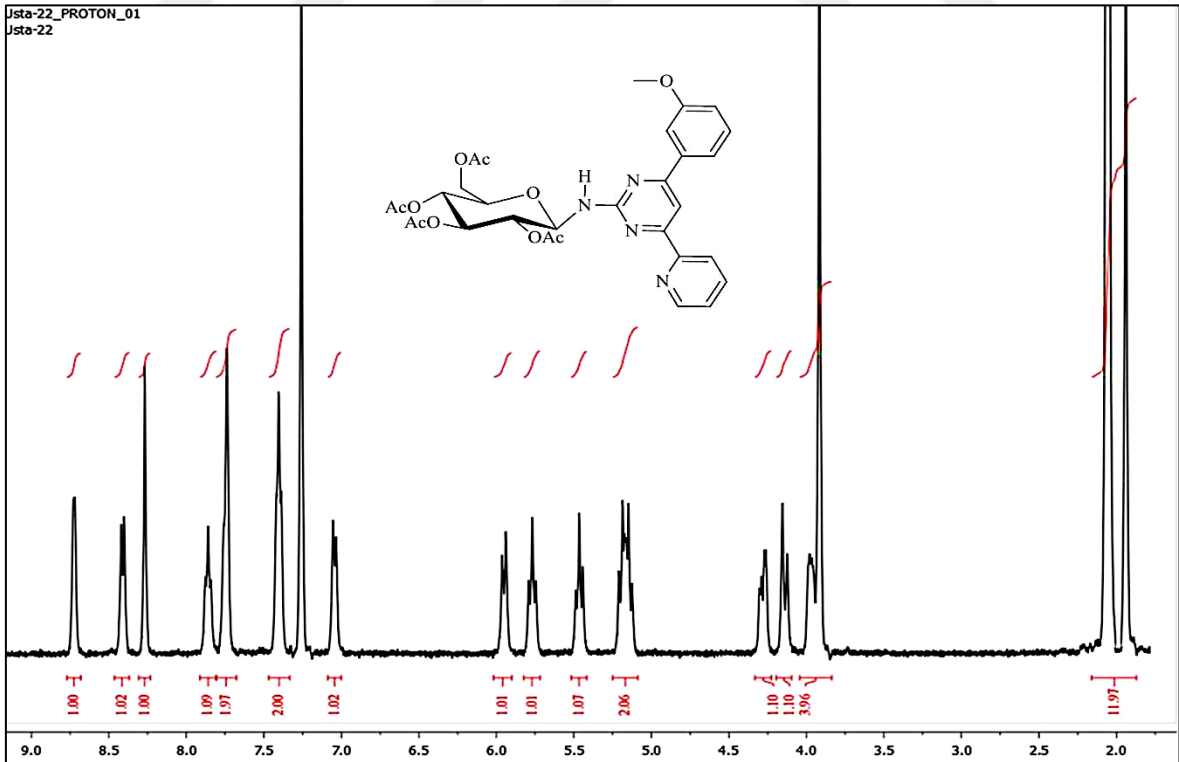


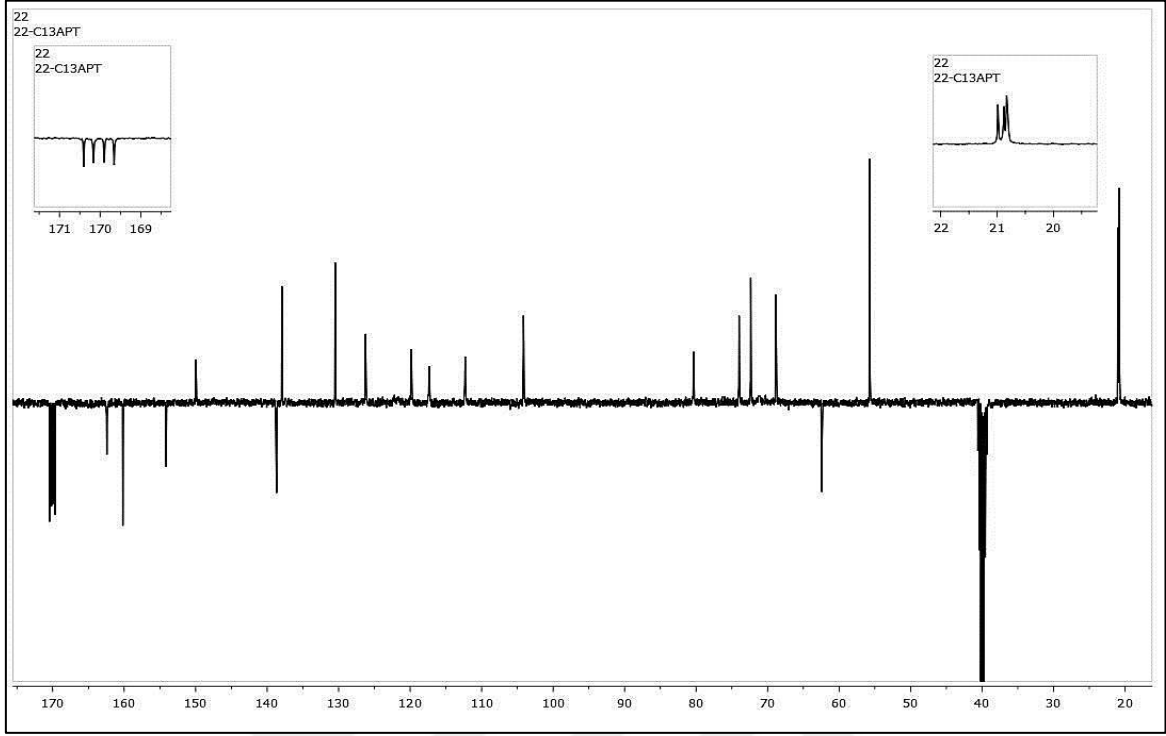
Ek Şekil 170. 21 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



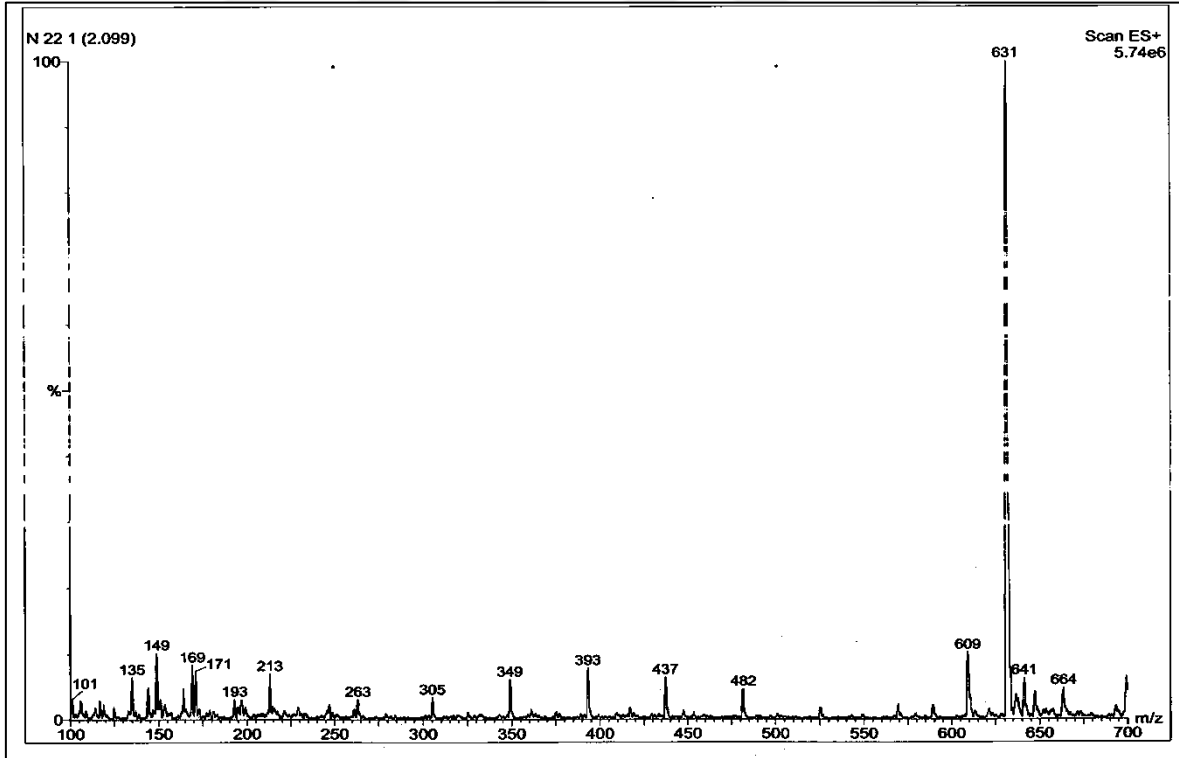


Ek Şekil 171. 21 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

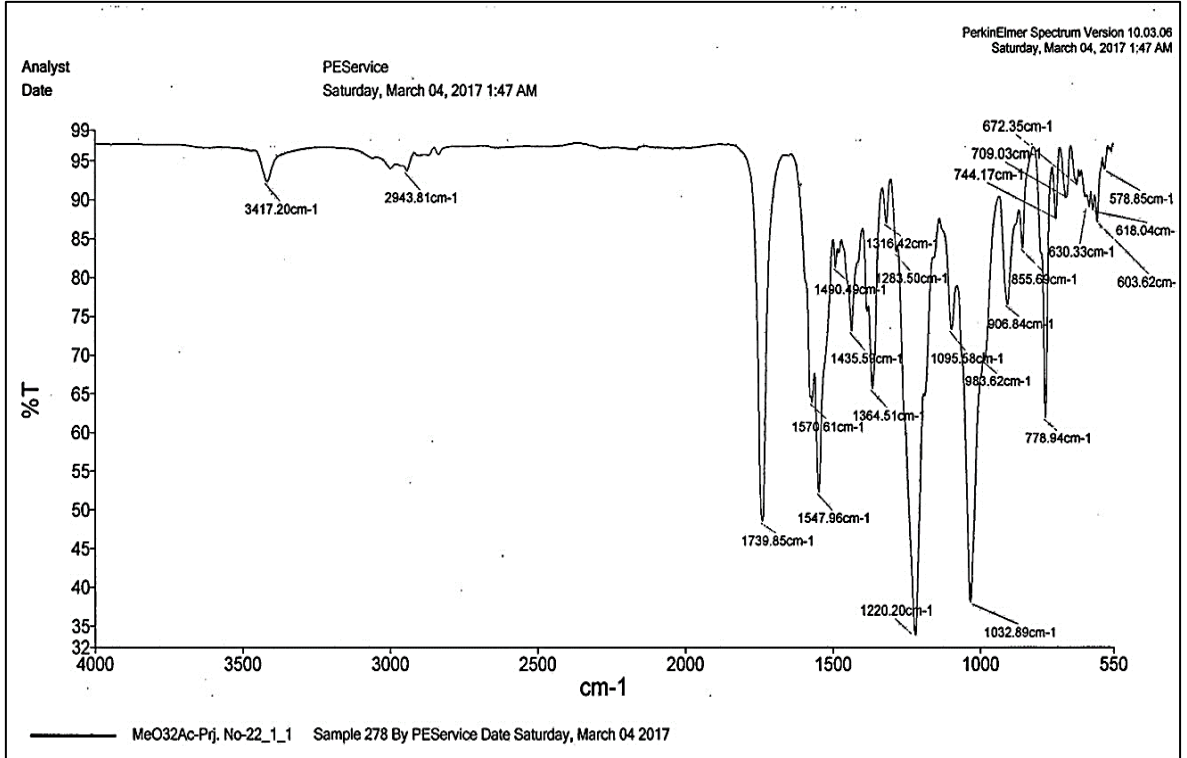
Ek Şekil 172. 22 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



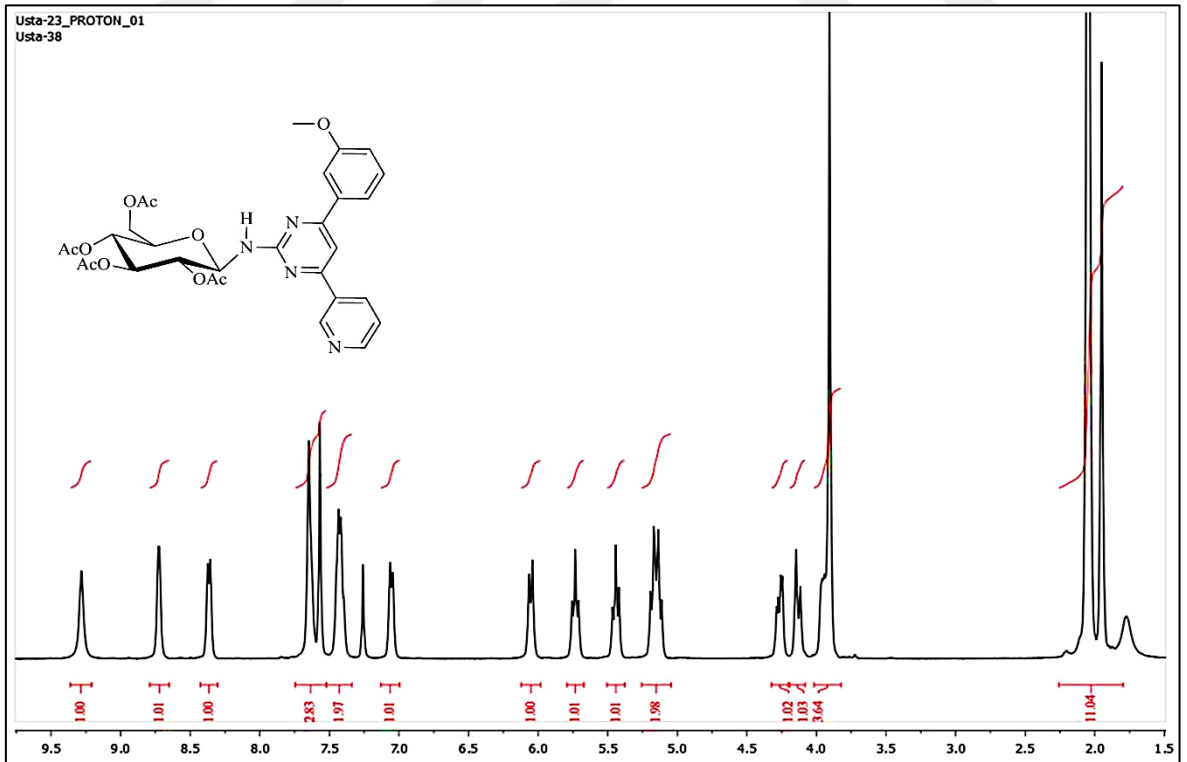
Ek Şekil 173. 22 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

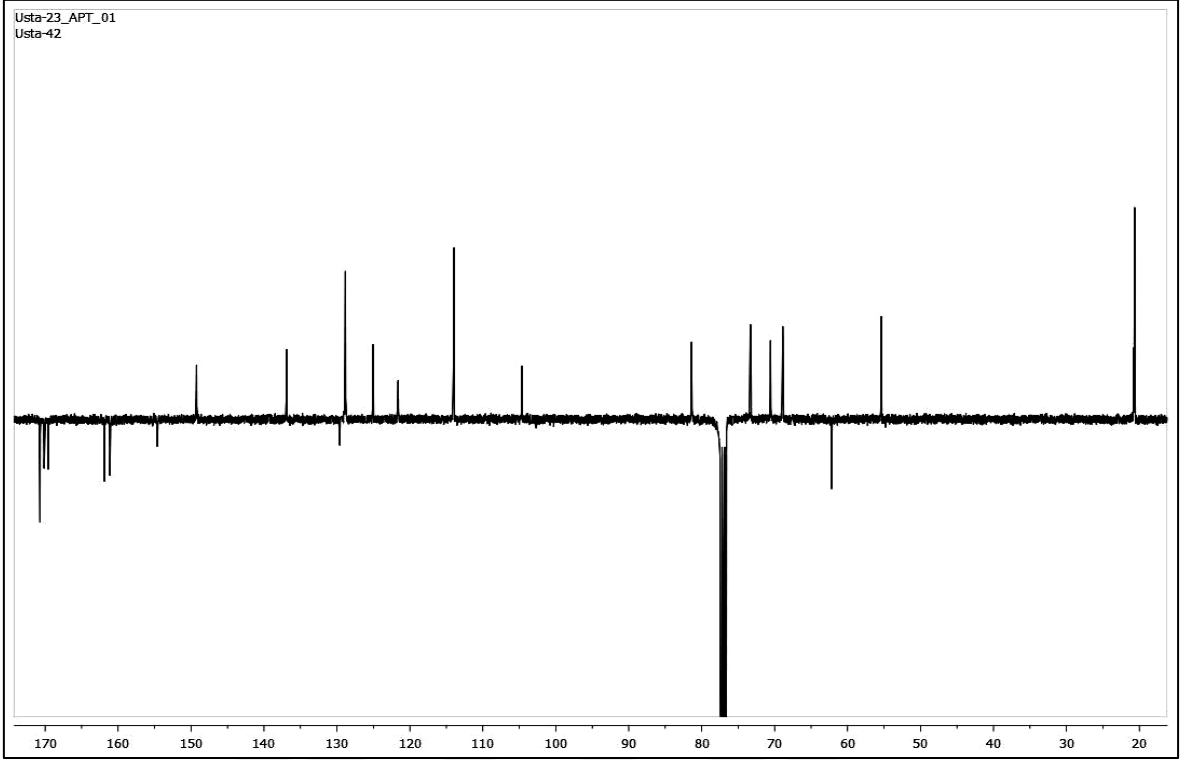


Ek Şekil 174. 22 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

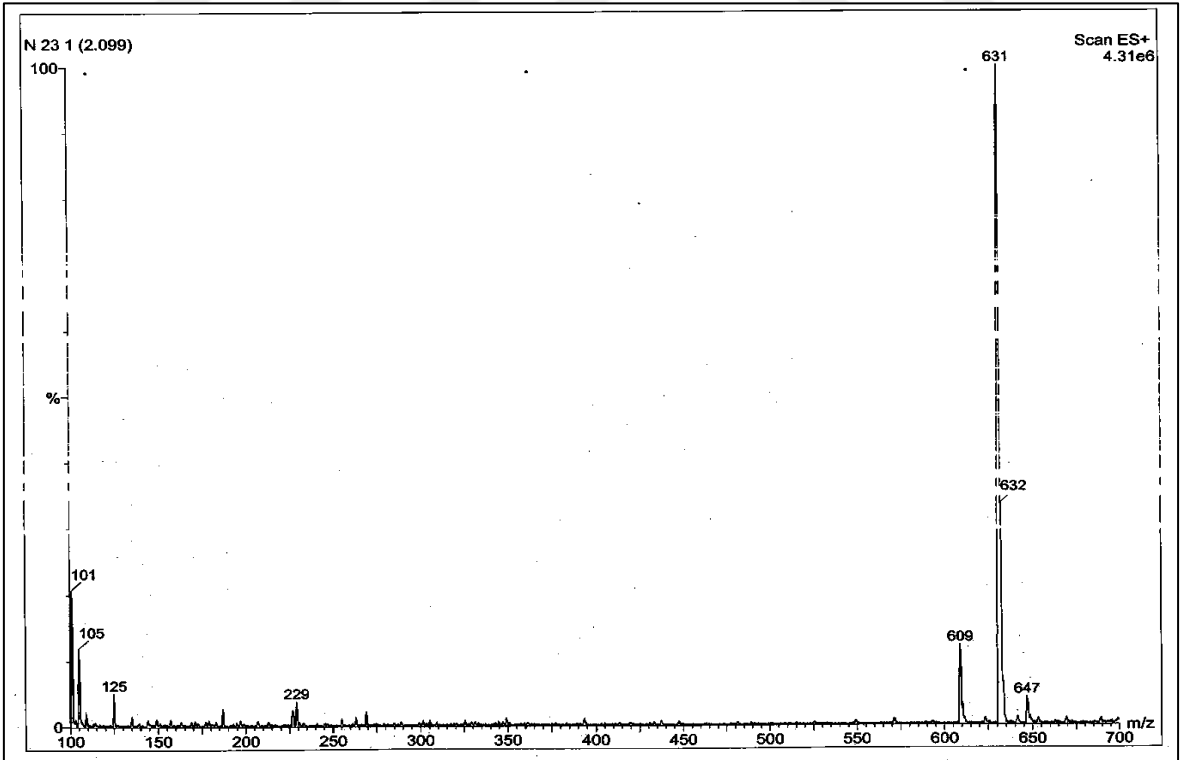


Ek Şekil 175. 22 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

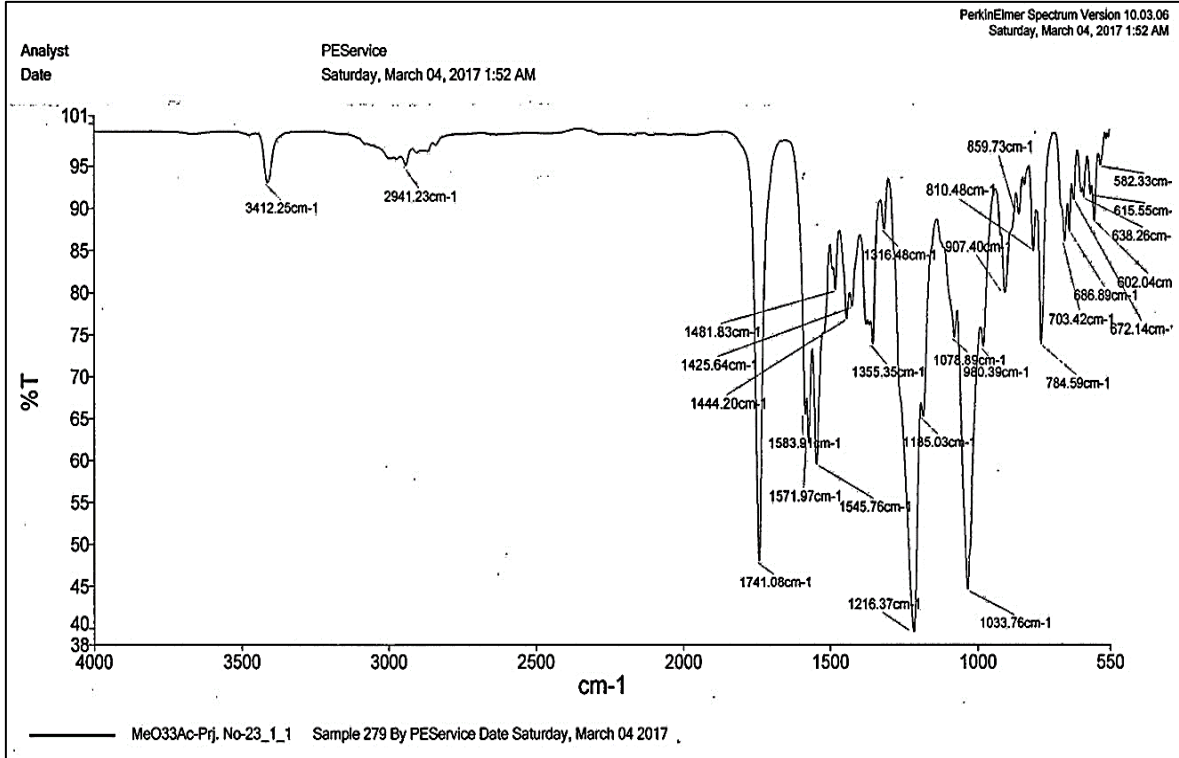
Ek Şekil 176. 23 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$



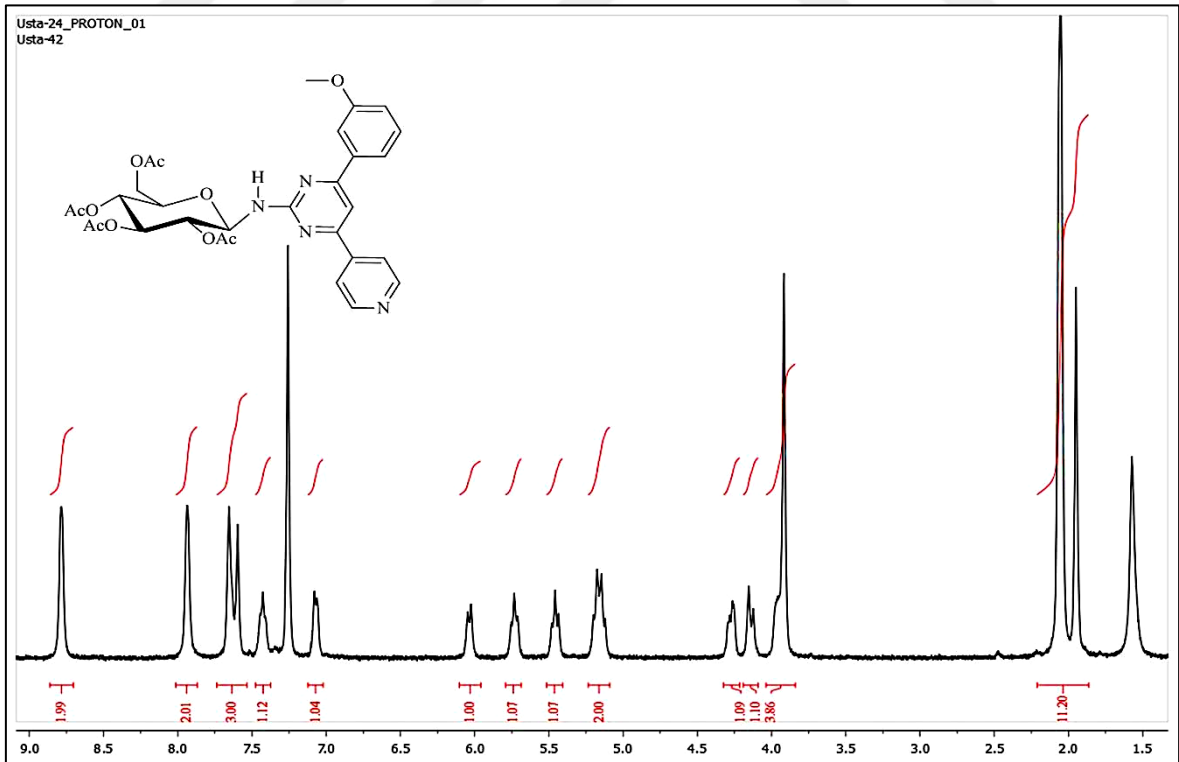
Ek Şekil 177. 23 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

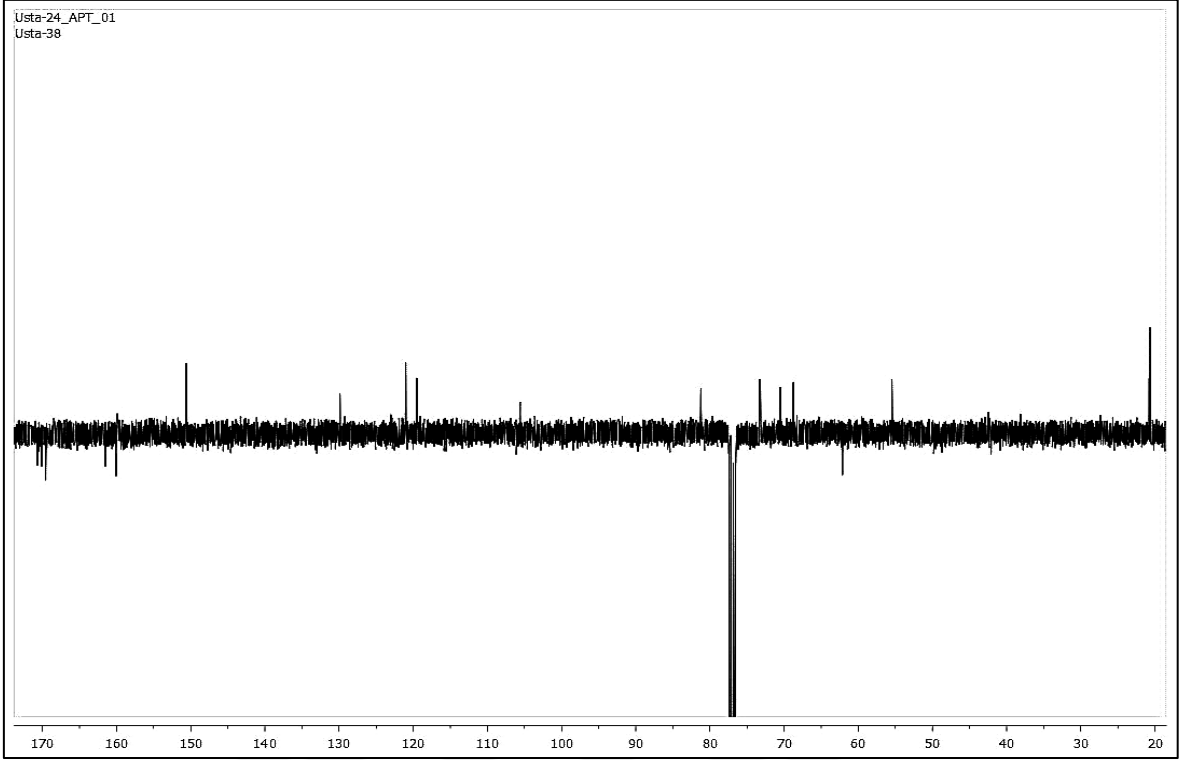


Ek Şekil 178. 23 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

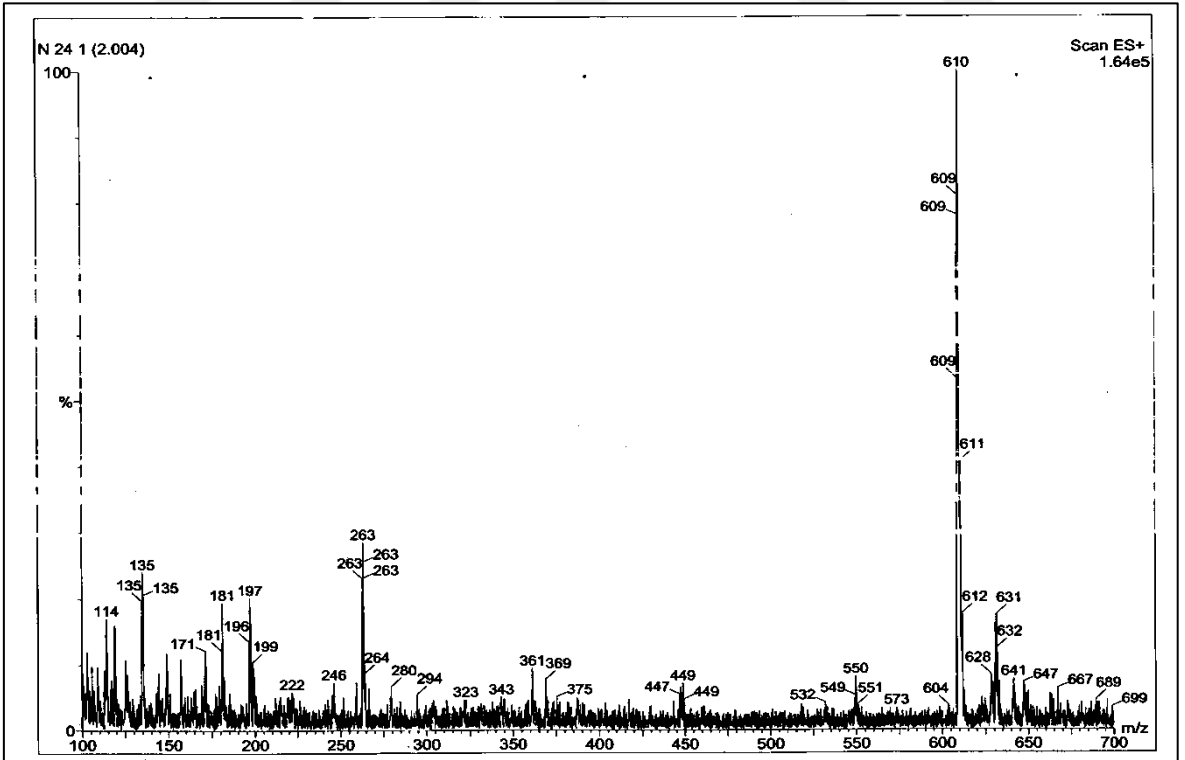


Ek Şekil 179. 23 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

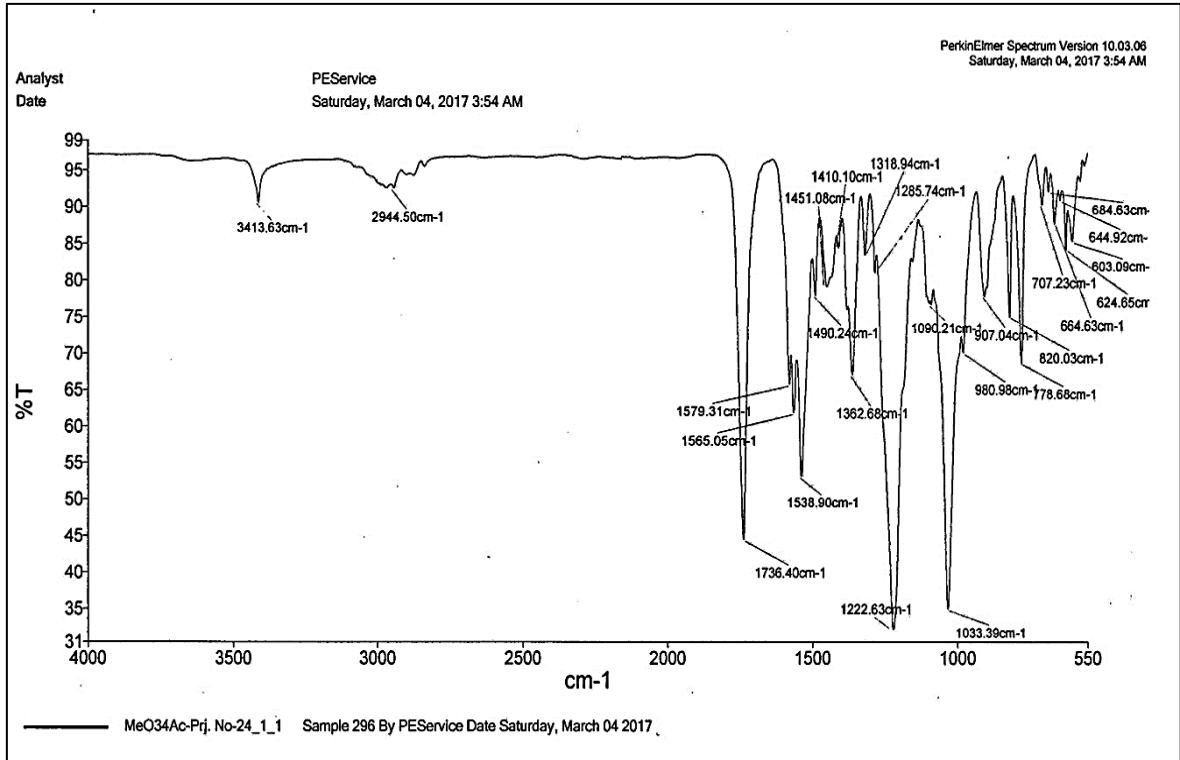
Ek Şekil 180. 24 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



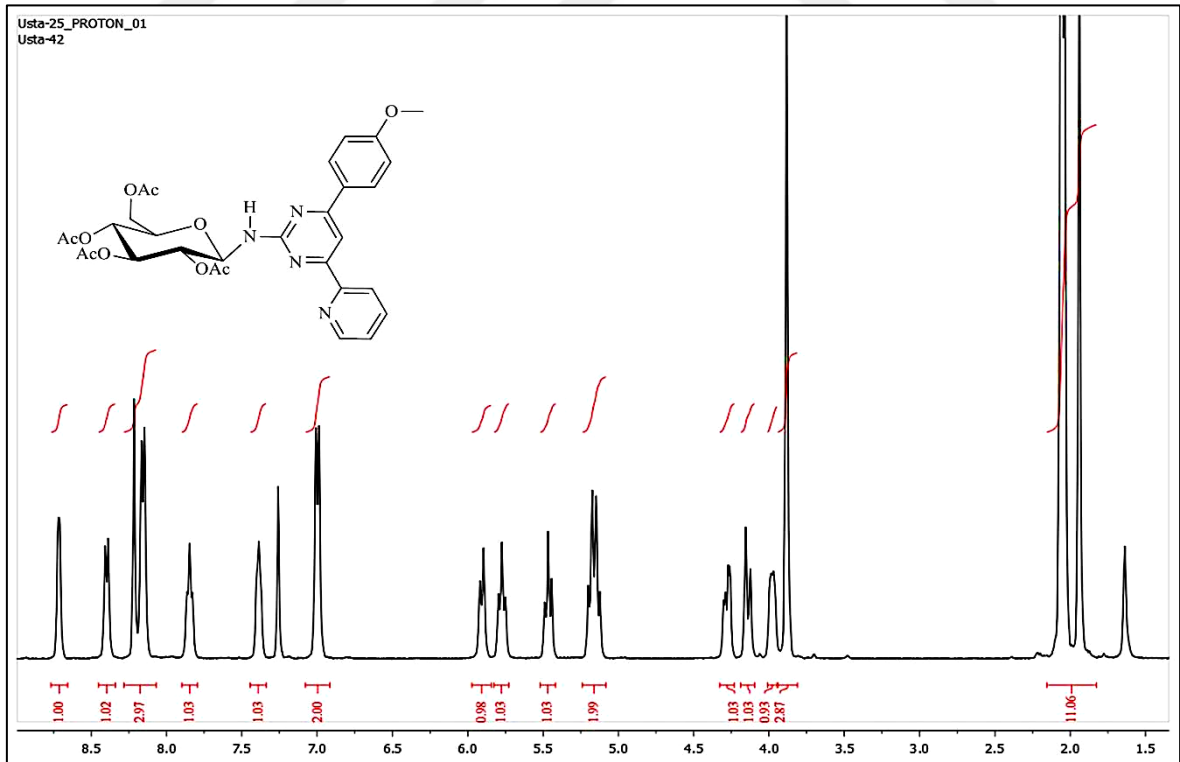
Ek Şekil 181. 24 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $CDCl_3$



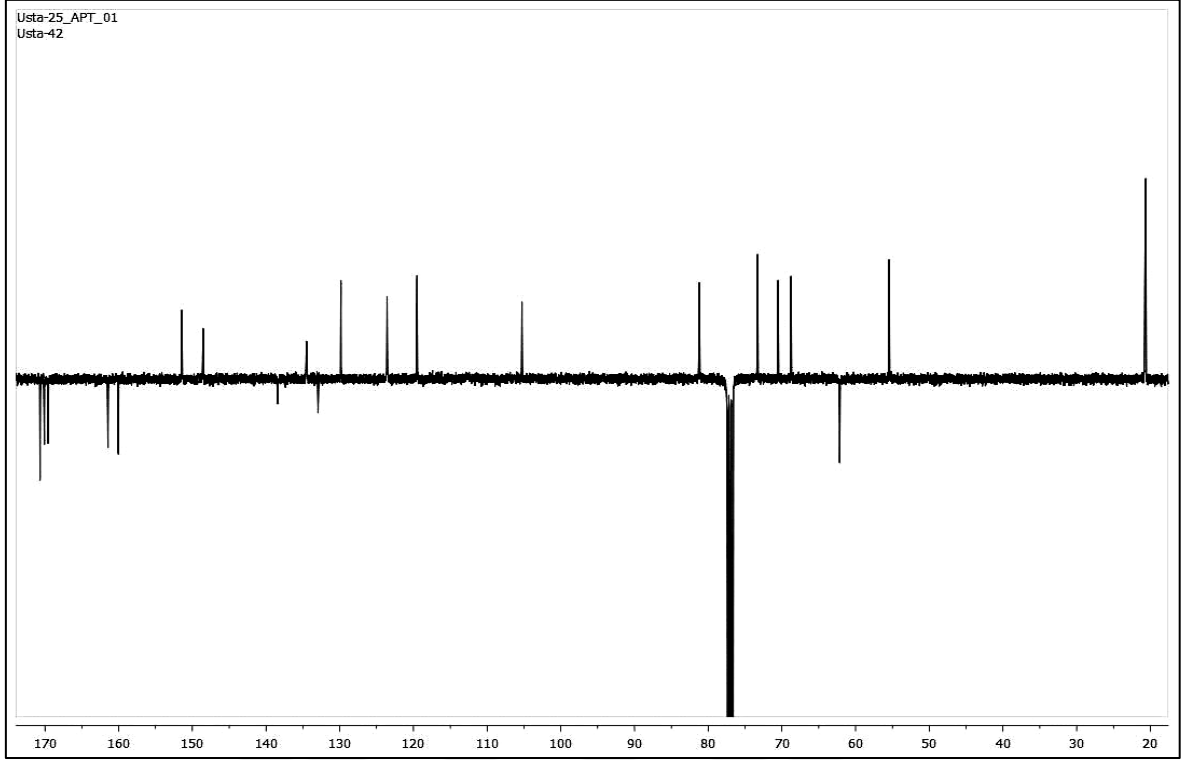
Ek Şekil 182. 24 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



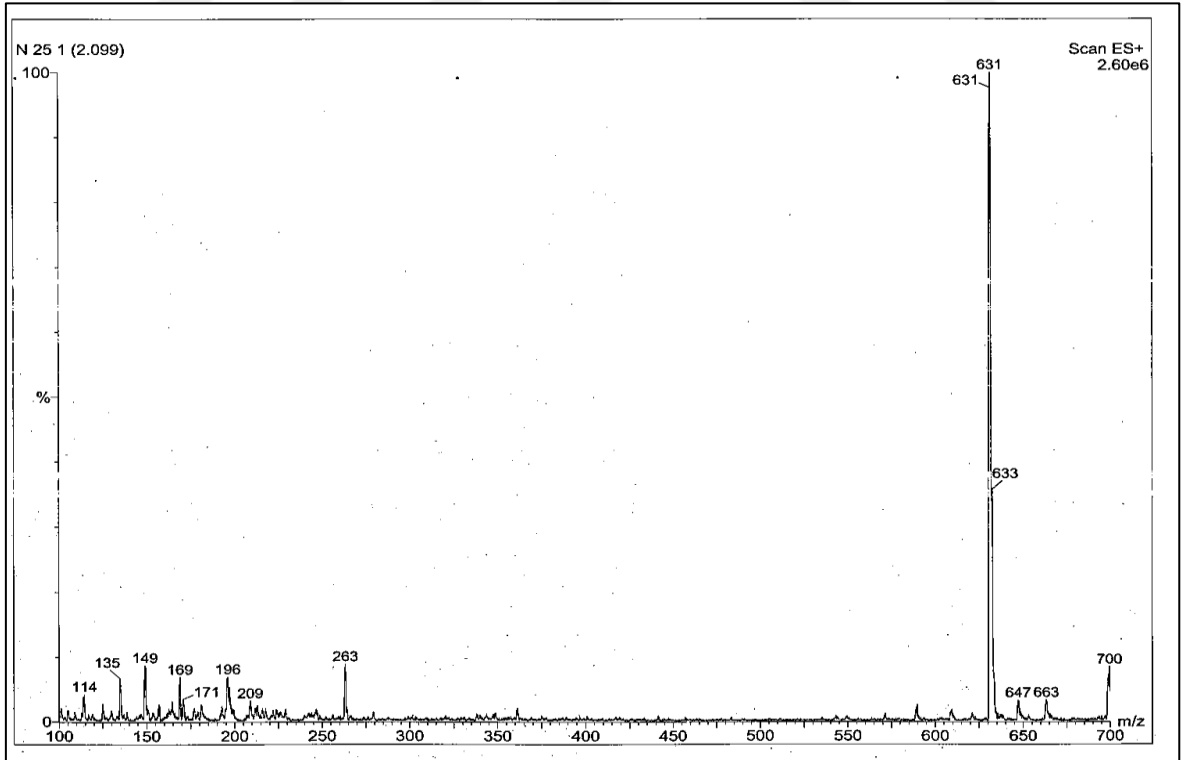
Ek Şekil 183. 24 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 184. 25 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

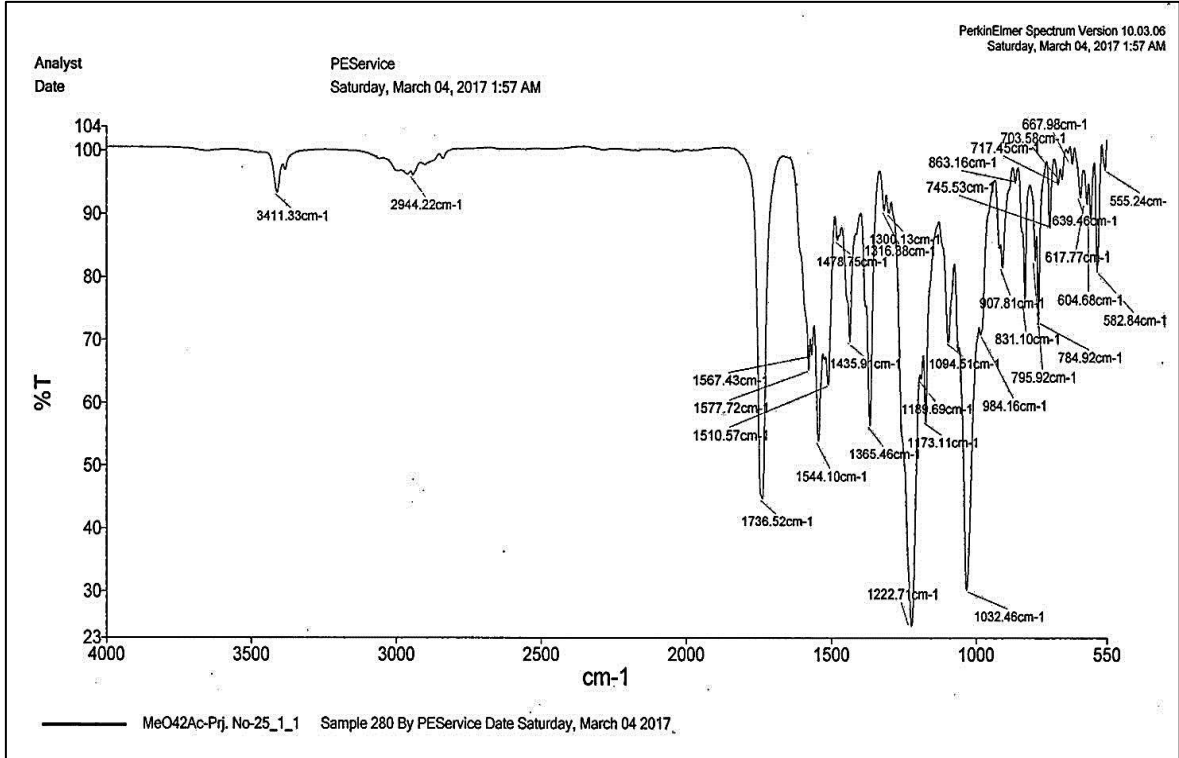


Ek Şekil 185. 25 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

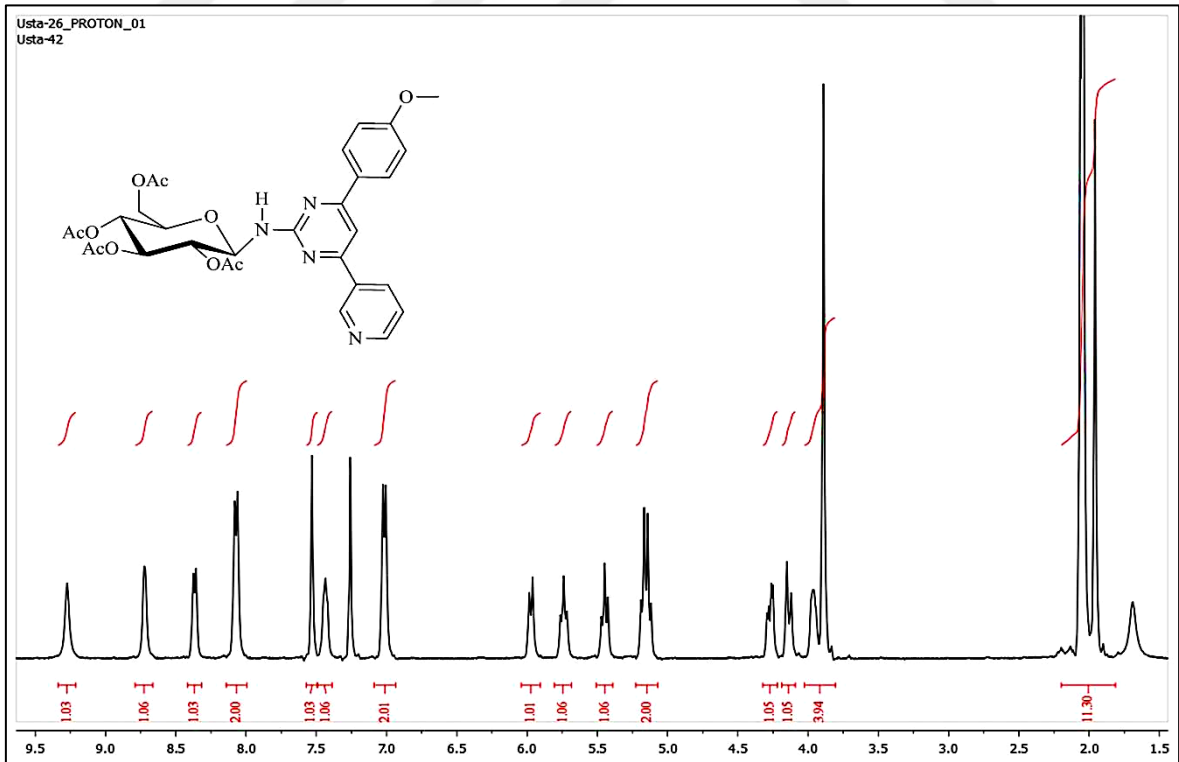


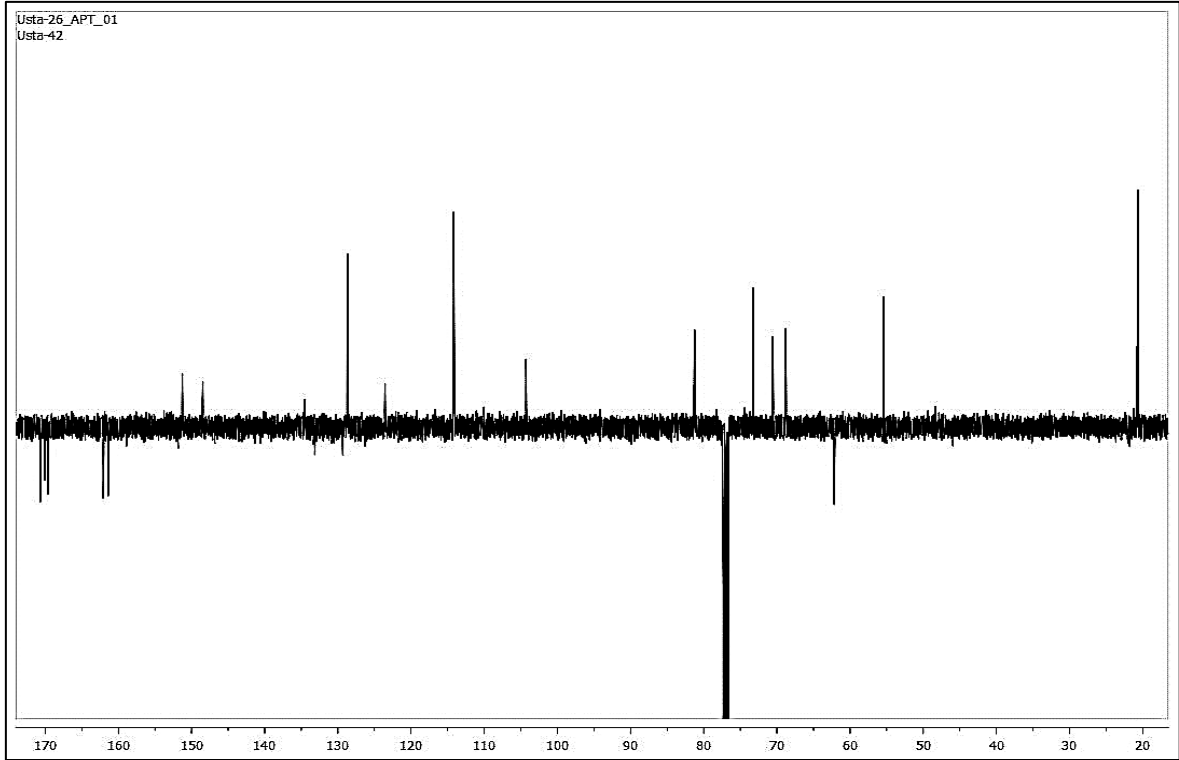
Ek Şekil 186. 25 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



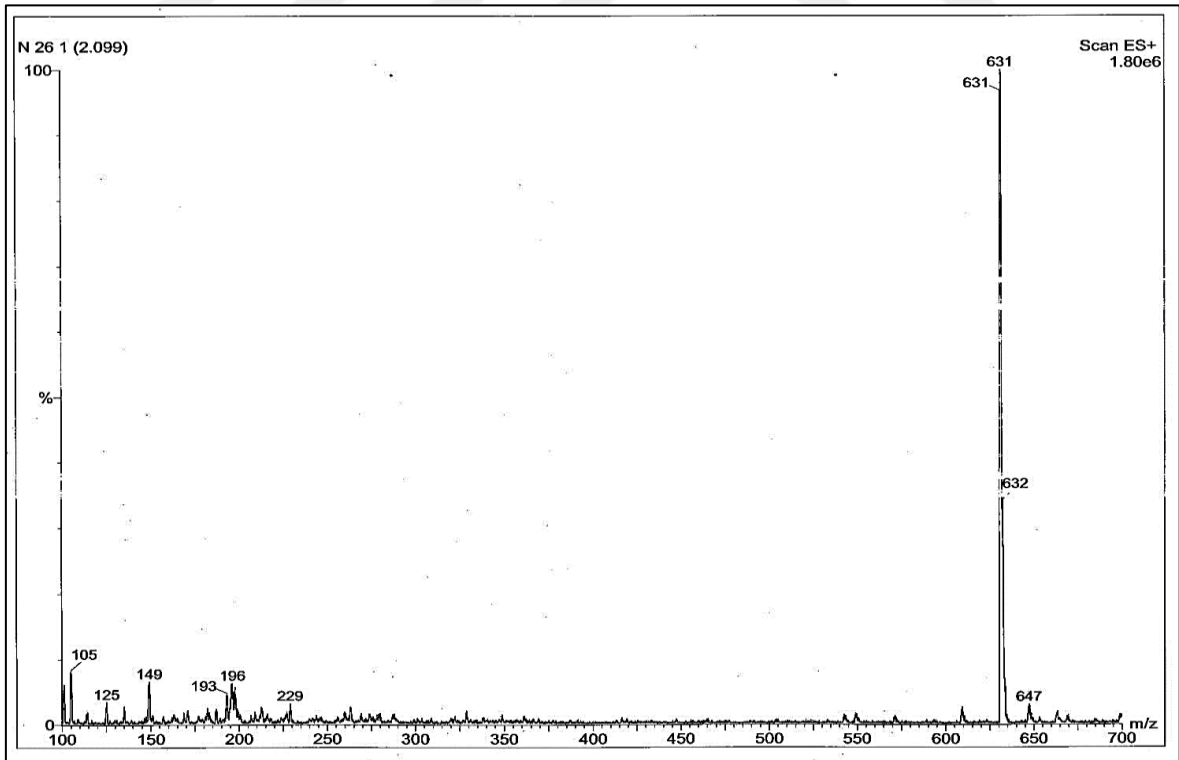


Ek Şekil 187. 25 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

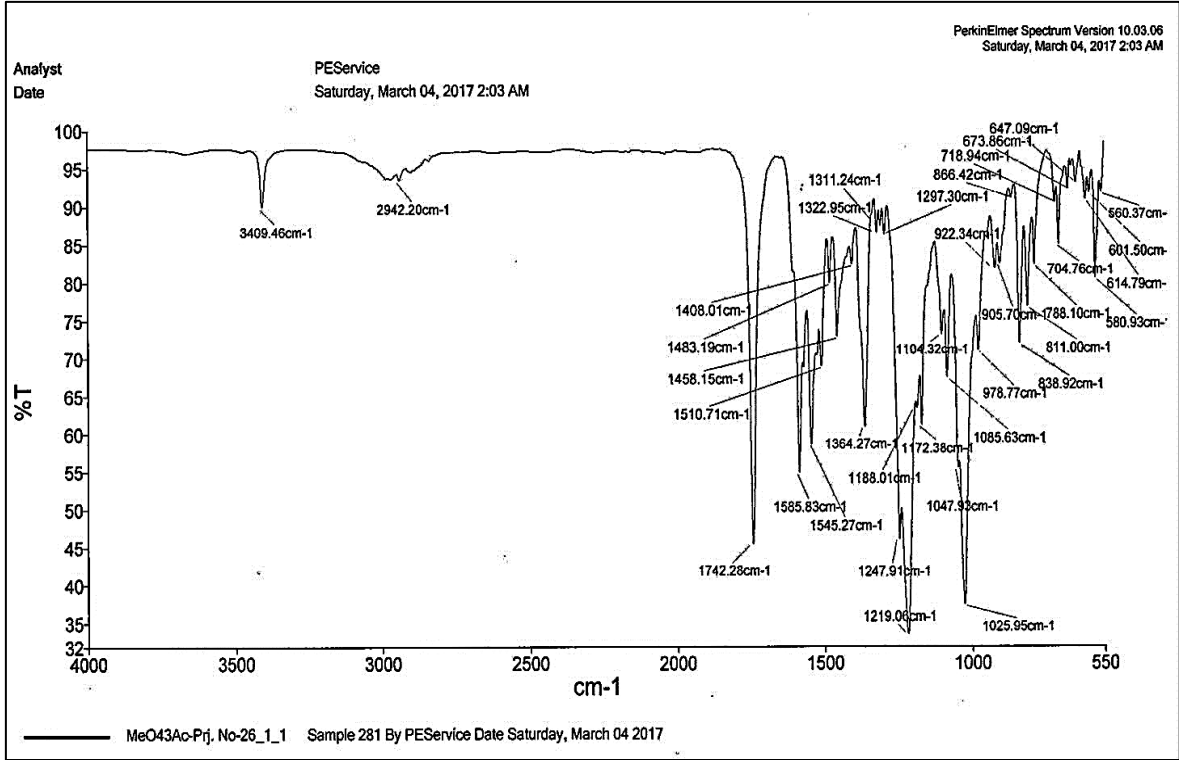
Ek Şekil 188. 26 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



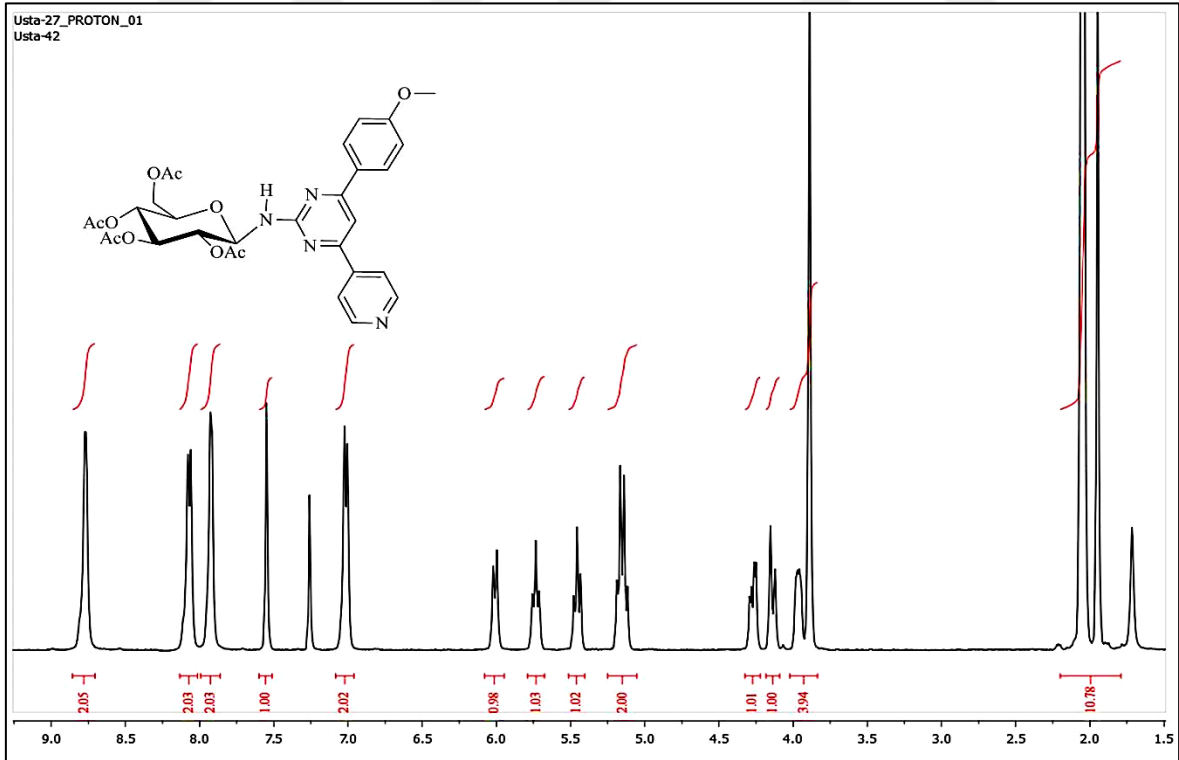
Ek Şekil 189. 26 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

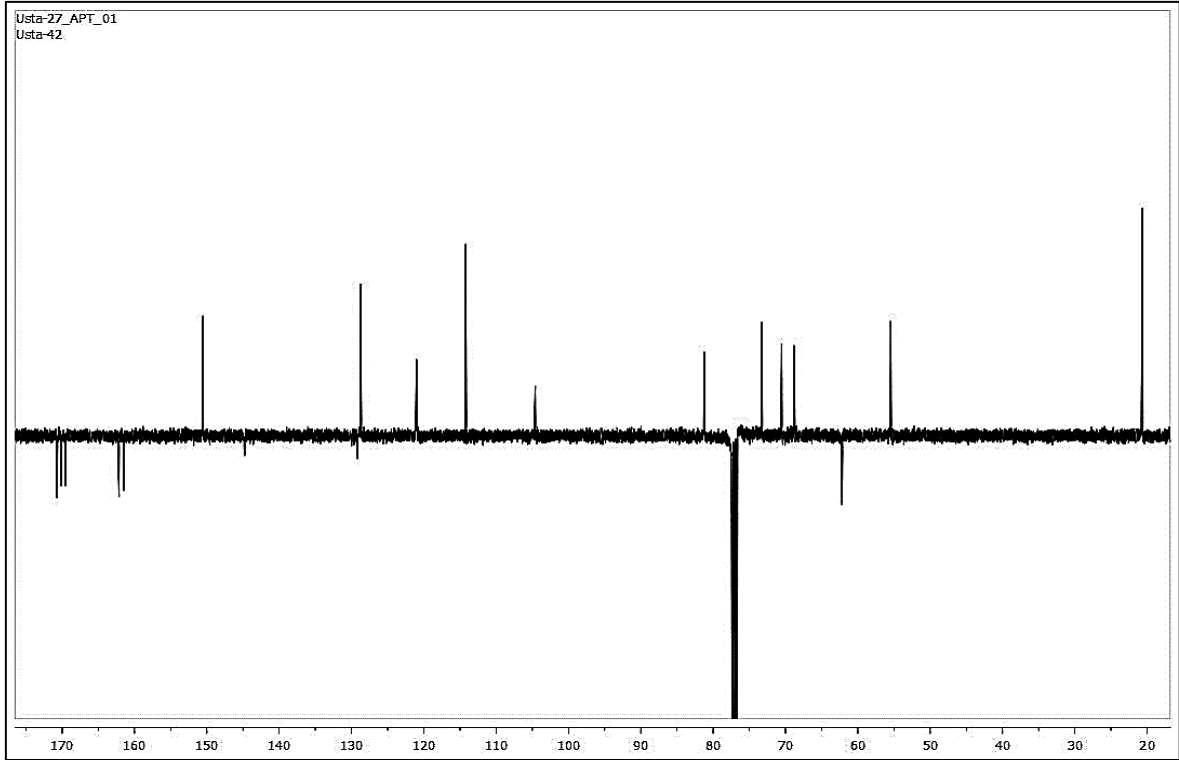


Ek Şekil 190. 26 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu

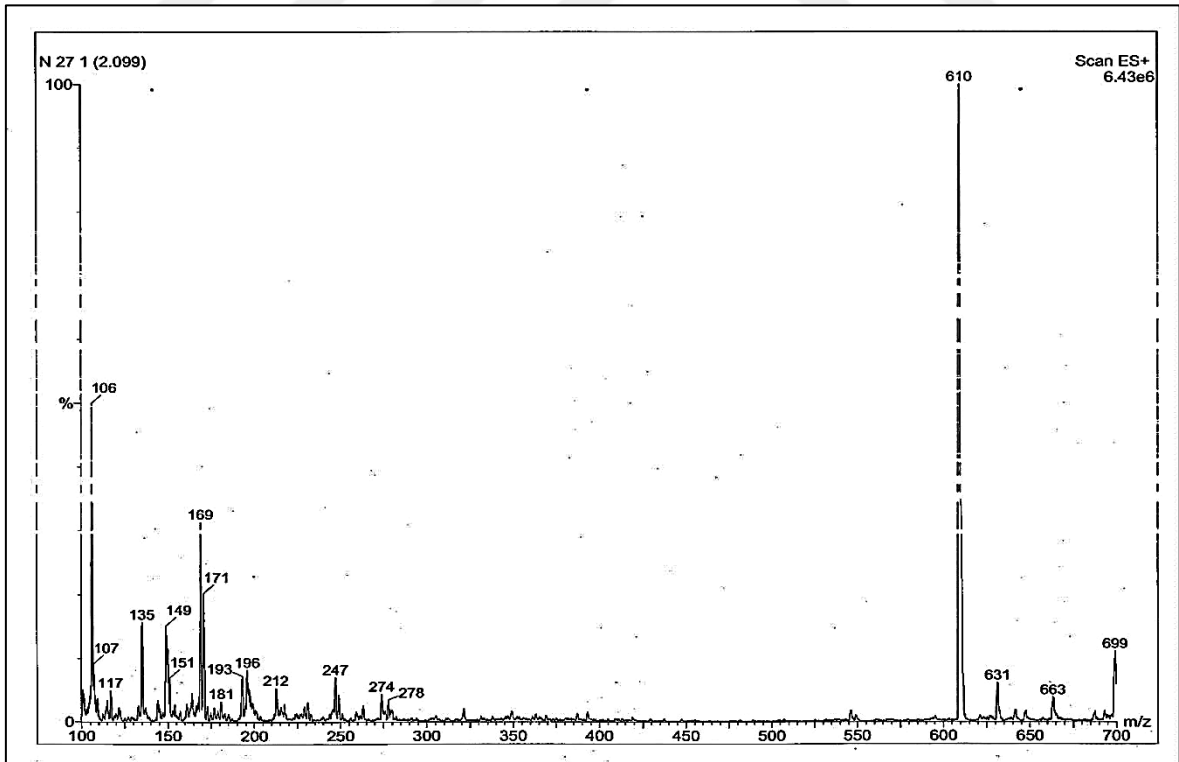


Ek Şekil 191. 26 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

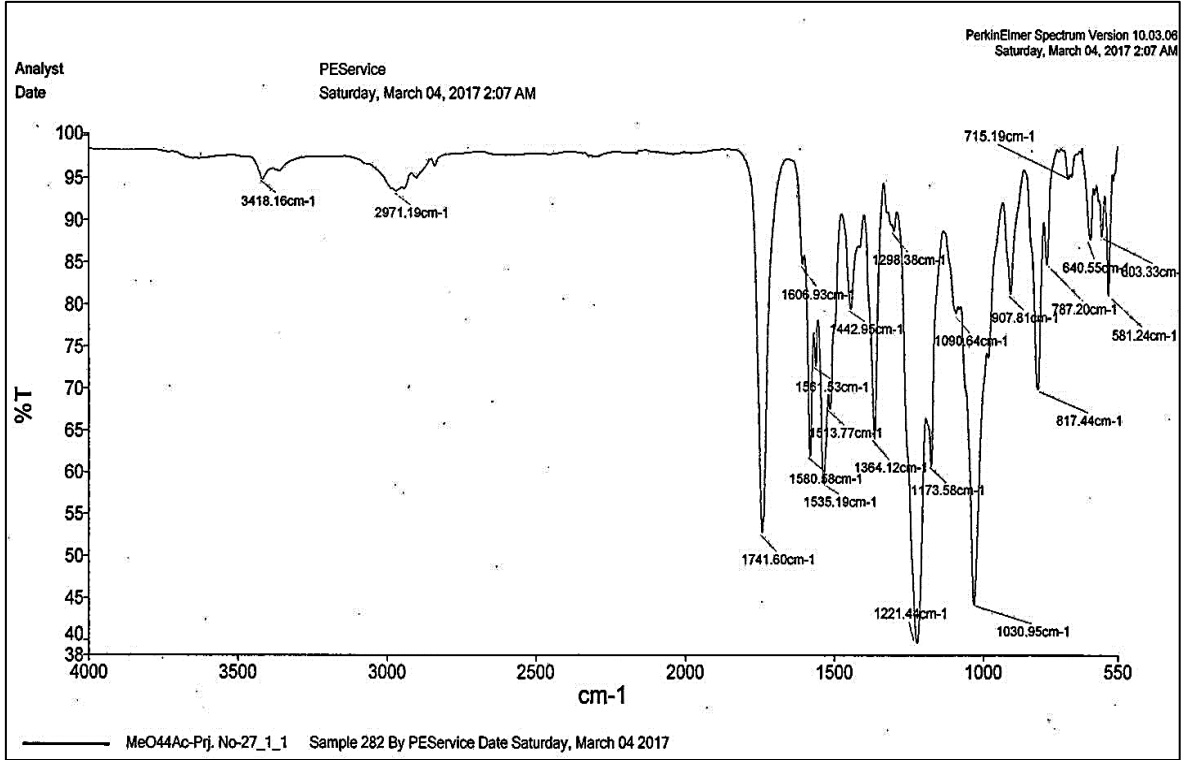
Ek Şekil 192. 27 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



Ek Şekil 193. 27 Nolu bileşiğin APT spektrumu, 100 MHz,  $CDCl_3$



Ek Şekil 194. 27 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Ek Şekil 195. 27 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

07.11.1988 yılında Trabzon'da doğdu. İlköğretimi Ülkü İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimini Trabzon Lisesi'nde tamamlamıştır. 2006 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazanmıştır. 2011 yılında bu bölümden mezun olmuş ve 2012 yılında K.T.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans eğitime başlamıştır. Bir yıl K.T.Ü. Yabancı Diller Yüksek Okulunda hazırlık okumuştur. 2015 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimine başlamıştır. 2016 yılında K.T.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans eğitimini tamamlamıştır. Yabancı dili İngilizcedir.