

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

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**2-AMİNO-4-METİLFENİL-6-PİRİDİNİLPİRİMİDİN BİLEŞİKLERİ, N-ALKİL  
VE PİRİMİDİN N-GLİKOZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimyager Kıvanç PEKER**

**HAZİRAN 2017**  
**TRABZON**



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

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**2-AMİNO-4-METİLFENİL-6-İRİDİNİLİRİMİDİN BİLEŞİKLERİ, N-ALKİL VE  
İRİMİDİN N-GLİKOZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde**

**"YÜKSEK LİSANS (KİMYA)"**

**Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 06 / 06 / 2017**

**Tezin Savunma Tarihi : 12 / 07 / 2017**

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

**Trabzon 2017**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında  
Kıvanç PEKER Tarafından Hazırlanan**

**2-AMİNO-4-METİLFENİL-6-PİRİDİNİLİRİMİDİN BİLEŞİKLERİ, N-ALKİL VE  
PİRİMİDİN N-GLİKOZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 13/ 06/2017 gün ve 1706 sayılı  
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
olarak kabul edilmiştir.**

**Jüri Üyeleri**

**Başkan : Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ**



**Üye : Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN**



**Üye : Doç. Dr. Yasemin ÜNVER**



**Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ**

**Enstitü Müdürü**

## ÖNSÖZ

KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programında hazırlanan "2-Amino-4-metilfenil-6-piridinilpirimidin 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 Laboratuvarlarında tamamlanmıştır.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen, hoşgörü ve sevgisiyle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN'a ve laboratuvar arkadaşım Vildan SERDAROĞLU'na müteşekkirim.

Sentez ve saflaştırma çalışmalarımıza tecrübesiyle katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Nurettin YAYLI' ya, antikanser aktivite testlerindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Şaban TEKİN, Yrd. Doç. Dr. Fatih Şaban BERİŞ, 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.

Kıvanç PEKER  
TRABZON 2017

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum "2-Amino-4-metilfenil-6-piridinilpirimidin 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 gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 12/07/2017

Kıvanç PEKER

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET .....	VII
SUMMARY .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XIX
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ .....	XXI
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş .....	1
1.2. Pirimidin Kimyası .....	2
1.2.1. Pirimidin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	3
1.2.2. Pirimidin Türevi Bazların DNA ve RNA Zincirlerindeki Rolü .....	4
1.2.3. Pirimidinlerin Biyoaktif Özellikleri ve Pirimidin Halkası İçeren İlaçlar .....	5
1.2.4. Pirimidin Türevi Bileşikler İçin Çeşitli Sentez Yöntemleri .....	8
1.3. Alkilasyon ve Önemi.....	11
1.4. Glikokonjugasyon ve Önemi.....	12
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	13
2.1. Enstrümantasyon .....	13
2.2. Çözücüler ve Kimyasallar .....	13
2.3. Bileşiklerin Sentezi.....	14
2.3.1. 1-9 Nolu Bileşiklerin Sentezleri .....	14
2.3.2. (2 <sub>a-c</sub> , 3 <sub>a-c</sub> , 5 <sub>a-c</sub> , 6 <sub>a-c</sub> , 8 <sub>a-c</sub> , 9 <sub>a-c</sub> ) Nolu Bileşiklerin Sentezleri .....	20
2.3.3. 10-18 Nolu Bileşiklerin Sentezleri .....	30
2.3.4. 19-27 Nolu Bileşiklerin Sentezleri .....	37
2.4. Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi.....	44
2.5. Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi.....	45
2.5.1. DPPH Süpürme Aktivitesi Tayini .....	45

2.5.2.	Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini .....	46
2.6.	Antikanser Aktivite Özelliklerinin Belirlenmesi .....	46
2.6.1.	Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü .....	46
2.6.2.	Hücre Proliferasyon Ölçümü ve NCI-60 Yaşam Parametrelerinin Belirlenmesi .....	47
2.6.3.	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>a-c</sub> İçin Yapılan ELISA BrdU Yöntemi .....	47
2.6.3.1.	Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü .....	47
2.6.4.	Hücre Proliferasyon Ölçümü ve NCI-60 Yaşam Parametrelerinin Belirlenmesi .....	48
3.	BULGULAR .....	49
3.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, Rf Değerleri İle, NMR ( <sup>1</sup> H-, <sup>13</sup> C-APT, <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY), FT-IR ve LC-MS/MS Spektrumları ve Spektral Verileri.....	55
3.2.	Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları .....	175
3.3.	Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçları .....	177
3.3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin DPPH Süpürme Aktivitesi Sonuçları .....	177
3.3.2.	Sentezlenen Bileşiklerin FRAP Antioksidan Kapasite Sonuçları .....	181
3.4.	Sentezlenen Bileşiklerin HeLA ve C6 Hücre Hatlarına Karşı Sergiledikleri Antikanser Aktivite Sonuçları .....	197
4.	TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	198
4.1.	Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları .....	201
4.2.	Antioksidan Aktivite Sonuçları .....	201
4.3.	Antikanser Aktivite Sonuçları .....	202
4.3.1.	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>a-c</sub> Bileşikleri İçin Yapılan ELISA BrdU Test Sonuçları .....	211
5.	ÖNERİLER .....	216
6.	KAYNAKLAR.....	218

## ÖZGEÇMİŞ

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

2-AMİNO-4-METİLFENİL-6-İRİDİNİLİRİMİDİN BİLEŞİKLERİ, N-ALKİL VE  
İRİMİDİN N-GLİKOZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Kıvanç PEKER

Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN  
2017, 222 Sayfa

Bu çalışmada, biyolojik aktiviteye sahip pirimidin türevi bileşiklere alternatif 2,4,6-trisüstitüe pirimidin türevleri (**1-9**), bu bileşiklerin 5, 10 ve 15 karbonlu zincirlerine sahip *N*-alkil bromürleri (**2a-c**, **3a-c**, **5a-c**, **6a-c**, **8a-c**, **9a-c**), *N*- $\beta$ -D-glikopiranosit türevlerinin (**10-18**) ve *N*-glikozidik 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- $\beta$ -D-glikopiranosit (**19-27**) sentezi gerçekleştirildi. 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 yapıldı. Tez çalışması kapsamında 45 adet bileşik sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerden **7**, **8**, ve **9** nolu 3 adet pirimidin türevleri literatürde mevcut olup, geriye kalan 42 adet orjinal bileşik literatüre kazandırıldı. Bileşiklerin biyolojik aktivite özellikleri, yapılan çalışmalar sonucunda antioksidan aktivitelerinin düşük, antimikrobiyal ve antikanser aktivitelerinin ise oldukça iyi olduğu belirlendi. Sentezlenen bileşikler arasında **8b** en yüksek antimikrobiyal, **6a** ve **22** en yüksek antioksidan ve **c** serisi bileşiklerin nerdeyse tamamı iyi derecede antikanser özellik sergilemiştir. Bu bileşikler 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 gözlemlendi.

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



Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF NEW 2-AMINO-4-METHYLPHENYL-6-PYRIDINYLPYRIMIDINE COMPOUNDS, N-ALKYL AND PYRIMIDIN N-GLYCOSIDE DERIVATIVES

Kıvanç PEKER

Karadeniz Technical University  
The Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Chemistry Graduate Program  
Supervisor: Assos. Prof. Nuran KAHRİMAN  
2017, 222 Pages,

In this work, alternative 2,4,6-trisubstituted pyrimidine derivatives were synthesized with pyrimidine derivative compounds having biological activity. Of these compounds have *N*-alkyl bromides (**2a-c**, **3a-c**, **5a-c**, **6a-c**, **8a-c**, **9a-c**), *N*- $\beta$ -D-glucopyranoside derivatives (**10-18**) and *N*-glycosidic 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (**19-27**) synthesis was carried out. Biological activity assays of all synthesized compounds were carried out with DPPH radical scavenging, iron reduction antioxidant power, liquid dilution antimicrobial activity and anticancer activity against HeLa / C6 cell lines. Within the scope of the thesis study 45 compounds were synthesized. From these synthesized compounds, 3 pyrimidine derivatives **7**, **8**, and **9** were available in the literature and the remaining 42 original compound literatures were obtained. The biological activity properties of the compounds were determined to be low for antioxidant activities and very good for antimicrobial and anticancer activities as a result of the studies. Among the compounds synthesized, **8b** has the highest antimicrobial, **6a** and **22** have the highest antioxidants, and almost all of the c series compounds exhibit good anticancer properties. Among these compounds, it has generally been observed that the best activity of the pyrimidines is represented by the *N*-alkyl bromide derivatives **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

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ürik asidin yükseltgenmesiyle Aloksan elde edilişi.....	2
Şekil 2. Pirimidin halkası.....	3
Şekil 3. Pirimidin halkasının rezonans halleri .....	3
Şekil 4. Pirimidinin halkasının izomerleri ve pKa değerleri.....	4
Şekil 5. DNA ve RNA'daki pirimidin bazları .....	4
Şekil 6. Kalkonlardan sentezlenebilen bileşik grupları.....	10
Şekil 7. Kalkon ve kalkondan pirimidin sentezi .....	10
Şekil 8. Alkillendirme reaksiyonu .....	11
Şekil 9. Alkillendirme reaksiyonu .....	11
Şekil 10. 5-Florourasil ile <i>O</i> - ve <i>N</i> -galaktopiranozit türevleri.....	12
Şekil 11. <i>O</i> -galaktopiranozit türevi bileşik olan visin bileşiği.....	12
Şekil 12. i-ix Kodlu bileşiklere ait genel sentez denklemi.....	14
Şekil 13. 1-9 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi.....	15
Şekil 14. 1 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	15
Şekil 15. 2 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	16
Şekil 16. 3 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	16
Şekil 17. 4 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	17
Şekil 18. 5 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	17
Şekil 19. 6 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	18
Şekil 20. 7 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	19
Şekil 21. 8 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	19
Şekil 22. 9 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	20
Şekil 23. (2 <sub>a-c</sub> , 3 <sub>a-c</sub> , 5 <sub>a-c</sub> , 6 <sub>a-c</sub> , 8 <sub>a-c</sub> , 9 <sub>a-c</sub> ) Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi .....	21
Şekil 24. 2a Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	21
Şekil 25. 2b Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	22
Şekil 26. 2c Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	22
Şekil 27. 3a Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	23
Şekil 28. 3b Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	23
Şekil 29. 3c Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	24

Şekil 30.	5a Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	24
Şekil 31.	5b Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	25
Şekil 32.	5c Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	25
Şekil 33.	6a Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	26
Şekil 34.	6b Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	26
Şekil 35.	6c Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	27
Şekil 36.	8a Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	27
Şekil 37.	8b Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	28
Şekil 38.	8c Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	28
Şekil 39.	9a Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	29
Şekil 40.	9b Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	29
Şekil 41.	9c Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	30
Şekil 42.	10-18 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemleri.....	30
Şekil 43.	10 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	31
Şekil 44.	11 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	32
Şekil 45.	12 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	33
Şekil 46.	13 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	33
Şekil 47.	14 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	34
Şekil 48.	15 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	35
Şekil 49.	16 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	36
Şekil 50.	17 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	36
Şekil 51.	18 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	37
Şekil 52.	19-27 Nolu bileşiklere ait sentez denklemleri .....	38
Şekil 53.	19 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	38
Şekil 54.	20 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	39
Şekil 55.	21 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	40
Şekil 56.	22 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	40
Şekil 57.	23 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	41
Şekil 58.	24 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	42
Şekil 59.	25 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	42
Şekil 60.	26 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	43
Şekil 61.	27 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi .....	44
Şekil 62.	DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalinin formülü .....	45

Şekil 63.	1 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	56
Şekil 64.	1 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm).....	56
Şekil 65.	1 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	57
Şekil 66.	1 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	57
Şekil 67.	2 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	58
Şekil 68.	2 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	59
Şekil 69.	2 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	59
Şekil 70.	2 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	60
Şekil 71.	3 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	61
Şekil 72.	3 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm).....	61
Şekil 73.	3 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	62
Şekil 74.	3 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	62
Şekil 75.	3 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	63
Şekil 76.	4 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	64
Şekil 77.	4 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	64
Şekil 78.	4 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	65
Şekil 79.	4 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	65
Şekil 80.	4 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	66
Şekil 81.	5 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	67
Şekil 82.	5 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	67
Şekil 83.	5 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	68
Şekil 84.	5 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	68
Şekil 85.	6 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	69
Şekil 86.	6 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	70
Şekil 87.	6 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	70
Şekil 88.	6 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	71
Şekil 89.	6 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	71
Şekil 90.	7 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	72
Şekil 91.	7 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm) .....	73
Şekil 92.	7 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	73
Şekil 93.	7 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	74
Şekil 94.	8 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	75
Şekil 95.	8 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	75

Şekil 96.	8 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	76
Şekil 97.	8 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	76
Şekil 98.	8 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	77
Şekil 99.	9 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	78
Şekil 100.	9 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm) .....	78
Şekil 101.	9 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	79
Şekil 102.	9 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	79
Şekil 103.	9 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	80
Şekil 104.	2a Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	81
Şekil 105.	2a Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm).....	81
Şekil 106.	2a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	82
Şekil 107.	2a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	82
Şekil 108.	2b Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	83
Şekil 109.	2b Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	84
Şekil 110.	2b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	84
Şekil 111.	2b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	85
Şekil 112.	2c Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	86
Şekil 113.	2c Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm)....	86
Şekil 114.	2c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	87
Şekil 115.	2c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	87
Şekil 116.	3a Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	88
Şekil 117.	3a Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm)....	89
Şekil 118.	3a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	89
Şekil 119.	3a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	90
Şekil 120.	3b Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	91
Şekil 121.	3b Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm) ...	91
Şekil 122.	3b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	92
Şekil 123.	3b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	92
Şekil 124.	3c Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	93
Şekil 125.	3c Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm)....	94
Şekil 126.	3c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	94
Şekil 127.	3c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	95
Şekil 128.	5a Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	96

Şekil 129.	5a Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm).....	96
Şekil 130.	5a Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	97
Şekil 131.	5a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	97
Şekil 132.	5a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	98
Şekil 133.	5b Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	99
Şekil 134.	5b Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	99
Şekil 135.	5b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	100
Şekil 136.	5b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	100
Şekil 137.	5c Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	101
Şekil 138.	5c Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm).....	102
Şekil 139.	5c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	102
Şekil 140.	5c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	103
Şekil 141.	6a Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	104
Şekil 142.	6a Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm)..	104
Şekil 143.	6a Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	105
Şekil 144.	6a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	105
Şekil 145.	6a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	106
Şekil 146.	6b Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	107
Şekil 147.	6b Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm) .	107
Şekil 148.	6b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	108
Şekil 149.	6b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	108
Şekil 150.	6c Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	109
Şekil 151.	6c Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm)..	110
Şekil 152.	6c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	110
Şekil 153.	6c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	111
Şekil 154.	8a Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	112
Şekil 155.	8a Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm)..	112
Şekil 156.	8a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	113
Şekil 157.	8a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	113
Şekil 158.	8b Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	114
Şekil 159.	8b Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	115
Şekil 160.	8b Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	115
Şekil 161.	8b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	116

Şekil 162.	8b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	116
Şekil 163.	8c Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	117
Şekil 164.	8c Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm).....	118
Şekil 165.	8c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	118
Şekil 166.	8c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	119
Şekil 167.	9a Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	120
Şekil 168.	9a Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm)..	120
Şekil 169.	9a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	121
Şekil 170.	9a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	121
Şekil 171.	9b Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	122
Şekil 172.	9b Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm) .	123
Şekil 173.	9b Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	123
Şekil 174.	9b Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	124
Şekil 175.	9b Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	124
Şekil 176.	9c Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	125
Şekil 177.	9c Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm).....	126
Şekil 178.	9c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu.....	126
Şekil 179.	9c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	127
Şekil 180.	10 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	128
Şekil 181.	10 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm) .	128
Şekil 182.	10 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	129
Şekil 183.	10 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	129
Şekil 184.	10 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	130
Şekil 185.	11 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm) .....	131
Şekil 186.	11 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm) .....	131
Şekil 187.	11 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	132
Şekil 188.	11 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	132
Şekil 189.	12 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm) .....	133
Şekil 190.	12 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm) .....	134
Şekil 191.	12 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	134
Şekil 192.	12 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	135
Şekil 193.	13 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	136
Şekil 194.	13 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm) .	136

Şekil 195.	13 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY NMR spektrumu .....	137
Şekil 196.	13 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	137
Şekil 197.	13 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	138
Şekil 198.	14 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm).....	139
Şekil 199.	14 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ , ppm).....	139
Şekil 200.	14 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY NMR spektrumu .....	140
Şekil 201.	14 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	140
Şekil 202.	14 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	141
Şekil 203.	15 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm).....	142
Şekil 204.	15 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm) .....	142
Şekil 205.	15 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY NMR spektrumu .....	143
Şekil 206.	15 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	143
Şekil 207.	15 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	144
Şekil 208.	16 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm).....	145
Şekil 209.	16 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm) .	145
Şekil 210.	16 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY NMR spektrumu .....	146
Şekil 211.	16 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	146
Şekil 212.	16 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	147
Şekil 213.	17 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm) .....	148
Şekil 214.	17 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ , ppm).....	148
Şekil 215.	17 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	149
Şekil 216.	17 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	149
Şekil 217.	18 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm) .....	150
Şekil 218.	18 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm) .....	151
Şekil 219.	18 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	151
Şekil 220.	18 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	152
Şekil 221.	19 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , ppm) .....	153
Şekil 222.	19 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ , ppm) .....	153
Şekil 223.	19 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	154
Şekil 224.	19 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	154
Şekil 225.	20 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , ppm) .....	155
Şekil 226.	20 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ , ppm).....	156
Şekil 227.	20 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	156



Şekil 228.	20 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	157
Şekil 229.	21 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	158
Şekil 230.	21 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	158
Şekil 231.	21 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	159
Şekil 232.	21 Nolu bileşiğin FT-IR spektrum.....	159
Şekil 233.	22 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	160
Şekil 234.	22 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	161
Şekil 235.	22 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	161
Şekil 236.	22 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	162
Şekil 237.	23 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	163
Şekil 238.	23 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	163
Şekil 239.	23 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	164
Şekil 240.	23 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	164
Şekil 241.	24 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	165
Şekil 242.	24 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	166
Şekil 243.	24 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	166
Şekil 244.	24 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	167
Şekil 245.	25 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	168
Şekil 246.	25 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm) .	168
Şekil 247.	25 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	169
Şekil 248.	25 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	169
Şekil 249.	26 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm).....	170
Şekil 250.	26 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD, ppm) .	171
Şekil 251.	26 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	171
Şekil 252.	26 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	172
Şekil 253.	27 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	173
Şekil 254.	27 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm) .....	173
Şekil 255.	27 Nolu bileşiğin <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY NMR spektrumu .....	173
Şekil 256.	27 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu .....	174
Şekil 257.	27 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu.....	174
Şekil 258.	1-9 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi .....	177
Şekil 259.	2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi.....	178
Şekil 260.	10-18 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi .....	179

Şekil 261.	19-27 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi .....	180
Şekil 262.	1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri) .....	181
Şekil 263.	2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri) .....	182
Şekil 264.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri) .....	183
Şekil 265.	19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri) .....	184
Şekil 266.	1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri) .....	185
Şekil 267.	2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri) .....	186
Şekil 268.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri) .....	187
Şekil 269.	19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri) .....	188
Şekil 270.	1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	189
Şekil 271.	2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	190
Şekil 272.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	191
Şekil 273.	19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	192
Şekil 274.	1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri) .....	193
Şekil 275.	2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri) .....	194
Şekil 276.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri) .....	195
Şekil 277.	19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri) .....	196
Şekil 278.	1-9 Nolu bileşiklerin sentez mekanizması .....	197
Şekil 279.	1-9 Nolu test bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir. ....	203

Şekil 280.	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>a</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir. ....	204
Şekil 281.	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>b</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir. ....	205
Şekil 282.	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>c</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir. ....	206
Şekil 283.	10-18 Nolu test bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir. ....	207
Şekil 284.	19-27 Nolu test bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir. ....	208
Şekil 285.	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>a</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir. ....	211
Şekil 286	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>b</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir. ....	212
Şekil 287	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>c</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir. ....	213

## TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Pirimidin halkasında yapı aktivite çalışmaları .....	5
Tablo 2. Pirimidin halkası içeren bazı ilaçlar ve vitaminler.....	7
Tablo 3. Pirimidinlerin çeşitli sentez yöntemleri .....	8
Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin moleköl formülleri ve adları .....	49
Tablo 5. Çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalar ve ATCC numaraları .....	175
Tablo 6. Bileşiklerin antibakteriyal aktivite sonuçları .....	175
Tablo 7. 1-9 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları .....	177
Tablo 8. 2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları.....	178
Tablo 9. 10-18 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları .....	179
Tablo 10. 19-27 Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları .....	180
Tablo 11. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri) .....	181
Tablo 12. 2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri) .....	182
Tablo 13. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri) .....	183
Tablo 14. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri) .....	184
Tablo 15. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri).....	185
Tablo 16. 2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri).....	186
Tablo 17. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri).....	187
Tablo 18. 19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri).....	188
Tablo 19. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	189
Tablo 20. 2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	190
Tablo 21. 10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	191

Tablo 22.	19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri) .....	192
Tablo 23.	1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri) .....	193
Tablo 24.	2 <sub>a-c</sub> -9 <sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri) .....	194
Tablo 25.	10-18 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri) .....	195
Tablo 26.	19-27 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> eşdeğeri) .....	196
Tablo 27.	1-9 Nolu test bileşiklerinin MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI <sub>50</sub> , TGI ve LC <sub>50</sub> ) ve IC <sub>50</sub> değerleri.....	203
Tablo 28	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>a</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI <sub>50</sub> , TGI ve LC <sub>50</sub> ) ve IC <sub>50</sub> değerleri .....	204
Tablo 29	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>b</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI <sub>50</sub> , TGI ve LC <sub>50</sub> ) ve IC <sub>50</sub> değerleri .....	205
Tablo 30	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>c</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI <sub>50</sub> , TGI ve LC <sub>50</sub> ) ve IC <sub>50</sub> değerleri .....	206
Tablo 31.	10-18 Nolu test bileşiklerinin MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI <sub>50</sub> , TGI ve LC <sub>50</sub> ) ve IC <sub>50</sub> değerleri.....	207
Tablo 32.	19-27 Nolu test bileşiklerinin MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametreleri (GI <sub>50</sub> , TGI ve LC <sub>50</sub> ) ve IC <sub>50</sub> değerleri.....	209
Tablo 33.	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>a</sub> Bileşiklerinin 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 .....	211
Tablo 34.	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>b</sub> Bileşiklerinin 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 .....	212
Tablo 35.	(2, 3, 5, 6, 8, 9) <sub>c</sub> Bileşiklerinin 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 .....	213

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

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
δ	: Kimyasal kayma değeri

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

Uzun yıllar boyunca kimya anabilim dalında ve özellikle de organik kimya alanında yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan heterosiklik bileşiklerle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmaların bir kısmı ise, heterosiklik moleküllerin çeşitli reaksiyonlar sonucu birleştirilmesine yöneliktir. Heterosiklik moleküllerin birleştirilmesi yönünde yapılan çalışmaların temelinde ise birleştirilmiş heterosiklik moleküllerin daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olabileceği inancı bulunmaktadır [1,2].

Heterosiklik bileşikler arasında yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan çok sayıda bileşik grubu vardır. Bu bileşik grupları arasından seçilip birleştirilecek olan heterosiklik yapıların özenle seçilmesi gerekmektedir. Bu heterosiklik bileşiklerden olan pirimidinler de yüksek biyoaktiviteleriyle oldukça fazla önem taşımaktadırlar.

Hakkında gün geçtikçe daha da fazla araştırma yapılan ve çok zengin bir çalışma alanı sunan pirimidin türevi bileşikler geniş bir alanda biyoaktifler [3-5]. Bir biyolojik sistemin temel yapı taşlarından olan ve yapılarında elektronca zengin azot atomu bulunduran heterosiklik yapıdaki pirimidin türevi bileşikler; antikanser, antitümör, antioksidan, anti-HIV, antimikrobiyal, antitüberküler, antikonvülsan, herbisidal, antifungal, antiviral, antilayşmanyal, antiparazitik, antimalaryal, antiinflamatuvar, analjezik, antihelmintik, antihistaminik, antihipertansif, antipiretik, diüretik, antiülser ve gebelik önleyici gibi çok geniş ve yaygın biyolojik aktiviteye sahiptirler [1-3, 6-20].

Yapılarında şeker bileşiği bulunduran glikohibrit bileşikler sergiledikleri antikanser, analjezik, antialerjik, antibakteriyel, antidiyabetik, gibi önemli özellikleriyle son yıllarda birçok bilim insanının dikkatini çekmiş ve bu alanda birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar doğrultusunda daha yüksek aktiviteye ve daha az toksik etkiye sahip bileşiklerin eldesi hedeflenmektedir [12,21-25].

Yüksek biyolojik aktiviteye sahip yeni bileşiklerin elde edilebilmesi için farklı heterosiklik sistemlerin biraraya getirilmesinin dışında, sentezlenen bileşiklerin türevlendirilerek biyolojik aktivitelerinin artırılmasına yönelik türevlendirme çalışmaları da mevcut olup, alkilendirme reaksiyonları da bunlara örnektir. Bir molekülün sudaki çözünürlüğü gibi çeşitli fiziksel özelliklerinin geliştirilmesine ve biyolojik anlamda

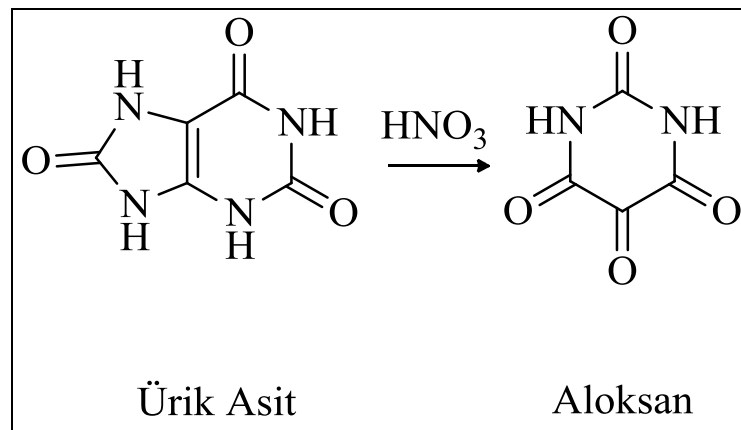
bileşiğe karşı kazanılmış direncin ortadan kaldırılmasına yönelik olumlu sonuçlanan alkilasyon çalışmaları literatürde mevcuttur [26-31].

Yapılan literatür araştırmaları ve incelemeler doğrultusunda, bu çalışmanın ilk aşamasında **i-ix** azakalkonlarından yola çıkarak 9 adet 2,4,6-trisüstitüe pirimidin bileşikleri ve bunların değişik sayıda karbon içeren (C5, C10, C15) 18 adet *N*-alkil bromür türevleri sentezlenmiştir. Sonraki aşamada ise 2,4,6-trisüstitüe pirimidin bileşiklerinin 9 adet *N*- $\beta$ -D-glikopiranosid ve 9 adet 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosid olmak üzere toplam 45 adet molekül sentezlenmiştir. Çalışmanın son bölümünü oluşturan biyolojik aktivite araştırmaları için 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) aktivite testleri yapılmış ve değerlendirilmiştir.

## 1.2. Pirimidin Kimyası

1776 yılında ürik asidin izole edilmesiyle kaynaşmış pirimidin kimyası organik kimya içindeki yerini almıştır. Bu zamanda pirimidin, ürik asidin bozunarak meydana getirdiği bir molekül olarak bilinirdi.

1818 yılında Brugnatelli, nitrik asit kullanarak ürik asidi yükseltgemiş ve aloksan olarak adlandırılmış olan ilk pirimidin türevi molekülü izole etmiştir [32-35].

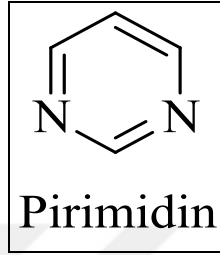


Şekil 1. Ürik asidin yükseltgenmesiyle Aloksan elde edilişi



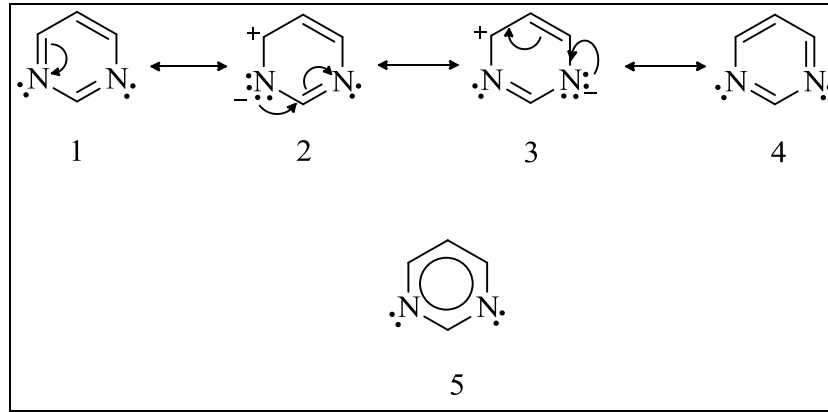
### 1.2.1. Pirimidin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Pirimidin; yapısında bir ve üç pozisyonunda iki azot atomu içeren altı üyeli halka sistemine sahip, erime sıcaklığı 22,5 °C ve kaynama sıcaklığı 124 °C olan renksiz, yüksek biyoaktif özelliklere sahip heterosiklik aromatik organik bir bileşiktir [5,33-39].



Şekil 2. Pirimidin halkası

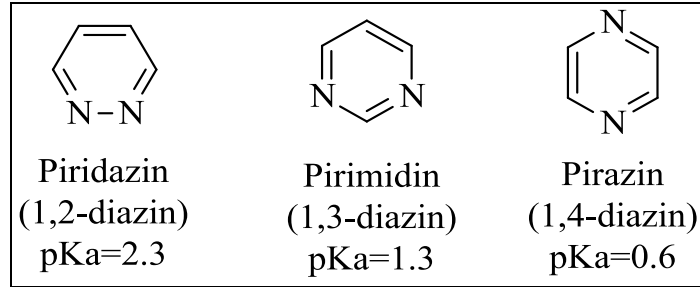
Genel olarak pirimidin halkasının yapısı 5 numaralı yapı olarak düşünülebilir. Halkanın tüm rezonans halleri de 5 numaralı rezonans melezinin oluşumuna katkı sağlamaktadır.



Şekil 3. Pirimidin halkasının rezonans halleri

Pirimidinler, yapılarında 1 ve 3 pozisyonlarında azot atomları bulundurmaları sebebiyle, yapılarında 1 ve 2 ile 1 ve 4 pozisyonlarında azot atomu bulunduran diazinlerle izomerdir. Birbirinin izomeri olan bu üç diazin, piridazin (1,2-diazin), pirimidin (1,3-diazin) ve pirazin (1,4-diazin) şeklindedir [40].

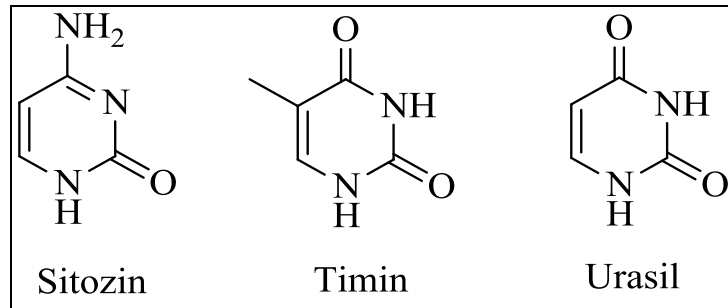
Diazinlerde bulunan azot atomlarındaki bağ oluşumlarında kullanılmayan elektron çiftleri halkanın bazikliğinden sorumludur. Diazinlerin bazlıkları ise piridazin (1,2-diazin), pirimidin (1,3-diazin) ve pirazin (1,4-diazin) sırasıyla azalır [40].



Şekil 4. Pirimidinin halkasının izomerleri ve pKa değerleri

### 1.2.2. Pirimidin Türevi Bazların DNA ve RNA Zincirlerindeki Rolü

DNA ve RNA zincirleri canlılar için olmazsa olmaz yapılardandır. Nesillerin devamı için gerekli olan ve tüm kalıtsal bilgiyi içeren DNA ve RNA zincirlerinin yapı taşlarının bir kısmını ise pirimidin türevi moleküller oluşturmaktadır. Nükleik asit zincirlerindeki pirimidin baz varlığı nükleik asitlerin hidrojen bağı yapmalarını sağlamaktadır. Zincirler arası kurulan bu hidrojen bağlarının son derece önemli olmasının nedeni ise DNR ve RNA zincirlerinin üç boyutlu sarmal yapıya dönüşerek işlevini kazanmasında önemli rol oynamalarıdır. Pirimidin moleküllerinin çok geniş bir alanda biyoaktif olmalarının nedeni olarak da DNA ve RNA içindeki bu önemli görevleri gösterilmektedir [5,37,41-44].



Şekil 5. DNA ve RNA'daki pirimidin bazları

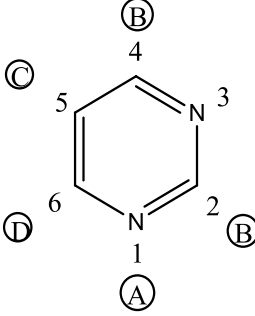
### 1.2.3. Pirimidinlerin Biyoaktif Özellikleri ve Pirimidin Halkası İçeren İlaçlar

İlaç kimyasındaki çalışmalarda, hastalıkların tedavisi için yeni moleküllerin keşfine ve mevcut olan moleküllerin de geliştirilmesine odaklanılmıştır [37]. Yeni moleküllerin keşfinde ise organik kimyacılar için çok zengin bir çalışma alanı olan heterosiklik kimya büyük önem taşımaktadır [33,41,45].

Günlük yaşantımız için son derece önemli olan temel amino asitler, vitaminler, hormonlar ve sayısız sentetik ilaçlarla birlikte birçok boyar madde heterosiklik halka sistemlerini içermektedir.

Yüksek farmakolojik aktifliğiyle tüm heterosiklik yapılar arasında önemli bir yer tutan halkalı sistemlerden biri pirimidindir. Pirimidin türevi moleküllerin yüksek farmakolojik aktivitelerinin nedeni ise tüm canlı yapıların, tüm hücrelerin temel bir bileşeni olması şeklinde düşünülebilir [37]. Pirimidinin, canlı yaşamıyla bu kadar yakından ilişkili olması kimyacılar için çalışılabilecek çok zengin bir alan oluşturmuştur. Bunun sonucu olarak da pirimidinlerle ilgili birçok çalışma gerçekleştirilmiş ve ilaç endüstrisine de birçok ilaç kazandırılmıştır [5,32-39,41-47].

Tablo 1. Pirimidin halkasında yapı aktivite çalışmaları

 <p>The diagram shows a pyrimidine ring with two nitrogen atoms at positions 1 and 3. The ring carbons are numbered 2, 4, 5, and 6. Substituents are indicated by letters in circles: A at position 1, B at position 2, C at position 5, and D at position 6.</p>
<p>Ⓐ Beş üyeli doymuş heterosiklik halka süstitüentleri, anti kanser ve antiviral aktivite gösteren ilaçların üretimine öncülük etmektedirler.</p>
<p>Ⓑ Halkaya ikinci pozisyondan bağlanmış altı veya beş üyeli doymuş heterosiklik halkalı süstitüentler, antihelmintik, antiparkinsonizm, balgam sökücü ve sinir hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlarının üretimine öncülük etmektedirler.</p>

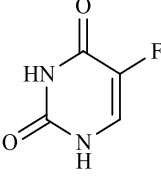
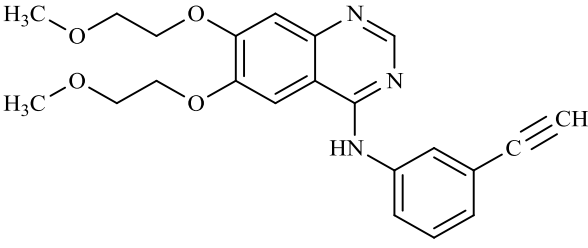
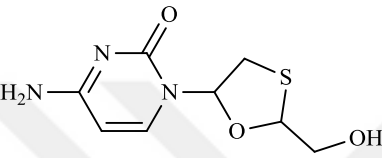
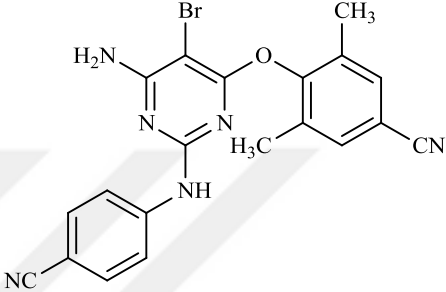
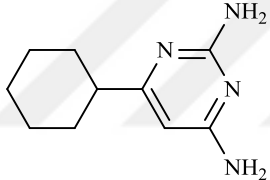
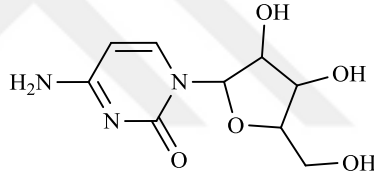
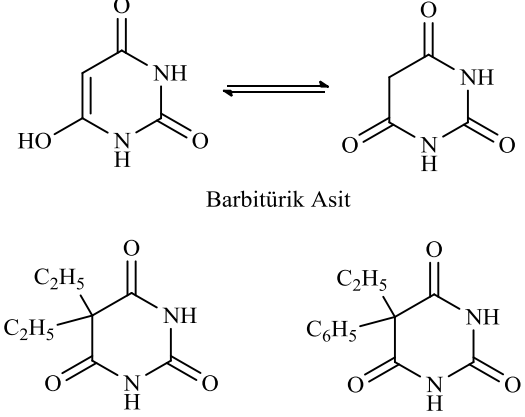
Tablo 1'in devamı

<p>Ⓑ İkinci veya dördüncü pozisyondan bağ yapmış olan keto veya amino sübstitüentleri anti kanser, antiviral, antibakteriyel, antifungal, solunum sistemi enfeksiyonlarının ve karaciğer bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçların üretimine öncülük etmektedirler</p>
<p>Ⓒ Beşinci pozisyondan bağ yapmış olan halojenler, aminler veya doyurulmuş heterosiklik halka sübstitüentleri antibakteriyel ve anti kanser aktivite gösteren ilaçların üretimine öncülük etmektedirler.</p>
<p>Ⓓ Beşinci ve altıncı pozisyonlardan kaynaşmış heterosiklik halkalar ve <i>o,m,p</i> konumundaki aril halka sübstitüentleri anti kanser, antiviral, antibakteriyel, damar genişletici ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçların üretimine öncülük etmektedirler</p>

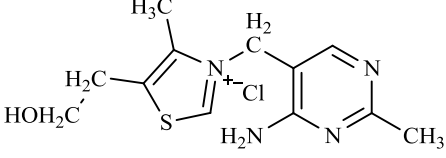
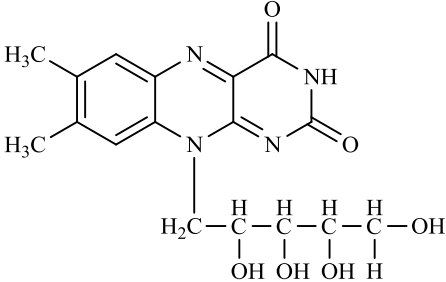
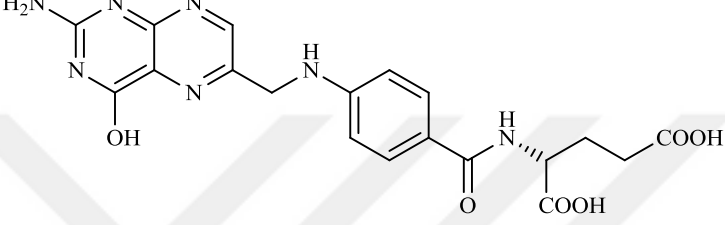
Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2017 yılı için açıkladığı, ülkemizde kullanılan ilaçlarda bulunan etkin maddeler listesinde pirimidin halkası içeren ilaçlara 5-flourouracil (antikanser), gemcitabine (antikanser), erlotinib (antikanser), imatinib (antikanser), lamivudine (antihiv), etravirine (antiviral), minoksidil (antibakteriyel), sulfadiazin (antibakteriyel), cytarabine (antineoplastik), methotrexate (antineoplastik) örnek verilebilir [48]. Bunların dışında uyku verici-sinir yatıştırıcı ilaç olarak kullanılan barbitürik asit türevi veronal ve luminal bileşikleri de bilinmektedir [40].

Vitaminler bilindiği üzere birçok canlılık faaliyetlerini düzenleyip geliştirmektedirler. Canlılar için bu kadar büyük öneme sahip olan vitaminlerden de pirimidin halkası içerenleri bulunmaktadır. Bu vitaminlere de B1 (sinir sistemi sağlığı), B2 (riboflavin olarak da bilinir, besinlerin enerjiye dönüştürülmesinde önemli rol oynar), B9 vitamini (folik asit olarak da bilinir, DNA sentezi ve yeni hücre oluşumunda, kanser ve felç riskinin azaltılmasında ve zihinsel gelişimde önemli rol oynar) ve B13 vitamini (orotik asit olarak da bilinir, eksikliğinde karaciğer bozuklukları görülebilir) örnek olarak verilebilir.

Tablo 2. Pirimidin halkası içeren bazı ilaçlar ve vitaminler

 <p>5-Fluorourasil Antikanser</p>	 <p>Erlotinib Antikanser</p>
 <p>Lamivudine Anti HIV</p>	 <p>Etravirine Anti viral</p>
 <p>Minoksidil Antibakteriyel</p>	 <p>Cytarabine Antineoplastik</p>
 <p>Barbitürük Asit</p> <p>Veronal (Barbital)      Luminal (Fenobarbital)</p> <p>Uyku Verici ve Sinir Yatistirici Ilaclar</p>	

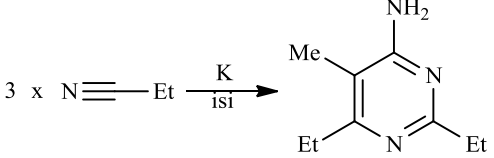
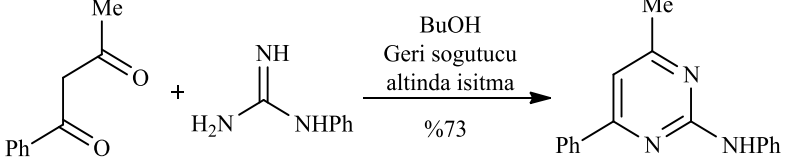
Tablo 2'nin devamı

 <p>B1 Vitamini (Aneurin) (Tiamin)</p>	 <p>Riboflavin B2 Vitamini</p>
 <p>Folik Asit</p>	

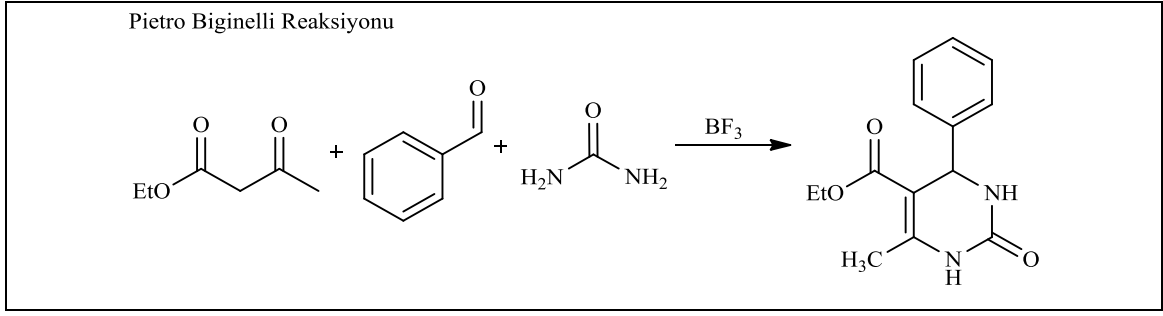
#### 1.2.4. Pirimidin Türevi Bileşikler İçin Çeşitli Sentez Yöntemleri

Kimyacılar için zengin bir çalışma alanı oluşturan pirimidin kimyası hakkında birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar da birbirlerinden farklı çok sayıda farklı sentez yöntemleri geliştirilmiştir [32,36]

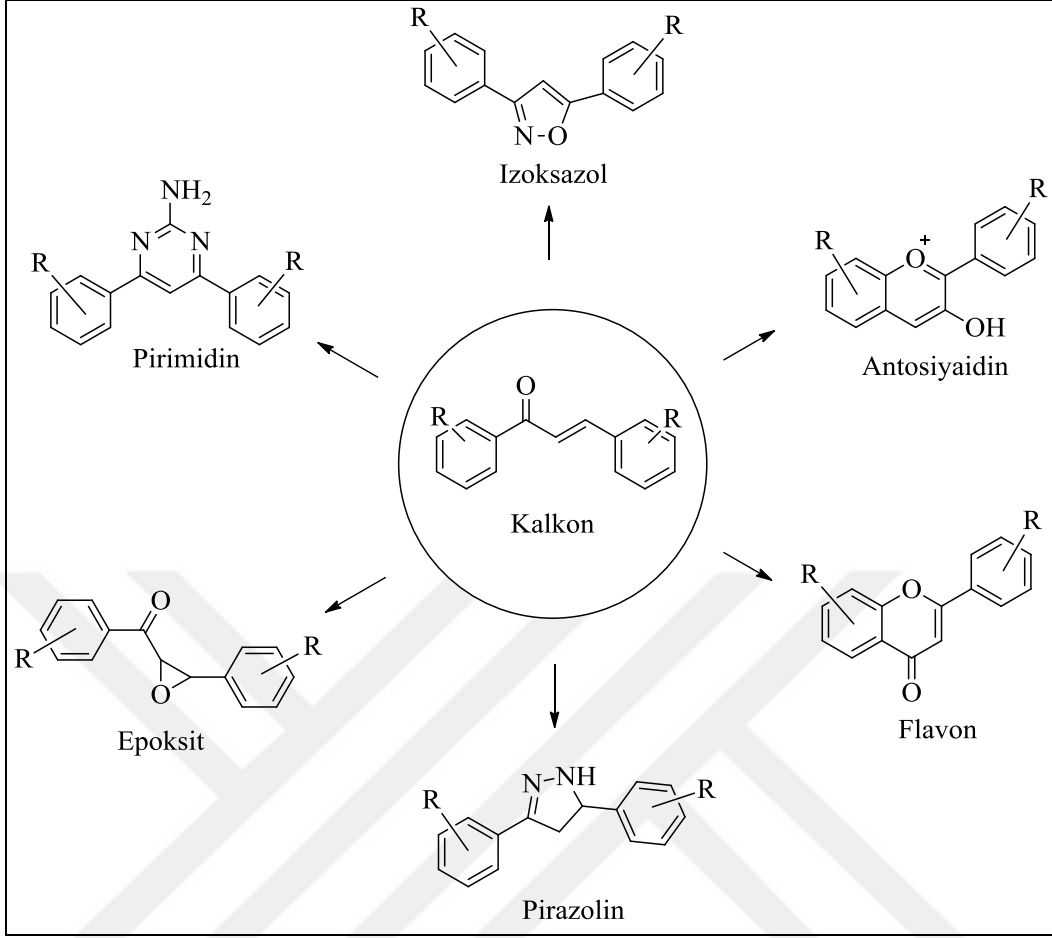
Tablo 3. Pirimidinlerin çeşitli sentez yöntemleri

<p>Frankland ve Kolbe Sentezi</p>  <p>Cyanalkine</p>	
 <p>%73</p>	

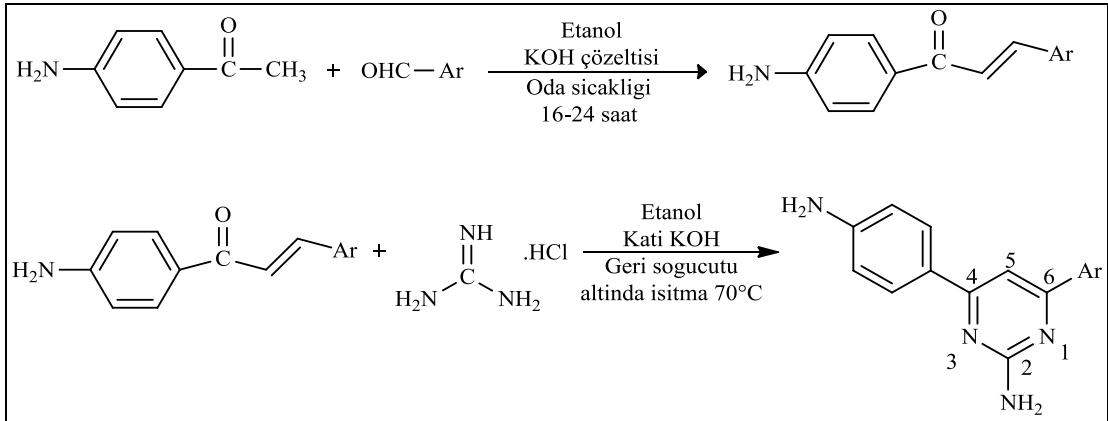
Tablo 3'ün devamı



Geliştirilen sentez yöntemleri arasında göze çarpan bir yöntem ise kalkonların kullanılarak pirimidin türevlerinin sentezlerinin gerçekleştirilmesidir. Bu sentezlerde de yaygın olarak guanidin hidroklorür (ya da guanidin nitrat) kullanılmaktadır. Kalkonlar, flavonoidler familyasına ait olan doğal ürünlerin en önemli sınıflarından birini oluştururlar. Dikkate değer ölçüde farmakolojik aktiviteye sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı bilim çevreleri tarafından ilgi çekici bulunmuş ve bu alanda birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. [9,13-15,17,18]. Kalkonların bu ilgi çeken farmakolojik aktiviteleri ise  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil türevi bileşik olmalarından ve sahip olduğu aromatik halkalardan ileri gelmektedir. Kalkonlar taşıdıkları bu fonksiyonel gruplardan dolayı, anti kanser, anti-HIV, antilayşmanyal, antimalaryal, antifungal aktiviteler gibi çok geniş alanda biyolojik aktivite göstermektedir. Kalkonların bitkilerde bolca bulunması ve sentezlerinin kolay olması büyük faydalar sağlamaktadır. Kalkonlar için çok sayıda sentez yöntemi mevcut olmakla birlikte en yaygın olanı bazik ortamda keton ve aldehidin kondenzasyonundan oluşan Claisen-Schmidt reaksiyonudur. Kalkonlar, sahip oldukları çeşitli fiziksel ve kimyasal özellikler nedeniyle çeşitli sentezler için uygun başlangıç maddesi olmaktadır. Kalkonların bir alt sınıfı ise aromatik halkalarında azot atomu bulduran azakalkonlardır. Azakalkonlar da tıpkı kalkonlar gibi geniş bir alanda biyolojik aktivite göstermektedirler. Bu özelliklerinden dolayı kalkonlar ve azakalkonlar organik kimyacılar için sentez alanında önemli bir yer tutmaktadır [29-31].



Şekil 6. Kalkonlardan sentezlenebilen bileşik grupları

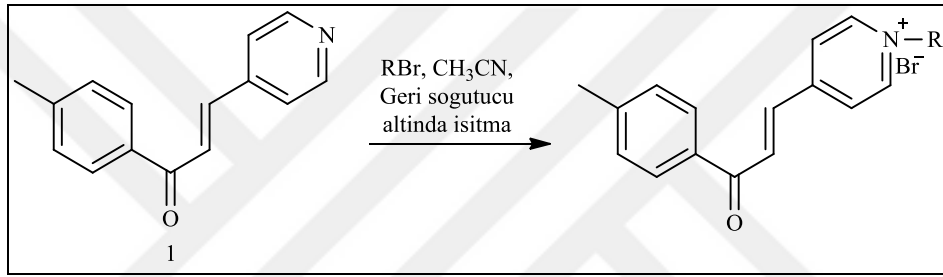


Şekil 7. Kalkon ve kalkondan pirimidin sentezi



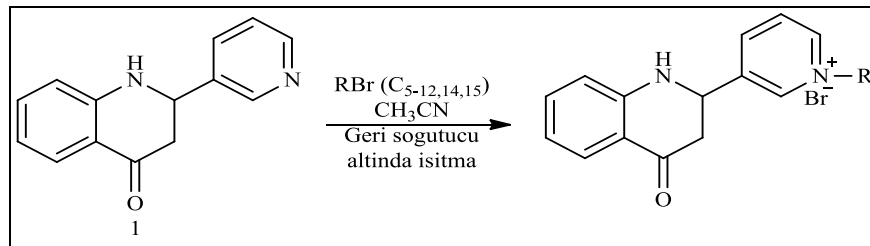
### 1.3. Alkilasyon ve Önemi

Organik kimyada sentezlenen birçok molekül yapılan alkilendirme çalışmalarıyla türevlendirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda başlangıçta bazı moleküllerin hiçbir biyolojik aktiviteye sahip olmadığı saptanırken, yapılan alkilasyon çalışması sonrasında ise çeşitli alanlarda biyolojik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenledir ki sentezlenen birçok molekülün farklı uzunluklardaki alkil türevlerinin biyolojik aktivitelerinin ölçülmesi ve başlangıç durumlarına göre aktivitelerinin kıyaslanabilmesi amacıyla alkilasyon çalışmaları yapılmaktadır [26-31].



Şekil 8. Alkilendirme reaksiyonu

Yaylı ve arkadaşlarının azakalkonlarla ilgili yapmış oldukları çalışmada 1 bileşiği antimikrobiyal aktiviteye sahip değilken, alkilasyon çalışması sonrasında 8-12 karbonlu alkillenmiş bileşikler belirgin derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir [31].



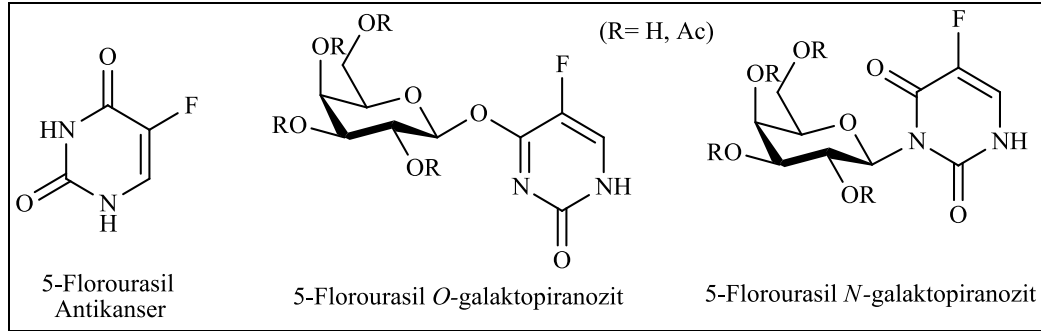
Şekil 9. Alkilendirme reaksiyonu

Kahrıman ve arkadaşlarının diazaflavanon/flavon konusunda yapmış oldukları çalışmada, 1 bileşiği antimikrobiyal aktivite göstermezken, alkilasyon sonucu alkillenmiş olan bileşiklerden 9-12 karbonlu alkil türevleri yüksek aktivite göstermiştir [27].

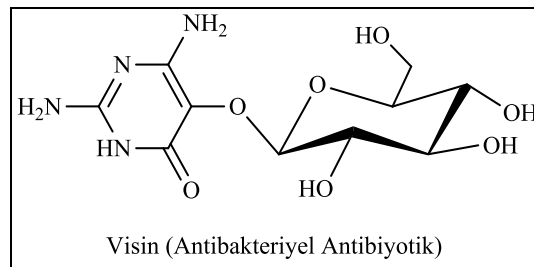
#### 1.4. Glikokonjugasyon ve Önemi

Son yıllarda karbohidratların biyolojik olaylardaki önemini araştırılması için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarla karbohidratların, iltihap ve bağışıklık sorunlarının tedavi edilmesi ile hücre büyümesinin kontrol altına alınması gibi birçok biyolojik faaliyette önemli roller oynadıkları saptanmıştır. Karbohidratların biyolojik faaliyetlerde bu derece önemli roller üstlenmesi de glikobiyoloji ve glikokonjuge kimyasına olan ilgiyi giderek artırmıştır [21].

Heterosiklik moleküllerin biyolojik faaliyetlerde önemli roller üstlenen şekerlerle birleştirilmesiyle elde edilen glikokonjuge moleküller önemli ölçüde antikanser, antitümör aktiviteye sahiptirler. 5-Florourasil molekülü birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. 5-Florourasil molekülünün şeker molekülüyle birleştirilmesinden oluşan *N*- ve *O*-galaktopiranozid türevlerinin 5-florourasil'e göre antitümör aktivitesinin daha yüksek ve toksik etkisinin ise daha az olduğu literatürde mevcuttur. 5-Florourasilin olduğu gibi pirimidin, flavanol ve daha birçok molekülün de glikokonjuge türevleri dikkate değer ölçüde analjezik, antialerjik, antibakteriyel, antidiyabetik gibi alanlarda biyolojik aktivite göstermektedirler [12,21-25,49-51].



Şekil 10. 5-Florourasil ile *O*- ve *N*-galaktopiranozid türevleri



Şekil 11. *O*-galaktopiranozid türevi bileşik olan visin bileşiği

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. 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.

$^1\text{H}$  ve COSY NMR spektrumları TMS pikine göre,  $^{13}\text{C}$  ve APT spektrumları ise  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77.0 ppm),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta$  49.1 ppm) ve  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  39.7 ppm) çözücü piklerine göre ayarlanmıştır. Kütle spektrumları elektron sprej (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 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde ölçümler yapılarak alınmıştır.

### 2.2. Çözücüler ve Kimyasallar

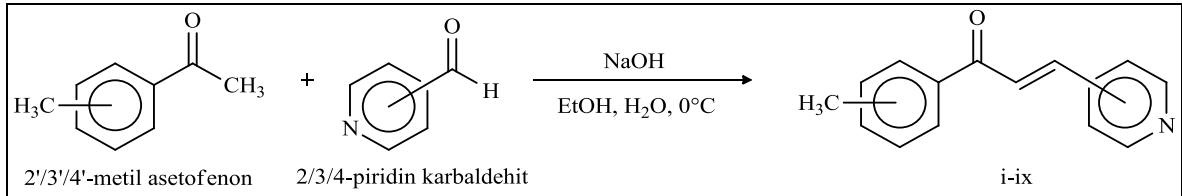
Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan 2'/3'/4'-metil asetofenon, 2/3/4-piridin karboksialdehit, guanidin hidroklorür, sodyum hidroksit, sodyum karbonat, 1-bromopentan, 1-bromodekan ve 1-bromopentadekan, D-(+)-glukoz monohidrat, asetik asit ve asetik anhidrit ile ve biyolojik aktivite testlerinde kullanılan kimyasallar Merck ve Sigma-Aldrich marka olup analitik saflıktadır. Sentezde, saflaştırmada, biyolojik aktivite

testlerinde ve diğ er 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  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ve  $\text{DMSO-d}_6$  da Sigma-Aldrich marka olup %99.8 saflıktadır.

## 2.3. Bileşiklerin Sentezleri

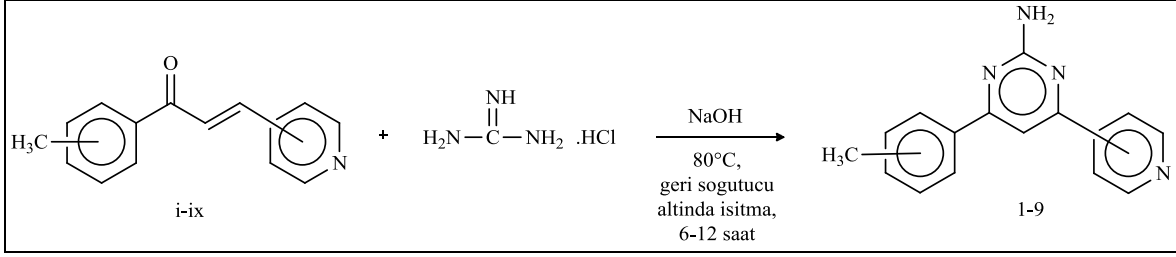
### 2.3.1. 1-9 Nolu Bileşiklerin Sentezleri

**1-9** nolu moleküllerin sentezi için öncelikle başlangıç molekülü olan **i-ix** azakalkonlar sentezlendi. Azakalkonların sentezleri; 2/3/4'-metil asetofenon, 2/3/4-piridin karboksialdehit, baz olarak NaOH ve çözücü sistemi olarak da EtOH-H<sub>2</sub>O karışımının kullanıldığı Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile gerçekleştirildi. Reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Çöken kalkonlar süzülerek kurutuldu. Saflık kontrolü İTK ile yapıldıktan sonra gerektiğinde kolon kromatografisi ile saflaştırma yapıldı. Azakalkonların sentezlerine ait genel sentez denklemi Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 12. **i-ix** Kodlu bileşiklere ait genel sentez denklemi

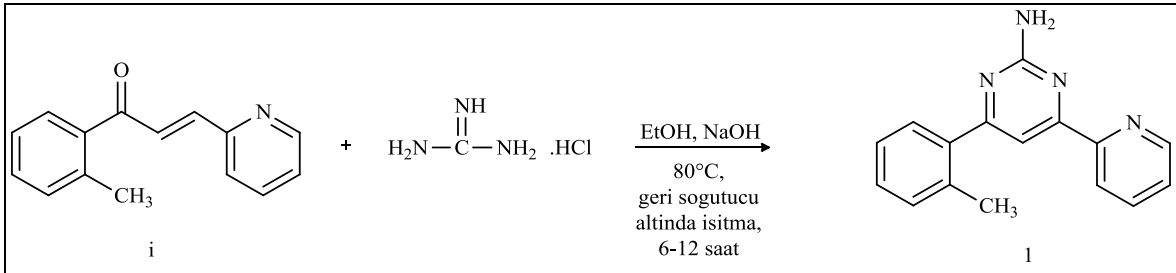
Pirimidin türevi bileşiklerin (**1-9**) sentezi için, azakalkonların guanidin hidroklorür (ya da guanidin nitrat) ile reaksiyonu gerçekleştirildi. Baz olarak NaOH ve çözücü sistemi olarak kuru etanol kullanıldı. Reaksiyon karışımları 6-12 saat süre ile 80°C' de geri soğutucu altında kaynatılıp, çöktürme, saflaştırma, süzme ve kurutma işlemlerinin ardından hedef pirimidin molekülleri elde edildi. Reaksiyonlara ait genel sentez denklemi Şekil 12'de verilmiştir.



Şekil 13. 1-9 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

#### 1 Nolu Bileşiğin Sentezi:

2'-metil asetofenon ve 2-piridin karbaldehit kullanılarak sentezlenen **i** azakalkonundan 10 mmol (2,23g) alınarak, 15 mmol (0,6g) NaOH ile 10 mmol (0,96) guanidin hidroklorür reaksiyon balonunda karıştırılarak 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon üzerine kontrollü olarak su ilave edilip pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar asetonla veya asetonitrille karıştırılarak safsızlıklar uzaklaştırıldı. Süzüldükten sonra tekrar su ile yıkanıp kurutuldu. Bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

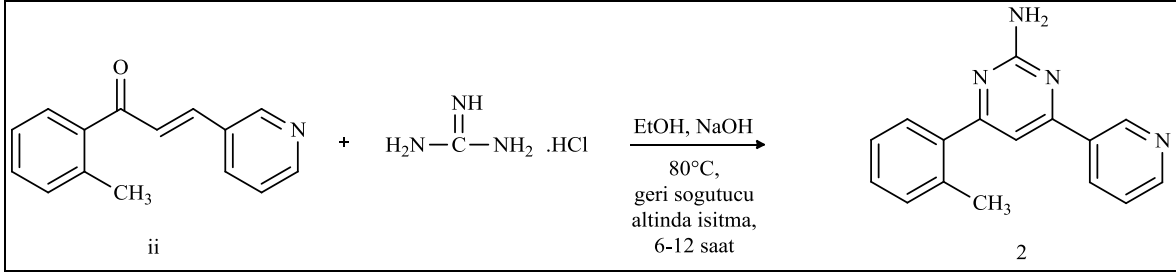


Şekil 14. 1 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 2 Nolu Bileşiğin Sentezi:

2'-metil asetofenon ve 3-piridin karbaldehit kullanılarak sentezlenen **ii** azakalkonundan 10 mmol (2,23g) alınarak, 15 mmol (0,6g) NaOH ile 10 mmol (0,96) guanidin hidroklorür reaksiyon balonunda karıştırılarak 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon üzerine kontrollü olarak su ilave edilip pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar asetonla veya

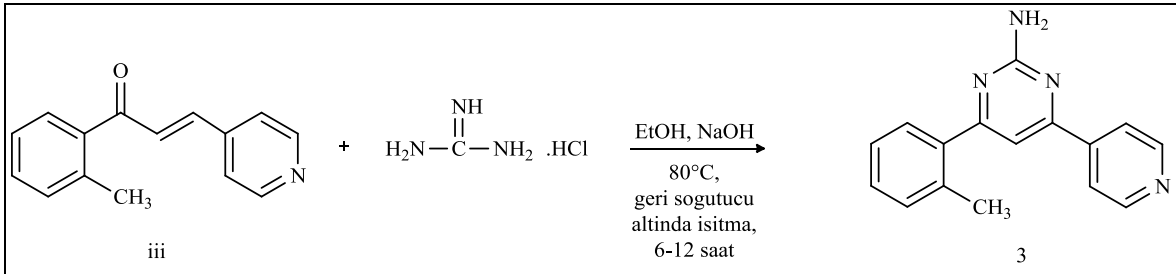
asetonitrille karıştırılarak safsızlıklar uzaklaştırıldı. Süzildükten sonra tekrar su ile yıkanıp kurutuldu. Bileşğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 15. 2 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 3 Nolu Bileşğin Sentezi:

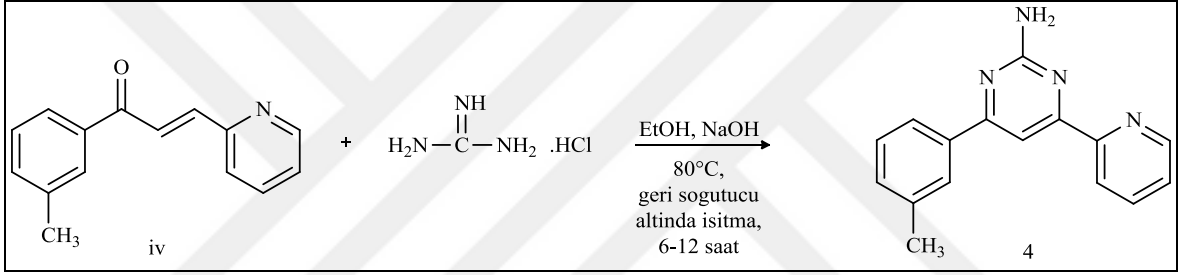
2'-metil asetofenon ve 4-piridin karbaldehit kullanılarak sentezlenen **iii** azakalkonundan 10 mmol (2,23g) alınarak, 15 mmol (0,6g) NaOH ile 10 mmol (0,96) guanidin hidroklorür reaksiyon balonunda karıştırılarak 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon üzerine kontrollü olarak su ilave edilip pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzildükten sonra bir miktar asetonla veya asetonitrille karıştırılarak safsızlıklar uzaklaştırıldı. Süzildükten sonra tekrar su ile yıkanıp kurutuldu. Bileşğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 16. 3 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 4 Nolu Bileşiğin Sentezi:

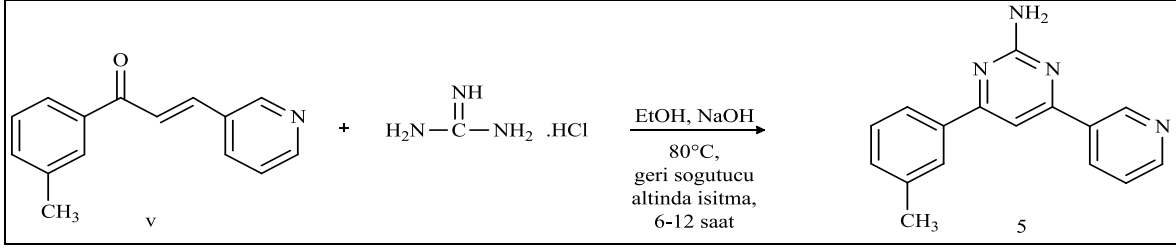
3'-metil asetofenon ve 2-piridin karbaldehit kullanılarak sentezlenen **iv** azakalkonundan 10 mmol (2,23g) alınarak, 15 mmol (0,6g) NaOH ile 10 mmol (0,96) guanidin hidroklorür reaksiyon balonunda karıştırılarak 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon üzerine kontrollü olarak su ilave edilip pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar asetonla veya asetonitrille karıştırılarak safsızlıklar uzaklaştırıldı. Süzüldükten sonra tekrar su ile yıkanıp kurutuldu. Bileşğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 17. 4 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 5 Nolu Bileşiğin Sentezi:

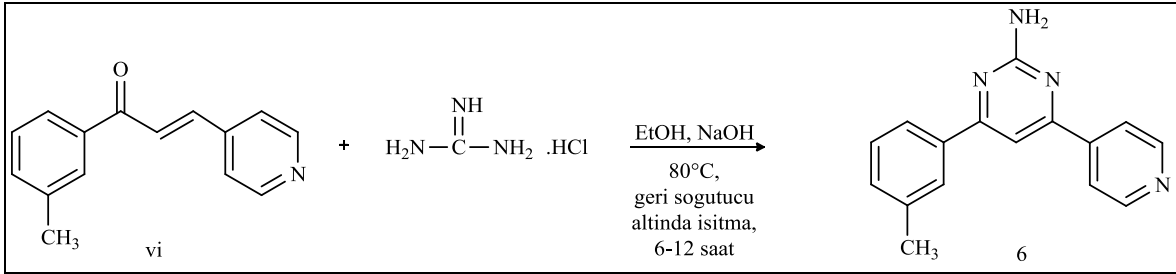
3'-metil asetofenon ve 3-piridin karbaldehit kullanılarak sentezlenen **v** azakalkonundan 10 mmol (2,23g) alınarak, 15 mmol (0,6g) NaOH ile 10 mmol (0,96) guanidin hidroklorür reaksiyon balonunda karıştırılarak 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon üzerine kontrollü olarak su ilave edilip pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar asetonla veya asetonitrille karıştırılarak safsızlıklar uzaklaştırıldı. Süzüldükten sonra tekrar su ile yıkanıp kurutuldu. Bileşğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 18. 5 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 6 Nolu Bileşiğin Sentezi:

3'-metil asetofenon ve 4-piridin karbaldehit kullanılarak sentezlenen **vi** azakalkonundan 10 mmol (2,23g) alınarak, 15 mmol (0,6g) NaOH ile 10 mmol (0,96) guanidin hidroklorür reaksiyon balonunda karıştırılarak 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon üzerine kontrollü olarak su ilave edilip pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar asetonla veya asetonitrille karıştırılarak safsızlıklar uzaklaştırıldı. Süzüldükten sonra tekrar su ile yıkayıp kurutuldu. Bileşğin saflık kontrolü İTK ile yapıldı, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



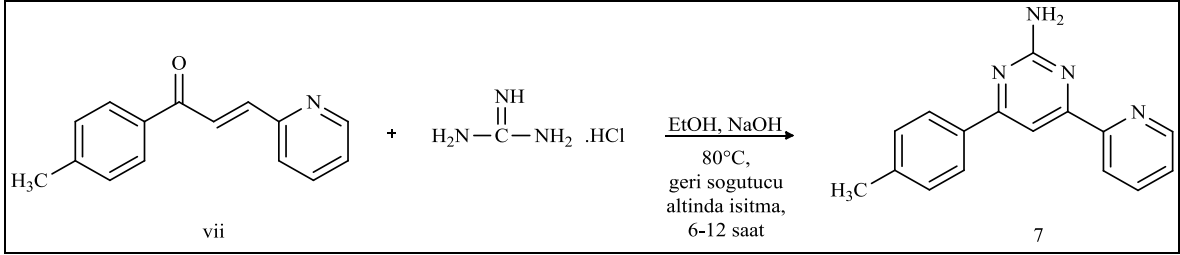
Şekil 19. 6 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 7 Nolu Bileşiğin Sentezi:

4'-metil asetofenon ve 2-piridin karbaldehit kullanılarak sentezlenen **vii** azakalkonundan 10 mmol (2,23g) alınarak, 15 mmol (0,6g) NaOH ile 10 mmol (0,96) guanidin hidroklorür reaksiyon balonunda karıştırılarak 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon üzerine kontrollü olarak su ilave edilip pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzüldükten sonra bir miktar asetonla veya



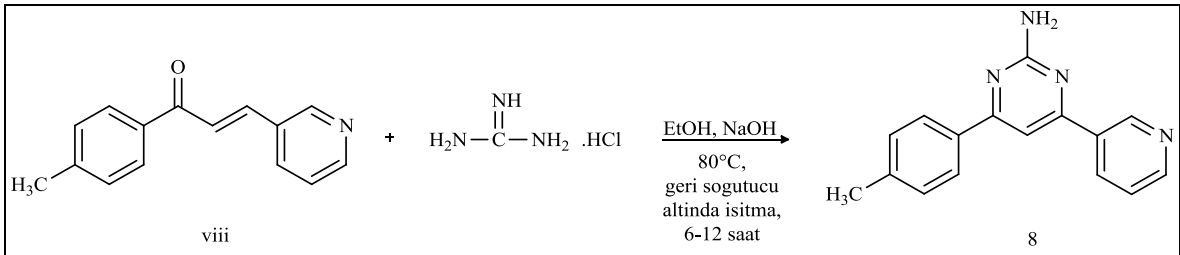
asetonitrille karıştırılarak safsızlıklar uzaklaştırıldı. Süzildükten sonra tekrar su ile yıkayıp kurutuldu. Bileşğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 20. 7 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 8 Nolu Bileşğin Sentezi:

4'-metil asetofenon ve 3-piridin karbaldehit kullanılarak sentezlenen **viii** azakalkonundan 10 mmol (2,23g) alınarak, 15 mmol (0,6g) NaOH ile 10 mmol (0,96) guanidin hidroklorür reaksiyon balonunda karıştırılarak 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon üzerine kontrollü olarak su ilave edilip pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzildükten sonra bir miktar asetonla veya asetonitrille karıştırılarak safsızlıklar uzaklaştırıldı. Süzildükten sonra tekrar su ile yıkayıp kurutuldu. Bileşğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

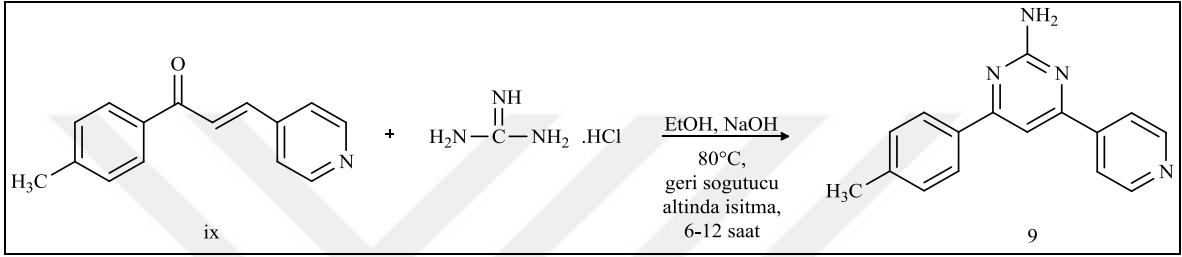


Şekil 21. 8 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 9 Nolu Bileşğin Sentezi:

4'-metil asetofenon ve 4-piridin karbaldehit kullanılarak sentezlenen **ix** azakalkonundan 10 mmol (2,23g) alınarak, 15 mmol (0,6g) NaOH ile 10 mmol (0,96)

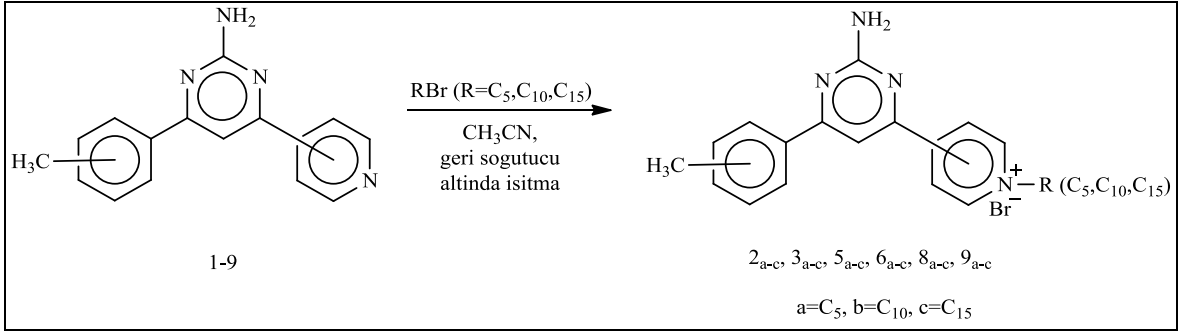
guanidin hidroklorür reaksiyon balonunda karıştırılarak 20 mL kuru etanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 80 °C’de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. Tamamlanan reaksiyon üzerine kontrollü olarak su ilave edilip pirimidin bileşiği çöktürüldü. Oluşan katı süzöldükten sonra bir miktar asetonla veya asetonitrille karıştırılarak safsızlıklar uzaklaştırıldı. Süzöldükten sonra tekrar su ile yıkayıp kurutuldu. Bileşğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 22. 9 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 2.3.2. (2<sub>a-c</sub>, 3<sub>a-c</sub>, 5<sub>a-c</sub>, 6<sub>a-c</sub>, 8<sub>a-c</sub>, 9<sub>a-c</sub>) Nolu Bileşiklerin Sentezleri

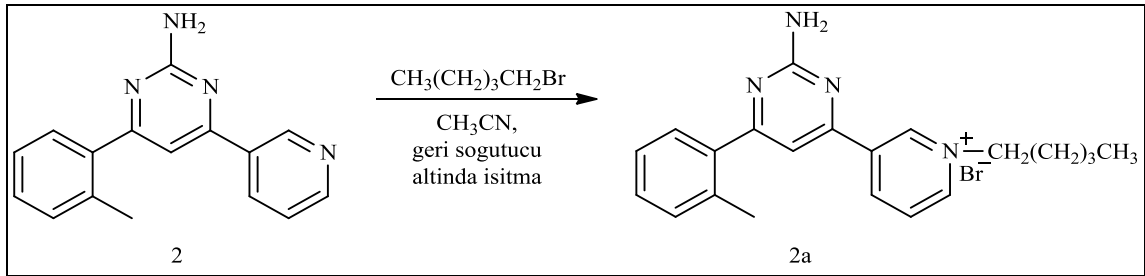
2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> bileşiklerinin sentezi için ilk olarak çıkış bileşikleri olan pirimidinlerin (1-9) her biri ayrı ayrı asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına 1-bromopentan (a serisi bileşiklerin sentezi için), 1-bromodekan (b serisi bileşiklerin sentezi için) ve 1-bromopentadekan (c serisi bileşiklerin sentezi için) ayrı ayrı eklendi. Reaksiyon karışımları 12-24 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyonlara gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak hedef bileşikler olan 2<sub>a-c</sub>, 3<sub>a-c</sub>, 5<sub>a-c</sub>, 6<sub>a-c</sub>, 8<sub>a-c</sub>, 9<sub>a-c</sub> nolu pirimidin N-alkil bromür türevleri elde edildi. Reaksiyonlara ait genel denklem Şekil 22’de verilmiştir. 1, 4 ve 7 nolu diğer pirimidin bileşiklerinin ise alkil bromür türevleri, 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 sentezlenemedi. Sentezlerin gerçekleştirilememesinin en büyük nedeni olarak, 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 olmasının olduğu düşünülmektedir. Bununla ilgili örnekler literatürde mevcuttur [29,31].



Şekil 23. (2<sub>a-c</sub>, 3<sub>a-c</sub>, 5<sub>a-c</sub>, 6<sub>a-c</sub>, 8<sub>a-c</sub>, 9<sub>a-c</sub>) Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

#### 2a Nolu Bileşiğin Sentezi:

2 nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (0,76g) 1-bromopentan ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulmuş bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

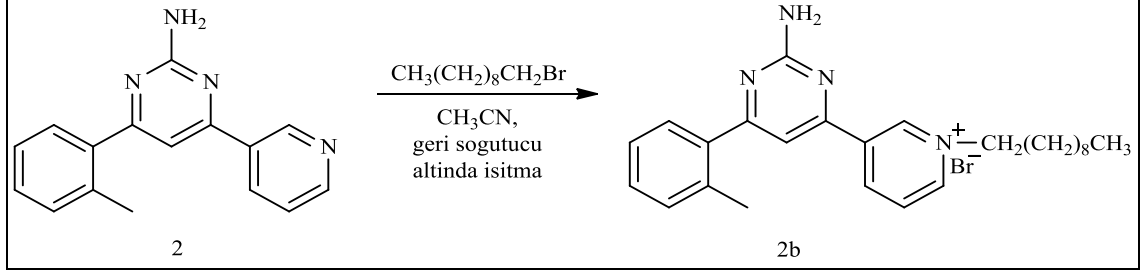


Şekil 24. 2a Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 2b Nolu Bileşiğin Sentezi:

2 nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,11g) 1-bromopentan ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil

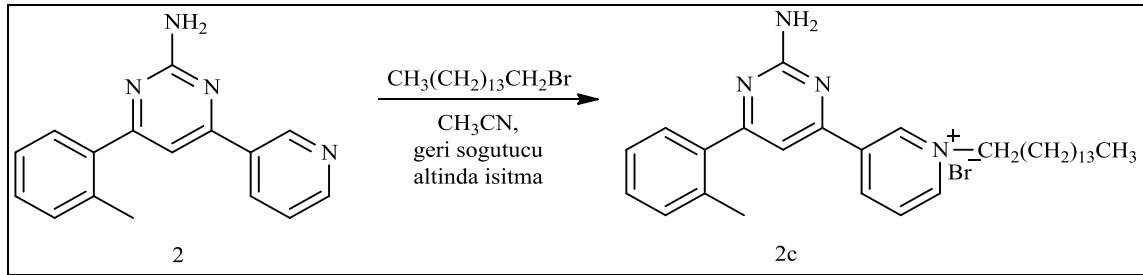
asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 25. **2b** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 2c Nolu Bileşiğin Sentezi:

**2** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,46g) 1-bromopentadan ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

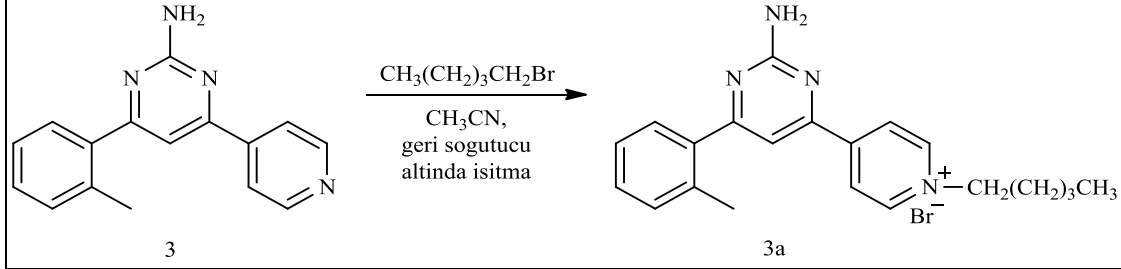


Şekil 26. **2c** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 3a Nolu Bileşiğin Sentezi:

**3** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (0,76g) 1-bromopentadan ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin

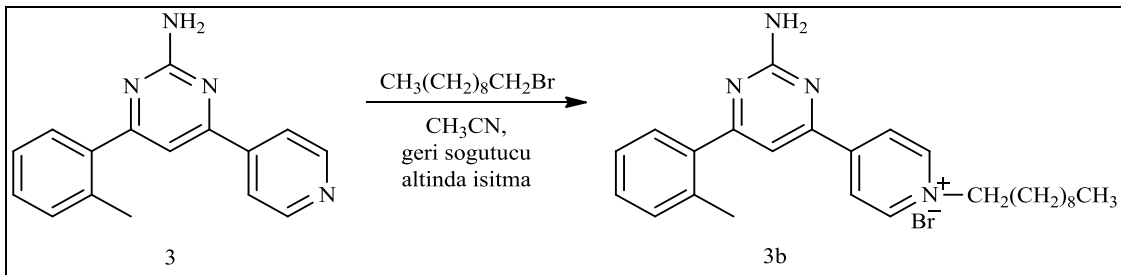
çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzildükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulmuş bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 27. **3a** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### **3b** Nolu Bileşiğin Sentezi:

**3** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,11g) 1-bromopentane ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzildükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulmuş bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

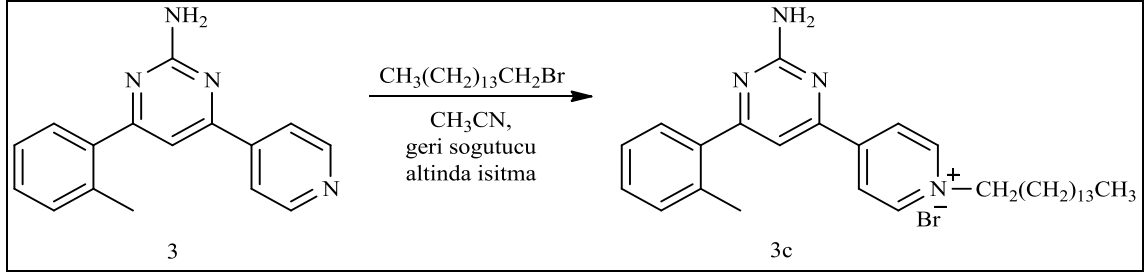


Şekil 28. **3b** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### **3c** Nolu Bileşiğin Sentezi:

**3** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,46g) 1-bromopentane ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin

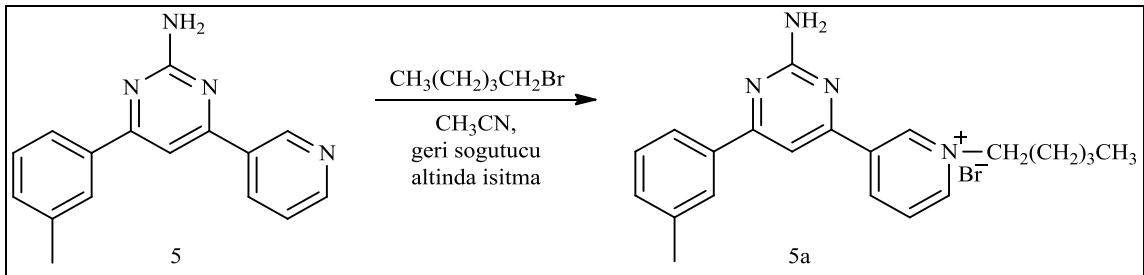
çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzildükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulmuş bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 29. **3c** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### **5a** Nolu Bileşiğin Sentezi:

**5** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (0,76g) 1-bromopentanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzildükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulmuş bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

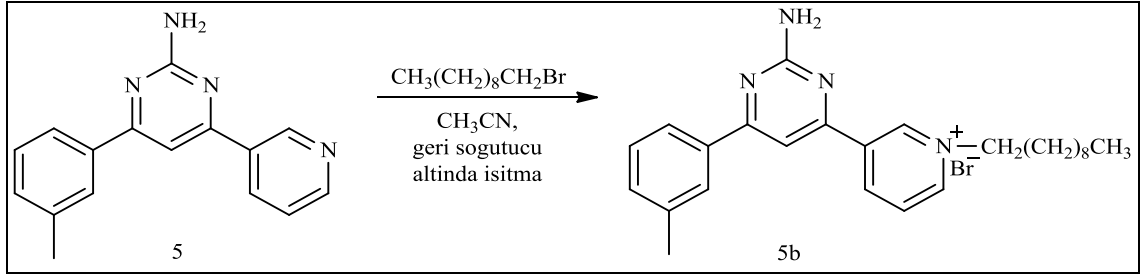


Şekil 30. **5a** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### **5b** Nolu Bileşiğin Sentezi:

**5** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,11g) 1-bromopentanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi

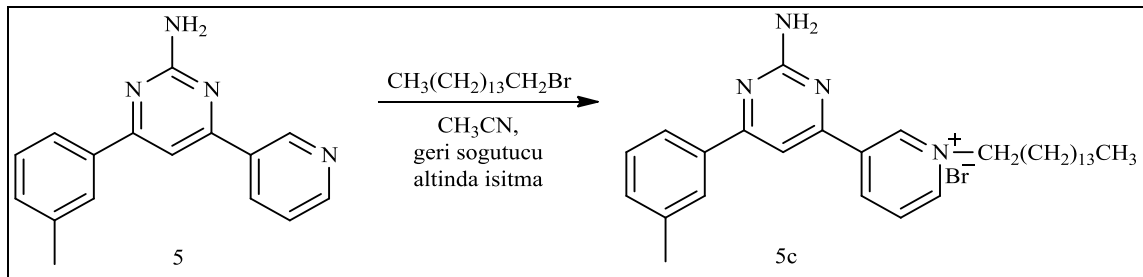
İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulmuş bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 31. **5b** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### **5c** Nolu Bileşiğin Sentezi:

**5** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,46g) 1-bromopentanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulmuş bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

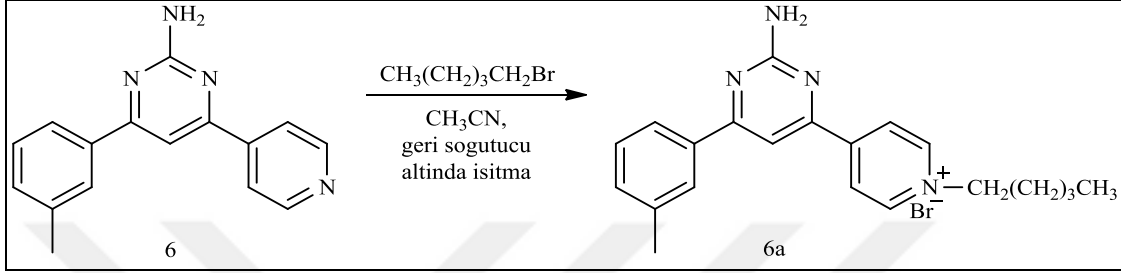


Şekil 32. **5c** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### **6a** Nolu Bileşiğin Sentezi:

**6** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (0,76g) 1-bromopentanol ilave edildi.

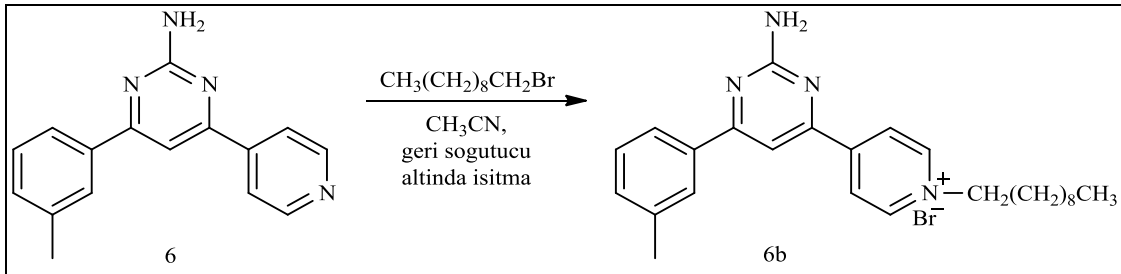
Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 33. **6a** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### **6b** Nolu Bileşiğin Sentezi:

**6** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,11g) 1-bromopentan ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

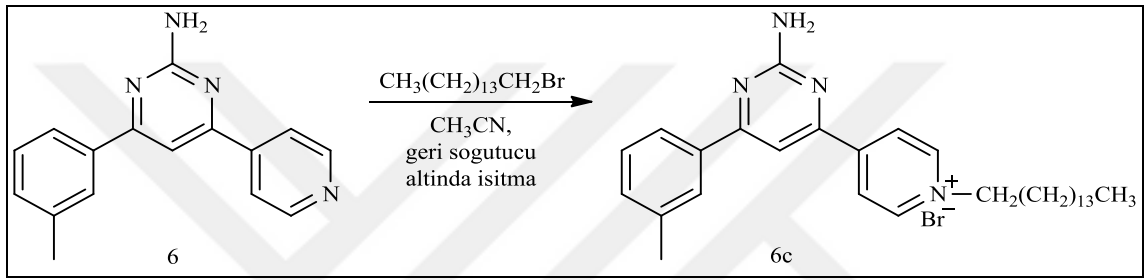


Şekil 34. **6b** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

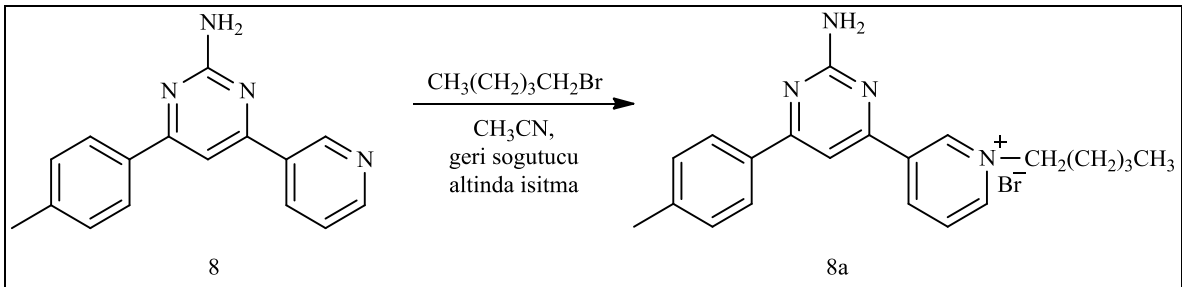


**6c Nolu Bileşiğin Sentezi:**

6 nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,46g) 1-bromopentanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

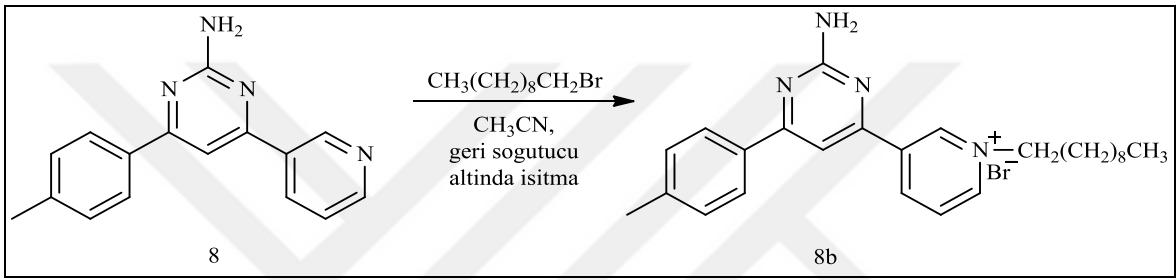
Şekil 35. **6c** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi**8a Nolu Bileşiğin Sentezi:**

8 nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (0,76g) 1-bromopentanol ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

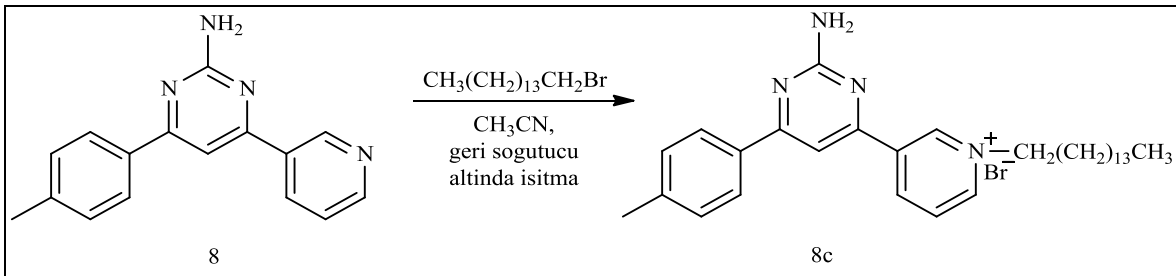
Şekil 36. **8a** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

**8b** Nolu Bileşiğin Sentezi:

**8** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,11g) 1-bromopentana ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

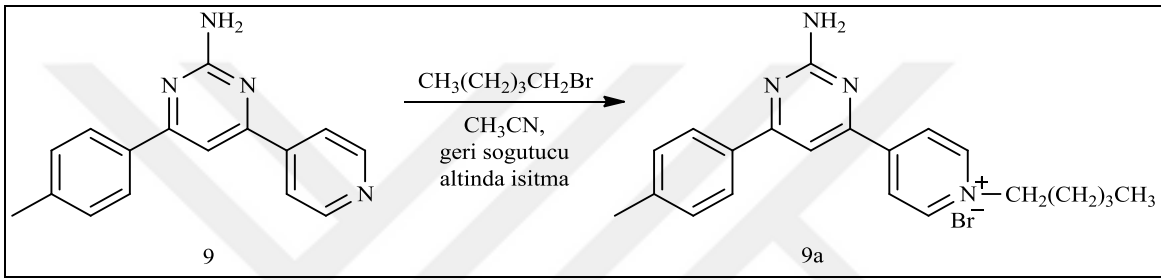
Şekil 37. **8b** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi**8c** Nolu Bileşiğin Sentezi:

**8** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,46g) 1-bromopentana ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

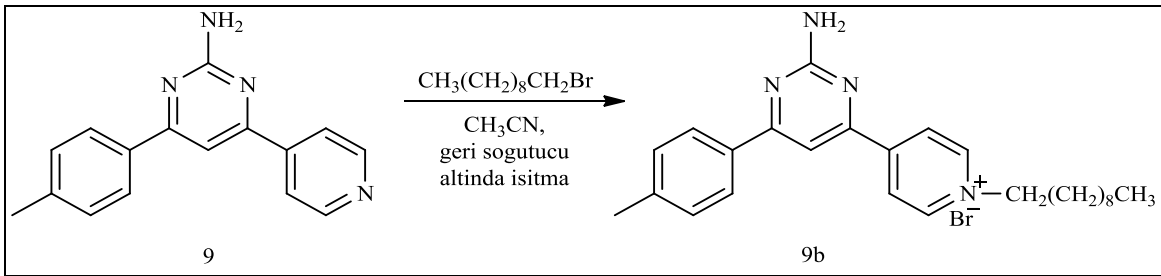
Şekil 38. **8c** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

**9a Nolu Bileşiğin Sentezi:**

**9** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (0,76g) 1-bromopentan ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

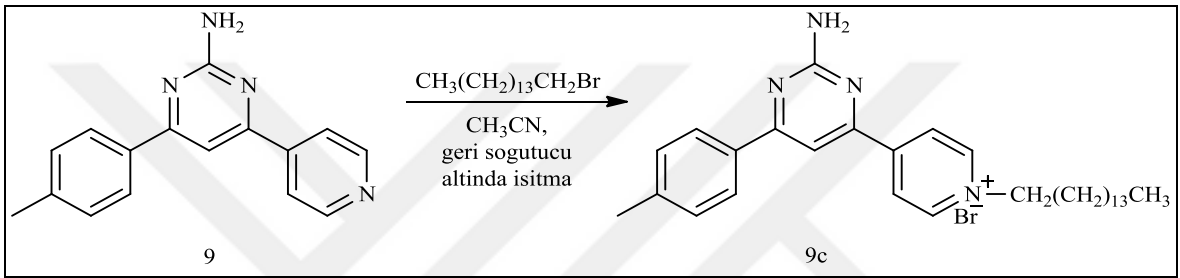
Şekil 39. **9a** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi**9b Nolu Bileşiğin Sentezi:**

**9** nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,11g) 1-bromopentan ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzöldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

Şekil 40. **9b** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 9c Nolu Bileşiğin Sentezi:

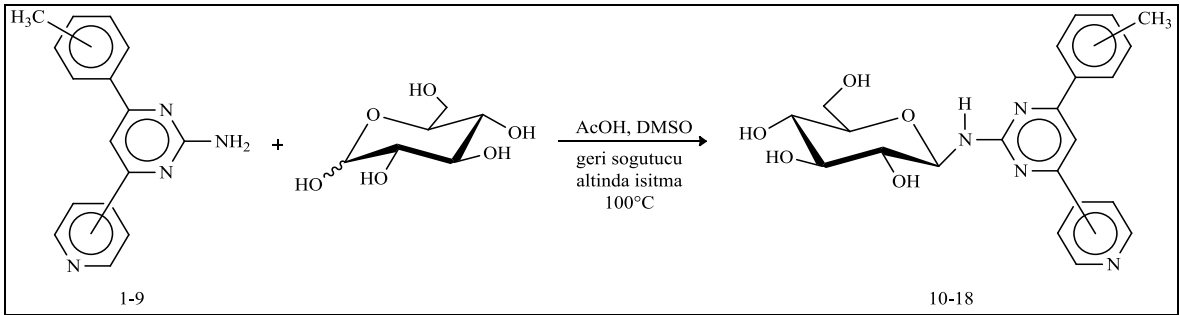
9 nolu pirimidin molekülünden 5 mmol (1,36g) alınarak 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon balonuna 5 mmol (1,46g) 1-bromopentan ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımlarında soğumaya bırakılan alkil ürünlerinin çöktüğü görüldü. Çöken katılar süzüldükten sonra bir miktar hekzanla ve ardından etil asetatla yıkandı. İTK ile saflık kontrolü yapıldıktan sonra kurutulan bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 41. 9c Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 2.3.3.10-18 Nolu Bileşiklerin Sentezleri

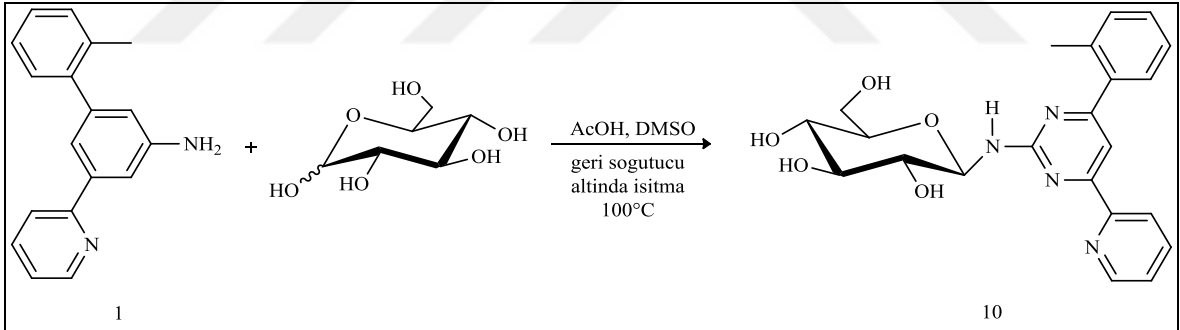
10-18 nolu bileşikler, 2,4,6-trisubstitüe pirimidin bileşiklerinin (1-9) glasiyel asetik asit ve DMSO varlığında D-glikoz monohidrat ile 100 °C'de geri soğutucu altında ısıtılarak 24 saat süren reaksiyonlardan elde edildi. Reaksiyonlara ait genel sentez denklemi Şekil 41'de verilmiştir.



Şekil 42. 10-18 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemleri

### 10 Nolu Bileşiğin Sentezi:

10 nolu bileşiğin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 1 nolu 2,4,6-trisüstitüe pirimidin molekülünden alınan 15 mmol'lük kısım (3,93g), 15 mmol (2.97g) D-glikoz monohidrat ve 15 mmol, (0.85 mL) glasiyel asetik asit ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100°C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına %10 sülfirik asit 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 aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilip, liyofilizatörde kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

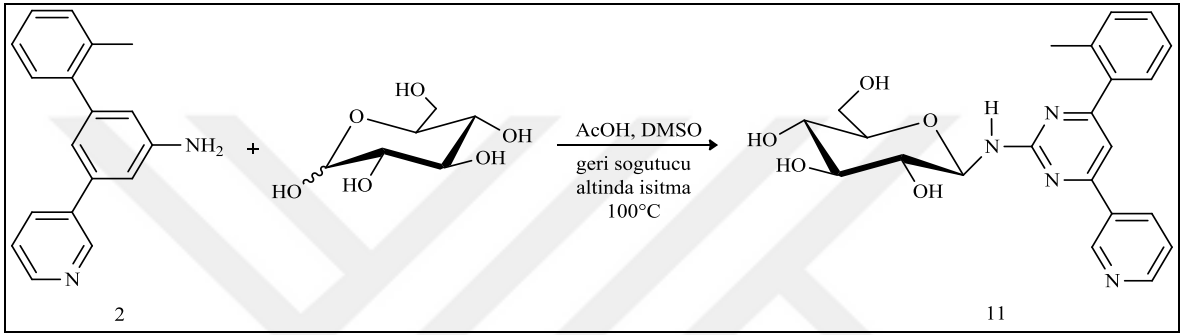


Şekil 43. 10 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 11 Nolu Bileşiğin Sentezi:

11 nolu bileşiğin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 2 nolu 2,4,6-trisüstitüe pirimidin molekülünden alınan 15 mmol'lük kısım (3,93g), 15 mmol (2.97g) D-glikoz monohidrat ve 15 mmol, (0.85 mL) glasiyel asetik asit ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100°C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına %10 sülfirik asit içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı

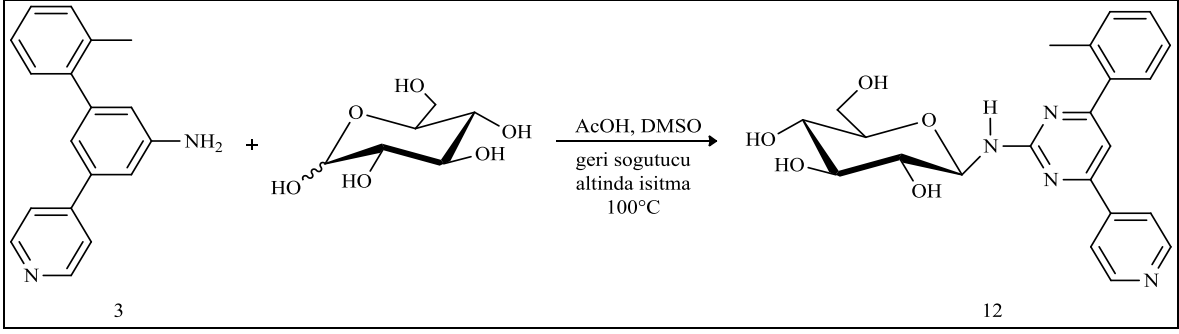
ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilip, liyofilizatörde kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 44. 11 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 12 Nolu Bileşiğin Sentezi:

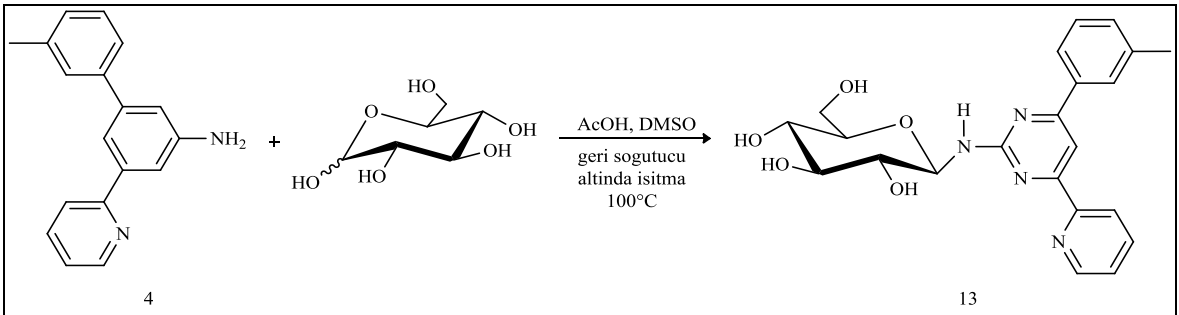
12 nolu bileşiğin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 3 nolu 2,4,6-trisüstitüe pirimidin molekülünden alınan 15 mmol'lük kısım (3,93g), 15 mmol (2,97g) D-glikoz monohidrat ve 15 mmol, (0,85 mL) glasiyel asetik asit ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100°C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına %10 sülfirik asit 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 aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilip, liyofilizatörde kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 45. 12 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 13 Nolu Bileşiğin Sentezi:

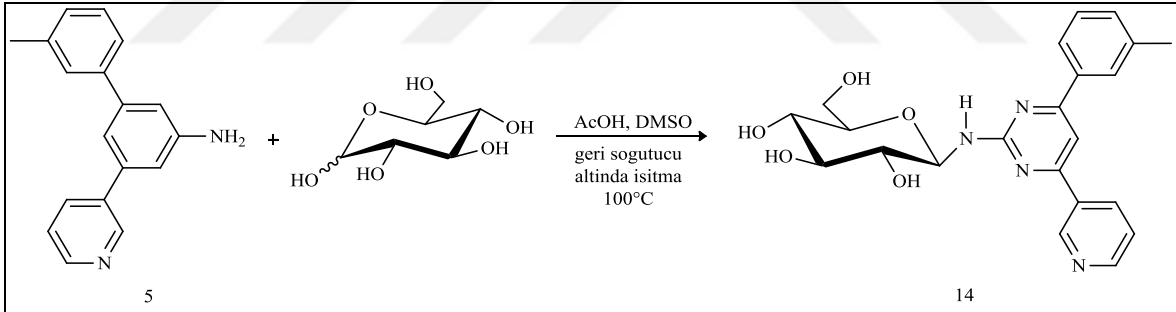
13 nolu bileşiğin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 4 nolu 2,4,6-trisubstitüe pirimidin molekülünden alınan 15 mmol'lük kısım (3,93g), 15 mmol (2,97g) D-glikoz monohidrat ve 15 mmol, (0,85 mL) glasiyel asetik asit ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100°C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına %10 sülfirik asit 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 aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilip, liyofilizatörde kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 46. 13 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 14 Nolu Bileşiğin Sentezi:

14 nolu bileşiğin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 5 nolu 2,4,6-trisüstitüe pirimidin molekülünden alınan 15 mmol'lük kısım (3,93g), 15 mmol (2.97g) D-glikoz monohidrat ve 15 mmol, (0.85 mL) glasiyel asetik asit ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100°C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına %10 sülfirik asit 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 aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilip, liyofilizatörde kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



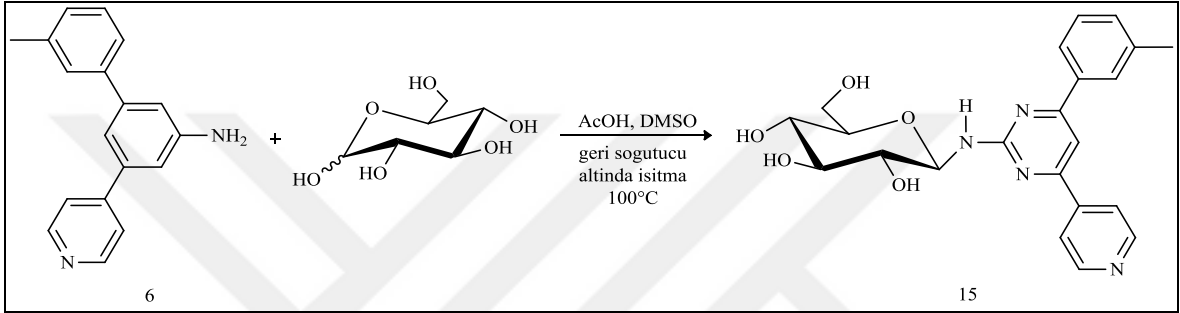
Şekil 47. 14 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 15 Nolu Bileşiğin Sentezi:

15 nolu bileşiğin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 6 nolu 2,4,6-trisüstitüe pirimidin molekülünden alınan 15 mmol'lük kısım (3,93g), 15 mmol (2.97g) D-glikoz monohidrat ve 15 mmol, (0.85 mL) glasiyel asetik asit ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100°C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına %10 sülfirik asit içeren etanol çözeltisi püskürtülerek ve devamında sıcak plaka üzerinde yakılarak yapıldı. Tamamlanan reaksiyon karışımı



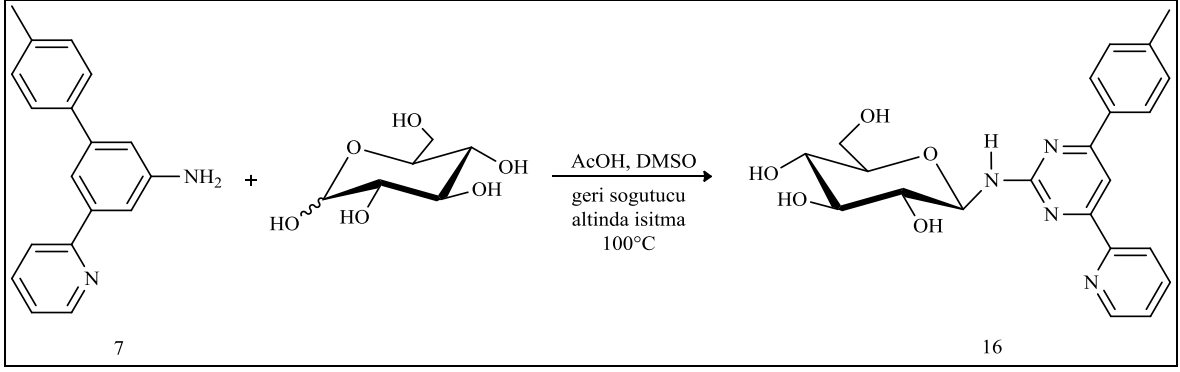
ayırma hunisine alındıktan sonra üzerine kloroform ilave edilerek çalkalandı ve sonrasında aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilip, liyofilizatörde kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 48. 15 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 16 Nolu Bileşiğin Sentezi:

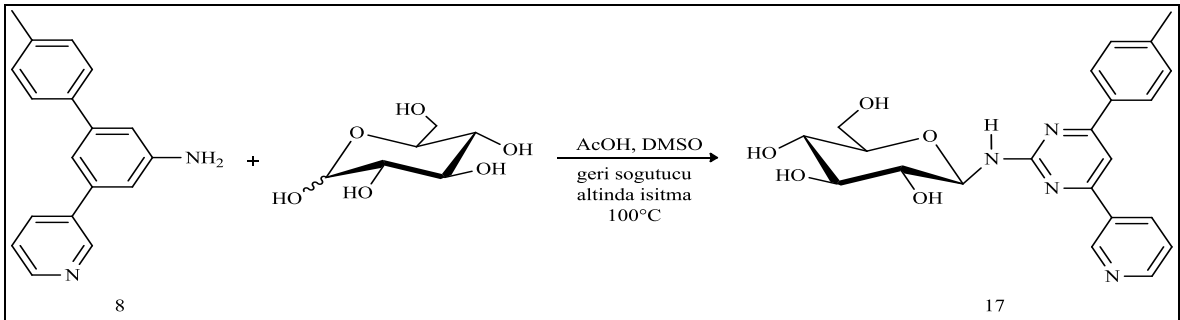
10 nolu bileşiğin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 1 nolu 2,4,6-trisubstitüe pirimidin molekülünden alınan 15 mmol'lük kısım (3,93g), 15 mmol (2,97g) D-glikoz monohidrat ve 15 mmol, (0,85 mL) glasiyel asetik asit ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100°C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına %10 sülfirik asit 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 aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilip, liyofilizatörde kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 49. 16 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 17 Nolu Bileşiğin Sentezi:

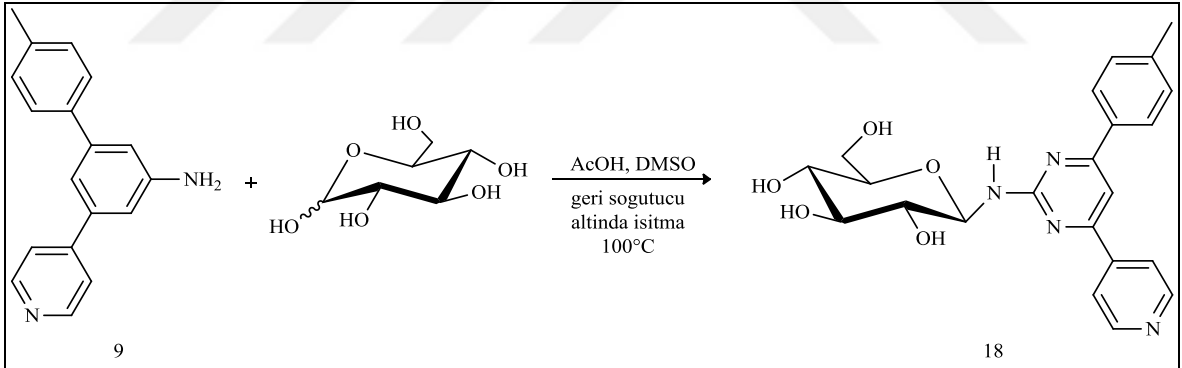
17 nolu bileşiğin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 8 nolu 2,4,6-trisubstitüe pirimidin molekülünden alınan 15 mmol'lük kısım (3,93g), 15 mmol (2,97g) D-glikoz monohidrat ve 15 mmol, (0.85 mL) glasiyel asetik asit ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100°C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına %10 sülfirik asit 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 aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilip, liyofilizatörde kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 50. 17 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 18 Nolu Bileşiğin Sentezi:

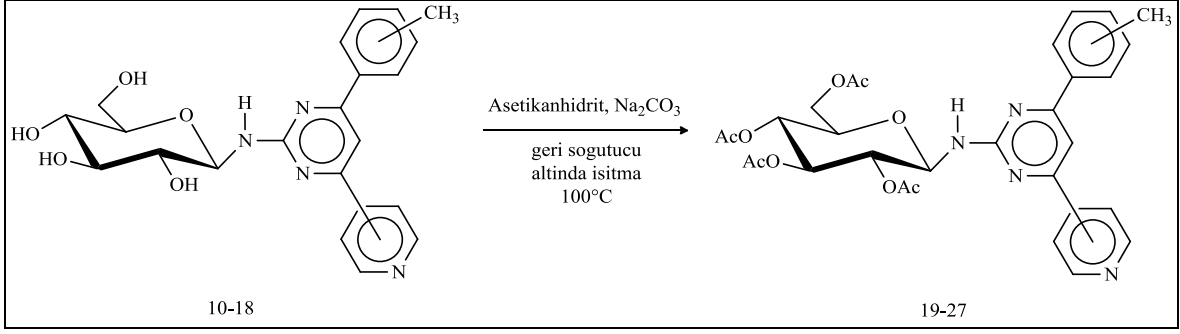
18 nolu bileşiğin sentezlenmesinde ilk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılan 9 nolu 2,4,6-trisüstitüe pirimidin molekülünden alınan 15 mmol'lük kısım (3,93g), 15 mmol (2.97g) D-glikoz monohidrat ve 15 mmol, (0.85 mL) glasiyel asetik asit ile içerisinde 6 mL DMSO bulunan reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100°C'de geri soğutucu altında 24 saat süre ile ısıtılıp, reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. UV aktif olmayan glikozun kontrolü ise İTK plakasına %10 sülfirik asit 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 aynı karışıma saf su ilave edildi. Çalkalanan karışım dinlendirildiğinde faz ayrımı ve iki faz arasında çökelek oluşumu gözlemlendi. Kloroform fazı alınan, su fazı da dekante edilen çökelek kloroform ve su ile tekrar ayırma hunisinde yıkanarak reaksiyona girmeyen pirimidin ve glikozdan oluşabilecek safsızlıklar giderilmeye çalışıldı. Çökeleğin saflığı yine İTK ile kontrol edilip, liyofilizatörde kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 51. 18 Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 2.3.4.19-27 Nolu Bileşiklerin Sentezi

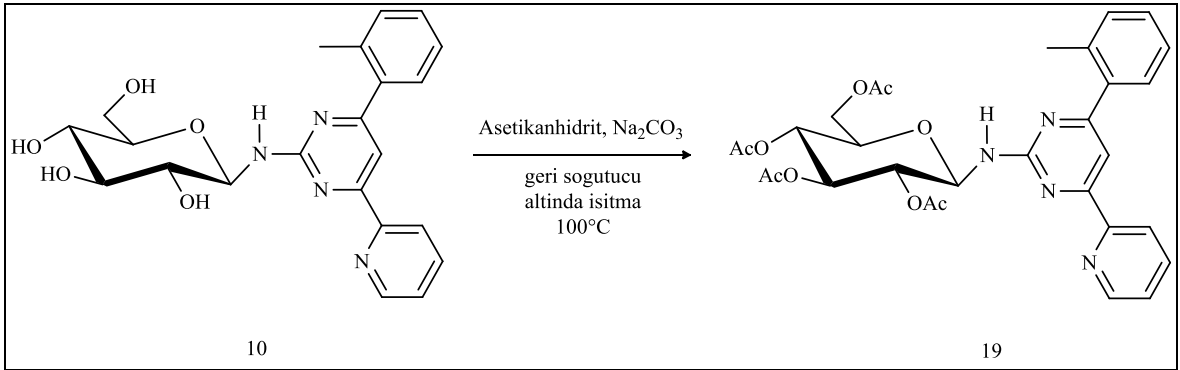
19-27 nolu bileşiklerin sentezleri 100°C'de geri soğutucu altında 10-20 dakika süre ile, 10-18 nolu bileşiklerin  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  varlığında asetikanhidrit ile olan reaksiyonlarıyla gerçekleştirildi. Reaksiyonlara ait genel sentez denklemi Şekil 51'de verilmiştir.



Şekil 52. **19-27** Nolu bileşiklere ait sentez denklemleri

### 19 Nolu Bileşiğin Sentezi:

**19** nolu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan **10** nolu bileşikten alınan 3 mmol'lük kısım (1,27g), 12 mmol (1,2g) asetik anhidrit ve 12 mmol (1,1g)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ile reaksiyon balonunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında  $100^{\circ}\text{C}$ 'de ısıtılıp, reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyona önce saf su ve sonrasında da kloroform eklendi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanıp, dinlendirildikten sonra faz ayrımı gözlemlendi. Faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

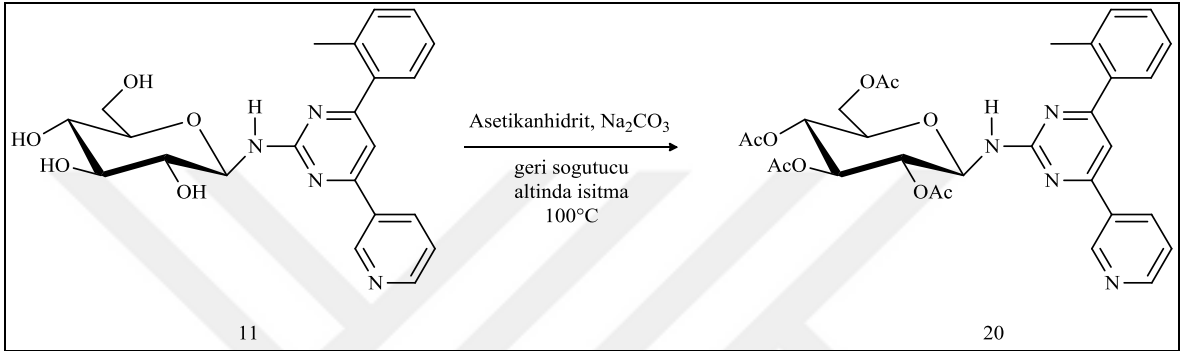


Şekil 53. **19** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 20 Nolu Bileşiğin Sentezi:

**20** nolu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan **11** nolu bileşikten alınan 3 mmol'lük kısım (1,27g), 12 mmol (1,2g) asetik anhidrit ve 12 mmol (1,1g)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ile reaksiyon balonunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında

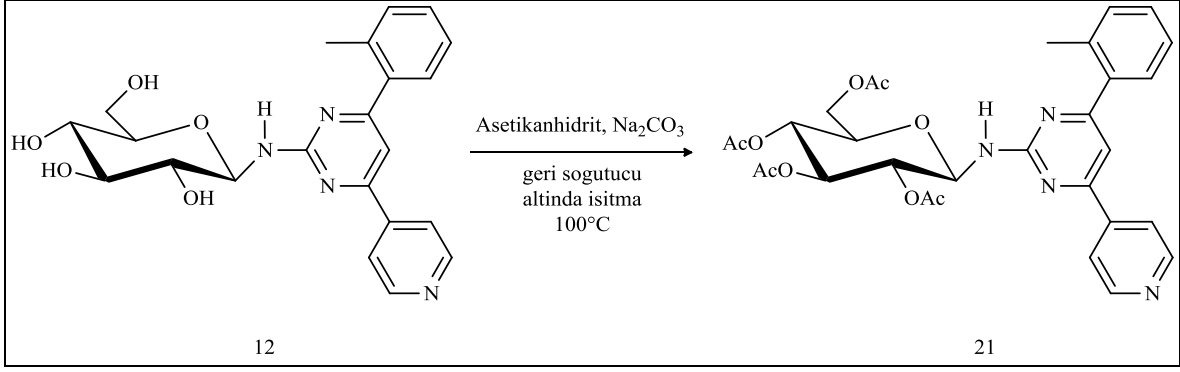
100°C’de ısıtılıp, reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyona önce saf su ve sonrasında da kloroform eklendi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanıp, dinlendirildikten sonra faz ayrımı gözlemlendi. Faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 54. **20** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### **21** Nolu Bileşiğin Sentezi:

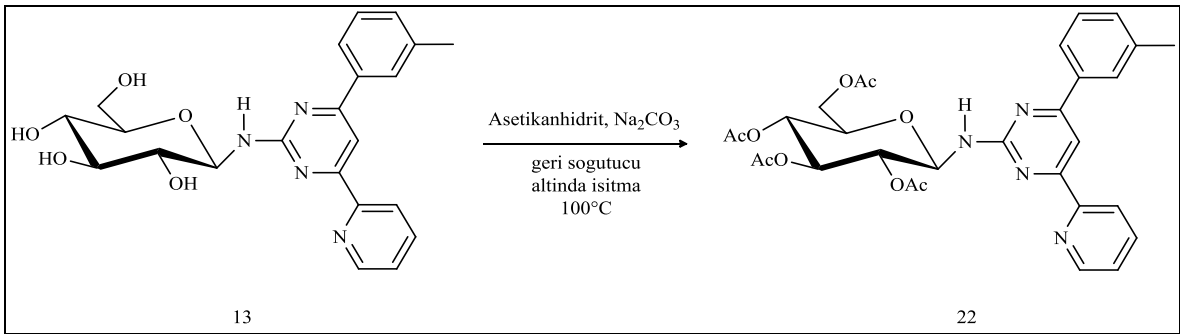
**21** nolu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan **12** nolu bileşikten alınan 3 mmol’lük kısım (1,27g), 12 mmol (1,2g) asetik anhidrit ve 12 mmol (1,1g) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile reaksiyon balonunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında 100°C’de ısıtılıp, reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyona önce saf su ve sonrasında da kloroform eklendi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanıp, dinlendirildikten sonra faz ayrımı gözlemlendi. Faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 55. **21** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 22 Nolu Bileşiğin Sentezi:

**22** nolu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan **13** nolu bileşikten alınan 3 mmol'lük kısım (1,27g), 12 mmol (1,2g) asetik anhidrit ve 12 mmol (1,1g)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ile reaksiyon balonunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında  $100^{\circ}\text{C}$ 'de ısıtılıp, reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyona önce saf su ve sonrasında da kloroform eklendi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanıp, dinlendirildikten sonra faz ayrımı gözlemlendi. Faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

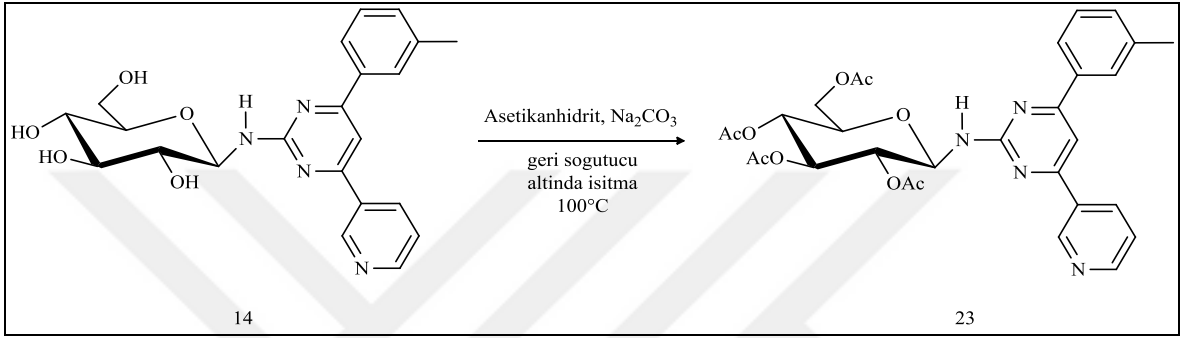


Şekil 56. **22** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

### 23 Nolu Bileşiğin Sentezi:

**23** nolu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan **14** nolu bileşikten alınan 3 mmol'lük kısım (1,27g), 12 mmol (1,2g) asetik anhidrit ve 12 mmol (1,1g)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ile reaksiyon balonunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında

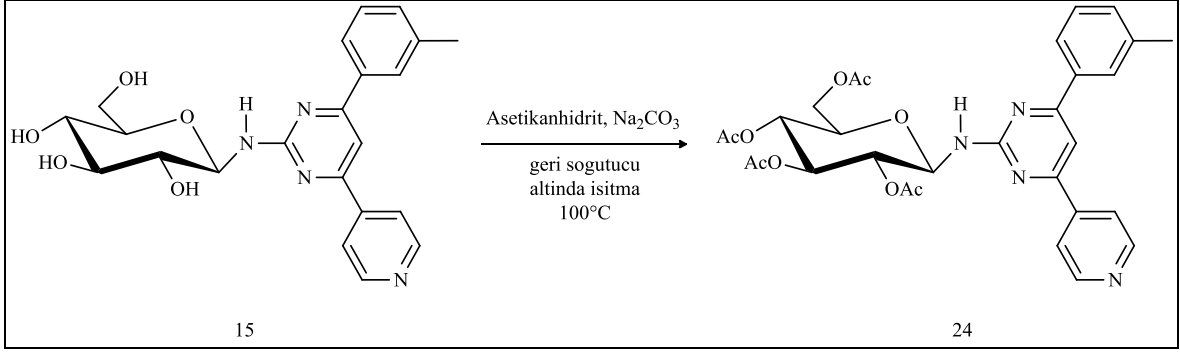
100°C’de ısıtılıp, reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyona önce saf su ve sonrasında da kloroform eklendi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanıp, dinlendirildikten sonra faz ayrımı gözlemlendi. Faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 57. **23** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 24 Nolu Bileşiğin Sentezi:

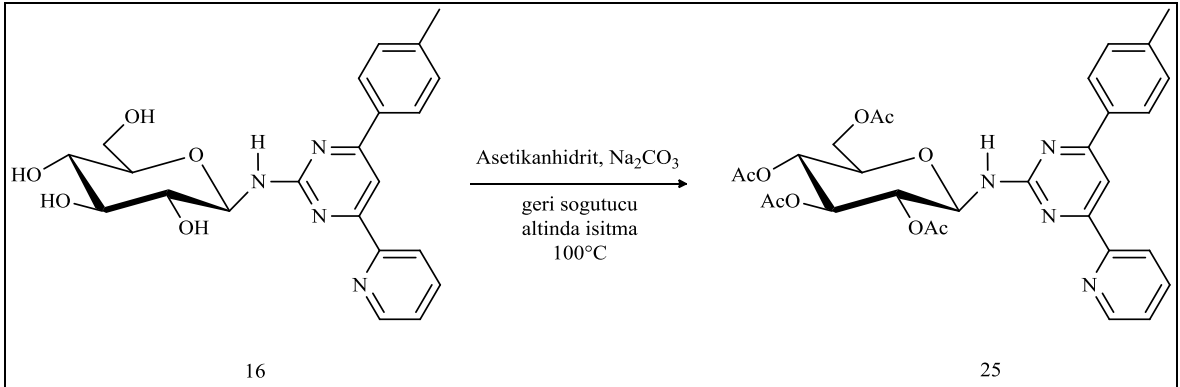
**24** nolu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan **15** nolu bileşikten alınan 3 mmol’lük kısım (1,27g), 12 mmol (1,2g) asetik anhidrit ve 12 mmol (1,1g)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ile reaksiyon balonunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında 100°C’de ısıtılıp, reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyona önce saf su ve sonrasında da kloroform eklendi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanıp, dinlendirildikten sonra faz ayrımı gözlemlendi. Faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıp, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 58. **24** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 25 Nolu Bileşiğin Sentezi:

**25** nolu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan **16** nolu bileşikten alınan 3 mmol'lük kısım (1,27g), 12 mmol (1,2g) asetik anhidrit ve 12 mmol (1,1g)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ile reaksiyon balonunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında  $100^{\circ}\text{C}$ 'de ısıtılıp, reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyona önce saf su ve sonrasında da kloroform eklendi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanıp, dinlendirildikten sonra faz ayrımı gözlemlendi. Faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



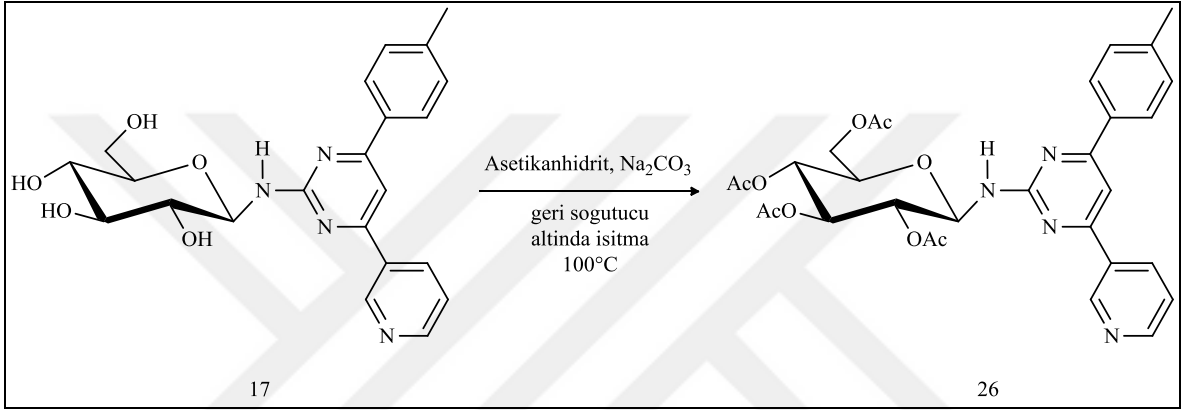
Şekil 59. **25** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 26 Nolu Bileşiğin Sentezi:

**26** nolu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan **17** nolu bileşikten alınan 3 mmol'lük kısım (1,27g), 12 mmol (1,2g) asetik anhidrit ve 12 mmol (1,1g)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ile reaksiyon



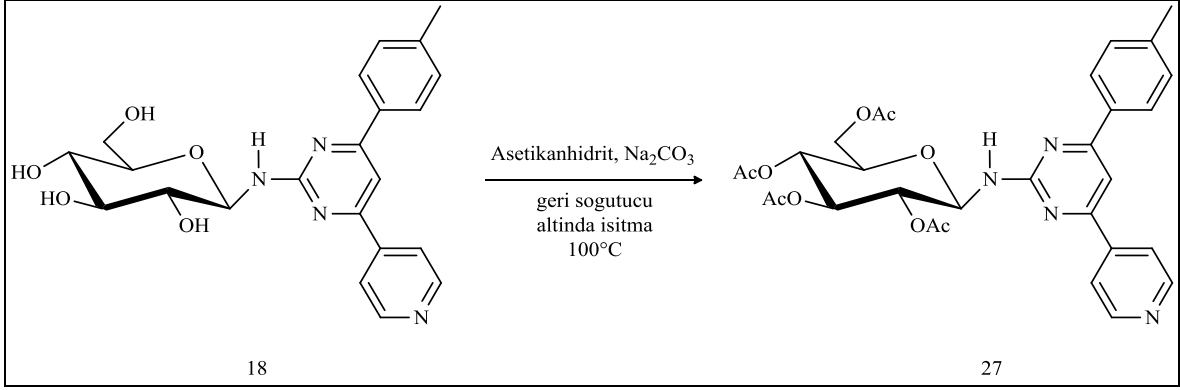
balonunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında 100°C’de ısıtılıp, reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyona önce saf su ve sonrasında da kloroform eklendi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanıp, dinlendirildikten sonra faz ayrımı gözlemlendi. Faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 60. **26** Nolu bileşiğe ait sentez denklemi

#### 27 Nolu Bileşiğin Sentezi:

**19** nolu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olan **10** nolu bileşikten alınan 3 mmol’lük kısım (1,27g), 12 mmol (1,2g) asetik anhidrit ve 12 mmol (1,1g) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile reaksiyon balonunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 10-20 dakika süre ile geri soğutucu altında 100°C’de ısıtılıp, reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyona önce saf su ve sonrasında da kloroform eklendi. Ayırma hunisine alınan karışım çalkalanıp, dinlendirildikten sonra faz ayrımı gözlemlendi. Faz ayrımından sonra kloroform fazı alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sentezlenen bileşiğin saflık kontrolü İTK ile yapıлып, yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 61. **27** Nolu bileşiğe ait 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* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49612) ve 4 adet te 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  $37.0 \pm 1$  °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.

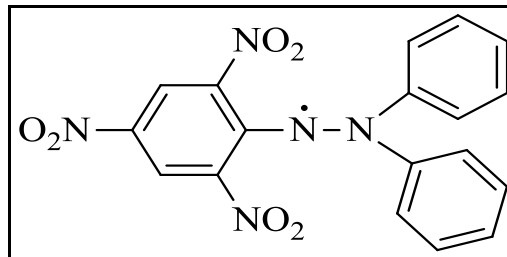
## 2.5. Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi

Bu çalışmada literatürde yaygın kullanılan antioksidan tayin yöntemlerinden ikisi seçilmiştir. Bu testler yapılırken aynı zamanda sentetik numunelerimize uygulanabilir olmasına da dikkat edildi. 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<sup>•</sup> radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) süpürme aktiviteleri Shimada ve arkadaşları tarafından belirlenen yöntemle göre bazı modifikasyonlar kullanılarak yapılmıştır yapılmıştır [52]. Bu amaçla ilk olarak, 5 mg/mL'lik bileşik çözeltilerinden alınan 200 µL'lik örnekler, içerisinde 4.0 mL 200 µM DPPH<sup>•</sup>'in metanollü çözeltilisini içeren test tüplerine ilave edilmiştir. Şiddetle çalkalanan karışımlar oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda DPPH<sup>•</sup>'in maksimum absorptans verdiği 517 nm'de absorptanslar okunmuştur. Örneklerin hazırlandığı çözücü olan metanol kör olarak kullanılırken, analiz bileşiği içermeyen metanollü DPPH<sup>•</sup> çözeltilisi kontrol olarak kullanılmıştır. Standart olarak askorbik asit, Trolox ve BHT kullanılmış ve bileşiklerin süpürme etkisi aşağıdaki eşitlik temel alınarak hesaplanmıştır;

Süpürme aktivitesi (%) = 1 - [(Numune absorptansı/ Kontrol absorptansı) x 100]



Şekil 62. 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 dakika 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 [52]. 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

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen 2,4,6-trisüstitüe pirimidinlerin (**1-9**), bunların 5, 10 ve 15 karbonlu *N*-alkil bromür ((**2,3,5,6,8,9**)<sub>a-c</sub>), pirimidin *N*-β-D-glikopiranosid (**10-18**) ve 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-glikopiranosid türevlerinin (**19-27**) anti kanser aktivitelerinin belirlenmesinde HeLa (insan servikal kanser hücresi) ve C6 (sıçan beyin tümör hücreleri) hücre hatları kullanılmıştır. Hücre hazırlama işlemleri laminar kabinde steril ortamda gerçekleştirilmiş olup 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

Çalışmada sentezlenen bileşiklerinin hücre proliferasyonuna olan etkileri ve NCI-60 yaşam parametre değerlerini ölçmek amacıyla MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium bromid] testi kullanılmıştır [53,54]. 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  $IC_{50}$  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  $\mu\text{g/mL}$ ) hücreler üzerinde MTT yöntemiyle test edilmesi sonrasında elde edilen absorbans değerlerinden hazırlanan eğri üzerinden Excel<sup>®</sup> programı yardımıyla logaritmik fonksiyon kullanılarak analiz edilmiştir. NCI-60 yaşam parametrelerinin ( $GI_{50}$ , TGI ve  $LC_{50}$ ) ölçümü için aşağıdaki formüller kullanılmıştır;

**Hücre proliferasyonu:**  $[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100$  eğer  $Ti \geq Tz$  (sitositativ 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),

**$GI_{50}$ :** Büyüme %50 oranında azaltan konsantrasyon değeri ( $[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 = 50$ ),

**TGI:** Büyüme %100 oranında azaltan konsantrasyon değeri ( $Ti = Tz$ ),

**$LC_{50}$ :** Ortamdaki hücreleri %50 oranında öldüren konsantrasyon değeri ( $[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 = -50$ ) [53-55].

## 2.6.3. (2,3,5,6,8,9)<sub>a-c</sub> İçin Yapılan ELISA BrdU Yöntemi

### 2.6.3.1. Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü

MTT testinde oldukça oldukları belirlenen *N*-alkil bromür türevi bileşikler için (a, b ve c serileri) anti kanser aktivitelerin belirlenmesinde HeLa (İnsan servikal kanser hücresi) ve C6 (Sıçan beyin tümör hücreleri) hücre hatları kullanılmıştır. Kanser hücre hatları ve hücre kültürü MTT yönteminde anlatıldığı gibi hazırlanmıştır [53,54].

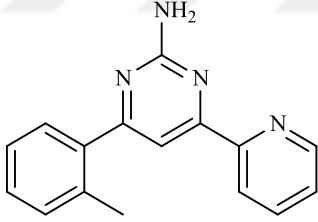
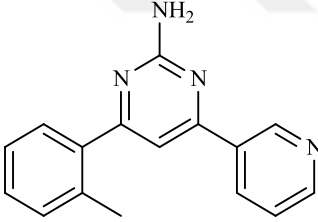
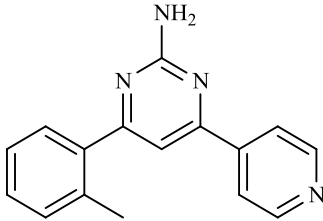
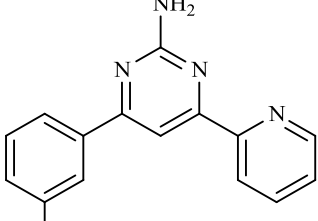
#### 2.6.4. Hücre Proliferasyon Ölçümü ve NCI-60 Yaşam Parametrelerinin Belirlenmesi

**a, b ve c** Serisi bileşiklerin hücre proliferasyonuna olan etkileri ve NCI-60 yaşam parametre değerlerini ölçmek amacıyla daha hassas bir test olan 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  $IC_{50}$  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  $\mu\text{g/mL}$  **a** serisi için, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3.75 ve 5  $\mu\text{g/mL}$  **b** ve **c** serisi için) hücreler üzerinde ELISA BrdU yöntemiyle test edilmesi sonrasında elde edilen absorbans değerlerinden hazırlanan eğri üzerinden Excel<sup>®</sup> programı yardımıyla logaritmik fonksiyon kullanılarak analiz edilmiştir. NCI-60 yaşam parametrelerinin ( $GI_{50}$ , TGI ve  $LC_{50}$ ) ölçümü için aşağıdaki formüller kullanılmıştır; **Hücre proliferasyonu:**  $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100$  eğer  $Ti \geq Tz$  (sitositativ 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).  **$GI_{50}$ :** Büyüme %50 oranında azaltan konsantrasyon değeri ( $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 = 50$ ), **TGI:** Büyüme %100 oranında azaltan konsantrasyon değeri ( $Ti = Tz$ ),  **$LC_{50}$ :** Ortamdaki hücreleri %50 oranında öldüren konsantrasyon değeri ( $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 = -50$ ).

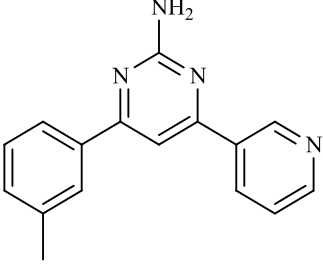
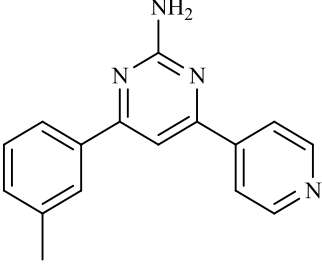
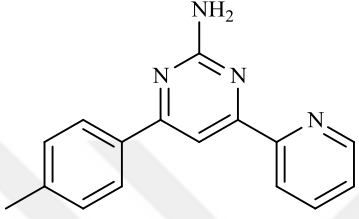
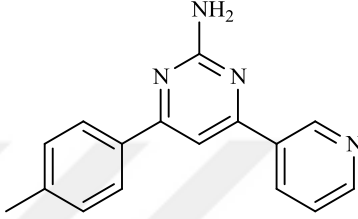
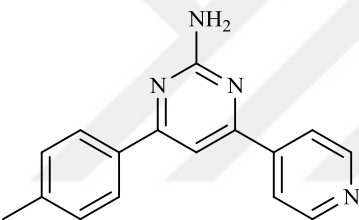
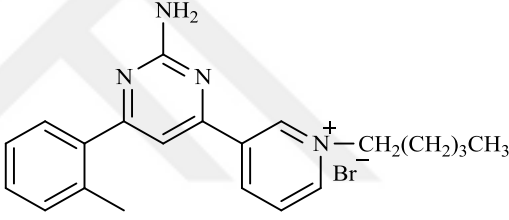
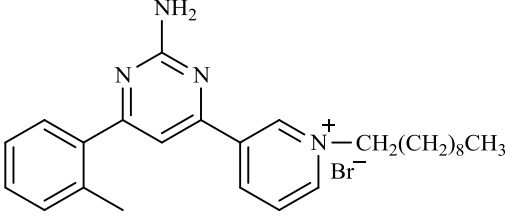
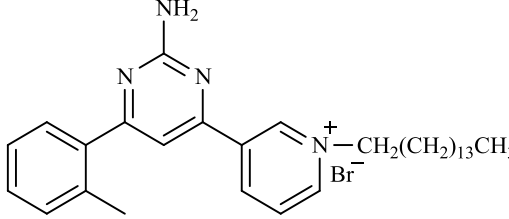
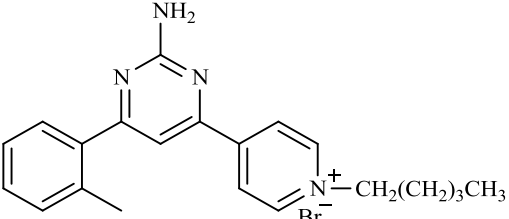
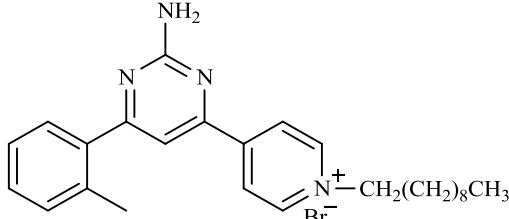
### 3. BULGULAR

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde ilk olarak **i-ix** azakalkonlarından yola 9 adet 2,4,6-trisubstitüe pirimidin bileşikleri (**1-9**) ve bunların 18 adet *N*-alkil bromür türevleri (**2<sub>a-c</sub>**, **3<sub>a-c</sub>**, **5<sub>a-c</sub>**, **6<sub>a-c</sub>**, **8<sub>a-c</sub>**, **9<sub>a-c</sub>**), devamında ise pirimidinlerin 9 adet *N*-β-D-glikopiranosid (**10-18**) ve 9 adet te 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-glikopiranosid (**19-27**) türevi olmak üzere toplam 45 adet molekül sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden **7**, **8** ve **9** nolu 3 adet pirimidin bileşiği literatürde mevcut olup, kalan 42 adet bileşik ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmanın son bölümünü oluşturan biyolojik aktivite araştırmalarında ise 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) aktivite testleri yapılmış ve değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin molekül formülleri ve adları

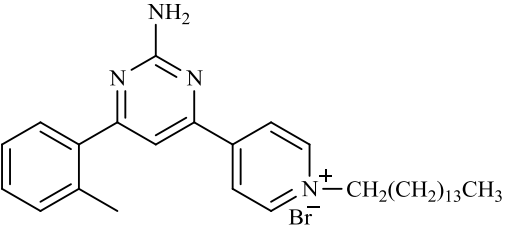
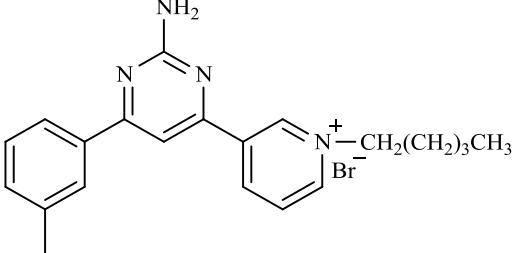
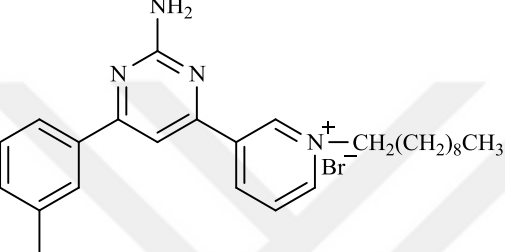
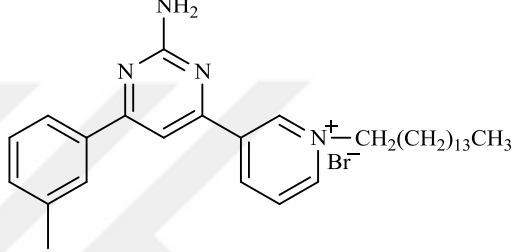
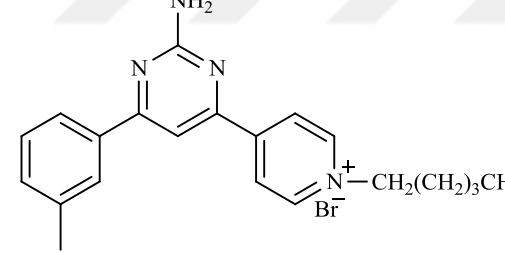
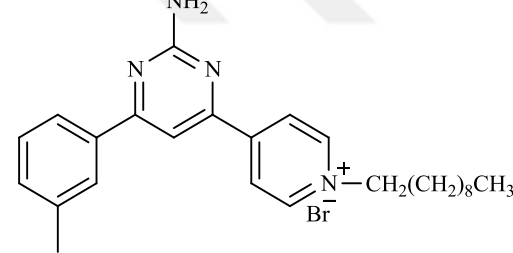
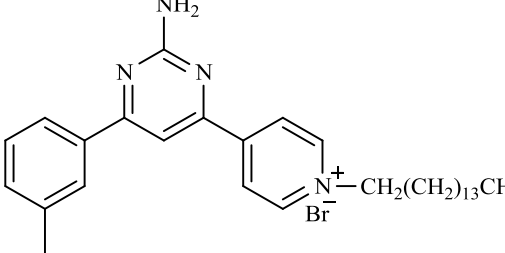
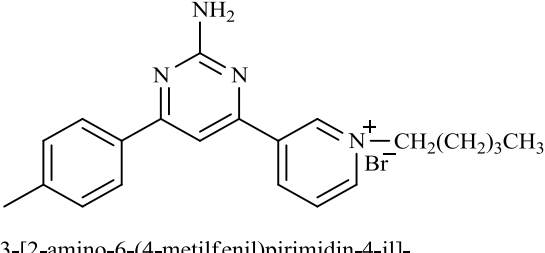
 <p>2-amino-4-(2-metilfenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin (1)</p>	 <p>2-amino-4-(2-metilfenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin (2)</p>
 <p>2-amino-4-(2-metilfenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin (3)</p>	 <p>2-amino-4-(3-metilfenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin (4)</p>

Tablo 4'ün devamı

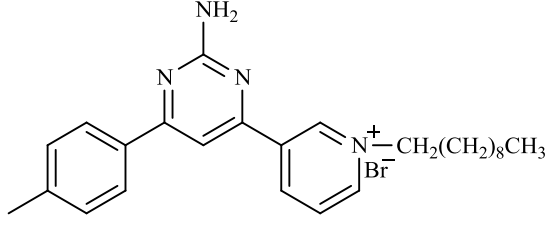
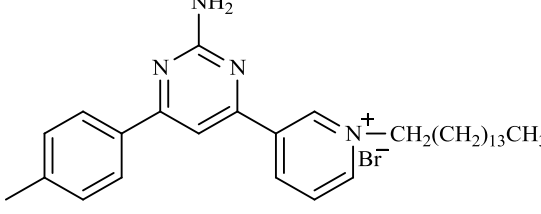
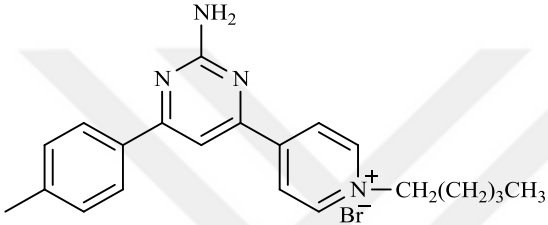
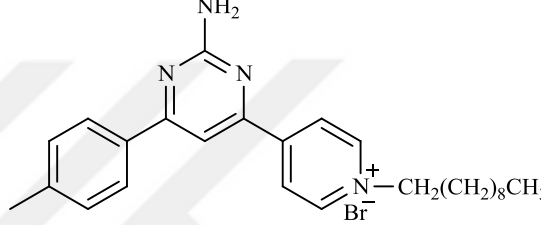
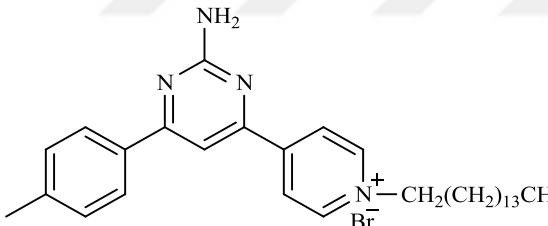
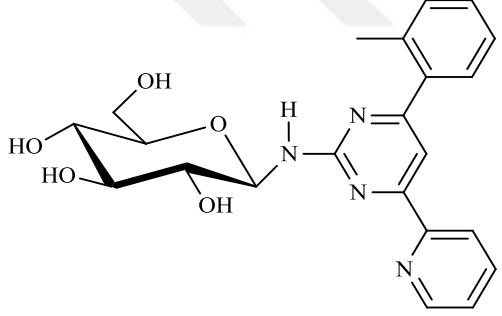
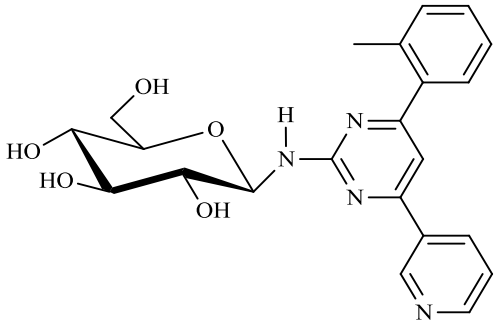
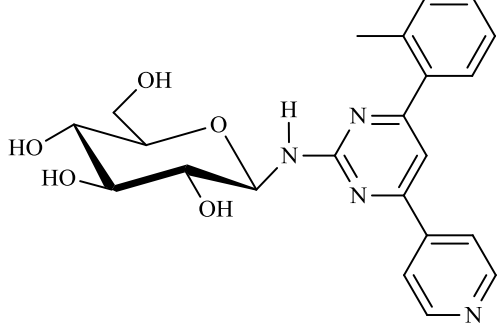
 <p>2-amino-4-(3-metilfenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin (5)</p>	 <p>2-amino-4-(3-metilfenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin (6)</p>
 <p>2-amino-4-(4-metilfenil)-6-(piridin-2-il)pirimidin (7)</p>	 <p>2-amino-4-(4-metilfenil)-6-(piridin-3-il)pirimidin (8)</p>
 <p>2-amino-4-(4-metilfenil)-6-(piridin-4-il)pirimidin (9)</p>	 <p>3-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentilpiridinyum bromür (2a)</p>
 <p>3-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-dekilpiridinyum bromür (2b)</p>	 <p>3-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentadekilpiridinyum bromür (2c)</p>
 <p>4-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentilpiridinyum bromür (3a)</p>	 <p>4-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-dekilpiridinyum bromür (3b)</p>



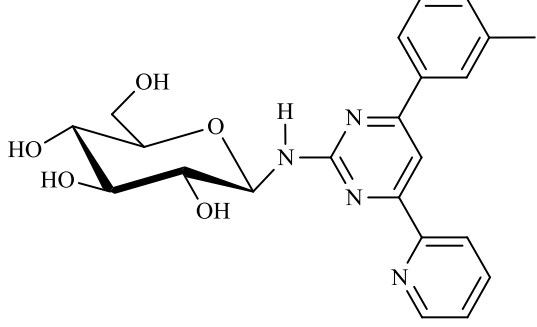
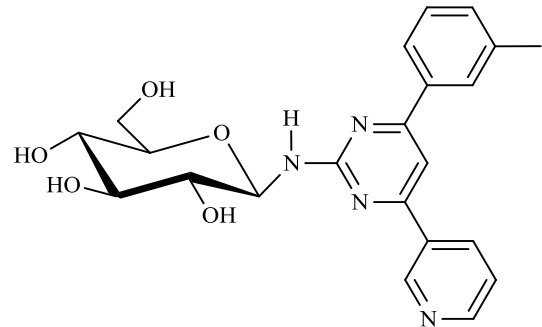
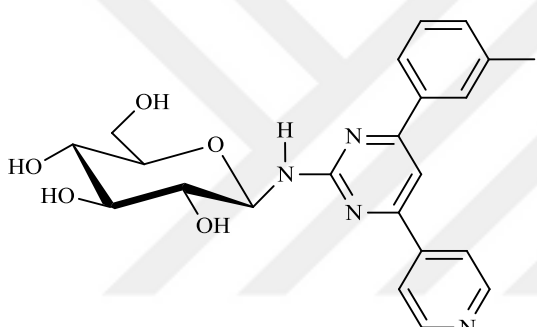
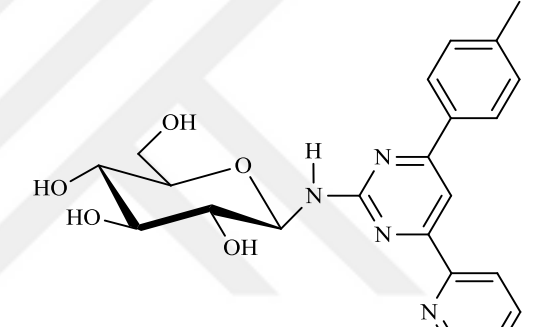
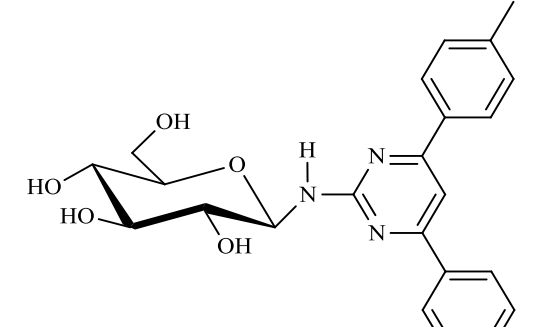
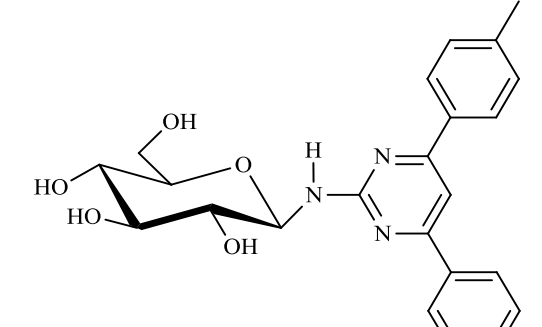
Tablo 4'ün devamı

 <p>4-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentadekilpiridinyum bromür (3c)</p>	 <p>3-[2-amino-6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentilpiridinyum bromür (5a)</p>
 <p>3-[2-amino-6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-dekilpiridinyum bromür (5b)</p>	 <p>3-[2-amino-6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentadekilpiridinyum bromür (5c)</p>
 <p>4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]- 1-pentilpiridinyum bromür (6a)</p>	 <p>4-[2-amino-6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-dekilpiridinyum bromür (6b)</p>
 <p>4-[2-amino-6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentadekilpiridinyum bromür (6c)</p>	 <p>3-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentilpiridinyum bromür (8a)</p>

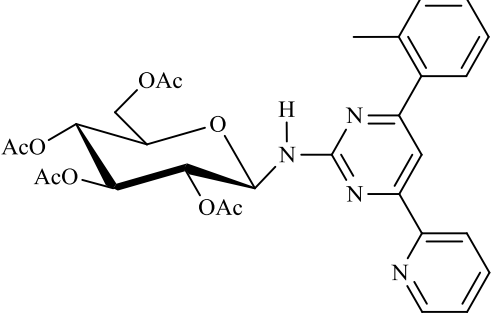
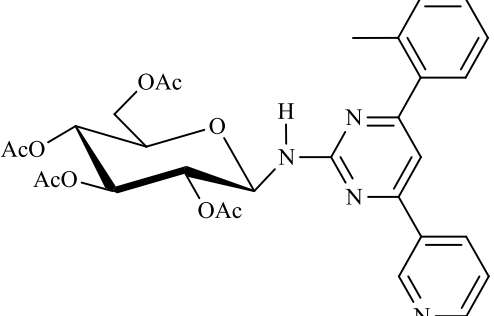
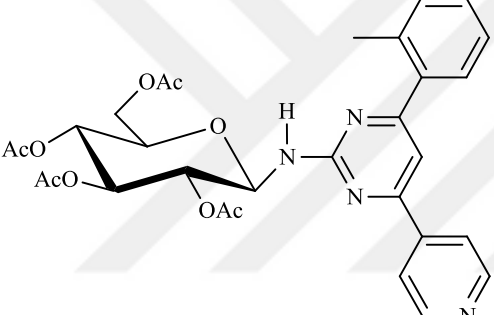
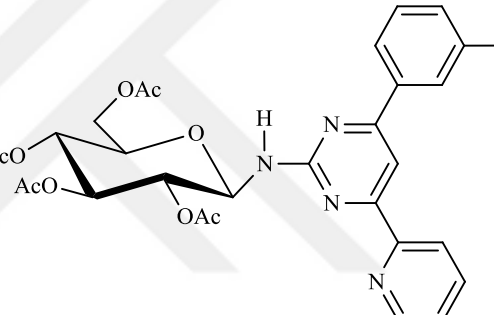
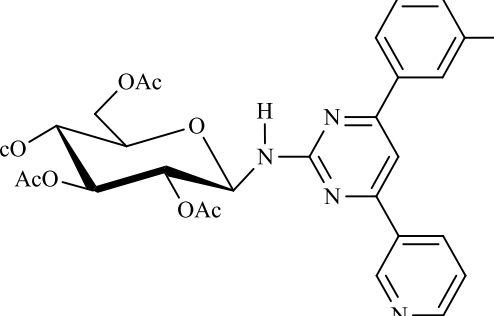
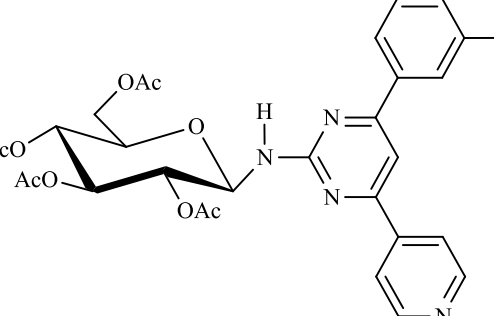
Tablo 4'ün devamı

 <p>3-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-dekilpiridinyum bromür (8b)</p>	 <p>3-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentadekilpiridinyum bromür (8c)</p>
 <p>4-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentilpiridinyum bromür (9a)</p>	 <p>4-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-dekilpiridinyum bromür (9b)</p>
 <p>4-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]- 1-pentadekilpiridinyum bromür (9c)</p>	 <p>N-[4-(2-metilfenil)-6-piridin-2-il]pirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (10)</p>
 <p>N-[4-(2-metilfenil)-6-piridin-3-il]pirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (11)</p>	 <p>N-[4-(2-metilfenil)-6-piridin-4-il]pirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (12)</p>

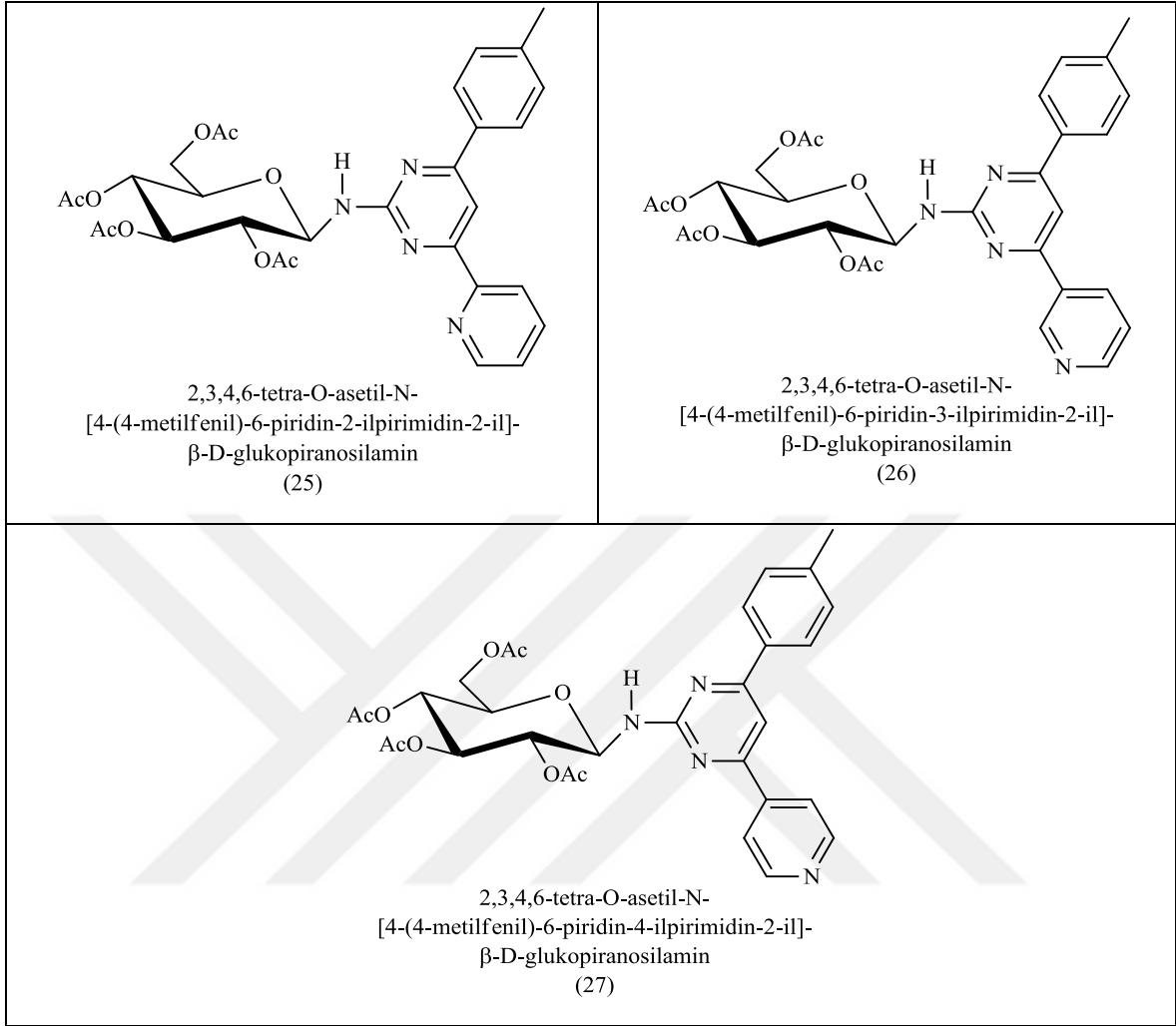
Tablo 4'ün devamı

 <p>N-[4-(3-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (13)</p>	 <p>N-[4-(3-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (14)</p>
 <p>N-[4-(3-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (15)</p>	 <p>N-[4-(4-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (16)</p>
 <p>N-[4-(4-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (17)</p>	 <p>N-[4-(4-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (18)</p>

Tablo 4'ün devamı

 <p>2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- [4-(2-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (19)</p>	 <p>2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- [4-(2-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (20)</p>
 <p>2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- [4-(2-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (21)</p>	 <p>2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- [4-(3-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (22)</p>
 <p>2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- [4-(3-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (23)</p>	 <p>2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- [4-(3-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- β-D-glukopiranosilamin (24)</p>

Tablo 4'ün devamı



### 3.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Verim, Erime Noktası, R<sub>f</sub> Değerleri ile, NMR (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-APT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY), FT-IR ve LC-MS/MS Spektrumları ve Spektral Verileri

**1 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(2-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 63-66'da verilmiştir.

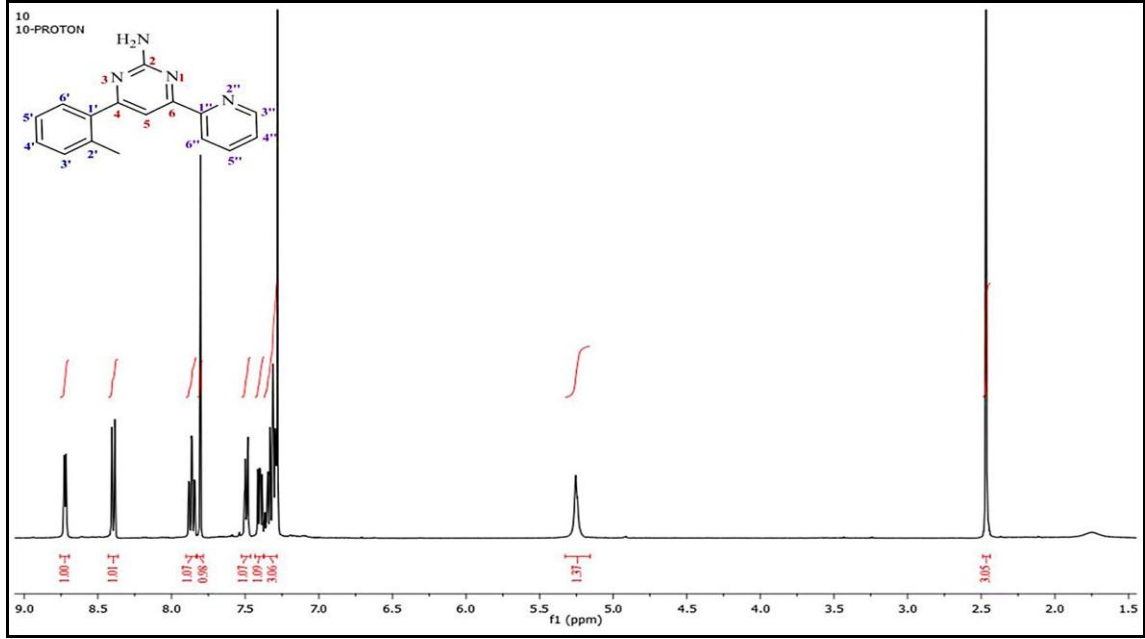
Verim (%): 58; Erime noktası (°C): 149-151; R<sub>f</sub>: 0.64 (Hekzan-Dietiler: 1:2).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3376, 3303, 3176, 1632, 1536, 1363, 766.

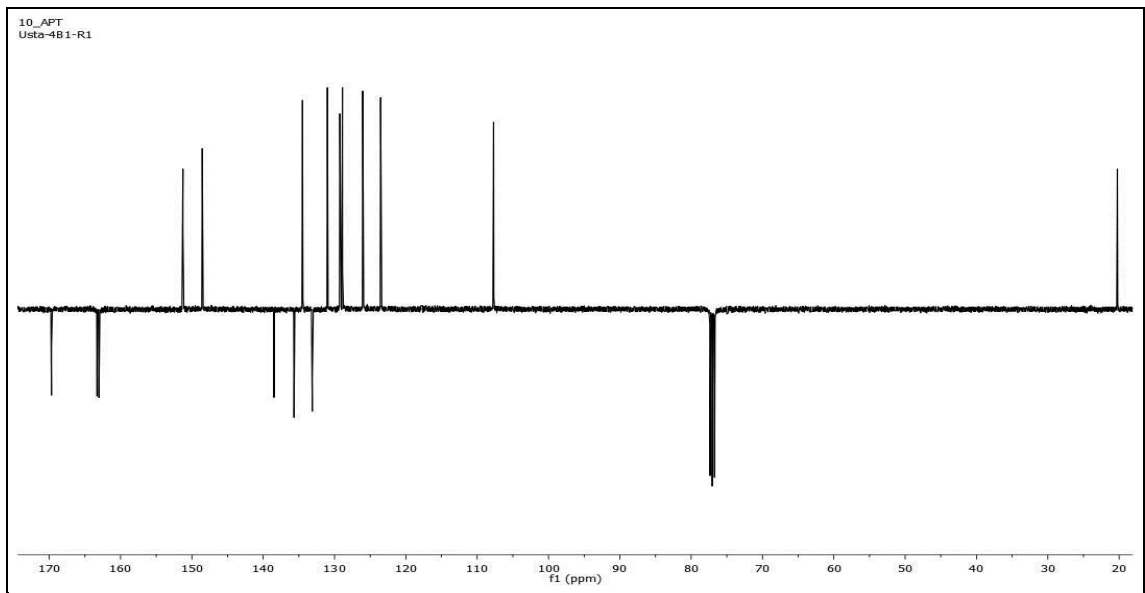
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.8 (s, 1H, H-5); δ= 7.3 (m, H-3'); δ= 7.4 (m, 1H, H-4'); δ= 7.3 (m, 1H, H-5'); δ= 7.5 (d, J=8.0, 1H, H-6'); δ= 8.7 (d, J=8.0 Hz, 1H, H-3''); δ= 7.4 (dd, J=4.8/1.2 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.8 (td, J=7.8/1.6 Hz, 1H, H-5''); δ= 8.4 (d, J=8.0 Hz, 1H, H-6''); δ=5.3 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.5 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 163.0 (C-2), 169.7 (C-4), 107.7 (C-5), 163.3 (C-6), 133.1 (C-1'), 135.7 (C-2'), 134.5 (C-3'), 131.0 (C-4'), 128.9 (C-5'), 129.3 (C-6'), 138.5 (C-1''), 152.3 (C-3''), 123.5 (C-4''), 148.5 (C-5''), 126.0 (C-6''), 20.3 (- $\text{CH}_3$ ).

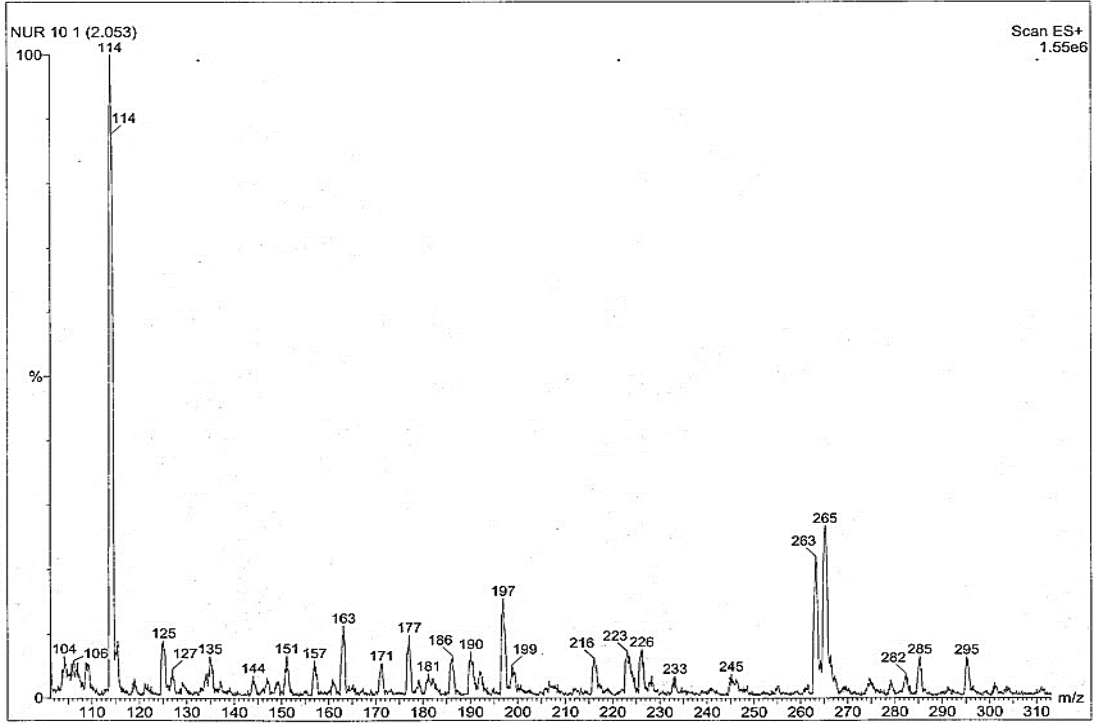
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:262 g/mol, 114 (100) [ $\text{Metilfenil}+\text{Na}$ ] $^+$ , 263 (22) [ $\text{M}+1$ ] $^+$ .



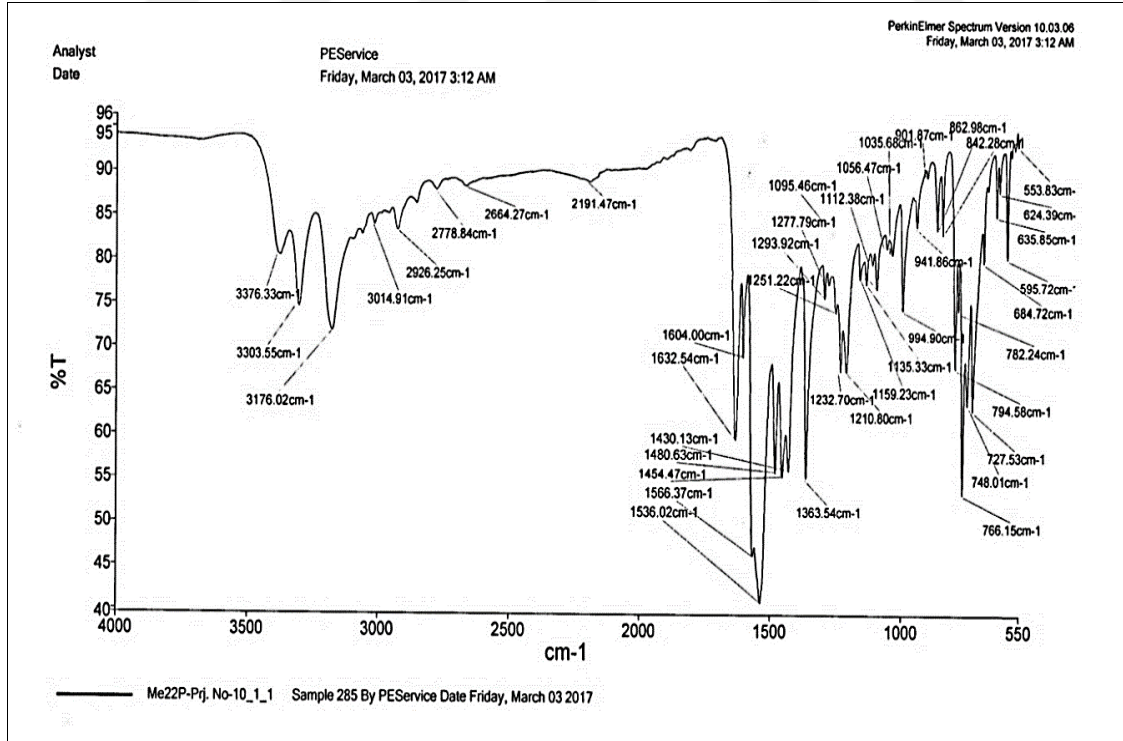
Şekil 63. 1 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 64. 1 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 65. 1 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 66. 1 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**2 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(2-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 67-70'de verilmiştir.

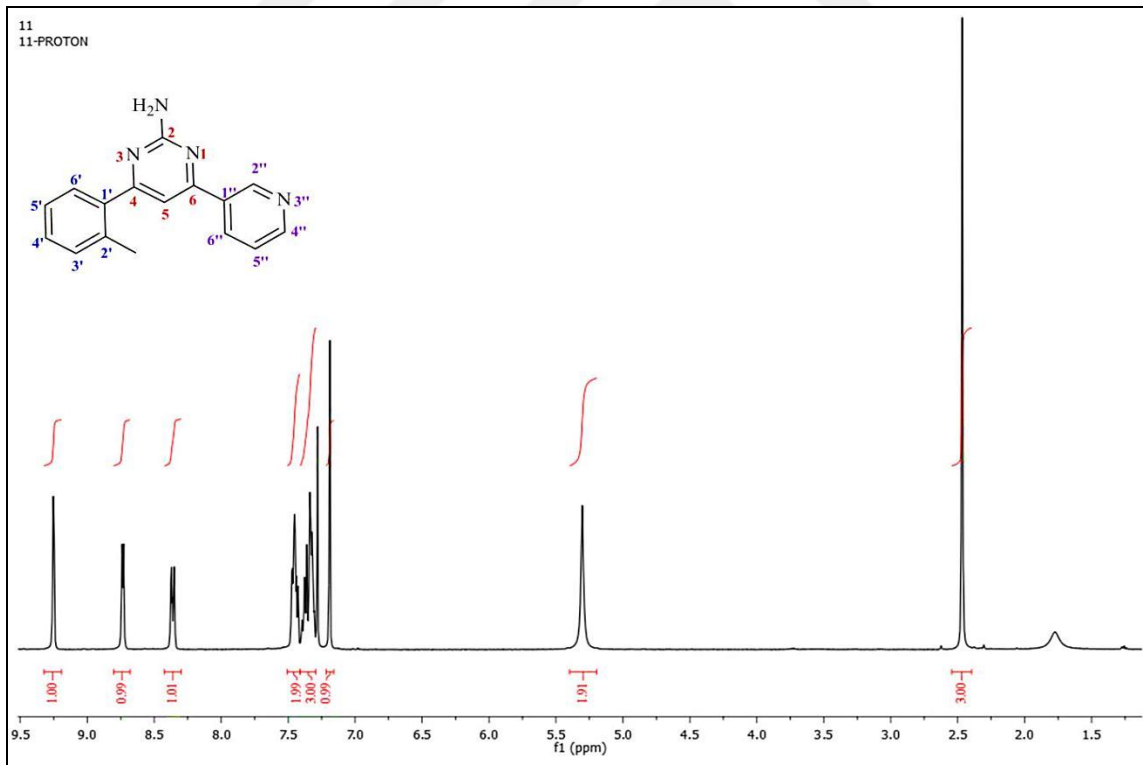
Verim (%): 71; Erime noktası (°C): 135-137;  $R_f$ : 0.51 (Hekzan-Dietiler: 1:2).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3290, 3058, 1659, 1543, 1351, 1219, 817, 760.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.2$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 7.3$  (m, H-3');  $\delta= 7.4$  (t,  $J=6.9$  Hz, 1H, H-4');  $\delta= 7.3$  (m, 1H, H-5');  $\delta= 7.4$  (d,  $J=5.0$  Hz, 1H, H-6');  $\delta= 9.2$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta= 8.7$  (dd,  $J=4.8/1.8$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta= 7.5$  (m, 1H, H-5'');  $\delta= 8.4$  (m, 1H, H-6'');  $\delta=5.3$  (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.5 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

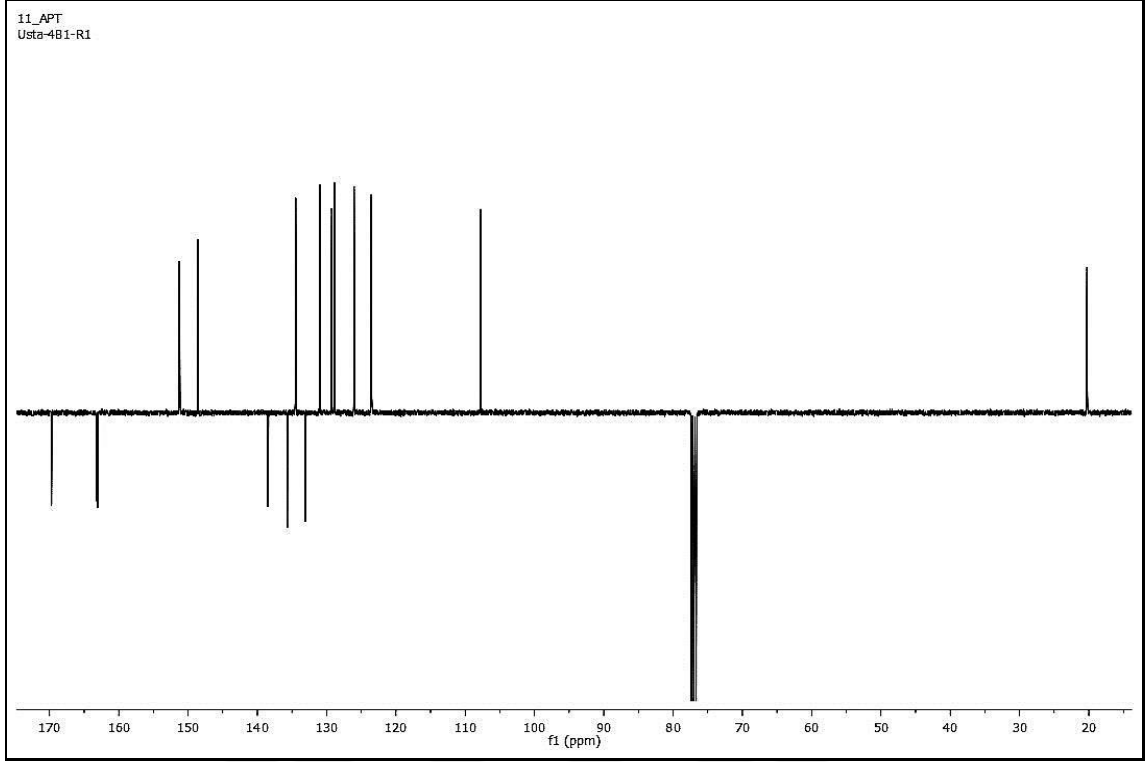
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 163.0 (C-2), 169.7 (C-4), 107.8 (C-5), 163.3 (C-6), 135.7 (C-1'), 138.5 (C-2'), 131.0 (C-3'), 125.3 (C-4'), 126.1 (C-5'), 128.9 (C-6'), 133.1 (C-1''), 151.3 (C-2''), 148.6 (C-4''), 123.5 (C-5''), 134.5 (C-6''), 20.3 ( $-\text{CH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): MA:262 g/mol, 223 (72)  $[\text{M-Pyr}+\text{K}]^+$ , 263 (22)  $[\text{M}+1]^+$ , 265 (100)  $[\text{M}+3]^+$ .

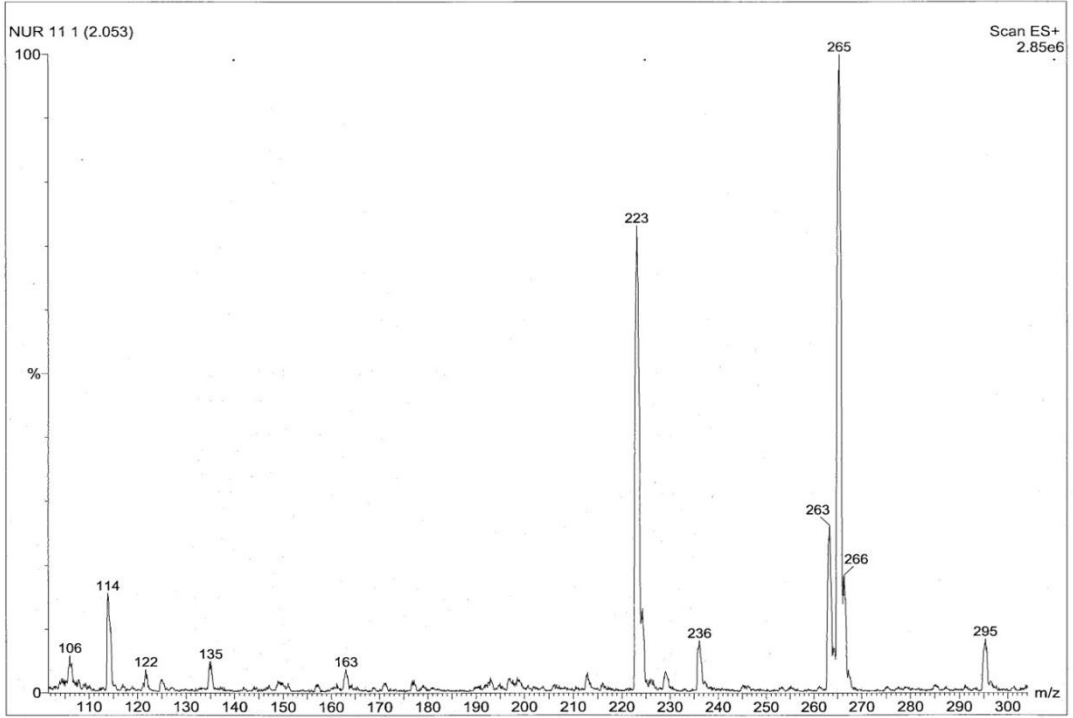


Şekil 67. 2 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)

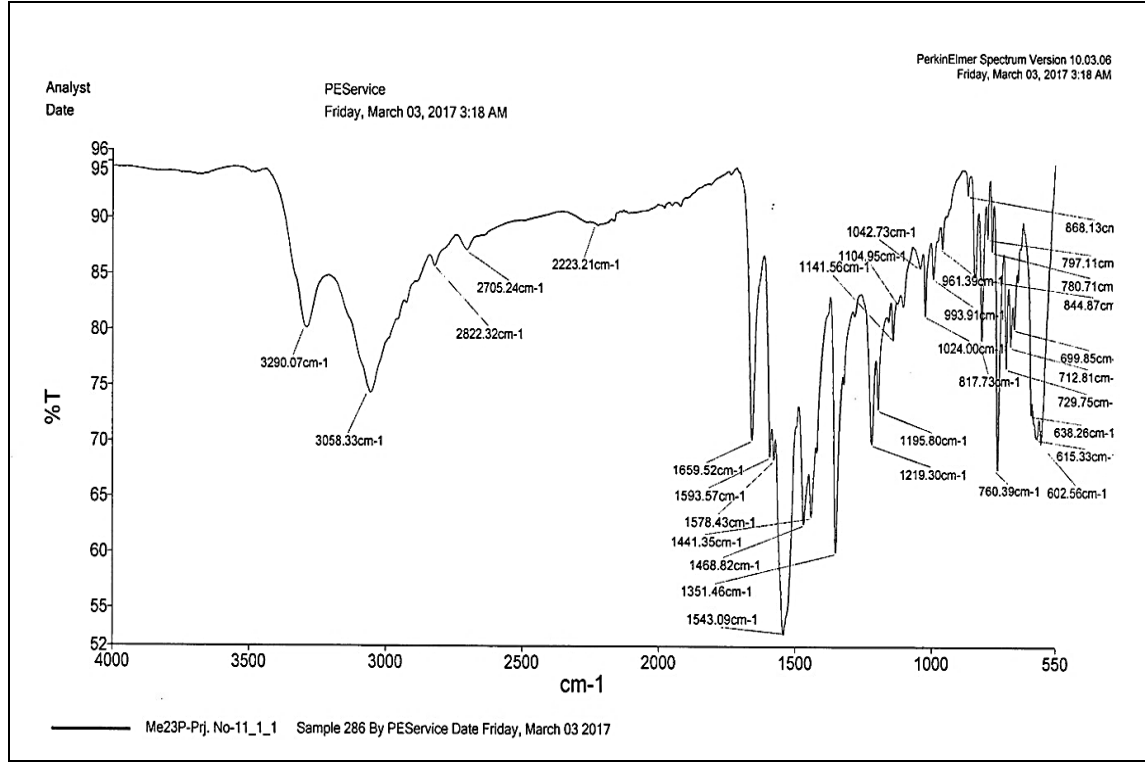




Şekil 68. 2 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 69. 2 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 70. 2 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**3 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(2-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 71-75’de verilmiştir.

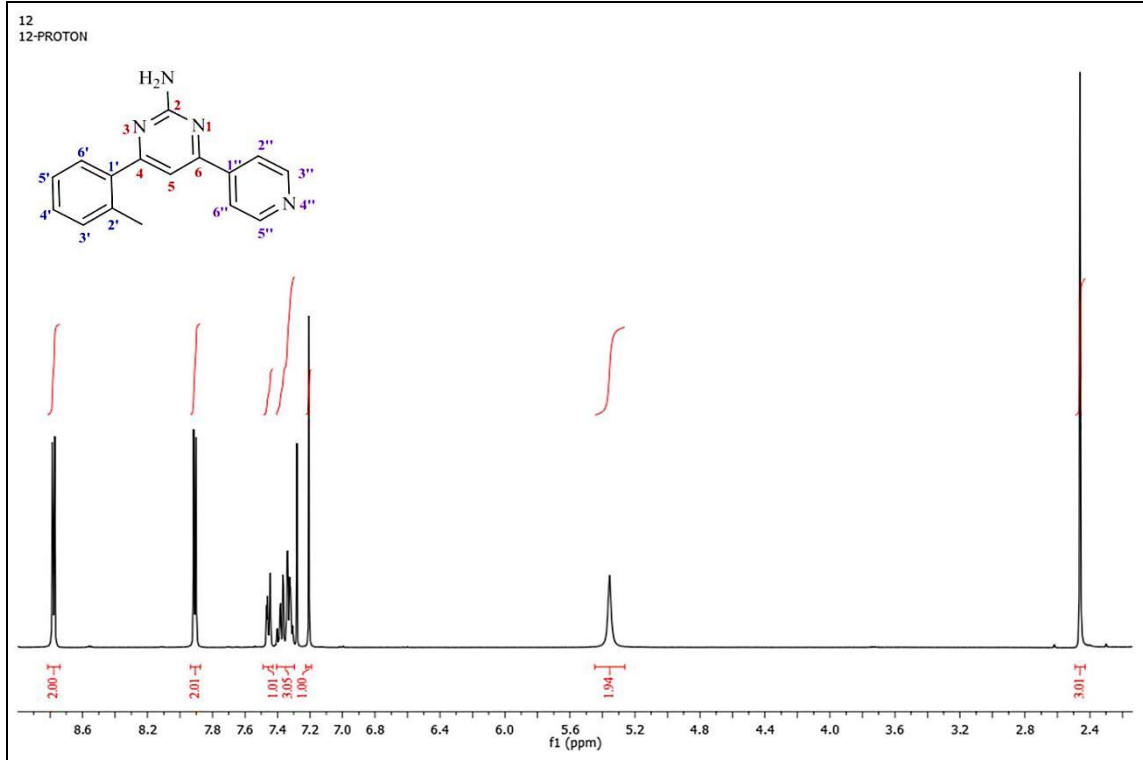
Verim (%): 55; Erime noktası (°C): 174-176;  $R_f$ : 0.67 (Hekzan-Dietiler: 1:2).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 3144, 1651, 1524, 1358, 1216, 763.

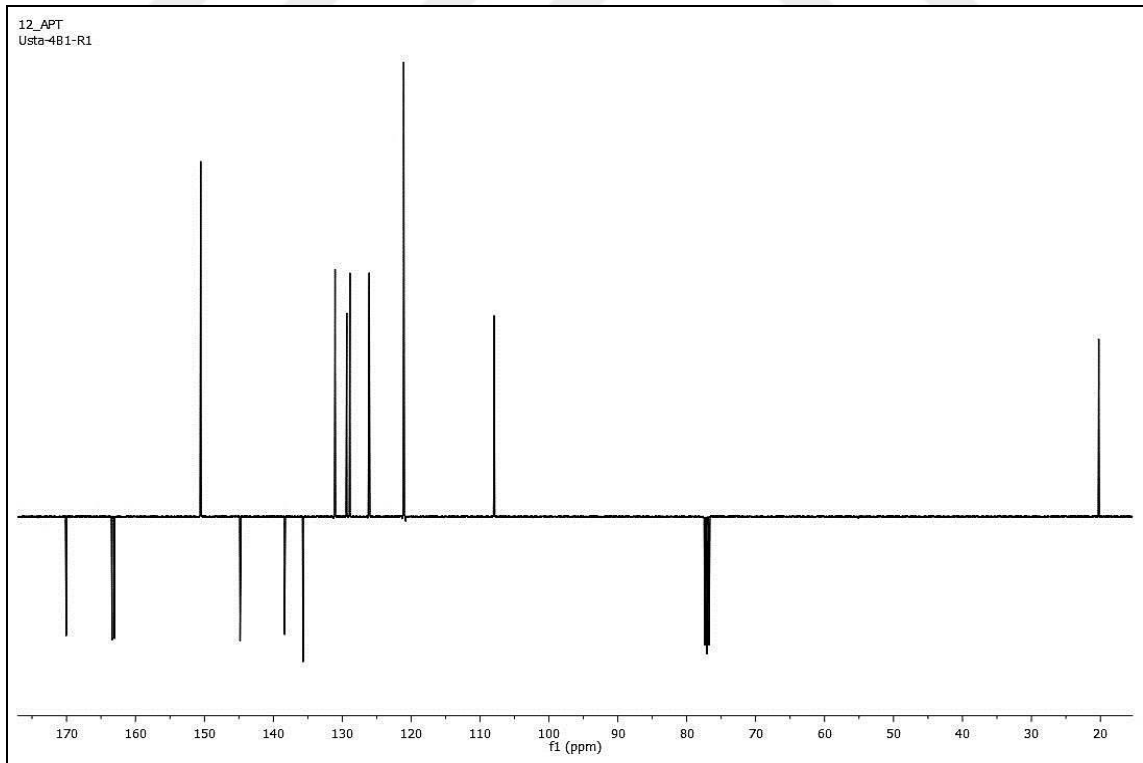
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.2$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 7.3$  (m, H-3’);  $\delta= 7.4$  (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-4’);  $\delta= 7.3$  (m, 1H, H-5’);  $\delta=7.5$  (m, 1H, H-6’);  $\delta=7.9$  (dd,  $J=4.5/1.8$  Hz, 2H, H-2’’/6’’);  $\delta= 8.8$  (dd,  $J=4.5/1.5$  Hz, 1H, H-3’’/5’’);  $\delta=5.4$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.5 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 163.4 (C-2), 170.1 (C-4), 107.9 (C-5), 163.0 (C-6), 138.3 (C-1’), 144.9 (C-2’), 131.0 (C-3’), 129.4 (C-4’), 126.1 (C-5’), 128.9 (C-6’), 135.7 (C-1’’), 121.1 (C-2’’/6’’), 150.5 (C-3’’/5’’), 20.2 (- $\text{CH}_3$ ).

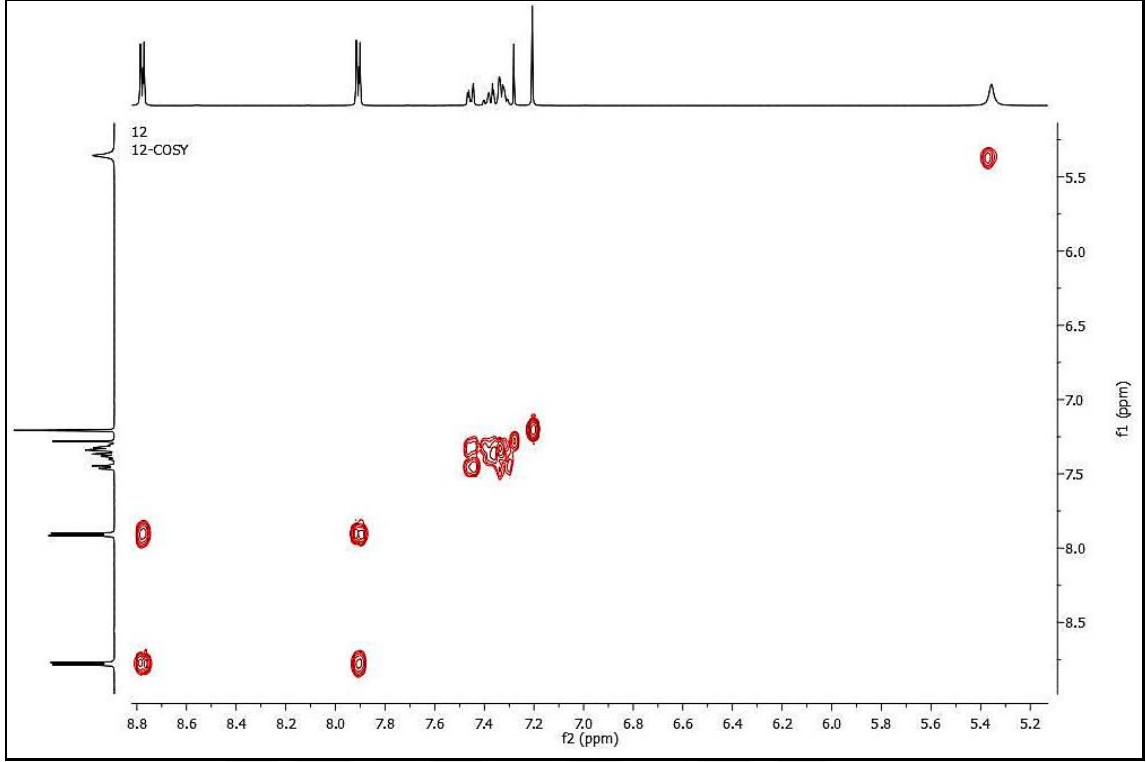
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): MA:262 g/mol, 263 (45)  $[\text{M}+1]^+$ .



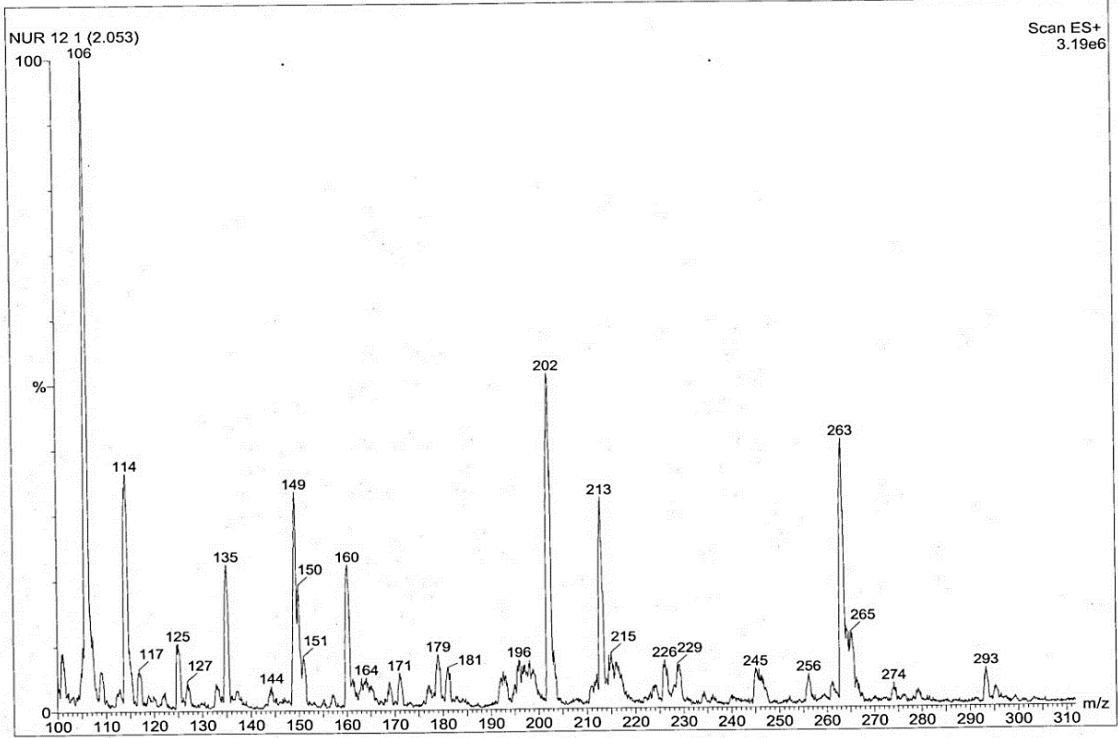
Şekil 71. 3 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



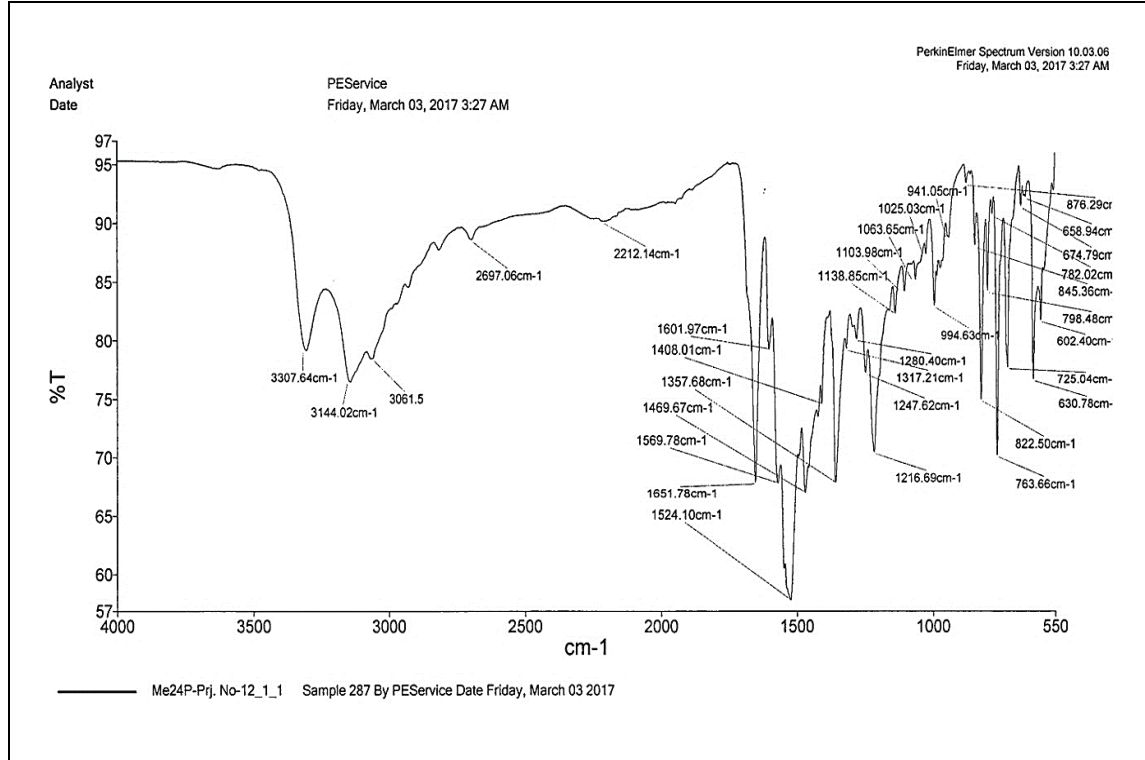
Şekil 72. 3 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 73. 3 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 74. 3 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 75. 3 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**4 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(3-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 76-80'de verilmiştir.

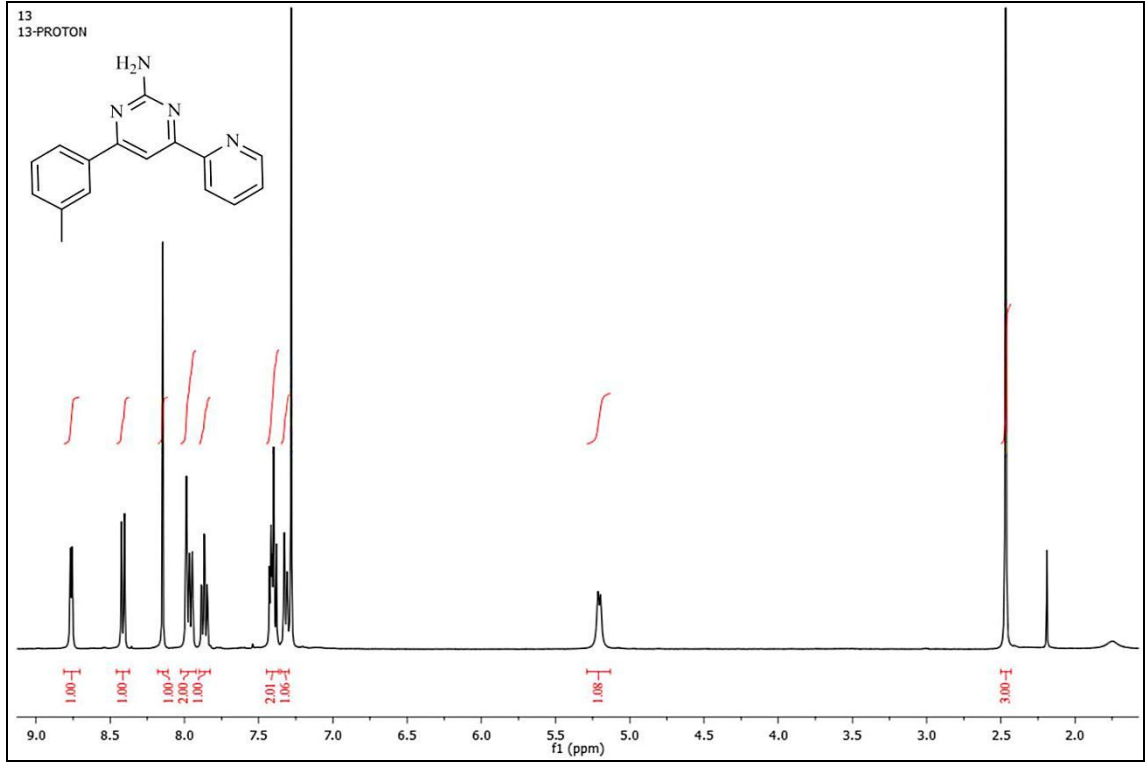
Verim (%): 50; Erime noktası (°C): 149-151;  $R_f$ : 0.56 (Hekzan-Dietiler: 1:2).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3326, 3197, 1642, 1557, 1537, 1352, 1216, 779.

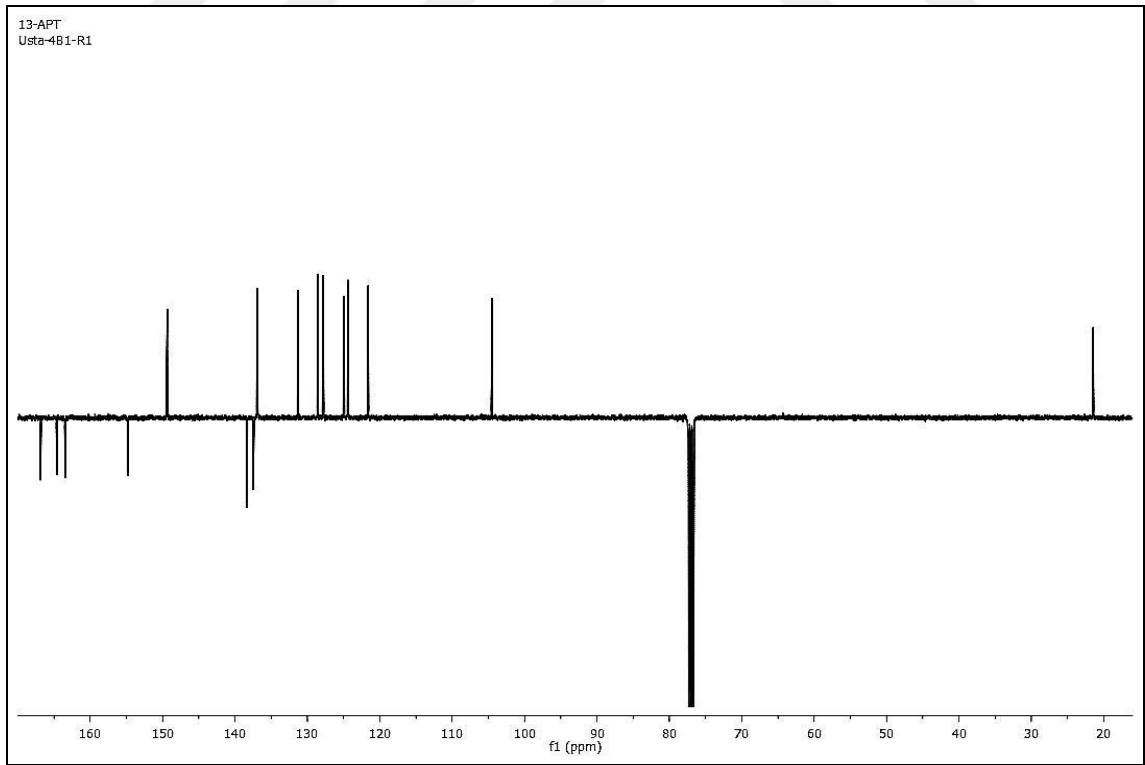
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=8.2$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 8.0$  (s, 1H, H-2');  $\delta= 7.3$  (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-4');  $\delta= 7.4$  (m, 1H, H-5');  $\delta= 8.0$  (d,  $J=7.9$  Hz, 1H, H-6');  $\delta= 8.8$  (dd,  $J=4.8/1.6$  Hz, 1H, H-3");  $\delta= 7.4$  (m, 1H, H-4");  $\delta= 7.9$  (td,  $J=7.8/1.8$  Hz, 1H, H-5");  $\delta= 8.4$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-6");  $\delta=5.2$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.5 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 164.6 (C-2), 163.4 (C-4), 104.5 (C-5), 166.9 (C-6), 137.5 (C-1'), 136.9 (C-2'), 138.4 (C-3'), 127.8 (C-4'), 128.6 (C-5'), 124.9 (C-6'), 154.8 (C-1''), 149.4 (C-3''), 121.6 (C-4''), 131.3 (C-5''), 124.4 (C-6''), 21.5 ( $-\text{CH}_3$ ).

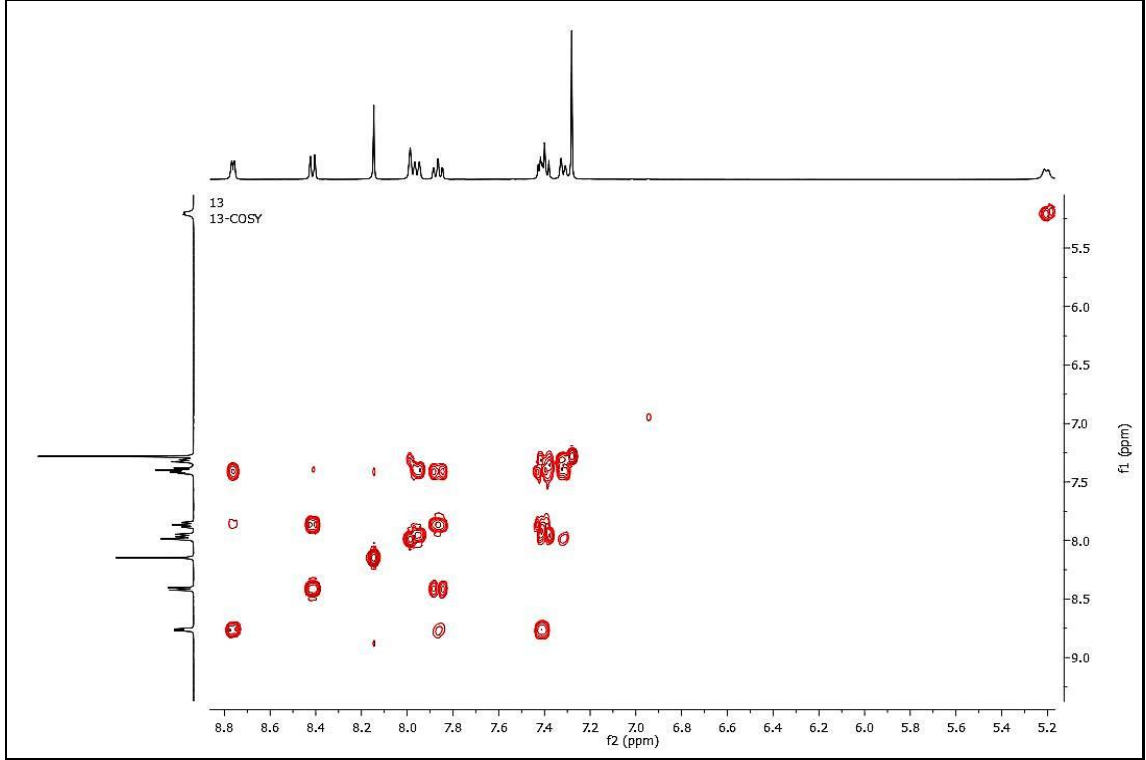
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): MA:262 g/mol, 263 (52)  $[\text{M}+1]^+$ , 285 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 286 (80)  $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$ .



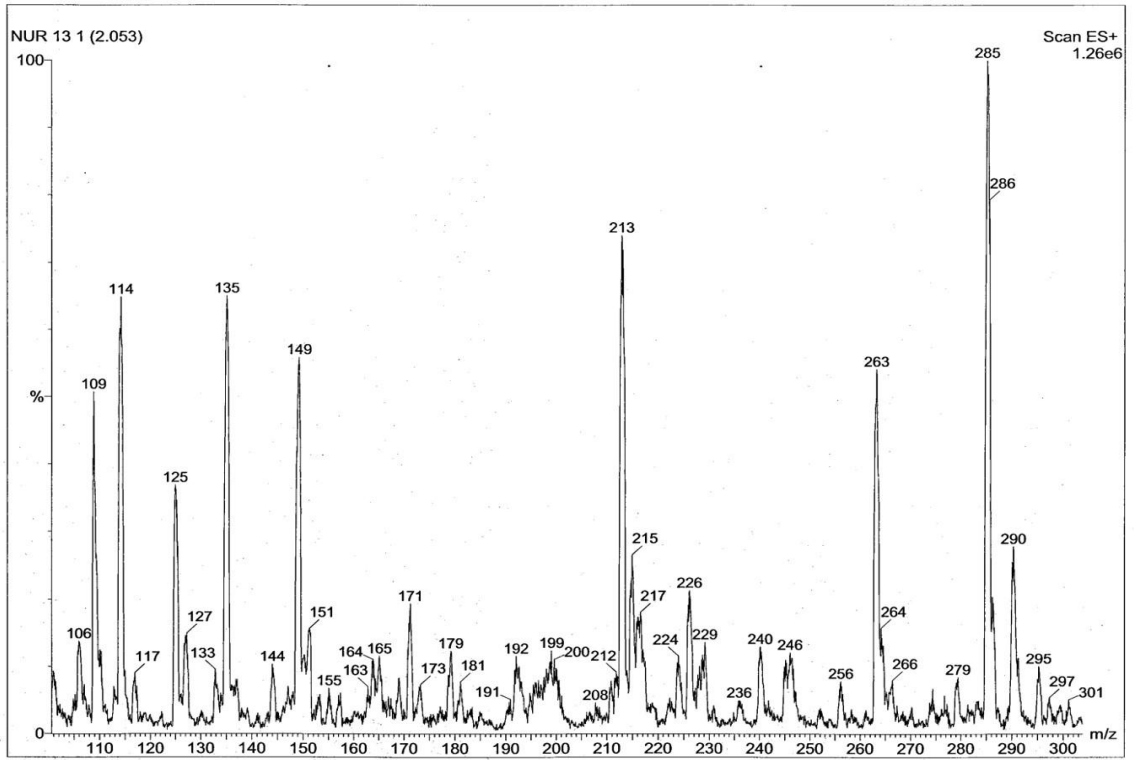
Şekil 76. 4 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



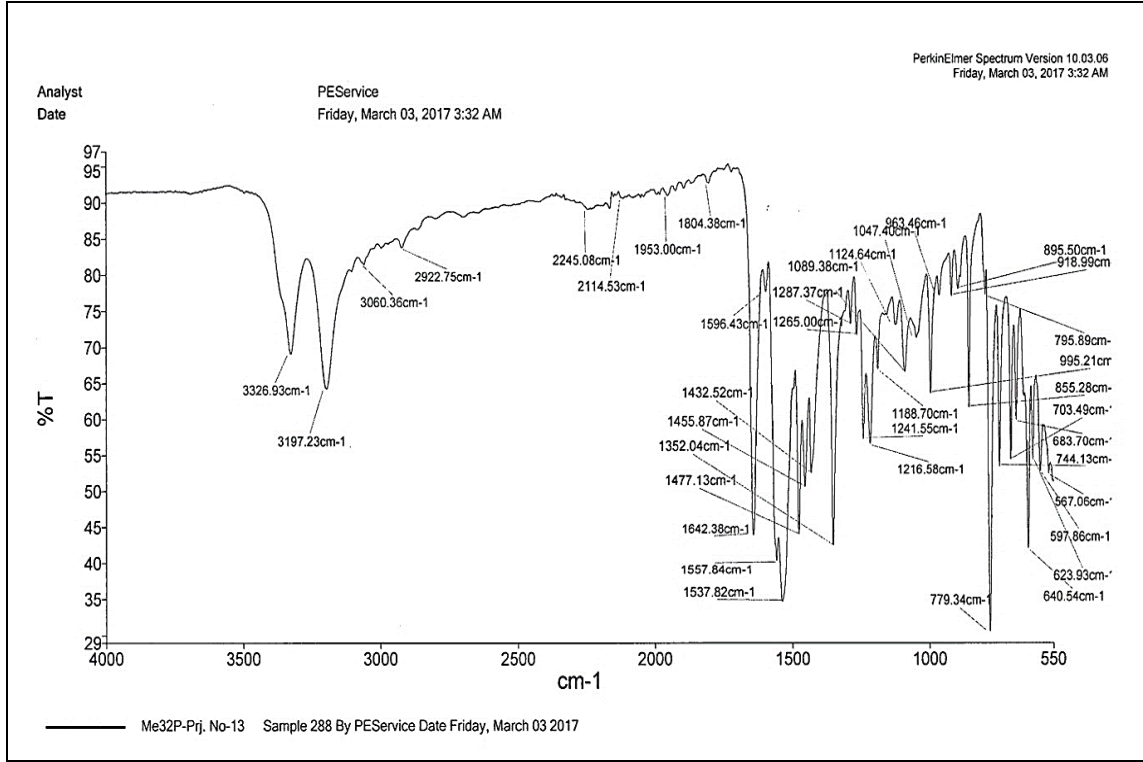
Şekil 77. 4 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 78. 4 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 79. 4 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 80. 4 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**5 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(3-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 81-84'da verilmiştir.

Verim (%): 59; Erime noktası (°C): 167-169; R<sub>f</sub>: 0.48 (Hekzan-Dietiler: 1:3).

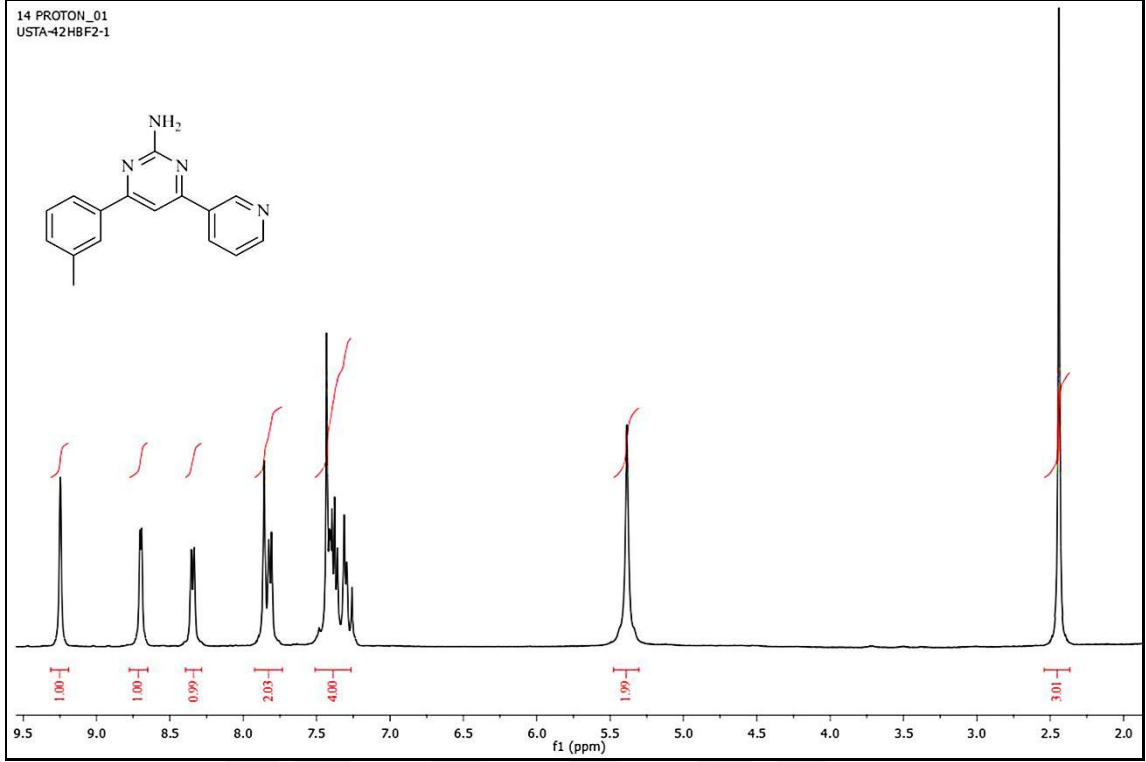
FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3337, 3199, 1644, 1565, 1533, 1359, 780.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.4 (s, 1H, H-2'); δ= 7.3 (d, J=7.2 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (m, 1H, H-5'); δ= 7.8 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-6'); δ= 9.3 (bs, 1H, H-2''); δ= 8.7 (d, J=4.0 Hz, 1H, H-4''); δ= 7.4 (m, 1H, H-5''); δ= 8.4 (d, J=7.7 Hz, 1H, H-6''); δ=5.4 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.5 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

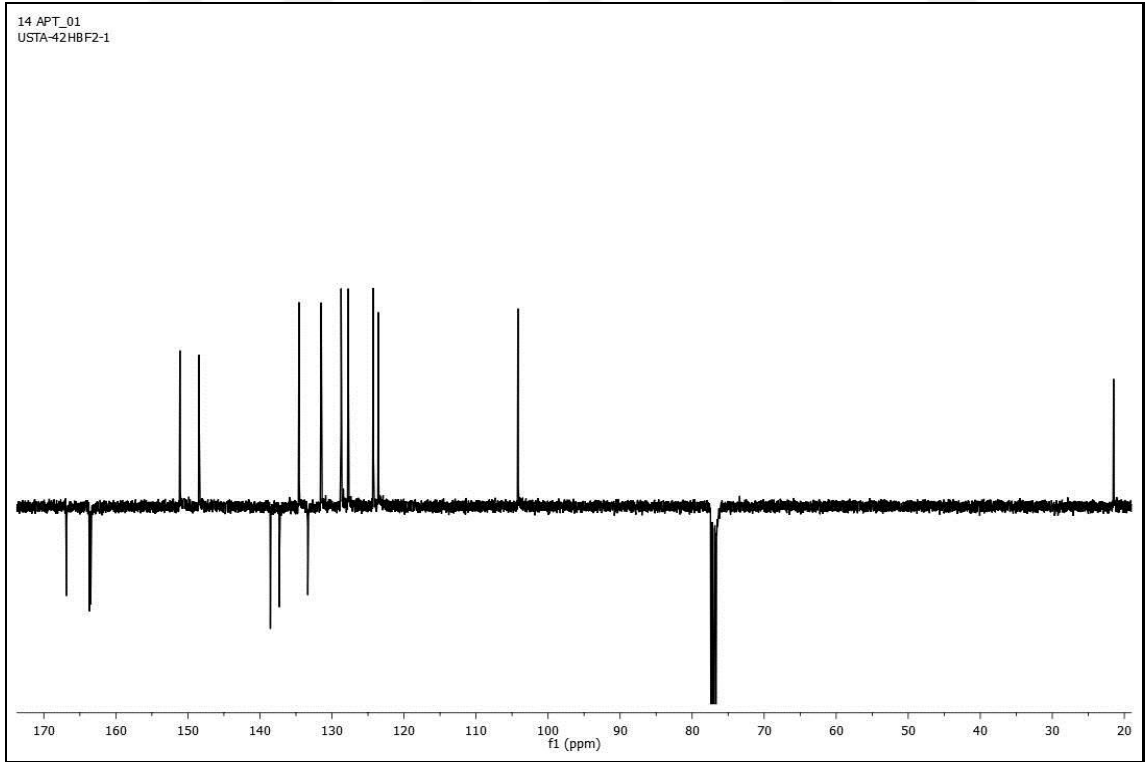
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.7 (C-2), 163.5 (C-4), 104.2 (C-5), 166.9 (C-6), 137.3 (C-1'), 134.6 (C-2'), 138.6 (C-3'), 127.7 (C-4'), 128.7 (C-5'), 124.3 (C-6'), 133.4 (C-1''), 151.1 (C-2''), 148.5 (C-4''), 123.6 (C-5''), 131.5 (C-6''), 21.5 (-CH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:262 g/mol, 263(100) [M+1]<sup>+</sup>.

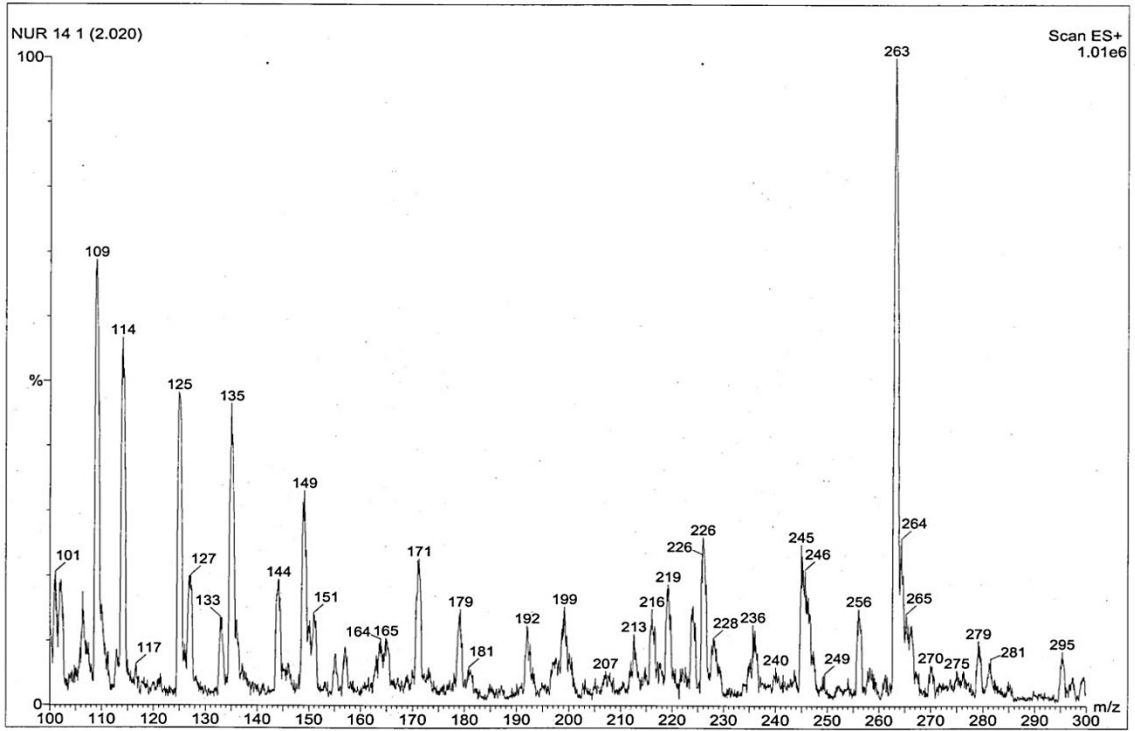




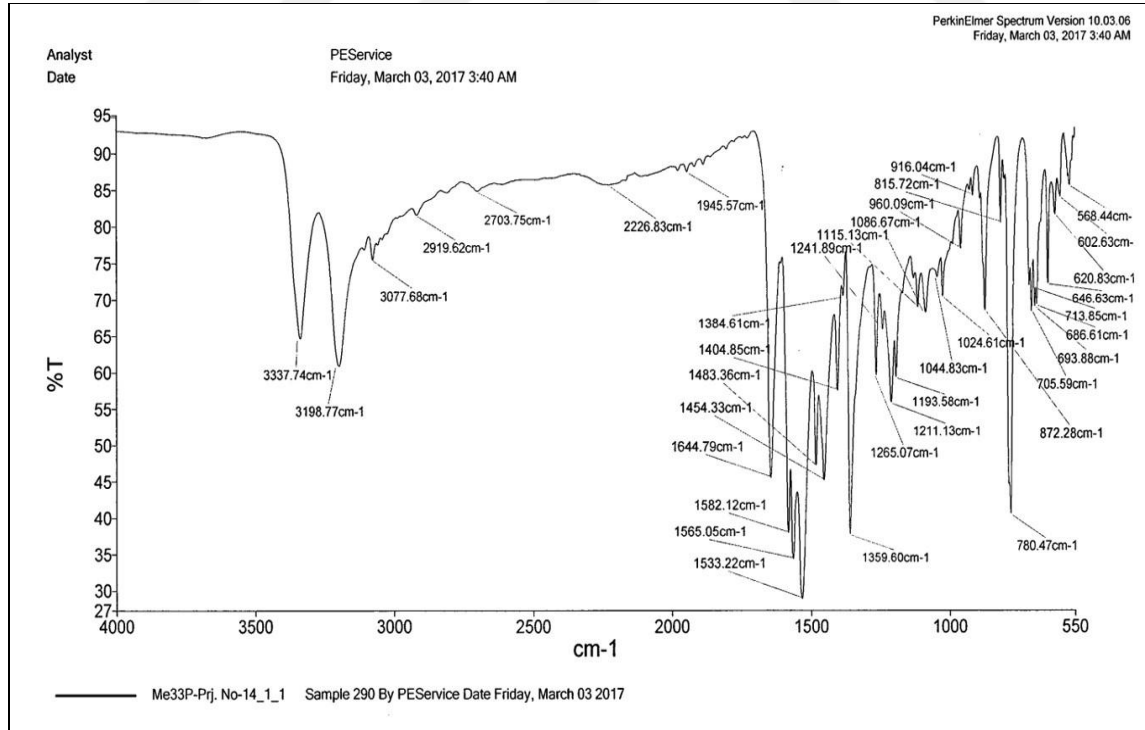
Şekil 81. 5 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 82. 5 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



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



Şekil 84. 5 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**6 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(3-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 85-89'de verilmiştir.

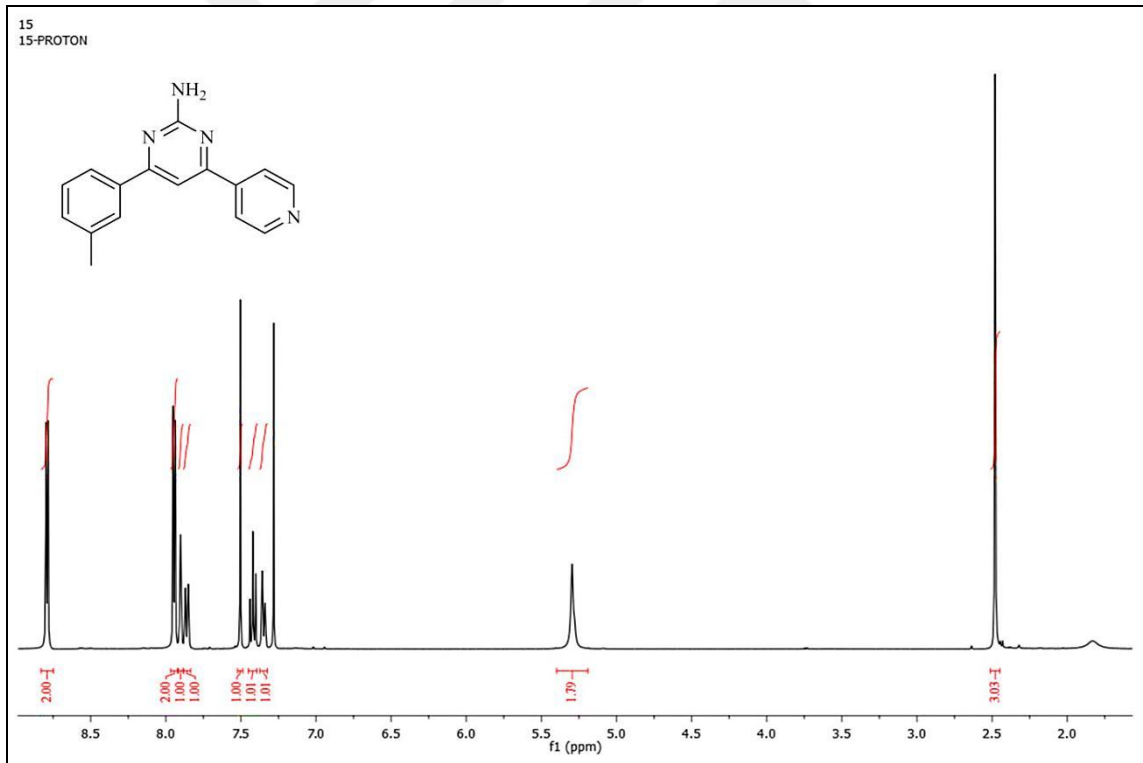
Verim (%): 60; Erime noktası (°C): 152-154;  $R_f$ : 0.50 (Hekzan-Dietileter: 1:2).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3329, 3143, 1642, 1531, 1361, 789.

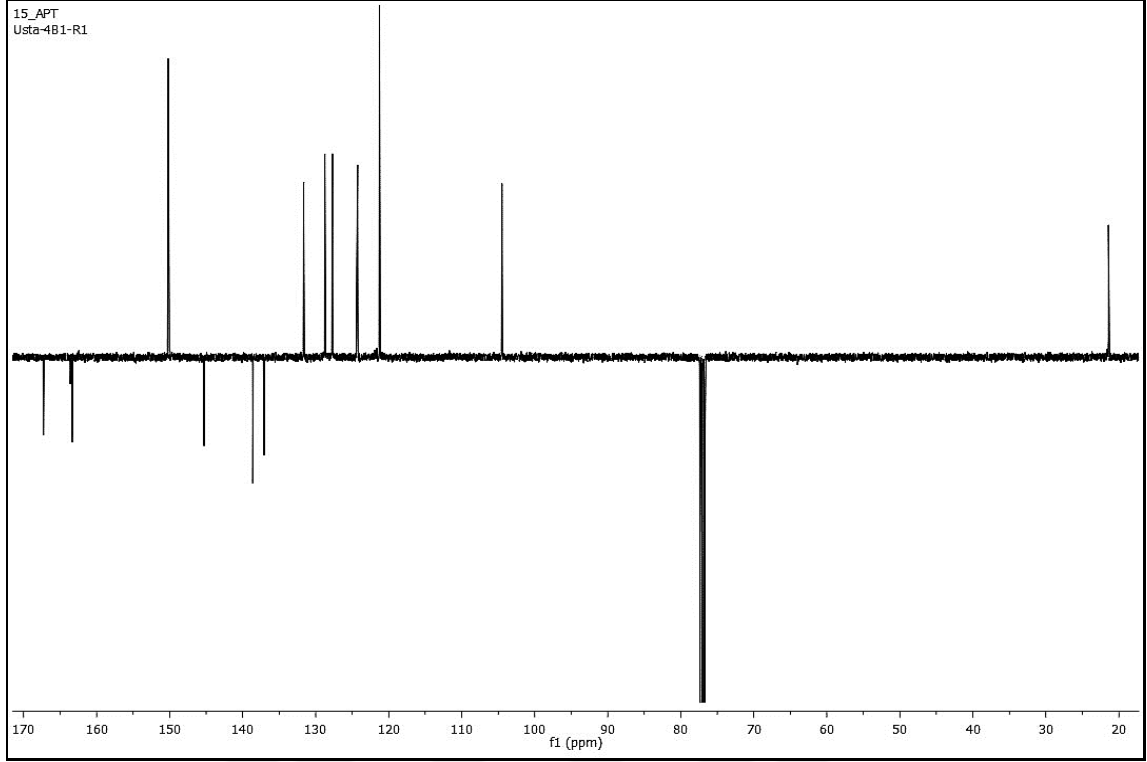
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.9$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 7.5$  (s, H-2');  $\delta= 7.4$  (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-4');  $\delta= 7.4$  (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-5');  $\delta= 7.9$  (d,  $J=7.8$ , 1H, H-6');  $\delta= 7.9$  (dd,  $J=4.5/1.5$  Hz, 2H, H-2''/6'');  $\delta= 8.8$  (dd,  $J=4.5/1.7$  Hz, 2H, H-3''/5'');  $\delta=5.3$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.5 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 167.3 (C-2), 163.6 (C-4), 104.5 (C-5), 145.3 (C-6), 138.6 (C-1'), 131.7 (C-2'), 163.4 (C-3'), 127.7 (C-4'), 128.8 (C-5'), 124.3 (C-6'), 137.1 (C-1''), 121.3 (C-2''/6''), 150.2 (C-3''/5''), 21.4 ( $-\text{CH}_3$ ).

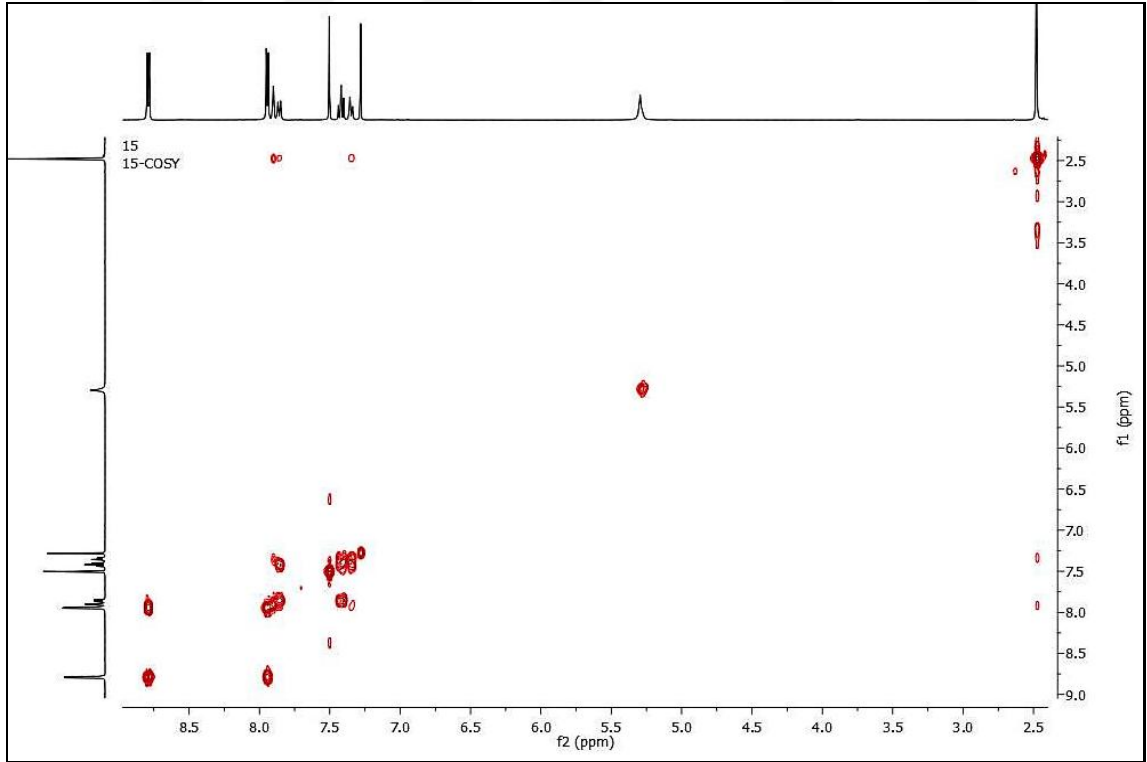
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:262 g/mol, 263(73)  $[\text{M}+1]^+$ .



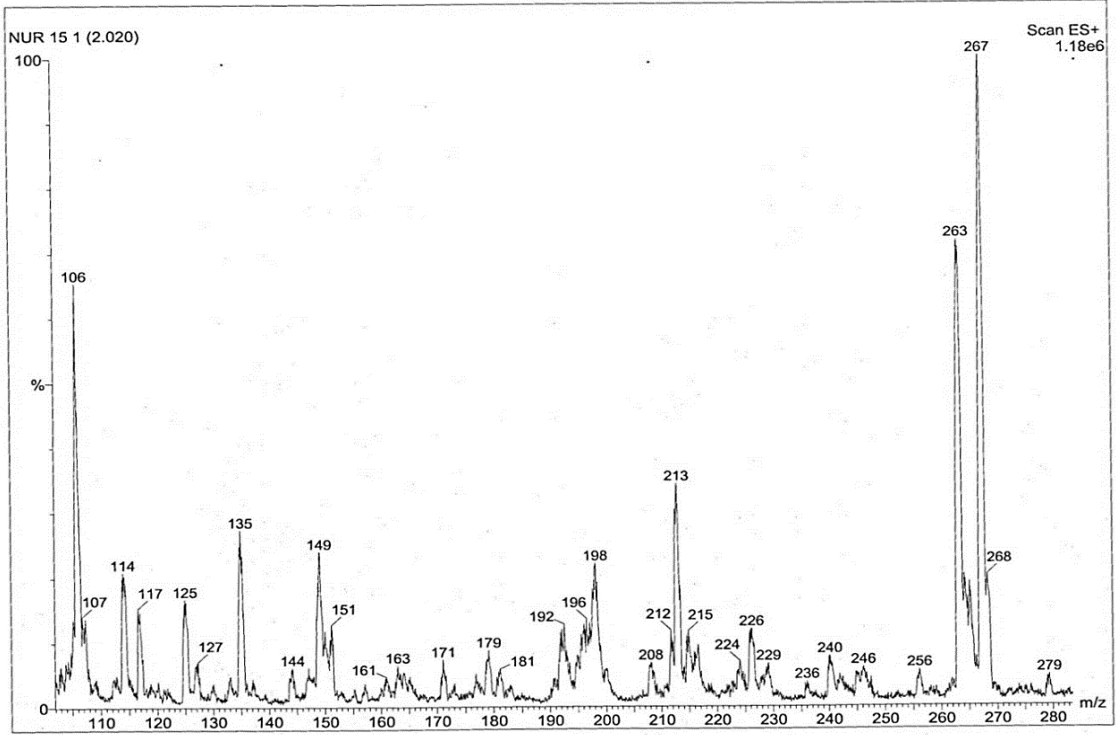
Şekil 85. 6 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



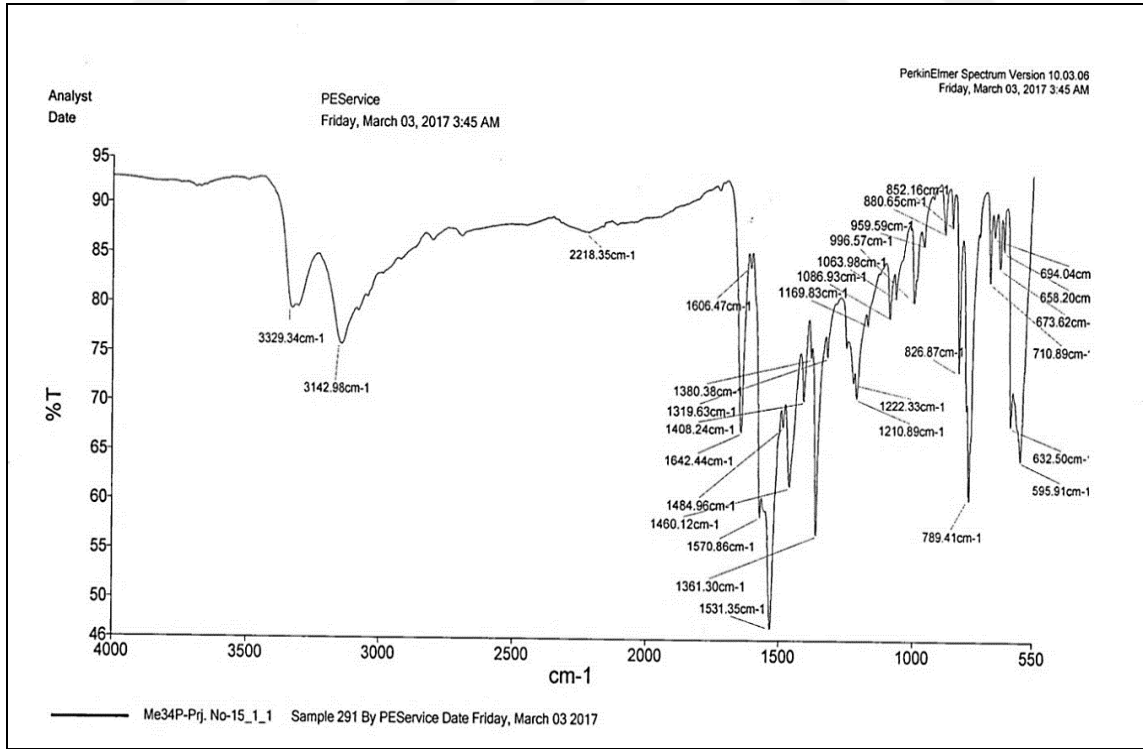
Şekil 86. 6 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 87. 6 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 88. 6 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 89. 6 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**7 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(4-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 90-93'de verilmiştir.

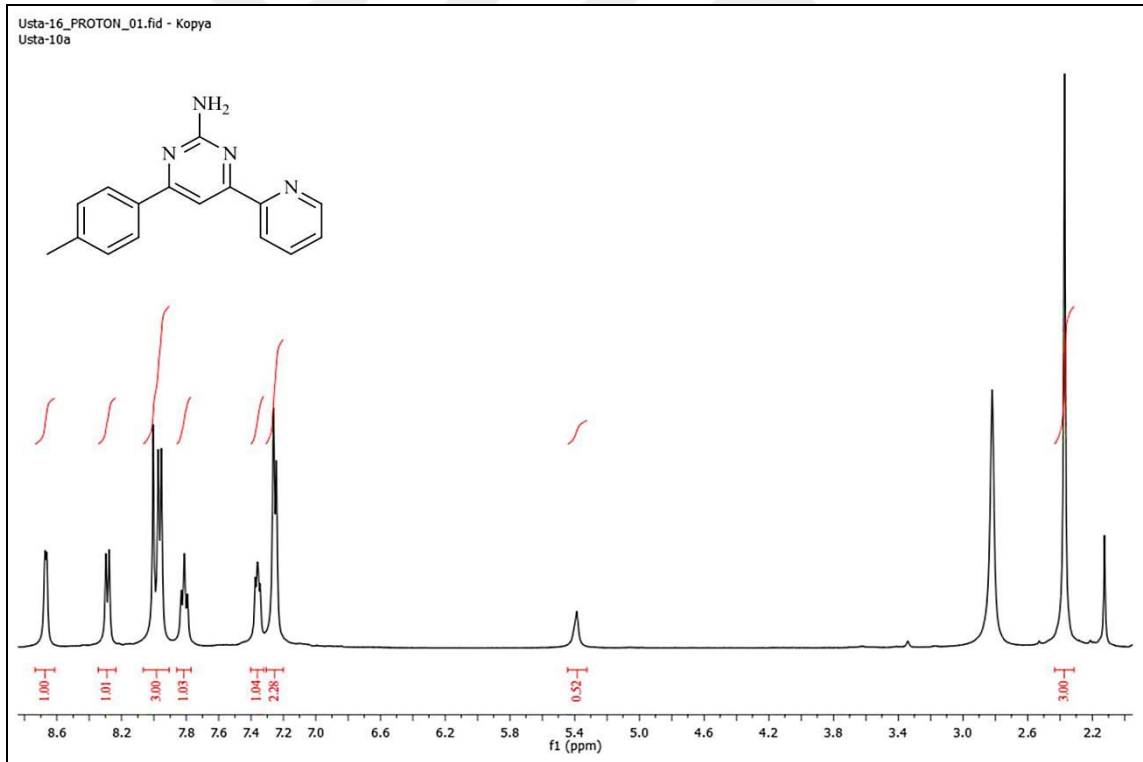
Verim (%): 55; Erime noktası (°C): 159-161;  $R_f$ : 0.57 (Hekzan-Dietiler: 1:2).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3328, 3202, 1639, 1561, 1533, 1357, 784.

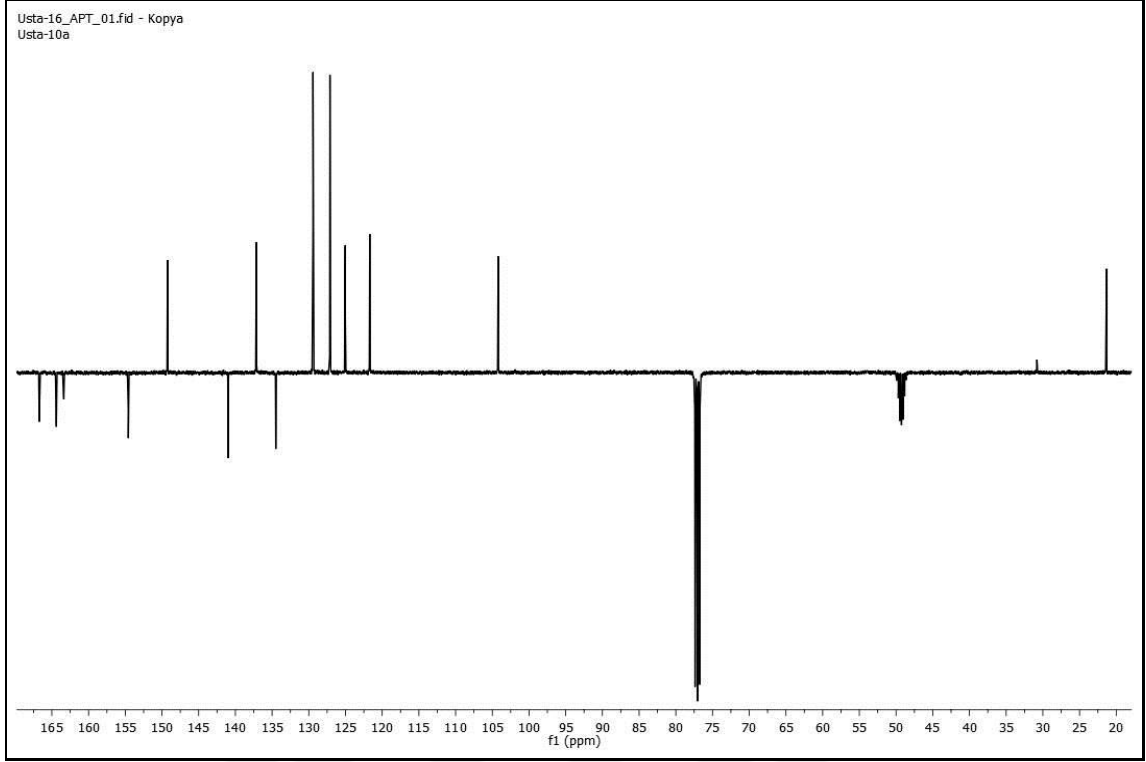
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=8.1$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 8.0$  (d,  $J=7.7$  Hz, 2H, H-2'/6');  $\delta= 7.3$  (d,  $J=6.6$  Hz, 2H, H-3'/5');  $\delta= 7.9$  (d,  $J=3.7$  Hz, 2H, H-3'');  $\delta= 7.4$  (t,  $J=5.5$  Hz, 2H, H-4'');  $\delta=5.3$  );  $\delta= 7.9$  (t,  $J=7.3$  Hz, 2H, H-5'');  $\delta= 8.3$  (d,  $J=7.7$  Hz, 2H, H-6'');  $\delta= 5.4$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.4 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 164.4 (C-2), 163.4 (C-4), 104.2 (C-5), 166.7 (C-6), 134.5 (C-1'), 129.4 (C-2'/6'), 121.7 (C-3'/5'), 140.9 (C-4'), 154.6 (C-1''), 149.3 (C-3''), 125.0 (C-4''), 137.1 (C-5''), 127.1 (C-6''), 21.3 ( $-\text{CH}_3$ ).

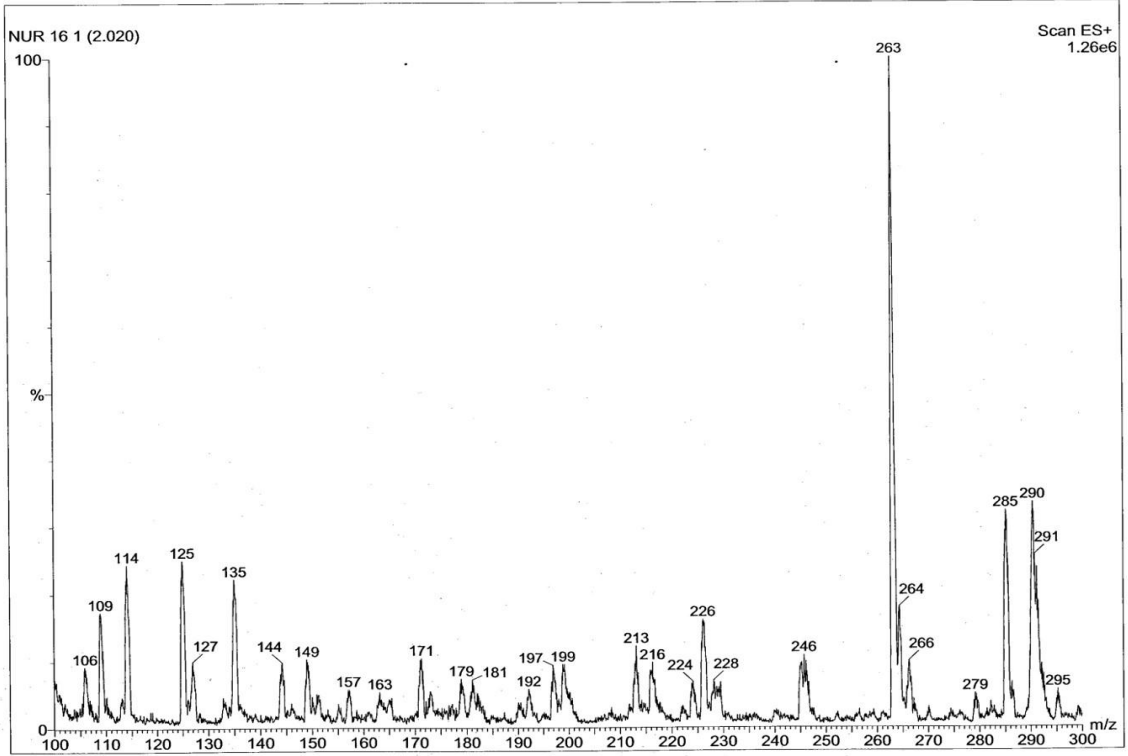
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:262 g/mol, 263(100)  $[\text{M}+1]^+$ .



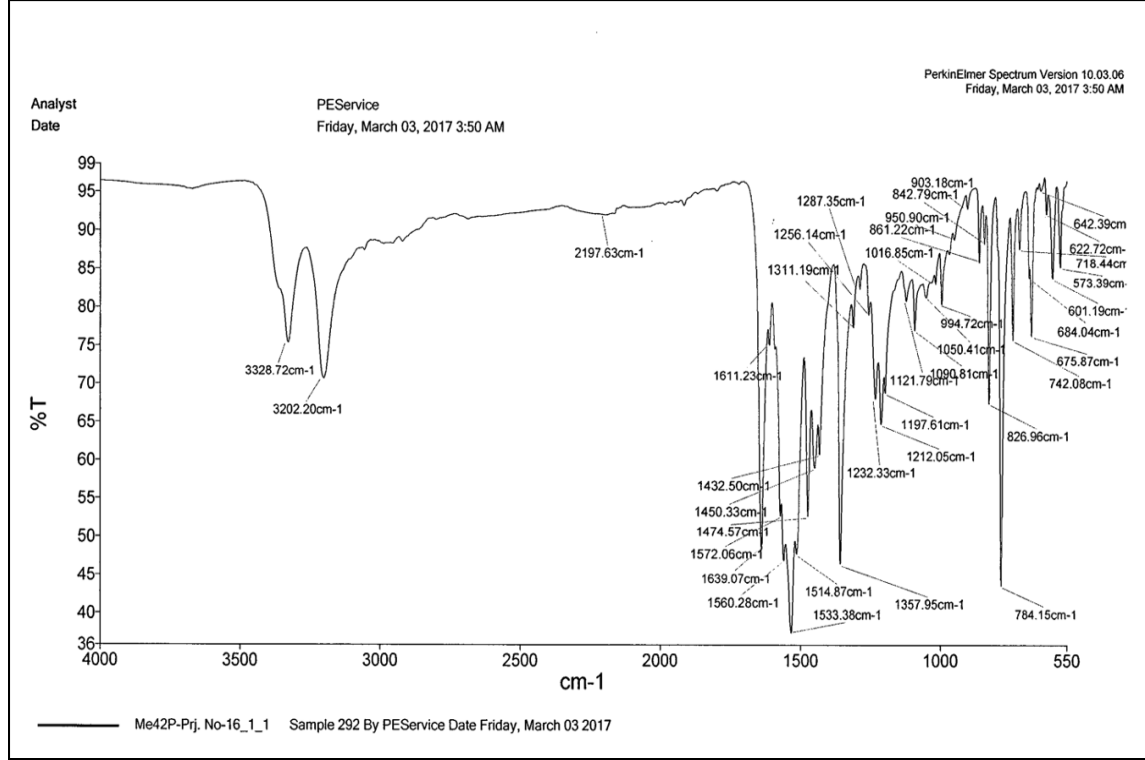
Şekil 90. 7 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 91. 7 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 92. 7 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 93. 7 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**8 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(4-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 94-98'de verilmiştir.

Verim (%): 60; Erime noktası (°C): 154-156; R<sub>f</sub>: 0.44 (Hekzan-Dietiler: 1:2).

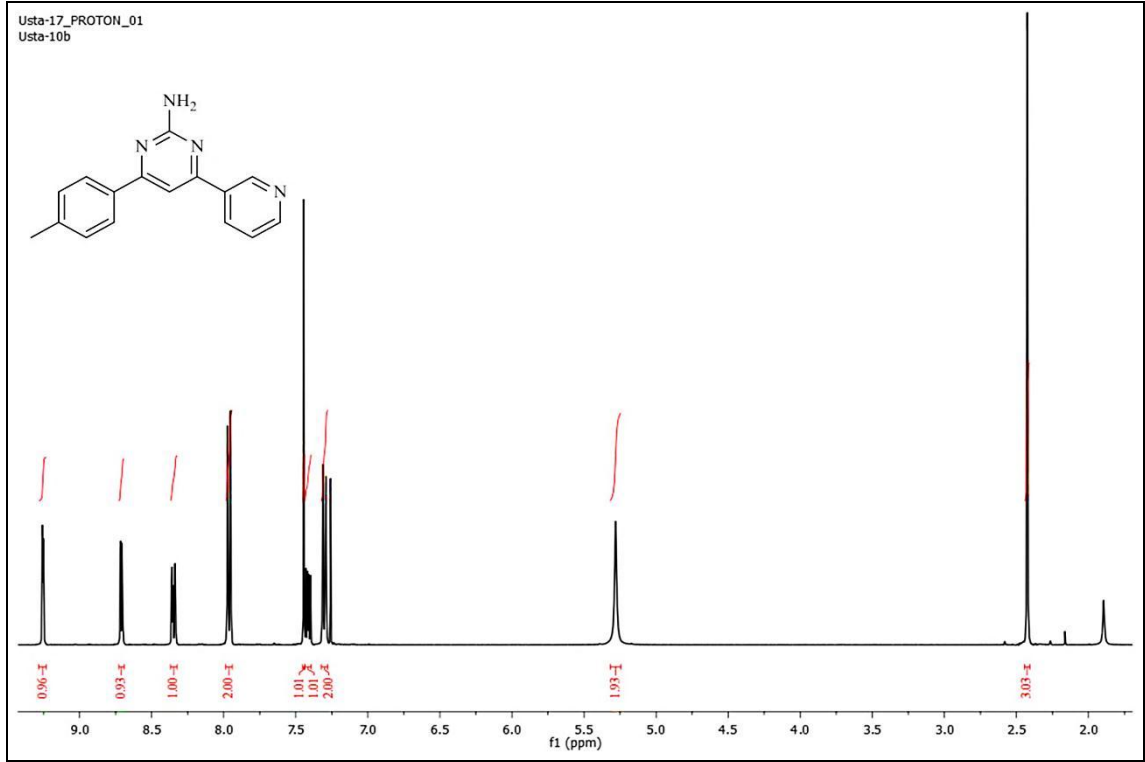
FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3305, 3052, 1652, 1604, 1531, 1354, 804, 593.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.5 (s, 1H, H-5); δ= 8.0 (d, J=8.0 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 7.3 (d, J=7.7 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 8.0 (d, J=8.0, 1H, H-); δ= 9.3 (d, J=2.2 Hz, 2H, H-2''); δ= 8.7 (dd, J=4.8-1.8 Hz, 2H, H-4''); δ=5.3 ); δ= 7.4 (m, 2H, H-5''); δ= 8.4 (dt, J=7.9-1.8 Hz, 2H, H-6''); δ= 5.3 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

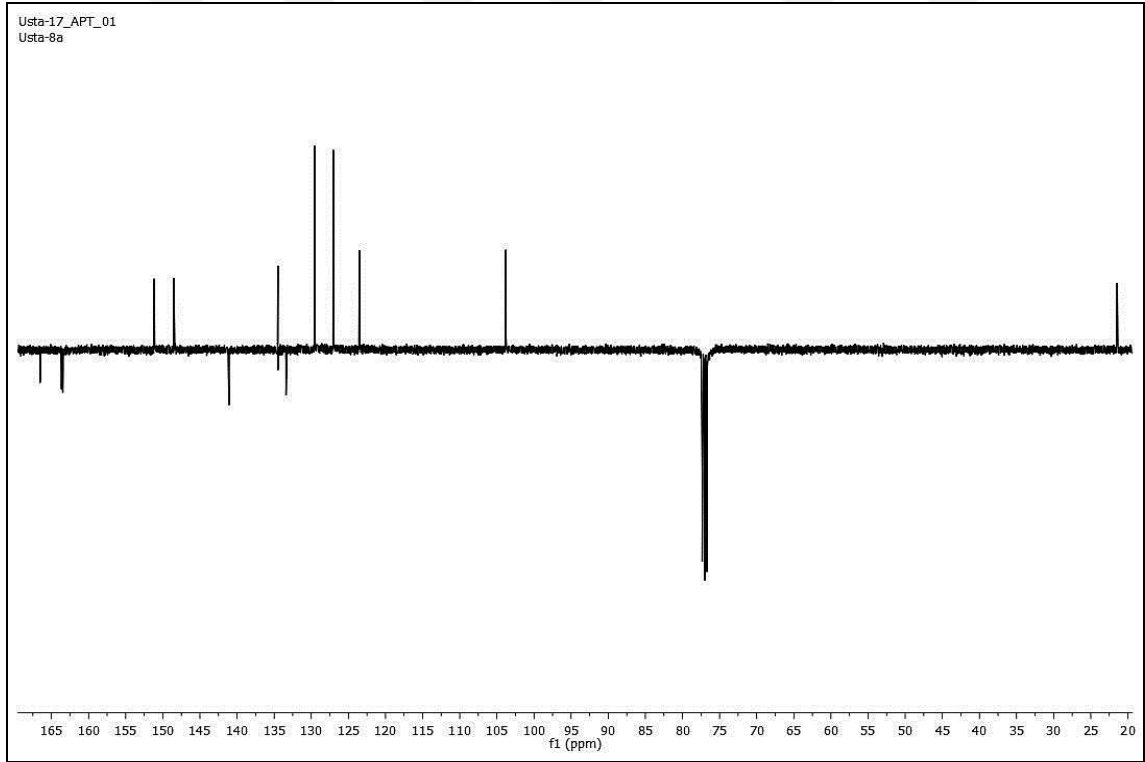
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.7 (C-2), 163.5 (C-4), 103.8 (C-5), 166.5 (C-6), 163.5 (C-1'), 129.6 (C-2'/6'), 127.0 (C-3'/5'), 141.1 (C-4'), 133.4 (C-1''), 151.2 (C-2''), 148.5 (C-4''), 123.5 (C-5''), 134.5 (C-6'') 21.4 (-CH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:262 g/mol, 263(52) [M+1]<sup>+</sup>.

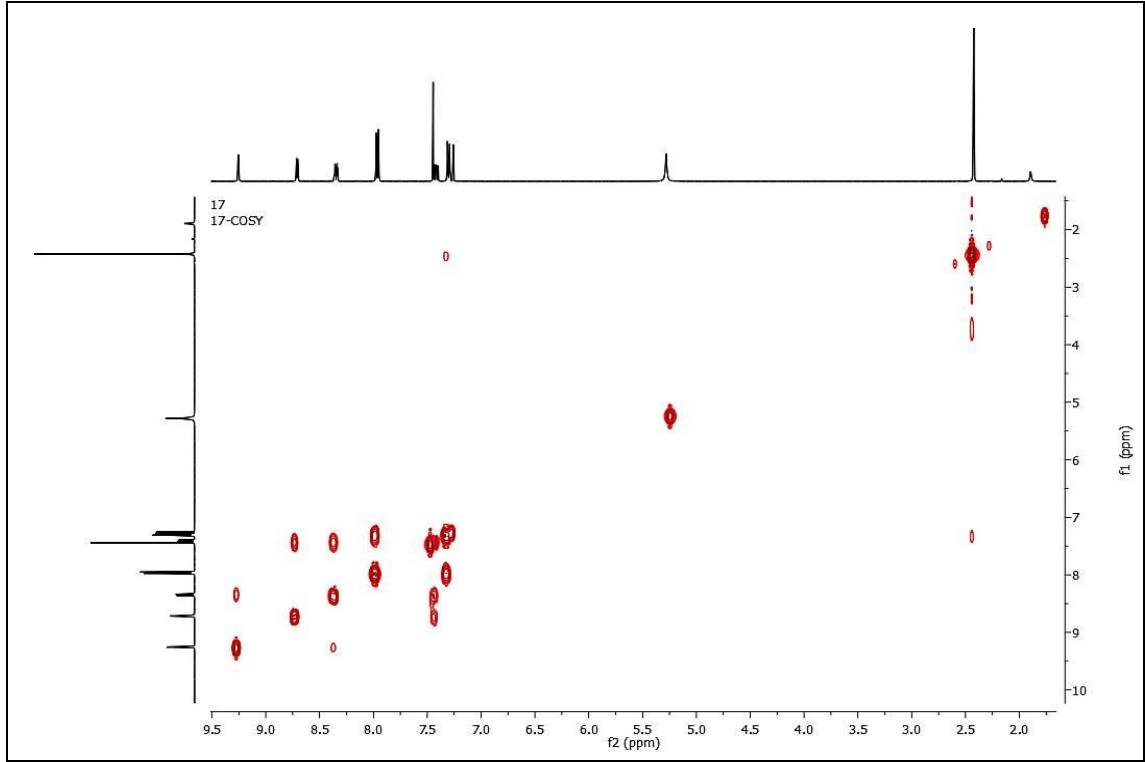




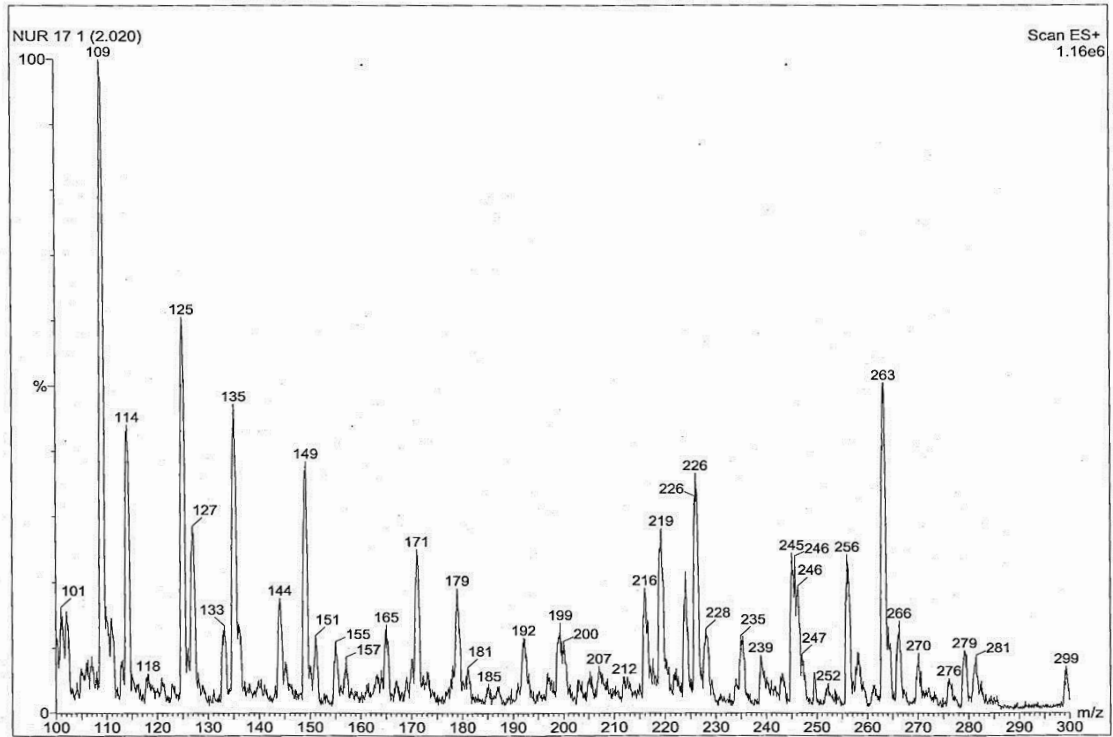
Şekil 94. 8 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



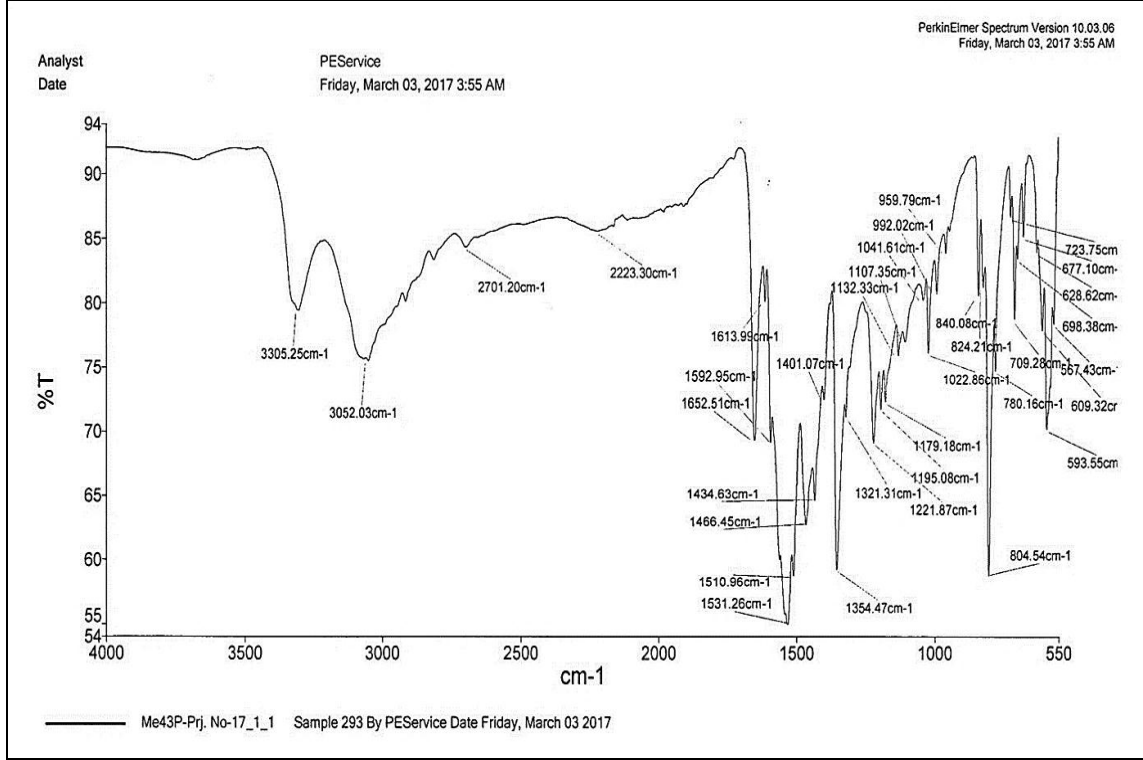
Şekil 95. 8 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 96. 8 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 97. 8 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 98. 8 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**9 Nolu Bileşik:** 2-amino-4-(4-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 99-103'de verilmiştir.

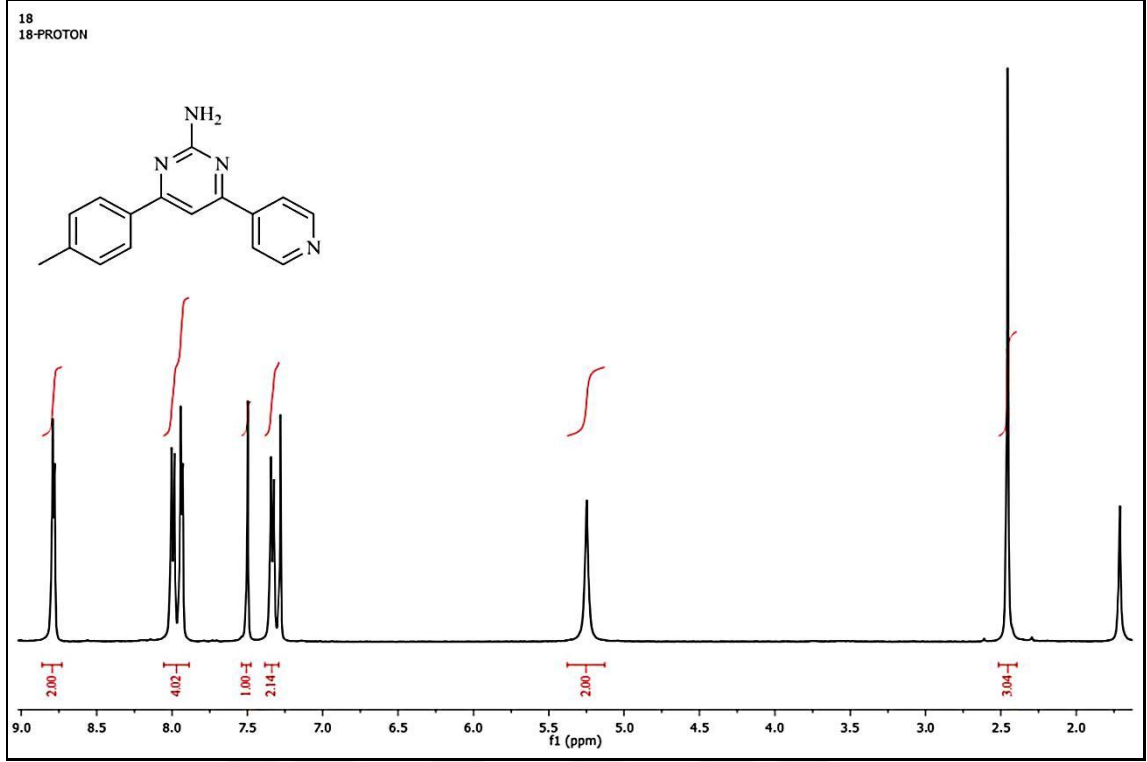
Verim (%): 54; Erime noktası (°C): 194-196; R<sub>f</sub>: 0.66 (Hekzan-Dietiler: 1.5:2.5).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3313, 3162, 1643, 1530, 1363, 804.

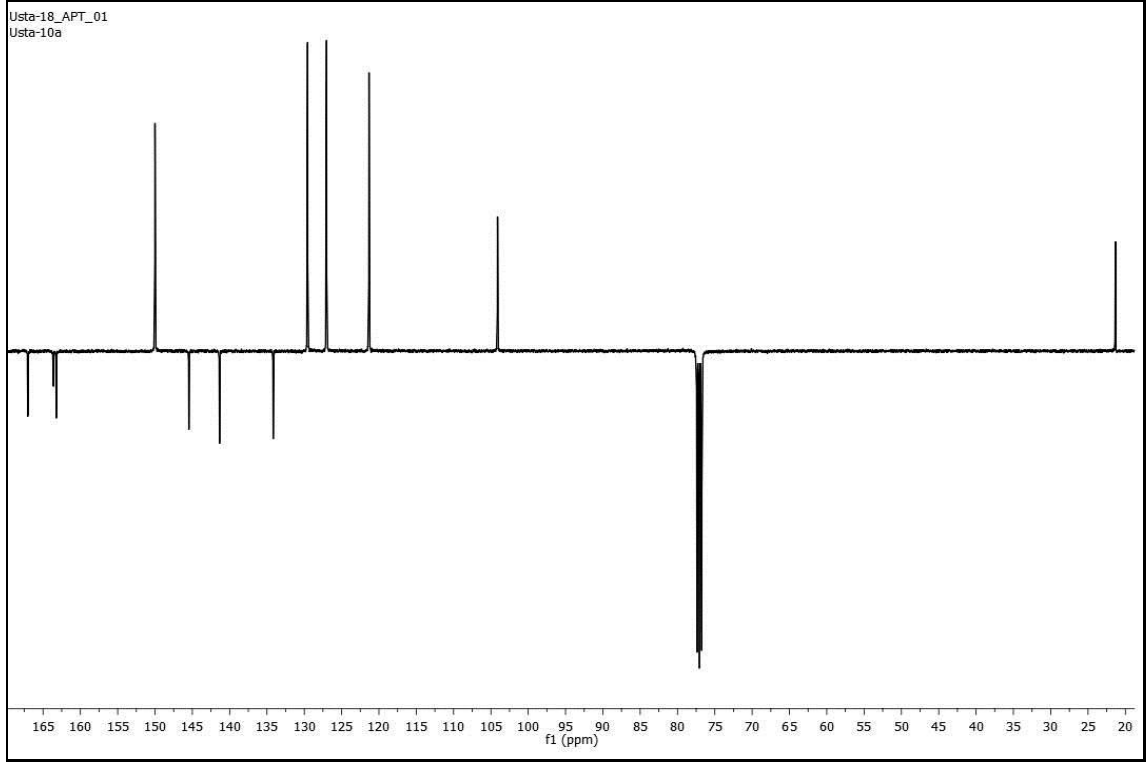
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.5 (s, 1H, H-5); δ= 8.1 (d, J=8.0 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 7.3 (d, J=7.8 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 7.9 (d, J=5.2 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 8.8 (d, J=6.4 Hz, 2H, H-3''/5''); δ=5.3 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.5 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 167.4 (C-2), 163.2 (C-4), 104.1 (C-5), 163.6 (C-6), 141.4 (C-1'), 129.6 (C-2'/6'), 121.3 (C-3'/5'), 145.5 (C-4'), 134.2 (C-1''), 127.0 (C-2''/6''), 150.0 (C-3''/5''), 21.3 (-CH<sub>3</sub>).

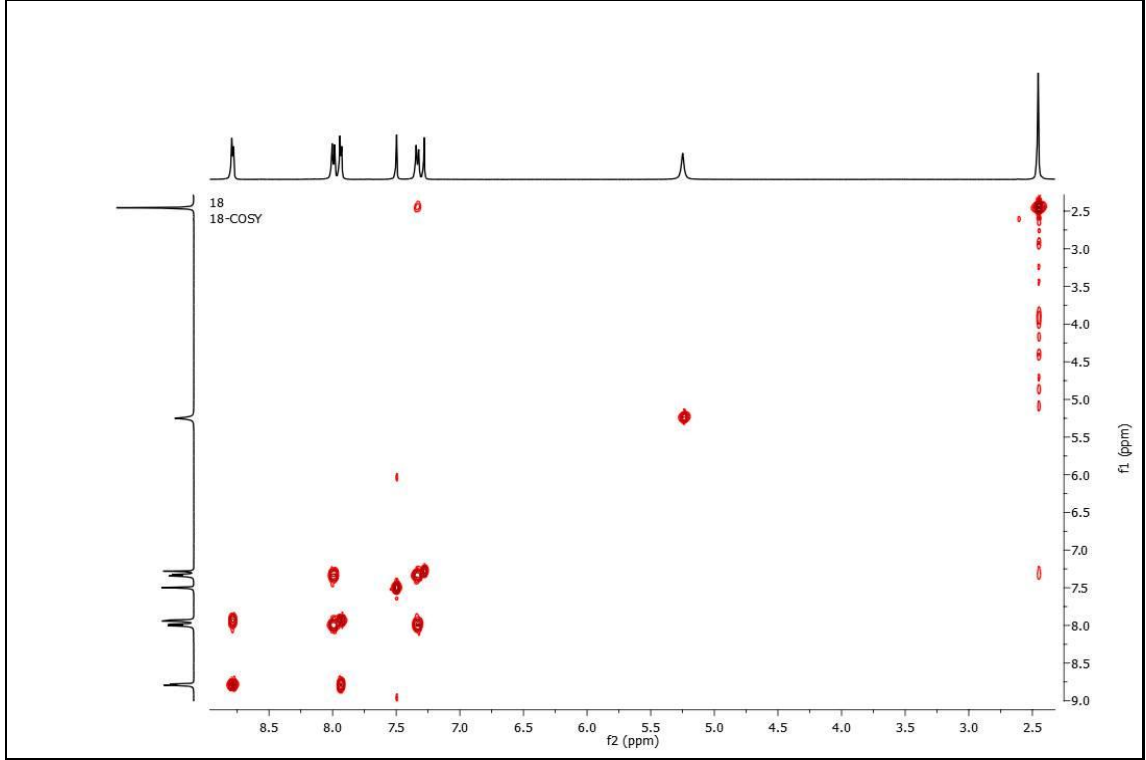
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:262 g/mol, 263(100) [M+1]<sup>+</sup>.



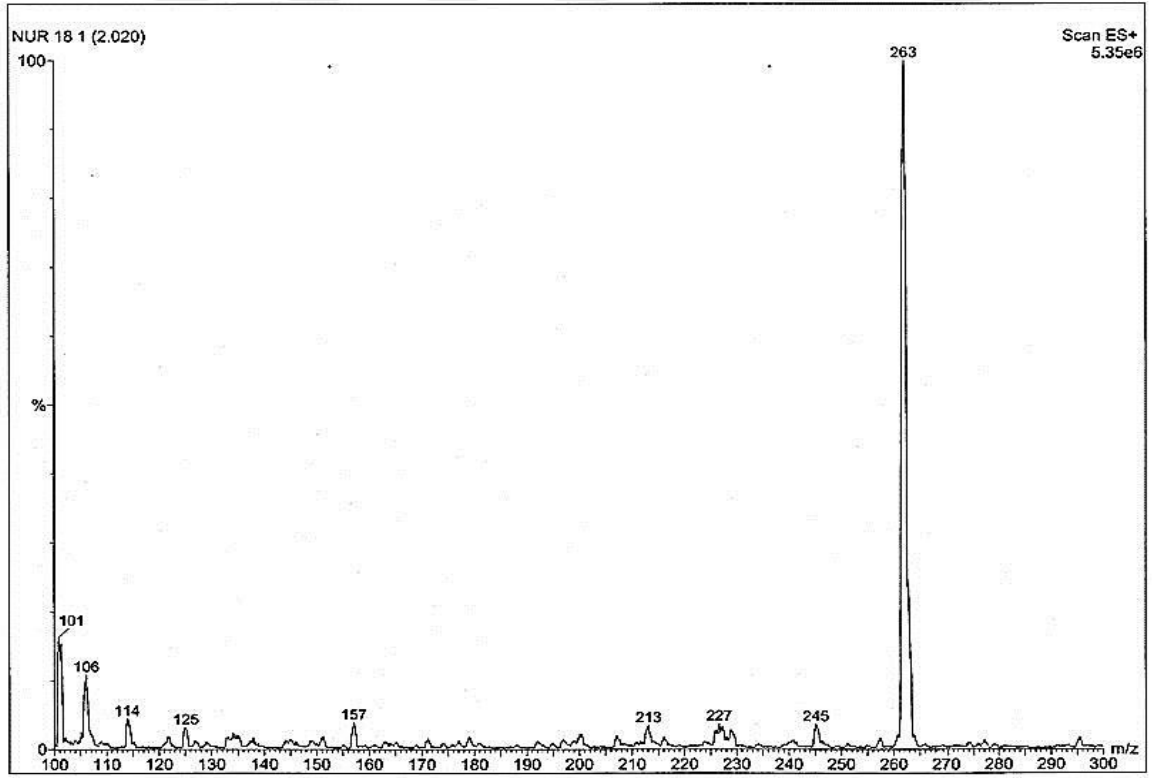
Şekil 99. 9 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)



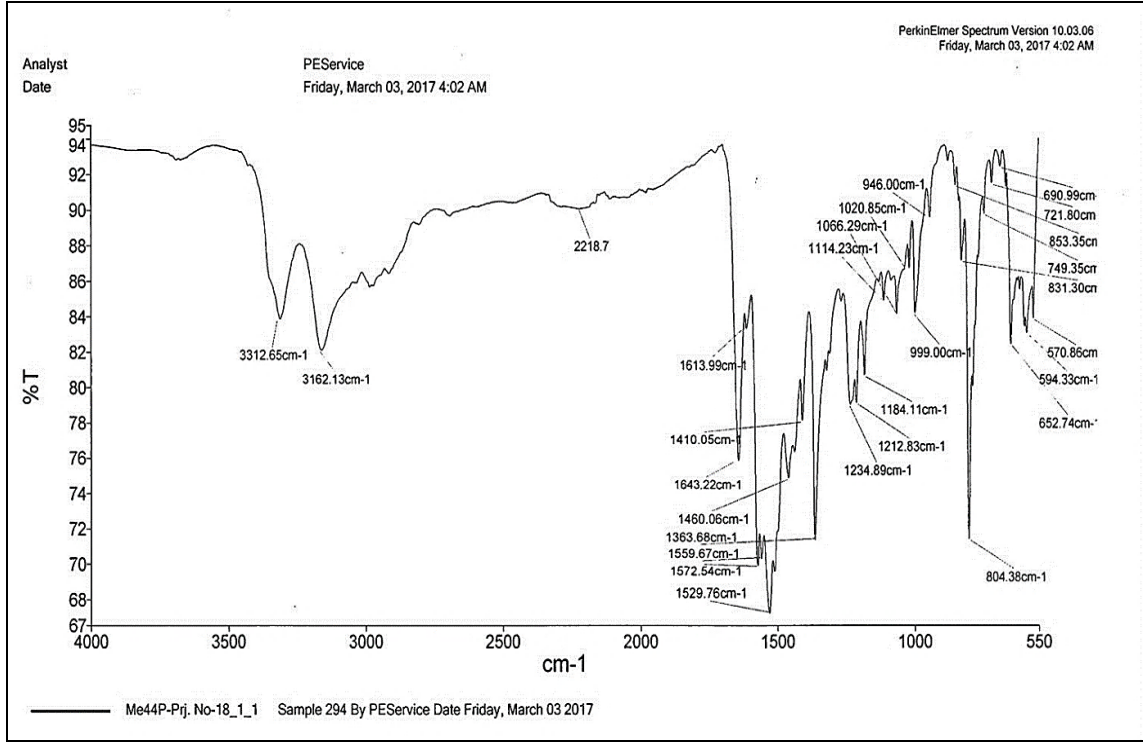
Şekil 100. 9 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 101. 9 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 102. 9 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 103. 9 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**2a** Bileşiği: 3-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 104-107’de verilmiştir.

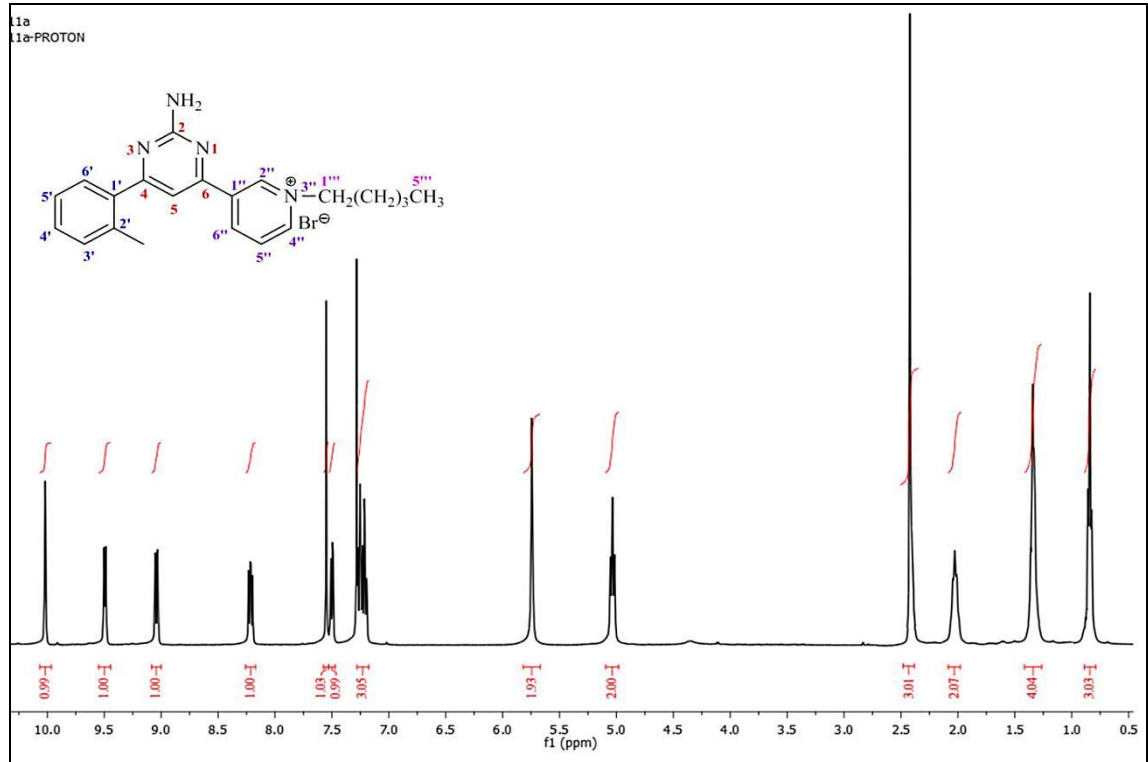
Verim (%): 64; Erime noktası (°C): Yağimsı;  $R_f$ : 0.55 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3393, 2957, 2931, 1728, 1605, 1570, 1544, 1364, 1219, 770.

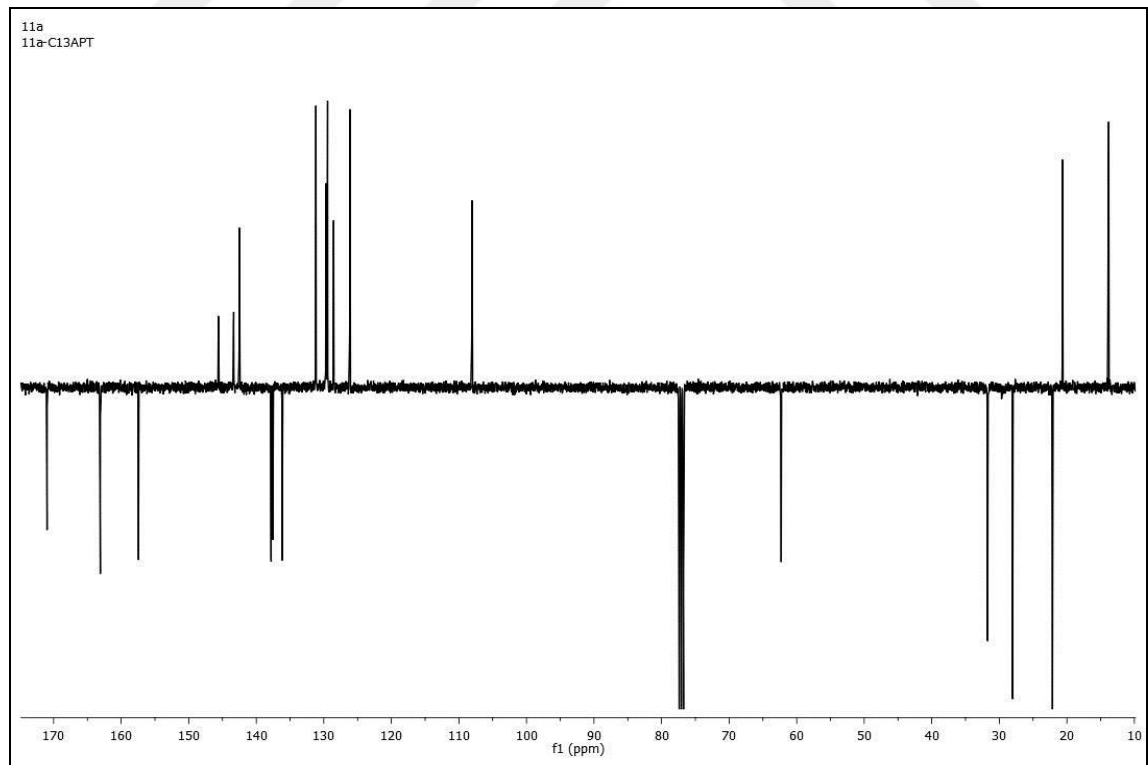
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.2$  (m, H-3’);  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-4’);  $\delta=7.2$  (m, 1H, H-5’);  $\delta=7.5$  (dd,  $J=7.3/1.8$  Hz, 1H, H-6’);  $\delta=10.0$  (bs, 1H, H-2’);  $\delta=9.5$  (d,  $J=6.0$  Hz, 1H, H-4’);  $\delta=8.2$  (t,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-5’);  $\delta=9.0$  (d,  $J=8.3$  Hz, 1H, H-6’);  $\delta=5.1$  (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, H-1’’’);  $\delta=2.0$  (m, 2H, H-2’’’);  $\delta=1.4-1.3$  (m, 4H, H-3’’’-4’’’);  $\delta=0.8$  (t,  $J=6.8$  Hz, 3H, H-5’’’);  $\delta=5.7$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.4 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 157.4 (C-2), 171.0 (C-4), 108.1 (C-5), 163.1 (C-6), 137.6 (C-1’), 137.8 (C-2’), 131.2 (C-3’), 129.7 (C-4’), 128.6 (C-5’), 129.5 (C-6’), 136.2 (C-1’’), 142.5 (C-2’’), 143.4 (C-4’’), 126.1 (C-5’’), 145.6 (C-6’), 62.3 (C-1’’’), 31.7 (C-2’’’), 28.0 (C-3’’’), 22.1 (C-4’’’), 13.8 (C-5’’’), 20.7 ( $-\text{CH}_3$ ).

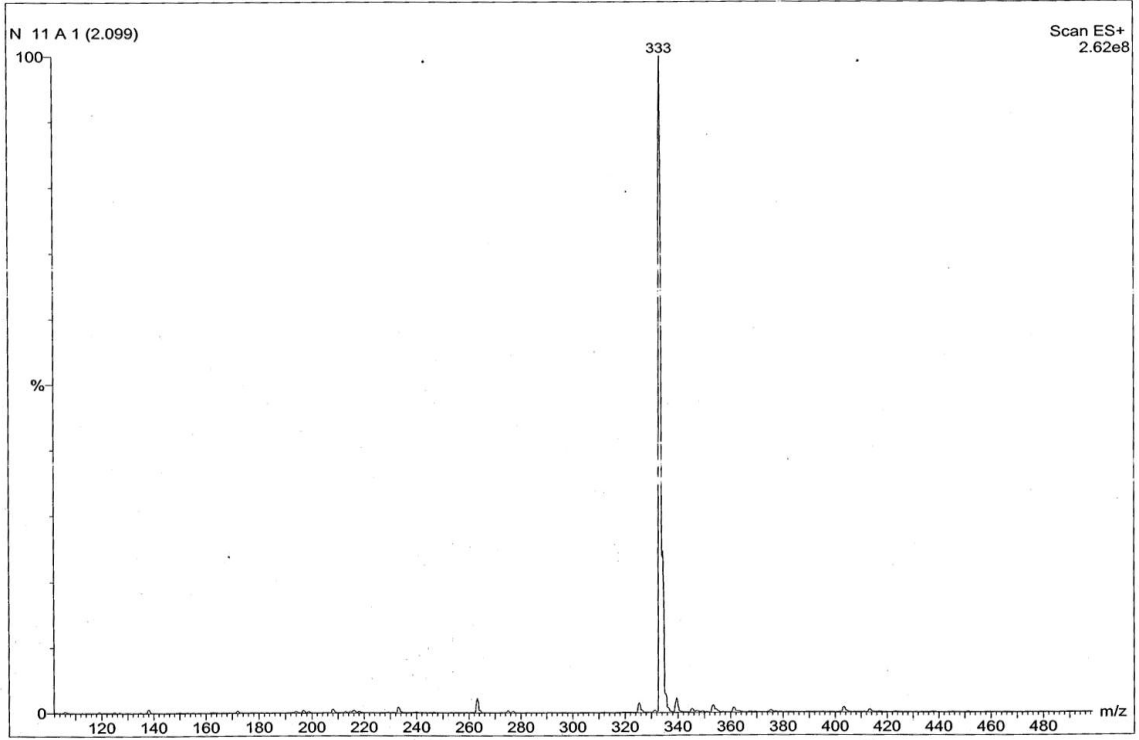
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[412( $^{79}\text{Br}$ )/414( $^{81}\text{Br}$ )], 333 (100) [ $\text{M}-^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ .



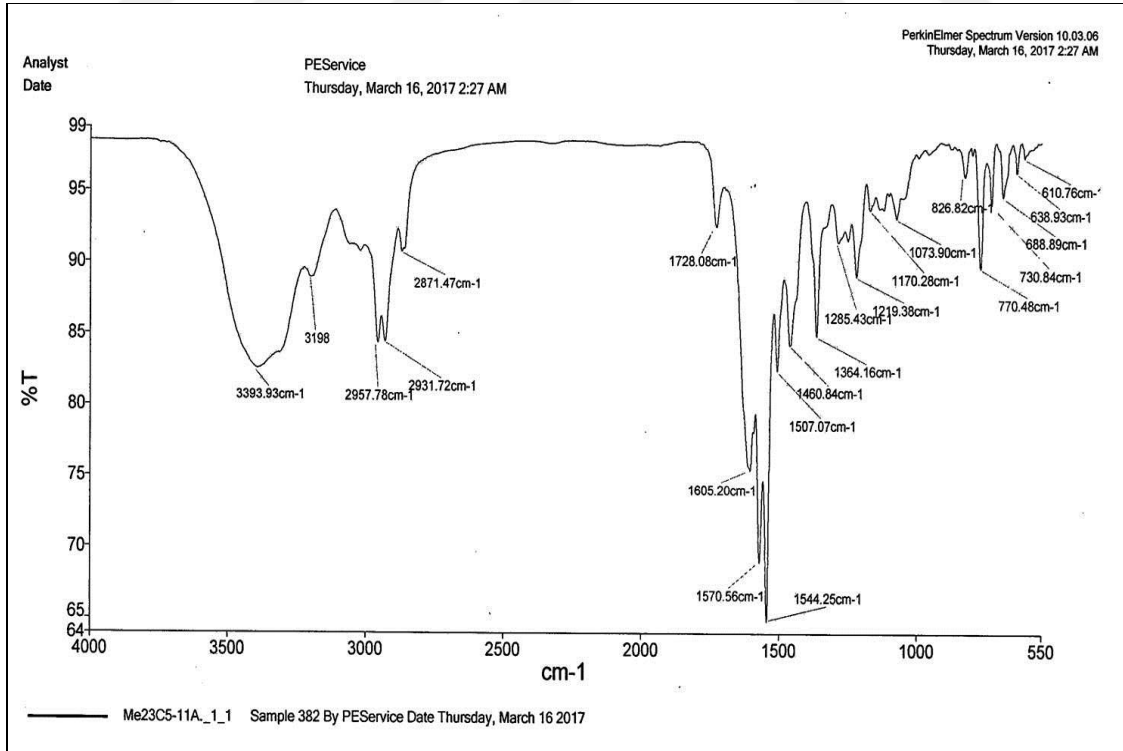
Şekil 104. **2a** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 105. **2a** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 106. 2a Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 107. 2a Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



**2b** Bileşiği: 3-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 108-111’de verilmiştir.

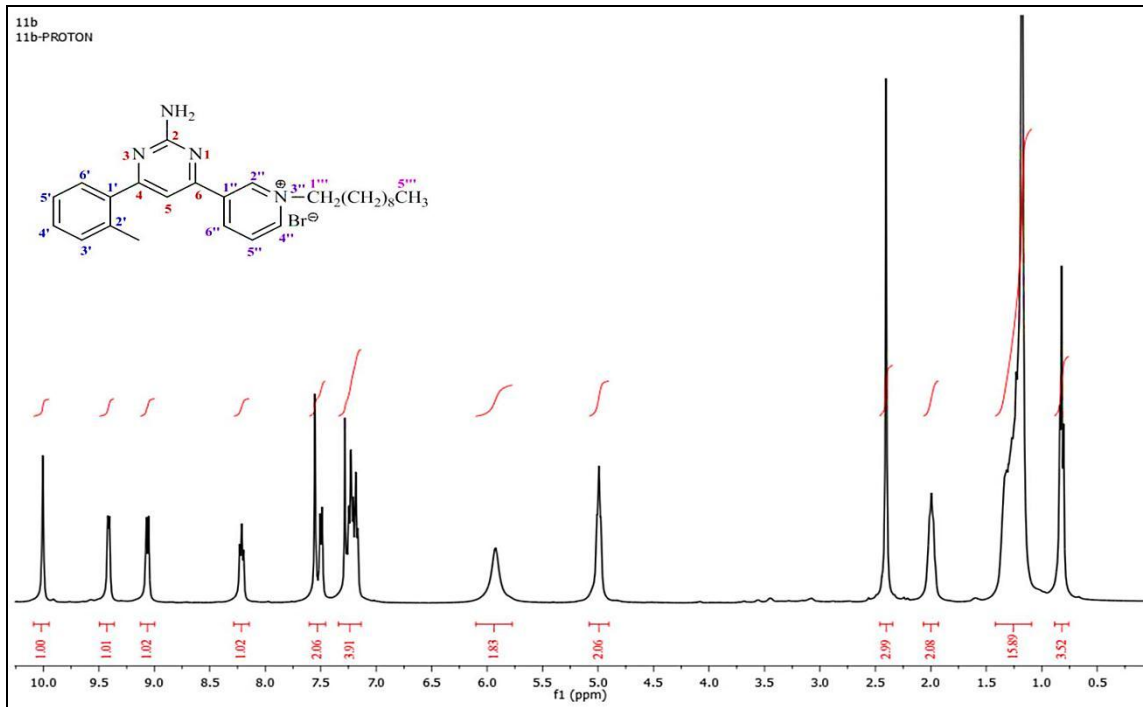
Verim (%): 85; Erime noktası (°C): Yağimsı;  $R_f$ : 0.61 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3310, 3202, 2924, 2854, 1605, 1569, 1543, 1458, 1362, 1217, 1028, 767.

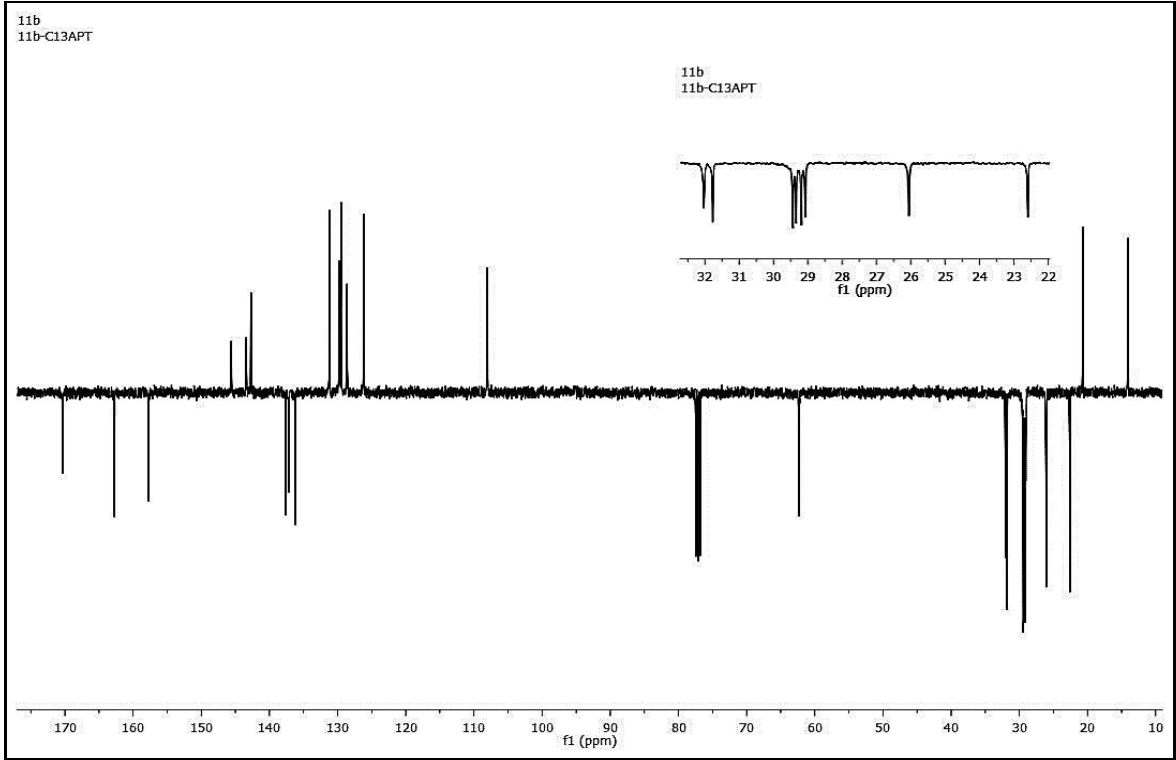
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.2$  (d,  $J=7.2$  Hz, 1H, H-3’);  $\delta=7.2$  (m, 1H, H-4’);  $\delta=7.2$  (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-5’);  $\delta=7.5$  (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-6’);  $\delta=10.0$  (bs, 1H, H-2’’);  $\delta=9.4$  (d,  $J=5.2$  Hz, 1H, H-4’’);  $\delta=8.2$  (t,  $J=6.8$  Hz, 1H, H-5’’);  $\delta=9.1$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-6’’);  $\delta=5.0$  (t,  $J=6.8$  Hz, 2H, H-1’’’);  $\delta=2.0$  (m, 2H, H-2’’’);  $\delta=1.3-1.2$  (m, 14H, H-3’’’-9’’’);  $\delta=0.8$  (t,  $J=6.3$  Hz, 3H, H-10’’’);  $\delta=5.9$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.4 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 157.8 (C-2), 170.4 (C-4), 108.0 (C-5), 162.8 (C-6), 137.1 (C-1’), 137.6 (C-2’), 131.2 (C-3’), 129.8 (C-4’), 128.6 (C-5’), 129.5 (C-6’), 136.2 (C-1’’), 142.7 (C-2’’), 143.4 (C-4’’), 126.2 (C-5’’), 145.6 (C-6’’), 62.3 (C-1’’’), 32.0 (C-2’’’), 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 26.1, 22.6 (C-3’’’-9’’’), 14.1 (C-10’’’), 20.7 ( $-\text{CH}_3$ ).

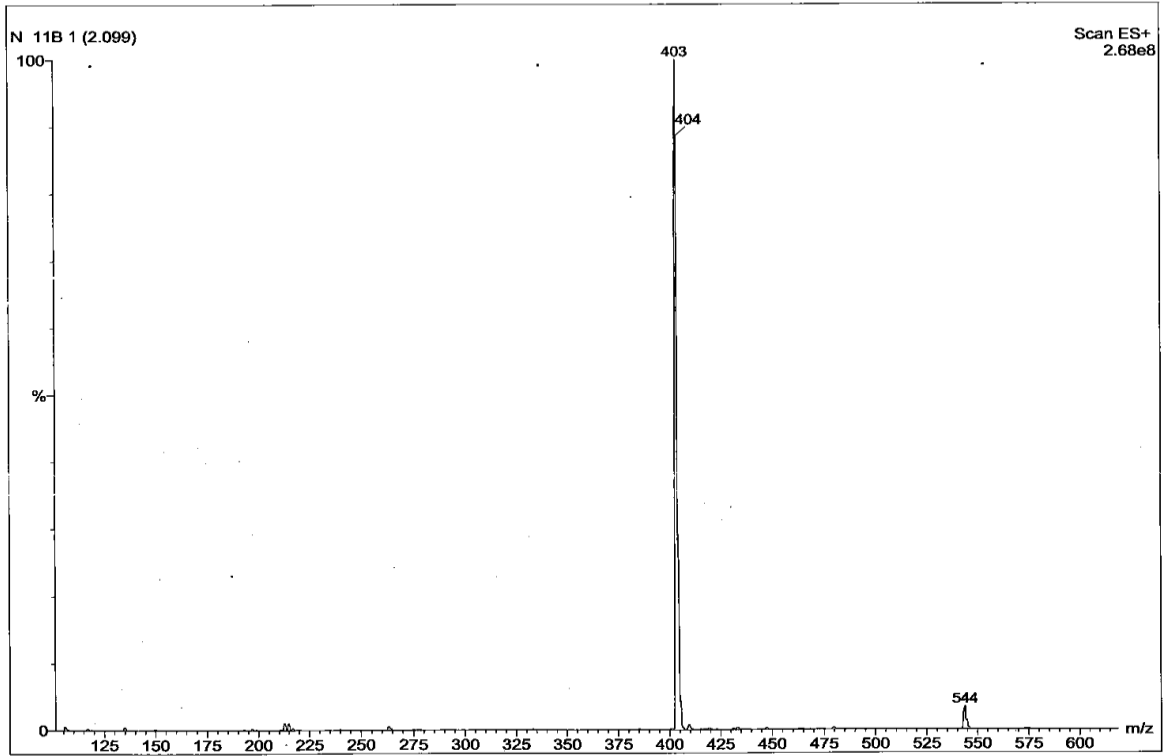
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[482( $^{79}\text{Br}$ )/484( $^{81}\text{Br}$ )], 403 (100) [ $\text{M}-^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ , 404 (89) [ $\text{M}-^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ .



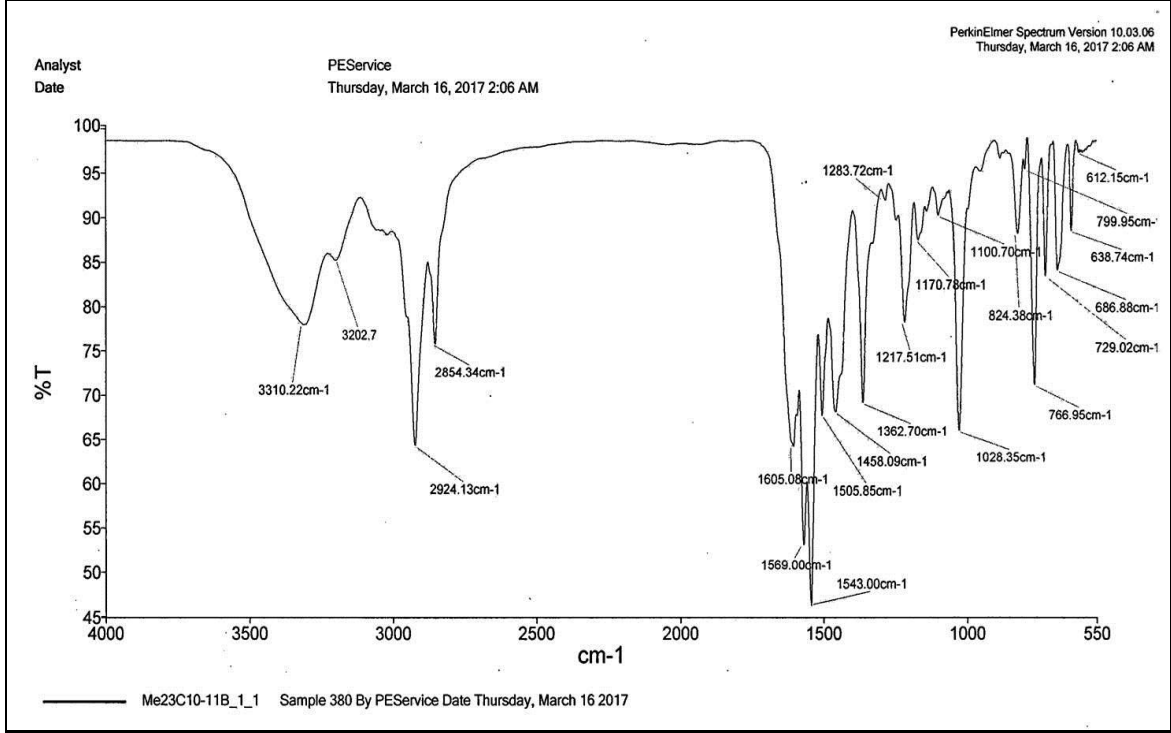
Şekil 108. **2b** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 109. **2b** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 110. **2b** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 111. **2b** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**2c** Bileşiği: 3-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 112-115’da verilmiştir.

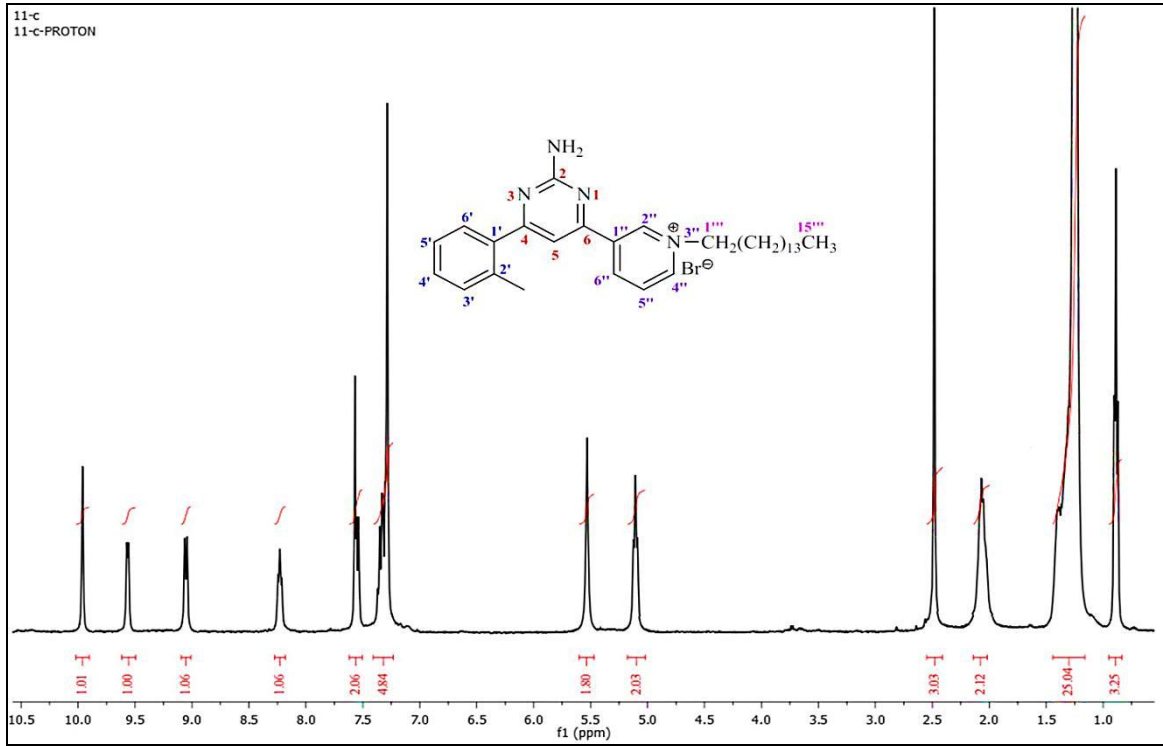
Verim (%): 60; Erime noktası (°C): Yağmsız;  $R_f$ : 0.57 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3380, 3188, 2922, 2852, 1611, 1567, 1543, 1463, 1364, 1219, 765.

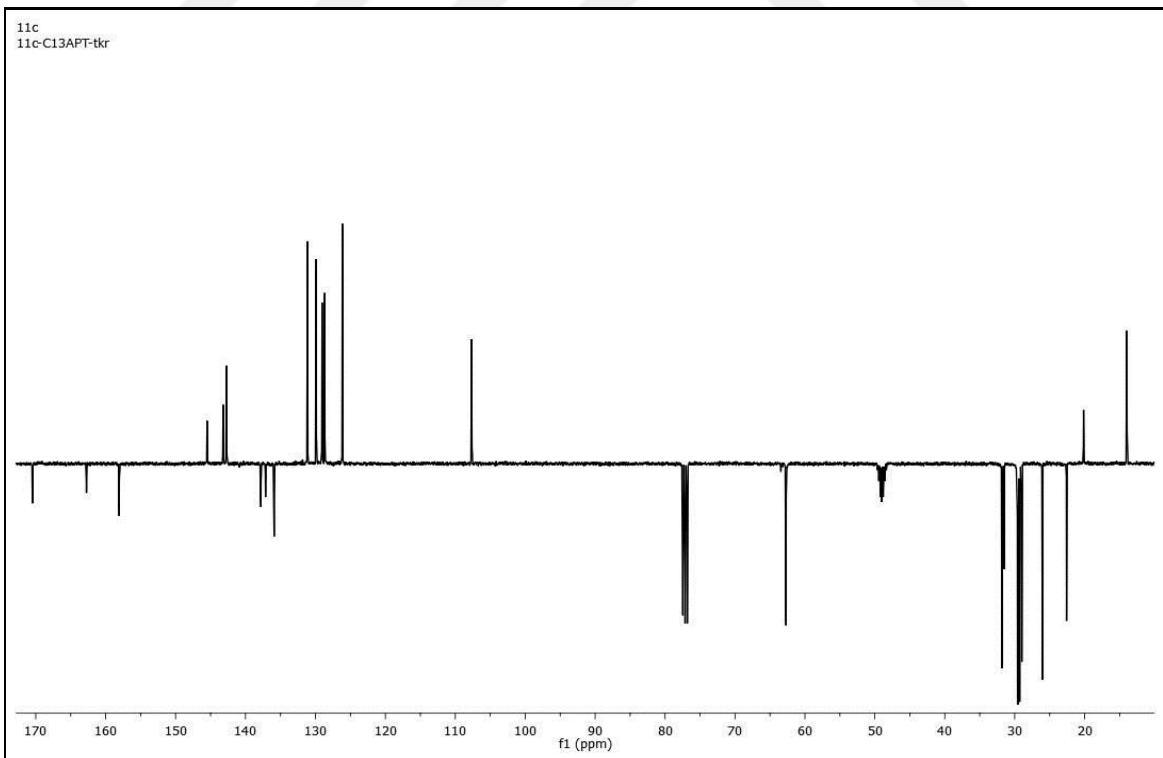
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 7.3$  (bs, 1H, H-3');  $\delta= 7.3$  (m, 1H, H-4');  $\delta= 7.3$  (m, 1H, H-5');  $\delta= 7.5$  (d,  $J=6.5$  Hz, 1H, H-6');  $\delta= 10.0$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta= 9.6$  (d,  $J=6.0$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta= 8.2$  (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-5'');  $\delta= 9.0$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta= 5.1$  (t,  $J=7.3$  Hz, 2H, H-1''');  $\delta= 2.1$  (m, 2H, H-2''');  $\delta= 1.4-1.2$  (m, 24H, H-3'''- 10''');  $\delta= 0.9$  (t,  $J=6.9$  Hz, 3H, H-15''');  $\delta=5.5$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.5 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 157.3 (C-2), 171.4 (C-4), 108.3 (C-5), 163.1 (C-6), 137.5 (C-1'), 138.0 (C-2'), 131.3 (C-3'), 129.8 (C-4'), 128.4 (C-5'), 129.4 (C-6'), 136.1 (C-1''), 142.4 (C-2''), 143.3 (C-4''), 126.3 (C-5''), 145.7 (C-6''), 62.6 (C-1'''), 32.1 (C-2'''), 31.9, 30.4, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 28.9, 26.1, 23.8, 22.7 (C-3'''-14'''), 14.1 (C-15'''), 20.6 ( $-\text{CH}_3$ ).

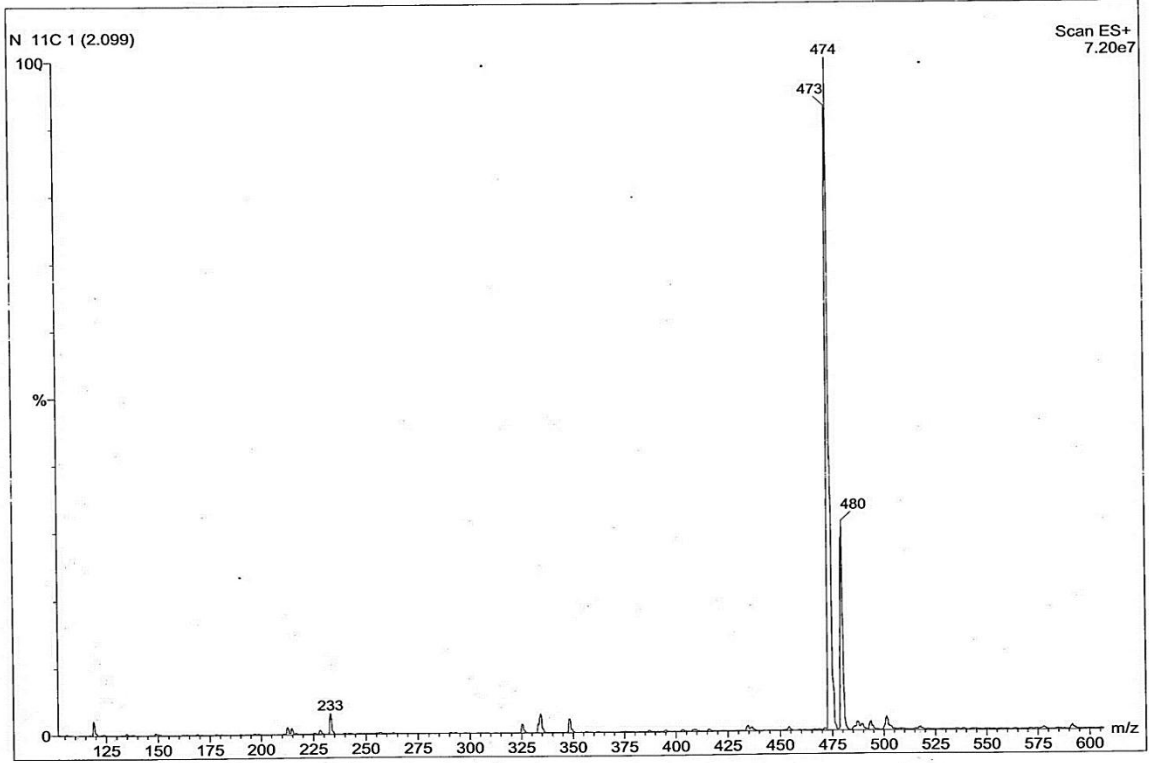
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): MA:[552( $^{79}\text{Br}$ )/554( $^{81}\text{Br}$ )], 473 (95 [ $\text{M-}^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ ), 474 (100) [ $\text{M-}^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}+1$ ] $^+$ .



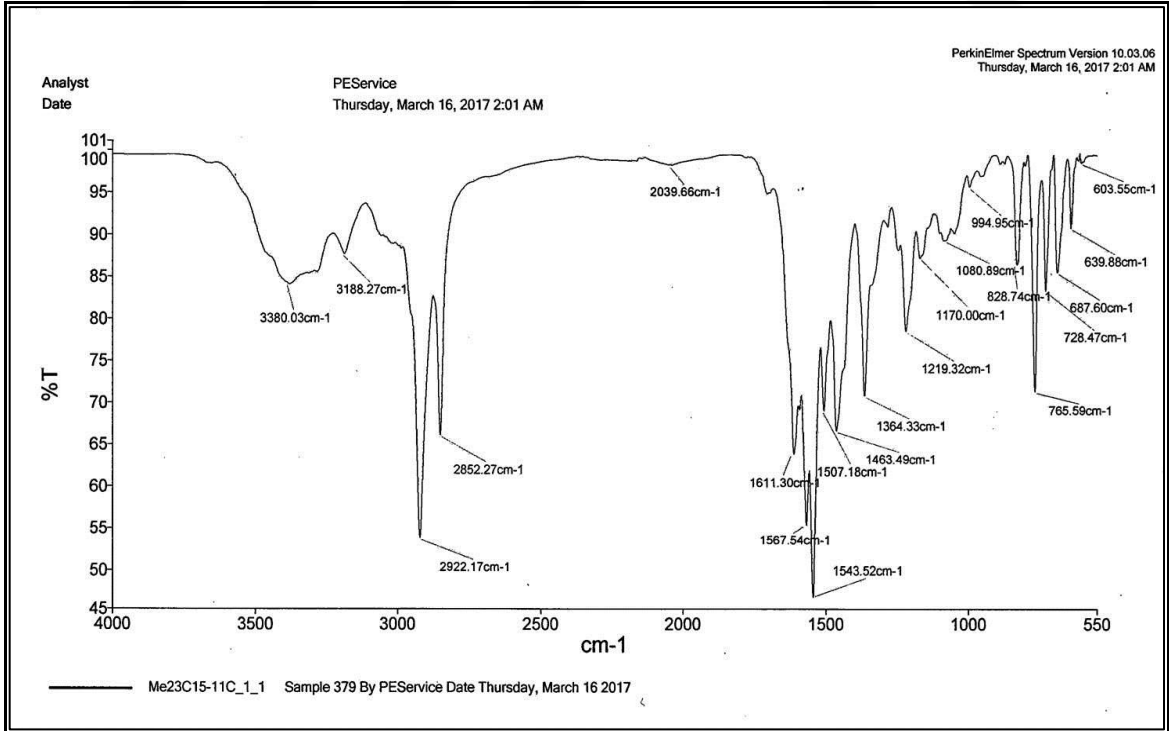
Şekil 112. **2c** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 113. **2c** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 114. 2c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 115. 2c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**3a** Bileşiği: 4-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral dotalar ve NMR spektrumları Şekil 116-119'da verilmiştir.

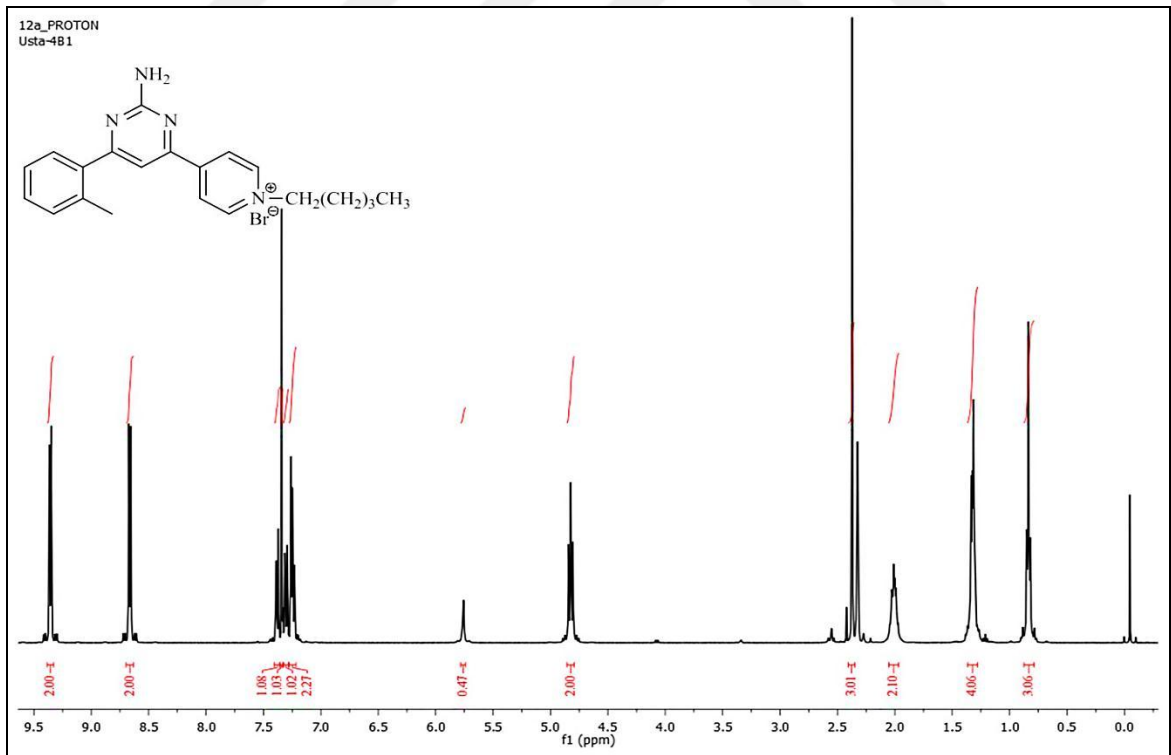
Verim (%): 60; Erime noktası (°C): 95-97;  $R_f$ : 0.50 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3346, 3256, 3155, 2925, 1639, 1605, 1541, 1463, 1355, 834, 762.

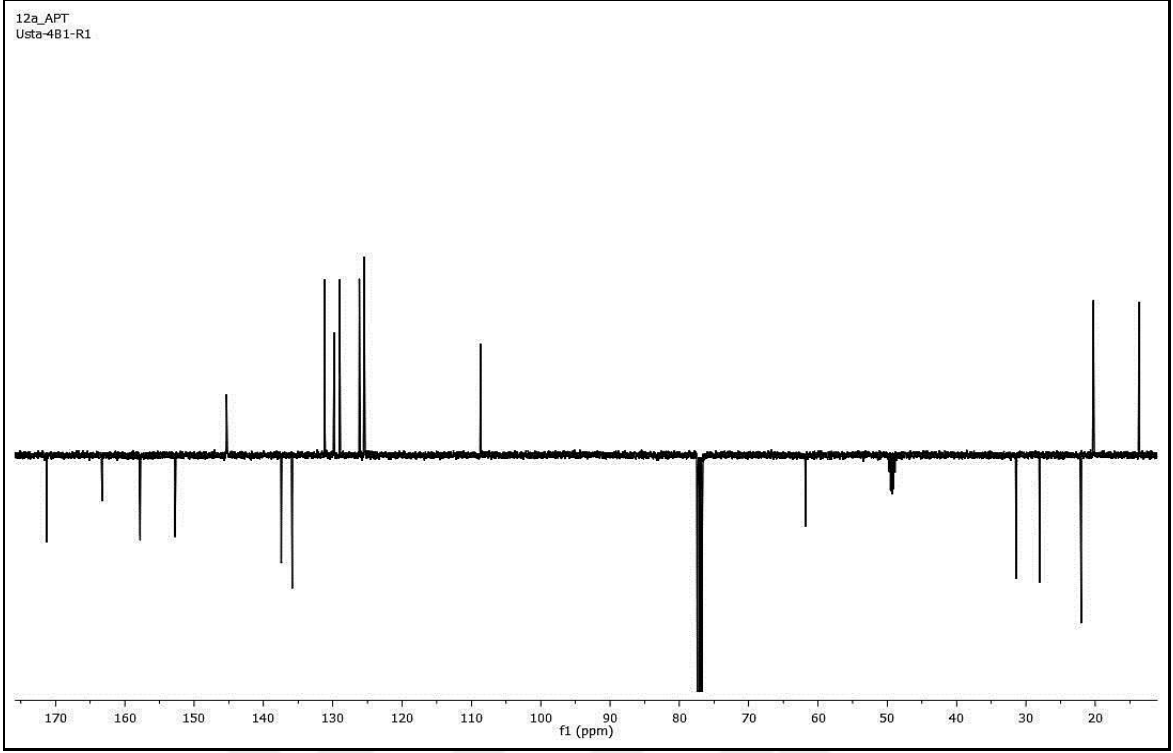
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.4$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.3$  (bs, 1H, H-3');  $\delta=7.4$  (td,  $J=7.6/1.5$  Hz, 1H, H-4');  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-5');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-6');  $\delta=8.7$  (d,  $J=6.6$  Hz, 2H, H-2''/6'');  $\delta=9.4$  (d,  $J=7.0$  Hz, 2H, H-3''/5'');  $\delta=4.9$  (t,  $J=7.3$  Hz, 2H, H-1''');  $\delta=2.1$  (m, 2H, H-2''');  $\delta=1.4-1.3$  (m, 4H, H-3'''-4''');  $\delta=0.9$  (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, H-5''');  $\delta=5.8$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.4 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 163.3 (C-2), 171.3 (C-4), 108.7 (C-5), 152.7 (C-6), 135.9 (C-1'), 157.8 (C-2'), 145.3 (C-3'), 131.2 (C-4'), 126.2 (C-5'), 129.0 (C-6'), 137.4 (C-1''), 129.9 (C-2''/6''), 125.5 (C-3''/5''), 61.8 (C-1'''), 31.4 (C-2'''), 28.0 (C-3'''), 22.0 (C-4'''), 13.7 (C-5'''), 20.3 ( $-\text{CH}_3$ ).

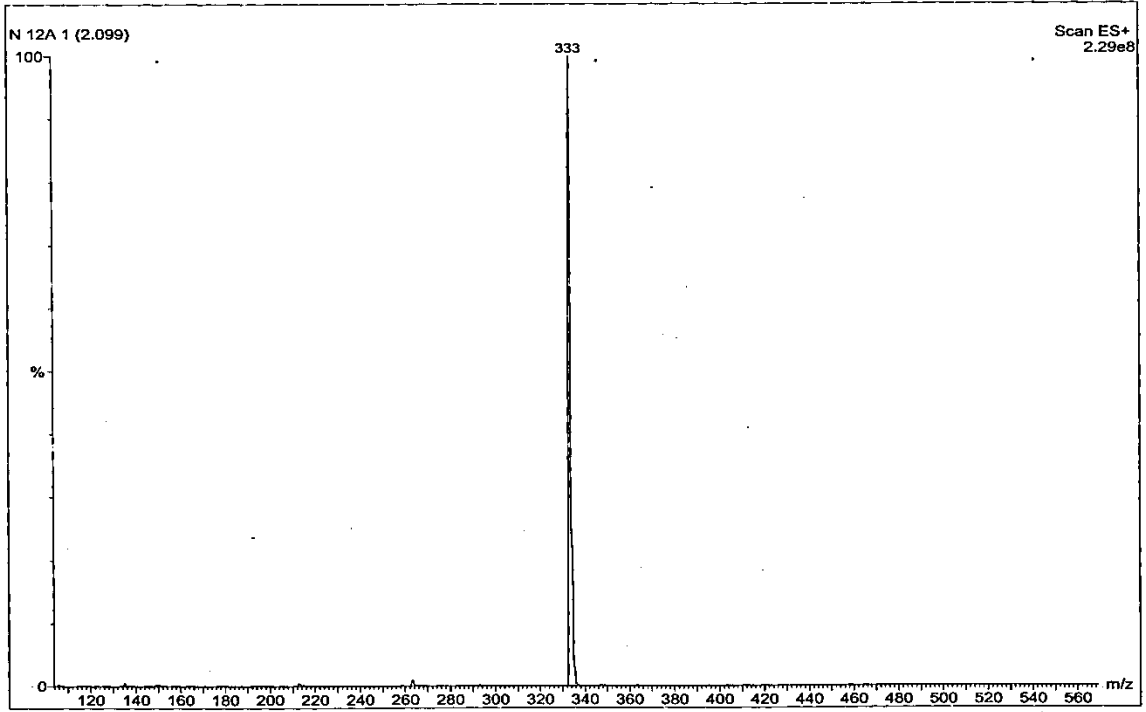
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[412( $^{79}\text{Br}$ )/414( $^{81}\text{Br}$ )], 333 (100) [ $\text{M}^-$  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ .



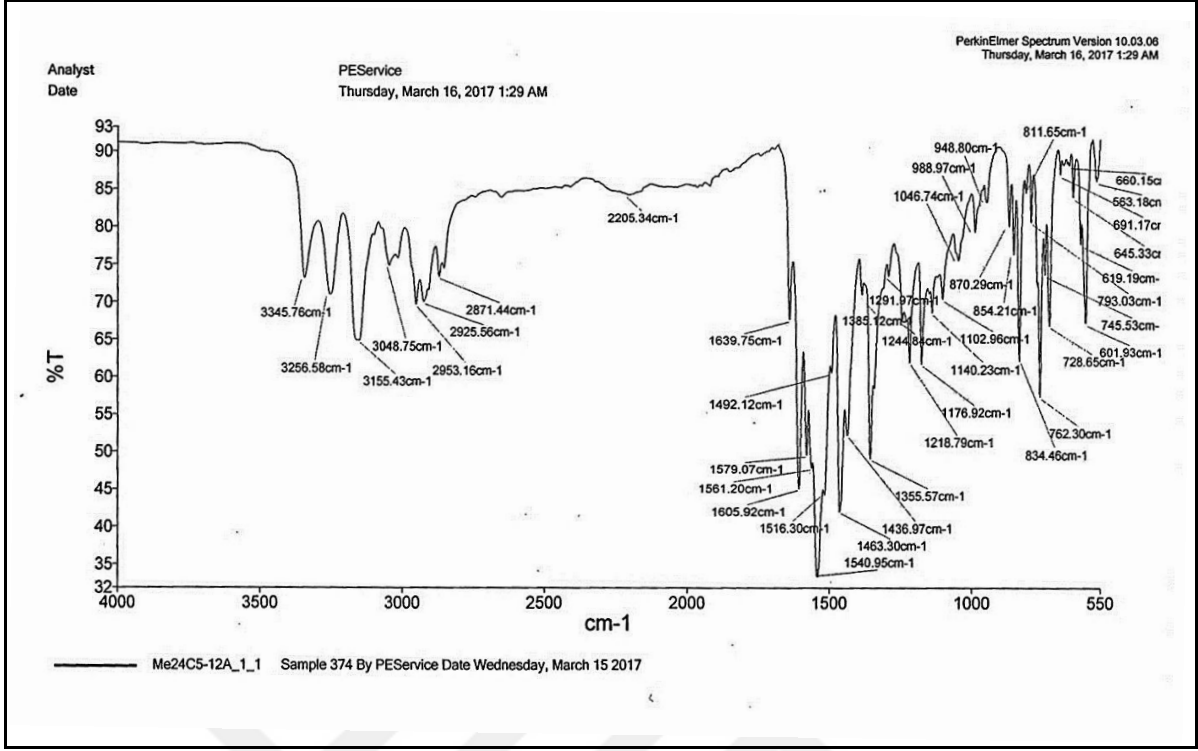
Şekil 116. **3a** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 117. **3a** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 118. **3a** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 119. **3a** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**3b** Bileşiği: 4-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral dotalar ve NMR spektrumları Şekil 120-123'de verilmiştir.

Verim (%): 80; Erime noktası (°C): 242-244;  $R_f$ : 0.66 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

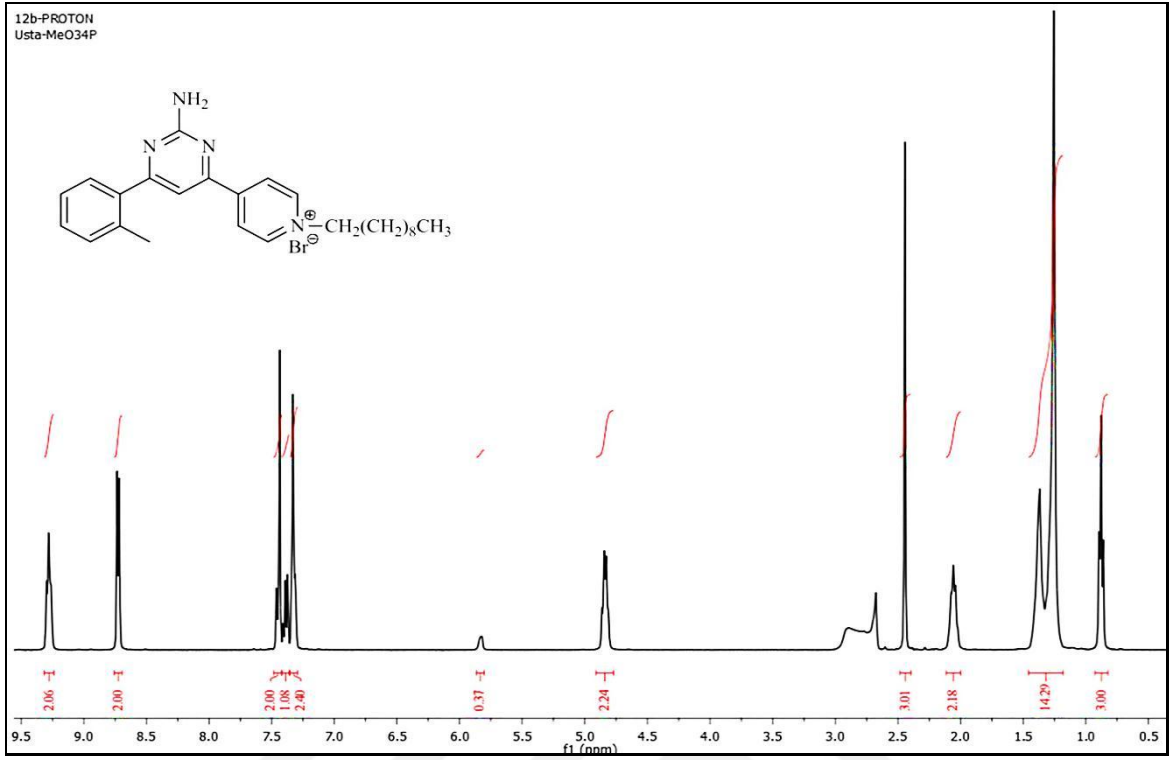
FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 3258, 3168, 2921, 2851, 1640, 1606, 1542, 1463, 1355, 834, 762.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.4$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.3$  (bs, 1H, H-3');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-4');  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-5');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-6');  $\delta=8.7$  (d,  $J=6.2$  Hz, 2H, H-2''/6'');  $\delta=9.3$  (d,  $J=6.6$  Hz, 2H, H-3''/5'');  $\delta=4.8$  (t,  $J=7.4$  Hz, 2H, H-1''');  $\delta=2.1$  (m, 2H, H-2''');  $\delta=1.4-1.2$  (m, 14H, H-3'''-9''');  $\delta=0.9$  (t,  $J=6.2$  Hz, 3H, H-10''');  $\delta=5.8$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.4 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

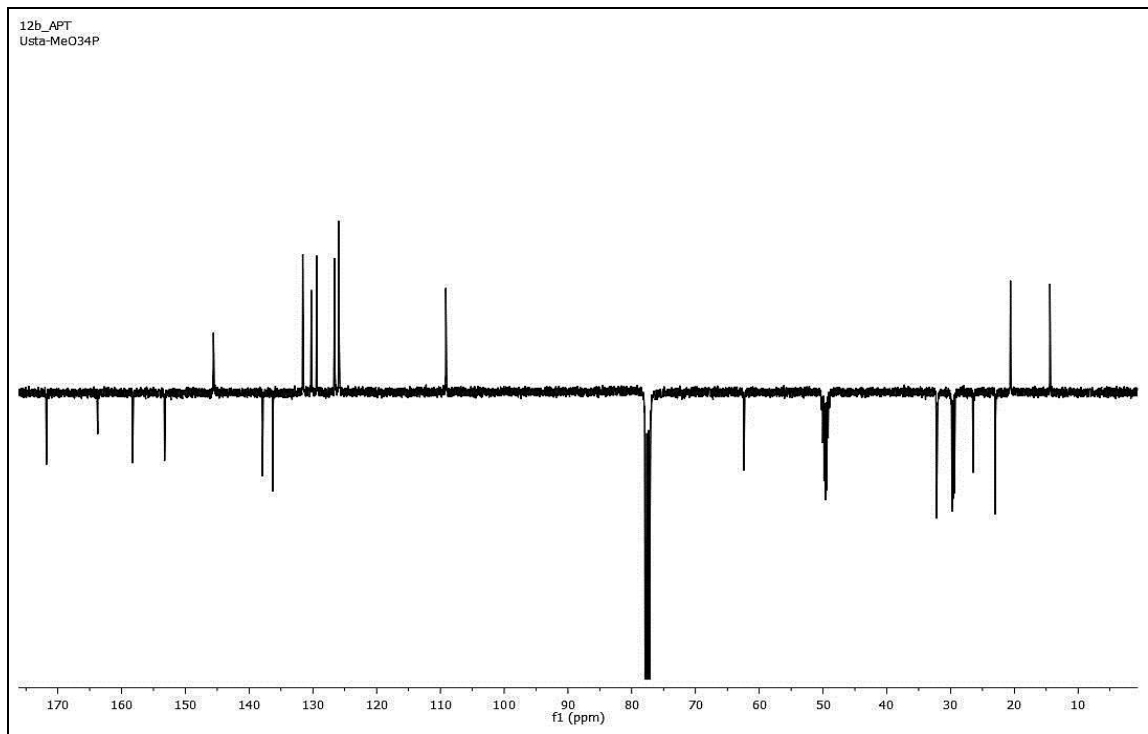
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 163.8 (C-2), 171.8 (C-4), 109.1 (C-5), 153.3 (C-6), 136.3 (C-1'), 158.3 (C-2'), 145.6 (C-3'), 131.6 (C-4'), 126.6 (C-5'), 129.4 (C-6'), 137.9 (C-1''), 132.3 (C-2''/6''), 125.9 (C-3''/5''), 62.4 (C-1'''), 32.2 (C-2'''), 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.4, 26.5, 23.0 (C-3'''-9'''), 14.4 (C-10'''), 20.6 ( $-\text{CH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): MA:[482( $^{79}\text{Br}$ )/484( $^{81}\text{Br}$ )], 403 (100) [ $\text{M}-^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ , 404 (90) [ $\text{M}-^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}+1$ ] $^+$ .

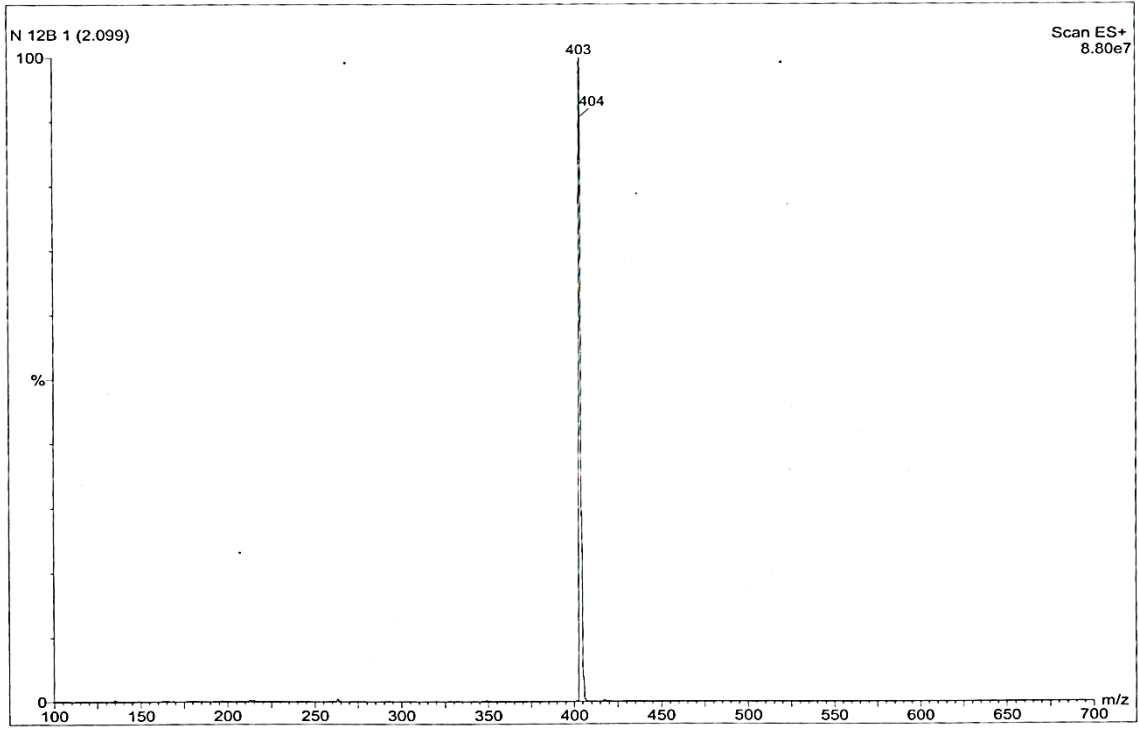




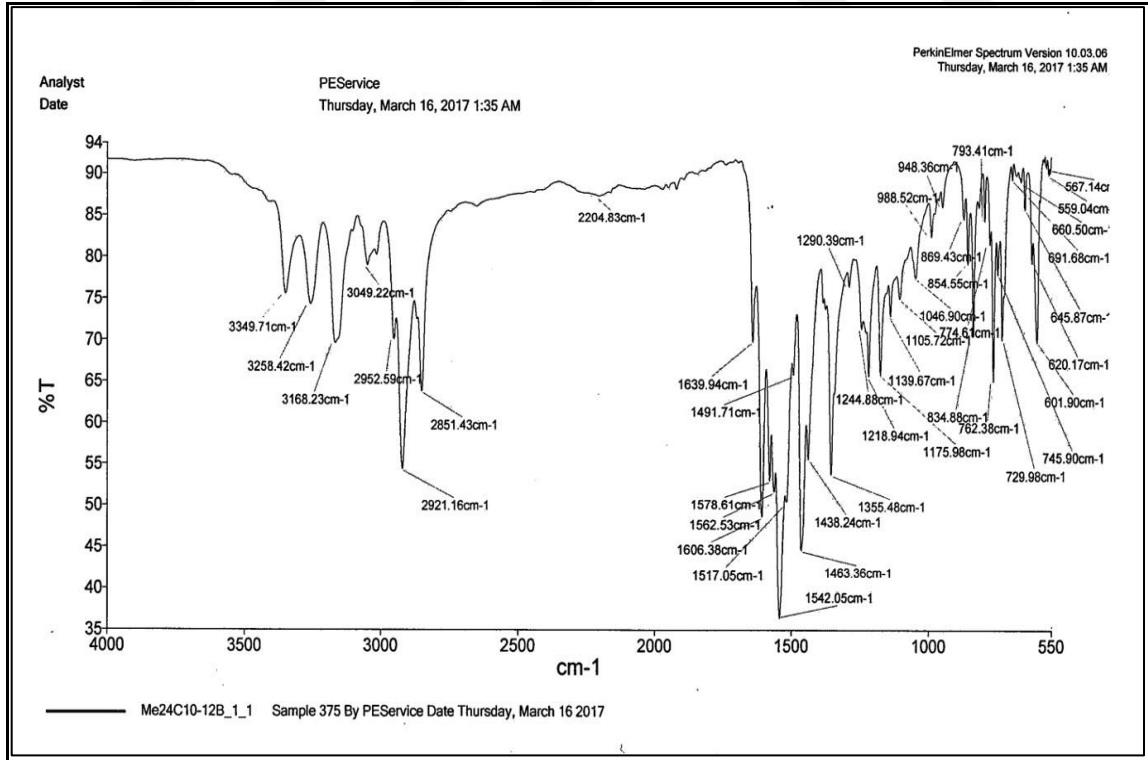
Şekil 120. **3b** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 121. **3b** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 122. **3b** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 123. **3b** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**3c** Bileşiği: 4-[2-amino-6-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 124-127'de verilmiştir.

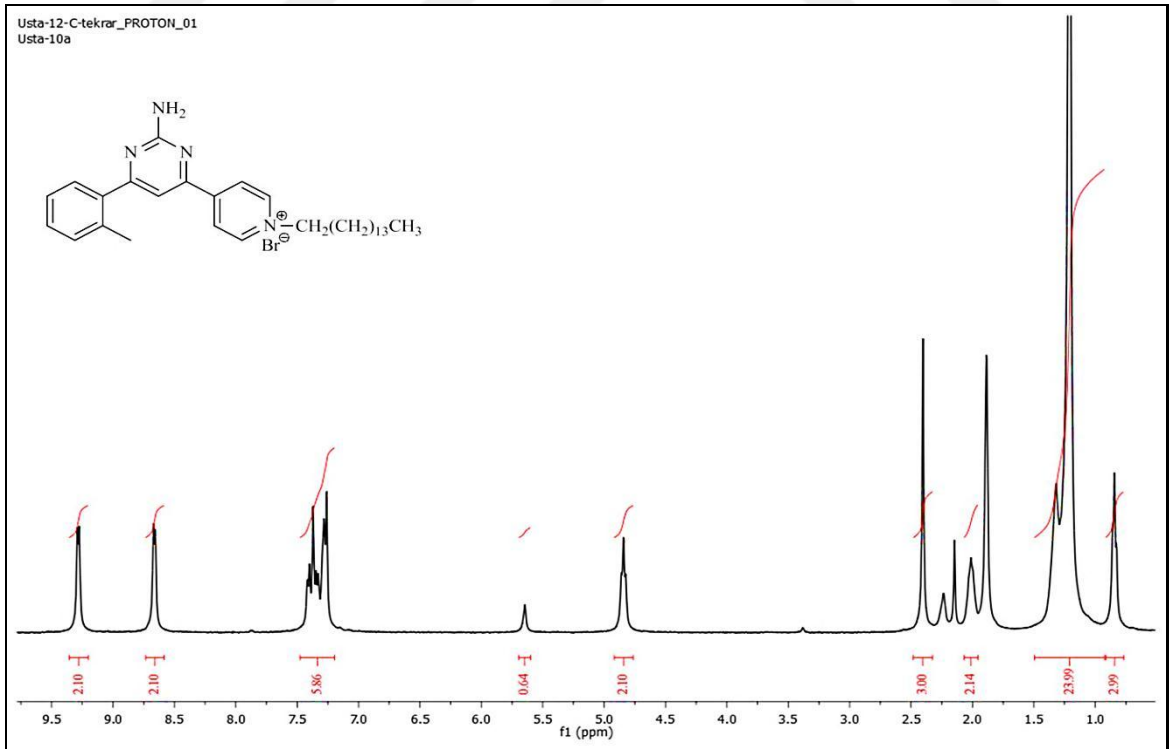
Verim (%): 55; Erime noktası (°C): 238-240; R<sub>f</sub>: 0.68 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3354, 3261, 3173, 2920, 2851, 1640, 1608, 1543, 1465, 1356, 762.

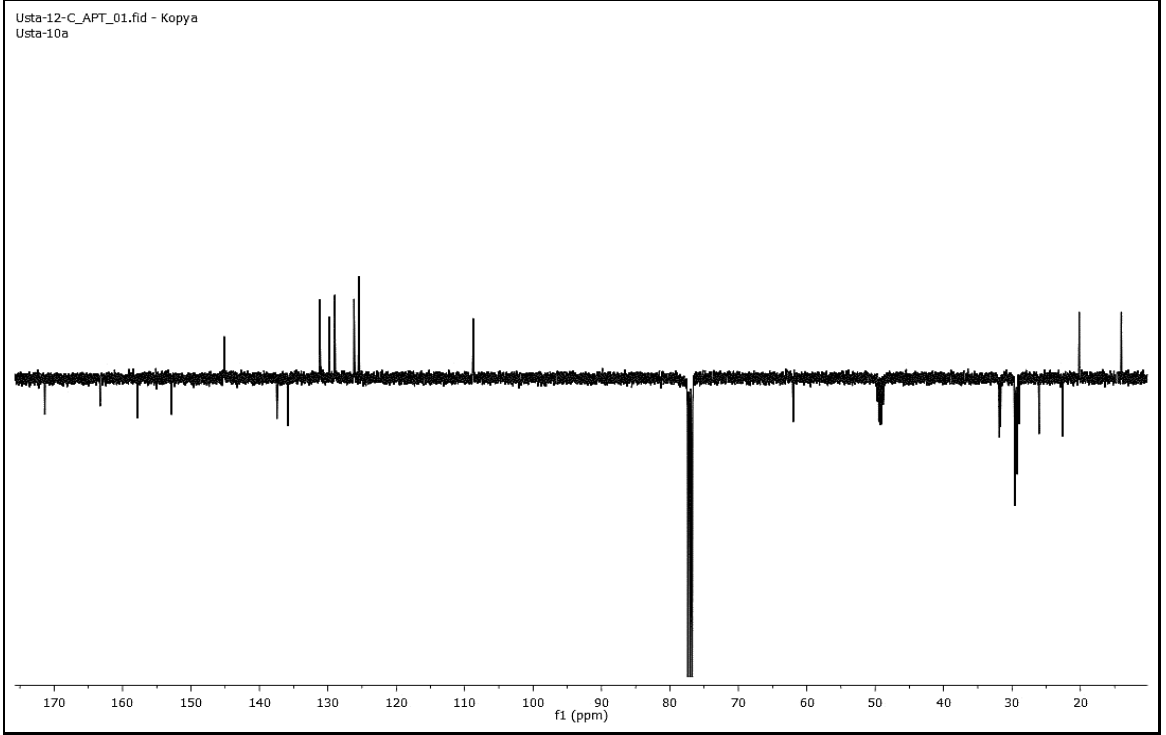
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.4 (s, 1H, H-5); δ= 7.4 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-3'); δ= 7.3 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.3 (m, 1H, H-5'); δ= 7.4 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-6'); δ= 8.7 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.3 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, H-3'''/5'''); δ= 4.8 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4-1.3 (m, 24H, H-3'''- 14'''); δ= 0.8 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, H-15'''); δ=5.6 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 163.3 (C-2), 171.4 (C-4), 108.7 (C-5), 152.9 (C-6), 135.9 (C-1'), 157.8(C-2'), 145.1 (C-3'), 131.2 (C-4'), 126.2 (C-5'), 129.0 (C-6'), 137.4 (C-1''), 129.9 (C-2''/6''), 125.5 (C-3''/5''), 62.0 (C-1'''), 31.9 (C-2'''), 31.68, 29.60, 29.59, 29.56, 29.55, 29.51, 29.42, 29.29, 29.27, 28.96, 26.1, 22.6 (C-3'''-14'''), 14.0 (C-15'''), 20.2 (-CH<sub>3</sub>).

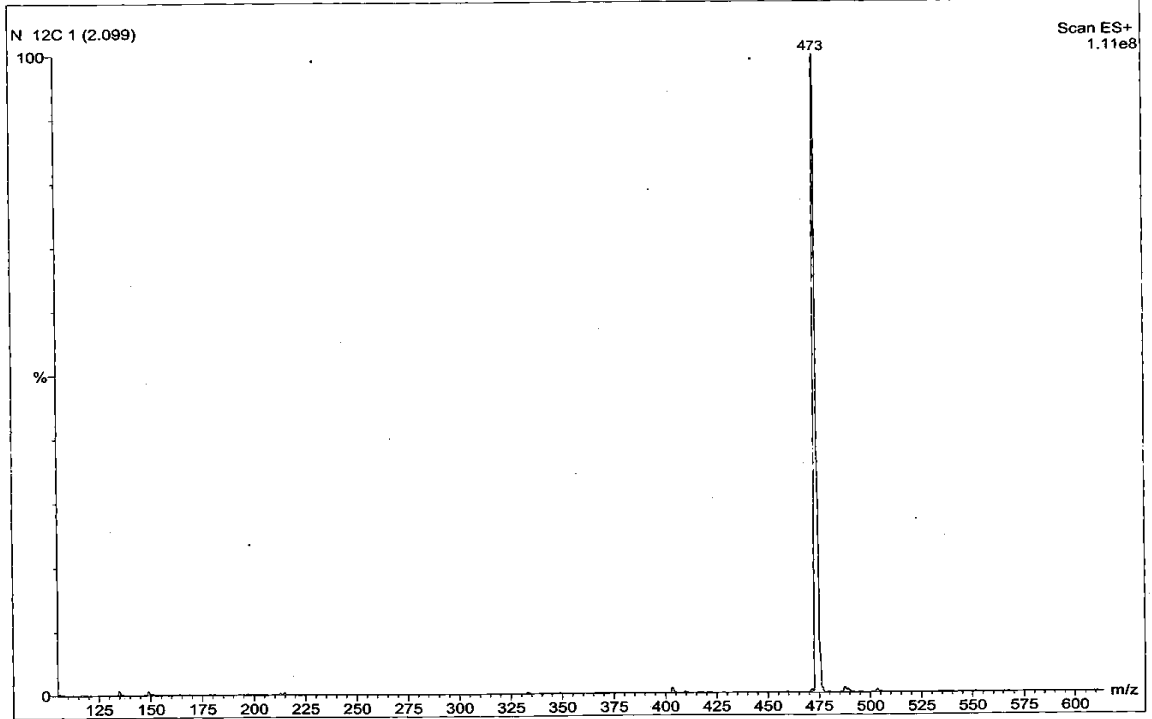
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[552(<sup>79</sup>Br)/554(<sup>81</sup>Br)], 473 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.



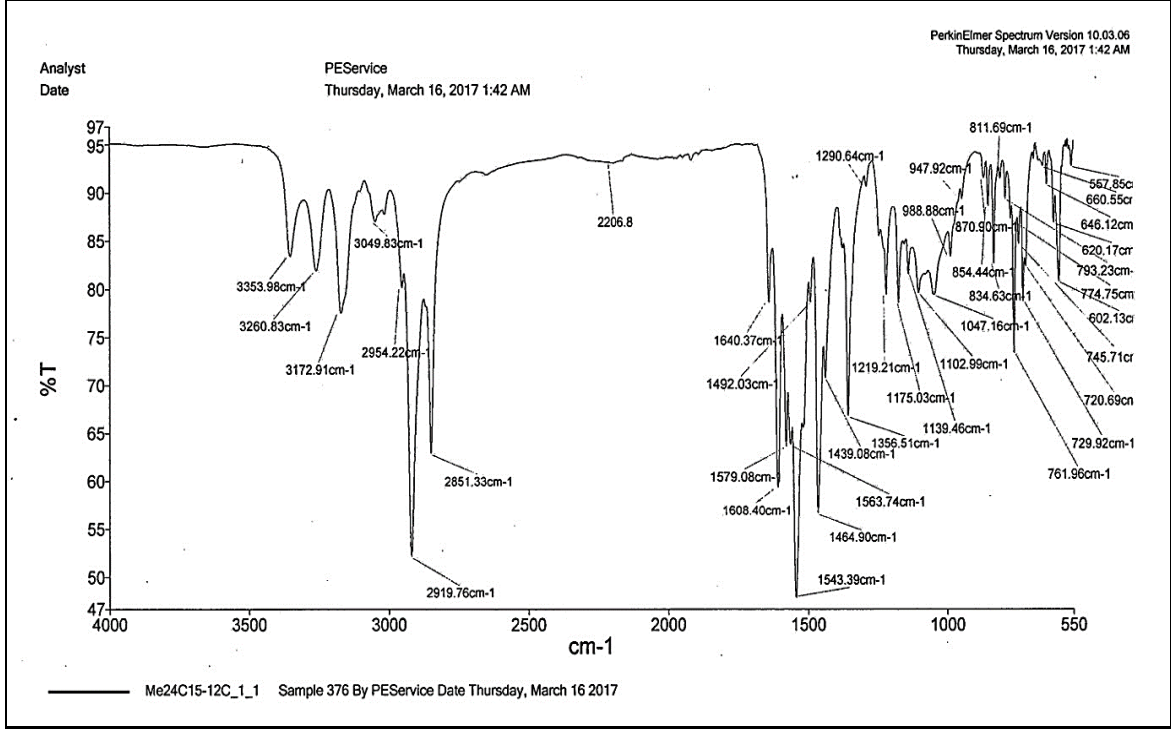
Şekil 124. **3c** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 125. **3c** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 126. **3c** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 127. **3c** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**5a** Bileşiği: 3-[2-amino-6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral dotalar ve NMR spektrumları Şekil 128-132’de verilmiştir.

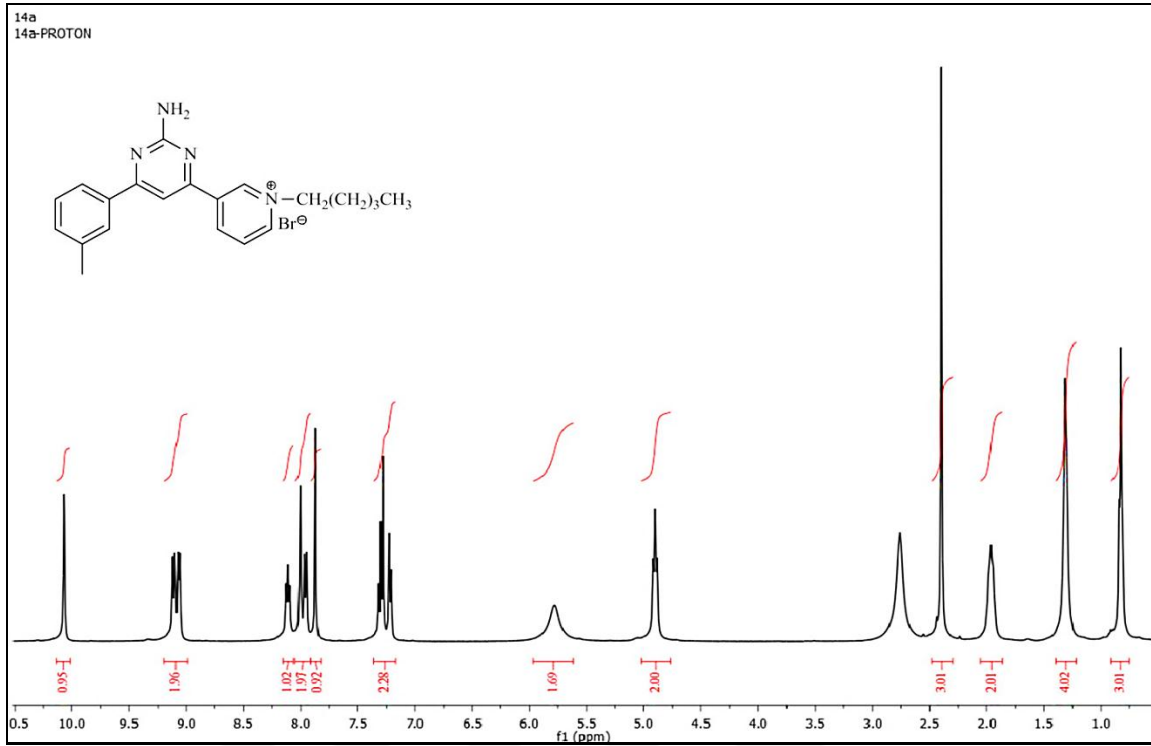
Verim (%): 62; Erime noktası (°C): 65-66; R<sub>f</sub>: 0.62 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3338, 3199, 1644, 1582, 1565, 1533, 1360, 780.

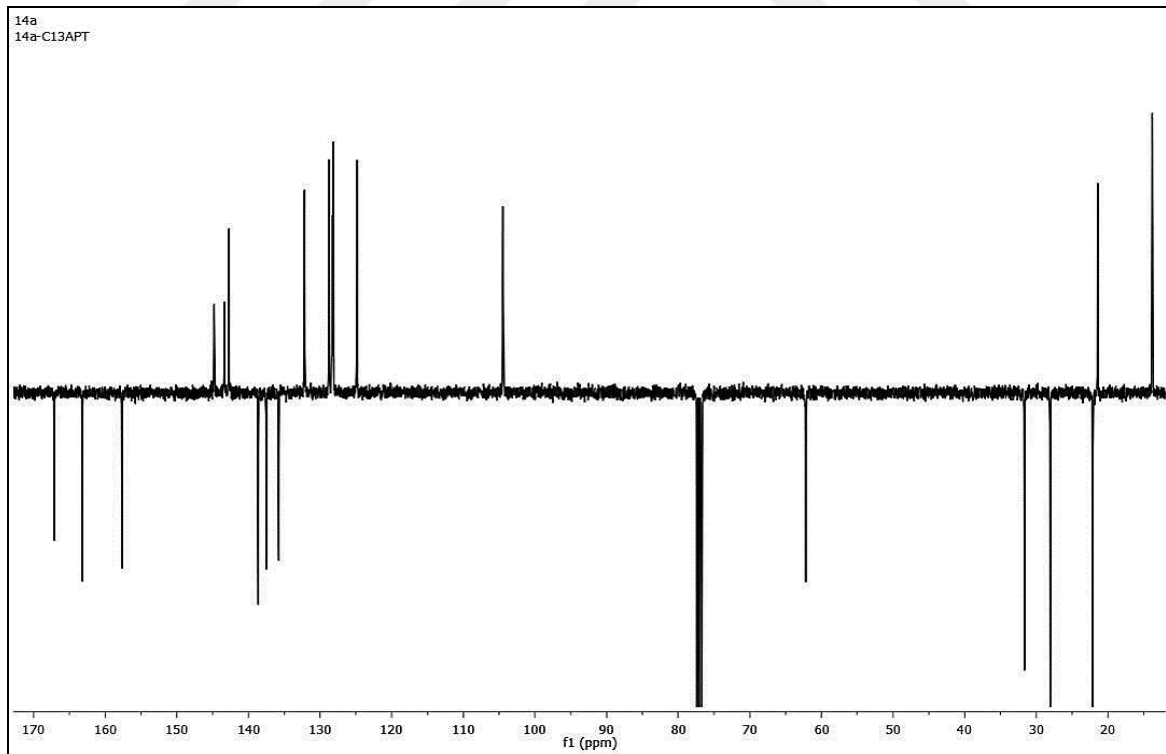
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=8.0 (s, 1H, H-5); δ= 7.9 (s, H-2’); δ= 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H, H-4’); δ= 7.3 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-5’); δ= 8.0 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-6’); δ= 10.1 (bs, 1H, H-2’); δ= 9.1 (d, J=8.0 Hz, 1H, H-4’’) δ= 8.1 (t, J=6.5 Hz, 1H, H-5’’); δ= 9.1 (d, J=5.8 Hz, 1H, H-6’’); δ= 4.9 (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= 0.8 (t, J=6.5 Hz, 3H, H-5’’’’); δ=5.8 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.2 (C-2), 157.7 (C-4), 104.4 (C-5), 167.1 (C-6), 137.5 (C-1’), 132.2 (C-2’), 138.6 (C-3’), 128.4 (C-4’), 128.8 (C-5’), 128.2 (C-6’), 135.8 (C-1’’), 142.8 (C-2’’), 143.3 (4’’), 124.9 (C-5’’), 144.8 (C-6’’), 62.2 (C-1’’’), 31.6 (C-2’’’), 28.1 (C-3’’’), 22.1 (C-4’’’), 13.8 (C-5’’’), 21.4 (-CH<sub>3</sub>).

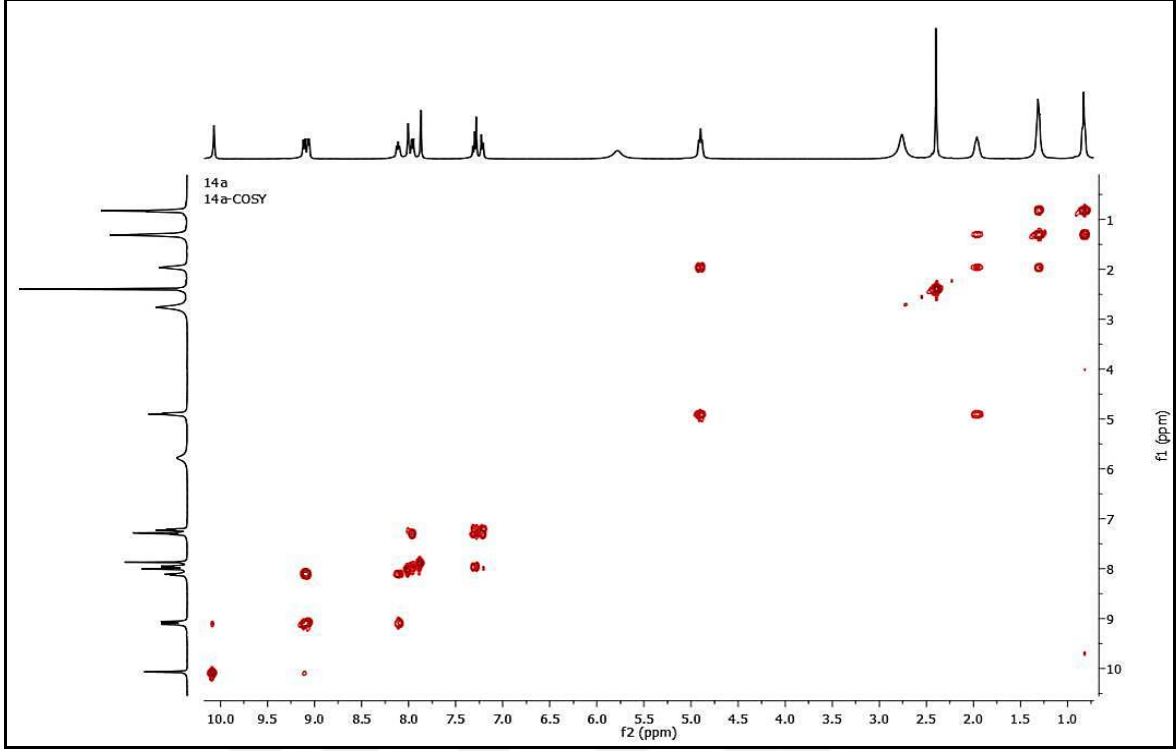
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[412(<sup>79</sup>Br)/414(<sup>81</sup>Br)], 333 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 334 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.



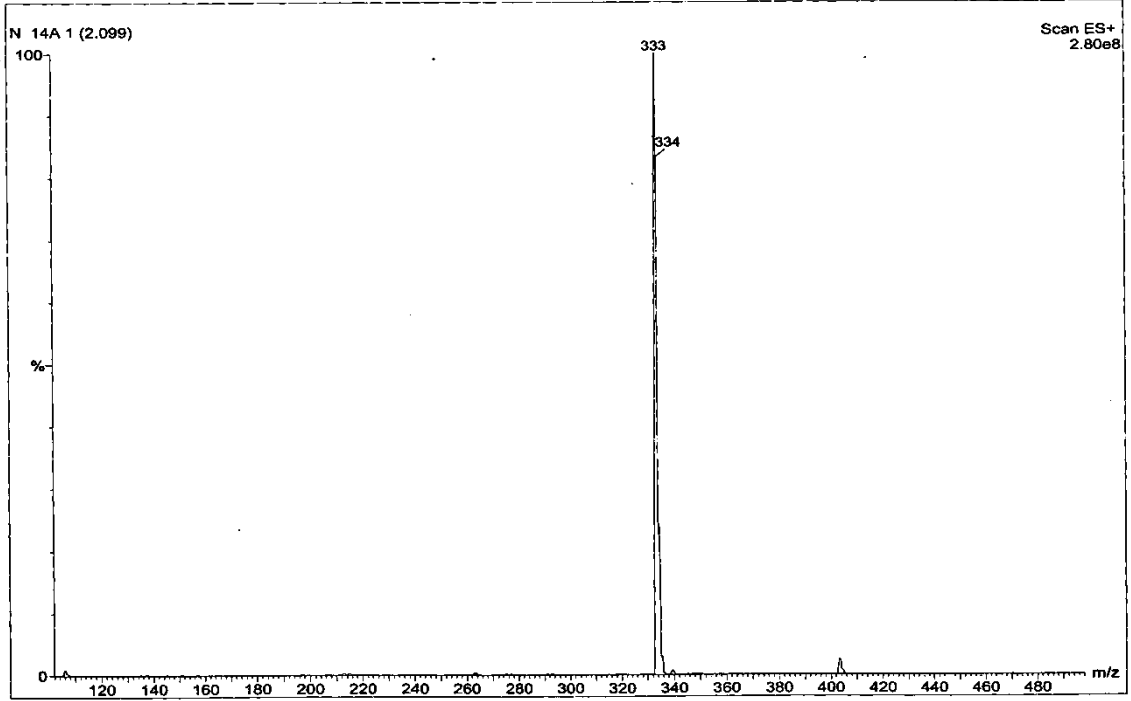
Şekil 128. **5a** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



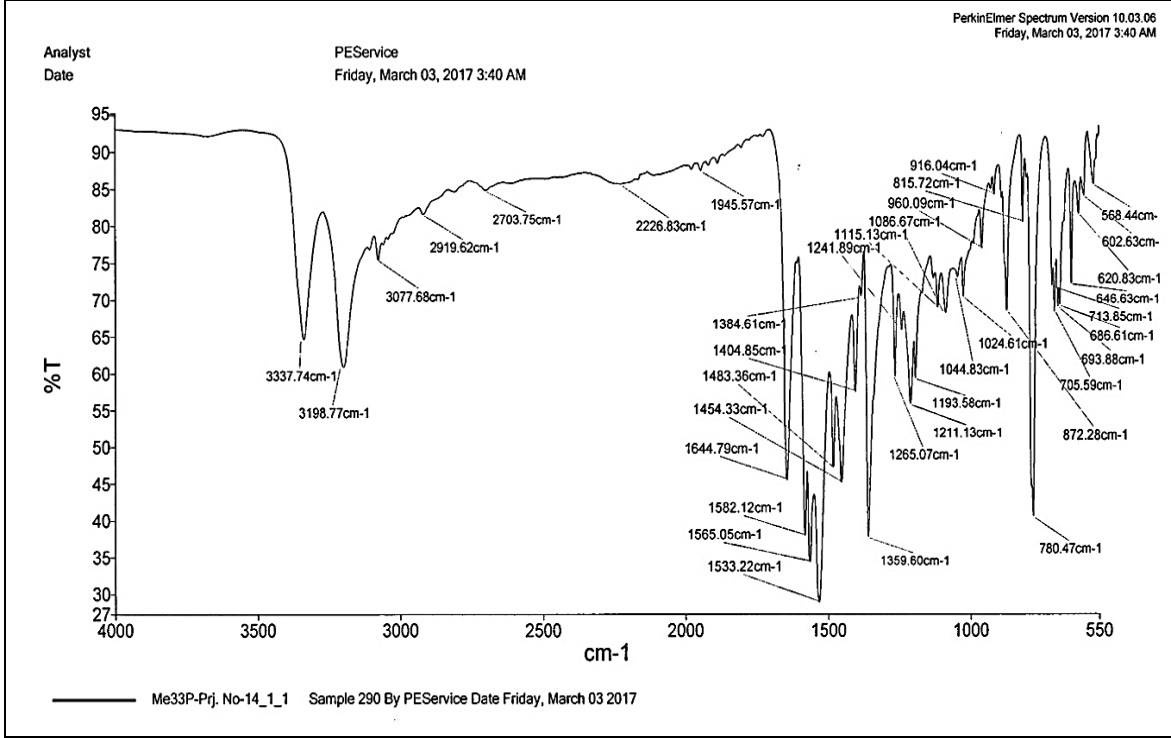
Şekil 129. **5a** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 130. **5a** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 131. **5a** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 132. **5a** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**5b** Bileşiği: 3-[2-amino-6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 133-136'de verilmiştir.

Verim (%): 78; Erime noktası (°C): 189-191;  $R_f$ : 0.58 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

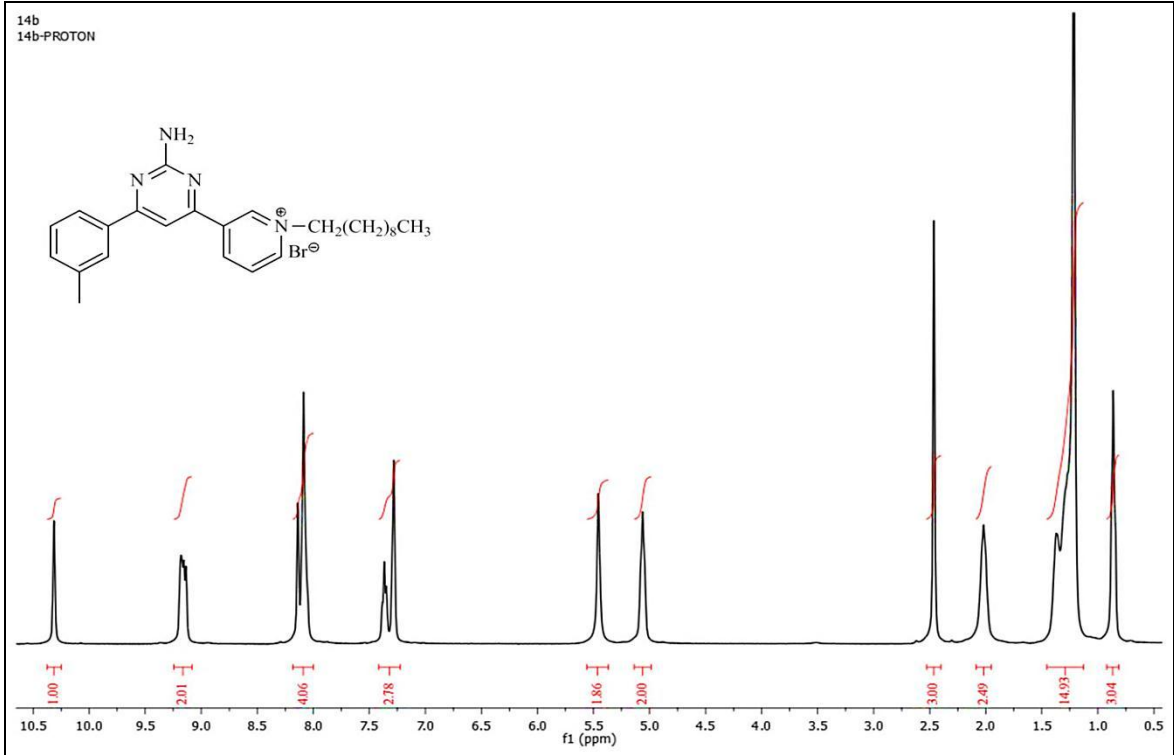
FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3429, 3310, 3204, 2923, 2852, 1616, 1565, 1546, 1357, 786, 684.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=8.1$  (s, 1H, H-5);  $\delta=8.1$  (bs, 1H, H-2');  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-4');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-5');  $\delta=8.1$  (bs, 1H, H-6');  $\delta=10.3$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta=9.2$  (m, 1H, H-4'')  $\delta=8.1$  (bs, 1H, H-5'');  $\delta=9.2$  (m, 1H, H-6'');  $\delta=5.1$  (bs, 2H, H-1''');  $\delta=2.0$  (m, 2H, H-2''');  $\delta=1.4-1.2$  (m, 14H, H-3'''-9''');  $\delta=0.9$  (bs, 3H, H-10''');  $\delta=5.5$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.5 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

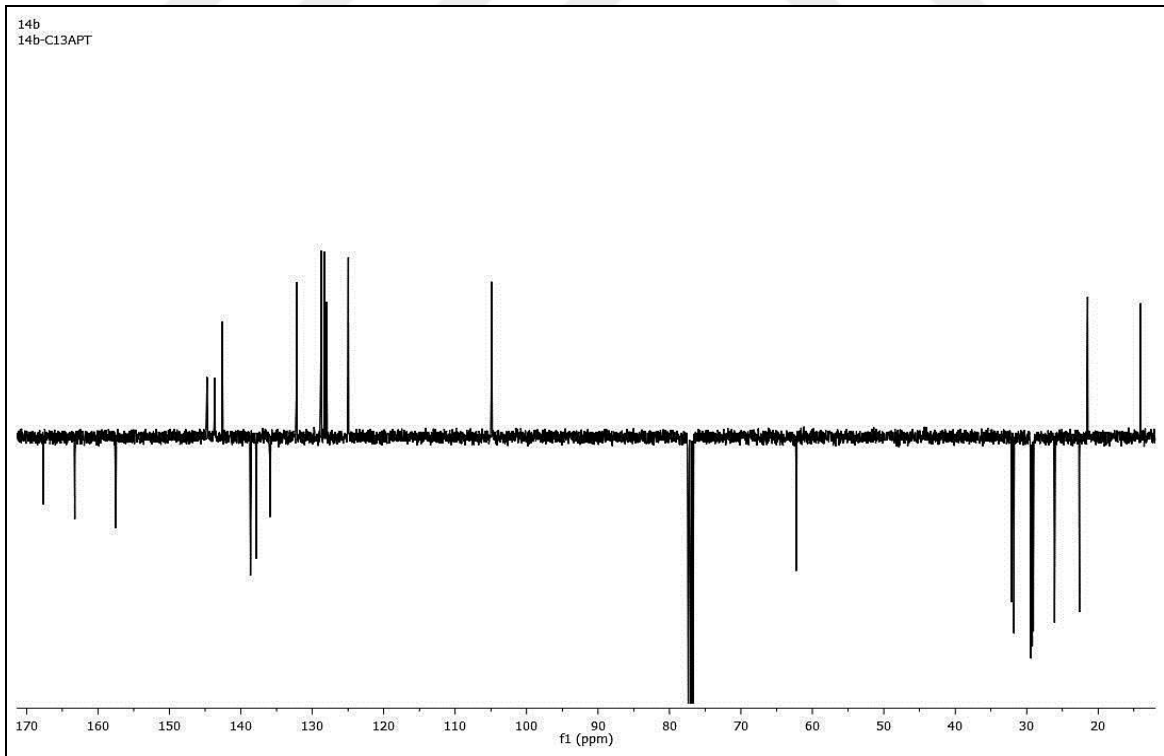
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 163.3 (C-2), 157.5 (C-4), 104.9 (C-5), 167.6 (C-6), 137.9 (C-1'), 132.2 (C-2'), 138.7 (C-3'), 128.3 (C-4'), 128.8 (C-5'), 128.0 (C-6'), 135.9 (C-1''), 142.6 (C-2''), 143.7 (4'''), 124.9 (C-5'''), 144.8 (C-6'''), 62.3 (C-1'''), 32.1 (C-2'''), 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 26.1, 22.6 (C-3'''-9'''), 14.1 (C-10'''), 21.5 ( $-\text{CH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): MA:[482( $^{79}\text{Br}$ )/484( $^{81}\text{Br}$ )], 403 (100) [ $\text{M}^{-79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ .

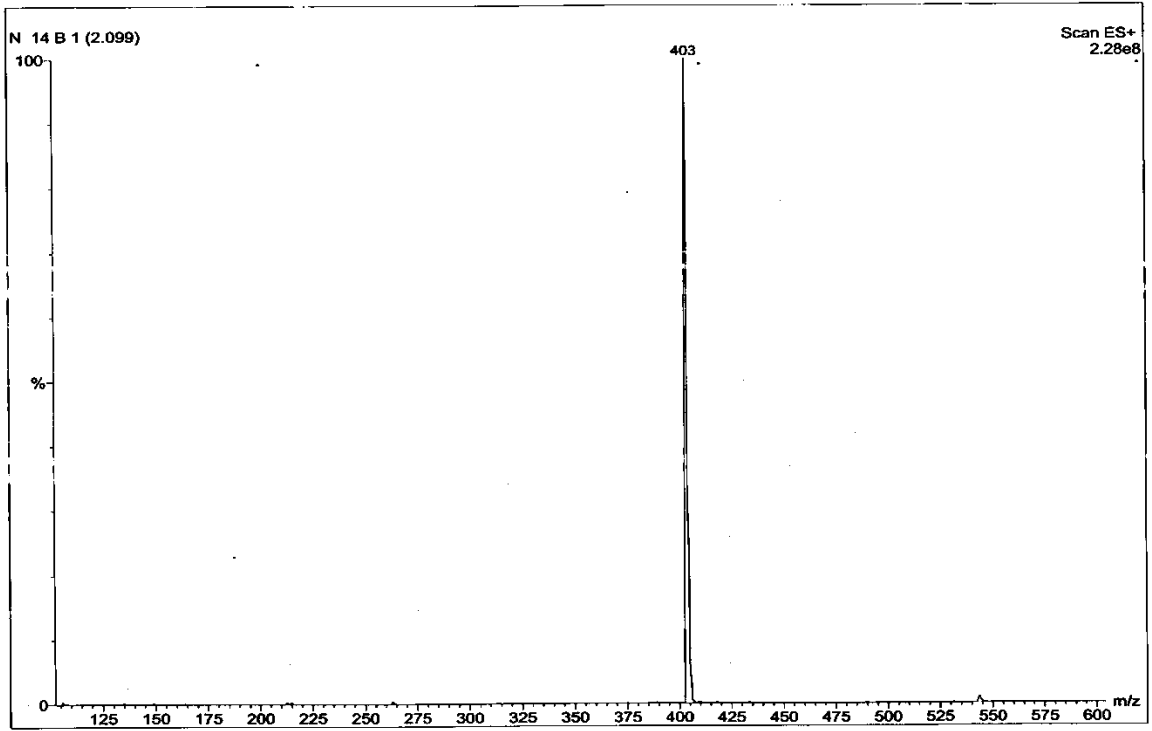




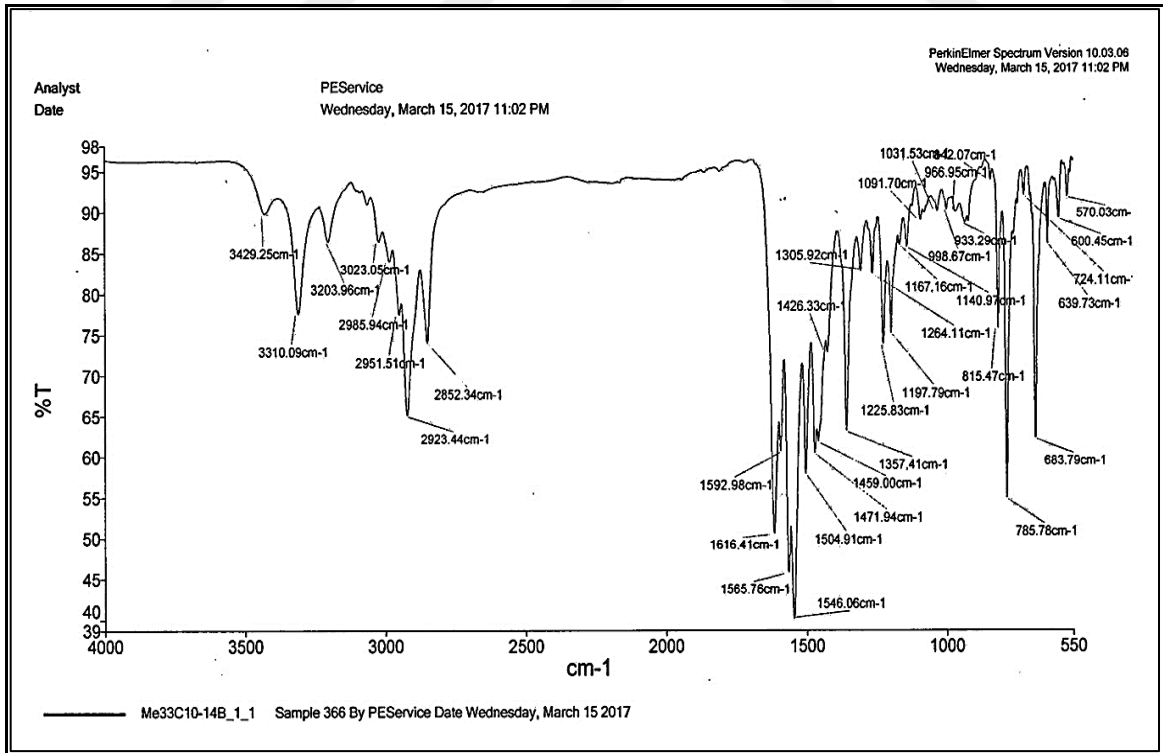
Şekil 133. **5b** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 134. **5b** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 135. **5b** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 136. **5b** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**5c** Bileşiği: 3-[2-amino-6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 137-140'da verilmiştir.

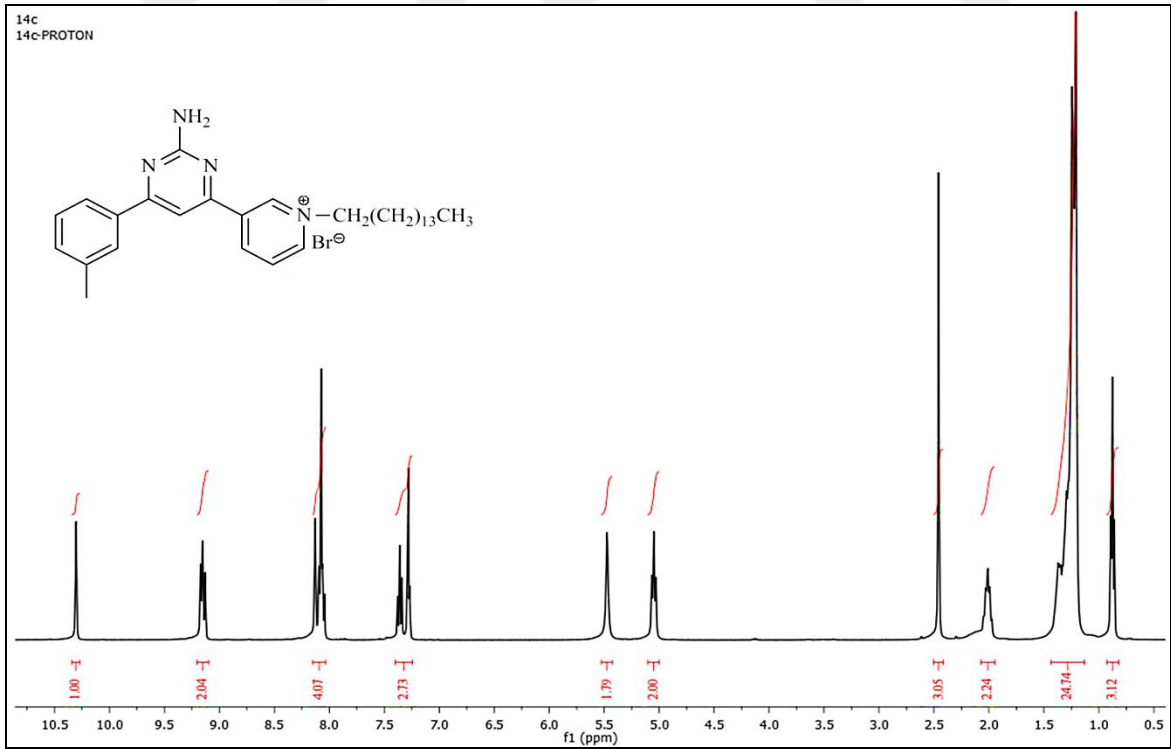
Verim (%): 54; Erime noktası (°C): 148-150; R<sub>f</sub>: 0.64 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3437, 3313, 2921, 2849, 1614, 1547, 1359, 788, 684.

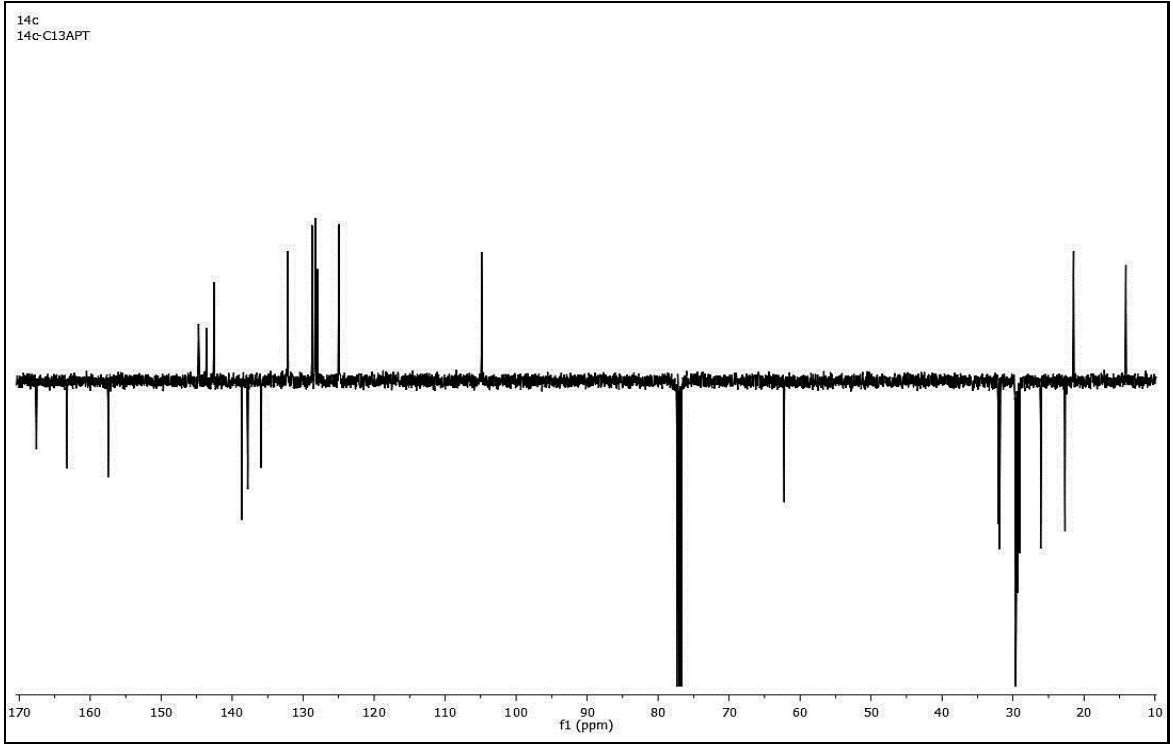
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=8.1 (s, 1H, H-5); δ= 8.1 (s, 1H, H-2'); δ= 7.3 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-5'); δ= 8.1 (d, J=8.3 Hz, 1H, H-6'); δ= 10.3 (bs, 1H, H-2''); δ= 9.2 (m, 1H, H-4''); δ= 8.1 (bs, 1H, H-5''); δ= 9.1 (m, 1H, H-6''); δ= 5.1 (t, J=7.3 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=6.5 Hz, 3H, H-15'''); δ=5.5 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.1 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.3 (C-2), 157.5 (C-4), 104.9 (C-5), 167.6 (C-6), 137.8 (C-1'), 132.2 (C-2'), 138.7 (C-3'), 128.3 (C-4'), 128.8 (C-5'), 128.0 (C-6'), 135.9 (C-1''), 142.6 (C-2''), 143.7 (4''), 125.0 (C-5''), 144.7 (C-6''), 62.2 (C-1'''), 32.1 (C-2'''), 31.9, 29.67, 29.64, 29.62, 29.59, 29.58, 29.51, 29.37, 29.34, 29.09, 26.11, 22.68.(C-3'''-14'''), 14.1 (C-15'''), 21.5 (-CH<sub>3</sub>).

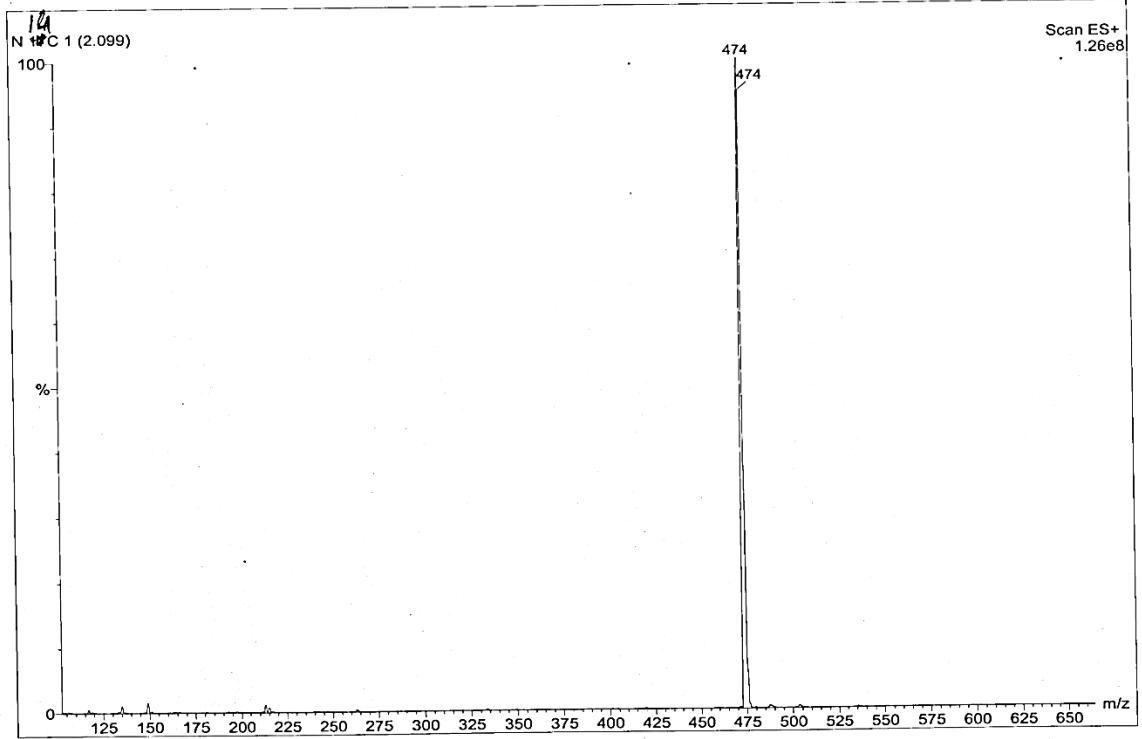
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[552(<sup>79</sup>Br)/554(<sup>81</sup>Br)], 474 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.



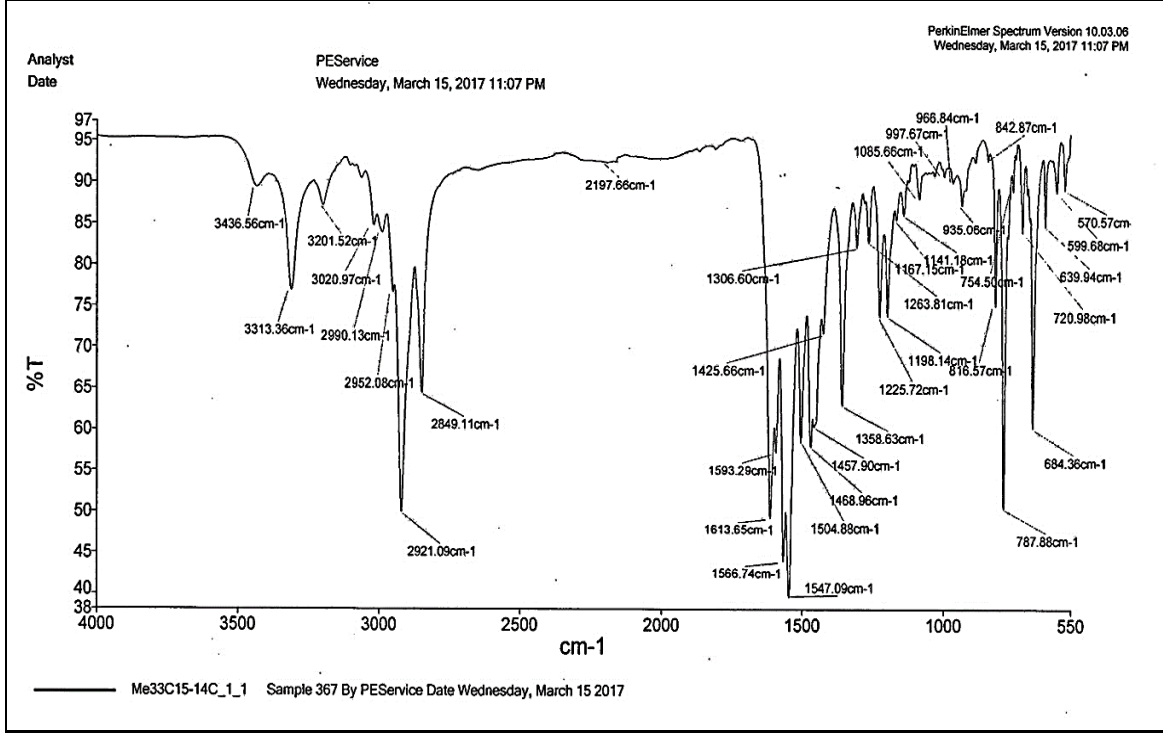
Şekil 137. **5c** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 138. 5c Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 139. 5c Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 140. 5c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**6a** Bileşiği: 4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 141-145’de verilmiştir.

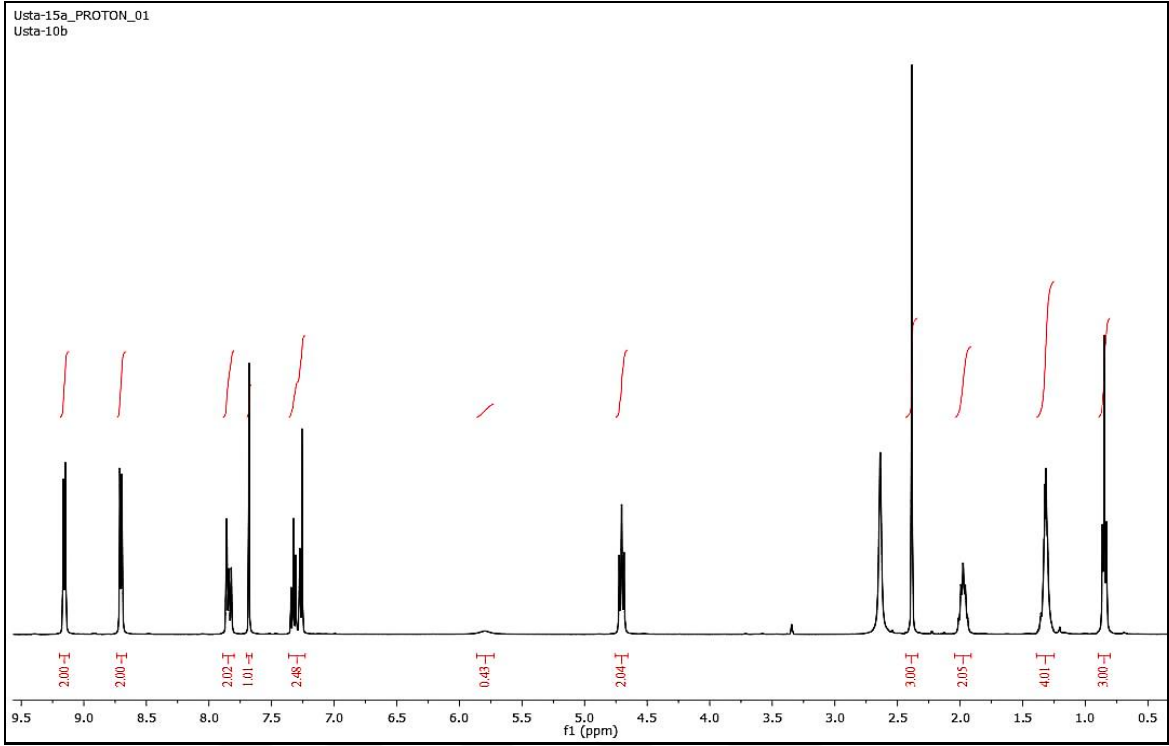
Verim (%): 63; Erime noktası (°C): 160-162;  $R_f$ : 0.52 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3485, 3345, 3297, 2936, 1599, 1543, 1446, 1353, 1216, 833, 781.

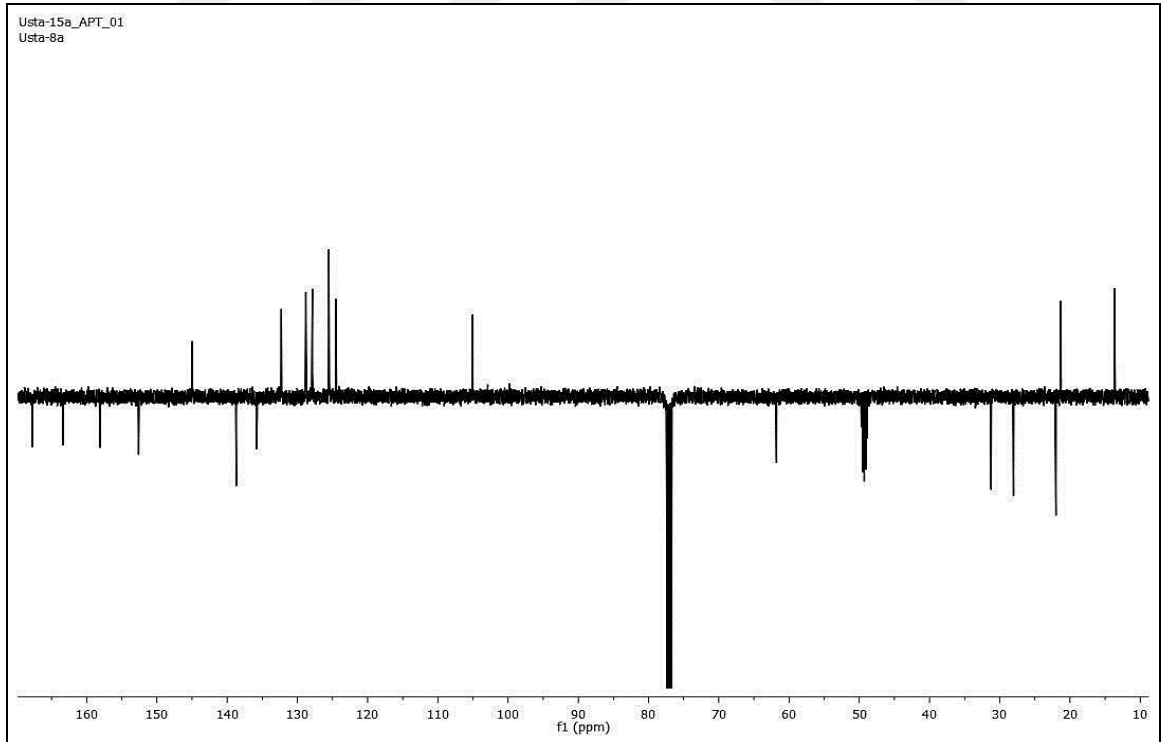
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.9$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.7$  (s, H-2’);  $\delta=7.3$  (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-4’);  $\delta=7.4$  (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-5’);  $\delta=7.9$  (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-6’);  $\delta=8.7$  (d,  $J=6.3$  Hz, 2H, H-2’’/6’’);  $\delta=9.1$  (d,  $J=6.3$  Hz, 2H, H-3’’/5’’);  $\delta=4.7$  (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, H-1’’’);  $\delta=2.0$  (m, 2H, H-2’’’);  $\delta=1.4-1.3$  (m, 4H, H-3’’’- 4’’’);  $\delta=0.9$  (t,  $J=6.6$  Hz, 3H, H-5’’’);  $\delta=5.7$  (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.4 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 167.8 (C-2), 163.4 (C-4), 105.1 (C-5), 152.6 (C-6), 135.8 (C-1’), 115.0 (C-2’), 158.1 (C-3’), 128.8 (C-4’), 132.3 (C-5’), 125.5 (C-6’), 138.7 (C-1’’), 127.9 (C-2’’/6’’), 124.5 (C-3’’/5’’), 61.8 (C-1’’’), 31.2 (C-2’’’), 28.0 (C-3’’’), 22.0 (C-4’’’), 13.7 (C-5’’’), 21.32 ( $-\text{CH}_3$ ).

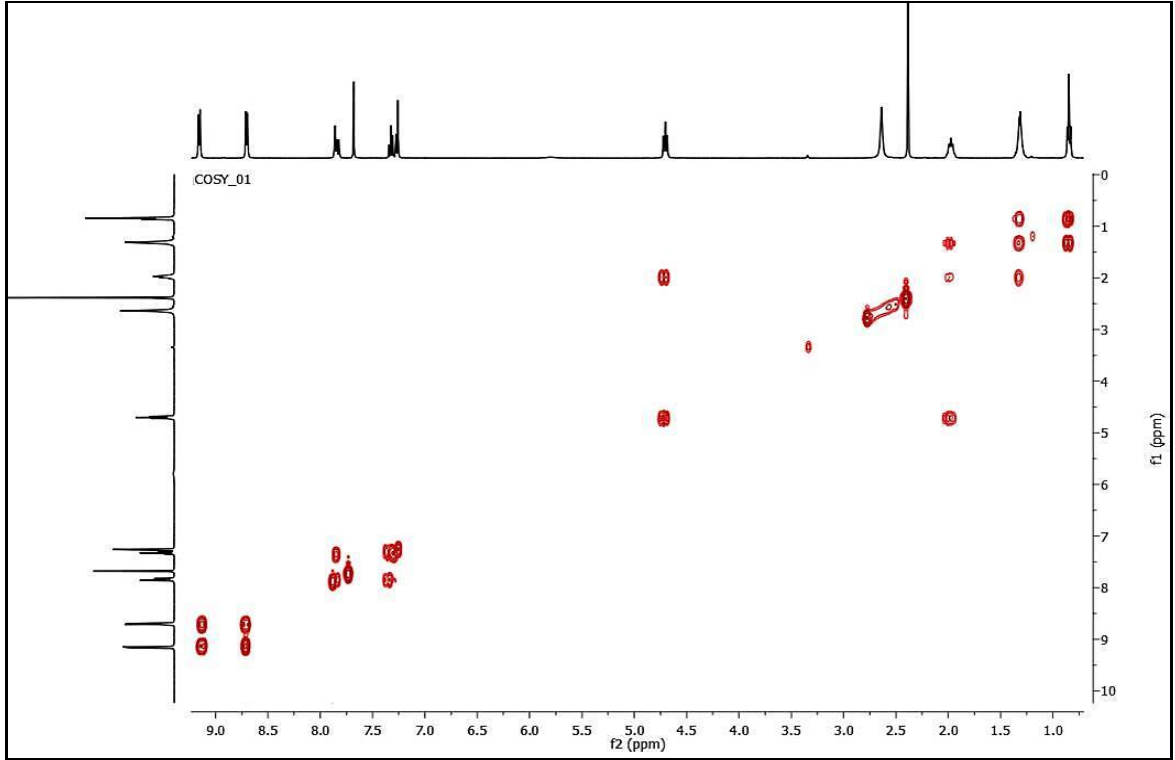
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[412( $^{79}\text{Br}$ )/414( $^{81}\text{Br}$ )], 333 (100) [ $\text{M}-^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ , 334 (80) [ $\text{M}-^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}+1$ ] $^+$ .



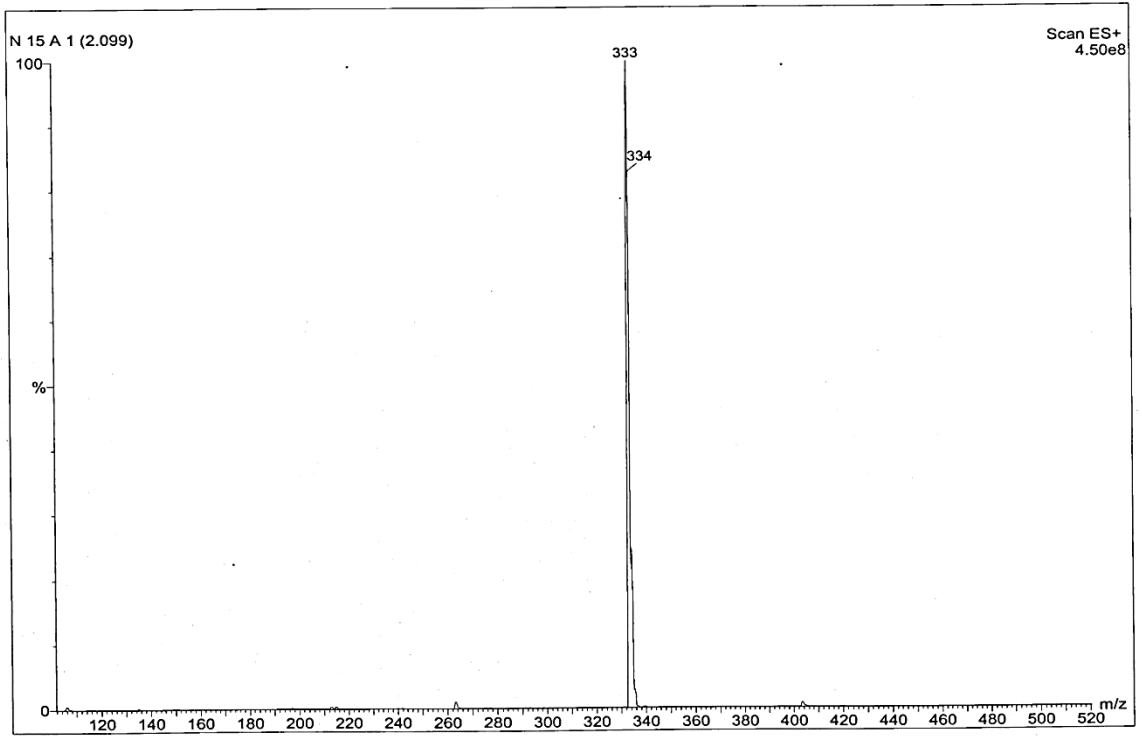
Şekil 141. **6a** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



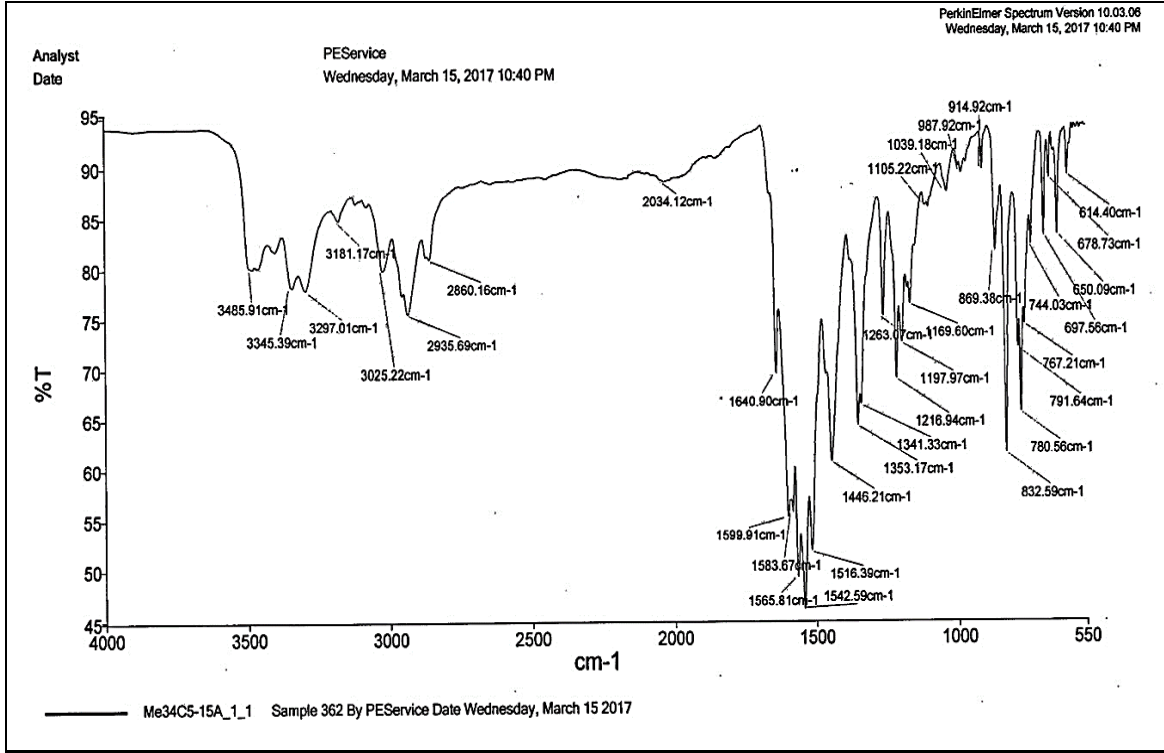
Şekil 142. **6a** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 143. **6a** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 144. **6a** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 145. **6a** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**6b** Bileşiği: 4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 146-149'da verilmiştir.

Verim (%): 78; Erime noktası (°C): 151-153;  $R_f$ : 0.60 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

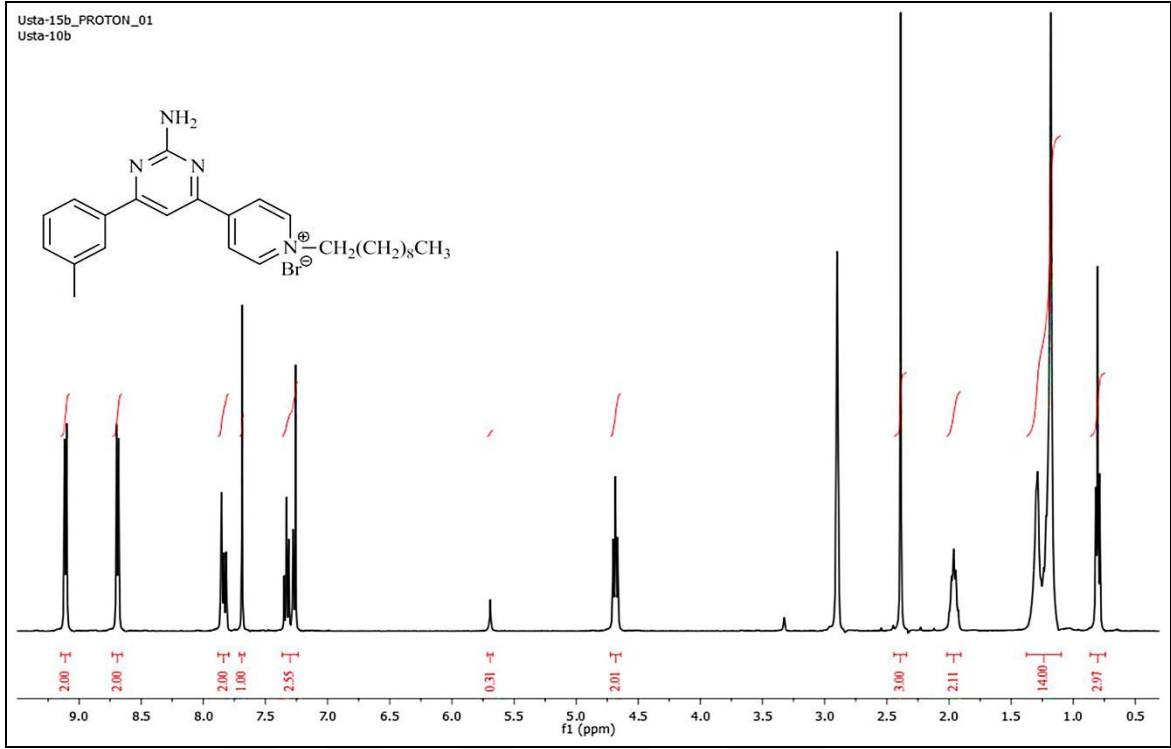
FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3351, 3180, 3036, 2924, 2854, 1640, 1608, 1541, 1361, 837, 787.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta$ =7.9 (s, 1H, H-5);  $\delta$ = 7.7 (s, H-2');  $\delta$ = 7.3 (d,  $J$ =7.4 Hz, 1H, H-4');  $\delta$ = 7.4 (t,  $J$ =7.4 Hz, 1H, H-5');  $\delta$ = 7.9 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H, H-6');  $\delta$ = 8.7 (d,  $J$ =6.2 Hz, 2H, H-2''/6'');  $\delta$ = 9.2 (d,  $J$ =6.2 Hz, 2H, H-3'''/5''');  $\delta$ = 4.8 (t,  $J$ =7.0 Hz, 2H, H-1''');  $\delta$ = 2.0 (m, 2H, H-2''');  $\delta$ = 1.3-1.2 (m, 14H, H-3'''- 9''');  $\delta$ = 0.9 (t,  $J$ =6.7 Hz, 3H, H-10''');  $\delta$ =5.7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

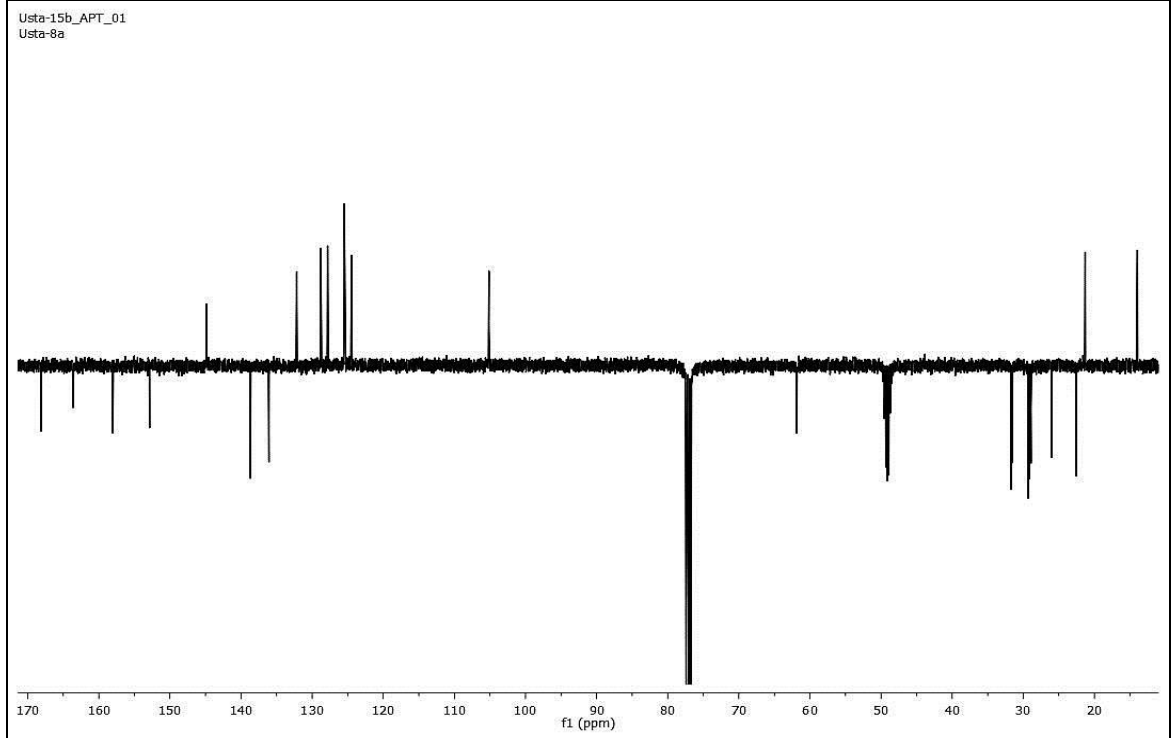
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 168.1 (C-2), 163.6 (C-4), 105.2 (C-5), 152.8 (C-6), 136.1 (C-1'), 144.9 (C-2'), 158.0 (C-3'), 128.8 (C-4'), 132.2 (C-5'), 125.5 (C-6'), 138.7 (C-1''), 127.9 (C-2''/6''), 124.5 (C-3'''/5'''), 61.9 (C-1'''), 31.8 (C-2'''), 31.6, 29.4, 29.3, 29.1, 28.9, 26.1, 22.6 (C-3'''-9'''), , 14.0 (C-10'''), 21.4 (-CH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[482(<sup>79</sup>Br)/484(<sup>81</sup>Br)], 403 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

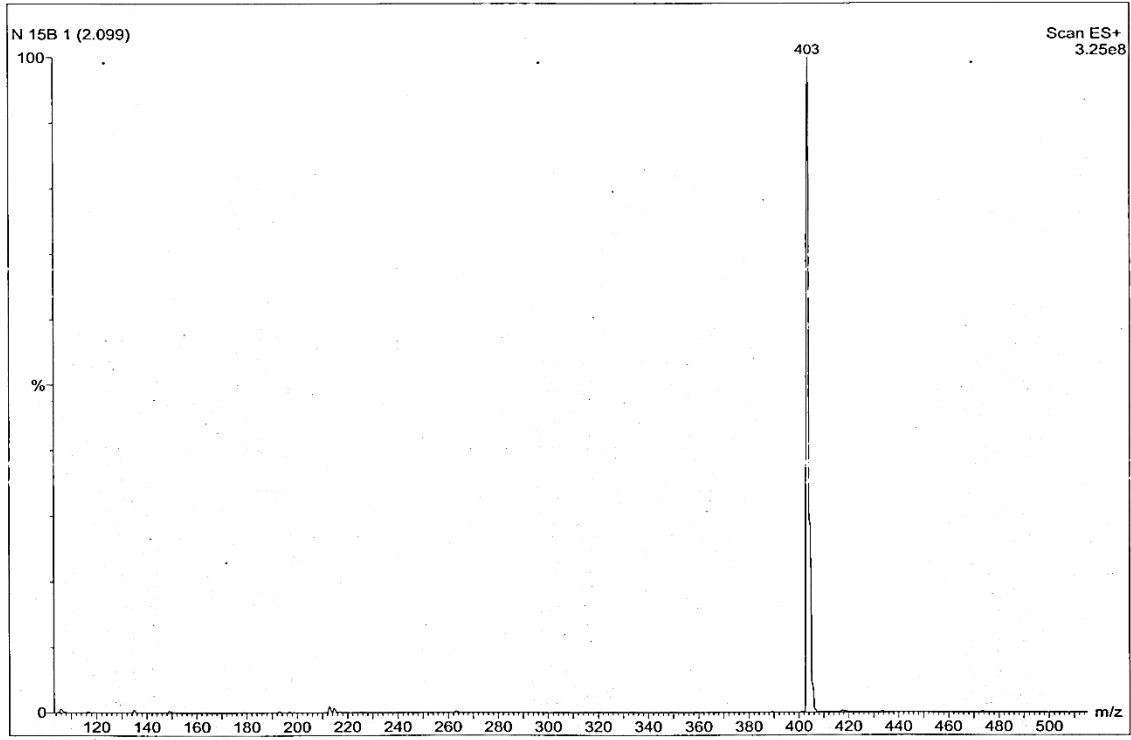




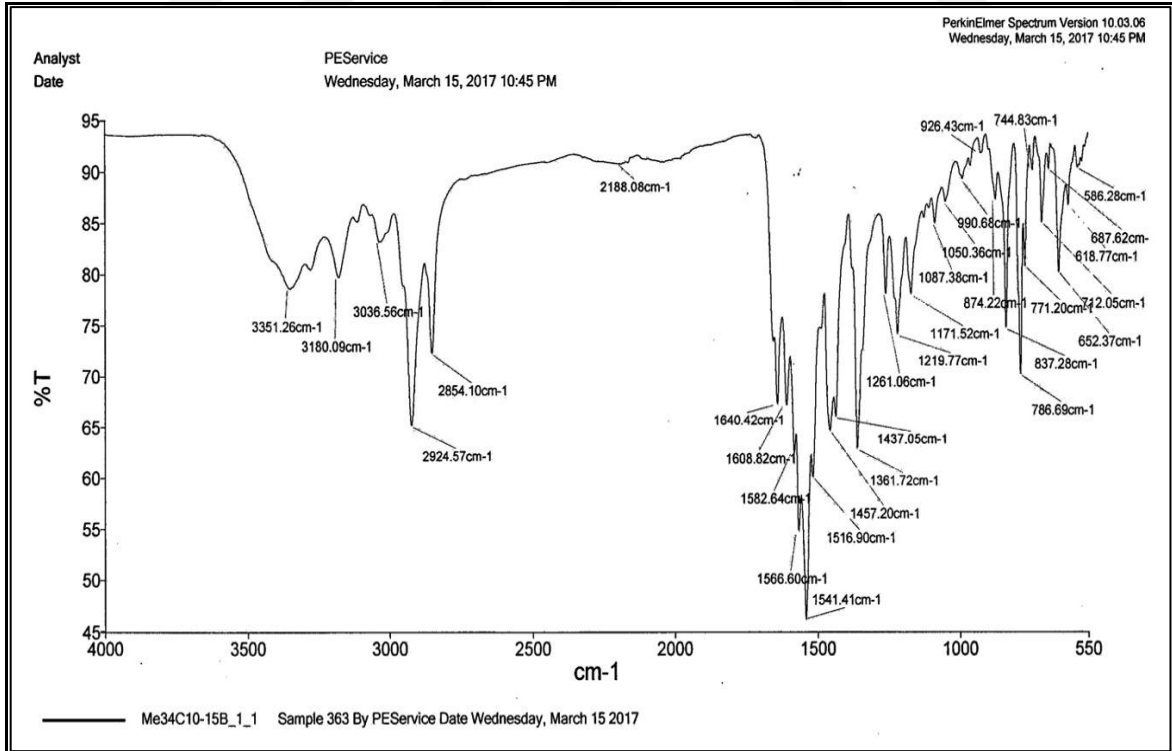
Şekil 146. **6b** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 147. **6b** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 148. **6b** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 149. **6b** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**6c** Bileşiği: 4-[2-amino-6-(3-metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 150-153'de verilmiştir.

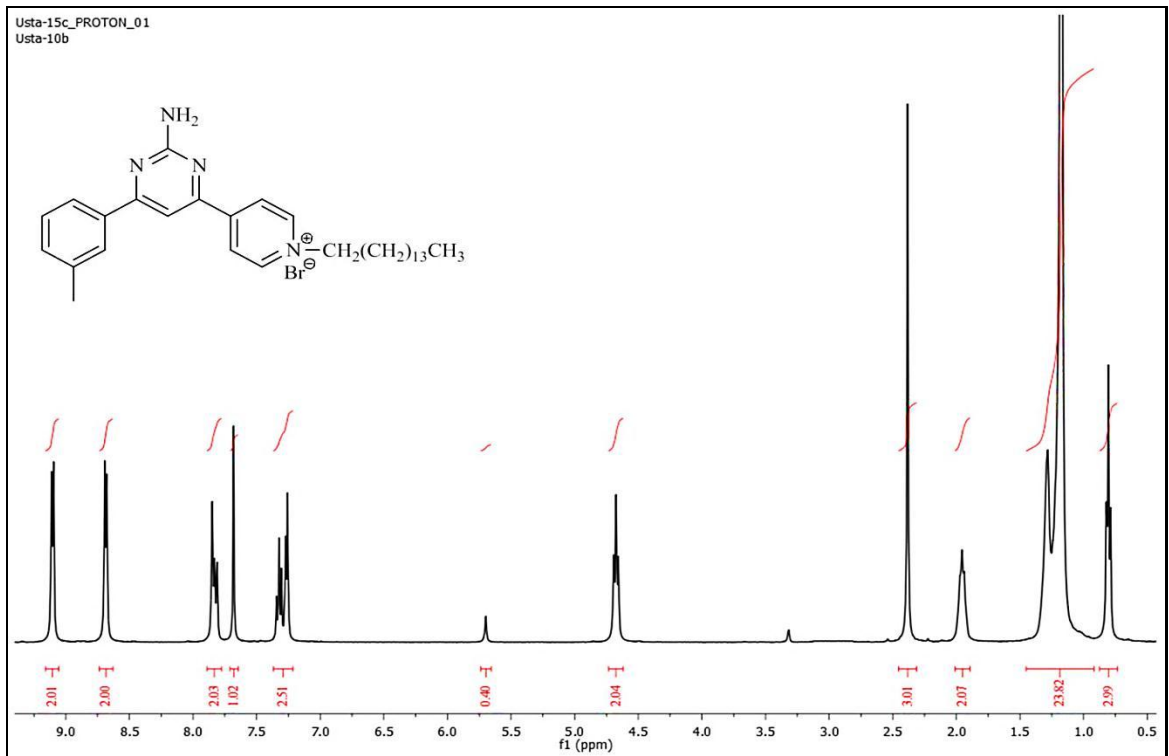
Verim (%): 55; Erime noktası (°C): 191-193; R<sub>f</sub>: 0.67 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3349, 3261, 3159, 2920, 2851, 1641, 1608, 1543, 1466, 1359, 786.

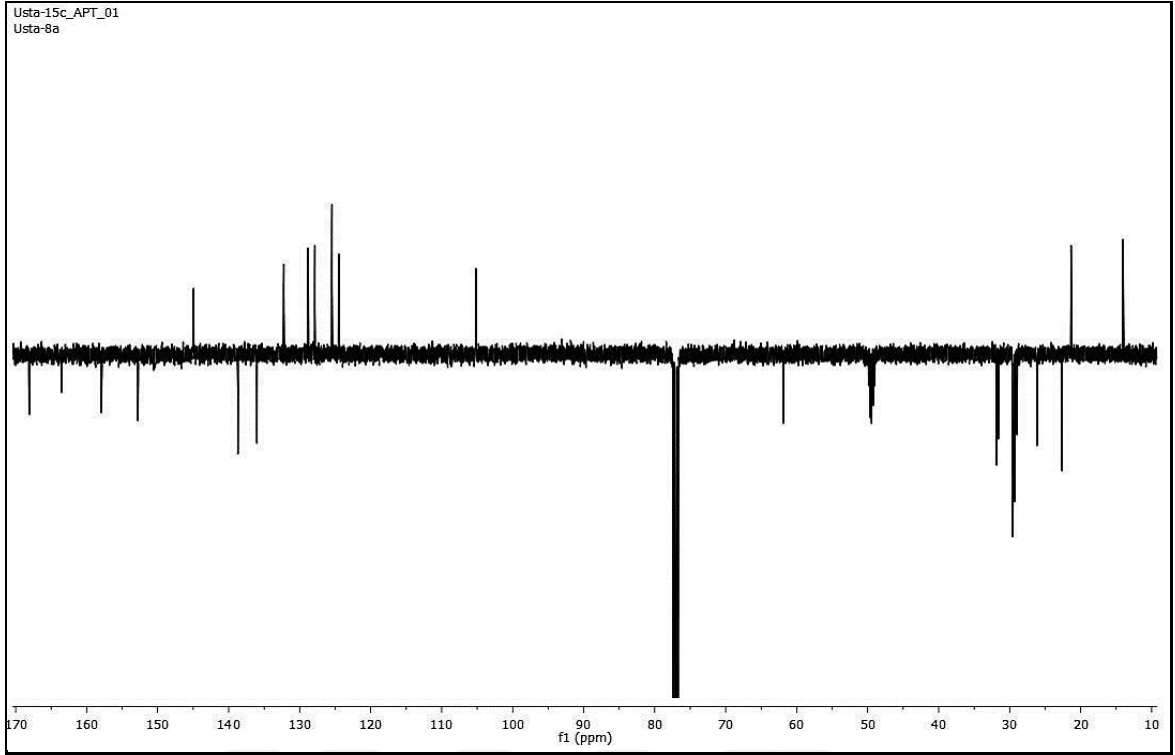
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.9 (s, 1H, H-5); δ= 7.7 (s, H-2'); δ= 7.3 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-4'); δ= 7.4 (t, J=7.8 Hz, 1H, H-5'); δ= 7.9 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-6'); δ= 8.7 (d, J=6.2 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 9.2 (d, J=6.3 Hz, 2H, H-3''/5''); δ= 4.8 (t, J=7.4 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.3-1.2 (m, 24H, H-3'''- 14'''); δ= 0.9 (t, J=7.0 Hz, 3H, H-10'''); δ=5.7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 168.1 (C-2), 163.5 (C-4), 105.2 (C-5), 152.8 (C-6), 136.0 (C-1'), 144.9 (C-2'), 157.9(C-3'), 128.8 (C-4'), 132.2 (C-5'), 125.5 (C-6'), 138.7 (C-1''), 127.9 (C-2''/6''), 124.5 (C-3''/5''), 61.9 (C-1'''), 31.8 (C-2'''), 31.60, 29.63, 29.61, 29.58, 29.57, 29.53, 29.52, 29.30, 29.29, 28.97, 26.08, 22.62 (C-3'''-14'''), 14.0 (C-15'''), 21.4 (-CH<sub>3</sub>).

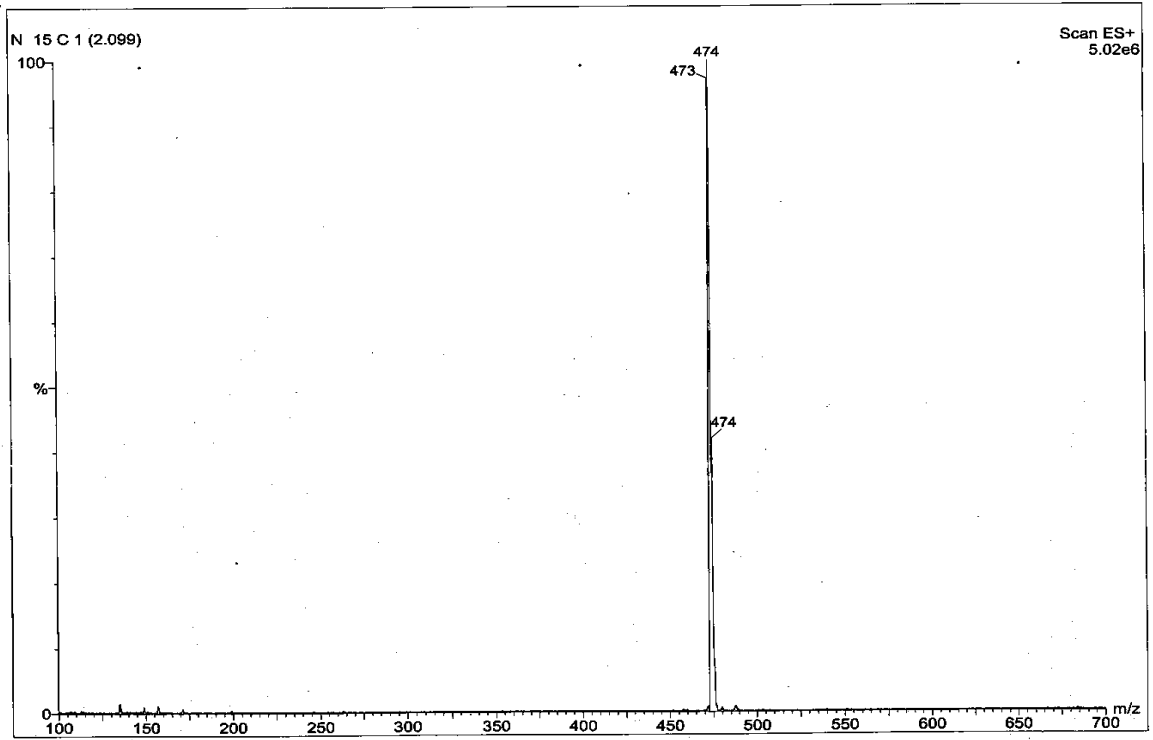
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[552(<sup>79</sup>Br)/554(<sup>81</sup>Br)], 473 (98) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>, 474 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.



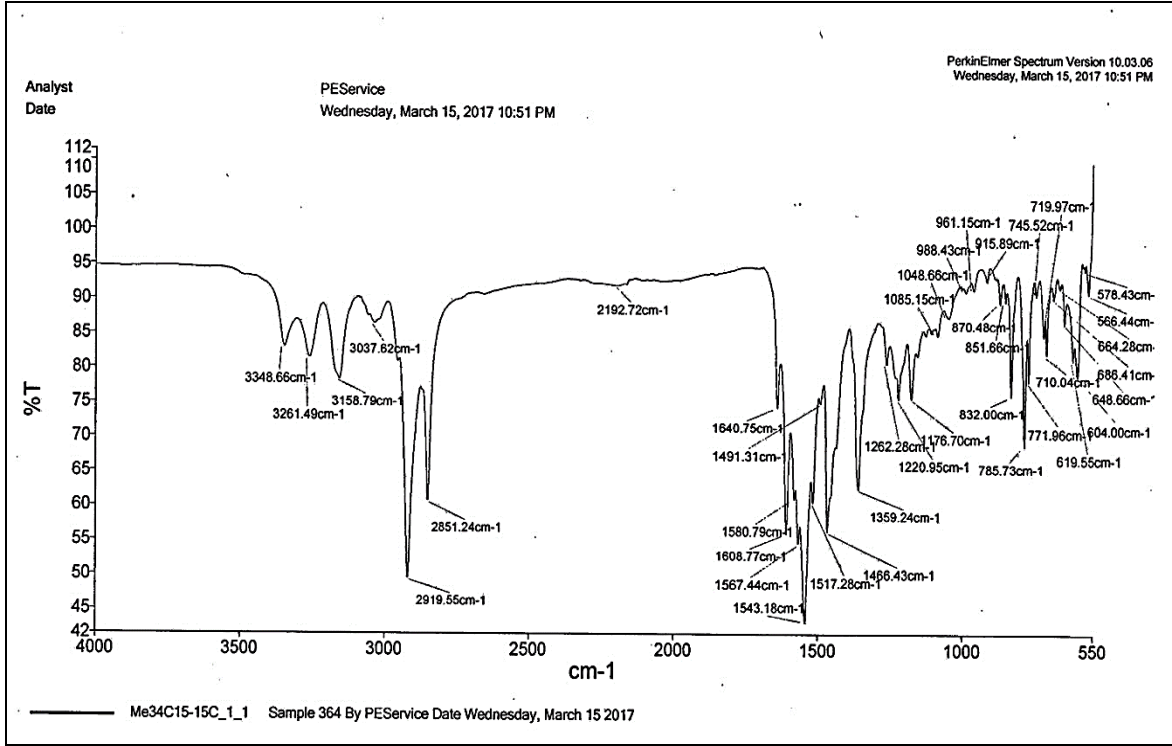
Şekil 150. **6c** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 151. **6c** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 152. **6c** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 153. **6c** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**8a** Bileşiği: 3-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 154-157'de verilmiştir.

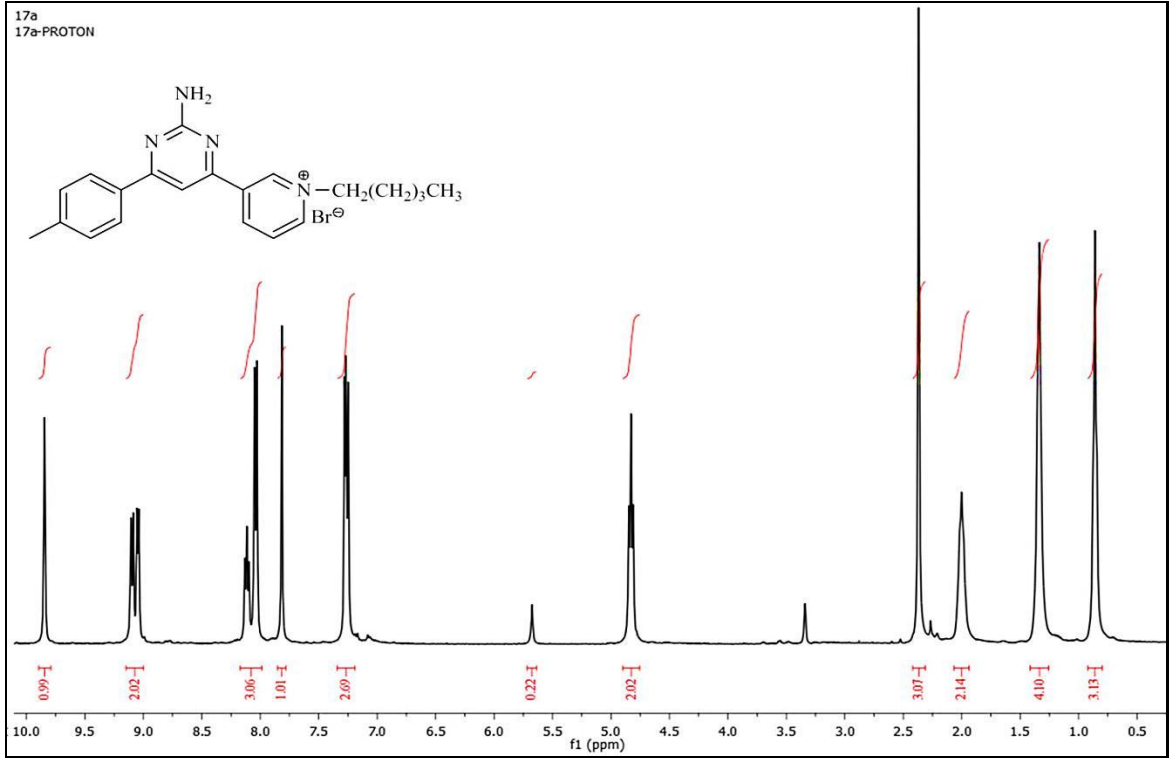
Verim (%): 58; Erime noktası (°C): 161-163; R<sub>f</sub>: 0.59 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3321, 3193, 2930, 1635, 1571, 1543, 1505, 1367, 810.

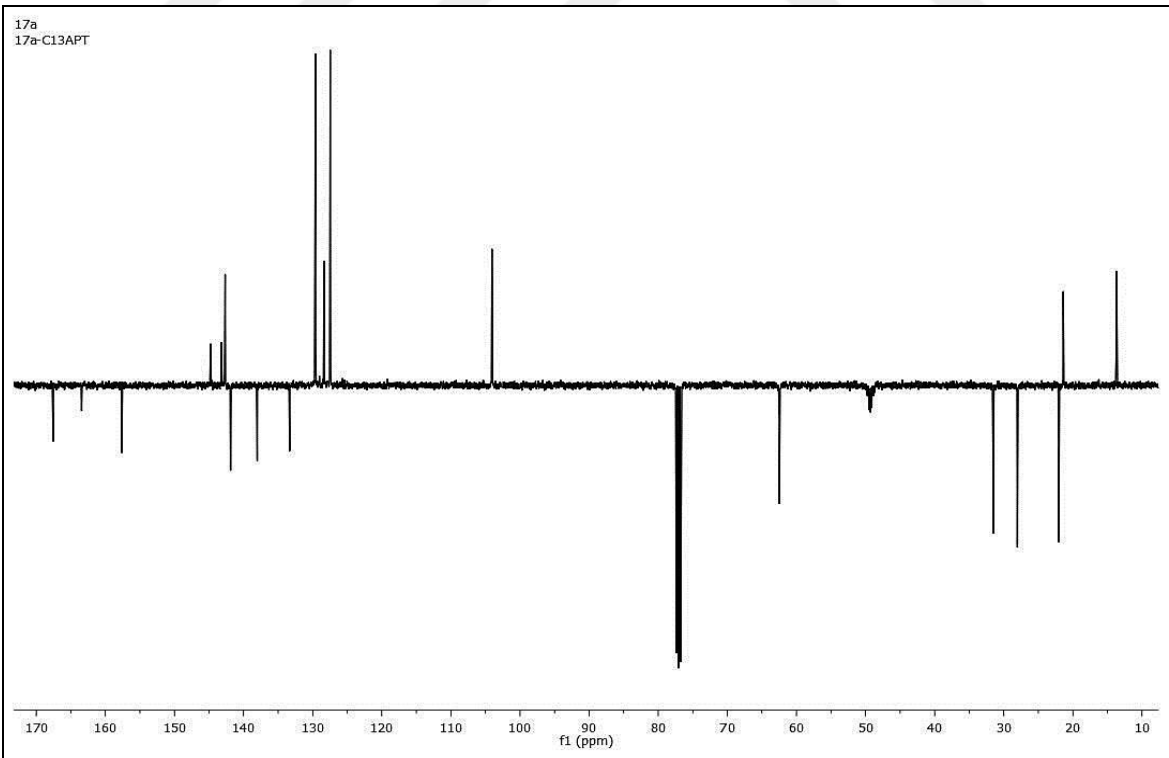
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.8 (s, 1H, H-5); δ= 8.0 (d, J=8.0, 2H, H-2'/6'); δ= 7.3 (d, J=8.0 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 9.9 (bs, 1H, H-2''); δ= 9.1 (d, J=8.0 Hz, 1H, H-4''); δ= 8.1 (t, J=6.5 Hz, 1H, 5''); δ= 9.1 (d, J=5.5 Hz, 1H, 6''); δ= 4.8 (t, J=7.3 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4-1.3 (m, 4H, H-3'''- 4'''); δ= 0.9 (t, J=6.0 Hz, 3H, H-5'''); δ=5.7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 163.4 (C-2), 157.6 (C-4), 104.1 (C-5), 167.6 (C-6), 138.0 (C-1'), 129.6 (C-2'/6'), 127.5 (C-3'/5'), 141.9 (C-4'), 133.4 (C-1''), 142.7 (C-2''), 143.2 (C-4''), 128.4 (C-5''), 144.8 (C-6''), 62.5 (C-1'''), 31.5 (C-2'''), 28.0 (C-3'''), 22.0 (C-4'''), 13.7 (C-5'''), 21.4 (-CH<sub>3</sub>).

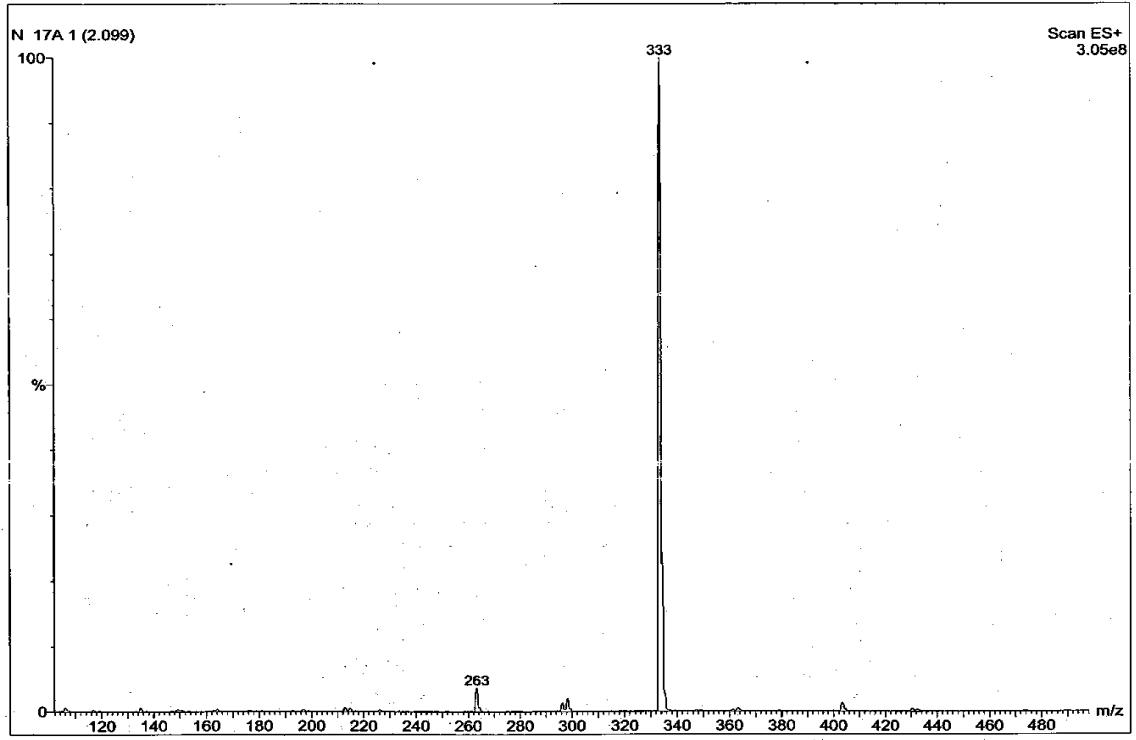
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[412(<sup>79</sup>Br)/414(<sup>81</sup>Br)], 333 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.



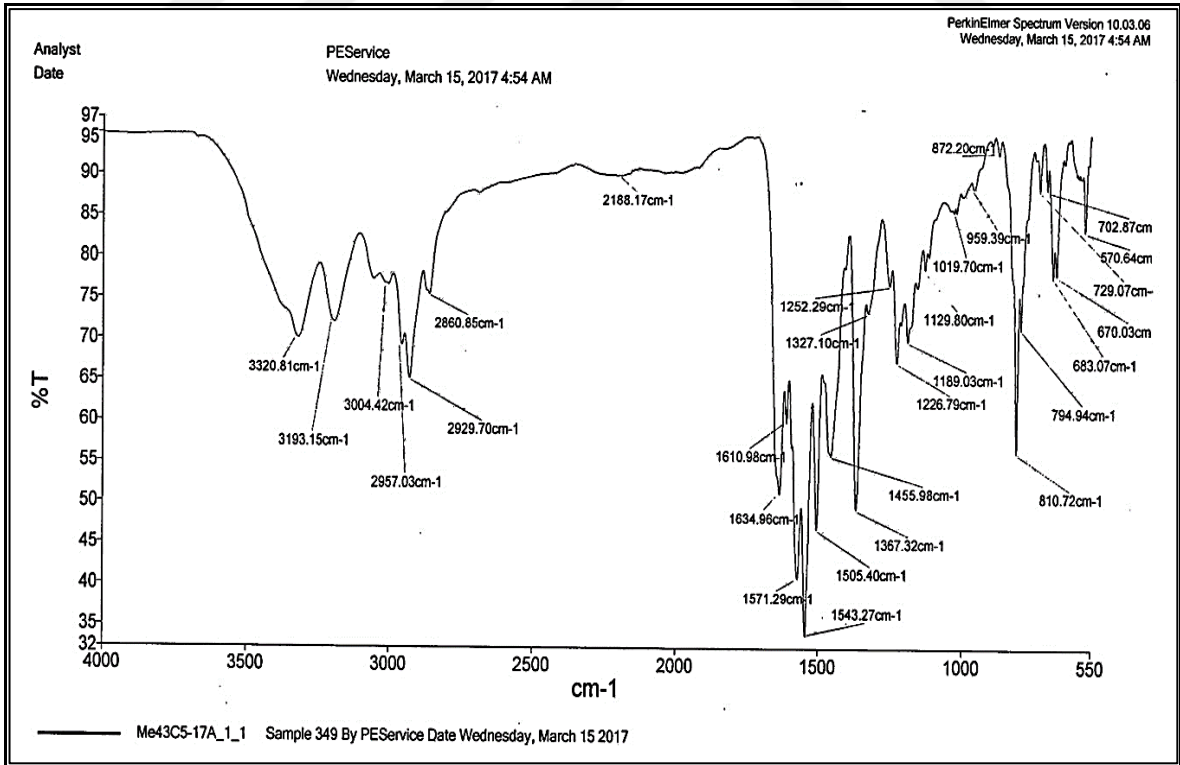
Şekil 154. **8a** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 155. **8a** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 156. **8a** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 157. **8a** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**8b** Bileşiği: 3-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 158-162’de verilmiştir.

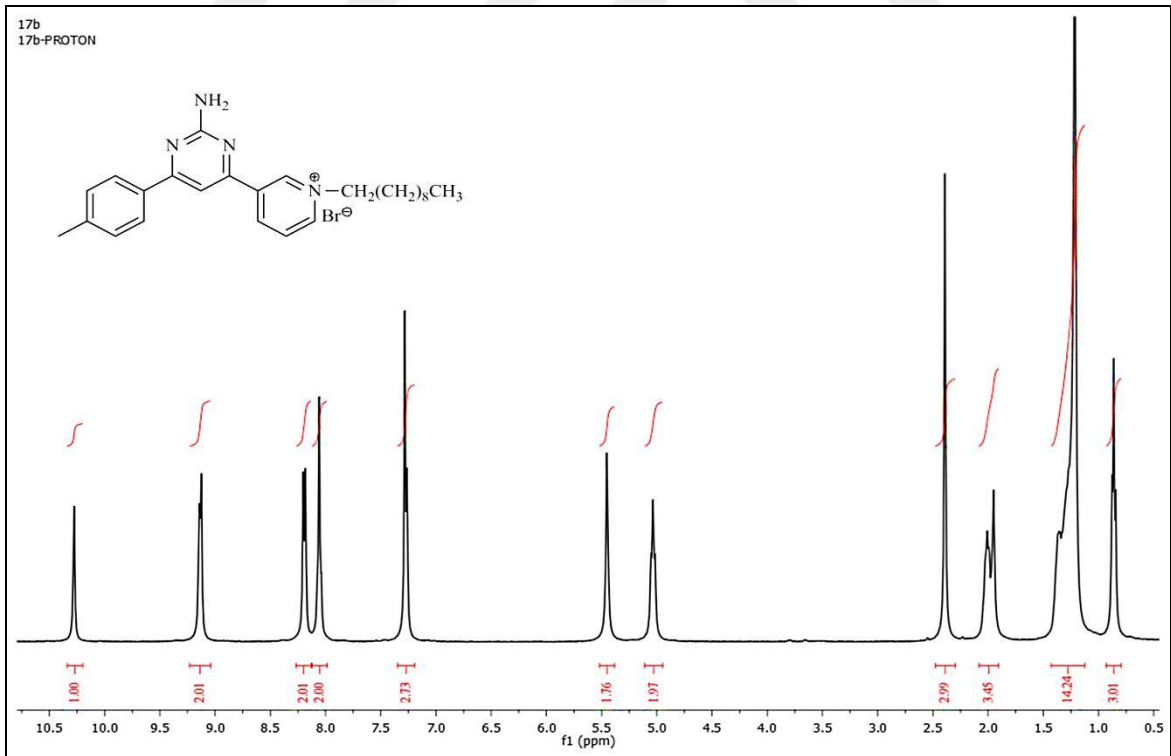
Verim (%): 80; Erime noktası (°C): 170-172; R<sub>f</sub>: 0.70 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3296, 3201, 2922, 2853, 1612,1569, 1545, 1507, 1365, 803.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=8.1 (s, 1H, H-5); δ= 8.2 (d, *J*=7.8, 2H, H-2'/6'); δ= 7.3 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 10.3 (bs, 1H, H-2''); δ= 9.1 (bs, 1H, H-4''); δ= 8.1 (t, *J*=6.0 Hz, 1H, 5''); δ= 9.1 (bs, 1H, 6''); δ= 5.0 (t, *J*=7.3 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*=6.3 Hz, 3H, H-10'''); δ=5.5 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

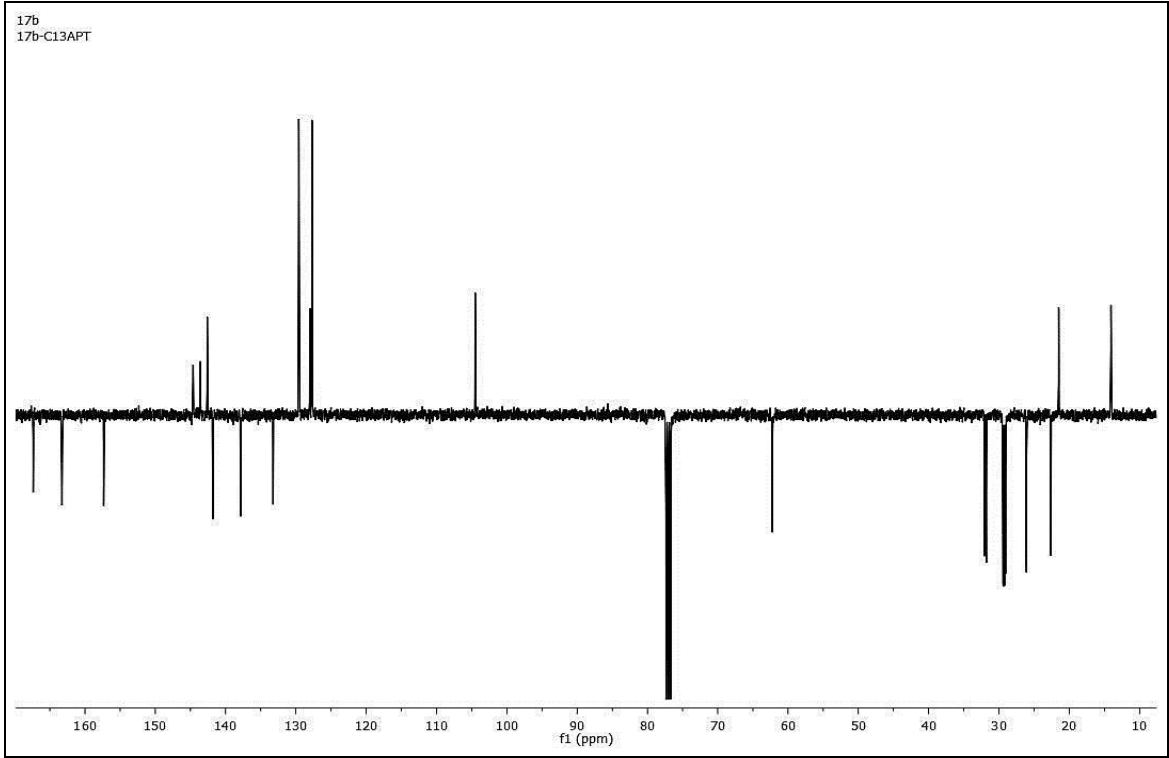
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.3 (C-2), 157.4 (C-4), 104.5 (C-5), 167.4 (C-6), 137.9 (C-1'), 129.6 (C-2'/6'), 127.7 (C-3'/5'), 141.8 (C-4'), 133.2 (C-1''), 142.6 (C-2''), 143.6 (C-4''), 128.0 (C-5''), 144.6 (C-6''), 62.2 (C-1'''), 32.1 (C-2'''), 31.8, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 25.1 (C-3'''-9'''), 14.1 (C-10'''), 21.5 (-CH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[482(<sup>79</sup>Br)/484(<sup>81</sup>Br)], 403 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>.

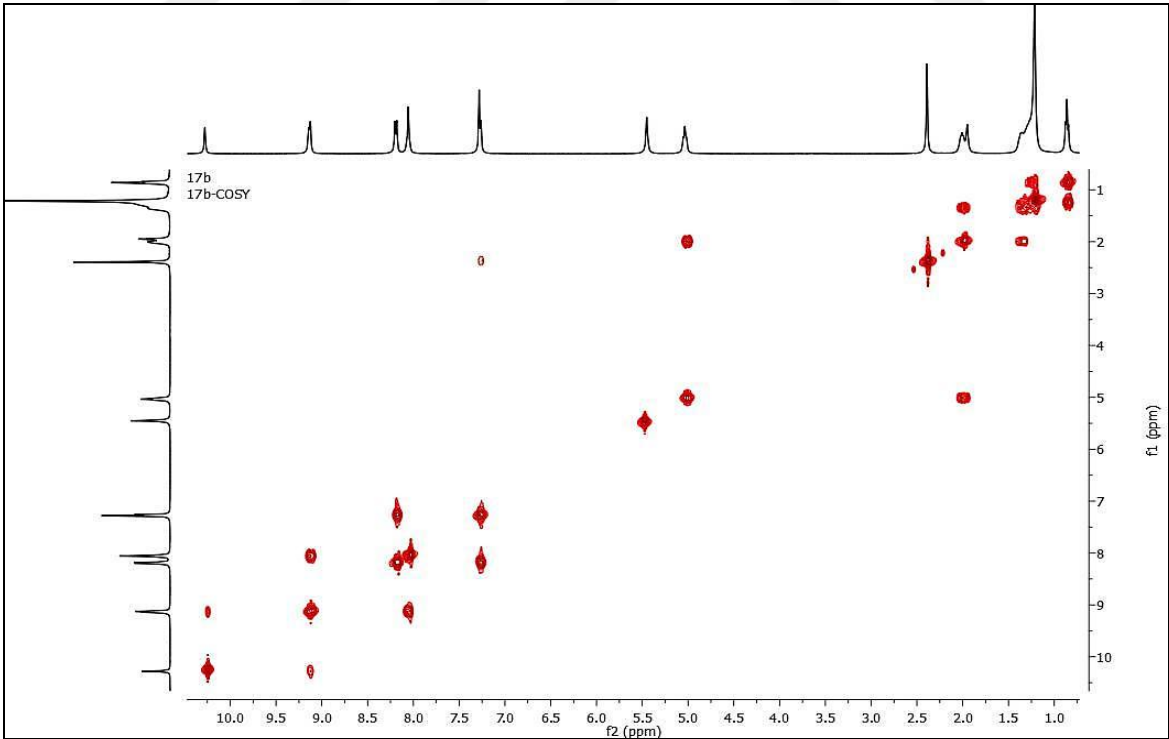


Şekil 158. **8b** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)

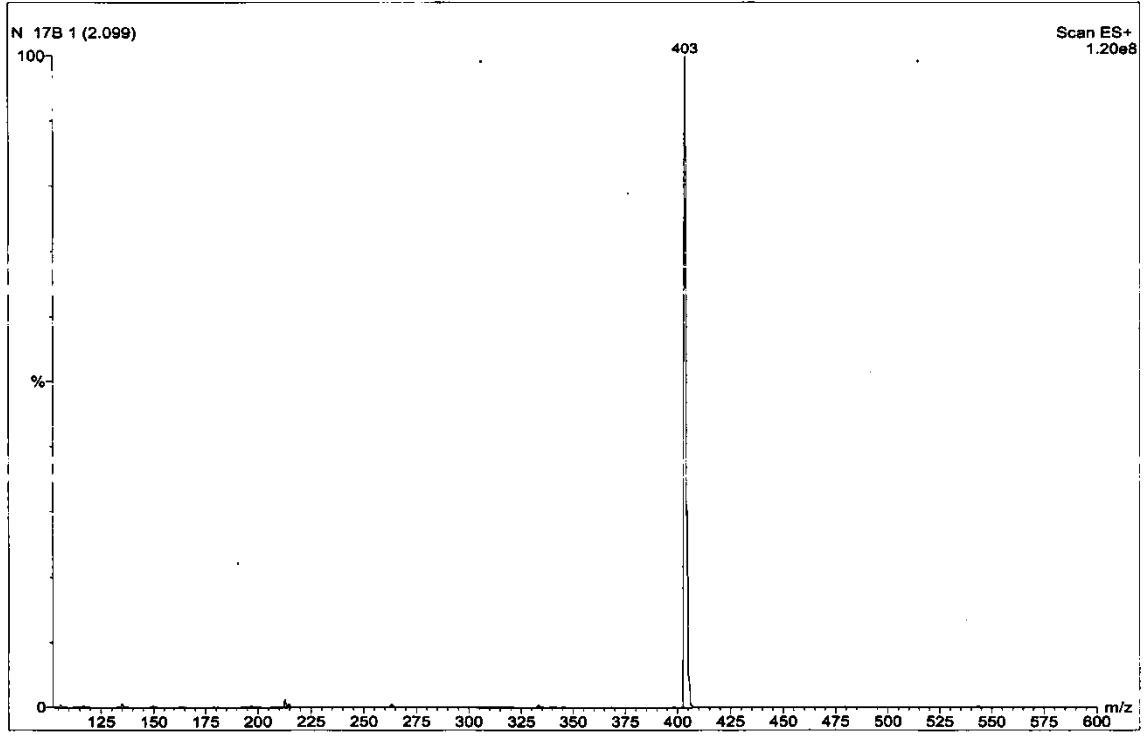




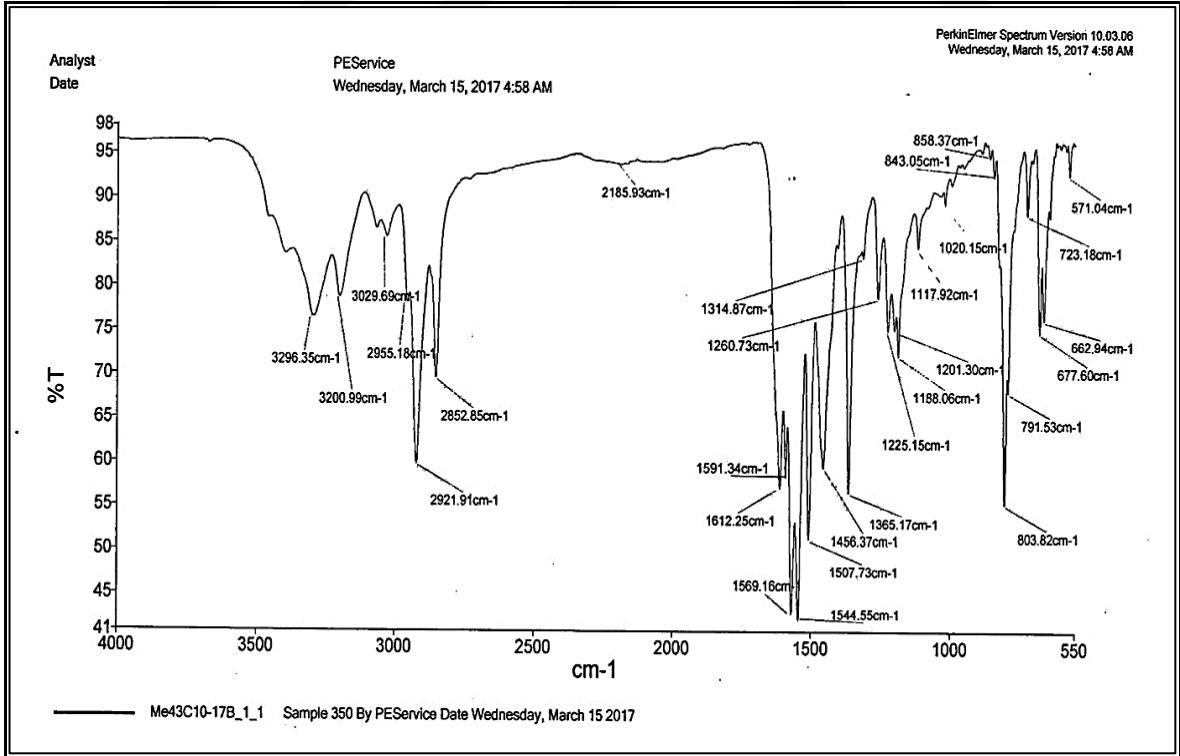
Şekil 159. **8b** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 160. **8b** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 161. **8b** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 162. **8b** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**8c** Bileşiği: 3-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 163-166'de verilmiştir.

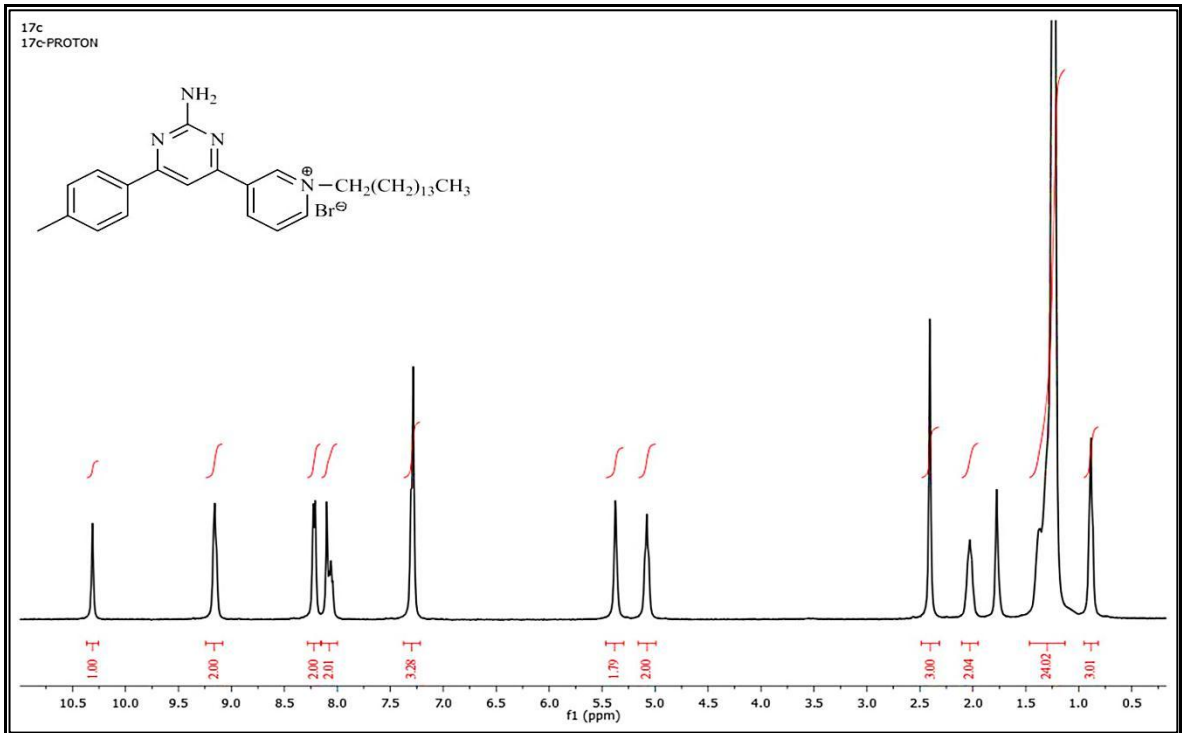
Verim (%): 50; Erime noktası (°C): 184-186; R<sub>f</sub>: 0.69 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3292, 3201, 2920, 1613, 1569, 1545, 1508, 1365, 804.

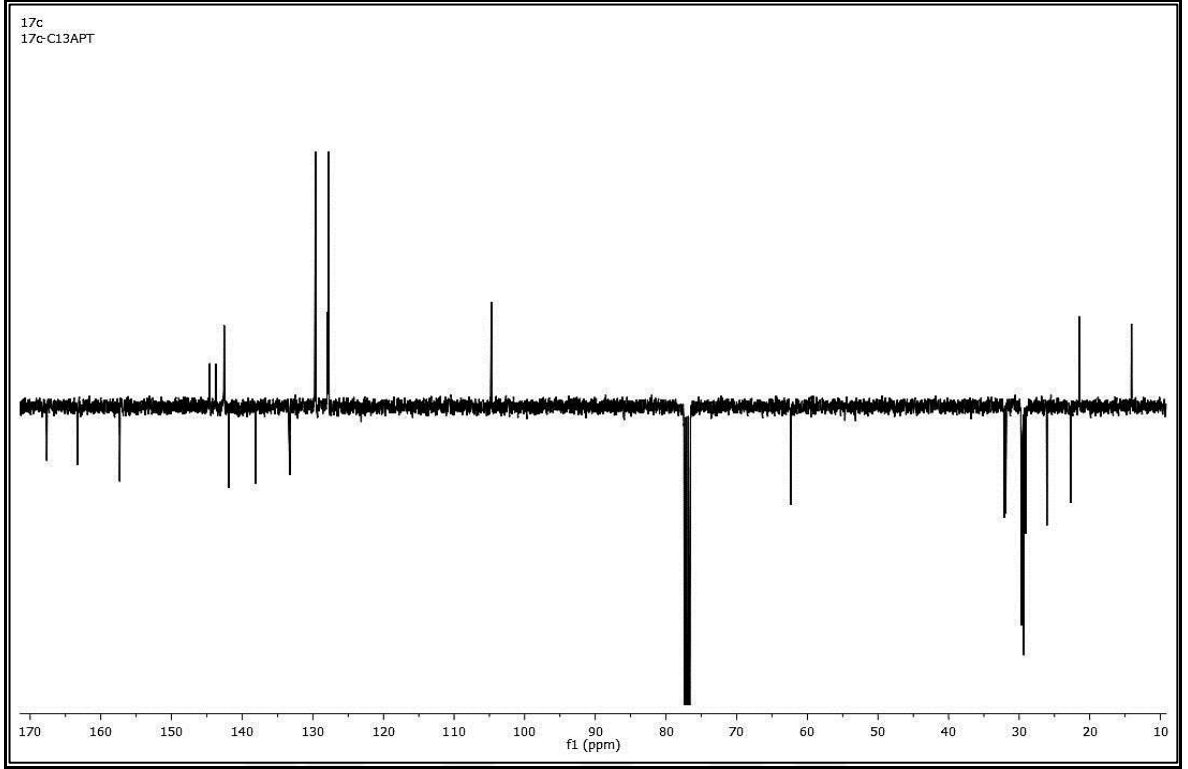
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=8.1 (s, 1H, H-5); δ= 8.2 (d, *J*=7.3, 2H, H-2'/6'); δ= 7.3 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H-3'/5'); δ= 10.3 (bs, 1H, H-2''); δ= 9.2 (bs, 1H, H-4''); δ= 8.1 (t, *J*=6.5 Hz, 1H, 5''); δ= 9.1 (bs, 1H, 6''); δ= 5.1 (t, *J*=6.5 Hz, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4-1.2 (m, 24H, H-3'''- 14'''); δ= 0.9 (t, *J*=5.8 Hz, 3H, H-10'''); δ=5.4 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 163.3 (C-2), 157.3 (C-4), 104.7 (C-5), 167.7 (C-6), 138.1 (C-1'), 129.6 (C-2'/6'), 127.7 (C-3'/5'), 141.9 (C-4'), 133.3 (C-1''), 142.6 (C-2''), 143.7 (C-4''), 127.9 (C-5''), 144.6 (C-6''), 62.3 (C-1'''), 32.1 (C-2'''), 31.90, 29.68, 29.67, 29.65, 29.64, 29.62, 29.59, 29.51, 29.35, 29.08, 26.10, 22.68 (C-3'''-14'''), 14.1 (C-15'''), 21.5 (-CH<sub>3</sub>).

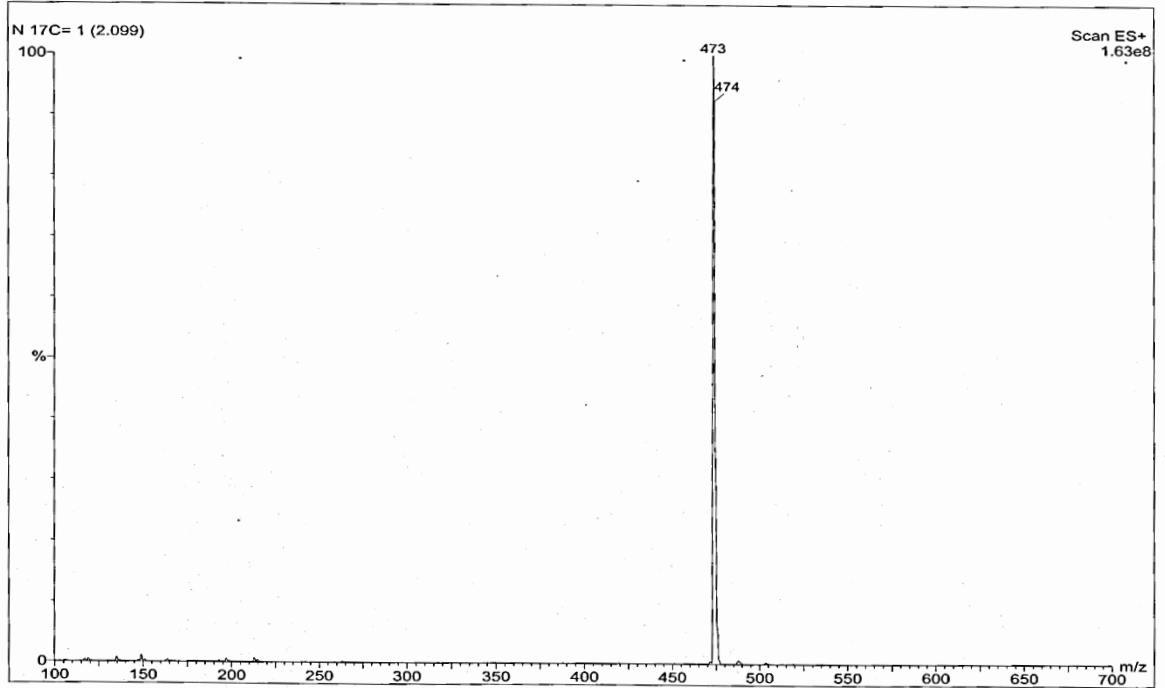
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[552(<sup>79</sup>Br)/554(<sup>81</sup>Br)], 473 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 474 (94) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.



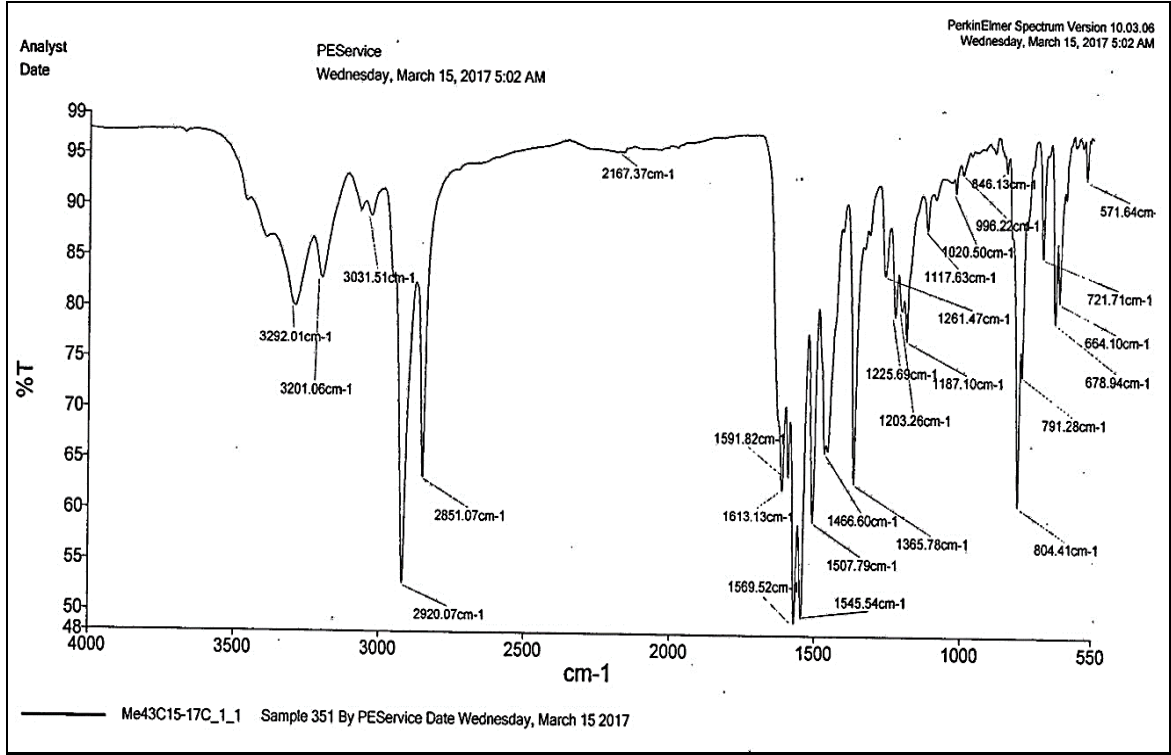
Şekil 163. **8c** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 164. **8c** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 165. **8c** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 166. **8c** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**9a** Bileşiği: 4-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral dotalar ve NMR spektrumları Şekil 167-170'de verilmiştir.

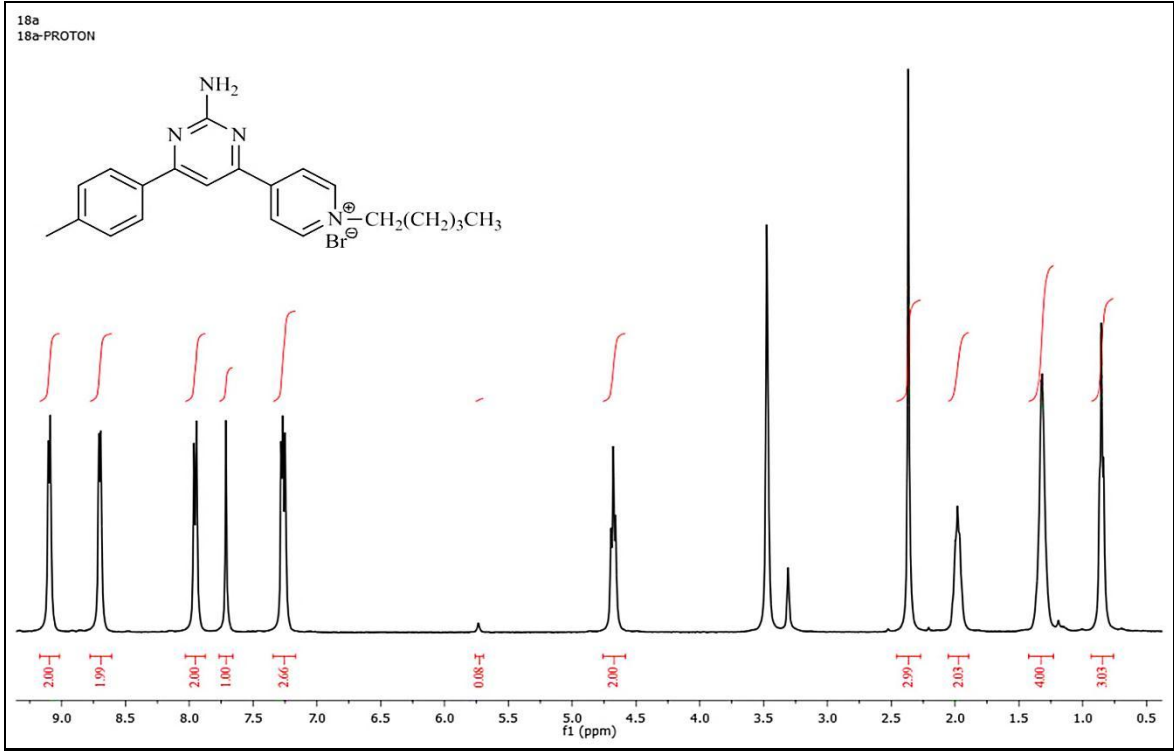
Verim (%): 57; Erime noktası (°C): 135-137;  $R_f$ : 0.53 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3362, 3270, 3182, 2950, 1611, 1539, 1358, 1215, 819.

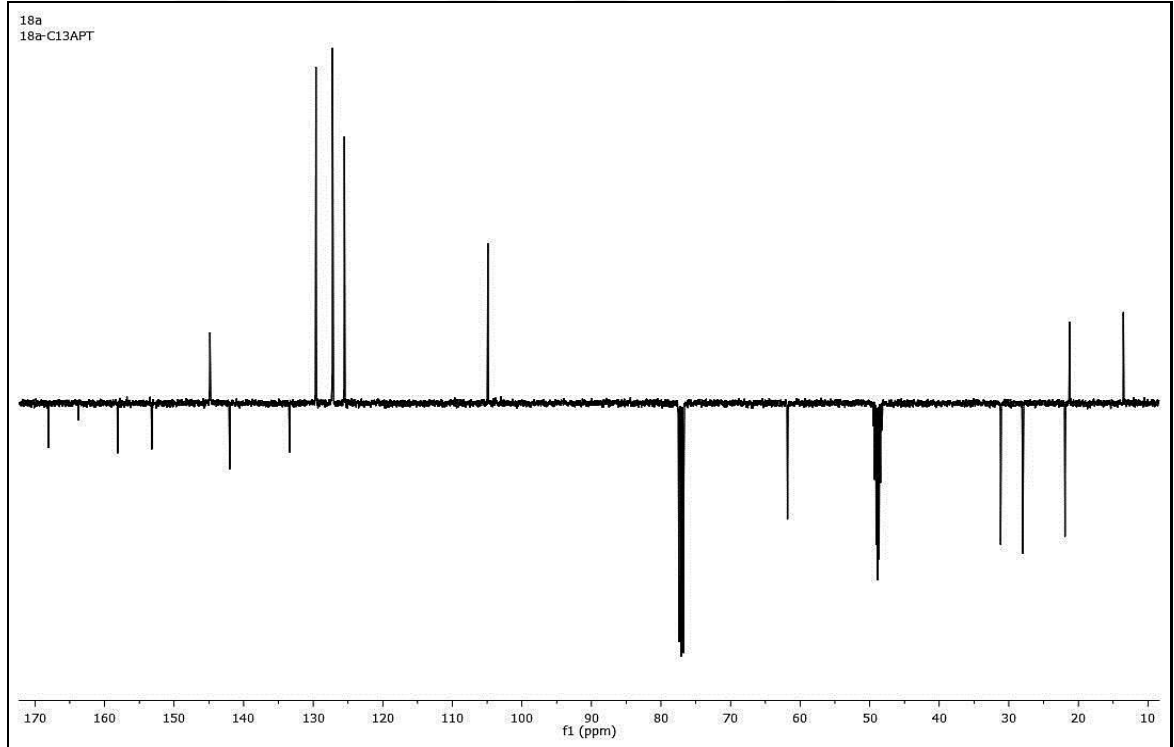
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.7$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 8.0$  (d,  $J=7.8$ , 2H, H-2'/6');  $\delta= 7.3$  (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H-3'/5');  $\delta= 9.1$  (d,  $J=6.0$  Hz, 2H, H-2''/6'');  $\delta= 8.7$  (d,  $J=6.1$  Hz, 2H, H-3''/5'');  $\delta= 4.7$  (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, H-1''');  $\delta= 2.0$  (m, 2H, H-2''');  $\delta= 1.32-1.0$  (m, 4H, H-3'''- 4''');  $\delta= 0.9$  (t,  $J=6.8$  Hz, 3H, H-5''');  $\delta=5.8$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.4 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 168.1 (C-2), 163.8 (C-4), 104.9 (C-5), 158.1 (C-6), 133.4 (C-1'), 127.2 (C-2'/6'), 125.5 (C-3'/5'), 142.0 (C-4'), 153.2 (C-1''), 144.8 (C-2''/6''), 129.6 (C-3''/5''), 61.8 (C-1'''), 31.2 (C-2'''), 28.0 (C-3'''), 21.9 (C-4'''), 13.5 (C-5'''), 21.3 ( $-\text{CH}_3$ ).

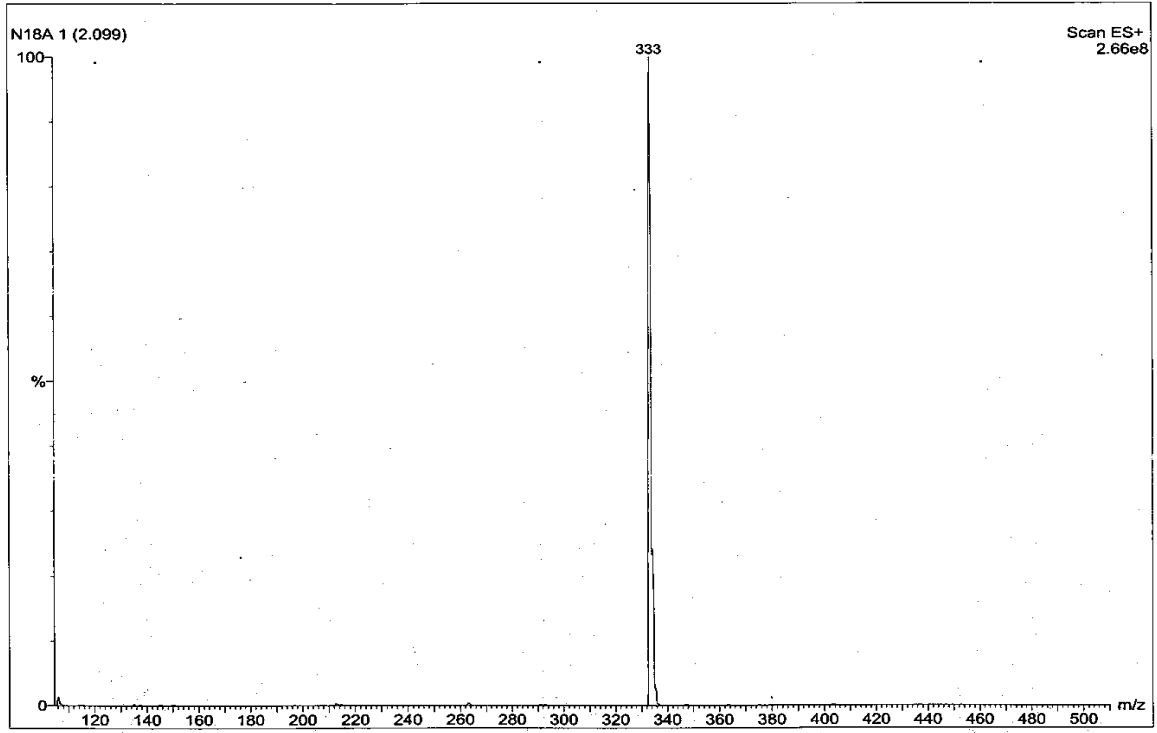
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[412( $^{79}\text{Br}$ )/414( $^{81}\text{Br}$ )], 333 (100) [ $\text{M}^{-79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ] $^+$ .



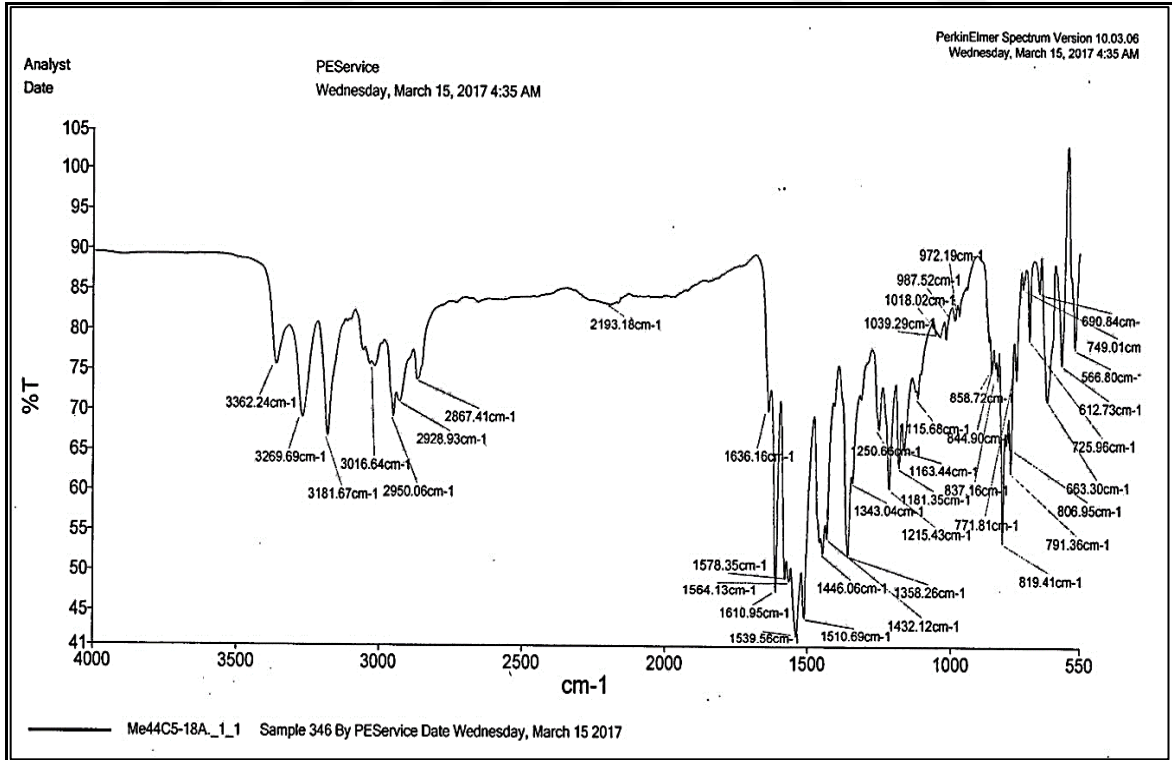
Şekil 167. **9a** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 168. **9a** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 169. **9a** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 170. **9a** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**9b** Bileşiği: 4-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-dekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 171-175’de verilmiştir.

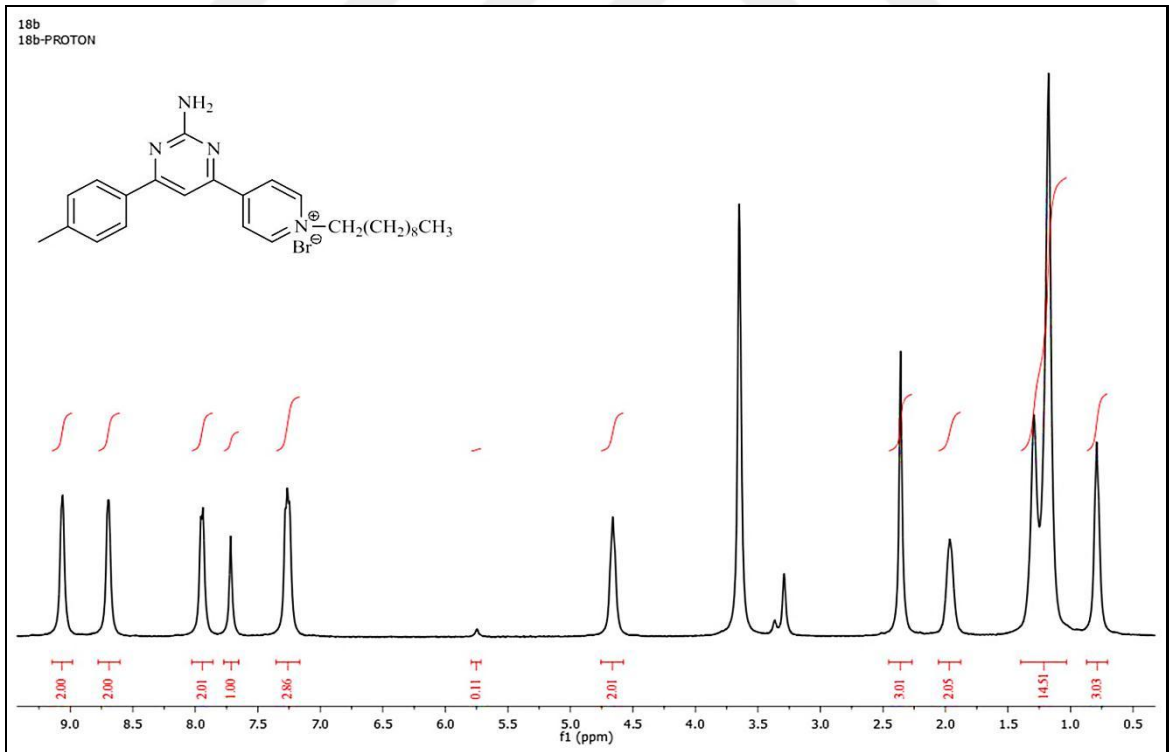
Verim (%): 78; Erime noktası (°C): 148-150; R<sub>f</sub>: 0.72 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3345, 3263, 3176, 2918, 2853, 1608, 1540, 1359, 1177, 819.

<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= 8.0 (d, J=7.8, 2H, H-2''/6'); δ= 7.3 (d, J=6.3 Hz, 2H, H-3''/5'); δ= 9.1 (bs, 2H, H-2''/6''); δ= 8.7 (bs, 2H, H-3''/5''); δ= 4.7 (bs, 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.3-1.2 (m, 14H, H-3'''- 9'''); δ= 0.8 (bs, 3H, H-10'''); δ=5.8 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

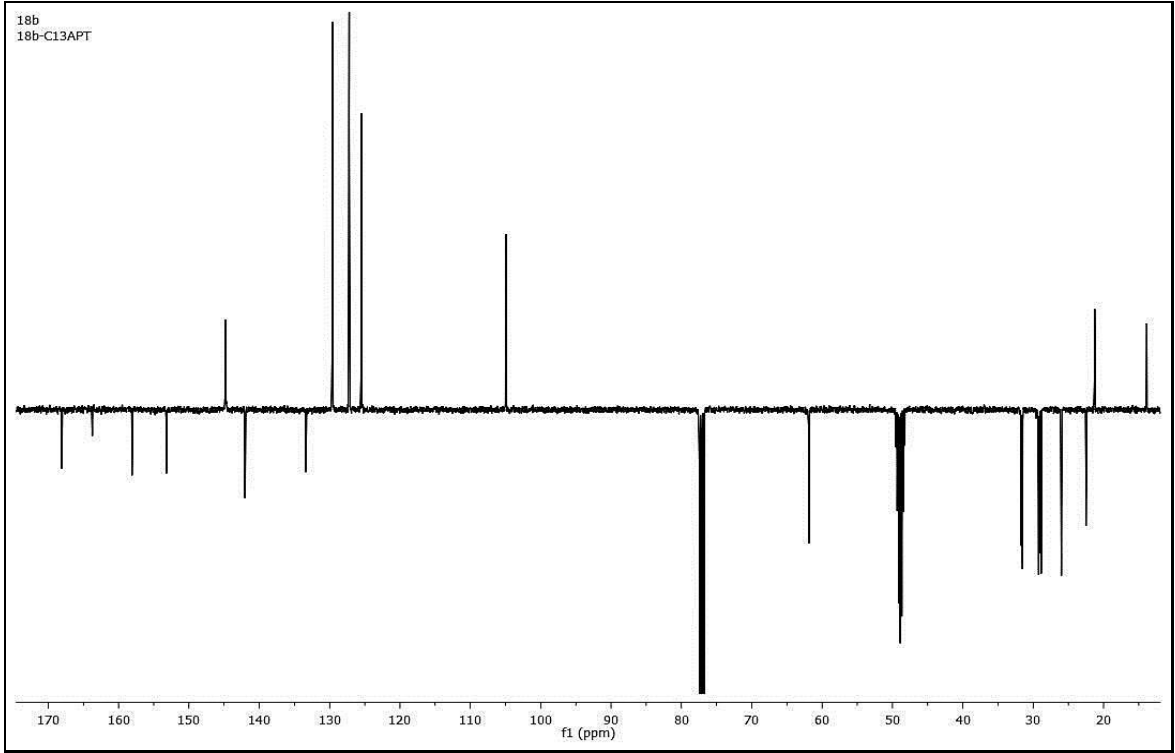
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm): 168.1 (C-2), 163.7 (C-4), 104.9 (C-5), 158.1 (C-6), 133.4 (C-1'), 127.2 (C-2'/6'), 125.5 (C-3'/5'), 142.0 (C-4'), 153.2 (C-1''), 144.8 (C-2''/6''), 129.6 (C-3''/5''), 61.9 (C-1'''), 31.7 (C-2'''), 31.5, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 26.0, 22.5 (C-3'''-9'''), 13.9 (C-10'''), 21.3 (-CH<sub>3</sub>).

Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[482(<sup>79</sup>Br)/484(<sup>81</sup>Br)], 403 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 404 (94) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.

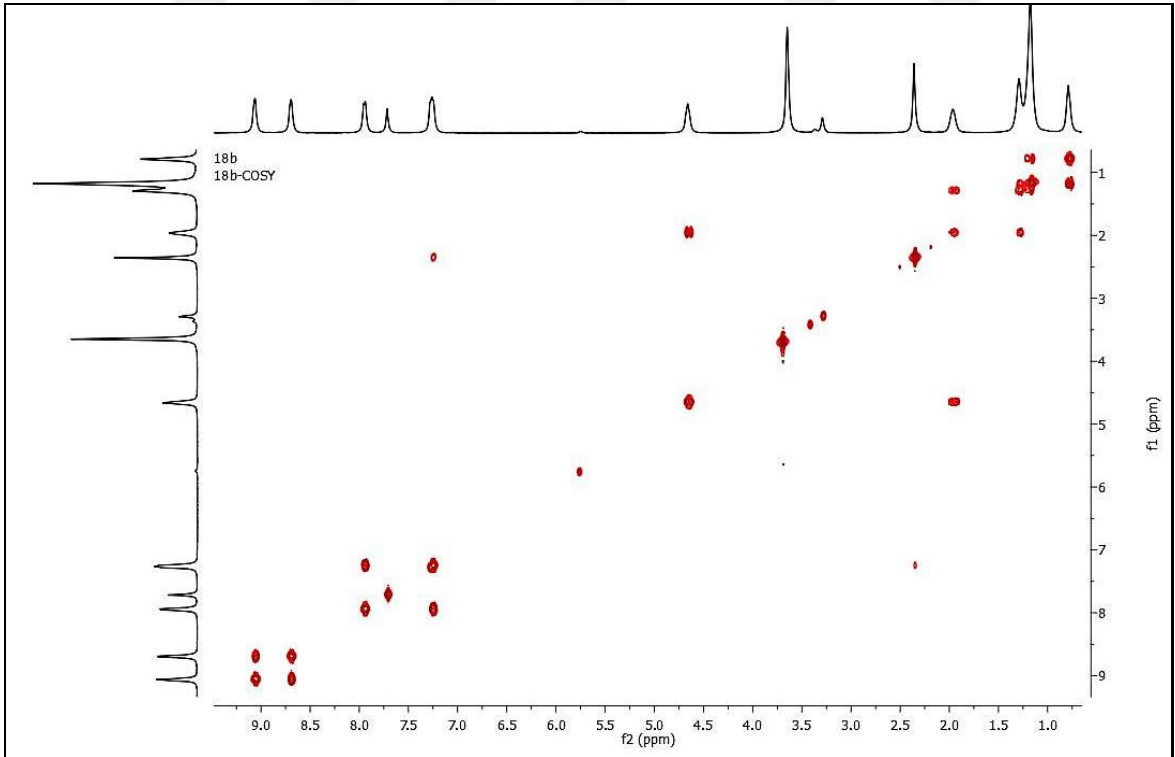


Şekil 171. **9b** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, ppm)

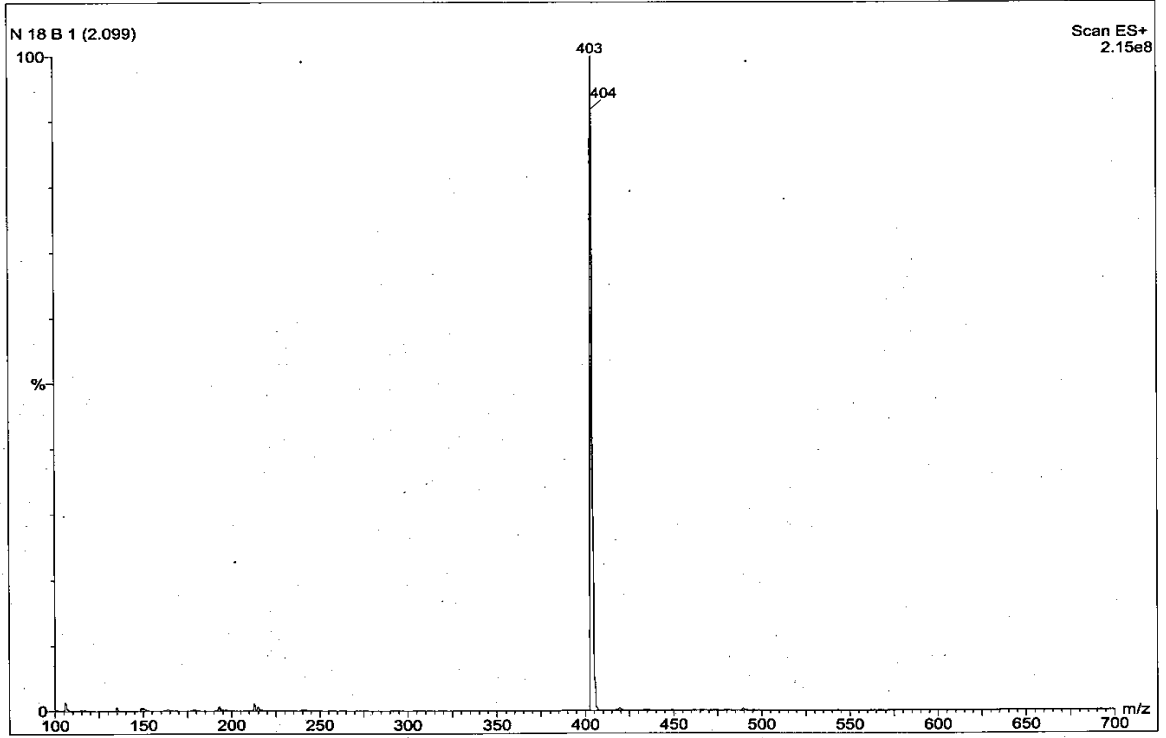




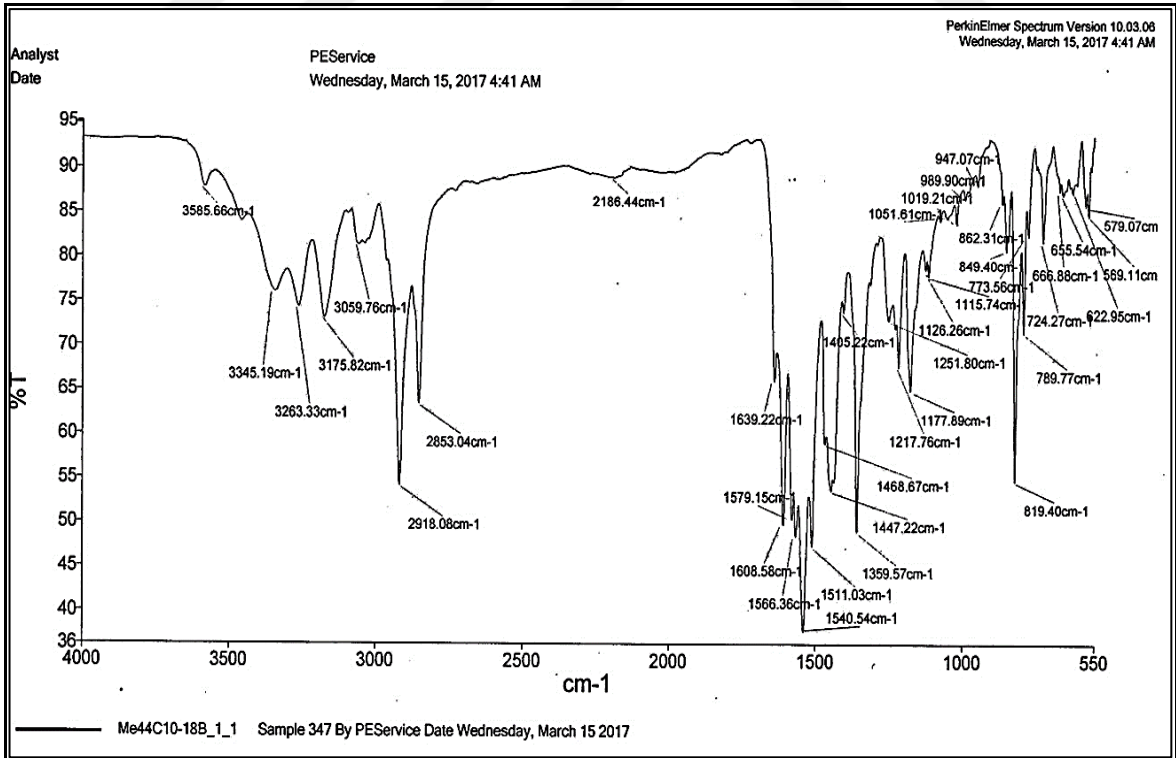
Şekil 172. **9b** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 173. **9b** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 174. **9b** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 175. **9b** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**9c** Bileşiği: 4-[2-amino-6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]-1-pentadekilpiridinyum bromür bileşiğine ait spektral datalar ve NMR spektrumları Şekil 176-179'da verilmiştir.

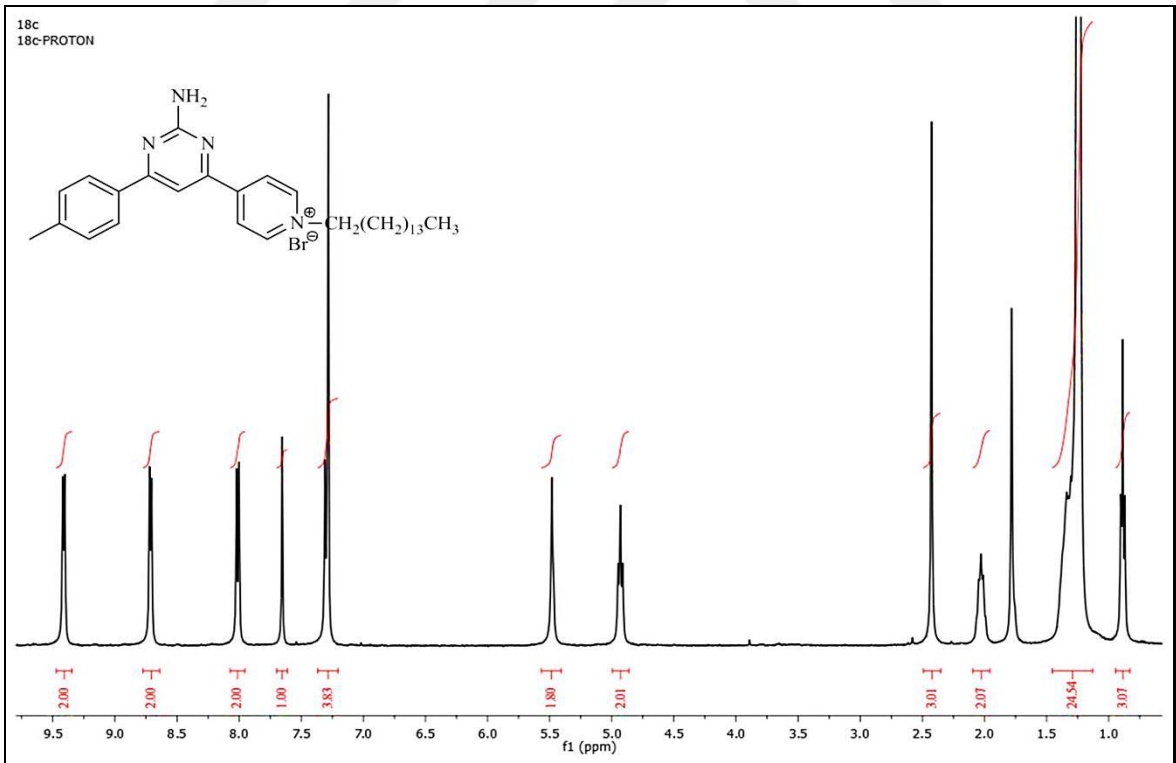
Verim (%): 50; Erime noktası (°C): 166-168; R<sub>f</sub>: 0.57 (Etil asetat-Metanol: 2:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3491, 3269, 3177, 2921, 2852, 1604, 1577, 1539, 1360, 819.

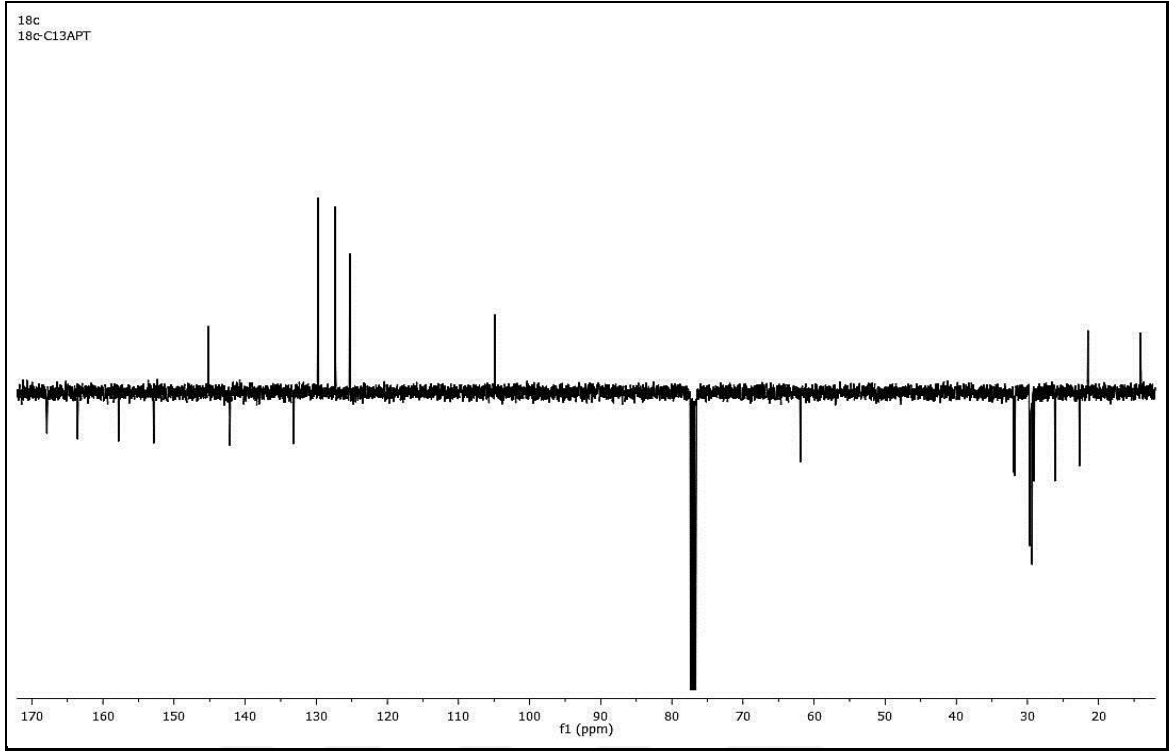
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.7 (s, 1H, H-5); δ= 8.0 (d, J=8.1 Hz, 2H, H-2'/6'); δ= 7.3 (bs, 2H, H-3'/5'); δ= 9.4 (d, J=6.5 Hz, 2H, H-2''/6''); δ= 8.7 (d, J=6.5 Hz, 2H, H-3''/5''); δ= 4.9 (t, J=7.3 Hz 2H, H-1'''); δ= 2.0 (m, 2H, H-2'''); δ= 1.4-1.2 (m, 24H, H-3'''-14'''); δ= 0.9 (t, J=6.5 Hz 3H, H-14'''); δ=5.5 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 167.9 (C-2), 163.6 (C-4), 104.9 (C-5), 157.8 (C-6), 133.2 (C-1'), 127.4 (C-2'/6'), 125.3 (C-3'/5'), 142.2 (C-4'), 152.9 (C-1''), 145.2 (C-2''/6''), 129.6 (C-3''/5''), 61.9 (C-1'''), 31.9 (C-2'''), 31.80, 29.69, 29.67, 29.65, 29.63, 29.60, 29.58, 29.48, 29.35, 29.05, 26.15, 22.69 (C-3'''-14'''), 14.1 (C-10'''), 21.5 (-CH<sub>3</sub>).

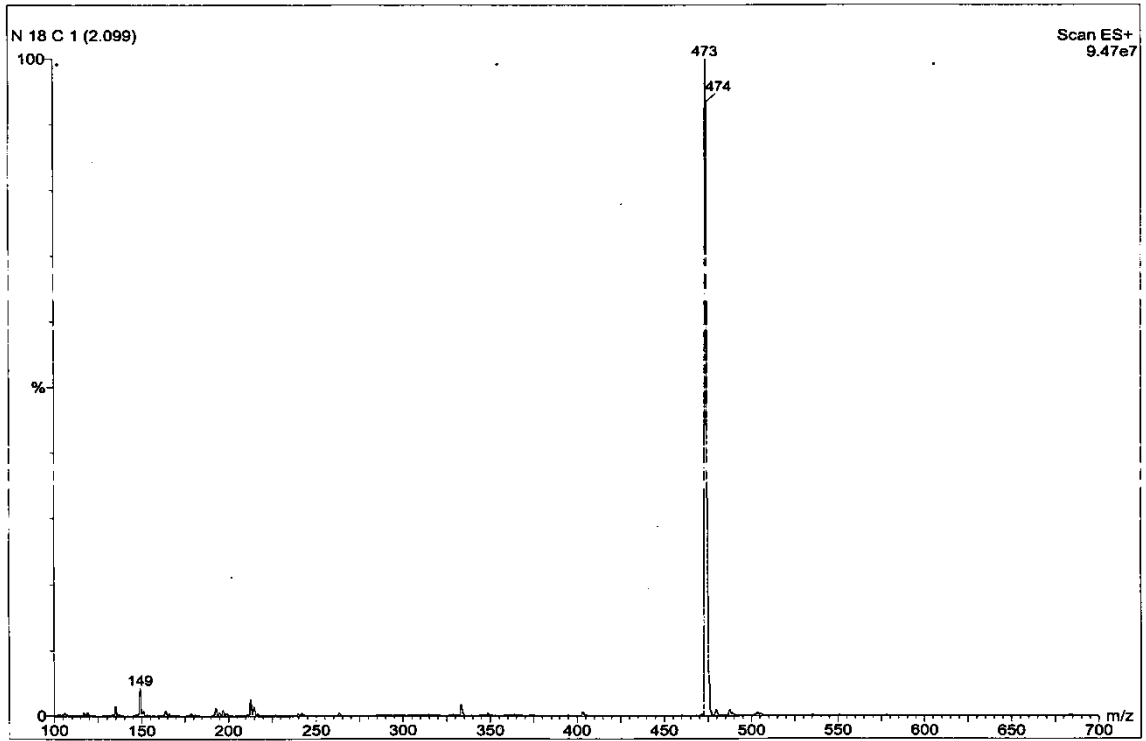
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): MA:[552(<sup>79</sup>Br)/554(<sup>81</sup>Br)], 473 (100) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 474 (95) [M-<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br+1]<sup>+</sup>.



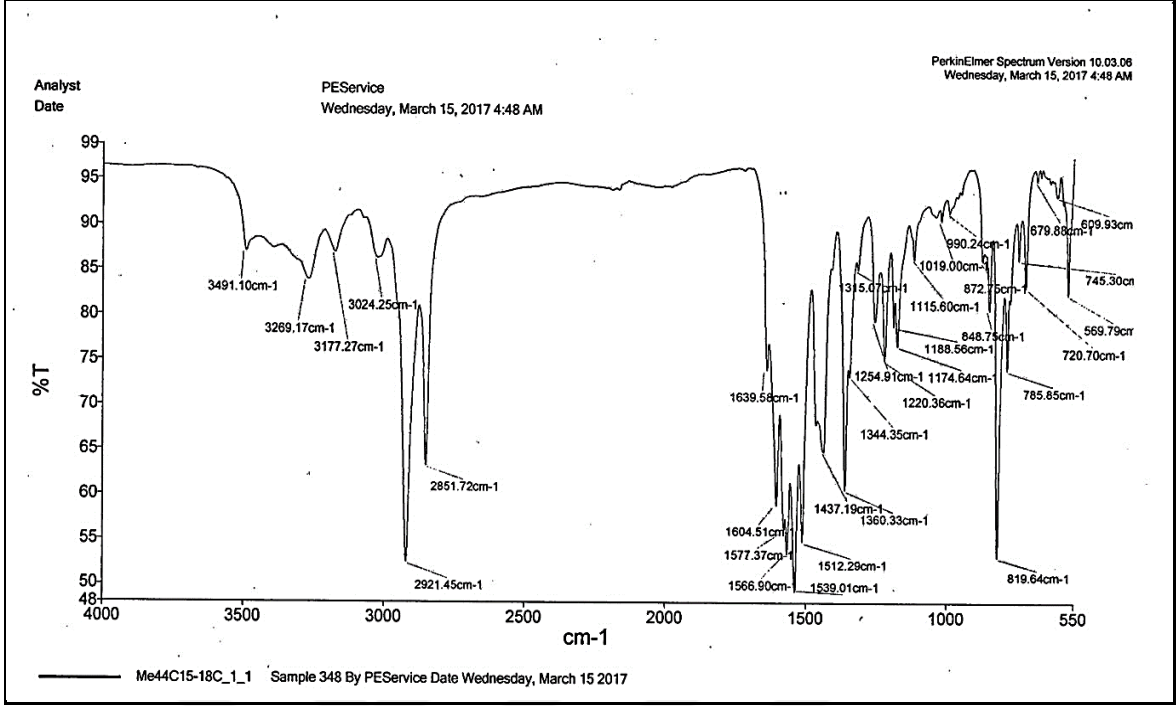
Şekil 176. **9c** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 177. **9c** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 178. **9c** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 179. 9c Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**10** Nolu Bileşik: *N*-[4-(2-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 180-184'de verilmiştir.

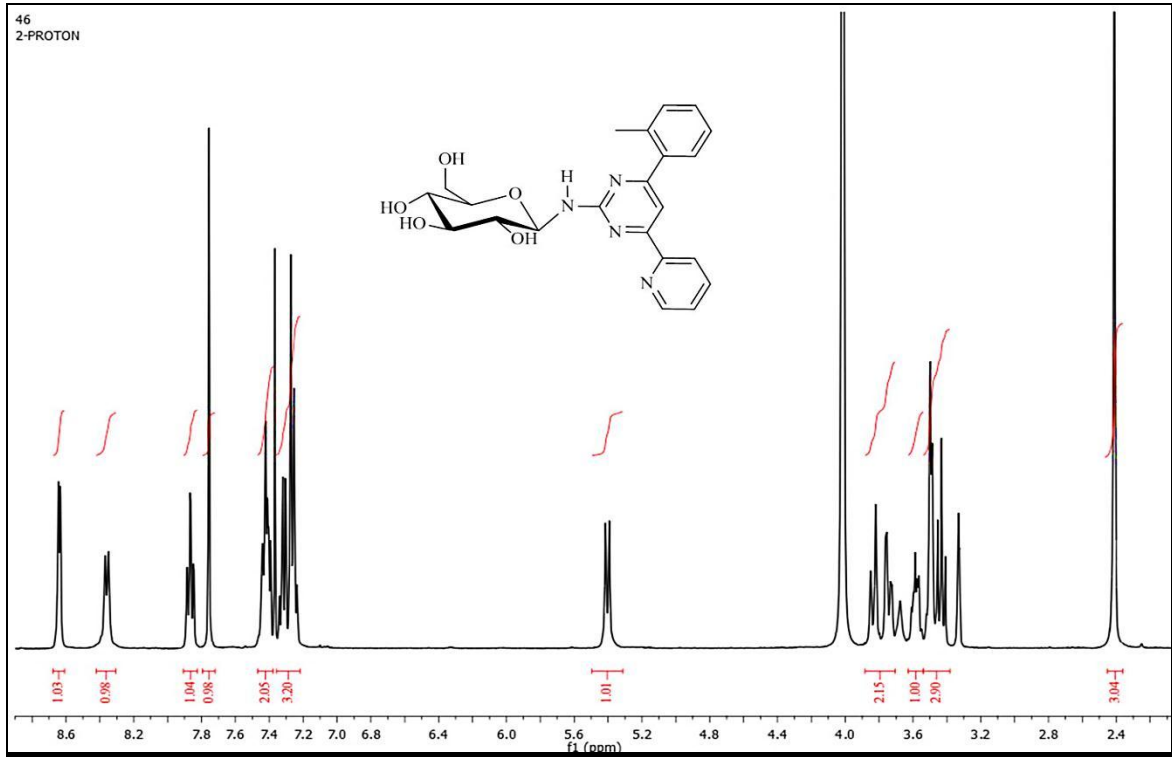
Verim (%): 58; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 106-108;  $R_f$ : 0.67 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 2901, 1582, 1536, 1364, 1079, 1022, 806.

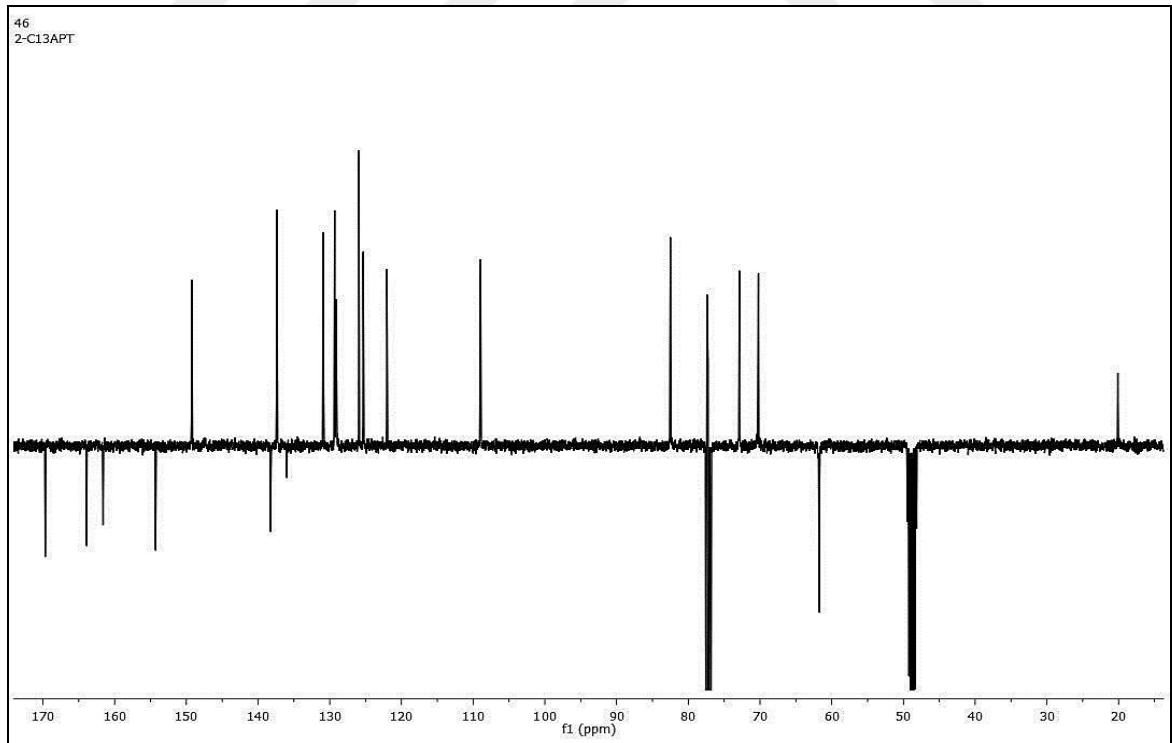
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.8$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.3-7.4$  (m, 3H, H-3'/H-4'/H-5');  $\delta=7.5$  (d,  $J=6.8$  Hz, 1H, H-6');  $\delta=8.7$  (d,  $J=4.0$  Hz, 1H, H-3'');  $\delta=7.5$  (t,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta=7.9$  (t,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-5'');  $\delta=8.5$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=5.4$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=3.4-3.6$  (m, 3H, H-2'''/H-3'''/H-4''');  $\delta=3.6$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=3.9$  (d,  $J=11.8$ , 1H, H-6a''');  $\delta=3.7$  (dd,  $J=11.8/4.8$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 169.7 (C-2), 163.9 (C-4), 109.0 (C-5), 154.3 (C-6), 136.0 (C-1'), 138.3 (C-2'), 130.9 (C-3'), 129.3 (C-4'), 129.1 (C-5'), 125.9 (C-6'), 161.6 (C-1''), 149.2 (C-3''), 125.3 (C-4''), 137.4 (C-5''), 122.0 (C-6''), 82.5 (C-1'''), 70.2 (C-2'''), 77.4 (C-3'''), 72.9 (C-4'''), 77.2 (C-5'''), 61.8 (C-6'''), 20.1 (- $\text{CH}_3$ ).

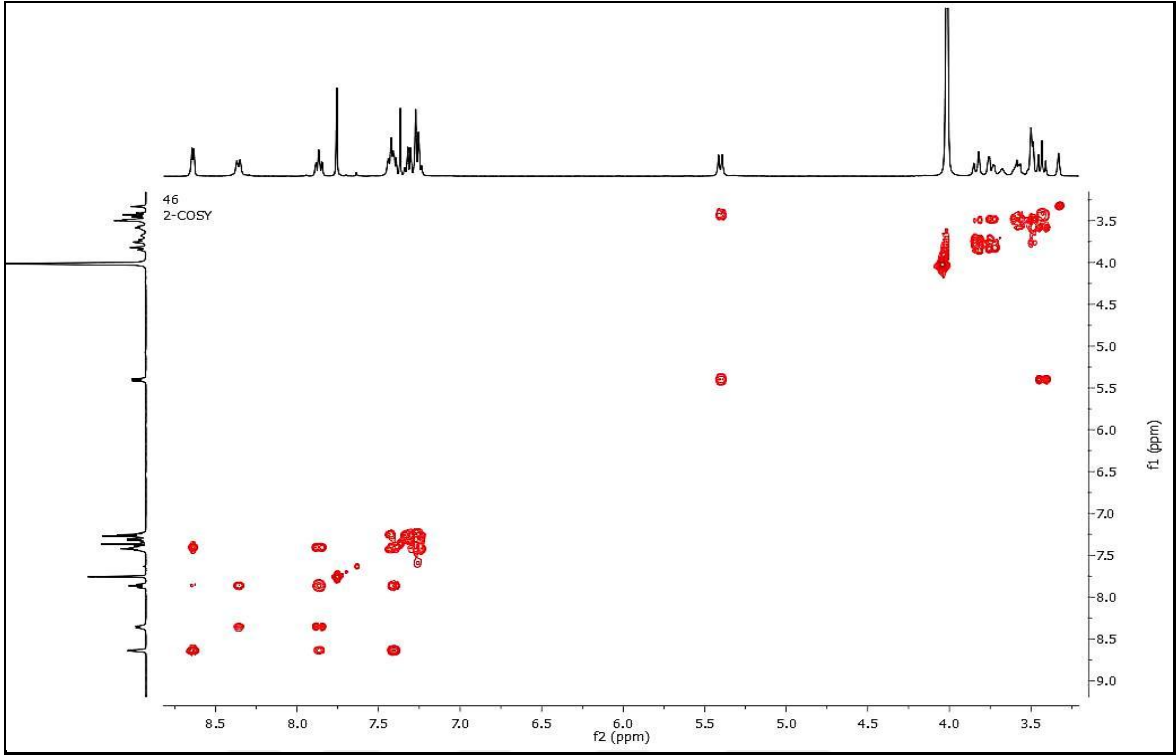
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 157 (77)  $[\text{M}-(\text{metilfenil}+\text{NH-glikopiranozil})+2]^+$ , 263 (100)  $[\text{M-glikopiranozil}]+2]^+$ , 425 (18)  $[\text{M}+1]^+$ , 447 (22)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



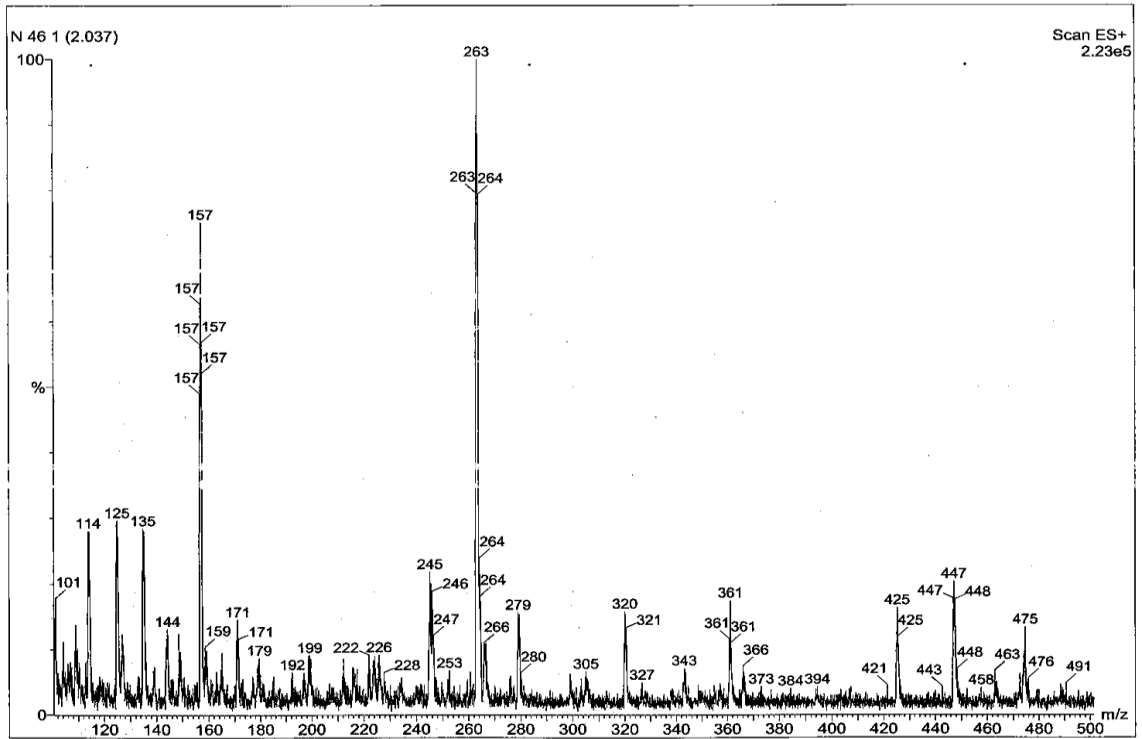
Şekil 180. **10** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



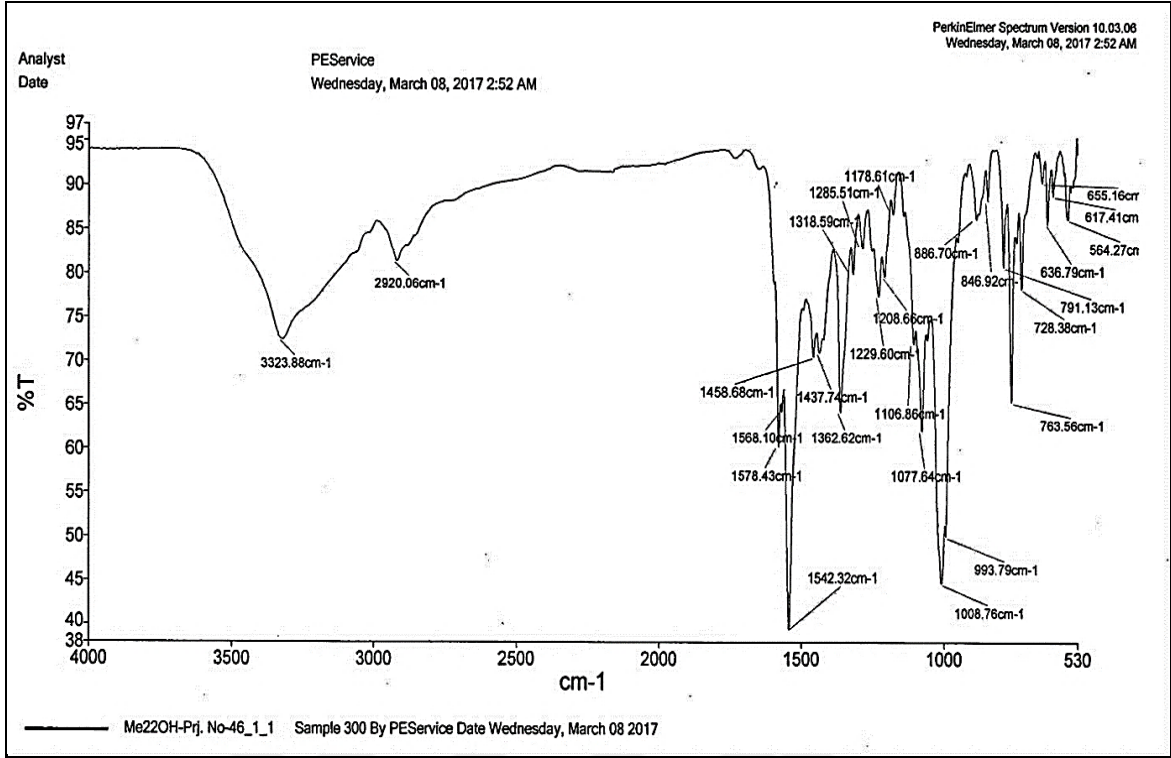
Şekil 181. **10** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 182. **10** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 183. **10** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 184. 10 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**11 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(2-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 185-188'de verilmiştir.

Verim (%): 61; Erime noktası (°C): 160-162;  $R_f$ : 0.78 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

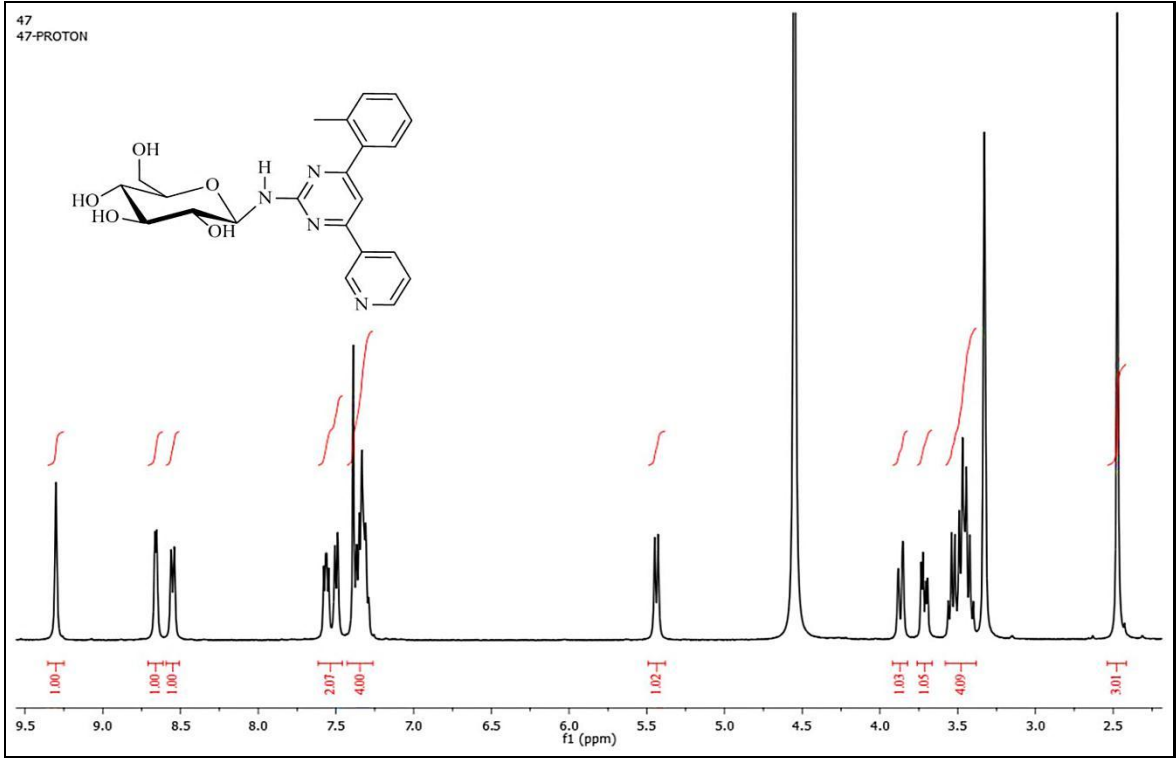
FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3273, 2921, 1582, 1550, 1358, 1079, 1013, 766.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.4$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-3');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-4');  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-5');  $\delta=7.5$  (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-6');  $\delta=9.3$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta=8.7$  (d,  $J=4.0$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta=7.6$  (t,  $J=6.5$  Hz, 1H, H-5'');  $\delta=8.6$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=5.4$  (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,  $J=11.8$ , 1H, H-6a''');  $\delta=3.7$  (dd,  $J=11.9/4.8$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

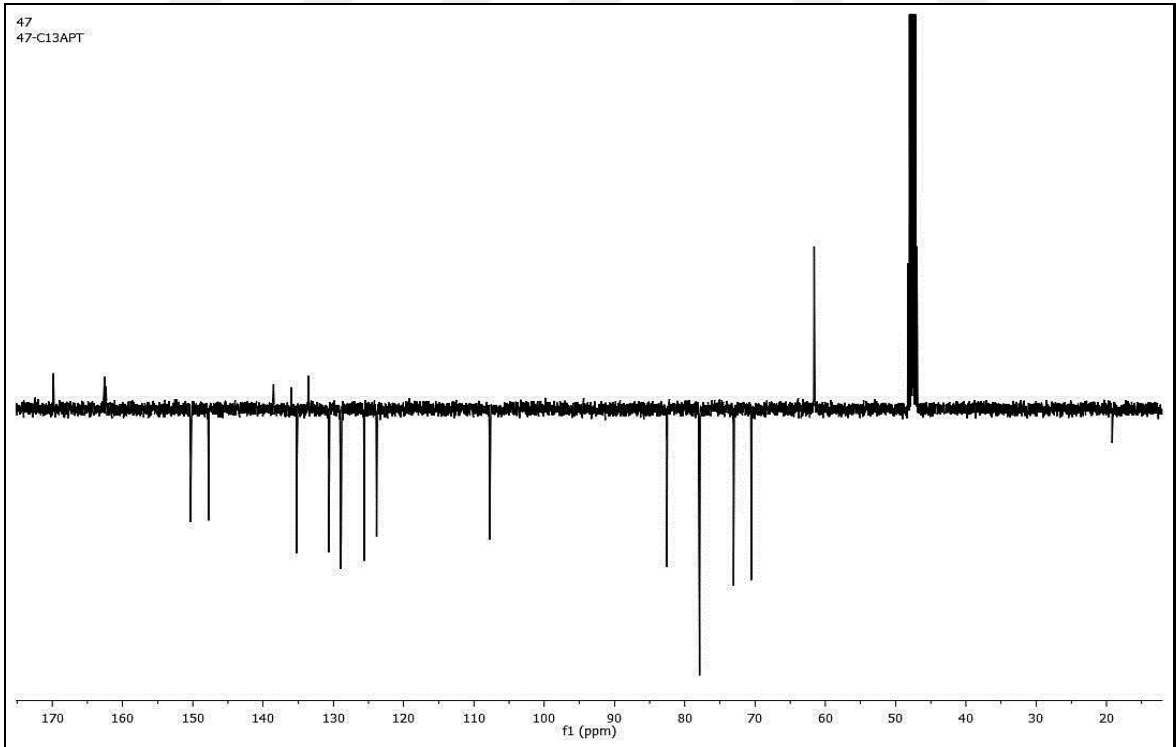
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 166.6 (C-2), 162.8 (C-4), 104.1 (C-5), 162.3 (C-6), 136.0 (C-1'), 138.5 (C-2'), 130.6 (C-3'), 129.0 (C-4'), 128.9 (C-5'), 125.6 (C-6'), 133.6 (C-1''), 150.3 (C-2''), 147.8 (C-4''), 123.9 (C-5''), 135.2 (C-6''), 82.5 (C-1'''), 70.6 (C-2'''), 77.9 (C-3'''), 73.1 (C-4'''), 77.9 (C-5'''), 61.6 (C-6'''), 19.2 ( $-\text{CH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 425 (100)  $[\text{M}+1]^+$ , 426 (88)  $[\text{M}+2]^+$ .

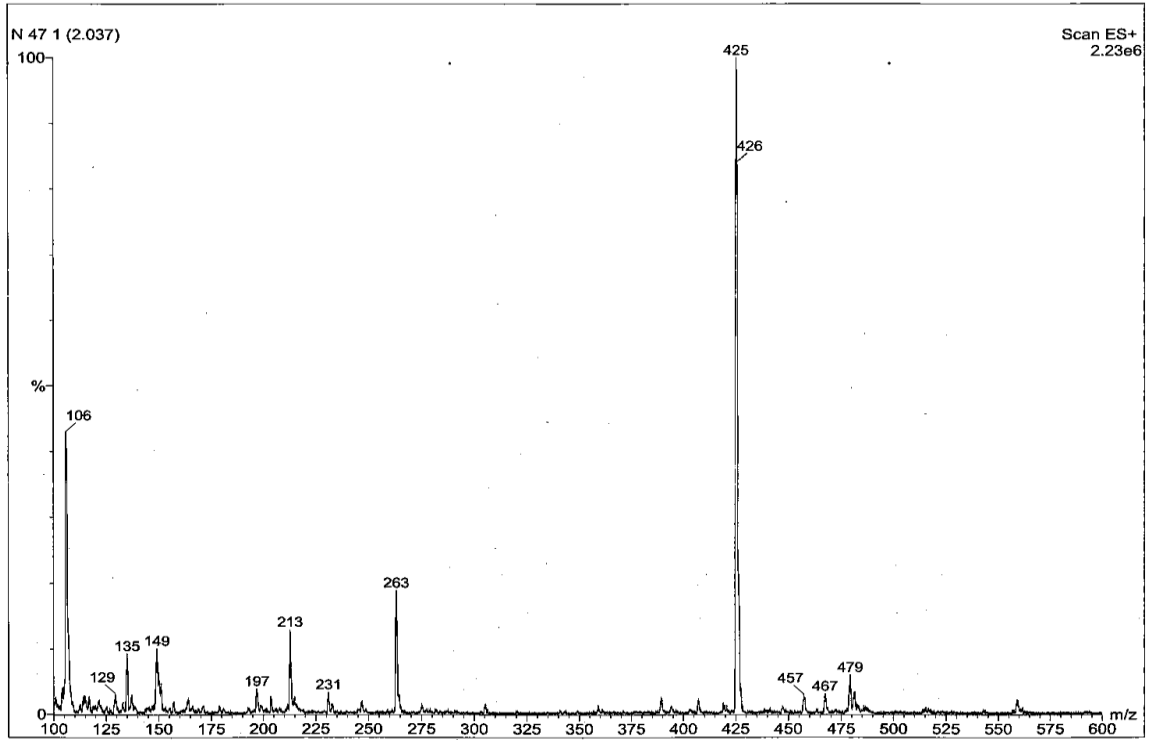




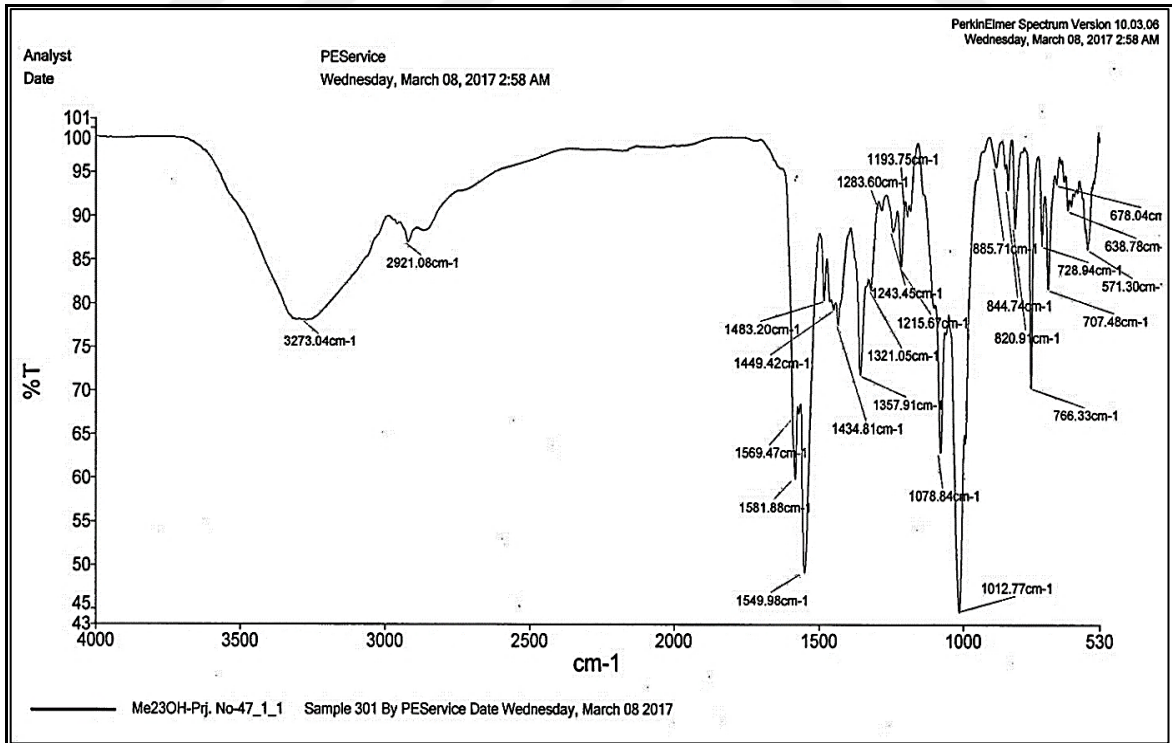
Şekil 185. **11** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 186. **11** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 187. **11** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 188. **11** Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**12** Nolu Bileşik: *N*-[4-(2-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 189-192'de verilmiştir.

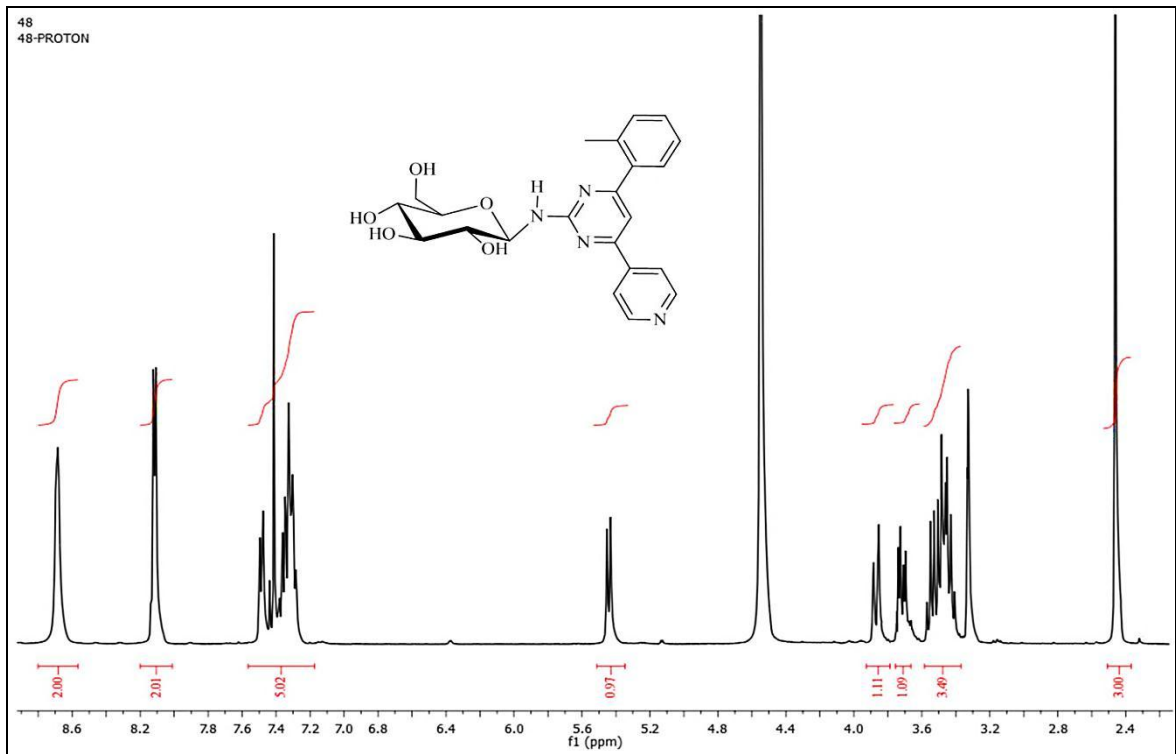
Verim (%): 73; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 144-146;  $R_f$ : 0.78 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3304, 2911, 1579, 1538, 1359, 1245, 1076, 1015, 826, 766.

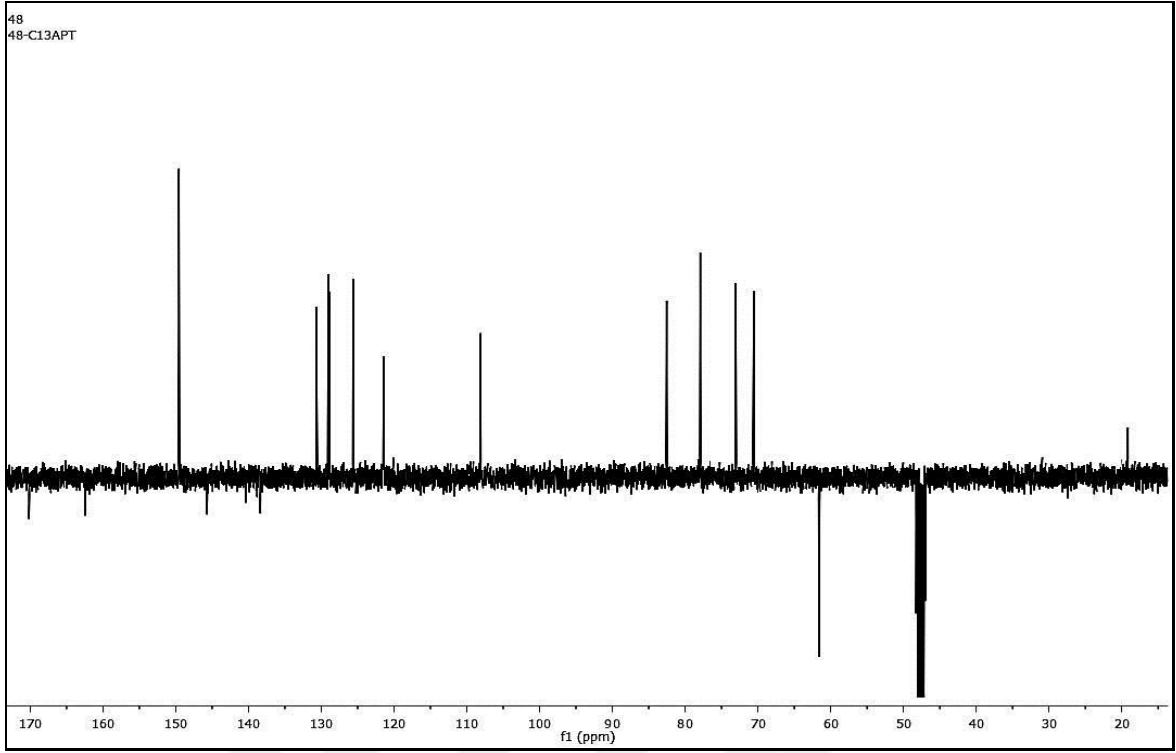
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.4$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-3');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-4');  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-5');  $\delta=7.5$  (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-6');  $\delta=8.1$  (d,  $J=6.0$  Hz, 1H, H-2'');  $\delta=8.7$  (bs, 1H, H-3'');  $\delta=8.7$  (bs, 1H, H-5'');  $\delta=8.1$  (d,  $J=6.0$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=5.4$  (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,  $J=11.9$ , 1H, H-6a''');  $\delta=3.7$  (dd,  $J=11.9/5.0$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 170.2 (C-2), 162.5 (C-4), 108.1 (C-5), 162.4 (C-6), 138.4 (C-1'), 145.7 (C-2'), 130.7 (C-3'), 129.1 (C-4'), 128.9 (C-5'), 125.6 (C-6'), 140.3 (C-1''), 121.4 (C-2''), 145.7 (C-3''), 145.7 (C-5''), 121.4 (C-6''), 82.5 (C-1'''), 70.6 (C-2'''), 77.9 (C-3'''), 73.0 (C-4'''), 77.9 (C-5'''), 61.6 (C-6'''), 19.2 ( $-\text{CH}_3$ ).

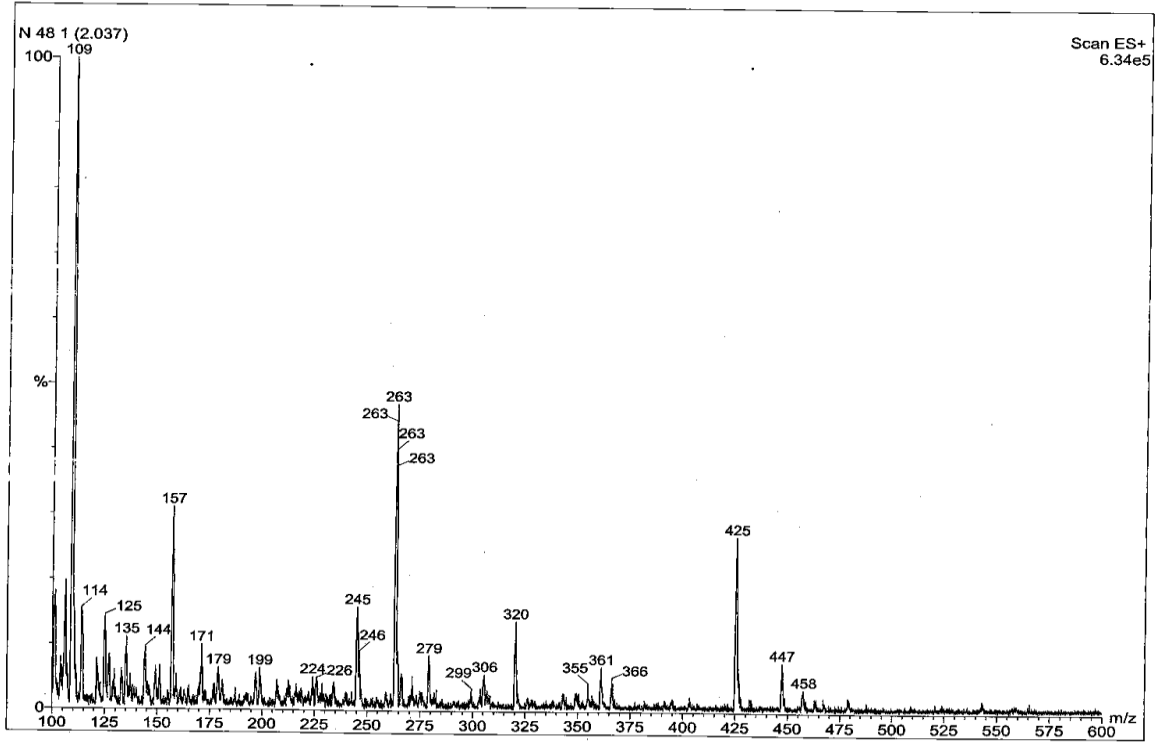
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 109 (100) [metilfenil+ $\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ , 263 (50) [M-glikopiranozil+2] $^+$ , 425 (30) [M+1] $^+$ .



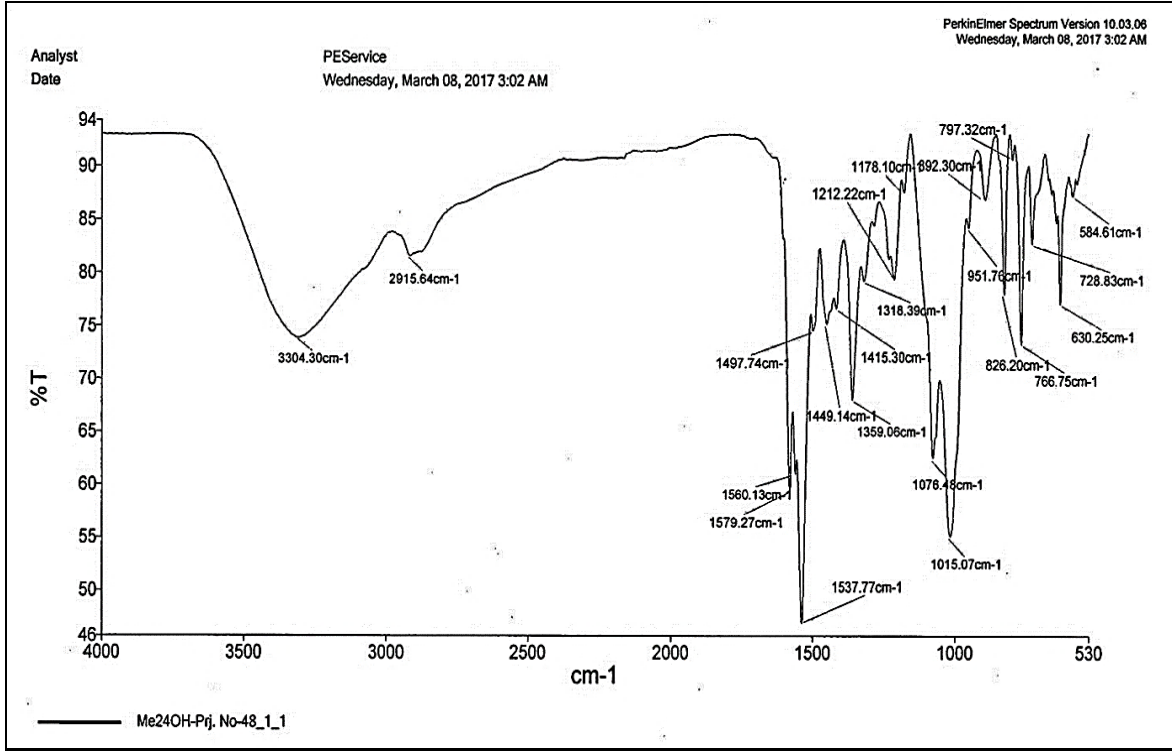
Şekil 189. **12** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 190. **12** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 191. **12** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 192. 12 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**13** Nolu Bileşik: *N*-[4-(3-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 193-197'de verilmiştir.

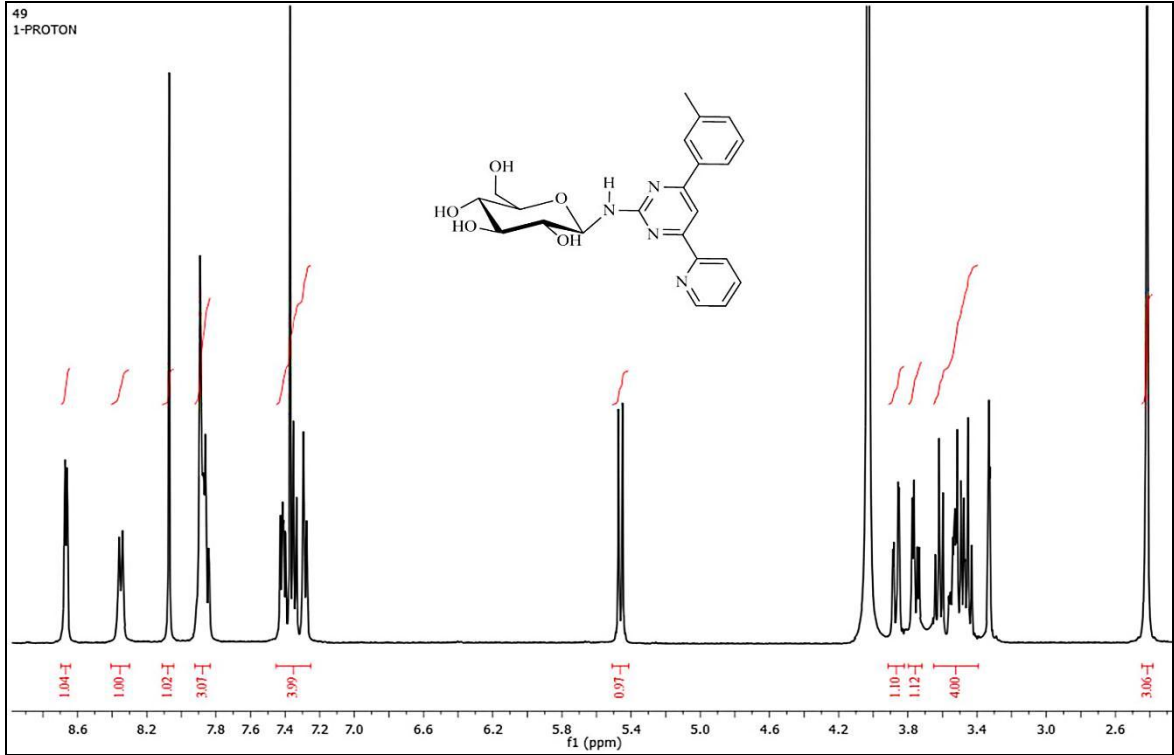
Verim (%): 80; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 136-138;  $R_f$ : 0.78 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3317, 2920, 1573, 1544, 1437, 1358, 1079, 1012, 778.

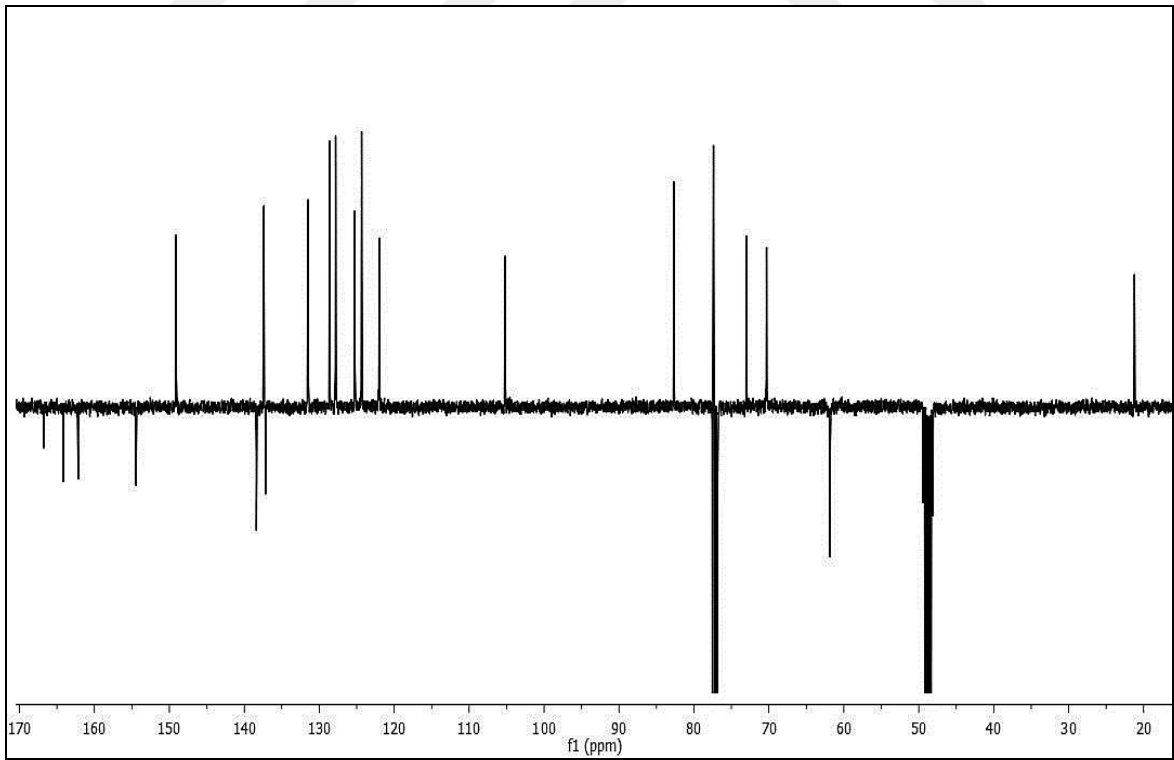
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=8.1$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.9$  (s, 1H, H-2');  $\delta=7.3$  (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-4');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-5'');  $\delta=7.9$  (m, 1H, H-6');  $\delta=8.7$  (d,  $J=4.0$  Hz, 1H, H-3'');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-4'');  $\delta=7.9$  (m, 1H, H-5'');  $\delta=8.4$  (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=5.5$  (d,  $J=9.0$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=3.4-3.7$  (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/H-5''');  $\delta=3.9$  (dd,  $J=12.0/2.3$ , 1H, H-6a''');  $\delta=3.8$  (dd,  $J=12.1/4.5$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 166.7 (C-2), 138.4 (C-4), 105.2 (C-5), 162.2 (C-6), 137.2 (C-1'), 131.5 (C-2'), 154.4 (C-3'), 127.8 (C-4'), 126.6 (C-5'), 125.3 (C-6'), 164.2 (C-1''), 149.1 (C-3''), 124.4 (C-4''), 137.4 (C-5''), 121.9 (C-6''), 82.6 (C-1'''), 70.3 (C-2'''), 77.5 (C-3'''), 73.0 (C-4'''), 77.4 (C-5'''), 61.9 (C-6'''), 21.2 ( $-\text{CH}_3$ ).

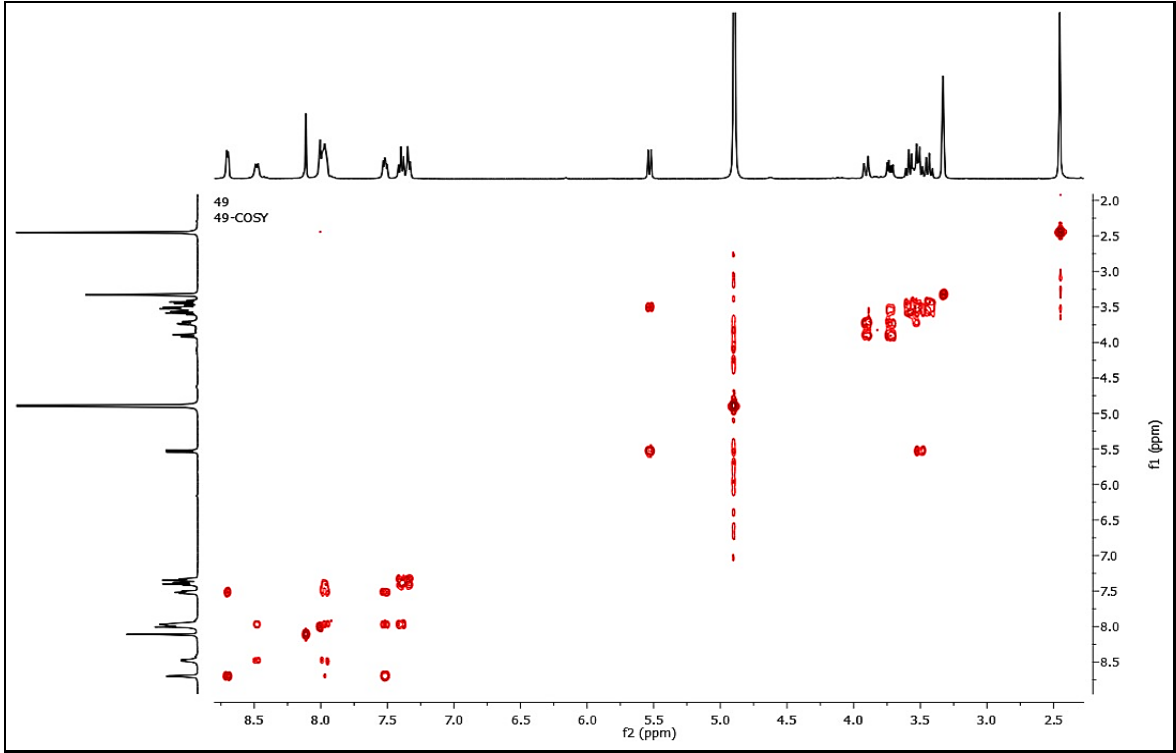
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 425 (65)  $[\text{M}+1]^+$ .



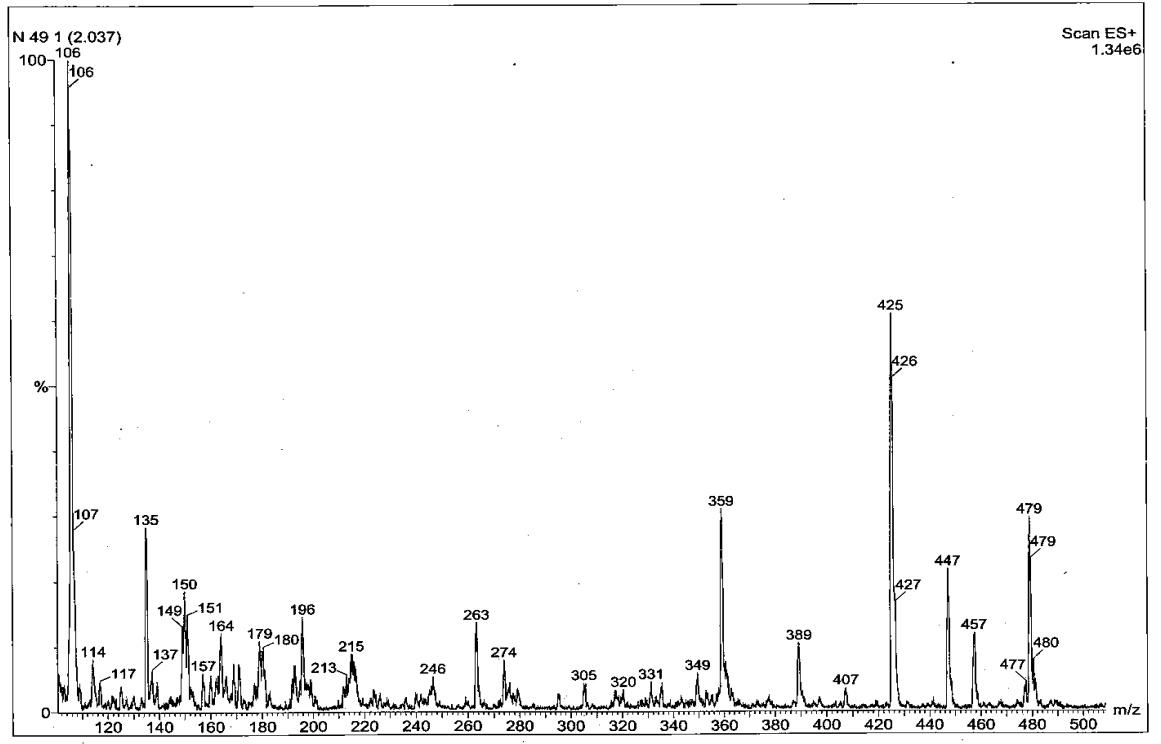
Şekil 193. **13** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



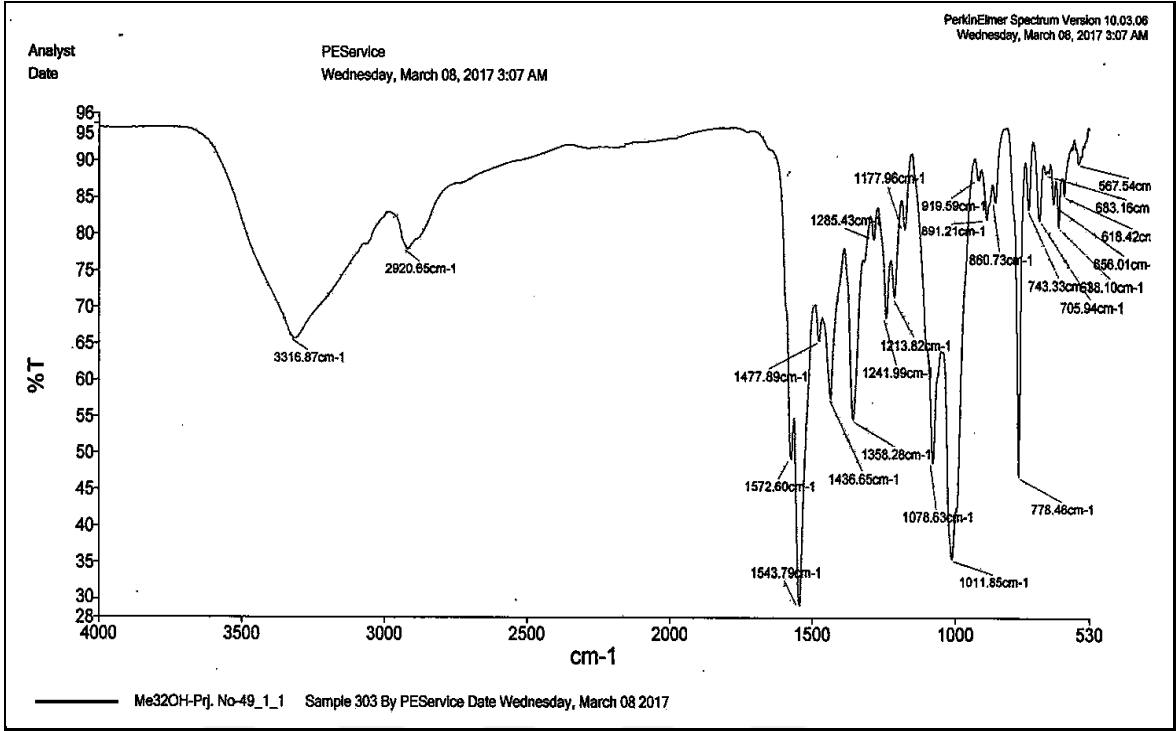
Şekil 194. **13** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 195. **13** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 196. **13** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 197. 13 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**14** Nolu Bileşik: *N*-[4-(3-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 198-202'de verilmiştir.

Verim (%): 81; Erime noktası (°C): 152-154;  $R_f$ : 0.81 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

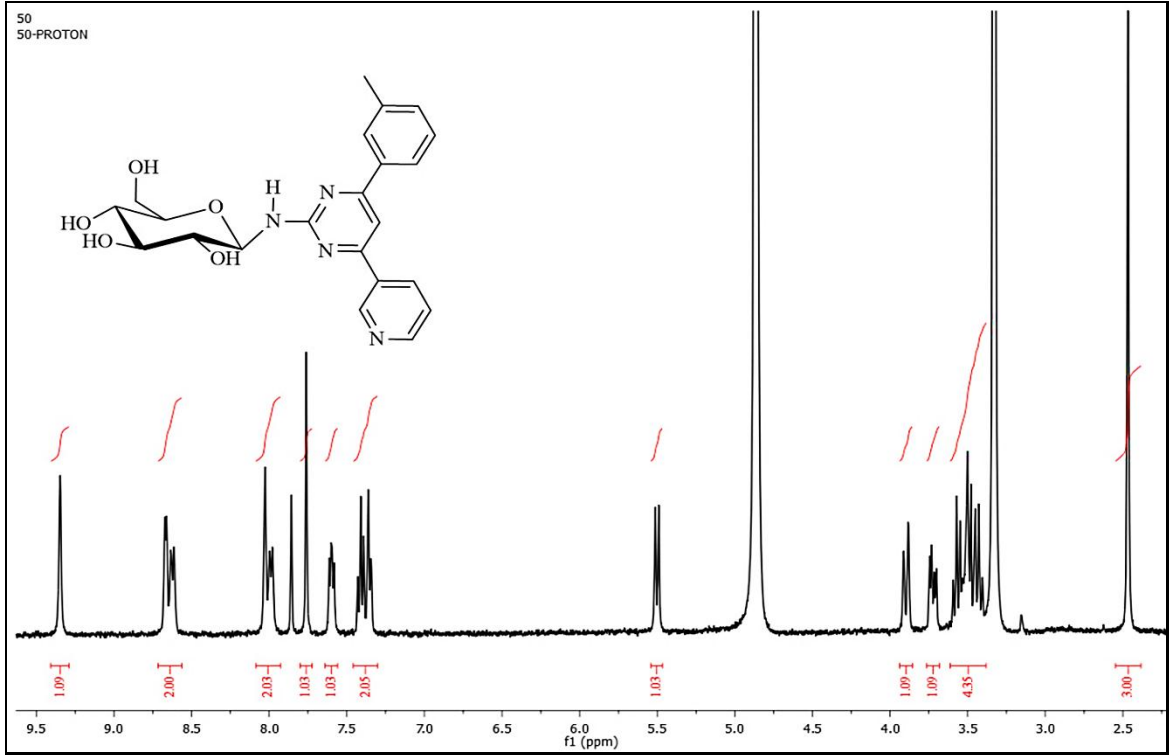
FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3312, 2900, 1579, 1545, 1355, 1079, 1030, 786, 701.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=8.0$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.8$  (s, 1H, H-2');  $\delta=7.3$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-4');  $\delta=7.4$  (t,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-5');  $\delta=8.0$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-6');  $\delta=9.4$  (s, 1H, H-2'');  $\delta=8.7$  (d,  $J=4.8$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta=7.6$  (dd,  $J=8.0/4.0$  Hz 1H, H-5'');  $\delta=8.6$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=5.5$  (d,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=3.4-3.6$  (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/H-5''');  $\delta=3.9$  (d,  $J=12.0$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=3.7$  (dd,  $J=12.0/4.0$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

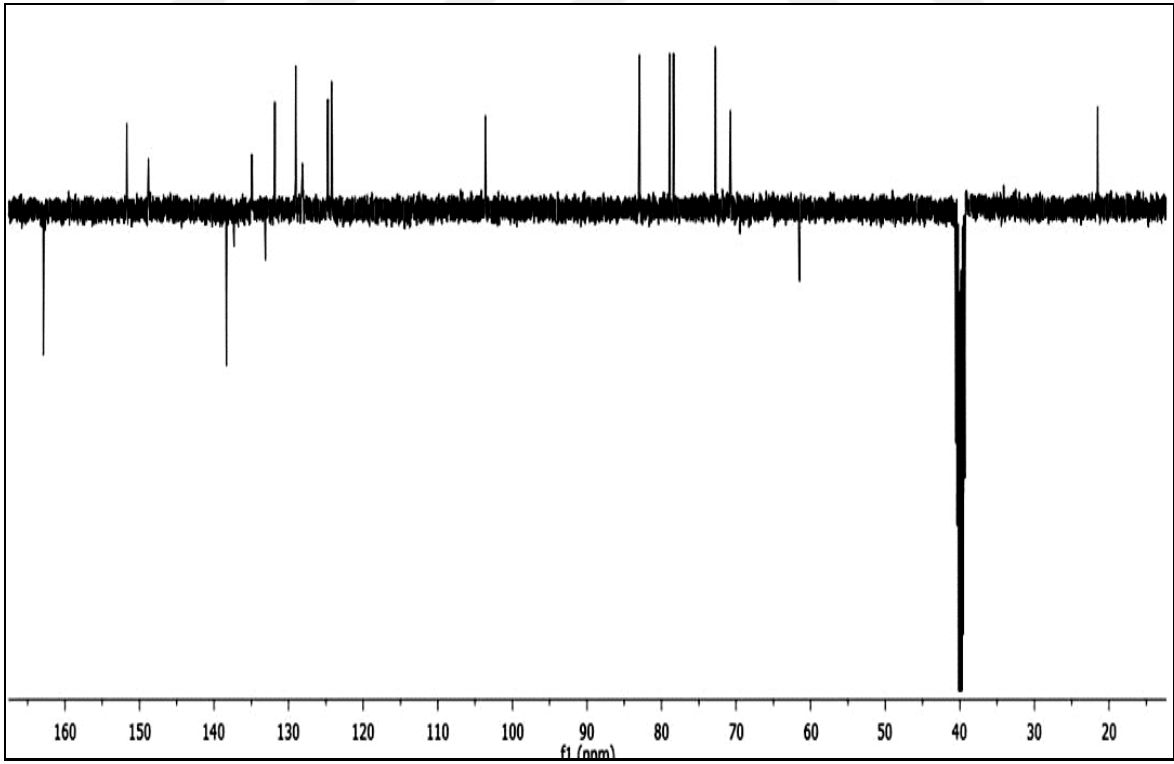
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 169.2 (C-2), 139.0 (C-4), 105.0 (C-5), 169.2 (C-6), 138.1 (C-1'), 136.1 (C-2'), 139.0 (C-3'), 129.8 (C-4'), 131.2 (C-5'), 126.2 (C-6'), 135.0 (C-1''), 153.2 (C-2''), 150.2 (C-4''), 126.0 (C-5''), 133.3 (C-6''), 82.6 (C-1'''), 70.4 (C-2'''), 78.1 (C-3'''), 72.2 (C-4'''), 77.8 (C-5'''), 61.0 (C-6'''), 20.9 ( $-\text{CH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 213 (100) [ $\text{M}-(\text{metilfenil}+\text{piridinil}+\text{CH}_2\text{-OH}+3\text{OH})+1$ ] $^+$ , 426 (25) [ $\text{M}+2$ ] $^+$ .

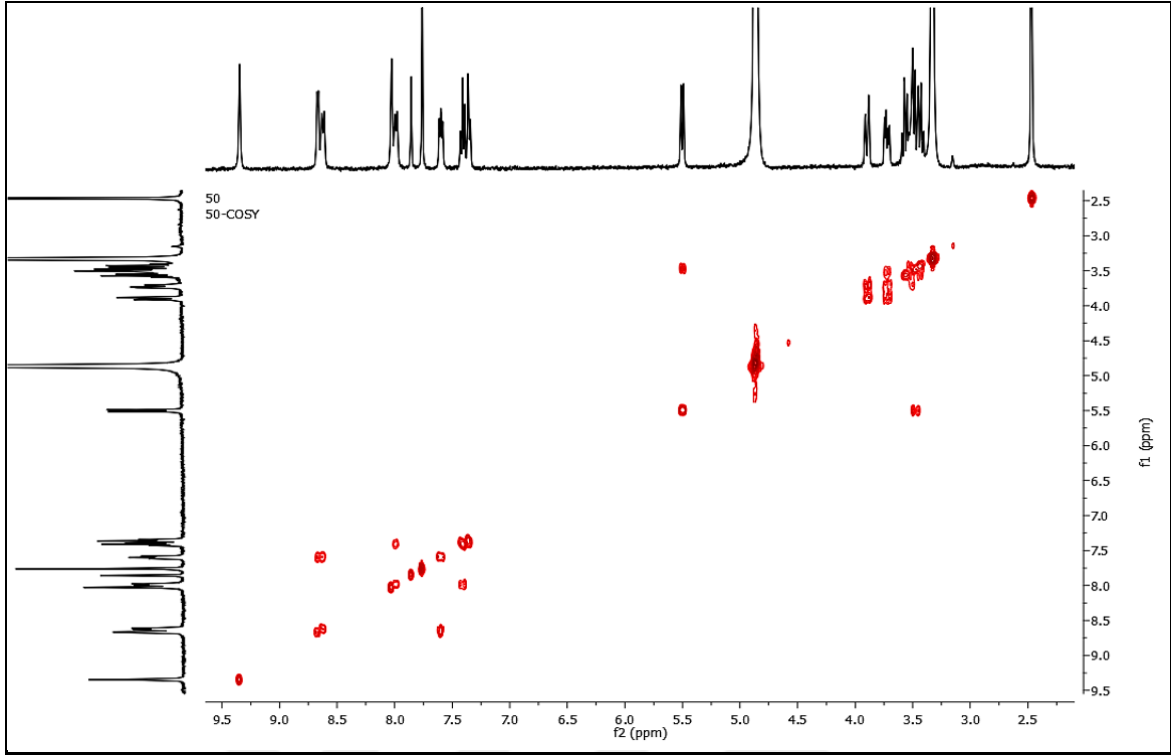




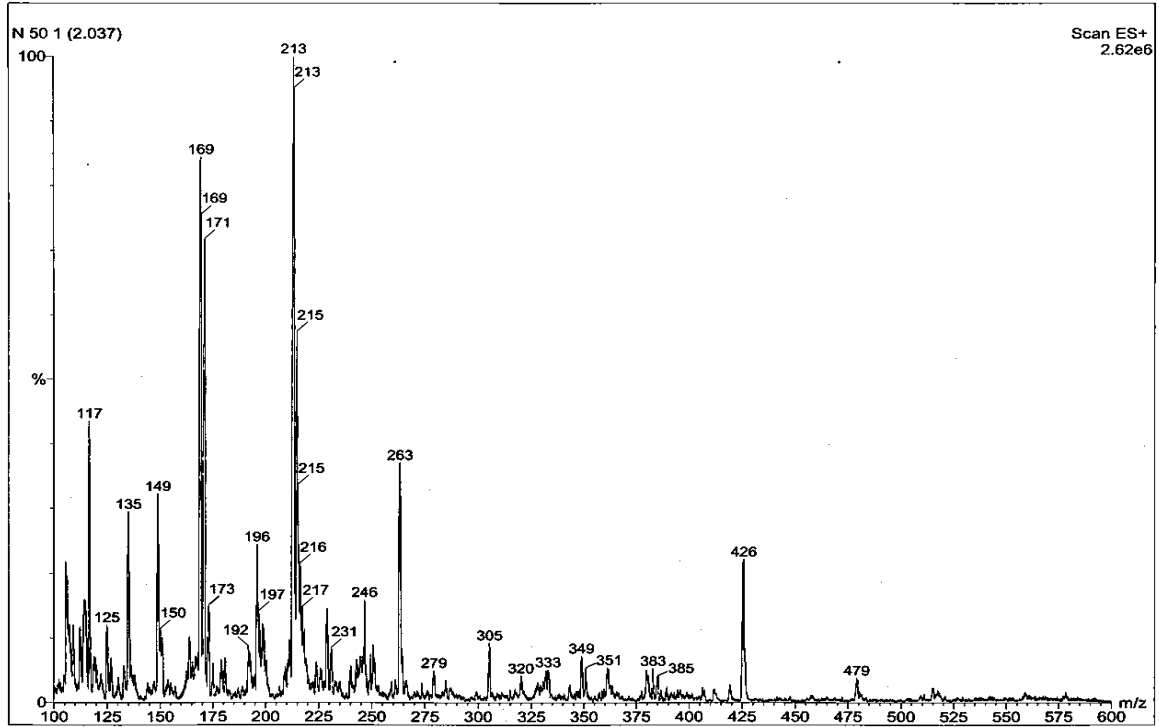
Şekil 198. **14** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



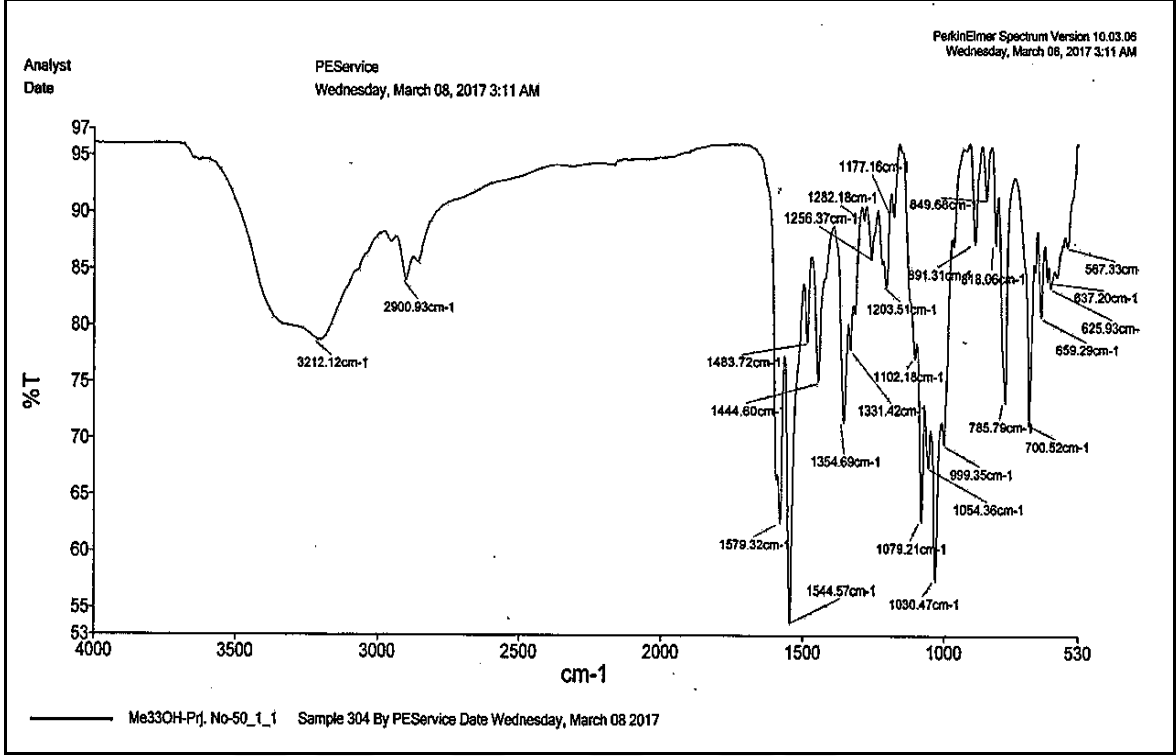
Şekil 199. **14** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm)



Şekil 200. 14 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 201. 14 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 202. 14 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**15** Nolu Bileşik: *N*-[4-(3-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 203-207'de verilmiştir.

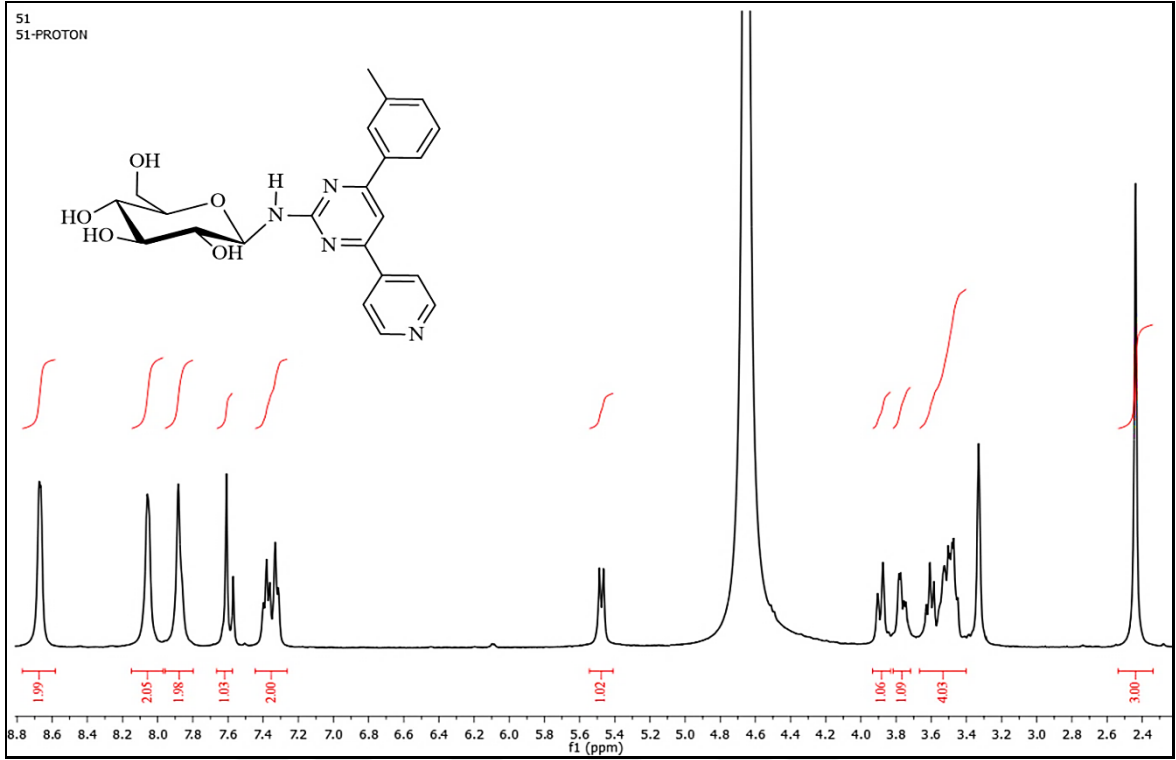
Verim (%): 59; Erime noktası (°C): 160-162;  $R_f$ : 0.80 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3382, 2913, 1583, 1540, 1358, 1079, 1027, 780.

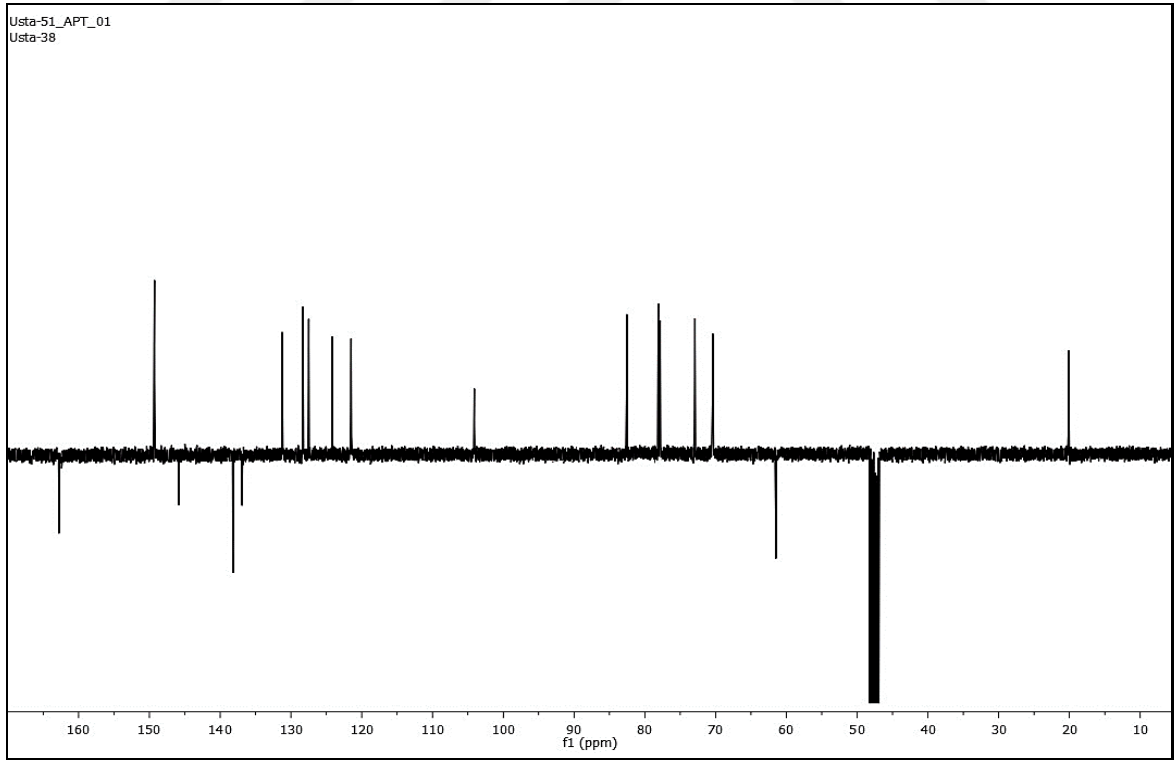
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.9$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-2');  $\delta=7.3$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-4');  $\delta=7.4$  (t,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-5'');  $\delta=7.9$  (bs, 1H, H-6');  $\delta=8.1$  (bs, 2H, H-2''/ H-6'');  $\delta=8.7$  (d,  $J=4.0$  Hz, 2H, H-3''/H-5'');  $\delta=5.5$  (d,  $J=12.0$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=3.4-3.6$  (m, 4H, H-2'''/ H-3'''/H-4'''/ H-5''');  $\delta=3.9$  (d,  $J=12.0$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=3.8$  (dd,  $J=12.0/4.0$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.4$  (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 166.9 (C-2), 161.0 (C-4), 104.1 (C-5), 145.9 (C-6), 136.9 (C-1'), 131.2 (C-2'), 162.3 (C-3'), 127.5 (C-4'), 128.3 (C-5'), 124.2 (C-6'), 138.2 (C-1''), 121.5 (C-2''), 149.3 (C-3''), 149.3 (C-5''), 121.5 (C-6''), 82.5 (C-1'''), 70.4 (C-2'''), 78.1 (C-3'''), 72.9 (C-4'''), 77.8 (C-5'''), 61.5 (C-6'''), 20.1 (- $\text{CH}_3$ ).

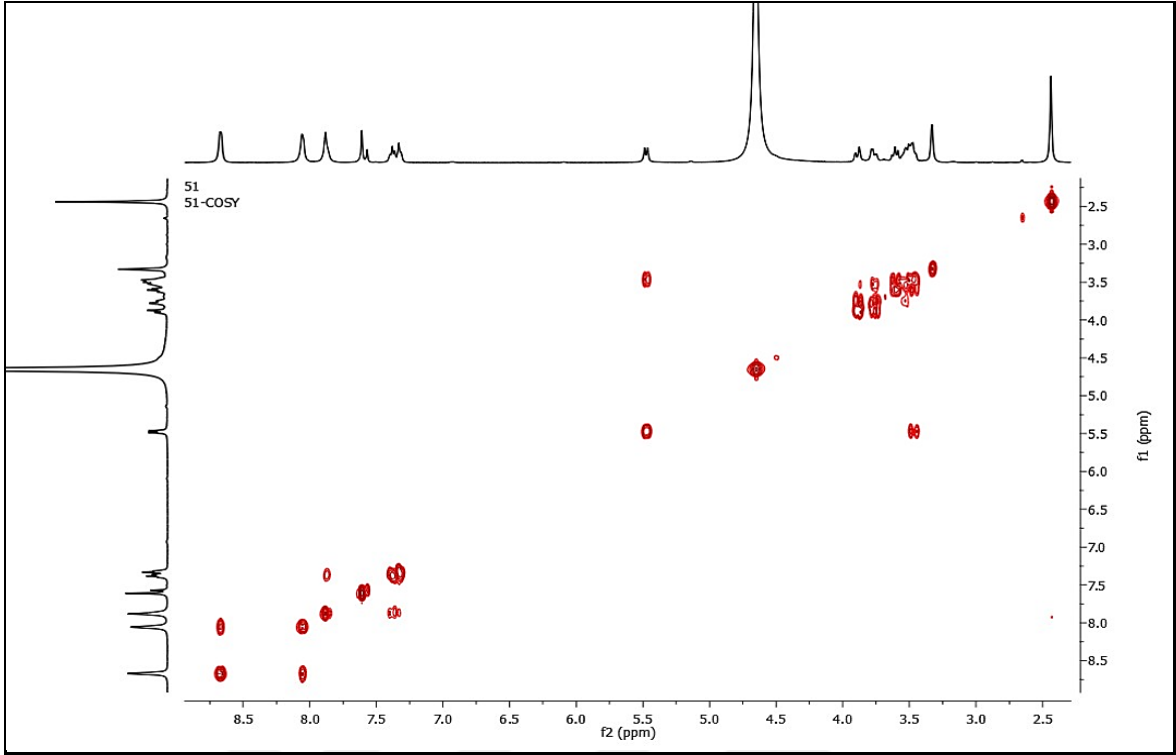
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 425 (100)  $[\text{M}+1]^+$ .



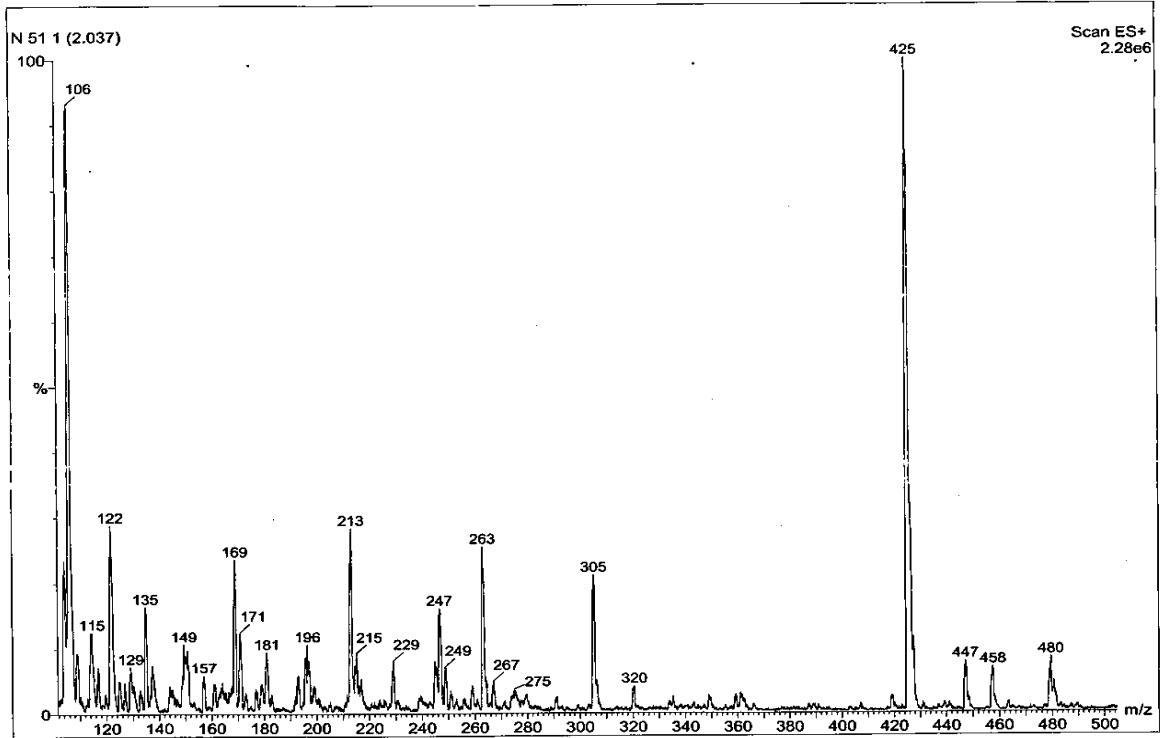
Şekil 203. **15** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



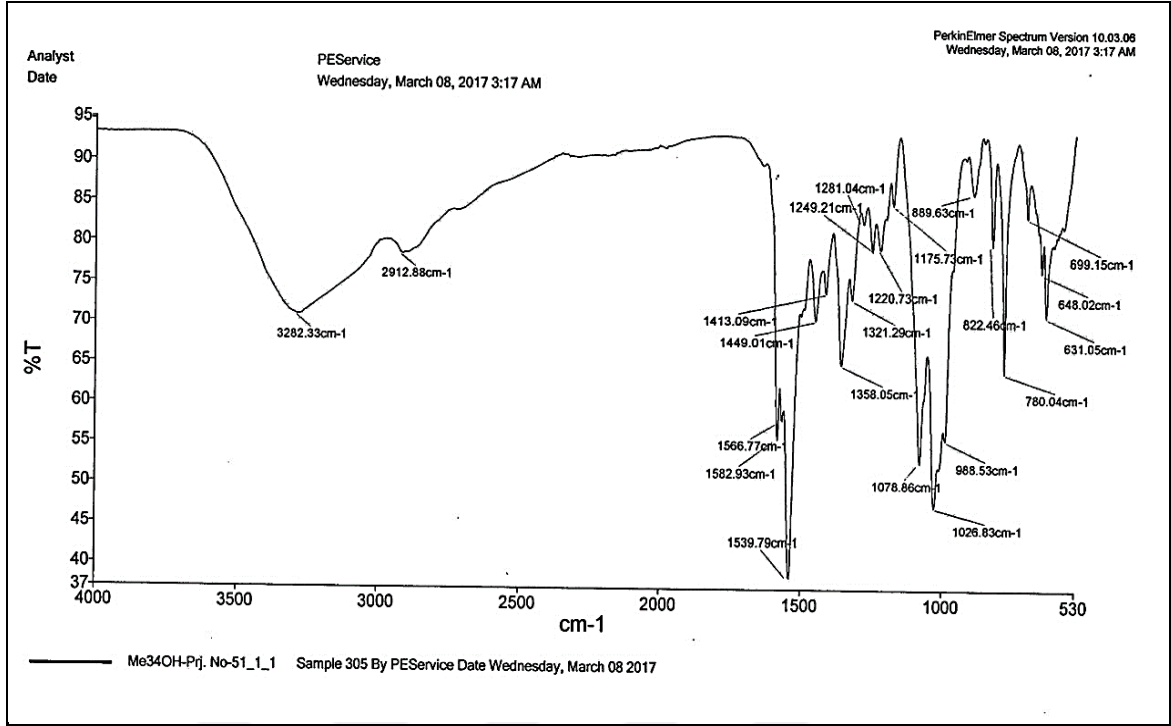
Şekil 204. **15** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 205. 15 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 206. 15 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 207. 15 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**16 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(4-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 208-212'de verilmiştir.

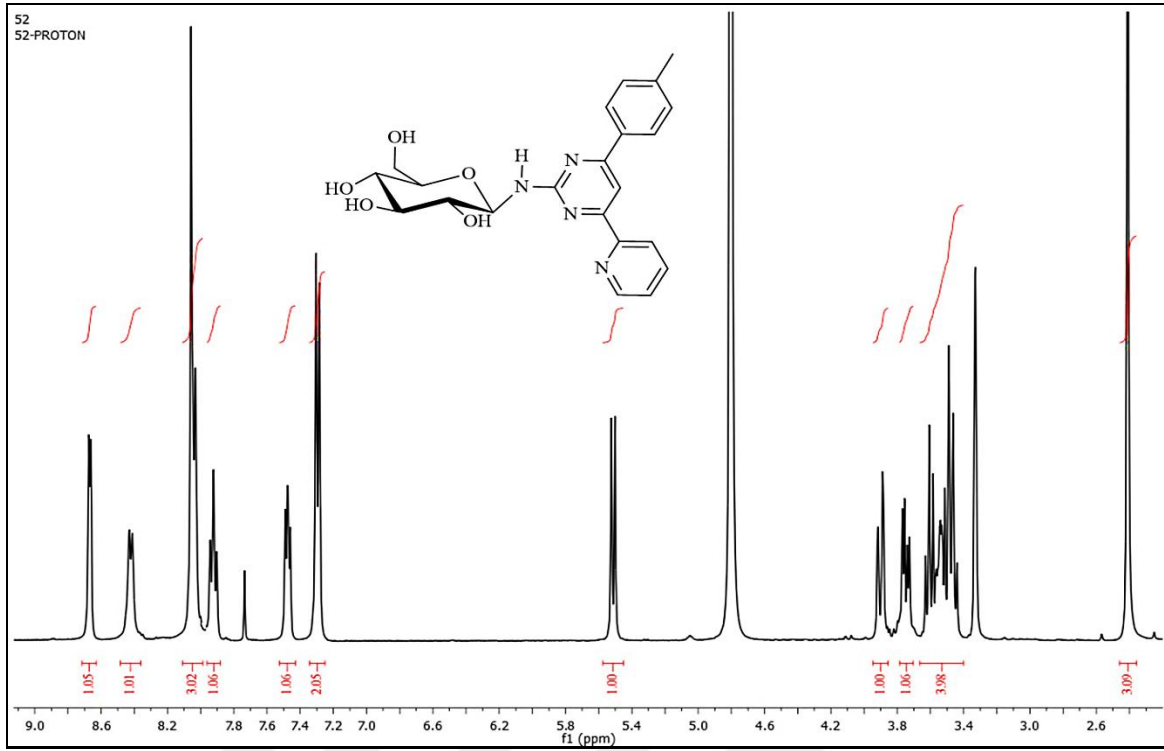
Verim (%):63; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 154-156;  $R_f$ : 0.85 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3311, 2921, 1579, 1542, 1365, 1080, 1011, 782.

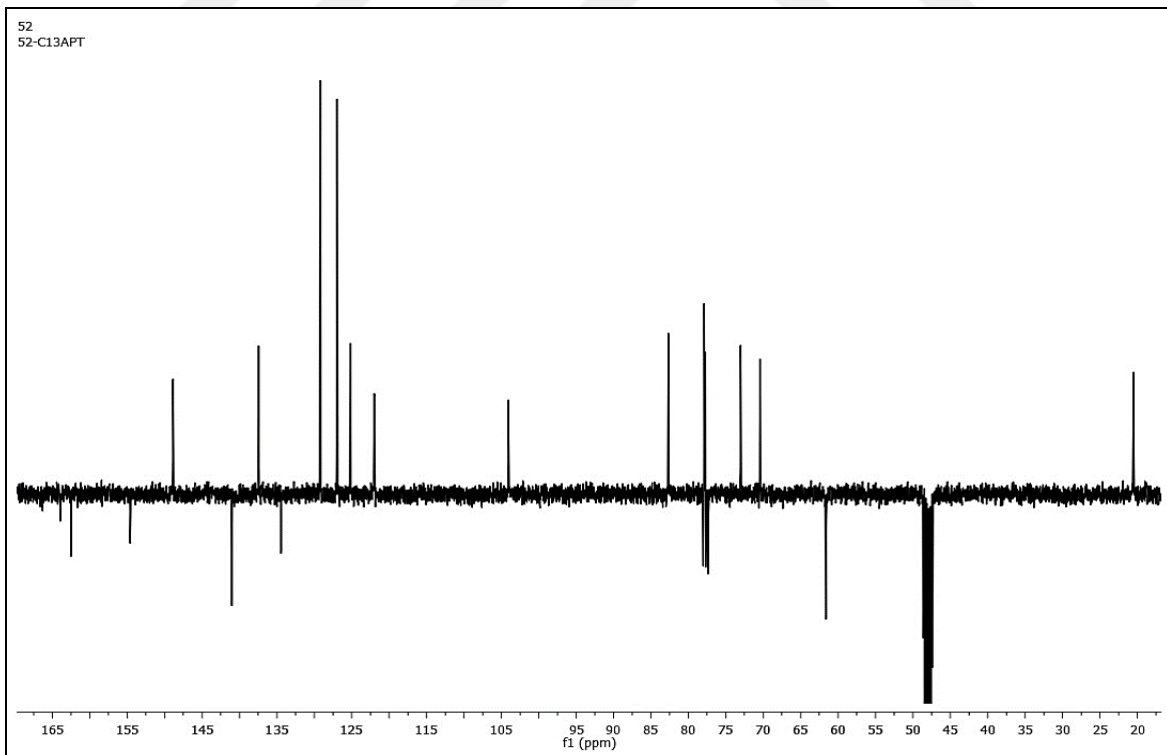
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=8.1$  (s, 1H, H-5);  $\delta=8.1$  (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H-2'/H-6');  $\delta=7.3$  (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H-3'/H-5');  $\delta=8.7$  (d,  $J=4.4$  Hz, 1H, H-3'');  $\delta=7.5$  (dd,  $J=8.0/4.0$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta=7.9$  (t,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-5'');  $\delta=8.4$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=5.5$  (d,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=3.4-3.6$  (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/H-5''');  $\delta=3.9$  (dd,  $J=12.0/2.0$ , 1H, H-6a''');  $\delta=3.7$  (dd,  $J=12.0/5.2$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.4$  (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 164.0 (C-2), 141.0 (C-4), 104.1 (C-5), 162.5 (C-6), 134.5 (C-1'), 129.2 (C-2'), 127.0 (C-3'), 141.0 (C-4'), 127.0 (C-5'), 129.2 (C-6'), 162.5 (C-1''), 148.9 (C-3''), 125.2 (C-4''), 137.5 (C-5''), 122.0 (C-6''), 82.6 (C-1'''), 70.5 (C-2'''), 77.9 (C-3'''), 73.0 (C-4'''), 77.7 (C-5'''), 61.6 (C-6'''), 20.5 (- $\text{CH}_3$ ).

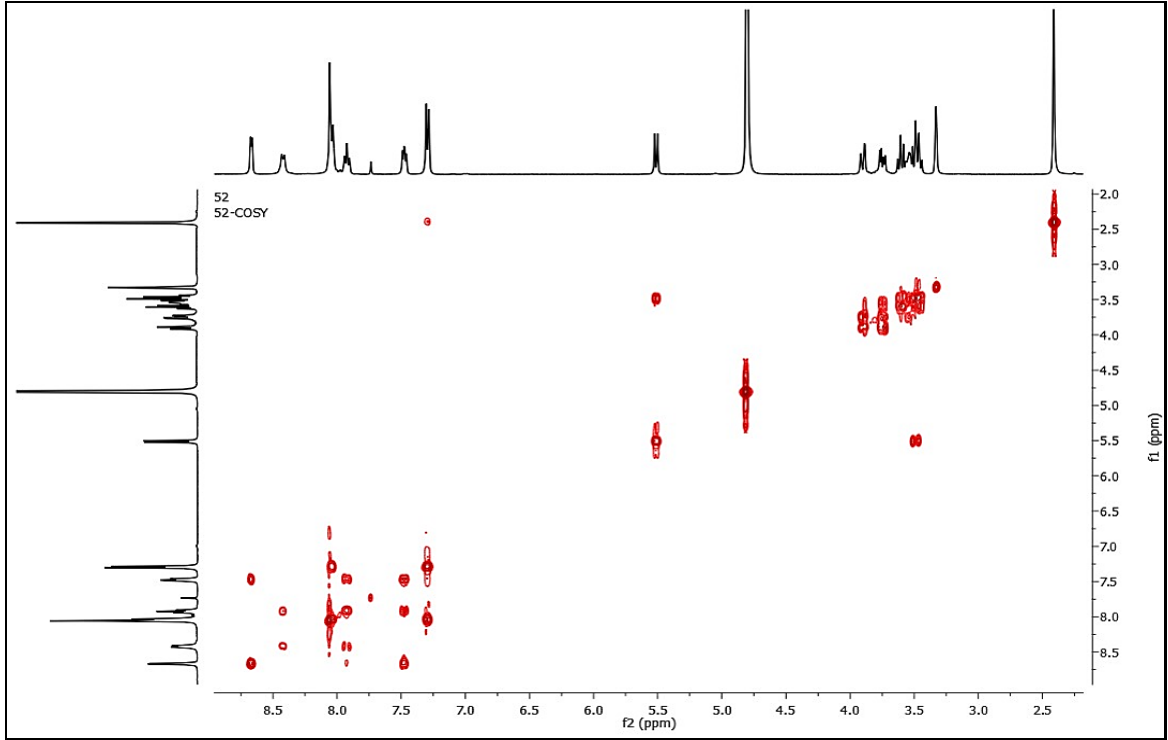
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 109 (100) [metilfenil+ $\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ , 263 (95) [M-glikopiranozil+2] $^+$ , 425 (55) [M+1] $^+$ , 447 (50) [M+Na1] $^+$ .



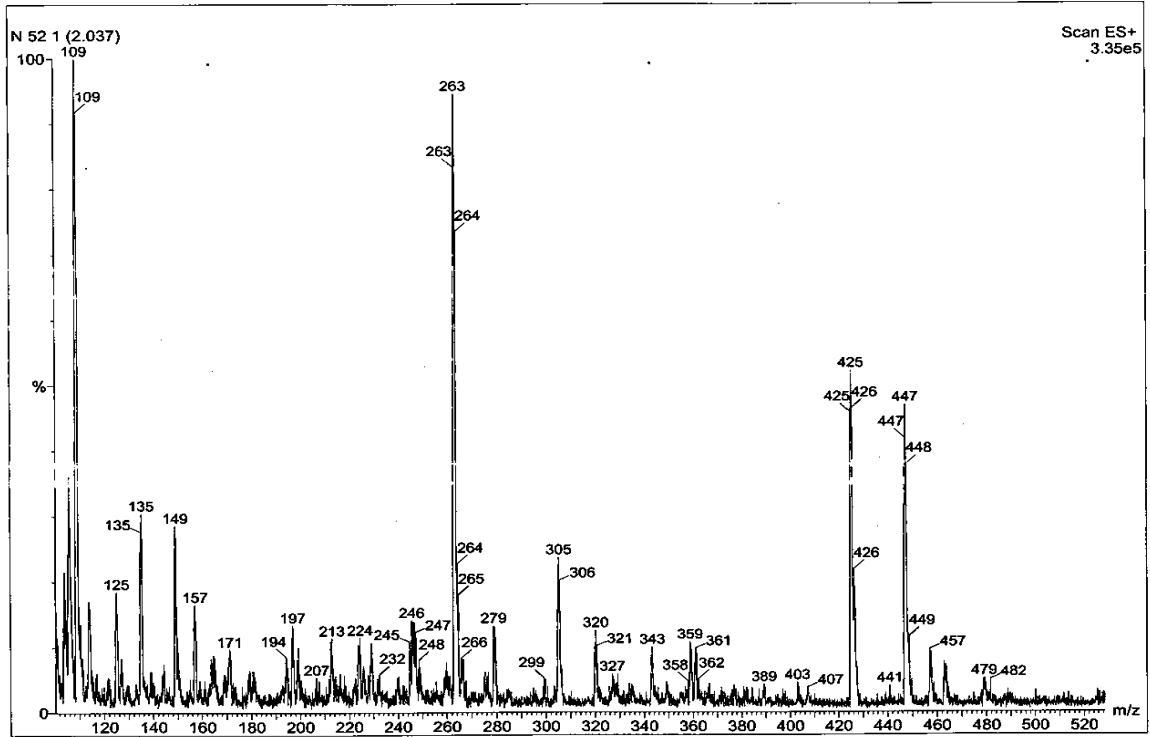
Şekil 208. **16** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 209. **16** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)

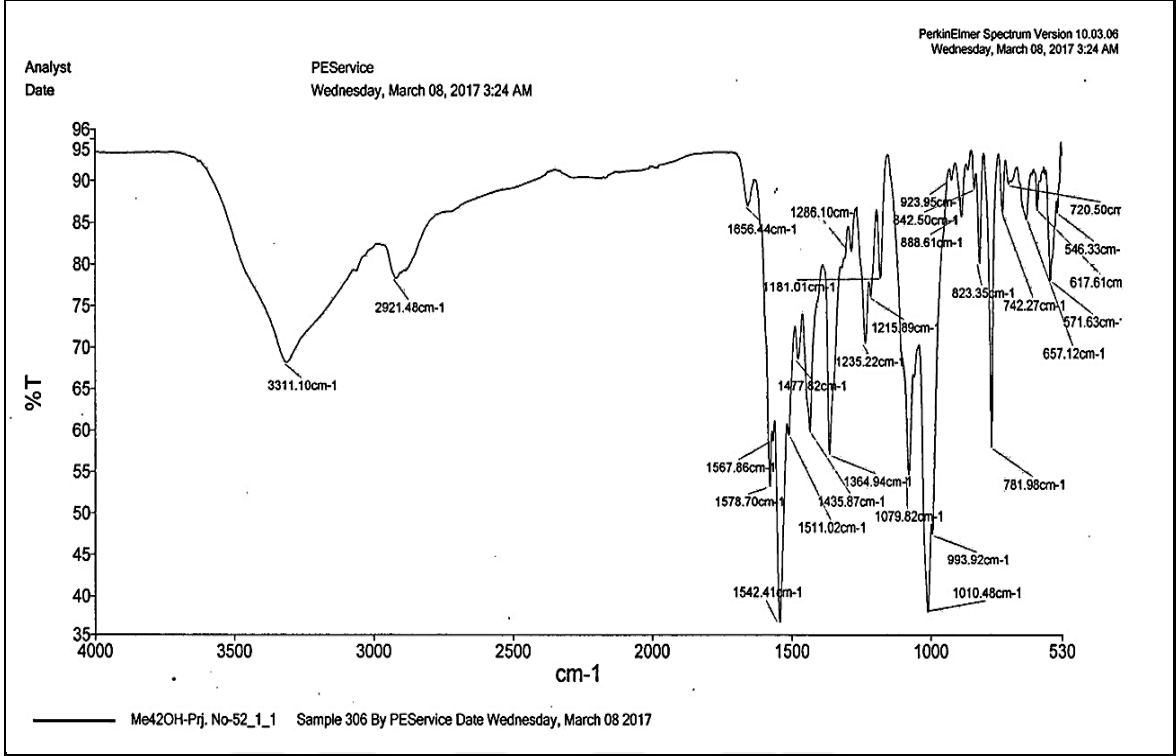


Şekil 210. **16** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumu



Şekil 211. **16** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu





Şekil 212. 16 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**17 Nolu Bileşik:** *N*-[4-(4-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 213-216'da verilmiştir.

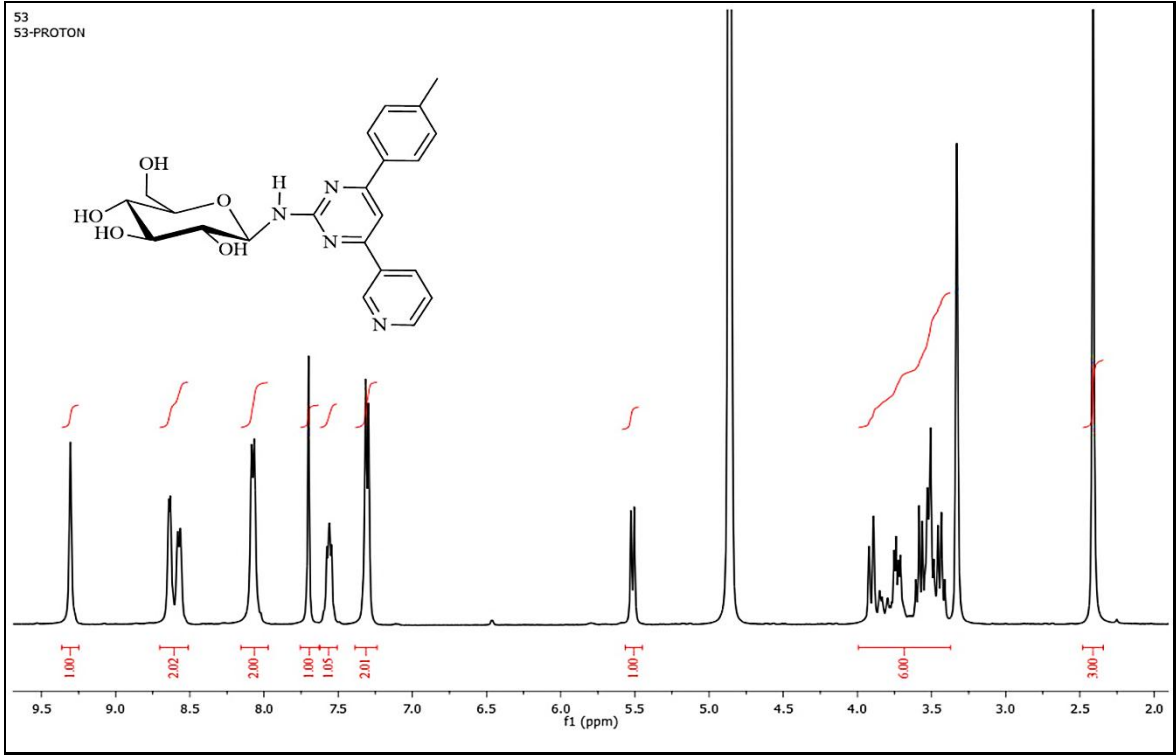
Verim (%): 68; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 142-144;  $R_f$ : 0.81 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3337, 2920, 1585, 1542, 1361, 1081, 1019, 807, 704.

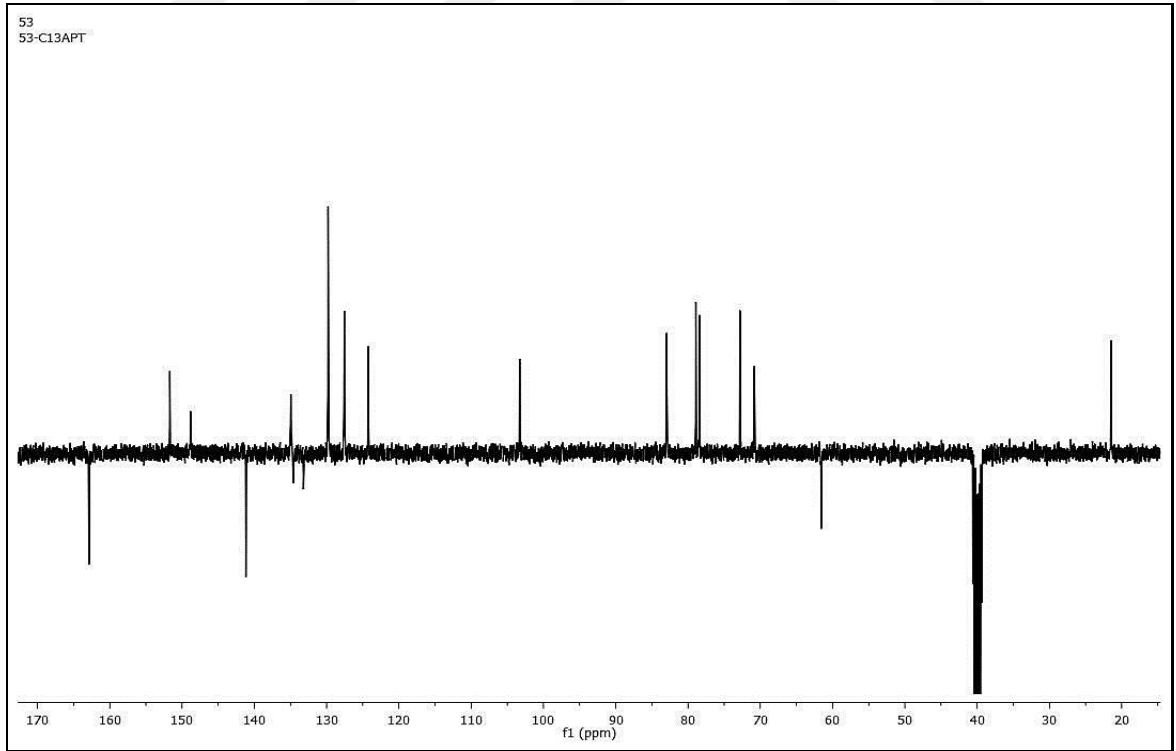
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-5);  $\delta=8.1$  (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H-2'/H-6');  $\delta=7.3$  (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H-3'/H-5');  $\delta=9.3$  (s, 1H, H-2'');  $\delta=8.6$  (d,  $J=4.0$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta=7.6$  (dd,  $J=8.0/4.0$  Hz, 1H, H-5'');  $\delta=8.6$  (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-3'''/H-4'''/H-5''');  $\delta=3.9$  (d,  $J=11.8$ , 1H, H-6a''');  $\delta=3.7$  (dd,  $J=11.9/5.5$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.4$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 162.3 (C-2), 141.2 (C-4), 103.3 (C-5), 162.3 (C-6), 134.6 (C-1'), 129.8 (C-2'), 127.6 (C-3'), 141.2 (C-4'), 127.6 (C-5'), 129.8 (C-6'), 133.2 (C-1''), 151.7 (C-2''), 148.8 (C-4''), 124.2 (C-5''), 134.9 (C-6''), 82.9 (C-1'''), 70.8 (C-2'''), 78.9 (C-3'''), 72.8 (C-4'''), 78.4 (C-5'''), 61.6 (C-6'''), 21.5 ( $-\text{CH}_3$ ).

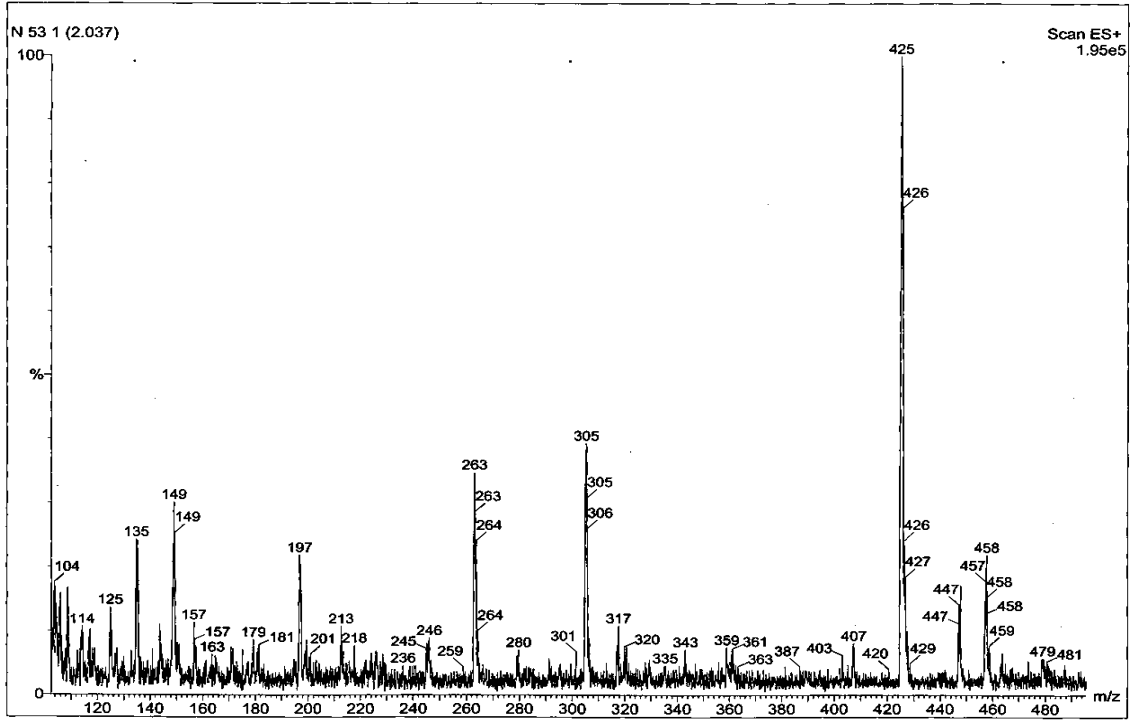
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 425 (100)  $[\text{M}+1]^+$ , 426 (78)  $[\text{M}+2]^+$ .



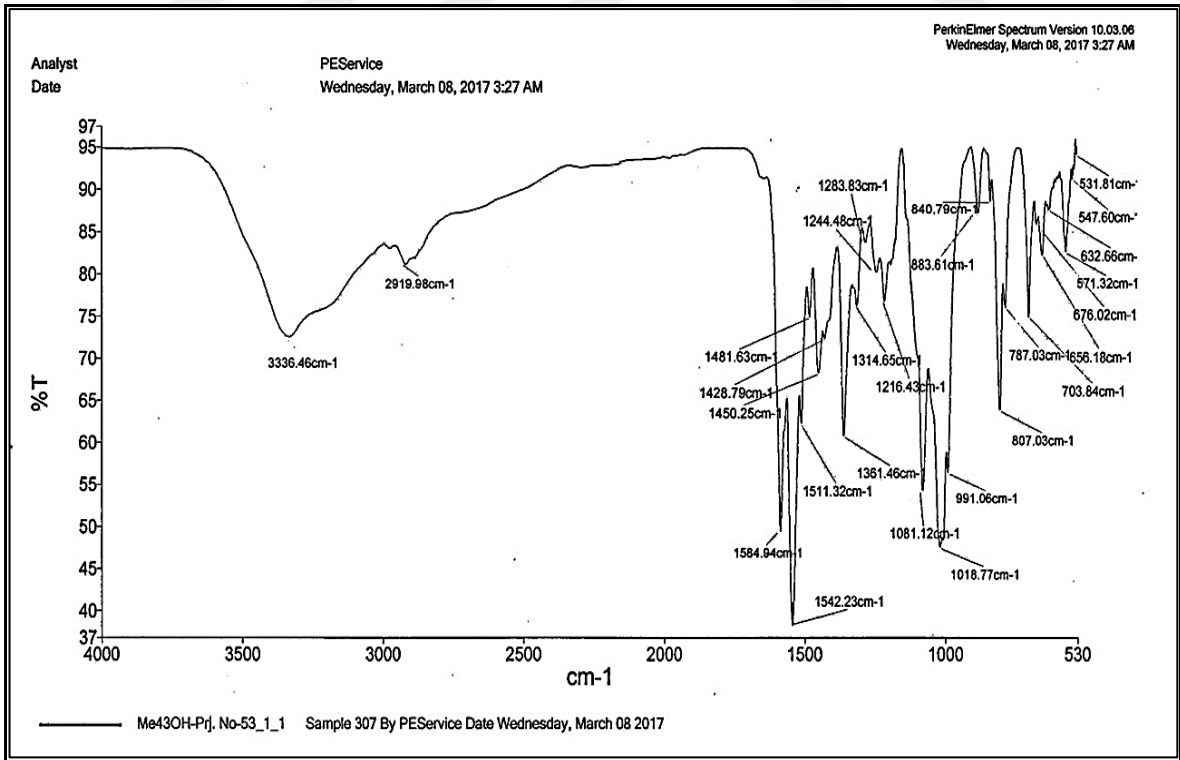
Şekil 213. 17 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 214. 17 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm)



Şekil 215. 17 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 216. 17 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**18** Nolu Bileşik: *N*-[4-(4-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]-β-D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 217-220'de verilmiştir.

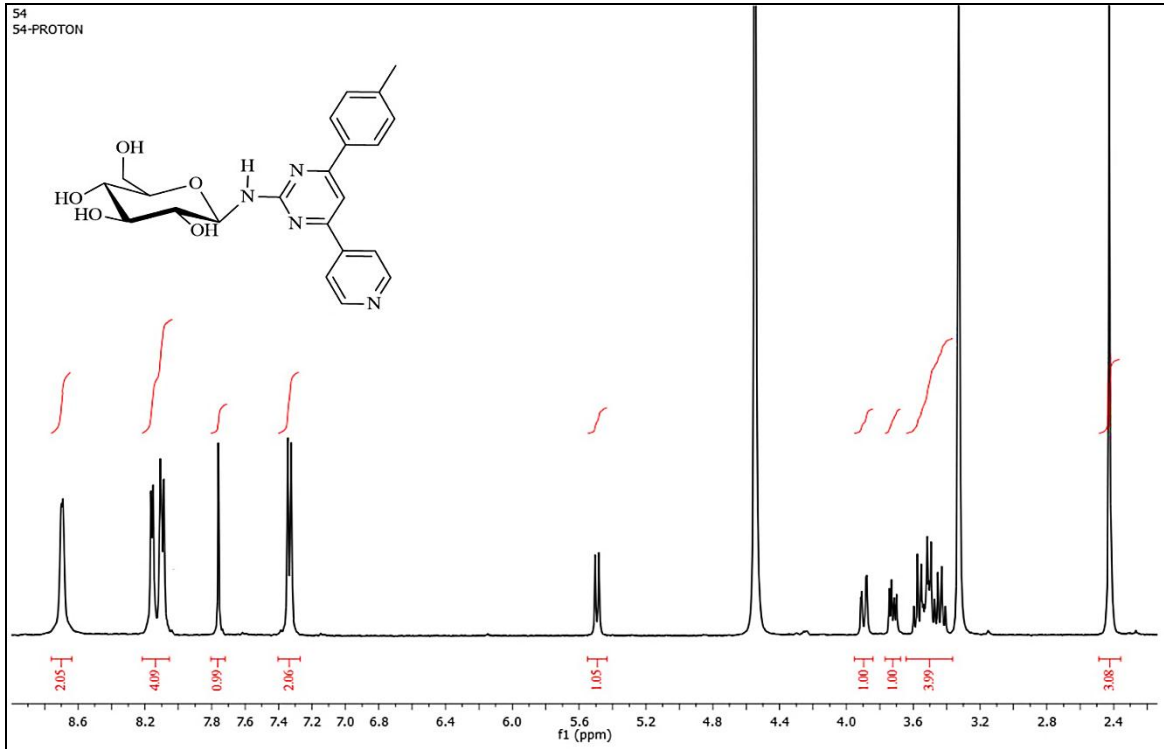
Verim (%): 73; Erime noktası (°C): 173-175; R<sub>f</sub>: 0.67 (Etilasetat-Metanol: 1:1).

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3287, 2914, 1581, 1535, 1361, 1079, 1023, 797.

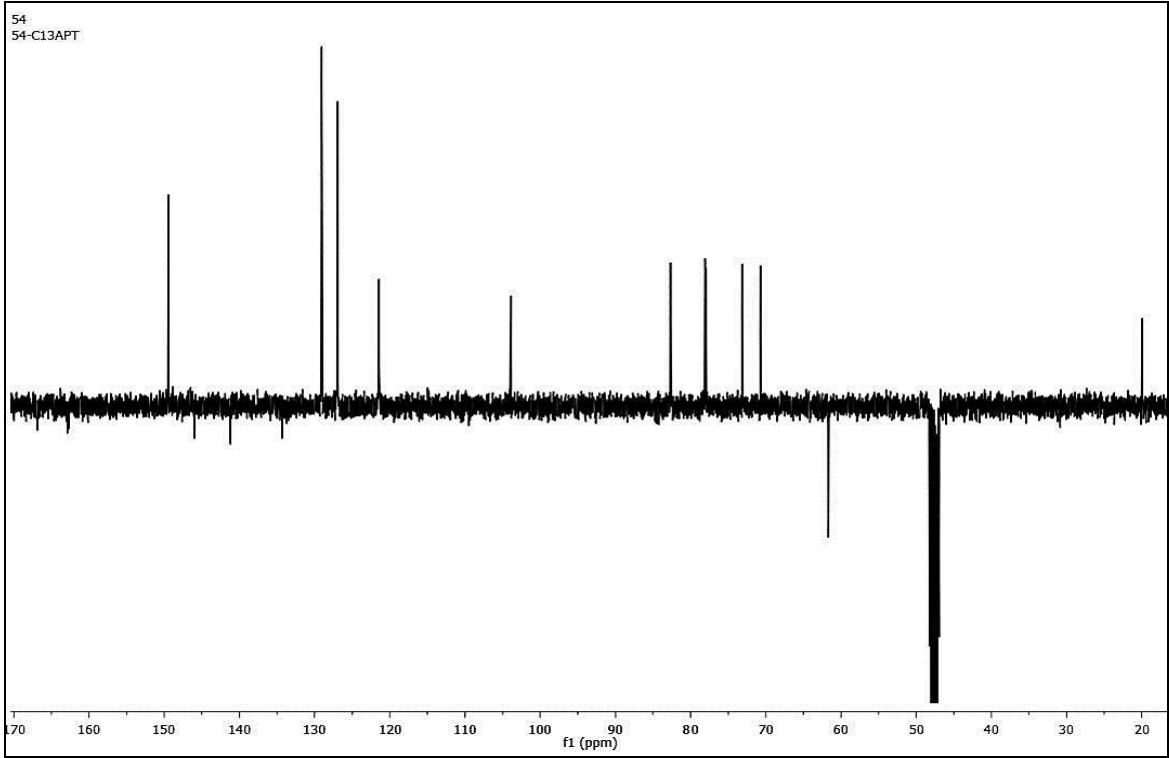
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ=7.8 (s, 1H, H-5); δ= 8.2 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H, H-2'); δ= 7.3 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-3'); δ= 7.3 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-5'); δ= 8.2 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H, H-6'); δ= 8.9 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, H-2''); δ= 8.7 (d, *J*= 4.3 Hz, 1H, H-3''); δ= 8.7 (d, *J*= 4.3 Hz, 1H, H-5''); δ= 8.1 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H, H-6''); δ=5.5 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, H-1'''); δ=3.4-3.6 (m, 4H, H-2'''/ H-3'''/H-4'''/ H-5'''); δ= 3.9 (dd, *J*= 11.8/2.2, 1H, H-6a'''); δ=3.7 (dd, *J*= 11.9/5.2 Hz, 1H, H-6b'''); δ=2.4 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): 167.1 (C-2), 146.1 (C-4), 103.9 (C-5), 162.9 (C-6), 141.2 (C-1'), 129.1 (C-2'), 121.4 (C-3'), 146.0 (C-4'), 121.4 (C-5'), 129.1 (C-6'), 134.3 (C-1''), 127.0 (C-2''), 149.5 (C-3''), 149.5 (C-5''), 127.0 (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'''), 20.0 (-CH<sub>3</sub>).

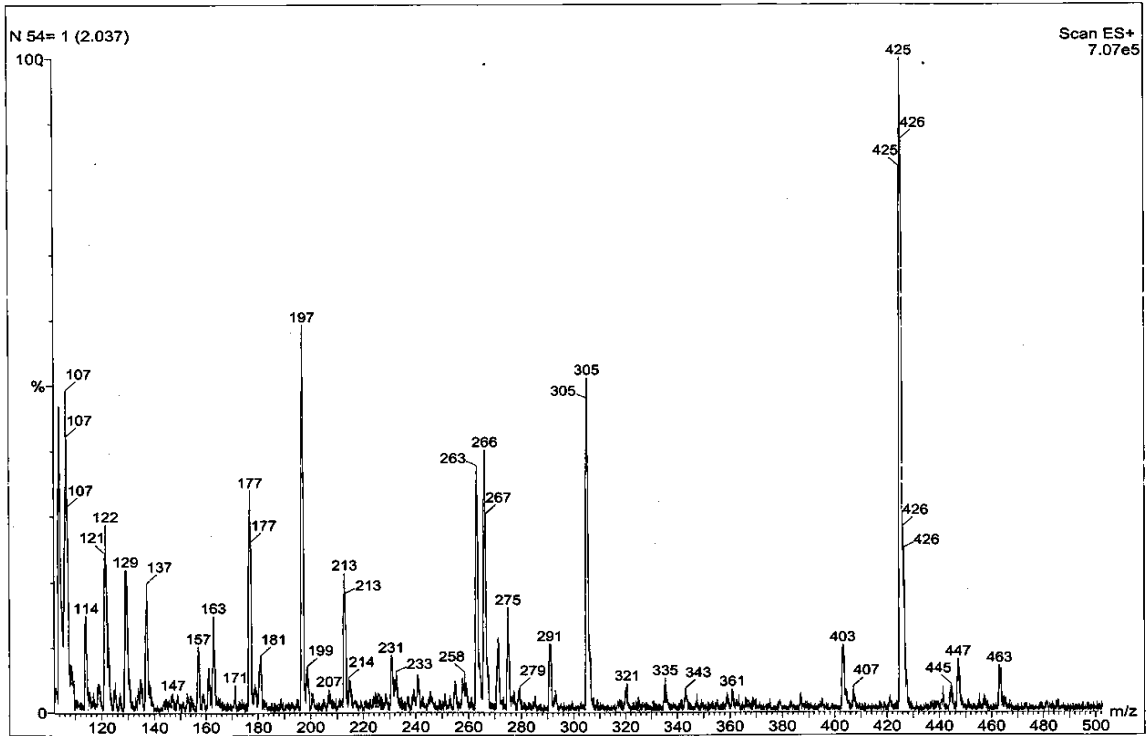
Pozitif LC-MS/MS m/z (%): 425 (100) [M+1]<sup>+</sup>, 426 (85) [M+2]<sup>+</sup>.



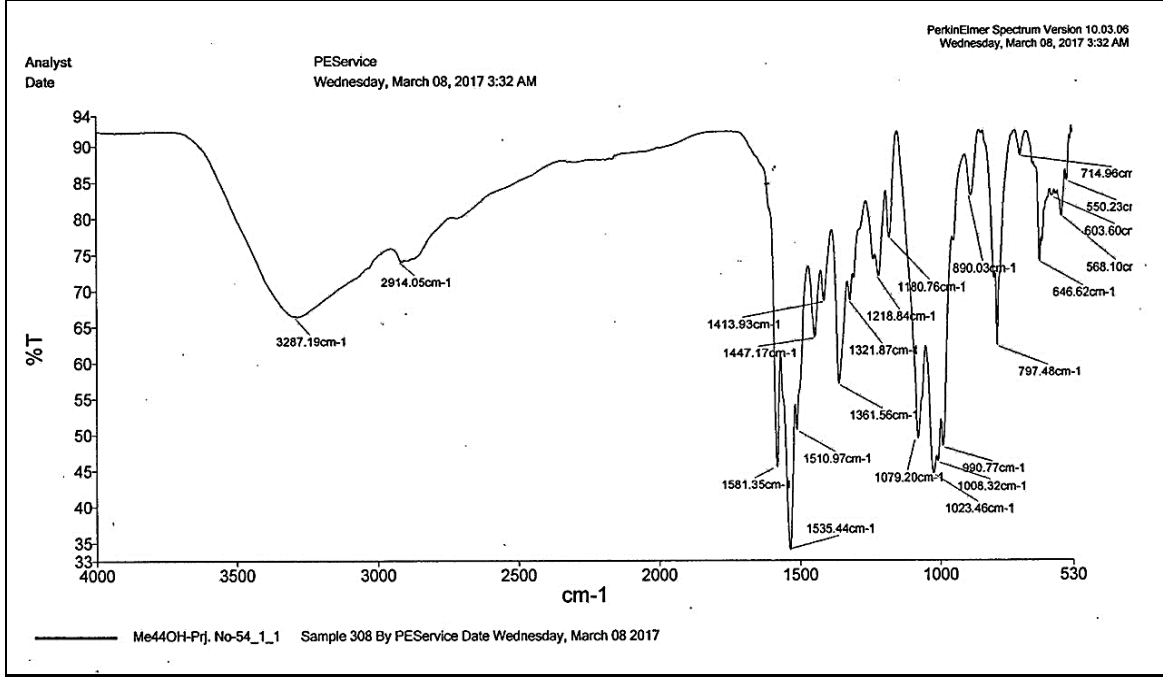
Şekil 217. **18** Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 218. **18** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm)



Şekil 219. **18** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 220. 18 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**19 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 221-224'te verilmiştir.

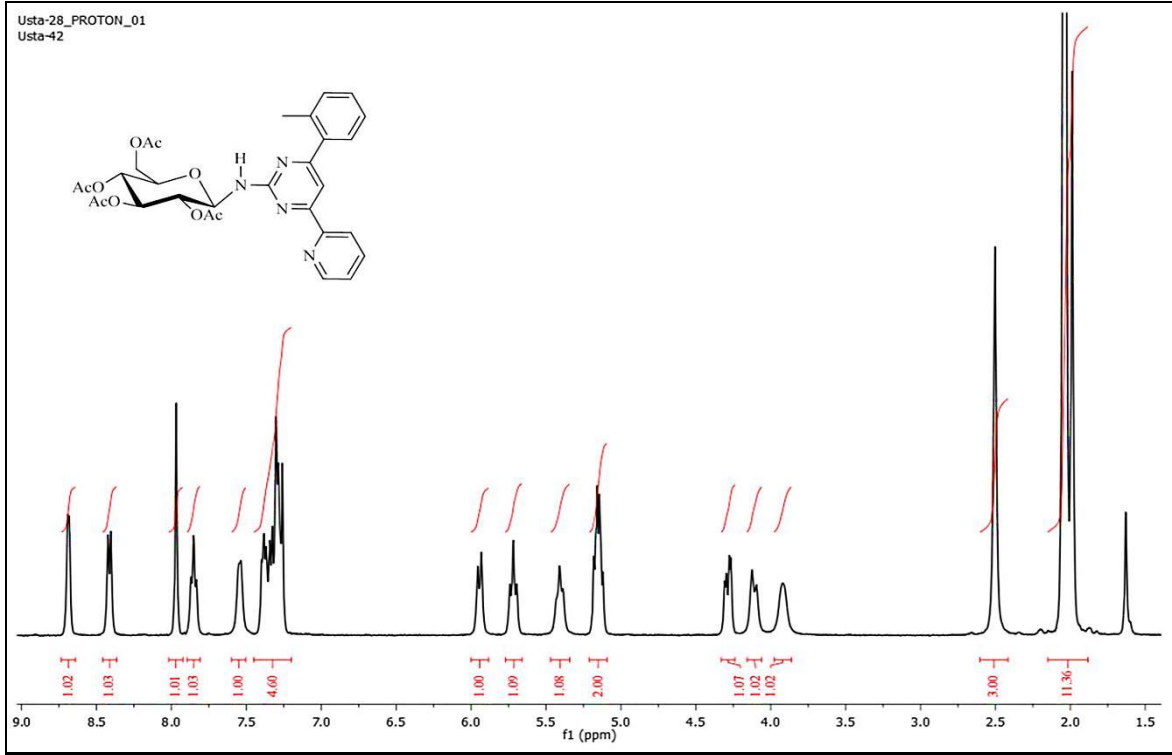
Verim (%): 89; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 171-173;  $R_f$ : 0.75 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 2966, 1739, 1545, 1362, 1221, 1031, 765.

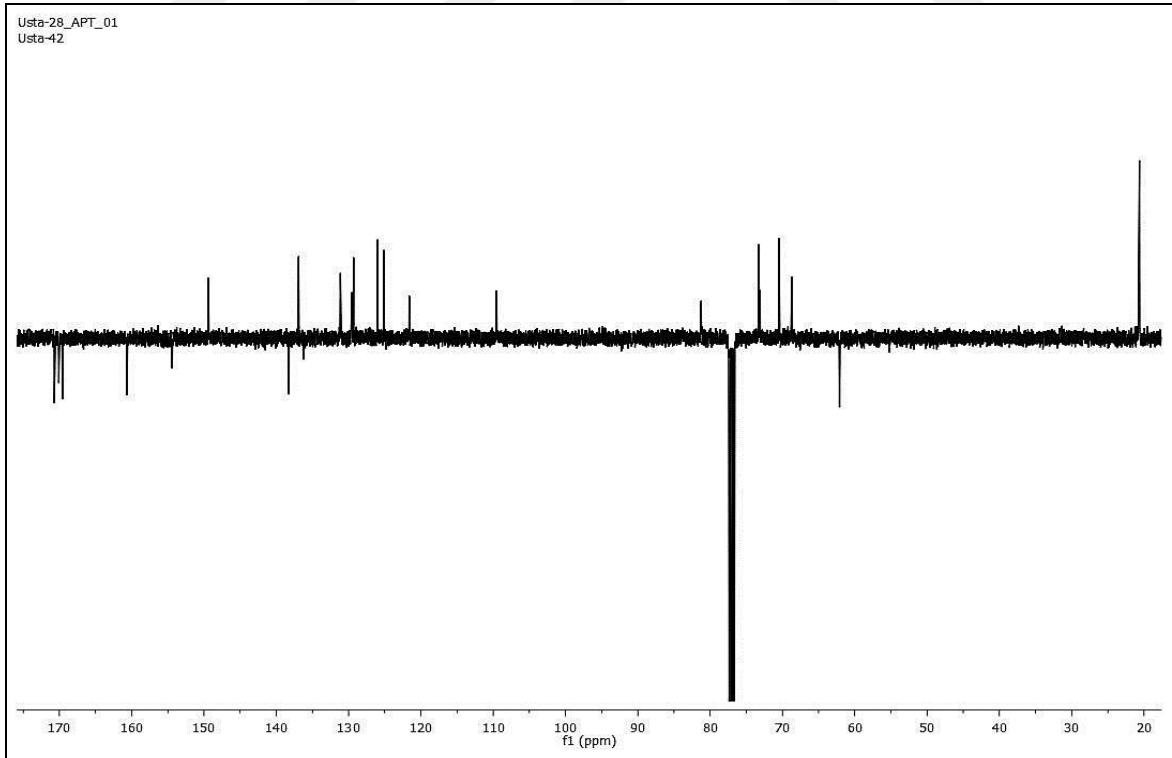
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=8.0$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.3$  (bs, 1H, H-3');  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-4');  $\delta=7.3$  (m, 1H, H-5');  $\delta=7.5$  (bs, 1H, H-6');  $\delta=8.7$  (d,  $J=3.9$  Hz, 1H, H-3'');  $\delta=7.4$  (t,  $J=6.1$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta=7.9$  (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, H-5'');  $\delta=8.4$  (d,  $J=7.9$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=6.0$  (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=5.7$  (t,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-2''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-3''');  $\delta=5.4$  (t,  $J=8.3$  Hz, 1H, H-4''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.3$  (dd,  $J=12.0/4.4$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.1$  (d,  $J=11.8$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $\delta=3.9$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 160.7 (C-2), 154.4 (C-4), 109.5 (C-5), 138.3 (C-6), 136.3 (C-1'), 136.9 (C-2'), 129.5 (C-3'), 129.3 (C-4'), 129.3 (C-5'), 125.6 (C-6'), 138.3 (C-1''), 149.4 (C-3''), 125.1 (C-4''), 131.2 (C-5''), 121.6 (C-6''), 81.2 (C-1'''), 68 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.1 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.1 (C-6'''), 20.7-20.6 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 170.7/170.6/170.1/169.6 (asetil C=O), 20.6 ( $-\text{CH}_3$ ).

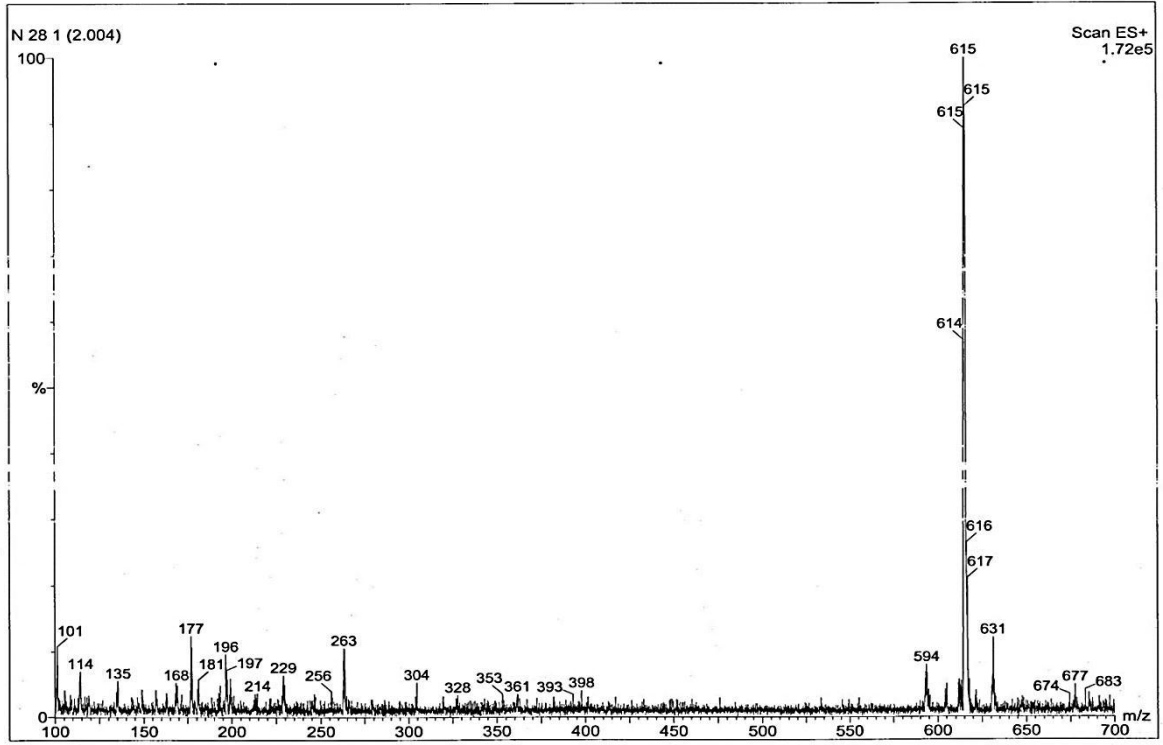
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 615 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



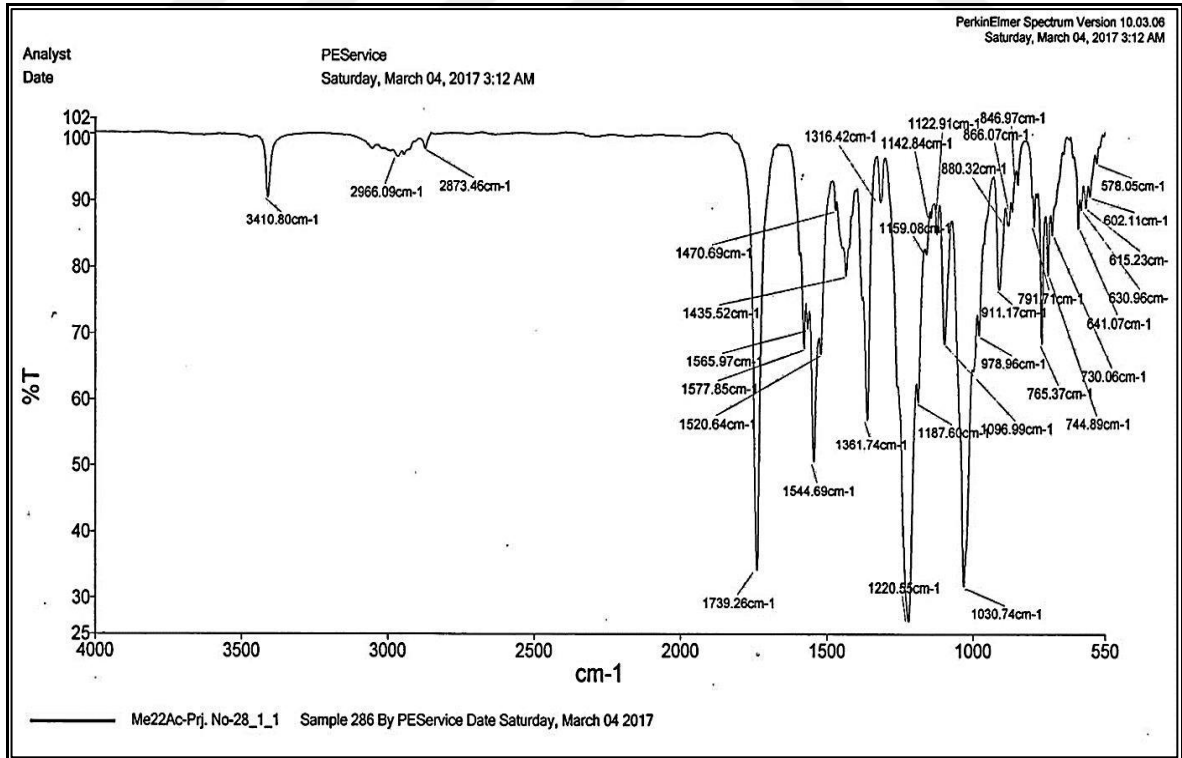
Şekil 221. **19** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 222. **19** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 223. 19 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 224. 19 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



**20** Nolu Bileşik: 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 225-228'de verilmiştir.

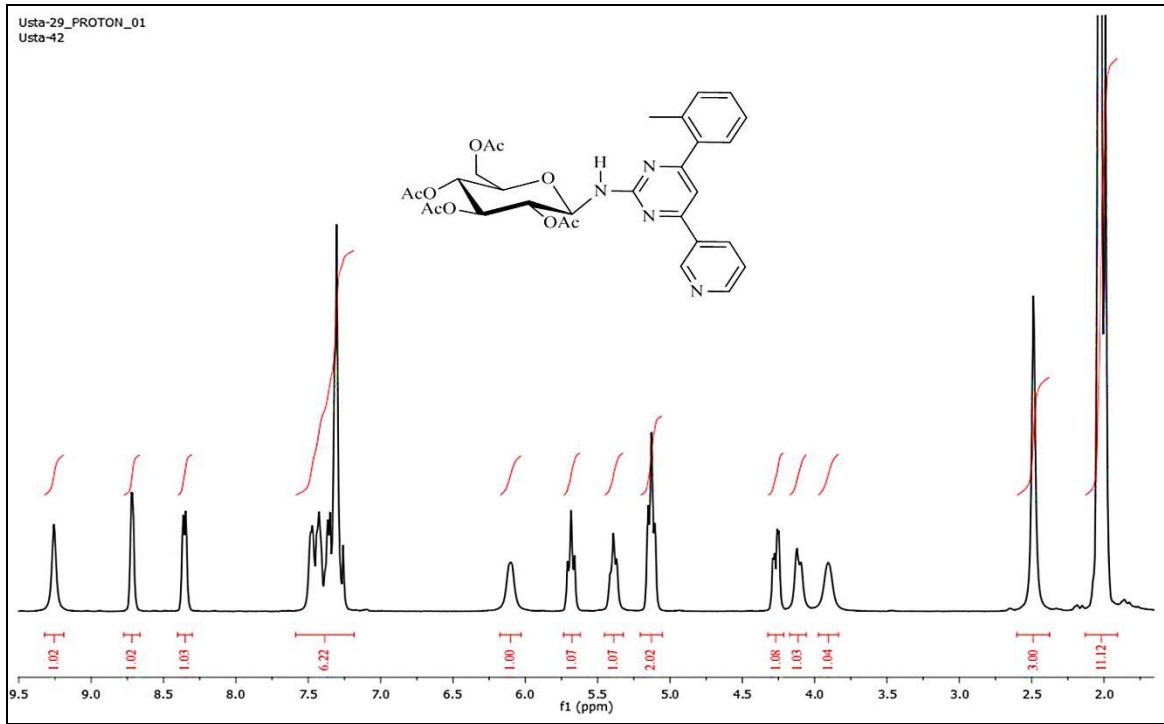
Verim (%): 82; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 179-181;  $R_f$ : 0.54 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3406, 2966, 1740, 1581, 1543, 1361, 1220, 1023, 771.

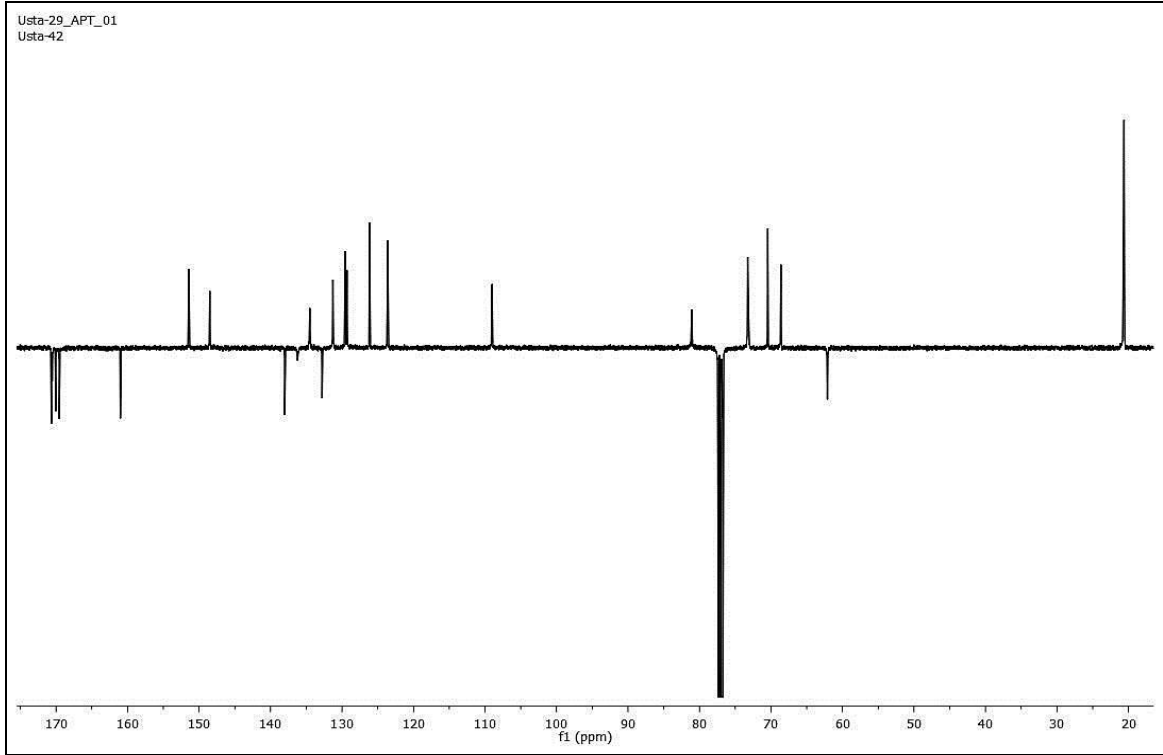
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.3$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.3$  (bs, 1H, H-3');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-4');  $\delta=7.3$  (bs, 1H, H-5');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-6');  $\delta=9.3$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta=8.7$  (bs, 1H, H-4'');  $\delta=7.5$  (m, 1H, H-5'');  $\delta=8.4$  (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=6.1$  (bs, 1H, H-1''');  $\delta=5.7$  (t,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-2''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-3''');  $\delta=5.4$  (t,  $J=8.8$  Hz, 1H, H-4''');  $\delta=5.1$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.3$  (dd,  $J=12.0/3.5$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.1$  (d,  $J=11.0$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $\delta=3.9$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 161.0 (C-2), 161.0 (C-4), 109.0 (C-5), 151.4 (C-6), 136.2 (C-1'), 138.0 (C-2'), 129.6 (C-3'), 129.5 (C-4'), 129.3 (C-5'), 126.1 (C-6'), 132.8 (C-1''), 148.5 (C-2''), 134.5 (C-4''), 123.6 (C-5''), 131.3 (C-6''), 81.1 (C-1'''), 68.6 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.2 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.1 (C-6'''), 20.7-20.6 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 170.7/170.5/170.0/169.6 (asetil C=O), 20.6 ( $-\text{CH}_3$ ).

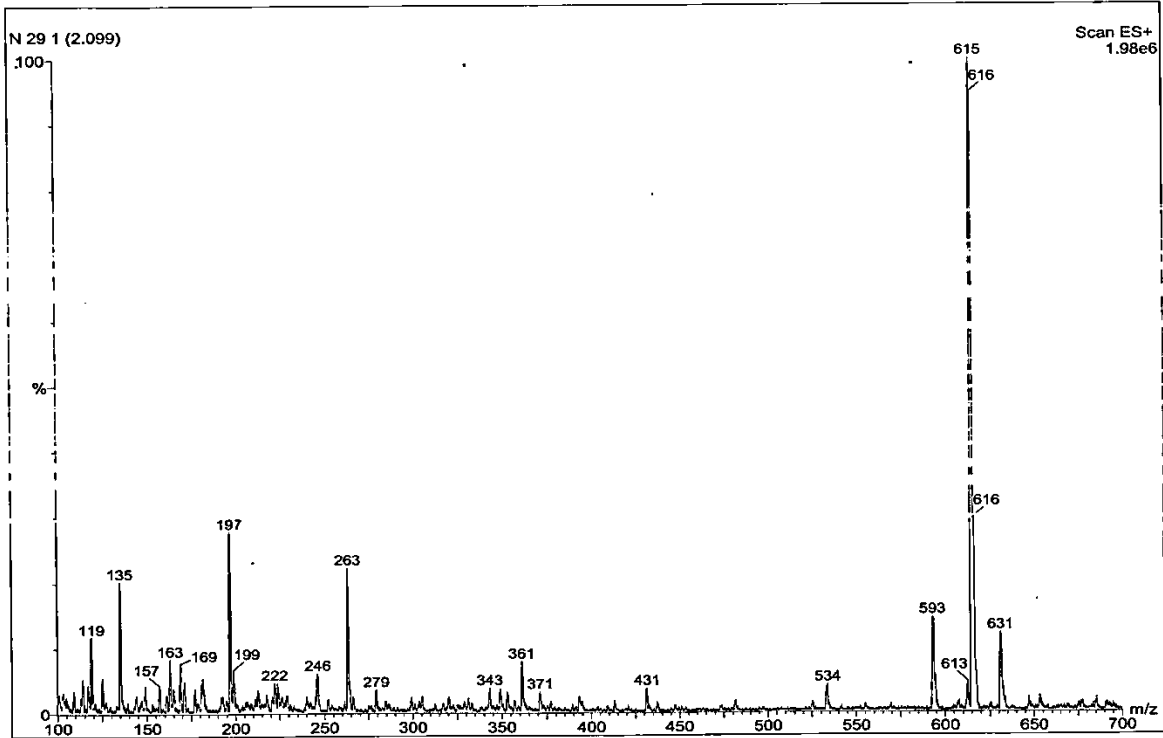
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 615 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 616 (94)  $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$ .



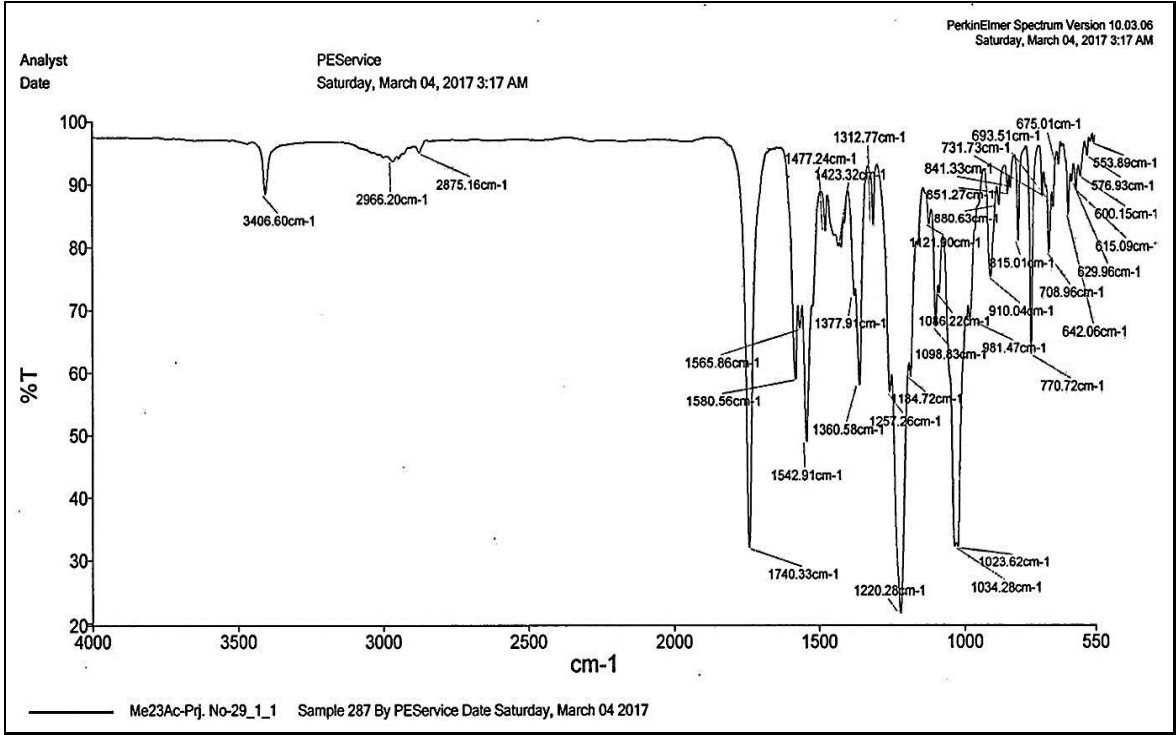
Şekil 225. **20** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 226. 20 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 227. 20 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 228. 20 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**21 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(2-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 229-232'de verilmiştir.

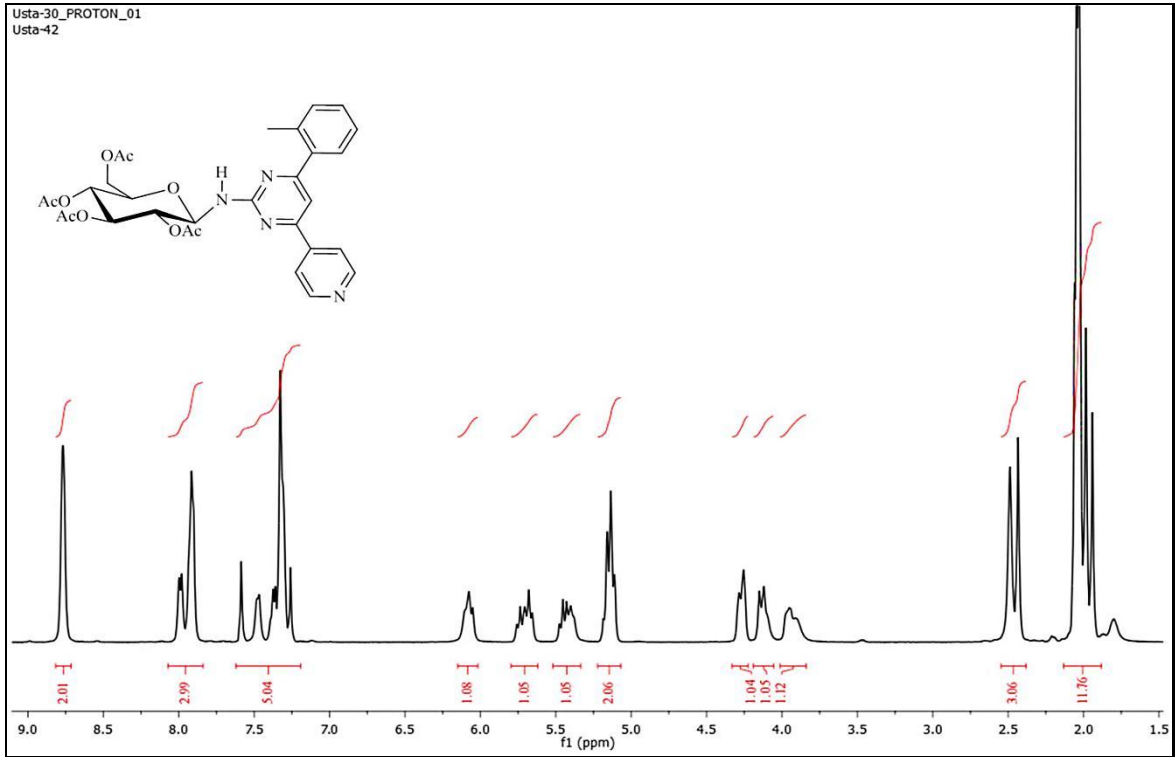
Verim (%): 78; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 192-194;  $R_f$ : 0.50 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3429, 2944, 1740, 1581, 1535, 1363, 1217, 1030, 906, 814.

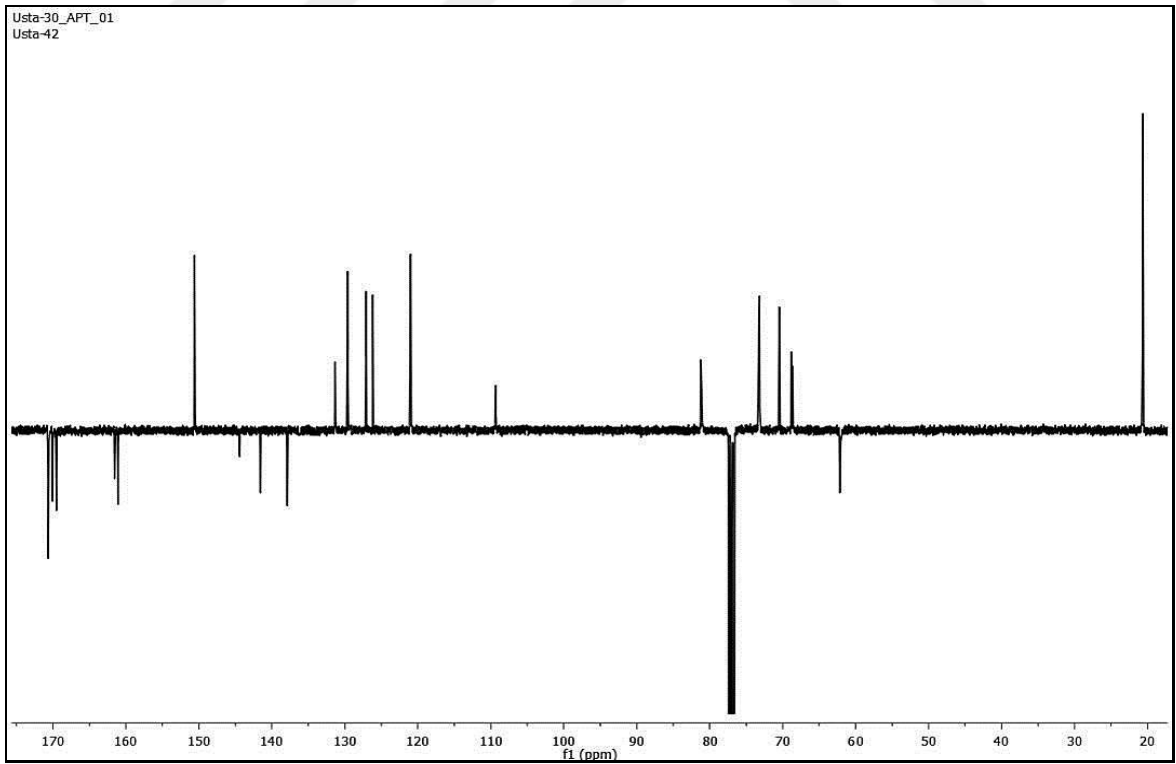
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.3$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.3$  (bs, 1H, H-3');  $\delta=7.5$  (bs, 1H, H-4');  $\delta=7.3$  (bs, 1H, H-5');  $\delta=8.0$  (d,  $J=6.6$  Hz, 1H, H-6');  $\delta=7.9$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta=8.8$  (bs, 1H, H-3'');  $\delta=8.8$  (bs, 1H, H-5'');  $\delta=7.9$  (bs, 1H, H-6'');  $\delta=6.1$  (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=5.7$  (m, 1H, H-2''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-3''');  $\delta=5.5$  (m, 1H, H-4''');  $\delta=5.1$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.3$  (d,  $J=11.8$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.1$  (d,  $J=11.8$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $\delta=3.9$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 161.5 (C-2), 161.1 (C-4), 109.4 (C-5), 144.4 (C-6), 136.3 (C-1'), 141.6 (C-2'), 131.3 (C-3'), 129.7 (C-4'), 129.3 (C-5'), 127.1 (C-6'), 137.9 (C-1''), 121.0 (C-2''), 150.6 (C-3''), 150.6 (C-5''), 121.0 (C-6''), 81.2 (C-1'''), 68.6 (C-2'''), 73.2 (C-3'''), 70.4 (C-4'''), 69.0 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 20.7-20.6 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 170.6/170.0/170.0/169.5 (asetil C=O), 20.6 ( $-\text{CH}_3$ ).

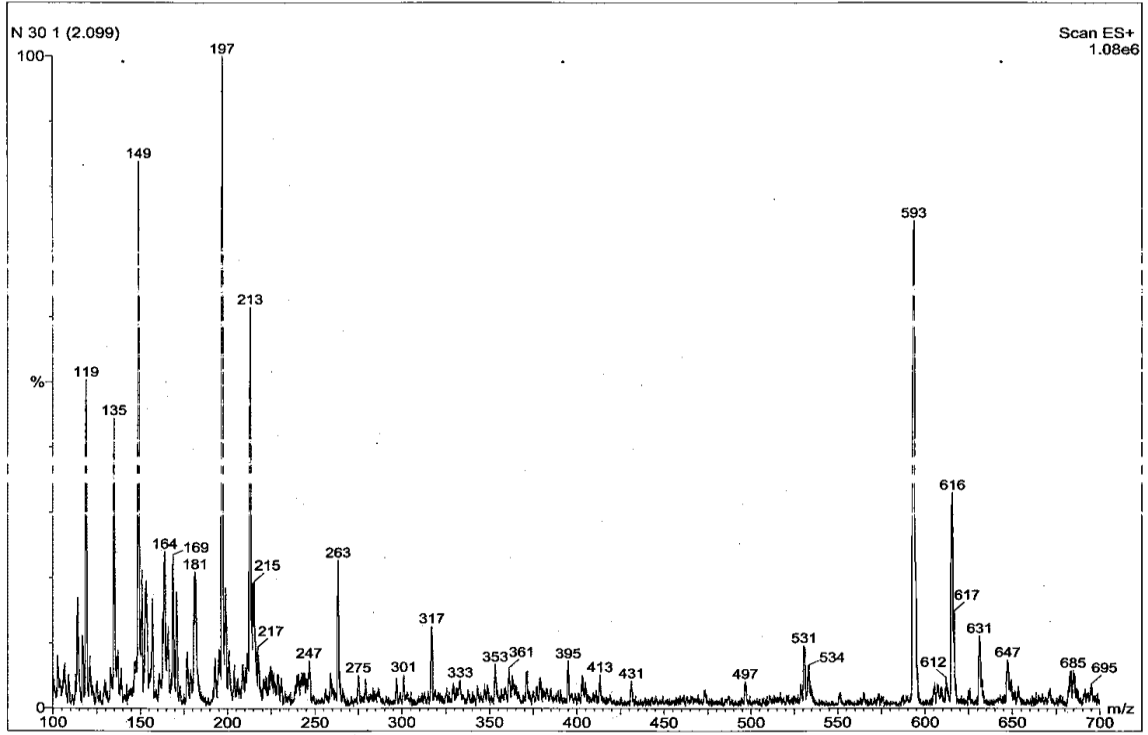
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 593 (80)  $[\text{M}+1]^+$ , 616 (34)  $[\text{M}+\text{Na}+1]^+$ .



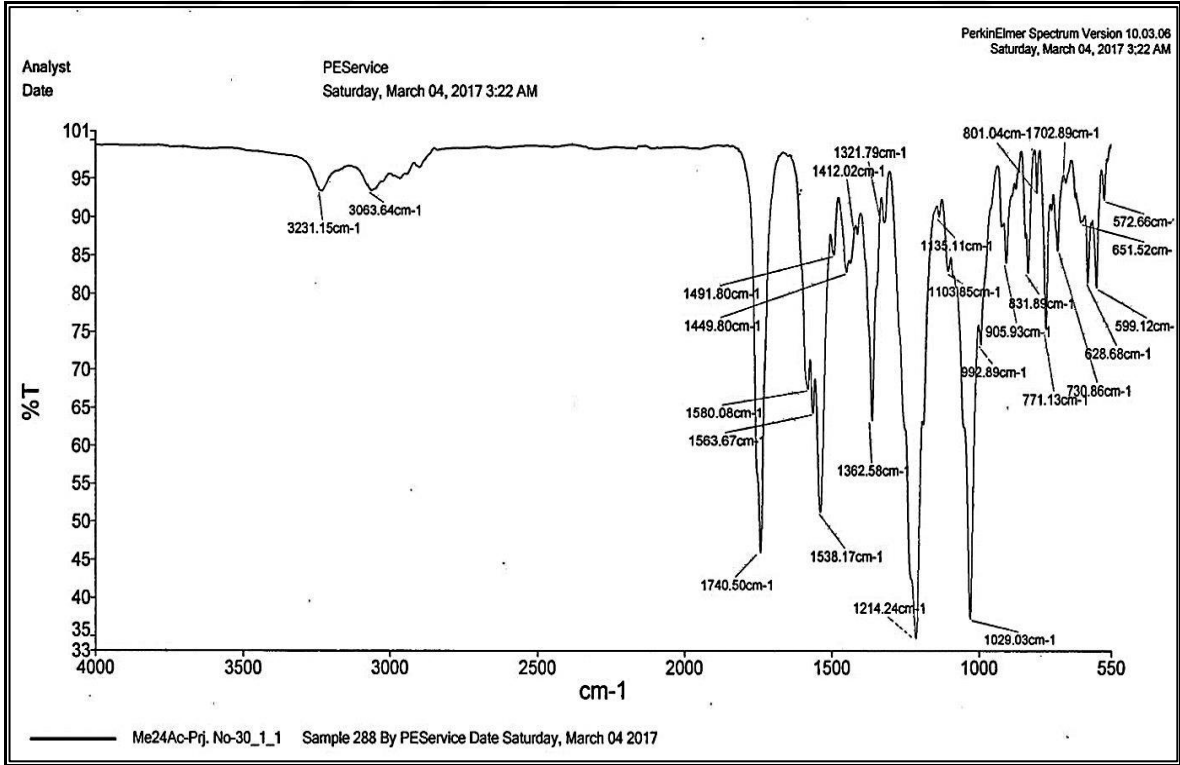
Şekil 229. **21** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 230. **21** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 231. 21 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 232. 21 Nolu bileşiğin FT-IR spektrum

**22 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 233-236'da verilmiştir.

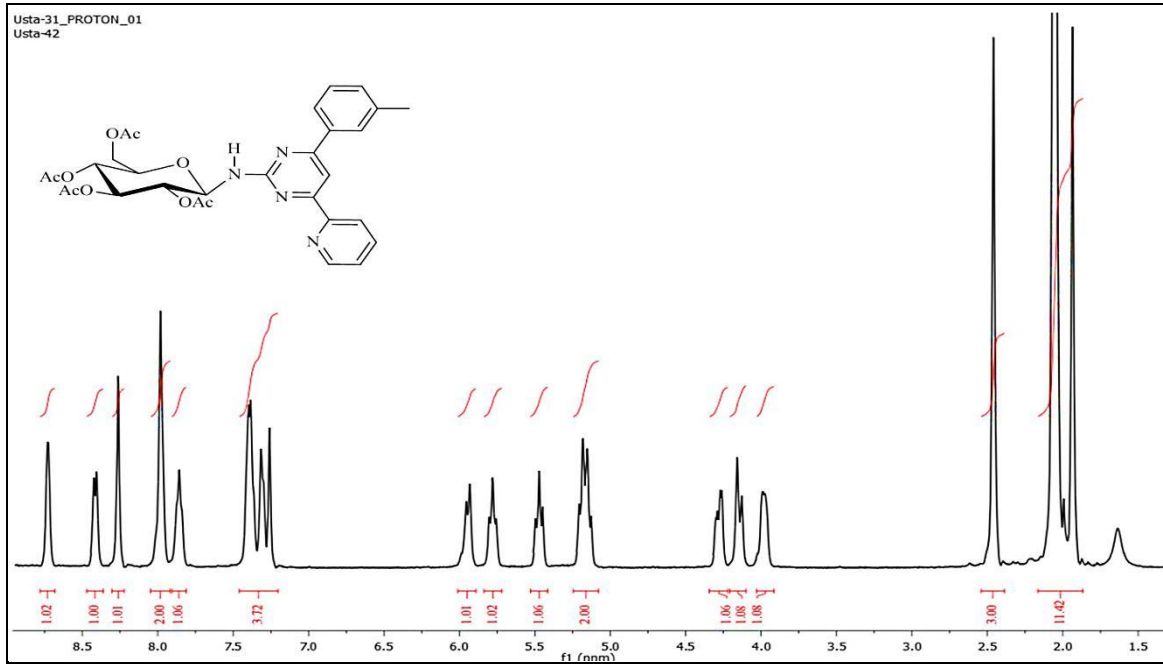
Verim (%): 87; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 176-178;  $R_f$ : 0.83 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3416, 2944, 1741, 1548, 1219, 1032, 776.

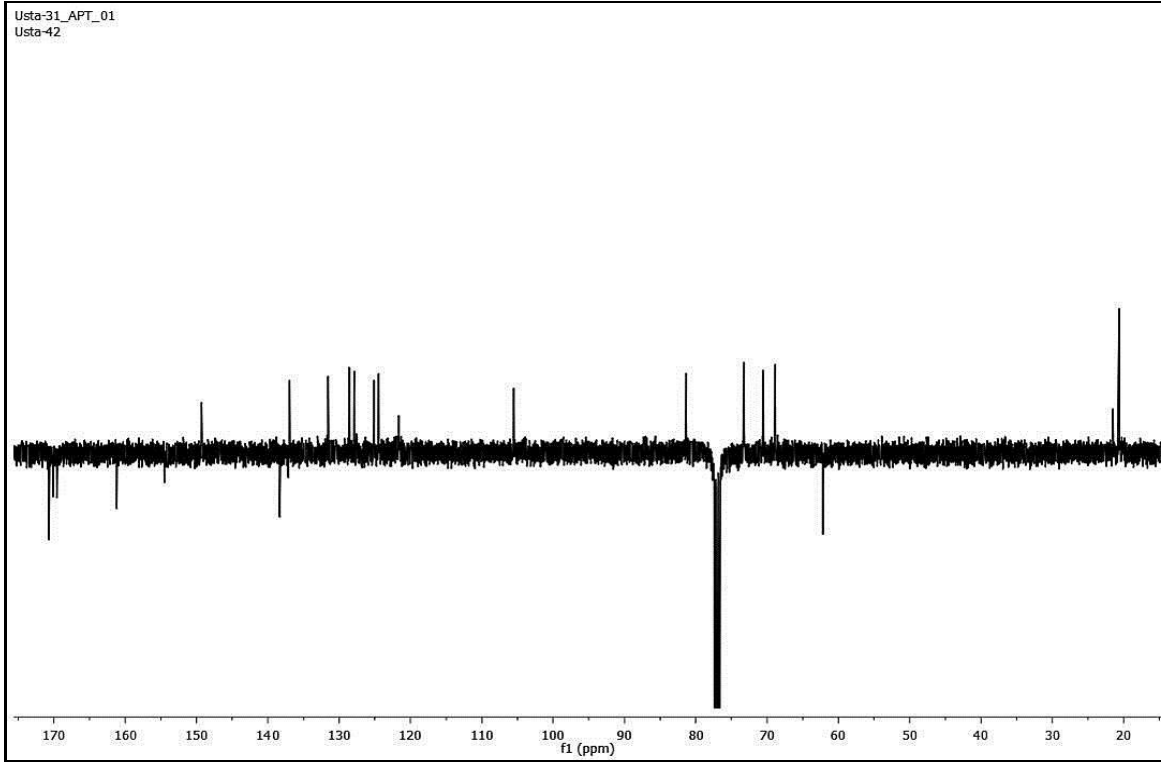
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=8.3$  (s, 1H, H-5);  $\delta= 8.0$  (bs, 1H, H-2');  $\delta= 7.3$  (bs, 1H, H-4');  $\delta= 7.4$  (bs, 1H, H-5');  $\delta= 8.0$  (bs, 1H, H-6');  $\delta= 8.7$  (bs, 1H, H-3'');  $\delta= 7.4$  (bs, 1H, H-4'');  $\delta= 7.9$  (m, 1H, H-5'');  $\delta= 8.4$  (d,  $J= 7.0$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=6.0$  (d,  $J= 9.6$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta= 5.8$  (t,  $J= 9.2$  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,  $J= 11.4/4.8$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.2$  (d,  $J= 11.8$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H, - $\text{CH}_3$ );  $\delta=4.0$  (bs, 1H, NH);  $\delta= 1.9-2.0$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 161.2 (C-2), 154.5 (C-4), 105.5 (C-5), 154.5 (C-6), 137.1 (C-1'), 131.5 (C-2'), 138.3 (C-3'), 127.9 (C-4'), 128.6 (C-5'), 125.1 (C-6'), 141.3 (C-1''), 149.3 (C-3''), 124.5 (C-4''), 136.9 (C-5''), 121.6 (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'''), 21.5-20.7 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 170.7/170.7/170.1/169.6 (asetil C=O), 20.6 (- $\text{CH}_3$ ).

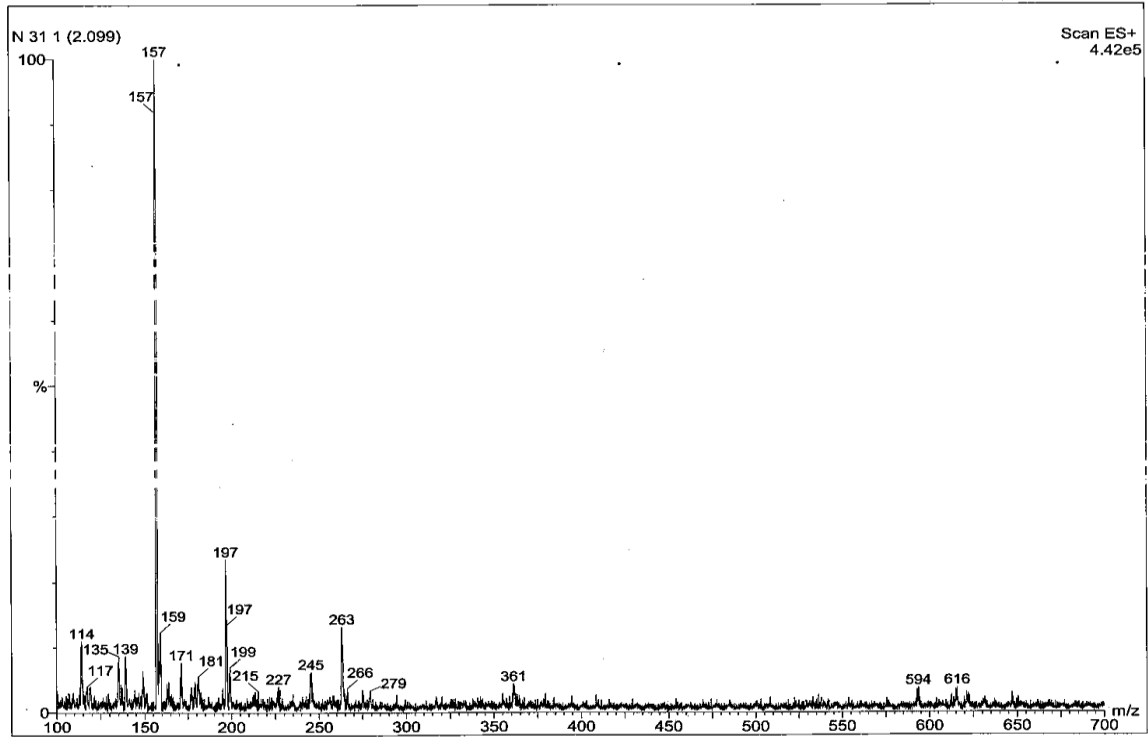
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 197 (100)  $[\text{M}-(\text{metilfenil}+\text{tetra-}O\text{-Ac-Glikopiranozil})+2]^+$ .



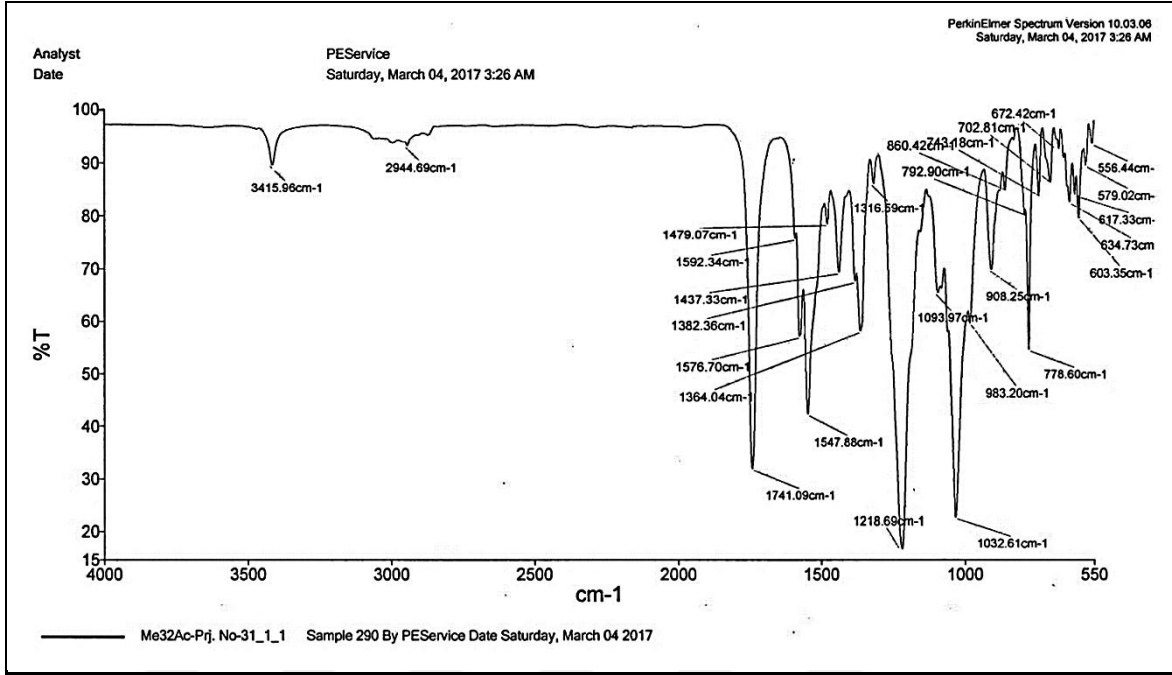
Şekil 233. 22 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 234. 22 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 235. 22 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 236. 22 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**23 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 237-240'da verilmiştir.

Verim (%): 91; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 211-213;  $R_f$ : 0.50 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

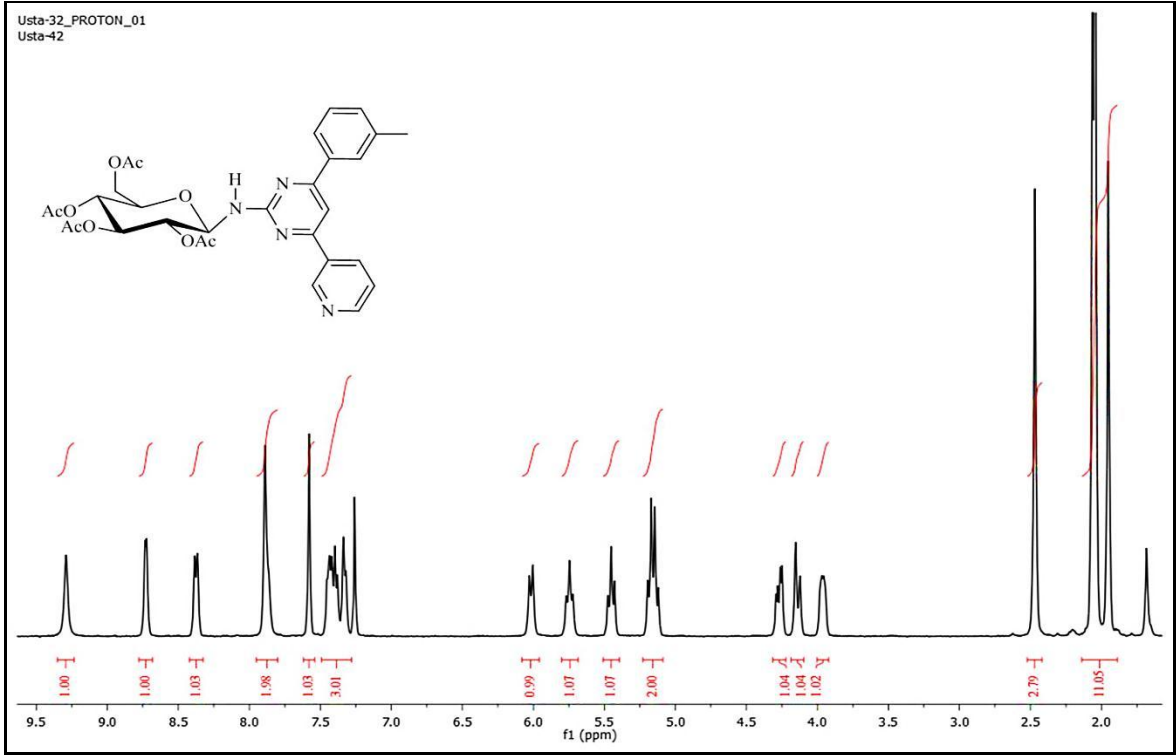
FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3421, 2945, 1740, 1546, 1364, 1217, 1031, 783.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.9$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-2');  $\delta=7.3$  (d,  $J=6.6$  Hz, 1H, H-4');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-5'');  $\delta=8.0$  (bs, 1H, H-6'');  $\delta=9.3$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta=8.7$  (d,  $J=4.0$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta=7.4$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=8.4$  (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-6''');  $\delta=6.0$  (d,  $J=9.6$  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,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-4''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.5$  (dd,  $J=12.0/4.8$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.1$  (d,  $J=12.2$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $\delta=4.0$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

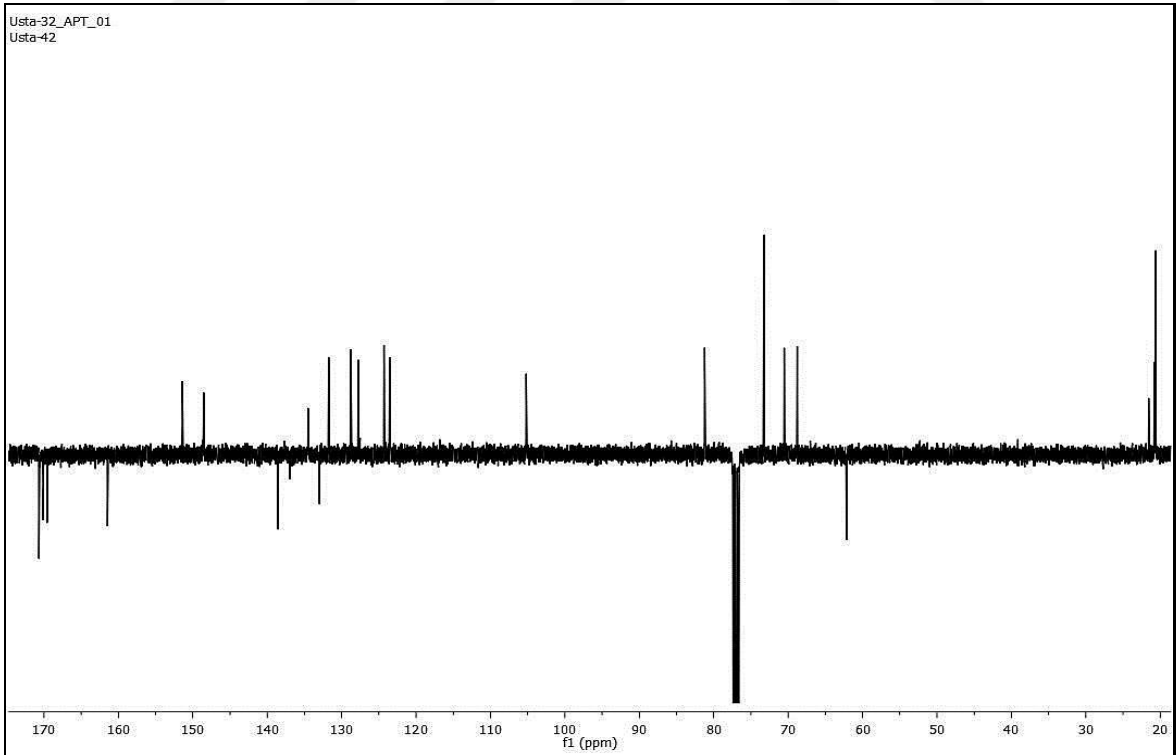
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 161.5 (C-2), 105.2 (C-5), 153.5 (C-6), 136.9 (C-1'), 134.5 (C-2'), 138.6 (C-3'), 127.8 (C-4'), 128.8 (C-5'), 124.3 (C-6'), 133.0 (C-1''), 151.4 (C-2''), 148.5 (C-4''), 123.6 (C-5''), 131.7 (C-6''), 81.2 (C-1'''), 68.8 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.3 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 21.6-20.6 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 170.7/170.1/170.1/169.6 (asetil C=O), 20.0 ( $-\text{CH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 615 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 616 (94)  $[\text{M}+\text{Na}+1]^+$ .

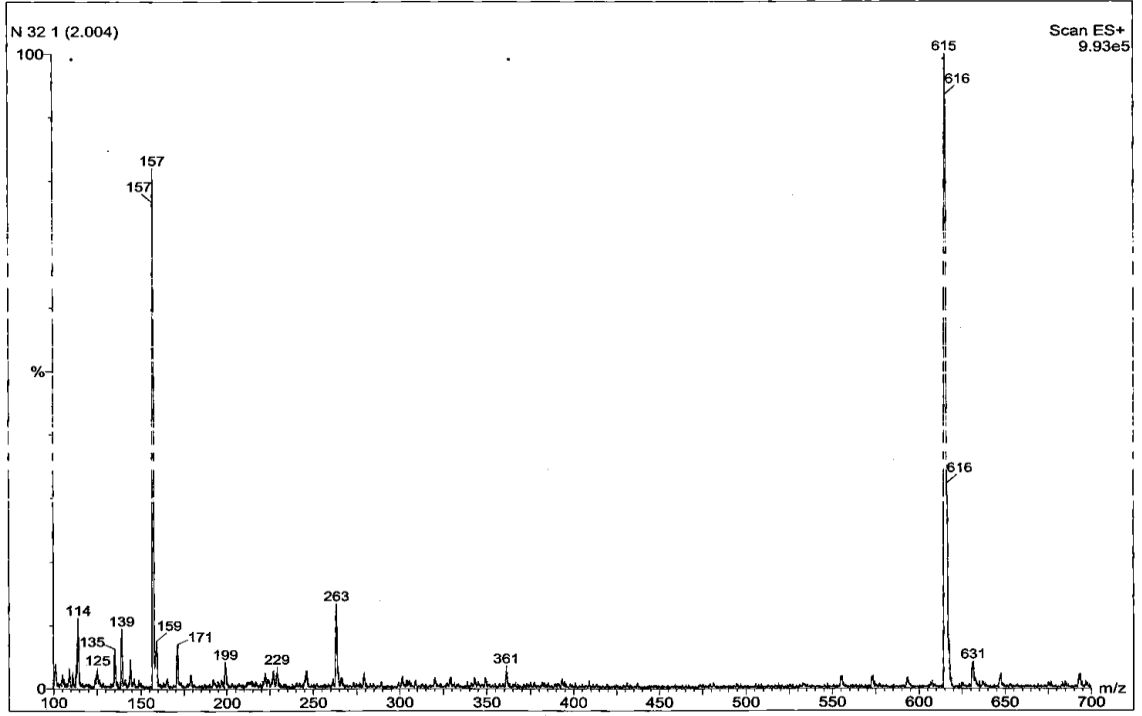




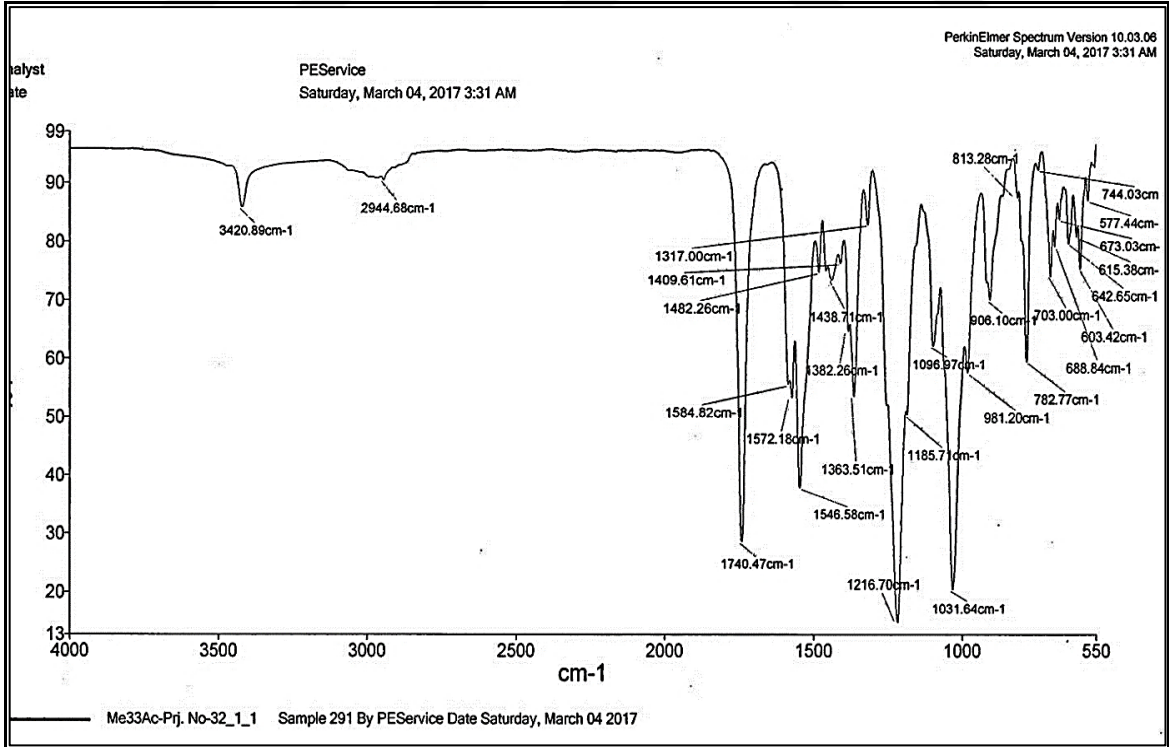
Şekil 237. **23** Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 238. **23** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 239. 23 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 240. 23 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**24 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(3-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 241-244'te verilmiştir.

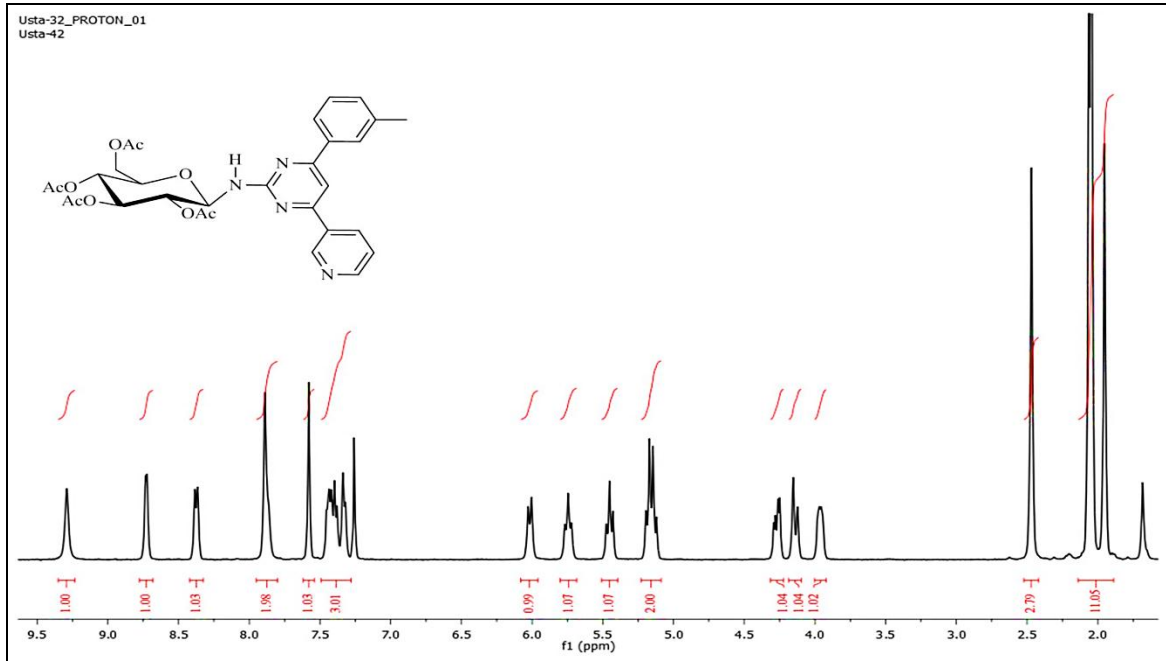
Verim (%): 83; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 146-148;  $R_f$ : 0.50 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 2972, 1741, 1538, 1364, 1220, 1033, 908, 782.

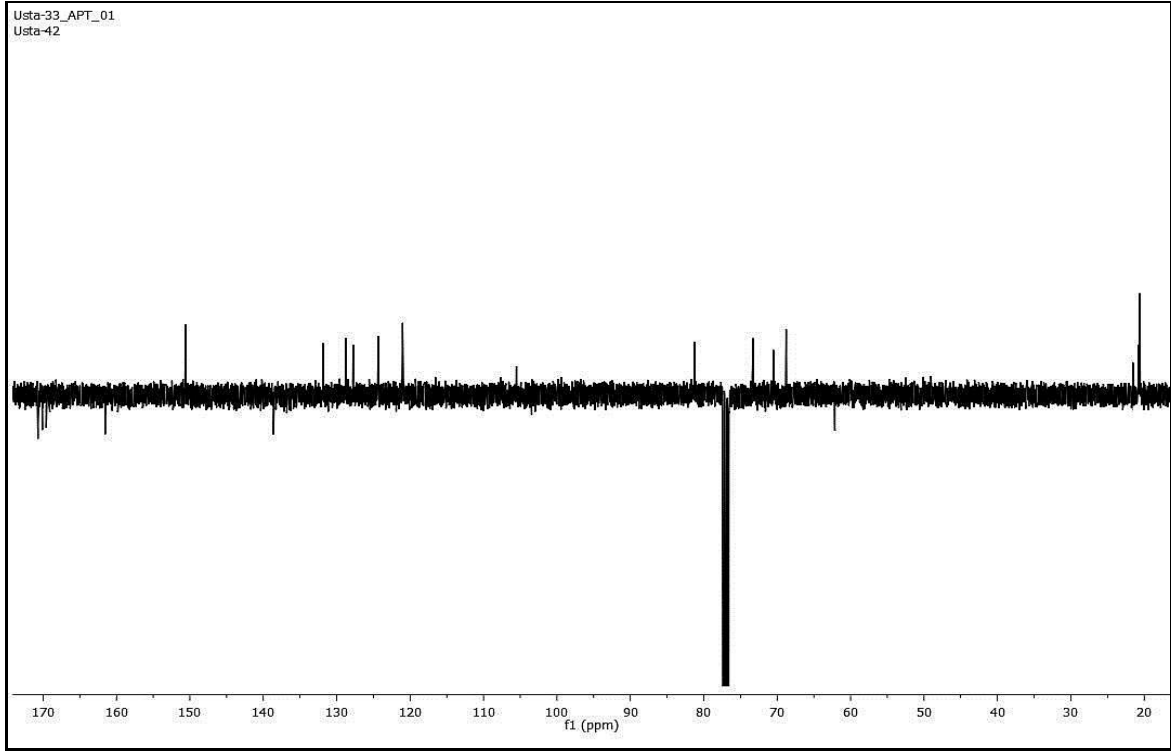
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.9$  (s, 1H, H-5);  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-2');  $\delta=7.4$  (bs, 1H, H-4');  $\delta=7.4$  (t,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-5');  $\delta=7.9$  (bs, 1H, H-6');  $\delta=8.0$  (d,  $J=3.1$  Hz, 1H, H-2'');  $\delta=8.8$  (bs, 1H, H-3'');  $\delta=8.8$  (bs, 1H, H-5'');  $\delta=8.0$  (d,  $J=3.1$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=6.0$  (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=5.8$  (t,  $J=8.8$  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,  $J=11.8/5.7$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.2$  (d,  $J=11.4$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $\delta=4.0$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 161.6 (C-2), 160.6 (C-4), 105.5 (C-5), 153.3 (C-6), 136.6 (C-1'), 131.9 (C-2'), 160.6 (C-3'), 127.8 (C-4'), 128.8 (C-5'), 124.3 (C-6'), 136.6 (C-1''), 121.1 (C-2''), 150.6 (C-3''), 150.6 (C-5''), 121.1 (C-6''), 81.2 (C-1'''), 68.8 (C-2'''), 73.2 (C-3'''), 70.5 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 21.6-20.6 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 170.7/170.6/170.1/169.6 (asetil C=O), 20.6 ( $-\text{CH}_3$ ).

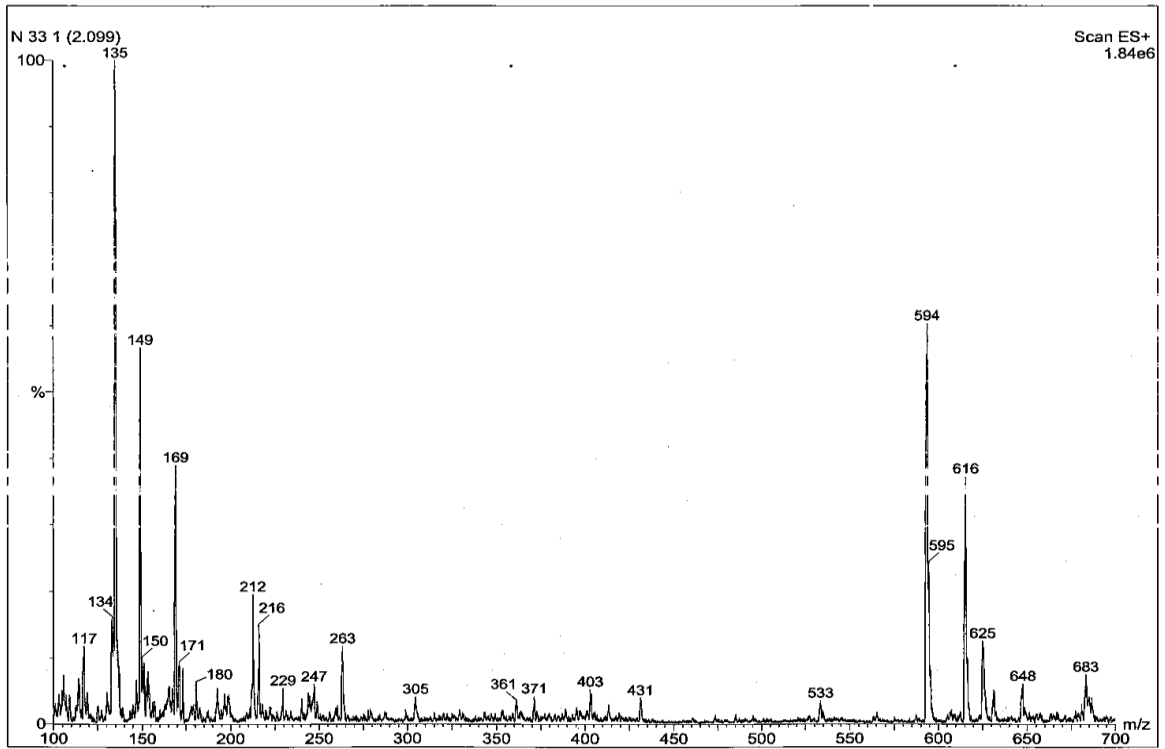
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 594 (62)  $[\text{M}+2]^+$ , 616 (40)  $[\text{M}+\text{Na}+1]^+$ .



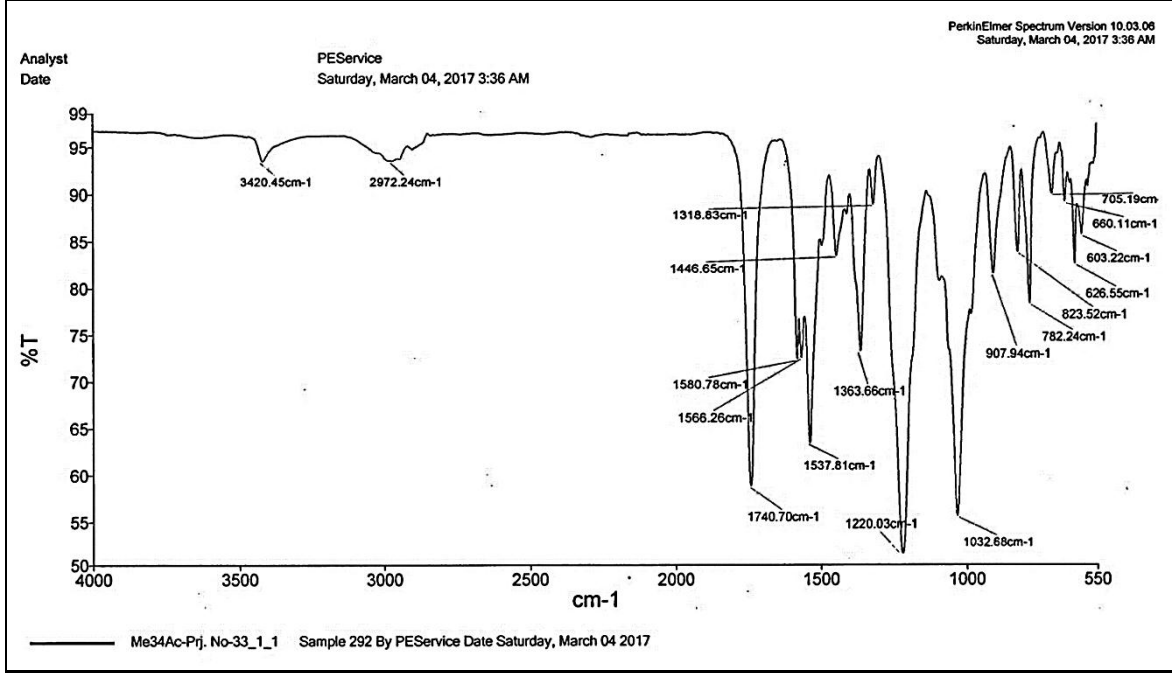
Şekil 241. **24 Nolu bileşiğin**  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)



Şekil 242. **24** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)



Şekil 243. **24** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 244. 24 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**25 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metilfenil)-6-piridin-2-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 245-248’de verilmiştir.

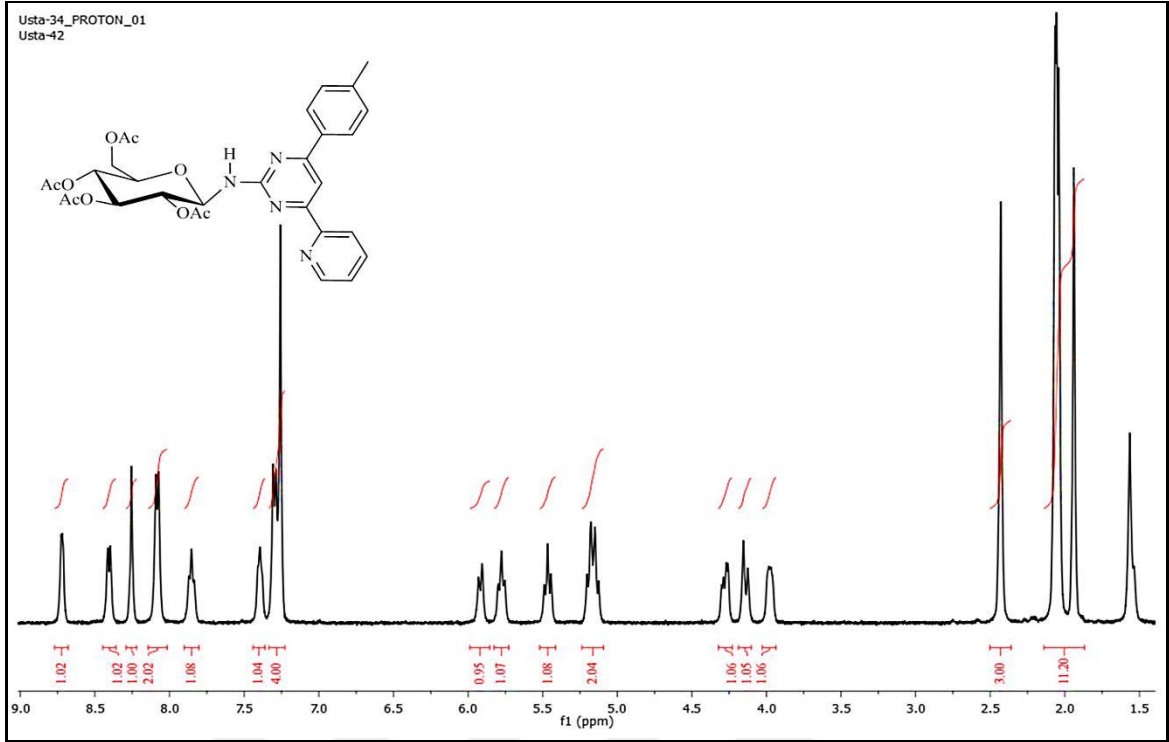
Verim (%): 93; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 178-180;  $R_f$ : 0.85 (Dieterler-Etilasetat: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3414, 2989, 1741, 1544, 1364, 1221, 1033, 783.

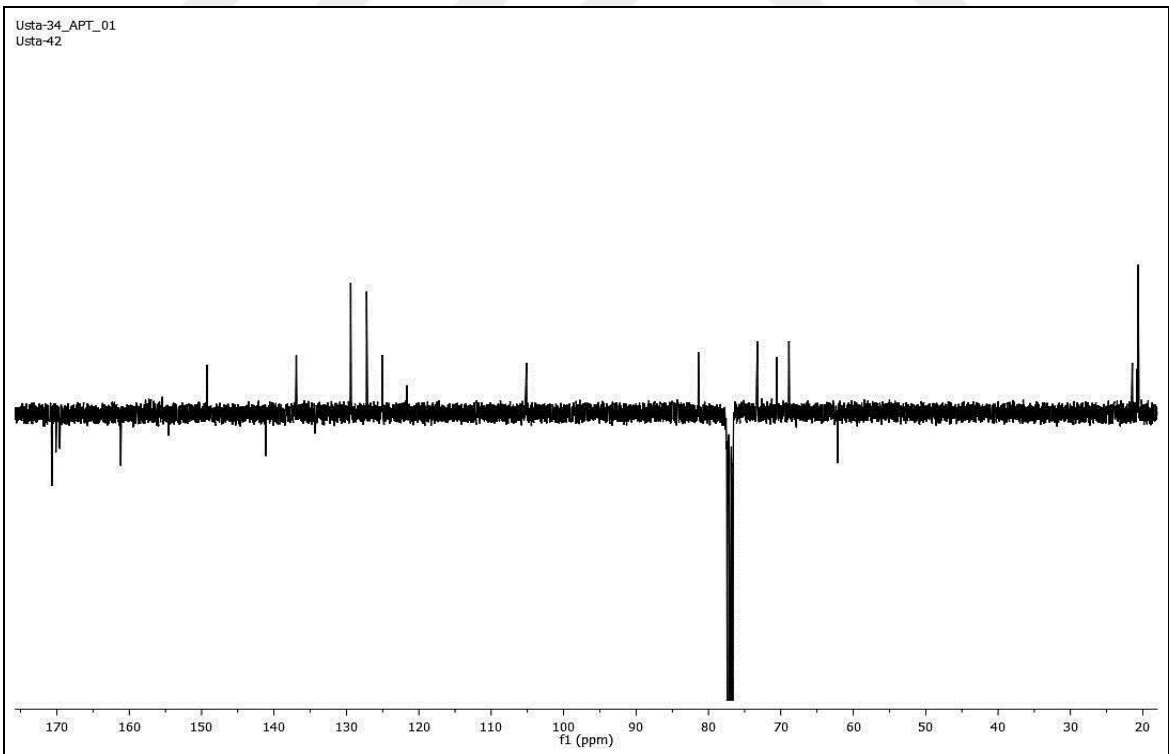
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=8.3$  (s, 1H, H-5);  $\delta=8.1$  (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-2’);  $\delta=7.3$  (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-3’);  $\delta=7.3$  (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-5’);  $\delta=8.9$  (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-6’);  $\delta=8.7$  (bs, 1H, H-3’);  $\delta=7.4$  (t,  $J=6.6$  Hz, 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,  $J=9.3$  Hz, 1H, H-1’);  $\delta=5.8$  (t,  $J=8.4$  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,  $J=11.8/4.0$  Hz, 1H, H-6a’);  $\delta=4.1$  (d,  $J=11.4$  Hz, 1H, H-6b’);  $\delta=2.4$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $\delta=4.0$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 161.2 (C-2), 154.6 (C-4), 105.2 (C-5), 154.6 (C-6), 134.4 (C-1’), 129.4 (C-2’), 127.2 (C-3’), 141.1 (C-4’), 127.2 (C-5’), 129.4 (C-6’), 141.1 (C-1’), 149.3 (C-3’), 129.4 (C-4’), 136.9 (C-5’), 121.7 (C-6’), 81.4 (C-1’’), 68.9 (C-2’’), 73.4 (C-3’’), 73.3 (C-4’’), 70.6 (C-5’’), 62.2 (C-6’’), 20.7-20.5 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 170.7/170.7/170.1/169.6 (asetil C=O), 20.6 ( $-\text{CH}_3$ ).

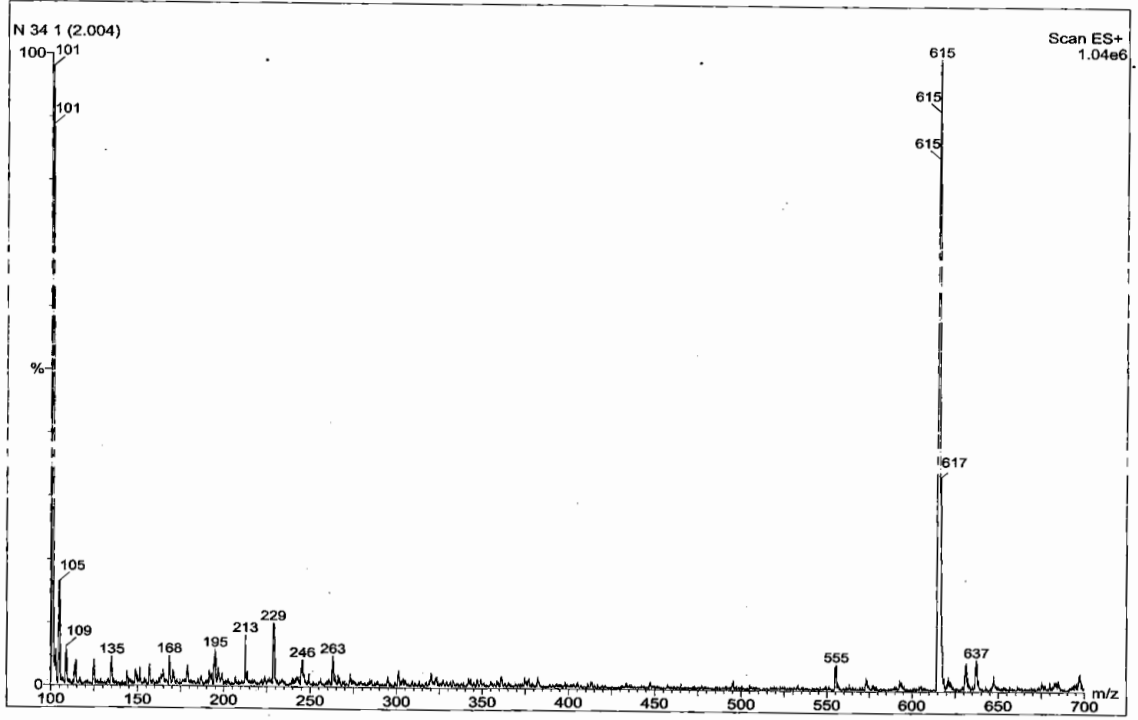
Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 615 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



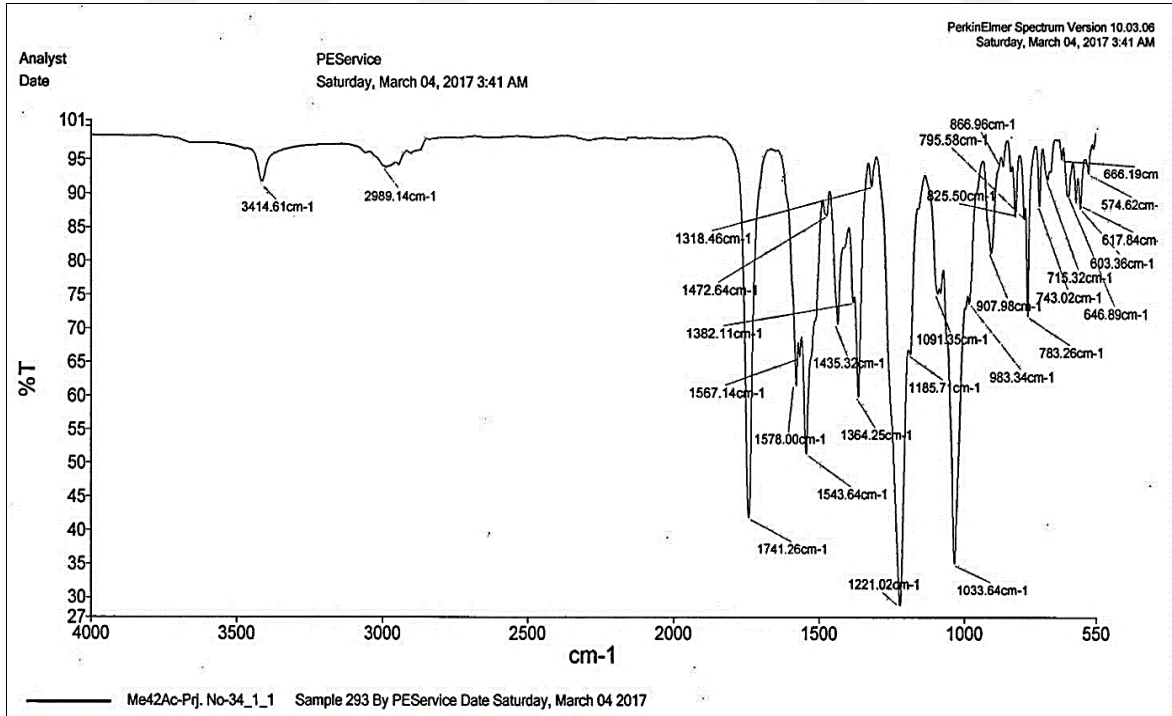
Şekil 245. 25 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 246. 25 Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 247. 25 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 248. 25 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

**26 Nolu Bileşik:** 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metilfenil)-6-piridin-3-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumu Şekil 249-252'de verilmiştir.

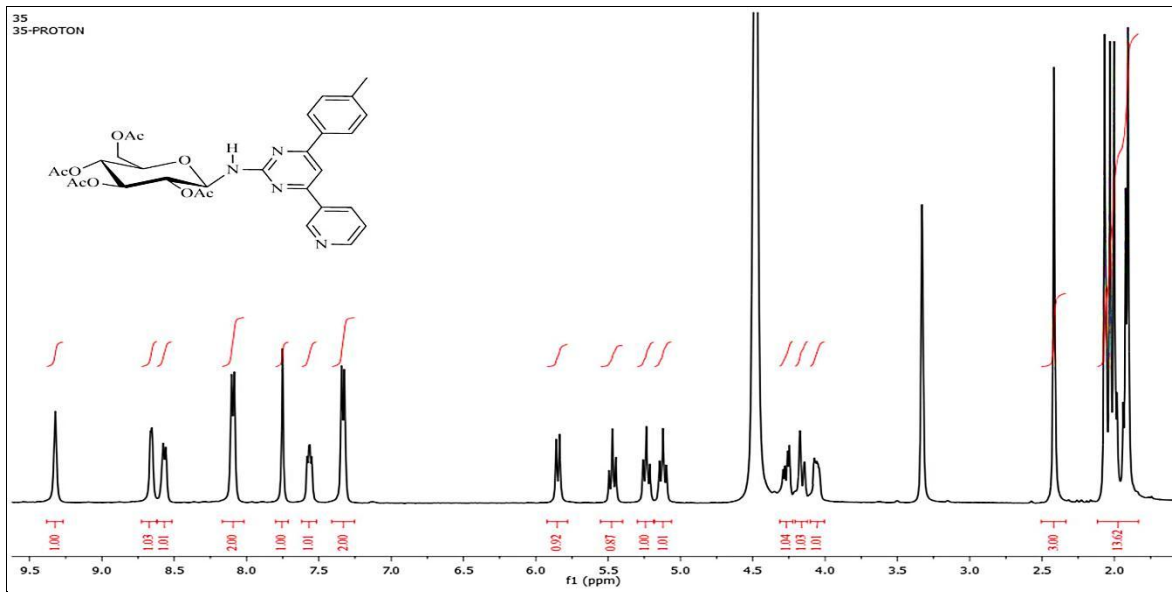
Verim (%): 87; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 182-184;  $R_f$ : 0.50 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3421, 2989, 1741, 1585, 1542, 1363, 1220, 1032, 805.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta=7.8$  (s, 1H, H-5);  $\delta=8.1$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-2');  $\delta=7.3$  (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-3');  $\delta=7.3$  (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-5');  $\delta=8.1$  (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-6');  $\delta=9.3$  (bs, 1H, H-2'');  $\delta=8.7$  (d,  $J=3.8$  Hz, 1H, H-4'');  $\delta=7.6$  (t,  $J=7.6$  Hz, 1H, H-5'');  $\delta=8.6$  (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-6'');  $\delta=5.9$  (d,  $J=9.3$  Hz, 1H, H-1''');  $\delta=5.5$  (t,  $J=9.5$  Hz, 1H, H-2''');  $\delta=5.1$  (m, 1H, H-3''');  $\delta=5.2$  (t,  $J=9.5$  Hz, 1H, H-4''');  $\delta=5.1$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.3$  (dd,  $J=11.2/5.5$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.2$  (d,  $J=12.2$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.4$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $\delta=4.1$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

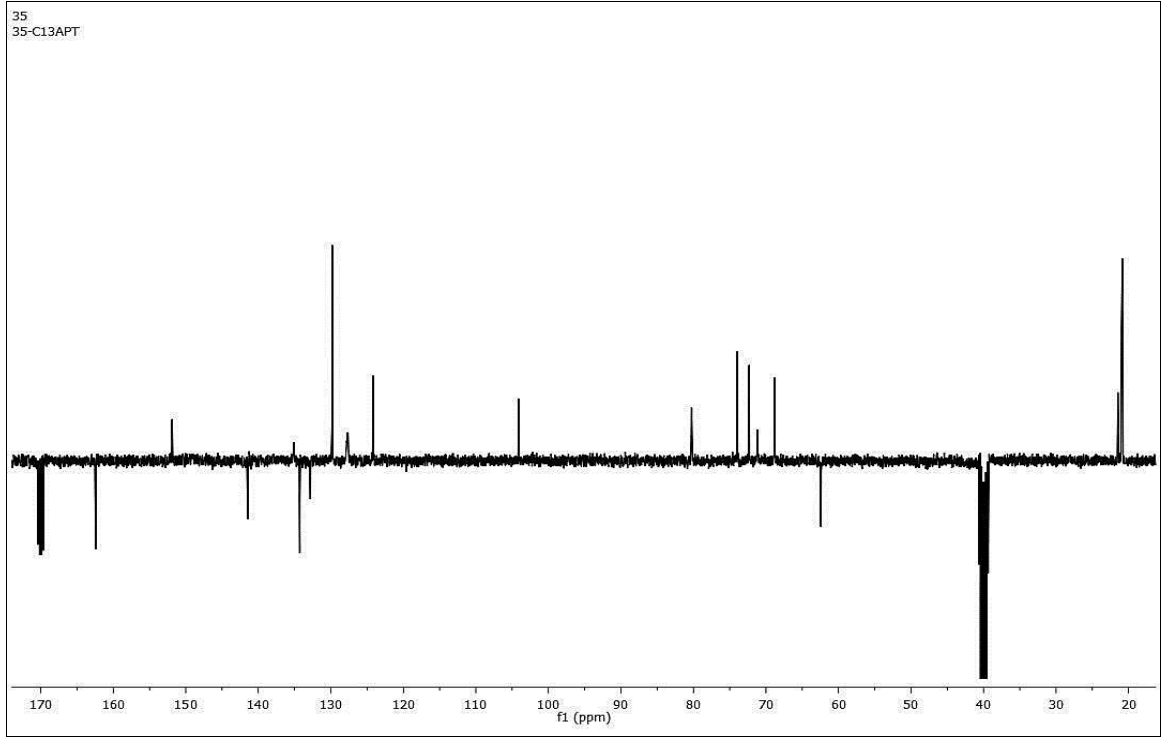
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 162.1 (C-2), 153.2 (C-4), 104.0 (C-5), 153.2 (C-6), 134.2 (C-1'), 127.0 (C-2'), 123.9 (C-3'), 141.3 (C-4'), 123.9 (C-5'), 127.0 (C-6'), 133.6 (C-1''), 150.3 (C-2''), 147.8 (C-4''), 129.1 (C-5''), 135.2 (C-6''), 80.8 (C-1'''), 69.1 (C-2'''), 73.9 (C-3'''), 73.1 (C-4'''), 71.1 (C-5'''), 62.3 (C-6'''), 20.0-19.2 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 171.0/170.5/170.4/170.1 (asetil C=O), 19.1 ( $-\text{CH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 263 (70) [ $\text{M-tetra-O-Ac-Glikopiranozil} + 2$ ] $^+$ , 593 (90) [ $\text{M} + 1$ ] $^+$ .

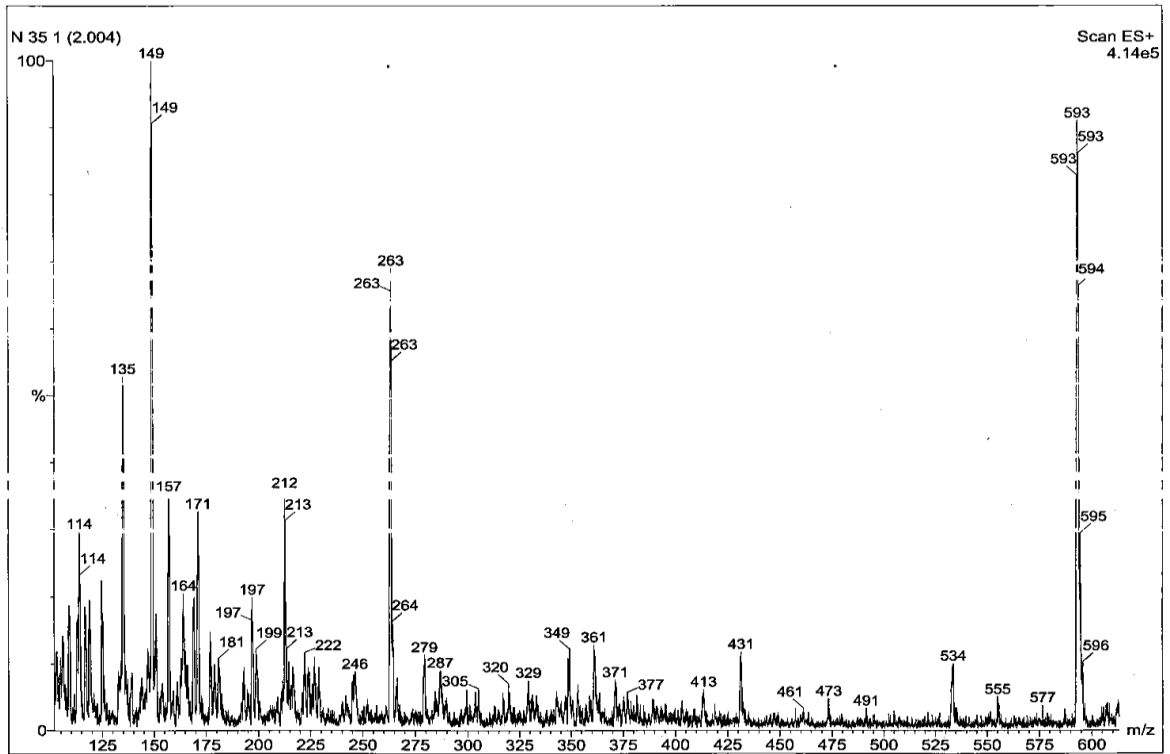


Şekil 249. **26 Nolu bileşiğin**  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)

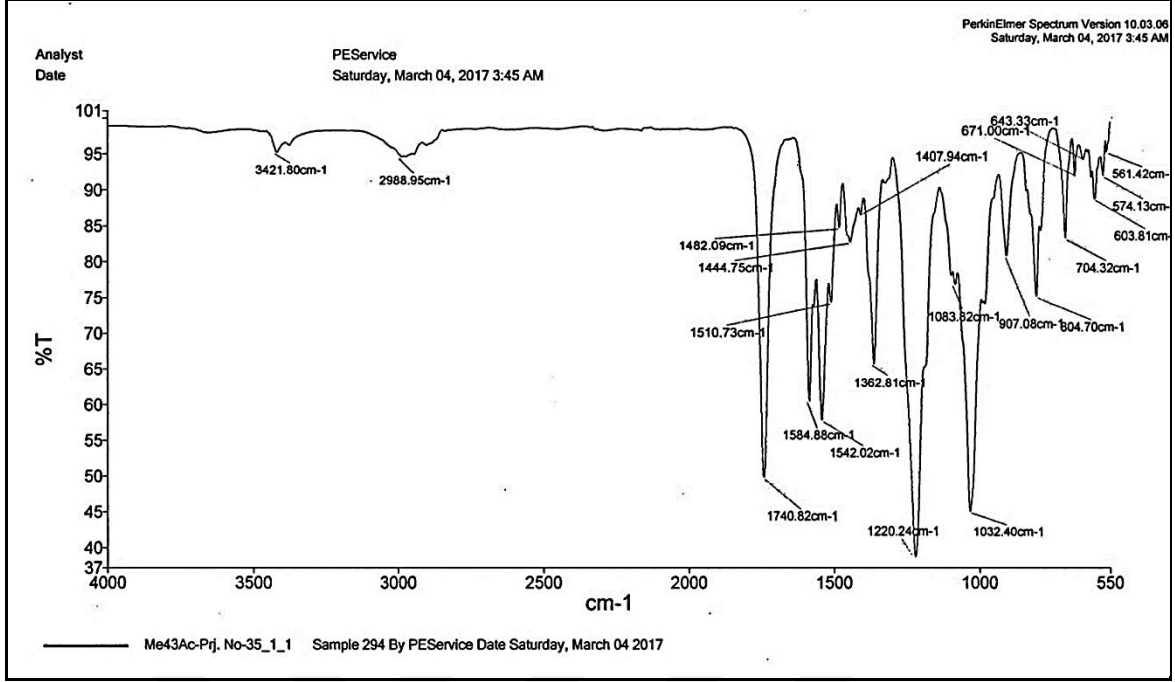




Şekil 250. **26** Nolu bileşiğin APT NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)



Şekil 251. **26** Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 252. 26 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

27 Nolu Bileşik: 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-[4-(4-metilfenil)-6-piridin-4-ilpirimidin-2-il]- $\beta$ -D-glukopiranosilamin bileşiğine ait spektral veriler ve NMR spektrumları Şekil 253-257'de verilmiştir.

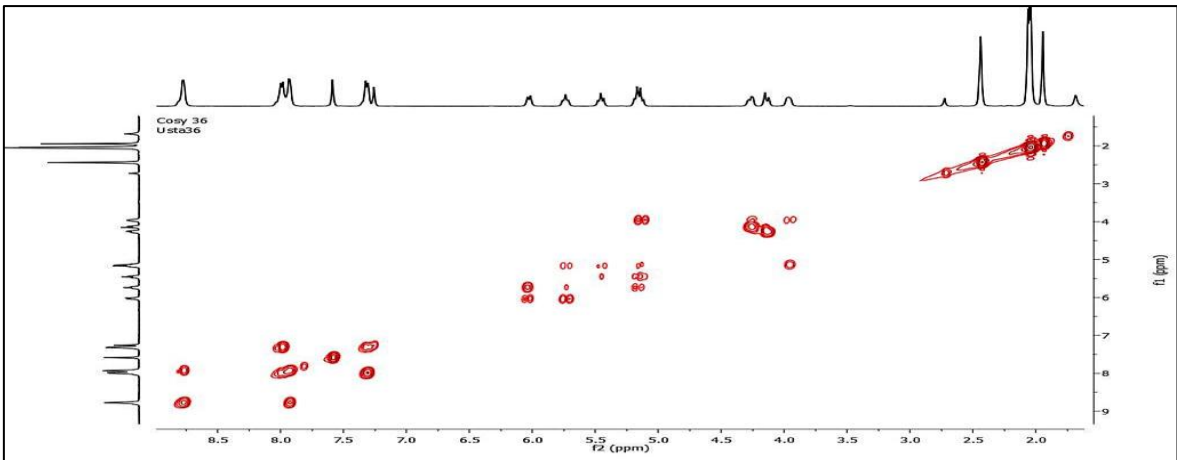
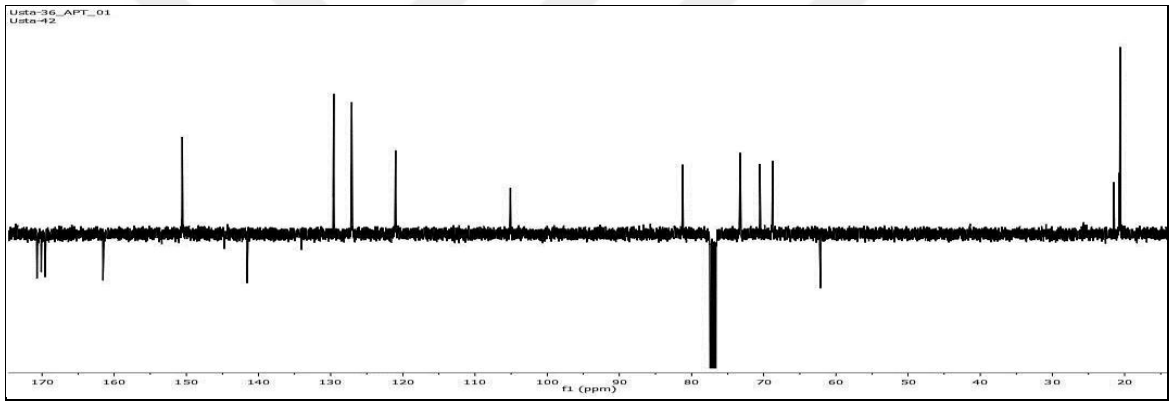
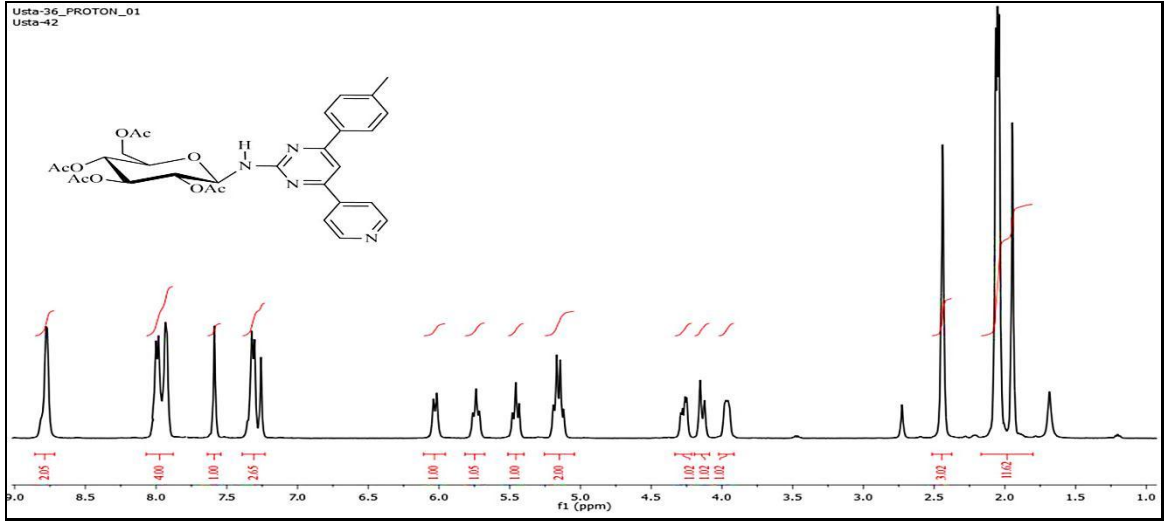
Verim (%): 81; Erime noktası ( $^{\circ}$ C): 189-191;  $R_f$ : 0.65 (Dietileter-Etilasetat: 1:1).

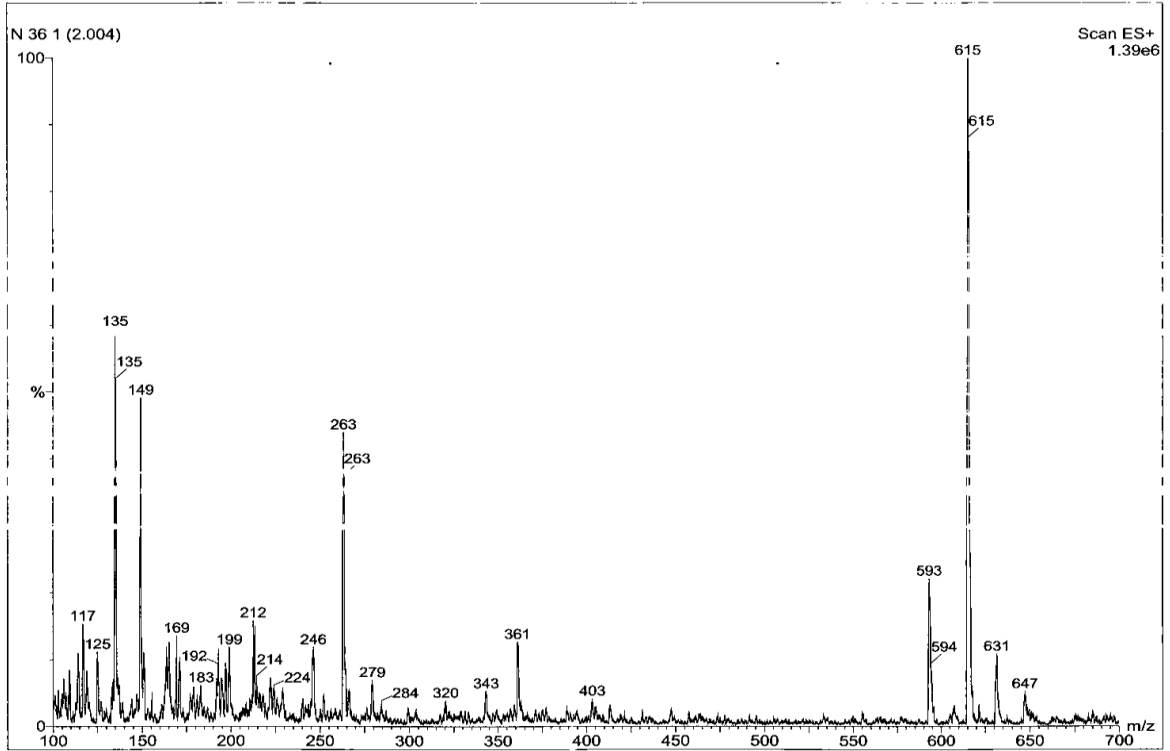
FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 2979, 1749, 1579, 1534, 1366, 1234, 1033, 811.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta=7.6$  (s, 1H, H-5);  $\delta=8.0$  (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-2');  $\delta=7.3$  (d,  $J=7.4$  Hz, 1H, H-3');  $\delta=7.3$  (d,  $J=7.4$  Hz, 1H, H-5');  $\delta=8.0$  (d,  $J=7.0$  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,  $J=9.2$  Hz, 1H, H-4''');  $\delta=5.2$  (m, 1H, H-5''');  $\delta=4.3$  (dd,  $J=11.6/4.8$  Hz, 1H, H-6a''');  $\delta=4.1$  (d,  $J=12.0$  Hz, 1H, H-6b''');  $\delta=2.5$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $\delta=4.1$  (bs, 1H, NH);  $\delta=1.9-2.0$  (m, 12H, asetil  $\text{CH}_3$ ).

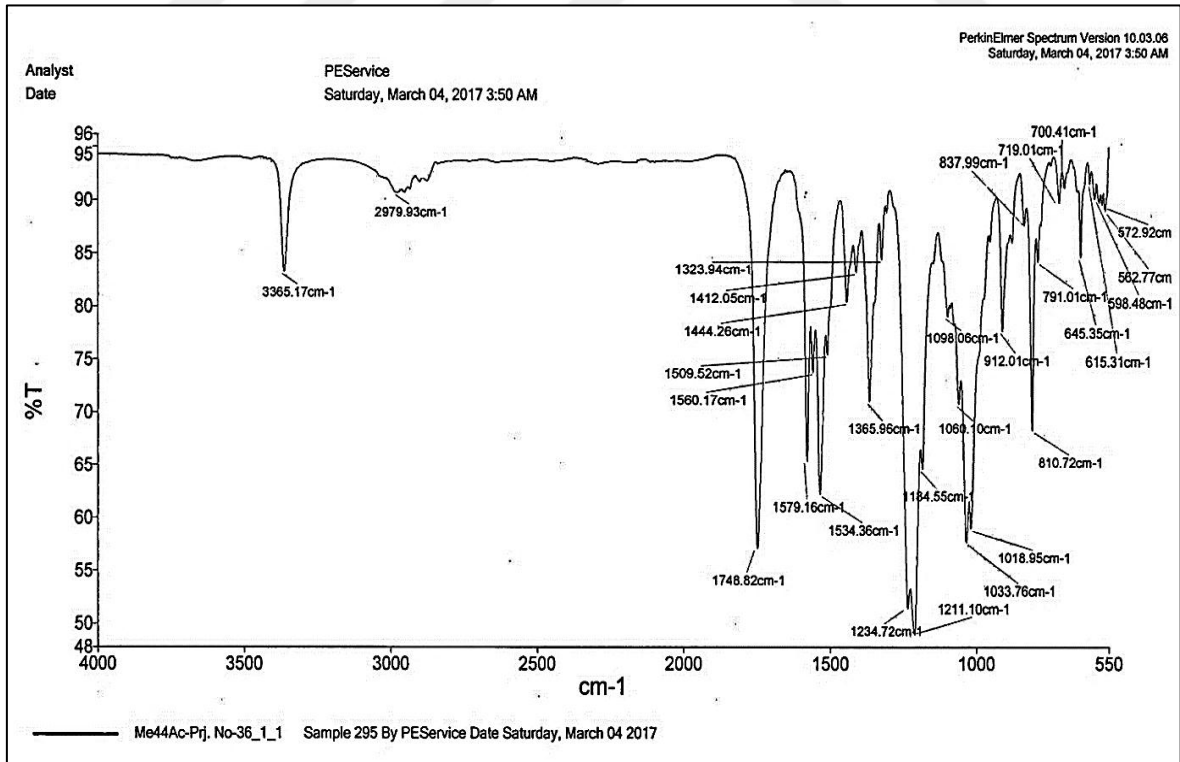
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 161.5 (C-2), 144.7 (C-4), 105.1 (C-5), 144.8 (C-6), 134.0 (C-1'), 129.6 (C-2'), 127.1 (C-3'), 141.6 (C-4'), 127.1 (C-5'), 129.6 (C-6'), 141.6 (C-1''), 121.0 (C-2''), 150.6 (C-3''), 150.6 (C-5''), 121.0 (C-6''), 81.2 (C-1'''), 68.8 (C-2'''), 73.3 (C-3'''), 73.2 (C-4'''), 70.5 (C-5'''), 62.2 (C-6'''), 21.5-20.6 (asetil  $\text{CH}_3$ ), 170.7/170.7/170.1/169.6 (asetil C=O), 20.6 ( $-\text{CH}_3$ ).

Pozitif LC-MS/MS  $m/z$  (%): 615 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$





Şekil 256. 27 Nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 257. 27 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

### 3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin 4'er adet gram pozitif ve negative bakteriye (Tablo 5) karşı antimikrobiyal etkinliği sıvı dilüsyon metodu kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 5. Çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalar ve ATCC numaraları

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

Tablo 6. 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	0.977	0.488	250	0.488	500	500	500	500
3	10000	62.5	0.488	500	0.488	250	250	250	250
4	10000	3.9	1.95	125	0.488	500	500	500	500
5	10000	500	500	500	500	500	500	500	500
6	10000	500	250	500	250	500	500	500	500
7	10000	15.62	0.977	125	0.488	62.5	62.5	62.5	62.5
8	10000	31.25	0.977	250	0.977	125	125	125	125
9	10000	15.62	0.977	500	0.488	250	250	250	250

Tablo 6'nın devamı

10	10000	250	0.488	500	0.488	500	500	500	500
11	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
12	10000	125	0.488	500	0.488	31.25	500	31.25	500
13	10000	125	0.488	500	0.488	250	250	250	250
14	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
15	10000	250	0.488	250	0.488	500	500	500	500
16	10000	500	0.488	500	0.488	250	250	250	250
17	10000	1.95	0.488	1.95	0.488	125	125	125	125
18	10000	250	0.488	250	0.488	500	500	500	500
19	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
20	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
21	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
22	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
23	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
24	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
25	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
26	10000	500	3.9	500	3.9	500	500	500	500
27	10000	500	0.488	500	0.488	500	500	500	500
2a	10000	15.62	31.25	15.62	15.62	0.488	0.488	62.5	62.5
2b	10000	0.488	0.977	0.488	0.977	3.9	3.9	3.9	3.9
2c	10000	0.488	0.488	0.977	0.488	62.5	62.5	62.5	62.5
3a	10000	250	250	250	250	500	500	500	500
3b	10000	0.488	0.977	0.977	0.488	7.813	7.813	7.813	7.813
3c	10000	0.488	0.977	0.488	0.488	7.813	15.62	7.813	7.813
5a	10000	15.62	15.62	15.62	0.488	125	125	125	125
5b	10000	0.488	1.95	0.488	1.95	1.95	3.9	1.95	1.95
5c	10000	0.488	0.488	0.977	0.488	15.62	15.62	15.62	15.62
6a	10000	62.5	250	62.5	250	250	250	250	250
6b	10000	0.977	0.488	0.488	0.977	3.9	7.813	3.9	3.9
6c	10000	0.488	0.977	1.95	0.977	15.62	15.62	15.62	15.62
8a	10000	62.5	3.9	62.5	1.95	125	250	125	125
8b	10000	0.488	0.977	0.488	0.977	1.95	3.9	1.95	1.95
8c	10000	0.488	0.977	1.95	0.488	3.9	3.9	3.9	3.9
9a	10000	62.5	62.5	62.5	62.5	250	250	250	250
9b	10000	0.488	0.488	0.488	0.977	1.95	7.813	1.95	1.95
9c	10000	0.488	0.977	0.977	0.488	15.62	15.62	15.62	15.62
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

### 3.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçları

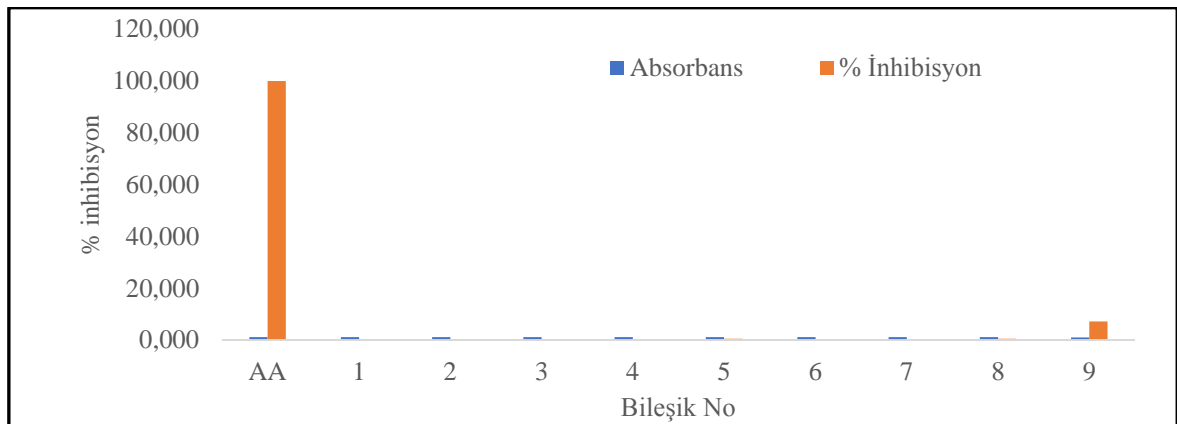
Sentezlenen **1-27** ve **2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub>** nolu bileşikler antioksidan aktiviteleri açısından değerlendirilmiş, bu amaçla literatürde en yaygın kullanılan iki yöntem olan DPPH<sup>\*</sup> radikali giderimi ve FRAP testi uygulanmıştır. Sonuçlar bileşiklerin % inhibisyonu şeklinde verilmiştir.

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

Bileşiklerin DPPH<sup>\*</sup> radikali giderimi sonuçları, % inhibisyon ve absorbans değerlerine bağlı olarak, askorbik asit (AA) standart alınarak Tablo 7-10 ve Şekil 258-261'de verilmiştir.

Tablo 7. **1-9** Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları

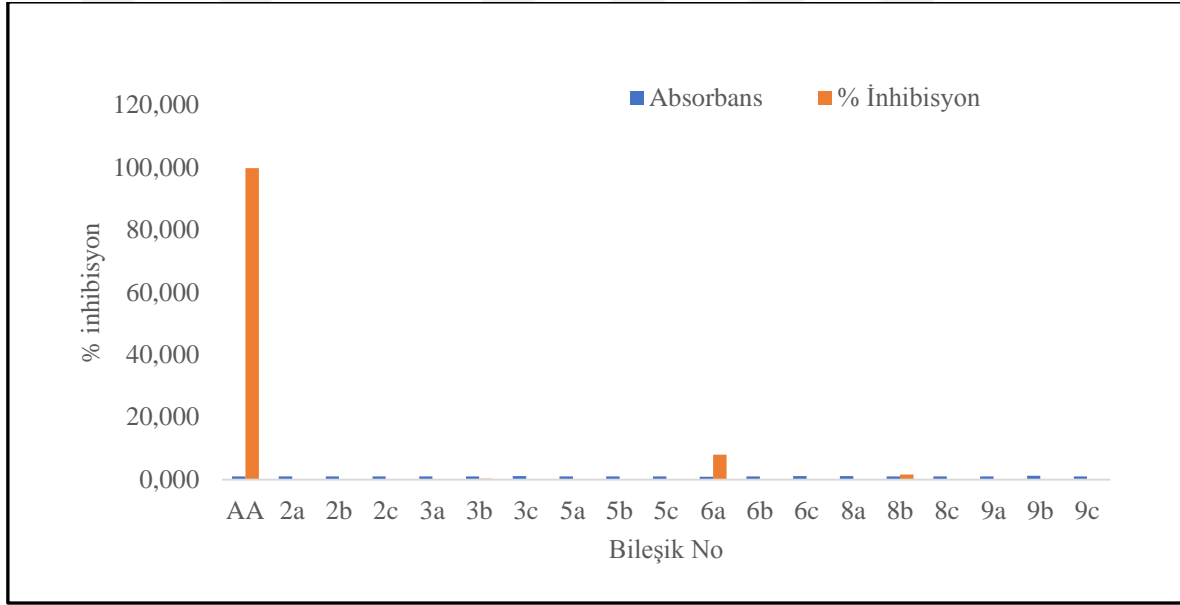
5 mg/mL	Absorbans	% İnhibisyon
AA	1.026	99.87
1	1.053	0.00
2	1.073	0.00
3	1.034	0.14
4	1.078	0.00
5	1.030	0.48
6	1.050	0.00
7	1.048	0.00
8	1.031	0.42
9	<b>0.962</b>	<b>7.13</b>



Şekil 258. **1-9** Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi

Tablo 8. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları

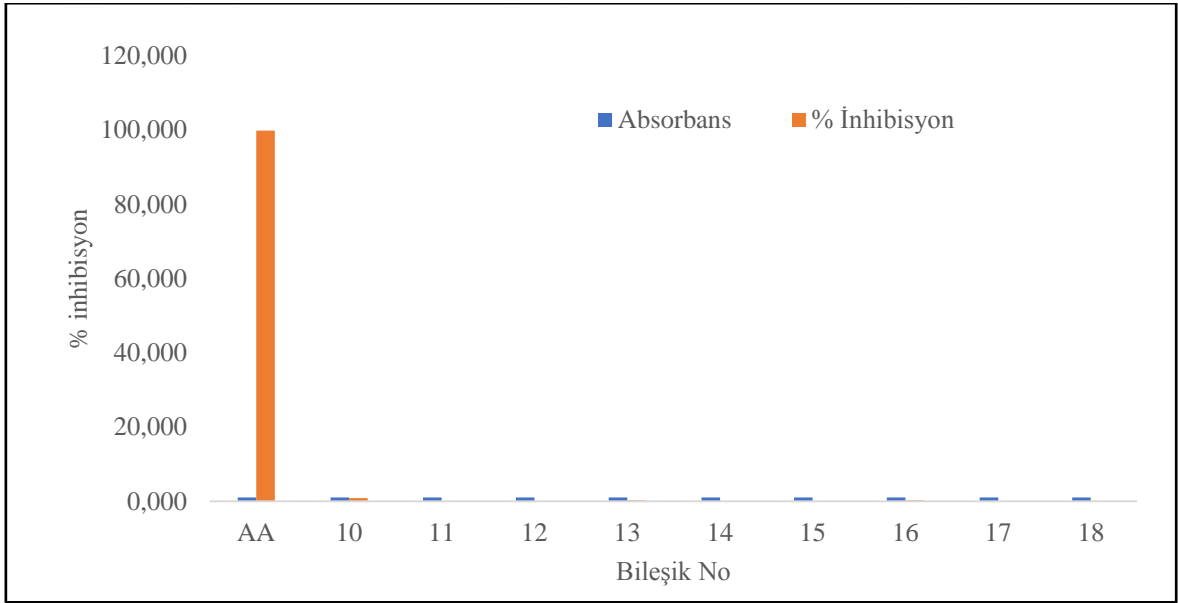
5 mg/mL	Absorbans	% İnhibisyon	5 mg/mL	Absorbans	% İnhibisyon
AA	1.026	99.87	AA	1.026	99.87
2a	1.052	0.00	6a	0.952	8.04
2b	1.041	0.00	6b	1.035	0.06
2c	1.057	0.00	6c	1.084	0.00
3a	1.055	0.00	8a	1.085	0.00
3b	1.032	0.34	8b	1.019	1.63
3c	1.089	0.00	8c	1.047	0.00
5a	1.048	0.00	9a	1.053	0.00
5b	1.042	0.00	9b	1.179	0.00
5c	1.050	0.00	9c	1.046	0.00

Şekil 259. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi



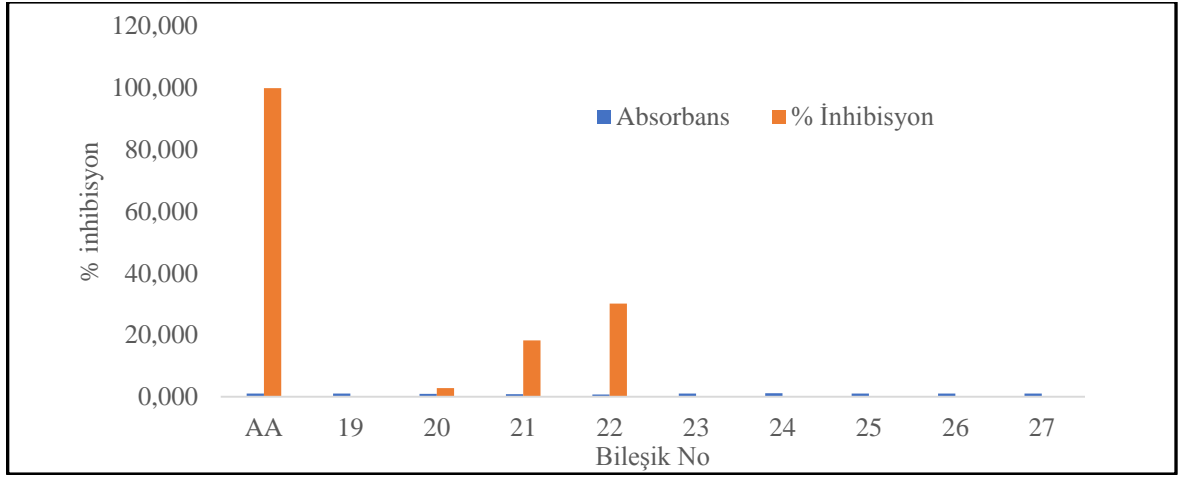
Tablo 9. **10-18** Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları

5 mg/mL	Absorbans	% İnhibisyon
AA	1.026	99.87
<b>10</b>	<b>1.026</b>	<b>0.88</b>
<b>11</b>	1.064	0.00
<b>12</b>	1.045	0.00
<b>13</b>	1.033	0.26
<b>14</b>	1.087	0.00
<b>15</b>	1.084	0.00
<b>16</b>	1.033	0.25
<b>17</b>	1.050	0.00
<b>18</b>	1.051	0.00

Şekil 260. **10-18** Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi

Tablo 10. **19-27** Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları

<b>5 mg/mL</b>	<b>Absorbans</b>	<b>% İnhibisyon</b>
<b>AA</b>	1.026	99.87
<b>19</b>	1.089	0.00
<b>20</b>	1.006	2.87
<b>21</b>	<b>0.846</b>	<b>18.27</b>
<b>22</b>	<b>0.723</b>	<b>30.16</b>
<b>23</b>	1.038	0.00
<b>24</b>	1.115	0.00
<b>25</b>	1.054	0.00
<b>26</b>	1.077	0.00
<b>27</b>	1.066	0.00

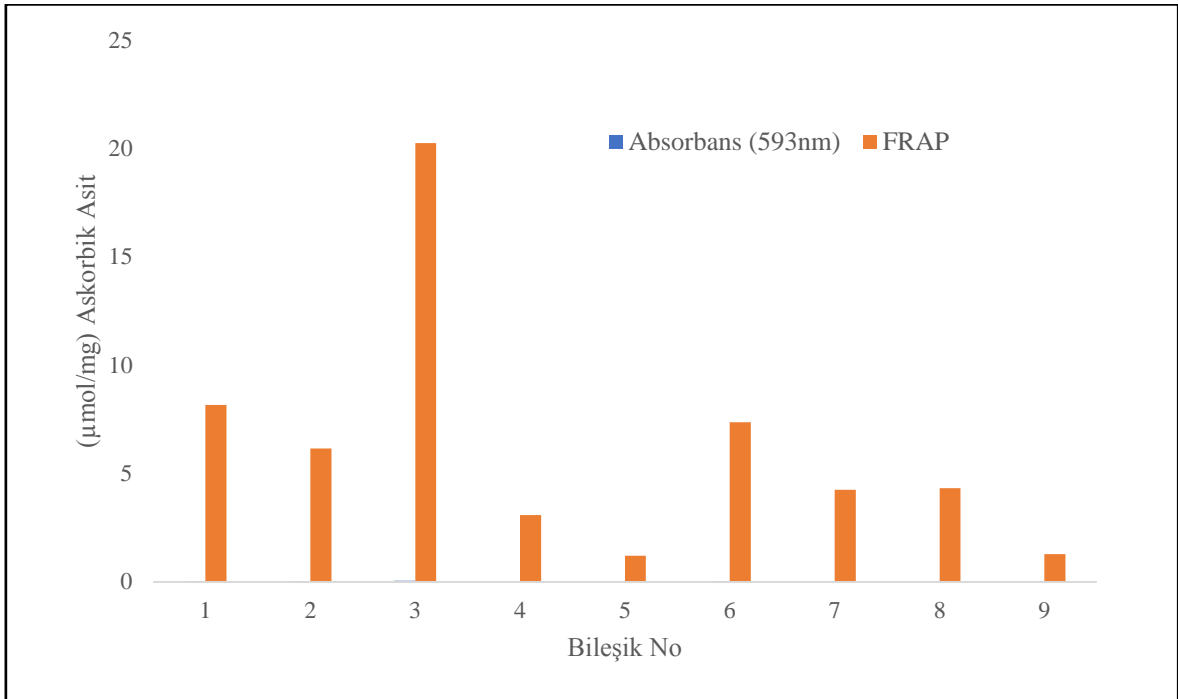
Şekil 261. **19-27** Nolu bileşiklerin % inhibisyon miktarları grafik gösterimi

### 3.3.2. 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 11-26 ve Şekil 262-277'de verilmiştir.

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

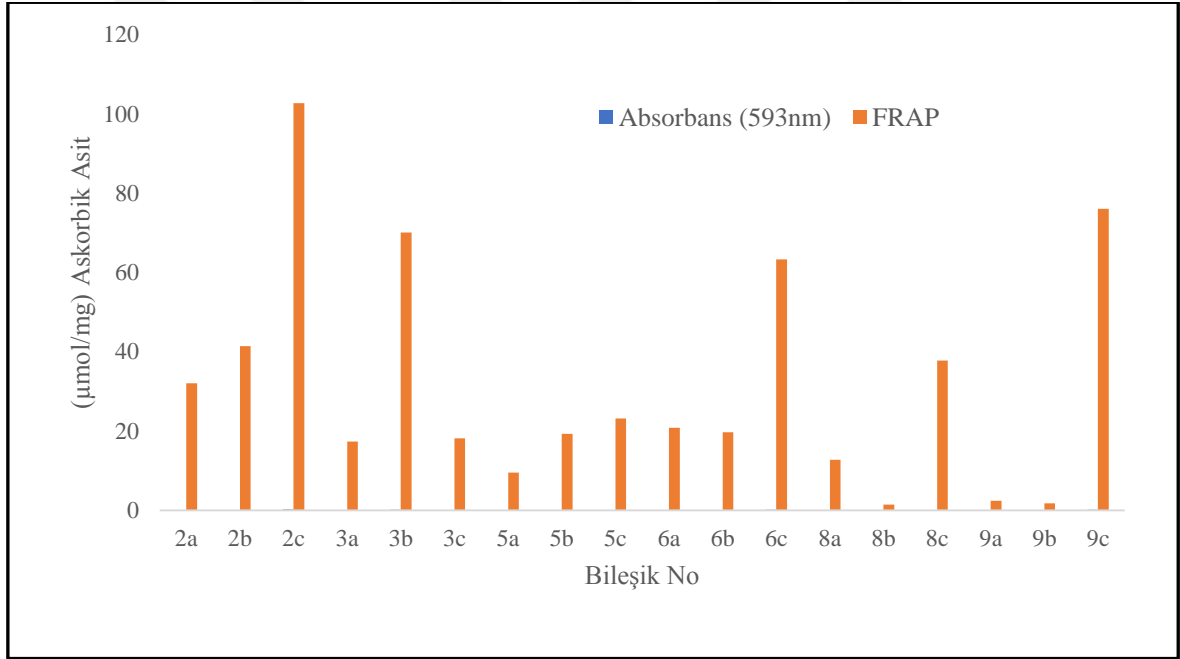
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ ) Askorbik Asit
1	0.0204	8.16
2	0.0154	6.16
3	0.0506	20.24
4	0.0077	3.08
5	0.003	1.20
6	0.0184	7.36
7	0.0106	4.24
8	0.0108	4.32
9	0.0032	1.28



Şekil 262. 1-9 Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri)

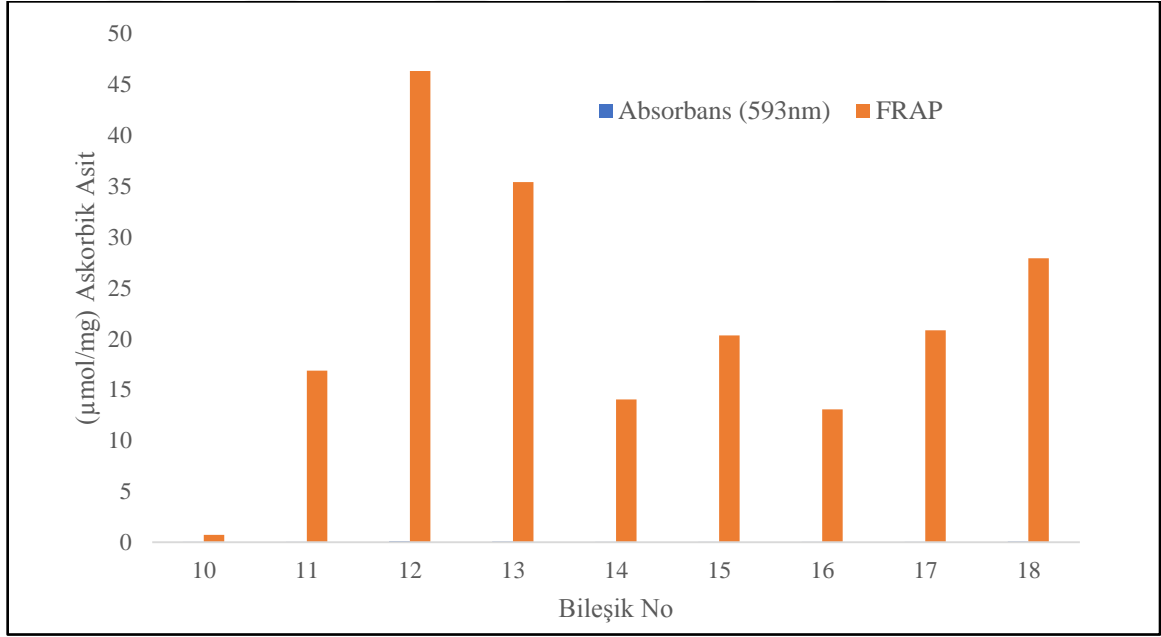
Tablo 12. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri)

Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP (µmol/mg) Askorbik Asit	Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP (µmol/mg) Askorbik Asit
2a	0.0801	32.04	6a	0.052	20.80
2b	0.1035	41.40	6b	0.0492	19.68
2c	<b>0.2569</b>	<b>102.76</b>	6c	0.1583	63.32
3a	0.0433	17.32	8a	0.0319	12.76
3b	0.1752	70.08	8b	0.0037	1.48
3c	0.0454	18.16	8c	0.0944	37.76
5a	0.0239	9.56	9a	0.0061	2.44
5b	0.0482	19.28	9b	0.0044	1.76
5c	0.058	23.20	9c	0.1901	76.04

Şekil 263. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri)

Tablo 13. **10-18** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri)

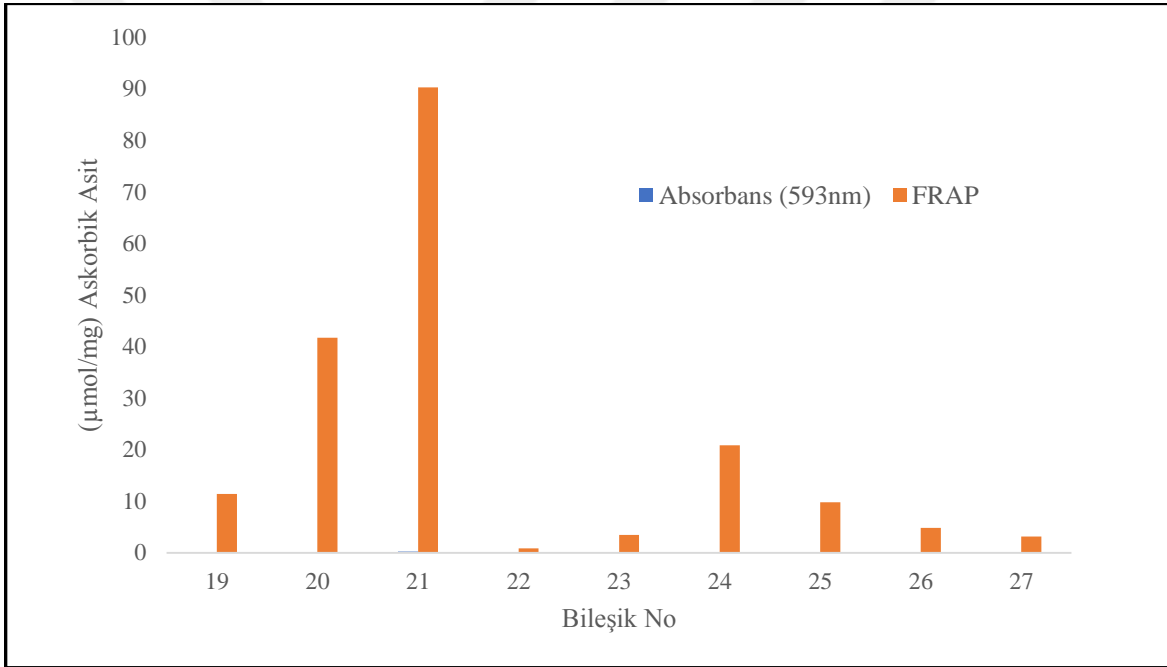
Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ ) Askorbik Asit
<b>10</b>	0.0018	0.72
<b>11</b>	0.0422	16.88
<b>12</b>	<b>0.1158</b>	<b>46.32</b>
<b>13</b>	<b>0.0885</b>	<b>35.40</b>
<b>14</b>	0.0351	14.04
<b>15</b>	0.0508	20.32
<b>16</b>	0.0327	13.08
<b>17</b>	0.0521	20.84
<b>18</b>	<b>0.0698</b>	<b>27.92</b>



Şekil 264. **10-18** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri)

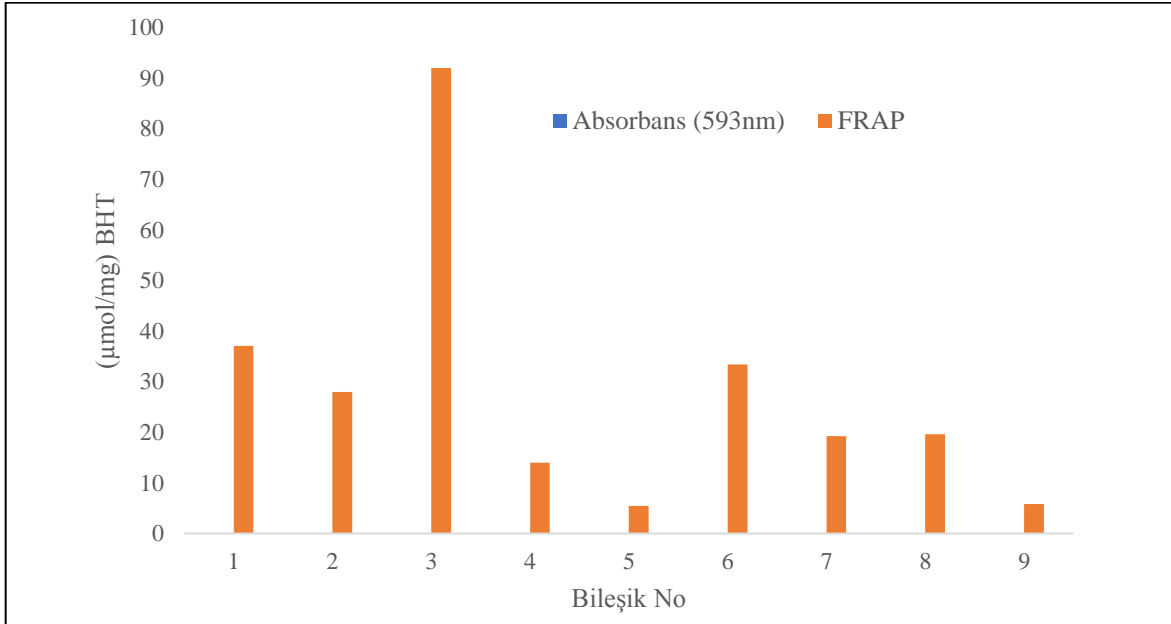
Tablo 14. **19-27** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (askorbik asit eşdeğeri)

Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ ) Askorbik Asit
<b>19</b>	0.0285	11.40
<b>20</b>	<b>0.1043</b>	<b>41.72</b>
<b>21</b>	<b>0.2258</b>	<b>90.32</b>
<b>22</b>	0.0022	0.88
<b>23</b>	0.0086	3.44
<b>24</b>	0.0522	20.88
<b>25</b>	0.0245	9.80
<b>26</b>	0.012	4.80
<b>27</b>	0.0078	3.12

Şekil 265. **19-27** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (askorbik asit eşdeğeri)

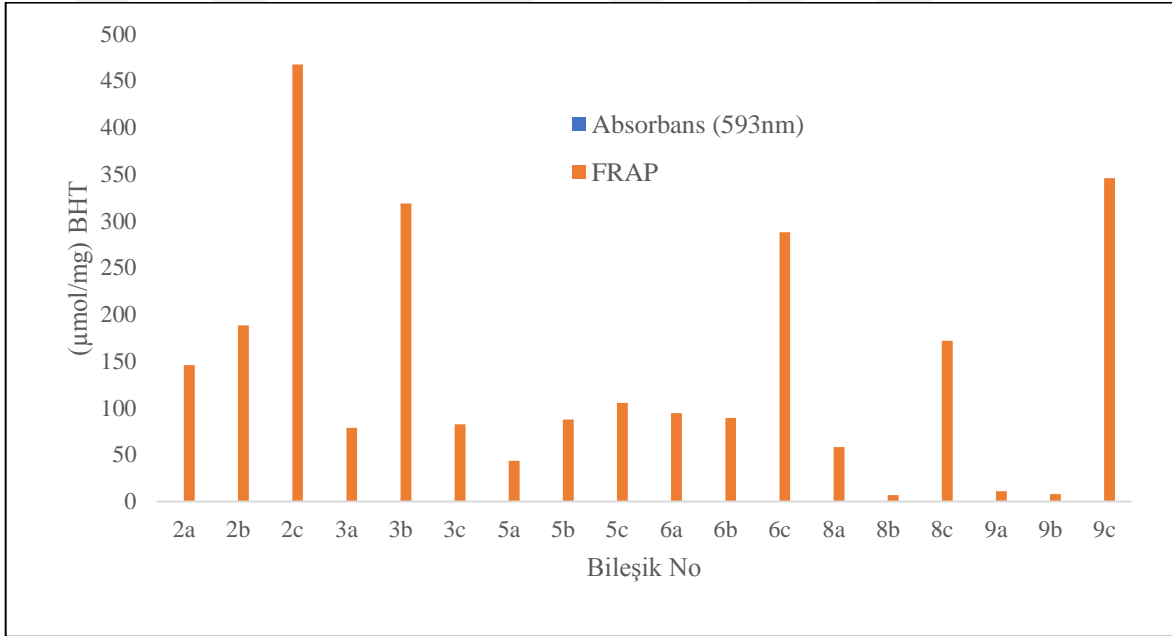
Tablo 15. **1-9** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri)

Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ ) BHT
<b>1</b>	0.0204	37.09
<b>2</b>	0.0154	28.00
<b>3</b>	0.0506	92.00
<b>4</b>	0.0077	14.00
<b>5</b>	0.003	5.45
<b>6</b>	0.0184	33.45
<b>7</b>	0.0106	19.27
<b>8</b>	0.0108	19.64
<b>9</b>	0.0032	5.82

Şekil 266. **1-9** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri)

Tablo 16. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri)

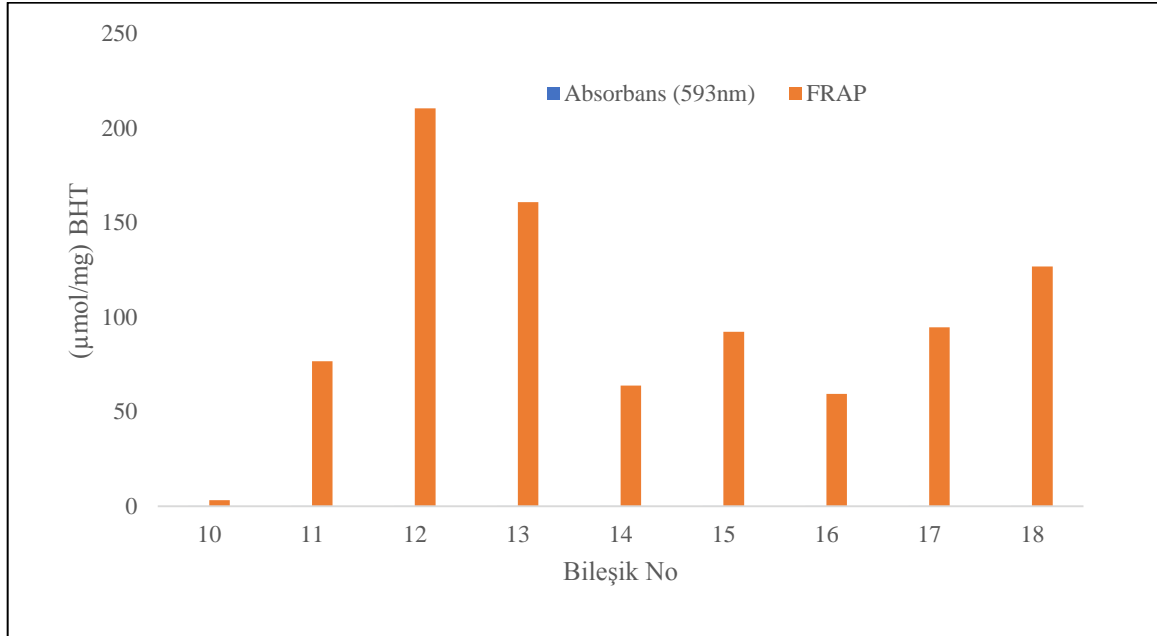
Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP (μmol/mg) BHT	Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP (μmol/mg) BHT
2a	0.0801	145.64	6a	0.052	94.55
2b	0.1035	188.18	6b	0.0492	89.45
2c	<b>0.2569</b>	<b>467.09</b>	6c	0.1583	287.82
3a	0.0433	78.73	8a	0.0319	58.00
3b	0.1752	318.55	8b	0.0037	6.73
3c	0.0454	82.55	8c	0.0944	171.64
5a	0.0239	43.45	9a	0.0061	11.09
5b	0.0482	87.64	9b	0.0044	8.00
5c	0.058	105.45	9c	0.1901	345.64

Şekil 267. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri)



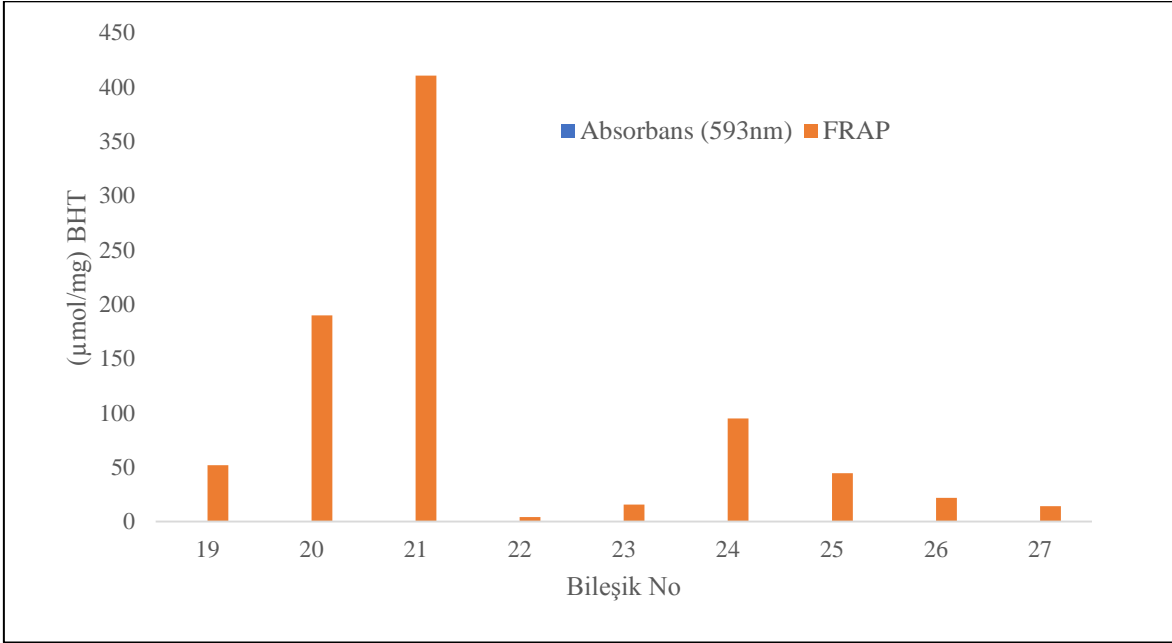
Tablo 17. **10-18** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri)

Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ ) BHT
<b>10</b>	0.0018	3.27
<b>11</b>	0.0422	76.73
<b>12</b>	<b>0.1158</b>	<b>210.55</b>
<b>13</b>	<b>0.0885</b>	<b>160.91</b>
<b>14</b>	0.0351	63.82
<b>15</b>	0.0508	92.36
<b>16</b>	0.0327	59.45
<b>17</b>	0.0521	94.73
<b>18</b>	0.0698	126.91

Şekil 268. **10-18** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri)

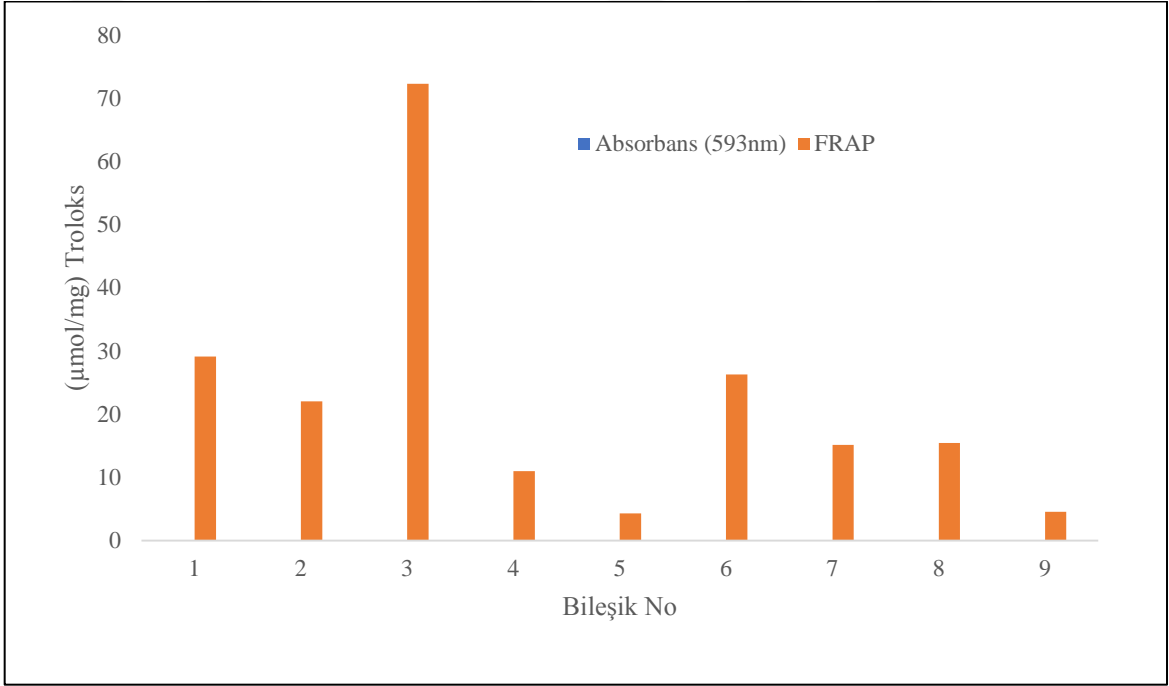
Tablo 18. **19-27** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (BHT eşdeğeri)

Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ )BHT
<b>19</b>	0.0285	51.82
<b>20</b>	<b>0.1043</b>	<b>189.64</b>
<b>21</b>	<b>0.2258</b>	<b>410.55</b>
<b>22</b>	0.0022	4.00
<b>23</b>	0.0086	15.64
<b>24</b>	0.0522	94.91
<b>25</b>	0.0245	44.55
<b>26</b>	0.012	21.82
<b>27</b>	0.0078	14.18

Şekil 269. **19-27** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (BHT eşdeğeri)

Tablo 19. **1-9** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

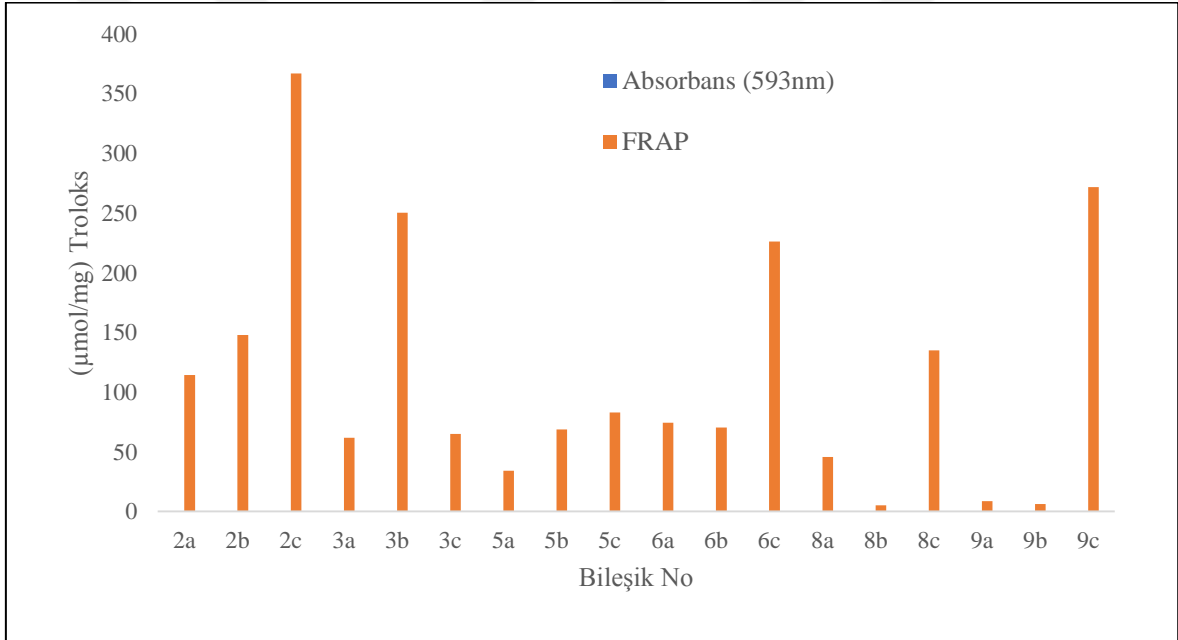
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ ) Troloks
<b>1</b>	0.0204	29.14
<b>2</b>	0.0154	22.00
<b>3</b>	0.0506	72.29
<b>4</b>	0.0077	11.00
<b>5</b>	0.003	4.29
<b>6</b>	0.0184	26.29
<b>7</b>	0.0106	15.14
<b>8</b>	0.0108	15.43
<b>9</b>	0.0032	4.57



Şekil 270. **1-9** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

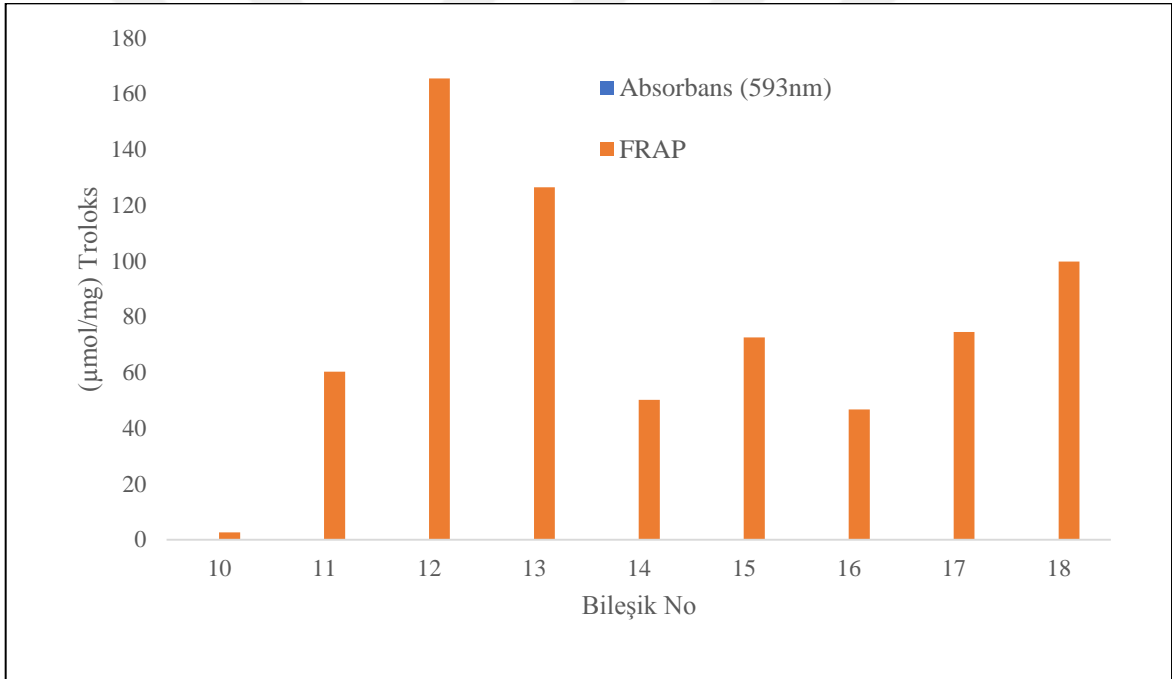
Tablo 20. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP (μmol/mg) Troloks	Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP (μmol/mg) Troloks
2a	0.0801	114.43	6a	0.052	74.29
2b	0.1035	147.86	6b	0.0492	70.29
2c	<b>0.2569</b>	<b>367.00</b>	6c	0.1583	226.14
3a	0.0433	61.86	8a	0.0319	45.57
3b	0.1752	250.29	8b	0.0037	5.29
3c	0.0454	64.86	8c	0.0944	134.86
5a	0.0239	34.14	9a	0.0061	8.71
5b	0.0482	68.86	9b	0.0044	6.29
5c	0.058	82.86	9c	0.1901	271.57

Şekil 271. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

Tablo 21. **10-18** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

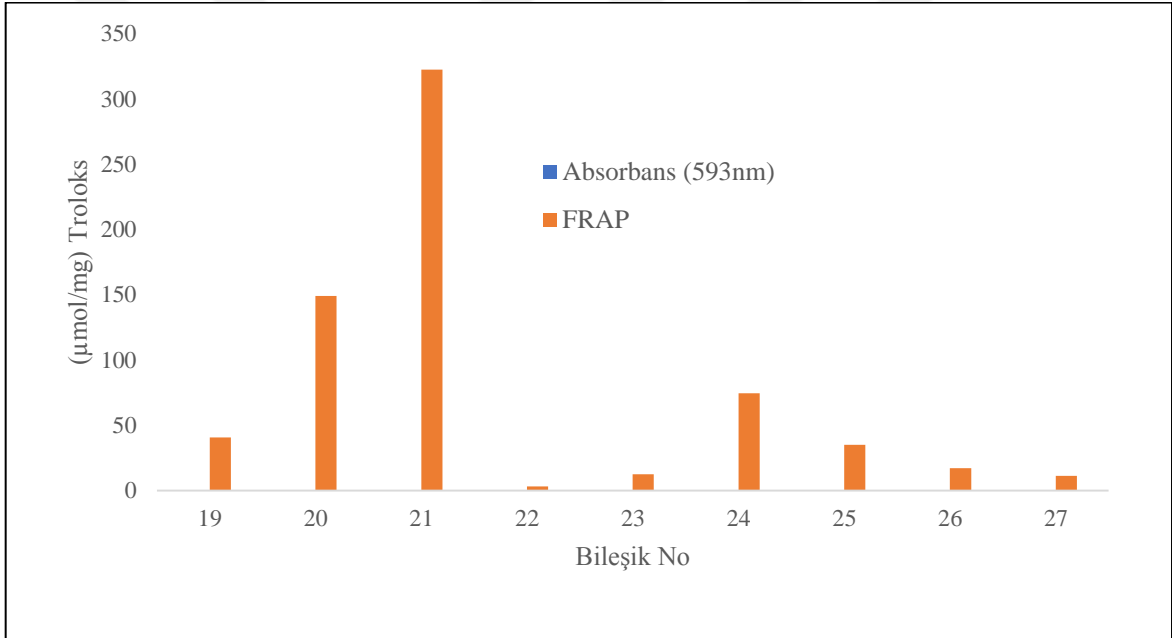
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol/mg}$ ) Troloks
<b>10</b>	0.0018	2.57
<b>11</b>	0.0422	60.29
<b>12</b>	<b>0.1158</b>	<b>165.43</b>
<b>13</b>	<b>0.0885</b>	<b>126.43</b>
<b>14</b>	0.0351	50.14
<b>15</b>	0.0508	72.57
<b>16</b>	0.0327	46.71
<b>17</b>	0.0521	74.43
<b>18</b>	0.0698	99.71



Şekil 272. **10-18** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

Tablo 22. **19-27** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

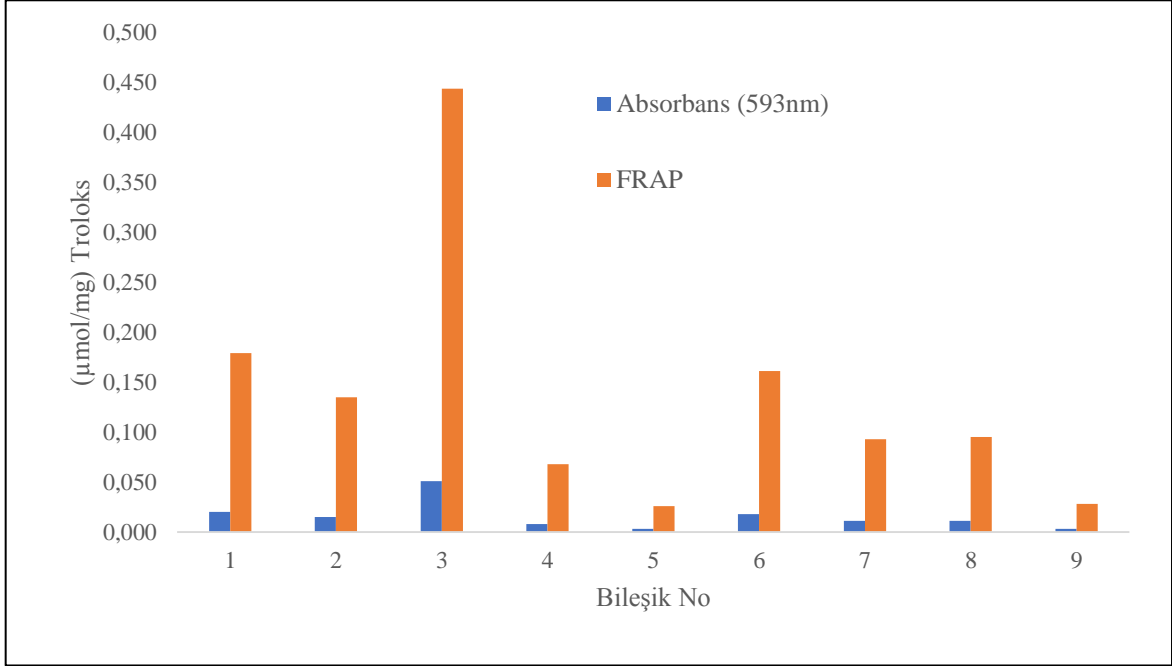
Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ ) Troloks
19	0.0285	40.71
20	<b>0.1043</b>	<b>149.00</b>
21	<b>0.2258</b>	<b>322.57</b>
22	0.0022	3.14
23	0.0086	12.29
24	0.0522	74.57
25	0.0245	35.00
26	0.012	17.14
27	0.0078	11.14



Şekil 273. **19-27** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Troloks eşdeğeri)

Tablo 23. **1-9** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri ( $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  eşdeğeri)

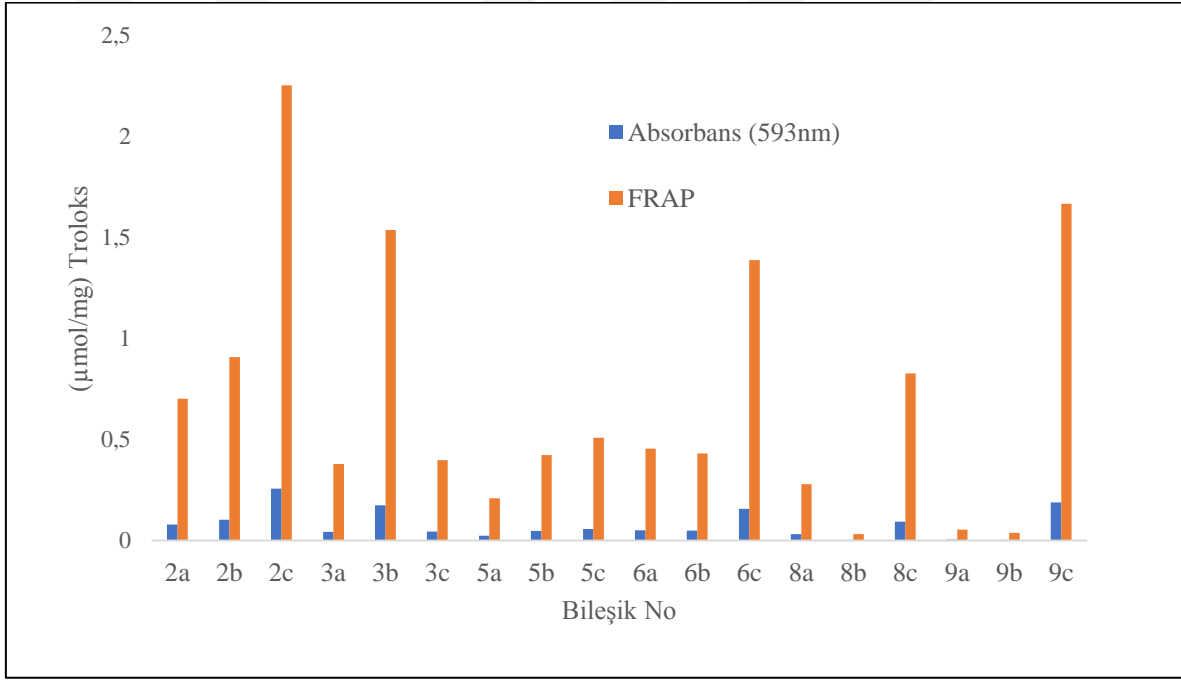
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ $\text{Fe}_2\text{SO}_4$ )
<b>1</b>	0.020	0.179
<b>2</b>	0.015	0.135
<b>3</b>	0.051	0.444
<b>4</b>	0.008	0.068
<b>5</b>	0.003	0.026
<b>6</b>	0.018	0.161
<b>7</b>	0.011	0.093
<b>8</b>	0.011	0.095
<b>9</b>	0.003	0.028



Şekil 274. **1-9** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi ( $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  eşdeğeri)

Tablo 24. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri (Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eşdeğeri)

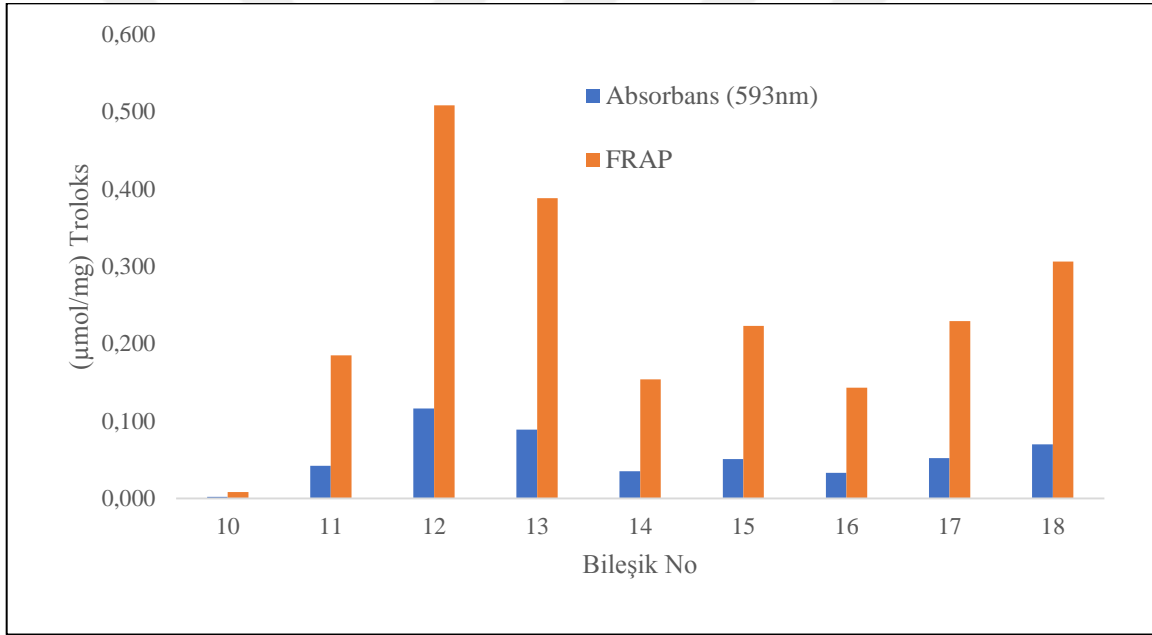
Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP (μmol/mg) Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP (μmol/mg) Fe <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
2a	0.080	0.703	6a	0.052	0.456
2b	0.104	0.908	6b	0.049	0.432
2c	<b>0.257</b>	<b>2.254</b>	6c	0.158	1.389
3a	0.043	0.380	8a	0.032	0.280
3b	0.175	1.537	8b	0.004	0.032
3c	0.045	0.398	8c	0.094	0.828
5a	0.024	0.210	9a	0.006	0.054
5b	0.048	0.423	9b	0.004	0.039
5c	0.058	0.509	9c	0.190	1.668

Şekil 275. 2<sub>a-c</sub>-9<sub>a-c</sub> Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi (Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eşdeğeri)



Tablo 25. **10-18** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri ( $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  eşdeğeri)

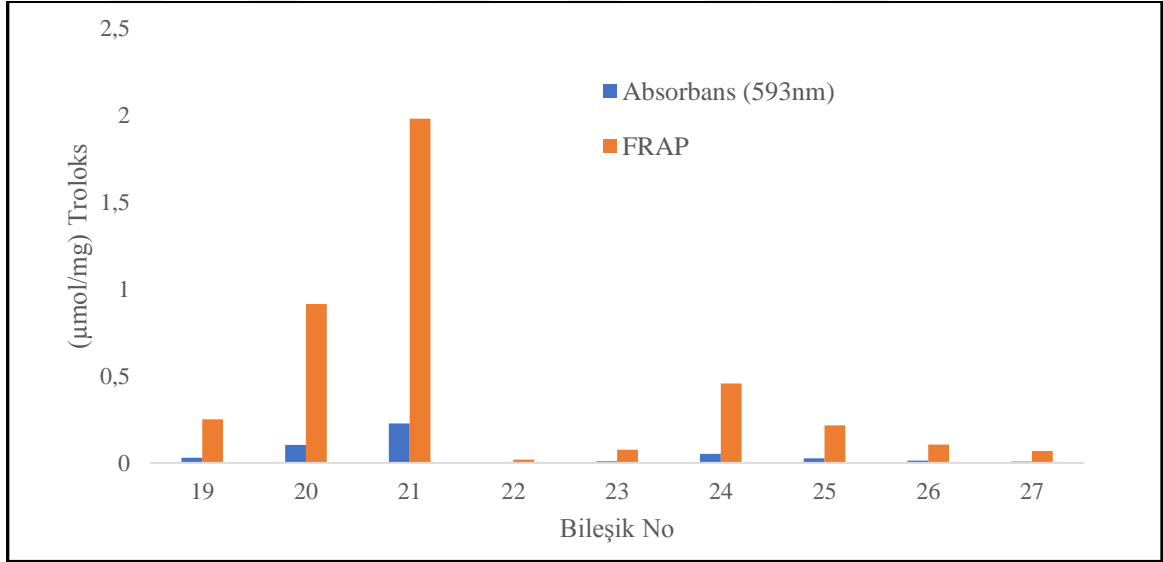
Bileşik no	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ $\text{Fe}_2\text{SO}_4$ )
<b>10</b>	0.002	0.008
<b>11</b>	0.042	0.185
<b>12</b>	<b>0.116</b>	<b>0.508</b>
<b>13</b>	<b>0.089</b>	<b>0.388</b>
<b>14</b>	0.035	0.154
<b>15</b>	0.051	0.223
<b>16</b>	0.033	0.143
<b>17</b>	0.052	0.229
<b>18</b>	0.070	0.306



Şekil 276. **10-18** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi ( $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  eşdeğeri)

Tablo 26. **19-27** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri ( $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  eşdeğeri)

Bileşik No	Absorbans (593nm)	FRAP ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ $\text{Fe}_2\text{SO}_4$ )
19	0.029	0.250
20	<b>0.104</b>	<b>0.915</b>
21	<b>0.226</b>	<b>1.981</b>
22	0.002	0.019
23	0.009	0.075
24	0.052	0.458
25	0.025	0.215
26	0.012	0.105
27	0.008	0.068



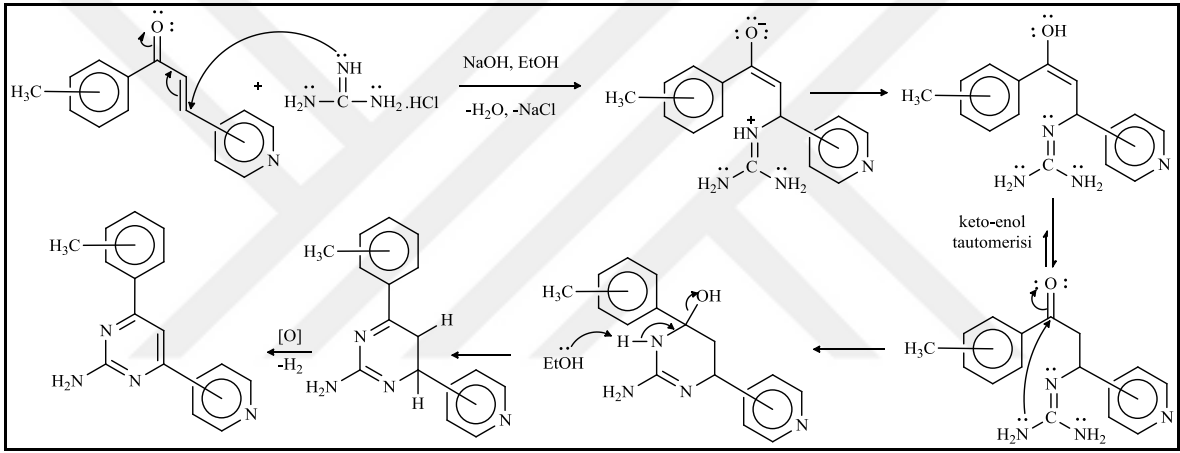
Şekil 277. **19-27** Nolu bileşiklerin FRAP antioksidan kapasiteleri grafik gösterimi ( $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  eşdeğeri)

### 3.4. 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 ( $\text{GI}_{50}$ , TGI ve  $\text{LC}_{50}$ ) ve  $\text{IC}_{50}$  değerleri tartışma ve sonuçlar kısmında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu tez çalışmasının ilk aşamasında metil sübtitüe azakalkonlar (**i-ix**), bu azakalkonların guanidin hidroklorür ile bazik ortam reaksiyonundan ise 2,4,6-trisübtitüe pirimidin bileşikleri (**1-9**) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sentezi  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği olan kalkonlara, zayıf bir nükleofil olan guanidin hidroklorürün konjüge katılması (1,4- Michael katılması) sonucu gerçekleşmiştir. Bileşiklerin oluşum mekanizması Şekil 278’de verilmiştir.



Şekil 278. **1-9** Nolu bileşiklerin sentez mekanizması

Elde edilen  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında gözlemlenen ve 7.0-8.0 ppm aralığında çıkan singlet pik halka kapanması sonucu oluşan H-5 protonuna ait olup, bu protonu taşıyan C-5 karbonu da 104-107 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 kuaternerik C-atomu sayısı pirimidin halkasının oluşumu ile 6 adete çıkmıştır. Bu durum NMR spektrumlarında belirgin bir şekilde görülmektedir. Yine  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 5.3 ppm civarında çıkan geniş singlet pik pirimidinlerin 2 nolu karbonuna bağlı  $-\text{NH}_2$  grubuna aittir. Ayrıca FT-IR spektrumunda  $3200-3370\text{ cm}^{-1}$  frekans aralığında görülen ikili pikler de bu grubun varlığını doğrular niteliktedir. Yaklaşık  $1680\text{ cm}^{-1}$  ‘de çıkan kalkon karbonillerine ait  $-\text{C}=\text{O}$  ikili bağ gerilmelerin ortadan kalkarak,  $1630\text{ cm}^{-1}$  civarında  $-\text{C}=\text{N}-$  grubuna ait

ikili bağ gerilmelerin gözlenmesi de pirimidin yapılarının oluşumunu destekleyen bir başka spektroskopik sonuçtur.

Çalışmanın ikinci aşamasında 2,4,6-trisübstitüe pirimidinlerin 5, 10 ve 15 karbon zinciri uzunluğuna sahip *N*-alkil bromür türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (**2<sub>a-c</sub>**, **3<sub>a-c</sub>**, **5<sub>a-c</sub>**, **6<sub>a-c</sub>**, **8<sub>a-c</sub>**, **9<sub>a-c</sub>**). Bu bileşiklerin sentezi bimoleküler nükleofilik süstitüsyon ( $S_N2$ ) tepkimesi üzerinden gerçekleşmiş olup alkil zincirinin piridin azotundan bağlandığı spektroskopik sonuçlarla doğrulanmaktadır. Alkil zincirinin bağlama olasılığı olan azot atomlarını içeren piridin ve pirimidin halka sistemleri nükleofilik açıdan değerlendirildiğinde, piridin halkası için  $pK_a=5.23$  iken, pirimidin halkası için bu değer  $pK_a=1.3$  olduğu görülmüştür [40, 62]. Aynı tür atomların nükleofilik olması ve nükleofilliğin de baziklikle bu aşamada paralel olması alkillenmenin neden piridin azotundan olduğunun en önemli sebebidir [62]. Piridin halkasına ait protonların, piridin üzerinden alkil bromür bileşiği oluştuktan sonra belirgin bir şekilde kimyasal kayma değerleri aşağı alana kaymıştır. **2** ve **2a** bileşiklerinin  $^1H$ -NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri karşılaştırıldığında, pirimidin ve metilfenil gruplarının protonlarında neredeyse bir değişiklik yokken, piridin halkasına ait protonlar **2a** bileşiğinde daha aşağı alana kaymıştır ( $\delta$  (**2/2a**, ppm)= 9.2/10.0 (H-2"), 8.7/9.5 (H-4"), 7.5/8.2 (H-5"), 8.4/9.0 (H-6"). Bu sonuçlar alkil zincirinin piridin halkası azotundan bağlandığını destekler niteliktedir. LC-MS/MS spektrumlarına bakıldığında ise temel pik olarak genellikle  $[M-^{79}Br/^{81}Br]^+$  iyonuna ait pik görülmüştür. Sentezi hedeflenen ancak elde edilemeyen **1<sub>a-c</sub>**, **4<sub>a-c</sub>** ve **7<sub>a-c</sub>**, bileşiklerinin sentezi farklı çözücü (DMSO, DMF,  $CH_3CN$ ) ve reaksiyon ortamları (klasik ısıtma, mikrodalga ile ısıtma, katı-faz mikrodalga) denenmiş olmasına rağmen yine de eldeleri gerçekleştirilememiştir. Bundaki en büyük etkinin çıkış pirimidinlerinde (**1**, **4**, **7**) alkillenmenin 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 [29,31]

Çalışmanın üçüncü aşamasında ise pirimidin bileşiklerinin asit katalizli ortamda D(+)-glukoz monohidrat ile vermiş olduğu bimoleküler nükleofilik süstitüsyon reaksiyonundan 9 adet *N*- $\beta$ -D-glikopiranosit türevi bileşiklerin (**10-18**) ve bunlarında asetik anhidrit ile nükleofilik açıl süstitüsyon reaksiyonu sonucu 9 adette 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosit (**19-27**) türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Pirimidinlerin *N*- $\beta$ -D-glikopiranosit türevlerinin (**10-18**) spektral sonuçları ele alındığında  $^1H$ -NMR spektrumlarında yaklaşık 5.5 ppm' de çıkan dublet pik anomerik karbon protonuna (H-1")

ait olup etkileşme sabiti  $J=8.8 - J=9.2$  Hz aralığındadır. Pirimidin halkasına bağlanmanın gerçekleştiği anomerik karbon protonunun etkileşme sabitinin ( $J$ ) 7.0 Hz ve üzerinde olması, elde edilen ürünlerin  $\beta$ -anomeri olduğunu göstermektedir [51,56-58]. 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.  $N$ - $\beta$ -D-glikopiranosit türevi bileşiklerin neredeyse tamamının metanolde çözünmesi ve NMR numunelerinin dötero metanolde ( $CD_3OD$ ) ya da döterometanol/döterokloroform ( $CD_3OD/CDCl_3$ ) hazırlanmasından dolayı molekül yapısında bulunan  $-NH$  ve glikopiranozil halkasının  $-OH$  protonları çözücüde döteryum değişimine uğramış ve bunlara ait pikler  $^1H$ -NMR spektrumlarında gözlemlenememiştir. Bileşiklerin  $^{13}C$ -NMR spektrumuna bakıldığında 82.5 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 farklı parçalanmalardan oluşan iyon piklerinin yanında  $[M+1]^+$  iyon pikleri de görülmüştür. Yine bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında 3100-3400 arasında geniş bir pik mevcut olup bu hem  $-OH$ , hem de  $-NH$  tekli bağ gerilmelerini göstermektedir. **10-18** Nolu bileşiklerin asetillenmesi sonucu oluşan **19-27** nolu 2,3,4,6-tetra- $O$ -asetil- $N$ - $\beta$ -D-glikopiranositlerin spektral verilerine bakıldığında yapılarına eklenen asetil gruplarının mezomerik olarak elektron çekmesinden dolayı glikopiranosil halka protonlarını çıkış bileşiklerinden farklı olarak  $^1H$ -NMR spektrumunda daha aşağı alana kaydırmıştır. Bu halka protonlarına ait pikler 3.9-6.0 ppm'lik alanda görülmektedir. Asetil gruplarına ait metil protonları 2 ppm civarında çıkarken,  $^{13}C$ -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  $[M+Na]^+$  iyonlarına ait pikler çıkmış olup, FT-IR spektrumlarında başlangıçtan farklı olarak  $-OH$  soğurmaları kaybolmuş, sadece  $-NH$  soğurması küçük sivrli bir pik olarak yaklaşık  $3420\text{ cm}^{-1}$ '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 aşamasında 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 6 incelendiğinde, **17** nolu bileşik 0.488-1.95 µg/mL konsantrasyonlarında çalışmada kullanılan gram pozitif bakterilerin büyümesini inhibe ederken, 125-500 µg/mL konsantrasyonlarında ancak kullanılan gram negatif bakterilerin büyümesini engellemiştir. Dolayısıyla, bu bileşiğin, gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında ayırt edici bir bakterisidal etki ile kullanım kapasiteleri söz konusudur. Diğer taraftan, bu bileşiğin 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 6'da görülmektedir. **8b** Bileşiği gram pozitif bakterilerin 0.488 µg/mL konsantrasyonda, gram negatiflerin ise 0.977-1.95 µg/mL konsantrasyonlarda büyümelerini inhibe etmiştir. Bu bileşikten başlayarak en düşük konsantrasyonlarda bakteri büyümesini engelleyen bileşikler şu şekilde sıralanabilir: **8b > 5b > 9b > 2b > 8c > 6b > 3b > 3c > 5c > 9c > 6c > 2a > 7**. Özellikle sentezlenen 45 adet bileşiğin içerisinde burada sıralanan 14 tanesi bakterisidal olarak düşük konsantrasyonlar da bile etkilidirler. Dolayısıyla bu bileşiklerin oldukça yüksek antibakteriyal kullanım alanına sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca yukarıda belirtilen **17** nolu bileşiğin de 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 etkinliğe sahip olup olmadıkları test edildi.

Bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçlarına bakıldığında genel olarak bileşiklerin DPPH radikal süpürme aktivitelerinin yüksek olmadığı görülmektedir. Pirimidin bileşiklerinde **9** nolu bileşik (%7.13'lük inhibisyonla), alkil bromür türevi bileşiklerde **6a** (%8.04) ve **8b** (%1.63) nolu bileşikler, *N*-β-D-glikopiranosit türevlerinde **10** (%0.88), **13** (%0.26) ve **16** (% 0.25) nolu bileşikler, 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-glikopiranosit türevlerinde ise **22** (%30.16), **21** (%18.27), **20** (%2.87) nolu bileşikler radikal süpürme etkisi göstermiştir. Elde edilen en yüksek DPPH radikal süpürme aktiviteleri karşılaştırıldığında sıralama **22** > **21** > **6a** > **9** > **20** > **8b** > **10** > **13** > **16** şeklindedir. Bileşiklerin yapılarına bağlı olarak aktiviteleri değerlendirildiğinde en aktif bileşiklerin karbon zincir uzunluğu C<sub>5</sub> olan alkil bromür türevlerinin olduğu görülmektedir. Sübstitüentin pozisyonuna bağlı olarak belirli bir yönde aktivite değişimi ise görülmemektedir.

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 **2c** > **21** > **9c** > **3b** > **6c** > **12** > **20** > **13** > **18** > **24** > **3** şeklindedir. **2c** Bileşiği BHT eşderi dikkate alındığında 467,09 μmol/mg'lık bir değerle en yüksek FRAP antioksidan kapasitesine sahiptir. Sübstitüent 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

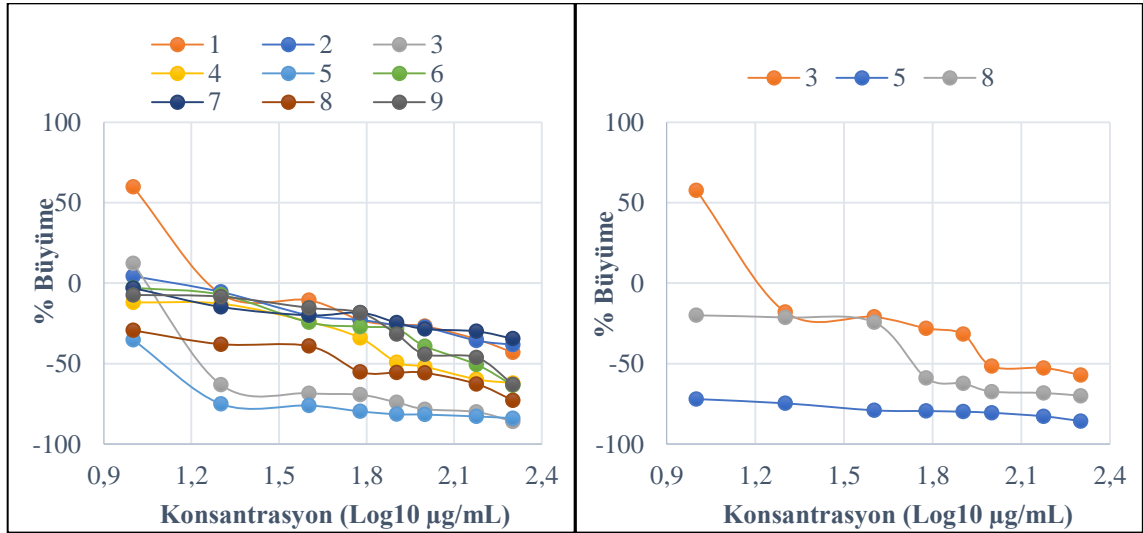
Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerden ilk olarak 2,4,6-trisüstitüe pirimidinlerin (**1-9**) ve bunların 5, 10 ve 15 karbonlu *N*-alkil bromür türevlerinin (**2,3,5,6,8,9**)<sub>a-c</sub> antiproliferatif etkileri MTT testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre, bileşiklerin tamamı C6 hücre hattı üzerinde ve **3, 5** ve **8** nolu bileşikler de HeLa hücre hattı üzerinde oldukça yüksek antiproliferatif etki göstermiştir (Tablo 27) (Şekil 279). NCI-60 parametreleri bu grup için değerlendirildiğinde **1, 6** ve **9** nolu bileşiklerin (LC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla, 242.56, 188.76, 233.04 µg/mL) glioma (beyin tümörü) için ileri farmakolojik çalışmalarda ideal aday oldukları belirlenmiştir. LC<sub>50</sub> değerleri düşünüldüğünde bu grup bileşiklerden HeLa hücre hattı üzerinde optimum etkiye sahip bileşik tespit edilememiştir. Diğer etkili bileşikler incelendiğinde düşük GI<sub>50</sub> değerlerine sahip olsalarda aynı zamanda çok düşük LC<sub>50</sub> değerlerine de sahip olduklarından yeniden formüle edilmeye ihtiyaç duymaktadırlar. 5, 10 ve 15 karbonlu *N*-alkil bromür türevlerinin antiproliferatif özellikleri incelendiğinde (**2,3,5,6,8,9**)<sub>a</sub> bileşikleri hariç hariç **b** ve **c** serisi bileşiklerde antiproliferatif özellik olağanüstü artmıştır. Bu artış beraberinde istenmeyen sitotoksik karakterleride getirmiş olmasına rağmen yine de önemlidir. Çünkü GI<sub>50</sub> ve TGI değerleri incelendiğinde (Tablo 28, 29 ve 30) (Şekil 280, 281 ve 282) bu bileşiklerin sahip olduğu etki günümüz kanser kliniğinde kullanılan herhangi bir antikanser ajandan olağanüstü düşük kaldığı tespit edilmiştir (MTT testinde GI<sub>50</sub> ve TGI değerleri 1-2 µg/mL, ELISA testinde 1-2000 ng/mL). Bu özel durum nedeniyle bir sonraki çalışmada daha hassas bir ölçüm olan ELISA BrdU testi yapılarak bu grup moleküllerin tam farmakolojik potansiyelleri araştırıldı. Kullanılan nanomolar dozda yardımcı olabilecek bir pozitif kontrol olmadığından etki kendi içerisinde değerlendirilmiştir. ELISA BrdU ve MTT test sonuçları beraber değerlendirildiğinde **a, b** ve **c** serisi bileşiklerin her iki kanser türünde ileri testlerinin de yapılması gerekmektedir. Farmakolojik olarak bu kadar etkili moleküllerin LDH tabanlı sitotoksosite ölçümleri, DNA/BSA bağlanma çalışmaları ve antimikrobiyal-antifungal etkilerinin irdelenmesini de son derece önemlidir.



Tablo 27. **1-9** Nolu test bileşiklerinin 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
<b>1</b>	8.68	*	31.34	*	242.56	*	50.29	*
<b>2</b>	2.64	*	13.23	*	*	*	33.86	*
<b>3</b>	3.50	8.40	7.95	24.37	30.79	120.50	10.83	33.71
<b>4</b>	2.91	*	9.34	*	106.12	*	17.07	*
<b>5</b>	1.39	1.00	2.44	1.02	11.13	1.72	3.43	1.05
<b>6</b>	3.29	*	12.19	*	188.76	*	24.05	*
<b>7</b>	1.63	*	8.12	*	*	*	28.45	*
<b>8</b>	1.62	2.75	3.91	7.43	46.52	53.05	6.75	12.23
<b>9</b>	3.03	*	11.71	*	233.04	*	24.18	*
<b>5FU</b>	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
<b>Sisplatin</b>	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler

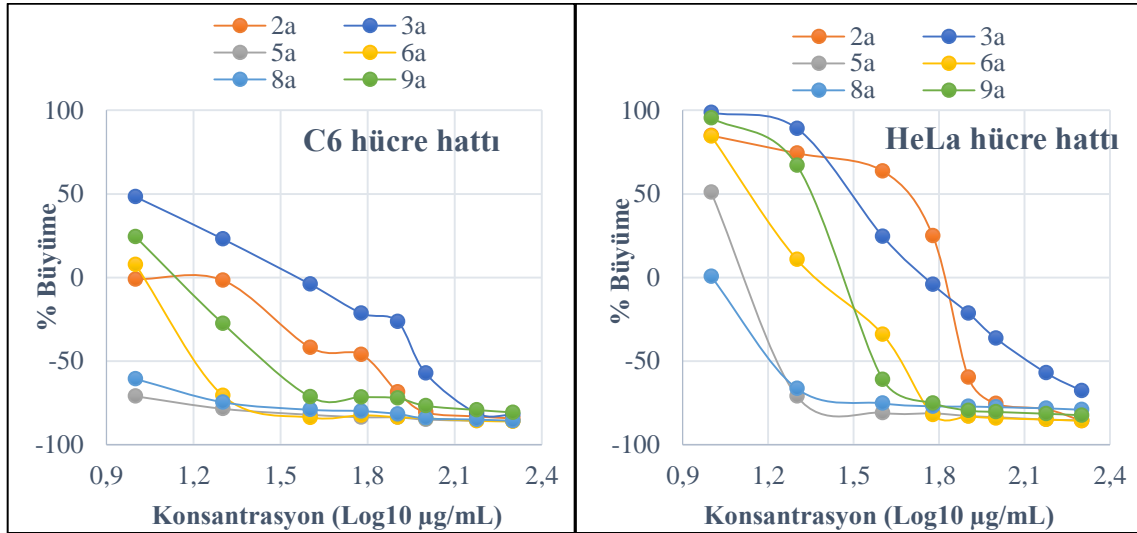


Şekil 279. **1-9** Nolu test bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir.

Tablo 28. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>a</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT 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
<b>2a</b>	5.28	22.13	12.74	45.42	48.94	110.09	18.56	50.12
<b>3a</b>	11.80	23.75	28.74	53.42	96.52	147.80	37.02	64.89
<b>5a</b>	1.00	5.48	1.04	11.56	1.86	33.74	1.09	13.26
<b>6a</b>	3.08	12.51	6.59	24.18	23.47	55.45	8.92	27.05
<b>8a</b>	1.04	2.59	1.27	5.76	4.11	24.94	1.53	8.41
<b>9a</b>	5.26	15.61	11.97	29.06	40.86	62.24	15.56	30.78
<b>5FU</b>	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
<b>Sisplatin</b>	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler

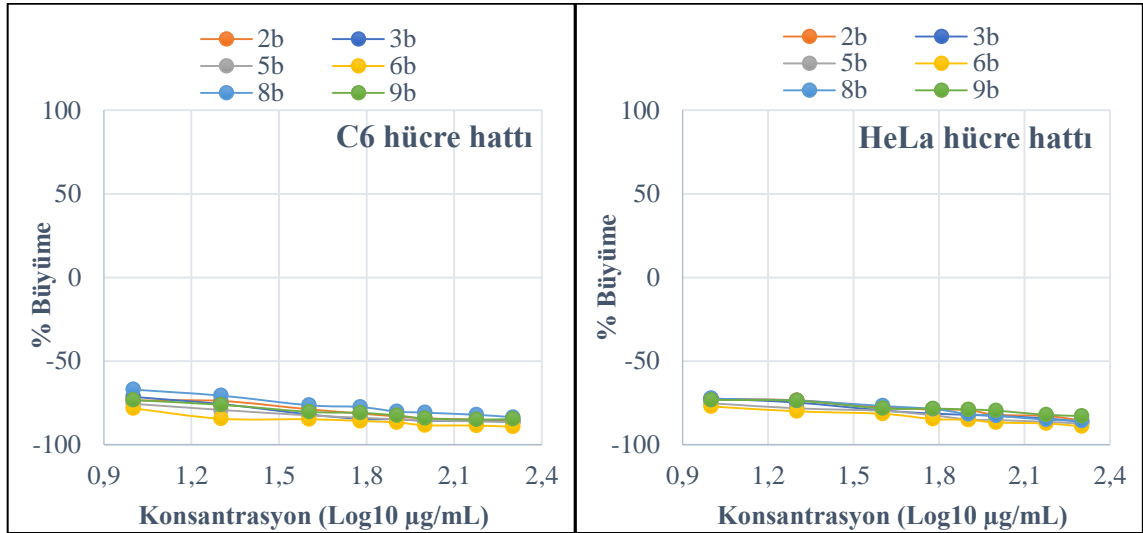


Şekil 280. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>a</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir.

Tablo 29. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>b</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT 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
<b>2b</b>	1.00	1.00	1.03	1.03	1.85	1.79	1.08	1.06
<b>3b</b>	1.00	1.00	1.05	1.04	2.11	1.89	1.13	1.08
<b>5b</b>	1.00	1.00	1.01	1.01	1.40	1.58	1.02	1.05
<b>6b</b>	1.00	1.00	1.01	1.01	1.23	1.43	1.01	1.03
<b>8b</b>	1.00	1.00	1.09	1.04	2.81	2.00	1.21	1.10
<b>9b</b>	1.00	1.00	1.01	1.01	1.63	1.42	1.05	1.02
<b>5FU</b>	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
<b>Sisplatin</b>	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler

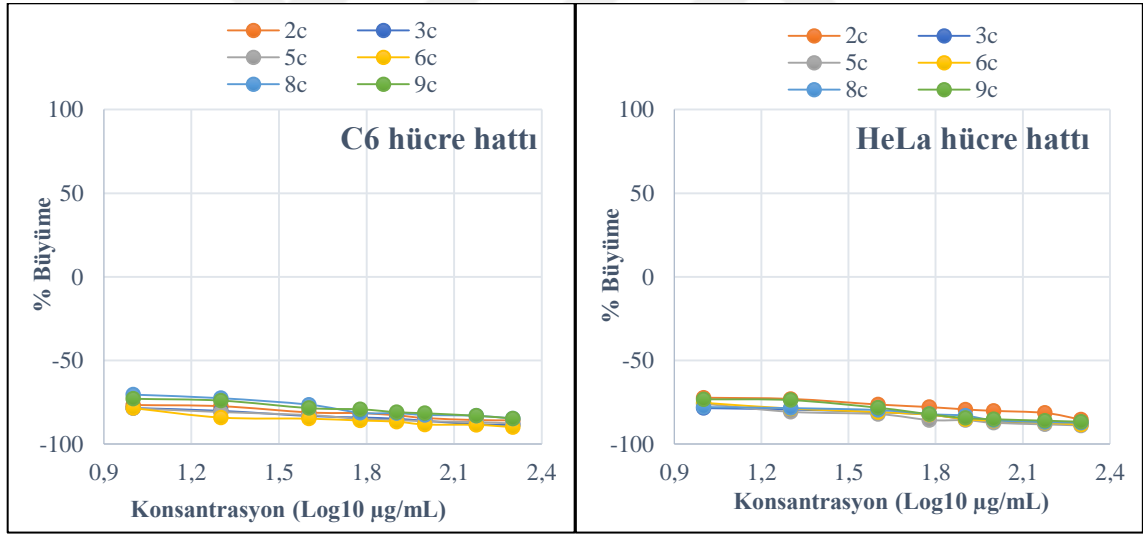


Şekil 281. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>b</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir.

Tablo 30. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>c</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT 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
2c	1.00	1.00	1.01	1.01	1.32	1.75	1.02	1.05
3c	1.00	1.00	1.02	1.01	1.29	1.32	1.01	1.02
5c	1.00	1.00	1.01	1.01	1.21	1.55	1.00	1.05
6c	1.00	1.00	1.01	1.02	1.23	1.62	1.01	1.05
8c	1.00	1.00	1.05	1.01	2.24	1.31	1.13	1.01
9c	1.00	1.00	1.02	1.05	1.67	2.09	1.05	1.12
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 282. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>c</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir.

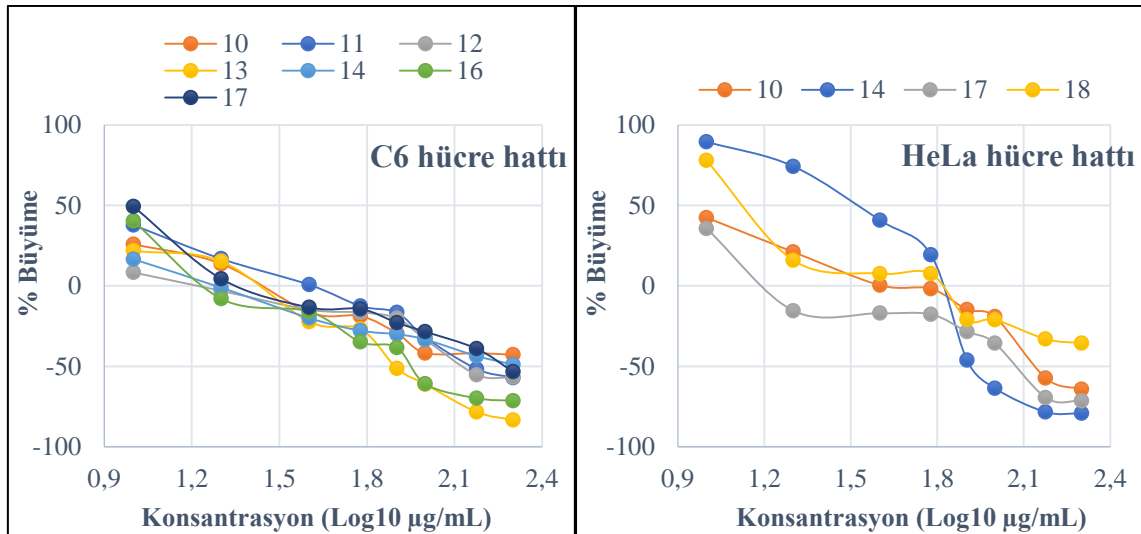
Pirimidinlerin *N*-β-D-glikopiranosid (10-18) ve 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-glikopiranosid (19-27) türevlerinin de hücre proliferasyonuna olan etkileri (NCI-60 yaşam parametreleri) ve IC<sub>50</sub> değerlerini ölçmek amacıyla MTT testi yapıldı. Pirimidin *N*-β-D-glikopiranosidlerden 15 ve 18 nolu bileşikler 400 µg/mL gibi yüksek konsantrasyonda dahi herhangi bir ölçülecek parametreye sahip olmadıklarından hücre proliferasyonu üzerinde

etkisiz kaldıkları belirlenmiştir (Tablo 31). **10-18** Nolu bileşikler arasında düşük GI<sub>50</sub> ve TGI değerlerine sahip olan, yüksek LC<sub>50</sub> özelliği sergileyen **10, 11, 12, 14** ve **17** nolu bileşikler glioma tedavinde test edilebilecek ümit vaat eden bileşikler olarak değerlendirilebilir. Bu grup bileşiklerden HeLa hücre hattında aynı etkiyi gerçekleştirebilen sadece **10** (218.36 µg/mL) ve **17** (325.09 µg/mL) nolu bileşikler olarak görülmektedir.

Tablo 31. **10-18** Nolu test bileşiklerinin MTT 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
<b>10</b>	6.34	10.51	24.27	35.15	245.39	218.36	41.21	54.38
<b>11</b>	9.17	*	31.57	*	216.51	*	49.71	*
<b>12</b>	4.37	*	17.41	*	251.95	*	33.49	*
<b>13</b>	8.13	21.92	20.46	46.04	77.38	115.58	27.78	52.22
<b>14</b>	4.56	*	18.06	*	249.03	*	33.50	*
<b>15</b>	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>16</b>	8.15	7.17	21.46	21.60	88.30	120.40	29.27	31.85
<b>17</b>	8.71	14.11	30.70	50.07	225.15	325.09	48.97	81.26
<b>18</b>	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>5FU</b>	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
<b>Sisplatin</b>	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler



Şekil 283. **10-18** Nolu test bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir.

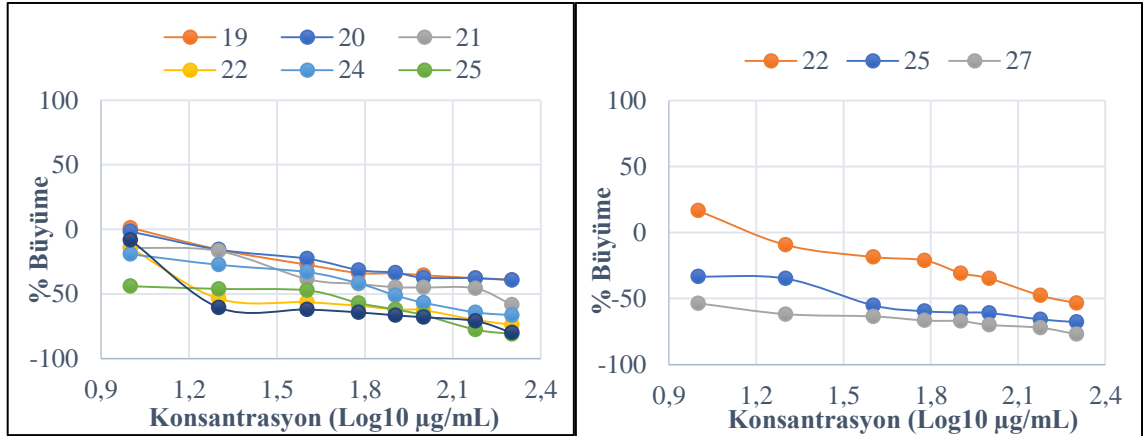
2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosid türevlerinin (**19-27**) test sonuçlarının IC<sub>50</sub> verileri incelendiğinde, **23** ve **26** nolu bileşiklerin kontrol edilen her iki hücre hattında da etkisiz olduğu görülmüştür. HeLa hücre hattına karşı olan antiproliferatif özellikleri incelendiğinde, sadece **22**, **25** ve **27** nolu bileşiklerin etkili olduğu belirlenmiştir. **19-27** Nolu bileşikler (**23** ve **26** hariç), C6 hücreleri üzerinde kontrol anti kanser moleküller olan 5-fluorourasil (5FU) ve sisplatinen daha güçlü ya da benzer antiproliferatif özellik sergiledikleri belirlenmiştir (Şekil 6) (Tablo 31). Tablo 6'daki GI<sub>50</sub> değerleri incelendiğinde C6 hücre hattında etkili bileşiklerin tamamı sisplatinen daha düşük oranda büyüme inhibisyonu sergilemişken bileşiklerin tamamı 5FU'dan daha güçlü inhibisyona neden olmuştur. Her iki hücre hattında da **23** ve **26** nolu bileşiklerin yaşam parametreleri yeterince aktif olamadığı için elde edilememiştir. Total büyüme inhibisyonu (TGI) değerleri de her iki hücre hattında sisplatin ve 5FU'nun gerisinde kaldığı için, elde edilen büyüme inhibisyon değerleri (GI<sub>50</sub>) ve total büyüme inhibisyonu (TGI) değerleri birlikte düşünüldüğünde, etkili bileşiklerin beyin glioma kanserlerinin tedavisinde kullanılabilecek potansiyeli olduğu söylenebilir. Lethal (öldürücü, grafik üzerinde negatif değerler) konsantrasyon (LC<sub>50</sub>) değerleri bakımından C6 hücre hattında **19**, **20** ve **21** nolu bileşikler sisplatinen daha yüksek değerlere sahip olmuşken **22**, **24**, **25** ve **27** nolu bileşikler 5FU'dan daha zayıf kalmıştır (Tablo 32). 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, **19**, **20** ve **21** nolu bileşiğin lethal konsantrasyonu pozitif kontrol bileşiğinden, sisplatin, daha yüksek olduğundan, bu bileşikler ileri prelinik ve pipeline çalışmaları için beyin glioma kanserlerinde uygundur denilebilir Ancak, pozitif kontrol 5FU'ya göre sadece **19** ve **20** nolu bileşikler ileri testler için uygun olabilirler. İlginç bir şekilde, glioma tedavisinde hiçbir umut vaat etmeyen **22** nolu bileşik, yüksek LC50 değeriyle (224.19  $\mu$ g/mL) serviks (rahim ağzı) kanseri tedavisinde kullanılmak üzere ileri faz çalışmaları için aday bileşik olabilir. Elde edilen veriler doğrultusunda pirimidin *N*- $\beta$ -D-glikopiranosidlerin asetik anhidrit ile asetillendirilerek 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*- $\beta$ -D-glikopiranosidlerini oluşturmak bu bileşiklerin anti proliferatif etkilerini ve dolayısıyla antikanser ajan olarak kullanılabilme değerlerini oldukça arttırmıştır.

Tablo 32. **19-27** Nolu test bileşiklerinin MTT 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
<b>19</b>	2.21	*	9.19	*	486.04	*	21.89	*
<b>20</b>	2.10	*	8.83	*	577.93	*	21.86	*
<b>21</b>	2.03	*	6.49	*	138.62	*	12.98	*
<b>22</b>	1.97	4.48	4.70	17.29	33.89	224.19	7.55	60.37
<b>23</b>	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>24</b>	2.21	*	6.30	*	71.25	*	11.23	*
<b>25</b>	1.40	1.49	2.80	3.28	22.85	34.11	4.38	9.13
<b>26</b>	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>27</b>	2.23	1.03	5.21	1.29	29.75	7.40	30.15	2.29
<b>5FU</b>	24.45	27.19	57.87	87.56	172.71	426.66	71.62	132.70
<b>Sisplatin</b>	19.05	23.30	44.58	65.25	133.27	255.90	55.21	91.36

\*Belirlenemeyen değerler

Test sonuçlarının IC<sub>50</sub> verileri incelendiğinde, her iki hücre hattı üzerinde etkili bileşiklerin tamamı düşük IC<sub>50</sub> değerlerine neden olduğundan, bu bileşiklerin hücreler üzerinde potent etkiye neden oldukları değerlendirilebilir. Etkisiz kalan veya kontrolden yüksek toksik etki gösteren molekülerin dizaynları Lipinski kuralları da gözetilerek yeniden tasarlanabilir ve anti proliferatif etkileri düşürülmeden toksik etkileri makul seviyelere çekilebilir olduğu unutulmamalıdır.



Şekil 284. **19-27** Nolu test bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hattı üzerindeki anti proliferatif etkilerinin MTT testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir.

#### 4.3.1. (2,3,5,6,8,9)<sub>a-c</sub> Bileşikleri İçin Yapılan ELISA BrdU Test Sonuçları

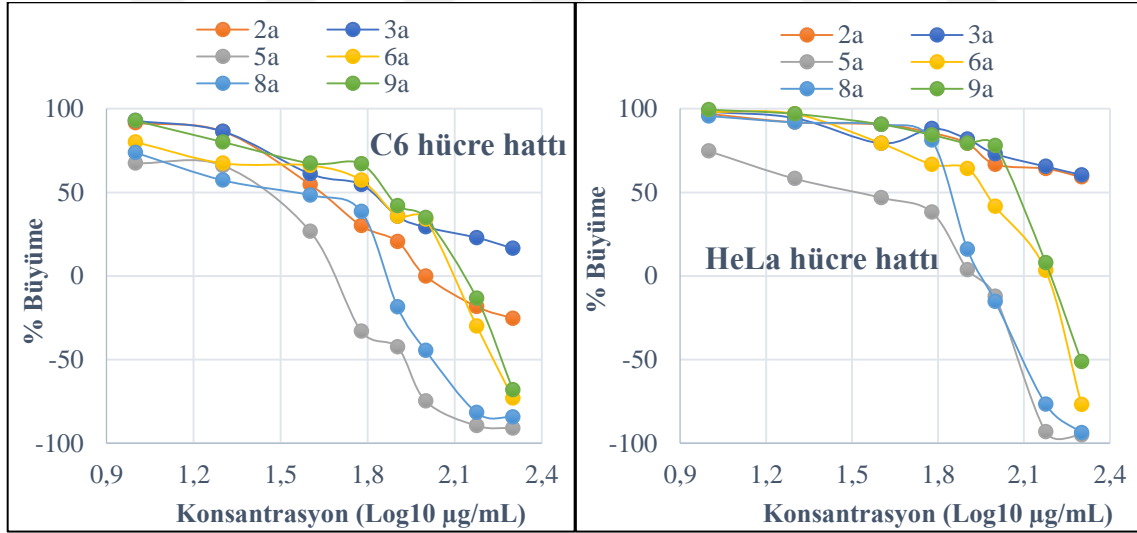
(2,3,5,6,8,9)<sub>a-c</sub> Bileşikleri için yapılan test sonuçlarının IC<sub>50</sub> verileri incelendiğinde, **2a** ve **3a** nolu bileşikler sadece C6 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkili olmuşken, diğer **a** serisi bileşikler C6 ve HeLa hücreleri üzerinde kontrol anti kanser moleküller olan 5-fluorourasil (5FU) ve sisplatin benzeri **mikrogram** düzeyde anti kanser özellik sergilemiştir (Şekil 7 ve 8) (Tablo 33). Tablo 8 ve 9'daki GI<sub>50</sub> değerleri incelendiğinde C6 ve HeLa hücre hattında **b** ve **c** grubu moleküllerin sisplatin ve 5FU'dan daha yüksek oranda **nanogram** düzeyde büyüme inhibisyonu sergilemiştir. Tablo 8 ve 9'deki verilere göre **c** grubu bileşikler daha fazla anti proliferatif etkili olduğu görülmektedir. Genel olarak; **9b**, **5c** ve **6c** grubu bileşiklerin tamamı olağanüstü anti proliferatif özellik sergilemişlerdir. Bu bileşiklerin DNA'ya doğrudan bağlanıp DNA sentezini inhibe ettiği ya da DNA polimerazla etkileşip DNA polimerazı etkisizkıldığı düşünülmektedir. Bu nedenle, etki mekanizmasını çözmek adına ileriki aşamada DNA/BSA bağlanma testleri yapılacaktır.



Tablo 33. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>a</sub> Bileşiklerinin 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	31.1	*	118.1	*	*	*	346.8	*
3a	50.3	*	*	*	*	*	*	*
5a	17.2	21.9	35.2	53.2	86.2	165.2	42.9	71.88
6a	30.6	46.5	119.3	187.9	*	*	216.8	156.5
8a	20.8	32.9	49.1	77.5	147.2	225.4	64.2	97.1
9a	37.6	70.1	148.4	*	*	*	300.2	191.2
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

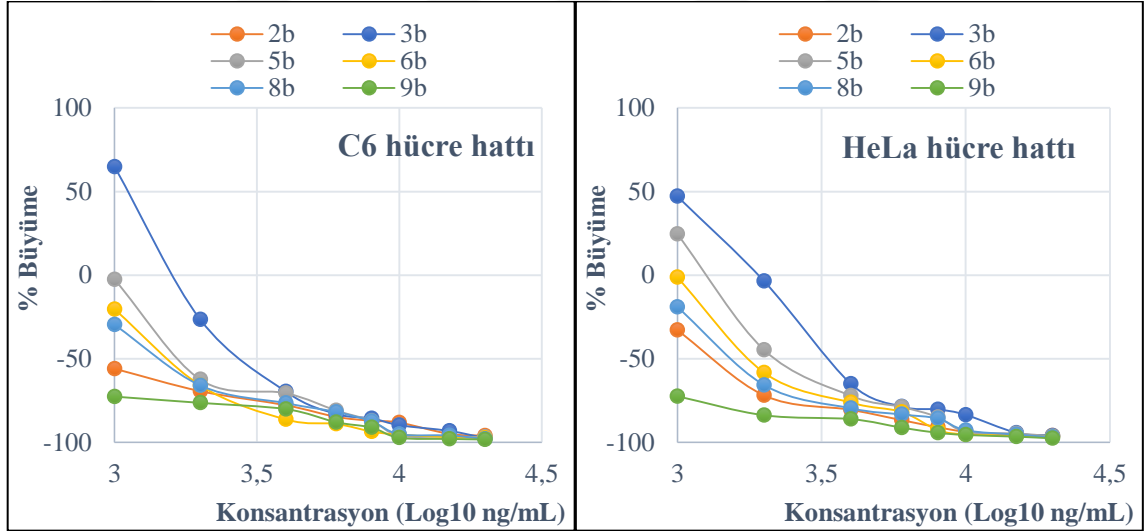


Şekil 285. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>a</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir.

Tablo 34. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>b</sub> Bileşiklerinin 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
<b>2b</b>	13	45	61	183	637	1208	159	409
<b>3b</b>	746	733	1723	1752	4423	4693	2148	2367
<b>5b</b>	172	370	561	1027	2395	3392	1061	1548
<b>6b</b>	86	182	309	581	1591	2396	630	1084
<b>8b</b>	65	89	253	330	1510	1775	547	685
<b>9b</b>	4	3	18	10	221	125	48	27
<b>5FU</b>	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>Sisplatin</b>	*	*	*	*	*	*	*	*

\*Belirlenemeyen değerler

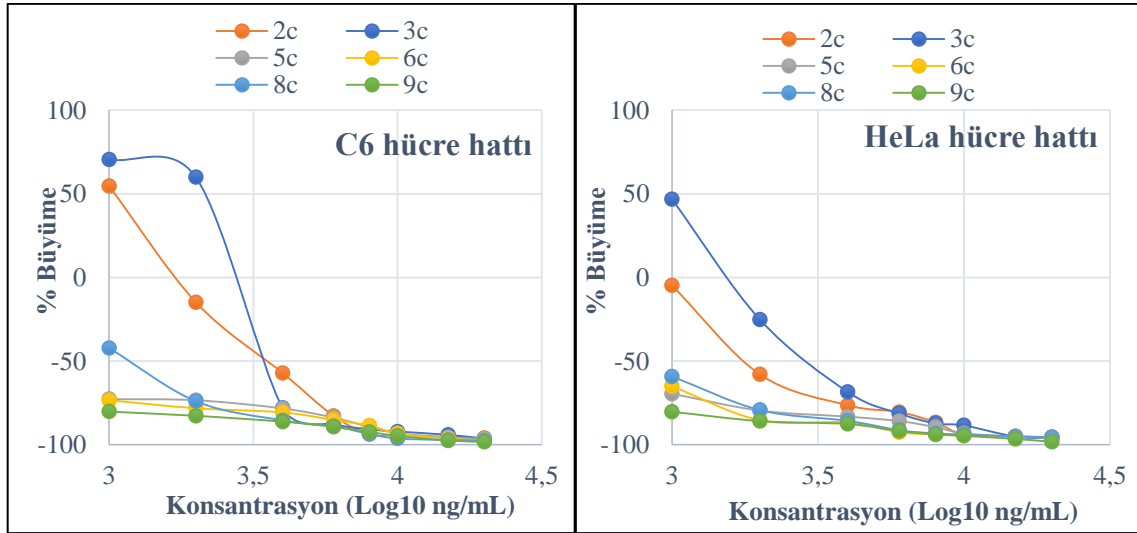


Şekil 286. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>b</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir.

Tablo 35. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>c</sub> Bileşiklerinin 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	759	161	1743	536	4437	2367	2251	1029
3c	1235	616	2478	1506	5323	4167	2758	2016
5c	4	3	16	13	221	183	45	37
6c	3	4	12	15	164	183	33	39
8c	30	8	122	32	881	355	282	86
9c	1	1	5	3	59	42	12	9
5FU	*	*	*	*	*	*	*	*
Sisplatin	*	*	*	*	*	*	*	*

\*Belirlenemeyen değerler



Şekil 287. (2, 3, 5, 6, 8, 9)<sub>c</sub> Bileşiklerinin C6 ve HeLa hücre hatları üzerindeki anti proliferatif etkilerinin ELISA BrdU testiyle belirlenmesi. Grafik üzerindeki negatif değerler hücre ölümlerini, pozitif değerler büyüme inhibisyonunu göstermektedir.

Tez kapsamında metil-sübstitüe azakalkonlardan (**i-ix**) yola çıkılarak öncelikle 9 adet 2,4,6-trisübstitüe pirimidin bileşiği (**1-9**) sentezlendi. Bu pirimidin bileşiklerinden de 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 adette *N*-β-D-glikopiranosit türevi (**10-18**) ve 9 adet te 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-β-D-glikopiranosit (**19-27**) olmak üzere toplamda 45 adet bileşik sentezlendi. Bu 45 adet bileşiğin 7,8 ve 9 nolu bileşikleri olmak üzere 3 adeti literatürde mevcut olup, kalan 42 adet bileşik ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmanın devamında ise, sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik aktivite araştırmaları için DPPH radikal temizleme aktivite, demir indirgeme antioksidan güç (FRAP), sıvı dilüsyon antibakteriyal aktivite ve rahim ağzı kanser hücresi (HeLa) ve sıçan beyin tümörü hücresine (C6) karşı antikanser aktivite testleri yapılarak tez tamamlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite test sonuçları değerlendirildiğinde pirimidinlerden (**1-9**) sentezlenen *N*-alkil bromür türevlerinin (**2a-c-9a-c**) hem antioksidan, hem antimikrobiyal, hem de antikanser aktivite gösterdikleri ve biyoaktif özelliğe sahip oldukları belirlenmiştir. Bu bileşiklerin biyoaktif pirimidin halkasının yanında, biyoaktivite özelliklerini artırdığı düşünülen bir diğer özellik de iyonik karakterde alkil zinciri içermesi denilebilir.

## 5. ÖNERİLER

Sentezlenen moleküllerin sonraki çalışmalara katkıları değerlendirecek olursak;

- Bu tez çalışması sayesinde, biyolojik aktiviteye sahip olan pirimidin halkası içeren moleküllerin yeni türevleri literatüre kazandırılıp, bu yeni moleküllerin antibakteriyel, antioksidan, sıçan beyin tümörü hücresi (C6) ve rahim ağzı kanser hücresine (HeLa) karşı antikanser özellikleri belirlendi. Bu çalışmaların yanında antifungal, antidepresan, anti-diabetik, antiviral, anti-inflamatuvar, zirai ilaç, analjezik, anti-tüberkülar ve farklı kanser hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteleri de incelenebilir.

- Çok dişli ligandlar analitik uygulamalar için ideal türde moleküller olup, sentezlenen pirimidin türevi moleküllerin (özellikle piridin azotunun 2 pozisyonunda olduğu pirimidin türevi moleküller) dört adet *N*-dönör atoma sahip olmasından dolayı çok dişli ligand olarak kullanılabilirler [59].

- BODIPY alternatifi olan yeni moleküllerin sentezi için azot atomunun 2 pozisyonunda olduğu moleküllerin bordiflorür kompleksleri sentezlenebilir ve uygulama alanları olan güneş pili sensörü, iyon sensörü ile fotodinamik terapi ajanı özellikleri incelenebilir [60].

- Pirimidin türevi moleküllerin birçoğunun enzim inhibitörü olarak kullanıldığı literatürde mevcut olmakla birlikte, farklı enzimlere olan inhibisyon aktivitelerinin araştırılması amacıyla bu tez çalışmasında sentezlenen moleküller de incelenebilir [61].

- Sentezlenen moleküllerin yapı iskeletlerindeki aromatik halkaların sülfolama, halojenleme ve nitrolama gibi reaksiyonlarla türevlendirilmesiyle elde edilecek olan yeni moleküllerin çeşitli alanlardaki aktiviteleri incelenebilir.

- Pirimidin türevi moleküllerin sentezi için kullandığımız kalkonların/azakalkonların sentezlerinin oldukça kolay ve yüksek verimli olmasından dolayı farklı gruplar içeren kalkon/azakalkon türevi başlangıç molekülleri kullanılarak yeni pirimidin molekülleri ve bunların türevleri sentezlenebilir.

- Pirimidinlerden sentezlenen *N*-β-D-glikopiranosit türevi moleküllerin suda çözünen kısımlarının jölemsi bir yapı oluşturması sebebiyle merak uyandırmış olup bu moleküllerin çeşitli fizikokimyasal özellikleri incelenebilir.

- Yurdumuzdaki ölüm nedenlerinin ikinci sırasında yer alan kanser, hem yüksek can kaybı hem de tedavi sürecinin pahalı olması sebebiyle üzerinde titizlikle durulması gereken

önemli sorunlardan biridir. Tedavi yöntemlerinin hepsinin ithal ilaçlar üstünden gerçekleşmesi ekonomik yönden ülkemizin zayıflamasına neden olmaktadır. Fakat son yıllarda hem devletimizin ve hem de özel sektörün gerçekleştirdiği ARGE yatırımlarıyla yapılan çalışmalar, milli ilaç ve milli sağlık politikalarının üretilmesi yönündeki inancımızı artırmıştır. Tez çalışmasında sentezlediğimiz yeni 2,4,6-trisüstitüe pirimidinler (**1-9**), *N*-alkil bromür türevleri ((**2,3,5,6,8,9**)<sub>a-c</sub>), pirimidin *N*-β-D-glikopiranosidler (**10-18**) ve 2,3,4,6-tetra-O-asetil-*N*-β-D-glikopiranosidlerin (**19-27**) antikanser aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu moleküllerin *in vivo* çalışmaları desteklenerek ilaç sanayisinde kullanılacak yeni ilaçların üretiminin araştırılması ve tedavi edici özelliklerini ortaya çıkaracak faz sıfır çalışmalarının desteklenmesi gerekmektedir. Bu moleküllerin çıkış molekülü olarak kullanılarak sentezlenebilecek yüksek biyolojik aktiviteye sahip yeni moleküllerin de ülkemize yüksek katma değer sağlayacağı düşünülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Nalawade, S., Deshmukh, V. ve Chaudhari, S., 2013. Desing, Microwave Assisted Synthesis and Pharmacological Activities of Substituted pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazole-3-carboxylate Derivatives, Journal of Pharmacy Research, 7, 433-438.
2. Bishnoi, A., Singh, S., Tiwari, A.K., Srivastava, K., Raghuvir, R. ve Tripathi, C.M., 2013. Synthesis, Characterization and Biological Activity of New Cyclization Product of 3-(4-substituted benzylidene)-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine 2,4-(3*H*)-diones, J. Chem. Sci., 125, 305-312.
3. Sun, L., Wu, J., Zhang, L., Luo, M. ve Sun, D., 2011. Synthesis and Antifungal Activities of Some Novel Pyrimidine Derivatives, Molecules, 16, 5618-5628.
4. Mishra, R. ve Tomar, I., 2011. Pyrimidine: The Molecule of Diverse Biological and Medicinal Importance, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2, 758-771.
5. Gupta, J.K., Chaudhary, A., Dudhe, R., Varuna, K., Sharma, P.K. ve Verma, P.K., 2010. A Review on The Synthesis and Therapeutic Potential of Pyrimidine Derivatives, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 1.
6. Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S.K. ve Chauhan, 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.
7. Sunduru, N., Nishi, Palne, S., Chauhan, 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.
8. Agarwal, A., Ramesh, Ashutosh, Goyal, N., Chauhan, M.S. ve Gupta, S., 2005. Dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines as A New Class of Antileishmanial Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13, 6678-6684.
9. Yejella, R.P. ve Atla, S.R., 2011. A Study of Anti-inflammatory and Analgesic Activity of New 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidines, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 59, 1079-1082.
10. Jadhav, J., Juvekar, A., Kurane, R., Khanapure, S., Salunke, R. ve Rashinkar, G., 2013. Remarkable Anti-Breast Cancer Activity of Ferrocene Tagged Multi-Functionalized 1,4-dihydropyrimidines, European Journal of Medicinal Chemistry, 65, 232-239.
11. Jang, M.Y., Lin, Y., Jonghe, S., Gao, L.J., Vanderhoydonck, B., Froeyen, M., Rozenski, Herman, J., Louat, T., Belle, K.V., Waer, M. ve Herdewijn, P., 2011. Discovery of 7-*N*-Piperazinylthiazole[5,4-*d*]pyrimidine Analogues as A Novel Class

- of Immunosuppressive Agents with in Vivo Biological Activity, Journal of Medicinal Chemistry, 54, 655-668.
12. Lagoja, I.M., 2005. Pyrimidine as Constituent of Natural Biologically Active Compound, Chemistry & Biodiversity, 2.
  13. Pandhurnekar, C.P., Meshram, E.M., Chopde, H.N. ve Batra, R.J., 2013. Synthesis, Characterization, and Biological Activity of 4-(2-Hydroxy-5-(aryl-diazenyl)phenyl)-6-(aryl)pyrimidin-2-ols Derivatives, Organic Chemistry International, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/582079>.
  14. Dhorajiva, B.D., Bhakhar, B.S. ve Dholakiya, B.Z., 2013. Synthesis, Characterization, Solvatochromic Properties, and Antimicrobial Evaluation of 5-acetyl-2-thioxo-dihydro-pyrimidine-4,6-dione-based chalcones, Medicinal Chemistry Research, 22, 4475-4486.
  15. Gupta, R.A. ve Kaskhedikar, S.G., 2013. Synthesis, Antitubercular Activity, and QSAR Analysis of Substituted Nitroaryl Analogs: Chalcone, Pyrazole, Isoxazole, and Pyrimidines, Medicinal Chemistry Research, 22, 3863-3880.
  16. Tyagi, V., Khan, S., Shivahare, R., Srivastava, K., Gupta, S., Kidwai, S., Srivastava, K., Puri, S.K. ve Chauhan, 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.
  17. Solankee, A., Patel, K. ve Patel, R., 2012. A Facile Synthesis and Studies of Some New Chalcones and Their Derivatives Based on Heterocyclic Ring, E-Journal of Chemistry, 9, 1897-1905.
  18. 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, 234-252.
  19. 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.
  20. Hassan, S.Y., 2011. Synthesis and Biological Activity of Some New Pyrazoline and Pyrimidine Derivatives, J. Braz. Chem. Soc., 22, 1286-1298.
  21. 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.
  22. Varadi, A., Levai, D., Toth, G., Horvath, P., Noszal, B. ve Hosztafi, S., 2013. Glucosides of Morphine Derivatives: Synthesis and Characterization, Monatsh Chem, 144, 255-262.



23. Yamazoe, A., Hayashi, K., Kuboki, A., Ohira, S. ve Nozaki, H., 2004. The Isolation, Structural Determination, and Total Synthesis of Terfestain A, A Novel Auxin Signaling Inhibitör from *Streptomyces* sp., Tetrahedron Letters, 45, 8359-8362.
24. Makino, T., Kanemaru, M., Okuyama, S., Shimuzi, 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, J. Nat. Med., 67, 881-886.
25. Srivastava A. ve Loganathan D., 2013. Synthesis of Guanidino Sugar Conjugates as Glc $\beta$ Arg Analogs, Glycoconj. J., 30, 769-780.
26. 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 Anti-Microbial Activity, Turk J. Chem., 32, 785-795.
27. Kahriman, N., İskender, N.Y., Yücel, M., Yaylı, N., Demir, E. ve Demirbağ, Z., 2012. Microwave-Assisted Synthesis of 1,3'-Diaza-flavanone/flavone and Their Alkyl Derivatives with Antimicrobial Activity, J. Heterocyclic Chem., 49, 71.
28. 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.
29. Albay, C., Kahriman, N., İskender, N.Y., Karaoğlu, Ş.A. ve Yaylı, N., 2011. Synthesis and Antimicrobial Activity of Methoxy Azachalcones and N-alkyl Substituted Methoxy Azachalconium Bromides, Turk J. Chem., 35, 441-454.
30. Yaylı, N., Üçüncü, O., Yaşar, A., Küçük, M., Yaylı, N., Akyüz, E. ve Karaoğlu, Ş.A., 2006. Synthesis and Biological Activities of N-Alkyl Derivatives of *o*-, *m*-, and *p*-Nitro (E)-4-Azachalcones and Stereoselective Photochemistry in Solution, with Theoretical Calculations, Turk J. Chem., 30, 505-514.
31. 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, Turk J. Chem., 34, 219-228.
32. Hill, M.D. ve Movassaghi, M., 2008. New Strategies for the Synthesis of Pyrimidine Derivatives, Chemistry A European Journal, 14, 6836-6844.
33. Dansena, H., HJ, D. ve Chandrakar, K., 2015. Pharmacological Potentials of Pyrimidine Derivative: A Review, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 8.
34. Patil, P., Anusha, V., Kumaraswamy, T., Suman, D. ve Samhitha, T., 2013. Pyrimidine and Its Biological Activity: A Review, Pharmatutor Magazine, 1.

35. Merugu, R., Garimella, S., Balla, D. ve Sambaru, K., 2015. Synthesis and Biological Activities of Pyrimidines: A Review, International Journal of PharmTech Research, 8.
36. 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, 01-09.
37. Saini, S., Kumar, A., Singh, V., Singh, R. ve Dwivedi, J., 2013. Pharmacological Significances of Pyrimidine Derivatives: A review, World Journal of Pharmacological Research and Technology, 1.
38. Sharma, V., Chitranshi, N. ve Agarwal, A.K., 2014. Significance and Biological Importance of Pyrimidine in the Microbial World, International Journal of Medicinal Chemistry, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/202784>.
39. Roopan, S.M. ve Sompalle, R., 2016. Synthetic Chemistry of Pyrimidines and Fused Pyrimidines: A Review, Synthetic Communications, 46, 645-672.
40. Yaman, M., 1999. Bazı Pirimidin Türevlerinin Tautomerik Dengelerinin Teorik Olarak İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
41. Sahu, M. ve Siddiqui, N., 2016. A Review on Biological Importance of Pyrimidines in The New Era, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 8.
42. Kaur, R., Kaur, P., Sharma, S., Singh, G., Mehndiratta, S., Bedi, P.R.S. ve Nepali, K., 2015. Anti-Cancer Pyrimidines in Diverse Scaffolds: A Review of Patent Literature, Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 10, 23-71.
43. Kulikowski, T., 1994. Structure-Activity Relationships and Conformational Features of Antiherpetic Pyrimidine and Purine Nucleoside Analogues. A Review, Pharmacy World & Science, 16.
44. Amir, M., Javed, S.A. ve Kumar, H., 2007. Pyrimidine as Antiinflammatory Agent: A review, Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 69, 337-343.
45. Al-Ebaisa, H.S., 2015. A Review on Synthesis and Spectral Properties of Quinazolines and Pyrimidines, American Chemical Science Journal, 6, 213-223.
46. Tumkevicius, S. ve Dodonova, J., 2012. Functionalization of Pyrolo[2,3-*d*]Pyrimidine by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (Review), Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2.
47. Simmonds, H.A., Duley, J.A., Fairbanks, L.D. ve McBride, M.B., 1997. When to Investigate for Purine and Pyrimidine Disorders. Introduction and Review of Clinical and Laboratory Indication, J. Inher. Metab. Dis., 20, 214-226.
48. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu, Etkin Etkin Madde listesi: [www.titck.gov.tr/EtkinMaddeListesi](http://www.titck.gov.tr/EtkinMaddeListesi), 10 Mayıs 2017.

49. 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.
50. Parker, M., Osidacz, P., Baldock, G.A., Hayasaka, Y., Black, C.A., Pardon, K.H., Jeffery, D.W., Geue, J.P., Herderich, M.J. ve Francis, I.L., 2012. Contribution of Several Volatile Phenol and Their Glycoconjugates to Smoke-Related Sensory Properties of Red Wine, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 60, 2629-2637.
51. 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 3CL<sup>pro</sup>: Structure-Activity Relationship Studies Reveal Salient Pharmacophore Features, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14, 8295-8306.
52. 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, 945-948.
53. Mosmann, T., 1983. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays, Journal of Immunological Methods, 65, 55-63.
54. 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.
55. Porstmann, T., Ternynck, T. ve Avrameas, S., 1985. Quantitation of 5-bromo-2-Deoxyuridine Incorporation into DNA: An Enzyme Immunoassay for The Assessment of The Lymphoid Cell Proliferative Response, Journal of Immunological Methods, 82, 169-179.
56. 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, 64-73.
57. Bubb, W. A., 2003. NMR Spectroscopy in The Study of Carbohydrates: Characterizing The Structural Complexity, Concepts in Magnetic Resonance Part A, 19A, 1-19.
58. Yaylı, B., 2016. *Scrophularia kotschyana* Benth. Üzerinde Farmakognozik Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
59. 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.

60. 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, 350, 1-12.
61. Barakat, A., Islam, M. S., Al-Majid, A. M., Ghabbour, H. A., Fun, H. K., Javed, K., Imad, R. Yousuf, S., Choudhary, M. I. ve Wadood, A., 2015. Synthesis, in vitro Biological Activities and in Silico Study of Dihydropyrimidines Derivatives”, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23, 6740-6748.
62. Graham Solomon Organik Kimya Kitabı, 2002.



## ÖZGEÇMİŞ

07.07.1990 yılında Trabzon'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini 100. Yıl İlköğretim Okulu'nda, Lise Öğrenimini ise Yunus Emre Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2014 yılında bu bölümden kimyager ünvanı olarak mezun oldu. Aynı yıl, mezun olduğu Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü'nde yüksek lisans öğrenimine başladı. Yabancı dili İngilizcedir.

