

**eEF-2K ENZİMİNİ İNHİBE ETME
POTANSİYELİNE SAHİP YENİ PROTEİN KİNAZ
İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ**

Tuğçe Nur USLU

Yüksek Lisans Tezi

**Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Hakan KANDEMİR**

2019

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**eEF-2K ENZİMİNİ İNHİBE ETME POTANSİYELİNE SAHİP YENİ
PROTEİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ**

Tuğçe Nur USLU

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Hakan KANDEMİR

TEKİRDAĞ-2019

Her hakkı saklıdır.

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

Tuğçe Nur USLU

Bu tez TÜBİTAK tarafından 215S008 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Doç. Dr. Hakan KANDEMİR danışmanlığında, Tuğçe Nur USLU tarafından hazırlanan “eEF-2K Enzimini İnhibe Etme Potansiyeline Sahip Yeni Protein Kinaz İnhibitörlerinin Sentezi” başlıklı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından 20.12.2019 tarihinde Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul/red edilmiştir.

Jüri Başkanı : Doç. Dr. Hakan KANDEMİR

İmza:

Üye : Doç. Dr. İbrahim Fazıl ŞENGÜL

İmza:

Üye : Doç. Dr. İbrahim İsmet ÖZTÜRK

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Doç.Dr. Bahar UYMAZ
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

eEF-2K ENZİMİNİ İNHİBE ETME POTANSİYELİNE SAHİP YENİ PROTEİN KİNAZ
İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ

Tuğçe Nur USLU

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Hakan KANDEMİR

Diğer hastalıklara göre daha fazla ölüme neden olan kanser; geçmişten günümüze kadar gelen en önemli sağlık sorunlarından ve vakalarında her geçen yıl artış görülmektedir. Meme, akciğer, pankreas ve mide gibi farklı kanser türleri arasında en çok meme ve akciğer kanserleri görülmektedir. En ölümcül çeşitlerinden olan ve her yıl yaklaşık 1,2 milyona yakın kadına teşhisi konulan meme kanseri 400 bine yakın kadının yaşamını yitirme sebebidir. Bir diğer ölümcül kanser türü olan pankreas kanserinde ise; spesifik belirtilerin olmaması ve erken tanı konulamaması tedaviyi zorlaştıran nedenlerdendir.

Proteinlere fosfat bağlayan enzim yapıları olan protein kinazlar; sinyal iletiminde önemli rol oynarlar. Hücreler arası ve hücre içindeki sinyal iletimi hücrenin gelişme, çoğalma, farklılaşma ve yaşamını sürdürebilmesi için oldukça önemlidir. Sinyal iletim yollarında yaşanan problemler başta kanser olmak üzere birçok hastalığa neden olmaktadır.

eEF-2K enzimi bir protein kinaz enzimidir ve polipeptit zincirinin uzamasının düzenlenmesinde görev alır. Bu enziminin düzensiz aktivitesi meme ve pankreas kanserine sebep olmaktadır.

Bu tez kapsamında eEF-2K enzimini inhibe edebilecek, yeni heterohalkalı bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Sentezlenen bu maddeler; akrilamit, izoindolin, pirimidin karboksilat ve benzamit sınıfı bileşik türevlerini içerir. Daha önce sentezi yapılmamış bu bileşiklerin yapıları; infrared spektroskopisi, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopileri, HRMS spektrometresi ve erime noktası teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Kanser, eEF-2K, Akrilamit, İzoindolin, Pirimidin Karboksilat, Benzamit

ABSTRACT

MSc. Thesis

SYNTHESIS OF NEW PROTEIN KINASE INHIBITORS WITH POTENTIAL
INFLUENCE OF eEF-2K TITLE OF THE THESIS

Tuğçe Nur USLU

Tekirdağ Namık Kemal University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hakan KANDEMİR

Cancer; causes more death than other diseases, is one of the most important health problems from past to present and there is an increase in cancer cases every year. Breast, lung, pancreas and stomach cancers are among the most common types of cancer. Breast cancer, one of the most deadly varieties and diagnosed with approximately 1.2 million women every year, is the cause of the death of nearly 400 thousand women. The lack of specific symptoms and early diagnosis of pancreatic cancer, another deadly cancer, are among the reasons that make treatment difficult.

Protein kinases with phosphate binding enzyme structures to proteins play an important role in signal transmission. Intercellular and intracellular signal transduction are important for cell growth, proliferation, differentiation and survival. Problems in signal transduction pathways cause many diseases, especially cancer.

eEF-2K is a protein kinase enzyme involved in the regulation of the elongation of the polypeptide chain. The irregular activity of this enzyme causes breast and pancreatic cancer. Within the scope of this project, it is aimed to synthesize new heterocyclic compounds that can inhibit the eEF-2K enzyme.

The aim of this project is to synthesize novel heterocycle compounds which can inhibit eEF-2K enzyme. These substances to be synthesized include acrylamide, isoindoline, pyrimidine carboxylate and benzamide class compound derivatives. The structures of the novel compounds were identified by infrared spectroscopy, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy, HRMS spectrometer and melting point techniques.

Keywords: Cancer, eEF2-K, Acrylamide, Isoindoline, Pyrimidine Carboxylate, Benzamide

2019, 97 pages

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGE DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TEŞEKKÜR.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ	2
2.1. Protein Kinaz	4
2.2. eEF-2K Enzimi	5
2.3.7-azaindol Temelli Bileşikler	7
2.4. İzoidolin Bileşikleri	10
2.5. Pirimidin Karboksilat Bileşikleri.....	12
2.6. Benzamit Bileşikleri	14
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	17
3.1. Genel Bilgiler	17
3.2. (E)-tert-bütil (4-(3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit)bütil)karbamat 38	18
3.3. (E)-N-(2-Aminobutil)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit 39	18
3.4. (E)-tert-bütil (2-(3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit)etil)karbamat 40	19
3.5. (E)-N-(2-aminoetil)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit 41	19
3.6. (E)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit 43	19
3.7. (E)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzil)akrilamit 45	20
3.8. (E)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzil)akrilamit 47	21
3.9. 2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-morfolinetilamin)izoidolin-1,3-dion 53	21
3.10. Etil 4-(4-(2-morfolin etoksi)fenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat 61	22
3.11. Etil 4-(4-(2-piperidin etoksi)fenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat 64	22
3.12. N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)-3-(triflormetil)benzamit 74. 23	
3.13. 4-nitro-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioksaborolan-2-il)fenil)benzamit 77 ve 3.14. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit 78.....	23

3.14. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit 78	24
3.15. N-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzamid 81	24
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	25
4.1. Akrilamid Türevlerinin Sentezi	25
4.2. İzindolin Türevlerin Sentezi	31
4.3. Pirimidin Karboksilat Türevlerin Sentezi.....	35
5.SONUÇ.....	73
KAYNAKÇA	76
ÖZGEÇMİŞ.....	81

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 4.1. Karboksiamit 66 ve 68 bileşiklerin reaksiyon koşulları.....	39
Çizelge 4.2. Karbamat 71 bileşiğinin sentezi için reaksiyon şartları	41
Çizelge 4.3. N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamid 83 bileşiğinin sentezi için reaksiyon şartları.....	44
Çizelge 4.4. N1,N2-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzil)etan-1,2-diamin 85 bileşiğinin sentezi için reaksiyon şartları	46
Çizelge 5.1. IC50 - µM değerleri	74
Çizelge 5.2. e-EF2 inhibisyon - µM değeri	74

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.1. 2018 yılında kanser türlerinin görülme yüzdeleri	1
Şekil 2.1. Farklı bölgelerde meme kanserin yılda görülme oranı ve ölüm oranı	2
Şekil 2.2. Farklı bölgelerde pankreas kanserinin kadınlarda ve erkeklerde ölüm oranı	3
Şekil 2.3. eEF-2K enzimine ait model yapısı	5
Şekil 2.4. İkinci haberci sistemi	6
Şekil 2.5. 7-azaindol bileşiği	7
Şekil 2.6. 7-azaindol türevi kinaz inhibitörleri	8
Şekil 2.7. Reaksiyon şartları: a) POCl ₃ , DMF, 0 °C; b) POCl ₃ (aşırı), DMF, oda sıcaklığı	8
Şekil 2.8. Reaksiyon şartları: asetik asit, H ₂ O, heksametilentetramin, 6 saat, 120 °C	9
Şekil 2.9. Reaksiyon şartları: KOH, DMSO, mikrodalga	9
Şekil 2.10. 7-azaindol-BODIPY bileşikleriy.....	10
Şekil 2.11. 2- substitüe izoindolin	10
Şekil 2.12. 1,3-diiminoizoindolin karbonhidrazit türevi	11
Şekil 2.13. Reaksiyon şartları: KHCO ₃ , CH ₃ CN, oda sıcaklığı	11
Şekil 2.14. Reaksiyon şartları: CH ₃ COONa, CH ₃ COOH	12
Şekil 2.15. Biginelli reaksiyon mekanizma şeması	13
Şekil 2.16. Reaksiyon şartları: a) DPO, 130-140 °C; b) DPO, 250 °C; c) mikrodalga, 10-12 dakika	14
Şekil 2.17. Antikonvülsan aktiviteye sahip benzamid bileşikleriy.....	15
Şekil 2.18. Schiff Bazı reaksiyon mekanizması	15
Şekil 2.19. Reaksiyon şartları: CaCO ₃ , NaI, TBHP, CH ₃ CN, 80 °C, 4 saat	16
Şekil 4.1. Reaksiyon şartları: asetik asit, H ₂ O, heksametilentetramin, 3 saat, 55 °C	25
Şekil 4.2. Reaksiyon şartları: malonik asit, piridin, piperidin, 45 °C, 3 gün	26
Şekil 4.3. Reaksiyon şartları: a) EDCI, HOBt, N-Boc-1,4-bütandiamin, DMF, oda sıcaklığı, 24 saat; b) DCM, trifloroasetik asit, oda sıcaklığı, 3 saat	27
Şekil 4.4. Reaksiyon şartları: a) N-Boc-etilendiamin, EDCI, HOBt, DMF, oda sıcaklığı, 20 saat; b) DCM, trifloroasetik asit, oda sıcaklığı, 3 saat	27
Şekil 4.5. Reaksiyon şartları: HOBt, EDCI, DMF, Et ₃ N, 2-(piperidin-1-il)etanamin 42 , oda sıcaklığı, 24 saat	28
Şekil 4.6. Bileşik 43 'ün ¹³ C-NMR spektrumu	29
Şekil 4.7. Reaksiyon şartları: 4-aminometilfenilboronik asit pinakol ester 44 , HOBt, EDCI, Et ₃ N, DMF, oda sıcaklığı, 24 saat	30
Şekil 4.8. Reaksiyon şartları: (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)metanamin 46 , EDCI, HOBt, Et ₃ N, DMF, oda sıcaklığı, 3 gün	30
Şekil 4.9. Reaksiyon şartları: a) 2-(piperazin-1-il)etan-1-amin, EDCI, HOBt, Et ₃ N, DMF, oda sıcaklığı, 24 saat; b) 2-(piperazin-1-il)etan-1-amin, Al ₃ Me, toluen, 80 °C, 24 saat	31
Şekil 4.10. Reaksiyon şartları: 3-aminpiperidin-2,6-dion hidroklorit, CH ₃ COONa, CH ₃ COOH, 110 °C, 24 saat	32
Şekil 4.11. Reaksiyon şartları: HCl, Fe, oda sıcaklığı, 4 buçuk saat	32
Şekil 4.12. Reaksiyon şartları: K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, KI, 4-(2-kloroetil)morfolin hidroklorür, 80 °C, 24 saat	33
Şekil 4.13. Bileşik 53 'ün ¹³ C-NMR spektroskopisi	34

Şekil 4.14. Reaksiyon şartları: a) 1-(2-kloroetil)piperidin hidroklorit, K ₂ CO ₃ , KI, CH ₃ CN, 80 °C, 24 saat; b) 1-(2-kloroetil)piperidin hidroklorit, KOH, H ₂ O, CH ₃ CN, KI, oda sıcaklığı, 24 saat.....	35
Şekil 4.15. Reaksiyon şartları: a) 1-(2-kloroetil)pirolidin hidroklorit, K ₂ CO ₃ , KI, CH ₃ CN, 80 °C, 24 saat; b) 1-(2-kloroetil)pirolidin hidroklorit, NaOH, KI, CH ₃ CN, 80 °C, 24 saat	35
Şekil 4.16. Reaksiyon şartları: K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, KI, 4-(2-kloroetil)morfolin hidroklorit, 90 °C, 24 saat.....	36
Şekil 4.17. Reaksiyon şartları: üre, etil asetoasetat, pTSA, etanol, 60 °C, 24 saat.....	37
Şekil 4.18. Bileşik 61 'in ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 4.19. Reaksiyon şartları: K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, KI, 1-(2-kloroetil)piperidin hidroklorit, 90 °C, 24 saat.....	38
Şekil 4.20. Reaksiyon şartları: üre, etil asetoasetat, PTSA, etanol, 60 °C, 24 saat.....	38
Şekil 4.21. Reaksiyon şartları: çizelge 4.1'de özetlenmiştir	39
Şekil 4.22. Reaksiyon şartları: üre, etil asetoasetat, PTSA, H ₂ O, oda sıcaklığı, 24 saat.....	40
Şekil 4.23. Reaksiyon şartları: çizelge 4.2'de özetlenmiştir	41
Şekil 4.24. Reaksiyon şartları: trietilamin, dietil eter, oda sıcaklığı, 24 saat	42
Şekil 4.25. Reaksiyon şartları: a) dikolorometan, trifloroasetik asit, oda sıcaklığı, 24 saat; b) KOH, metanol, oda sıcaklığı, 24 saat.....	42
Şekil 4.26. Reaksiyon şartları: dietil eter, Et ₃ N, oda sıcaklığı, 2 saat	43
Şekil 4.27. Reaksiyon şartları: THF, trietilamin, oda sıcaklığı, 24 saat.....	43
Şekil 4.28. Reaksiyon şartları: çizelge 4.3'de özetlenmiştir	45
Şekil 4.29. Reaksiyon şartları: çizelge 4.4'de özetlenmiştir	45
Şekil 4.30. Karbamat 38 bileşiğinin FT-IR spektrumu	47
Şekil 4.31. Karbamat 38 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 4.32. Karbamat 38 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	48
Şekil 4.33. Karbamat 38 bileşiğinin HRMS spektrumu.....	48
Şekil 4.34. Akrilamit 39 bileşiğinin FT-IR spektrumu	49
Şekil 4.35. Akrilamit 39 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.36. Akrilamit 39 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.37. Akrilamit 39 bileşiğinin HRMS spektrumu	50
Şekil 4.38. Karbamat 40 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	51
Şekil 4.39. Karbamat 40 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	51
Şekil 4.40. Karbamat 40 bileşiğinin HMRS spektrumu.....	52
Şekil 4.41. Akrilamit 41 bileşiğinin FT-IR spektrumu	52
Şekil 4.42. Akrilamit 41 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.43. Akrilamit 41 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.44. Akrilamit 43 bileşiğinin FT-IR spektrumu	54
Şekil 4.45. Akrilamit 43 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.46. Akrilamit 43 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.47. Akrilamit 43 bileşiğinin HMRS spektrumu	55
Şekil 4.48. Akrilamit 45 bileşiğinin FT-IR spektrumu	56
Şekil 4.49. Akrilamit 45 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.50. Akrilamit 45 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.51. Akrilamit 47 bileşiğinin FT-IR spektrumu	57
Şekil 4.52. Akrilamit 47 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.53. Akrilamit 47 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.54. Akrilamit 47 bileşiğinin HMRS spektrumu	59

Şekil 4.55. İzindolin-1,3-dion 53 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	59
Şekil 4.56. İzindolin-1,3-dion 53 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	60
Şekil 4.57. İzindolin-1,3-dion 53 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.58. İzindolin-1,3-dion 53 bileşiğinin HRMS spektrumu	61
Şekil 4.59. Karboksilat 61 bileşiğinin FT-IR spektrumu	61
Şekil 4.60. Karboksilat 61 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.61. Karboksilat 61 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	62
Şekil 4.62. Karboksilat 61 bileşiğinin HMRS spektrumu.....	63
Şekil 4.63. Karboksilat 64 bileşiğinin FT-IR spektrumu	63
Şekil 4.64. Karboksilat 64 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.65. Karboksilat 64 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	64
Şekil 4.66. Karboksilat 64 bileşiğinin HMRS spektrumu.....	65
Şekil 4.67. Benzamit 74 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	65
Şekil 4.68. Benzamit 74 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	66
Şekil 4.69. Benzamit 74 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	66
Şekil 4.70. Benzamit 74 bileşiğinin HMRS spektrumu	67
Şekil 4.71. Benzamit 77 bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	67
Şekil 4.72. Benzamit 77 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	68
Şekil 4.73. Benzamit 77 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	68
Şekil 4.74. Benzamit 77 bileşiğinin HMRS spektrumu	69
Şekil 4. 75. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit 78 bileşiğinin FT-IR spektrumu	69
Şekil 4.76. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit 78 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	70
Şekil 4.77. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit 78 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	70
Şekil 4.78. Benzamit 81 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.79. Benzamit 81 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.80. Benzamit 81 bileşiğinin HMRS spektrumu	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat
eEF-2K	: Ökaryotik uzama faktörü-2 kinaz
Thr	: Threonin
IP ₃	: İnozitol trifosfat
PIP ₂	: Fosfatidil inozitol-4,5-bifosfat
DAG	: Diaçilgliserol
DMF	: Dimetilformamid
POCl ₃	: Fosforil oksiklorür
DMSO	: Dimetil sülfoksit
KOH	: Potasyum hidroksit
KHCO ₃	: Potasyum bikarbonat
CH ₃ CN	: Asetonitril
CH ₃ COONa	: Sodyum asetat
CH ₃ COOH	: Asetik asit
DHMP	: 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on
H ₂ O	: Su
DPO	: Difenil oksit
NaI	: Sodyum iyodür
TBHP	: ter-Bütil hidroperoksit
CaCO ₃	: Kalsiyum karbonat
¹ H-NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
MHz	: Megahertz
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
UV	: Morötesi
HOBt	: Hidroksibenzotriazol
EDCI	: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimit hidroklorit
KBr	: Potasyum bromür

DCM	: Diklorometan
TFA	: Trifloroasetik asit
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
Et ₃ N	: Trietilamin
E.n	: Erime noktası
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
KI	: Potasyum iyodür
PTSA	: p-Toluen sülfonik asit
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
DIPEA	: N,N-diizopropiletilamin
PyBop	: (Benzotriazol-1-iloksi)tripirolidinofosonyum heksaflorofosfat
AlMe ₃	: Trimetil alüminyum
HCl	: Hidroklorik asit
Fe	: Demir
NaOH	: Sodyum hidroksit
BODIPY	: Bor dipiretenin

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde karşılaşılan her durumda desteğini esirgemeyen saygı değer danışman hocam Doç. Dr. Hakan KANDEMİR'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve görüşleri ile katkıda bulunan Doç. Dr. İbrahim Fazıl ŞENGÜL ve Arş. Gör. Dr. Deniz CEYHAN hocalarıma teşekkür ederim.

Proje kapsamında hesaplamalı çalışmaları ile katkıda bulunan Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK (Gaziantep Üniversitesi), bileşiklerin yapısal analizlerini gerçekleştiren Doç. Dr. Esen BİLLUR ATICI (DEVA İlaç Arge), biyolojik çalışmaları gerçekleştiren Doç. Dr. Bülent ÖZPOLAT (ABD Teksas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezi) ve ayrıca Prof. Dr. Mehmet AY (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi) hocalarıma teşekkür ederim. Biyolojik aktivite çalışmaları için Dr. Ferah CÖMERT ÖNDER'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen annem Ayşe USLU'ya, babam Abdullah USLU'ya, kardeşim Tuğhan USLU'ya ve Okan Uçar'a sonsuz teşekkür ederim.

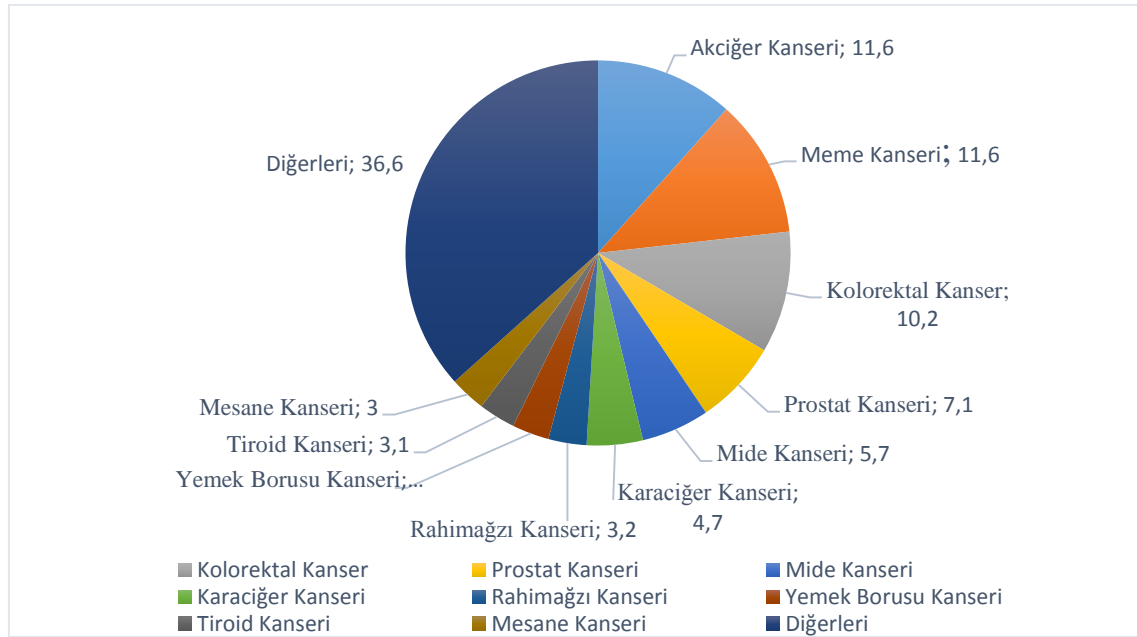
Bu çalışmayı destekleyen TÜBİTAK (215S008) kurumuna maddi desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Aralık, 2019

Tuğçe Nur USLU
Kimyager

1.GİRİŞ

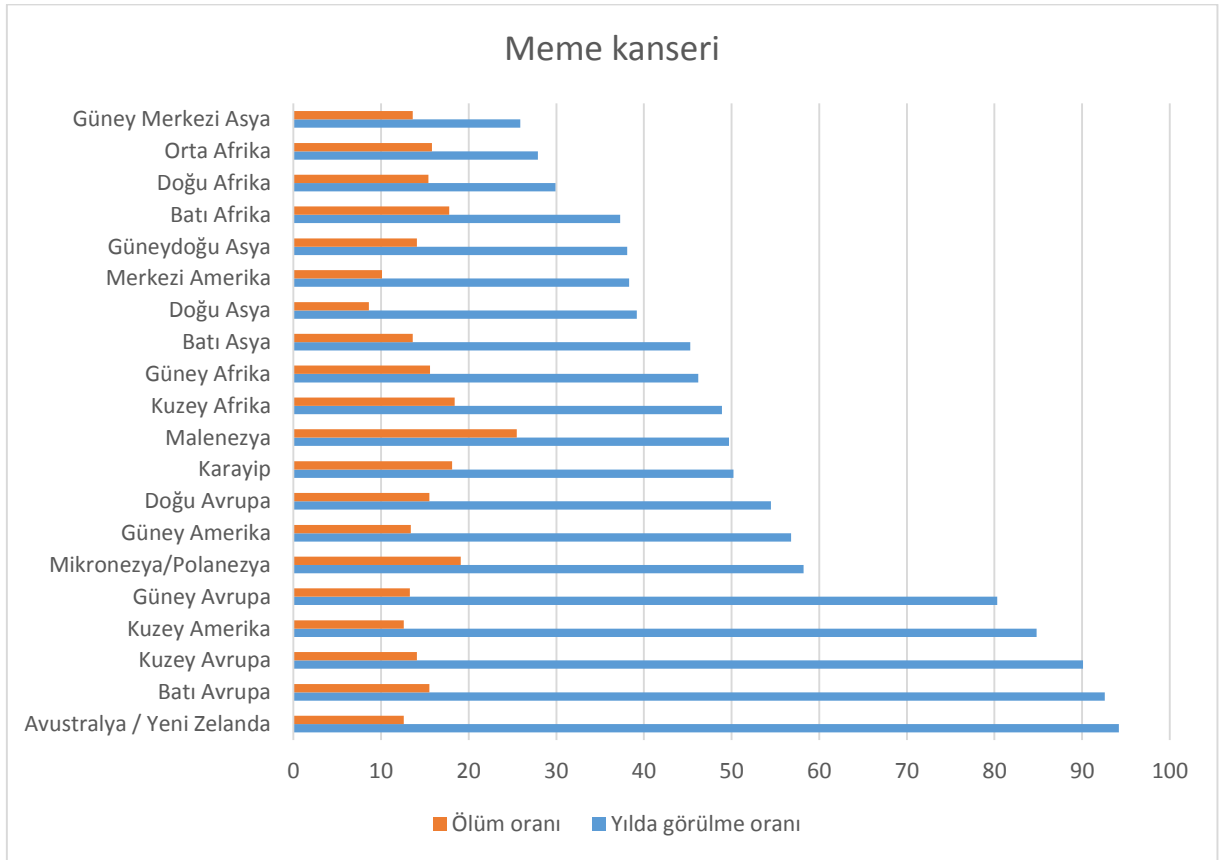
Kanser; geçmiş yıllardan günümüze kadar gelen ve insanlık tarihinin gördüğü en önemli sağlık sorunlarının başında yer almaktadır (Yoo, Kim, Woo ve Myung, 2017). Bunun en önemli nedeni olarak diğer hastalıklara göre daha fazla ölüme neden olması gösterilebilir (Ferlay vd., 2018). Ekonomik olarak gelişmiş olan ülkelerde ölümlerin başlıca nedeni olarak karşımıza çıkan kanser gelişmekte olan ülkelerde ise ölümlerin ikinci nedenidir (Nair, Sandhu ve Sharma, 2018). Bunun ile birlikte kanser vakalarının her geçen yıl daha da artacağı rapor edilmektedir (Helfinger ve Schröder, 2018). Örneğin; 2035 yılına ait yapılan çalışmada 4,3 milyon kanser vakası belirlenmiş olup bu vakaların yarısından fazlasının ölümlerle sonuçlanması öngörülmektedir (Forman vd., 2018). Kanser türleri genellikle etki ettiği organ adıyla birlikte kullanılmakta ve hemen hemen tüm organların kansere yakalandığı ve birer kanser çeşidi olarak sınıflandırıldığı anlaşılmaktadır. Meme, pankreas, akciğer, prostat, kolon ve rahim kanseri olmak üzere birçok kanser çeşidi bu duruma örnek olarak verilebilir (şekil 1.1) (Bray vd., 2018).



Şekil 1.1. 2018 yılında kanser türlerinin görülme yüzdeleri

2.KAYNAK ÖZETLERİ

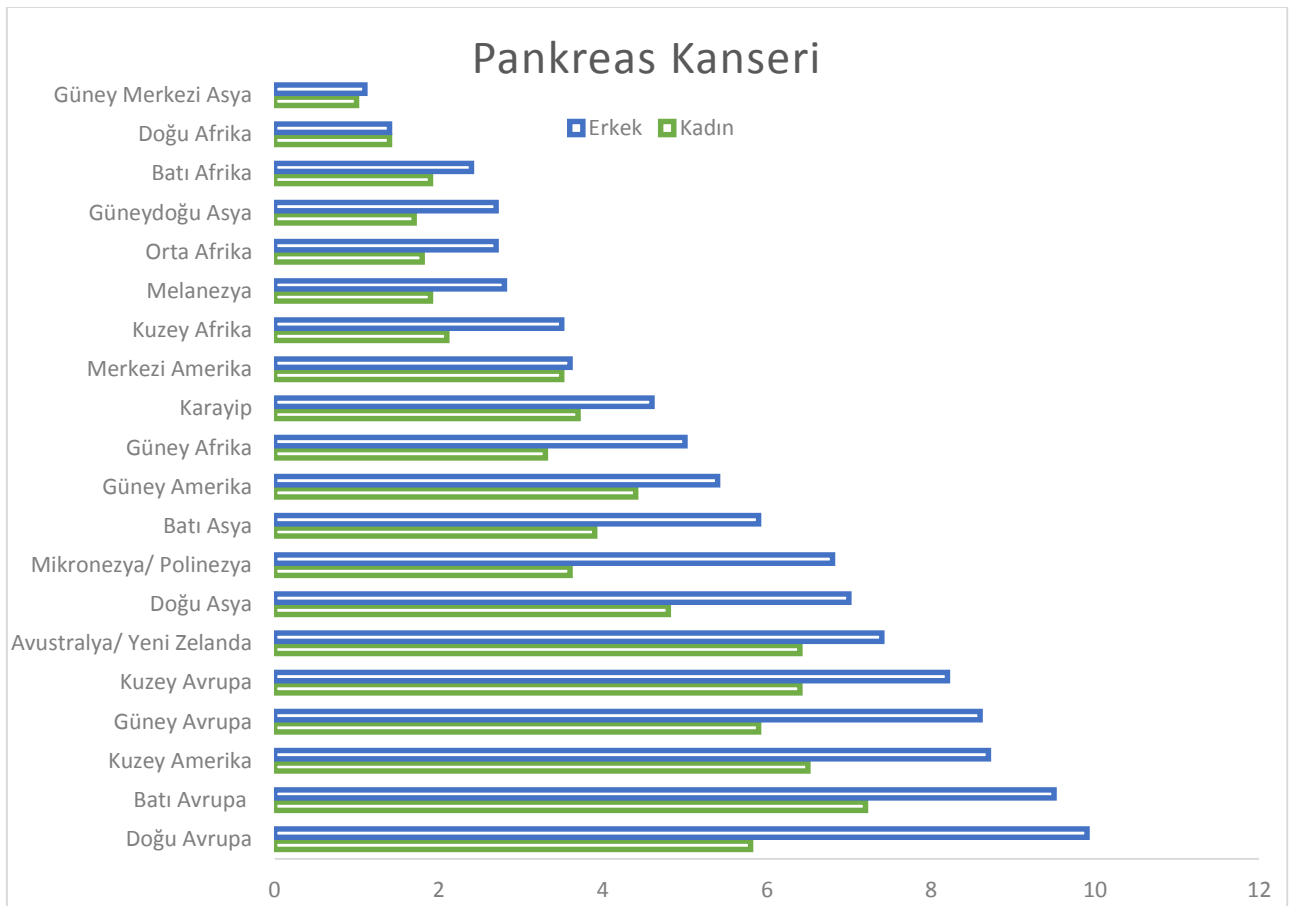
Meme kanseri önemli sağlık sorunlarından birisidir ve daha yaygın olarak kadınlarda görülmektedir (Godone vd., 2018). Her yıl 1,2 milyona yakın yeni meme kanseri vakası teşhis edilmekte ve 400 bine yakın kadın bu kanser türünden dolayı yaşamını kaybetmektedir. Dünya genelinde yaklaşık 50 milyona yakın kadının meme kanseri ile yaşadığı bilinmektedir (Rice ve Halbert, 2017). Bray vd. (2018) tarafından yapılan araştırmada meme kanserinin yılda görülme oranı Avustralya, Yeni Zelanda ve Batı Avrupa’da diğer yerlere kıyasla daha fazla iken, Güney Asya ve Orta Afrika bölgelerinde ise daha az görülmektedir. En fazla ölüm oranına Malenezya sahipken en az ölüm oranına ise Doğu Asya bölgesi sahiptir (şekil 2.1) (Bray vd., 2018). Meme kanserini tetikleyen risk faktörleri; vücut kitle indeksi, alkol tüketimi ve fiziksel aktiviteler olarak belirtilir. Metabolik sendrom ve obezite ise son zamanlarda karşılaşılan en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (Munir vd., 2018).



Şekil 2.1. Farklı bölgelerde meme kanserin yılda görülme oranı ve ölüm oranı

Pankreas kanseri ölümcül bir hastalıktır. Bu kanser türü her yıl dünya genelinde 331 bin ölüme neden olmaktadır. Ayrıca 2016 yılında 340 bin yeni pankreas kanseri vakası teşhisi

konmuştur (Pereira ve Corrêa, 2018). Pankreas kanseri hastalığın erken safhalarında spesifik belirtilerinin olmaması nedeniyle teşhis edilmesi oldukça zordur. Kilo kaybı, karın ağrısı ve sarılık bu kanserin en yaygın belirtileridir (Michaud, 2016). Şekil 2.2’de görüldüğü gibi kadınlara göre erkekler de ölüm oranı daha fazladır. Doğu Avrupa ülkelerinde yaşayan erkekler ise diğer ülkelerdeki erkeklere kıyasla daha fazla yaşamını yitirmektedir (Bray vd., 2018). Akciğer, prostat, meme ve kalın bağırsak kanserlerinin azalmasının aksine pankreas kanseri artmaktadır. Pankreas kanseri olan hastaların 5 yıllık hayatta kalma oranları %5’ten daha az olarak bulunmuştur. Bugüne kadar pankreas kanseri için etkili bir tedavi seçeneği bulunamamaktadır (Knapinska, Estrada, Fields, ve Fields, 2017).



Şekil 2.2. Farklı bölgelerde pankreas kanserinin kadınlarda ve erkeklerde ölüm oranı

Kanser hücrelerinin oluşmasının temelinde hücrenin yaşaması, hücrenin büyümesinin kontrolü ve farklılaşması gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonların aşamalı olarak bir araya gelmesi yer almaktadır. Bu nedenle hücre içindeki sinyal iletim yollarında yaşanan problemler kanser başta olmak üzere birçok hastalığın oluşmasına sebep olmaktadır.

Hücre içi ve hücreler arası sinyal iletimi, hücrede; çoğalma, büyüme, farklılaşma ve yaşamını sürdürme gibi etkenlerden dolayı hücre için oldukça önemli ve gereklidir. Hücreye dışardan gelen uyarılar veya diğer hücrelerden gelen sinyaller hücre içi sinyal iletim mekanizmaları (yolaklar) ile algılanmakta ve her bir hücre tarafından algılanarak uygun cevaplar oluşturulmaktadır. İnsan genomunda bulunan genlerin yaklaşık 5 te 1'nin bu mekanizmada rol alması bu yolakların oldukça önemli olduğunu ortaya koymaktadır (Çoban ve Güran, 2013).

2.1. Protein Kinaz

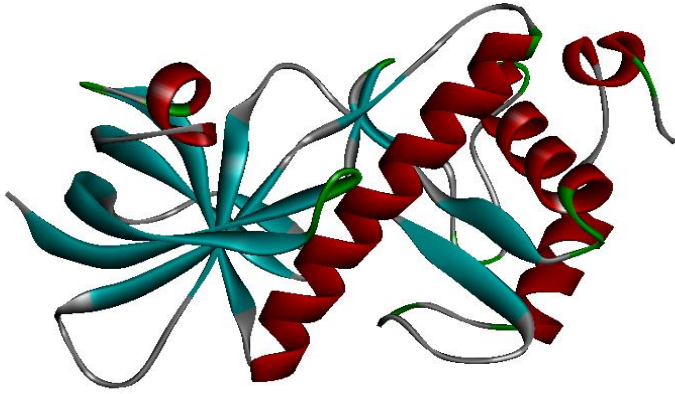
Proteinleri fosfat grubunun ilavesi sonucunda biyokimyasal olarak değiştiren enzimler protein kinaz olarak tanımlanırlar. Hücrenin çoğalması, ölümü gibi hücrel tepkilerin oluşmasında ve hücreler arası sinyal iletimi aşamalarında merkezi bir rol oynayan protein kinazların insan genomunda yaklaşık 500 gen içerdikleri ve tüm ökaryotik genlerin %2'sini oluşturdukları bilinmektedir (Amrutkar, Katariya, Kale, ve Undale, 2010).

Sinyal iletimi, hücreler arasındaki biyokimyasal iletişim olarak tanımlanır. Bu iletişimleri gerçekleştiren protein kinazlar; uygun sinyal aldıklarında başka proteinlerdeki histidin, triozin, trionin ve serin amino asitlerine fosfat grubu ekleyerek (fosforilasyon) bu proteinlerin enzim aktivitelerinin değiştirilmesinde, yani proteinlerin yapısında değişiklik olmasında rol oynarlar. Fosfat grubunun eklenmesi; bazen protein sentezine katılan enzimlerin yaklaşık %30'unun bu durumdan etkilenmesi ile sonuçlanabilir (Çoban ve Güran, 2013; Amrutkar vd., 2010).

Hücredeki birçok olay fosforilasyon ile düzenlenir. Fosforilasyon ile gerçekleşen hücrel olaylara; glikojen metabolizmasının düzenlenmesi, asetil-KoA karboksilazın düzenlenmesi ve sinyal iletim mekanizması örnek olarak verilebilir (Adam ve Yiğitoğlu, 2012). Fosforilasyona uğrayan proteinlerin hücrenin stabilizasyonunu veya bozunması üzerine etkilerinin oldukları bilinmektedir (Amrutkar vd., 2010). Ayrıca; fosforilasyon sonucunda özellikle hücreler arası iletişimin en önemli bileşeni olan sinyal iletim sürecinde proteinler veya yağlar, ATP ve kinazlar varlığında fosforilasyona uğrarlar. Fosforilasyona uğrayıp yapısı değişen proteinler başka bir proteine bağlanabilir ya da çekirdek veya mitokondri gibi yeni yerlere taşınabilir.

2.2. eEF-2K Enzimi

eEF-2K (Eukaryotic Elongation factor-2 Kinase, Ökaryotik Uzama faktörü-2 Kinaz) enzimi, özellikle proteinlerdeki serin ve treonin amino asitlerinin, yan gruplarındaki oksijen atomuna, bir fosfat grubunu transfer eden transferaz ailesinin bir üyesidir. Bu enzim sınıfının sistematik adı ATP: [uzama faktörü 2] fosfotransferazdır (EC 2.7.11.20). Yaygın olarak kullanılan diğer ismi kalmodulin bağımlı protein kinaz III'dür (Ca/CaM kinaz III). Şekil 2.3'de eEF-2K enzimine ait model yapısı verildi (Tatar, 2018).

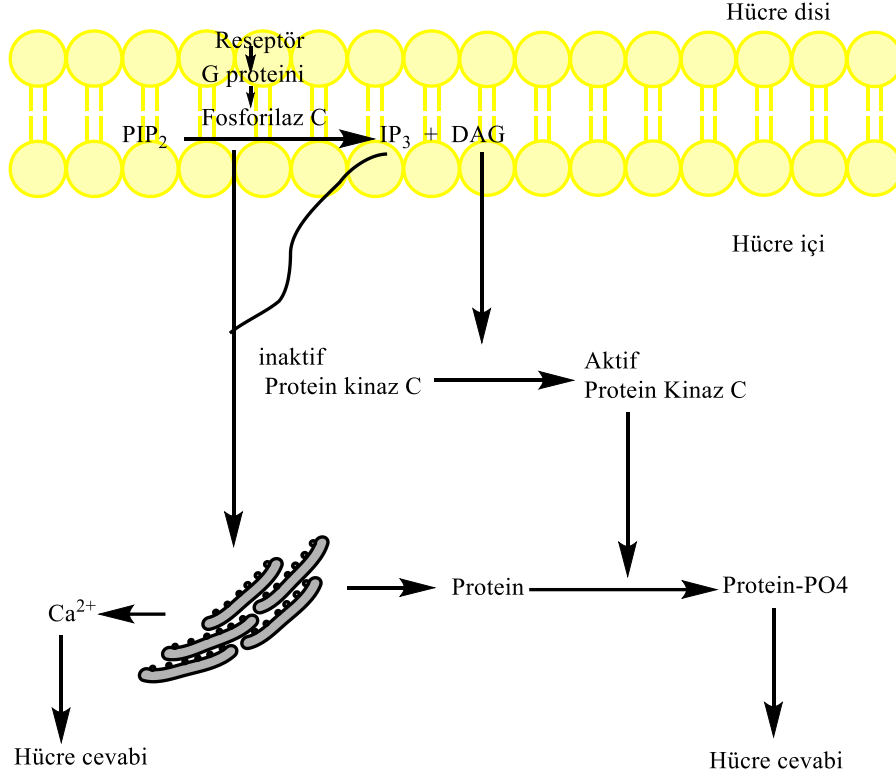


Şekil 2.3. eEF-2K enzimine ait model yapısı

Protein sentezi; başlangıç, uzama ve sonlandırma faktörleri olarak üç aşamada gerçekleşir. Özellikle uzama faktörleri; protein sentezi sırasında polipeptit zincirlerinin büyümesini ve translokasyonunu düzenler. eEF-2K enziminin bilinen doğal substratı eEF-2 proteinidir. Thr-56 üzerinden eEF-2 proteininin eEF-2K enzimi tarafından fosforile edilmesi, protein sentezinin uzama aşamasının inhibisyonuna neden olur. eEF-2 proteinin Thr-56 amino asit üzerinden fosforilasyonu eEF-2 proteinin ribozoma olan ilgisini (affinitisini) azaltır. Bundan dolayı uzama oranında düşme görülür (Tavares vd., 2014; Will vd., 2018; Piserchio vd., 2019; Veglia ve Li, 2016).

eEF-2K enziminin aktivasyonu kalsiyum/kalmodulin (CaM) sinyal yolağına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Sinyal iletiminden gelen kimyasal bir sinyal zar reseptörüne bağlanır ve G proteini aracılığı ile fosfolipaz C enziminin aktive edilmesine neden olur. Hücre zarında bulunan fosfotidil inozitol 4,5-bifosfatı (PIP₂), fosfolipaz C enzimi parçalayarak inozitol trifosfat (IP₃) ve diaçilgliserol (DAG) ikinci habercileri oluşturur. IP₃ ikinci haberci endoplazmik retikulumda kalsiyum iyon kanallarının sitoplazma içinde salgılanmasını sağlar. Kalsiyum

iyonları hücreye girdiği zaman ikinci haberci sistemi olan kalsiyum-kalmodulin sistemi çalışmaya başlar (şekil 2.3). Sitoplazmada, artan kalsiyumlar kalmodulin ile bağlanır (Köylü, 2016) ve aktif hale gelen kalmodulin eEF-2K enzimini aktif ederek eEF-2 proteinin fosforilasyona uğramasını sağlar. Böylece protein sentezinin uzama aşamasının kontrol edilmiş olur.



Şekil 2.4. İkinci haberci sistemi

Protein sentezini kontrol etmenin yanı sıra son yapılan çalışmalar eEF-2K enziminin belirli kanser hücrelerini besin açlıklarına karşı koruması gibi ek fonksiyonlara sahip olabileceğini de göstermektedir. Ayrıca eEF-2K tarafından protein sentezinin anormal kontrolü kanser, Alzheimer, depresyon ve kalp hastalığı gibi hastalıklara yol açmaktadır (Veglia ve Li, 2016).

Sağlıklı hücrelerde eEF-2K enzim aktivitesinin normal düzeyde olduğu gözlemlenirken özellikle kanserli meme hücrelerinin sayısının artmasıyla eEF-2K aktivitesinin arttığı gözlemlenmektedir (Tekedereli vd., 2012). Benzer şekilde eEF-2K aktivitesinin pankreas kanser hücrelerinin derişimlerinin artması ile arttığı tespit edilmektedir. Ökaryotik uzama faktörü-2 kinazın (eEF-2K) hızla çoğalan kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese olduğu

gösterilmekte ve bu durum hücrel büyümenin (proliferasyon), canlılık ve hücrel hayatta kalma mekanizmaları ile ilişkili olduğu ortaya koyulmaktadır (Ashour vd., 2014).

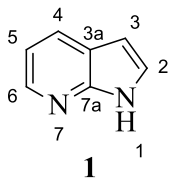
Tezin amacı

Yukarıda bahsi geçen durumlardan anlaşılacağı gibi ökaryotik uzama faktörü-2 kinazın (eEF-2K) enziminin aktivitesinin yavaşlatılması kanser hücrelerinin büyümesini ve beslenmesini yavaşlatacak ve beslenemeyen kanser hücrelerinin ölmesi kaçınılmaz olacaktır.

eEF-2K enzimini inhibe edebilecek potansiyele sahip çeşitli heterohalkalı bileşiklerin sentezi sonucu enzim aktivitesinin yavaşlatılması veya durdurulması, böylelikle özellikle meme ve pankreas kanserlerinde kullanılabilir ilaç etken maddelerinin sentezlerinin gerçekleştirilmesi bu çalışmanın esas amacını oluşturmaktadır. Bu hedef doğrultusunda ise; 7-azaindol temelli, izoindolin türevli, pirimidin karboksilat türevli ve benzamit türevli bileşik sınıfları içerisinde değişik molekül yapıları hesaplamalı kimya ve moleküler modelleme çalışmaları sonucu hedef olarak seçilmiştir (Tatar, 2018). Hedeflenen bu moleküllerin sentezi ve karakterizasyonu bu tez kapsamında gerçekleştirilmiştir.

2.3.7-azaindol Temelli Bileşikler

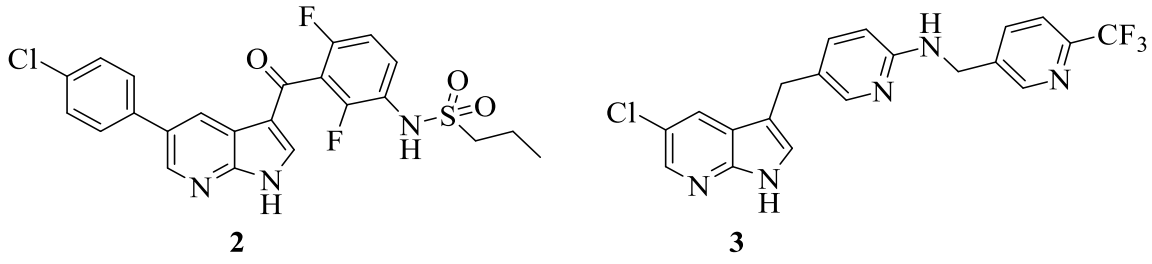
7-azaindol elektronca zengin olan pirol ve piridin yapılarının kaynaşmasıyla oluşan ve 10π elektron içeren heterohalkalı aromatik bir bileşiktir. Elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimelerine karşı en aktif pozisyonu C3'tür.



Şekil 2.5. 7-azaindol bileşiği

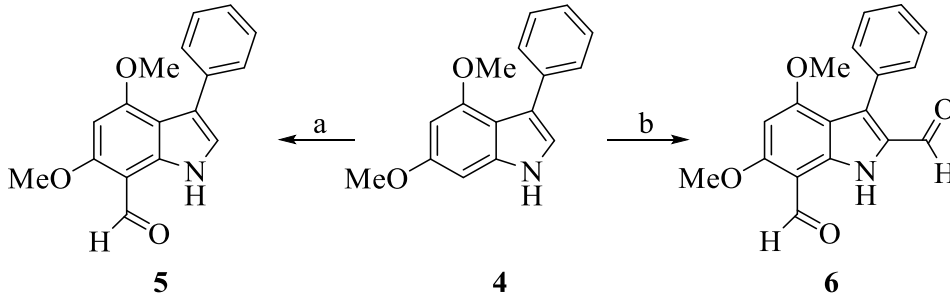
Doğada 7-azaindol yapısı içeren örnek bileşiklere rastlanma olasılığı düşük olmakla beraber, sentetik türevlerinin birçok uygulama alanı olduğu bilinmektedir (Joule ve Mills, 2013). Yakın zamanlarda protein kinaz inhibitörü olarak kullanılmalarından dolayı 7-azaindol çekirdeği içeren bileşiklere olan ilgi artarak devam etmektedir. Şekil 2.6'da, 7-azaindolün çevresine farklı substrat yapıları bağlanarak oluşan kinaz inhibitörleri 2 ve 3 gösterilmektedir. 2 ve 3 numaralı bileşiklerin fonksiyonel işlevselliğine bakıldığında 7-azaindol iskeletine ait

piridin yapısındaki azot atomu ve pirol yapısındaki NH grubunun kinazın bağlanma bölgesine hidrojen bağları ile bağlandıkları tespit edilmektedir (Irie ve Sawa, 2018).



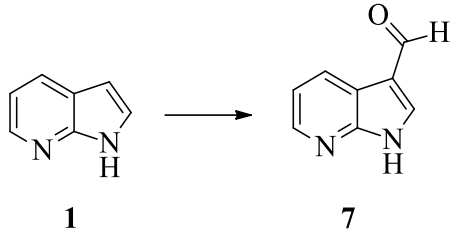
Şekil 2.6. 7-azaindol türevi kinaz inhibitörleri

Vilsmeier Haack formilasyonu aromatik ve heteroaromatik bileşiklerin aldehitlenmesi için son zamanlarda en çok kullanılan yöntemlerden biridir (Farat, Markov, Varenichenko, Dotsenko, ve Mazepa, 2015). DMF çözücüsü içerisinde, POCl_3 varlığında oda sıcaklığında veya düşük sıcaklıklarda reaksiyon gerçekleştirilir. Şekil 2.7’de gösterilen reaksiyonlarda; POCl_3 reaktifi eşdeğer miktarda kullanıldığında bileşik **5** elde edilirken, aşırı POCl_3 kullanımında ise bileşik **6** elde edilmektedir (Kandemir, 2011).



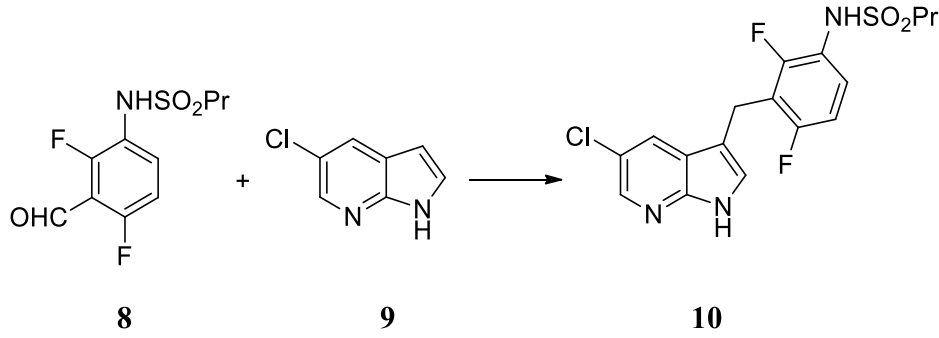
Şekil 2.7. Reaksiyon şartları: a) POCl_3 , DMF, 0 °C; b) POCl_3 (aşırı), DMF, oda sıcaklığı

Ancak 7-azaindollerin formilasyonunda Vilsmeier Haack formilasyon yöntemi yerine Duff reaksiyon yöntemi tercih edilmektedir. Asetik asit ve su çözücüsü içerisinde heksametilentetraamin ile yapılan tepkimede 7-azaindol-3-karbaldehit bileşiği elde edilmiştir (şekil 2.8) (Narva vd., 2016).



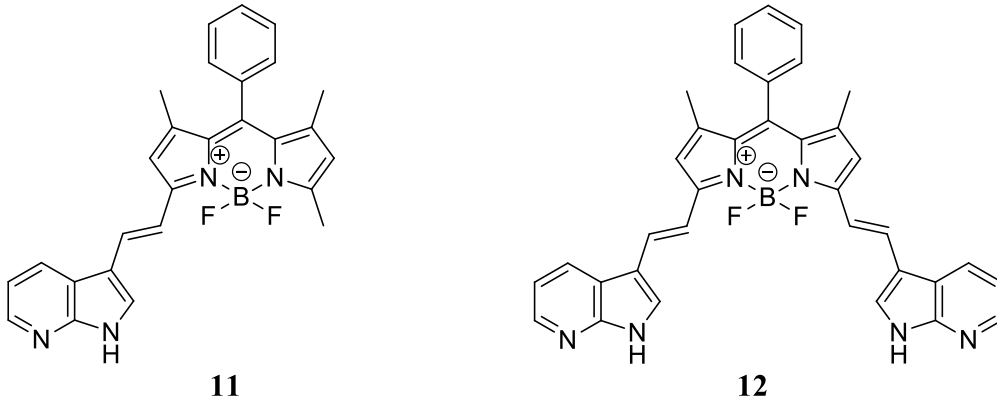
Şekil 2.8. Reaksiyon şartları: asetik asit, H₂O, heksametilentetramin, 6 saat, 120 °C

7-azaindol bileşiklerinin çeşitli tepkimeleri rapor edilmektedir. Örneğin; aldehitlerle DMSO çözücüsünde ve KOH katalizör varlığında mikrodalga içerisinde tepkimeye girmektedirler (Uddin vd., 2014). Aldehit **8** bileşiğinin karbonil grubu 7-azaindol **9** molekülünün C3 konumundan bağlanarak bileşik **10** bileşiğini oluşturmaktadır (şekil 2.9).



Şekil 2.9. Reaksiyon şartları: KOH, DMSO, mikrodalga

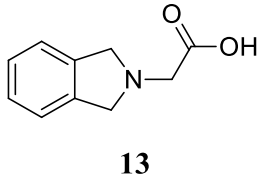
Yapılan son çalışmalarda 7-azaindol bileşiğinin BODIPY ile bağlanması gerçekleştirilmiştir. Elde edilen 7-azaindol-BODIPY bileşikleri (şekil 2.10) floresan bisülfat anyon sensörü olarak kullanılmaktadır (Keşan vd., 2019).



Şekil 2.10. 7-azaindol-BODIPY bileşikleri

2.4. İzindolin Bileşikleri

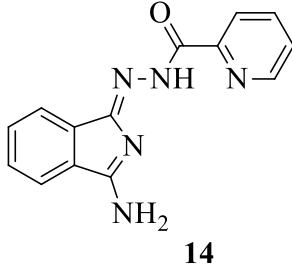
Benzen halkasının pirolidin ile kaynaşması sonucunda oluşan ve günümüze kadar doğal ve sentetik yolla elde edilebilen izoindolin türevleri birçok farklı biyolojik özelliklere sahiptirler. Özellikle literatürde kansere karşı (antikanser) üzerine etkileri mevcuttur. Örneğin Trejo Munoz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 2-substitüe izoindolin serisinin (şekil 2.11) bölünme katsayısı (Log P) ve HeLa hücre çizgisinde gözlenen hücre büyümesini engelleyici (antiproliferatif) aktivite ile ilişkili olduğu tanımlanmaktadır (Muñoz, Percino, Jiménez, Correa-Basurto ve Ferrara, 2013).



Şekil 2.11. 2- substitüe izoindolin

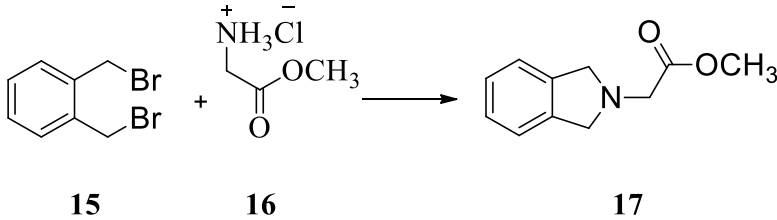
Kalın bağırsak kanser hücrelerine karşı etki gösterdiği kanıtlanmış izoindolin-1,3-dion türevleri olduğu da literatürde belirtilmektedir (Nirvanappa vd., 2016). Başka bir literatürde ise; 2-aminoizoindolin-1,3-dion türevlerinin kolon ve meme metastaz hücre hatlarına karşı hücre büyümesini engelleyici (antiproliferatif) aktivite, mikroorganizmalara karşı (antimikrobal) ve mantara karşı (antifungal) etkilerinin olduğu saptanmaktadır (Ahmed, Abdel-Salam ve Shaker, 2016).

Başka bir çalışmada ise; şekil 2.12’de görülen 1,3-diiminoizindolin karbonhidrazit türevi olan bileşiğinin kırmızı kan hücrelerinde *P. Falcifarum* hücre büyümesi (proliferasyon) üzerine inhibe edici özelliği olduğu gözlenmektedir (Mombelli vd., 2012).



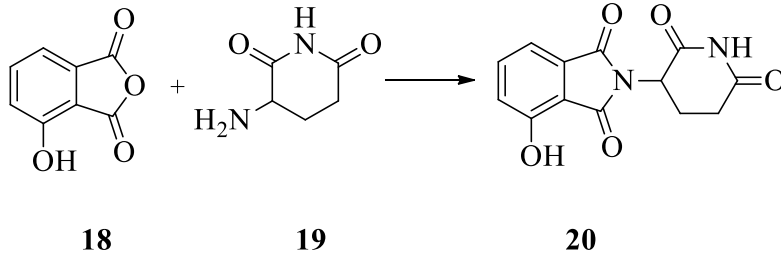
Şekil 2.12. 1,3-diiminoizindolin karbonhidrazit türevi

Yukarıda bahsi geçen önemlerine binaen izoindollerin sentezlenmelerine yönelik çalışmalar son yıllarda artarak devam etmektedir. Mantilla vd.(2001) tarafından sentezlenen 2-substitüe izoindol **17** bileşiğinin sentez yöntemi bu çalışmalara örnek olarak verilebilir (şekil 2.13). Birincil dereceden amin **16** ile α,α' -dibrom-o-ksilen **15** arasında gerçekleşen reaksiyonda; amin **16** bileşiği α -CH₂ atomlarına nükleofilik katılma yapar ve yapıdan brom bileşikler ayrılırlar. Reaksiyon sonucunda halka kapanarak bileşik **17** elde edilmektedir (Mantilla, Carrillo, Zamudio-Rivera, Beltrán ve Farfán, 2001).



Şekil 2.13. Reaksiyon şartları: KHCO₃, CH₃CN, oda sıcaklığı

Şekil 2.14’de görülen reaksiyon şartları izoindol bileşiklerinin sentezlenmesinde kullanılan başka bir yöntemdir. 4-hidroksiisobenzofuran-1,3-dion **18** bileşiği ile 3-aminopiperidin-2,6-dion **19** bileşiğinin sodyum asetat ve asetik asit varlığında gerçekleşen reaksiyonunda 4-hidroksi talidomit **20** bileşiği elde edilmektedir (Ruchelman vd., 2013).



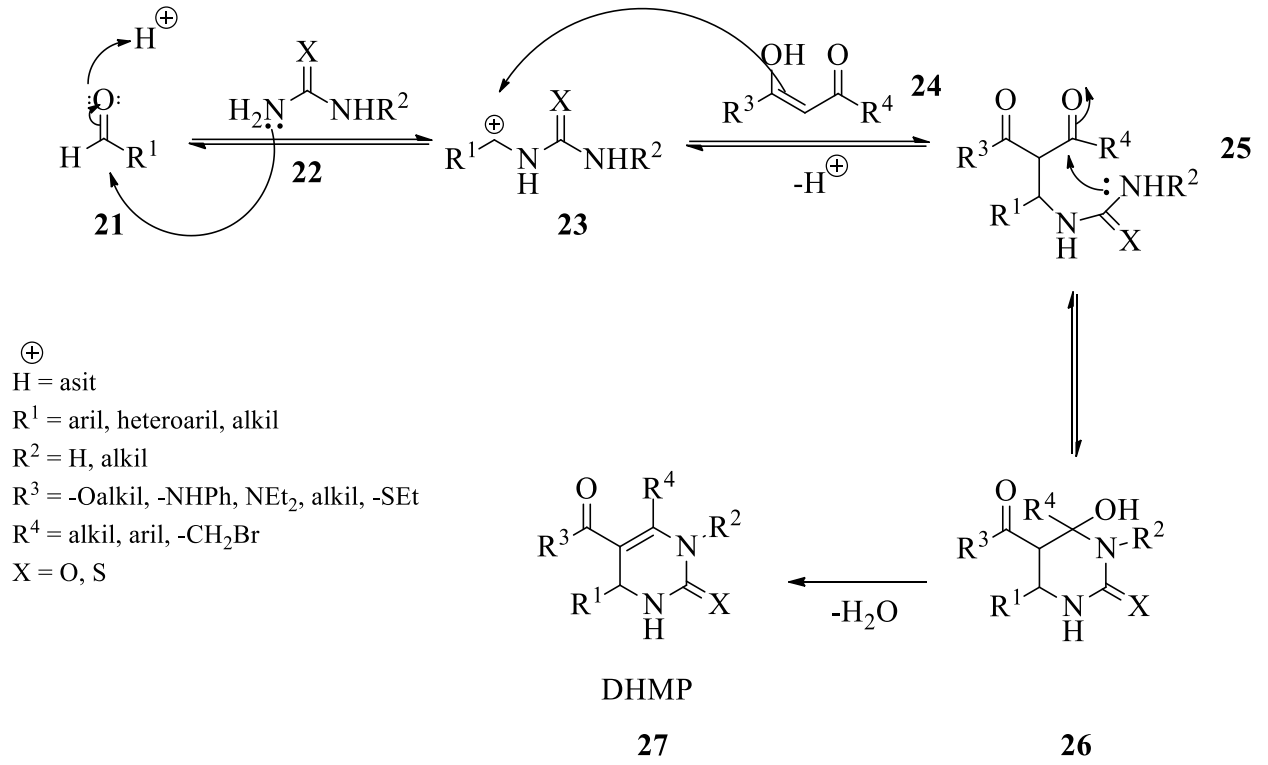
Şekil 2.14. Reaksiyon şartları: CH₃COONa, CH₃COOH

2.5. Pirimidin Karboksilat Bileşikleri

Pirimidin karboksilatlar; üre, β-keto ester ve aldehit veya keton bileşiklerinin kondenzasyonları sonucu oluşan halkalı yapılar olup, türevleri birçok değişik aktive göstermektedir. Örneğin; pirimidin karboksilat ailesinin üyelerinden olan dihidropirimidin türevleri; kalsiyum kanallarını inhibe edici, virüslere karşı (antiviral), bakteriyeye karşı (antibakteriyel), tümöre karşı (antitümör), iltihablı reaksiyonlara karşı (antiinflamatuvar) ve yüksek tansiyona karşı (antihipertansif) gibi birçok terapötik maddelerin geliştirilmesine yol açmışlardır (Rovnyak vd., 1995; Atwal vd., 1991; Kappe, 2000).

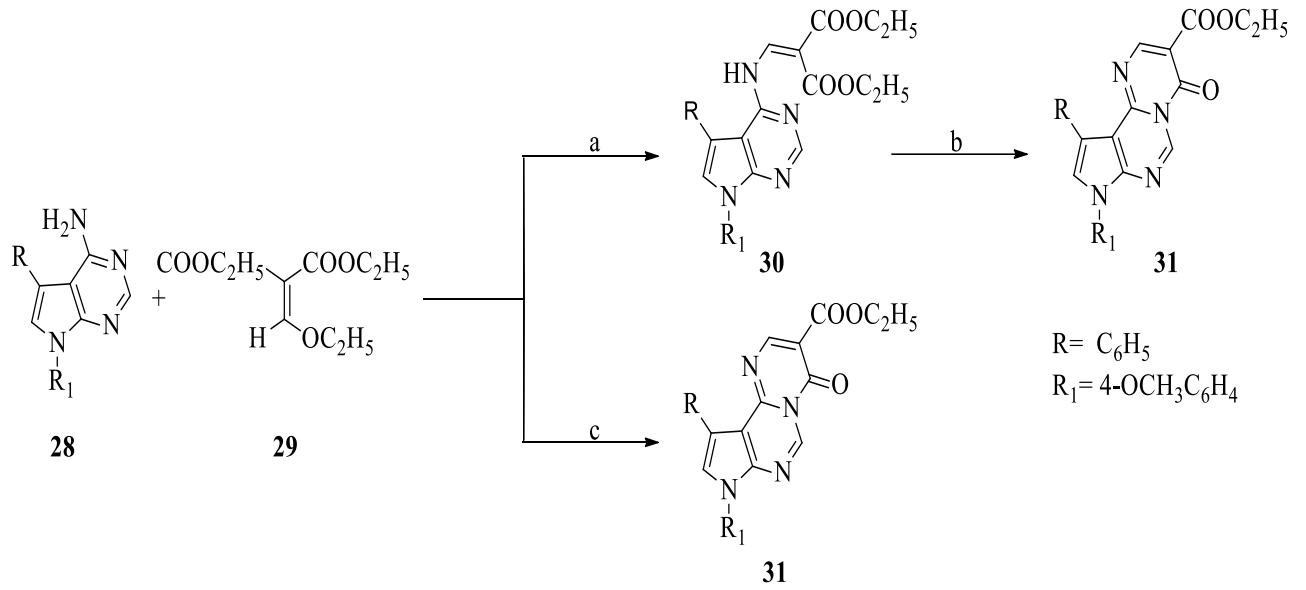
Çok kullanışlı ve popüler olan Biginelli reaksiyon yöntemi pirimidin karboksilat türevlerini elde etmek için kullanılan yöntemler içerisinde en meşhur ve önemli olanıdır. Pietro Biginelli tarafından 1891 yılında keşfedilen Biginelli reaksiyonunun sonucu şekil 2.15’de görülen 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (DHMP) **27** elde edildi (Biginelli, 1891). DHMP **27** bileşiğini kalsiyum kanal modülasyonu, kanser tedavisi ve anti-HIV alkaloidleri gibi farmasötik aktivitelerinden dolayı büyük ilgi çekmektedir (Kappe, 2000; Ajani, Isaac, Owoeye ve Akinsiku, 2015; Sepehri, Sanchez, Fassihi ve Fassihi, 2015).

Şekil 2.15’deki Kappe tarafından önerilen mekanizmaya göre ilerlediği düşünülen Biginelli tepkimesi; protonlanmış aldehitteki karbonil grubuna üre molekülü nükleofilik katılma yapar ve Schiff Bazı tepkimesini takiben oluşan imin yapısına, etil asetoasetat molekülünün katılımı, su çıkışı ve halka kapamasını takiben tekrar bir su çıkışı sonucunda pirimidin karboksilat yapısının oluşumunu içerir (Kappe, 1997).



Şekil 2.15. Biginelli reaksiyon mekanizma şeması

Şekil 2.16’da görülen pirimidin karboksilat türevi olan bileşik **31** iki farklı yöntemle sentezlenmektedir. Bu yöntemlerin ilki iki basamakta gerçekleşir. Pirimidin **28** ile malonat **29** bileşiğinin DPO varlığında 130-140 °C’de gerçekleşen reaksiyonu sonucu bileşik **30** oluşur. Bileşik **30** tekrardan DPO varlığında 250 °C de reaksiyona sokulduğunda pirimidin karboksilat **31** bileşiği sentezlenir. İkinci yöntemde ise mikrodalga kullanılarak 10-12 dakika sonra reaksiyon sonucunda pirimidin karboksilat **31** elde edilir (Desai, 2006).



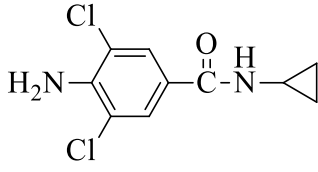
Şekil 2.16. Reaksiyon şartları: a) DPO, 130-140 °C; b) DPO, 250 °C; c) mikrodalga, 10-12 dakika

2.6. Benzamid Bileşikleri

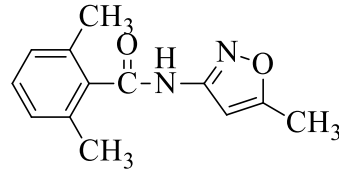
Benzen halkasına bağlı C=O grubuna NH grubunun bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir. Yapıdaki azot atomu sp² hibritleşmesi yapmıştır ve azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti p orbital karakterini arttırmaktadır.

Benzamid türevlerinin çok çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle son yıllarda araştırmacılar da büyük ilgi uyandırdı (Polo vd., 2019). Literatürdeki çalışmalarda benzamid türevi bileşiklerinin yükseltgeme önleyici (anti-oksidan), mikroorganizma öldürücü (antimikrobiyal), sıtma önleyici (antimalarial) gibi aktiviteleri olduğu belirtilmektedir (Yang vd., 2015; Liew, Pearce, Kaiser ve Copp, 2013; Musso, Boswell, MEhta, Soroko ve Burchall, 1995).

Ayrıca benzamid bileşiklerin; epilepsi nöbetleri, bipolar bozukluğu gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan antikonvülsan (şekil 2.17), düzensiz kalp ritmini düzenleyen antiaritmik, kemoterapiye bağlı kusmaları önlemede kullanılan antiemetik ve kas gevşetici gibi ilaçlarda kullanılmaktadırlar (Musso vd., 1995).



32

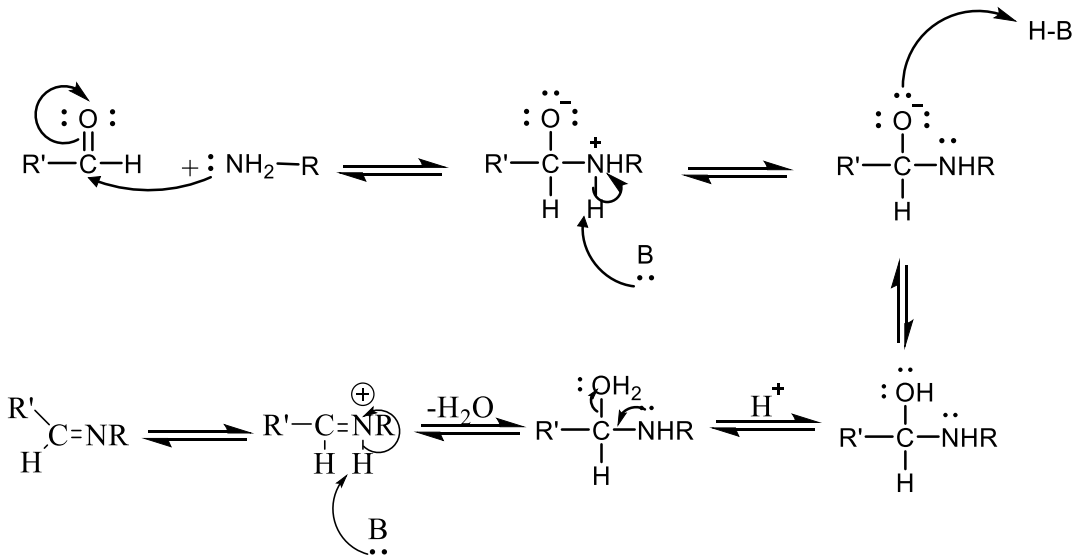


33

Şekil 2.17. Antikonvülsan aktiviteye sahip benzamid bileşikler

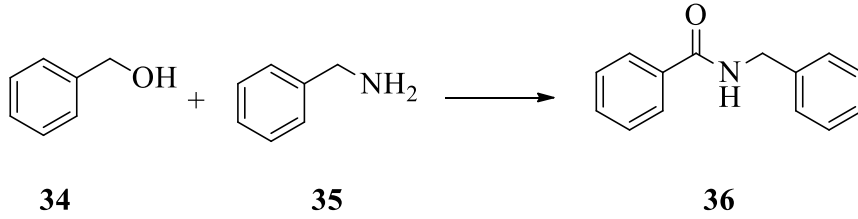
Benzamid türevi bileşiklerinin sentezine ait farklı yöntemler literatürde mevcuttur. Bu yöntemlerden bazıları; aromatik nitrillerin hidrolizi, karboksilik asit türevlerinin elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları, oksimlerinde yeniden düzenlenmesi gibi reaksiyon yöntemleridir (Hall ve Gisler, 1976; Barrett ve Miller, 2013; Bai vd., 2017).

Benzamid bileşiklerin sentezlenmesinde, popüler olan schiff bazı bileşiklerin sentez yöntemleri kullanılabilir. İlk defa Hugo Schiff tarafından 1864'te R-NH₂ ve bir R-C=O-R grubunun kondenzasyonundan sentezlenen azometin fonksiyonel grubu içeren bileşiklere Schiff Bazları denir. Schiff Bazı reaksiyonu 1° aminler ile aldehit veya ketonlar arasındaki tepkime ile gerçekleşir. Aşağıda verilen Schiff Bazı mekanizmasında, birincil amin ile karbonil grubunun kondenzasyonu sonucu aminoalkol ara bileşiği oluşur. Aminoalkol bileşiği protonlanır ve daha sonra su çıkışı gerçekleşerek Schiff Bazı bileşiği oluşur.



Şekil 2.18. Schiff Bazı reaksiyon mekanizması

Karimi vd.(2014) tarafından şekil 2.19’da gösterilen benzil alkol **34** ile benzil amin **35** bileşiğinin arasındaki kapling reaksiyonu sonucu benzamit **36** bileşiği elde edilir. İlk önce reaksiyonda benzil alkol NaI varlığında TBHP ile benzaldehite yükseltgenir. Benzil amin benzaldehite nükleofilik olarak katılarak istenen benzamit ürünü oluşur (Karimi, Saberi, Azizi, Arefi ve Heydari, 2014).



Şekil 2.19. Reaksiyon şartları: CaCO₃, NaI, TBHP, CH₃CN, 80 °C, 4 saat

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Genel Bilgiler

Reaksiyonlarda kullanılan tüm reaktif maddeler Sigma-Aldrich, Acros Organic, Matrix Scientific ve Merck firmalarından satın alınmış olup herhangi bir saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın tepkimelerde kullanıldı.

Yukarıda adı geçen firmalardan temin edilen yüksek saflıktaki çözücülerin içerisinde bulunan eser miktardaki suyun uzaklaştırılması için sodyum metali veya moleküler sieve 4Å kullanılmıştır.

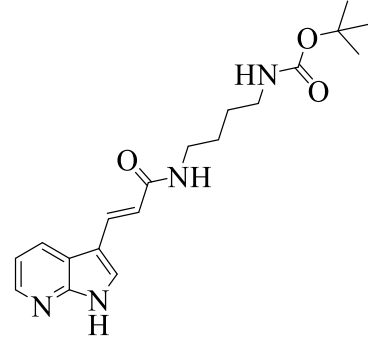
¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri CDCl₃ ve DMSO-d₆ çözücülerinde, Varian 500 MHz spektroskopisi kullanılarak alındı. IR ölçümleri 650-4000 cm⁻¹ aralığında Perkin Elmer Spektrum 100 FT-IR cihazı kullanılarak kaydedildi.

Saflaştırma işlemlerinde uygulanan flash kolon kromatografisi için 60 Å, 230-400 mesh, 40-63 µm boyutlu silika jel kullanıldı. Reaksiyon takibi Merck GF₂₅₄ markalı alüminyum tabaka üzerine kaplanmış silika jelden oluşmuş ince tabaka kromatografisi ile gerçekleştirildi. Bileşiklerin ince tabaka kromatografisi üzerinde verdikleri lekeler kısa (254 nm) ve uzun dalga (365 nm) boylarına sahip UV lamba ile takip edildi.

3.2. (E)-tert-bütül (4-(3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit)bütül)karbamat 38

Akrilik asit **37** (2,98 mmol, 0,56 g) DMF (5 mL) çözücüsü içerisinde çözüldükten sonra çözeltiye sırasıyla HOBt (5,62 mmol, 0,86 g), EDCI (3,70 mmol, 0,71 g) ve N-Boc-1,4-bütandiamin (4,51 mmol, 0,86 mL) ilave edildi. Karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon su-buz karışımına döküldü ve oluşan katı süzüldü. Ham ürün metanol de ısıtılıp soğutuldu ve karbamat **38** beyaz katı olarak elde edildi. Verim %47. E.n.: 192-194 °C. IR (KBr):

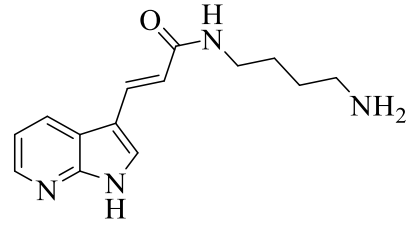
ν_{\max} 3350, 3313, 1682, 1615, 1515, 1272. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 1,36 (9H, m, CH₃), 1,42 (4H, d, CH₂), 2,92 (2H, d, CH₂), 3,16 (2H, d, CH₂), 6,63 (1H, dd, CH), 6,83 (1H, t, NH), 7,21 (2H, m, NH+ArH), 7,55 (1H, dd, CH), 7,88 (1H, t, CH), 8,25-8,30 (2H, m, ArH), 12,06 (1H, bs, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 166,45 (C=O), 156,16 (C=O), 150,07 (Ar C), 144,07 (Ar C), 132,79 (CH), 130,86 (Ar C), 128,64 (CH), 118,17 (Ar C), 117,70 (Ar C), 117,06 (Ar C), 111,50 (Ar C), 77,91 (C-Boc), 28,84 (CH₃), 27,71 (CH₂), 27,30 (CH₂). HRMS (+ESI): C₁₉H₂₆N₄O₃ [M+H]⁺ istenen: 359,2084; bulunan: 359,2102.



3.3. (E)-N-(2-Aminobutil)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit 39

Karbamat **38** (0,72 mmol, 0,30 g) DCM (15 mL) içerisinde TFA (2,50 mL) ile muamele edildi ve oluşan çözelti 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Başlangıç bileşiğinin tamamen tükenmesinin ardından çözücü uçuruldu ve akrilamit **39** sarı sıvı olarak elde edildi.

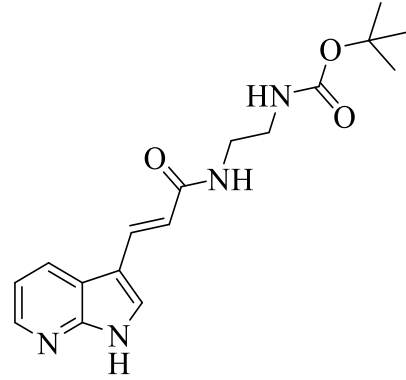
Verim: %94. IR (KBr): ν_{\max} 1777, 1653, 1143. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 1,50-1,62 (4H, m, CH₂), 2,84 (2H, m, CH₂), 3,23 (2H, m, CH₂), 6,67 (1H, dd, CH), 7,27 (2H, m, NH+ArH), 7,58 (1H, dd, CH), 7,76 (2H, bs, NH₂), 7,92 (1H, s, CH), 8,00 (1H, t, NH), 8,35 (2H, m, ArH), 12,24 (1H, s, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 166,47 (C=O), 159,16 (Ar C), 158,66 (Ar C), 132,54 (CH), 130,93 (Ar C), 129,55 (CH), 118,17 (Ar C), 118,30 (Ar C), 117,77 (Ar C), 116,93 (Ar C), 26,80 (CH₂), 25,04 (CH₂). HRMS (+ESI): C₁₄H₁₈N₄O [M+H]⁺ istenen: 259,1560; bulunan: 259,1585.



3.4. (E)-tert-bütül (2-(3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit)etil)karbamat 40

Akrilik asit **37** (1,28 mmol, 0,24 g), HOBt (1,96 mmol, 0,30 g) ve EDCI (1,93 mmol, 0,37 g) DMF (5 mL) çözücüsünde çözülerek 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözeltiye daha sonra N-Boc-etilendiamin (1,70 mmol, 0,27 mL) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma su eklendi ve karbamat **40** elde edildi. Verim %57. E.n.: 201-203 °C. ¹H-NMR

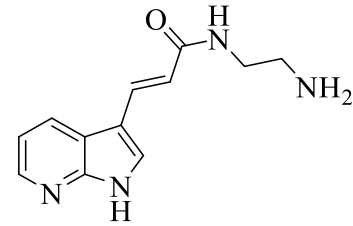
(300 MHz, DMSO, ppm): 1,49 (9H, m, CH₃), 3,12 (2H, m, CH₂), 3,28 (2H, d, CH₂), 6,71 (1H, dd, CH), 6,98 (1H, t, NH), 7,30 (2H, m, NH+ArH), 7,65 (1H, dd, CH), 7,99 (1H, t, CH), 8,33-8,39 (2H, m, ArH), 12,18 (1H, s, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 166,75 (C=O), 156,19 (C=O), 150,05 (Ar C), 144,09 (Ar C), 133,07 (CH), 130,99 (Ar C), 128,61 (CH), 117,81 (Ar C), 111,43 (Ar C), 78,22 (C-Boc), 40,84 (CH₂), 39,17 (CH₂), 28,77 (CH₃). HRMS (+ESI): C₁₇H₂₂N₄O₃ [M+H]⁺ istenen: 331,1770; bulunan: 331,1792.



3.5. (E)-N-(2-aminoetil)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit 41

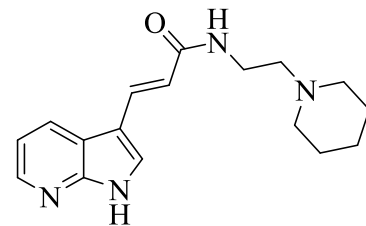
Karbamat **40** (0,72 mmol, 0,24 g) DCM (10 mL) içerisinde TFA (1,50 mL) ile muamele edildi ve oluşan çözelti 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Başlangıç bileşiğinin tamamen tükenmesinin ardından çözücü uçuruldu ve akrilamit **41** elde edildi. Verim: %92. IR (KBr): ν_{max} 1652, 1605, 1457, 1179 1120. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO,

ppm): 2,92 (2H, m, CH₂), 3,41 (2H, m, CH₂), 6,62 (1H, dd, CH), 7,19-7,23 (2H, m, NH+ArH), 7,60 (1H, dd, CH), 7,91 (2H, bs, NH₂), 8,29 (1H, s, CH), 8,23-8,30 (2H, m, ArH), 12,18 (1H, s, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 167,42 (C=O), 149,92 (Ar C), 143,99 (Ar C), 133,55 (CH), 131,13 (Ar C), 128,55 (CH), 117,68 (Ar C), 111,27 (Ar C), 39,98 (CH₂), 37,16 (CH₂).



3.6. (E)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit 43

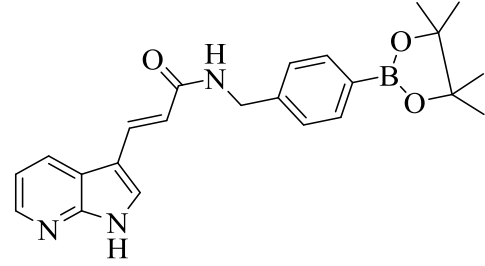
Akrilik asit **37** (1,66 mmol, 0,31 g), HOBt (2,25 mmol, 0,43 g) ve EDCI (2,20 mmol, 0,35 g) DMF (1,50 mL) içerisinde 1 saat oda sıcaklığında döndürüldü. Çözeltiye Et₃N (1,80 mmol, 0,37 mL) ve 2-(piperidin-1-il)etilamin **42** (2,60 mmol, 0,33 g) ilave edilip 24 saat oda



sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, çözeltinin su-buz karışımına ilave edilmesi ile sonlandırıldı. Elde edilen katı süzüldü ve bol su ile yıkandı. Sarı renkli katı olarak akrilamid **43** elde edildi. Verim: %70. E.n.: 195-197 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3310, 2800, 1659, 1616, 1552, 1339, 1278. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 1,52 (4H, q, CH₂), 2,38 (8H, q, CH₂), 3,31 (2H, q, CH₂), 6,69 (1H, dd, CH), 7,20-7,24 (1H, m, ArH), 7,57 (1H, dd, CH), 7,80 (1H, q, NH), 7,89 (1H, s, CH), 8,31 (2H, d, ArH), 12,06 (1H, s, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 166,44 (C=O), 149,99 (Ar C), 143,98 (Ar C) 132,76 (CH), 130,75 (Ar C), 128,65 (CH), 118,05 (Ar C), 117,63 (Ar C), 116,94 (Ar C), 111,45 (Ar C), 58,53 (CH₂), 54,58 (CH₂), 36,74 (CH₂), 25,97 (CH₂), 24,53 (CH₂). HRMS (+ESI): C₁₇H₂₂N₄O [M+H]⁺: istenen: 299,1872; bulunan: 299,1885.

3.7. (E)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzil)akrilamid **45**

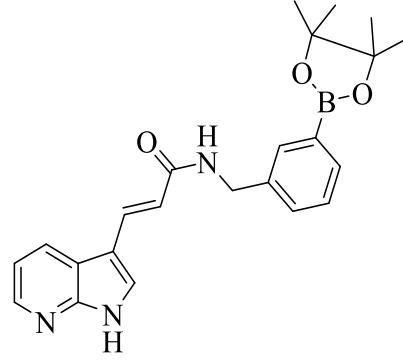
Akrilik asit **37** (2,14 mmol 0,40 g), HOBt (2,83 mmol, 0,54 g) ve EDCI (2,84 mmol, 0,44 g) DMF (3 mL) içerisinde 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözeltiyeye Et₃N (2,41 mmol, 0,30 mL) ve 4-aminometilfenilboronik asit pinakol ester **44** (2,37 mmol, 0,64 g) ilave edilip 24 saat oda sıcaklığında



karıştırıldı. Reaksiyon, çözeltinin su-buz karışımına ilave edilmesi ile sonlandırıldı. Elde edilen katı süzüldü ve bol su ile yıkandı. Ham ürün kolon kromatografisi (etilasetat) saflaştırıldı ve madde beyaz katı olarak bileşik **45** elde edildi. Verim: %67. E.n.: 203-205 °C. IR (KBr): ν_{\max} 2918, 2850, 1734, 1648, 1582, 1362, 1228. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 1,19 (12H, m, CH₃), 4,31 (2H, d, CH₂), 6,70-6,76 (2H, m, ArH), 7,14 (1H, dd, CH), 7,23 (1H, t, NH), 7,62 (1H, dd, CH), 7,91-8,31 (3H, m, ArH), 9,32 (1H, s, CH), 12,09 (1H, s, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 166,31 (C=O), 156,79 (Ar C), 150,01 (Ar C), 143,99 (Ar C), 133,03 (CH), 130,83 (Ar C), 130,83 (CH), 130,14 (Ar C), 129,32 (Ar C), 128,58 (Ar C), 117,99 (Ar C), 117,62 (Ar C), 116,98 (Ar C), 115,55 (Ar C), 111,47 (Ar C), 81,84 (C-Boc), 42,39 (CH₂), 24,97 (CH₃).

3.8. (E)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzil)akrilamit 47

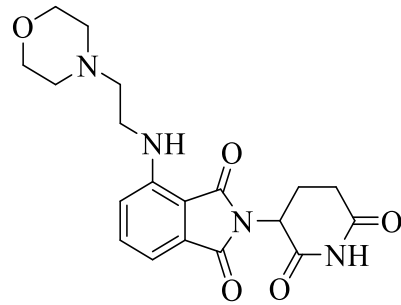
Akrilik asit **37** (2,18 mmol, 0,41 g), HOBt (3,51 mmol, 0,67 g) ve EDCI (3,6 mmol, 0,56 g) DMF (3 mL) içerisinde 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözeltiye Et₃N (2,45 mmol, 0,30 mL) ve (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)metanamin **46** (2,83 mmol, 0,76 g) ilave edilip 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, çözeltinin su-buz karışımına ilave edilmesi ile sonlandırıldı. Elde edilen



katı süzüldü ve bol su ile yıkandı. Ham ürün kolon kromatografisi (dcm:metanol 9:1) saflaştırıldı ve madde beyaz katı olarak bileşik **47** elde edildi. Verim: %76. E.n.: 126-128 °C. IR (KBr): ν_{max} 2976, 1651, 1604, 1516, 1355, 1139, 707,8. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 0,838 (12H, s, CH₃), 3,97 (2H, d, CH₂), 6,24 (1H, s, ArH), 6,29 (1H, s, CH), 6,75 (1H, dd, CH), 6,90-7,85 (6H, m, ArH), 7,19 (1H, s, ArH), 7,93 (1H, t, NH), 11,63 (1H, s, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 165,97 (C=O), 149,52 (Ar C), 143,52 (Ar C), 139,14 (Ar C), 133,50 (Ar C), 133,00 (CH), 132,85 (Ar C), 130,80 (Ar C), 130,48 (Ar C), 128,13 (CH), 127,93 (Ar C), 117,22 (Ar C), 116,54 (Ar C), 110,93 (Ar C), 83,68 (C-Boc), 42,23 (CH₂), 24,66 (CH₃). HRMS (+ESI): C₂₃H₂₆BN₃O₃ [M+H]⁺: istenen: 404,2100; bulunan: 404,2186.

3.9. 2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-morfolinetilamin)izoindolin-1,3-dion 53

Pomalidomit **52** (2,76 mmol, 0,45 g) ve K₂CO₃ (3,00 mmol, 0,69 g) süspansiyonu CH₃CN (25 mL) içerisinde geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına getirilen süspansiyona katalitik oranda KI ve 4-(2-etilklorür)-morfolin (1,30 mmol, 0,40 g) ilave edildi. Karışım tekrar geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. CH₃CN uçurulmasıyla elde edilen ham ürüne

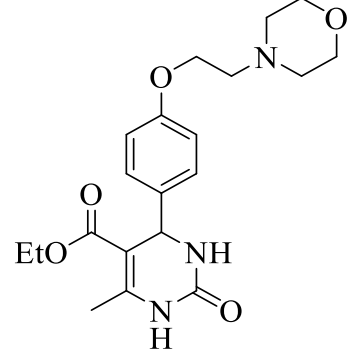


su ilavesi yapıldı ve süzüldü. Kolon kromatografisi (metilenklorit:metanol 9:1) ile saflaştırılarak sarı katı olarak izoindolin-1,3-dion **53** bileşiği elde edildi. Verim %57. E.n.: 181-184 °C. IR (KBr): ν_{max} 1642, 1677, 1695, 1756, 1114. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): δ 2,31-2,38 (2H, m, CH₂), 3,53 (2H, m, CH₂), 3,78 (2H, m, CH₂), 5,12 (1H, dd, CH), 6,54 (1H, t, NH), 7,01 (2H, dd, ArH), 7,44-7,49 (1H, m, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 172,13 (C=O), 170,15 (C=O), 169,14 (C=O), 167,94 (C=O), 147,34 (Ar C), 136,08 (Ar C), 132,58

(Ar C), 122,31 (Ar C), 111,59 (Ar C), 109,10 (Ar C), 66,77 (CH₂), 55,74 (CH), 53,86 (CH₂), 49,73 (CH₂), 31,79 (CH₂), 21,99 (CH₂). HRMS (+ESI): C₁₉H₂₂N₄O₅ [M+H]⁺: istenen: 387,1669; bulunan: 387,1710.

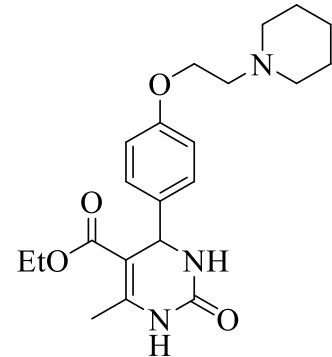
3.10. Etil 4-(4-(2-morfolin etoksi)fenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat **61**

4-(2-morfolinoetoksi)benzaldehit **58** (10,00 mmol, 2,50 g), üre **59** (10,00 mmol, 0,72 g), etil asetoasetat **60** (10,00 mmol, 1,42 g) ve pTSA (3,00 mmol, 0,52 g) etanol içerisinde (12 mL) 60 °C'de 72 saat karıştırıldı. Etanolün uçurulması sonucu elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (metilen klorit:metanol 9:1) ile saflaştırıldı ve sarı yağimsı olarak elde edildi. Verim: %41. IR (KBr): ν_{\max} 1694, 1644, 1224, 1089, 808-831. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 2,28 (3H, t, CH₃), 3,42 (3H, s, CH₃), 3,63 (2H, t, CH₂), 3,84 (2H, t, CH₂), 4,74 (2H, t, CH₂), 5,17 (2H, q, CH₂), 5,22 (2H, q, CH₂), 6,26 (1H, d, CH), 8,05 (2H, d, ArH) 8,30 (2H, d, ArH), 8,83 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 167,01 (C=O), 159,27 (C=O), 153,78 (Ar C), 149,65 (Ar C), 138,72 (Ar C), 129,03 (Ar C), 115,92 (OCC), 101,20 (C-CH₃), 67,80 (CH₂), 66,93 (CH₂), 60,80 (CH₂), 58,65 (CH₂), 55,26 (CH₂), 54,97 (CH₂), 19,41 (CH₃), 15,73 (CH₃). HRMS (+ESI): C₂₀H₂₇N₃O₅ [M]: istenen: 389,4520; bulunan: 389,4090.



3.11. Etil 4-(4-(2-piperidin etoksi)fenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat **64**

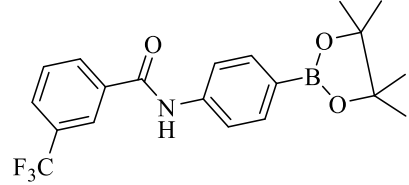
4-(2-(piperidin-1-il)etoksi)benzaldehit **63** (8,35 mmol, 2,11 g), üre **59** (9,33 mmol, 0,56 g), etil asetoasetat **60** (9,24 mmol, 1,20 g) ve pTSA (3 mmol, 0,51 g) etanol içerisinde (6 mL) 70 °C'de 72 saat karıştırıldı. Etanolün uçurulması sonucu elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (metilen klorit:metanol 9:1) ile saflaştırıldı ve turuncu yağimsı olarak elde edildi. Verim: %24,7. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 1,06 (3H, t, CH₃), 1,11 (3H, s, CH₃), 2,25-2,33 (2H, m, CH₂), 2,80 (2H, q, CH₂), 2,92 (2H, t, CH₂), 3,91 (2H, d, CH₂), 4,24 (2H, s, CH₂), 5,71 (1H, d, CH), 5,97 (2H, s, CH₂), 5,93 (2H, d, ArH), 6,31 (2H, d, ArH), 6,47 (1H, s, NH), 7,96 (1H, s, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ 164,66 (C=O), 156,69 (C=O),



151,43 (Ar C), 147,34 (Ar C), 144,94 (Ar C), 127,36 (Ar C), 126,72 (C-NH), 124,80 (CH), 113,65 (OCC), 98,84 (C-CH₃), 58,45 (CH₂), 53,17 (CH₂), 52,60 (CH₂), 23,91 (CH₂), 22,38 (CH₂), 20,08 (CH₂), 17,06 (CH₃), 13,41 (CH₃) HRMS (+ESI): C₂₁H₂₉N₃O₄ [M+H]⁺: istenen 388,2238; bulunan: 388,2259.

3.12. N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)-3-(triflormetil)benzamid 74

Anilin **72** (1,93 mmol, 0,42 g) ve Et₃N (1,93 mmol, 0,27 mL) dietileter (10 mL) içerisinde tamamen çözüldü. 3-(trifluorometil)benzoil klorit **73** (1,93 mmol, 0,29 mL) ilave edilen karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun sonlandığı ince tabaka



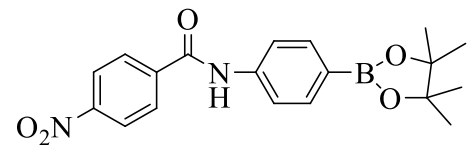
kromatografisi ile kontrol edildikten sonra çözücü uçurulup su ilave edildi ve oluşan katı süzülüp bol su ile yıkandı. Kolon kromatografisi (metilen klorit) ile saflaştırılan bileşik **74** beyaz katı olarak elde edildi. Verim: %74 . E.n.: 191-193. IR (KBr): ν_{max} 2980, 1647, 1523, 1359, 1122 (C-O). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 1,39 (12H, s, CH₃), 7,77-8,40 (7H, m, ArH), 10,65 (1H, s, NH). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO): δ 164,75 (C=O), 142,23 (Ar C), 136,22 (Ar C), 132,46 (Ar C), 130,29 (Ar C), 129,79 (Ar C), 129,55 (Ar C), 128,75 (Ar C), 124,86 (Ar C), 120,05 (Ar C), 84,09 (Ar C), 40,93 (C-Boc), 25,25 (CH₃). HRMS (+ESI): C₂₀H₂₁BF₃NO₃ [M+H]⁺: istenen 392,1647; bulunan: 392,1676.

3.13. 4-nitro-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioksaborolan-2-il)fenil)benzamid 77 ve 3.14. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit 78

Dioksaborolan anilin **72** (2 mmol, 0,44 g) ve Et₃N (2 mmol 0,28 mL) dietileter (15 mL) içerisinde tamamen çözüldü. 4-nitrobenzoil klorit **76** (2 mmol, 0,38 g) ilave edilen karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun sonlandığı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra çözücü uçurulup su ilave edildi ve oluşan katı süzülüp bol su ile yıkandı. Ham ürün kolon kromatografisi (metilen klorit) ile saflaştırılarak bileşik **77** (0,34 g % 46) ve bileşik **78** (0,11 g, % 19) verimlerle elde edildiler.

3.13. 4-nitro-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioksaborolan-2-il)fenil)benzamid 77

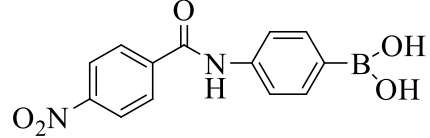
E.n.: 218-221 °C. IR (KBr): ν_{max} 2980, 1654, 1525, 1323, 1143, 829. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 1,28 (12H, s, CH₃), 7,67 (1H, d, ArH), 7,81 (1H, d, ArH), 8,17 (1H, d, ArH), 8,35 (1H, d, ArH), 10,64 (1H, s, NH). ¹³C-NMR Spektrumu (75 MHz, DMSO):



δ 164,68 (C=O), 149,82 (Ar C), 142,16 (Ar C), 141,06 (Ar C), 135,80 (Ar C), 129,89 (Ar C), 124,15 (Ar C), 120,03 (Ar C), 81,84 (Ar C), 40,98 (C-Boc), 25,30 (CH₃). HRMS (+ESI): C₁₉H₂₁BN₂O₅ [M+H]⁺: istenen 369,1624; bulunan: 369,1670.

3.14. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit **78**

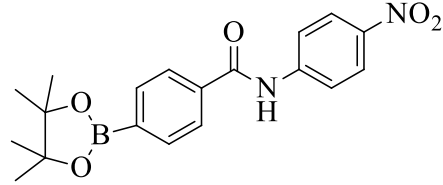
E.n.: 266-269 °C. IR (KBr): ν_{\max} 2918, 1656, 1512, 1344, 1332, 1203, 825, 848. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 7,52 (1H, d, ArH), 8,30 (1H, d,



ArH), 8,92 (1H, d, ArH), 9,11 (1H, d, ArH), 10,08 (1H, s, OH), 11,10 (1H, s, NH). ¹³C-NMR Spektrumu (75 MHz, DMSO): δ 163,79 (C=O), 154,69 (Ar C), 149,58 (Ar C), 141,45 (Ar C), 130,81 (Ar C), 129,63 (Ar C), 124,08 (Ar C), 122,93 (Ar C), 115,66 (Ar C).

3.15. N-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzamidit **81**

Benzoil klorit **79** (3,84 mmol, 1,02 g) ve 4-nitroanilin **80** (3,48 mmol, 0,48 g) bileşikleri THF (10 mL) çözücüsü içerisinde çözüldü. Karışıma Et₃N (1,39 mmol, 0,19 mL) ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon



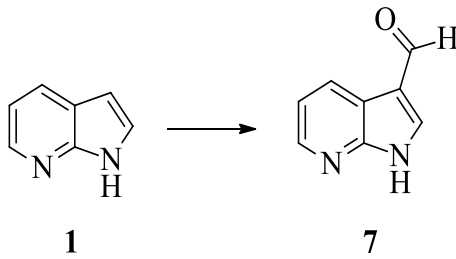
sonlandıktan sonra çözücü uçuruldu ve su ilave edilip süzüldü. Verim: %94. E.n.: 163-165 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 11,01 (1H, s, NH), 8,39 (1H, d, ArH), 8,22 (1H, d, ArH), 8,14 (1H, d, ArH), 7,97 (1H, d, ArH), 1,46 (12H, s, CH₃). ¹³C-NMR Spektrumu (75 MHz, DMSO): δ 166,58 (C=O), 145,98 (Ar C), 143,14 (Ar C), 137,11 (Ar C), 135,06 (Ar C), 134,99 (Ar CH), 127,86 (Ar CH), 125,36 (Ar CH), 120,55 (Ar CH), 84,66 (C-Boc), 25,28 (CH₃). HRMS (+ESI): C₁₉H₂₁BN₂O₅ [M]: istenen: 368,1960; bulunan: 368,2260.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Akrilamit Türevlerinin Sentezi

Ticari olarak elde edilen 7-azaindol **1** bileşiğinin C3 pozisyonunu aldehitlemek için öncelikle ucuz, kolay ve etkili bir metot olan ‘‘Vilsmeier-Haack formilasyon’’ yöntemi denendi (Budreckiene, Buika, Grazulevicius, Jankauskas ve Staniskiene, 2006). 7-azaindol **1** bileşiğinin, POCl₃ varlığında DMF çözücüsünde ve soğuk ortamda oluşturulan karbokatyona yavaşça ilave edilmesi ile uygulanan elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda herhangi bir ürün oluşumu gerçekleşmedi. Bunun üzerine karışımın önce oda sıcaklığında sonra ise 30 °C’de ısıtılarak döndürüldü. İnce tabaka kromatografisiyle yapılan kontroller sonucunda 7-azaindol **1** yapısının tamamen tükenmediği görüldü. 50 °C’de 24 saat ısıtıldığında ise başlangıç maddesinin tükendiği ancak ayrılması mümkün olmayan çok fazla ürün oluştuğu gözlemlendi.

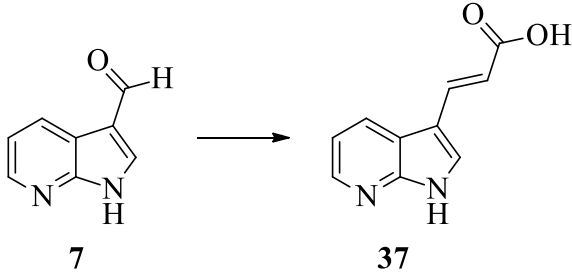
İstenen neticenin alınamaması sonucunda farklı bir formilasyon yönteminin denenmesine karar verildi. Bunun için; 7-azaindol **1** bileşiği heksametilentetramin reaktifi ile asetik asit ve su çözücülerinde 3 saat 55 °C’de ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasını takiben reaksiyon çözücülerinin uçurulması ve su ilave edilmesi ile oluşan beyaz renkteki ham katı 7-azaindol-3-karbaldehit **7** süzülerek kurutuldu (şekil 4.1) (Narva vd., 2016).



Şekil 4.1. Reaksiyon şartları: asetik asit, H₂O, heksametilentetramin, 3 saat, 55 °C

Hedeflenen akrilamit bileşiklerinin elde edilebilmeleri için ilk önce 7-azaindol-3-akrilik asit **37** bileşiğinin sentezlenmesi gerekti. Bileşik **37**’nin Knoevenagel kondenzasyonu yöntemi ile elde edilmesi için birçok reaksiyon yöntemi denendi. İlk olarak; 7-azaindol-3-karbaldehit **7** ve malonik asit bileşikleri piridin, piperidin varlığında çözülerek 70 °C’de ısıtıldı. Bir diğer metotta ise piridin çözücüsü içerisinde endol **7** ve malonik asit 135 °C’de 24 saat N,N-diizopropiletilamin (DIPEA) varlığında ısıtıldıktan sonra bir gün boyunca oda sıcaklığında

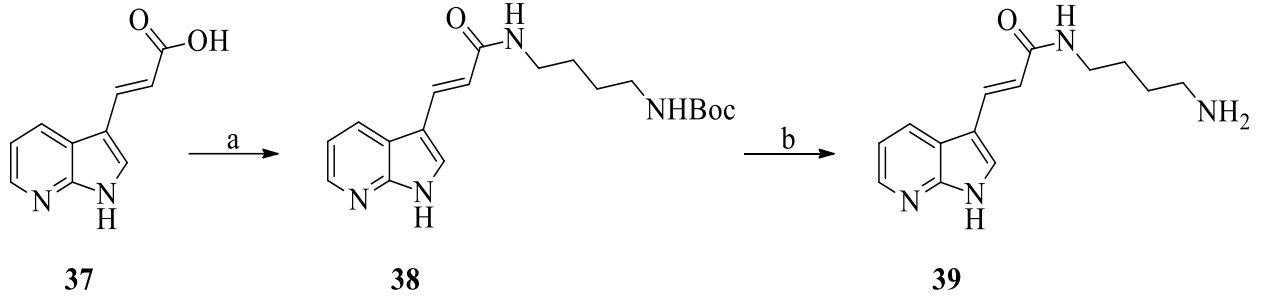
kariştırıldı. Başka bir reaksiyon yönteminde ise bileşik **7**, Et₃N katalizörlüğünde etanol çözücüsünde çözülerek karişıma malonik asit ilave edilerek kaynatıldı. Ancak yukarıda farklı sıcaklıklarla ve reaktiflerle denenen reaksiyon yöntemlerin herhangi birinde bileşik **7**'nin tamamen tükenmediği gözlemlendi. Bahsi geçen farklı reaktif denemelerinden sonra tepkimenin değişik sıcaklıklarda gerçekleştirilmesine karar verildi. Azaindol **7** ve malonik asidin piperidin varlığında piridin çözücüsü içerisindeki karişımı 45 °C ile 55 °C arasındaki sıcaklıklarda 3 gün boyunca geri soğutucu altında kariştırıldı. En iyi verim ve başlangıç maddesinin tamamen tükendiği sıcaklık 45 °C olarak kaydedildi. Kolon kromatografisinden yararlanılarak saflaştırılan 7-azaindol-3-akrilik asit **37** bileşiği beyaz katı olarak elde edildi (şekil 4.2).



şekil 4.2. Reaksiyon şartları: malonik asit, piridin, piperidin, 45 °C, 3 gün

7-azaindol-3-akrilik asit **37** bileşiğinin DMF zcs içerisinde çözünmesiyle oluşan çözeltiye sırayla EDCI ve HOBt ilave edildi. Bileşik **37**'nin karbonil grubuna bağlı hidroksil grubunun EDCI ve HOBt ile tepkimesi sonucu oluşan ve izole edilmeyen ara ürünün zerine N-Boc-1,4-bütandiamin ilave edildi. Karişımın 24 saat oda sıcaklığında döndürülmesi sonucu karbonil karbonuna N-Boc-1,4-bütandiamin bağlanarak karbamat **38** ham ürün olarak elde edildi. Safsızlıklar; ham ürünün ılık metanol ile yıkanması sonucu bertaraf edildi ve bileşik **38** saf halde %47 verimle elde edildi (şekil 4.3).

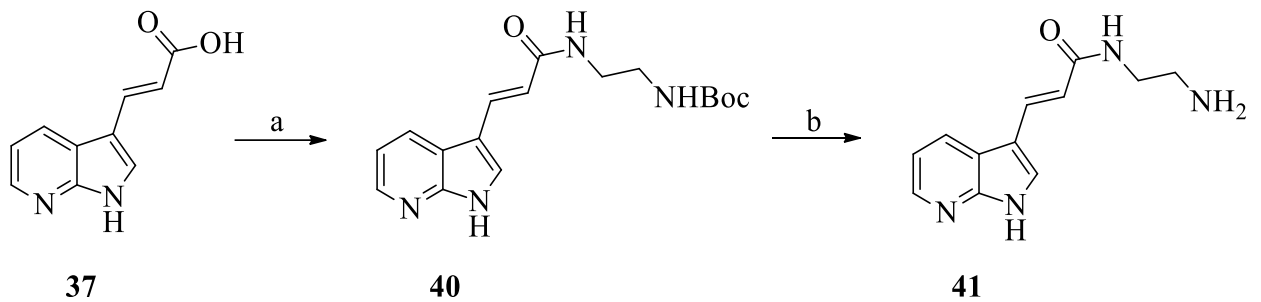
Koruma grubunun bileşik **38** molekülünden kaldırılması trifloroasetik asit ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Bunun için **38** bileşiğinin trifloroasetik asit ile diklorometan çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında muamele etmesi sağlandı ve tepkime sonunda akrilamit **39** bileşiği %94 verimle elde edildi (şekil 4.3).



Şekil 4.3. Reaksiyon şartları: a) EDCI, HOBt, N-Boc-1,4-bütandiamin, DMF, oda sıcaklığı, 24 saat; b) DCM, trifloroasetik asit, oda sıcaklığı, 3 saat

Bileşik **38** ve **39**'un sentezlendikleri $^1\text{H-NMR}$ spektrumları ile anlaşıldı. 1,42 ppm, 2,92 ppm ve 3,16 ppm'deki CH_2 pikleri ile 1,36 ppm'deki CH_3 piki ve 7,21 ppm'de beliren amit NH 'ına ait pik, **37** yapısına amin grubunun eklendiğini ortaya koyarken, **38** bileşiğindeki 1,36 ppm'deki CH_3 pikinin kaybolması ve diğer CH_2 piklerinin varlığı koruma grubunun kaldırılarak **39** yapısının oluştuğunu göstermiştir.

Karbamat **40**, yukarıdaki bileşik **38**'in sentezlendiği yöntem ile elde edildi. Bileşik **37** oda sıcaklığında EDCI, HOBt reaktiflerin varlığında DMF çözücüsü ile çözüldü ve 15 dakika karıştırıldıktan sonra N-Boc-etilendiamin ilave edildi. Oda sıcaklığında 20 saat döndürüldükten sonra beyaz katı olarak elde edilen karbamat **40** süzülerek su ile yıkandı. Kolon kromatografisi ile safsızlıkları giderilen bileşik **40**'ın koruma grubu diklorometan, trifloroasetik çözücülerinin oda sıcaklığında gerçekleşen reaksiyon ile kaldırılarak akrilamid **41** bileşiği elde edildi (şekil 4.4).



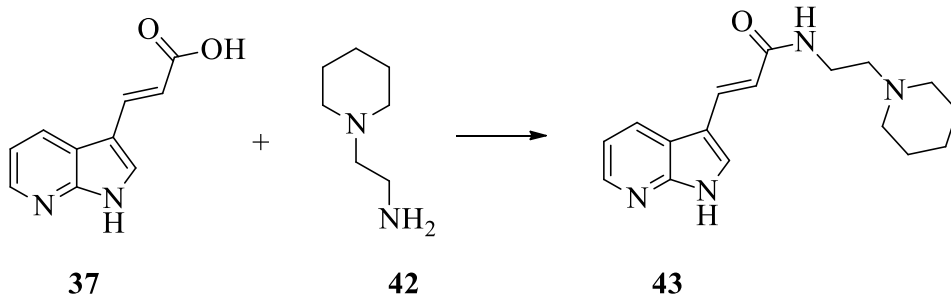
Şekil 4.4. Reaksiyon şartları: a) N-Boc-etilendiamin, EDCI, HOBt, DMF, oda sıcaklığı, 20 saat; b) DCM, trifloroasetik asit, oda sıcaklığı, 3 saat

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda NH grubuna ait 8,02 ppm'deki pik ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda C-Boc grubunun 156,19 ppm'deki piki bileşik **40**'ın sentezlendiğini göstermektedir. Bileşik **41**'in

sentezlendiğini ise; $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 2,94 ppm'deki NH_2 piki ile $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumundaki 39,98 ppm ve 37,16 ppm'deki CH_2 gruplarına ait piklerle anlaşılmaktadır.

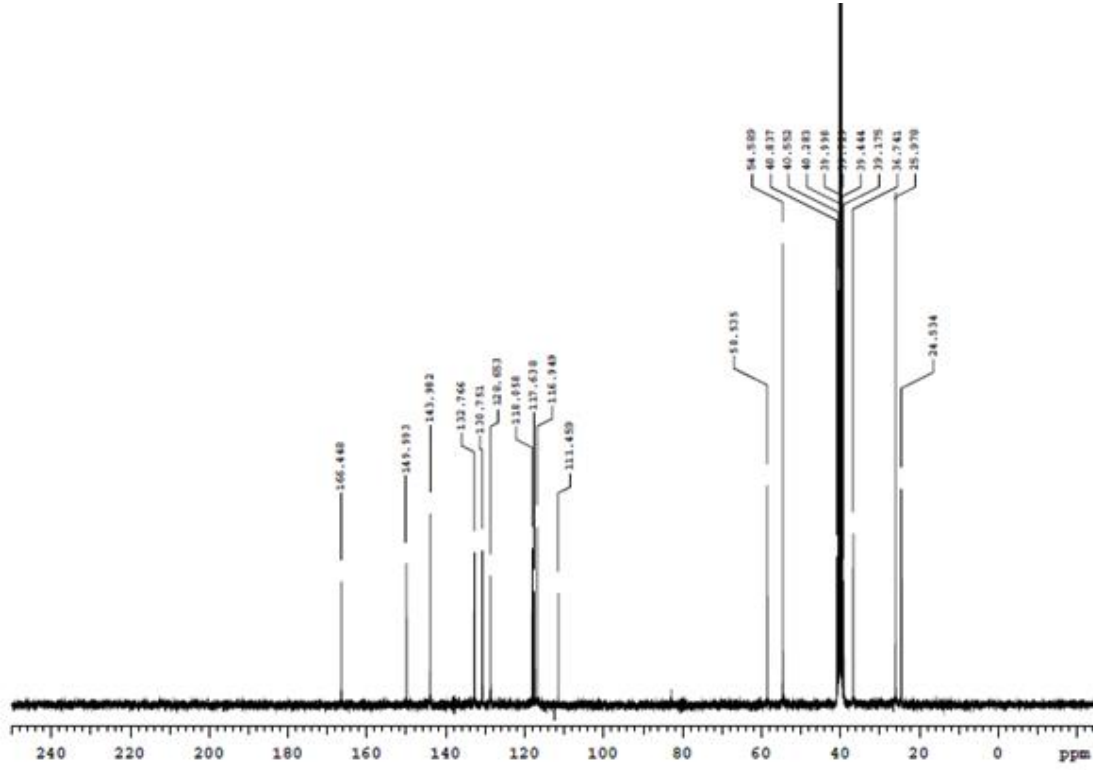
Hedeflenen bileşiklerden olan akrilamid **43** bileşiğinin sentezi için akrilik asit **37** ve etanamin **42**, HOBt ve EDCI reaktifleri ile tepkimeye sokuldu; ancak reaksiyon sonucunda saflaştırılması zor olan birden fazla ürün elde edildi. Ayrıca DIPEA ve PyBop reaktifleri ile diklorometan, kloroform ve THF çözücülerıyla denenen reaksiyon yöntemlerinde başlangıç maddeleri tükenmedi ve yine karışık ürün oluşumu gözlemlendi.

Gözlenen bu karışık ürün oluşumlarından sonra ortamın bazikliğinin artırılmasına karar verildi. Buna göre; bileşik **37** HOBt ve EDCI katalizörleri varlığında DMF çözücüsünde çözülerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra trietilendiamin ve 2-(piperidin-1-il)etanamin **42** ilave edildi. Karışım 24 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldığında %70 verimle bileşik **43** elde edildi (şekil 4.5).



Şekil 4.5. Reaksiyon şartları: HOBt, EDCI, DMF, Et_3N , 2-(piperidin-1-il)etanamin **42**, oda sıcaklığı, 24 saat

Bileşik **43**'ün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumundaki 58,53 ppm, 54,58 ppm, 36,74 ppm, 25,97 ppm ve 24,53 ppm'deki CH_2 'ye ait pikler akrilik asit bileşiğine amin grubunun bağlandığını kanıtladı (şekil 4.6).

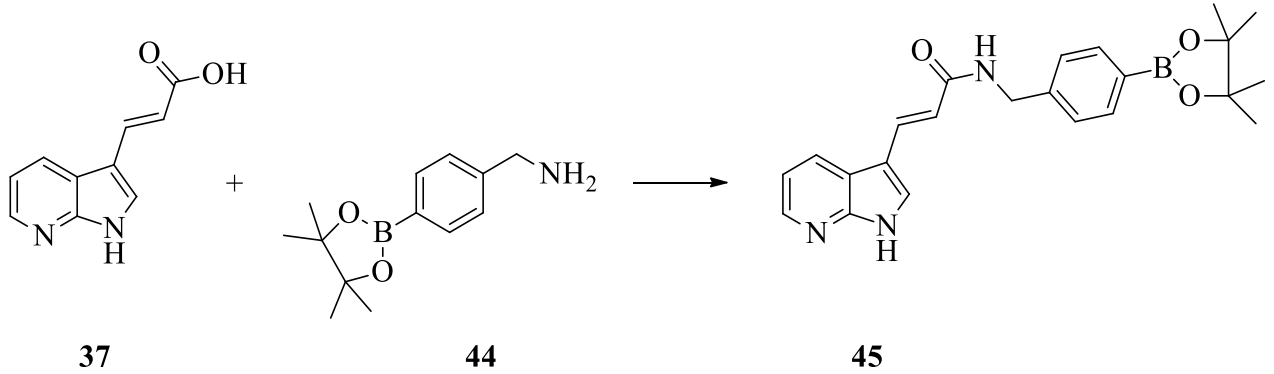


Şekil 4.6. Bileşik **43**'ün ^{13}C -NMR spektrumu

Hedefler arasında önemli bir yer tutan boronik asitlerle olan tepkimelerde sırasıyla para ve meta boronik asit türevlerinin akrilik asit **37** ile kondenzasyon tepkimesi vermesi sağlanarak amit bileşikleri olan **45** ve **47** başarılı bir şekilde elde edildi.

Bileşik **37**'nin EDCI ve HOBt reaktifleri varlığında, DMF çözücüsü içerisinde, 4-aminometilfenilboronik asit pinakol ester **44** ile oda sıcaklığındaki reaksiyonu sonucu benzil akrilamid **45** bileşiği %39 verimle elde edildi. Verimin yükseltilmesi için ise farklı reaktifler ya da çözücülerin kullanılmasına karar verildi. Bu doğrultuda; DIPEA ve PyBOP reaktifleriyle bileşik **37**'nin 4-aminometilfenilboronik asit pinakol ester **44** ile THF içerisinde 4 gün oda sıcaklığında karıştırılması sonucu hedeflenen bileşik **45** ham ürün olarak elde edildi. Karışımdan çözücü uçurularak reaksiyon n-hekzan-etil asetat karışımı ile kristallendirildikten sonra %61 verimle sarı renkli kristal elde edildi. Sonrasında bileşik **43**'ün sentezinde olduğu gibi ortama trietilamin ilave edilerek bazikliğın artırılması denendi. Bileşik **37**'nin DMF çözücüsü içerisindeki çözeltisine HOBt ve EDCI ilavesi edildi. Daha sonra karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra trietilamin ve 4-aminometilfenilboronik asit pinakol ester **44** ilave edilerek 24 saat yine oda sıcaklığında reaksiyon verilmesi sağlandı (şekil 4.7). Kolon

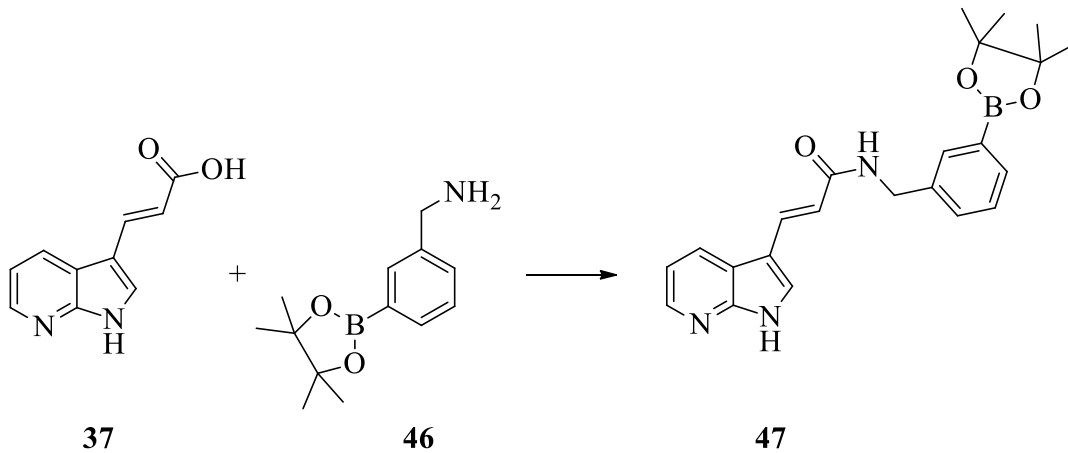
kromatografisi sonrasında safsızlıkların uzaklaştırılması sonucu verim %67 olarak kayıt altına alındı.



Şekil 4.7. Reaksiyon şartları: 4-aminometilfenilboronik asit pinakol ester **44**, HOBt, EDCI, Et₃N, DMF, oda sıcaklığı, 24 saat

Akrilamit **45** bileşiğinin oluştuğu ¹³C-NMR verisindeki 24,90 ppm'deki CH₃ piki ve 25,44 ppm'deki CH₂ pikinin varlığı ile anlaşıldı.

Bileşik **45**'in başarılı sentez yöntemi aynı reaktifler ve yöntem kullanılarak benzil akrilamit **47** bileşiğinin sentezinde de kullanılmıştır. 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılan tepkime sonucunda beyaz katı olarak elde edilen ham akrilamit **47**, kolon kromatografisi ile saflaştırılarak %76 verim ile elde edildi (şekil 4.8).

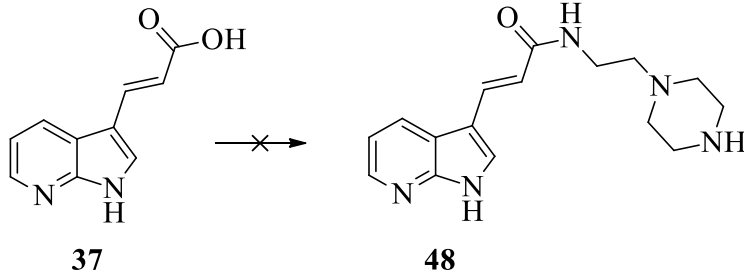


Şekil 4.8. Reaksiyon şartları: (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)metanamin **46**, EDCI, HOBt, Et₃N, DMF, oda sıcaklığı, 3 gün

Akrilamit **47** bileşiğinin sentezlendiği kütle spektrumunda 404,2186 ppm'de gözlemlenen pik ile anlaşılmıştır. Ayrıca ¹H-NMR spektrumunda 7,93 ppm'de görülen NH piki

ve ^{13}C -NMR spektrumunda 24,66 ppm'deki CH_2 piki akrilamid **47** bileşiğinin sentezlendiğini desteklemektedir.

Tez kapsamında sentezi hedeflenen bir başka akrilamid türevi olan bileşik **48**'in sentezi için farklı reaktiflerin farklı çözücülerdeki kombinasyonları kullanıldı. İlk olarak akrilamid sentezinde tipik olarak kullanılan EDCI ve HOBt reaktifleri ile gerçekleştirilen deney sonucunda oldukça fazla bileşik elde edildi ve hedeflenen bileşik **48**'in saflaştırılması başarısızlıkla sonuçlandı. Yine daha önce denenmiş yöntemlerden olan EDCI ve HOBt reaktiflerinin varlığındaki reaksiyona Et_3N ilave edilmesi, reaksiyonda çok fazla bileşik oluşumunu değiştirmede. Benzer durum, PyBop ve DIPEA reaktifleri ile gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda da gözlemlendi. AlMe_3 reaktifi ve toluen çözücüsü ile denenen reaksiyonda ise herhangi bir ürün elde edilemedi (şekil 4.9).



Şekil 4.9. Reaksiyon şartları: a) 2-(piperazin-1-il)etan-1-amin, EDCI, HOBt, Et_3N , DMF, oda sıcaklığı, 24 saat; b) 2-(piperazin-1-il)etan-1-amin, Al_3Me , toluen, 80 °C, 24 saat

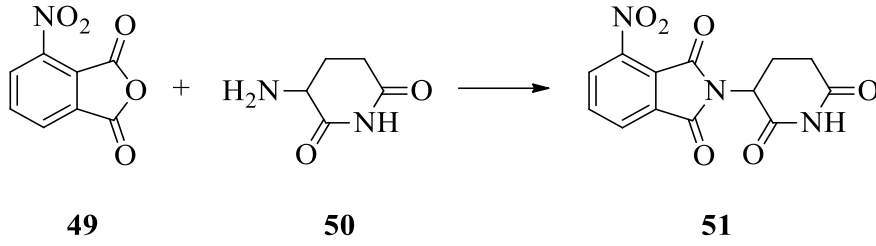
Başarılı bir şekilde sentezi gerçekleşen **43** molekülündeki piperidin yapısının, piperazin yapısı ile değiştirildiğinde hedeflenen bileşik **48** molükülünde karışık ürün oluşumuna sebebiyet vermesinin muhtemel nedeni olarak; piperazin halkasındaki serbest elektronlara sahip NH grubunda akrilik asit ile tepkime verme isteği olduğu düşünülmektedir.

4.2. İzindolin Türevlerin Sentezi

İlaç sektörünün vazgeçilmez bileşiklerinden olan ve sahip olduğu değişik fonksiyonel gruplar ile önemini her zaman koruyan pomalidomit **52** bileşiğinden yola çıkılarak değişik izoindolin türevlerinin sentezi hedeflendi.

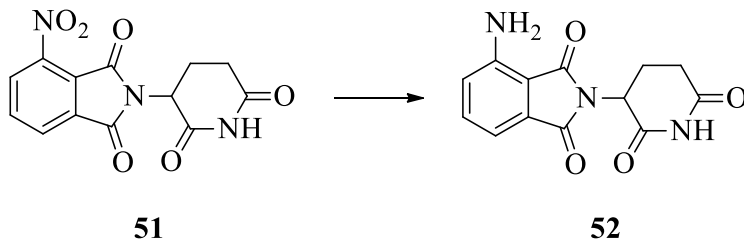
Sentezlenmesi hedeflenen izoindolin-1,3-dion **53** yapısını elde etmek için ilk önce 4-nitrotalidomit **51** bileşiğinin sentezlenmesi gerekti. 4-nitrotalidomit **51** elde etmek için ticari olarak satın alınabilen 3-nitroftalat anhidrit **49** ve 3-aminpiperidin-2,6-dion hidroklorit **50**

sodyum asetat varlığında asetik asit içerisinde 110 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Anhidrit **49** ile 3-aminopiperidin **50** sırasıyla 1:1,1 oranında reaksiyona sokulup, 6 saat sonra ince tabaka kromatografisiyle kontrol edildiğinde **49** bileşiğinin tamamen tükenmediği gözlemlendi. Bileşik **50** oranı 1,3'e çıkarıldığında ve tepkime bir gün boyunca 110 °C'de kaynatıldığında ise beyaz olan reaksiyon renginin mora döndüğü gözlemlendi. İnce tabaka kromatografisiyle kontrol edilen tepkimede 3-nitroftalat anhidritin **49** tamamen tükendiği görüldü ve sonlandırılan reaksiyon neticesinde bileşik **51** sentezlendi (şekil 4.10).



Şekil 4.10. Reaksiyon şartları: 3-aminopiperidin-2,6-dion hidroklorit, CH₃COONa, CH₃COOH, 110 °C, 24 saat

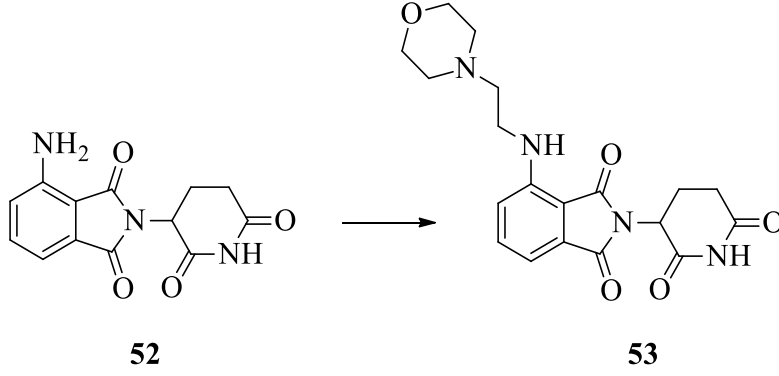
4-nitrotalidomit **51** bileşiğinin indirgenme reaksiyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirilerek pomalidomit **52** elde edildi. HCl asit ile çözülen 4-nitrotalidomit **51** bileşiğinin üzerine oda sıcaklığında toz demir parçacıkları yavaş bir şekilde ilave edildi. Reaksiyonun oda sıcaklığında karıştırılması sonucu ürün oluşumunun %61 verimle tamamlandığı belirlendi. Verimin artırılması için aynı şartlarda gerçekleştirilen indirgeme tepkimesinde kalay kullanımı verimin düşerek %16 seviyesine gelmesi ile sonuçlandı (şekil 4.11).



Şekil 4.11. Reaksiyon şartları: HCl, Fe, oda sıcaklığı, 4 buçuk saat

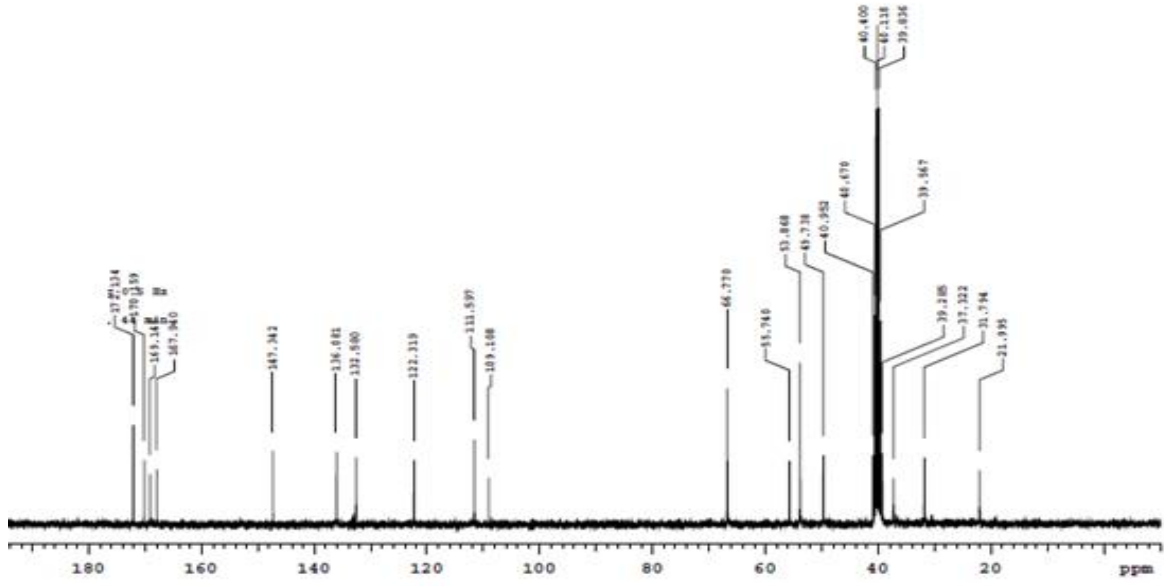
Hedeflenen izoindolin-1,3-dion **53** bileşiğini sentezlemek için pomalidomit **52** ile K₂CO₃ bileşikleri CH₃CN çözücüsü içerisinde çözümlenerek 3 saat süre ile 80 °C'de kaynatıldı. Reaksiyon ortamında oluşan nükleofilik yapıya oda sıcaklığında KI katalizörü ve 4-(2-

kloroetil)morfolin hidroklorür ilave edildi. Tepkime sıcaklığı tekrar 80 °C'ye yükseltildi ve 24 saat geri soğutucu altında kaynatma sonucu oluşan ham ürün kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve bileşik **53** %57 verim ile elde edildi (şekil 4.12).



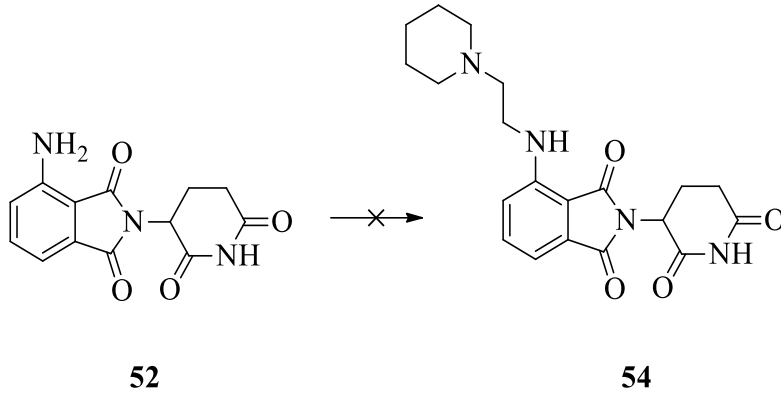
Şekil 4.12. Reaksiyon şartları: K_2CO_3 , CH_3CN , KI , 4-(2-kloroetil)morfolin hidroklorür, 80 °C, 24 saat

Bileşik **53**'ün karakterizasyonu için ^{13}C -NMR spektroskopisi ve yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresinden yararlanılmıştır. ^{13}C -NMR spektrumunda görülen 55,74 ppm ve 66,77 ppm'deki CH_2 pikleri **53** numaralı bileşiğin elde edildiğini göstermiştir (şekil 4.13). Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresinde görülen 287,1710 ppm'deki pik bileşiğin sentezlendiğinin diğer bir kanıtıdır.



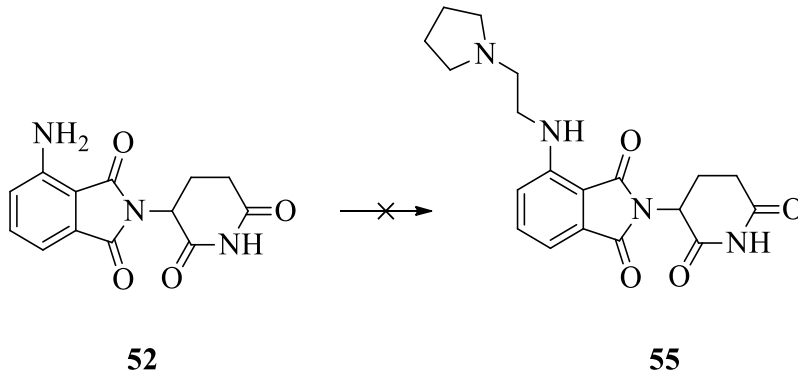
Şekil 4.13. Bileşik **53**'ün ^{13}C -NMR spektroskopisi

Tez kapsamında sentezlenmesi hedeflenen bir diğer izoindolin-1,3-dion bileşiği **54** için her ne kadar farklı reaksiyon yöntemleri denense de başarılı bir sonuç elde edilemedi. Bileşik **53** için kullanılan ve yukarıda detayları verilen sentez yöntemi ile elde edilen %31 oranındaki saflaştırılması oldukça zor olan ham ürün karışımından bileşik **54** izole edilemedi. Daha bazik bir ortam oluşturma amacıyla KOH reaktifi kullanılarak denenen reaksiyonda ise; uzun süre verilmesine rağmen başlangıç maddesi olan bileşik **52**'nin tamamen tükenmediği gözlemlendi (şekil 4.14).



Şekil 4.14. Reaksiyon şartları: a) 1-(2-kloroetil)piperidin hidroklorit, K_2CO_3 , KI, CH_3CN , $80\text{ }^\circ C$, 24 saat; b) 1-(2-kloroetil)piperidin hidroklorit, KOH, H_2O , CH_3CN , KI, oda sıcaklığı, 24 saat

İzoindolin-1,3-dion **55** bileşiği sentezlenmesi hedeflenen bileşiklerden olup yukarıda bahsi geçen reaksiyon yöntemleri ile sentezi başarısızlıkla sonuçlandı. K_2CO_3 reaktifi varlığında, CH_3CN çözücüsü içerisinde gerçekleşen reaksiyonda başlangıç maddesi tükenmedi. NaOH reaktifi ile denenen reaksiyon yönteminde de başlangıç maddesi pomalidomit **52** bileşiğinin reaksiyon ortamında tükenmediği görüldü (şekil 4.15).



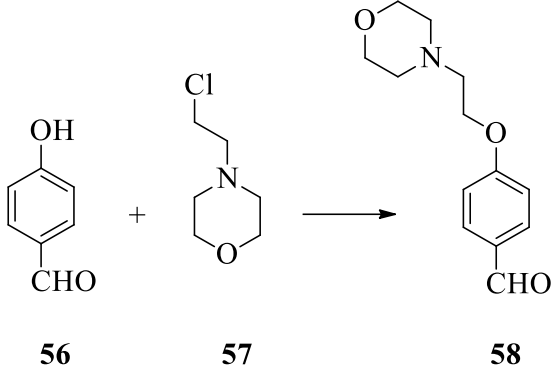
Şekil 4.15. Reaksiyon şartları: a) 1-(2-kloroetil)pirolidin hidroklorit, K_2CO_3 , KI, CH_3CN , $80\text{ }^\circ C$, 24 saat; b) 1-(2-kloroetil)pirolidin hidroklorit, NaOH, KI, CH_3CN , $80\text{ }^\circ C$, 24 saat

4.3. Pirimidin Karboksilat Türevlerin Sentezi

Tez çalışması kapsamında sentezlenmesi hedeflenen, pirimidin karboksilat türevleri olan **61** ve **64** molekülleri etkili bir yöntem olarak bilinen Biginelli reaksiyonu kullanılarak elde edildiler.

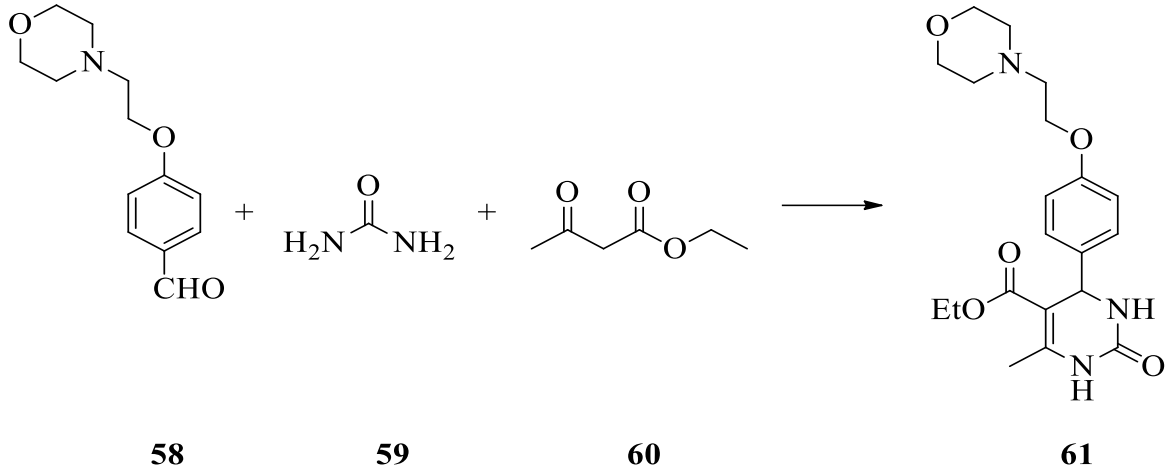
Bileşik **61**'in sentezlenmesi için gerekli olan başlangıç maddesi 4-(2-morfolinoetoksi)benzaldehit **58** bileşiği, 4-hidroksibenzaldehit **56** ve 4-(2-kloroetil)morfolin

hidroklorit **57** bileşikleri arasındaki reaksiyon ile sentezlendi. 4-hidroksibenzaldehit **56** bileşiği K_2CO_3 ile CH_3CN içerisinde çözülerek 3 saat geri soğutucu altında $90\text{ }^\circ\text{C}$ 'de kaynatıldı. Oda sıcaklığında KI ve 4-(2-kloroetil)morfolin hidroklorit **57** ilave edilerek 24 saat $90\text{ }^\circ\text{C}$ 'de reaksiyon tekrardan kaynatıldı. Reaksiyon sonucunda **58** molekülü %76 verimle turuncu renkli sıvı olarak başarılı bir şekilde elde edildi (şekil 4.16).



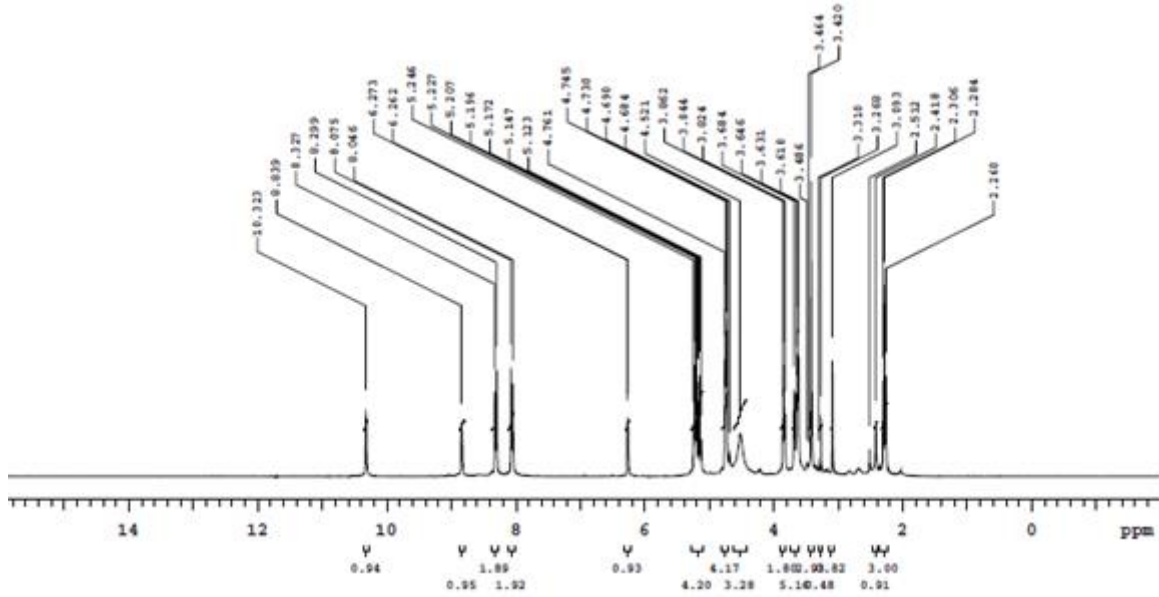
Şekil 4.16. Reaksiyon şartları: K_2CO_3 , CH_3CN , KI, 4-(2-kloroetil)morfolin hidroklorit, $90\text{ }^\circ\text{C}$, 24 saat

4-(2-morfolinoetoksi)benzaldehit **58** bileşiği etanol çözücüsü içerisinde çözülerek üre **59** ve etil asetoasetat **60** reaktifleri ile pTSA katalizörü varlığında 24 saat $60\text{ }^\circ\text{C}$ 'de kaynatıldı. Reaksiyon ortamından 4-(2-morfolinoetoksi)benzaldehit **58** bileşiğinin tamamen tükendiği kontrol edildikten sonra etanol uçuruldu. Reaksiyon sonucunda oluşmuş olan safsızlıklar kolon kromatografisi yardımıyla bertaraf edilerek sarı renkli karboksilat **61** %41 verim ile üretildi (şekil 4.17).

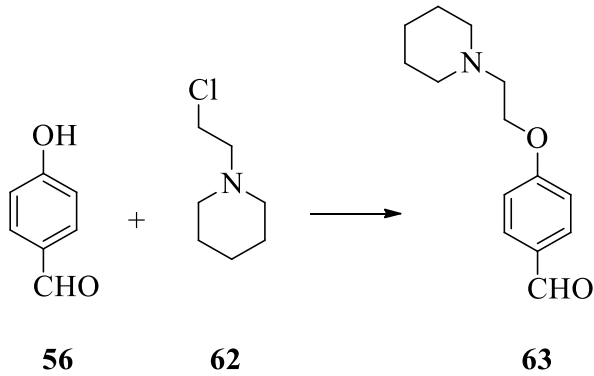


Şekil 4.17. Reaksiyon şartları: üre, etil asetoasetat, pTSA, etanol, 60 °C, 24 saat

Bileşik **61**'in sentezlendiği ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile anlaşılmıştır. ¹H-NMR spektrumunda gözlenen 8,83 ppm ve 10,32 ppm'deki NH pikleri ve ¹³C-NMR spektrumundaki 167,01 ppm ve 159,27 ppm'deki karbonil grubuna ait pikler bileşik **61**'in başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir (şekil 4.18).

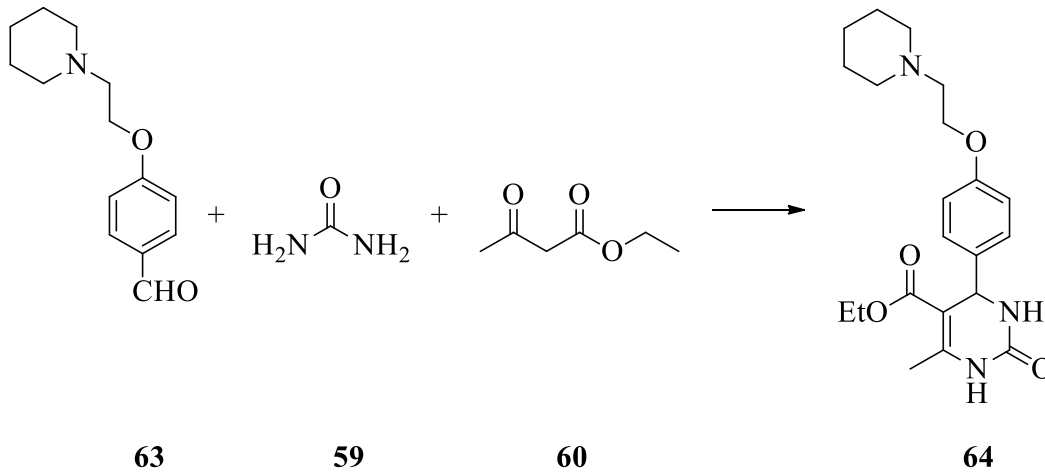


yardımla, oluşan diğer yan ürünlerden ayrıldı ve sonuçta %63 verimle sentezlenmiş oldu (şekil 4.19).



Şekil 4.19. Reaksiyon şartları: K₂CO₃, CH₃CN, KI, 1-(2-kloroetil)piperidin hidroklorit, 90 °C, 24 saat

Eldeki **63** bileşiğinin üre ve etil asetoasetat varlığında biginelli reaksiyonu prensiplerine göre tepkime vermesi sağlanarak karboksilat **64** bileşiğinin %24,7 verimle sentezi sağlandı (şekil 4.20).

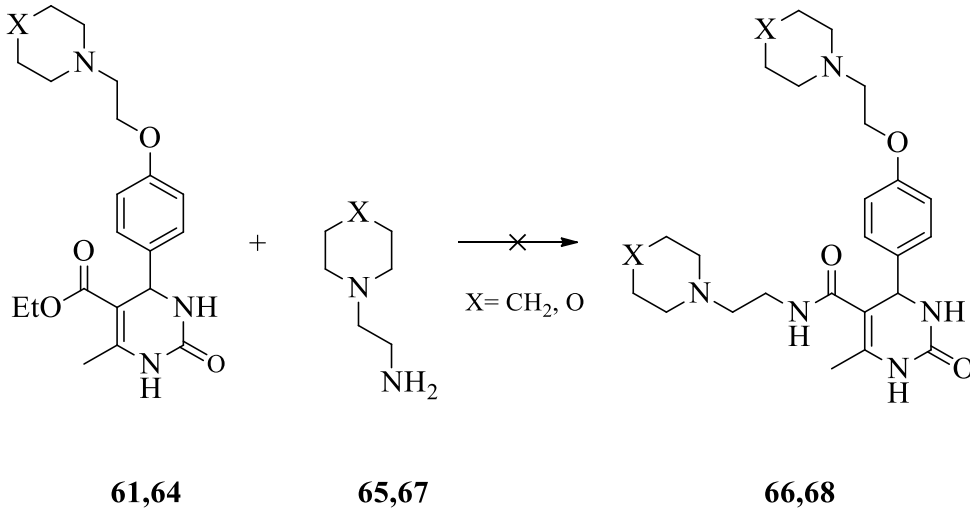


Şekil 4.20. Reaksiyon şartları: üre, etil asetoasetat, PTSA, etanol, 60 °C, 24 saat

¹H-NMR spektrumundaki NH grubuna ait pikler 6,47 ppm, 7,96 ppm'de ve ¹³C-NMR spektrumundaki karbonil grubuna ait pikler ise 164,66 ppm, 156,69 ppm'de görülmüştür.

Sentezlenmesi hedeflenen **66** ve **68** bileşikleri için birçok farklı yöntemler denendi. Bunun için **61** ve **64** bileşiklerinin etil amin türevleri olan **65** ve **67** ile amit oluşturması hedeflendiği için öncelikle bu yapıların rahat çözünebildiği THF çözücüsünde 80 °C'de

tepkime gerçekleştirildi. Ürün oluşumunun gözlenmemesini takiben reaksiyon karışımının ultrasonik banyoda ürün oluşturması sağlanmaya çalışıldı. Her ne kadar literatürde benzer bileşiklerde başarılı sonuç vermiş bu yöntem bileşik **66** ve **68** oluşumuna yanıt vermedi (Arun, Sudesh, Balkrishna ve Bhanudas, 2014). Yine literatürde metanol çözücüsü içerisinde gerçekleşen ester ve amin arasındaki reaksiyon yöntemi uygulandığında da ürün oluşumu gözlenmedi (Wang vd., 2018). Reaksiyon ortamının sıcaklığının artırılmasına karar verildikten sonra ksilen çözücüsü içerisinde 140 °C’de gerçekleştirilen reaksiyondan da sonuç alınamadı. Çözücü etanol ile değiştirildiğinde de sonucun değişmediği belirlendi. HOBt/EDCI veya ByBOP/DIPEA gibi farklı reaktiflerle de denenen reaksiyonlar sonucunda yine hedeflenen bileşik sentezlenemedi. Daha sonra toluen çözücüsünde HCl asit varlığında gerçekleşen reaksiyonda da sonuç elde edilemedi. Başka bir literatür yöntemi olan AlMe₃ reaktifi varlığında toluen çözücüsü içerisinde gerçekleşen coupling reaksiyonu denemesine rağmen ürün oluşumu gözlenmedi (J. Li vd., 2012). Çizelge 4.1’de gösterilen, değişik çözücüler kullanılarak gerçekleştirilmiş asidik ve bazik reaksiyon ortamlarında da ürün oluşumu gözlenmedi (şekil 4.21).



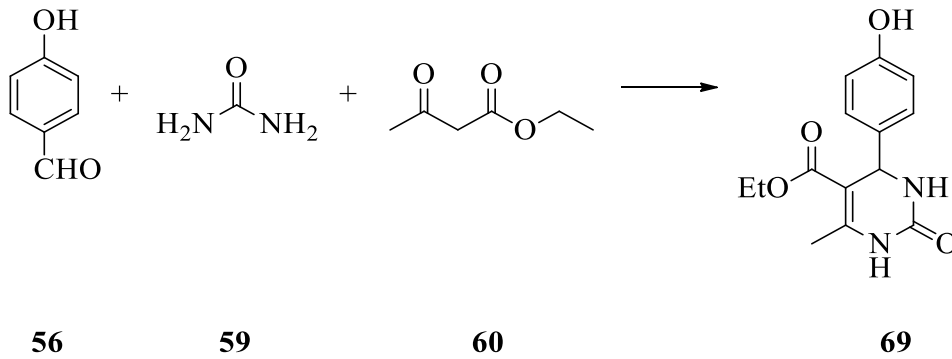
Şekil 4.21. Reaksiyon şartları: çizelge 4.1’de özetlenmiştir

Çizelge 4.1. Karboksiamit **66** ve **68** bileşiklerin reaksiyon koşulları

Çözücü	Reaktif	Sıcaklık	Zaman
Tetrahidrofuran	-	80 °C	24 saat
Tetrahidrofuran		80 °C (ultrasonik)	2 saat

Etanol	-	80 °C (ultrasonik)	2 saat
Metanol	-	80 °C	24 saat
Ksilen	-	140 °C	24 saat
Etanol	-	80 °C	24 saat
Dimetilformamid	Et ₃ N, HOBt, EDCI	25 °C	24 saat
Diklorometan	ByBOP, Dipea	25 °C	24 saat
Toluen	Üre	110 °C	72 saat
Toluen	HCl	110 °C	72 saat
Metanol	KOH	80 °C	24 saat
Toluen	AlMe ₃	80 °C	24 saat

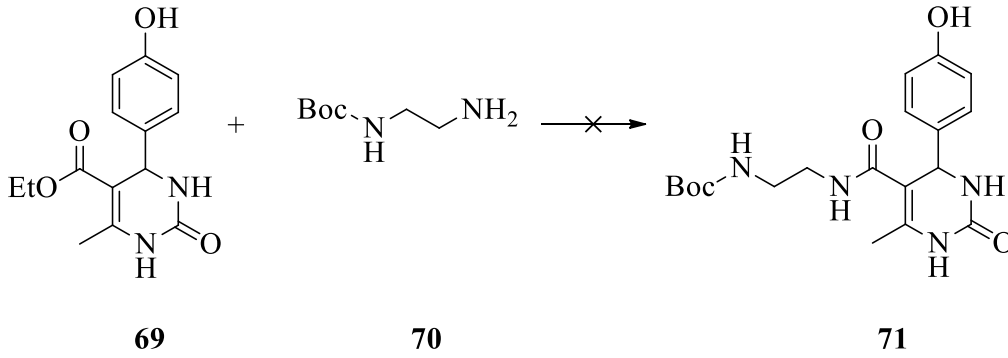
Etil-5-karboksilat **69** bileşiği biginelli reaksiyonuna göre sentezlendi. Su çözücüsündeki 4-hidroksibenzaldehit **56** bileşiği üre **59**, etil asetoasetat **60** ve pTSA bileşikleri varlığında 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon kontrol edildiğinde **56** bileşiğinin tamamen bitmediği gözlemlenmesine rağmen, reaksiyon ilerlemesi sonucu oluşan katının süzülmesine karar verildi. Beklendiği gibi oluşan katı karboksilat **69** bileşiği iken süzüntüde kalan karışımda tepkimeye girmemiş başlangıç maddesi ve safsızlık ürünlerinin kaldığı tespit edildi. Bileşik **69** etüvde kurutulularak %58 verimle elde edildi (şekil 4.22).



Şekil 4.22. Reaksiyon şartları: üre, etil asetoasetat, PTSA, H₂O, oda sıcaklığı, 24 saat

Karbamat **71** bileşiğinin sentezi için çizelge 2’de belirtilen farklı reaksiyon yöntemleri denendi ancak başarılı bir sonuç alınamadı (şekil 4.23). İlk olarak **69** ile **70** arasındaki reaksiyon

DMF çözücü içerisinde, HOBt ve EDCI reaktifleri varlığında gerçekleştirilmeye çalışıldı ve reaksiyon sonucunda ürün oluşumu olmadı. Kamal ve arkadaşları tarafından amit bileşiğinin sentezinde kullanılan yöntemde çözücü olarak etanol kullanılmıştır (Kamal vd., 2016). Bu yöntem referans alınarak denenen reaksiyonda yine ürün elde edilemedi. Etanol çözücüsü içerisindeki reaksiyonda, ortamın HCl ile asitlendirilmesiyle denenen yöntemde de sonuç alınamadı. THF çözücüsü kullanılarak ultrasonik cihazı yardımıyla gerçekleştirilmeye çalışılan reaksiyon sonucunda da bileşik **71** elde edilemedi.



Şekil 4.23. Reaksiyon şartları: çizelge 4.2’de özetlenmiştir

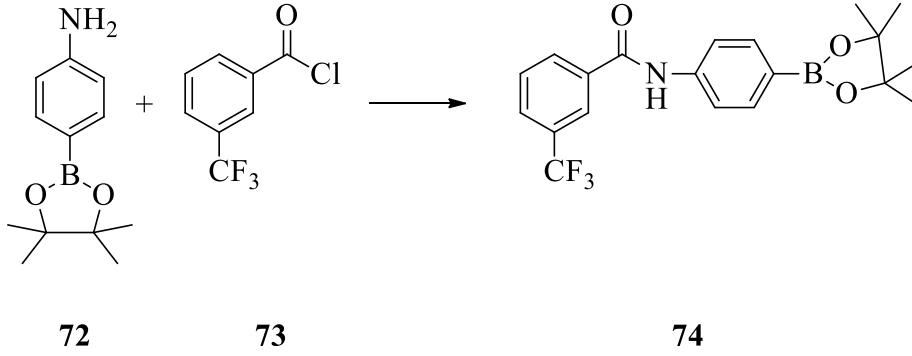
Çizelge 4.2. Karbamat **71** bileşiğinin sentezi için reaksiyon şartları

Çözücü	Reaktif	Sıcaklık	Zaman
Dimetilformamid	Et ₃ N, HOBt, EDCI	25 °C	72 saat
Etanol	-	80 °C	72 saat
Etanol	HCl	80 °C	72 saat
Etanol	HCl, HOBt	80 °C	72 saat
THF	-	25 °C (ultrasonik)	2 saat

4.4. Benzamit Türevlerin Sentezi

Tez kapsamında benzamit bileşiklerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bu bileşiklerden biri olan 4-(3-(trifluorometil)benzamit)fenil)boronik asit **75** bileşiğinin benzamit **74** bileşiğindeki pinakol ester grubunun kaldırılması ile elde edilmesi planlanmıştır.

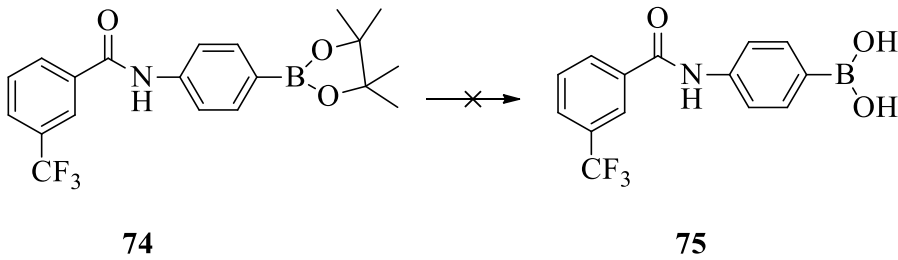
Benzamit **74** bileşiği, anilin **72** ile 3-(trifluorometil)benzoil klorit **73** arasındaki reaksiyon ile elde edildi. Anilin **72** ve trietilamin dietileter çözücüsü içerisinde çözüldü ve karışıma 3-(trifluorometil)benzoil klorit **73** ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karışması sağlandı. Kolon kromatografisi sonucu saflaştırılan benzamit **74** bileşiği saflaştırılarak %74 verim ile elde edildi (şekil 4.24).



Şekil 4.24. Reaksiyon şartları: trietilamin, dietil eter, oda sıcaklığı, 24 saat

¹H-NMR spektrumunda 1,39 ppm'de metil grubuna ait pikler ve 10,65 ppm'de amin grubuna ait pik ile ¹³C-NMR spektrumunda 164,75 ppm'de karbonil grubuna ait pik gözlenmiştir. Elde edilen bu spektrumlardaki pikler bileşik **74**'ün sentezlendiğinin kanıtıdır.

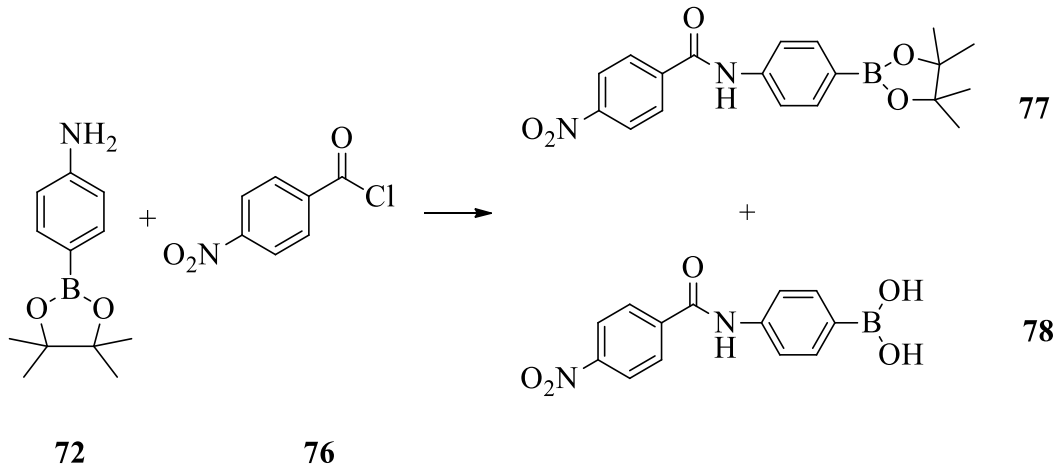
Benzamit **74** bileşiğinin diklorometan ve trifloroasetik asit ile reaksiyonu sonucu sentezlenmesi hedeflenen (4-(3-(trifluorometil)benzamit)fenil)boronik asit **75** bileşiği elde edilemedi. Bazik ortamda denenen reaksiyonda da ürün oluşumu olmadı (şekil 4.25).



Şekil 4.25. Reaksiyon şartları: a) dikolorometan, trifloroasetik asit, oda sıcaklığı, 24 saat; b) KOH, metanol, oda sıcaklığı, 24 saat

Anilin **72** ve 4-nitrobenzoil klorit **76** bileşiklerinin reaksiyonu sonucu iki ürün elde edildi. Dietil eter çözücüsü içerisinde bileşik **72** ve Et₃N çözüldükten sonra bileşik **76** ilave edilerek oluşan çözeltili oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan iki ürün

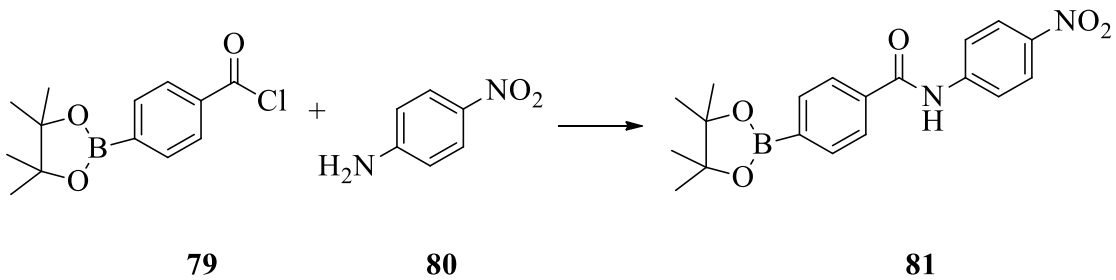
dioksaborolan benzamit **77** ve boronik asit **78** bileşikleri kolon kromatografisi ile birbirinden ayrıldı (şekil 4.26).



Şekil 4.26. Reaksiyon şartları: dietil eter, Et₃N, oda sıcaklığı, 2 saat

Bileşik **77** ve **78**'in ayrı ayrı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda sırasıyla 10,64 ppm'deki ve 11,10 ppm'deki NH pikleri ile 164,68 ppm'deki ve 163,79 ppm'deki C=O grubuna ait gözlenen pikler yeni bileşiklerin sentezlendiklerini göstermektedirler. Ayrıca ¹H-NMR spektrumunda 25,30 ppm'deki CH₃ piki bileşik **77** varlığını desteklemektedir.

Bir başka boronik ester türevinin sentezinde; benzoil klorit **79** ile 4-nitroanilin **80** bileşiklerinin Et₃N varlığında THF çözücüsü içerisindeki reaksiyonu sonucu benzamit boronik ester **81** bileşiği %94 verimle elde edildi (şekil 4.27).



Şekil 4.27. Reaksiyon şartları: THF, trietilamin, oda sıcaklığı, 24 saat

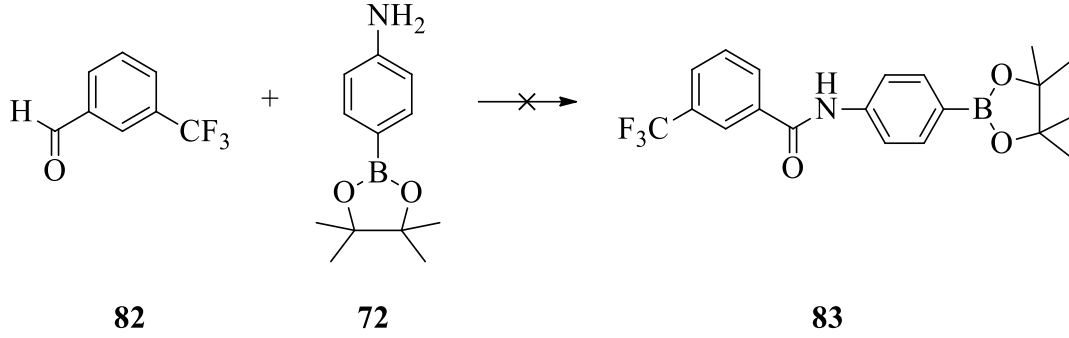
¹H-NMR spektrumundaki 11,02 ppm'deki NH piki ve ¹³C-NMR spektrumundaki 166,58 ppm'deki C=O piki bileşik **81**'in sentezlendiğini kanıtlamaktadır.

Son zamanlarda Schiff Bazı bileşikleri oldukça popülerdir. Tez kapsamında sentezlenmesi planlanan ve bir Schiff Bazı bileşiği olan **83** için literatürde yer alan reaksiyon şartlarının denenmesine karar verildi. Bu yöntemler içerisinde ilk olarak; bileşik **82** ve **72**'nin 155 °C'de etanol çözücüsü içerisindeki reaksiyonu ile sonuç alınmaya çalışıldı (S. N. Li, Zhai, Hu ve Jiang, 2011). Denenen yöntem sonucunda ürün oluşumu gözlenmedi. Daha sonra reaksiyon ortamının asitlendirilmesine karar verilerek HCl ilave edildi ve reaksiyon sonunda saflaştırılması zor karışık ürünler elde edildi. Başka bir yöntemde aldehit ve amin arasındaki reaksiyon 105 °C'de toluen içerisinde argon gazı altında ve moleküler elek kullanılarak gerçekleştirilmeye çalışıldı. Reaksiyon ortamında başlangıç maddelerin tükenmediği ve ürün oluşumunun olmadığı gözlemlendi. Çözücü değişikliği yapılarak dimetilsülfoksit kullanılan, yüksek sıcaklıkta gerçekleştirilen reaksiyonda da saflaştırılması zor karışık ürün elde edildi. Daha sonra sıcaklık düşürülerek 50 °C'de yapılan reaksiyonda da sonuç değişmedi. İzopropil çözücüsü içerisinde 90 °C'de olan yöntemde ise yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinin tamamen tükenmediği anlaşıldı. Yüksek sıcaklıklarda Dean Stark aparatı ile beraber izopropil ve toluen çözücülerinde yapılan reaksiyonlarda ise birden fazla ürün elde edildi (Singh vd., 2018) (çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamid **83** bileşiğin sentezi için reaksiyon şartları

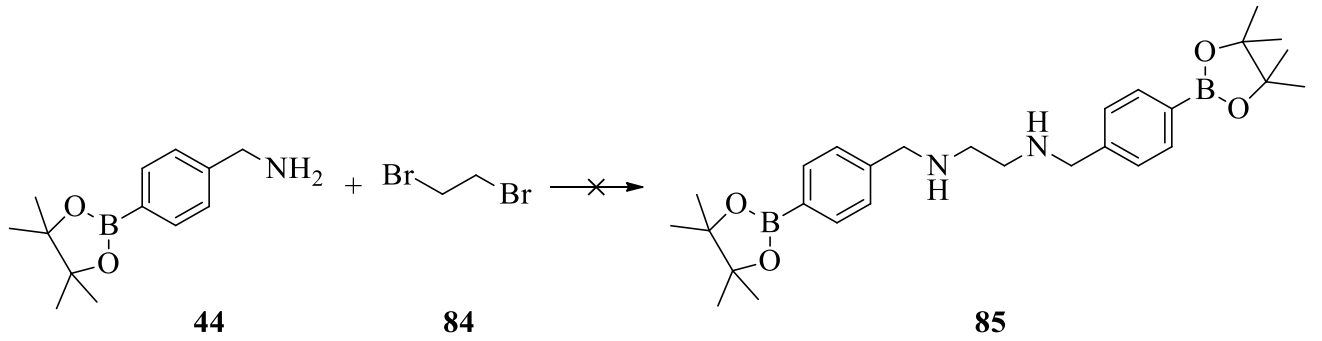
Çözücü	Reaksiyon ortamı	Sıcaklık	Zaman	Sonuç
Etanol	-	155 °C	72 saat	Ürün oluşumu yok
Etanol	HCl	80 °C	72 saat	Karışık ürün
Toluen	Moleküler elek, Argon gazı	105 °C	72 saat	Ürün oluşumu yok
Toluen	Moleküler elek	25 °C	6 gün	Karışık ürün
Dimetil sülfoksit	-	110 °C	72 saat	Karışık ürün
Dimetil sülfoksit	-	50 °C	72 saat	Karışık ürün
İzopropil	-	90 °C	72 saat	Başlangıç maddeleri tükenmedi

İzopropil	Dean-Stark	110 °C	72 saat	Karışık ürün
Toluen	Dean-Stark	105 °C	72 saat	Karışık ürün
Toluen	-	110 °C	72 saat	Karışık ürün



Şekil 4.28. Reaksiyon şartları: çizelge 4.3’de özetlenmiştir

Tez kapsamında sentezlenmesi hedeflenen bileşiklerden bir başkası olan etan-1,2-diamin **85** bileşiğinin sentez çalışması amin **44** ve dibrometan **84** bileşiklerinin değişik tepkime koşullarında bir araya getirilmelerine rağmen başarısızlıkla sonuçlandı (şekil 4.29).



Şekil 4.29. Reaksiyon şartları: çizelge 4.4’de özetlenmiştir

Çizelge 4.4’de özetlendiği şekilde bileşik **44** ve 1,2-dibromoetan **84** bileşiklerinin 24 saat süren farklı reaksiyon ortamlarında ve farklı çözücülerde tepkime vermesi istenmesine rağmen herhangi bir SN² reaksiyonu gerçekleşmemiştir.

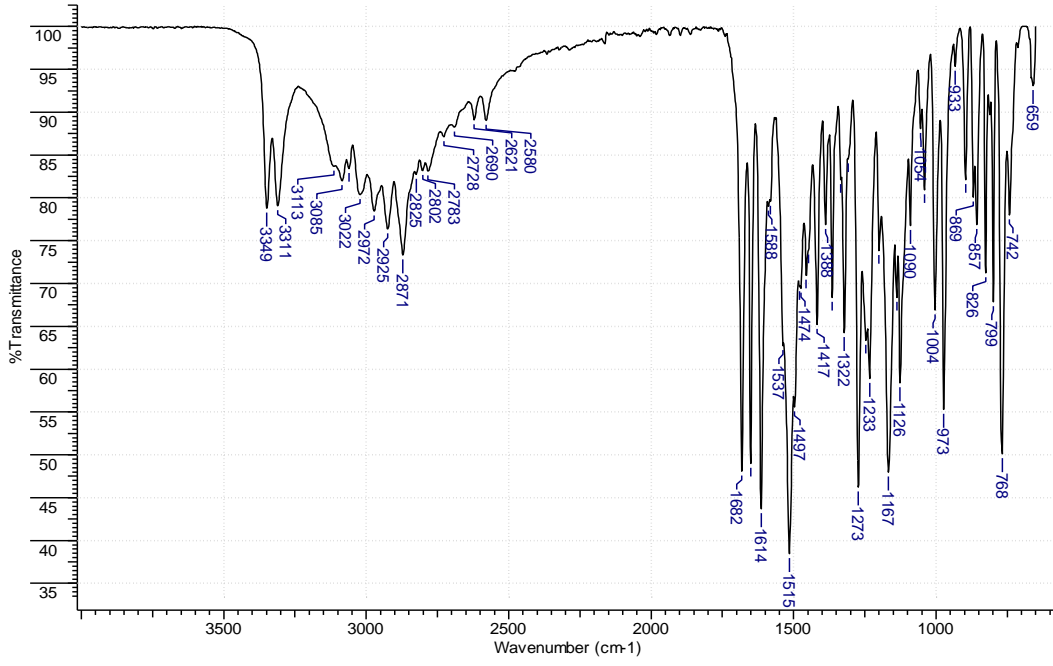
CH₃CN çözücüsü içerisinde bileşik **84** çözünmesine rağmen bileşik **44** tamamen çözünmedi. Elde edilen karışım 60 °C’de kaynatılarak bileşik **44**’ün tamamen çözünmesi sağlandı fakat ürün oluşumu olmadı. CH₃CN çözücüsü kullanılarak NaHCO₃ reaktifi ile denene

reaksiyon sonucunda da sonuç değişmedi. NaHCO₃ reaktifi varlığında etanol çözücüsü içerisindeki reaksiyonda ürün oluşumu olmadı. Tekrardan çözücü değişikliği yapılarak DMSO kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonlarda da ince tabaka kromatografinde ürün oluşumu gözlenmedi.

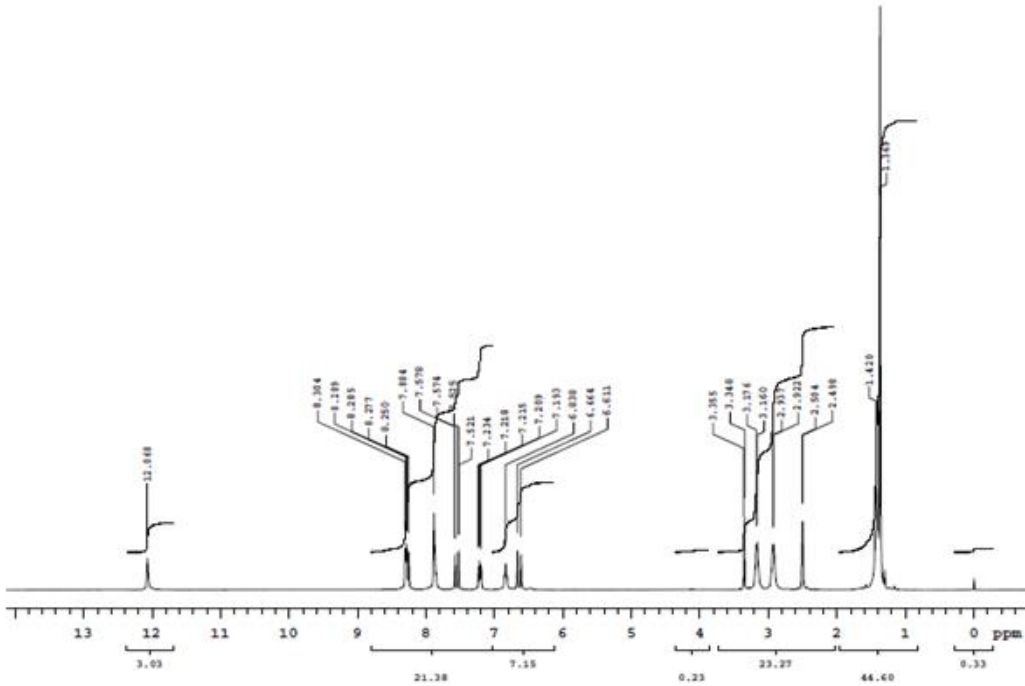
Çizelge 4.4. N1,N2-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzil)etan-1,2-diamin **85** bileşiminin sentezi için reaksiyon şartları

Çözücü	Reaksiyon ortamı	Sıcaklık	Süre
CH ₃ CN	-	60 °C	24 saat
CH ₃ CN	NaHCO ₃	60 °C	24 saat
Etanol	NaHCO ₃	100 °C	24 saat
CH ₃ CN	KI, K ₂ CO ₃	90 °C	24 saat
DMSO	KOH	25 °C	24 saat
DMSO	DIPEA	25 °C	24 saat

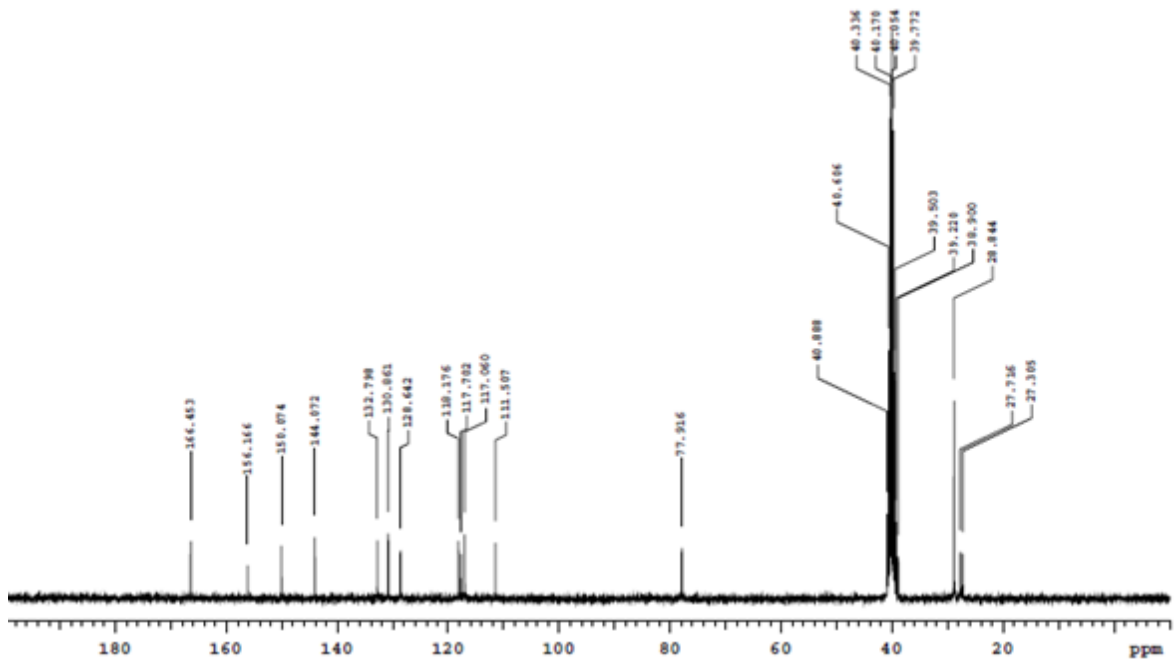
4.5. Analizler



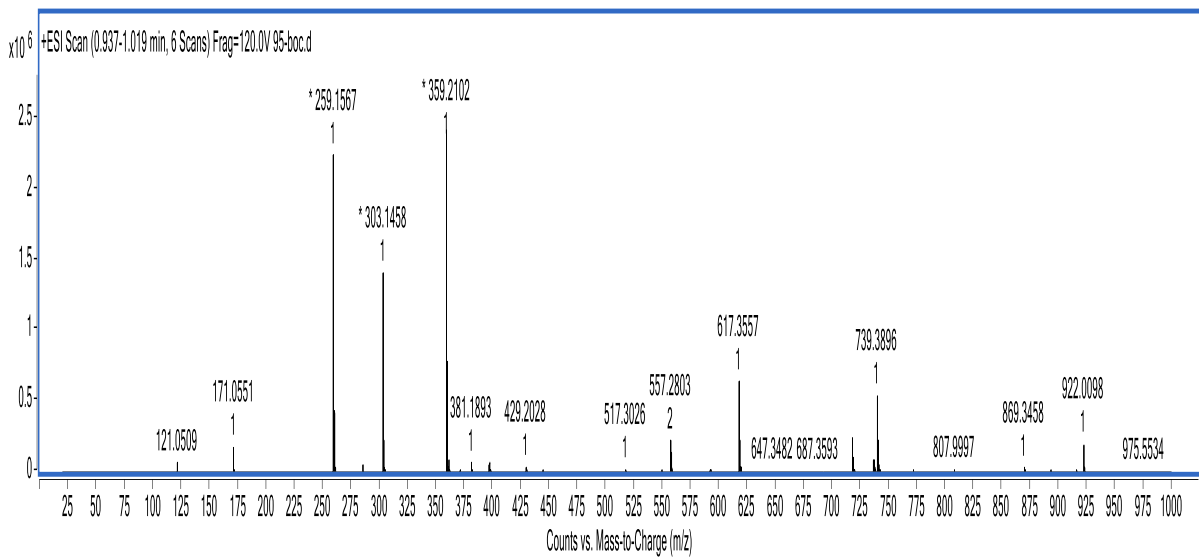
Şekil 4.30. Karbamat **38** bileşiğinin FT-IR spektrumu



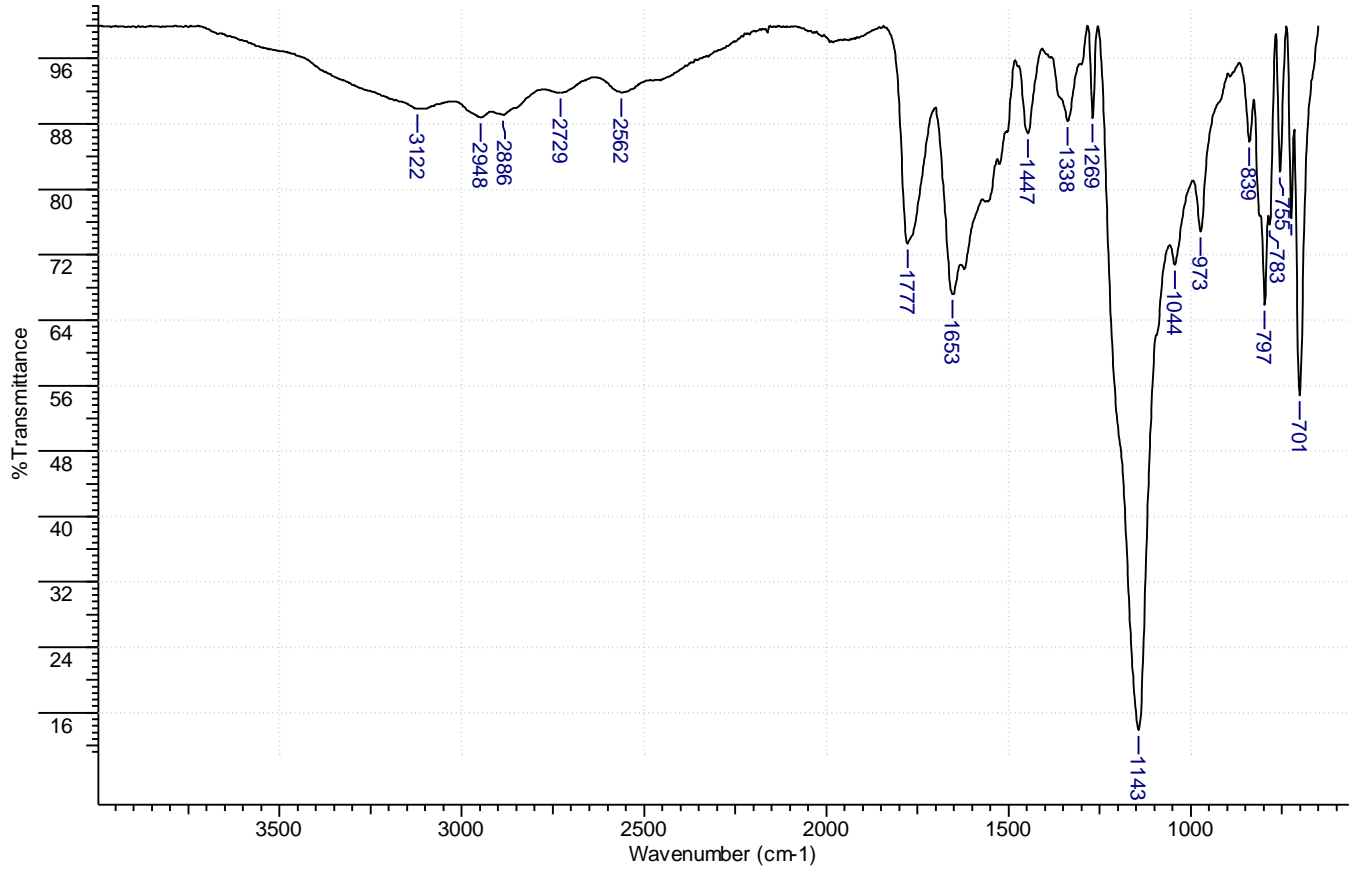
Şekil 4.31. Karbamat **38** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



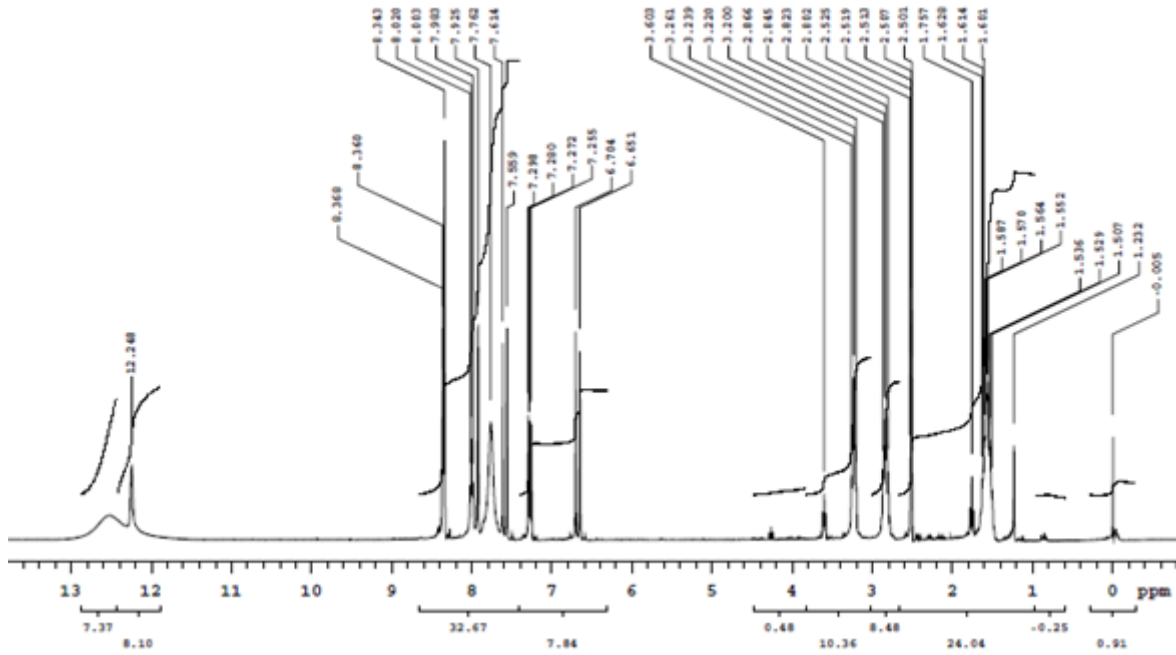
Şekil 4.32. Karbamat **38** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



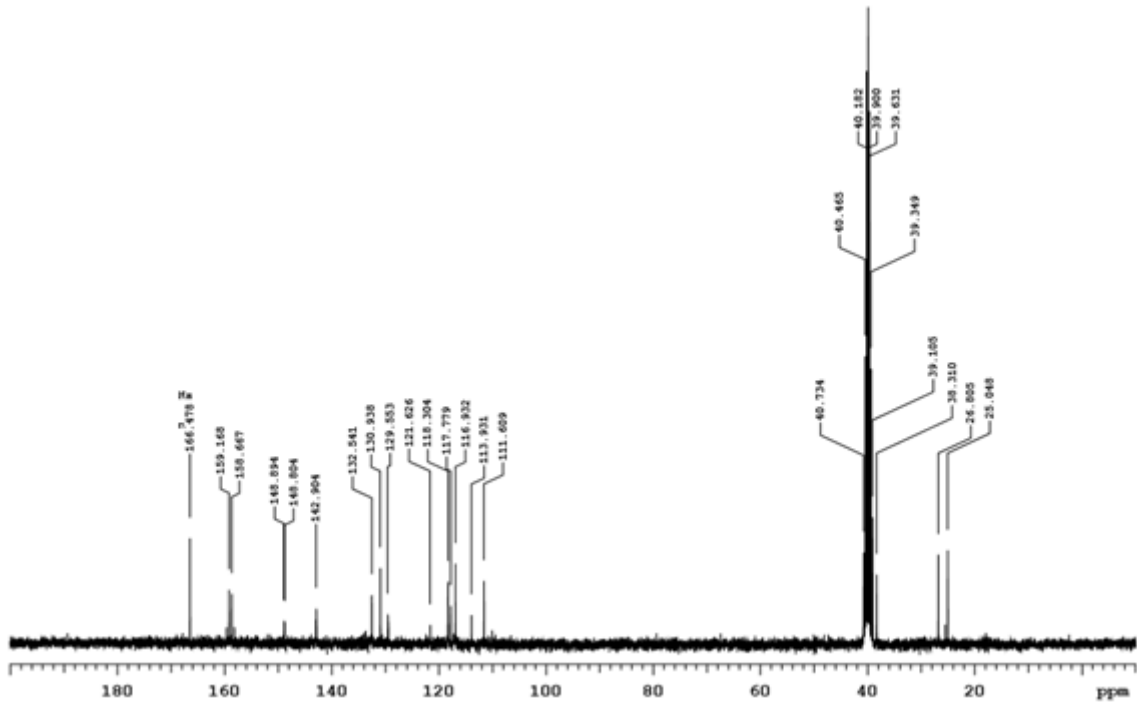
Şekil 4.33. Karbamat **38** bileşiğinin HRMS spektrumu



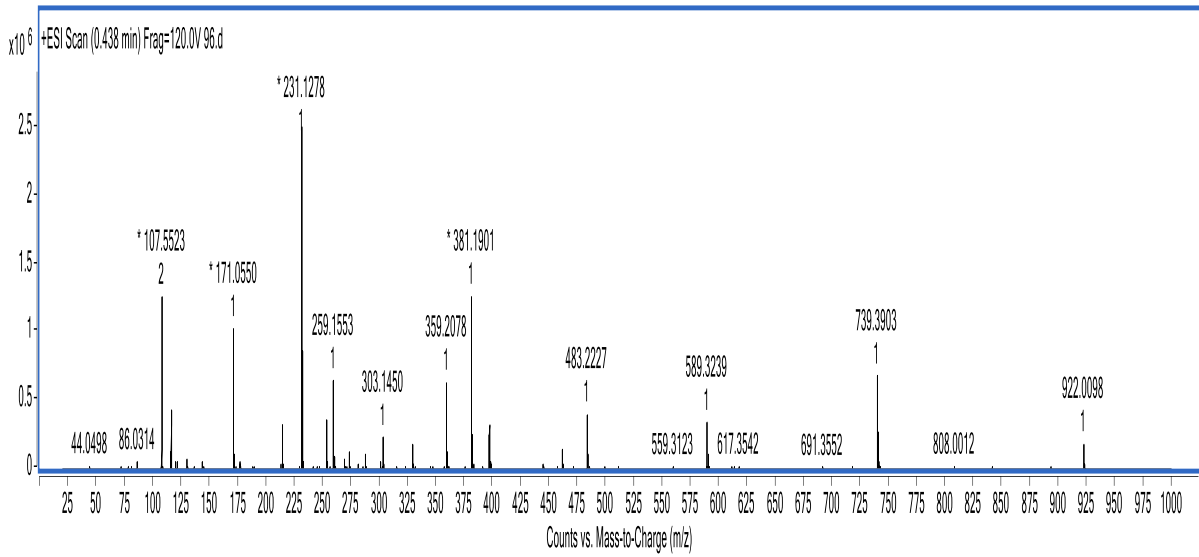
Şekil 4.34. Akrlamit **39** bileşiğinin FT-IR spektrumu



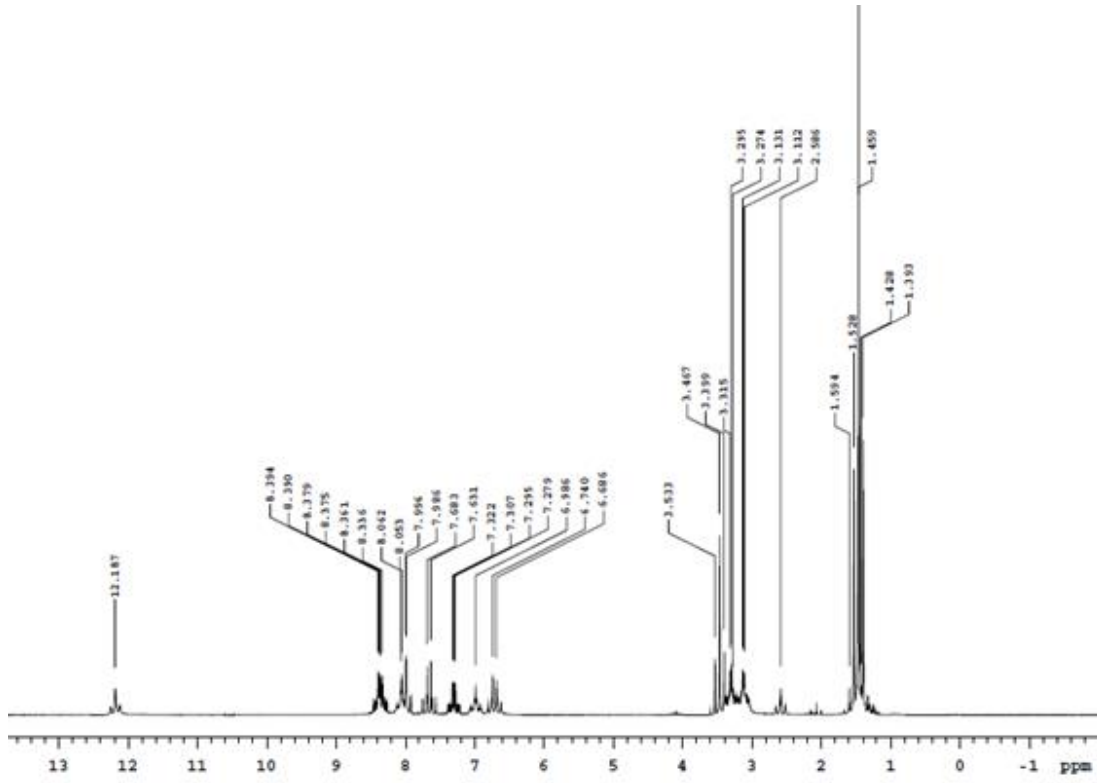
Şekil 4.35. Akrlamit **39** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



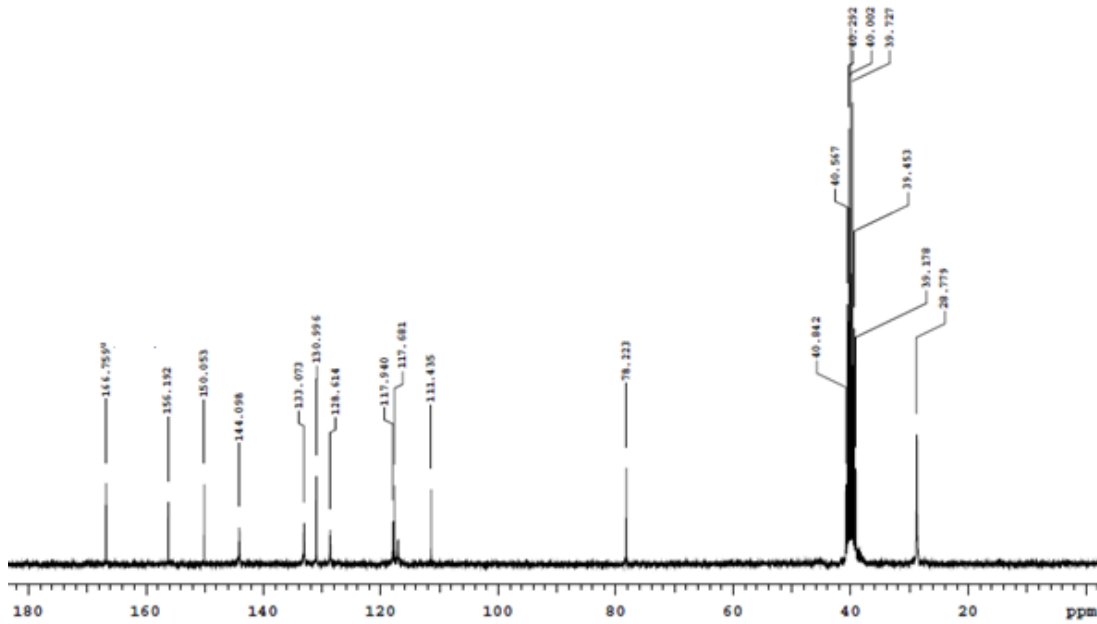
Şekil 4.36. Akrilamit **39** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



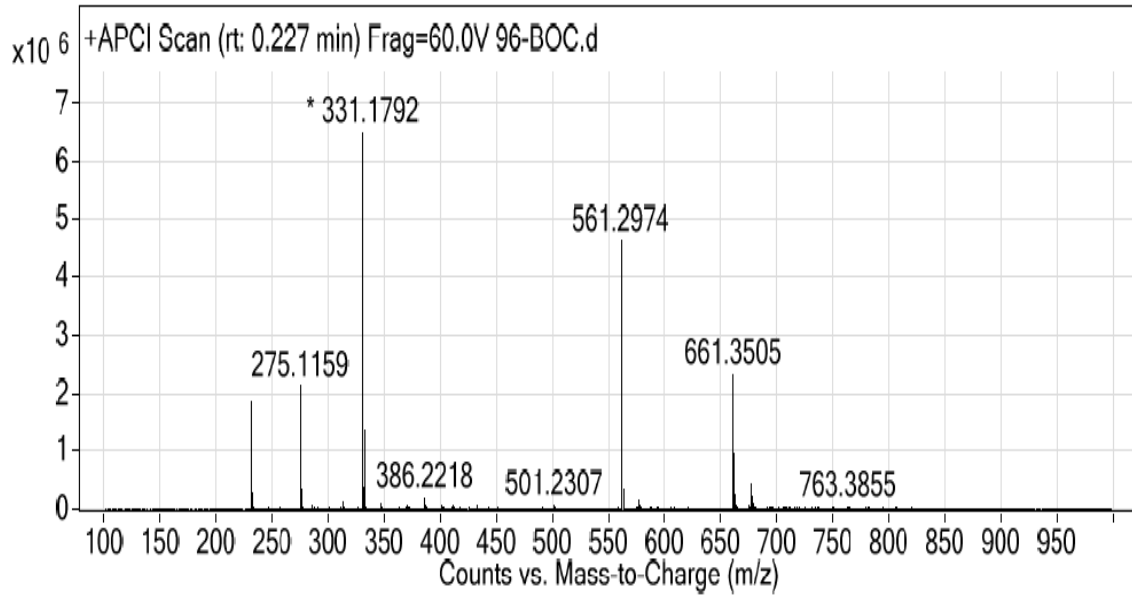
Şekil 4.37. Akrilamit **39** bileşiğinin HRMS spektrumu



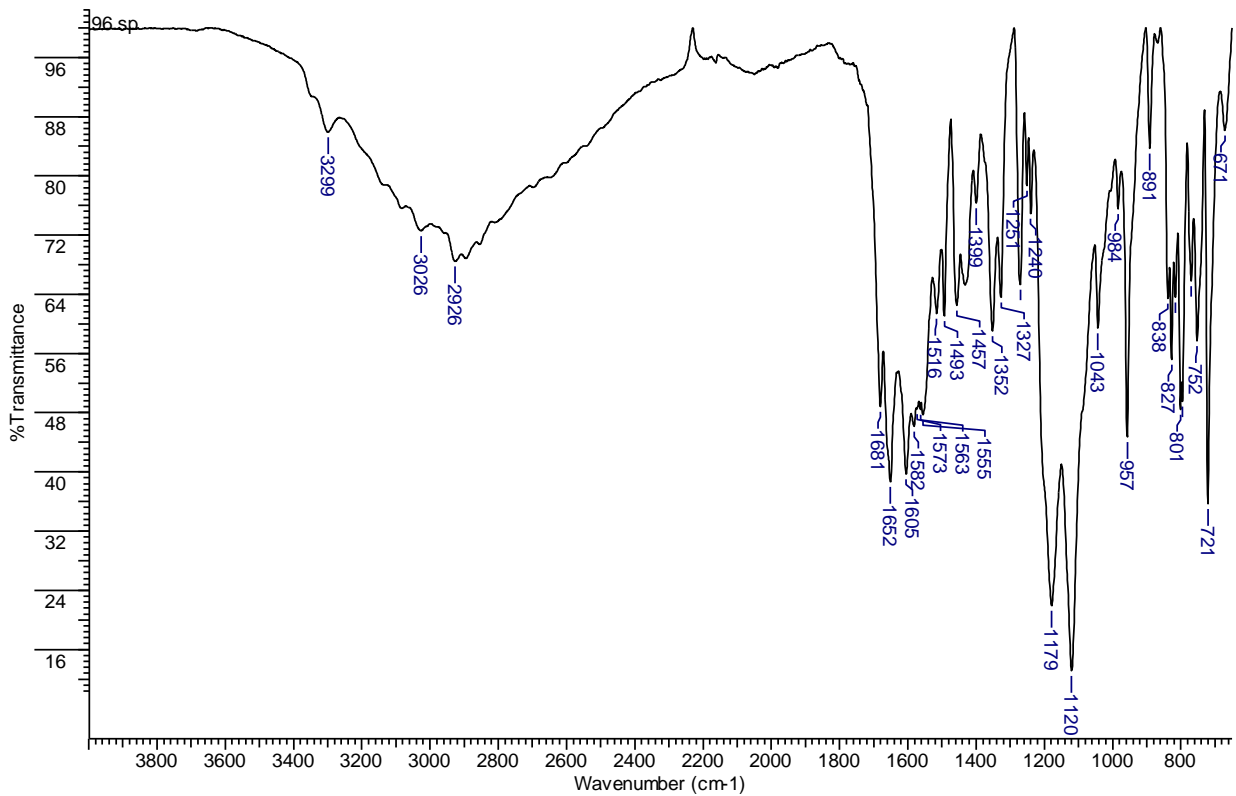
Şekil 4.38. Karbamat **40** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



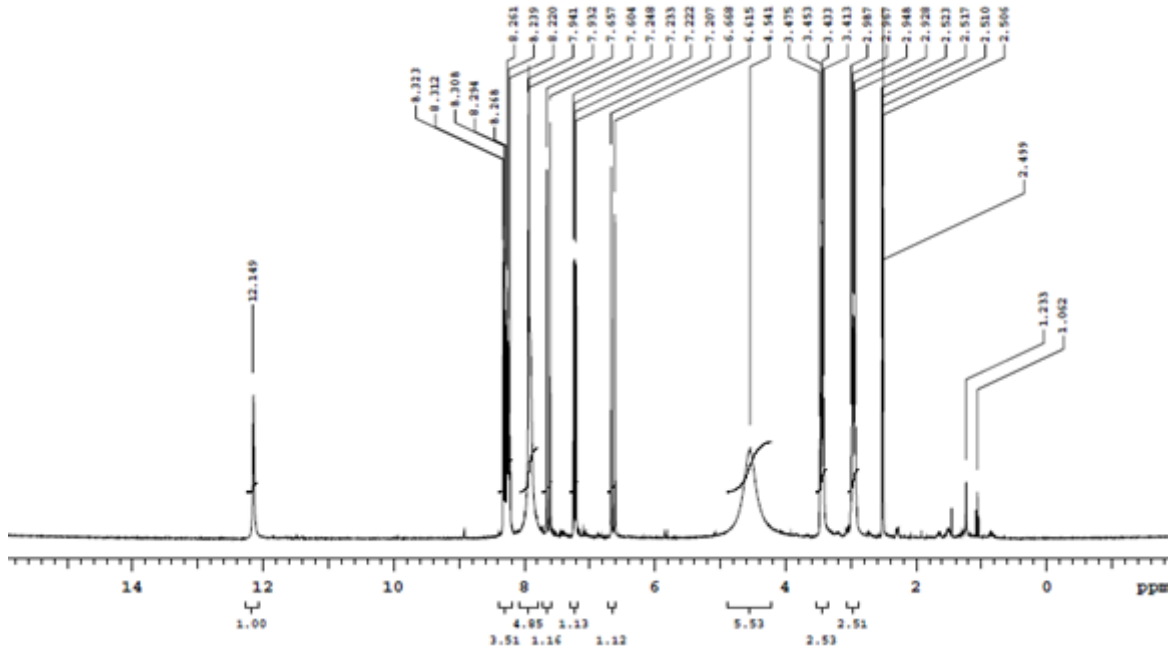
Şekil 4.39. Karbamat **40** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



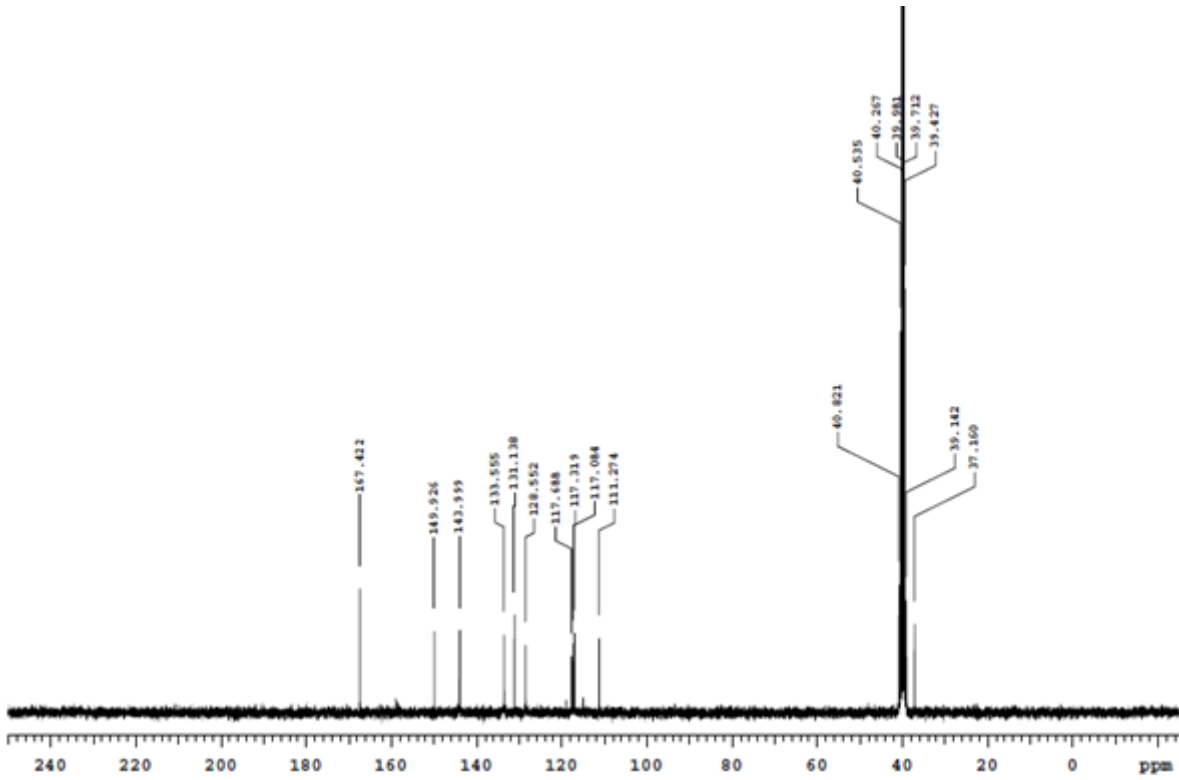
Şekil 4.40. Karbamat **40** bileşiğinin HMRS spektrumu



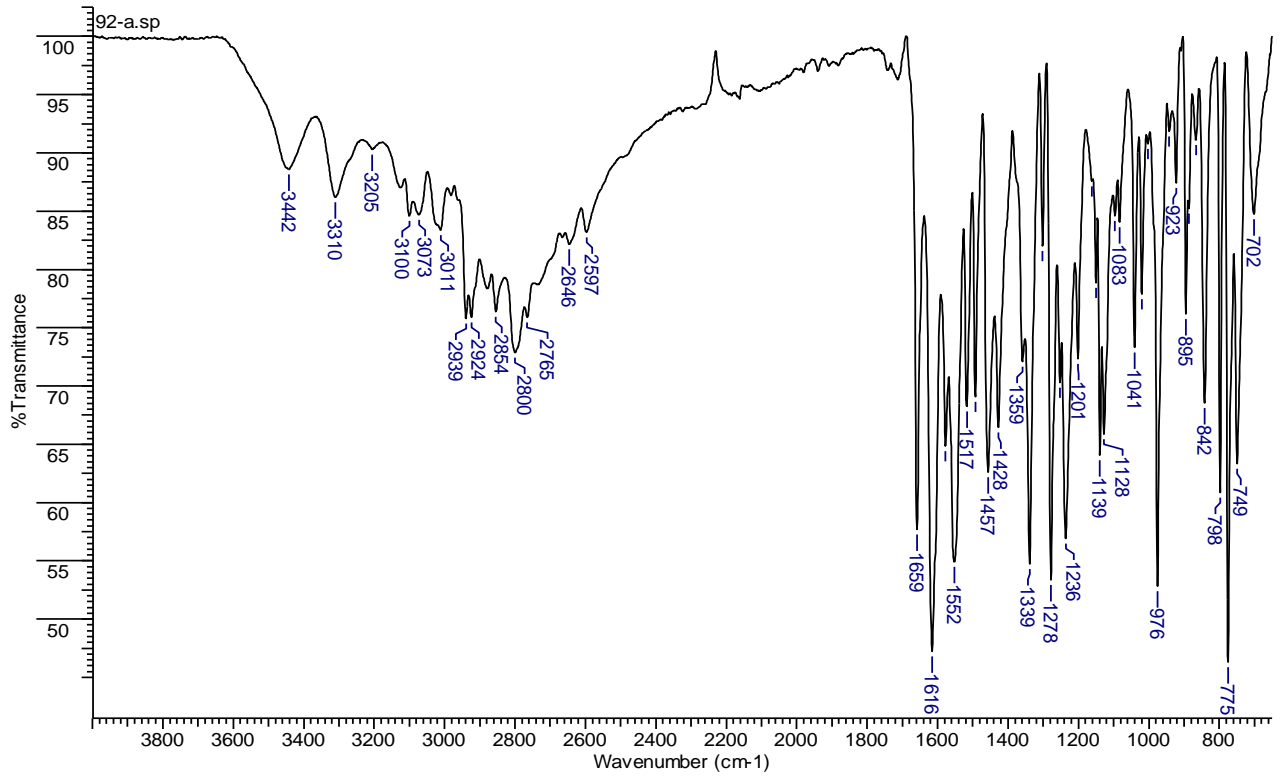
Şekil 4.41. Akrilamit **41** bileşiğinin FT-IR spektrumu



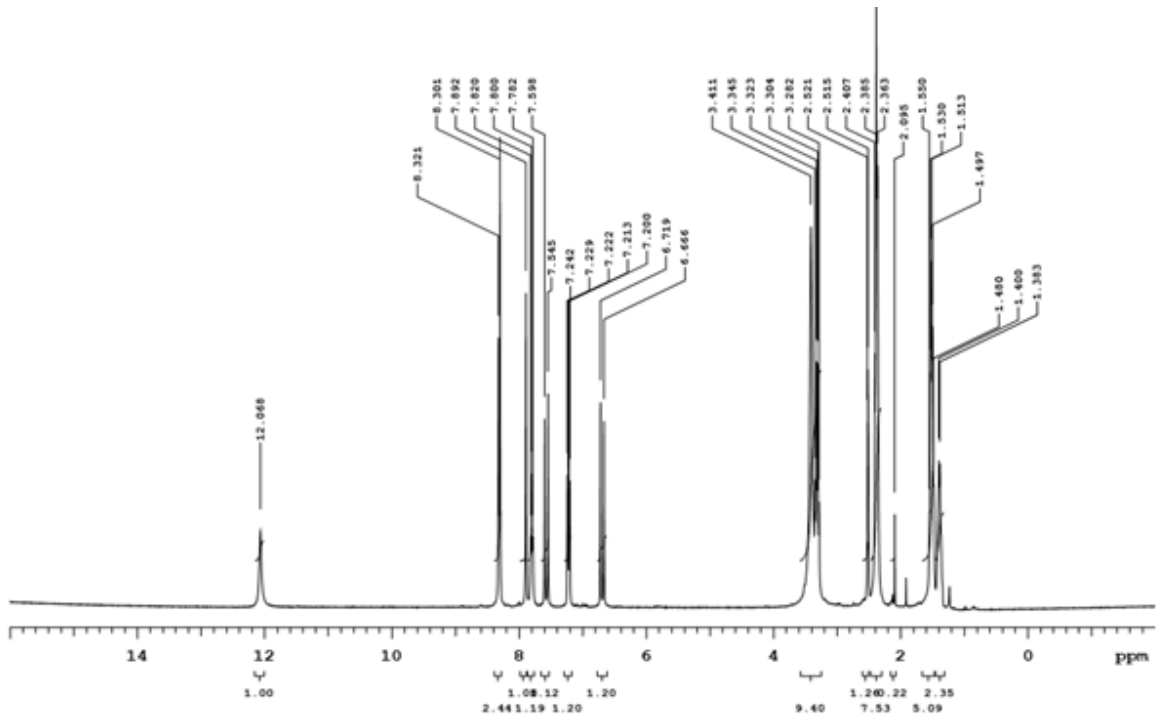
Şekil 4.42. Akrlamit **41** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



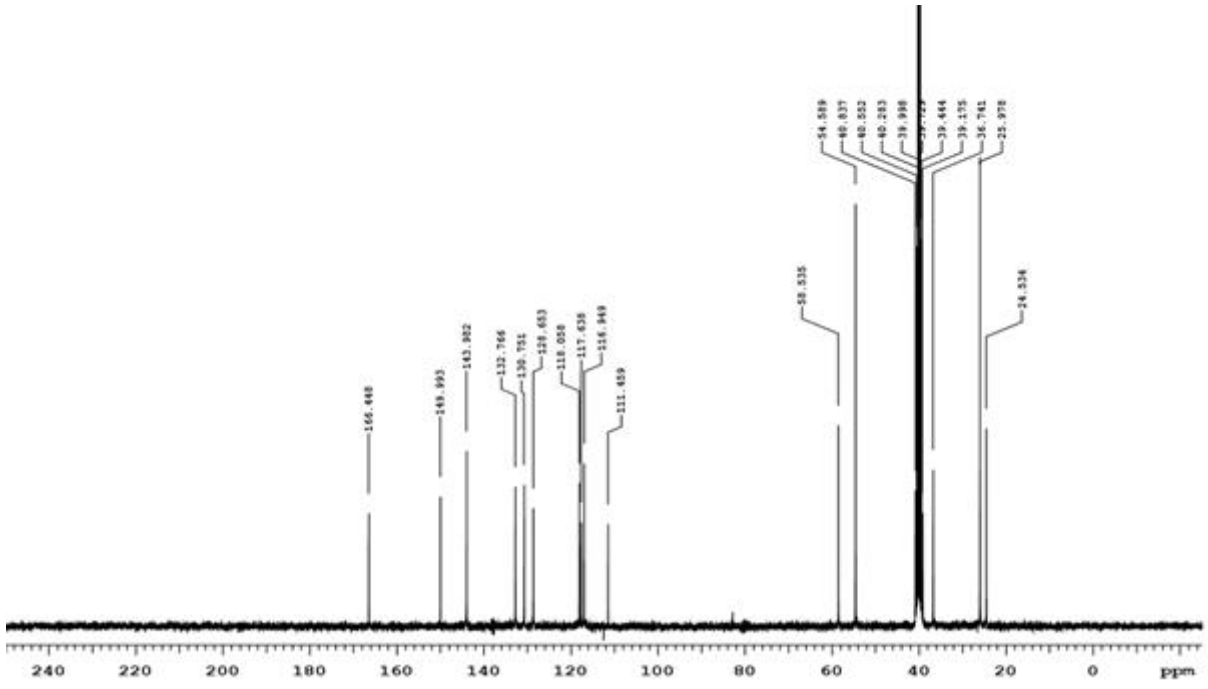
Şekil 4.43. Akrlamit **41** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu



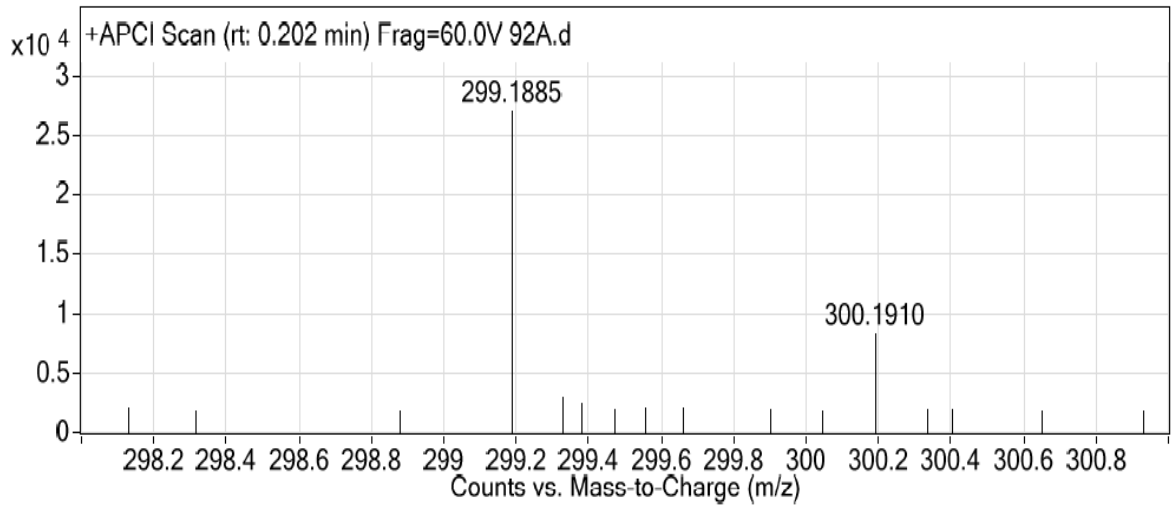
Şekil 4.44. Akrilamit **43** bileşiğinin FT-IR spektrumu



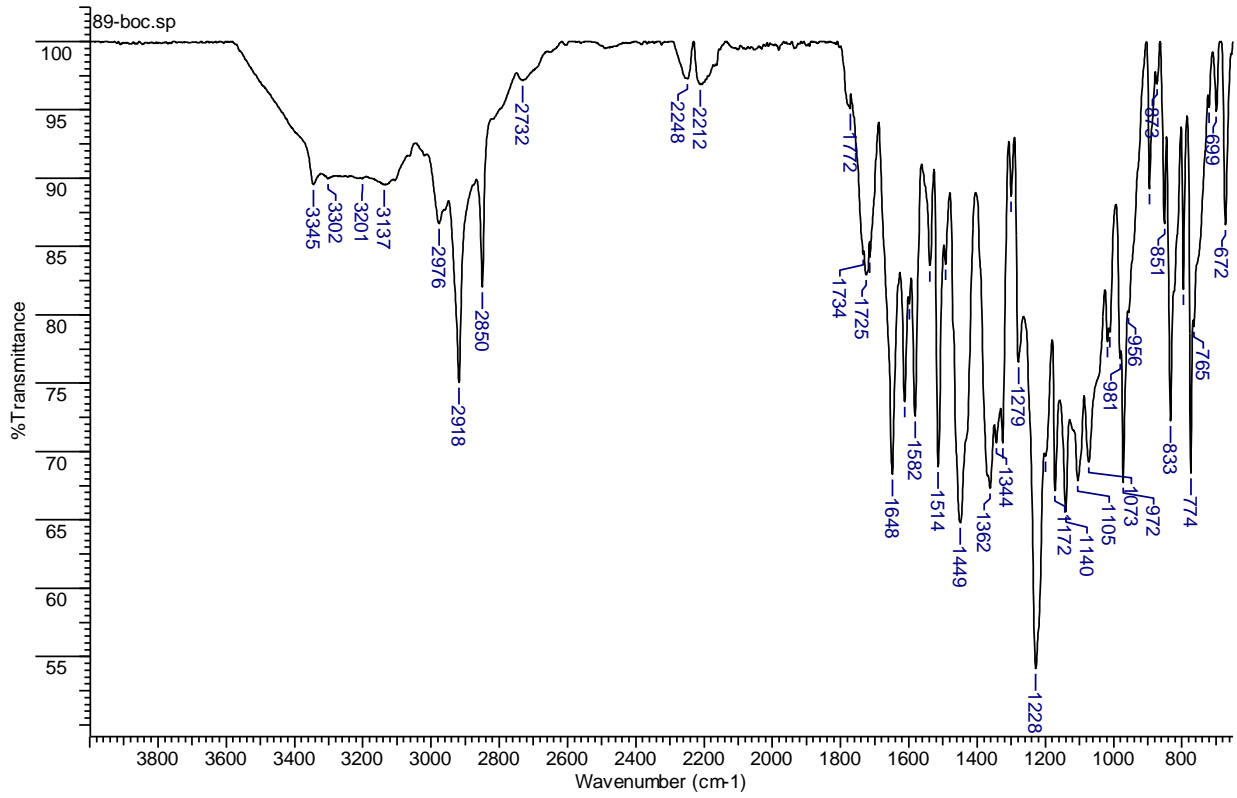
Şekil 4.45. Akrilamit **43** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



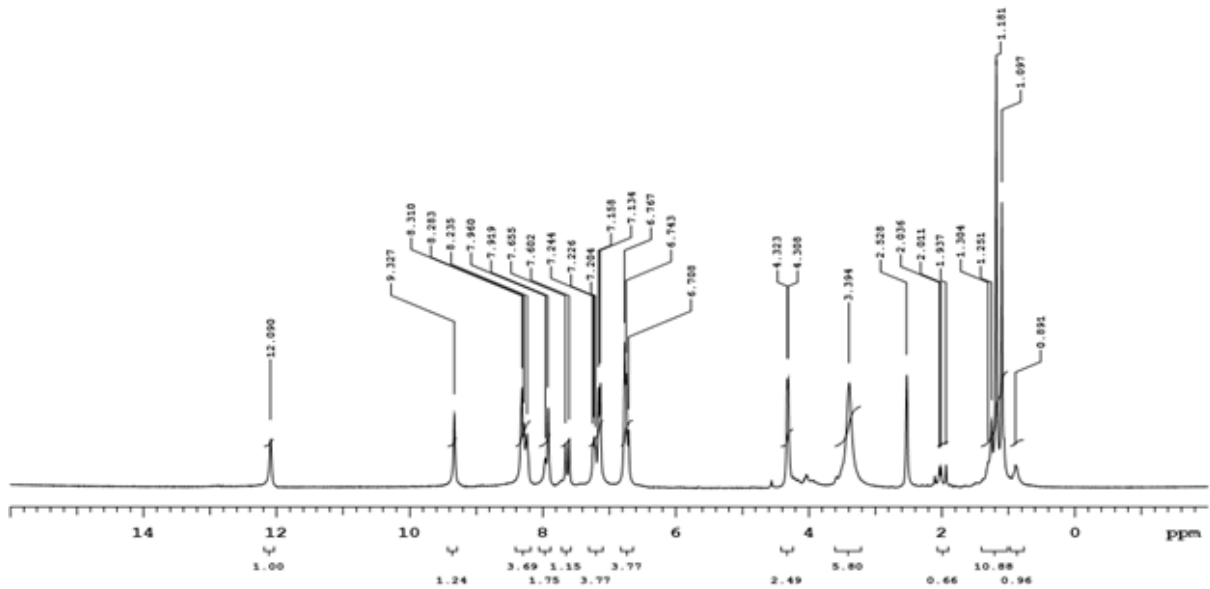
Şekil 4.46. Akrlamit **43** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



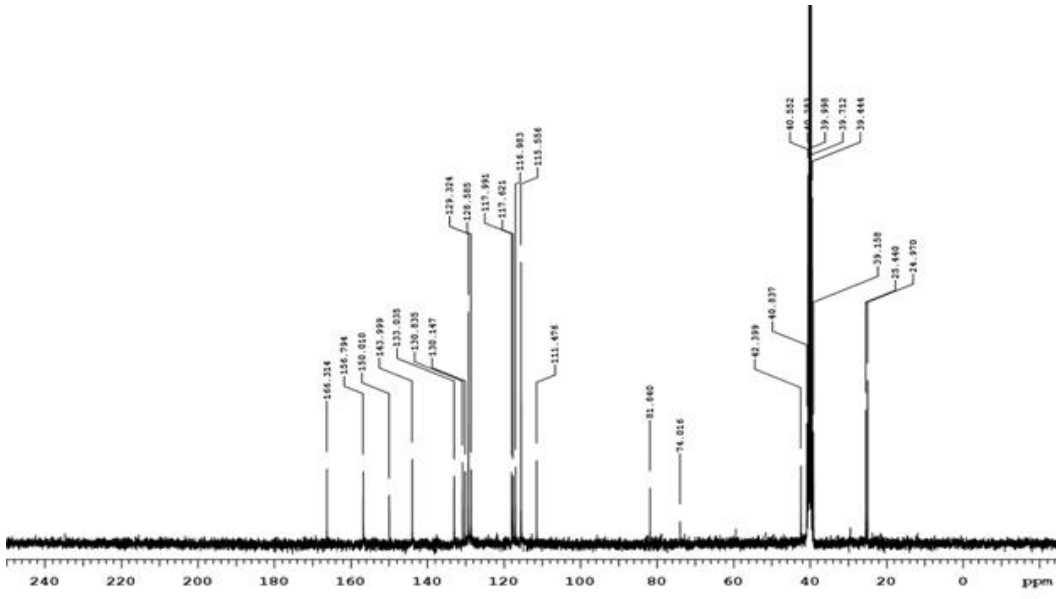
Şekil 4.47. Akrlamit **43** bileşiğinin HMRS spektrumu



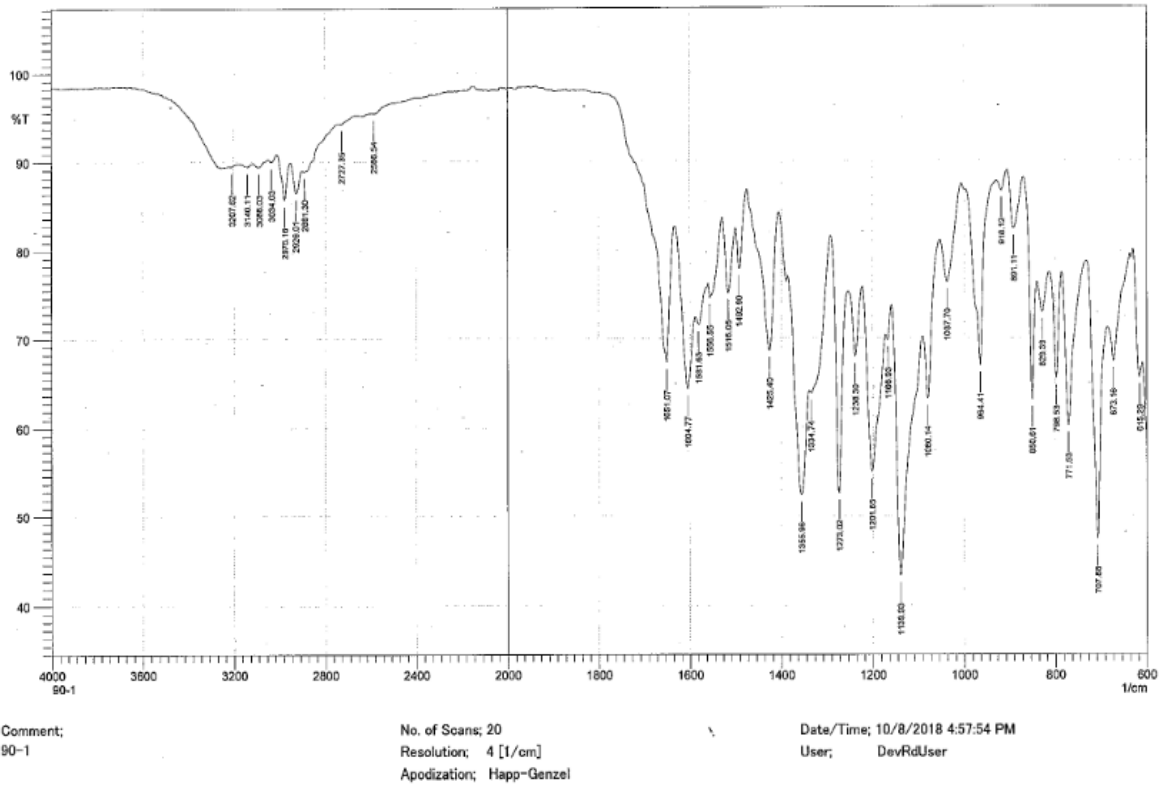
Şekil 4.48. Akrilamit **45** bileşiğinin FT-IR spektrumu



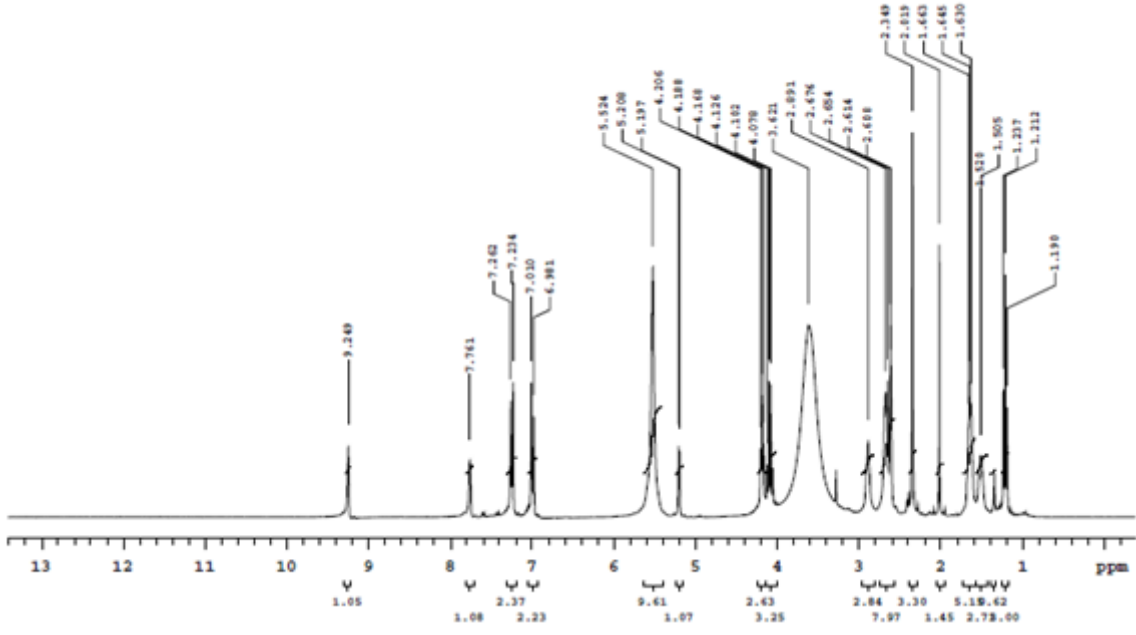
Şekil 4.49. Akrilamit **45** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



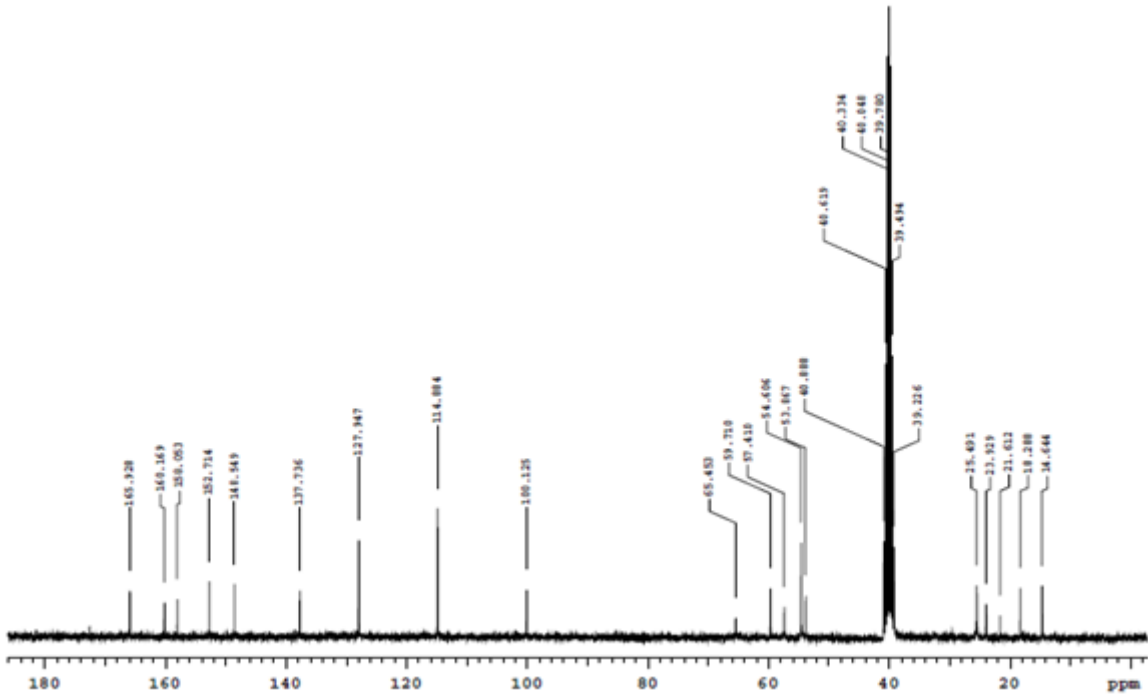
Şekil 4.50. Akrilamit **45** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



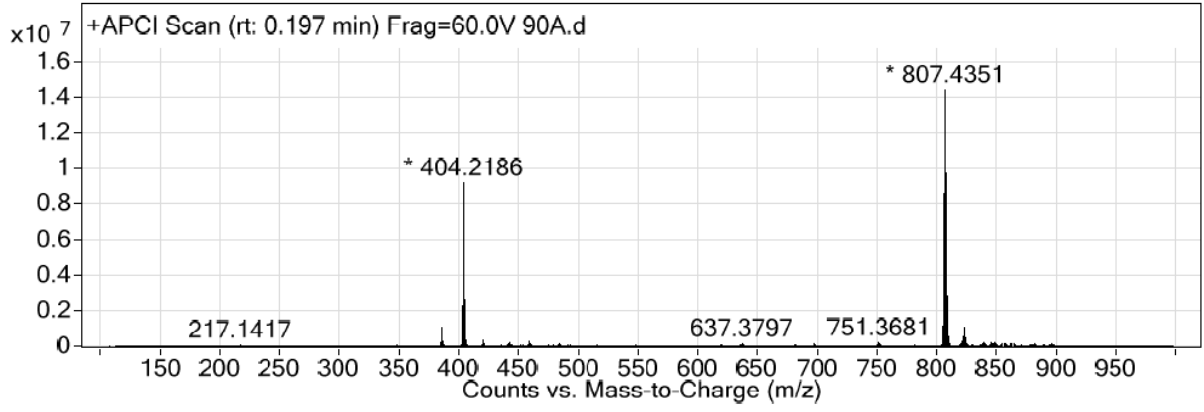
Şekil 4.51. Akrilamit **47** bileşiğinin FT-IR spektrumu



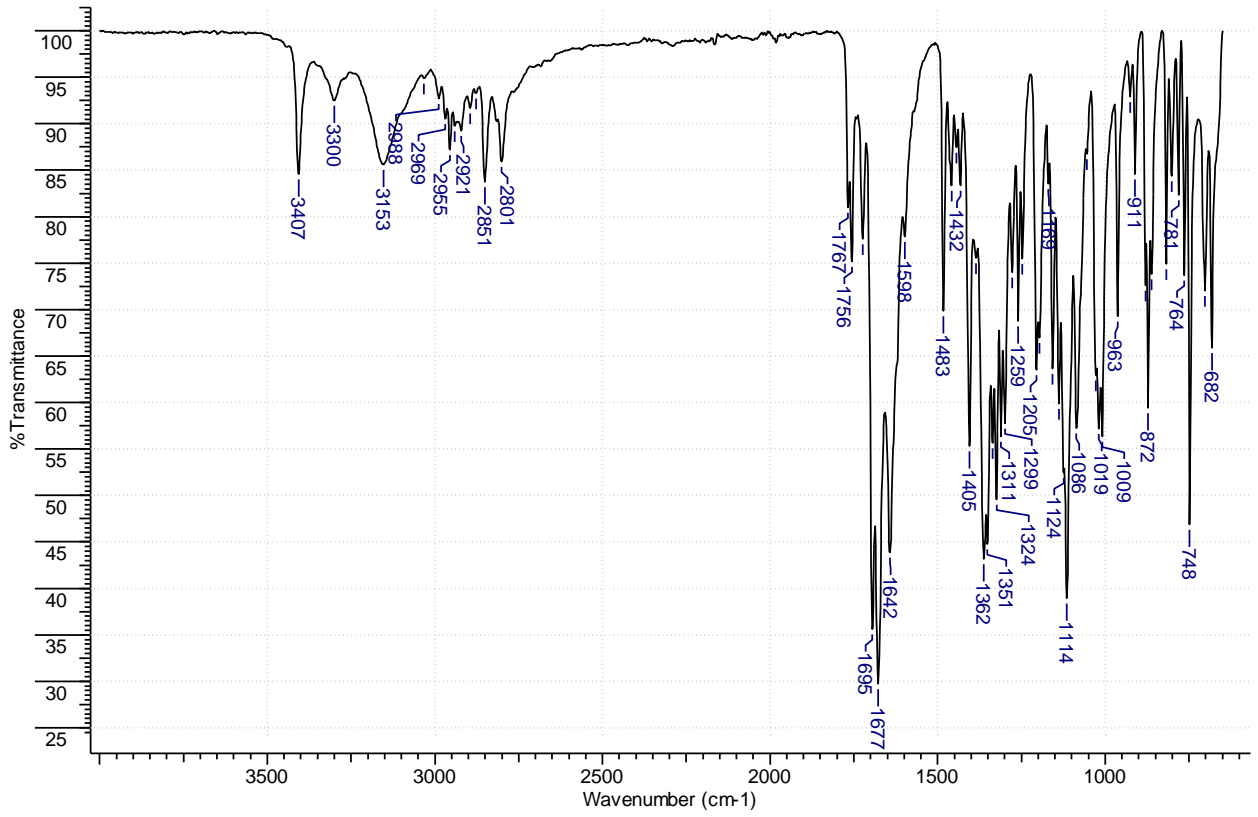
Şekil 4.52. Akrilamit **47** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



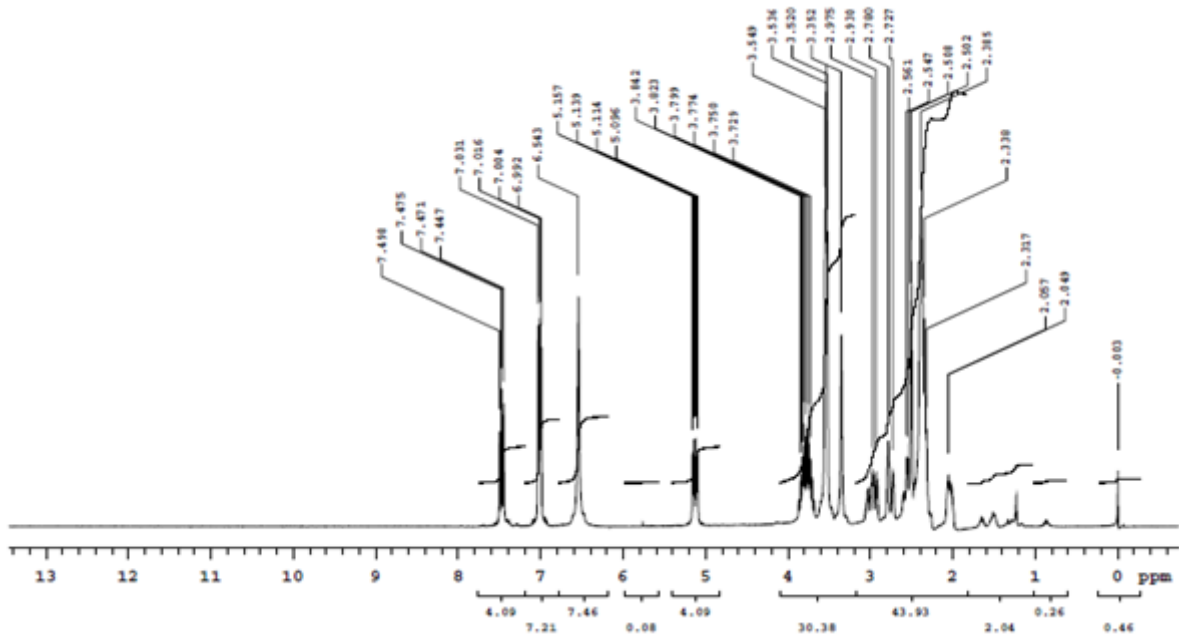
Şekil 4.53. Akrilamit **47** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu



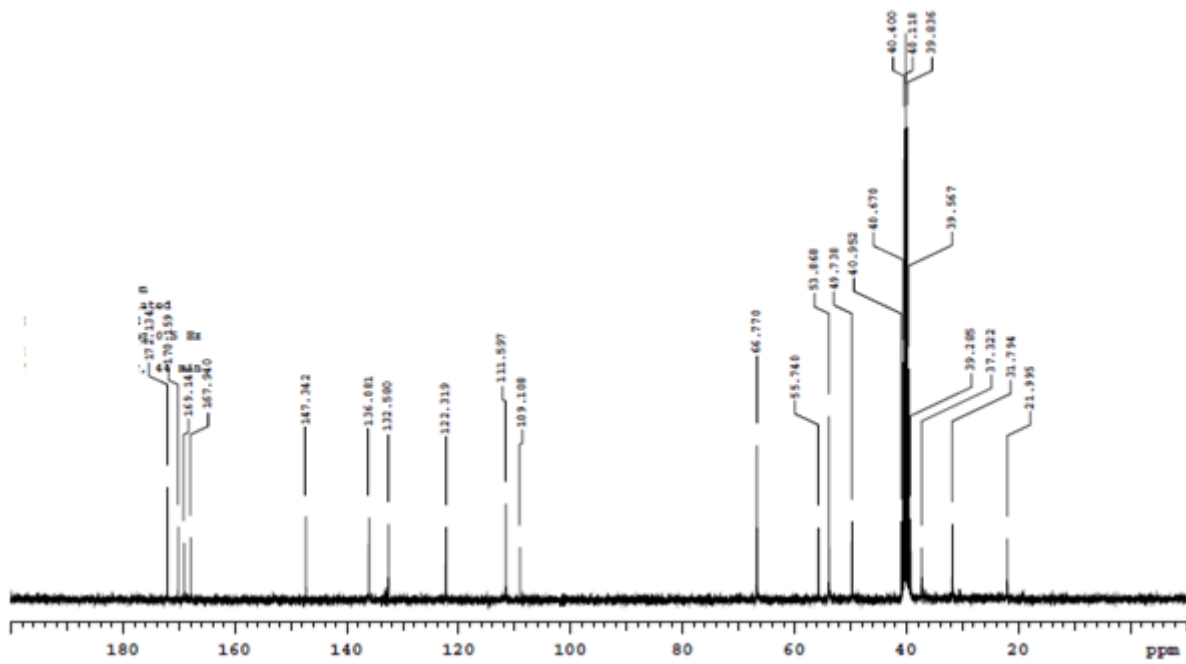
Şekil 4.54. Akrilamit **47** bileşiğinin HMRS spektrumu



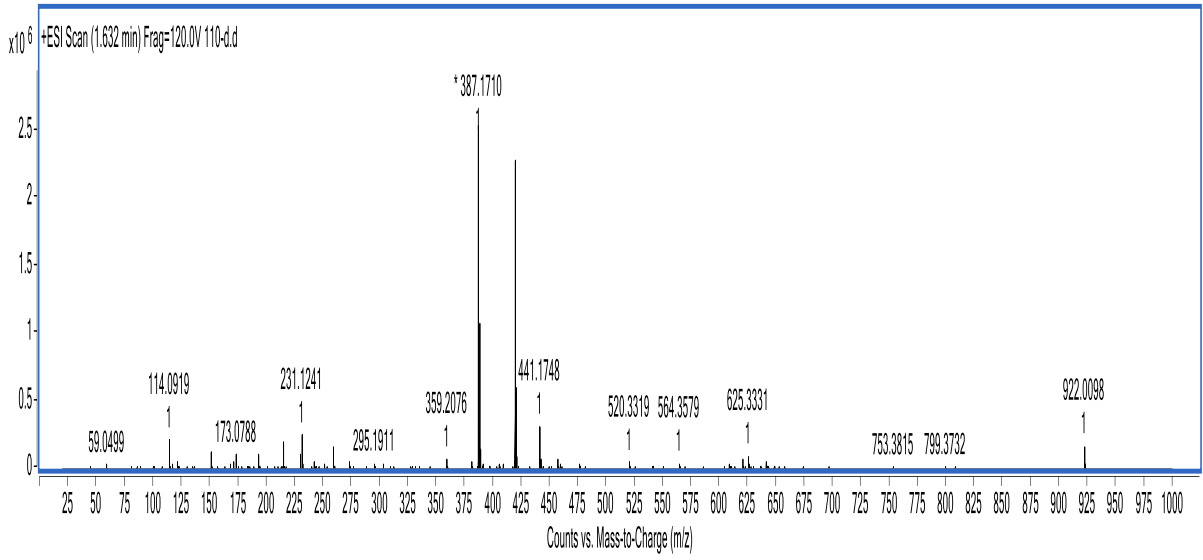
Şekil 4.55. İzöindolin-1,3-dion **53** bileşiğinin FT-IR spektrumu



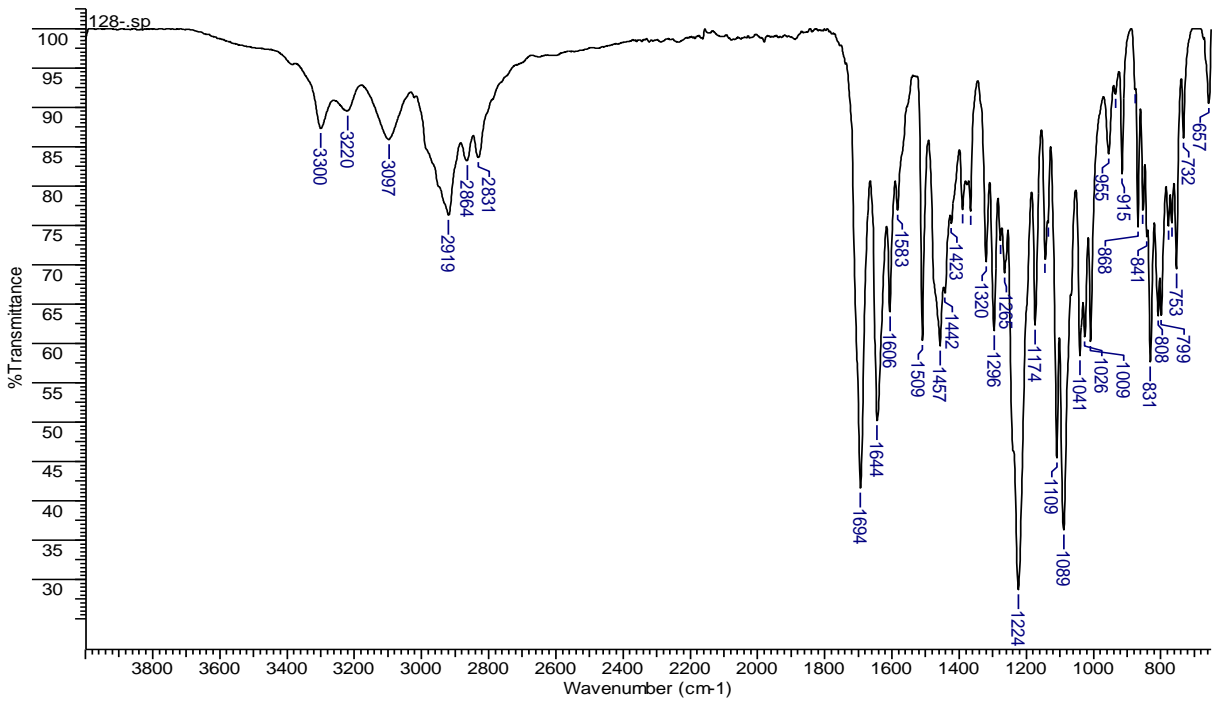
Şekil 4.56. İzöindolin-1,3-dion **53** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



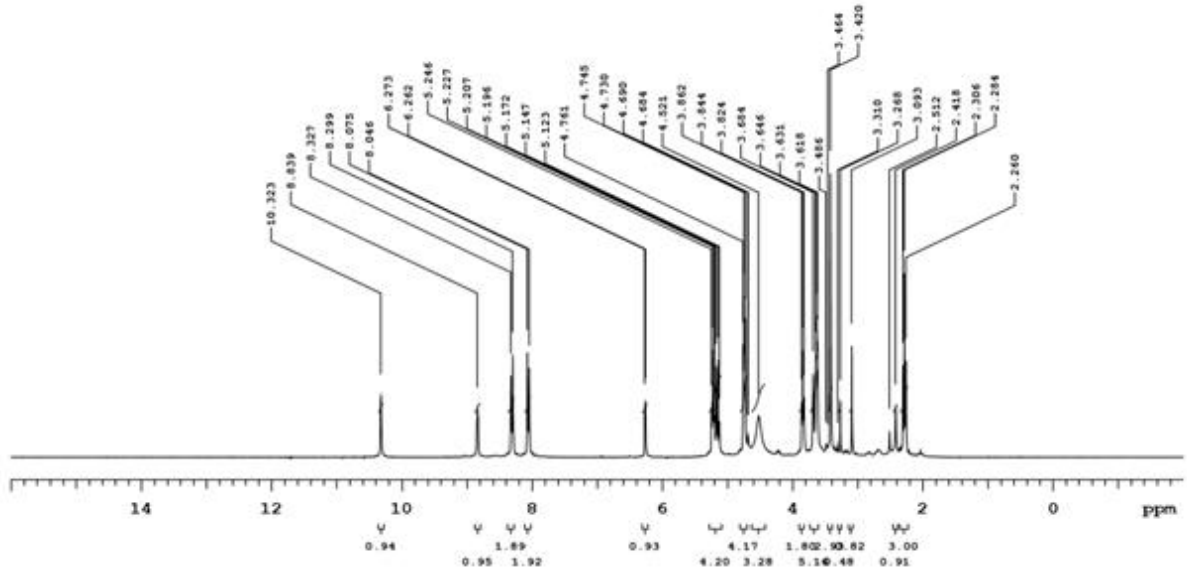
Şekil 4.57. İzöindolin-1,3-dion **53** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



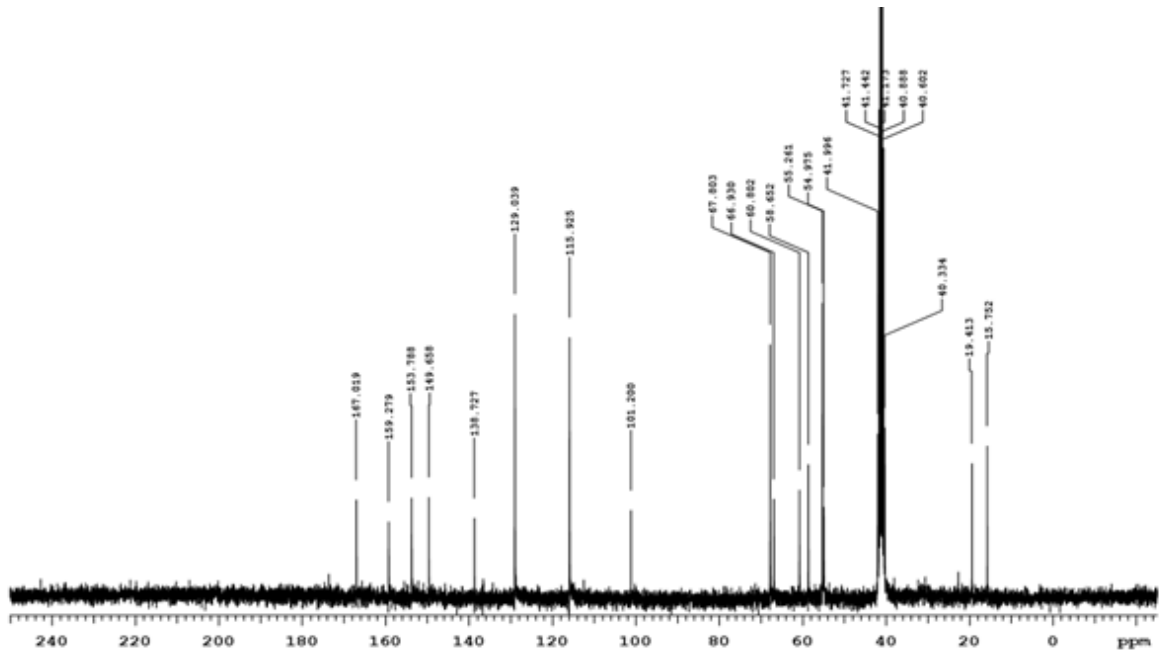
Şekil 4.58. İzindolin-1,3-dion **53** bileşiğinin HRMS spektrumu



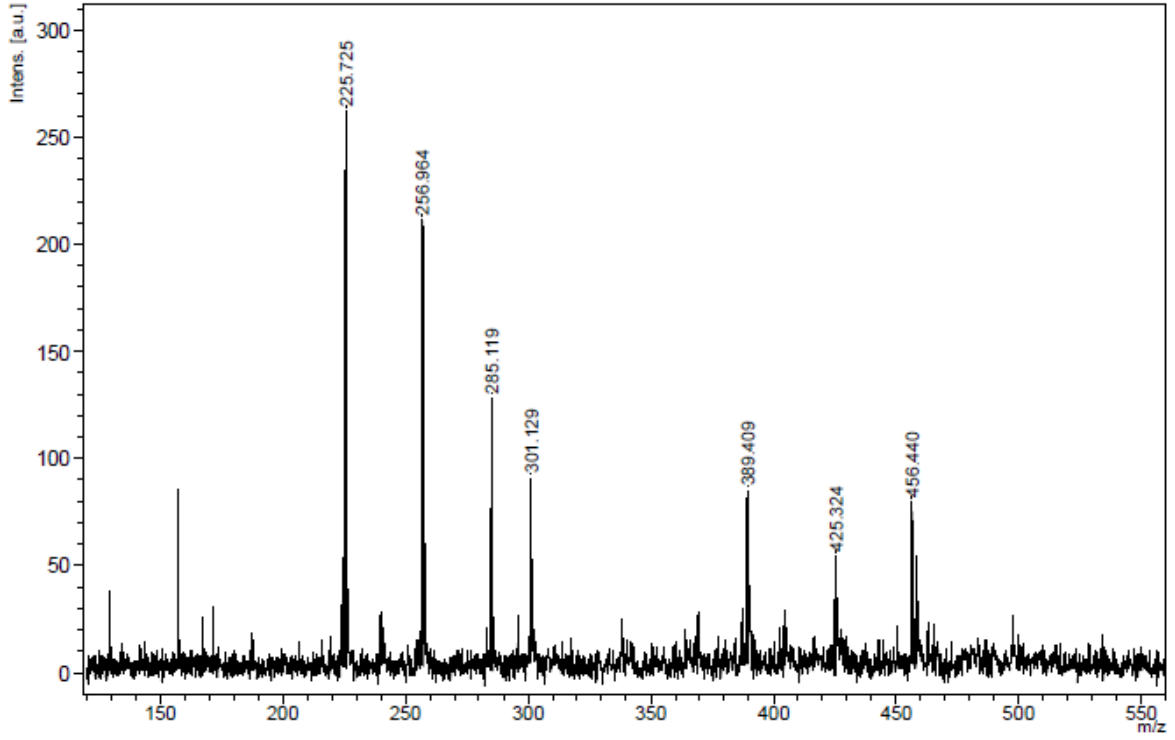
Şekil 4.59. Karboksilat **61** bileşiğinin FT-IR spektrumu



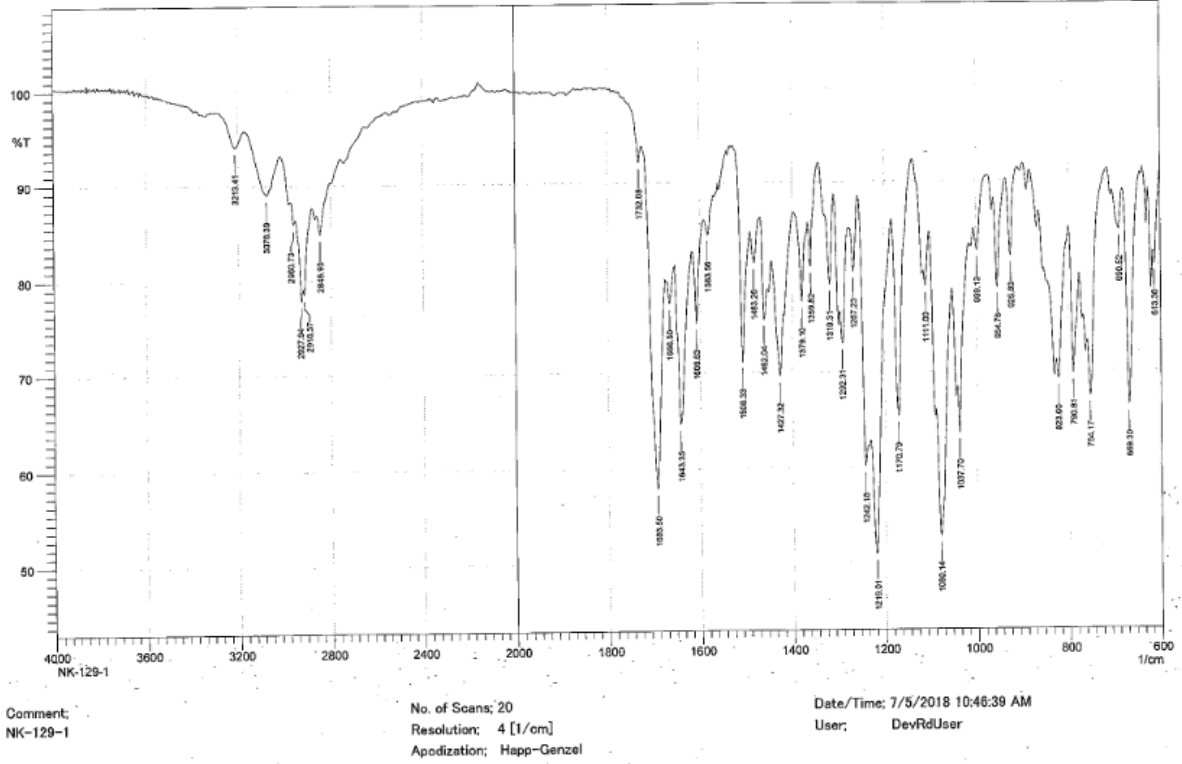
Şekil 4.60. Karboksilat **61** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



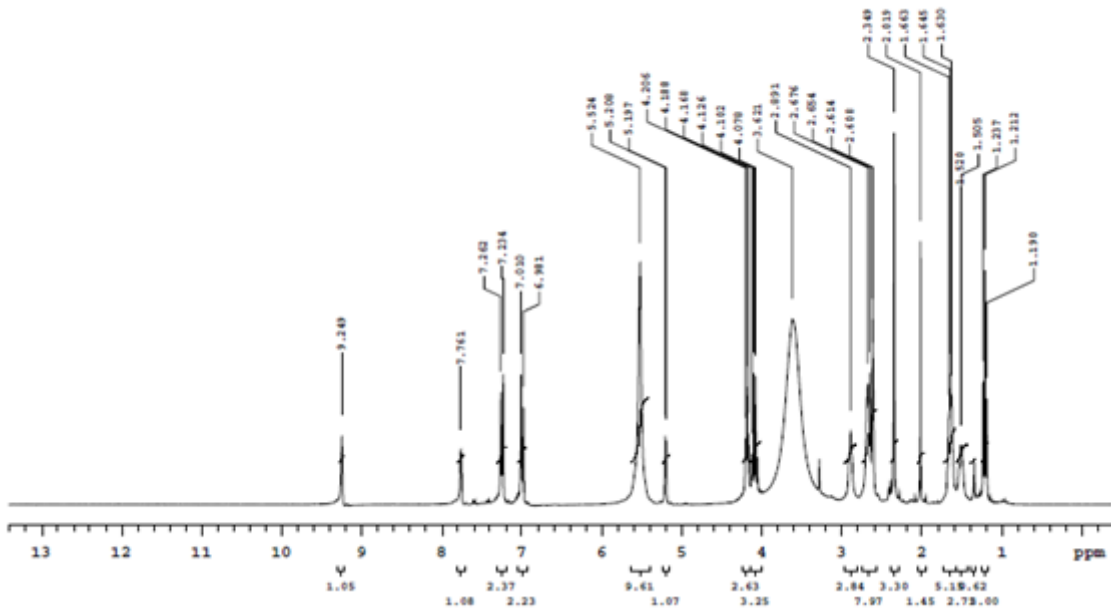
Şekil 4.61. Karboksilat **61** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



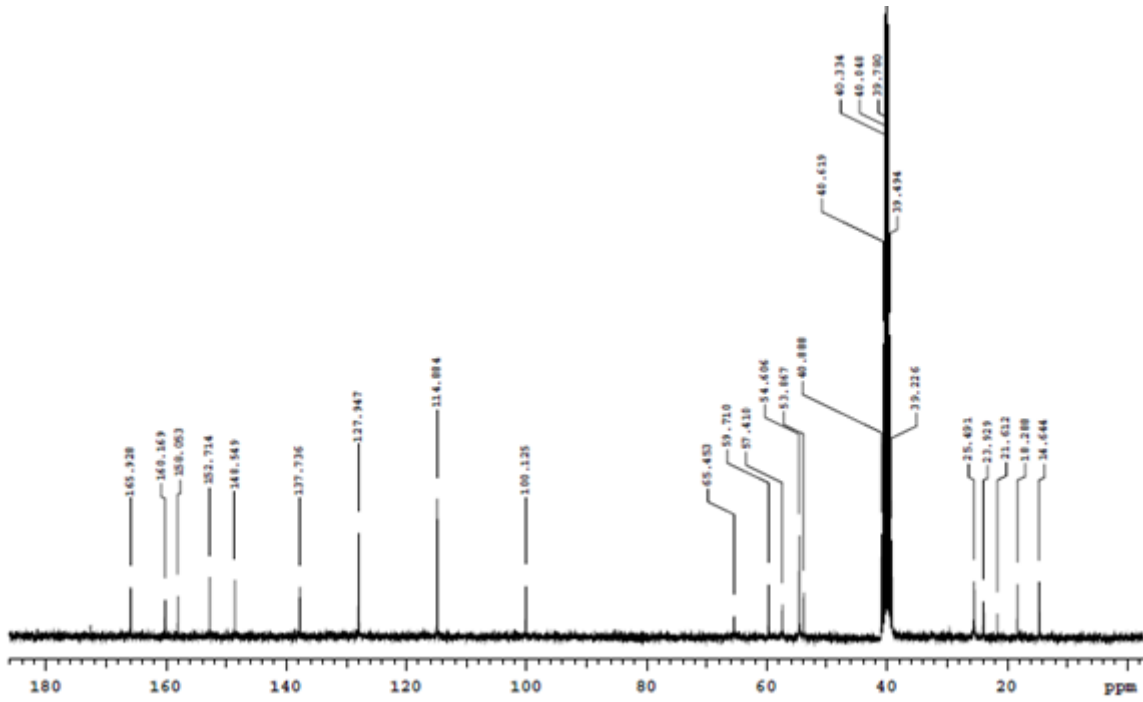
Şekil 4.62. Karboksilat **61** bileşiğinin HMRS spektrumu



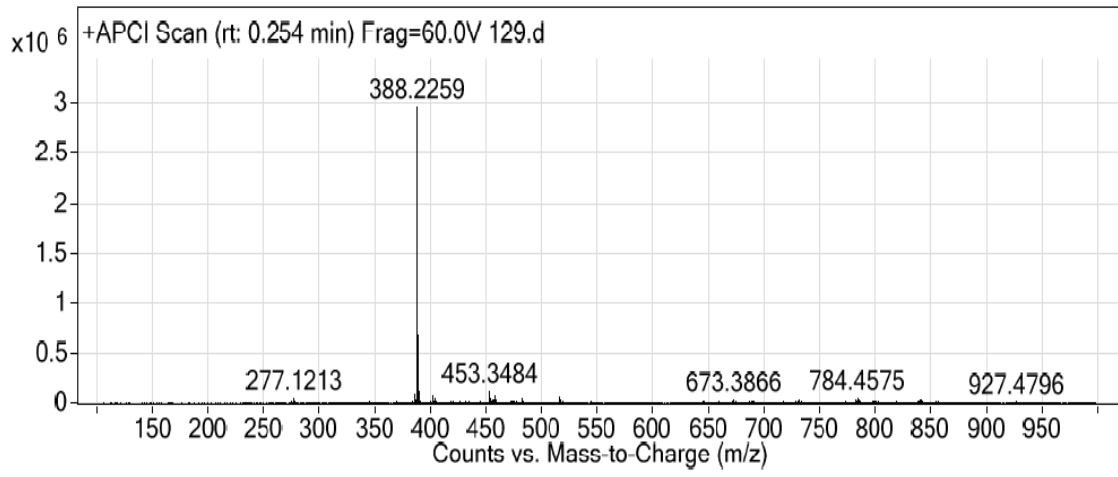
Şekil 4.63. Karboksilat **64** bileşiğinin FT-IR spektrumu



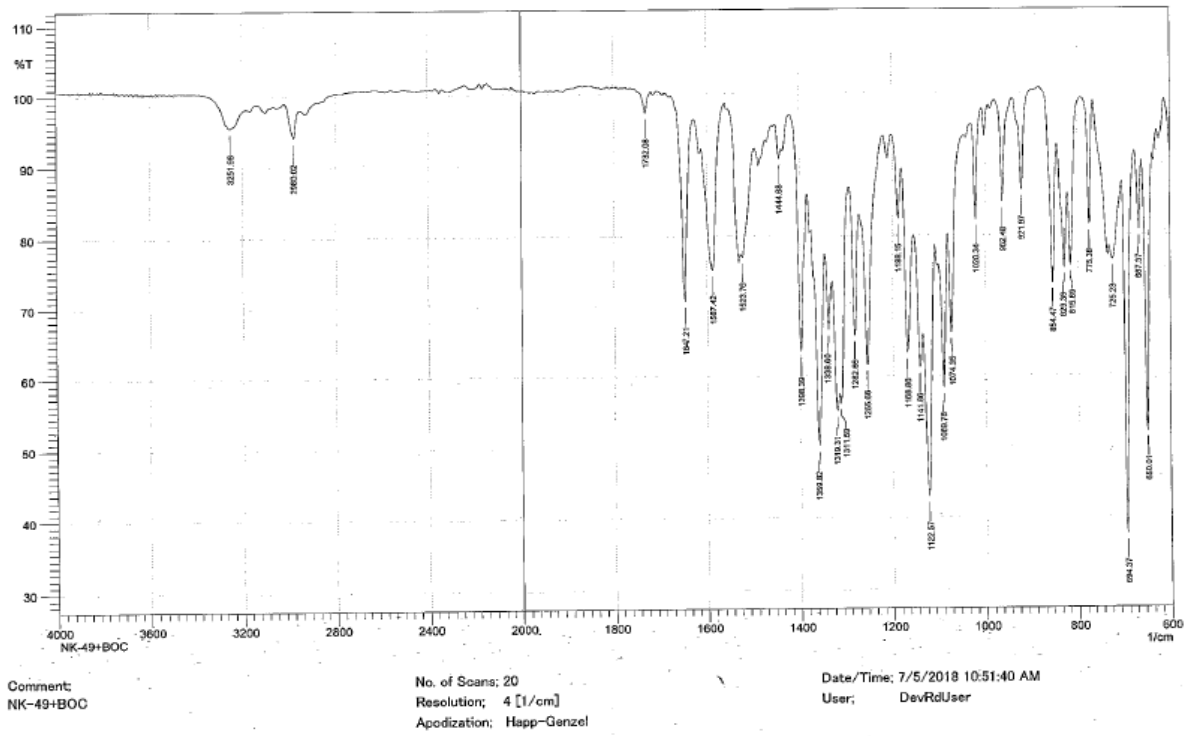
Şekil 4.64. Karboksilat **64** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



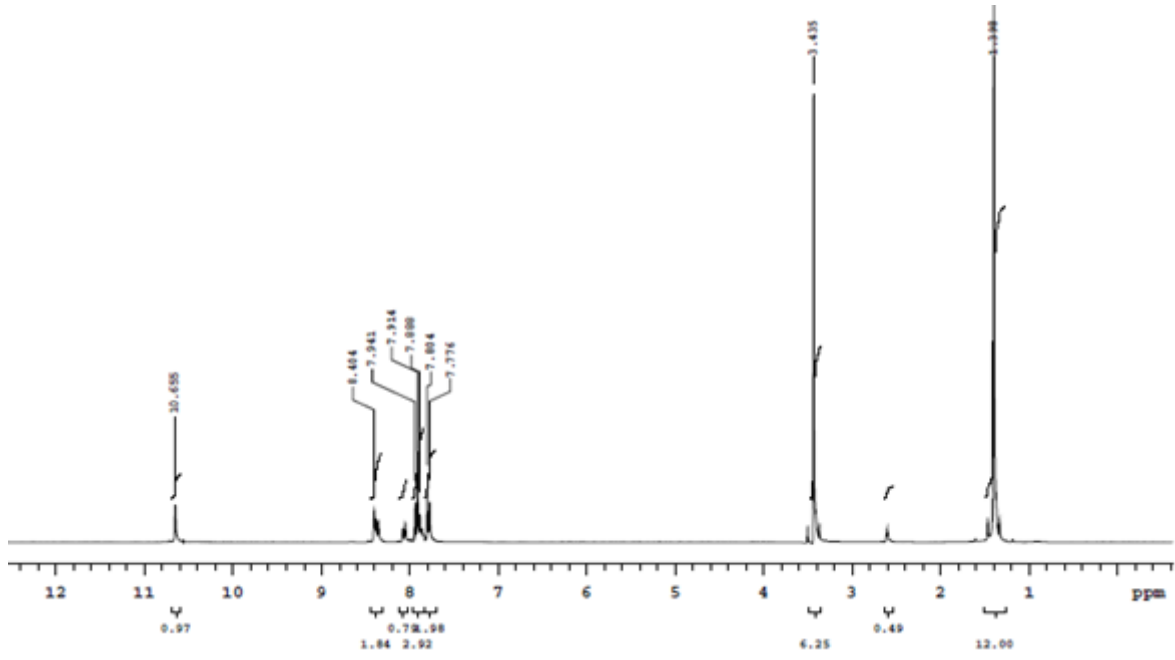
Şekil 4.65. Karboksilat **64** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



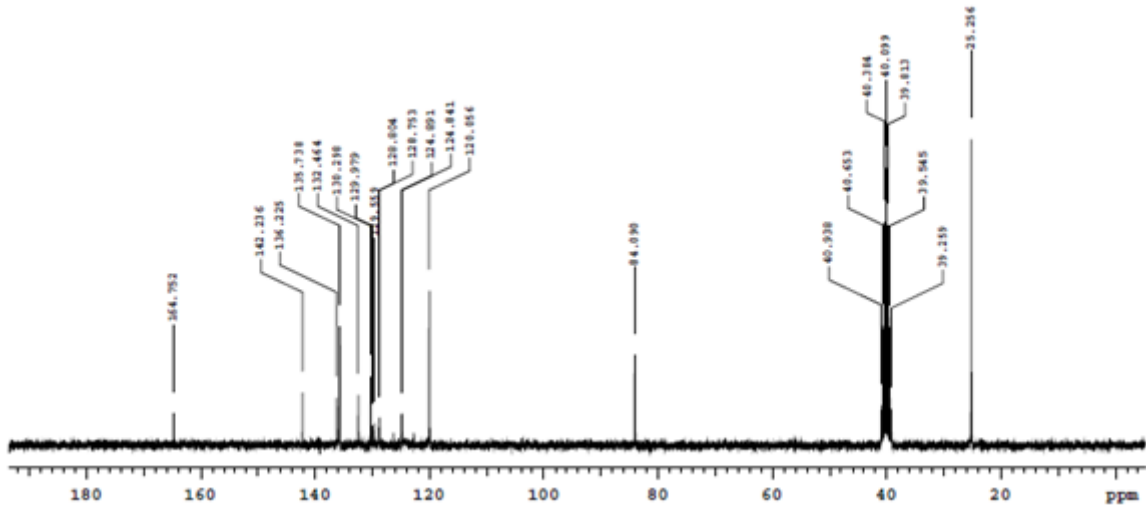
Şekil 4.66. Karboksilat **64** bileşiğinin HMRS spektrumu



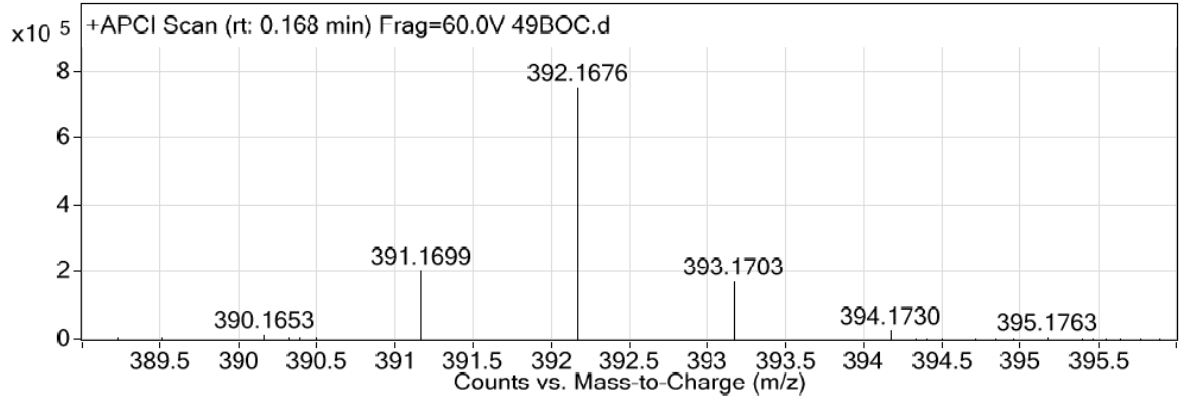
Şekil 4.67. Benzamit **74** bileşiğinin FT-IR spektrumu



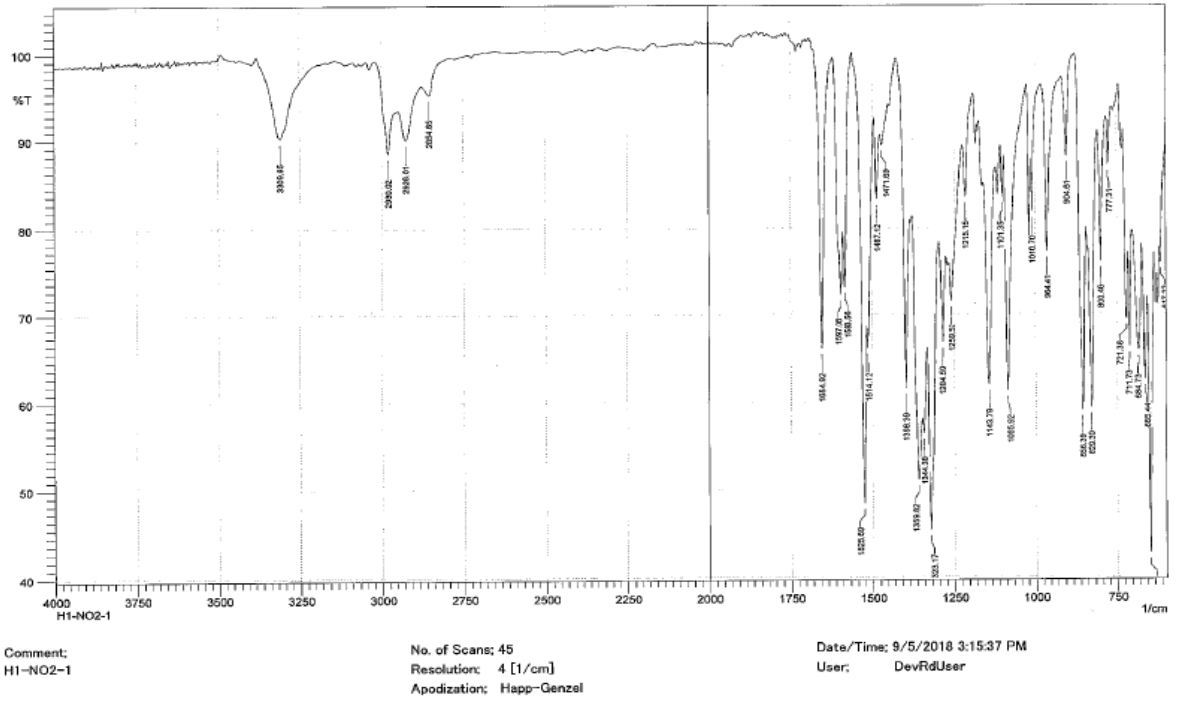
Şekil 4.68. Benzamit **74** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



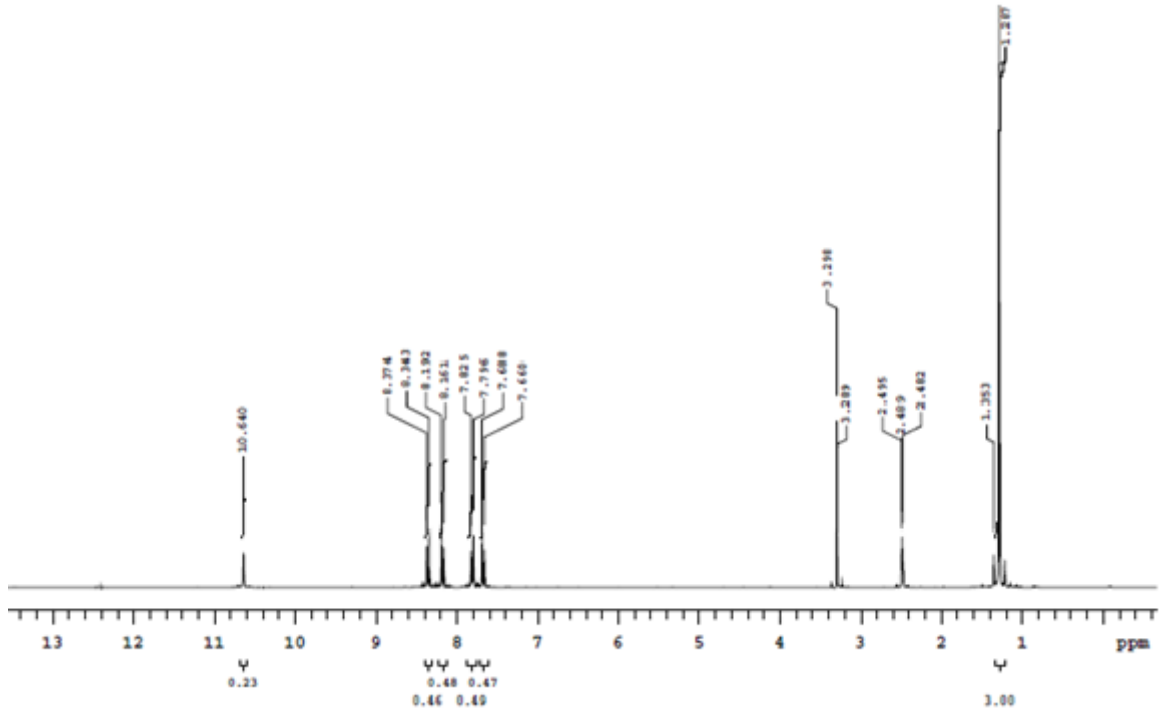
Şekil 4.69. Benzamit **74** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



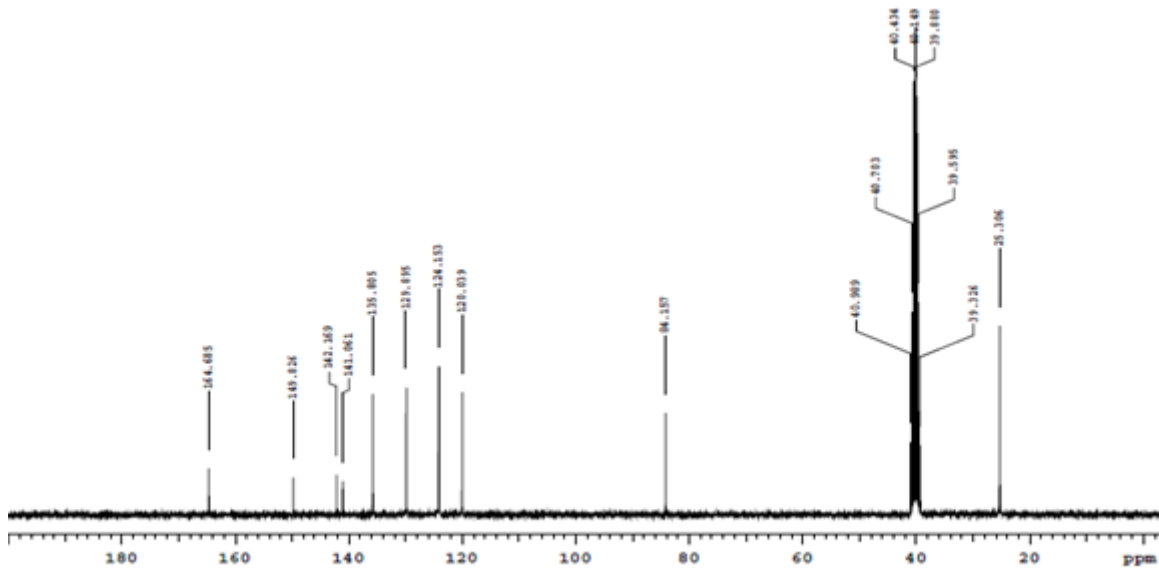
Şekil 4.70. Benzamit **74** bileşiğinin HMRS spektrumu



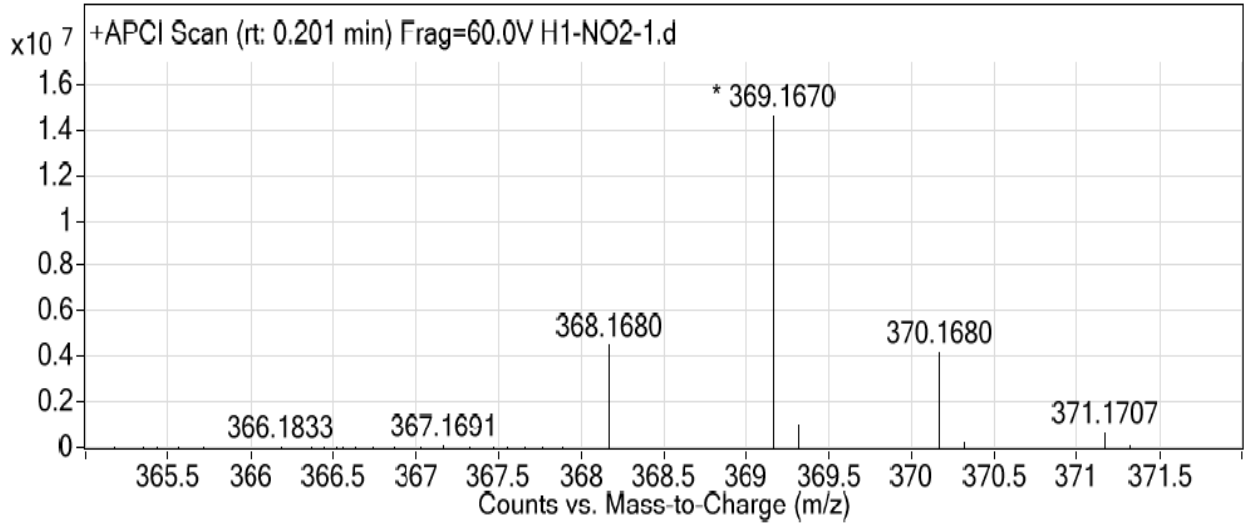
Şekil 4.71. Benzamit **77** bileşiğinin FT-IR spektrumu



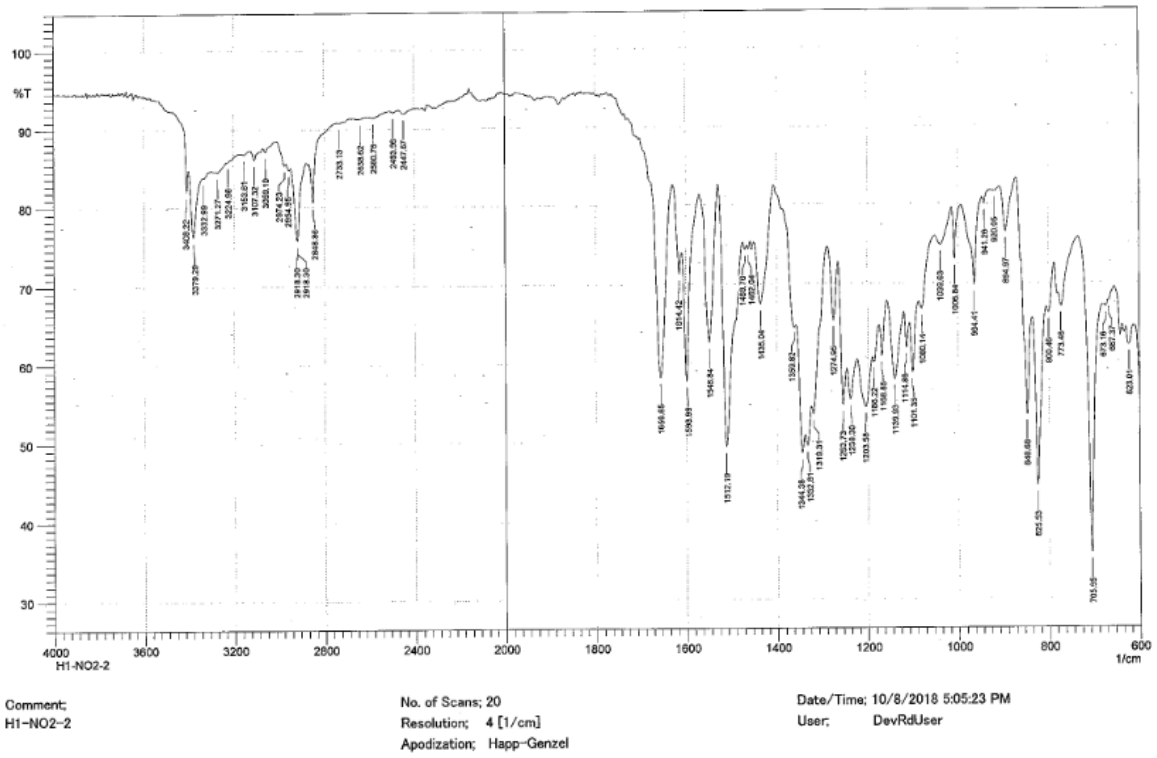
Şekil 4.72. Benzamit 77 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



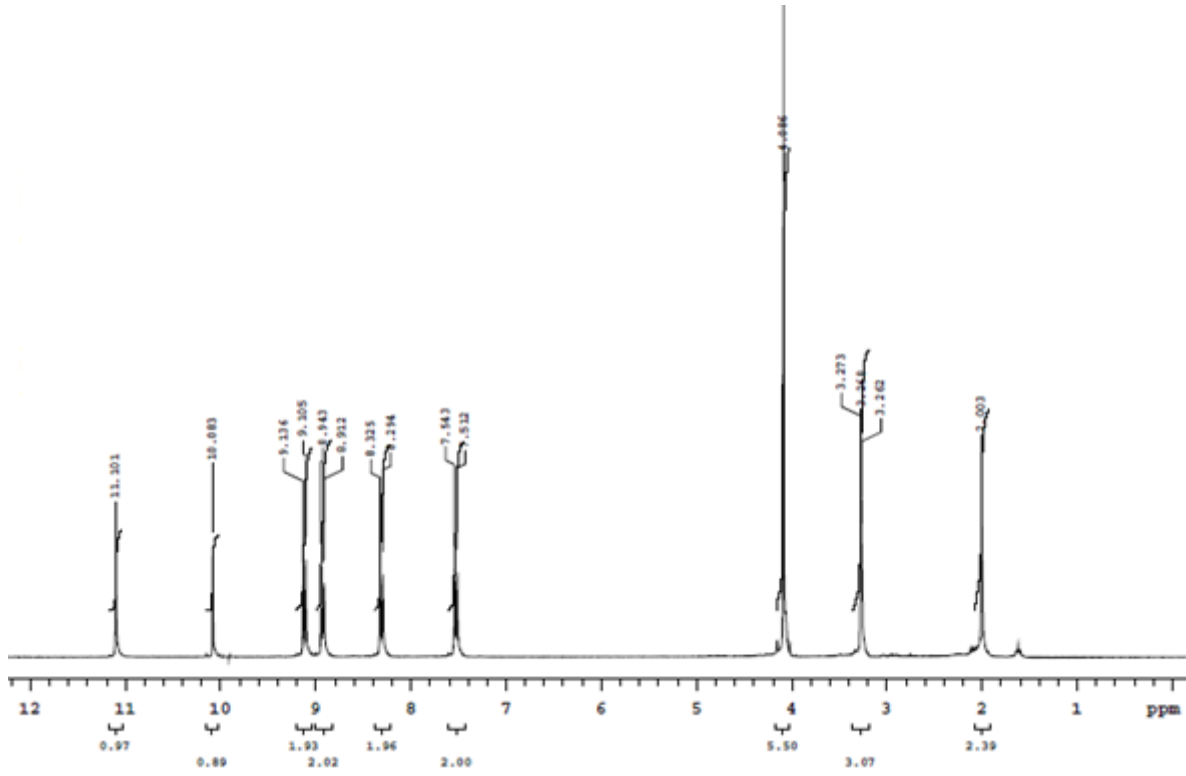
Şekil 4.73. Benzamit 77 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



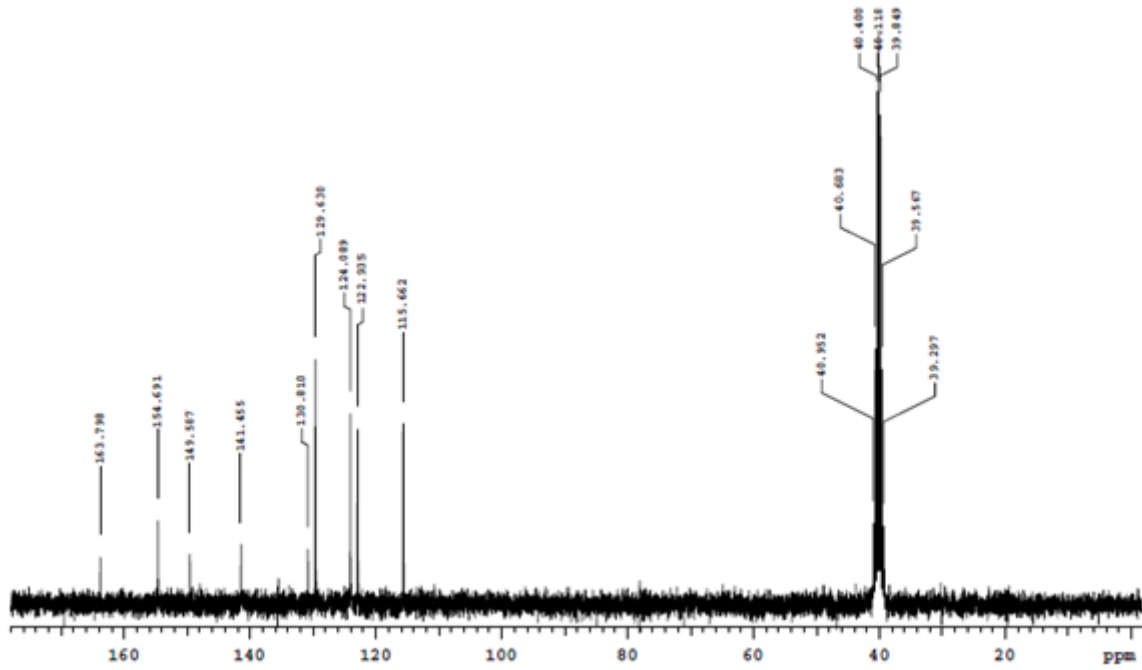
Şekil 4.74. Benzamit **77** bileşiğinin HMRS spektrumu



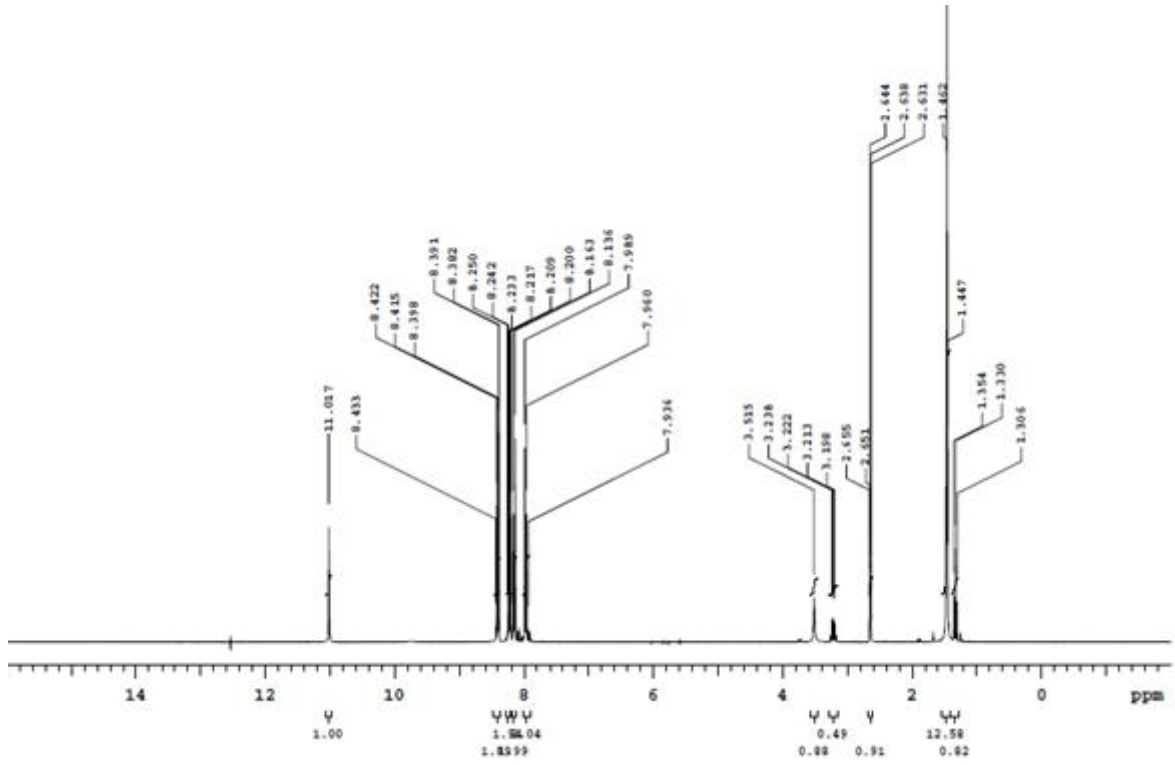
Şekil 4. 75. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit **78** bileşiğinin FT-IR spektrumu



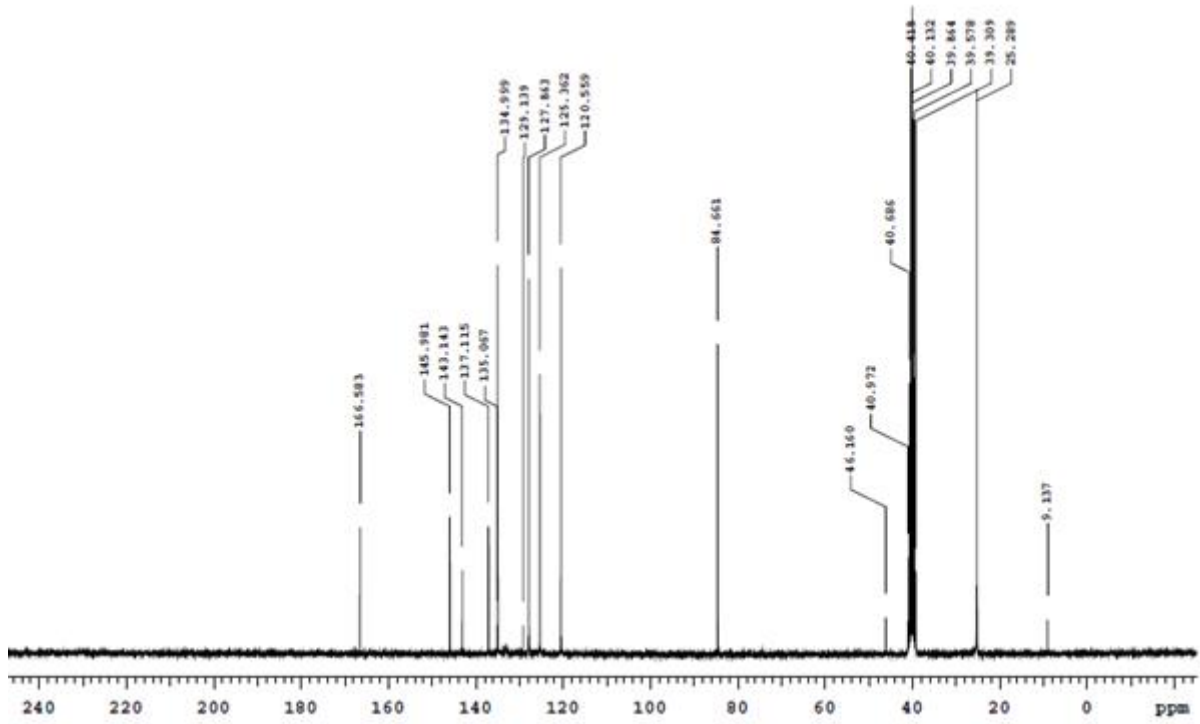
Şekil 4.76. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit **78** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



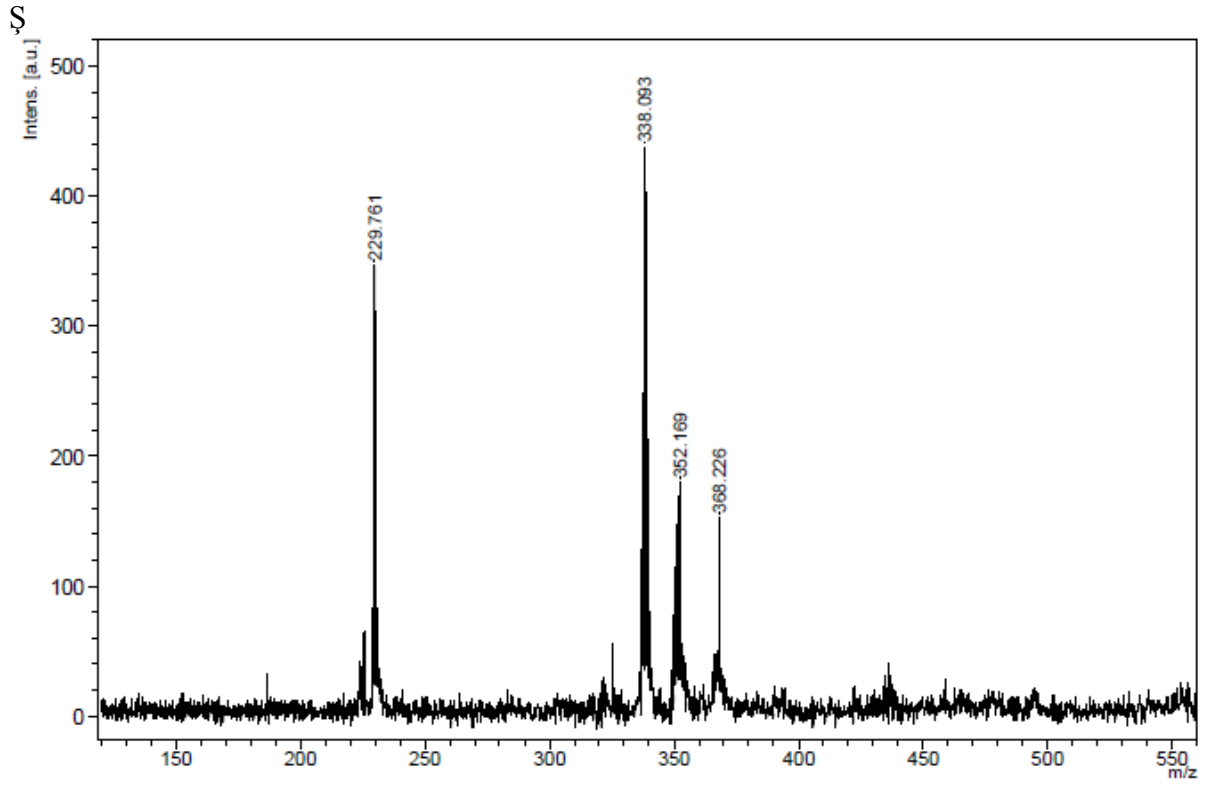
Şekil 4.77. 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit **78** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.78. Benzamit **81** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.79. Benzamit **81** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.80. Benzamit **81** bileşiğinin HMRS spektrumu

5.SONUÇ

Bu tez kapsamında (E)-tert-bütül (4-(3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit)bütül)karbamat **38**, (E)-N-(2-aminobutil)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit **39**, (E)-tert-bütül (2-(3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit)etil)karbamat **40**, (E)-N-(2-aminoetil)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit **41**, (E)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)akrilamit **43**, (E)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzil)akrilamit **45**, (E)-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il)-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzil)akrilamit **47**, 2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-morfolinetilamin)izoindolin-1,3-dion **53**, etil 4-(4-(2-morfolin etoksi)fenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat **61**, etil 4-(4-(2-piperidin etoksi)fenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat **64**, N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)-3-(triflormetil)benzamid **74**, 4-nitro-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)benzamid **77**, 4-(4-nitrobenzamido)fenilboronik asit **78** ve N-(4-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzamid **81** bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin kimyasal yapıları erime noktası, infrared spektrumu, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi ile tayin edilmiştir. **48, 54, 55, 67, 68, 71, 75, 85** numaralı bileşiklerinin sentez çalışmalarında problemler çıkmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin meme ve pankreas kanser hücrelerinde in vitro çalışmaları yapılmıştır (çizelge 5.1, çizelge 5.2). Sadece **38** bileşiği MDA-MB-231 hücrelerinde 1 µM'da inhibisyon göstermiştir fakat MDA-MB-436 hücrelerinde kontrol ile eşdeğer bulunmuştur. Panc hücrelerinde ise önemli bir etki görülmemiştir. Uzun zincirli yan grubu olan bileşikler enzimin aktif bölgesiyle etkileşmekte zorlanmakta ve molekülün kendi etrafında dönmesi ile de etkin gruplar moleküller arası etkileşimlerini yapmakta zorlanmaktadır.

Çizelge 5.1. IC50 - µM değerleri

BİLEŞİKLER	MDA-MB-231	MDA-MB-436	BT-20	MCF-7	PANC-1	MIAPACA-2	BXPC-3
74	20	>20	7.5	20	>20	20	>10
43	20	>20		20	>20	20	
45	1	2,5		5	2.5	5	
39	20	>20		10	20	>20	
38	<1	2.5		1-2.5	1	1-2.5	
41	20	>20		1-2.5	>20	20	
40	1	2.5		2.5	2.5	1-2.5	
53	>20	>20		>20	>20	>20	
61	20	>20		20	>20	>20	
64	10	10		>20	20	20	

Çizelge 5.2. e-EF2 inhibisyon - µM değeri

BİLEŞİKLER	MDA-MB-231	MDA-MB-436	PANC-1	MIAPAC-2	MCF-7	Bağlanma Enerjisi kcal/mol	Ki nanomolar
74						-7.79	1940
43						-8.69	209.17
45	X					-9.14	198.01
39	X					-8.18	1020
38	1	1	X	X		-7.87	1690
41	X					-8.27	861.82
40	X					-7.45	3450
53						-8.69	424.18

61						-8.69	423.46
64						-8.86	317.97

KAYNAKÇA

- Adam, B. & Yiğitoğlu, R. (2012). *Tıbbi biyokimya* (1. Baskı) İstanbul: Atlas Nobel
- Ahmed, H. E. A., Abdel-Salam, H. A., & Shaker, M. A. (2016). Synthesis, characterization, molecular modeling, and potential antimicrobial and anticancer activities of novel 2-aminoisoindoline-1,3-dione derivatives. *Bioorganic Chemistry*, *66*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.03.003>
- Ajani, O. O., Isaac, J. T., Owoeye, T. F., & Akinsiku, A. A. (2015). Exploration of the chemistry and biological properties of pyrimidine as a privilege pharmacophore in therapeutics. *International Journal of Biological Chemistry*, *9*(4), 148–177. <https://doi.org/10.3923/ijbc.2015.148.177>
- Amrutkar, M., Katariya, D. C., Kale, A., & Undale, V. (2010). Role of protein kinases in signal transduction and their inhibitors Pharmacologyonline 2 : 371-384 (2010) Newsletter Role of protein kinases in signal transduction and their inhibitors, (May 2014).
- Arun, D. S., Sudesh, B. M., Balkrishna, C. P., & Bhanudas, I. K. (2014). IMPROVED SYNTHESIS OF SUBSTITUTED PYRIMIDIN-2-ONE DERIVATIVES USING MICROWAVE AND ULTRASOUND IRRADIATION. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, *5*(06), 241–248.
- Ashour, A. A., Abdel-Aziz, A.-A. H., Mansour, A. M., Alpay, S. N., Huo, L., & Ozpolat, B. (2014). Targeting elongation factor-2 kinase (eEF-2K) induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Apoptosis*, *19*(1), 241–258. <https://doi.org/10.1007/s10495-013-0927-2>
- Atwal, K. S., Swanson, B. N., Unger, S. E., Floyd, D. M., Moreland, S., Hedberg, A., & Reilly, B. C. O. (1991). Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers . 3 Acid Esters as Orally Effective Antihypertensive Agents. *Society*, 806–811.
- Bai, L., Zhou, B., Yang, C. Y., Ji, J., McEachern, D., Przybranowski, S., ... Wang, S. (2017). Targeted degradation of BET proteins in triple-negative breast cancer. *Cancer Research*, *77*(9), 2476–2487. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2622>
- Barrett, K. T., & Miller, S. J. (2013). Enantioselective synthesis of atropisomeric benzamides through peptide-catalyzed bromination. *Journal of the American Chemical Society*, *135*(8), 2963–2966. <https://doi.org/10.1021/ja400082x>
- Biginelli, P. (1891). 5. Biginelli, P. Ueberaldehyduramide des acetessigäthers. Ber. Dtsch. Chem. Ges., *24*, 1317-1319 (1891). *Chem. Ber.*, (24), 1317–1319.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Budreckiene, R., Buika, G., Grazulevicius, J. V., Jankauskas, V., & Staniskiene, B. (2006). Vinyloxyethyl-substituted carbazole-based hydrazone and its adducts with diol and dithiol as glass-forming hole transport materials. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, *181*(2–3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2005.12.006>
- Çoban, Z. D., & Güran, Ş. (2013). Hücre içi sinyal iletimi mekanizmalarının kanser tanı ve

- tedavisindeki rolü. *Cumhuriyet Med*, 302–310.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.7197/1305-0028.845>
- Desai, N. D. (2006). The Gould-Jacob type of reaction for the synthesis of novel pyrimidopyrrolopyrimidines: A comparison of classical heating vs solvent free microwave irradiation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 43(5), 1343–1348.
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570430530>
- Farat, O. K., Markov, V. I., Varenichenko, S. A., Dotsenko, V. V., & Mazepa, A. V. (2015). The Vilsmeier-Haack formylation of 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones and isomeric 1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-ones: An effective approach to functionalized 2H-/4H-chromenes and tetrahydroacridines. *Tetrahedron*, 71(34), 5554–5561. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.06.069>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., ... Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, 103, 356–387.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
- Forman, D., Bauld, L., Bonanni, B., Brenner, H., Brown, K., Dillner, J., ... Wild, C. P. (2018). Time for a European initiative for research to prevent cancer: A manifesto for Cancer Prevention Europe (CPE). *Journal of Cancer Policy*, 17(July), 15–23.
<https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2018.07.001>
- Godone, R. L. N., Leitão, G. M., Araújo, N. B., Castelletti, C. H. M., Lima-Filho, J. L., & Martins, D. B. G. (2018). Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 106(June), 14–34.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.066>
- Hall, J. H., & Gisler, M. (1976). A Simple Method for Converting Nitriles to Amides. Hydrolysis with Potassium Hydroxide in tert-Butyl Alcohol. *J. Org. Chem*, 41(23), 3769–3770.
- Helfinger, V., & Schröder, K. (2018). Redox control in cancer development and progression. *Molecular Aspects of Medicine*, 63(February), 88–98.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.02.003>
- Irie, T., & Sawa, M. (2018). Recent Progress in Medicinal Chemistry 7-Azaindole : A Versatile Scaffold for Developing Kinase Inhibitors, 66(1), 29–36.
- Kamal, A., Srikanth, P. S., Vishnuvardhan, M. V. P. S., Kumar, G. B., Babu, M. K. S., Hussaini, S. M. A., ... Alarifi, A. (2016). Combretastatin linked 1, 3, 4-oxadiazole conjugates as a Potent Tubulin Polymerization inhibitors. *BIOORGANIC CHEMISTRY*.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.02.007>
- Kandemir, H. (2012). *Synthesis of Novel Bis-indole systems* (Doktora tezi), New South Wales, Avustralya
- Kappe, C. O. (1997). A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis . Support for an N -Acyliminium Ion, 1(6), 7819–7822.
- Kappe, C. O. (2000). Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - A literature survey. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(12), 1043–1052.
[https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(00\)01189-2](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(00)01189-2)
- Karimi, M., Saberi, D., Azizi, K., Arefi, M., & Heydari, A. (2014). Transition-metal-free oxidative amidation of benzyl alcohols with amines catalyzed by NaI: A new method for the synthesis of benzamides Dedicated to the memory of Professor Ahmad Sodagar. *Tetrahedron Letters*, 55(39), 5351–5353. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.07.085>

- Keşan, G., Topaloğlu, B., Özcan, E., Kazan, H. H., Eçik, E. T., Şenkuytu, E., ... Çoşut, B. (2019). Azaindole-BODIPYs: Synthesis, fluorescent recognition of hydrogen sulfate anion and biological evaluation. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 213, 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.01.047>
- Knapinska, A. M., Estrada, C. A., Fields, G. B., & Fields, G. B. (2017). *The Roles of Matrix Metalloproteinases in Pancreatic Cancer. Progress in Molecular Biology and Translational Science* (1st ed., Vol. 148). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.03.004>
- Köylü, H. (2016). Tıbbi fizyoloji klinik anlatımı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi
- Li, J., Subramaniam, K., Smith, D., Qiao, J. X., Li, J. J., Qian-Cutrone, J., ... Chen, B.-C. (2012). AlMe 3 -Promoted Formation of Amides from Acids and Amines. *Organic Letters*, 14(1), 214–217. <https://doi.org/10.1021/ol203007s>
- Li, S. N., Zhai, Q. G., Hu, M. C., & Jiang, Y. C. (2011). Synthesis and crystal structures of two novel complexes with N-[2-(5-bromo-2-hydroxybenzylideneamino)ethyl]-4-methylbenzenesulfonamide as ligand. *Journal of Chemical Crystallography*, 41(1), 12–16. <https://doi.org/10.1007/s10870-010-9825-4>
- Liew, L. P. P., Pearce, A. N., Kaiser, M., & Copp, B. R. (2013). Synthesis and in vitro and in vivo evaluation of antimalarial polyamines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.055>
- Mantilla, T., Carrillo, L., Zamudio-Rivera, L. S., Beltrán, H. I., & Farfán, N. (2001). Synthesis and characterization of new 2-substituted isoindoline derivatives of α -amino acids. *Organic Preparations and Procedures International*, 33(4), 341–349. <https://doi.org/10.1080/00304940109356598>
- Michaud, D. S. (2016). *Pancreatic Cancer. International Encyclopedia of Public Health* (Second Edi, Vol. 5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00322-2>
- Mombelli, P., Witschel, M. C., van Zijl, A. W., Geist, J. G., Rottmann, M., Freymond, C., ... Diederich, F. (2012). Identification of 1,3-diiminoisoindoline carbohydrazides as potential antimalarial candidates. *ChemMedChem*, 7(1), 151–158. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201100441>
- Munir, M. T., Ponce, C., Powell, C. A., Tarafdar, K., Yanagita, T., Choudhury, M., ... Rahman, S. M. (2018). The contribution of cholesterol and epigenetic changes to the pathophysiology of breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 183(April), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.05.001>
- Muñoz, C. R. T., Percino, T. M., Jiménez, E. M., Correa-Basurto, J., & Ferrara, J. G. T. (2013). Partition coefficient determination of a series of isoindolines-2- substituted and its correlation with their antiproliferative activity on HeLa cells. *Medicinal Chemistry Research*, 22(8), 4039–4045. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0399-x>
- Musso, D., Boswell, G., MEhta, N., Soroko, F., & Burchall, C. (1995). Synthesis and Anticonvulsant Activity of a Series of benzamides. *Eur J Med Chem*, 31, 331–334.
- Nair, M., Sandhu, S. S., & Sharma, A. K. (2018). Cancer molecular markers: A guide to cancer detection and management. *Seminars in Cancer Biology*, 52(February), 39–55. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.02.002>
- Narva, S., Chitti, S., Rao, B., Alvala, M., Jain, N., Gowri, V., & Sekhar, C. (2016). Synthesis and biological evaluation of pyrrolo[2,3-b]pyridine analogues as antiproliferative agents and their interaction with calf thymus DNA. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 114, 220–231. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.059>

- Nirvanappa, A. C., Mohan, C. D., Rangappa, S., Ananda, H., Sukhorukov, A. Y., Shanmugam, M. K., ... Rangappa, K. S. (2016). Novel synthetic oxazines target NF- κ B in colon cancer in vitro and inflammatory bowel disease in vivo. *PLoS ONE*, *11*(9), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163209>
- Pereira, N. P., & Corrêa, J. R. (2018). Pancreatic cancer: treatment approaches and trends. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, *4*(6), 30. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.13>
- Pisierchio, A., Will, N., Giles, D. H., Hajredini, F., Dalby, K. N., & Ghose, R. (2019). Solution Structure of the Carboxy-Terminal Tandem Repeat Domain of Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase and Its Role in Substrate Recognition. *Journal of Molecular Biology*, *431*(15), 2700–2717. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.019>
- Polo, E., Morales-Bayuelo, A., Orozco-Ugarriza, M. E., Henao, J. A., Galdámez, A., & Gutierrez, M. (2019). Crystal structure and theoretical studies of 2-bromo-N-(2,4-difluorobenzyl)benzamide; intermediate for the synthesis of phenanthridinone. *Chemical Data Collections*, *21*, 100218. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2019.100218>
- Rice, L. J., & Halbert, C. H. (2017). *Social Networks Across Common Cancer Types: The Evidence, Gaps, and Areas of Potential Impact. Advances in Cancer Research* (1st ed., Vol. 133). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2016.09.002>
- Rovnyak, G. C., Kimball, S. D., Beyer, B., Cucinotta, G., DiMarco, J. D., Gougoutas, J., ... Moreland, S. (1995). Calcium Entry Blockers and Activators: Conformational and Structural Determinants of Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulators. *Journal of Medicinal Chemistry*, *38*(1), 119–129. <https://doi.org/10.1021/jm00001a017>
- Ruchelman, A. L., Man, H. W., Zhang, W., Chen, R., Capone, L., Kang, J., ... Muller, G. W. (2013). Isosteric analogs of lenalidomide and pomalidomide: Synthesis and biological activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *23*(1), 360–365. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.10.071>
- Sepehri, S., Sanchez, H. P., Fassihi, A., & Fassihi, A. (2015). Hantzsch-type dihydropyridines and biginelli-type tetrahydropyrimidines: A review of their chemotherapeutic activities. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *18*(1), 1–52.
- Singh, G., Singh, J., Singh, A., Singh, J., Kumar, M., Gupta, K., & Chhibber, S. (2018). Synthesis, characterization and antibacterial studies of schiff based 1,2,3-triazole bridged silatranes. *Journal of Organometallic Chemistry*, *871*, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.06.024>
- Tatar, G. (2018), *Moleküler modelleme uygulamaları ile ökaryotik uzama faktör 2 kinaz (Eef-2K) enziminin yapı tahmini ve yeni bileşikleri ile bağlanma mekanizmasının aydınlatılması* (Doktora tezi), Gaziantep Üniversitesi
- Tavares, C. D. J., Ferguson, S. B., Giles, D. H., Wang, Q., Rebecca, M., Brien, J. P. O., ... Dalby, K. N. (2014). The Molecular Mechanism of Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase Activation *. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.577148>
- Tekedereli, I., Alpay, S. N., Tavares, C. D. J., Cobanoglu, Z. E., Kaoud, T. S., Sahin, I., ... Ozpolat, B. (2012). Targeted Silencing of Elongation Factor 2 Kinase Suppresses Growth and Sensitizes Tumors to Doxorubicin in an Orthotopic Model of Breast Cancer. *PLoS ONE*, *7*(7), e41171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041171>
- Uddin, M. I., Buck, J. R., Schulte, M. L., Tang, D., Saleh, S. A., Cheung, Y. Y., ... Manning, H. C. (2014). Microwave-assisted, one-pot reaction of 7-azaindoles and aldehydes: A facile route to novel di-7-azaindolylmethanes. *Tetrahedron Letters*, *55*(1), 169–173.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.10.143>

- Veglia, G., & Li, G. (2016). Tunable Liaisons: eEF-2K, CaM, and Calcium. *Structure*, 24(9), 1438–1439. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.08.005>
- Wang, X., Yan, J., Wang, M., Liu, M., Zhang, J., Chen, L., & Xue, W. (2018). Synthesis and three-dimensional quantitative structure-activity relationship study of quinazoline derivatives containing a 1,3,4-oxadiazole moiety as efficient inhibitors against *Xanthomonas axonopodis* pv. citri. *Molecular Diversity*. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9837-0>
- Will, N., Lee, K., Hajredini, F., Giles, D. H., Abzalimov, R. R., Clarkson, M., ... Ghose, R. (2018). Structural Dynamics of the Activation of Elongation Factor 2 Kinase by Ca²⁺ - Calmodulin. *Journal of Molecular Biology*, 430(17), 2802–2821. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.05.033>
- Yang, X., Peng, T., Yang, Y., Li, W., Xiong, J., Zhao, L., & Ding, Z. (2015). Antimicrobial and antioxidant activities of a new benzamide from endophytic *Streptomyces* sp. YIM 67086. *Natural Product Research*, 29(4), 331–335. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.945174>
- Yoo, B. C., Kim, K. H., Woo, S. M., & Myung, J. K. (2017). Clinical multi-omics strategies for the effective cancer management. *Journal of Proteomics*, 188(July 2017), 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.08.010>

ÖZGEÇMİŞ

Tuğçe Nur USLU, 20 Ağustos 1993 yılında İstanbul'un ŞİŞLİ semtinde dünyaya gelmiştir. İlköğretimini Bakırköy Cumhuriyet İlköğretim okulunda, liseyi ise İzzet Ünver Lisesinde okumuştur. 2012-2017 yılları arasında yükseköğrenimini Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Kimya bölümünde yapmıştır. 2017 yılında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Anorganik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başlamıştır.