T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YAPISINDA İNDOL-PİRİMİDİN İÇEREN YENİ HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Berra LUSNA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman

Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA

İkinci Eş Danışman

Doç. Dr. İrem KULU

Temmuz, 2024

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YAPISINDA İNDOL-PİRİMİDİN İÇEREN YENİ HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Berra LUSNA tarafından hazırlanan tez çalışması 10.07.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Doç. Dr. İrem KULU
Gebze Teknik Üniversitesi
İkinci Eş-Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Zuhal TURGUT, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ, Üye
Gebze Teknik Üniversitesi _____

Danışmanım Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Yapısında İndol-Pirimidin İçeren Yeni Heterohalkalı Bileşiklerin Sentezi" başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Berra LUSNA

İmza

Değerli aileme

TEŞEKKÜR

Başta lisans eğitimim olmak üzere yüksek lisans hayatımda da yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyip, bana her türlü imkânı sunan değerli danışanım Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA'ya,

Tez çalışmam boyunca bilgileriyle bana her zaman yardım edip, yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiğim, çalışırken beraber geçirdiğimiz her anın bana çok şeyler kattığına inandığım çok kıymetli eş danışmanım Doç. Dr. İrem KULU'ya,

İhtiyacım olan her anda çalışmamla ilgili benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve engin bilgisi ile bu çalışmanın oluşmasına her zaman destekte bulunan değerli hocam Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a,

Laboratuvarda beraber çalışırken büyük bir zevk aldığım, beni her koşulda destekleyen sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Fatma ALBAYRAK HALAÇ, Beyza HAMUR, İrem KÖSE'ye ve buldukları her fırsatta bize her türlü yardımda bulunan lisans arkadaşlarıma,

Tez çalışmam sırasında, bana göstermiş oldukları özveri, anlayış ve vermiş oldukları büyük destekle her zaman benim yanımda olan çok kıymetli anneciğim Nurten LUSNA, babacığım Ertan LUSNA, ablacığım Kübra LUSNA SORGUN ve abiciğim Caner SORGUN'a,

Lisansüstü eğitim hayatım boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli yol arkadaşım Süleyman Cihan DOĞAN' en içten teşekkürlerimi sunarım.

Berra LUSNA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
KISALTMA LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ viii
TABLO LİSTESİ xi
ÖZET xii
ABSTRACT xiv
1 GİRİŞ 1
1.1 Literatür Özeti……1
1.2 Tezin Amacı…… 3
2 GENEL BİLGİLER 4
2.1 Heterohalkalı Bileşikler…… 4
2.2 5- ve 6-Üyeli Heterohalkalı Bileşikler……...5
2.2.1 Pirazol…… 6
2.2.2 Pirol……9
2.2.3 Pirolidin……12
2.2.4 Piridin……...14
2.2.5 Pirimidin……...16
2.2.6 İndol…… 20
2.3 Heterohalkalı Yapıların Terapötik Etkileri……...26
2.3.1 Antikanser Etki…… 26
2.3.2 Antifungal Etki…… 29
2.3.3 Antiinflamatuar etki……31
2.3.4 Antioksidan etki…….. 32
2.3.5 Antibakteriyel Etki…….. 33
3 MATERYAL VE YÖNTEM 35
3.1 Materyal ve Yöntem……35
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler…… 35
3.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler…….. 36

3.1.3 Susuz THF Hazırlanması……. 36

3.2 Deneysel Çalışma ve Bulgular…… 37

3.2.1 İndol-Pirimidin-Pirazol Türevlerinin Hazırlanması…….38

3.2.2 İndol-Pirimidin-Pirolin Türevlerinin Hazırlanması……. 55

3.2.3 İndol-Pirimidin-3-aminoasetofenon Türevinin Hazırlanması…..63

4 SONUÇ 68

KAYNAKÇA 74

A ÖZ GEÇMİŞ 80

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR 81

KISALTMA LİSTESİ

CDK	Siklin Bağımlı Kinaz
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene
DCM	Diklorometan
DIBAL	Diizobutilalüminyum hidrit
DME	Dimetoksietan
DMF	Dimetilformamid
DNA	Deoksriboz nükleik asit
DPPA	Difenilfosforil azit
EA	Etil asetat
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
Ek	Ekivalent
Et_3N	Trietilamin
$FeCl_3$	Demir (III) klorür
Hz	Hertz
IR	İnfrared spektroskopisi
K_2CO_3	Potasyum karbonat
$LiAlH_4$	Lityum alüminyum hidrür
MeOH	Metanol
MsCl	Metansülfonil klorür
$NaBH_4$	Sodyum bor hidrür
NaH	Sodyum hidrür
n-BuLi	n-Butillityum
NMR	Nükleer manyetik rezonans
pTSA	para-Toluen sülfonik asit
RNA	Reoksriboz nükleik asit
RT	Oda sıcaklığı
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 2021 yılında onkoloji alanında FDA tarafından onaylanan pirimidin halkası içeren küçük moleküller **2**
Şekil 2. 1 Pirazol halkası 6
Şekil 2. 2 Pirazol halkası içeren farmasötik ilaçlar 6
Şekil 2. 3 *N*-alkilasyon reaksiyonu 8
Şekil 2. 4 Halojenlenme reaksiyonu 8
Şekil 2. 5 Nitrolama reaksiyonu 8
Şekil 2. 6 Yükseltgenme reaksiyonu 8
Şekil 2. 7 Pirazol sentezi 9
Şekil 2. 8 Pirol halkası 9
Şekil 2. 9 Hem ve Klorofilin yapısı 9
Şekil 2. 10 Pirolün rezonans yapıları 10
Şekil 2. 11 Pirolün Vilsmeier-Haack reaksiyonu 11
Şekil 2. 12 Paal-Knorr pirol sentezi 11
Şekil 2. 13 Pirolidin halkası 12
Şekil 2. 14 Pirolidinin alkil halojenürlerle reaksiyonu 12
Şekil 2. 15 Pirolidinin alkil halojenürlerle reaksiyonu 13
Şekil 2. 16 Pirolidinin ketonlarla reaksiyonu 13
Şekil 2. 17 Hoffman-Löffmen Frytag reaksiyonu ile pirolidin sentezi 13
Şekil 2. 18 Piridin halkası 14
Şekil 2. 19 Piridinin rezonans yapısı 14
Şekil 2. 20 Piridinin Chichibabin reaksiyonu 15
Şekil 2. 21 Halopiridin türevlerinin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu 16
Şekil 2. 22 Piridinin indirgenme reaksiyonu 16
Şekil 2. 23 Pirimidin halkası 16
Şekil 2. 24 Pirimidinin rezonans yapısı 17
Şekil 2. 25 Pirimidinin 2-kloro-6-lityopiridin ile reaksiyonu 18
Şekil 2. 26 Pirimidinin alkil halojenürlerle reaksiyonu 18
Şekil 2. 27 Pirimidinin nitrolama reaksiyonu 18
Şekil 2. 28 Pirimidinin Pinner kondenzasyonu ile sentezlenmesi 19
Şekil 2. 29 Pirimidinin 1,3-diaminopropan bileşiğinden sentezlenmesi 19
Şekil 2. 30 Pirimidin türevinin Biginelli reaksiyonu ile sentezlenmesi 20
Şekil 2. 31 İndol halkası 20

Şekil 2. 32 İndolün rezonans yapısı 20
Şekil 2. 33 İndolün elektrofilik sübstitüsyon mekanizması 21
Şekil 2. 34 İndolün Michael katılma reaksiyonu 22
Şekil 2. 35 İndolün açilleme reaksiyonu 22
Şekil 2. 36 İndolün N-pozisyonundan alkillenme reaksiyonu 22
Şekil 2. 37 İndolün nitrolama reaksiyonu 22
Şekil 2. 38 İndolün halojenlenme reaksiyonu 23
Şekil 2. 39 Fischer indol sentezi 24
Şekil 2. 40 Bartoli indol sentezi 24
Şekil 2. 41 Larock indol sentezi 25
Şekil 2. 42 Cadogan-Sundberg indol sentezi 25
Şekil 2. 43 Normal ve kanser hücresi 27
Şekil 2. 44 Kumarin türevi bileşikler 27
Şekil 2. 45 Kromeno[4,3-b]pirolo[3,2-h]kinolin-7(1H)-on bileşiği ve türevleri 28
Şekil 2. 46 İbrutinibin yapısı 28
Şekil 2. 47 Afatinibin yapısı 28
Şekil 2. 48 Palbosiklibin yapısı 29
Şekil 2. 49 Osimertinibin yapısı 29
Şekil 2. 50 Dipikolinik asit türevleri 30
Şekil 2. 51 Antifungal aktivite gösteren pirimidin-2-amin türevi bileşikler 30
Şekil 2. 52 İndol 3-asetik asit temelli hidrojeller 31
Şekil 2. 53 Nauclia bitkisinden izole edilen bileşikler 31
Şekil 2. 54 4,6-Diamino-3-siyano-2-metiltiyopiridin türevi bileşikler 32
Şekil 2. 55 Antioksidan etkiye sahip pirazolin türevleri 33
Şekil 2. 56 Benzimidazol türevleri 33
Şekil 2. 57 1,2,3,4-tetrazol türevi bileşikler 34
Şekil 2. 58 Tetrasiklin türevi bileşikler 34
Şekil 3. 1 M1'in sentezi 38
Şekil 3. 2 M2'nin sentezi 39
Şekil 3. 3 M3'ün sentezi 41
Şekil 3. 4 M4'ün sentezi ve M3 bileşiğinin eldesi 42
Şekil 3. 5 M5'in sentezi 44
Şekil 3. 6 M6'nın sentezi 44
Şekil 3. 7 İndol-pirimidin-pirazol türevlerinin sentezi 45
Şekil 3. 8 M1'in ^{1}H NMR Spektrumu 47

Şekil 3. 9 M1'in IR Spektrumu 47
Şekil 3. 10 M2'nin ^{1}H NMR Spektrumu 49
Şekil 3. 11 M2'nin APT Spektrumu 49
Şekil 3. 12 M2'nin IR Spektrumu 50
Şekil 3. 13 M3'ün ^{1}H NMR Spektrumu 51
Şekil 3. 14 M3'ün IR Spektrumu 52
Şekil 3. 15 M6'nın ^{1}H NMR Spektrumu 54
Şekil 3. 16 M6'nın IR Spektrumu 54
Şekil 3. 17 L-pirolin metil ester'in sentezi 55
Şekil 3. 18 M7'in sentezi 55
Şekil 3. 19 M8'in sentezi 56
Şekil 3. 20 İndol – pirimidin – pirolin türevlerinin sentezi 57
Şekil 3. 21 M7'nin ^{1}H NMR Spektrumu 59
Şekil 3. 22 M7'nin IR Spektrumu 59
Şekil 3. 23 M7'nin MALDI Spektrumu 60
Şekil 3. 24 M8'in ^{1}H NMR Spektrumu 61
Şekil 3. 25 M8'in 13C NMR Spektrumu 62
Şekil 3. 26 M8'in IR Spektrumu 62
Şekil 3. 27 M8'in MALDI Spektrumu 63
Şekil 3. 28 M10'un sentezi 63
Şekil 3. 29 M10'un ^{1}H NMR Spektrumu 65
Şekil 3. 30 M10'un ^{13}C NMR Spektrumu 66
Şekil 3. 31 M10'un IR Spektrumu 66
Şekil 3. 32 M10'un MALDI Spektrumu 67
Şekil 4. 1 M1'in yapısı 69
Şekil 4. 2 M2'nin yapısı 69
Şekil 4. 3 M3'ün yapısı 70
Şekil 4. 4 M5'in yapısı 70
Şekil 4. 5 M6'nın yapısı 71
Şekil 4. 6 M7'in yapısı 71
Şekil 4. 7 M8'in yapısı 72
Şekil 4. 8 M10'un yapısı 72

TABLO LİSTESİ

Tablo 3. 1 Deneyde Kullanılan Kimyasallar 35
Tablo 3. 2 M1 sentezi denemeleri 38
Tablo 3. 3 M2 sentezi denemeleri 40
Tablo 3. 4 M3 sentezi denemeleri 42
Tablo 3. 5 M4'ten M3 bileşiğinin sentez denemeleri 43
Tablo 3. 6 M5 sentezi denemeleri 44
Tablo 3. 7 M6 sentezi denemeleri 45
Tablo 3. 8 M7 sentezi denemeleri 56
Tablo 3. 9 M8 sentezi denemeleri 57
Tablo 3. 10 M10 sentezi denemeleri 64

ÖZET

Yapısında İndol-Pirimidin İçeren Yeni Heterohalkalı Bileşiklerin Sentezi

Berra LUSNA

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA

İkinci Eş Danışman: Doç. Dr. İrem KULU

İlaç keşfinin amacı, hastalıkların tedavisinde ve bu tedavide kullanılan önemli tıbbi ihtiyaçları karşılama potansiyeline sahip yeni farmasötik maddeleri bulup, bunları geliştirmektir. Temel özelliği kontrolsüz hücre bölünmesi olan kanser, dünya çapında en ölümcül hastalıklardan biridir. Her geçen gün artan vaka sayıları ve kullanılan ilaçlara karşı oluşan dirençler, kemoterapi, radyoterapi gibi varolan tedavi yöntemlerinin sürekli iyileştirilmesi gerçeğini ortaya koymaktadır. Bu sebepledir ki sürekli daha seçici, daha az toksik ve gelişmiş farmokokinetik özelliklere sahip moleküllere ihtiyaç duyulmaktadır.

Heterosiklik organik bileşikler gösterdikleri yüksek biyolojik aktivite sebebiyle ilaç endüstrisinde özellikle onkoloji alanında önemli bir yere sahiptirler. Günümüzde heterosiklik bileşikler, farklı farmakolojik özelliklere sahip yeni ilaçların tasarımında kilit rol oynayan yapıların başında gelirler. Antikanser ilaç tasarımındaki yaygınlıkları kısmen doğada son derece yaygın olmalarına bağlanabilir; çok sayıda hücresel süreç ve mekanizma onlarla etkileşime girme yeteneğini geliştirmiştir. Ayrıca bu halkaların ek sübstitüentlerle modifiye

edilebilmesinin göreceli kolaylığı, geniş bir kimyasal alanı kapsamalarına olanak tanıyarak onları antikanser ilaç geliştirme için mükemmel başlangıç noktaları haline getirmektedir.

Yapısında azot içeren heterosiklik bileşikler, antikanser ilaç tasarımında özel bir öneme sahiptirler ve günümüzde halihazırda bilinen ve biyolojik aktivite gösteren birçok ilaç molekülünün yapısında azot içeren heterosiklik bileşikler bulunmaktadır. Pirimidin, indol ve bunların türevleri, içermiş oldukları çeşitli biyolojik ve farmakolojik özellikleri nedeniyle sentetik organik kimyacılar ve farmasötik kimyacılar tarafından büyük ilgi görmektedir. Örneğin yapısında bu grubu içeren ibrutinib ve osimertinib molekülleri kanser tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadırlar. Bu tez çalışmasının amacı, ilaç keşfi çalışmaları kapsamında, indol-pirimidin halka sistemine farklı fonksiyonel gruplar yerleştirerek, ileri modifikasyonlar yapmaya uygun ve biyolojik aktivite gösterebileceği düşünülen yeni hibrit çekirdek yapıların sentezlenmesidir.

Anahtar Kelimeler: İlaç keşfi, indol, pirimidin, antikanser, heterosiklik bileşikler.

ABSTRACT

Design And Synthesis of New Indole-Pyrimidine Heterocyclic Compounds

Berra LUSNA

Department of Chemistry

Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA

Co-supervisor: Assoc. Prof. Dr. İrem KULU

The aim of drug discovery is to find and develop new pharmaceutical substances that have the potential to meet important medical needs in the treatment and management of diseases. Cancer, whose main characteristic is uncontrolled cell division, is one of the deadliest diseases worldwide. The ever-increasing number of cases and the emerging resistance to the drugs used in the treatment of cancer necessitates the continuous improvement of existing treatment modalities such as chemotherapy and radiotherapy. For this reason, there is a constant need for molecules that are more selective, less toxic and have improved pharmacokinetic properties.

Heterocyclic organic compounds have an important place in the pharmaceutical industry, especially in the field of oncology, due to their high biological activity. Today, heterocyclic compounds are one of the key structures in the design of new drugs with different pharmacological properties. Their prevalence in anticancer drug design can be partly attributed to the fact that they are extremely common in nature; numerous cellular processes and mechanisms have developed the ability to interact with them. Furthermore, the relative ease with which these rings can be

modified with additional substituents allows them to cover a broad chemical space, making them excellent starting points for anticancer drug development.

Nitrogen-containing heterocyclic compounds are of special importance in anticancer drug design and are present in the structure of many drug molecules that are currently known and show biological activity. Pyrimidines, indoles and their derivatives are of great interest to synthetic organic chemists and pharmaceutical chemists due to their various biological and pharmacological properties. For example, ibrutinib and osimertinib molecules containing this group are effectively used in cancer treatment. The aim of this thesis is to synthesize new hybrid core structures suitable for further modifications by inserting different functional groups into the indole-pyrimidine ring system within the scope of drug discovery studies and thought to show biological activity.

Keywords: Anticancer, drug design, indole, heterocyclic compounds, pyrimidine.

1
GİRİŞ

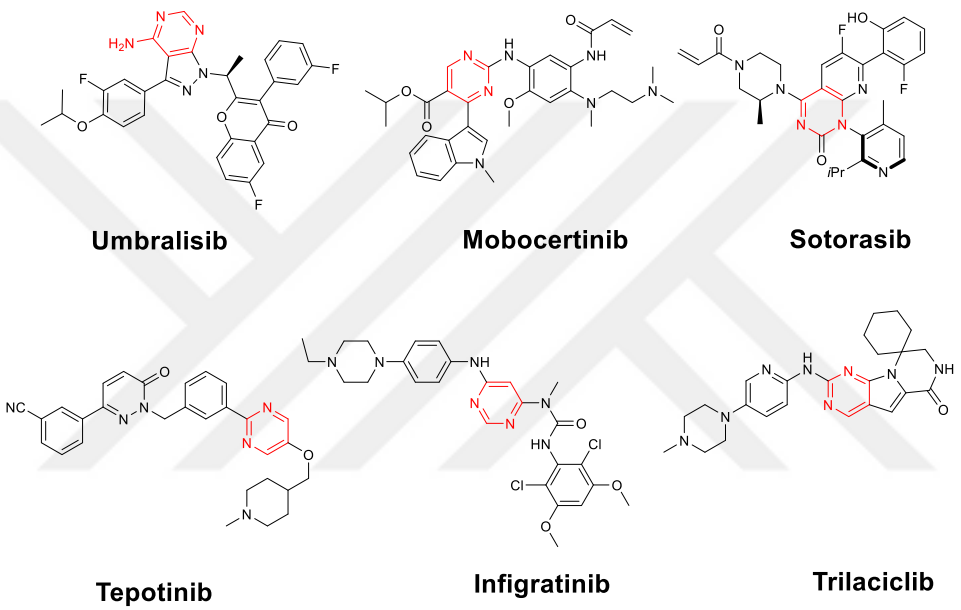
1.1 Literatür Özeti

Heterohalkalı bileşiklerin ilaç sektöründen malzeme bilimine kadar birçok alanda uygulamaları mevcuttur. Heterohalkalı bileşikler pek çok amaç için uygulanabilir olduklarından dolayı sentetik organik kimyacılar tarafından oldukça büyük bir öneme sahiptirler. Özellikle yapısında azot atomu içeren heterohalkalı bileşikler ilaç sektöründe büyük bir rol oynamaktadır. Bu tez çalışmasında yapısında azot atomu içeren heterohalkalı moleküllerden yola çıkarak literatürde yer almayan yeni bileşiklerin sentezi üzerine çalışılmıştır.

İndol, pirimidin, piridin, pirazol ve pirolin halkaları yapısında azot atomu içeren önemli heterohalka yapılarındandırlar ve birçok ilacın yapısında bu bileşiklere rastlamak mümkündür. İndol, beş üyeli bir pirol halkasına kaynaşmış altı üyeli bir benzen halkasından oluşan ve C_8H_7N formülüne sahip aromatik bir heterohalkalı organik bileşiktir. İndol, elektronca zengin bir bileşik olduğundan ve 3 pozisyonundaki yüksek elektron zenginliğinden dolayı kolaylıkla elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu verir. Elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonları vermesinden dolayı pek çok heterohalkalı yapının sentezinde temel molekül rolü göstermektedir. İndol, göstermiş olduğu bu özelliğinden dolayı sentetik kimyada büyük bir öneme sahiptir. Ayrıca indol, biyolojik aktivite için gerekli olan yapısal elemanları içeren çok yönlü bir heterohalkalı bileşik olmasından dolayı farklı etki mekanizmaları sahiptir. Bu etki mekanizmaları çok çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterebilir. Son yıllarda yapılan araştırmalar doğrultusunda çeşitli indol analoglarının antikanser, antibakteriyel, antimikrobiyal, antitüberküloz, antiviral, antidiyabetik gibi pek çok farmakolojik aktivite gösterebileceği doğrulanmıştır [1].

Pirimidin, yapısında iki tane azot atomu içeren altı üyeli heterosiklik aromatik bir bileşiktir. Pirimidin halkası, doğal olarak DNA ve RNA'nın temel bileşenlerinden olduğu gibi biyolojik aktivite gösteren birçok ilacın yapısında da bulunur. Pirimidin halkası, elektrofilik aromatik sübstitüsyon gibi çeşitli kimyasal reaksiyonlara

katılabilir. Örneğin, yapısında pirimidin bazı içeren DNA, deaminasyon gibi elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına uğrayabilir. Pirimidinin çeşitli kimyasal reaksiyonlara göstermiş olduğu yatkınlığından ve gösterdiği aktiviteden dolayı ilaç keşfi açısından tercih edilen ve kilit rol oynayan bir moleküldür. Geniş biyolojik potansiyele sahip olan pirimidin ve pirimidin türevleri antiviral ve antikanser ilaçlarda sıklıkla kullanılmaktadır [1,2]. 2021 yılında onkoloji alanında FDA tarafından onaylanan küçük moleküllerin hepsinin yapısında birçok heterosiklik halka bulunmakla birlikte %70'inin yapısında pirimidin halkası bulunmaktadır [2].



Şekil 1.1 2021 yılında onkoloji alanında FDA tarafından onaylanan pirimidin halkası içeren küçük moleküller

Biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezi, yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesi için oldukça önemlidir. Literatüre bakıldığında yapısında azot içeren heterohalkalı bileşiklerin çok çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu doğrultuda indol ve pirimidin halkaları seçilerek biyolojik aktivite potansiyeli yüksek olacağını öngördüğümüz, ileri modifikasyonların yapılabileceği, yeni çekirdek yapıların sentezleri üzerine çalışılmıştır.

1.2 Tezin Amacı

Heterosiklik bileşikler, enzimler, nükleik asitler ve reseptörler gibi çeşitli biyolojik hedeflere karşı etkili oldukları için sentetik organik kimyacılar ve farmasötik kimyacılar tarafından potansiyel ilaç adayları olarak incelenirler. Bu yapılar içermiş oldukları çeşitlilikten dolayı gösterebilecekleri farklı biyolojik hedeflere karşı pek çok yeni bileşiğin sentezlenmesinde rol oynamaktadır. Yeni ilaç keşfinde önemli bir rolü olan bu bileşikler ticari olarak mevcut olan birçok ilacın yapısında kilit bir rol oynarlar. Heterosiklik bileşiklerin biyolojik aktiviteleri, günümüzde ilaç endüstrisinde yeni ilaçların keşfinde ve geliştirilmesinde önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Bu tez çalışması, indolün 3-pozisyonundan 2,4-dikloropirimidin ile birleşmesiyle başlayıp, sentezlenen ana yapıya farklı 5-ve 6 üyeli heterohalkaları takarak yapının türevlendirilmesi üzerine planlanmıştır. Bu tez çalışması bilinen kimyasal yöntemler uygulanarak, literatürde yer almayan yeni heterohalkalı **çekirdek yapıların** sentezlenmesine yöneliktir. Çalışmada elde edilen ana molekülden yola çıkarak sentezlenen yeni moleküllerin çeşitli pozisyonlardan fonksiyonellendirmeye uygun olması medisinal kimya bilimi açısından önem teşkil etmektedir.

Bu tez çalışmasında, sentezlenen indol – pirimidin ana iskelet yapısı pirazol, pirolidin ve benzen halkaları ile kaynaştırılmış ve yeni çekirdek yapılar elde edilmiştir. Bu halkalar üzerinde bulunan fonksiyonel gruplar üzerinden de çeşitli modifikasyonlar yapılarak farklı fonksiyonel gruplar içeren yeni moleküller sentezlenmiştir. Sentezlenen moleküllerin biyolojik aktivite potansiyellerinin yüksek olacağı düşünülerek, yeni ilaç keşfine yönelik çalışmalarda ön çalışma için önemli bilgiler sağlanması amaçlanmıştır.

2
GENEL BİLGİLER

2.1 Heterohalkalı Bileşikler

Yapısında en az bir tane heteroatom içeren bileşiklere heterohalkalı bileşik denir. Heterohalkalı bileşikler, yapılarında içerdikleri heteroatomlar sayesinde yapısında sadece karbon içeren bileşik gruplarından daha farklı kimyasal ve fiziksel özellikler gösterirler. Göstermiş oldukları bu özelliklerinden dolayı heterohalkalı bileşikler beşeri ve zirai ilaç sentezinde büyük öneme sahiptirler. Heterohalkalı bileşikler, antikanser, antidepresan, antimalaryal, antimikrobiyal, antidiyabetik gibi farklı biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı birçok ilacın yapısında, doğal ürünlerde, vitaminlerde, herbisit ve pestitlerin yapısında bulunurlar.

Heterohalkalı bileşikler doğal olarak oluşan birçok molekülün yapısında bulunduğu gibi aynı zamanda çeşitli biyolojik süreçlerde de önemli bir rol oynar. *N*-heterohalkalı bileşikler, genetik kodun taşınmasında görevli olan ve DNA ile RNA'nın yapısında bulunan adenin, guanin, sitozin, timin ve urasil gibi temel nükleik asitlerin yapısında da bulunurlar. Pek çok hormonun yapısında da çeşitli heterohalkalı bileşikleri görmek mümkündür. Örneğin ruh halinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan serotonin ve uyku düzeninde önemli bir role sahip olan melatonin hormonları yapılarında indol halkasını içerirler. Ayrıca bu bileşikler bazı aminoasitlerin yapısında da bulunabilir. Örneğin histidin aminoasidi yapısında imidazol halkasını içerirken, triptofan aminoasidi yapısında indol halkasını içerir [3].

Heterohalkalı bileşikler göstermiş oldukları biyolojik aktivite özelliklerinden dolayı ilaç kimyasında yeni aktif bileşiklerin sentezlenmesinde önemli bir role sahiptir. Pek çok yaygın hastalığın tedavisinde uygulaması olan heterohalkalı bileşiklerden indol türevlerinin antimikrobiyal herbisitler, antiinflamatuar ajanlar olarak, pirimidin türevlerinin antibakteriyel, antiviral ve antifungal olarak aktivite gösterdikleri bilinmektedir [3,4].

Günümüzde bilinen birçok heterohalkalı ilaç etken bileşik doğal kaynaklardan elde edilmiştir. Doğal kaynaklardan izole edilen bu bileşikler yapılan çalışmalar

sonucunda yapıları karakterize edilmiş ve akabinde basitleştirilerek sentetik olarak elde edilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda biyolojik olarak aktivite gösteren kimyasalların %85'ten fazlası heterohalkalı bileşik içerir [4].

2.2 5- ve 6-Üyeli Heterohalkalı Bileşikler

Biyolojik sistemlerde önemli rol ve fonksiyonlara sahip 5- ve 6- üyeli heterohalkalı bileşikler ilaç hammadesi olarak kullanılabilmeleri, sentezlerinin kolay olması ve farklı reaksiyonları verebilmeleri nedeniyle en önemli heterohalkalı yapılardandırlar. Halka yapılarına dahil olan azot, oksijen ve kükürt en yaygın heteroatomlardır. Halkaya azot, oksijen ve kükürt gibi heteroatomların dahil edilmesi, bileşiğin polarizasyonunu ve çoklu hedef-inhibitör etkileşimi potansiyelini arttırır. Bilinen pek çok antibiyotik, vitamin ve hormon moleküllerinin yapısında en az bir azot atomu bulunmaktadır. İlaç kimyası, bu heterohalkaları kullanarak günümüzde pek çok yeni halka sistemini geliştirmiş ve literatüre yeni heterohalkalı sistemler olarak kazandırmıştır [5].

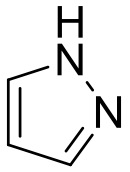
İlaç kimyasında büyük bir öneme sahip olan beş ve altı üyeli heterosiklik bileşikler, özgün fizikokimyasal özelliklere ve biyolojik etkilere sahiptir. Bu sebeple bilinen birçok ilacın ana yapı taşını oluştururlar. Heteroaromatik halkalar, metabolik stabilite, çözünürlük ve biyoyararlanabilirlik gibi temel özellikleri artırabilme kapasiteleri nedeniyle de farmasötik kimyadaki hayati önemlerini korumaktadırlar [5].

Yapısında azot içeren beş üyeli heterosiklik yapı iskeleleri olarak bilinen pirazol, imidazol, oksadiazol, pirazolin, triazol, tiyadiazol, ve pirolidin farmasötik kimyada önemli farmakoforlardır. Örneğin, yapısında pirazol halkası bulunduran fenilbutazon bileşiği, iltihaplı eklem hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. Fenilbutazon bileşiğinin yapısında yer alan pirazol halkası bileşiğe antiinflamatuar etkisinde bulunur [6].

Pirimidin, piridin, piridazin yapısında azot içeren altı üyeli heterohalkalı bileşiklere örnektir. İlaç kimyasında, yapısında 6 üyeli heterosiklik bileşik içeren pek çok bileşik ilaç hammadesi olarak kullanıldığından bu sınıf büyük bir öneme sahiptir.

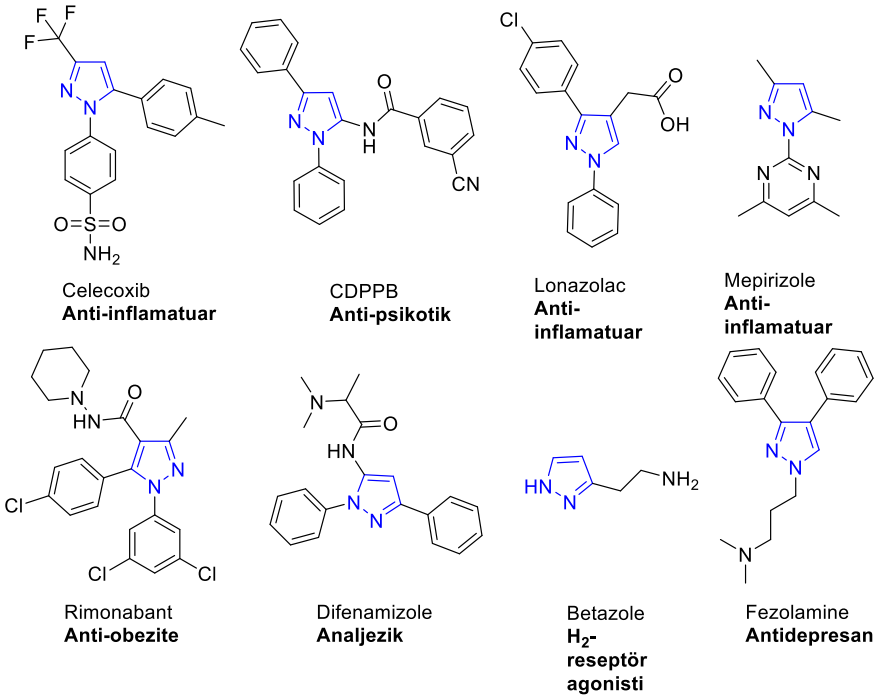
Örneğin, yapısında piridin halkası içeren antipsikotik ilaçlar sinir sistemi üzerinde etki ederek şizofreni ve benzeri psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılır [7].

2.2.1 Pirazol



Şekil 2. 1 Pirazol halkası

Birbirine komşu 2 azot atomu içeren ve bitişik çift bağa sahip olan 5 üyeli halka sistemine pirazol denir. Pirazol, $C_3H_3N_2H$ formülüne sahip azol türevlerinden biri olan aromatik bir halkadır. Pirazol ve bitişik halka sistemleri, biyolojik faaliyetlere sahip olmaları nedeniyle ilaç keşfi alanında farklı uygulamalarda yerini almıştır. Örneğin, pirazol türevi olan selekoksib antiinflamatuar etkiye sahiptir. Zaleplon ise yapısında pirazol halkasını içeren ve uykusuzluğu tedavi etmek için kullanılan bir sakinleştiricidir [8]. Pirazollerin terapötik değeri, daha etkili farmakolojik özelliklere sahip yeni türevlerinin sentezini teşvik etmiş ve onları araştırmacılar arasında ilgi çekici bir yapı haline getirmiştir [8,9].



Şekil 2. 2 Pirazol halkası içeren farmasötik ilaçlar

Pirazol türevi olarak bilinen azopirazolonlar özellikle tekstil endüstrisinde geniş kullanım alanlarına sahiptir. Azopirazolonlar, pamuk, ipek ve yünlerin boyanması için kullanılan kumaş boyaları olarak bilinmektedir. Ayrıca pirazollerin kauçuk teknolojisinde de açık renkli kauçuklar için yaşlanma karşıtı ajanlar olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bunların yanı sıra, pirozoller fotoğrafçılıkta da bağlayıcılar, hassaslaştırıcılar, süper hassaslaştırıcılar, ve ren filtreleri olarak kullanılmaktadırlar [9].

Pirazol halkasının elektron yoğunluğu hesaplanmış ve maksimum elektron yoğunluğuna sahip olan karbonun C4 olduğu ve bu karbonun elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına eğilimli olduğu ortaya çıkmıştır. Bunun aksine zayıf elektron yoğunluğuna sahip olan C3 ve C5 pozisyonlarının ise nükleofilik saldırıya duyarlı olacağı ortaya çıkmıştır [10].

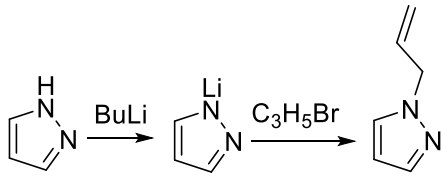
Pirazol çekirdeğinin sahip olduğu yüksek terapötik etkisinden dolayı bu çekirdek üzerinde birçok modifikasyon denenmiştir. Bunun sonucunda yapılan çalışmalar pirazol çekirdeğinin ağrı, kanser, iltihaplanma, tüberküloz tedavisinde kullanılmak için temel görev gören çeşitli bileşikler sentezlenmiştir. Klinik olarak yapılan çalışmalar yapısında pirazol halkası içeren antipirrin bileşiğinin analjezik, aminoprin bileşiğinin anti inflamatuar, sülfinpirozin bileşiğinin kronik gut üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. [11,12,13]

2.2.1.1 Pirazolün Vermiş Olduğu Reaksiyonlar

Pirazol halkasının yapısında bulunan azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti halkadaki mezomeriye katılarak halkayı aromatikleştirir. Halkada meydana gelen mezomeri, halkadaki elektron yoğunluğunu arttırdığı için pirazol halkası elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını kolaylıkla verir. Maksimum elektron yoğunluğuna sahip olan karbon C4 üzerinden kolaylıkla nitrolama, sülfolama yapılabilir. Bu durumun aksine C3 ve C5 pozisyonlarındaki zayıf elektron yoğunluğundan dolayı pirazol halkası bu pozisyonlarda nükleofilik saldırıya uğrayabilir [9].

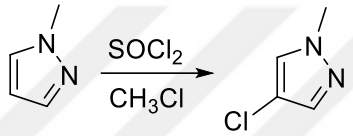
Ayrıca N1 azotu üzerinde bulunan proton güçlü bir baz yardımıyla kopartılarak güçlü bir nükleofilik özellik gösterebilir. Böylece yapı N1 azot atomu üzerinden bir

elektrofille kolaylıkla reaksiyona girebilir. N1 azot atomu üzerinden kolaylıkla alkillenerek N-alkilpirazoller meydana gelir [14].



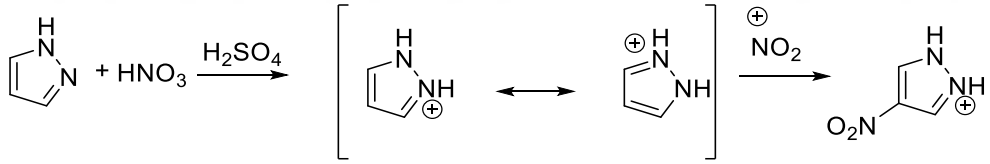
Şekil 2. 3 *N*-alkilasyon reaksiyonu

Pirazoller elektonca zengin olan C4 pozisyonundan bir halojenle reaksiyon verebilir. Örneğin, asetik asit ya da kloroform varlığında $SOCl_2$ ya da Cl_2 kullanılarak pirazoller klorlanabilir [14].



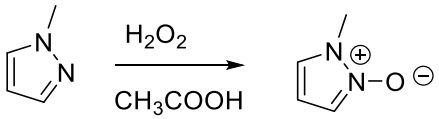
Şekil 2. 4 Halojenlenme reaksiyonu

Derişik sülfirik asit ve nitrik asitin bulunduğu ortamda pirazoller C4 konumundan nitrolama reaksiyonu verir [14].



Şekil 2. 5 Nitrolama reaksiyonu

Yükseltgenmeye karşı duyarlı olan pirazol halkaları peroksitlerle pirazol 2-oksit haline dönüşebilirler [14].

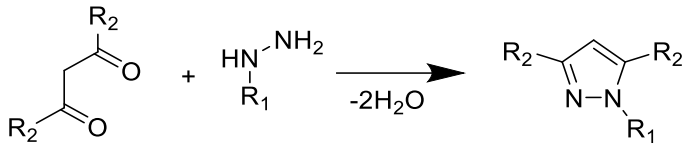


Şekil 2. 6 Yükseltgenme reaksiyonu

2.2.1.2 Pirazol Halkasının Sentez Yöntemleri

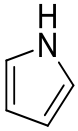
Pirazol ve türevlerinin bilinen en yaygın sentez yöntemi, mono sübstitüe hidrazin ya da hidrazin ile β-diketon arasında bir asit varlığında gerçekleşen reaksiyondur.

1,3-dikarbonil bileşikleri, aril veya alkil hidrazinler ile siklokondenzasyona uğrayarak pirazol türevlerini meydana getirirler [15].



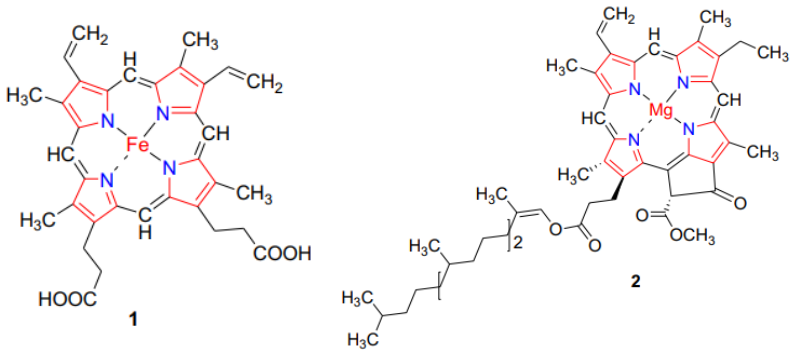
Şekil 2. 7 Pirazol sentezi

2.2.2 Pirol



Şekil 2. 8 Pirol halkası

Pirol, moleküler formülü C_4H_5N olan, beş üyeli bir halkaya sahip aromatik bir bileşiktir. Azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftinin halkada delokalize olmasından dolayı ve düzlemsel bir yapıya sahip olmasından pirol aromatik bir özellik gösterir. Heterosiklik bileşiklerden birisi olan pirol, doğal olarak oluşmaz fakat analogları ko-faktörlerde, B-12 vitamininde ve sagra pigmentleri gibi doğal ürünlerin yapısında bulunur. Hem **(1)** ve klorofil **(2)** gibi doğal metal komplekslerinde dört pirol halkası, porfirin oluşturmak üzere birleşir ve bu oluşan yapı, sırasıyla demir ve magnezyum ile etkileşerek özgün metal komplekslerini meydana getirir [16].



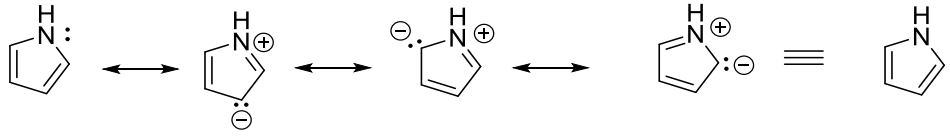
Şekil 2. 9 Hem ve Klorofilin yapısı

Piroller, C2 ve C5 pozisyonlarında maksimum elektron yoğunluğun sahip oldukları için bu pozisyonlarda elektrofillerle tepkimeye girer. Pirol halkası diğer amin çeşitleriyle karşılaştırıldığı zaman pK_b değeri ile 13.6 zayıf bazik özelllik gösterir. Bunun sebebi azot atomu üzerinde bulunan elektronlar aromatik sistemin bir parçası olduklarından dolayı halkada delokalize halde olmalarıdır. Diğer taraftan pirolün indirgenmiş hali olan ve 2.73 pK_b değerine sahip pirolidin halkası, güçlü bir bazdır. Bu sistemde elektron delokalizasyonu söz konusu olmadığından, elektronlar azot atomu üzerinde lokalize olmuşlardır.

Yapısında azot içeren 5-üyeli heterosiklik bileşiklerin potansiyel terapötik özellik gösterdikleri bilinmektedir. Bilinen birçok tıbbi ilacın yapısında pirol ve pirolidine rastlamak mümkündür. Pirol ve türevleri antikanser, antienflamatuvar, antiviral ve antitüberküloz etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Örneğin, tolmetin yapısında pirol içeren, steroidal olmayan ve romatoid tedavisinde kullanılan antienflamatuvar etkiye sahip olan bir bileşiktir [16].

2.2.2.1 Pirol Halkasının Vermiş Olduğu Reaksiyonlar

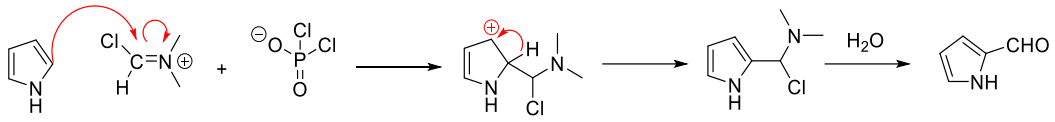
Pirol halkasının yapısında bulunan 6 π-elektronu beş atom üzerinde dağıldığından benzen ile kıyas yapıldığında yapısı elektronca daha zengindir. Bu sebeple benzen ile kıyas yapıldığında elektronca daha zengin olmasından dolayı benzene göre elektrofillerle daha hızlı reaksiyona girerler. Pirol halkası kolaylıkla elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonu verir. Pirol halkasının ara ürününün rezonans yapısına bakıldığında anlaşılacağı gibi C2 atomu elektronca daha zengindir. Rezonans yapısına bakıldığında oluşan (+) pozitif yük üç farklı atom üzerine dağılarak daha kararlı bir ara ürünü meydana getirmektedir.



Şekil 2. 10 Pirolün rezonans yapıları

Fosforil klorür ve dimetilformamit ile vermiş olduğu Vilsmeier-Haack reaksiyonu pirolün bilinen en yaygın reaksiyonudur. Bu reaksiyonda beklenildiği gibi sübstitüsyon C2 karbonunda gerçekleşir. Öncelikle fosforil klorür DMF ile reaksiyona girerek 'Vilsmeier reaktifi' olarak bilinen iminyum tuzunu oluşturur.

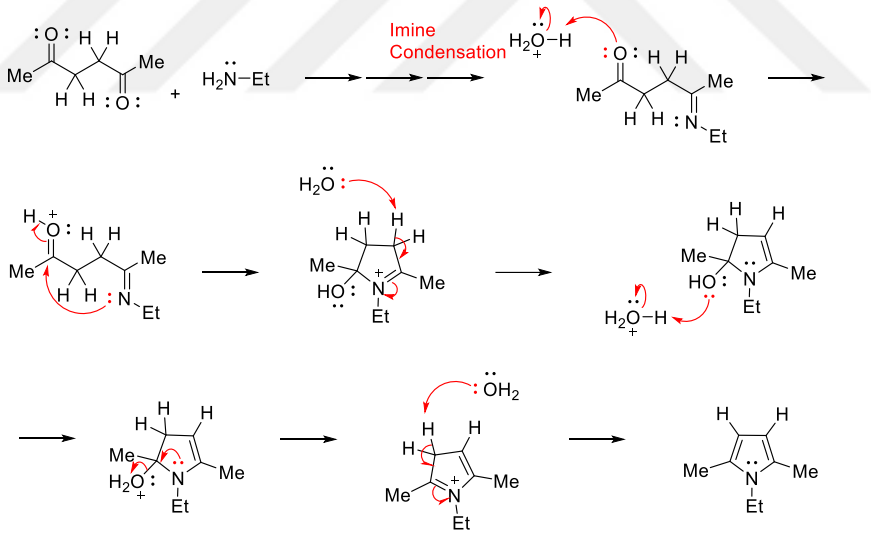
Daha sonra elektronca zengin hale gelen aromat iminyum tuzuna saldırır. Meydana gelen ara üründen bir protonun uzaklaşması sonucunda yapının aromatikliği geri kazanılır [17,18].



Şekil 2. 11 Pirolün Vilsmeier-Haack reaksiyonu

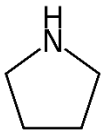
2.2.2.2 Pirol Halkasının Sentez Yöntemleri

Pirol halkasının sentetik olarak elde edilmesi için bilinen en yaygın yöntem Paal Knorr pirol sentezidir. Bu yöntem α-aminoketonun elektron çeken bir grup ile reaksiyonu sonucunda pirol halkası elde edilir. Oda sıcaklığında ilerleyen reaksiyon için çinko ya da asetik asit katalizör olarak kullanılır. Öncelikle, amin ve keton kondenzsasyonu sonucu imin oluşur. Daha sonra bu iminin bir enaminine tautomerleşmesi sonucunda bir siklizasyon meydana gelir ve suyun eliminasyonu ile pirol halkası sentezlenmiş olur [19].



Şekil 2. 12 Paal-Knorr pirol sentezi

2.2.3 Pirolidin



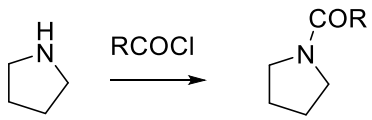
Şekil 2. 13 Pirolidin halkası

Pirolidin, $(CH_2)_4NH$ formülüne sahip, tetrahidropirol olarak da bilinen organik bir bileşiktir. Doymuş heterohalkalı bileşik sınıfında yer alan pirolidin siklik bir sekonder amindir. pK_b değeri 2.73 olan bu yapı güçlü bir baz olarak bilinmektedir. Doğal olarak ve mikroorganizmalardan türetilen pirolidin analogları, çeşitli biyolojik etkiler sergileyen önemli bileşiklerdir. Pirolidin ve onun türevleri, hem doğal kaynaklarda bulunan hem de sentetik olarak üretilen birçok ilacın temel yapısını oluşturur. Aynı zamanda, pirolidin halkası, doğal alkaloidler arasında yer alan nikotin ve higrin gibi maddelerin kimyasal yapısının temel bir bileşeni olarak karşımıza çıkar. Bunların yanı sıra, prolin ve hidroksiprolin olarak bilinen aminoasitler yapısal anlamda pirolidin türevleridir [20].

Pirolidin türevleri, göstermiş oldukları antibakteriyel, antifungal, antienflamatuvar ve antikanser etkilerinden dolayı genellikle ilaç endüstrisinde kullanılan bileşiklerdendir. Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ve yapısında pirolidin halkası içeren prosiklidin bileşiği antikolinerjik aktivite gösteren bir bileşiktir [17].

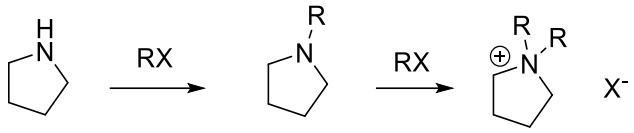
2.2.3.1 Pirolidin Halkasının Vermiş Olduğu Reaksiyonlar

Pirolidin halkası iyi nükleofilik özellik gösterdiğinden dolayı alkil halojenürler ve açil halojenürler gibi farklı elektrofillerle kolaylıkla elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonu verebilir [20].



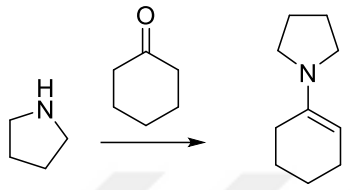
Şekil 2. 14 Pirolidinin alkil halojenürlerle reaksiyonu

N-alkilpirolidinin ayrıca alkil halojenürlerle reaksiyonu sonucu kuvarterner tuzlar meydana gelir [20].



Şekil 2. 15 Pirolidinin alkil halojenürlerle reaksiyonu

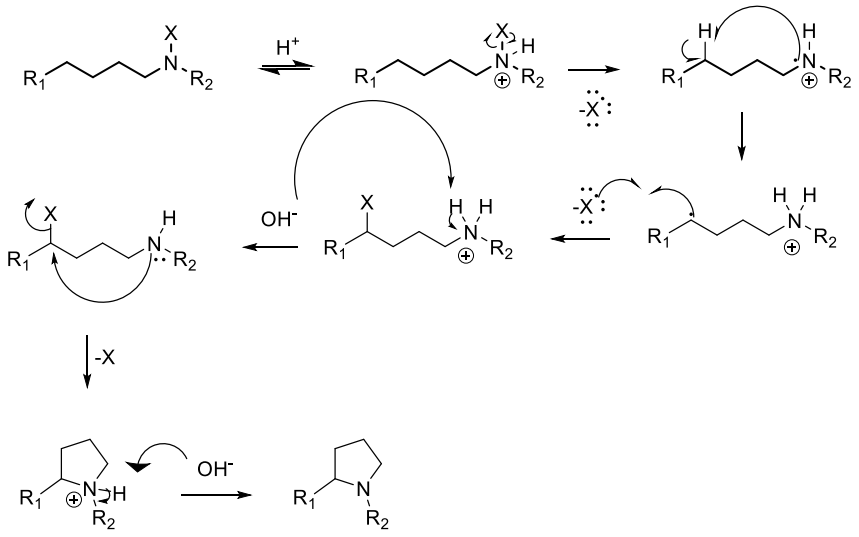
Pirolidin halkası, daha karmaşık organik yapıların sentezinde yapı taşı olarak kullanılır. Örneğin, enaminlerin oluşumunda aldehit ve ketonları nükleofilik sübstitüsyon için aktive eder [20].



Şekil 2. 16 Pirolidinin ketonlarla reaksiyonu

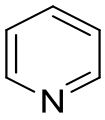
2.2.3.2 Pirolidin Halkasının Sentez Yöntemleri

Hoffman-Löffler-Frytag reaksiyonu pirolidin halkasının elde edilmesi için kullanılan yaygın yöntemlerden biridir. Bu yönteme göre, N-halojenlenmiş bir aminin sülfürik asit veya TFA gibi güçlü bir asit varlığında fotokimyasal ya da termal olarak bozunması olayıdır. Reaksiyon, radikal merkezli azot atomuna molekül içi hidrojen atomunun transferiyle başlar ve siklizasyon gerçekleşerek pirolidin halkası elde edilir [20].



Şekil 2. 17 Hoffman-Löffmen Frytag reaksiyonu ile pirolidin sentezi

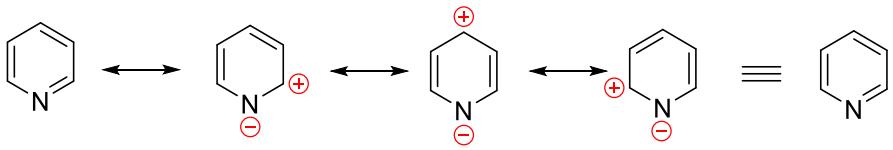
2.2.4 Piridin



Şekil 2. 18 Piridin halkası

Yapısal olarak benzene benzeyen fakat yapısında bir adet N atomu içeren, C_5H_5N kapalı formülüne sahip heterohalkalı bileşiğe piridin denir. Piridin halkasında bulunan azot atomunun negatif indüktif (-I) ve negatif mezomerik (-M) etkisinden dolayı elektron yoğunluğu benzenin aksine halka üzerinde eşit dağılmadığından, piridin bir dipol momente sahiptir (μ = 2.2 D). Piridinin yapısında bulunan 6π elektronu halka üzerinde delokalize haldedir. Azot üzerinde bulunan serbest elektronlar yapı gereği halkanın dışında ve halka ile aynı düzlemde bulunurlar. Bağ yapmayan serbest elektronlar bulunduğu düzleme dik olduğundan bu elektronlar geometrik olarak engelli hale gelip aromatik sisteme katılamazlar [21].

Piridin halkasının yapısında bulunan azot atomunun negatif indüktif ve mezomerik etkisinden dolayı halkada bulunan elektronları çekmek isteyeceğinden yapı elektronca fakir bir hale gelmektedir. Piridinin rezonans yapısına bakıldığında, C2 (C6) ve C4 karbonlarında özellikle mezomerik etki daha belirgindir. Bu da piridinin C2 (C6) ve C4 pozisyonlarından nükleofilik saldırılara açıktır. Çünkü nükleofiller, C2 (C6) ve C4 konumundaki karbonlara bağlandığı zaman daha kararlı ara ürünleri meydana getirirler [21].



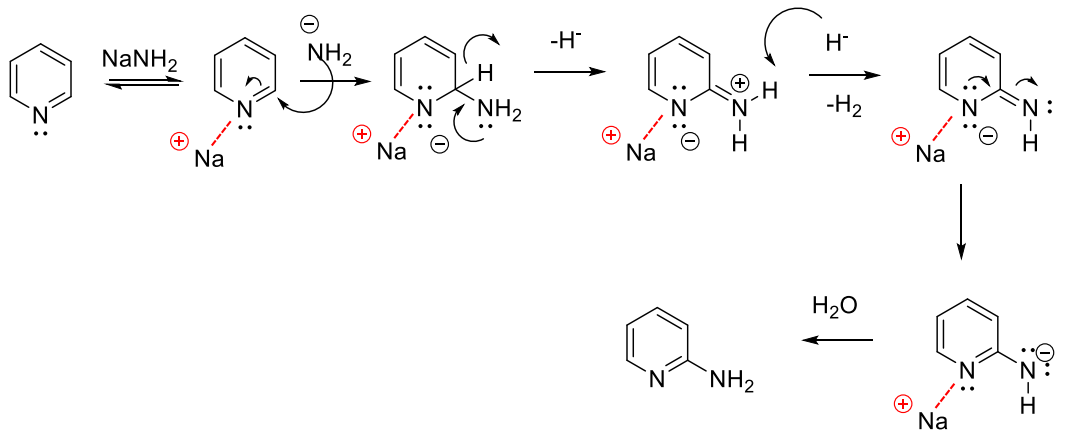
Şekil 2. 19 Piridinin rezonans yapısı

Piridin ve türevleri, günlük hayatta pek çok farklı sektörde yaygın olarak kullanılır. Örneğin, elektronik endüstrisinde yarı iletkenlerin üretiminde, tarımda bitki hastalıklarıyla mücadele etmek amacıyla pestisit ve herbisit üretiminde, tekstil ve deri endüstrisinde renklendirici olarak, ilaç endüstrisinde antipsikotik ilaçlardan antimalaryal ilaçlara kadar pek çok çeşitli terapötik ilaçlarda kullanılmaktadır [22].

2.2.4.1 Piridin Halkasının Vermiş Olduğu Reaksiyonlar

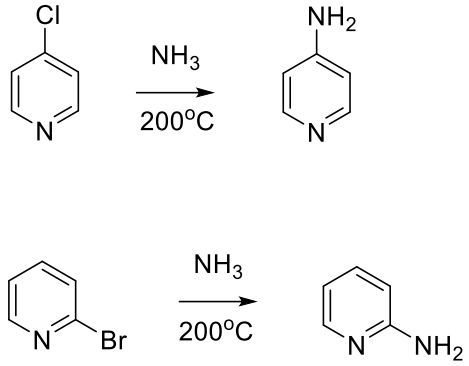
Piridin halkasında yer alan azot atomunun göstermiş olduğu negatif indüktif ve mezomerik etkiden dolayı pirimidin halkası elektronca fakir bir aromatik bileşiktir. Piridinin elektronik yapısı gereği elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına zor koşullarda girebilmektedir. Bu durumun tersine, piridin halkası elektronca zengin bir nükleofilin saldırısına karşı daha uygudur. Halkada yer alan azot atomunun elektronları kendine doğru çekmesi piridin halkasını nükleofillere karşı daha aktif duruma getirir. Nükleofiller, C2 ve C4 konumunda elekronca fakir olan karbon atomlarına saldırmayı tercih eder. Eğer halkada klor, flor, sülfo gibi kolay ayrılabilen bir grup var ise, nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonları kolaylıkla gerçekleşir [17].

Piridin, C2 pozisyonundan Chichibabin reaksiyonu verir. Öncelikle, baz olarak kullanılan sodyum amitin sodyumu ile piridin halkasında yer alan azot atomu arasında elektrostatik bir etkileşim meydana gelir. Bu etkileşimin sonucunda C2 karbon atomu üzerindeki (+) pozitif yük daha da artar. Böylece, amit iyonu C2 karbon atomuna tercihen saldırarak σ-kompleksini oluşturur. Azot atomu üzerinde yer alan serbest elektronlar yapıda yer alan hidrür iyonunu çıkartır. Ortaya çıkan hidrür iyonu, pozitif yükle yüklenmiş azot atomundan bir protonu kopartarak hidrojen gazı açığa çıkarır. Piridin halkasında bulunan azot atomunun üzerindeki serbest bir çift elektron tekrar karbon ve azot arasında çift bağ oluşturarak aromatikliği geri kazanmış olur. Son olarak, reaksiyon ortamına su ilave edilince 2-aminopiridin elde edilir [23].



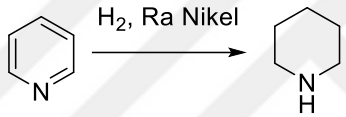
Şekil 2. 20 Piridinin Chichibabin reaksiyonu

Piridinin C2 ve C4 konumunda bir halojen bulunuyorsa, bu halopiridin türevi 200˚C'de amonyak ile muamele edildiğinde nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu vererek ilgili amin türevlerini meydana getirir [24].



Şekil 2. 21 Halopiridin türevlerinin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu

Piridin halkası, Raney nikel katalizörlüğünde yüksek sıcaklıkta piperidine indirgenebilir [25].



Şekil 2. 22 Piridinin indirgenme reaksiyonu

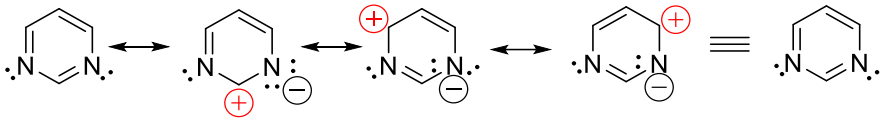
2.2.5 Pirimidin



Şekil 2. 23 Pirimidin halkası

Yapısında iki azot atomu içeren, altı üyeli ve $C_4H_4N_2$ kapalı formülüne sahip heterohalkalı bileşiklere pirimidin denir. Yapısında bulunan azotlar halka sisteminde birinci ve üçüncü pozisyonlarda bulunur. Piridine göre yapısında iki azot atomu içermesinden dolayı, halkadan elektronları daha güçlü bir şekilde çeker. Böylece piridine göre bazlık derecesi daha azdır. Halkadaki elektronları güçlü bir şekilde çekmelerinden dolayı diazin bileşikleri elektronca fakir bileşikler olarak da bilinir. Bu nedenle, pirimidin halkası elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına karşı dirençlidir ve kolayca giremez. Genelde çok zor şartlarda gerçekleşen elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları C5 karbon atomunda gerçekleşir. Halkadaki tüm karbon

atomları elektronca fakir olmalarına karşın C5 karbon atomu diğer karbon atomlarına göre daha az fakirdir. Pirimidin halkası, C2, C4 ve C6 karbon atomlarından nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu verir [21].

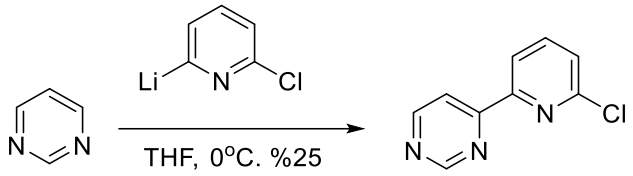


Şekil 2. 24 Pirimidinin rezonans yapısı

Pirimidin halkası, doğada yaygın olarak bulunur. Pirimidin iskeleti doğal olarak B1 vitamini (tiamin) başta olmak üzere birçok doğal ürünün yapısında bulunur. Halkadaki elektron yoğunluğu göz önüne alınınca pirimidin halkasının sentetik olarak önemi ortaya çıkmaktadır ve bu sebeple organik kimyacılar tarafından incelenen bir iskelet yapı haline gelmiştir. Yapısında pirimidin halkası içeren heterosiklik bileşikler göstermiş oldukları çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı günümüzde pek çok bilim insanının ilgisini çekmektedir. Ayrıca DNA'nın yapı taşları olan timin, sitozin ve urasilin yapısında pirimidin halkasının bulunması terapötik olarak yaygın kullanılmasının sebeplerinden biridir. Geniş biyolojik potansiyeli olan pirimidin ve türevleri antikanser, antiviral, antimikrobiyal, antiinflamatuar, antioksidan ve antimalaryal aktivite gibi özelliklere sahiptir [26].

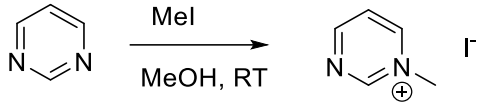
2.2.5.1 Pirimidin Halkasının Vermiş Olduğu Reaksiyonlar

Elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına karşı dirençli olan pirimidin halkası, diğer karbon atomlarına karşı daha az fakir olan C5 karbon atomundan sübstitüsyonu gerçekleştirir. Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları ise C2, C4 ve C6 konumundaki karbon atomları üzerinden gerçekleşir. Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarında nükleofiller seçici olarak pirimidin halkasına katılırlar. Bu duruma örnek olarak 2-kloropirimidinin BuLi ile tepkimesi verilebilir. Katılma-eliminasyon mekanizmasına göre yürüyen reaksiyonun sonucunda, pirimidinin C4 konumuna 2-kloro-6-lityopiridin katılarak gerçekleşir [27].



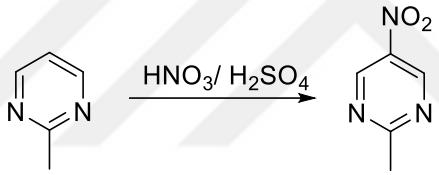
Şekil 2. 25 Pirimidinin 2-kloro-6-lityopiridin ile reaksiyonu

Pirimidin halkası, alkil halojenürlere reaksiyona girerek mono kuaterner tuzları meydana getirir [28].



Şekil 2. 26 Pirimidinin alkil halojenürlerle reaksiyonu

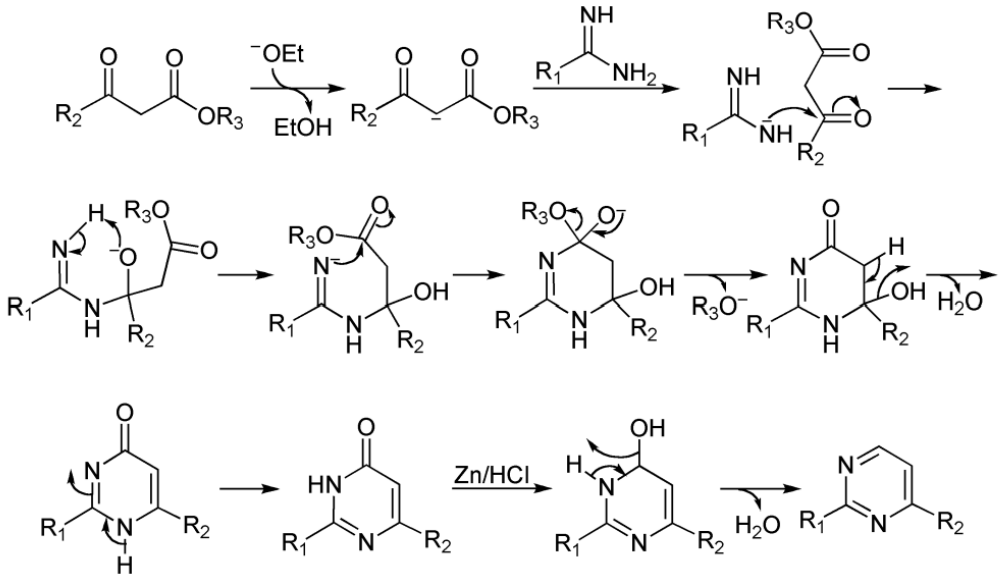
Eğer pirimidin halkasına bağlı aktive edici bir grup (alkil, -OH, -OMe) var ise, bu gruplar pirimidin halkasının bazlığını arttırarak elektrofilik substitüsyon reaksiyonunun C5 karbon atomunda gerçekleşmesini kolaylaştırır [28].



Şekil 2. 27 Pirimidinin nitrolama reaksiyonu

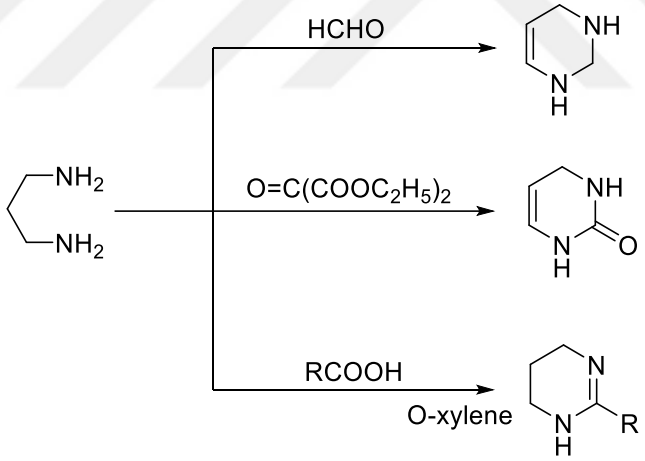
2.2.5.2 Pirimidin Halkasının Sentez Yöntemleri

Pirimidin halkasının sentezlenmesi genellikle yaygın değildir ve genellikle fonksiyonel grupların türevlerden çıkarılmasıyla gerçekleştirilir. Pinner kondenzasyon reaksiyonu, bilinen pirimidin halkasının sentez yöntemlerinden biridir. Bu yönteme göre, güçlü bir baz varlığında N-sübstite olmayan amidin ile bir β-keto ester ya da β-diketonun reaksiyonu sonucunda pirimidin halkası elde edilir [25].



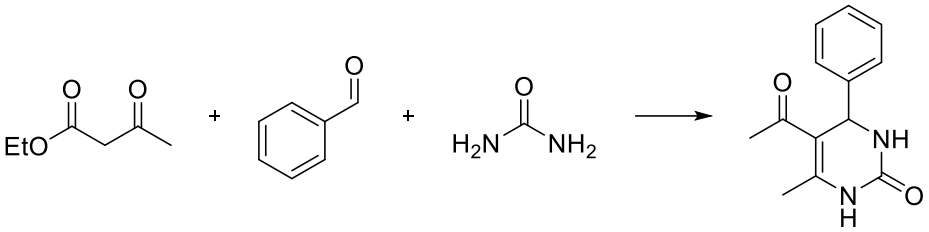
Şekil 2. 28 Pirimidinin Pinner kondenzasyonu ile sentezlenmesi

Fischer ve ekibi, 1,3-diaminopropan bileşiğinin formaldehit, dietil karbonat ve karboksilik asit ile reaksiyonu sonucunda pirimidin türevlerini sentezlemeyi başarmıştır [29].



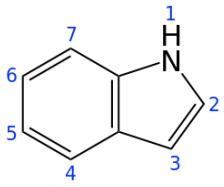
Şekil 2. 29 Pirimidinin 1,3-diaminopropan bileşiğinden sentezlenmesi

Pirimidin türevi bir bileşiğin elde edilmesi için kullanılan bir başka yöntem ise Biginelli reaksiyonudur. Bu yönteme göre, 3,4-dihidropirimidin-2(1H) bileşiğini elde etmek için etil asetoasetat, benzaldehit ve üre reaksiyona sokulur [30].



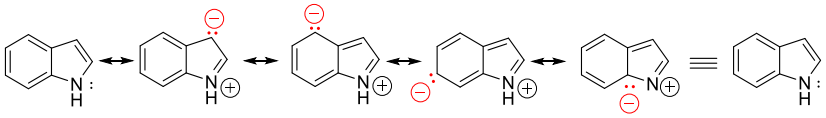
Şekil 2. 30 Pirimidin türevinin Biginelli reaksiyonu ile sentezlenmesi

2.2.6 İndol



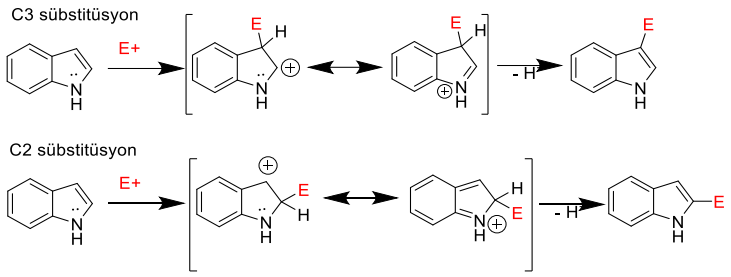
Şekil 2. 31 İndol halkası

İndol, C_8H_7N kapalı formülüne sahip aromatik bir bileşiktir. Altı üyeli bir benzen halkası ile beş üyeli yapısında azot içeren pirol halkasının kaynaşması sonucu oluşan bisiklik bir bileşiktir. İndolün yapısında bulunan sp^2 hibridizasyona sahip azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çifti halkadaki elektron delokalizasyonuna katılır. Böylece 10 π elektrona sahip olarak naftalin gibi aromatik bir sistem oluşturmaktadır [31,32]. İndol halkasında bulunan azotun üzerindeki serbest elektronlar halka boyunca delokalizedir. Bunun sonucunda indol halkası zayıf bazik özellik gösterir (pK_b: 17.6).



Şekil 2. 32 İndolün rezonans yapısı

İndolün elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları C3 karbon atomundan gerçekleşir. Elektrofil eğer indoldeki C2 karbon atomundan saldırırsa, benzen halkasındaki π elektron sistemi sistemi değişeceğinden tercih edilmemektedir. Buna rağmen, C3 karbon atomunda bir sübstitüent bulunuyorsa, elektrofil ilk olarak C2 karbon atomuna daha sonra C6 karbon atomuna atak eder [33].



Şekil 2. 33 İndolün elektrofilik sübstitüsyon mekanizması

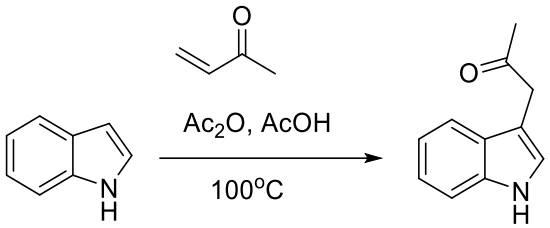
İndol, vücutta meydana gelen çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarda önemli rol oynar. Bakteri fizyolojisini, spor oluşumunu, plazmit stabilitesini düzenler [34]. Bunların yanı sıra, brokoli, lahana, brüksel lahanası gibi sebzelerde bulunan ve indol 3-karbinolün sindiriminden elde edilen diindolimetanlar, östrojen hormonunu düzenler ve anormal hücre gelişimini engelleyerek kanser oluşumunu engeller [35].

İndol, göstermiş olduğu çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı ilaç endüstrisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Farmasötik ve organik kimyacılar tarafından sentetik ve biyolojik önemi bilinen indol halkası pek çok yeni ilaç tasarımında ana motif olarak kullanılmaktadır [36]. Ayrıcalıklı yapıya sahip olan indol ve türevlerinin, antibakteriyel, antiinflamatuar, antikonvülsant, antikanser gibi aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Örneğin, indol türevi olarak bilinen indometazinin antiinflamatuar etki gösterdiği bilinmektedir [35].

2.2.6.1 İndol Halkasının Vermiş Olduğu Reaksiyonlar

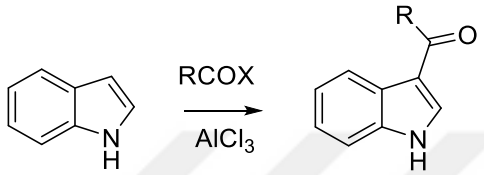
Elektrofilik sübstitüsyon için indolün kimyasal aktivitesi pirole göre daha azdır. Elektrofilik sübstitüyon reaksiyonu için indol ve pirolün arasındaki temel fark, bu reaksiyonun pirolde C2 karbon atomunda indol de ise C3 karbon atomunda gerçekleşmesidir. İndol halkasının C karbon atomunun dolu olması durumunda, yer değiştirme reaksiyonu C2 ve C6 karbon atomu üzerinde gerçekleşir [33].

α,β-Doymamış ketonlar, nitriller gibi yapısında elektron çekici gruplar bulunduran reaktanlar Lewis asidi varlığında indol halkası ile C3 pozisyonundaki karbon ile reaksiyona girerek Michael katılma ürününü verir [37].



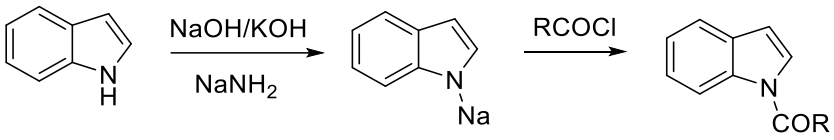
Şekil 2. 34 İndolün Michael katılma reaksiyonu

İndol, asetik anhidrit ve asetik asit varlığında ısıtıldığında C3 pozisyonundan açilleme reaksiyonu verir [37].



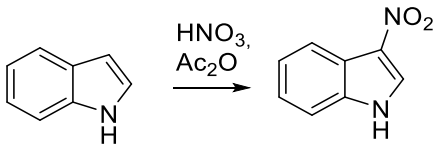
Şekil 2. 35 İndolün açilleme reaksiyonu

İndol halkası, kullanılan reaktife göre N atomu üzerinden veya C karbon atomu üzerinden alkilleme reaksiyonu verebilir. Alkilleme eğer karbon atomu üzerinden yürüyecekse, C3 karbonunun boş olması durumunda elektrofil bölgesel seçici olarak bu pozisyondan reaksiyon verir. Alkilleme azot atomu üzerinden yürüyecekse, NaOH, KOH gibi güçlü bir bazın varlığında $NaNH_2$ kullanılarak gerçekleşir [37].



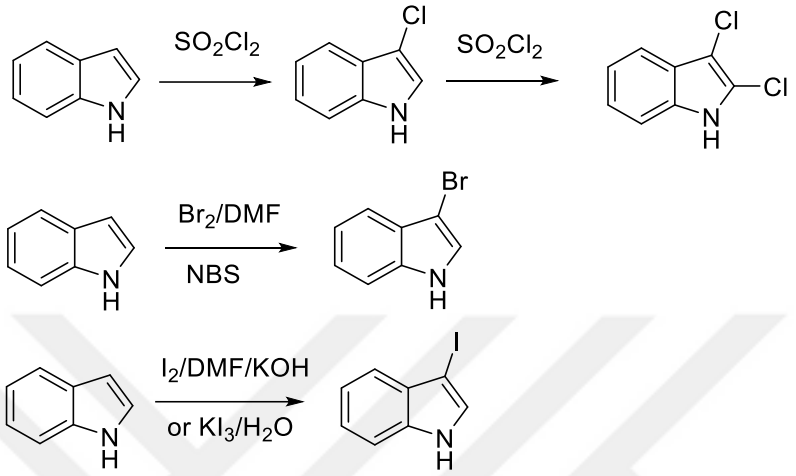
Şekil 2. 36 İndolün N-pozisyonundan alkillenme reaksiyonu

İndoller güçlü asitlere karşı duyarlıdır ve güçlü asitlere maruz kaldıklarında polimerleşirler. Buna rağmen indoller kontrollü şartlar altında asetik asit varlığında C3 pozisyonunda nitrolama reaksiyonunu verir [37].



Şekil 2. 37 İndolün nitrolama reaksiyonu

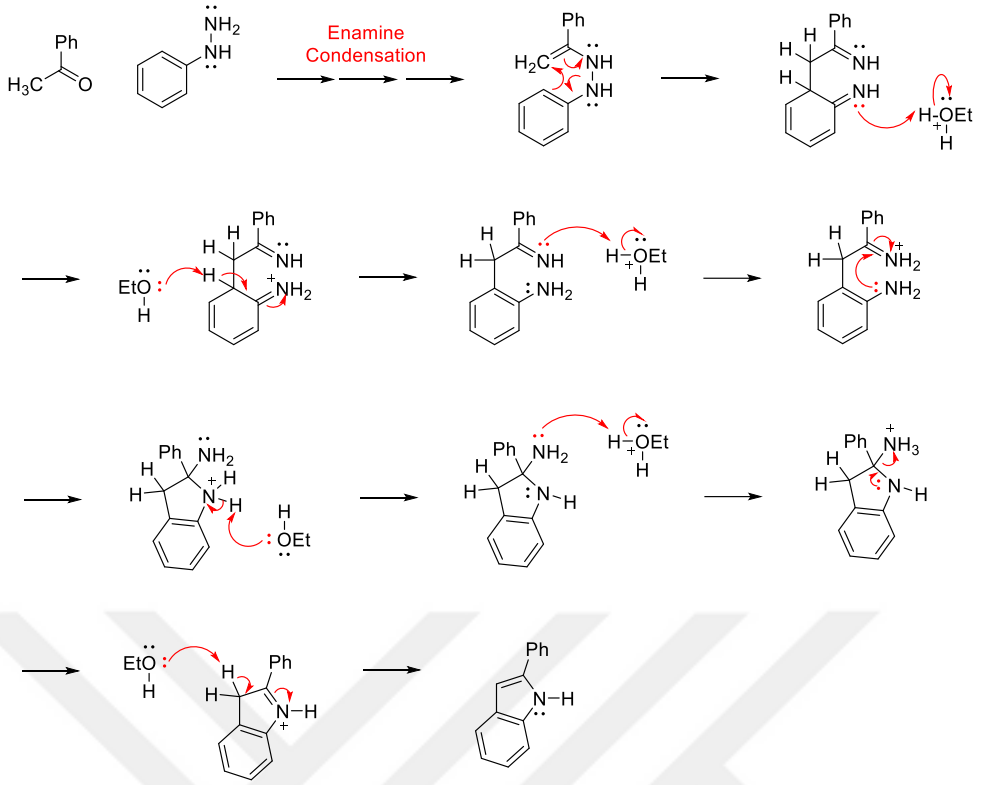
İndoller C2 ya da C3 pozisyonlarından halojenlenebilirler fakat stabil olmadıkları için hazırlanıp hemen kullanılmaları gerekir. Ancak, indol halkasındaki azota bağlı benzoil grubu ya da benzensülfonil gibi elektron çeken bir grubun varlığı molekülü kararlı kılar. Halojenasyon için olası üç pozisyon vardır bunlar C2, C3 ve halkadaki azot atomudur, fakat tercih edilen pozisyon C3'tür [37].



Şekil 2. 38 İndolün halojenlenme reaksiyonu

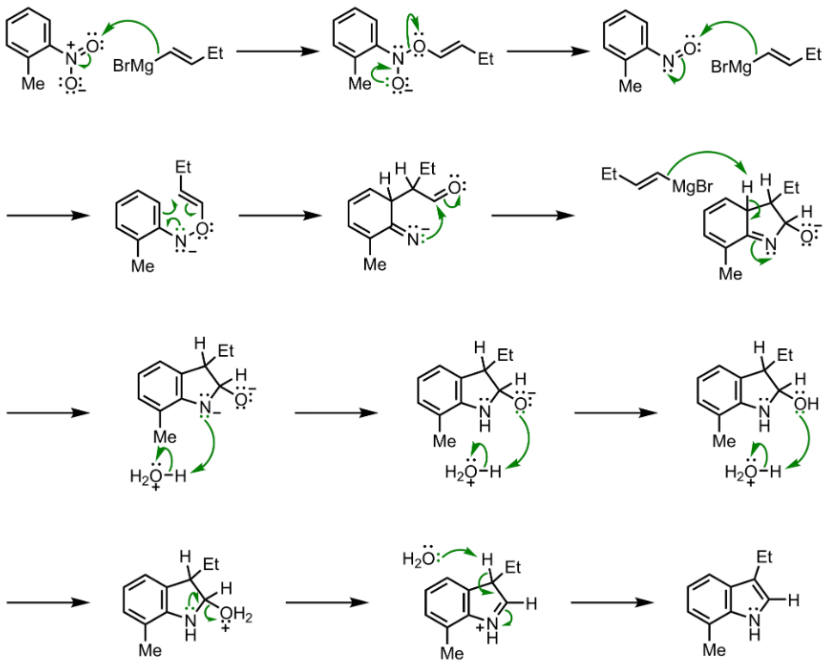
2.2.6.2 İndol Halkasının Sentez Yöntemleri

İndol ve türevlerinin sentezlenmesinde bilinen en eski ve yaygın yöntem Fischer indol sentezidir. Bu yöntem ile fenilhidrazinler ve en az iki α-hidrojen taşıyan ketonların arasında asit katalizi kullanılarak indol halkası sentezlenir [38].



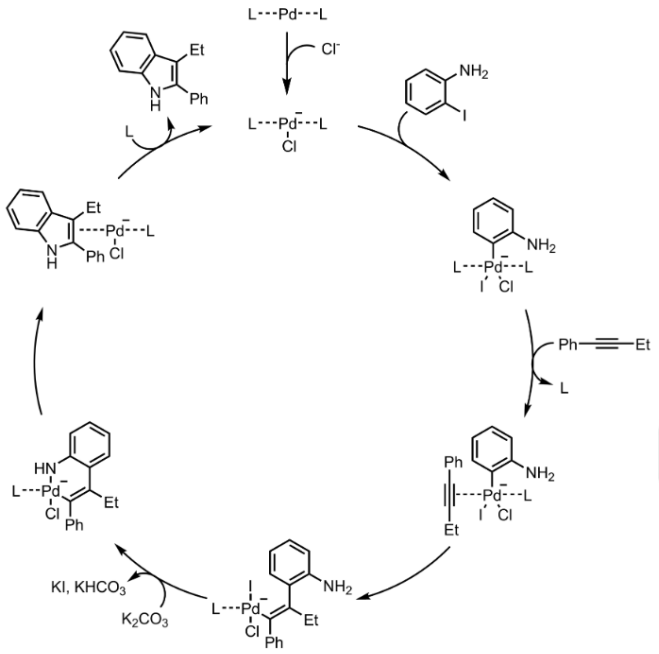
Şekil 2. 39 Fischer indol sentezi

İndol sentezi için bir diğer yöntem ise orto-sübstite nitroarenler ve vinilmagnezyum halojenürlerin vermiş olduğu Bartoli indol sentezidir [39].



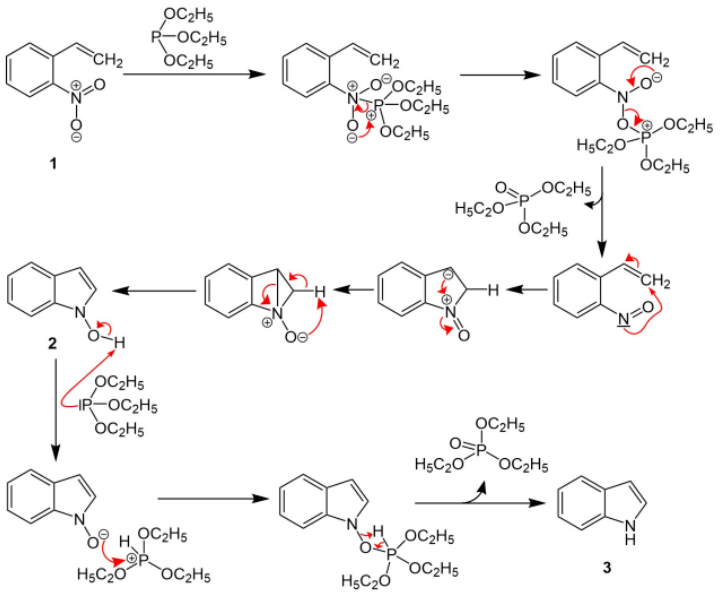
Şekil 2. 40 Bartoli indol sentezi

2-iyodoanilin ve bir alkinin paladyum katalizörlüğünde reaksiyonu sonucunda indol halkası sentezlenir. Bu yöntem 1991 yılında Richard C. Larock tarafından bulunmuş ve bu sebeple Larock indol sentezi olarak bilinmektedir [40].



Şekil 2. 41 Larock indol sentezi

1969 yılında bulunan Cadogan-Sundberg indol sentezi, o-nitrostirenlerin fosfitler veya fosfinlerle reaksiyonundan indoller elde edilir [41].



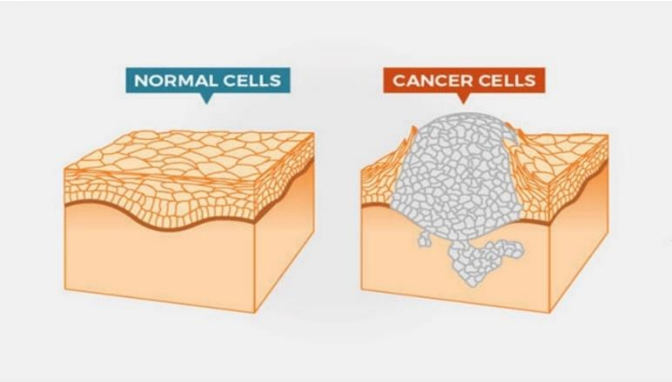
Şekil 2. 42 Cadogan-Sundberg indol sentezi

2.3 Heterohalkalı Yapıların Terapötik Etkileri

Tıbbi ya da farmasötik kimya, kimya ile eczacılığın birçok alt dalının etkileşimiyle oluşur. Başka bir deyişle tıbbi kimya, organik kimyayı; moleküler biyoloji, biyokimya, farmakoloji ve vücut kimyası ile birleştiren bir bilim dalıdır. Tıbbi kimyacılar, yeni ilaç tasarımı, sentezlenmesi, formülasyonu, analizi, kalite kontrol süreçlerinde önemli bir role sahiptir. İlaç tasarımında kullanılacak yeni terapötik bileşiklerin tasarımı, sentezleri ve bu bileşiklerin ilaç haline getirilmesi büyük bir önem taşımaktadır. Literatür taramasına bakıldığında, çok çeşitli terapötik etkilere sahip olan heterohalkalı bileşikler tıbbi kimyada çok önemli bir role sahiptirler. Heterohalkalı yapılara, vitamin, enzim, doğal ürünler gibi biyomoleküllerin yapısında rastlamak mümkündür. Ayrıca, heterohalkalı yapılar, antikanser, antimikrobiyal, antifungal, antitüberküloz, antiinflamatuar, antimalaryal, antioksidan, antidiyabetik gibi birçok biyolojik aktif bileşiğin yapısında büyük oranda bulunur [42,43].

2.3.1 Antikanser Etki

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde anormal büyümesiyle ortaya çıkan ve vücudun diğer bölümlerine yayılma potansiyeli yüksek olan bir hastalıktır [42]. Vücutta bulunan kas ve sinir hücreleri hariç bütün sağlıklı hücreler, bölünebilme özelliğine sahiptir. Fakat bu bölünebilme özelliği sonsuz değildir. Sağlıklı hücreler hayatı boyunca kaç defa bölüneceğini bilir ve zamanı geldiğinde ölür. Normal şartlarda vücudun sağlıklı olması ve görevlerini yerine getirebilmesi için hücrelerin büyüyüp gelişerek yeni hücreleri meydana getirmesi gerekir. Fakat bu döngü bazı zamanlarda kontrolden çıkarak yeni hücrelere ihtiyaç olmamasına rağmen hücreler bölünerek yeni hücreleri meydana getirir. Kontrol dışı bölünmeye başlayan kanser hücreleri vücutta bir tümör meydana getirir. Tümörler, iyi huylu ya da kötü huylu olabilir. İyi huylu tümörlerin vücudun diğer bölgelerine yayılmama özelliği varken, kötü huylu tümörlerin ise vücudun diğer bölgelerine nüfus etme özelliği vardır. Kötü huylu bu kanser hücrelerinin köken olan doku ve organdan farklı komşu doku ve organlara doğrudan nüfuz etmesi olayına metastaz denir [42,43].



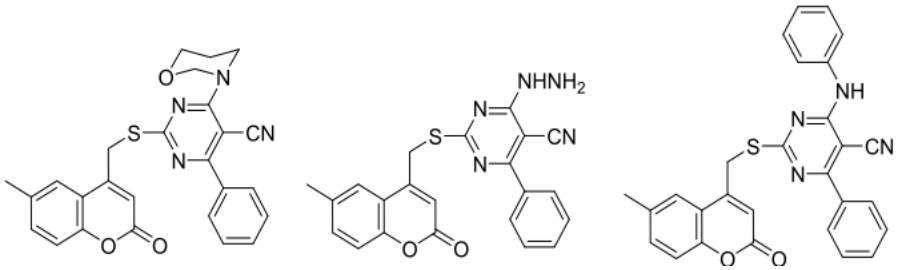
Şekil 2. 43 Normal ve kanser hücresi

Kanser, hücrelerin DNA'sındaki mutasyonlar, anormal büyümelerin bir sonucudur. Genetik faktörler, çevresel etkenler, yoğun güneş ışığı maruziyeti, sigara ve alkol tüketimi, kanserojen maddelere maruz kalma, dengesiz beslenme ve stres gibi birçok etken kansere neden olabilmektedir [44,45].

Çağın hastalığı olarak bilinen kansere yakalanma olasılığı gün geçtikçe artmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, dünyada beş kişiden biri hayatı boyunca kansere yakalanacak ve on bir kadından biri, sekiz erkekten biri kanser sebebiyle hayatını kaybedecektir (The International Agency for Research on Cancer). 2015 yılında yapılan araştırmalar dünya çapında 90,5 milyon kişinin kansere yakalandığını doğrular niteliktedir [46]. 2019 yılında, kanser vakaları 23,6 milyon kişide artış göstererek, dünya çapında 10 milyon kişinin ölümüne sebep oldu [46,47].

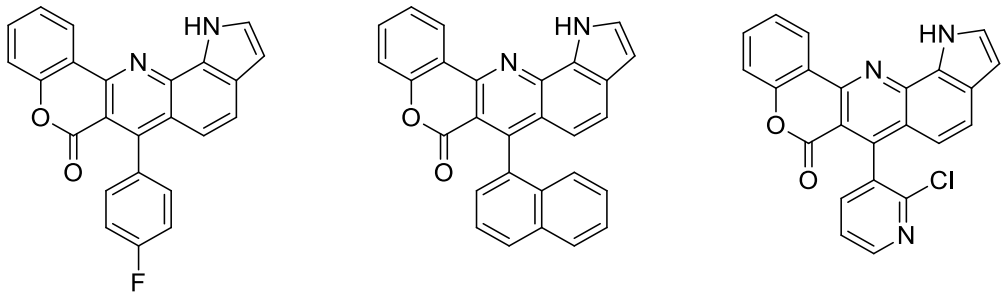
Kanser hücrelerin büyümesini engelleme ya da bu hücreleri öldürme amacıyla kullanılan birçok ilaç vardır. Literatüre bakıldığında antikanser aktiviteye sahip moleküllerin tasarımında pek çok heterohalkalı yapıyı görmek mümkündür.

Morsy ve arkadaşları, biyolojik olarak insanda iki tümör hücre dizisinde etkinlik gösteren, yapısında kumarin içeren yeni türevler sentezlemiştir [48].



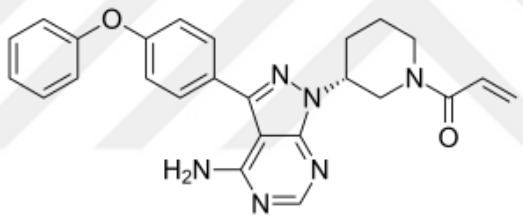
Şekil 2. 44 Kumarin türevi bileşikler

Thigulla ve ekibi tarafından yürütülen başka bir çalışmada kromeno[4,3-b]pirolo[3,2-h]kinolin-7(1H)-on heterohalkalı bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşiğin anti-kanser etkisi araştırılmıştır [49].



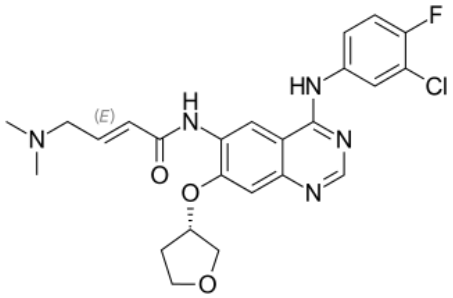
Şekil 2. 45 Kromeno[4,3-b]pirolo[3,2-h]kinolin-7(1H)-on bileşiği ve türevleri

Protein kinaz inhibitörü olarak bilinen antikanser ilaçlar grubuna giren ibrutinib yapısında pirimidin ve pirazol gibi heterohalkalı yapılar içermektedir. İbrutinib, kronik lenfositik lösemi (KLL), manto hücreli lenfoma (MHL), küçük lenfositik lenfoma hastalıklarında kullanılır [50].



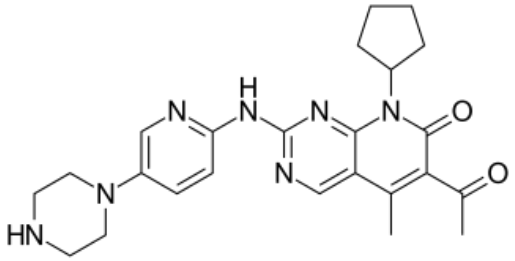
Şekil 2. 46 İbrutinibin yapısı

Yapısında pirimidin halkası ve diğer halkalı yapıları içeren Afatinib, ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörü ilaç ailesine aittir. Afatinib, küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisinde etkin olarak kullanılır [51].



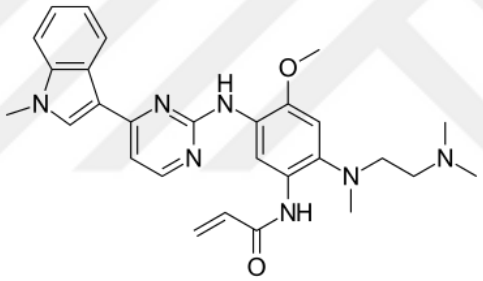
Şekil 2. 47 Afatinibin yapısı

CDK4 ve CDK6 inhibitörü olarak kullanılan ve yapısında pirimidin, piridin gibi heterohalkalar içeren Palbosiklib, HR-pozitif ve HER2-negatif meme kanserinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır [52].



Şekil 2. 48 Palbosiklibin yapısı

Osimertinib, yapısında indol, pirimidin gibi heterohalkarı içeren ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. 3.nesil epidermal büyüme faktörü reseptörü tirozin kinaz inhibitörüdür ve bu hastalığın tedavisinde çok önemli ilerlemelere sebep olmuştur [53].



Şekil 2. 49 Osimertinibin yapısı

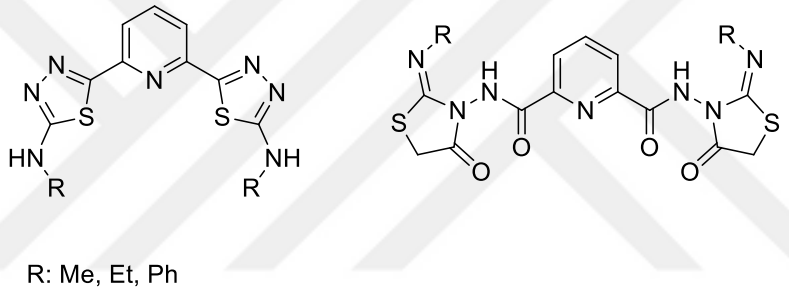
2.3.2 Antifungal Etki

Mantarın deri yüzeyinde bulunan ölü keratin dokulara istila etmesiyle oluşan hastalık türüne mantar hastalığı denir. Keratin dokuya istila etmesinden dolayı özellikle deri, kıl, tırnak gibi bölgelerde hastalık oluşumu daha fazladır. Mantar vücutta çok hızlı bir şekilde yayılarak vücudun her bölgesinde oluşabilir. Ciltte, saçlarda, ellerde, ayaklarda ve genital bölgede kızarıklık, kaşıntı ve iltihaplanma gibi belirtiler gösteren bir enfeksiyon hastalığıdır. Mantar hastalığının oluşmasında, nem çok önemli bir etkendir. Çok nemli ve sıcak havalarda vücut temizliğine dikkat edilmediği zaman mantar oluşumuna uygun bir zemin hazırlanmış olur. Bunların

yanı sıra, ortak kullanım alanlarının iyi dezenfekte edilmemesinin sonucunda hastalığın ortaya çıkması kaçınılmazdır [54].

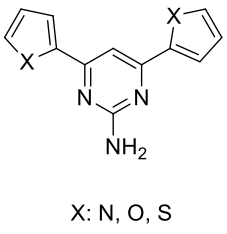
Antifungal, mantar oluşumunu engelleyerek, mantar enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara denir. Antifungal ilaçlar, tedavi boyunca mantar hücrelerinin çeşitli biyokimyasal mekanizmalarını hedef alarak bu hücrelerin büyümesini durdurarak veya öldürerek mantar enfeksiyonuna karşı etki gösterir. Literatüre bakıldığında heterohalkalı bileşiklerin antifungal aktivitesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle mantar enfeksiyonlarında etkili olan antifungal ilaçlar arasında azol türevlerine rastlamak mümkündür.

2017 yılında Molnar ve ekibinin yürüttüğü bir araştırmada, Aspergillus flavus, Aspergillus ochraceus, Fusarium graminearum ve Fusarium verticillioides mantar türlerine karşı etkili olan bir dizi dipikolinik asit türevi sentezlenmiştir [55].



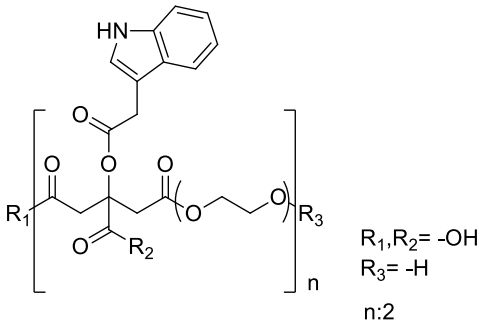
Şekil 2. 50 Dipikolinik asit türevleri

Wahbi ve ekibi tarafından yapılan bir başka çalışmada ise antifungal aktivite sergileyebilecek potansiyele sahip bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla, kalkon bileşiklerinden türetilen pirol, furan ve tiyofen gibi beş üyeli heterosiklik halkalar içeren türevler tasarlandı. Tasarlanan bu bileşikler, teorik programlar kullanılarak incelenmiş ve yeni antifungal ajanlar olarak potansiyel göstermiştir [56].



Şekil 2. 51 Antifungal aktivite gösteren pirimidin-2-amin türevi bileşikler

2017 yılında Chitra ve ekibi tarafından, Aspergillus fumigatus, Rhizopus oryzae ve Candida albicans gibi mantar enfeksiyonlarına karşı etkili olabileceği düşünülen indol 3-asetik asit temelli biyopolimerik hidrojeller sentezlenmiştir [57].

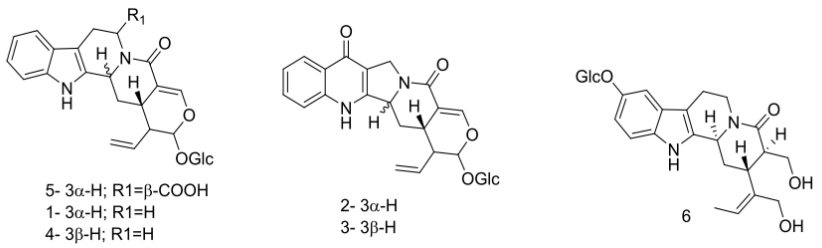


Şekil 2. 52 İndol 3-asetik asit temelli hidrojeller

2.3.3 Antiinflamatuar etki

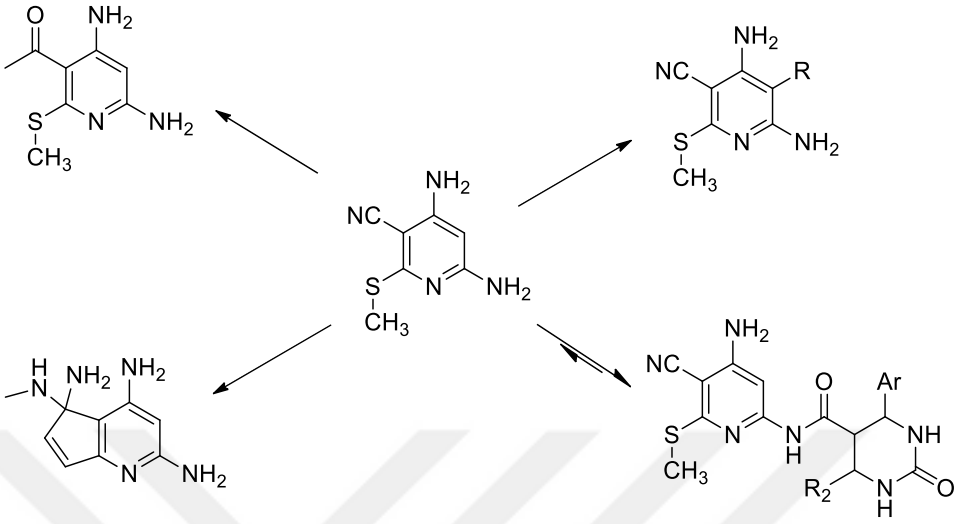
İltihap, dokuların karşılaştığı fiziksel, kimyasal veya biyolojik her türlü saldırıya özgü tepkisini ifade eder. Başka bir deyişle iltihaplanma, vücudu çeşitli yaralanmalara ve hastalıklara karşı korumak için bağışıklık sisteminin oluşturduğu bir tepkidir. Antiinflamatuarlar, iltihaplanmayı azaltarak ağrıyı azaltmayı amaçlar. Analjeziklerin yaklaşık yarısı antiinflamatuarlardan oluşur. Aspirin ve ibuprofen bilinen en yaygın antiinflamatuar etkiye sahip olan ilaçlardandır. Bu tür ilaçlar genellikle nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAII) olarak anılır. "Nonsteroidal" terimi, bu ilaçları yüksek anti-enflamatuar etkiye sahip olan steroidlerden ayırmak için kullanılır. Bu ilaçlar, siklooksijenaz (COX) enzimlerinin faaliyetini engelleyerek etki gösterirler [58].

Li ve ekibi, ‘’Nauclia’’ ismiyle bilinen tropikal bir çalıdan izole edilerek elde edilen ve yapısında indol halkası içeren altı bileşiğin antiinflamatuar etki gösterdiğini bulmuştur [59].



Şekil 2. 53 Nauclia bitkisinden izole edilen bileşikler

2016 yılında Ghattas ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada 4,6-diamino-3-siyano-2-metiltiyopiridin'in bazı türevleri sentezlenmiş ve sıçanlar üzerinde antiinflamatuar etki gösterdiği bulunmuştur [60].

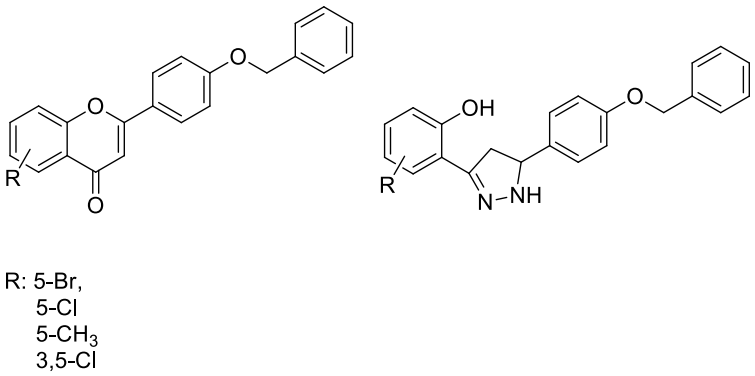


Şekil 2. 54 4,6-Diamino-3-siyano-2-metiltiyopiridin türevi bileşikler

2.3.4 Antioksidan etki

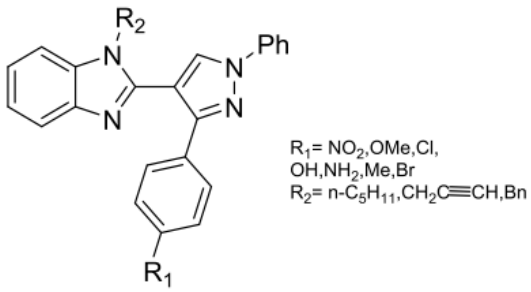
Antioksidanlar, oksidasyonu inhibe ederek serbest radikaller meydana getirirler. Serbest radikaller kararsız kimyasal yapıları nedeniyle belirli bir düzeyin üzerine çıktığında sağlıklı hücrelere zarar verir ve kanser, diyabet, kalp hastalıkları gibi çeşitli hastalıklara yakalanma riskini arttırır. Serbest radikallerin artışı ile meydana gelen bu olay oksidatif stres olarak da bilinir. Antioksidanlar ise, oksidatif stresi azaltarak yani bir başka deyişle serbest radikalleri nötralize ederek bu durumu etkisiz hale getiren maddelerdir [61]. Antioksidanlar, genellikle endüstride kullanılabilir ömür sürelerini arttırmak amacıyla polimerlere eklenir [62]. Buna ek olarak gıdalara işlenen antioksidanlar bozulmayı önlemek amacıyla kullanılır. Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalar sonucunda birçok heterohalkalı bileşiklerin antioksidan özellik gösterdiği bilinmektedir.

Jahan ve ekibi tarafından sentezlenen ve kalkondan türetilen flavon ve pirazolin türevi olan bileşiklerin antioksidan özellik gösterdiği yapılan in vitro çalışmaları sonucunda kanıtlanmıştır [63].



Şekil 2. 55 Antioksidan etkiye sahip pirazolin türevleri

Bellam ve ekibi tarafından sentezlenen, yapısında *N*-sübstitüe edilmiş pirazol içeren benzimidazollerin antiokidan özellik gösterdiği kanıtlanmıştır [64].

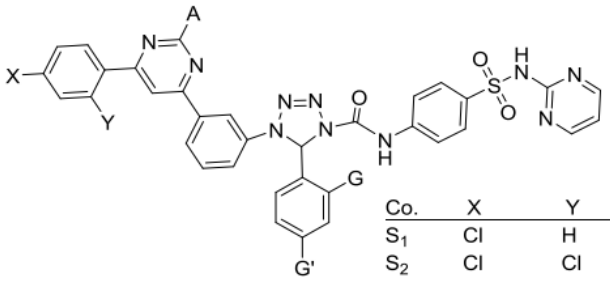


Şekil 2. 56 Benzimidazol türevleri

2.3.5 Antibakteriyel Etki

Antibakteriyel veya antibiyotik ilaçlar, bakteriyel enfeksiyonları önlemek veya tedavi etmek amacıyla bakterileri öldürerek veya çoğalmalarını engelleyerek kullanılır. Antibiyotik ilaçlar, bakterilerin büyümesini engelleyebilir veya bakterileri öldürebilir [65]. Halk arasında yanlış bilinen grip ve soğuk algınlığı gibi viral enfeksiyonlara karşı antiviral ilaçlar etkilidir, antibiyotikler etkili değildir. Antibiyotikler, çeşitli mikroorganizmalardan, örneğin yosun, mantar, maya veya küf gibi canlılardan biyosentez yoluyla veya kimyasal yöntemlerle elde edilir. Etki mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre antibiyotikleri sınıflandırmak mümkündür. Laktam türevleri gibi aromatik heterosiklik türevler, antibiyotiklerin kimyasal yapısının önemli bir kısmını oluşturan unsurları temsil etmektedir [66]. Günümüzde birçok bilim insanı farklı bakteri türleri üzerinde aromatik heterohalkalı bileşiklerin etkilerini incelemektedir.

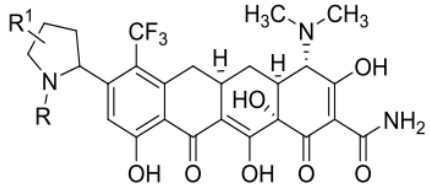
Abbass ve Zimam, sülfadiazin bazlı bazı yeni pirimidin ve 1,2,3,4-tetrazol türevlerini sentezlemiş ve bunların iki tür bakteri üzerinde etkili olduğunu kanıtlamışlardır [67].



Co.	X	Y	A	G	G'
S_1	Cl	H	OH	$N(CH_3)_2$	H
S_2	Cl	Cl	SH	Br	H
S_3	$N(CH_3)_2$	H	SH	Cl	Cl
S_4	OCH_3	OH	OH	Cl	H
S_5	Br	H	NH_2	OH	H

Şekil 2. 57 1,2,3,4-tetrazol türevi bileşikler

Deng ve ekibi tarafından sentezlenen yeni tetrasiklin türevlerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur [68].



$R_1 = R_2 = H$, $R = CH_3$ $R = CH_3$, $R_1 = R_2 = H$,
$R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, R = allyl ,$R = R_2 = H$, $R_1 = CH_3$
$R_1 = CH_3$, $R_2 = R = H$,$R = R_1 = CH_3$, $R_2 = H$
$R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $R = CH_3$,$R = R_1 = H$, $R_2 = CH_3$
$R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, R = Bn,$R = R_2 = CH_3$, $R_1 = H$
$R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R = CH_3$

Şekil 2. 58 Tetrasiklin türevi bileşikler

3
MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal ve Yöntem

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 3. 1 Deneyde Kullanılan Kimyasallar

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NUMARASI
2,4-dikloropirimidin	Merck	143847
N-metilindol	Merck	193894
Fe_3Cl	Merck	7705080
Dimetoksietan	Merck	110714
Etil 1*H*-pirazol-3-karboksilat	Apollo	OR300747
K_2CO_3	Merck	584087
DMF	Merck	
$LiAlH_4$	Merck	2408779
THF	Merck	
Trietilamin	Merck	808352
Metansülfonil klorür	Merck	124630
Sodyum Azid	Merck	26628-22-8

Tablo 3.1 Deneyde Kullanılan Kimyasallar (devamı)

L-pirolin	Apollo	BIP0717
Tiyonil klorür	Merck	7719097
3-aminoasetofenon	Merck	99036
pTSA	Merck	6192525
Silika jel 60	Merck	107734
1,4-dioksan	Merck	123911

3.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Yapılan tüm reaksiyonlar UV ışığı altında (254 nm, 365 nm) TLC (Merck 105715 Silika Jel 60 F254 25 TLC Plate) ile takip edildi. TLC boyamak için PMA, CAM ve $KMnO_4$ kullanıldı.

Elde edilen tüm bileşiklerin saflaştırılması için Silika jel 60 (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh) kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. Saflaştırılma sonrası çözücülerin geri kazanılmasında ‘’Heidolpf’’ marka evaporatör cihazı kullanıldı.

Sentezlenen bileşiklerin Infrared spektrumları ATR cihazı kullanılarak, Gebze Teknik Üniversitesi Enstrümental Analiz Laboratuarı’nda ‘’Perkin Elmer Paragon 1000 ATR-IR’’ spektrofotometresinde tayin edildi.

^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları, $CDCl_3$ veya DMSO-d6 çözücüleri kullanılarak, ‘’Varian Unıty Inova 500 MHz’’ ve ‘’Bruker 500 MHz’’ spektrometresi ile kaydedildi. Kimyasal kaymalar (δ) ppm cinsinden verildi ve iç standart olarak TMS kullanıldı. Etkileşme sabitleri (*J*) Hz cinsinden belirtildi.

3.1.3 Susuz THF Hazırlanması

200 mL THF içerisine 3-4 spatül benzofenon ilave edildi. Küçük parçalara bölünmüş olan Na metali eklenerek, karışımın rengi koyu mavi renge dönene kadar

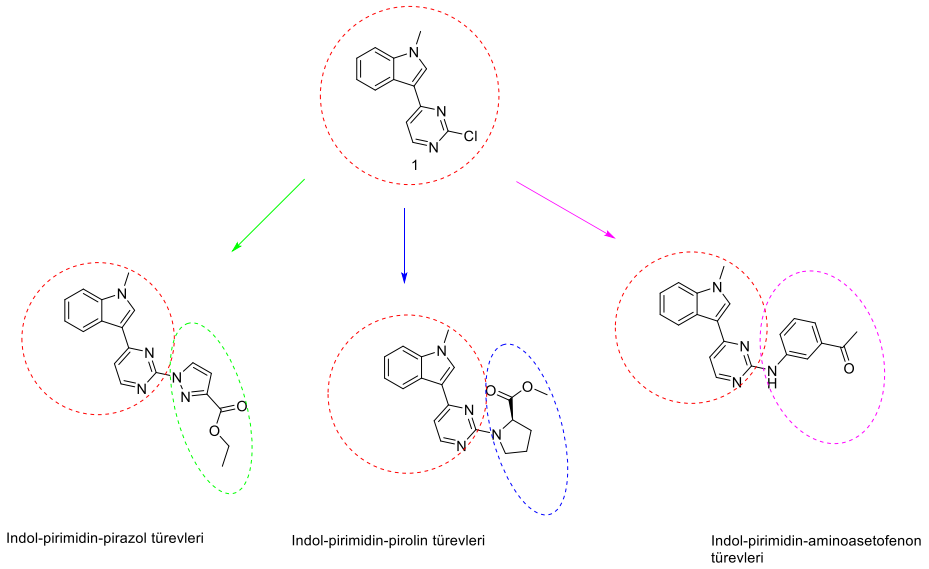
N_2 atmosferi altında karışıma ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında N_2 atmosferinde 1-2 saat kaynatıldı. Akabinde distillenerek kullanıldı [69].

3.2 Deneysel Çalışma ve Bulgular

Yeni ilaç keşfinin en önemli adımlarından biri ilaç metabolizmasının araştırılmasıdır. İlaç yapılarını değiştirme, iyi özelliklere sahip adayları belirleme, sert ilaçlar ve yumuşak ilaçlar tasarlama gibi önemli işlevler ilaç keşif sürecinde kritik bir rol oynar. İlaç metabolizmasının araştırılması, ilaç geliştirme sürecini hızlandırır ayrıca yeni kimyasal bir varlığın doğrudan keşfedilmesine de yardımcı olur [70].

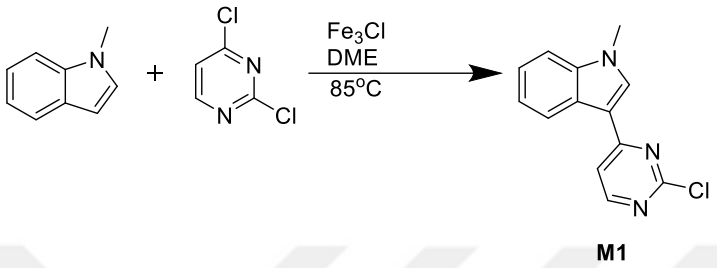
Dünya çapında çok fazla insanı etkileyen kanser, büyük bir hastalık yükü olmaya devam etmektedir. Günümüzde insan sağlığı için bir numaralı tehdit haline gelen kanserin, yılda 9,6 milyon insanın ölümüne sebep olduğu bilinmektedir [71].

Yapılan bu tez çalışmasında 3. Nesil EGFR inhibitörü olarak kullanılan, 'Osimertinib' ilaç aktif maddesini öncü yapı seçerek, biyolojik aktivite yaratabileceğini düşündüğümüz yeni heterohalkalı çekirdek yapıdaki bileşiklerin sentezini gerçekleştirdik. Böylelikle farmakofor etkisi bilinen yapılara, yeni farmakofik ve ileri modifikasyonların yapılabileceği gruplar ekleyerek, ilaç keşfi çalışmalarında öncü yapılar oluşturulması amaçlanmıştır. Osimertinib molekülünün yapısında yer alan indol-pirimidin halkalarını sabit tutarak, bu yapı pirazol, pirolidin ve benzen halkaları ile modifiye edilmiştir.



3.2.1 İndol-Pirimidin-Pirazol Türevlerinin Hazırlanması

N-metilindol ve 2,4-dikloropirimidin maddeleri $FeCl_3$ varlığında dimetoksietan çözücüsü içerisinde 85˚C'de N_2 gazı altında reaksiyona sokularak **M1** ürününün sentezlenmesi planlanmıştır. **M1**'in sentezi 1 g'dan 50 g ölçeğine kadar tekrarlanmış ve %80-95 aralığında verimle elde edilmiştir. Yapılan denemelere ait reaksiyon şartları tablo 3.2'de verilmiştir.



M1

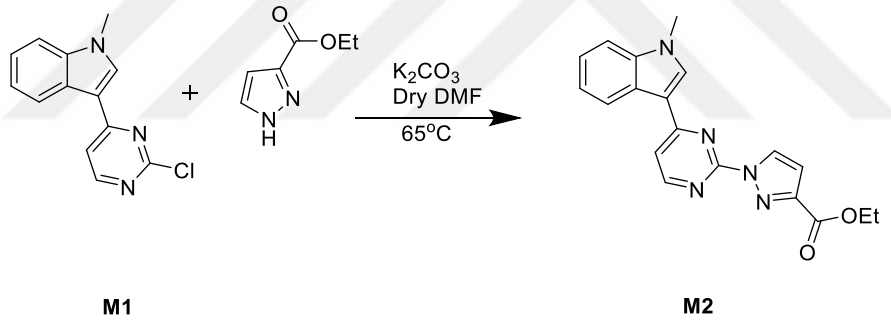
Şekil 3. 1 M1'in sentezi

Tablo 3. 2 M1 sentezi denemeleri

N-metilindol (1.05 ekiv.)	2,4-dikoloropirimidin (1 ekiv.)	Fe_3Cl (1 ekiv.)	Sıcaklık	Reaksiyon Süresi	Verim
0.930 g	1 g	1.095 g	85˚C	2 saat	% 82
2 g	2.16 g	2.35 g	85˚C	2 saat	% 84
5 g	5.4 g	5.85 g	85˚C	2 saat	% 81
10 g	10.771 g	11.73 g	85˚C	2 saat	% 86
25 g	26.93 g	29.32 g	85˚C	2 saat	% 86
50 g	53.86 g	58.64 g	85˚C	2 saat	% 80

Ham ürünün (**M1**) saflaştırılması için çöz/çöktür denemeleri yapılmış ve en etkili sistem DCM/Hekzan olarak bulunmuştur. Ham ürün minimum miktarda DCM içerisinde çözdürülüp sonrasında hekzan kullanarak çöktürme işlemi uygulanmıştır. Oluşan katı, vakum filtresi kullanılarak süzülmüştür.

Sentezlenen **M1** ürünü ile etil-1*H*-pirazol-3-karboksilat bileşiği K_2CO_3 varlığında kuru DMF içerisinde çözülerek N_2 gazı altında reaksiyona sokularak **M2** ürününün sentezlenmesi planlanmıştır. Reaksiyonun sonlandırılması esnasında reaksiyon ortamına buz eklendiğinde ürünün çöktüğü gözlemlenmiş, çöken katı vakum filtresi kullanılarak süzülmüştür. Ham üründen yapılan TLC'de başlangıç maddesi olarak kullanılan **M1** bileşiğinin tamamen bitmediği gözlemlenmiş ve başlangıç maddesinden uzaklaşmak için kolon kromatografisi yerine çeşitli denemeler yapılmıştır. Yapılan bu denemelerin sonucunda ham ürün etil asetat varlığında ısıtılarak çözdürülmüş ve oda sıcaklığına gelmesi beklenirken balon içerisinde beyaz katı olarak ürünün çöktüğü gözlemlenmiştir. Yapılan denemelere ait reaksiyon şartları tablo 3.3'de verilmiştir.



M1 **M2**

Şekil 3. 2 M2'nin sentezi

Tablo 3. 3 M2 sentezi denemeleri

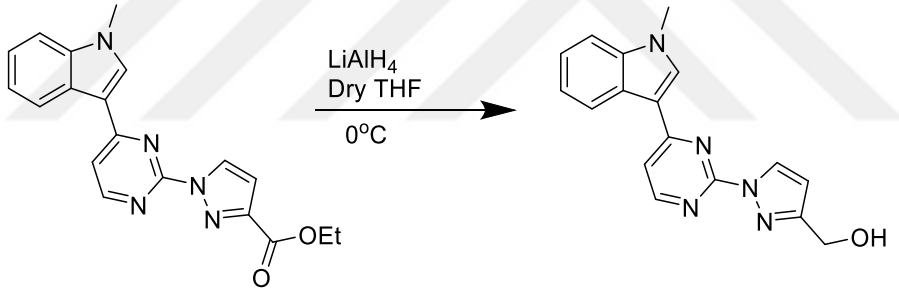
Başlangıç maddesi (1 ek.)	1*H*-pirazol-3-karboksilat (1 ek.)	K_2CO_3 (2 ek.)	NaH (1.5 ekiv.)	Sıcaklık	Reaksiyon süresi	Verim
0.312 g	0.179 g	0.265 g	-	65˚C	3 gün	%79
1 g	0.575 g	1.134 g	-	65˚C	2 gün	%90
3.60 g	2.06 g	4.08 g	-	65˚C	3 gün	%75
2 g	1.149 g	2.26 g	-	65˚C	2 gün	%90
0.500 g	0.287 g	-	0.123 g	0˚C	2 saat	-

M2 ürününün sentezlenmesinde başlangıç maddeleri tamamen tükenmediği için bu maddeyi sentezlemek için farklı bir yöntem denenmiştir. Başlangıç maddeleri NaH varlığında 0˚C'de reaksiyonu sokulmuştur. Fakat yapılan bu denemede reaksiyona koyulan başlangıç maddelerinin reaksiyona girmeden ortamda kaldığı farkedilmiş olup bu deneme başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Yapılan bir başka denemede ise reaksiyonu NaH varlığında 0˚C'de başlatıp daha sonra sıcaklık kullanarak başlangıç maddelerinin reaksiyona girmesini zorlamaktı. Fakat bu yöntemde başarısız olup hedeflenen ürüne bu yöntemle varılamayacağı belirlenmiştir. Bu sonuç üzerine **M2** sentezine K_2CO_3 ve DMF kullanılarak devam edilmiştir.

M2 ürününün K_2CO_3 varlığında sentezinin ardından, $LiAlH_4$ kullanılarak yapıda bulunan ester grubunun alkole indirgenmesi ile **M3** ürününün sentezlenmesi planlanmıştır. **M2** ürünü $LiAlH_4$ varlığında susuz THF kullanılarak 0˚C'de reaksiyona koyulmuştur. Reaksiyon TLC ile kontrol edilmiş ve ürün spotunun yanı sıra Rf değerlerinin birbirine çok yakın olduğu birçok spotun oluştuğu gözlemlenmiştir. Ürün dağılımını anlayabilmek ve sonrasında ürünleri karakterize edebilmek maksadıyla yapılan kromatografik ayrımda zorluklarla karşılaşılmıştır. Yapılan kromatografik ayrım sonucunda ürün kirli bir şekilde düşük verimle elde

edilmiştir. Ham ürünün ^{1}H NMR'ı incelendiğinde indirgenme ürününün yanı sıra safsızlık sinyallerine rastlanmıştır.

M3 ürününün sentezlenmesi için farklı yöntemler denenmiştir. Yapılan bu denemelerden bir tanesi -78 ˚C'de DIBAL ile yapılan denemedir. Reaksiyon TLC ile kontrol edilmiş ve başlangıç maddesinin reaksiyon ortamında kaldığı ve ürün spotunun oluşmadığı gözlemlenmiştir. Bunun sebebi olarak, THF içerisinde çözünürlüğü düşük olan **M2** ürününün düşük sıcaklıklarda çözünürlüğünün daha da düştüğü için reaksiyona girmediği sonucuna varılmıştır. Yapılan diğer bir deneme ise $NaBH_4$ varlığında ester grubunu alkole indirgeyerek **M3** ürününün sentezlenmesidir. Fakat yapılan bu denemede, reaksiyon TLC ile kontrol edilmiş ve başlangıç maddesiyle birlikte ürün spotunun bir arada olduğu ayrıca bunlara ek olarak birçok spotun oluştuğu da gözlemlenmiştir. Ürün dağılımını anlayabilmek ve sonrasında ürünleri karakterize edebilmek amacıyla yapılan kromatografik ayrım başarısızla sonuçlanarak ürün spotu kirli bir şekilde % 35 verimle elde edilmiştir. Yapılan denemelere ait reaksiyon şartları tablo 3.4'de verilmiştir.



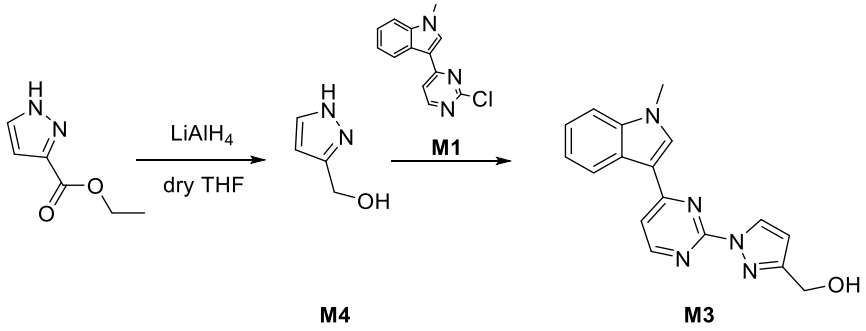
M2 **M3**

Şekil 3. 3 M3'ün sentezi

Tablo 3. 4 M3 sentezi denemeleri

Başlangıç Maddesi (1 ek.)	$LiAlH_4$ (4 ek.)	DIBAL (1.2 ek.)	$NaBH_4$ (4 ek.)	Sıcaklık	Reaksiyon Süresi	Verim
0.500 g	0.218 g	-	-	0˚C	2 saat	%23
0.500 g	2.18 g	-	-	0˚C	2 saat	%28
1 g	1.17 g	-	-	0˚C	2 saat	%30
0.100 g	0.25 mL	-	-	-78˚C	2 saat	-
0.250 g	-	-	0.108 g	RT →90˚C	1 gün	%35

M2 ürününün düşük verimlerle **M3** ürününe indirgenmesinden dolayı bu basamağı geliştirmek adına farklı bir yöntemin izlemesine karar verilmiştir. Bu aşamada 1*H*-pirazol-3-karboksilat bileşiğini **M1** ile reaksiyonundan önce $LiAlH_4$ ile alkole indirgenmesi planlanmıştır. 1*H*-pirazol-3-karboksilat bileşiğinin susuz THF varlığında çözünürlüğünün düşük olması reaksiyona giren madde miktarını azalttığından reaksiyon sonunda elde edilen **M4** ürünü verimsiz bir şekilde elde edilmiştir.



Şekil 3. 4 M4'ün sentezi ve M3 bileşiğinin eldesi

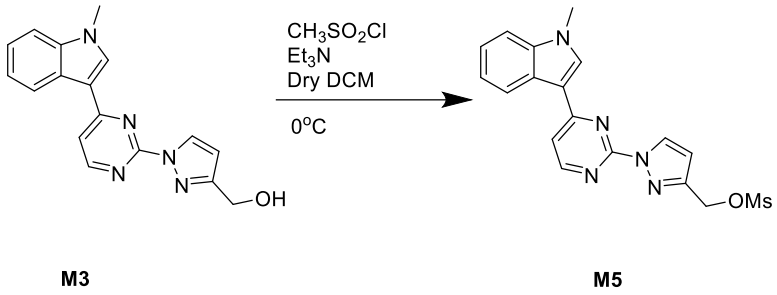
Elde edilen **M4** bileşiği ile **M1** bileşiğinin farklı yöntemlerle reaksiyona koyulması planlanmıştır. Reaksiyonlar TLC ile kontrol edilmiş olup, birden fazla ürün oluştuğu ve Rf değerlerinin birbirine çok yakın olduğu gözlemlenmiştir. Ürün

dağılımını anlayabilmek ve sonrasında ürünleri karakterize edebilmek maksadıyla yapılan kromatografik ayrım başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Yapılan denemelere ait reaksiyon şartları tablo 3.5'te verilmiştir.

Tablo 3. 5 M4'ten **M3** bileşiğinin sentez denemeleri

Başlangıç Maddesi (1 ek.)	K_2CO_3 (2 ek.)	NaH (1.5 ekiv.)	pTSA (1 ek.)	Sıcaklık	Reaksiyon Süresi	Verim
0.310 g	0.125 g	-	-	65 ˚C	2 gün	-
0.360 g	-	-	0.234 g	95˚C	1 gün	-
0.184 g	-	0.045 g	-	0˚C → 40˚C	2 saat	-

M3 ürününün düşük verimlerle elde edilmesinin ardından yapıda bulunan primer alkol grubunun kolay ayrılabilen bir grup haline gelmesi için MsCl ile denemeler yapılmıştır. **M3**, susuz DCM içerisinde Et_3N bazı kullanılarak MsCl ile muamele edilmiş ve reaksiyon TLC ile kontrol edilmiştir. Yapılan kontroller ürün spotunun oluştuğunu fakat bir önceki basamaktan gelen kirlilik spotlarının da yapıda mevcut olduğunu göstermiştir. Ürün dağılımını anlayabilmek ve sonrasında ürünleri karakterize edebilmek maksadıyla yapılan kromatografik ayrımın sonucunda **M5** ürünü başarıyla sentezlendi. Yapılan denemelerin sonucunda bir önceki basamakta **M3** bileşiğini ne kadar temiz elde edebilirsek yeni sentezlenen **M5** bileşiğinin veriminin de o oranda artacağı sonucu çıkarılmıştır. Yapılan denemelere reaksiyon şartları tablo 3.6'da verilmiştir.

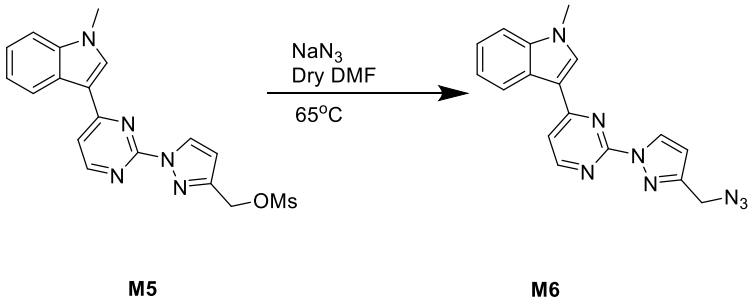


Şekil 3. 5 M5'in sentezi

Tablo 3. 6 M5 sentezi denemeleri

Başlangıç maddesi (1 ek.)	MsCl (1.5 ek.)	Et_3N (2.5 ek.)	Sıcaklık	Reaksiyon süresi	Verim
0.172 g	0.70 g	0.85 g	0˚C	2 saat	%34
0.190 g	0.107 g	0.157 g	0˚C	2 saat	%80
0.250 g	0.140 g	0.207 g	0˚C	2 saat	%73

Başarıyla sentezlenen **M5** ürününün ardından NaN_3 kullanılarak azitleme reaksiyonu planlanmıştır. **M5** ürünü kuru DMF içerinde NaN_3 ile reaksiyona sokulmuş, reaksiyon TLC ile kontrol edilmiştir. Yapılan kontroller sonucu reaksiyon sonlandırılmış ve oluşan ürünün anlaşılması için kromatografik ayrım yapılmış bunların sonucunda **M6** ürünü başarıyla sonuçlanmıştır. Yapılan denemelere ait reaksiyon şartları tablo 3.7'de verilmiştir.

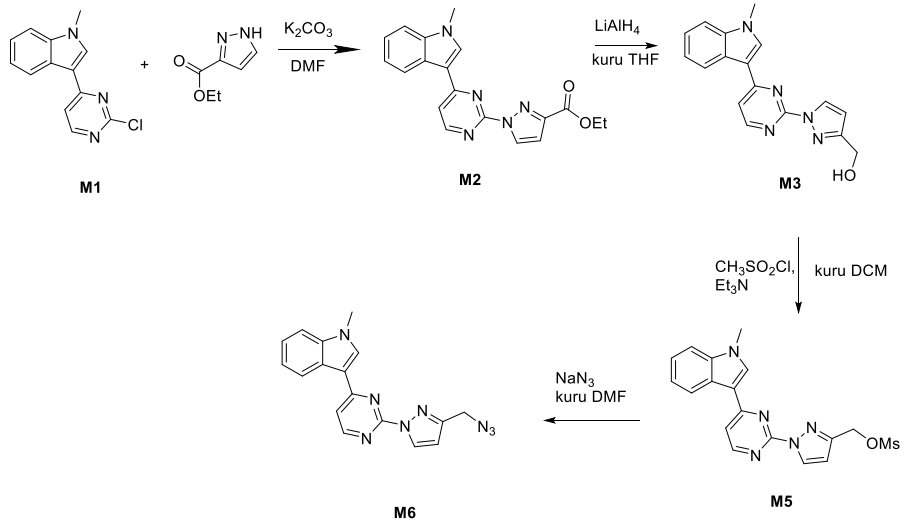


Şekil 3. 6 M6'nın sentezi

Tablo 3. 7 M6 sentezi denemeleri

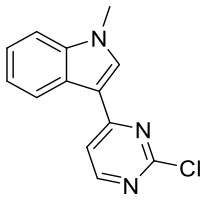
Başlangıç maddesi (1ek.)	NaN_3 (4 ek.)	Sıcaklık	Süre	Verim
0.070 g	0.050 g	65˚C	1 gün	%70
0.170 g	0.120 g	65˚C	1 gün	%65
0.260 g	0.183 g	65˚C	1 gün	%60

Yapısında indol – pirimidin – pirazol içeren yeni heterohalkaların sentezi için tez kapsamında yapılan tüm denemeler göz önünde bulundurulduğunda en uygun prosedürün şekil 3.8'deki sentez basamaklarını içeren yöntemin, sentez basamaklarının kolaylığı ve toplam verim açısından en iyi olduğu görülmüştür. Böylece osimertinib molekülünün yapısından yola çıkarak, tez çalışması kapsamında öncü grup olarak kabul ettiğimiz indol-pirimidin grubu baz alınarak yeni indol-pirimidin-pirazol halkalarını içeren bileşikler sentezlenmiştir.



Şekil 3. 7 İndol-pirimidin-pirazol türevlerinin sentezi

3.2.1.1 3-(2-kloropirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-indol Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Verileri



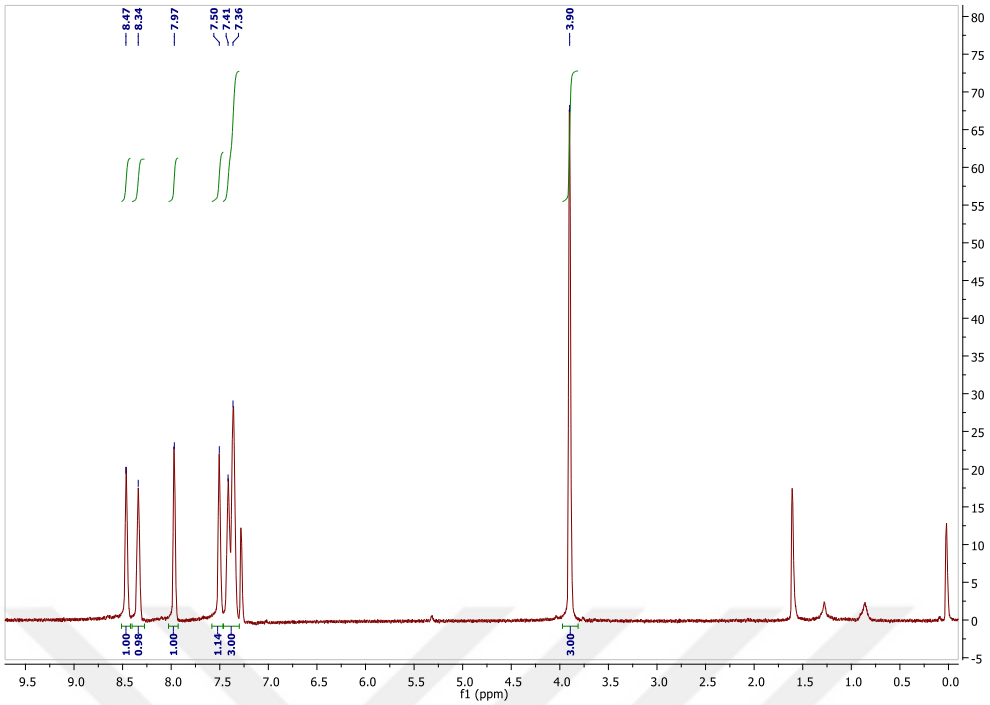
M1

İki boyunlu balon içerisine 2,4-dikloropirimidin (10,771 g, 72,3 mmol) konuldu. Ardından demir (III) klorür (11,73 g, 72,3 mmol) tartılarak balon içerisine konuldu ve balonun hava ile teması kesilerek N_2 gazı atmosferine alındı. Reaksiyon çözücüsü olarak dimetoksietan (70 ml) enjektörle N_2 gazı atmosferinde alınarak septumdan reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 dakika boyunca oda sıcaklığında karışıma bırakıldı. N-metilindol (9,52 ml, 76 mmol) enjektörle septumdan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca 85˚C'de N_2 gazı atmosferinde geri soğutucu altında karışıma bırakıldı. 2 saat sonunda ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilen reaksiyonun sonlandığı gözlendi ve reaksiyon balonunun oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Oda sıcaklığına gelen reaksiyon balonunun içerisine buzlu su (600 ml) ilave edildi ve 30 dakika boyunca karışıma bırakıldı. Koyu kırmızı renkli katının çöktüğü gözlendi. Oluşan katı nuçe erleni kullanılarak vakum altında süzüldü [72].

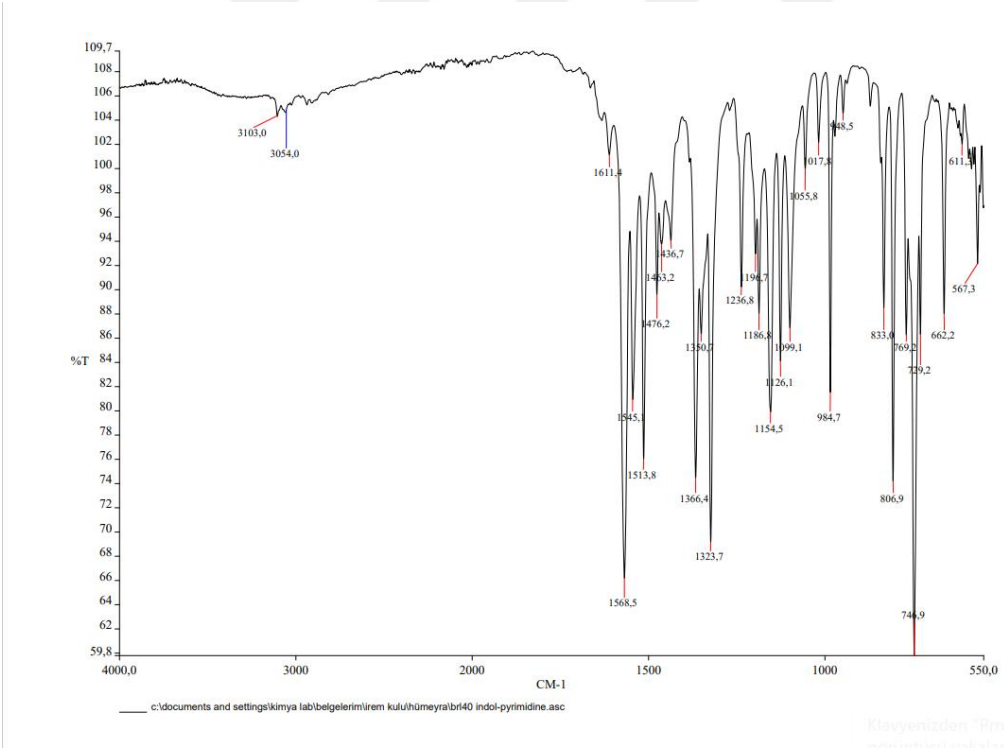
Koyu kırmızı katı (15,141 g), Rf = 0,5 (3:2, etil asetat/hekzan); verim: %86.

^{1}H NMR: (CDCl3, δ): 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, J = 24.3 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H).

IR (ATR): ν = 1568, 1237, 985, 746 cm^{-1}.

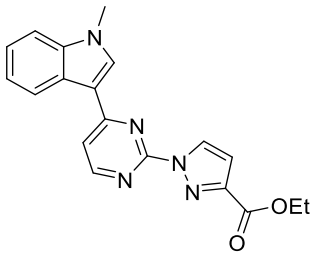


Şekil 3. 8 M1'in ^{1}H NMR Spektrumu



Şekil 3. 9 M1'in IR Spektrumu

3.2.1.2 Etil 1-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksilat Bileşiğinin Sentezlenmesi ve Spektral Verileri



M2

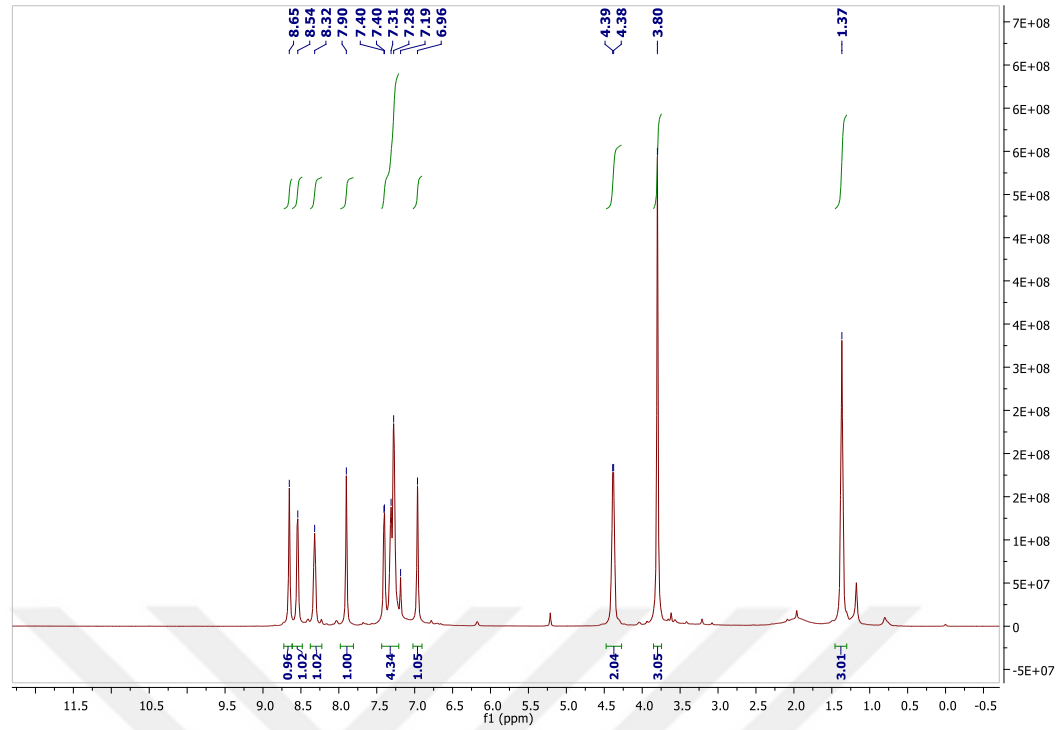
(1 g, 4,10 mmol) Bileşik **M1** tartılarak tek boyunlu balona alındı. (575 mg , 4,10 mmol) etil 1H-pirol-3-karboksilat ve K_2CO_3 (850 mg, 6,15 mmol) tartılarak reaksiyon balonuna eklendi. Üzerine (5 ml) kuru DMF eklendi ve reaksiyon N_2 atmosferi altına alındı. Reaksiyon 65 ˚C'de N_2 atmosferi altında gece boyu karışıma bırakıldı. Ertesi gün TLC kontrollerine göre sonlandırılan reaksiyon oda sıcaklığına alındı. Oda sıcaklığına gelen karışımın içerisine buz karışımı eklendi ve buz eriyene kadar karışıma bırakıldı. Sarı renkli katının çöktüğü gözlendi. Oluşan katı nuçe erleni kullanılarak vakum altında süzüldü.

Sarı katı (1,16 g), Rf= 0.7, (20:1, DCM/MeOH); verim: %81

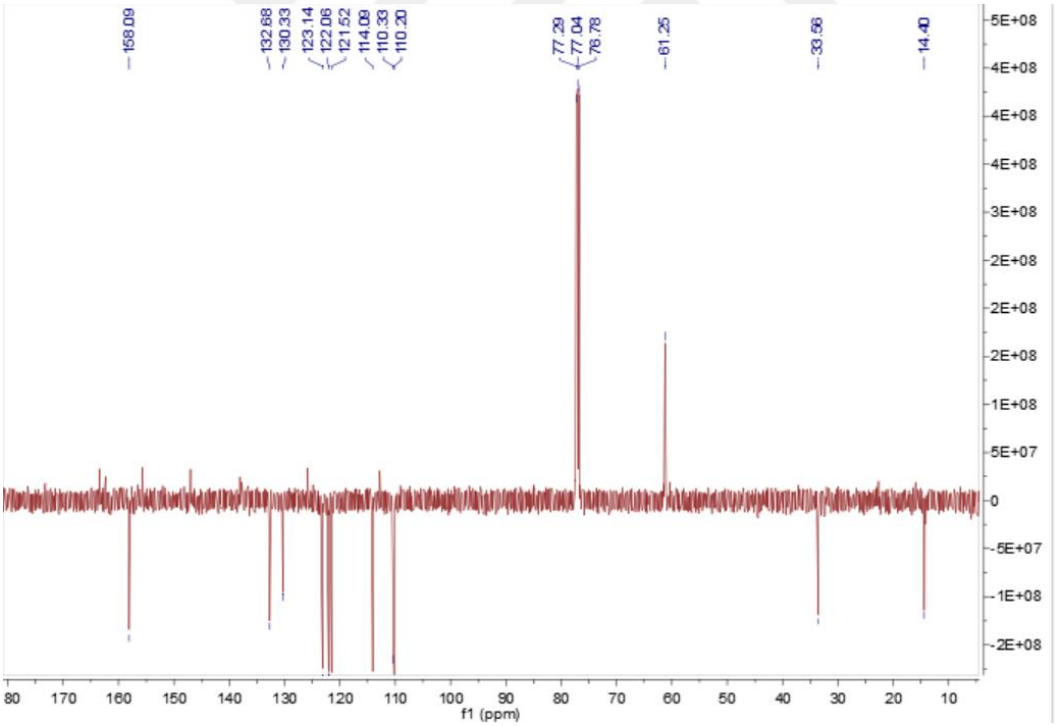
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 – 7.14 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 4.38 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ): 158.09, 132.68, 130.33, 123.14, 122.06, 121.52, 114.09, 110.33, 110.20, 77.29, 77.04, 76.78, 61.25, 33.56, 14.40 $cm^{-1.}$

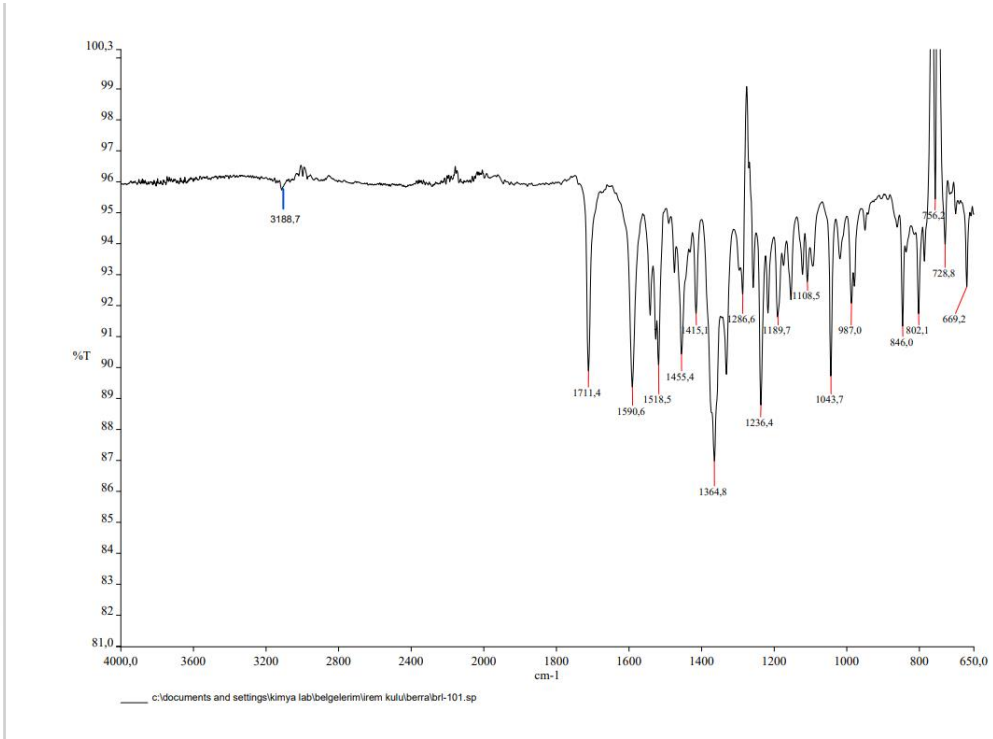
IR (ATR): ν = 3188, 1711, 1590, 1043 cm^{-1}.



Şekil 3. 10 M2'nin ^{1}H NMR Spektrumu

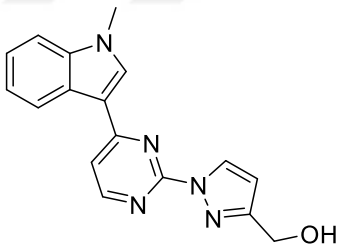


Şekil 3. 11 M2'nin APT Spektrumu



Şekil 3. 12 M2'nin IR Spektrumu

3.2.1.3 (1-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)metanol Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Verileri



M3

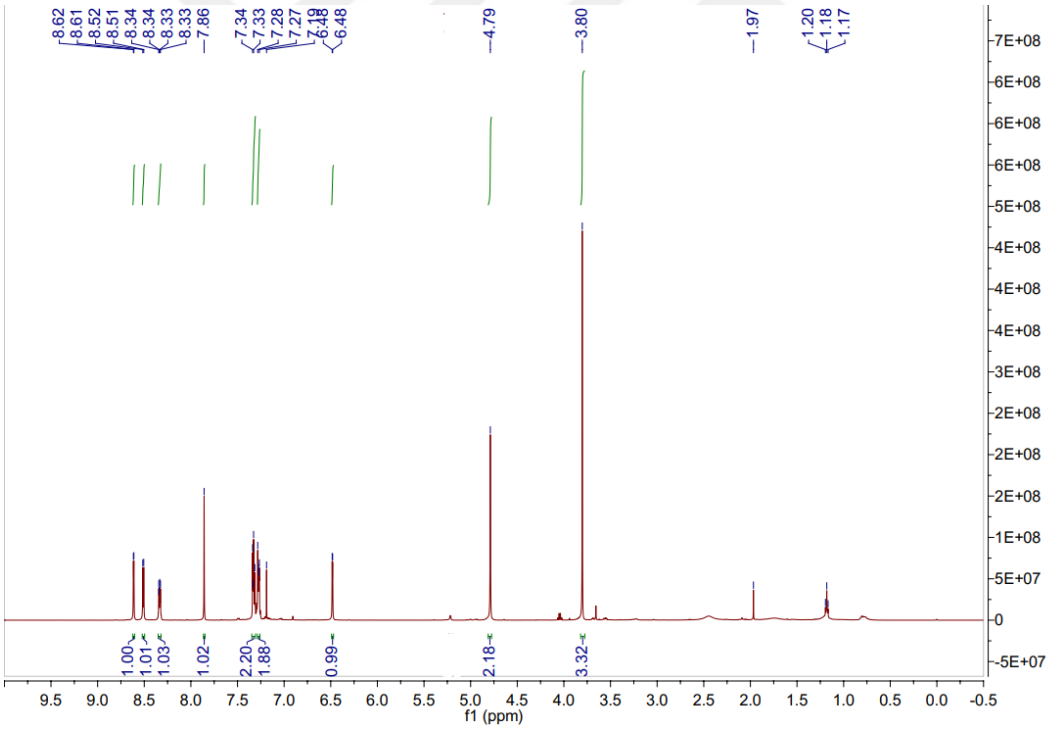
(500 mg, 1,44 mmol) bileşik 2 tartılarak tek boyunlu bir balona alındı ve balon septum ile kapatıldı ve N2 gazı altına alındı. Reaksiyon balonunun içerisine enjektörle 40 ml kuru THF septumdan eklenerek N_2 gazı altında karışıma bırakıldı. (218 mg, 5,75 mmol) $LiAlH_4$ tartılarak başka bir tek boyunlu balona alındı ve balon septum ile kapatılarak N_2 gazı altına alındı. İçerisine 20 ml kuru THF septumdan eklenerek ilave edildi ve balon buz banyosuna alınarak sıcaklığı 0˚C'ye getirildi. Kuru THF içerisinde çözünen **M2**, $LiAlH_4$ çözeltisinin içerisine enjektörle damla damla ilave edildi. İlave işleminden sonra karışım N_2 gazı altında 2 saat 0˚C'de

karıştıktan sonra gece boyu oda sıcaklığında karışıma bırakıldı. Ertesi gün TLC kontrollerine göre sonlandırılan reaksiyon 0°C'ye soğutuldu ve içerisine 10 ml aseton eklenerek 10 dakika boyunca karışıma bırakıldı. Çöken katı süzüldü ve süzüntü döner buharlaştırıcıda buharlaştırılarak aseton uzaklaştırıldı. Etil asetat ve su eklenerek ekstraksiyon işlemi uygulanarak organik faz ayrılır, Na_2SO_4 üzerinden kurutulur, süzülür ve organik faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürüne DCM / metanol sisteminden kolon kromatografisi uygulandı. Kahverengi renginde yağımsı madde %34 verimle elde edildi.

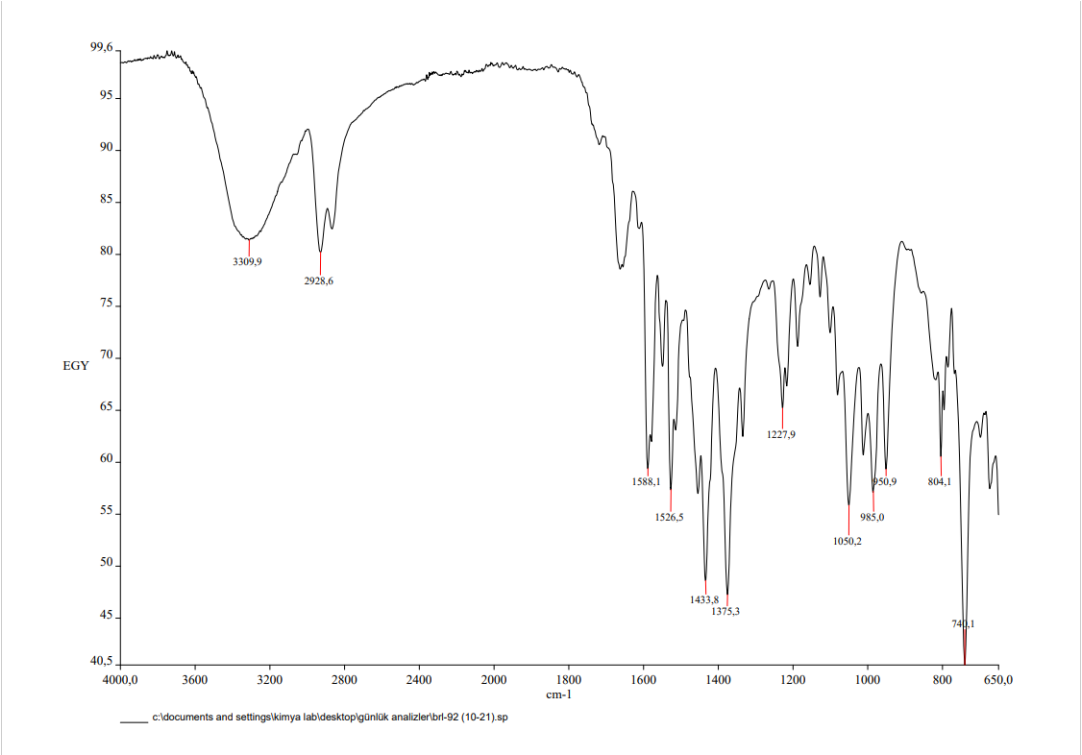
Rf= 0.2, (20:1, DCM/MeOH)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

IR (ATR): ν = 3309.9, 2928.6, 1588.1, 1433.8, 1375.3, 1227.9, 1050.2, 985 cm^{-1}.

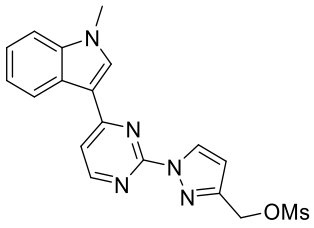


Şekil 3. 13 M3'ün ^{1}H NMR Spektrumu



Şekil 3. 14 M3'ün IR Spektrumu

3.2.1.4 (1-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)metil metansülfonat Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Verileri



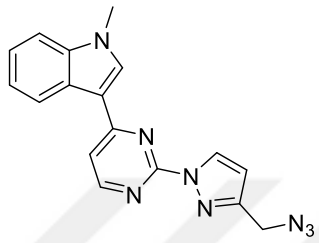
M5

(142 mg, 0,46 mmol) Bileşik **M3** tartılarak tek boyunlu balona alınır ve balon septum ile kapatıldı. 10 ml kuru DCM enjektörle çekilerek reaksiyon ortamına ilave edildi ve balon N_2 gazı altına alındı. Reaksiyon balonu buz banyosuna alınarak sıcaklık 0˚C'ye getirildi. (0,97 ml, 0,69 mmol) trietilamin enjektöre alınarak reaksiyon balonuna septumdan damla damla ilave edildi. Daha sonra, (0,4 ml, 0,51 mmol) metansülfonil klorür damla damla olacak şekilde yavaşça reaksiyon ortamına ilave edildi ve reaksiyon 2 saat boyunca 0˚C'de, 2 saat oda sıcaklığında sırasıyla N_2 gazı altında karışıma bırakıldı. 2 saatin sonunda TLC kontrollerine göre

reaksyion sonlandırıldı. Karışıma $NaHCO_3$ eklendi ve DCM ile ekstraksiyon işlemi uygulanarak organik faz ayrıldı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Organik faz döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı, ham ürüne DCM / metanol sisteminden kolon kromatograifisi uygulandı.

Rf= 0.53, (20:1, DCM/MeOH)

3.2.1.5 3-(2-(3-(azidometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-indol Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Verileri



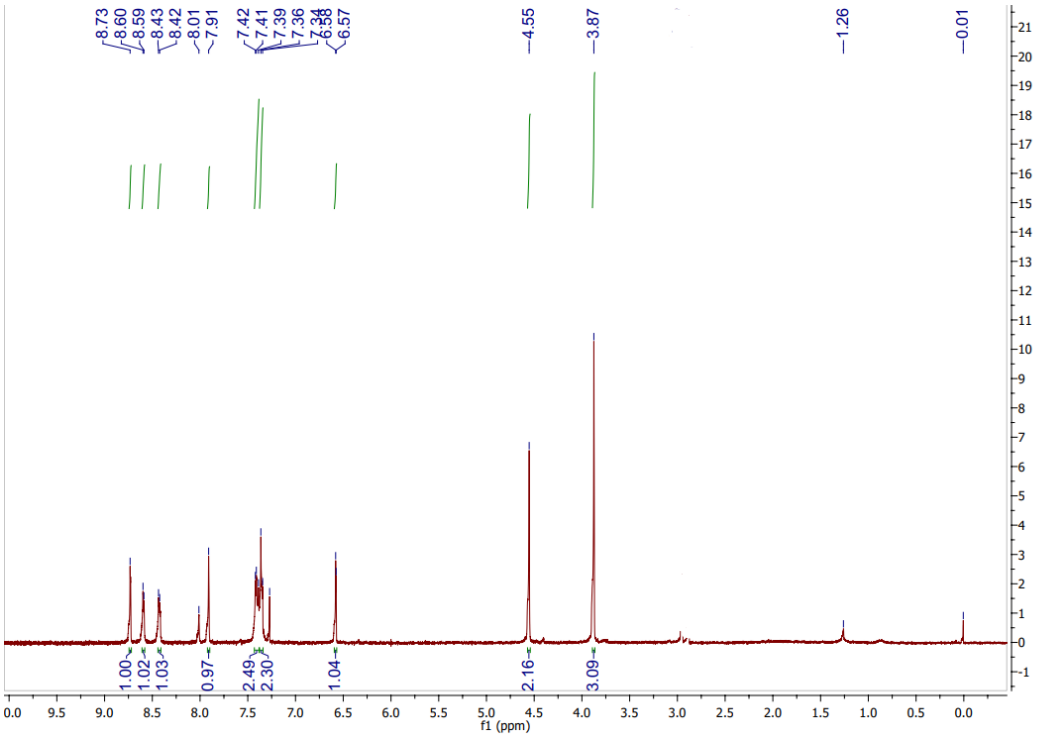
M6

(70,1 mg, 0,19 mmol) Bileşik **M5** ve (49 mg, 0,76 mmol) NaN_3 tartılarak tek boyunlu balona alınır ve balon septum ile kapatılarak N_2 gazı altında 2 ml kuru DMF içerisinde çözünmesi sağlandı. Gece boyu 65˚C'de, N_2 gazı altında karışması sağlandı. Ertesi gün TLC kontrollerine göre reaksiyon sonlandırılarak oda sıcaklığına getirildi. Oda sıcaklığına gelen reaksiyonun içerisine buz-tuz karışımı eklendi ve buz eriyene kadar karışıma bırakıldı. Etil asetat kullanılarak ekstraksiyon işlemi uygulanarak organik faz ayrıldı ve Na_2SO_4 kullanılarak kurutuldu, süzüldü ve organik faz döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Turuncu renginde yağımsı madde %70 verimle elde edildi.

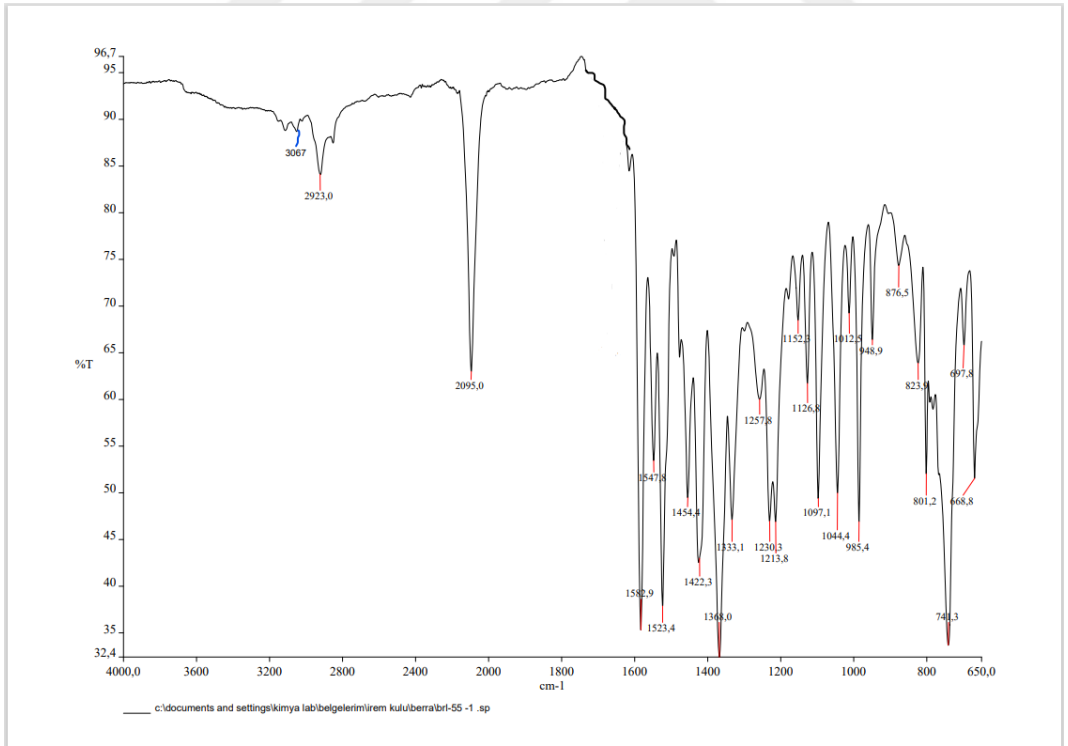
Rf= 0.63, (20:1, DCM/MeOH)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

IR (ATR): ν = 3067, 2923, 2095, 1582, 1523, 1422, 1365, 1230, 1213, 1152, 985 cm^{-1}.



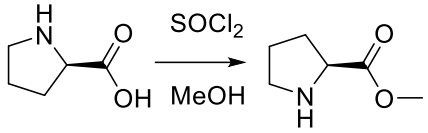
Şekil 3. 15 M6'nın ^{1}H NMR Spektrumu



Şekil 3. 16 M6'nın IR Spektrumu

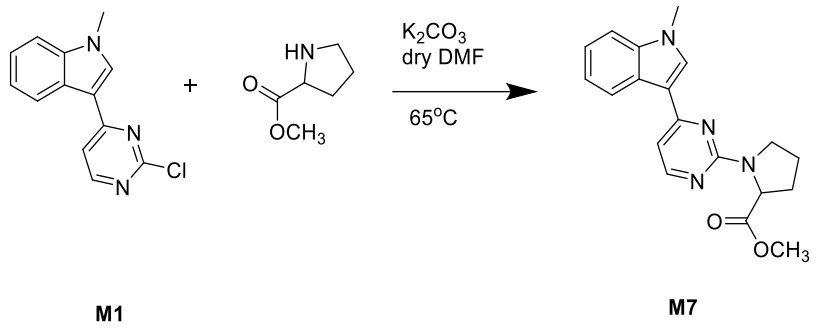
3.2.2 İndol-Pirimidin-Pirolin Türevlerinin Hazırlanması

İndol-pirimidin halkasından yola çıkarak literatürde yer almayan yeni heterohalkaların sentezi çalışmasına pirolin halkası ile devam edilmiştir. Pirolin türevlerinin hazırlanmasına ilk olarak L-pirolin metil esterin hazırlanması ile başlanılmıştır. L-pirolinin metanol varlığında tiyonil klorür ile muamele edilmesi sonucunda L-pirolin metil esteri %50 verimle sentezlenmiştir.



Şekil 3. 17 L-pirolin metil ester'in sentezi

Sentezlenen L-pirolin metil esteri ile **M1** ürünü K_2CO_3 varlığında kuru DMF içerisinde çözülerek N_2 gazı altında reaksiyona sokularak **M8** ürününün sentezlenmesi planlanmıştır. Reaksiyon TLC ile kontrol edilmiş başlangıç maddesi olarak kullanılan **M1** bileşiğinin tamamen bitmediği gözlemlenmiş ve başlangıç maddesinden uzaklaşmak için kolon kromatografisi yapılmıştır. Kromatografik ayrım başarıyla sonuçlanmış ve **M7** ürünü %60-75 verimlerle elde edilmiştir. Yapılan denemelere ait reaksiyon şartları tablo 3.8'de verilmiştir.

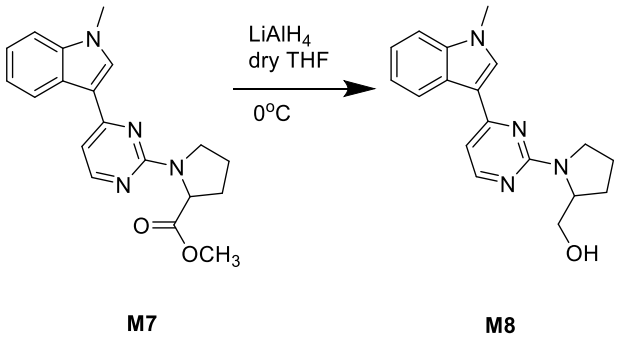


Şekil 3. 18 M7'in sentezi

Tablo 3. 8 M7 sentezi denemeleri

M1 (1 ek.)	L-pirolin metil ester (1 ek.)	K_2CO_3 (1.5 ek.)	Sıcaklık	Süre	Verim
0.377 g	0.200	0.319	65˚C	2 gün	%64
0.950 g	0.504 g	0.808 g	65˚C	2 gün	%72
1.72 g	0.912 g	0.975 g	65˚C	2 gün	%74

M7 ürününün başarıyla elde edilmesinden sonra, $LiAlH_4$ kullanılarak yapıda bulunan ester grubunun alkole indirgenmesi ile **M8** ürününün sentezlenmesi planlanmıştır. **M7** ürünü $LiAlH_4$ varlığında susuz THF kullanılarak 0˚C'de reaksiyona koyulmuştur. Reaksiyon TLC ile kontrol edilmiştir. Reaksiyonu sonlandırma aşamasında uygulanan ekstraksiyon işleminden hemen sonra ürün spotunun Rf değerine çok yakın bir yerde yeni bir spot gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda ürün dağılımını anlayabilmek ve sonrasında ürünleri karakterize edebilmek amacıyla yapılan kromatografik ayrım başarıyla sonuçlanmış ve **M7** ürünü elde edilmiştir. Yapılan denemelere ait reaksiyon şartları tablo 3.9'da verilmiştir.



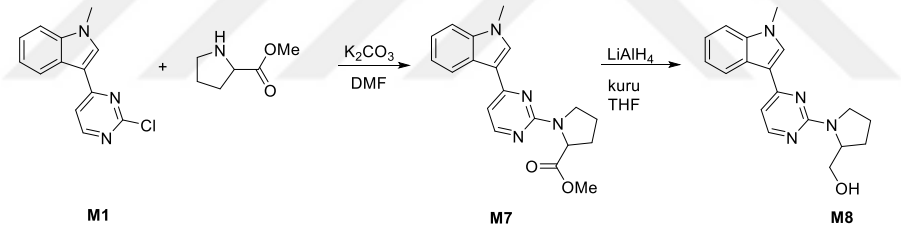
M7 **M8**

Şekil 3. 19 M8'in sentezi

Tablo 3. 9 M8 sentezi denemeleri

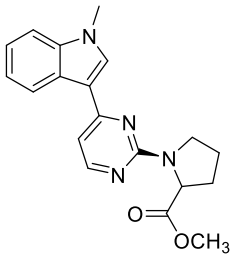
M7 (1 ek.)	LiAlH4 (4 ek.)	Sıcaklık	Süre	Verim
0.167 g	0.075 g	0˚C	2 saat	%71
0.209 g	0.094 g	0˚C	2 saat	%72
0.500 g	0.225 g	0˚C	2 saat	%75

Yapısında indol – pirimidin – pirolin içeren yeni heterohalkaların sentezi için tez kapsamında yapılan tüm denemeler göz önünde bulundurulduğunda en uygun prosedürün şekil 3.12'deki sentez basamaklarını içeren yöntemin, sentez basamaklarının kolaylığı ve toplam verim açısından en iyi olduğu görülmüştür.



Şekil 3. 20 İndol – pirimidin – pirolin türevlerinin sentezi

3.2.2.1 Metil(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)pirolinat Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Verileri



M7

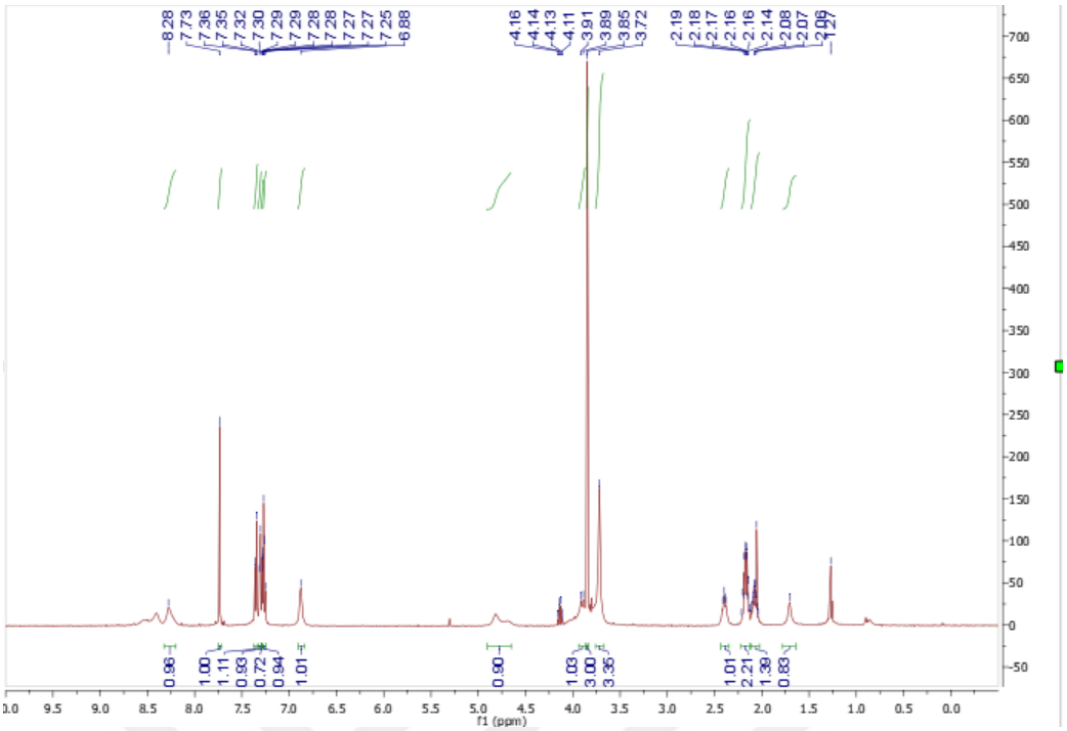
(268 mg, 1,107 mmol) bileşik 1, (143 mg, 1,107 mmol) L-pirolin ester ve (229,48 mg, 1,66 mmol) K_2CO_3 tartılarak tek boyunlu balon alındı ve balon septum ile kapatılarak N_2 gazı altına alındı. 5 ml DMF N_2 gazı altında enjektörle alınarak, septumdan reaksiyon balonuna verildi. Reaksiyon N_2 gazı altında 65˚C'de gece boyu karışıma bırakıldı. Ertesi gün, TLC kontrollerine göre sonlandırılan reaksiyonun oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Oda sıcaklığına gelen reaksiyonun içerisine buz-tuz karışımı eklendi ve buz eriyene kadar karışıma bırakıldı. Etil asetat kullanılarak ekstraksiyon işlemi uygulandı, organik faz ayrıldı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutma yapıldı, süzüldü ve organik faz döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürüne etil asetat / hekzan sisteminden kolon kromatografisi uygulandı. Kahve renkli katı % 62 verim ile elde edildi.

Rf= 0,40 (2:3 Etil asetat / hekzan)

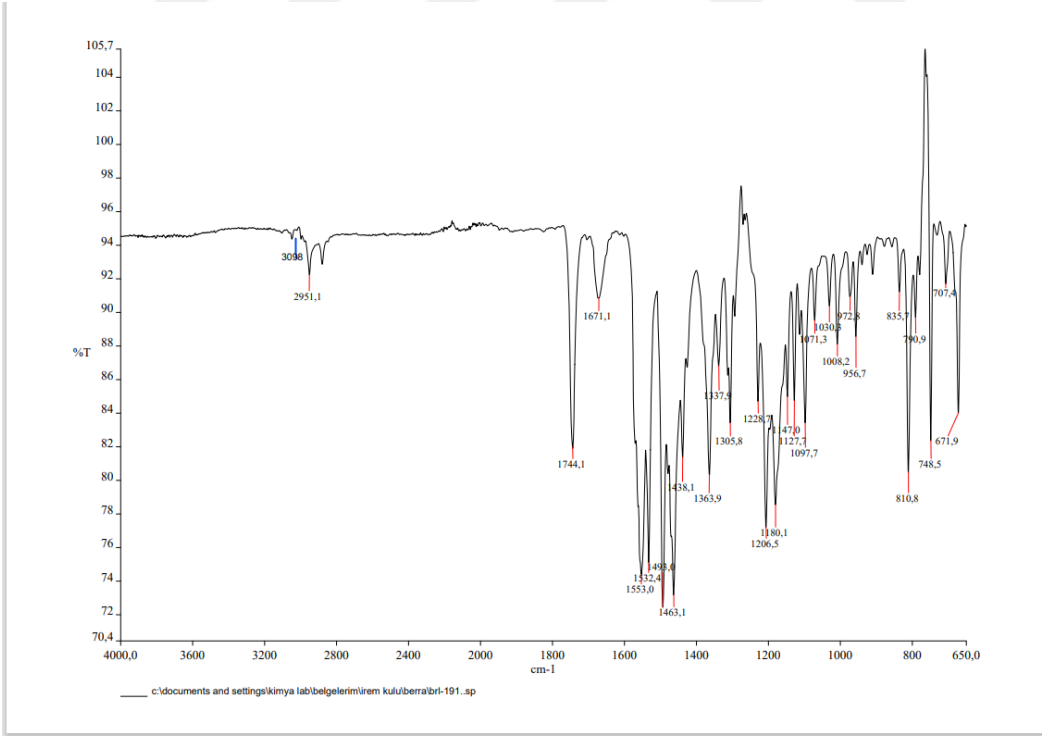
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ): 8.28 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 3.7, 1.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.71 (s, 1H).

IR (ATR): ν = 3098, 2951, 1744, 1671, 1553, 1532, 1495, 1463.1, 1363.9, 1206.5, 1180.1 cm^{-1}.

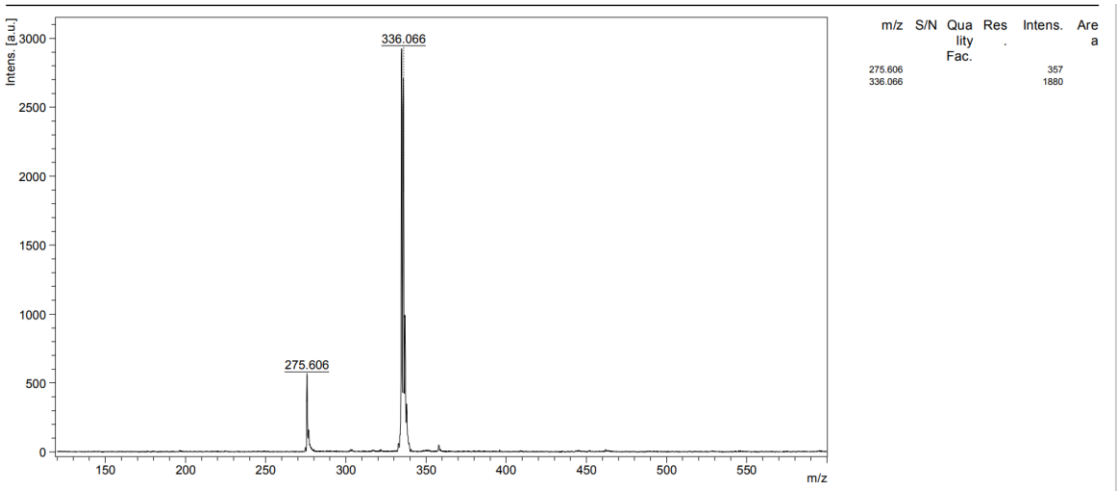
MALDI: hesaplanan 336.40 ($C_{19}H_{20}N_4O_2$), bulunan 336.066.



Şekil 3. 21 M7'nin ^{1}H NMR Spektrumu

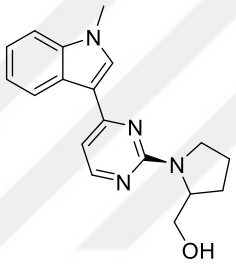


Şekil 3. 22 M7'nin IR Spektrumu



Şekil 3. 23 M7'nin MALDI Spektrumu

3.2.2.2 (1-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)pirolidin-2-il)metanol Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Verileri



M8

Bileşik 7 (190 mg, 0,564 mmol) tartılarak tek boyunlu bir balona alındı ve balon septum ile kapatılarak, N_2 gazı altına alındı. Reaksiyon balonunun içerisine enjektörle 5 ml kuru THF septumdan eklenerek N_2 gazı altında karışıma bırakıldı. (85,73 mg, 2,26 mmol) $LiAlH_4$ tartılarak başka bir tek boyunlu balona alındı ve balon septum ile kapatılarak N_2 gazı altına alındı. İçerisine 5 ml kuru THF septumdan eklenerek ilave edildi ve balon buz banyosuna alınarak sıcaklığı 0˚C'ye getirildi. Kuru THF içerisinde çözünen Bileşik 7, $LiAlH_4$ çözeltisinin içerisine enjektörle damla damla ilave edildi. İlave işleminden sonra karışım N_2 gazı altında 2 saat 0˚C'de karıştıktan sonra gece boyu oda sıcaklığında karışıma bırakıldı. Ertesi gün TLC kontrollerine göre sonlandırılan reaksiyon 0˚C'ye soğutuldu ve içerisine 10 ml aseton eklenerek 10 dakika boyunca karışıma bırakıldı. Çöken katı süzüldü ve süzüntü döner buharlaştırıcıda buharlaştırılarak aseton uzaklaştırıldı. Etil asetat

ve su eklenerek ekstraksiyon işlemi uygulandı ve organik faz ayrıldı, Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, süzüldü ve organik faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu.

Kahve renkli katı madde %86 verimle elde edildi.

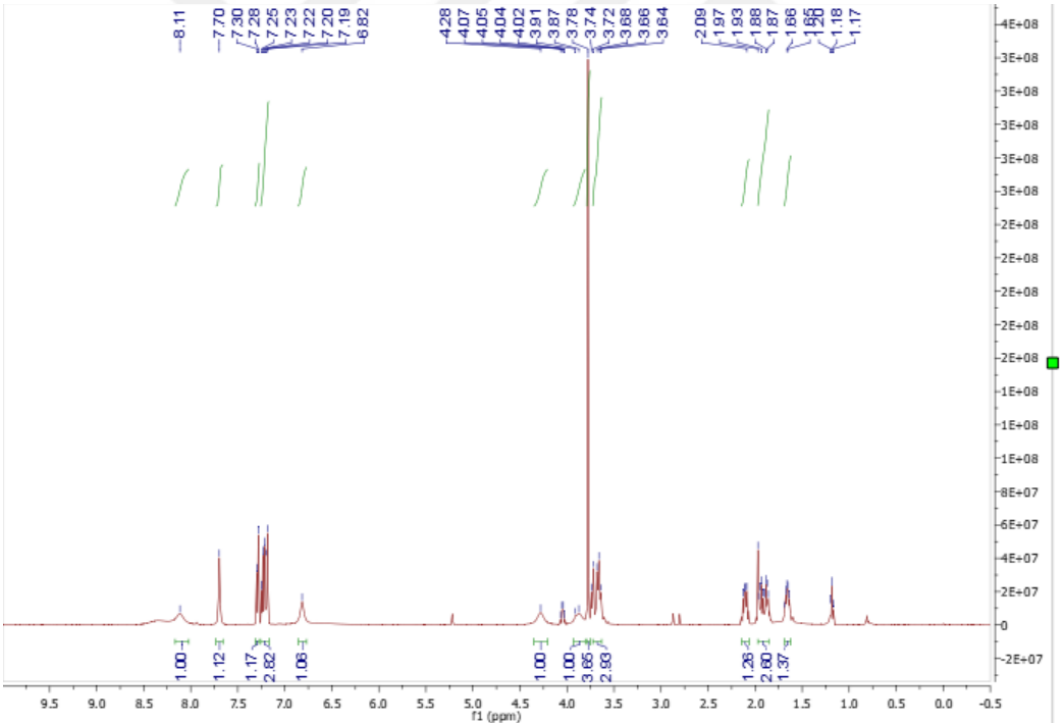
Rf= 0.31, (2:3 Etil asetat / hekzan)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ): 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.89 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 24.6, 15.4 Hz, 2H), 2.11 (dd, J = 12.5, 7.6 Hz, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.66 (dt, J = 12.0, 5.9 Hz, 1H).

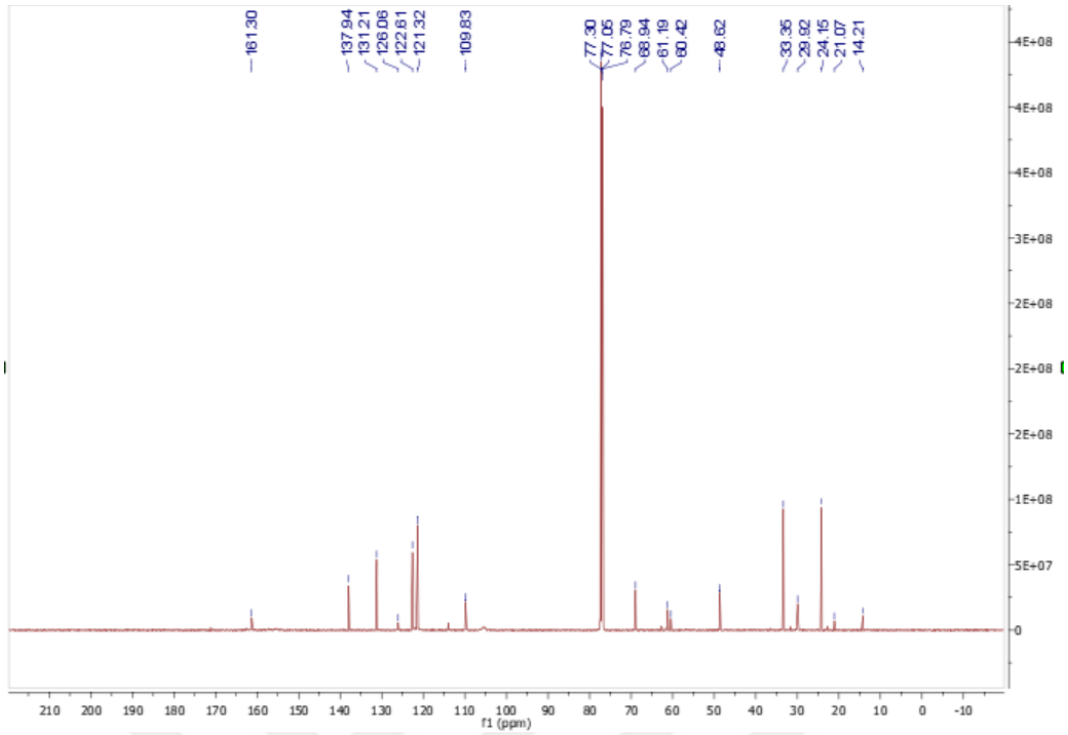
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ): 161.30 , 137.94, 131.21, 126.06, 122.61, 121.32, 109.83, 77.30, 77.05, 76.79, 68.94, 61.19, 60.42, 48.62, 33.35, 29.92, 24.15, 14.21.

IR (ATR): ν = 3391, 3050, 2970, 1610, 1532, 1098, 805 cm^{-1}.

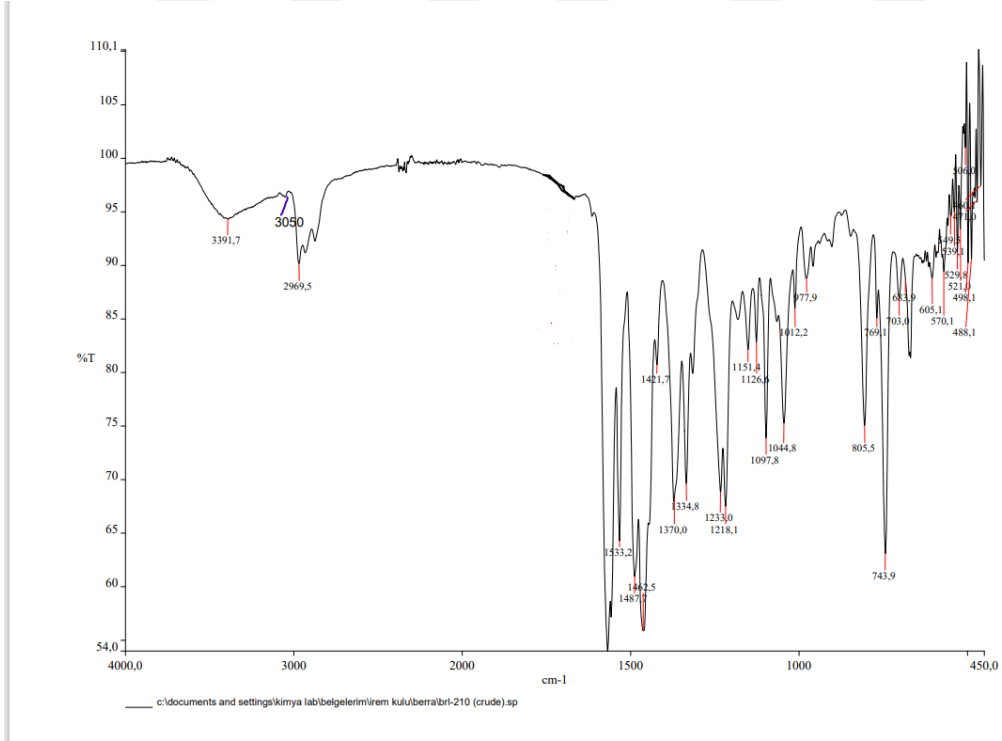
MALDI: hesaplanan 308.39 ($C_{18}H_{20}N_4O$), bulunan 308.57.



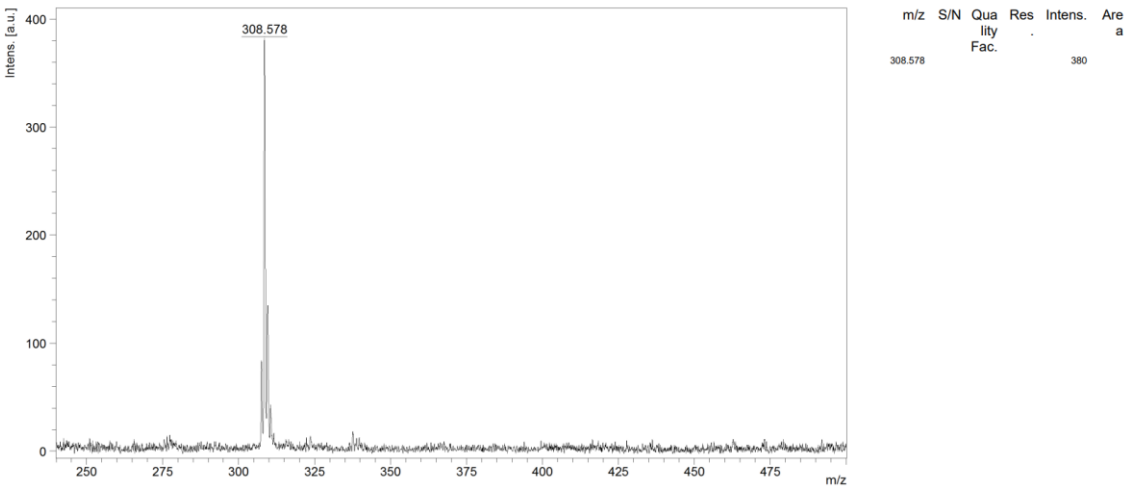
Şekil 3. 24 M8'in ^{1}H NMR Spektrumu



Şekil 3. 25 M8'in 13C NMR Spektrumu



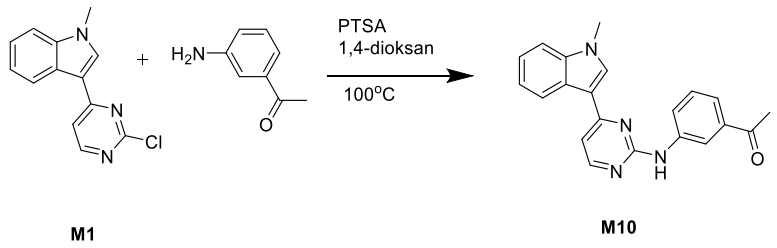
Şekil 3. 26 M8'in IR Spektrumu



Şekil 3. 27 M8'in MALDI Spektrumu

3.2.3 İndol-Pirimidin-3-aminoasetofenon Türevinin Hazırlanması

Tez kapsamında biyolojik aktivite yaratabilecek heterohalkaların sentezinde indol-pirimidin halkasına 3-aminoasetofenon halkası takılarak literatürde yer almayan yeni çalışmalar yapılmıştır. Buradaki asıl amaç araştırma grubumuz tarafından yapılacak ileriki çalışmalarda yapıda bulunan keton grubu üzerinden yeni moleküller sentezlemektir. Bu doğrultuda yaptığımız çalışmalarda öncelikle sentezlenen **M1** ürünü ile 3-aminoasetofenon bileşiği pTSA varlığında 1,4-dioxan içerisinde reaksiyona koyulmuştur. Reaksiyon TLC ile kontrol edilmiş ve başlangıç maddelerinin tamamen bittiği, ürün spotunun oluştuğu gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda reaksiyon ortamına buz ilavesi yapılmış ve ürünün çöktüğü gözlemlenmiştir. Katı madde vakum filtresi ile süzülmüş ham ürüne TLC bakıldığında **M10** ürününün %75-85 oranında başarıyla elde edildiği görülmüştür. Yapılan denemelere ait reaksiyon şartları tablo 3.10'da verilmiştir.

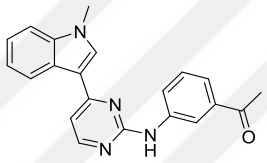


Şekil 3. 28 M10'un sentezi

Tablo 3. 10 M10 sentezi denemeleri

M1 (1.2 ek.)	3-aminoasetofenon (1 ek.)	pTSA (1 ek.)	Sıcaklık	Süre	Verim
0.200 g	0.092 g	0.130 g	100 ˚C	6 saat	%73
0.500 g	0.230 g	0.323 g	100 ˚C	6 saat	%80
1 g	0.462 g	0.650 g	100 ˚C	6 saat	%92

3.2.3.1 1-(3-((4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)etan-1-one Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Verileri



M10

(200 mg, 0.82 mmol) Bileşik 1 ve (92,44 mg, 0,68 mmol) 3-aminoasetofenon tartılarak tek boyunlu balon içerisine alınır ve 5 ml 1,4-dioksan içerisinde çözünmesi sağlandı. (130 mg, 0,68 mmol) p-toluensülfonik asit tartılarak tek seferde reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 110˚C'ye ısıtılır ve gece boyu bu sıcaklıkta karışıma bırakıldı. Ertesi gün, TLC kontrollerine göre sonlandırılan reaksiyonun oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Oda sıcaklığına gelen reaksiyon ortamına 20 ml su ve 4 ml amonyak çözeltisi sırasıyla ilave edilerek 10 dakika boyunca karıştırıldı. Kahverengi katının çöktüğü gözlendi. Oluşan katı nuçe erleni kullanılarak vakum altında süzüldü ve katı su ile yıkandıktan sonra kurumaya bırakıldı. Kahverengi katı madde % 90 verim ile elde edildi.

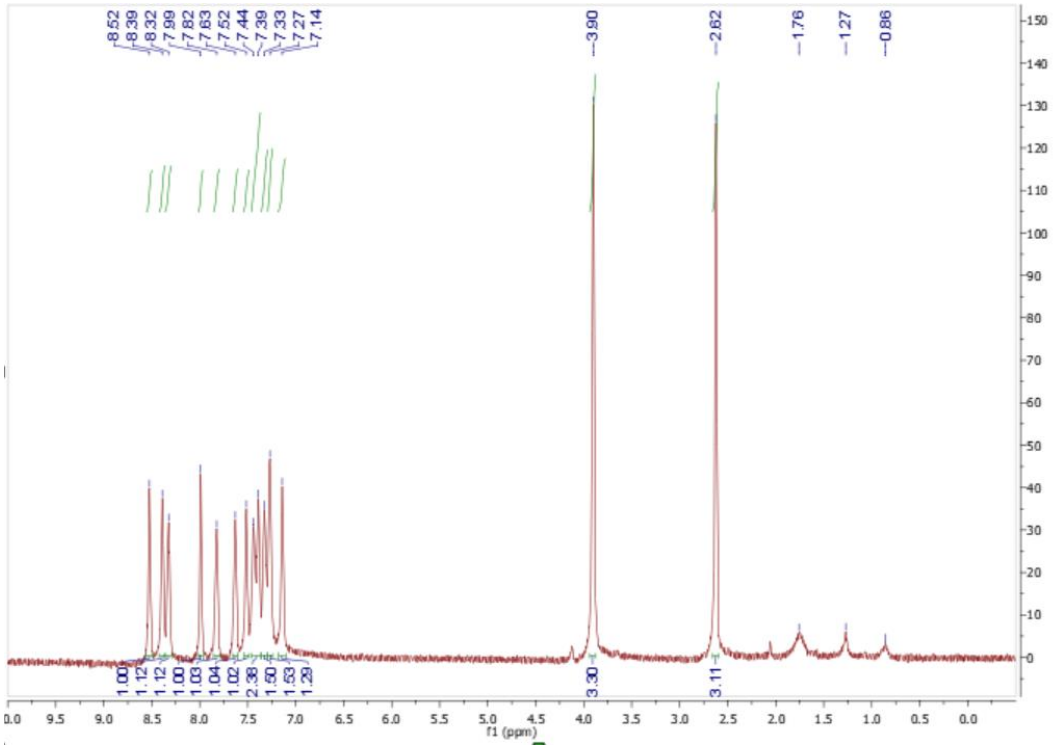
Rf= 0,33 (2:3 Etil asetat / hekzan)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ): 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 27.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

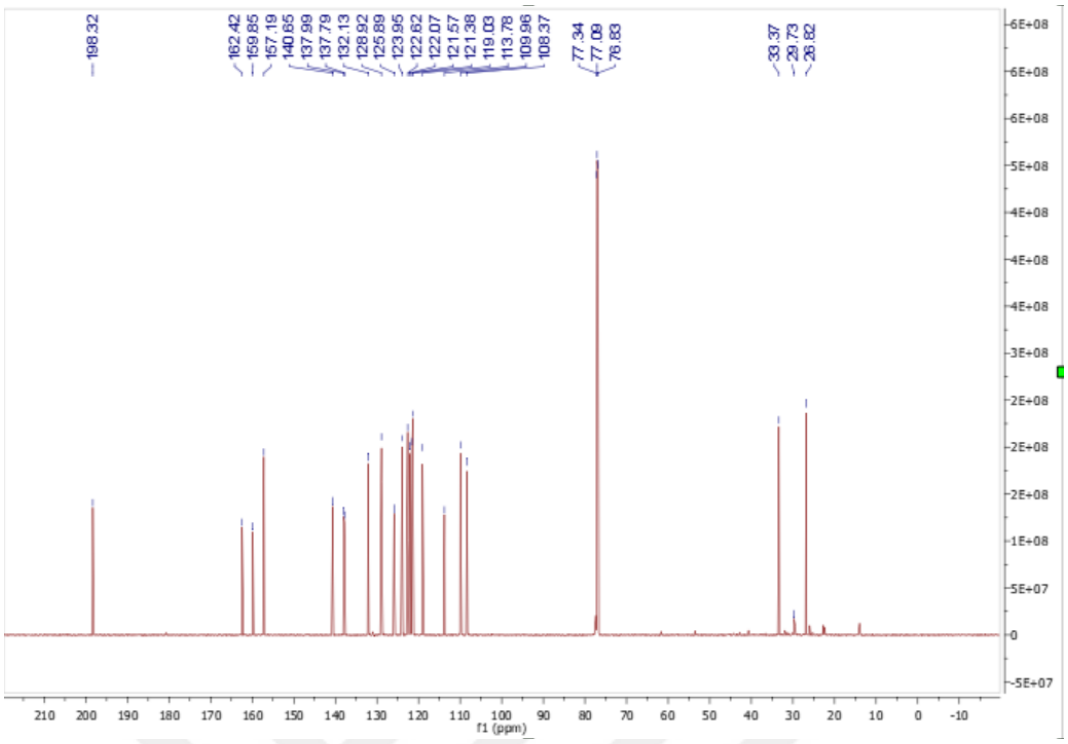
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ): 198.32, 162.42, 159.85, 157.19, 140.65, 137.99, 137.79, 132.13, 128.92, 125.89, 123.95, 122.62, 122.07, 121.57, 121.38, 119.03, 113.78, 109.96, 108.37, 77.34, 77.09, 76.83, 33.37, 29.73, 26.82.

IR (ATR): ν = 3210, 3100**,** 1672.8, 1611.8, 1579.0, 1538.4, 1492.2, 1506.8, 1285.7, 922 cm^{-1}.

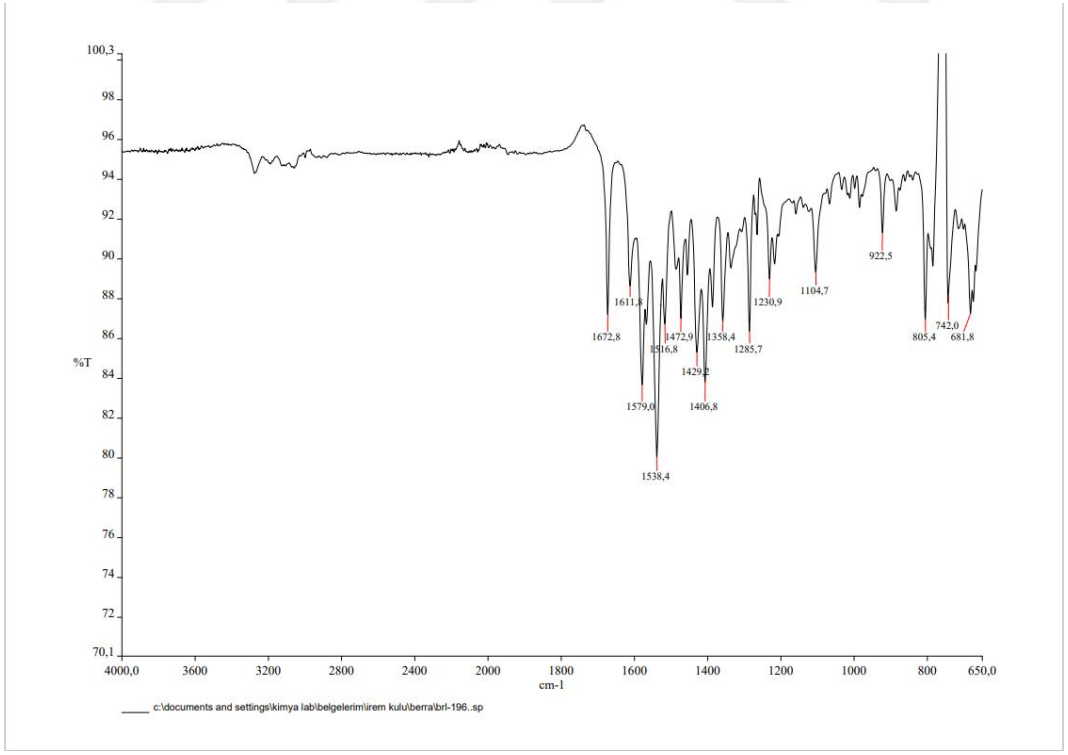
MALDI: hesaplanan 342.40 ($C_{21}H_{18}N_4O$), bulunan 342.39.



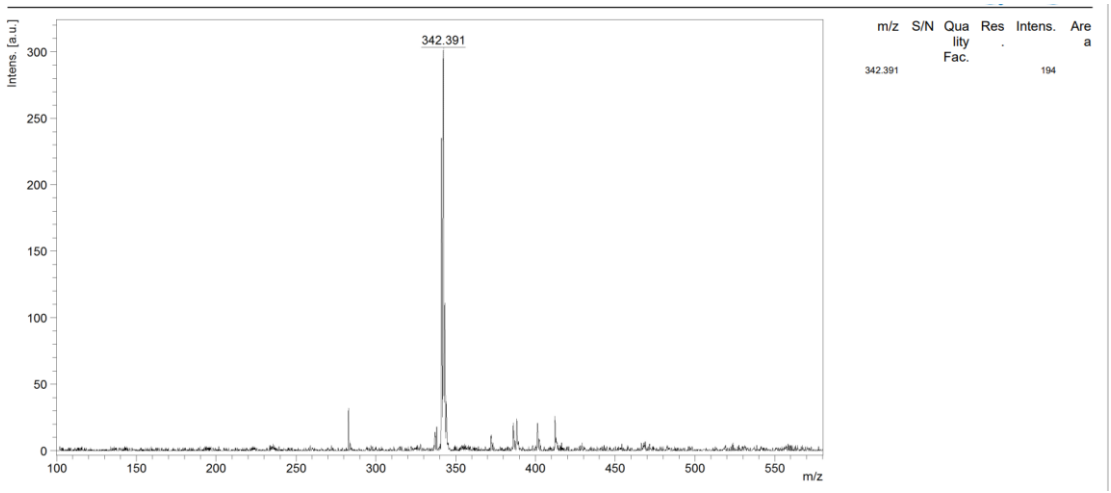
Şekil 3. 29 M10'un ^{1}H NMR Spektrumu



Şekil 3. 30 M10'un ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 3. 31 M10'un IR Spektrumu



Şekil 3. 32 M10'un MALDI Spektrumu

4
SONUÇ

Çağımızın hastalığı olarak bilinen kanser milyonlarca insanın hayatını kaybetmesine neden olan bir hastalıktır. Bu sebepten, kanser tedavisinde kullanılabilecek ilaçların ve oluşan dirençlere karşı daha etkin ilaç aktif maddeleri bulma arayışı günümüzde hızla devam etmektedir. Antikanser aktivite gösterebilecek yeni moleküllerin sentezi ve bunların ilaç olarak günümüzde kullanılması hayati bir öneme sahiptir. Bu kapsamda, hastalıklı kanser hücrelerini yok ederken sağlıklı hücrelere zarar vermeyen yeni etken maddeleri, yan etkileri ve toksisiteleri daha az olan yeni molekülleri bulmak için çok çeşitli çalışmalar devam etmektedir. Bu doğrultuda, günümüzde birçok araştırma gurubu biyolojik aktivite gösterebilecek yeni heterohalkaları sentezlemekte ve bunların biyolojik aktivitesini incelemektedir.

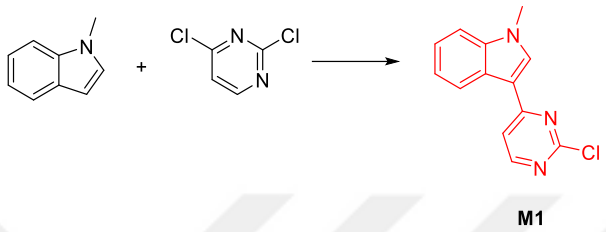
Üçüncü nesil EGFR inhibitörü olan ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılan Osimertinib molekülünün yapısından yola çıkarak, tez çalışması kapsamında öncü grup olarak kabul ettiğimiz indol-pirimidin grubunu baz alarak bu gruba biyolojik aktivitesini arttırabileceğini düşündüğümüz çeşitli heterohalkalı yapılar takılmıştır. Böylece literatürde yer almayan ve ileri çalışmalarımızda çekirdek yapılar olarak kullanabileceğimiz yeni heterohalkalı bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiştir.

Yapılan literatür araştırmaları sonucunda yapısında azot içeren heterohalkalı yapıların çok çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği görülmektedir [48, 49, 50, 51, 52, 53]. Örneğin, yapısında pirimidin halkasını içeren afatinib (2.Nesil EGFR inhibitörü) [51], piridin ve pirimidin halkalarını içeren palbociclib [52], pirimidin ve pirazol halkalarını içeren ruxolitinib (JAK2 inhibitörü) [73] çeşitli kanser türleri üzerinde aktivite göstermektedir.

Araştırma grubumuz, küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarını tedavi etmek için kullanılan üçüncü nesil bir ilaç olan ‘Osimertnib’in [53] yapısını merceği altına almıştır. Bu tez çalışmasında da osimertinibin yapısında yer alan indol – pirimidin grubu öncü grup olarak baz alınmıştır. Öncü grup olarak seçtiğimiz bu yapıya yapısında azot içeren pirazol, pirolin ve 3-aminoasetofenon halkalarının modifiye

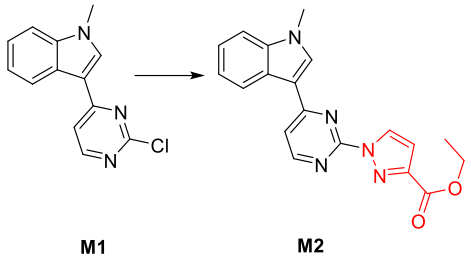
edilmesi amaçlanmıştır. Bu tez çalışmasının amacı, yapısında azot içeren ve literatürde yer almayan, biyolojik aktivite yaratacağını düşündüğümüz yeni çekirdek heterohalkalı yapıları sentezlemektir.

Bu tez çalışmasında öncelikli olarak başlangıç maddesi **M1** sentezlenmiş ve saflaştırılmıştır. Bu molekül Osimertinib molekülünün de başlangıç maddesi olduğu için yüksek miktarda ve yüksek verimle sentezi başarılmıştır. Literatürde yer alan bu bileşiğin yapısı ^{1}H NMR spektrumu yardımıyla doğrulanmıştır [72].



Şekil 4. 1 M1'in yapısı

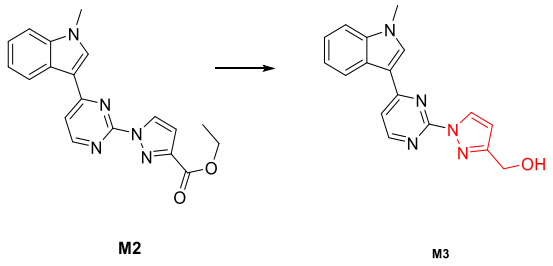
Ardından **M1**, kuru DMF içerisinde, K_2CO_3 varlığında etil 1*H*-pirazol-3-kaboksilat ile reaksiyona sokulmuş ve bunun sonucunda **M2** ürünü iyi bir verimle elde edilmiştir. Bu bileşiğin yapısı FTIR ve ^{1}H NMR spektrumları incelendiğinde pirazol halkasına ve ester yapısına ait sinyaller görülerek yapı doğrulanmıştır.



Şekil 4. 2 M2'nin yapısı

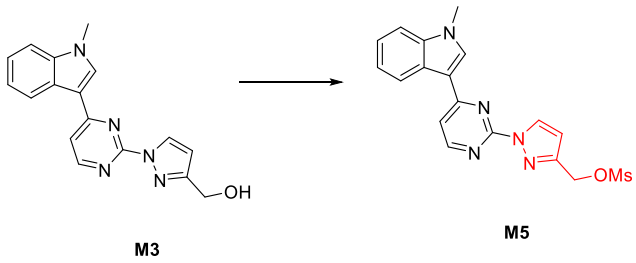
Bir sonraki aşamada, ester fonksiyonel grubunun primer alkole indirgenmesi hedeflenmiştir. Bunun için öncelikle ester grubunun indirgenmesinde kullanılan DIBAL ile deneme yapılmıştır. Ancak başlangıç maddesinin çözünürlüğünün de düşük olmasından kaynaklı istenilen ürünün oluşmadığı görülmüştür. Bu denemeden olumlu sonuç alınmayınca, $NaBH_4$ ve $LiAlH_4$ gibi indirgeme reaktifleri ile denemeler yapılmıştır. Her iki reaktif ile de istenilen ürünün oluştuğu ancak yanısıra birçok yan ürünün de oluştuğu görüldü. Yapılan kolon kromatografisi

çalışmaları ile saflaştırılan ürünün yapısı FTIR ve ^{1}H NMR spektrumları ile doğrulanmıştır. ^{1}H NMR spektrumunda bir önceki basamaktaki etil grubuna ait olan 4.39 ppm'deki -CH_2 ve 1.37 ppm'de yer alan metil grubuna ait piklerin görünmediği bunların yerine 4.79 ppm'de primer alkol yapısındaki -CH_2 grubuna ait 2 protonluk sinyalin varlığı yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4. 3 M3'ün yapısı

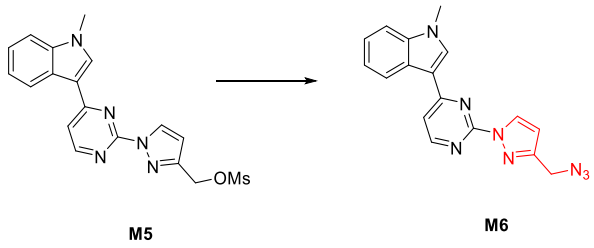
M3'ün yapısında bulunan alkol grubunu kolay ayrılabilen bir grup haline getirmek için mesil grubuna çevrilmiştir. Bunun için **M3**, susuz DCM içerisinde ve trietilamin varlığında 0C'de metansülfonilklorür ilave edilmiş ardından 2 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Elde edilen **M5** ürünü kolon kromatografisi uygulanmıştır. Elde edilen ^{1}H NMR spektrumu ile mesil yapısının oluştuğu ancak saflaştırma da zorluk yaşandığı tespit edilmiştir. Bu sebeple bir sonraki basamağa yapıyı saflaştırmadan geçilmesine karar verilmiştir.



Şekil 4. 4 M5'in yapısı

Tez çalışması kapsamında hedeflediğimiz çekirdek yapılardan biri olan **M6**'nın sentezi için **M5**'in yapısında bulunan kolay ayrılabilen bir -OMs grubunun kuru DMF içerisinde NaN_3 ile muamelesi sonucunda istenilen azid fonksiyonel ürün sentezlenmiştir. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak yapısı FTIR ve ^{1}H NMR spektrumları ile doğrulanmıştır. FTIR spektrumunda 2095 cm-

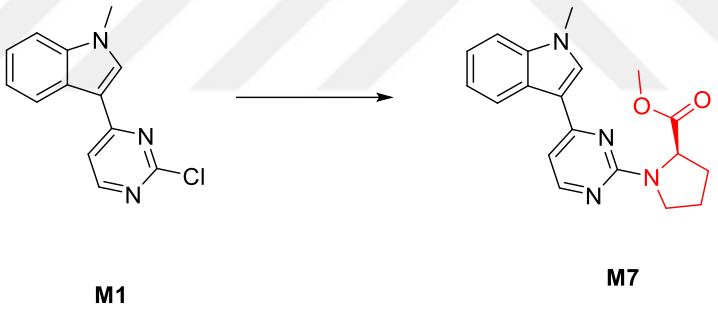
1’de görülen keskin pik azid yapısını doğrulamaktadır. Ayrıca ^{1}H NMR spektrumunda 4.55 ppm’de bulunan 2 protonluk sinyalde yapıyı doğrulamaktadır.



M5 M6

Şekil 4. 5 M6’nın yapısı

Tez çalışması boyunca seçilen bir diğer halka ise pirolidin halkasıdır. Bu doğrultuda başlangıç maddesi K_2CO_3 varlığında L-prolin metil ester ile reaksiyona sokulmuş ve **M7** ürünü başarıyla sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılarak yapısı FTIR ve ^{1}H NMR spektrumları ile doğrulanmıştır. FTIR spektrumunda 1744 cm^{-1} de karbonil pikinin varlığı ester yapısını doğrulamaktadır. ^{1}H NMR spektrumunda 3.72 ppm de metilester grubuna ait metil piki ve 2.44-2.0 ppm aralığındaki pirolidin halkasına ait pikler yapıyı doğrulamaktadır.

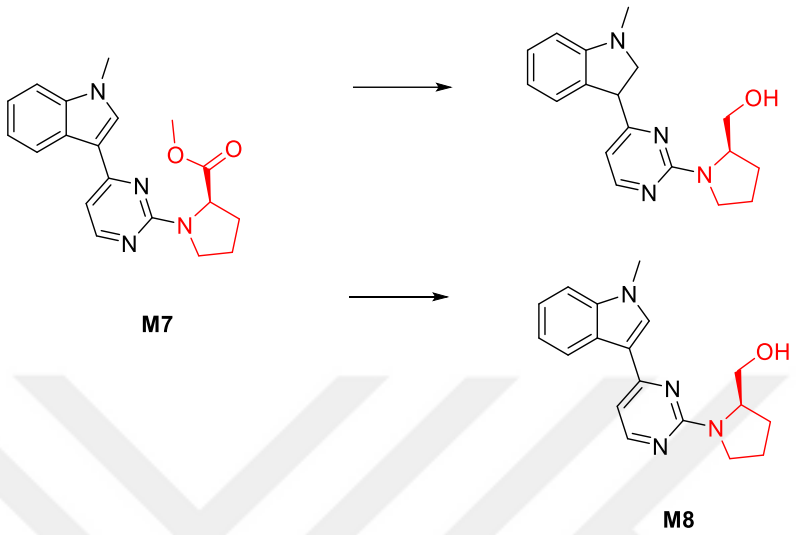


M1 M7

Şekil 4. 6 M7’in yapısı

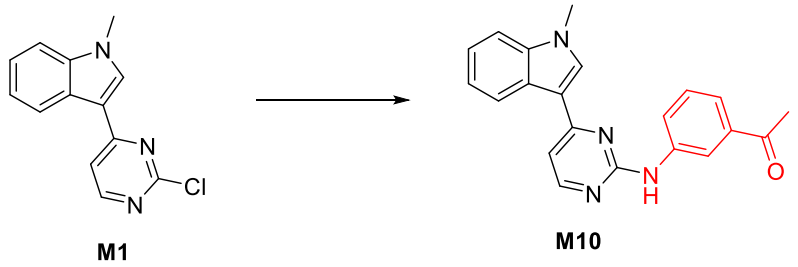
M7’in yapısında bulunan ester grubunu $LiAlH_4$ ile alkole indirgenme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Yapılan denemelerde reaksiyon TLC ile kontrol edilmiş, başlangıç maddesinin bitip, yeni bir spot oluşumu gözlemlendiği zaman reaksiyon sonlandırılmıştır. Oluşan ürünlerin yapılarının daha iyi anlaşılabilmesi için kolon kromatografisi ile ayrım yapılmış olup, bu spotların FTIR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR metotları ile incelenmiştir. NMR analizlerinden yapılan incelemeler sonucunda oluşan diğer ürünün indol halkasındaki pirol halkasının da indirgenmiş olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca Rf değeri 0.31 olan ve TLC’de başlangıç spotu ile hemen hemen aynı yerde yürüyen spotun FTIR spektrumu incelendiğinde ise -OH pikine

rastlanmıştır. Oluşan ürünlerin ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR analizleri incelendiğinde, bakıldığında indirgeme aşamasında iki farklı ürünün oluştuğu bunlardan birinin istenilen **M8** molekülü olduğu diğerinin ise indol halkasındaki pirol halkasının da indirgendiği ürün olduğu sonucuna varılmıştır.



Şekil 4. 7 M8'in yapısı

Tez çalışmamızda belirlediğimiz bir diğer çekirdek yapı ise 3-aminoasetofenon molekülünü indol-pirimidin halkası ile kaynaştırılması idi. Bu yapı üzerindeki metil keton grubunun ileri reaksiyonlarda kullanılabilecek olması önemlidir. 3-aminoasetofenon bileşiği başlangıç bileşiği **M1** ile pTSA varlığında 1,4-dioksan içerisinde reaksiyona sokularak **M10** bileşiği elde edilmiştir. Saflaştırma işlemlerinden sonra, **M10** bileşiğinin yapısı FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve MALDI spektrumları ile doğrulanmıştır.

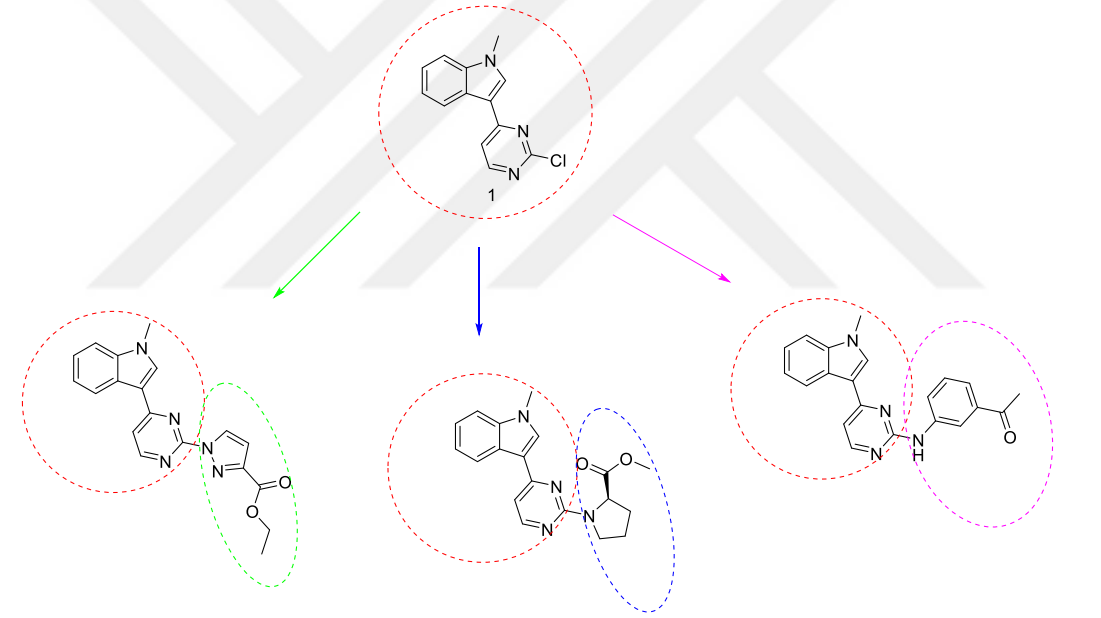


Şekil 4. 8 M10'un yapısı

Gerçekleştirilen tez çalışması kapsamında, indol ve pirimidin halkalarını içeren başlangıç maddesinden çıkılarak, pirazol, pirolidin ve asetofenon gruplarının dahil

edildiği 3 yeni çekirdek yapı elde edilmesi amaçlanmıştır. İlaç keşfi çalışmaları incelendiğinde, elde edilen çekirdek yapılar üzerinden seri moleküllerin sentezlenmesi ve bunların biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilerek, en aktif yapının bulunması hedeflenmektedir. Bu nedenledir ki tez çalışması kapsamında gerçekleştirdiğimiz ileri fonksiyonlandırmalara müsait gruplar içeren çekirdek yapıların sentezi medisinal kimya açısından önemlidir.

Burada pirazol ve pirolidin halkalarında bulunan ester, alkol ve azid gruplarının herbiri, birçok farklı reaksiyona müsait ve yeni türevlerin oluşmasına olanak sağlayacak yapılardır. Ayrıca asetofenon grubu ile de metil keton üzerinden Claisen-schmidt gibi kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilebilecektir. Çalışmanın ileriki aşamalarında bu çekirdek yapılar kullanılarak, seri moleküller sentezlenmesi planlanmaktadır.



KAYNAKÇA

[1] K. Archana and S. Rajesh (2019). "Medicinal Chemistry of indole derivatives: Current to future therapeutic prospectives." Bioorganic Chemistry, (11), 103021-. Doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103021

[2] Mullard A. (2022). 2021 FDA approvals. Nature reviews | Drug Discovery, 21, 83-88.

[3] Gupta M. (2015). Int. J. Physical Chem Mat. Sci, 2015, 4(1), 21-24.

[4] Jampilek J., (2019). "Heterocycles in medicinal chemistry" Molecules, vol 24, No.21, Doi: 10.3390/molecules24213839.

[5] Frühauf A., M.Behringer, Meyer-Almes F.J., (2023). "Significance of Five-Membered Heterocycles in Human Histone Deacetylase Inhibitors" Molecules, vol. 28, no. 15, p.5686 doi: 10.3390/molecules28155686.

[6] Obaid R., Mughal E., Naem N., Al-Rooqi M., Sadiq R., Jassas S., Moussa Z., Ahmed S.A., (2022). "Pharmacological significance of nitrogen-containing five and six membered heterocyclic scaffold as potent cholinesterase inhibitors for drug discovery" Process Biochemistry, vol. 120, p. 250-259, doi: 10.1016/j.procbio.2022.06.009

[7] Dutta A.K., Davis M.C., Reith M.E.A., (2001). "Rational Desing and Synthesis of Novel 2,5-disubstituted cis- and trans- piperidine Derivatives Exhibiting Differential Activity for the Dopamine Transporter", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol.11, p. 2337-2340.

[8] Kabi K., Arup S., G. Sattu, Raghuram, (2022), "Overview on Biological Activites of Pyrazole Derivatives", Nanostructured Biomaterials Materials Horizons: From Nature to Nanomaterials, pp.229-306. doi:10.1007/978-981-16-8399-2_7. ISBN 978-981-16-8398-5

[9] Singh G., Chandra P., Sachan N., (2020). "Chemistry and Pharmacological Activities of Pyrazole and Pyrazole Derivatives", Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res, 65(1), Article No. 30, pp.102-214.

[10] Khalid K., Smaail R., Youssef R., Jamal T., Yahia M., Faiz A., Muhammed A., (2018). "Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives", Molecules, 23(1), 134-. doi:10.3390/molecules23010134.

[11] Goodell JR, Puig-Basagoiti F, Forshey BM, Shi PY, Ferguson D.M., (2006). "Identification of compounds with anti-West Nile virus activity", J. Med Chem, 49:2127-37.

[12] Liu JJ, Sun J, Fang YB, Yang YA, Jiao RH, Zhu HL. (2014). Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 4,5-dihydro-1H-pyrazole Derivatives as DNA Gyrase Inhibitors", Org Biomol Chem.;12:998-1008.

[13] Oliveira S., Pizzuti L., Quina F., Flores A., Lund R., Lencina C., (2014). "Anti-candida, anti-enzyme activity and cytotoxicity of 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboximidamides", Molecules, 19:5806-20.

[14] Gupta R.R., Kumar M. and Gupta, V., (1998). "Heterocyclic Chemistry II Five Membered Heterocycles", Springer, pp.435-455.

[15] Cankara S., Caliskan B., Durmaz I., Atalay R., Banoglu E., (2014). "Activity Against Proliferation on Human Cancer Cell Lines", Eur J Med Chem. 87:140-9.

[16] Basha N.J., Basayarajaiah S.M., Shyamsunder K., (2022). "Therapeutic Potential of Pyrrole and Pyrrolidine Analogs". Molecular Diversity, Volume 26, pp:2915-2937. doi: 10.1007/s11030-022-10387-8

[17] Monfared A., Mohammadi R., Ahmadi S., Nikpassand M., Hosseinian A., (2019). RSC Adv. 9, 3185.

[18] Denmark S.E., Regens C.S., (2008). Acc. Chem. Res. 41, 1486.

[19] Knorr L., Lange H., (1902). "On the Formation of Pyrrole Derivatives From Isonitrosoketones" Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (3): 2998-3008. doi:10.1002/cber.19020350392.

[20] Lowicki D., Przybylski P., (2022). "Tandem Construction of Biological Relevant Aliphatic 5-membered N-heterocycles", European Journal of Medicinal Chemistry, 235: 114303.

[21] Balcı M., (2021). Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları (15000), Türkiye Bilimler Akademisi, Ankara.

[22] Ling Y., Hao Z., Liang D., Zhang C., Liu Y., Wang Y., (2021). "The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design", Drug Design, Development and Therapy, vol. 15, 4289-4338, doi: 10.2147/DDDT.S329547.

[23] Baillargeon V.P., Stille J.K.J., (1986). "Chichibabin Reactions", Am. Chem. Soc. 108, 452.

[24] Sergeev A.G., Zapf A., Spannenberg A., Beller M., (2008). "Heterocylics in Organomettalic Compounds", Organometallics 27, 297.

[25] Eller K., Henkes E., Rossbacher R., Hoke H., "Amines, aliphatic". Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH

[26] Kumar S., NarasimhanB., (2018). “Therapeutic Potential of Heterocyclic Pyrimidine Scafolds”. Chemistry Central Journal, 12:38 doi:10.1186/s13065-018-0406-5.

[27] Saymarker J., (2012) “Palladium-Catalyzed Carbonylation and Arylation Reactions”, PhD Thesis, Uppsala University.

[28] Brown D.J., Evans R.F., Cowden W.F., Fenn M.D., (1994). “The Pyrimidines”, New York, NY: John Wiley & Sons.

[29] Tolbaa M.S., El-Deanb A.M., Ahmeda M., Hassaniena R., Sayeda M., Zakib R.M., Mohammed S.K., Zawame S.A., Abdel-Raheemf S.A.A., (2022). “Synthesis, reactions, and applications of pyrimidine derivatives” Current Chemistry Letters, 11;12-138.

[30] Kappe C.O., Stadler A., (2004). "The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis”, Organic Reactions. 63: 1–116. doi:10.1002/0471264180.or063.01.

[31] Alvarez-Builla J., Vaquero J., Barluenga J., (2011). “Modern Heterocyclic Chemistry”, WILEY-VCH, Vol.1, Germany.

[32] Davies D.T., (1992) “Aromatic Heterocyclic Chemistry”, Oxford University Press, New York, pp.73.

[33] Noland W.E., Rush K.R., Smith L.R., (1966). “Nitration of Indoles. IV. The Nitration of 2-Phenylindole”, J. Org. Chem, 31: 65–69. Doi:10.1021/jo01339a013.

[34] Chadha N., Silakari O., (2017). “Indoles as Therapeutics of Interest in Medicinal Chemistry”, Eur. J. Med. Chem.134, 159-184.

[35] Daşbaşı T., (2007). “İndol ve türevlerinin michael tipi katılma reaksiyonları”, Niğde Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı, Niğde.

[36] Mohit L.D., Pulak J.B. (2007). “Uncatalyzed michael addition of indoles: Synthesis of some novel 3-alkylated indoles via a three-component reaction in solvent-free conditions”, Tetrahedron Lett, 48:2159–2163.

[37] Ram J., Vishnu (2019). “Five-Membered Heterocycles”, The Chemistry of Heterocycles. 149–478. doi:10.1016/B978-0-08-101033-4.00005-X

[38] Robinson B., (1963). “The Fischer Indole Synthesis”, Chem. Rev. 63, 4, 373-401. doi:10.1021/cr60224a003

[39] Kappe C.O., Stadler A., (2004). “The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis”, Organic Reactions 63: 1–116. doi:10.1002/0471264180.or063.01.

[40] Larock R. C., Yum E.K., Refvik M.D., (1998). “Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes” J. Org. Chem., 63, 22, 7652–7662 doi: 10.1021/jo9803277

[41] Gribble, Gordon W., (2016). “Cadogan–Sundberg Indole Synthesis”, Indole Ring Synthesis: From Natural Products to Drug Discovery. pp. 266–277 doi:10.1002/9781118695692.ch26

[42] National Comprehensive Cancer Network, “What is Metastasized Cancer?” 10th March 2024.

[43] National Cancer Enstitute, What is Cancer? https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer, 13th March 2024.

[44] Anand P., Kunnumakkara A.B., Sundaram C., Harikumar K.B., Tharakan S.T., Lai O.S., Sung B., Aggarwal B.B., (2008). “Cancer is a preventable disease That requires major lifestyle changes”. Pharmaceutical Research. 25 (9): 2097-116 doi:10.1007/s11095-008-9661-9. PMC 2515569.

[45] Islami F., Goding Sauer A., Miller K.D., Siegel R.L., Fedewa S.A., Jacobs E.J., McCullogh M.L., Patel A.V., Ma J., Soerjomataram I., Flanders W.D., Brawley W.O., Gapstur S.M., Jemal A., (2018). “Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States”, CA: A Cancer Journal for Clinicians. 68 (1): 31–54. doi:10.3322/caac.21440.

[46] Kocarnik J.M., (2022). “Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study”, JAMA Oncology. 8 (3): 420–444. Doi:10.1001/Jamaon- Col.2021.6987.

[47] Sciaviovelli M., Schmidt C., Maher E.R., Frezza C., (2020). “Metabolic Drivers in Hereditary Cancer Syndromes”. Annual Review of Cancer Biology. 4: 77– 97. doi:10.1146/annurev-cancerbio-030419-033612.

[48] Morsy S.A., Farahat A.A., Nasr M.N.A., Tantawy A.S., (2016). “2D-QSAR and docking study of a series of coumarin derivatives as inhibitors of CDK (anticancer activity) with an application of the molecular docking method”, Saud. Pharm. J., 1-10.

[49] Thigulla Y., Kumar T.U., Trivedi P., Ghosh B., (2017). “Molecular structure, aromaticity, vibrational investigation and dual descriptor for chemical reactivity on 1- chloroisoquinoline using quantum chemical studies”, Chem. Sel., 7, 2721-2724.

[50] Xiao L., Salem J.E., Clauss S., Hanley A., Bapat A., Hulsmans M., (2020). “Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase”. Circulation. 142 (25). 2443–2455. Doi:10.1161/CIRCULATION AHA.120.049210.

[51] Vavala T., (2017). “Role of afatinib in the treatment of advanced lung squamous cell carcinoma”, Clinical Pharmacology. 9: 147–157 doi:10.2147/CPAA.S112715.

[52] Rocca A., Farolfi A., Bravaccini S., Schirone A., Amadori D., (2014). “Palbociclib (PD 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast Cancer”, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15 (3): 407–420. doi:10.1517/14656566.2014.870555.

[53] Tan C.S., Gilligan D., Pacey S., (2015). “Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer". The Lancet. Oncology, 16 (9): e447–e459. doi:10.1016/S1470-2045(15)00246-6.

[54] Memorial Hastanesi, Mantar Hastalığı Nedir? Mantara Ne İyi Gelir? 21 Nisan 2024 https://www.memorial.com.tr/hastaliklar/mantar-nedir

[55] Molnar M., Pavic V., Šarkanj B., Čačić M., Vuković D., Klenkar J., (2017). “Mono-and bis-dipicolinic acid heterocyclic derivatives–thiosemicarbazides triazoles, oxadiazoles and thiazolidinones as antifungal and antioxidant agents.”, Heterocyclic communications, 23(1), 35-42.

[56] Wahbi H.I., Ishak C.Y., Khalid A., Adlan T., (2014). “Inverse Virtual Screening of Some New Pyrazolo-[1,5-a]pyrimidine; 4,6-Dihetarylpyrimidin-2-amine and Ethyl 2-oxo-4,6-di(hetar-2-yl)cyclohex-3-encarboxylat Heterocyclic Compounds From 1,3-Dihetaryl-2-propen-1-one”, International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research, 4(1), 13-19.

[57] Chitra G., Franklin D.S., Sudarsan, Sakthivel M., Guhanathan S., (2017). “Indole-3-acetic acid/diol based pH-sensitive biological macromolecule for antibacterial, antifungal and antioxidant applications”, International journal of biological macromolecules, 95, 363–375.

[58] Knights K.M., Mangoni A.A., Miners J.O., (2010). “Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity”, Expert Rev Clin Pharmacol. 3 (6): 769–76.

[59] Li D., Chen J., Ye J., Zhai X., Song J., Jiang C., Wang J., Zhang H., Jia X., Zhu F., (2017). “Alkaloids from Tetrastigma hemsleyanum and Their Anti- Inflammatory Effects on LPS-Induced RAW264.7 Cells”, Ethnopharmacol., 196(100), 66-74.

[60] Ghattas A.E.A.G., Khordairy A., Moustafa H.M., Hussein B.R.M., (2016). “Biological Importance of Heterocyclic Compounds”, Heterocycl. Chem. (913): 141-147.

[61] Julian H., Derek A.P., (2021). “Autoxidation vs. Antioxidants – the fight for forever”, Chemical Society Reviews. 50 (13): 7343–7358. doi:10.1039/D1CS00265A. PMID 34037013. S2CID 2352003905.

[62] Klemchuk, Peter P., (2000). “Antioxidants". Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. doi:10.1002/14356007.a03_091.

[63] Jahan N., Chaitali S., Idrees M., (2017). “Synthesis, Antimicrobial, and Antioxidant Activities of Some Novel Flavones and Pyrazolines Derived from Chalcones”, Ind. J. Adv. Chem. Sci., 43-49.

[64] Bellam M., Gundluru M., Sarva S., Chadive S., (2017). “Synthesis and antioxidant activity of some new N-alkylated pyrazole-containing benzimidazoles”, Chem. Heterocycl. Compd., 53, 2, 173-178.

[65] Chemical Analysis of Antibiotic Residues in Food. John Wiley & Sons, Inc. 2012. pp. 1–60. ISBN 978-1-4496-1459-1.

[66] Davies J., Davies D., (2010). “Origins and evolution of antibiotic resistance”, Microbiology and Molecular Biology Reviews. 74 (3): 417-33. doi:10.1128/MMBR.00016-10.

[67] Abbas A.F., Zimam E.H., (2016). Int. J. ChemTech Res., 9(11), 206-217.

[68] Deng Y., Sun C., Hunt D.K., Fyfe C., Chen C.L., Grossman T.H., Sutcliffe J.A., Xiao X.Y., (2017). J. Med. Chem, 60(6), 2498-2512.

[69] Perrin D.D., Armarego W.L.F., Perrin D.K., (1981). “Purification of Laboratory Chemicals”, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.

[70] Kumar G.N., (2001). “Surapaneni S. Role of drug metabolism in drug discovery and development” Med Res Rev. 21:397–411.

[71] 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-Cancer J. Clin. 68, 394-424.

[72] Zhu G., Wang X., Wang F., Mao Y., Wang H., (2016). “New and Convergent Synthesis of Osimertinib” (54) 2898-2901 doi: 10.1002/jhet.2898.

[73] Vendeville S, Cummings D.M., (2013). “Synthetic Macrocycles in Small-Molecule Drug Discovery”, Annual Reports in Medicinal Chemistry, volüme 48, 371–386. doi:10.1016/B978-0-12-417150-3.00023-5.

A
ÖZ GEÇMİŞ

Berra LUSNA, 2017 yılında başladığı Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya (İngilizce) bölümünü 2022 yılında 3.33 ortalama ile tamamlayarak aynı yıl yüksek lisans eğitimine Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında başladı. Lisansüstü eğitimi boyunca tez çalışmasını ikinci tez danışmanı Doç. Dr. İrem KULU ile birlikte Gebze Teknik Üniversitesinde yürüttü. Lisansüstü eğitimi boyunca düzenlenen 4 tane uluslararası kongreye görevli olarak katıldı.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Lusna B., Kulu İ., Altundaş R., Günkara Ö.T., (2024) “Design and Synthesis of New Indole-Pyrimidine Heterocyclic Compounds” 4th Anatolian Conference on Organic Chemistry, Kemer/Türkiye.