

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI**

**N,N'-BİS(3-AMİNO-1-ARİL-PROPİLİDEN)HİDRAZİN  
DİHİDROKLORÜR TİPİ BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE  
SİTOTOKSİK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Kaan KÜÇÜKOĞLU**

**Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. H. İnci GÜL**

**Doktora Tezi  
ERZURUM-2009**

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
DOKTORA PROGRAMI**

**N,N'-BİS(3-AMİNO-1-ARİL-PROPİLİDEN)HİDRAZİN DİHİDROKLORÜR  
TİPİ BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE SİTOTOKSİK AKTİVİTESİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Kaan KÜÇÜKOĞLU**

**Tezin enstitüye verildiği tarih : 11.12.2009**

**Tezin sözlü savunma tarihi : 17.12.2009**

**Tez danışmanı : Prof. Dr. H. İnci GÜL**

**Jüri Üyesi : Prof. Dr. M. Fethi ŞAHİN**

**Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa GÜL**

**Jüri Üyesi : Doç. Dr. Cavit KAZAZ**

**Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Meltem ÇETİN**

**Enstitü Müdürü : Prof. Dr. İsmail CEYLAN**

**Aralık 2009  
ERZURUM**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                 | Sayfa No    |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR .....</b>                                           | <b>VII</b>  |
| <b>ÖZET .....</b>                                               | <b>VIII</b> |
| <b>SUMMARY .....</b>                                            | <b>X</b>    |
| <b>KISALTMALAR VE SİMGELER .....</b>                            | <b>XII</b>  |
| <b>TABLolar DİZİNİ .....</b>                                    | <b>XV</b>   |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>                                    | <b>XVI</b>  |
| <b>SPEKTRUMLAR DİZİNİ .....</b>                                 | <b>XVII</b> |
| <b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>                                    | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>                                  | <b>3</b>    |
| 2.1. Hücre.....                                                 | 3           |
| 2.2. Hücre Döngüsü.....                                         | 4           |
| 2.3. Hücre Döngüsü Kontrol Noktaları.....                       | 7           |
| 2.4. Kanseri ve Biyolojisi.....                                 | 9           |
| 2.5. Kanseri Sınıflandırılması.....                             | 12          |
| 2.6. Kanseri Epidemiyolojisi.....                               | 12          |
| 2.7. Kanseri Etiyolojisi.....                                   | 17          |
| 2.8. Kanseri Tedavi Yöntemleri.....                             | 20          |
| 2.8.1. Kemoterapide Kullanılan İlaçların Sınıflandırılması..... | 21          |
| 2.9. Geleneksel Kemoterapide Karşılaşılan Sorunlar.....         | 32          |
| 2.10. İlaç Tasarlama da Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi.....  | 33          |
| 2.10.1. Partisyon Katsayısı (Log P).....                        | 33          |
| 2.10.2. Hammett Korelasyonu.....                                | 34          |
| 2.10.3. Hansch Analizi.....                                     | 35          |
| 2.10.4. İyonlaşma Sabiti ( $K_a$ ).....                         | 36          |
| 2.11. Mannich Bazları ve Biyolojik Etkileri.....                | 38          |
| 2.12. Azinler ve Biyolojik Etkileri.....                        | 39          |
| <b>3. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ .....</b>                      | <b>43</b>   |
| 3.1. Çalışmanın Amacı.....                                      | 43          |
| 3.1.1. Bu Çalışmada Planlanan Yapısal Değişiklikler.....        | 44          |

|                                                                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2. Sentezlenen Azin Bileşikleri ve Bu Bileşiklerin Sentezinde Kullanılan Mono Mannich Bazları (K, N, P ve R Serileri).....           | 46        |
| 3.2.1. K Serisi.....                                                                                                                   | 46        |
| 3.2.2. N Serisi.....                                                                                                                   | 48        |
| 3.2.3. P Serisi.....                                                                                                                   | 50        |
| 3.2.4. R Serisi.....                                                                                                                   | 52        |
| <b>4. DENEYSEL BÖLÜM .....</b>                                                                                                         | <b>54</b> |
| 4.1. Kimyasallar ve Yöntemler.....                                                                                                     | 54        |
| 4.2. Sentez ve Spektral Bulgular.....                                                                                                  | 56        |
| 4.2.1. Azin Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Mono Mannich Bazlarının Genel Sentezleri.....                                         | 56        |
| <b>4.2.1.1. 1-Aril-3-dimetilamino-1-propanon hidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Mono Mannich Bazlarının Sentezi (Km Serisi).....</b>  | <b>57</b> |
| 4.2.1.1.1. K1m: 3-Dimetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür.....                                                                     | 57        |
| 4.2.1.1.2. K2m: 3-Dimetilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanon hidroklorür.....                                                            | 57        |
| 4.2.1.1.3. K3m: 3-Dimetilamino-1-(4-metoksifenil)-1-propanon hidroklorür.....                                                          | 58        |
| 4.2.1.1.4. K4m: 3-Dimetilamino-1-(4-hidroksifenil)-1-propanon hidroklorür.....                                                         | 58        |
| 4.2.1.1.5. K5m: 3-Dimetilamino-1-(4-klorofenil)-1-propanon hidroklorür.....                                                            | 59        |
| 4.2.1.1.6. K6m: 3-Dimetilamino-1-(2,4-dihidroksifenil)-1-propanon hidroklorür.....                                                     | 60        |
| 4.2.1.1.7. K7m: 3-Dimetilamino-1-(3-metoksifenil)-1-propanon hidroklorür.....                                                          | 60        |
| 4.2.1.1.8. K8m: 3-Dimetilamino-1-(4-florofenil)-1-propanon hidroklorür.....                                                            | 61        |
| 4.2.1.1.9. K9m: 3-Dimetilamino-1-(4-bromofenil)-1-propanon hidroklorür.....                                                            | 61        |
| 4.2.1.1.10. K10m: 3-Dimetilamino-1-(3-hidroksifenil)-1-propanon hidroklorür.....                                                       | 62        |
| <b>4.2.1.2. 1-Aril-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Mono Mannich Bazlarının Sentezi (Nm Serisi).....</b> | <b>63</b> |
| 4.2.1.2.1. Morfolin hidroklorürün hazırlanması.....                                                                                    | 63        |
| 4.2.1.2.2. N1m: 1-Fenil-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür.....                                                                    | 65        |
| 4.2.1.2.3. N2m: 1-(4-Metilfenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür.....                                                           | 65        |
| 4.2.1.2.4. N3m: 1-(4-Metoksifenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür.....                                                         | 66        |
| 4.2.1.2.5. N4m: 1-(4-Hidroksifenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür.....                                                        | 66        |

|                                                                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.1.2.6. N5m: 1-(4-Klorofenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür.....                                                                 | 67        |
| 4.2.1.2.7. N6m: 1-(2-Hidroksifenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür.....                                                              | 68        |
| 4.2.1.2.8. N7m: 1-(3-Metoksifenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür.....                                                               | 68        |
| 4.2.1.2.9. N8m: 1-(4-Florofenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür.....                                                                 | 69        |
| 4.2.1.2.10. N9m: 1-(4-Bromofenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür.....                                                                | 69        |
| 4.2.1.2.11. N10m: 1-(3-Hidroksifenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür...                                                              | 70        |
| 4.2.1.2.12. N11m: 1-(2-Metoksifenil)-3-morfolin-4-il-1-propanon hidroklorür...                                                               | 71        |
| 4.2.1.2.13. N12m: 3-Morfolin-4-il-1-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-propanon<br>hidroklorür.....                                                   | 71        |
| <b>4.2.1.3. 1-Aril-3-piperidin-1-il-1-propanon hidroklorür Kimyasal Yapısına<br/>Sahip Mono Mannich Bazlarının Sentezi (Pm Serisi).....</b>  | <b>73</b> |
| 4.2.1.3.1. P1m: 1-Fenil-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                                       | 73        |
| 4.2.1.3.2. P2m: 1-(4-Metilfenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                              | 73        |
| 4.2.1.3.3. P3m: 1-(4-Metoksifenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                            | 74        |
| 4.2.1.3.4. P4m: 1-(4-Hidroksifenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür....                                                            | 75        |
| 4.2.1.3.5. P5m: 1-(4-Klorofenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                              | 75        |
| 4.2.1.3.6. P6m: 1-(3-Metoksifenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                            | 76        |
| 4.2.1.3.7. P7m: 1-(4-Florofenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                              | 77        |
| 4.2.1.3.8. P8m: 1-(4-Bromofenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                              | 77        |
| <b>4.2.1.4. 1-Aril-3-pirolidin-1-il-1-propanon hidroklorür Kimyasal Yapısına<br/>Sahip Mono Mannich Bazlarının Sentezi (Rm Sentezi).....</b> | <b>79</b> |
| 4.2.1.4.1. R1m: 1-Fenil-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                                       | 79        |
| 4.2.1.4.2. R2m: 1-(4-Metilfenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                              | 79        |
| 4.2.1.4.3. R3m: 1-(4-Metoksifenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                            | 80        |
| 4.2.1.4.4. R4m: 1-(4-Hidroksifenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                           | 81        |
| 4.2.1.4.5. R5m: 1-(4-Klorofenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                              | 81        |
| 4.2.1.4.6. R6m: 1-(4-Metoksifenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                            | 82        |
| 4.2.1.4.7. R7m: 1-(4-Florofenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür.....                                                              | 83        |
| <b>4.2.2. Azin Bileşiklerinin Sentezlenmesi.....</b>                                                                                         | <b>84</b> |
| <b>4.2.2.1. K Serisi Azin Bileşiklerinin Sentezi.....</b>                                                                                    | <b>84</b> |
| 4.2.2.1.1. K1: N,N'-Bis[3-Dimetilamino-1-(fenil)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....                                                    | 84        |

|                                                                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.2.2.1.2 K2: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-metilfenil)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....          | 87         |
| 4.2.2.1.3 K3: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-metoksifenil)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....        | 91         |
| 4.2.2.1.4 K4: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-hidroksifenil)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....       | 94         |
| 4.2.2.1.5 K5: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-klorofenil)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....          | 98         |
| 4.2.2.1.6 K6: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(2',4'-dihidroksifenil)propiliden]<br>hidrazin dihidroklorür..... | 101        |
| 4.2.2.1.7 K7: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(3'-metoksifenil)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....        | 105        |
| 4.2.2.1.8 K8: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-florofenil)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....          | 108        |
| 4.2.2.1.9 K9: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-bromo fenil)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....         | 112        |
| 4.2.2.1.10 K10: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(3'-hidroksifenil)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....     | 115        |
| <b>4.2.2.2 N Serisi Azin Bileşiklerinin Sentezi.....</b>                                                  | <b>120</b> |
| 4.2.2.2.1 N1: N,N'-Bis[1-fenil-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....               | 120        |
| 4.2.2.2.2 N2: N,N'-Bis[1-(4'-metilfenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....     | 123        |
| 4.2.2.2.3 N3: N,N'-Bis[1-(4'-metoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....   | 127        |
| 4.2.2.2.4 N4: N,N'-Bis[1-(4'-hidroksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....  | 130        |
| 4.2.2.2.5 N5: N,N'-Bis[1-(4'-klorofenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....     | 134        |
| 4.2.2.2.6 N6: N,N'-Bis[1-(2'-hidroksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....  | 137        |
| 4.2.2.2.7 N7: N,N'-Bis[1-(3'-metoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin                         |            |

|                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| dihidroklorür.....                                                                  | 141        |
| 4.2.2.2.8 N8: N,N'-Bis[1-(4'-florofenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin     |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 144        |
| 4.2.2.2.9 N9: N,N'-Bis[1-(4'-bromofenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin     |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 148        |
| 4.2.2.2.10 N10: N,N'-Bis[1-(3'-hidroksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]        |            |
| hidrazin dihidroklorür.....                                                         | 151        |
| 4.2.2.2.11 N11: N,N'-Bis[1-(2'-metoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]         |            |
| hidrazin dihidroklorür.....                                                         | 155        |
| 4.2.2.2.12 N12: N,N'-Bis[1-(3',4',5'-trimetoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)           |            |
| propiliden]hidrazin dihidroklorür.....                                              | 158        |
| <b>4.2.2.3 P Serisi Azin Bileşiklerinin Sentezi.....</b>                            | <b>163</b> |
| 4.2.2.3.1 P1: N,N'-Bis[1-fenil-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin              |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 163        |
| 4.2.2.3.2 P2: N,N'-Bis[1-(4'-metilfenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin    |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 166        |
| 4.2.2.3.3 P3: N,N'-Bis[1-(4'-metoksifenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin  |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 170        |
| 4.2.2.3.4 P4: N,N'-Bis[1-(4'-hidroksifenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 173        |
| 4.2.2.3.5 P5: N,N'-Bis[1-(4'-klorofenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin    |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 177        |
| 4.2.2.3.6 P6: N,N'-Bis[1-(3'-metoksifenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin  |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 180        |
| 4.2.2.3.7 P7: N,N'-Bis[1-(4'-florofenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin    |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 184        |
| 4.2.2.3.8 P8: N,N'-Bis[1-(4'-bromofenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin    |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 187        |
| <b>4.2.2.4 R Serisi Azin Bileşiklerinin Sentezi.....</b>                            | <b>192</b> |
| 4.2.2.4.1 R1: N,N'-Bis[1-fenil-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin              |            |
| dihidroklorür.....                                                                  | 192        |
| 4.2.2.4.2 R2: N,N'-Bis[1-(4'-metilfenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin    |            |

|                                                                                                                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| dihidroklorür.....                                                                                                                                             | 195        |
| 4.2.2.4.3 R3: N,N'-Bis[1-(4'-metoksifenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....                                                       | 199        |
| 4.2.2.4.4 R4: N,N'-Bis[1-(4'-hidroksifenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....                                                      | 202        |
| 4.2.2.4.5 R5: N,N'-Bis[1-(4'-klorofenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....                                                         | 206        |
| 4.2.2.4.6 R6: N,N'-Bis[1-(3'-metoksifenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....                                                       | 209        |
| 4.2.2.4.7 R7: N,N'-Bis[1-(4'-florofenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin<br>dihidroklorür.....                                                         | 213        |
| 4.3. Sitotoksik Aktivite Testi.....                                                                                                                            | 218        |
| 4.4. Bileşiklerin Dağılım Katsayılarının Saptanması (Log P).....                                                                                               | 219        |
| 4.5. İstatistiksel Analizler.....                                                                                                                              | 219        |
| <b>5. BULGULAR.....</b>                                                                                                                                        | <b>220</b> |
| 5.1. Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri.....                                                                                                                  | 220        |
| 5.2. Azin Bileşiklerinin Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Sitotoksik<br>Aktivite Sonuçları.....                                                              | 223        |
| 5.3. Bileşiklerin Huh7 ve T47-D Hücre Hatlarına Karşı Gösterdikleri IC <sub>50</sub><br>Değeri İle Bazı Fizikokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon..... | 224        |
| <b>6. TARTIŞMA.....</b>                                                                                                                                        | <b>225</b> |
| 6.1. Mono Mannich Bazları.....                                                                                                                                 | 225        |
| 6.2. Azin Bileşikleri.....                                                                                                                                     | 226        |
| 6.3. Sitotoksik Aktivite.....                                                                                                                                  | 234        |
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b>                                                                                                                                       | <b>236</b> |
| <b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>                                                                                                                                        | <b>251</b> |

**TEŞEKKÜR**

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. H. İnci GÜL'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

NMR spektrumlarının alınması ve yorumlanmasında bana çok yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Cavit Kazaz'a, NMR spektrumlarının çekilmesinde benden yardımını esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Ebru Mete'ye (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), sitotoksik aktivite testlerini Devlet Planlama Teşkilatı kapsamında kurulan KANILTEK ilaç adayı tarama laboratuvarında gerçekleştiren Doç. Dr. Rengul Cetin-Atalay'a (Bilkent Üniversitesi, Ankara), TOF-MS spektrumlarının çeken Öğr. Gör. Dr. Murat Şüküroğlu'na (Gazi Üniversitesi, Ankara) sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin log P değerlerinin hesaplanmasında bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Mustafa Arık'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), bu çalışmayı destekleyen Atatürk Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı'na, tüm çalışma arkadaşlarıma, ayrıca manevi desteğini her an yanımda hissettiğim sevgili eşim, biricik kızıma ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**N,N'-Bis(3-amino-1-aril-propiliden)hidrazin dihidroklorür Tipi Bazı bileşiklerin Sentezi ve Sitotoksik Aktivitesinin Değerlendirilmesi,** Çalışmamızda, N,N'-bis(3-amino-1-aril-propiliden) hidrazin dihidroklorür yapısına sahip azin bileşikleri 1-aril-3-amino-1-propanon hidroklorür yapısındaki mono-Mannich bazlarından hareketle sentezlendi ve sitotoksik aktiviteleri araştırıldı. Sentezlerimizde farklı pKa değerlerine sahip aminler ve fenil halkası üzerinde farklı elektronik özellikler gösteren farklı süstitüentlere sahip asetofenon türevleri kullanıldı. Amin türevi olarak K serisi azin bileşiklerinde dimetil amin, N serisinde morfolin, P serisinde piperidin, R serisinde pirolidin kullanıldı. Sentez çalışmalarımızda başlangıç maddesi olarak kullanılan mono-Mannich bazları klasik Mannich reaksiyonu koşullarında tepkime vermesi ile hazırlanmıştır. Azin bileşikleri, elde edilen mono-Mannich bazları %3 asetik asit içeren etanol içerisinde hidrazin hidrat ile oda sıcaklığında muamele edilerek sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen azin bileşiklerinin kimyasal yapıları UV, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve TOF-MS spektrumları vasıtasıyla doğrulanmıştır. Elde edilen azin bileşikleri Huh7 (karaciğer kanseri hücreleri) ve T47-D (meme kanseri hücreleri) hücrelerine karşı referans bileşik 5-florourasil (5-FU) ile karşılaştırılarak test edilmiştir. Huh7 hücrelerine karşı dimetil amin taşıyan K serisinden 4-metil türevi K2 (1.26 defa), 4-hidroksi türevi K4 (1.23 defa), 4-kloro türevi K5 (1.14 defa), 2,4-dihidroksi türevi K6 (1.04 defa), 4-floro türevi K8 (1.17 defa), 4-bromo türevi K9 (1.68 defa), morfolin taşıyan N serisinden 4-metil türevi N2 (5.18 defa), 4-metoksi türevi N3 (5.55 defa), 4-hidroksi türevi N4 (2.61 defa), 3-metoksi türevi N7 (1.61 defa), 4-bromo türevi N9 (2.53 defa), 3-hidroksi türevi N10 (1.38 defa), 2-metoksi türevi N11 (2.34 defa), 3,4,5-

trimetoksi türevi N12 (1.78 defa), piperidin taşıyan P serisinden non-süstitüe türev P1 (4.86 defa), 4-metil türevi P2 (10.07 defa), 4-floro türevi P7 (5.25 defa), 4-bromo türevi P8 (1.06 defa), pirolidin taşıyan R serisinden 4-metil türevi R2 (8.16 defa), 3-metoksi türevi R6 (6.05 defa), 4-floro türevi R7 (7.06 defa), T47-D hücrelerine karşı piperidin taşıyan P serisinden 4-metil türevi P2 (1.45 defa) bileşiği referans bileşik 5-FU'dan daha güçlü aktivite göstermiştir. 5-FU'dan daha güçlü aktivite gösteren bu bileşikler yeni sitotoksik ve antikanser bileşikler geliştirmek için model olabilirler.

**Anahtar Kelimeler:** Azin, Mannich Bazı, Sitotoksik Aktivite, Huh7, T47-D

## SUMMARY

**Evaluation of Syntheses and Cytotoxic Activities of Some N,N'-Bis(3-amino-1-aryl-propylidene)hydrazine dihydrochloride Type Compounds,** In our study, the azine compounds bearing N,N'-bis(3-amino-1-aryl-propylidene)hydrazine dihydrochloride structures were synthesized by using mono-Mannich bases having 1-aryl-3-amino-1-propanone structures and the cytotoxic activities of azines were investigated. In our syntheses, the amines which had different pKa values and acetophenone derivatives which had different substituents with different electronical features on the phenyl rings were used. Dimethylamine was used for K, morpholine was used for N, piperidine was used for P, and pyrrolidine was used for R series azine compounds as an amine derivative. Mono-Mannich bases used as starting compounds in our synthetic studies were prepared via classical Mannich reaction conditions. For the syntheses of azine compounds, synthesized mono-Mannich bases have been obtained by treating with hydrazine hydrate in ethanol with acetic acid 3% in room temperature. The chemical structures of synthesized azine compounds were confirmed by UV, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and TOF-MS spectra. The obtained azine compounds were tested against Huh7 (human hepatoma cells) and T47-D (breast cancer cells) cells by compared with 5-fluorourasil (5-FU) as the reference compound. Against Huh7 cells 4-methyl derivative K2 (1.26 times), 4-hydroxy derivative K4 (1.23 times), 4-chloro derivative K5 (1.14 times), 2,4-dihydroxy derivative K6 (1.04 times), 4-fluoro derivative K8 (1.17 times), 4-bromo derivative K9 (1.68 times) from K series with dimethylamine, 4-methyl derivative N2 (5.18 times), 4-methoxy derivative N3 (5.55 times), 4-hydroxy derivative N4 (2.61 times), 3-methoxy derivative N7 (1.67 times), 4-bromo derivative N9 (2.53

times), 3-hydroxy derivative N10 (1.38 times), 2-methoxy derivative N11 (2.34 times), 3,4,5-trimethoxy derivative N12 (1.78 times) from N series with morpholine, non-substituted derivative P1 (4.86 times), 4-methyl derivative P2 (10.07 times), 4-floro derivative P7 (5.25 times), 4-bromo derivative P8 (1.06 times) from P series with piperidine, 4-methyl derivative R2 (8.16 times), 3-methoxy derivative R6 (6.05 times), 4-floro derivative R7 (7.06 times) from R series with pyrrolidine, against T47-D cells, 4-methyl derivative P2 (1.45 times) from P series with piperidine had shown more potent activity than the reference compound 5-FU. These compounds, which showed more potent activity than 5-FU, can serve as models to develop new cytotoxic and anticancer compounds.

**Keywords:** Azine, Mannich Base, Cytotoxic Activity, Huh7, T47-D

## KISALTMALAR ve SİMGELER

|                           |   |                                           |
|---------------------------|---|-------------------------------------------|
| <b>ABD</b>                | : | Amerika Birleşik Devletleri               |
| <b>ATP</b>                | : | Adenozin Tri Fosfat                       |
| <b>br s</b>               | : | Broad Singlet                             |
| <b>CHCl<sub>3</sub></b>   | : | Kloroform                                 |
| <b>CH<sub>3</sub>OH</b>   | : | Metanol                                   |
| <b>CDCl<sub>3</sub></b>   | : | Döterokloroform                           |
| <b>CD<sub>3</sub>OD</b>   | : | Döterometanol                             |
| <b><sup>13</sup>C NMR</b> | : | <sup>13</sup> C Nükleer Manyetik Rezonans |
| <b><sup>0</sup>C</b>      | : | Santigrat                                 |
| <b>DNA</b>                | : | Deoksiribonükleik Asit                    |
| <b>DMSO-d<sub>6</sub></b> | : | Döterometilsülfoksit                      |
| <b>D<sub>2</sub>O</b>     | : | Döterosu                                  |
| <b>ER</b>                 | : | Endoplazmik Retikulum                     |
| <b>EtOH</b>               | : | Etanol                                    |
| <b>5-FU</b>               | : | Florourasil                               |
| <b>λ<sub>Maks</sub></b>   | : | Maksimum Dalgaboyu                        |
| <b>g</b>                  | : | Gram                                      |
| <b>G<sub>0</sub></b>      | : | Gap <sub>0</sub>                          |
| <b>G<sub>1</sub></b>      | : | Gap <sub>1</sub>                          |
| <b>G<sub>2</sub></b>      | : | Gap <sub>2</sub>                          |
| <b>HCl</b>                | : | Hidroklorik Asit                          |
| <b>HHT</b>                | : | Homoharringtonin                          |
| <b>HIV</b>                | : | Human Immunodeficiency Virus              |

|                                    |   |                                        |
|------------------------------------|---|----------------------------------------|
| <b><math>^1\text{H}</math> NMR</b> | : | $^1\text{H}$ Nükleer Manyetik Rezonans |
| <b>Huh7</b>                        | : | İnsan Karaciğer Kanseri Hücresi        |
| <b>Hz</b>                          | : | Hertz                                  |
| <b>İTK</b>                         | : | İnce Tabaka Kromatografisi             |
| <b>IC<sub>50</sub></b>             | : | %50 İnhibe Edici Konsantrasyon         |
| <b><i>J</i></b>                    | : | Jiromanyetik Sabiti                    |
| <b>LHRH</b>                        | : | Luteinleyici Hormon Salıverici Hormon  |
| <b>M</b>                           | : | Mitozis                                |
| <b>mRNA</b>                        | : | Mesajcı RNA                            |
| <b><math>\mu\text{M}</math></b>    | : | Mikromolar                             |
| <b>M.A.</b>                        | : | Molekül Ağırlığı                       |
| <b>ml</b>                          | : | Mililitre                              |
| <b>mmol</b>                        | : | Milimol                                |
| <b>NH<sub>3</sub></b>              | : | Amonyak                                |
| <b>nm</b>                          | : | Nanometre                              |
| <b>P</b>                           | : | Partisyon Katsayısı                    |
| <b>PC-3</b>                        | : | Prostat Kanseri Hücresi                |
| <b>PDGF</b>                        | : | Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü       |
| <b>ppm</b>                         | : | Milyonda Bir Kısım                     |
| <b>QSAR</b>                        | : | Kantitatif Yapı Aktivite İlişkileri    |
| <b>RNA</b>                         | : | Ribonükleik Asit                       |
| <b>S</b>                           | : | Sentez                                 |
| <b>SRB</b>                         | : | Sülforodamin B                         |
| <b>TC</b>                          | : | Türkiye Cumhuriyeti                    |

|              |   |                            |
|--------------|---|----------------------------|
| <b>TCA</b>   | : | Trikloroasetik Asit        |
| <b>T47-D</b> | : | İnsan Meme Kanseri Hücresi |
| <b>UV</b>    | : | Ultraviyole                |
| <b>WHO</b>   | : | Dünya Sağlık Örgütü        |

## TABLOLAR DİZİNİ

| <b>Tablo</b>    |                                                                                                            | <b>Sayfa</b> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablo 1</b>  | K Serisi Azin Bileşikleri                                                                                  | 47           |
| <b>Tablo 2</b>  | N Serisi Azin Bileşikleri                                                                                  | 49           |
| <b>Tablo 3</b>  | P Serisi Azin Bileşikleri                                                                                  | 51           |
| <b>Tablo 4</b>  | R Serisi Azin Bileşikleri                                                                                  | 53           |
| <b>Tablo 5</b>  | K Serisi Azin Bileşiklerinin Deneysel Verileri                                                             | 119          |
| <b>Tablo 6</b>  | N Serisi Azin Bileşiklerinin Deneysel Verileri                                                             | 162          |
| <b>Tablo 7</b>  | P Serisi Azin Bileşiklerinin Deneysel Verileri                                                             | 191          |
| <b>Tablo 8</b>  | R Serisi Azin Bileşiklerinin Deneysel Verileri                                                             | 217          |
| <b>Tablo 9</b>  | K Serisi Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri                                                               | 220          |
| <b>Tablo 10</b> | N Serisi Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri                                                               | 221          |
| <b>Tablo 11</b> | P Serisi Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri                                                               | 222          |
| <b>Tablo 12</b> | R Serisi Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri                                                               | 222          |
| <b>Tablo 13</b> | Azin Bileşiklerinin Huh7 ve T47-D Hücre Hatlarına Karşı<br>Sitotoksik Aktiviteleri (IC <sub>50</sub> , µM) | 223          |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|           |                                                                                                 | Sayfa |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 1   | Normal memeli hücre gelişiminin beş basamağının gösterimi                                       | 5     |
| Şekil 2   | 1999-2004 Yılları Arası Ulusal Kanser İnsidansı                                                 | 13    |
| Şekil 3   | 1999-2004 Yılları Arası Ulusal Kanser İnsidansının Cinsiyete Göre Dağılımı                      | 14    |
| Şekil 4   | Türkiye’de En Sık Rastlanan Kanser Türleri                                                      | 15    |
| Şekil 5   | Türkiye’de Erkeklerde En Çok Görülen İlk 10 Kanser Türü                                         | 16    |
| Şekil 6   | Türkiye’de Kadınlarda En Sık Rastlanan İlk 10 Kanser Türü                                       | 17    |
| Şekil 7   | Alkilleyici İlaçlar                                                                             | 22-23 |
| Şekil 8   | Mekloreタミンin Etki Mekanizması                                                                   | 25    |
| Şekil 9   | Literatürde Sentezi Gerçekleştirilen Mono Mannich Bazları ve Karşılık Gelen Azin Türevleri      | 40    |
| Şekil 10a | Sentezlenen Azin Bileşiklerinin Olası Sitotoksik Etki Mekanizması                               | 41    |
| Şekil 10b | Sentezlenen Azin Bileşiklerinin Olası Sitotoksik Etki Mekanizması                               | 42    |
| Şekil 11  | Azinlerin Sentezinde Kullanılan Mono Mannich Bazlarının Genel Formülü (Km, Nm, Pm, Rm Serileri) | 44    |
| Şekil 12  | Sentezlenen Azin Tipi Bileşiklerin Genel Formülü (K, N, P, R Serileri)                          | 44    |
| Şekil 13  | Km Serisi Mannich Bazlarının Genel Formülü                                                      | 46    |
| Şekil 14  | K Serisi Azin Bileşiklerinin Genel Formülü                                                      | 46    |
| Şekil 15  | Nm Serisi Mannich Bazlarının Genel Formülü                                                      | 48    |
| Şekil 16  | N Serisi Azin Bileşiklerinin Genel Formülü                                                      | 48    |
| Şekil 17  | Pm Serisi Mannich Bazlarının Genel Formülü                                                      | 50    |
| Şekil 18  | P Serisi Azin Bileşiklerinin Genel Formülü                                                      | 50    |
| Şekil 19  | Rm Serisi Mannich Bazlarının Genel Formülü                                                      | 52    |
| Şekil 20  | R Serisi Azin Bileşiklerinin Genel Formülü                                                      | 52    |

## SPEKTRUMLAR DİZİNİ

| <b>Spektrum</b>                                                                       | <b>Sayfa</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Spektrum No 1.</b> Morfolin Hidroklorür Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 64           |
| <b>Spektrum No 2.</b> Morfolin Hidroklorür Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 64           |
| <b>Spektrum No 3.</b> K1 Bileşiğinin UV Spektrumu                                     | 85           |
| <b>Spektrum No 4.</b> K1 Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu                      | 86           |
| <b>Spektrum No 5.</b> K1 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu                   | 86           |
| <b>Spektrum No 6.</b> K1 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu                                 | 87           |
| <b>Spektrum No 7.</b> K2 Bileşiğinin UV Spektrumu                                     | 89           |
| <b>Spektrum No 8.</b> K2 Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu                      | 89           |
| <b>Spektrum No 9.</b> K2 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu                   | 90           |
| <b>Spektrum No 10.</b> K2 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu                                | 90           |
| <b>Spektrum No 11.</b> K3 Bileşiğinin UV Spektrumu                                    | 92           |
| <b>Spektrum No 12.</b> K3 Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu                     | 93           |
| <b>Spektrum No 13.</b> K3 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu                  | 93           |
| <b>Spektrum No 14.</b> K3 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu                                | 94           |
| <b>Spektrum No 15.</b> K4 Bileşiğinin UV Spektrumu                                    | 96           |
| <b>Spektrum No 16.</b> K4 Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu                     | 96           |
| <b>Spektrum No 17.</b> K4 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu                  | 97           |
| <b>Spektrum No 18.</b> K4 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu                                | 97           |
| <b>Spektrum No 19.</b> K5 Bileşiğinin UV Spektrumu                                    | 99           |
| <b>Spektrum No 20.</b> K5 Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu                     | 100          |
| <b>Spektrum No 21.</b> K5 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu                  | 100          |
| <b>Spektrum No 22.</b> K5 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu                                | 101          |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Spektrum No 23.</b> K6 Bileşığının UV Spektrumu                    | 103 |
| <b>Spektrum No 24.</b> K6 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu     | 103 |
| <b>Spektrum No 25.</b> K6 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  | 104 |
| <b>Spektrum No 26.</b> K6 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                | 104 |
| <b>Spektrum No 27.</b> K7 Bileşığının UV Spektrumu                    | 106 |
| <b>Spektrum No 28.</b> K7 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu     | 107 |
| <b>Spektrum No 29.</b> K7 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  | 107 |
| <b>Spektrum No 30.</b> K7 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                | 108 |
| <b>Spektrum No 31.</b> K8 Bileşığının UV Spektrumu                    | 110 |
| <b>Spektrum No 32.</b> K8 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu     | 110 |
| <b>Spektrum No 33.</b> K8 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  | 111 |
| <b>Spektrum No 34.</b> K8 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                | 111 |
| <b>Spektrum No 35.</b> K9 Bileşığının UV Spektrumu                    | 113 |
| <b>Spektrum No 36.</b> K9 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu     | 114 |
| <b>Spektrum No 37.</b> K9 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  | 114 |
| <b>Spektrum No 38.</b> K9 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                | 115 |
| <b>Spektrum No 39.</b> K10 Bileşığının UV Spektrumu                   | 117 |
| <b>Spektrum No 40.</b> K10 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 117 |
| <b>Spektrum No 41.</b> K10 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 118 |
| <b>Spektrum No 42.</b> K10 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 118 |
| <b>Spektrum No 43.</b> N1 Bileşığının UV Spektrumu                    | 121 |
| <b>Spektrum No 44.</b> N1 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu     | 122 |
| <b>Spektrum No 45.</b> N1 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  | 122 |
| <b>Spektrum No 46.</b> N1 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                | 123 |

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Spektrum No 47.</b> N2 Bileşığının UV Spektrumu                   | 125 |
| <b>Spektrum No 48.</b> N2 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 125 |
| <b>Spektrum No 49.</b> N2 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 126 |
| <b>Spektrum No 50.</b> N2 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 126 |
| <b>Spektrum No 51.</b> N3 Bileşığının UV Spektrumu                   | 128 |
| <b>Spektrum No 52.</b> N3 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 129 |
| <b>Spektrum No 53.</b> N3 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 129 |
| <b>Spektrum No 54.</b> N3 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 130 |
| <b>Spektrum No 55.</b> N4 Bileşığının UV Spektrumu                   | 132 |
| <b>Spektrum No 56.</b> N4 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 132 |
| <b>Spektrum No 57.</b> N4 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 133 |
| <b>Spektrum No 58.</b> N4 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 133 |
| <b>Spektrum No 59.</b> N5 Bileşığının UV Spektrumu                   | 135 |
| <b>Spektrum No 60.</b> N5 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 136 |
| <b>Spektrum No 61.</b> N5 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 136 |
| <b>Spektrum No 62.</b> N5 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 137 |
| <b>Spektrum No 63.</b> N6 Bileşığının UV Spektrumu                   | 139 |
| <b>Spektrum No 64.</b> N6 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 139 |
| <b>Spektrum No 65.</b> N6 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 140 |
| <b>Spektrum No 66.</b> N6 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 140 |
| <b>Spektrum No 67.</b> N7 Bileşığının UV Spektrumu                   | 142 |
| <b>Spektrum No 68.</b> N7 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 143 |
| <b>Spektrum No 69.</b> N7 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 143 |
| <b>Spektrum No 70.</b> N7 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 144 |

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Spektrum No 71.</b> N8 Bileşığının UV Spektrumu                         | 146 |
| <b>Spektrum No 72.</b> N8 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu          | 146 |
| <b>Spektrum No 73.</b> N8 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu       | 147 |
| <b>Spektrum No 74.</b> N8 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                     | 147 |
| <b>Spektrum No 75.</b> N9 Bileşığının UV Spektrumu                         | 149 |
| <b>Spektrum No 76.</b> N9 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu          | 150 |
| <b>Spektrum No 77.</b> N9 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu       | 150 |
| <b>Spektrum No 78.</b> N9 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                     | 151 |
| <b>Spektrum No 79.</b> N10 Bileşığının UV Spektrumu                        | 153 |
| <b>Spektrum No 80.</b> N10 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu         | 153 |
| <b>Spektrum No 81.</b> N10 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu      | 154 |
| <b>Spektrum No 82.</b> N10 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                    | 154 |
| <b>Spektrum No 83.</b> N11 Bileşığının UV Spektrumu                        | 156 |
| <b>Spektrum No 84.</b> N11 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu         | 157 |
| <b>Spektrum No 85.</b> N11 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR DEPT Spektrumu | 157 |
| <b>Spektrum No 86.</b> N11 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                    | 158 |
| <b>Spektrum No 87.</b> N12 Bileşığının UV Spektrumu                        | 160 |
| <b>Spektrum No 88.</b> N12 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu         | 160 |
| <b>Spektrum No 89.</b> N12 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu      | 161 |
| <b>Spektrum No 90.</b> N12 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                    | 161 |
| <b>Spektrum No 91.</b> P1 Bileşığının UV Spektrumu                         | 164 |
| <b>Spektrum No 92.</b> P1 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu          | 165 |
| <b>Spektrum No 93.</b> P1 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu       | 165 |
| <b>Spektrum No 94.</b> P1 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                     | 166 |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Spektrum No 95.</b> P2 Bileşığının UV Spektrumu                    | 168 |
| <b>Spektrum No 96.</b> P2 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu     | 168 |
| <b>Spektrum No 97.</b> P2 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  | 169 |
| <b>Spektrum No 98.</b> P2 Bileşığının TOF-MS Spektrumu                | 169 |
| <b>Spektrum No 99.</b> P3 Bileşığının UV Spektrumu                    | 171 |
| <b>Spektrum No 100.</b> P3 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 172 |
| <b>Spektrum No 101.</b> P3 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 172 |
| <b>Spektrum No 102.</b> P3 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 173 |
| <b>Spektrum No 103.</b> P4 Bileşığının UV Spektrumu                   | 175 |
| <b>Spektrum No 104.</b> P4 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 175 |
| <b>Spektrum No 105.</b> P4 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 176 |
| <b>Spektrum No 106.</b> P4 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 176 |
| <b>Spektrum No 107.</b> P5 Bileşığının UV Spektrumu                   | 178 |
| <b>Spektrum No 108.</b> P5 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 179 |
| <b>Spektrum No 109.</b> P5 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 179 |
| <b>Spektrum No 110.</b> P5 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 180 |
| <b>Spektrum No 111.</b> P6 Bileşığının UV Spektrumu                   | 182 |
| <b>Spektrum No 112.</b> P6 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 182 |
| <b>Spektrum No 113.</b> P6 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 183 |
| <b>Spektrum No 114.</b> P6 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 183 |
| <b>Spektrum No 115.</b> P7 Bileşığının UV Spektrumu                   | 185 |
| <b>Spektrum No 116.</b> P7 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 186 |
| <b>Spektrum No 117.</b> P7 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 186 |
| <b>Spektrum No 118.</b> P7 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 187 |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Spektrum No 119.</b> P8 Bileşığının UV Spektrumu                   | 189 |
| <b>Spektrum No 120.</b> P8 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 189 |
| <b>Spektrum No 121.</b> P8 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 190 |
| <b>Spektrum No 122.</b> P8 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 190 |
| <b>Spektrum No 123.</b> R1 Bileşığının UV Spektrumu                   | 193 |
| <b>Spektrum No 124.</b> R1 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 194 |
| <b>Spektrum No 125.</b> R1 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 194 |
| <b>Spektrum No 126.</b> R1 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 195 |
| <b>Spektrum No 127.</b> R2 Bileşığının UV Spektrumu                   | 197 |
| <b>Spektrum No 128.</b> R2 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 197 |
| <b>Spektrum No 129.</b> R2 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 198 |
| <b>Spektrum No 130.</b> R2 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 198 |
| <b>Spektrum No 131.</b> R3 Bileşığının UV Spektrumu                   | 200 |
| <b>Spektrum No 132.</b> R3 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 201 |
| <b>Spektrum No 133.</b> R3 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 201 |
| <b>Spektrum No 134.</b> R3 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 202 |
| <b>Spektrum No 135.</b> R4 Bileşığının UV Spektrumu                   | 204 |
| <b>Spektrum No 136.</b> R4 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 204 |
| <b>Spektrum No 137.</b> R4 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 205 |
| <b>Spektrum No 138.</b> R4 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 205 |
| <b>Spektrum No 139.</b> R5 Bileşığının UV Spektrumu                   | 207 |
| <b>Spektrum No 140.</b> R5 Bileşığının $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu    | 208 |
| <b>Spektrum No 141.</b> R5 Bileşığının $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu | 208 |
| <b>Spektrum No 142.</b> R5 Bileşığının TOF-MS Spektrumu               | 209 |

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Spektrum No 143.</b> R6 Bileşığının UV Spektrumu                  | 210 |
| <b>Spektrum No 144.</b> R6 Bileşığının <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu  | 210 |
| <b>Spektrum No 145.</b> R6 Bileşığının <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu | 212 |
| <b>Spektrum No 146.</b> R6 Bileşığının TOF-MS Spektrumu              | 212 |
| <b>Spektrum No 147.</b> R7 Bileşığının UV Spektrumu                  | 214 |
| <b>Spektrum No 148.</b> R7 Bileşığının <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu  | 215 |
| <b>Spektrum No 149.</b> R7 Bileşığının <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu | 215 |
| <b>Spektrum No 150.</b> R7 Bileşığının TOF-MS Spektrumu              | 216 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir hastalığın insan sağığı yönünden önemini belirleyen 2 önemli unsur vardır: Hastalığın görölme sıklığı ve neden olduğı ölümlerin çokluğu. Kanseri hastalığı da toplumda sık rastlanan, ciddi oranda ölüme neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Kanseri, ölüme yol açan hastalıklar arasında dünyanın birçok ülkesinde ve Türkiye’de %42 oranı ile ilk sırada olan kalp damar hastalıklarından sonra %12.9 oranı ile ikinci sırada yer almaktadır<sup>1-3</sup>. Türk Kanseri Araştırma Kurumu, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Ankara Ticaret Odası’nın birlikte hazırladığı “Kanseri Yükü 2006” raporuna göre, her yıl dünyada 11 milyon, Türkiye’de ise 150 bin kişi kansere yakalanmaktadır. 2020 Yılında bu sayıların %50 oranında artacağı öngörülmektedir.

Kanseri tedavisinde en etkili yöntem kemoterapidir. Ancak kemoterapide kullanılabilecek etken madde geliştirmek hayli güç bir iştir. Son 50 yıl zarfında yaklaşık 500 bin doğal ve sentetik bileşik antikanser aktivite için test edilmiştir. Bu maddelerin sadece 25 tanesi bugün ilaç olarak kullanılabilir durumdadır. Bu durum, kanseri tedavisinde kullanılabilecek ilaç geliştirme çalışmalarının zorluğunu açık olarak göstermektedir<sup>4</sup>. Kemoterapide kullanılan ilaçların hastada ciddi yan etkiler oluşturmaları kanseri hastalığının tedavisinde karşılaşılan diğer önemli sorundur. Çünkü tedavide kullanılan ilaçlar sistemik etki göstererek tüm kanseri hücrelerine sitotoksik etki yaparken, kemik iliğı, ağız, saç folikülleri gibi hızla üreyen bazı normal hücreleri de yok eder. Bu durumda enfeksiyona yatkınlık, ağızda yara, saç dökölmesi, bulantı, kusma ve iç organlarda hasar gibi birçok olumsuz yan etki ortaya çıkar. Yan etkileri bu derece

fazla ve ciddi olan tedavi programının oldukça uzun süre devam etmesi de ayrıca olumsuz bir durum oluşturmaktadır<sup>5,6</sup>.

Bu noktada, kanser tedavisinde seçici olarak kanser hücrelerine sitotoksik etkili, dolayısıyla daha az yan etkiye neden olacak ve tedavi süresini kısaltacak yeni bileşiklerin geliştirilmesine gereksinim vardır. Bu ihtiyaca yanıt verebilecek yeni türevlerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin saptanması çalışmamızın temel amacını oluşturmaktadır. Bu amaçla, yapılan literatür taramalarında 2 mol mono Mannich bazı ve 1 mol hidrazinin reaksiyonu sonucu üretilen hidrazonlar yani azin bileşiklerinin sitotoksiteleri ile ilgili literatürde sınırlı sayıda bileşik yapılmış az sayıda çalışma mevcut olduğu<sup>7</sup> ancak bu çalışmalarda sistemli bir araştırma yapılmadığı saptanmıştır.

Bu tez kapsamında bifonksiyonel alkilleyici ajanlar olarak tasarlanan ve sitotoksik etkiler beklenen N,N'-bis(3-amino-1-aryl-propiliden) hidrazin dihidroklorür kimyasal yapısına sahip azin bileşiklerinin kimyasal bir sistemle sentezlenmesi ve sitotoksitelerinin referans bileşik 5-Fluorourasil ile karşılaştırmalı olarak insan karaciğer kanseri (Huh7) ve meme kanseri (T47-D) hücre hatlarına karşı araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hücre

Hücre, hem tek bir hücreden oluşan bakteri ve virüslerde hem de insan gibi çok hücreden oluşan organizmalarda başlıca yaşam ünitesidir. Her hücre yapı maddelerinin hücre içine alınması ve bu maddelerin enerjiye dönüşümü, replikasyon yeteneği gibi hususlarda farklı özelliklere sahiptir. Hücreler, görevlerini yerine getirmede gereksinim duyacağı bilgileri de bünyelerinde taşır. İnsan vücudu, her birinin replikasyon yeteneği farklı yaklaşık on trilyon hücreden oluşmaktadır. Bu yetenek farklılığı yaşamın temel bir özelliği olarak değerlendirilir<sup>8</sup>.

Sahip oldukları hücrelere göre organizmalar iki kategoride incelenebilir:

- 1) Prokaryotlar,
- 2) Ökaryotlar

**1) Prokaryotlar:** Çekirdeği çevreleyen nuklear bir membran bu organizmalarda mevcut değildir. En iyi bilinen prokaryotik organizmalar bakterilerdir. Bir hücre zarfı ve içerisinde sitoplazma, hücre enzimleri, aminoasitler, glukoz molekülleri, ATP ve DNA bulunur<sup>8</sup>.

**2) Ökaryotlar:** Hücreleri organellerden meydana gelen çok hücreli organizmalardır. Bu organellerin her biri vücuttaki organlara benzer şekilde kendi yapısı ve spesifik fonksiyonuna sahiptir. Bu organellerden biri de çekirdektir ve üç ana yapıdan oluşur<sup>8</sup>:

*a)Çekirdekçik:* Görevi ribozomları üretmek olan çekirdekçik çekirdeğin en belirgin bölümüdür.

*b)Nuklear zarf:* Çift tabakalı bir membran olup çekirdeği sitoplazmadan ve hasar oluşturabilecek moleküllerden ayırır ve korur.

*c)Kromatin:* DNA/Protein kompleksidir ve genleri içerir<sup>8</sup>.

Diğer önemli hücre organelleri ise şunlardır:

**1) Hücre membranı:** Lipit moleküllerinden oluşmuş çift tabakalı bir yapıya sahiptir. Hücreyi destekler ve korur. Yapı maddelerinin hücre içine girmesine ve artıkların dışarıya çıkmasına izin verir. Şekil değiştirme özelliğine sahiptir. Dış çevreden gelen sinyalleri alır.

**2) Mitokondri:** Bu organelde enerji üretimi yapılır. Şeker moleküllerini oksijen varlığında ATP şeklinde enerji üretmek için parçalar.

**3) Düz/Pürtüklü Endoplazmik Retikulum (ER):** Nukleusun dış membranı ile bağlantılı olan, birbirine bağlı tübüler tünellerden oluşan organellerdir. Pürtüklü ER, proteinlerin ribozomlarda sentezini sağlar; düz ER ise steroid üretim yeridir.

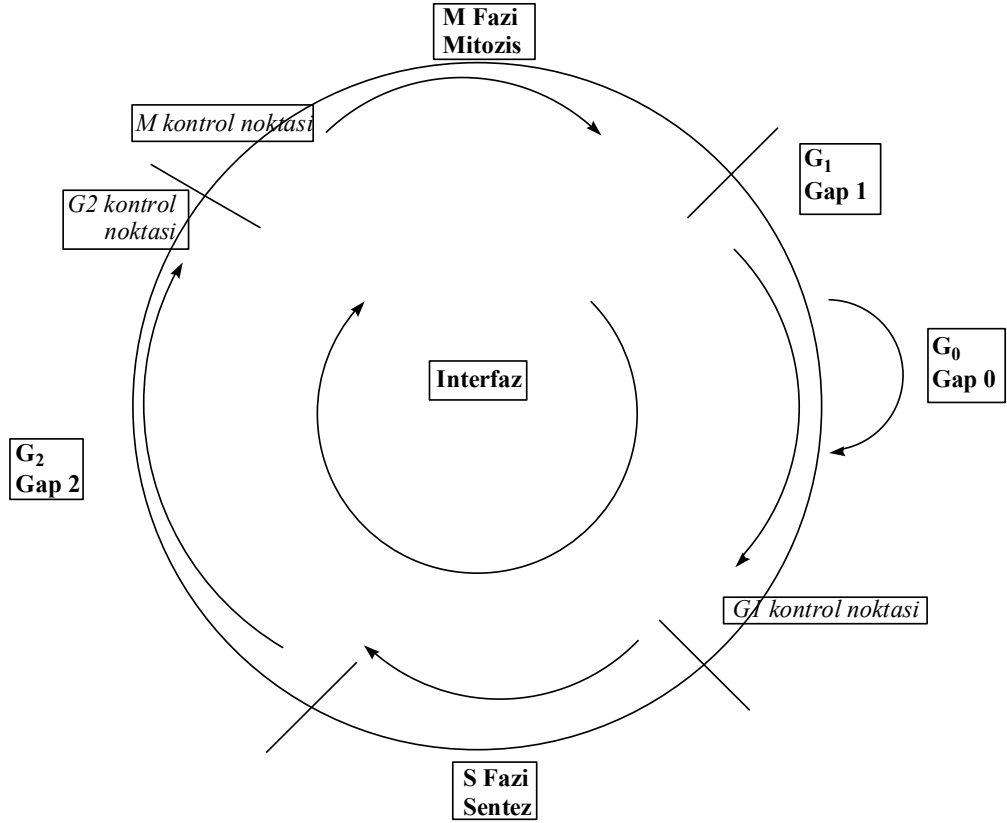
**4) Lizozomlar:** Büyük molekülleri parçalamak için kullanılan birçok sindirim enzimini içeren organellerdir.

**5) Golgi aparatı:** Protein ve yağların modifikasyonunu sağlar. Örneğin, şeker moleküllerinden glikoproteinleri oluşturur<sup>8</sup>.

## 2.2. Hücre Döngüsü

Hücre döngüsü, birbirini izleyen iki hücre bölünmesi arasındaki zaman periyodunu tanımlayan bir terimdir<sup>9</sup>. Ökaryotik hücreler, birbirinin aynı iki hücreye

bölünerek çoğalır. Oluşan her hücre ana hücrenin DNA'sının tam kopyasını taşır. Böylece, çok hücreli organizmalar zarar görmüş veya yıpranmış hücreleri yenileyebilir<sup>8</sup>.



**Şekil 1.** Normal Memeli Hücre Gelişiminin Beş Basamağının Gösterimi

Hücre döngüsünün fazları şunlardır:

**Gap 0 (G<sub>0</sub>):** Bu fazda hücreler sıklıkla hareketsizdir ve hücrelerin hücre döngüsüne tekrar girmesi için büyüme faktörleri (Örnek, Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü = PDGF) tarafından stimüle edilmeleri gerekir<sup>8</sup>.

**İnterfaz:** Hücre döngüsünün en uzun periyodudur. Bu dönemde hücre büyümesi görülür. Ayrıca DNA replikasyonu, sentriollerin bölünmesi ve protein sentezi gerçekleşir. İnterfaz genellikle yaklaşık 12-24 saat sürer. Üç aşamada incelenebilir: Gap 1, Sentez ve Gap 2 fazı<sup>9</sup>.

Gap 1 ( $G_1$ ): DNA sentezinin hazırlanması periyodudur<sup>9(9)</sup>. Hücre boyutunda artış olur; RNA üretimi ve protein sentezi gerçekleşir. Bu fazda önemli bir hücre döngüsü kontrol mekanizması vardır<sup>8</sup>.

Sentez fazı ( $S$  fazı): Bu fazda DNA replikasyona uğrar. Böylece üretilen iki hücre, mitozis fazında ana hücreden elde edilen DNA'nın bir kopyasını taşıyacaktır<sup>8</sup>.

Gap 2 ( $G_2$ ): DNA sentezi ve mitozis arasındaki periyottur. Hücre büyümeyi ve yeni proteinler üretmeyi sürdürür. Bu fazın sonunda bulunan  $G_2/M$  kontrol noktası, hücrenin, mitozis fazına girişini ve bölünmesini belirler<sup>9</sup>.

**Mitozis (M) fazı:** Bu fazda hücre büyümesi ve protein üretimi durur. İki benzer yavru hücrenin bölünerek oluşması aşaması başlar. Mitozis kısa bir fazdır; sadece 1-2 saat sürer. Bu fazdaki temel olaylar, kromozomların kümeleşmesi, mitotik iğnin oluşumu, kromozomların iğ'e bağlanması, kardeş kromatidlerin ayrılması, kromozomların ayrılması ile birlikte yavru nükleusların oluşumudur<sup>9</sup>. Mitozis fazının aşamaları şunlardır:

Profaz: Bu fazın başlangıcında nükleer membran bozulur ve çekirdekte bulunan kromatin kromozomlara kümeleştirilir. Her bir kromozom, genetik olarak özdeş iki kromatidten meydana gelir. Hücrenin biçiminden sorumlu olan mikrotübüller parçalara ayrılır ve mikrotübüllerin yapı taşları mitotik iği oluşturmak için kullanılır<sup>8</sup>.

Prometafaz: Nükleer zarf bu fazda bozulur; artık fark edilebilir bir çekirdek yoktur. Sentriollerden mitotik iğ iplikleri uzar. Protein yığınları kromozomlarda lokalize olur<sup>9</sup>.

Metafaz: İğ iplikleri tarafından uygulanan basınç, hücrenin merkezindeki bir düzlemde bütün kromozomların sıralanmasını sağlar<sup>9</sup>.

Anafaz: İğ iplikleri kısalır; kromozomlar merkezi düzlemden hücre kutuplarına doğru hareket etmeye başlar<sup>8</sup>.

Telofaz: Kromozomlar hücre kutuplarına ulaşır ve onları kutuplara çeken iğ iplikleri kaybolur<sup>9</sup>. Nuklear zarf, her hücrenin sonunda bulunan kümelerin çevresinde yeniden oluşur, böylece yeni çekirdekler meydana gelir<sup>8</sup>.

Sitokinezis: Mikrotübüler, interfaza dönüş için yeni bir hücre iskeletini yeniden organize etmeye başlar. Hücre döngüsünün sitokinetik fazdan çıkışı, M fazında ortaya çıkan çeşitli selektif proteinlerin proteolizine bağlıdır<sup>9</sup>.

Mitozis sonucu oluşan hücreler diploid olarak adlandırılır; çünkü bu hücreler iki homolog kromozom dizisine sahiptir. Hücrelerin diğer bir bölünme şekli mayoz bölünme olup gametlerin oluşumu sırasında sadece üreme hücrelerinde görülür<sup>8</sup>.

### **2.3. Hücre Döngüsü Kontrol Noktaları**

Hücre döngüsü sürecine aracılık eden gen ürünlerinin değişikliğe uğraması mümkündür. Bu durum, yeni bir fonksiyon kazanımı ve bu gen ürünlerinin onkojenlere dönüşmesine yol açabilir. Bu yüzden, hücre döngüsünün farklı aşamalarında kontrol noktaları vardır. Doğruluğunun tehlikeye düşmesi durumunda bu kontrol noktalarında sürecin durdurulması mümkün olabilir. Hücre döngüsünü durdurmaya aracılık eden proteinler tümör baskılayıcı genlerin ürünleridir. Bu ürünlerin kontrolü, hücre döngüsünü destekleyen etkenlerin etkisi üzerinde hakim bir etkiye sahiptir. Kanserin oluşumu için fonksiyon kaybı sağlayacak mutasyonların tümör baskılayıcı genleri etkilemesi zorunludur. Apoptozis ve metastaz oluşumu dahil olmak üzere karsinogenik oluşumu engelleyen mekanizmalar, karsinogenik oluşumu destekleyen mekanizmalar üzerinde dominant etkiye sahiptir<sup>9</sup>.

**G<sub>0</sub> Blokağı:** Farklı memeli hücreleri G<sub>0</sub> fazında genellikle hareketsizdir. Hücre döngüsüne yeniden girilmesi, Siklin D sentezini stimüle eden büyüme faktörleri vasıtası ile indüklenebilir. Büyüme faktörlerinin uzaklaştırılmasından sonra hücrede Siklin D konsantrasyonu hızla düşer<sup>9</sup>.

**G<sub>1</sub> Kontrol Noktası:** Geç G<sub>1</sub> fazında bulunan kritik bir kontrol noktasıdır. Bu kontrol noktasında S fazına girme ve G<sub>0</sub> fazına geri dönme konusunda bir karar verilir. G<sub>1</sub> fazında hasarlı DNA'ya sahip hücreleri durduran bu kontrol noktası için P53 proteini gereklidir. Bu protein, G<sub>1</sub> fazında hücre döngüsünün durdurulmasını indükleyebilir ve hücre döngüsü kontrolunda en kritik kontrol noktalarından birini oluşturur<sup>9</sup>.

Diğer hücre döngüsü proteinlerinin aksine, P53 proteini, normal hücrelerde çok düşük düzeyde bulunur; çünkü son derece kararsızdır ve hızla degradasyona uğrar. UV, ısı veya hipoksi ile oluşan DNA hasarı, kinazların aktivasyonuna neden olur. Bu durum, P53 proteininin stabilizasyonu ve konsantrasyonunda belirgin bir artışa yol açar<sup>9</sup>.

**S Kontrol Noktası:** Bu kontrol noktasının aktivasyonuna neden olan başlıca faktör radyasyondur<sup>9</sup>.

**G<sub>2</sub>/M Kontrol Noktası:** DNA hasarı G<sub>2</sub>/M kontrol noktası sınırında veya metafazda hücre döngüsünün durmasına yol açar. UV ışığı ile alternatif G<sub>2</sub>/M kontrol noktası yolu indüklenir<sup>9</sup>.

**İğ Toplanma Kontrol Noktası (Mitotik Kontrol Noktası):** Metafaz iğı üzerinde kromozomların sıralanması anafazın başlangıcından önce kontrol edilir. Mitotik kontrol noktası kromozomların oryantasyonunu belirler. Tüm kromatid çiftlerinin mitotik iğe bağlanmasını kontrol eder. İğ ipliklerinin herhangi bir kusuru olması durumunda metafaz aşamasında hücre döngüsü durur. Genomik stabilite üzerinde kromatid

ayrımının etkisi ile uyumlu olarak iç kontrol noktası proteinlerinin birçoğu DNA onarımında da rol oynar<sup>9</sup>.

### **Apoptozis**

Memelilerde mevcut DNA onarım mekanizması türleri doğrudan tersine çevirme, baz eksizyon (onarım), nükleotid eksizyon onarımı, uyumsuzluk onarımı, non-homolog uç eklenmesi ve rekombinasyonel onarımdır. Yalnız bu mekanizmalar daima başarılı değildir. Eğer bir hücre kendi DNA'sının hasarını onarmada başarısız ise, aktive edilen alternatif yol programlı hücre ölümü olarak da bilinen apoptozistir. Apoptozisi indükleyen faktörler, hormonlar gibi ekstrinsik veya viral enfeksiyon gibi intrinsik olabilir. Apoptozise uğrayan bir hücrede spesifik bazı morfolojik değişiklikler görülür. Hücrenin büzülmesi, sitoplazmanın yoğunlaşması ve hücre organellerinin iyice sıkışması, kromatinin kümeleşmesi, nuklear zarfın bozulması, hücre membranında kabarcıkların oluşması ve hücrenin bozulan kısımlarının birkaç vezikül içerisine dolması gibi. Bu değişiklikler sonucunda apoptozis yolu ile hücre ölür ve hücrede mevcut mutasyonlar da ortadan kalkar<sup>8</sup>.

### **2.4. Kanser ve Biyolojisi**

Kanser terimi Latince'de yengeç anlamına gelen “carcinus” kelimesinden türetilmiştir. Bu anlam, kansere, kanser hücrelerinin yengeç gibi yanlara doğru ilerlemesinden ötürü uygun görülmüştür<sup>10</sup>.

Kanser, hücrelerin hayatta kalma, çoğalma ve farklılaşmasını kontrol eden mekanizmalarda değişiklik ve bozulma ile karakterize bir hastalıktır<sup>11</sup>. Hücreler, normal hücre davranışını kontrol eden mekanizmalara yanıt vermeksizin gelişir ve çoğalır.

Büyüyen bu anormal hücreler normal dokuları işgal etmeye başlar; sonunda tüm vücuda yayılır<sup>12,13</sup>.

Kanser hücrelerinin gelişimi çok aşamalı bir süreçtir. İlk aşamada, genetik değişimin sonucu olarak tek bir hücrenin anormal proliferasyonu gerçekleşir. Bu sayede oluşan kanser hücresi, apoptozise (programlı hücre ölümü) yanıt vermez. Bu durum, kanser hücrelerini ölümsüz kılar. Bu özellik, birçok kanser hücresini normal hücrelerden ayırt eden bir özelliktir<sup>12,14,15</sup>. Kanser hücreleri malin özellik kazandıktan sonra bile mutasyona uğramaya devam eder; bu faktör, onları daha tehlikeli hale getiren yeni özellikler kazanmalarına neden olur<sup>13</sup>.

Kanser terminolojisinde yeni oluşum anlamına gelen “neoplazm” terimi de tümör sözcüğü yerine sıklıkla kullanılmaktadır. Tümörlerin birbirinden farklı özelliklere sahip 2 farklı türe ayrıldığını belirtmek gereklidir: Benign ve malin tümörler. Hastanın vücudundaki tümörün cinsinin belirlenmesi, uygun tedavi yönteminin seçilmesi için çok büyük önem taşır. Malin ve benign tümörü birbirinden ayırmada şu özellikler önemlidir<sup>11,12,14,16,17</sup>:

1) Malin tümörler, komşu normal dokuları işgal eder ve onlara zarar verir. Benign tümörler de büyüme gösterir, ancak çevre dokuları işgal etmez. Benign tümörler malin tümörlerin aksine, genellikle kapsül içerisinde bulunur. Benign tümörler, sinirler ve kan damarlarını sıkıştırmadıkları veya hormonlar gibi normal homeostatik mekanizmaları değiştirecek biyolojik olarak aktif maddeler salgılamadıkları sürece hayatı tehdit edici özellik göstermez.

2) Malin tümörler, lenfatik kanallar veya kan damarları içerisinde vücuttaki lenf bezleri ve diğer dokulara göç etme özelliğine sahiptir<sup>16</sup>. Malin tümör içerisinde, genetik

değişkenlikleri kromozom anormallikleri ile karakterize “tümör gövde hücresi” olarak tanımlanan hücreler, metastaz denilen vücuttaki uzak doku ve organlara göç etme sürecini gerçekleştirir. Bu tür hücreler hastanın farklı hücre yapısına sahip doku ve organlarında hayatta kalma özelliğine sahiptir<sup>11</sup>. Malin hücreler, sıklıkla, telomeraz genine sahiptir ve bu sayede DNA replikasyonundan sonra kromozom sonlanması gerçekleşmez<sup>12,17</sup>. Benign tümörler, vücutta lokalize olarak kalır ve metastaz özelliği göstermez.

3) Malin tümör hücreleri “anaplastik” olmaya eğilimlidir. Bu terim, bu tür hücrelerin köken aldıkları dokudaki normal hücrelere az benzediği veya hiç benzemediğini ifade eden bir terimdir. Benign tümörler, genellikle, normal dokuya malin tümörlere nazaran çok daha fazla benzer.

4) Malin tümörler, genellikle, her zaman aynı olmasa da benign tümörlere göre daha hızlı büyür.

Malin neoplazmlar hastanın beslenme yetersizliği, açlık durumlarında bile büyümeye devam eder<sup>16</sup>. Çünkü malin tümörler, kan damarlarının gelişimini sağlayan kimyasal sinyaller ve büyüme faktörleri salgılar. Böylece tümöre oksijen ve besleyici maddeler sağlanır. Bu işlem “anjyogenez” olarak adlandırılır<sup>14,17</sup>. Malin tümörler çevre dokuları işgalleri sırasında sıklıkla hayati fonksiyonlara engel olur; beyin, omurga ve kemik iliği gibi yaşamsal organlara fonksiyonlarını tehlikeye düşürecek şekilde metastaz yapar. Kanamaya neden olarak kan damarlarını işgal eder. Hastada en sık görülen etkiler kaşeksi (aşırı vücut harabiyeti), hemoraji ve enfeksiyondur. Hastalığın son aşamasında olan hastaların yaklaşık %50’si enfeksiyon sonucu hayatını kaybeder<sup>16</sup>.

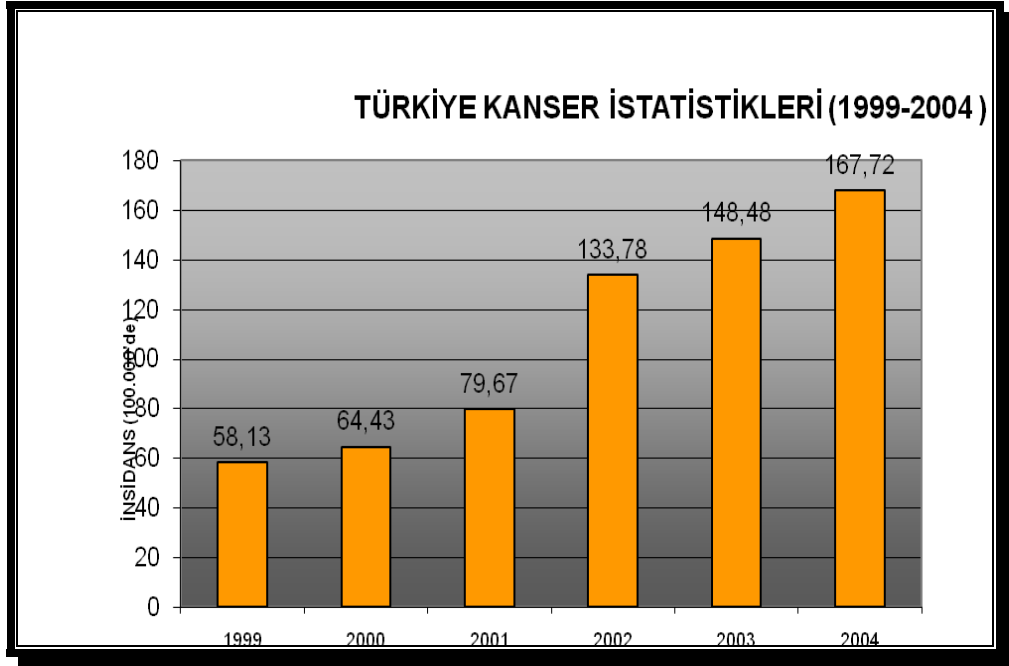
## 2.5. Kanserin Sınıflandırılması

Kanserler, karsinomlar, sarkomlar ve lösemi veya lenfomalar olmak üzere 3 ana gruba ayrılır. Karsinomlar epitelyum hücrelerinden kaynaklanır ve insan kanserlerinin yaklaşık olarak %90'ını oluşturur. Sarkomlar ise kas, kemik, kıkırdak ve fibröz dokularda oluşan tümörlere verilen genel isimdir. Sarkomların görülme sıklığı karsinomlara nazaran daha düşüktür<sup>12</sup>. Hematopoietik sistem neoplazmları genellikle benign kısımlar içermez. Bu nedenle lösemi ve lenfoma terimleri daima malin bir hastalığı gösterir<sup>16</sup>. İnsanlarda görülen kanserlerin yaklaşık olarak %7'si bu türdendir. Bu sınıflamanın dışında tümörler kaynaklandıkları organa göre de isimlendirilir. Eritrolösemilerin eritrositlerin öncü hücrelerinden kaynaklanması<sup>12</sup> melanom teriminin daima melanositlerden kaynaklanan malin bir neoplazmı ifade etmesi gibi<sup>16</sup>.

## 2.6. Kanserin Epidemiyolojisi

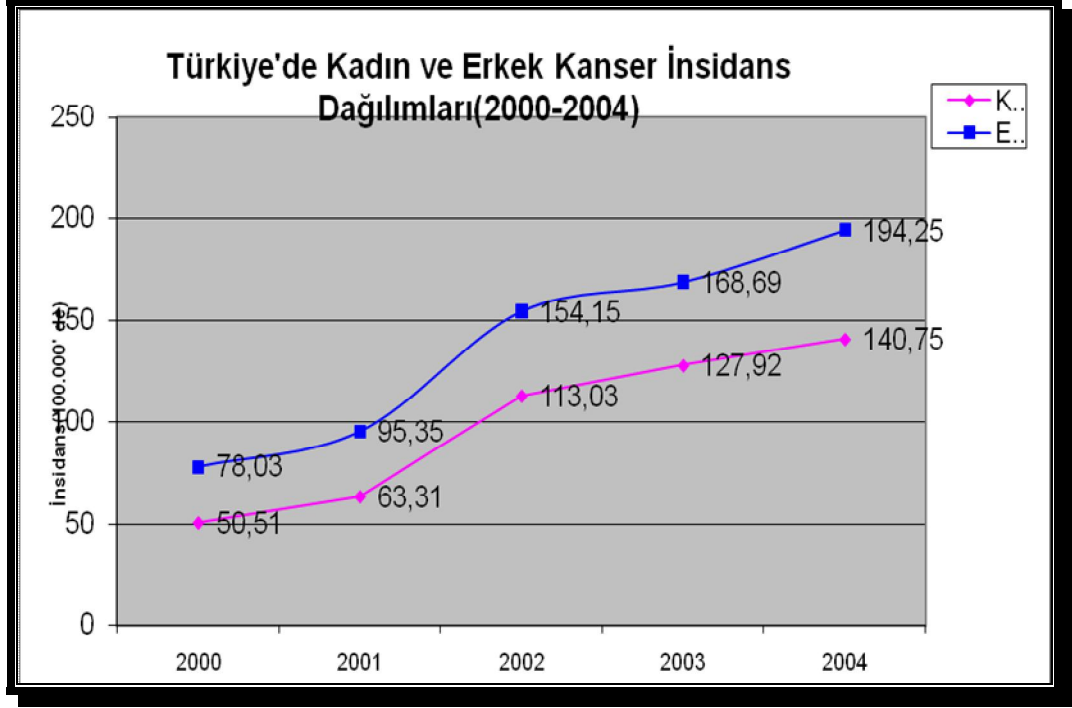
Günümüzde kanser tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2001 verileri dünyada her yıl 10 milyon kişiye kanser tanısı konulduğunu ve 6 milyon kişinin de kanser nedeniyle hayatını kaybettiğini göstermektedir<sup>18</sup>.

Bundan 20 yıl önce, nedeni bilinen ölümler sıralamasında kanserden kaynaklanan ölümler dördüncü sırada yer almaktaydı; bugün ise kalp damar hastalıklarına bağlı ölümlerden sonra ikinci sıraya yükselmiştir. Ülkemizde tüm ölümler içinde kansere bağlı ölümlerin payı 1990 yılında %10.1 iken 1999 yılında %12.4 olmuştur. Ulusal kanser insidans hızı 2000 yılında yüz binde 49.29, 2001 yılında yüz binde 71.49 ve 2003 yılında ise yüz binde 70.32 olarak gerçekleşmiştir<sup>6,19-21</sup>.



**Şekil 2.** 1999-2004 Yılları Arası Ulusal Kansere İnsidansı<sup>22</sup>

T. C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre kanser insidans hızı 2000 yılında kadınlarda yüz binde 40.16, erkeklerde yüz binde 58.18'dir. Bu oranlar, 2003 yılında kadınlarda yüz binde 58.55'e erkeklerde ise yüz binde 77.19'a yükselmiştir<sup>21</sup>.



**Şekil 3.** 1999-2004 Yılları Arası Ulusal Kanseri İnsidansının Cinsiyete Göre Dağılımı<sup>22</sup>

Bugün dünyada yaklaşık 25 milyon kanser hastası mevcuttur. Yapılan 2002 yılı istatistiklerine göre her yıl 11 milyon kişi kansere yakalanmaktadır. 2020 Yılında bu sayının yaklaşık %50 artış göstererek 16 milyona ulaşacağı ve bu sayının üçte ikisinin gelişmekte olan ülkelerde olacağı tahmin edilmektedir<sup>23</sup>.

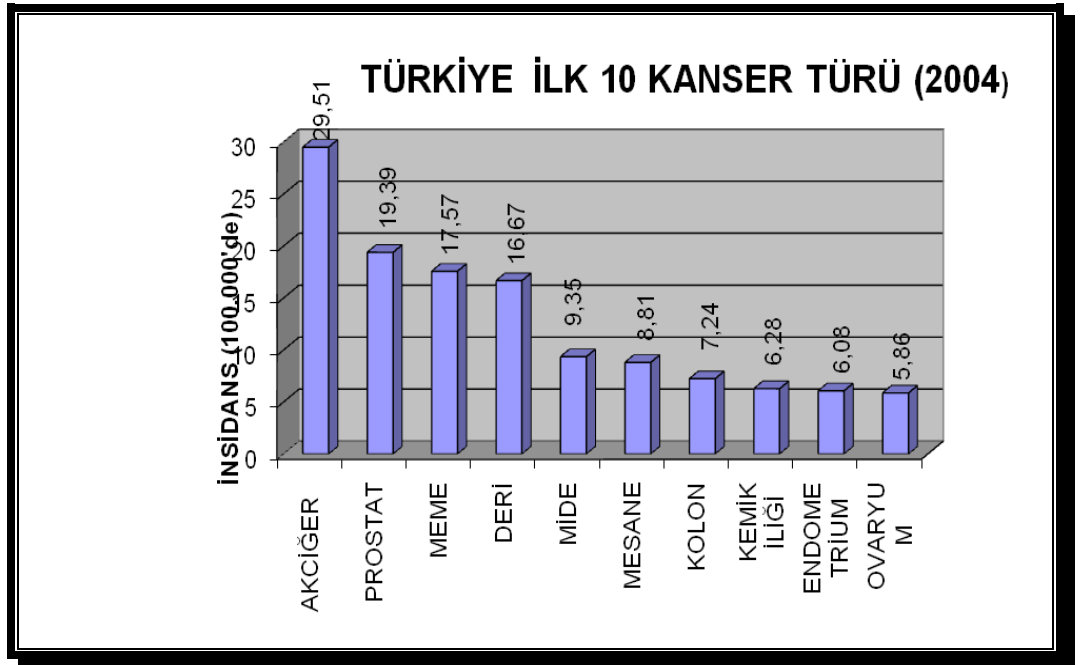
Dünyada 2000 yılı itibariyle 22 milyon kanserli hastanın yaşadığı ve yeni olgular içinde akciğer, meme, kolorektal, mide ve karaciğer kanserlerinin ilk 5 sırada yer aldığı bildirilmiştir<sup>24</sup>.

ABD’de her iki erkekten ve her üç kadından birinin yaşamları boyunca kansere yakalanma riski bulunmaktadır. Verilere göre 2003 yılında ABD’de tüm ölümler içerisinde kalp hastalıklarından ölümlerin oranı %28, kanser nedeniyle ölümlerin oranı %22.7’dir<sup>3</sup>.

Ankara İl Sağlık Müdürlüğü'nün yayın organı, "Sağlığın Başkenti" dergisinde yayınlanan araştırma sonuçlarına göre ülkemizde, 1999 yılında 8879, 2000 yılında 8613, 2001 yılında 9054, 2002 yılında 10971 ve 2003 yılında 12772 kanser hastası saptanmıştır<sup>25</sup>.

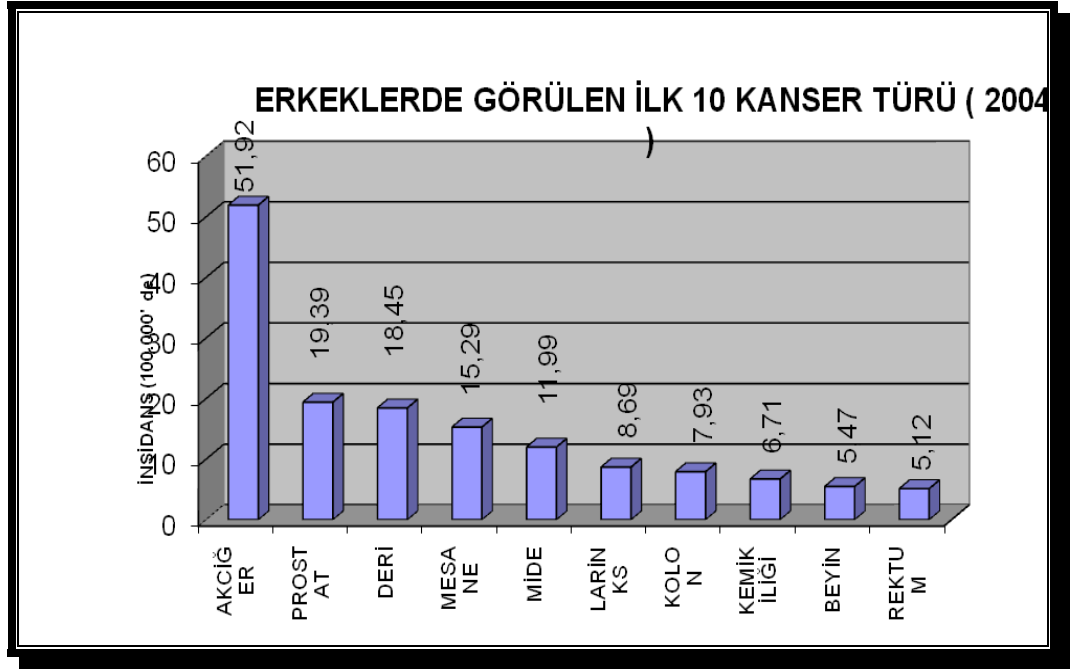
Ülkemizin yanı sıra tüm Avrupa'da da kanser sıklığında her yıl on binde 5 oranında bir yükselme gerçekleşmekte ve kanser görülme sıklığı yaş, cinsiyet, kanserin türü ve ülkelere göre büyük farklılıklar göstermektedir<sup>1</sup>.

Türkiye'de en sık görülen ilk beş kanser türü; akciğer, meme, mide, deri ve mesane kanserleridir. Meme kanseri kadınlarda daha sık görülür ve sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Türkiye'de meme kanseri kadınlarda birinci sırada yer almaktadır<sup>1</sup>.

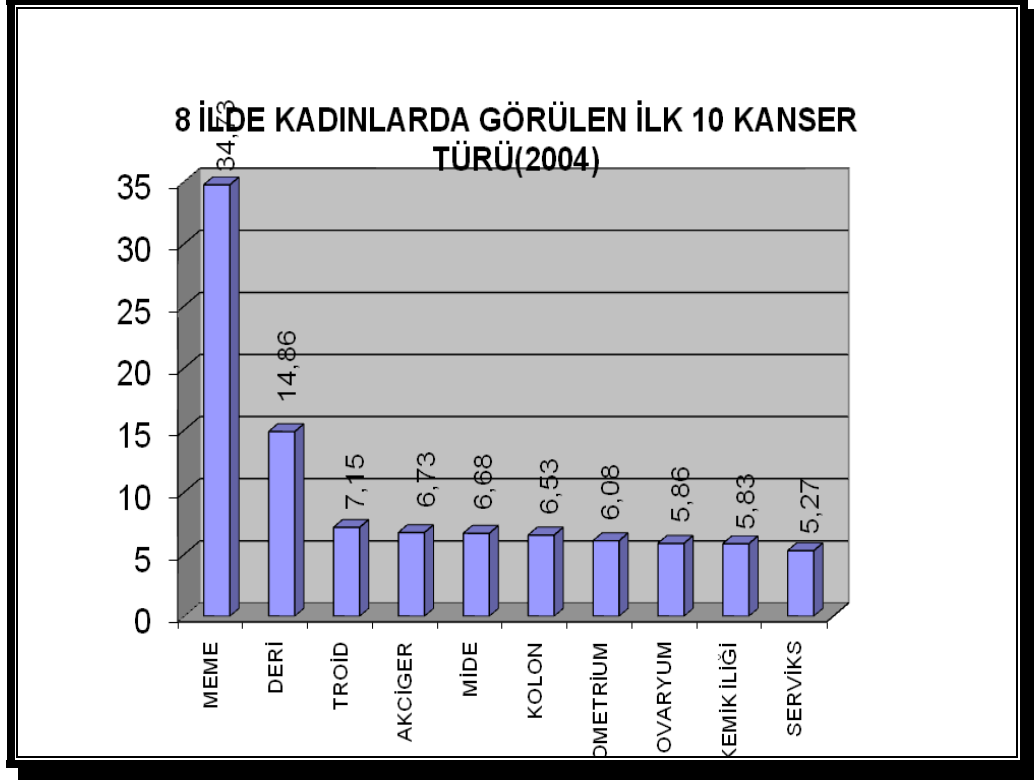


Şekil 4. Türkiye'de En Sık Rastlanan Kanser Türleri<sup>22</sup>

Ülkemizde ölüme en sık yol açan kanser türleri erkeklerde sırasıyla akciğer (%40.2), mide (%9.5), barsak (%5.5) ve mesane (%5.4) kanserleridir<sup>26(26)</sup>. Kadınlarda ise meme (%24.96) kanseri en sık görülen kanser türü olup, bunu mide (%6.22), deri (%5.93), akciğer (%5.15) ve yumurtalık (%4.72) kanseri izlemektedir<sup>1,27</sup>.



**Şekil 5.** Türkiye’de Erkeklerde En Çok Görülen İlk 10 Kanser Türü<sup>22</sup>



Şekil 6. Türkiye’de kadınlarda en sık rastlanan ilk 10 kanser türü<sup>22</sup>

## 2.7. Kanser Etiyolojisi

Kanserin oluşumunda iki gen türündeki değişikliklerin önemli rol oynadığı saptanmıştır. Bu genler tümör baskılayıcı genler ve onkojenler olarak bilinir. Tümör baskılayıcı genler, hücrenin büyümesini sağlayan proteinleri şifreler ve hücrenin malin hale dönüşmesini önler. Bu genlerin yokluğu ve mutasyonu ile tümör gelişimi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Diğer yandan, büyüme kontrolünün kaybını indükleyen ve hücrelerin malin hale dönüşmesini sağlayan proteinleri şifreleyen genler ise onkojenlerdir. Bu genler, normal hücre aktivitelerinde değişik fonksiyonları olan protoonkojenlerin mutasyonu yolu ile aktive olur<sup>13</sup>.

Geri dönüşümsüz bir hasar oluşturan karsinojenler ve epigenetik değişiklikler tümör başlatıcılar olarak değerlendirilir. Genetik hata, genellikle, DNA’nın moleküler

yapısının değişmesi yoluyla ya da DNA'nın bir nükleotidine bir kimyasal karsinogenin yaklaşması ile ortaya çıkar. Örneğin; güneşin UV ışınları deri kanserine neden olan başlatıcı bir ajandır. Sigara dumanındaki karsinogenler de böyledir. Diğer bir karsinogen tipi tümör destekleyicileridir. Bunlar non-mutajeniktir ve tek başlarına karsinogen değildir. Bu maddeler bir başlatıcı ajan ile birlikte tümör oluşumunu indükler. Estrojen hormonlar tümör destekleyicilere örnek olarak verilebilir<sup>12,28</sup>.

Spesifik kanser türlerinin oluşmasının birçok faktörle ilgili olduğu saptanmıştır<sup>11</sup>. Kanserlerin 1/3'nde nedenler bilinmektedir ve kanserin ortaya çıkışında genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir<sup>29</sup>. Bu faktörlerden çevresel karsinogenlere maruz kalmanın en önemli faktör olması olasıdır. İyonize edici radyasyona maruz kalmanın da birkaç kanser türü için önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir<sup>11</sup>.

**Genetik Faktörler:** Bir ailenin birbirini izleyen kuşaklarında kanserin, hatta bazen aynı tür kanserin görülmesi ailesel ve genetik faktörlerin risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Kanser in oluşumunda rol oynayan veya bu olayı baskılayan mekanizma olarak genler üzerinde durulmaktadır<sup>29</sup>. Son 10 yıl içerisinde dikkatler bu genler (Tümör baskılayıcı genler ve onkojenler) zerine çekilmiştir. Bu genlerde oluşan mutasyonların kalıtsal olarak nesilden nesile geçebileceği ve bu durumun, bazı ailelerde kanser riskinin yüksek olmasını açıklayabileceği düşünülmektedir<sup>30</sup>.

**Yaş:** Kanser türlerinin büyük bir çoğunluğu elli ve altmışlı yaşlarda ortaya çıkar ve risk yaş ilerledikçe artar<sup>29</sup>.

**Beslenme:** Bazı besinler ve beslenme şekillerinin kanser riskini artırabileceği saptanmış bir gerçektir. Yağlı besinler, kırmızı et, konserve ve tütsülenmiş gıdalarla beslenme ve

şışmanlık, bazı kanser türlerinin görülme riskini artırır. Yüksek oranda lifli gıdalarla beslenen toplumlarda ise karaciğer, mide, kalın bağırsak kanseri gibi kanser türlerinin daha az görüldüğü saptanmıştır<sup>29</sup>.

**Kimyasal maddeler:** Kimyasal birçok maddenin kansere neden olabildiği belirlenmiştir. Sanayi kaynaklı atık maddelerin artışı ve çok etkili kimyasal maddelerin kullanılması insanların bu gibi maddelerle karşılaşma olasılığını artırmaktadır. Alüminyum, arsenik, asbest, katran<sup>31</sup>, azo boyar maddeleri, aflatoksinler, benzen ve radon kanser indüksiyonuna yol açtığı bilinen kimyasal maddelerden sadece birkaçıdır<sup>11</sup>.

**Tütün:** Sigara kullanımı başta akciğer kanseri olmak üzere birçok kanserin gelişiminde rol oynar. Sigara tüketimi, tüm kanser ölümlerinin %30'uyla doğrudan ilişkilidir ve dünyada yılda 3 milyon kişi sigara nedeniyle ölmektedir. Ayrıca pasif içicilik de kanser riskini artırmaktadır<sup>29</sup>.

**İyonize ve non-iyonize radyasyon:** Güneşin UV ışınlarına ve meslekleri gereği radyasyona maruz kalan kişilerde kanser riskinin arttığı kesin olarak saptanmıştır<sup>29,31</sup>.

**Virüsler, bakteriler ve parazitler:** Retrovirüsler onkojenleri aktive ederek hayvanlarda kanser oluşturur. DNA virüsü olan Epstein-Barr virüsü, HIV, Herpes simpleks, Hepatit B ve C virüsü gibi bazı virüslerin insanda kanser oluşturduğu bilinmektedir. Ayrıca bazı bakteri ve parazitler ile kanser arasında bir ilişki olduğu da bilinmektedir<sup>30,32</sup>.

**Hormonal faktörler:** Normal bir düzen içerisinde çalışan hormonlar etkiledikleri organlar yolu ile cinsiyete göre kanser riskini artırabilir. Menapoza girmiş kadınlarda fazla dozda östrojen kullanımı kanser riskini yükseltebilir. Kanser ve oral kontraseptif ilaçlar arasındaki ilişki de incelenmektedir<sup>5,6</sup>.

## 2.8. Kanserde Tedavi Yöntemleri

Kanser tedavisinin amacı hastalığı tamamen tedavi etmek ve hastayı hastalıktan kurtarmaktır. Bu ideal tedavi ancak tüm malin hücrelerin temizlenmesi ile mümkün olacaktır. Kanser tedavisi hastalığın evresine, metastaz olup olmadığına ve hastanın performans durumuna göre belirlenmelidir<sup>5</sup>. Kanser tedavisinde uygulanan 3 temel yöntem vardır: Cerrahi tedavi, radyasyon tedavisi ve kemoterapi. Kemoterapi diğer tedavi şekillerindeki kısıtlamalar nedeni ile kanser tedavisindeki en etkili yoldur<sup>4</sup>.

**1-Cerrahi tedavi:** Kanser tedavisinde kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaya başlamadan önce cerrahi tedavi tek tedavi yöntemi idi. Küratif cerrahi, sitoredüktif cerrahi, palyatif cerrahi gibi türleri bulunmaktadır<sup>5</sup>.

**2-Radyoterapi:** En belirgin etkisi hücre çekirdeğindeki kromozomal yapı üzerine olan radyoterapi, bu yüzyılın başlarında radyumun kanserli hastalarda kullanılmasıyla kliniğe girmiştir. Dış ışın terapisi ve iç radyasyon terapisi olmak üzere iki türü vardır<sup>5</sup>.

**3-Kemoterapi:** Kemoterapi uygulaması, 1940'lı yıllarda başlamıştır. Farklı ilaçlar geliştirildikçe değişik ilaçların kombine edilerek kullanılması yaygın hale gelmiştir. Kemoterapi, kanserli hücrelerin çoğalmasını önleyen ve sitotoksik etkiye sahip bu hücreleri öldüren ilaçlarla uygulanan bir tedavi biçimidir. Sistemik etkiye sahip bir tedavi biçimi olarak tüm kanser hücrelerine kemoterapi etki eder. Bu tedavinin en önemli sorunu, hızla büyüyen kanser hücrelerine sitotoksik etki gösterirken aynı etkiyi kemik iliği, ağız, saç folikülleri gibi hızlı büyüme özelliğine sahip normal hücreler üzerine de göstermesidir<sup>5,6</sup>. Kemoterapi ilaçları sitotoksik etkilerini proliferatif düzeydeki hücreler üzerinde gösterir. Bazı kemoterapötik ilaçlar hücre döngüsünün belli döneminde bulunan hücreler üzerinde etkilidir. Bu ilaçlara faz spesifik ilaçlar veya faza

özgü ilaçlar adı verilmektedir. Örneğin, Vinka alkaloidleri hücre döngüsünün M fazı, antimetabolit ilaçlar ise S fazı için spesifik etki gösterir<sup>8,9</sup>. Bazı kemoterapi ilaçları ise hücreler hangi dönemde olursa olsun onları etkileyebilir; bu tür ilaçlar da faz spesifik olmayan veya faza özgü olmayan ilaçlar adını alır. Alkilleyici ilaçlar bu grup ilaçlara örnek olarak gösterilebilir. Bölünme hızı yüksek ve çoğalma aşamasında olan hücreleri fazla olan dokular sitotoksik ilaçlardan daha fazla etkilenmektedir<sup>33</sup>.

### 2.8.1. Kemoterapide Kullanılan İlaçların Sınıflandırılması

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar kimyasal yapılarına ve genel etki mekanizmalarına göre 6 grupta incelenebilir<sup>34</sup>:

- **Alkilleyici ajanlar**<sup>11,35-40</sup>

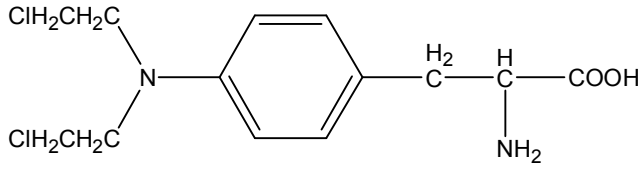
Kanser tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır<sup>39</sup>. Bu grupta bulunan azotlu hardal gazı, klinik olarak önemli antitümör aktivite gösteren ve hormonal olmayan ilk kimyasal maddedir. Birinci Dünya Savaşı sırasında kükürtlü hardal göz ve solunum yollarına olan vezikan etkisi nedeniyle kimyasal bir silah olarak kullanılmıştır. Ancak öldürücü etkisinin yanı sıra insan ve deney hayvanlarının hematopoietik ve lenfatik sistemlerinde depresyona neden olduğu görülmüştür. Bu gözlemlerin ışığında araştırmalar yapılmış ve 1946'da yayınlanan çalışmalar, bu tür bileşiklerin tümörlerde özellikle lenfomalarda gerilemeye neden olduğunu bildirmiştir. Böylece azot mustard bileşikleri klinik uygulamaya girmiştir (Mekloreteamin, Mustargen gibi). Daha sonra daha az toksik ve klinik olarak daha etkin azotlu bileşikler ve başka türde alkilleyici ajanlar geliştirilmiştir<sup>35</sup>.

Klinikte kullanılan majör alkilleyici ajanlar yapılarında, bis(kloroetil)amin, etilenimin veya nitrozoüre süstitüenti taşır. Bis(kloroetil)amin içeren ilaçlar arasında

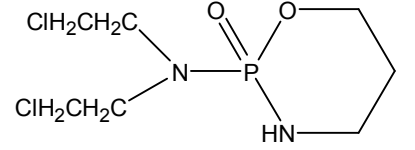
siklofosfamid, mekloretoamin, melfalan ve klorambusil en çok kullanılan ilaçlardır<sup>11</sup>.

Azot mustardlar ve aziridin oluşturan alkilleyiciler ve organoplatin kompleksleri gibi değişik alkilleyici ajanların kimyasal formülleri Şekil 7’de verilmiştir<sup>36</sup>.

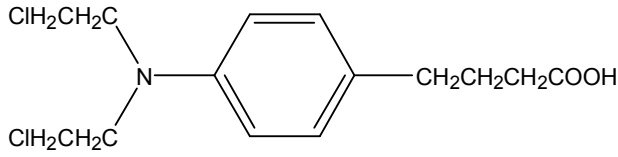
*Azot mustardlar ve aziridin oluşturan alkilleyiciler*



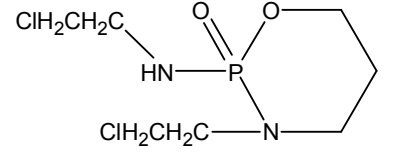
MELFALAN



SİKLOFOSFAMİT

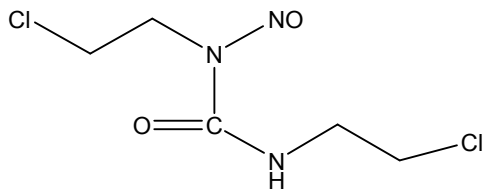


KLORAMBUSİL

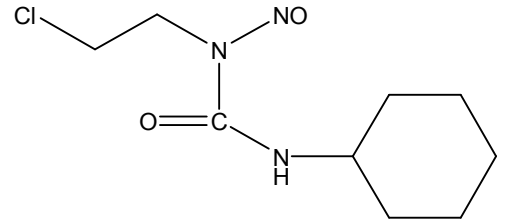


İFOSFAMİT

*Nitrozoüreler*

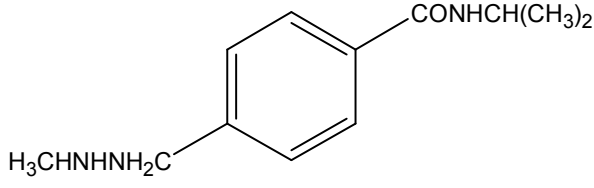


KARMUSTİN

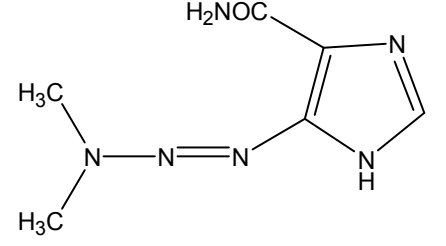


LOMUSTİN

*DNA metilleyicileri*

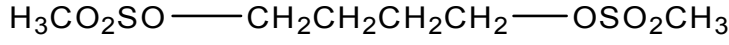


PROKARBAZİN



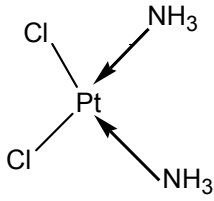
DAKARBAZİN

*Muhtelif DNA alkilleyicileri*

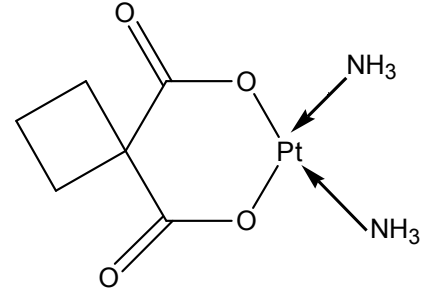


BUSULFAN

*Organoplatin kompleksleri*



SİSPLATİN



KARBOPLATİN

**Şekil 7.** Alkilleyici İlaçlar

Bu ilaçlar, sitotoksik etkilerini molekülde mevcut alkil gruplarını çeşitli hücresel yapılara transfer etmek suretiyle gösterir. Çekirdek içerisindeki DNA'nın alkilasyonu hücre ölümüne yol açan majör etkileşimleri ortaya çıkartır. Önce etilenimonyum iyonunu oluşturacak şekilde intramoleküler bir siklozasyon gerçekleşir. Bu mekanizma, hücresel bir yapıya alkil grubunun transferini sağlayacak karbonyum iyonunun oluşumu ile sonuçlanır. DNA içerisinde majör alkilasyon yöreni guanin bazının 7 numaralı azotudur. Ayrıca daha az öncelikli olmak üzere adenin bazının 1 ve 3, sitozinin 3

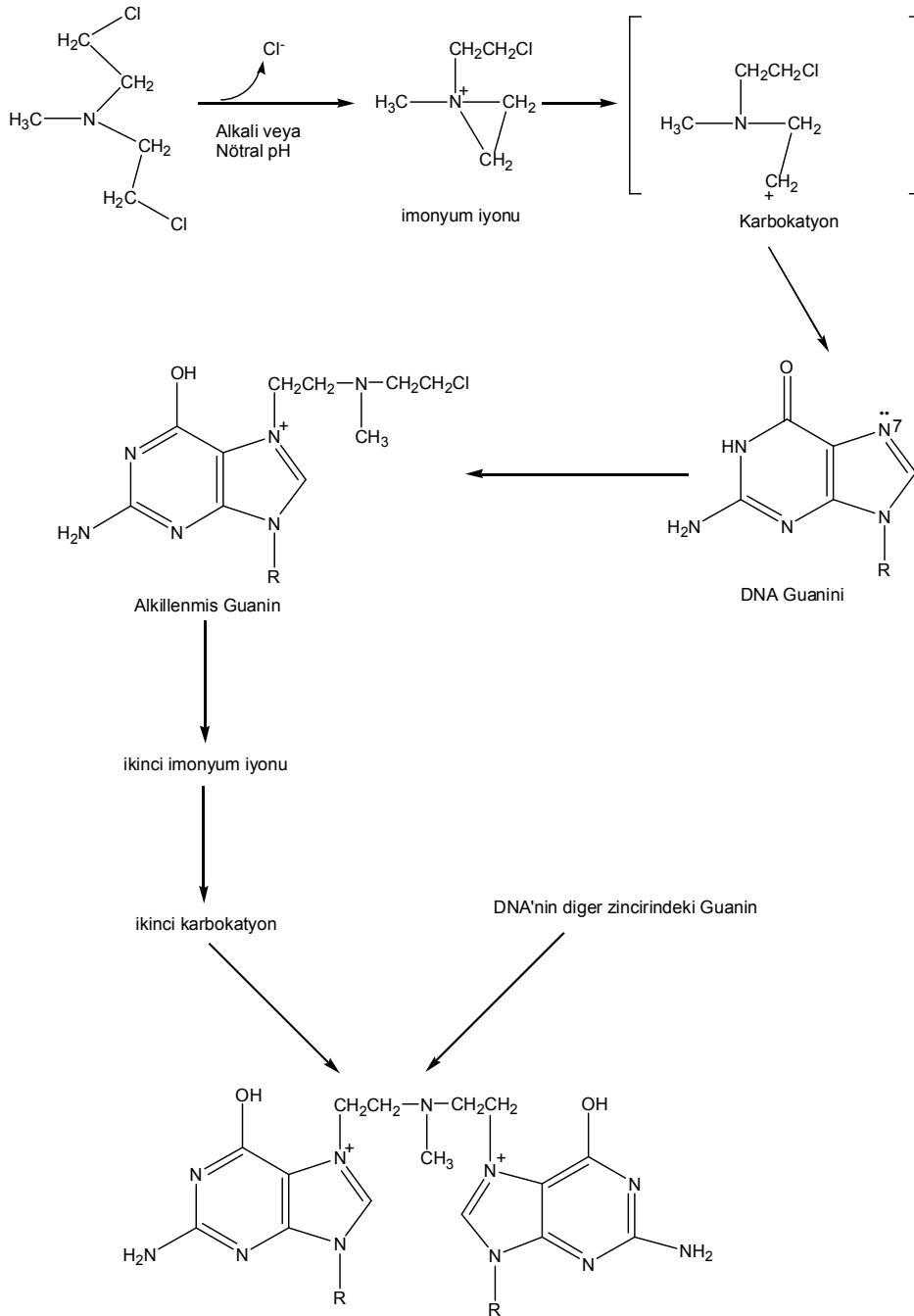
numaralı azot ve guaninin 6 numaralı oksijen atomu da alkilenebilir. Bu etkileşimler, çapraz bağlı DNA heliksinin tek bir veya her iki dizisinde gerçekleşebilir. Her iki dizide alkilemeyi gerçekleştiren ilaçlar bifonksiyonel ilaçlardır. Guaninin alkilasyonu yanlış kodlamaya veya guanin kısmının kesilip çıkartılması yoluyla depurinasyon ile sonuçlanabilir. Diğer bir etki, DNA'nın şeker-fosfat omurgasının bölünmesi vasıtasıyla DNA dizisinin kırılmasıdır. Alkilleyici ajanların sitotoksik etkisi için DNA'nın çapraz bağlanması majör öneme sahiptir ve bu ilaçlara en duyarlı hücreler replikasyonu sağlayan hücrelerdir. Alkilleyici ajanlar hücre döngüsüne spesifik ilaçlar değildir; ancak hücreler döngünün geç G<sub>1</sub> ve S fazlarında alkilasyona en duyarlıdır ve blokaj G<sub>2</sub> fazında ortaya çıkar<sup>8,9,11</sup>.

DNA lezyonlarını onarma kapasitesinin artmış olması, hücrenin alkilleyici ajana geçirgenliğinin azalması ve glutatyon üretiminin artışı alkilleyici ajanlara rezistans kazanılmasına neden olabilir<sup>11</sup>.

Alkilleyici ajanlar, protein ve enzimleri de alkilleyerek hücre metabolizmasında bozukluk oluşturur. Hücrelerde oluşturdukları bozukluklar, radyoaktif ve X ışınlarının hücrelerde oluşturduğu hasara benzer<sup>40</sup>.

Antineoplastik ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında, alkilleyici özellik gösteren farmakofor grupların hormonlar, aminoasitler, nükleik asit bazları veya şeker parçaları gibi çeşitli taşıyıcı gruplara bağlanarak molekülün etki yöresine optimum konsantrasyonda taşınması için tasarım ve sentez çalışmaları devam etmektedir. Ancak bugüne dek yöreye özgü alkilasyon tam anlamıyla başarılamamıştır<sup>11,37</sup>.

Alkilleyici bir bileşik olan mekloreタミンin etki mekanizması (Şekil 8), bu grup ilaçların etki mekanizmalarına bir örnek olması amacıyla aşağıda gösterilmiştir<sup>38</sup>:



**Şekil 8.** Mekloreタミンin Etki Mekanizması

Başlıca alkilleiyici ajanlar şunlardır<sup>39,40</sup>:

- Azotlu hardallar (Siklofosfamid, İfosfamid, Melfalan, Klorambusil, Mekloreタミン),
- Aziridin ve epoksitler (Tiyotepa, Myomisin C, Dianhidro galaktitol),

-Alkil sülfonatlar (Busulfan),

-Nitrozoüreler (Biskloroetilnitrozoüre, Sikloheksilkloroetilnitrozoüre),

-Platin bileşikler (Karboplatin, Sisplatin).

- **Antimetabolitler**<sup>39-45</sup>

Bu grup ilaçlar, vücutta bulunan vitamin, nükleozit veya aminoasit gibi maddelere yapısal olarak benzerlik gösteren ilaçlardır<sup>41</sup>. Antimetabolitler, DNA, RNA, proteinler ve diğer temel hücre öğelerinin sentez aşamalarının çeşitli basamaklarında rol oynayan doğal metabolizma ürünlerinin yerine geçme özelliği gösterir. Bu maddeleri kullanan enzimler üzerinde, bağlanma noktalarına karşı onlarla yarışarak, onların bağlanmalarını inhibe ederler<sup>40</sup>. Nükleik asitlerin polimerizasyonunu ve polimeraz enzimlerinin aktivitelerini durdurarak tümör inhibisyonu gösterirler<sup>42</sup>. Çoğu antimetabolit ilaç, faza özgü etki gösterir ve hücre döngüsünün S fazı sırasında aktiftir<sup>8,41</sup>. Bu grup ilaçlar, kanser hücresinin DNA üretimi ile normal hücrenin DNA üretimini ayıramadıkları için etkileri seçimli değildir. Çok toksik ilaçlardır ve bu nedenle de kullanımları sınırlıdır<sup>42</sup>. Başlıca antimetabolit ilaçlar şunlardır:

-*Metotreksat*: Folik asit, vücutta, dihidrofolat redüktaz enzimi ile tetrahidrofolik aside indirgenir. Tetrahidrofolik asit bir koenzim olup, hücrelerde metabolik işlevler için önem taşır. Özellikle DNA ve RNA yapımında önemli rolü vardır. Metotreksatın dihidrofolat redüktaz enzimine olan afinitesi folik aside göre daha fazladır ve enzime bağlanarak enzimin işlevini yerine getirmesini engeller, böylece folik asidin tetrahidrofolik aside dönüşümü engellenir. Metotreksat ayrıca hücreye, tetrahidrofolatı taşıyan aktif transport mekanizması ile taşınır ve hücrelerdeki metabolik işlevlerin bozulmasına da neden olabilir<sup>42</sup>.

-*5-Fluorourasil (5-FU) ve diğer floropirimidinler*: 5-FU, timidilat sentetaz enzimini inhibe ederek timidilat sentezlenmesini engeller. Böylece timin sentezinin bozulmasına bağlı olarak DNA sentezi durur<sup>42</sup>.

-*6-Merkaptopurin*: Purin analogudur<sup>43</sup>. Fosforibozil transferaz enzimine bağlanıp aktif bileşiğine dönüşen bir ön ilaçtır<sup>42</sup>.

-*6-Tiyoguanin*: Pro-drug bir ilaçtır. 6-Merkaptopurin gibi fosforibozil transferaz enzimine bağlanarak aktif bileşiğine dönüşür<sup>42</sup>.

-*Sitozin arabinozit (Sitarabin)*: Sitidin analogu olan bir nükleozittir. Hücre içinde aktif formu sitozin arabinozid trifosfat formuna dönüşerek etkinlik kazanır. Bu metabolit, DNA polimeraz alfa enzimini inhibe eder, ayrıca DNA onarımını bozar. En fazla S dönemindeki hücreleri etkiler<sup>8,44,45</sup>.

Bu gruptaki diğer ilaçlar ise fludarabin, 2-klorodeoksiadenozin, deoksikoformisin ve hidroksiüredir<sup>39</sup>.

- **Sitotoksik antibiyotikler**<sup>40-44,46,47</sup>

Değişik Streptomyces türlerini içeren kültürlerden izole edilen doğal ürünlerdir. DNA ve/veya RNA sentezini doğrudan inhibe ederek etki gösterirler<sup>41</sup>. Ayrıca serbest radikal oluşumuna neden olarak DNA'ya zarar verebilirler<sup>44</sup>. Sitotoksik etki potansiyeli nedeniyle klinikte antibakteriyel ajan olarak kullanılmazlar. Etkileri faza özgü olmayan ilaçlardır. Hücre döngüsünün farklı fazlarında değişik etkiler gösterirler<sup>41</sup>. Gastrointestinal sistemden absorpsiyonları iyi değildir; bu nedenle parenteral olarak kullanılan ilaçlardır. Bu grupta bulunan ilaçların çoğu radyasyonun etkisini artırdığı için radyoterapi ile aynı zamanda uygulanmaları sakıncalıdır<sup>40</sup>.

Belli başlı sitotoksik antibiyotikler şunlardır:

*-Antrasiklin türevleri:* Daktinomisin, Daunorubisin, Doksorubisin, Epirubisin ve Aklarubisin bu grupta yer alan ilaçlardır<sup>40</sup>.

Daktinomisin: DNA çift-zinciri içinde komşu guanozin-sitozin baz çiftleri arasında enine yerleşerek DNA replikasyonu ve mRNA transkripsiyonunu bozar. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır<sup>42,43</sup>.

Daunorubisin: Etki mekanizması daktinomisininkine benzer. DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu bozar. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır ancak S döneminde etkinliği en fazladır<sup>8,42,43</sup>.

Doksorubisin: DNA çift zincirlerinin arasına girerek DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozar. Topoizomera2 II'yi inhibe ederek DNA onarımını engeller. Böylece DNA sentezi durur ve DNA parçalanır. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır; ancak en güçlü sitotoksik etkisini hücrenin S döneminde gösterir<sup>8,46</sup>. Kanser hastalarında sık kullanılan ve birçok organa toksik etkileri olan bir ilaçtır<sup>47</sup>.

*-Bleomisin:* Hücrelerde serbest radikaller oluşturarak DNA zincirlerinde kırılmalara yol açar. Döneme özgü etkinlik gösterir. En fazla G<sub>2</sub> döneminde etkilidir<sup>9,42</sup>.

*-Mitomisin:* Alkilleyici bileşikler gibi etki gösteren bir ilaçtır. Ayrıca serbest radikaller oluşturur ve sitostatik etki gösterir<sup>42,43</sup>.

- **Vinka Alkaloidleri ve Bitkisel Kaynaklı Diğer İlaçlar**<sup>40,42,43</sup>

Mitozun metafaz döneminde mikrotübüllerden ibaret olan mitoz iğciklerinin oluşmasını önlemek suretiyle etki gösteren ilaçlardır<sup>8,9</sup>. Mikrotübüllerin yapıtaşı olan tübülün moleküllerine bağlanırlar. Tübülün moleküllerini çöktürüp mikrotübülleri

oluşturmalarına engel olurlar. Böylece hücre bölünmesi metafazda durur ve hücre ölümü sağlanır. Bu ilaçlara mitoz zehirleri de denir<sup>40</sup>. Vinkristin, vinblastin ve vindesin olmak üzere 3 çeşit vinka alkaloidi vardır. Vindesin, vinblastinden kısmi sentez yoluyla elde edilir. Vinblastinden daha etkili ve daha az toksik olan bir bileşiktir<sup>43</sup>.

*-Podofilotoksin ve türevleri:* Podophyllum türlerinin rizomlarından elde edilen glikozitlerdir. Aşırı toksik olmaları dezavantajlarıdır. Bu grupta yer alan en uygun terapötik indekse sahip olan ilaçlar etopozit ve tenipozittir<sup>42,43</sup>.

*-Taksanlar:* Bu grup bileşiklerde tek kullanılan bileşik paklitakseldir (Taksol). Genellikle G<sub>2</sub> fazına etki göstererek mitozu inhibe eder<sup>8,9</sup>.

- **Hormonlar ve Hormon Antagonistleri**<sup>42-44</sup>

Bu grup ilaçlar meme, over, prostat kanseri gibi hormonlara bağlı gelişen tümörlerin tedavisinde kullanılır. Tümör hücreleri normal hücreler gibi hormon reseptörlerine sahip oldukları için bu iki hücreyi birbirinden ayırmak mümkün değildir<sup>42,43</sup>. Hormonlara bağlı kanserlerin önemli bölümü seksüel hormonlara bağlı tümörlerdir ve tedavide genellikle antihormon veya hormon reseptörüne afinite gösteren sitostatikler kullanılır<sup>43</sup>. Bu grup ilaçların sitotoksik etkileri yoktur. Sitostatik etki gösterirler. Bu nedenle sürekli uygulanmaları gereklidir. Bu gruptaki ilaçlardan en önemlisi tamoksifendir<sup>44</sup>. Tamoksifen östrojen antagonistidir. Östrojenle arasında yarışmalı bir antagonizma bulunduğundan dolayı pre-menopozal kadınlarda kullanılmamalıdır<sup>42,43</sup>. Bu gruptaki diğer ilaçlar ise estrojen (Dietilstilbestrol), progestin (Megestol asetat), androjenler (Fluoksi mesteron, Testelakton), kortikosteroidler (Prednison, Deksametazon), aromataz inhibitörleri (Aminoglutetimit), LHRH

agonistleri (Leuprolit), antiandrojenler (Flutamit) ve somastatin analoglarıdır (Oktreotit asetat)<sup>44</sup>.

- **Diğer Kemoterapötik İlaçlar**<sup>40-43,48-51</sup>

*L-Asparaginaz*: Bu grupta en fazla kullanımda olan bileşiktir<sup>40</sup>. Mikroorganizmalardan elde edilen yüksek molekül ağırlıklı bir enzimdir. Klinikte en çok kullanılan kaynak *Escherichia coli*'dir<sup>41</sup>. Tümör hücreleri protein sentezi için asparagine ihtiyaç duyar. Asparagin yokluğunda protein sentezi ve sonuç olarak DNA ve RNA sentezi yapılamaz<sup>40</sup>. Enzim asparagini aspartik aside, glutamini ise glutamik aside hidroliz eder. Bu reaksiyon; protein sentezinde hızlı ve DNA, RNA sentezinde gecikmiş bir inhibisyon sağlar. İlaç, hücre döngüsünün G<sub>1</sub> fazında en etkindir<sup>8,9,41</sup>. Ancak bu ajan ile yapılan tedavide direnç gelişimi çok hızlıdır<sup>42</sup>.

*Homoharringtonin (HHT)*: *Cephalotaxus fortunei* bitkisinden elde edilen bir ilaçtır. Protein sentezini inhibe eder. DNA'nın gelişimini G<sub>1</sub>, S<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> ve M fazlarında bozar<sup>8,9,35</sup>.

*Suramin*: Antitümöral aktivitesi tam olarak bilinmemektedir. İlaç, nonspesifik olarak, çeşitli plazma proteinleri ve enzimlerine bağlanır. Birçok polipeptid otokrin büyüme faktörünün mitojenik aktivitesi ve bağlanmasını inhibe eder<sup>35</sup>.

*Tretionin*: Güçlü bir A vitamini analogudur. Deney hayvanlarında A vitamini eksikliğinin metaplazi ve neoplazm oluşmasına yol açığının gözlenmesi, A vitamini analoglarının kemoterapi ilacı olarak geliştirilmesine neden olmuştur. Akut promyelositik lösemnin tedavisinde kullanılır<sup>40</sup>.

*Radyoaktif İzotoplar:* Işın tedavisine yardımcı bir tedavi şeklidir. Bu yolla doku dışarıdan ışınlanmakta ve ışın kaynağı organizma içerisine taşınmaktadır. Genellikle radyoaktif fosfor ve radyoaktif iyot bu amaçla kullanılır<sup>43</sup>.

*İnterferon:* İnsan interferonları antijenik özelliklerine göre  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  interferonlar olarak sınıflandırılır.  $\alpha$ -İnterferonlar, esas olarak, lökositler;  $\beta$ -interferonlar doku fibroblastları ve  $\gamma$ -interferonlar ise T lenfositlerinde sentezlenir. İnterferonların sitotoksik etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir; ancak  $\gamma$ -interferonun tümör hücrelerini öldüren makrofajları uyarabildiği belirlenmiştir. Bu etki,  $\gamma$ -interferonun hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması sonucu oluşur<sup>42</sup>.

*Statinler:* Bu maddeler kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksimetilglutaril-koenzim A'nın mevalonata dönüşümünü katalizleyen 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz enzimini inhibe eder. Statinlerin bu özelliğinin insanlarda tümör hücreleri üzerine antimetastatik etki oluşturduğu düşünülmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır<sup>49</sup>.

*Flavonoitler:* Birçok çalışma, flavonoitlerin tümör hücreleri üzerinde apoptotik bir etki ile antikanser özelliğe sahip olduğunu göstermektedir<sup>50</sup>.

Son zamanlarda 30'dan fazla bitkisel kaynaklı bileşik değişik kanser türlerinin tedavisinde klinik olarak test edilmiştir. Bunlardan en önemlileri ixabepilone, romidepsin ve ECO-4601'dir. Bu maddeler, büyük bir olasılıkla gelecekte lider bileşik veya yeni ilaç olarak kullanılabilecek maddelerdir. Bunlar, mevcut antikanser ilaçlardan daha güçlü ve selektif etkiye sahip, ayrıca daha az toksik etki gösteren bileşiklerdir. Örneğin, romidepsin histan deasetilaz inhibitör etkisi ile kullanılır. Kromatin oluşumunu

indüklenme, tümör baskılama, gen transkripsiyonu, büyüme inhibisyonu, apoptozis ve antitümör aktivite gibi özelliklere sahip bir bileşiktir<sup>51</sup>.

## 2.9. Geleneksel Kemoterapide Karşılaşılan Sorunlar<sup>52</sup>

- **Zayıf biyodistribüsyon:** İlacın tüm vücuda dağılımını inhibe edecek bir mekanizma olmadığı için ilaçtan normal dokular da etkilenir ve doz kısıtlayıcı yan etkiler ortaya çıkar (Doksorubisin tedavisinde görülen kardiyotoksisite gibi).
- **İstenilmeyen farmakokinetik özellikler:** Toksik ilaçlar böbrekler tarafından hızla temizlendiği için istenilen ilaç düzeyini sağlamak amacıyla yüksek dozların belirli sürelerle verilmesi gerekir.
- **Zayıf çözünürlük:** Çözünürlüğü zayıf olan ilaçların sulu çözeltilerinde çökme sorunu ile karşılaşılabilir.
- **Kan akımı ile oluşan doku hasarı:** Sitotoksik ilaçların yol açtığı kontrol edilemeyen kanamalar tümör nekrozuna ve doku hasarına neden olur.
- **Erken ve hızlı bozulma:** Tedavide kullanılan ilaç, fizyolojik farklılıklar nedeniyle bozulabilir.
- **Seçilmiş dokuların hedeflenememesi:** Kanseri hücrelerini seçici olarak hedefleyen tedavi yöntemleri henüz yeterince gelişmediği için ilaç normal dokulara da dağılabilir. Bu durum, kanser hücrelerine ulaşan ilacın dozunu azaltan bir durumdur. Sonuçta ilacın etki yörresinde düşük konsantrasyonda bulunması optimal terapötik etkinin elde edilememesine neden olabilir<sup>52</sup>.

## 2.10. İlaç Tasarlama da Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi

İlaç tasarlamada ve farmakolojik aktivitenin optimize edilmesinde ilacın yapısına bağlı bazı fizikokimyasal özelliklerin önemi büyüktür. Bunlar:

Partisyon katsayısı (Log P)

Hammett korelasyonu

Hansch analizi

İyonlaşma sabiti ( $K_a$ ) dir<sup>53</sup>.

### 2.10.1. Partisyon Katsayısı (Log P)

İlacın yağda çözünübilirliğini gösteren bir ölçüt olan partisyon katsayısı, aktivite üzerine etki eden en önemli faktörlerden biridir. Partisyon katsayısı (P), bir ilacın birbiri ile karışmayan polar ve nonpolar fazda denge halindeki konsantrasyonlarının oranı olarak tanımlanır ve aşağıdaki şekilde formüle edilir<sup>53</sup>:

$$P = [\text{ilaç}]_{\text{yağ}} / [\text{ilaç}]_{\text{su}}$$

Kan akımı ile etki yöresine taşınacak ilaç molekülü birçok lipid membranı geçmek durumundadır; bu nedenle partisyon katsayısı esas olarak ilacın taşınma özellikleri üzerinde doğrudan etkilidir. İlaçların partisyon katsayıları *in vitro* olarak tayin edilir. Bu amaçla vücuttaki lipid membranlar-ekstrasellüler sıvı sistemini en iyi taklit eden faz sistemi olan ~ %27 oranında su içeren su ile doyurulmuş n-oktanol sistemi kullanılır. Burada su polar fazı n-oktanol ise nonpolar fazı temsil etmektedir. P değerleri genellikle oldukça büyük değerler olduğundan, logaritmik P değerleri kullanılır ve buna göre partisyon katsayısı eşitliği şu şekilde yazılır<sup>53</sup>:

$$\text{Log } P = \log C_{\text{yağ}} / C_{\text{su}} = \log C_{\text{yağ}} - \log C_{\text{su}}$$

$C_{\text{yağ}}$  ve  $C_{\text{su}}$  = Denge halinde yağ ve su fazındaki ilaç konsantrasyonu

### 2.10.2. Hammett Korelasyonu

Süstitüentlerin aromatik bir halkada indüktif ve rezonans yolla elektron verme ya da çekme özelliklerini yani toplam elektronik katkılarını gösteren değer Hammett elektronik süstitüent sabitidir. Bu sabit  $\sigma$  ile gösterilir<sup>53</sup>.

$$\sigma = \sigma_i + \sigma_R$$

$\sigma$  = Hammett elektronik süstitüent sabiti

$\sigma$  ile gösterilen Hammett süstitüent sabiti, süstitüentlerin, hidrojene göre, elektron çekme veya salma yeteneklerinin bir ölçüsüdür. Hammett, bir süstitüentin toplam elektronik katkısı ile kimyasal reaktivite arasında bir korelasyon kurmuştur. Bu amaçla, bir seri süstitüe benzoik asit türevinin disosiyasyon sabitini benzoik asidin kendi disosiyasyon sabiti ile kıyaslamak suretiyle, bu süstitüentlere ait elektronik süstitüent sabitini bulmuştur<sup>53</sup>.

$$\sigma_S = \log K_S / \log K_H = \log K_S - \log K_H$$

$\sigma_S$  = Süstitüente ait Hammett süstitüent sabiti (toplam elektronik katkı)

$K_S$  = Süstitüe benzoik asidin disosiyasyon sabiti

$K_H$  = Benzoik asidin disosiyasyon sabiti

Hammett elektronik süstitüent sabitinin pozitif değerleri elektron çeken süstitüentleri, negatif değerleri ise elektron salan süstitüentleri göstermektedir. Hammett sabitleri tablo haline getirilmiştir ve ilaçların kantitatif yapı-aktivite ilişkilerinde başarıyla uygulanan bir parametredir<sup>53</sup>.

### 2.10.3. Hansch Analizi

İlaç molekülünün en az iki özelliği aktivitesi açısından önemlidir: Etki yöresine ulaşmak, membranları geçmek için gerekli olan lipofilitesi ve etki yöresiyle etkileşme açısından önemi olan elektronik özellikleri. İlacın etki yöresine ulaşmasında ilacın yağlı ve sulu fazlardaki çözünürlüğü önemlidir. Hansch ve grubu, ilacın bu yeteneğini ölçmek üzere akılcı bir model geliştirmeyi düşünmüşler ve log P tayininde oktanol/su sistemini önermişlerdir. Sayısal ifadesi partisyon katsayısı olan lipofilite ile biyolojik aktivite arasında bir lineer serbest-enerji ilişkisi olduğu hipotezinden yola çıkılarak aşağıdaki eşitlik geliştirilmiştir<sup>53</sup>:

$$\log 1/C = -k (\log P)^2 + k' (\log P) + k''$$

Biyolojik aktivitenin gücü log 1/C ile gösterilmiştir. C, standart bir biyolojik yanıtı sağlayan ilaç konsantrasyonudur. k, k' ve k'' regresyon analizinden elde edilen sabitlerdir. Hansch ve grubu, log P ile aktivite arasında kurulan bu ilişkilerden başarılı sonuçlar alınması üzerine, tek bir süstitüentin değiştiği serilerde, log P yerine o süstitüente ait hidrofobisite sabiti  $\pi$ 'nin kullanıldığı aşağıdaki eşitliği geliştirmişlerdir<sup>53</sup>:

$$\log (1/C) = -k \pi^2 + k' \pi + \sigma \rho + k''$$

$\sigma$  = Hammett elektronik süstitüent sabiti

$\rho$  = Reaksiyonun elektronik etkenlere hassasiyetini bildiren sabite

Burada log P molekülün tümünün hidrofobisitesini gösterirken,  $\pi$  molekülün spesifik bir bölgesinin hidrofobisitesini göstermektedir. Süstitüentin reseptörle

etkileşmedeki önemine bağlı olarak, bazı serilerde  $\pi$ , bazı serilerde ise P ile daha iyi korelasyonlar elde edilirken, bazı QSAR eşitlikleri her iki parametreyi birlikte içerir<sup>53</sup>.

#### 2.10.4. İyonlaşma Sabiti ( $K_a$ )

Her asit ya da baz sulu bir ortamda yapısına bağlı olarak farklı iyonizasyon oranlarında disosiyasyon olur. Bu disosiyasyon reaksiyonunun disosiyasyon sabiti  $K_a$  olarak ifade edilir. Disosiyasyon sabitinin eksi logaritması  $pK_a$  değerini verir. Polifonksiyonel ilaç moleküllerinin birden fazla  $pK_a$  değeri vardır ve iyonizasyonları karışıktır<sup>53</sup>.

İlaçların disosiyasyon dereceleri absorpsiyonları ve aktiviteleri açısından önemlidir. İlaçların çok büyük bir kısmı zayıf asit veya zayıf baz özelliktedir ve moleküllerinin bir kısmı iyonize halde bulunurken, bir kısmı noniyonize durumdadır. Bir molekülün iyonizasyonu:

-Molekülün yapısına, yani  $pK_a$  değerine ve

-Bulunduğu ortamın pH'sına bağlıdır<sup>53</sup>.

Belli bir pH'da,  $pK_a$ 'sı bilinen bir ilacın iyonize ve noniyonize formlarının konsantrasyonu Henderson-Hasselbach eşitliği ile hesaplanır:

Zayıf asitler için

$$pH - pK_a = \log \frac{[\text{iyonize ilaç konsantrasyonu}]}{[\text{noniyonize ilaç konsantrasyonu}]}$$

Zayıf bazlar için

$$pH - pK_a = \log \frac{[\text{noniyonize ilaç konsantrasyonu}]}{[\text{iyonize ilaç konsantrasyonu}]}$$

Bu eşitliklerden hareket edilerek % iyonizasyonu hesaplamak için kullanılan eşitlikleri elde etmek mümkündür:

$$\% \text{ iyonize} = \frac{[\text{iyonize ilaç konsantrasyonu}] \times 100}{[\text{iyonize ilaç konsantrasyonu}] + [\text{noniyonize ilaç konsantrasyonu}]}$$

Zayıf asitler için

$$\% \text{ iyonize} = \frac{100}{1 + \text{Antilog}(\text{pK}_a - \text{pH})}$$

Zayıf bazlar için

$$\% \text{ iyonize} = \frac{100}{1 + \text{Antilog}(\text{pH} - \text{pK}_a)}$$

Sonuçta, ortamın pH'sı ve bileşiğin  $\text{pK}_a$ 'sı bilindiği zaman % iyonizasyon kolaylıkla hesaplanabilmektedir<sup>53</sup>.

İlaçlar hücre membranları, kan-beyin engeli gibi nonpolar membranları noniyonize şekilde geçerler. Etkilerini ise ilaç-reseptör etkileşmelerinde görüldüğü gibi, genellikle iyonize şekilde iyonik ve iyon-dipol bağları gibi elektrostatik etkileşmelerle gösterirler. Dolayısıyla ortamın pH'sı, maddenin iyonize ve noniyonize durumunu, hücre membranlarından geçişlerini ve bileşiğin aktivitesini belirler. Buna göre, asit karakterli ilaçlar genellikle düşük pH'larda daha aktiftirler<sup>53</sup>.

Molekülün iyonizasyonuna etki eden diğer faktör molekülün  $\text{pK}_a$ 'sıdır. Bir ilacın iyonizasyonunu değiştirmek için molekülün  $\text{pK}_a$ 'sı değiştirilerek ilacın iyonizasyonu ve aktivitesi değiştirilebilir. Böylece belli ilaç molekülleri için araştırmalar sonucu bulunan optimum  $\text{pK}_a$  değerlerine uygun ilaç tasarımı yapılabilir<sup>53</sup>.

### 2.11. Mannich Bazları ve Biyolojik Etkileri

Mannich bazları, genellikle, aldehit, amin ve reaktif hidrojen atomu içeren bir bileşiğin reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Bu bileşiklerin sentezinde kullanılan aldehit çoğu zaman formaldehit olduğu gibi farklı aldehitlerin kullanılması da mümkündür. Genel olarak sekonder aminlerle reaksiyonlar verimli yürümekle birlikte amonyak ya da primer aminler de kullanılabilir<sup>54</sup>. Mannich bazlarının farklı biyolojik aktiviteleri olduğu literatürlerde rapor edilmiştir. Bu aktiviteler, sitotoksik<sup>54-60</sup>, antikanser<sup>61</sup>, analjezik<sup>62</sup>, antienflamatuvar<sup>63-65</sup>, diüretik<sup>66</sup>, antimikrobiyal<sup>67-70</sup> ve antikonvulzan<sup>71-73</sup> gibidir.

Mannich bazlarının, *in vivo*<sup>74</sup> veya *in vitro*<sup>67,75</sup> ortamda deaminasyona uğramak sureti ile  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonları verdiği rapor edilmiştir. Mannich bazlarının biyolojik aktiviteleri, özellikle sitotoksik, antikanser aktiviteleri üretilen bu  $\alpha$ ,  $\beta$ -ketonlara atfedilir.  $\alpha$ ,  $\beta$ -Doymamış ketonlar antineoplastik aktivitelerini hücrelerde bulunan glutatyon gibi tiyol grubu taşıyan molekülleri alkilemek sureti ile gösterir<sup>58,67,76,77</sup>.

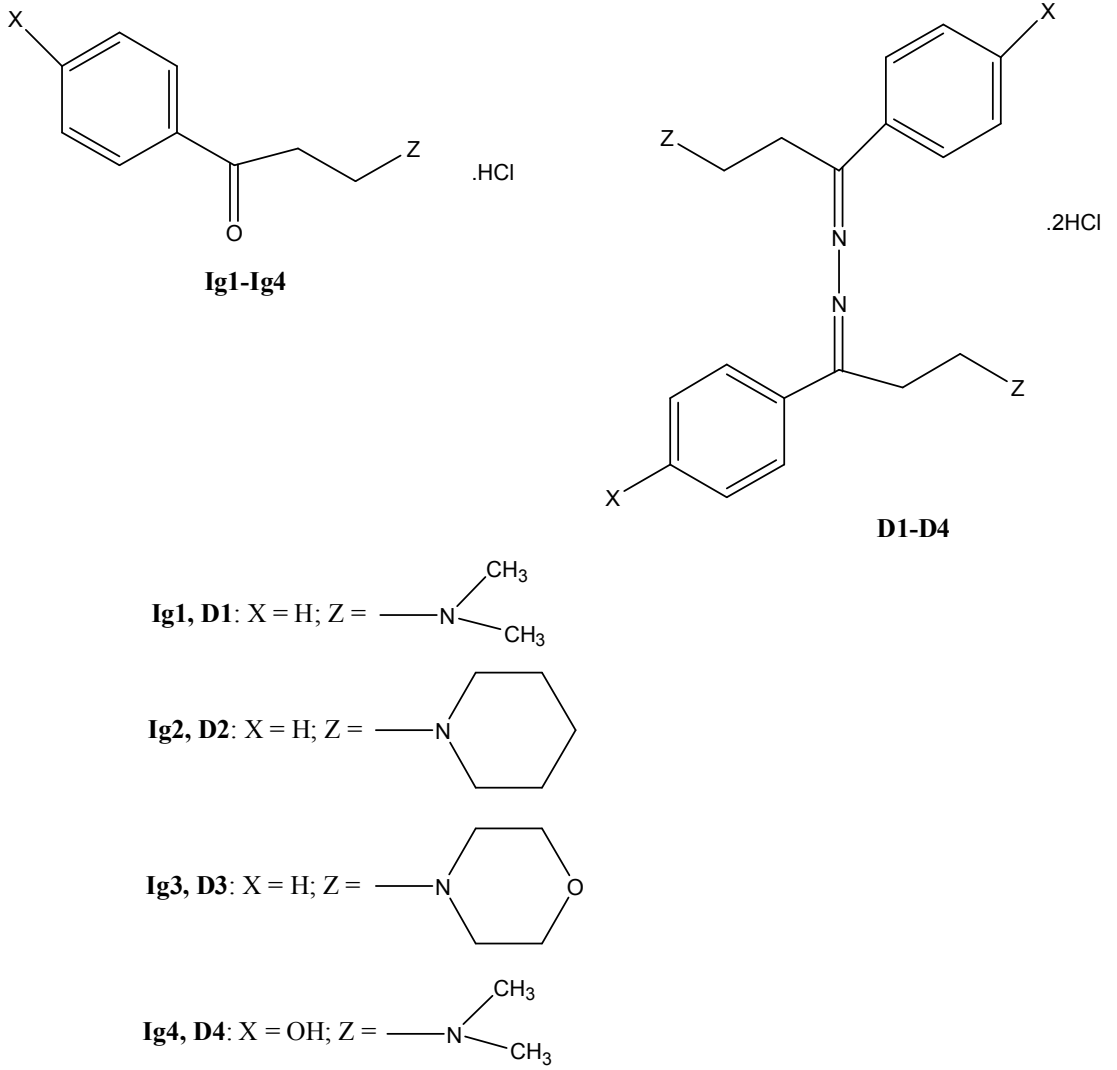
Antikanser aktivitenin ortaya çıkışında Mannich bazlarından  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış keton türevlerinin serbest kalma hızı bu bileşiklerin aktivitelerini yönlendirici bir unsurdur<sup>15</sup>. Deaminasyon hızı molekülde mevcut amin türevi bazik grupların (Dimetilamin, pirolidin gibi) pKa değerleri ile ters orantılı olduğu için bu bileşiklerin potansiyel aktiviteleri ile enon grubunun serbestleşme hızı arasında bir korelasyon bulunması olasıdır<sup>78</sup>.

Mannich bazlarının mevcut antineoplastik ilaçlardan farklı bir etki mekanizmasına sahip olması, sitotoksik etkili Mannich bazlarına bazı avantajlar sağlamaktadır. Bu avantajların ilki,  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonların tiyol alkileyici özellikte

olmalarından dolayı konakçıda var olan nükleik asitler ile etkileşmemeleridir. Bu moleküllerin, DNA ve RNA'da bulunan hidroksi ve amino gruplarına karşı aktiviteleri yoktur ya da yok denecek kadar azdır<sup>79,80</sup>. Böylece alkilleyici ajanlar gibi geleneksel antineoplastik ajanların kullanımında görülen genotoksik yan etkiler Mannich bazları ile görülmez. İkinci avantaj ise Mannich bazları ve analoglarının etki şekillerinin halen kullanılan antineoplastik ilaçlardan farklı olması dolayısıyla çapraz rezistansın olmamasıdır<sup>81</sup>. Ayrıca Mannich bazlarının günümüzde kullanılan antineoplastik ilaçlardan yapısal olarak farklı olması, mevcut ilaçlarla tedavide başarı şansı sınırlı olan ve var olan tedaviye dirençli tümör tiplerinde kullanılmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir<sup>82</sup>.

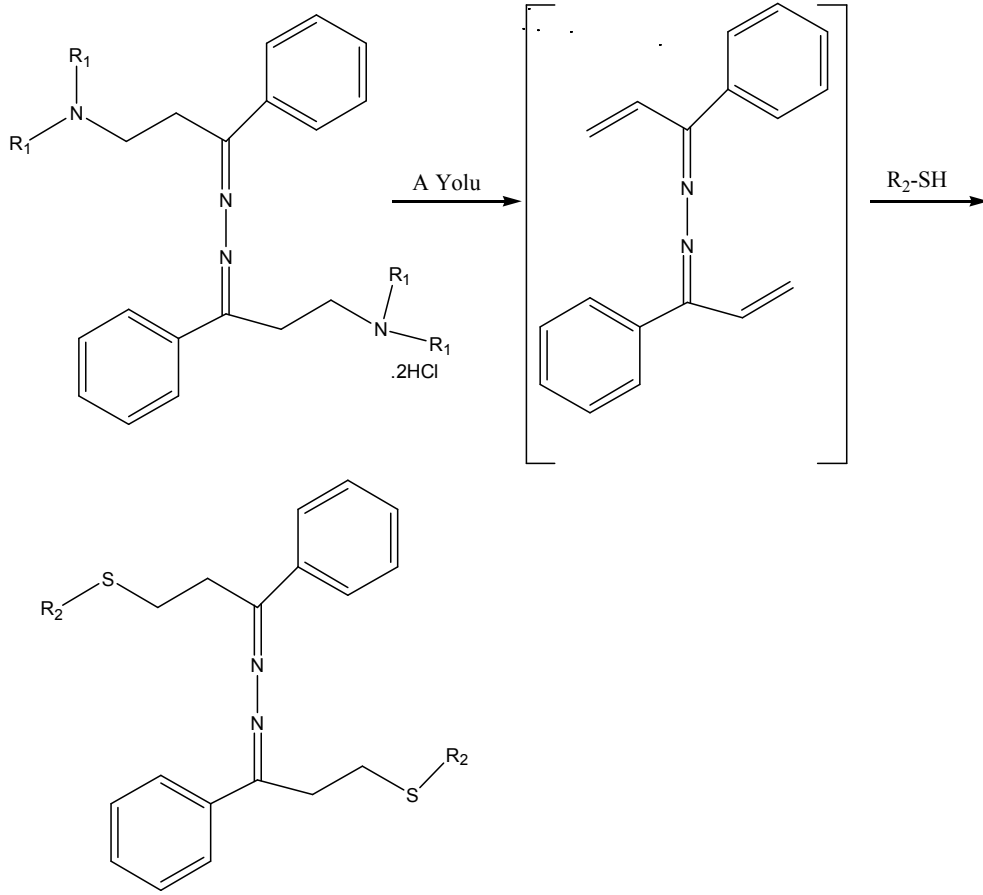
## 2.12. Azinler ve Biyolojik Etkileri

Dimmock ve arkadaşlarının bir çalışmasında 3-dimetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür ve *p*-hidroksiasetofenonun halkadan bis Mannich bazlarından türevlenen azinler ve ilişkili katerner amonyum iyodürler sentezlenmiş ve sitotoksisite EMT6 tümör hücrelerine karşı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada EMT6 tümör hücrelerine karşı orta derecede sitotoksisite gözlenmiştir<sup>83</sup>. Literatürde mono Mannich bazlarından hareketle elde edilen azin türevlerinin sitotoksik etkilerine dair az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Bu çalışmalardan biri de Gül ve arkadaşları<sup>7</sup> tarafından yapılan araştırmadır. Bu araştırmada, asetofenon türevlerinden mono Mannich bazları, 1-aril-3-amino-1-propanon hidroklorür (Ig1-Ig4), ve karşılık gelen azin türevleri, N,N'-bis(3-amino-1-aril-propiliden) hidrazin dihidroklorürler (D1-D4), hücrel tiyol alkilleyici ajanlar olarak tasarlanmıştır<sup>7</sup>.

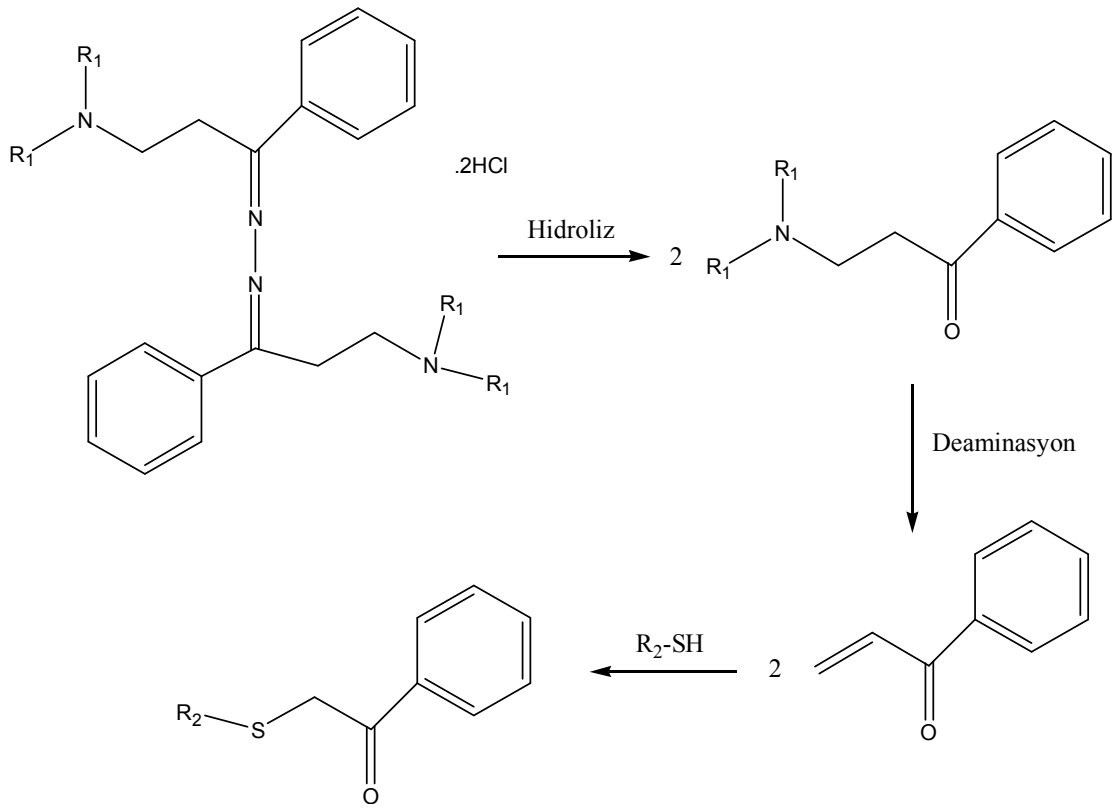


**Şekil 9.** Literatürde Sentezi Gerçekleştirilen Mono Mannich Bazları ve Karşılık Gelen Azin Türevleri

Gül ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada 4 adet mono-Mannich bazlı ve karşılık gelen 4 adet azin türevi farklı pKa değerlerine sahip farklı aminler kullanılarak sentezlenmiştir ve bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri prostat kanseri hücrelerine (PC-3) karşı test edilmiştir. Bu çalışma sınırlı sayıda madde ile yapıldığından azin bileşiklerinin sitotoksik güçleri hakkında net bir bilgi vermemektedir. Bu çalışmada rapor edilen bileşiklerin olası etki mekanizması Şekil 10a ve 10b’de gösterilmiştir.



**Şekil 10a.** Sentezlenen Azin Bileşiklerinin Olası Sitotoksik Etki Mekanizması



**Şekil 10b.** Sentezlenen Azin Bileşiklerinin Olası Sitotoksik Etki Mekanizması

### 3. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ

#### 3.1. Çalışmanın Amacı

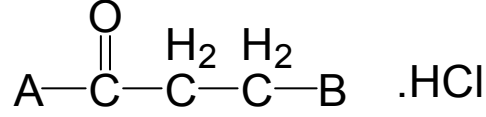
Kanser, dünyada ölüm nedenleri arasında kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır<sup>3</sup>. Piyasada pek çok antikanser ilaç mevcuttur. Ancak mevcut antikanser ilaçların toksisitesi, çeşitli yan etkileri ve bu ilaçlara karşı kazanılmış direnç sebebi ile yan etkileri azaltılmış ve selektivitesi yüksek yeni antikanser ilaçlara gereksinim duyulmaktadır<sup>5,6</sup>. Antikanser ilaç geliştirme çalışmaları halen popüler ve ihtiyaca henüz tatmin edici cevap verememiş durumdadır.

Mannich bazları sitotoksik ve antikanser etkileri literatürlerde bildirilen umut verici bileşiklerdendir<sup>54,55</sup>. Bu bileşiklerin hidrazinle verdiği hidrazonların da antikanser etkileri bilinmektedir<sup>60</sup>. Ayrıca, 2 mol mono Mannich bazı ve 1 mol hidrazinin reaksiyonu sonucu üretilen hidrazonların yani azin bileşiklerinin sitotoksisiteleri ile ilgili literatürde sınırlı sayıda bileşik ile yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur<sup>7,83</sup>. Ancak bu çalışmalarda sistemli bir araştırma yapılmamıştır.

Bu tez kapsamında bifonksiyonel alkilleyici ajanlar olarak tasarlanan ve sitotoksik etkiler beklenen N,N'-bis(3-amino-1-aril-propiliden) hidrazin dihidroklorür kimyasal yapısına sahip azin bileşiklerinin kimyasal bir sistematikte sentezlenmesi ve sitotoksisitelerinin referans bileşik 5-Fluorourasil ile karşılaştırmalı olarak insan karaciğer kanseri (Huh7) ve meme kanseri (T47-D) hücre hatlarına karşı araştırılması amaçlanmıştır.

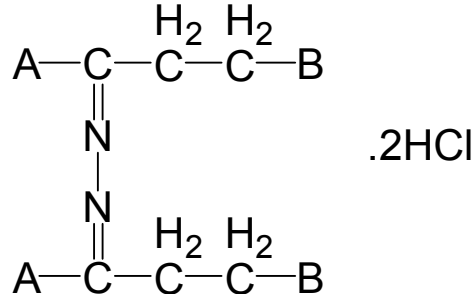
Bu sebeple öncelikle mono Mannich bazları, 3-amino-1-aril-1-propanon hidroklorür (Şekil 11), hazırlanıp daha sonra hidrazin ile 2:1 oranlarında muamele

edilerek azin bileşiklerine, N,N'-bis(3-amino-1-aril-propiliden) hidrazin dihidroklorür (Şekil 12, Tablo 1-4), dönüştürülmesi planlanmıştır.



**A:** Aril (Fenil ve süstitüe feniller), **B:** Amin (Dimetil amin (Km serisi), Morfolin (Nm serisi), Piperidin (Pm serisi), Pirolidin (Rm serisi)).

**Şekil 11.** Azinlerin Sentezinde Kullanılan Mono Mannich Bazlarının Genel Formülü (Km, Nm, Pm, Rm Serileri)



**A:** Aril (Fenil ve süstitüe feniller), **B:** Amin (Dimetil amin (K serisi), Morfolin (N serisi), Piperidin (P serisi), Pirolidin (R serisi)).

**Şekil 12.** Sentezlenen Azin Tipi Bileşiklerin Genel Formülü (K, N, P, R Serileri)

### 3.1.1. Bu Çalışmada Planlanan Yapısal Değişiklikler

1- Çözünürlüğü, alkilemeyi ve biyoaktiviteyi yönlendirdiği bilinen farklı Hammett ve Hansch değişmezlerine sahip süstitüentleri taşıyan başlangıç maddeleri kullanılarak sentezler gerçekleştirilmiştir (Şekil 11 ve 12, A kısmı). Bu amaçla benzen halkasının *o*, *m* ve *p* konumlarında bir, iki veya üç süstitüent taşıyan asetofenon türevleri sentezlerde kullanılmıştır. Azin bileşiklerinin sentezinde kullanılan süstitüentler ile Hammett değişmezleri -CH<sub>3</sub> (σ<sub>p</sub> -0.17), -OCH<sub>3</sub> (σ<sub>p</sub> -0.27, σ<sub>m</sub> 0.12), -OH

( $\sigma_p$  -0.37,  $\sigma_m$  0.12), -Cl ( $\sigma_p$  0.23), -F ( $\sigma_p$  0.06), -Br ( $\sigma_p$  0.23) ve Hansch değişmezleri 4-CH<sub>3</sub> ( $\pi$  0.5), 4-OCH<sub>3</sub> ( $\pi$  -0.02), 4-OH ( $\pi$  -0.67), 4-Cl ( $\pi$  0.76), 3-OCH<sub>3</sub> ( $\pi$  -0.02), 4-F ( $\pi$  0.13), 4-Br ( $\pi$  0.94), 4-OH ( $\pi$  -0.67) şeklindedir.

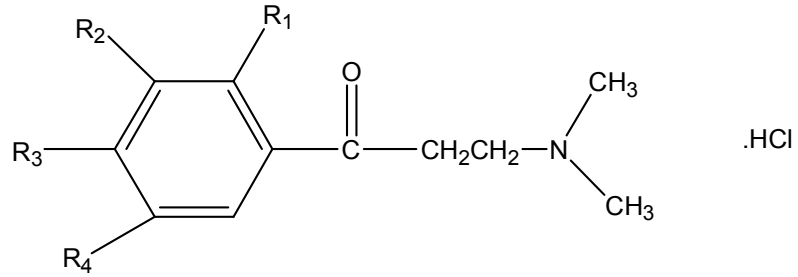
2- Reaksiyonlarda farklı sterik etki ve pKa'ya sahip aminlerin kullanılması (Şekil 11 ve 12, B kısmı) planlanmıştır. Reaksiyonlarda kullanılan aminler K serisi için dimetil amin (pKa: 10.73), N serisi için morfolin (pKa: 8.36), P serisi için piperidin (pKa: 11.62), R serisi için pirolidin (pKa: 11.27)'dir. Farklı pKa değerlerinin bileşiklerin dağılım katsayısını, deaminasyon oranını ve biyolojik aktivitesini yönlendirebileceği düşünülür.

3- Sentezlenen bileşiklerin sitotoksitesi insan karaciğer kanseri (Huh7) ve meme kanseri (T47-D) hücre hatlarına karşı test edilerek, bileşiklerin sitotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Zira meme kanseri kadınlarda karaciğer kanseri ise her iki cinste yaygın olarak görülmektedir.

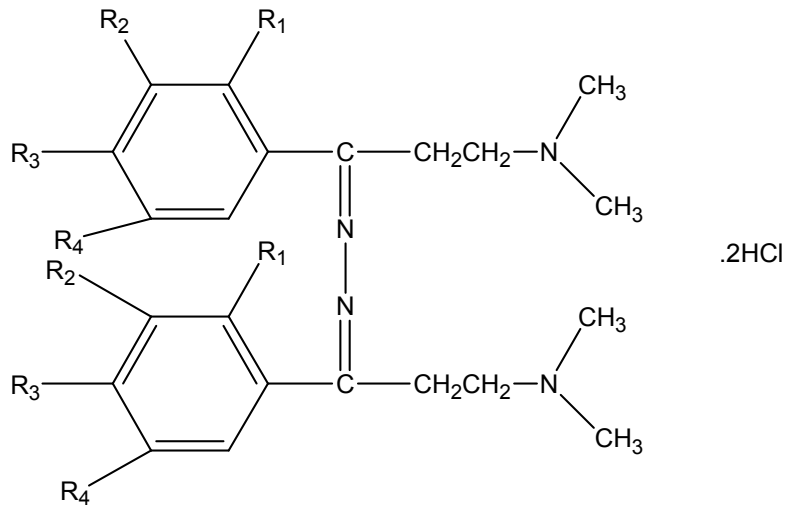
4- Ayrıca, bileşiklerin kimyasal yapıları ile sitotoksik aktiviteleri arasındaki ilişkilerin araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla çeşitli fizikokimyasal parametrelerle sitotoksitenin göstergesi olan IC<sub>50</sub> değeri (inhibisyon konsantrasyonu 50) arasındaki olası korelasyonlar araştırılacaktır. Bu yolla ileriki çalışmalar için antikanser etkili yeni aday bileşiklerin saptanması mümkün olabilecektir.

### 3.2. Sentezlenen Azin Bileşikleri ve Bu Bileşiklerin Sentezinde Kullanılan Mono Mannich Bazları (K, N, P ve R Serileri)

#### 3.2.1. K Serisi



Şekil 13. Km Serisi Mannich Bazlarının Genel Formülü (Tablo 1)

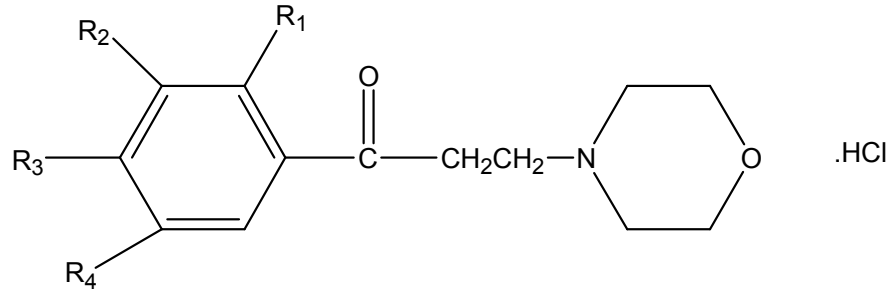


Şekil 14. K Serisi Azin Bileşiklerinin Genel Formülü (Tablo 1)

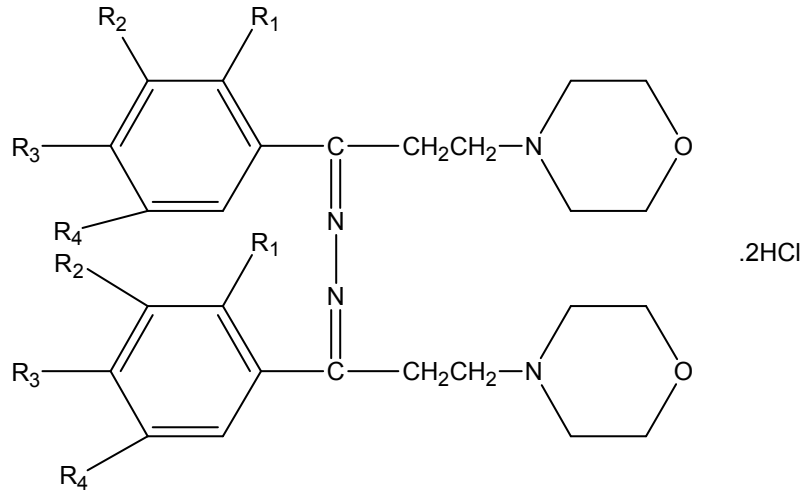
**Tablo 1.** K Serisi Azin Bileşikleri

| <b>BİLEŞİĞİN KODU</b> | <b>SÜBSTİTÜENTLER</b>                    |
|-----------------------|------------------------------------------|
| <b>K1</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$     |
| <b>K2</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = H$  |
| <b>K3</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OCH_3, R_4 = H$ |
| <b>K4</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OH, R_4 = H$    |
| <b>K5</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Cl, R_4 = H$    |
| <b>K6</b>             | $R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = OH, R_4 = H$   |
| <b>K7</b>             | $R_1 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = H, R_4 = H$ |
| <b>K8</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = F, R_4 = H$     |
| <b>K9</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Br, R_4 = H$    |
| <b>K10</b>            | $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = H$    |

### 3.2.2. N Serisi



**Şekil 15.** Nm Serisi Mannich Bazlarının Genel Formülü (Tablo 2)

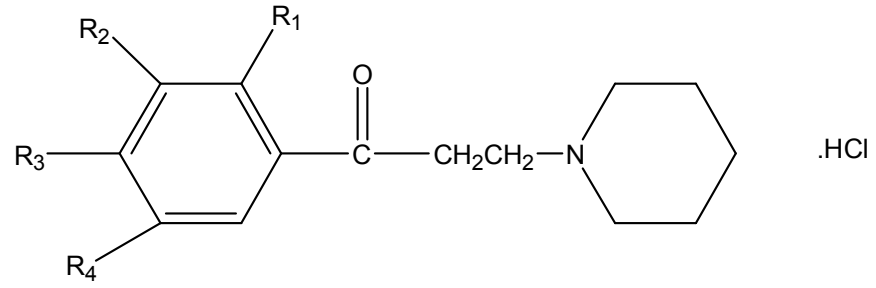


**Şekil 16.** N Serisi Azin Bileşiklerinin Genel Formülü (Tablo 2)

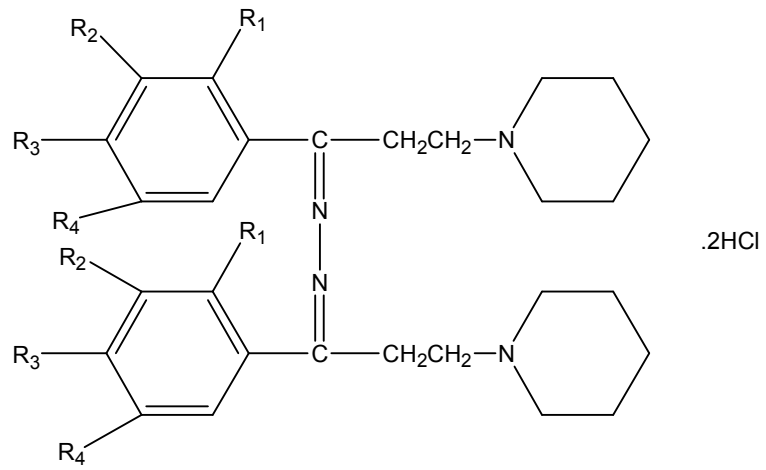
**Tablo 2.** N Serisi Azin Bileşikleri

| BİLEŞİĞİN KODU | SÜBSTİTÜENTLER                                   |
|----------------|--------------------------------------------------|
| N1             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$             |
| N2             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = H$          |
| N3             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OCH_3, R_4 = H$         |
| N4             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OH, R_4 = H$            |
| N5             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Cl, R_4 = H$            |
| N6             | $R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$            |
| N7             | $R_1 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = H, R_4 = H$         |
| N8             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = F, R_4 = H$             |
| N9             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Br, R_4 = H$            |
| N10            | $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = H$            |
| N11            | $R_1 = OCH_3, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$         |
| N12            | $R_1 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = OCH_3, R_4 = OCH_3$ |

### 3.2.3. P Serisi



Şekil 17. Pm Serisi Mannich Bazlarının Genel Formülü (Tablo 3)

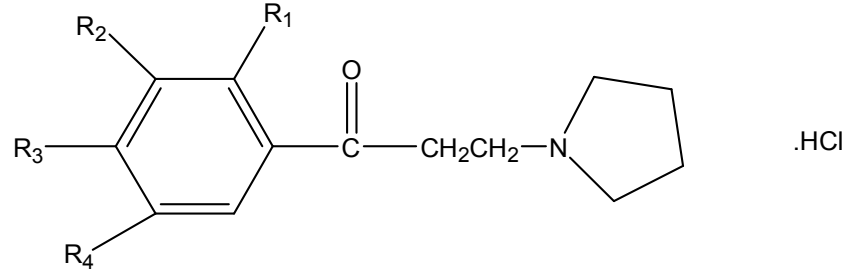


Şekil 18. P Serisi Azin Bileşiklerinin Genel Formülü (Tablo 3)

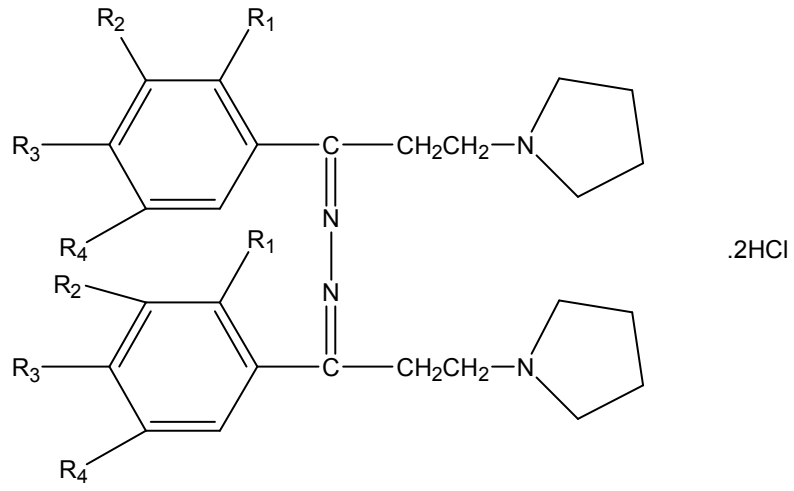
**Tablo 3.** P Serisi Azin Bileşikleri

| BİLEŞİĞİN KODU | SÜBSTİTÜENTLER                           |
|----------------|------------------------------------------|
| <b>P1</b>      | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$     |
| <b>P2</b>      | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = H$  |
| <b>P3</b>      | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OCH_3, R_4 = H$ |
| <b>P4</b>      | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OH, R_4 = H$    |
| <b>P5</b>      | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Cl, R_4 = H$    |
| <b>P6</b>      | $R_1 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = H, R_4 = H$ |
| <b>P7</b>      | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = F, R_4 = H$     |
| <b>P8</b>      | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Br, R_4 = H$    |

### 3.2.4. R Serisi



**Şekil 19.** Rm Serisi Mannich Bazlarının Genel Formülü (Tablo 4)



**Şekil 20.** R Serisi Azin Bileşiklerinin Genel Formülü (Tablo 4)

**Tablo 4.** R Serisi Azin Bileşikleri

| <b>BİLEŞİĞİN KODU</b> | <b>SÜBSTİTÜENTLER</b>                    |
|-----------------------|------------------------------------------|
| <b>R1</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$     |
| <b>R2</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = H$  |
| <b>R3</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OCH_3, R_4 = H$ |
| <b>R4</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OH, R_4 = H$    |
| <b>R5</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Cl, R_4 = H$    |
| <b>R6</b>             | $R_1 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = H, R_4 = H$ |
| <b>R7</b>             | $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = F, R_4 = H$     |

## 4. DENEYSEL BÖLÜM

### 4.1 Kimyasallar ve Yöntemler

#### Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde asetofenon (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Germany), 4-metilasetofenon (Fluka, Steinheim, Germany), 4-metoksiasetofenon (Acros Organics, Geel, Belgium), 4-hidroksiasetofenon (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Germany), 4-kloroasetofenon (Fluka, Steinheim, Germany), 2-hidroksiasetofenon (Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Germany), 2,4-dihidroksiasetofenon (Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Germany), 3-metoksiasetofenon (Acros Organics, Geel, Belgium), 4-floroasetofenon (Acros Organics, Geel, Belgium), 4-bromoasetofenon (Acros Organics, Geel, Belgium), 3-hidroksiasetofenon (Acros Organics, Geel, Belgium), 2-metoksiasetofenon (Acros Organics, Geel, Belgium), 3,4,5-trimetoksiasetofenon (Acros Organics, Geel, Belgium), dimetil amin hidroklorür (Fluka, Steinheim, Germany), morfolin (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Germany), piperidin hidroklorür (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Germany), pirolidin (Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Germany), paraformaldehit (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Germany), hidrazin hidrat (Riedel-de Haen, Seelze, Germany), derişik amonyak (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Germany), metil tersiyer butil eter (Lab-Scan Analytical Sciences, Dublin, Ireland), siklohekzan (Merck, Darmstadt, Germany), dietil eter (Fluka, Steinheim, Germany), etil asetat (Riedel-de Haen, Seelze, Germany), etanol (Riedel-de Haen, Seelze, Germany), metanol (Riedel-de Haen, Seelze, Germany), aseton (J. T. Baker, Deventer, Holland), hidroklorik asit (Reidel-de Haen, Seelze, Germany), asetik asit (Reidel-de Haen, Seelze,

Germany), kloroform (Lab-Scan Analytical Sciences, Dublin, Ireland) kullanılmıştır.

Seçilen aminlerin pirolidin hariç hidroklorür tuzları reaksiyonlarda başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Morfolinin ise uygun konsantrasyonda hidroklorik asit ile reaksiyona sokulması sonucu elde edilen hidroklorür tuzu saflaştırılıp kurutulmuş ve reaksiyonlarda kullanılmıştır. Amin olarak pirolidinin kullanıldığı reaksiyonlarda ise reaksiyon ortamına uygun miktarda derişik hidroklorik asit ilave edilerek sentezler gerçekleştirilmiştir.

## **Yöntemler**

### **Kromatografik Analizler**

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı. İ.T.K. için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF<sub>254</sub> (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı ve sürükleme işlemi kromatografi tankının çözücü buharlarıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürükleme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) ve iyot tankından faydalanıldı. İ.T.K'da kullanılan hareketli faz sistemleri Mannich bazları için kloroform (5 ml), kloroform:metanol (4.5 ml:0.5 ml), kloroform:metanol (4 ml:1 ml), kloroform-metanol-amonyak (4.5 ml:0.5 ml:1 damla), kloroform-metanol-amonyak (4.7 ml:0.3 ml:1 damla); azin bileşikleri için kloroform (5 ml), kloroform-amonyak (5 ml:1 damla), kloroform-metanol-amonyak (4 ml:1 ml:1 damla), metanol-amonyak (100 ml:3.5 ml)'dır.

## **Spektral Analizler**

Bileşiklerin UV spektrumları, metanoldeki çözeltileri halinde 1 cm'lik kuvartz küvetlerde Thermo Electron Helios ( $\alpha$ ) (UVA 114903, England) spektrofotometresinde kaydedildi. Bileşiklerin  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları, mono Mannich bazları hariç (60 MHz) 400MHz Varian spektrometresinde (Danbury, U.S.A.),  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  ve  $\text{CDCl}_3$  içerisinde çözülerek alındı. Bileşiklerin HRMS (TOF) spektrumları ise metanol ve sudaki çözeltileri halinde V6 Waters Micromass ZQ spektrometresinde çekildi.

## **Erime Noktası Tayinleri**

Bileşiklerin erime dereceleri Electrothermal 9100 marka (IA9100, U.K.) erime derecesi tayini cihazı kullanılarak tespit edildi.

## **4.2. Sentez ve Spektral Bulgular**

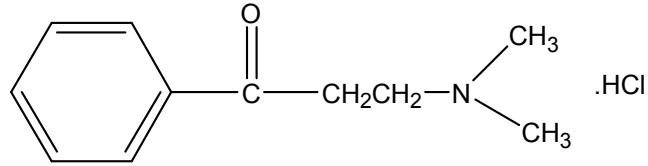
### **4.2.1 Azin Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Mono Mannich Bazlarının Genel Sentezleri**

Bu bileşiklerin sentezleri ayrıntılı olarak aşağıda verilmiştir. Bu bileşiklerin kimyasal yapıları  $^1\text{H}$  NMR spektrumları (60 MHz) ve literatürde kayıtlı erime dereceleri ile doğrulanmıştır. Sentezlenen mono Mannich bazları azin bileşiklerinin sentezlerinde sentez başlangıç maddeleri olarak kullanılacağından ve literatürde pek çoğu kayıtlı olduğundan diğer spektral analizlere gerek duyulmamıştır.

#### 4.2.1.1 1-Aril-3-dimetilamino-1-propanon Hidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Mono Mannich Bazlarının Sentezi (Km Serisi)

##### 4.2.1.1.1 K1m: 3-Dimetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür

Asetofenon (3.9 g, 0.025 mol), paraformaldehit (1.125 g, 0.038 mol), dimetil amin hidroklorürün (2.038 g, 0.025 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 3.5 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon balonuna aseton ilave edildikten sonra buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Çöken kristaller süzülerek alındı, aseton ile yıkandı, metanolden kristallendirildi ve açık havada kurutuldu (2.406 g, %45). Bileşiğin erime derecesi  $142-5^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $156^\circ\text{C}$ )<sup>84</sup>.

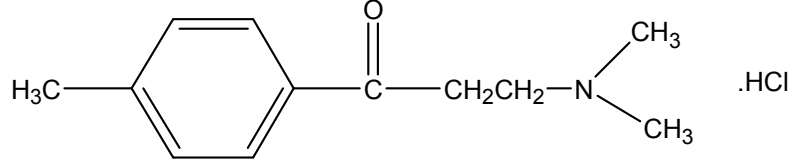


3-Dimetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür

##### 4.2.1.1.2 K2m: 3-Dimetilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanon hidroklorür

4-Metilasetofenon (4.02 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.35 g, 0.045 mol) ve dimetil amin hidroklorürün (2.445 g, 0.03 mol) etanoldeki (30 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon ortamına 3 saat sonra paraformaldehit (0.675 g, 0.045 mol) ilave edildi. Reaksiyon 4.5 saat sonra sonlandırıldı. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balondaki

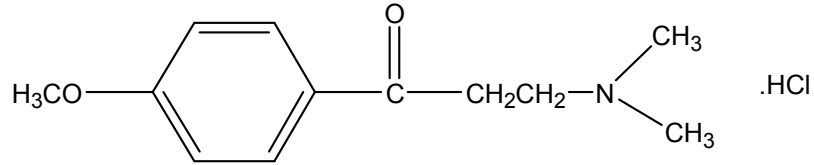
kalıntı etanol-asetondan kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı ve açık havada kurutuldu (2.73 g, %40). Bileşiğin erime derecesi 144-7°C'dir (E.D.152-5°C)<sup>85</sup>.



3-Dimetilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.1.3 K3m: 3-Dimetilamino-1-(4-metoksifenil)-1-propanon hidroklorür

4-Metoksiasetofenon (4.5 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.35 g, 0.045 mol) ve dimetil amin hidroklorürün (2.445 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 1 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balondaki kalıntı etanol-asetondan kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı ve açık havada kurutuldu (3.723 g, %51). Bileşiğin erime derecesi 184-6°C'dir (E.D. 186-6.5°C)<sup>86</sup>.

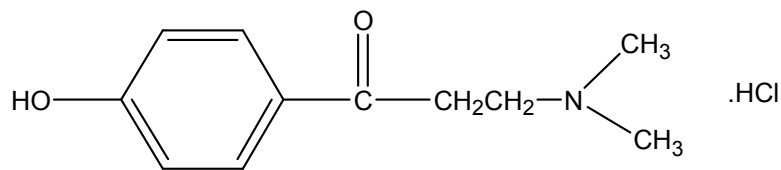


3-Dimetilamino-1-(4-metoksifenil)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.1.4 K4m: 3-Dimetilamino-1-(4-hidroksifenil)-1-propanon hidroklorür

4-Hidroksiasetofenon (4.08 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.35 g, 0.045 mol) ve dimetil amin hidroklorürün (2.445 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü

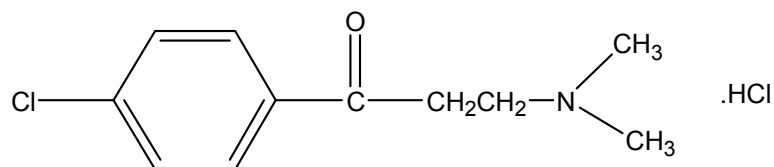
İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 4 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balondaki kalıntı üzerine aseton ilave edildikten sonra balon buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Çöken madde etanolden kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı ve açık havada kurutuldu (3.671 g, %53). Bileşiğin erime derecesi  $198-200^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $195.6-6.9^\circ\text{C}$ )<sup>87</sup>.



3-Dimetilamino-1-(4-hidroksifenil)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.1.5 K5m: 3-Dimetilamino-1-(4-klorofenil)-1-propanon hidroklorür

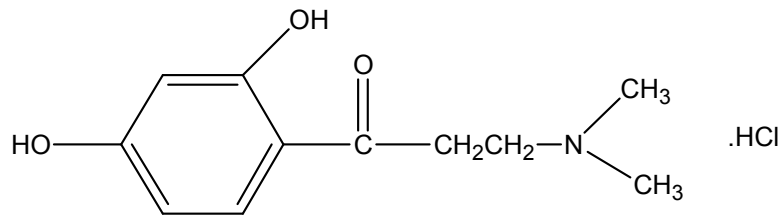
4-Kloroasetofenon (3.08 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.9 g, 0.03 mol) ve dimetil amin hidroklorürün (1.63 g, 0.02 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 2 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balondaki kalıntı metanol-eterden kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı, aseton ile yıkandı ve açık havada kurutuldu (2.976 g, %60). Bileşiğin erime derecesi  $178-81^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $174^\circ\text{C}$ )<sup>88</sup>.



3-Dimetilamino-1-(4-klorofenil)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.1.6 K6m: 1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-dimetilamino-1-propanon hidroklorür

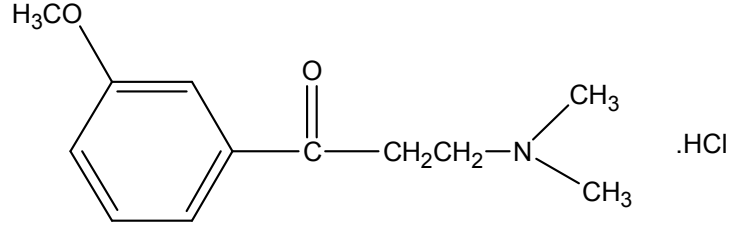
2,4-Dihidroksiasetofenon (4.565 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.35 g, 0.045 mol) ve dimetil amin hidroklorürün (2.445 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 9 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balondaki kalıntı metanol-eterden kristallendirildi. Balon buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 3 gün bekletilerek kristallerin oluşması sağlandı. Oluşan kristaller süzüldü, soğuk etanol ile yıkandı ve açık havada kurutuldu (4.526 g, %61). Bileşiğin erime derecesi  $192-7^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $205.5-6^\circ\text{C}$ )<sup>89</sup>.



1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-dimetilamino-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.1.7 K7m: 3-Dimetilamino-1-(3-metoksifenil)-1-propanon hidroklorür

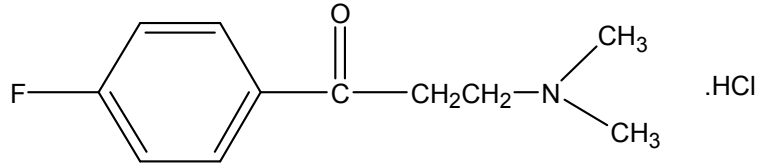
3-Metoksiasetofenon (4.5 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.35 g, 0.045 mol) ve dimetil amin hidroklorürün (2.445 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balondaki kalıntı etanol-asetondan kristallendirildi. Balon buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 3 gün bekletilerek kristallerin oluşması sağlandı. Oluşan kristaller süzüldü, aseton ile yıkandı ve açık havada kurutuldu (3.655 g, %50). Bileşiğin erime derecesi  $163-6^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $153-4^\circ\text{C}$ )<sup>90</sup>.



3-Dimetilamino-1-(3-metoksifenil)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.1.8 K8m: 3-Dimetilamino-1-(4-florofenil)-1-propanon hidroklorür

4-Floroasetofenon (2.763 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol) ve dimetil amin hidroklorürün (1.631 g, 0.02 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. 7. Saat dolduğunda ortama 5 ml etanol ilave edildi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon buzdolabında -15°C'de 1 gece bekletildi. Balon içerisinde katılaşılan kısım süzülerek alındı, susuz eter ile yıkandı. Katı madde etanolden kristallendirildi ve oluşan kristaller açık havada kurutuldu (3.553 g, %77). Bileşiğin erime derecesi 151-3°C'dir (E.D. 161°C)<sup>91</sup>.

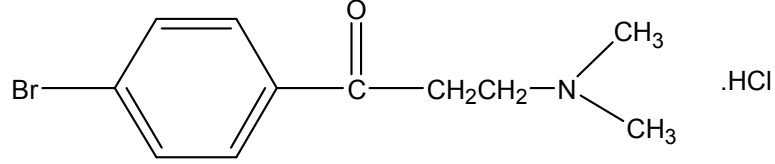


3-Dimetilamino-1-(4-florofenil)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.1.9 K9m: 1-(4-Bromofenil)-3-dimetilamino-1-propanon hidroklorür

4-Bromoasetofenon (3.981 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol) ve dimetil amin hidroklorürün (1.631 g, 0.02 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 9 saatte sonlandırıldı. Balon 2 gün boyunca oda sıcaklığında bırakılarak maddenin çökmesi sağlandı. Çöken katı madde metanol-eterden kristallendirildi. Balon buzdolabında -

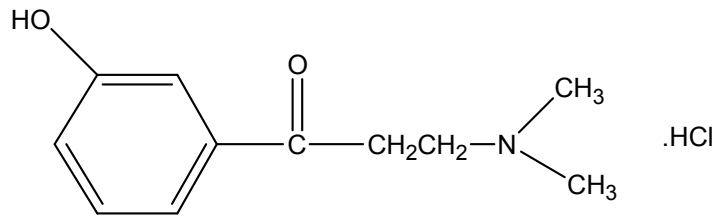
15°C'de 1 gece bekletilerek kristallerin oluşması sağlandı. Oluşan kristaller süzülde, susuz eter ile yıkandı ve açık havada kurutuldu (3.636 g, %62). Bileşğin erime derecesi 192-5°C'dir (E.D. 193°C)<sup>92</sup>.



1-(4-Bromofenil)-3-dimetilamino-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.1.10 K10m: 3-Dimetilamino-1-(3-hidroksifenil)-1-propanon hidroklorür

3-Hidroksiasetofenon (4.085 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol) ve dimetil amin hidroklorürün (2.446 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon balonu buzdolabında -15°C'de 1 gece bekletildi. Balon içerisinde katılaşılan kısım süzülerek alındı, susuz eter ile yıkandı ve metanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (4.458 g, %65). Bileşğin erime derecesi 175-9°C'dir (E.D. 181-2°C)<sup>93</sup>.

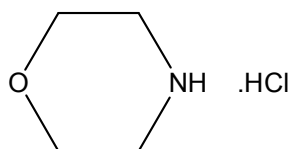


3-Dimetilamino-1-(3-hidroksifenil)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2 1-Aril-3-morfolin-4-il-1-propanon Hidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Mono Mannich Bazlarının Sentezi (Nm Serisi)

##### 4.2.1.2.1 Morfolin hidroklorürün hazırlanması

Derişik HCl (%37, 20 ml), distile su (20 ml) ile karıştırıldı. Bu çözelti morfolin (40 ml, 0.459 mol) üzerine yavaş yavaş eklendi. Bu sırada balon dışarıdan soğutuldu. Balon içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balondaki yarı katı madde etanol ile bir, aseton ile üç kez muamele edilip alçak basınçta damıtma işlemi uygulandı. Elde edilen amin tuzu balondan alınıp desikatörde kurutuldu (14.04 g, %25).



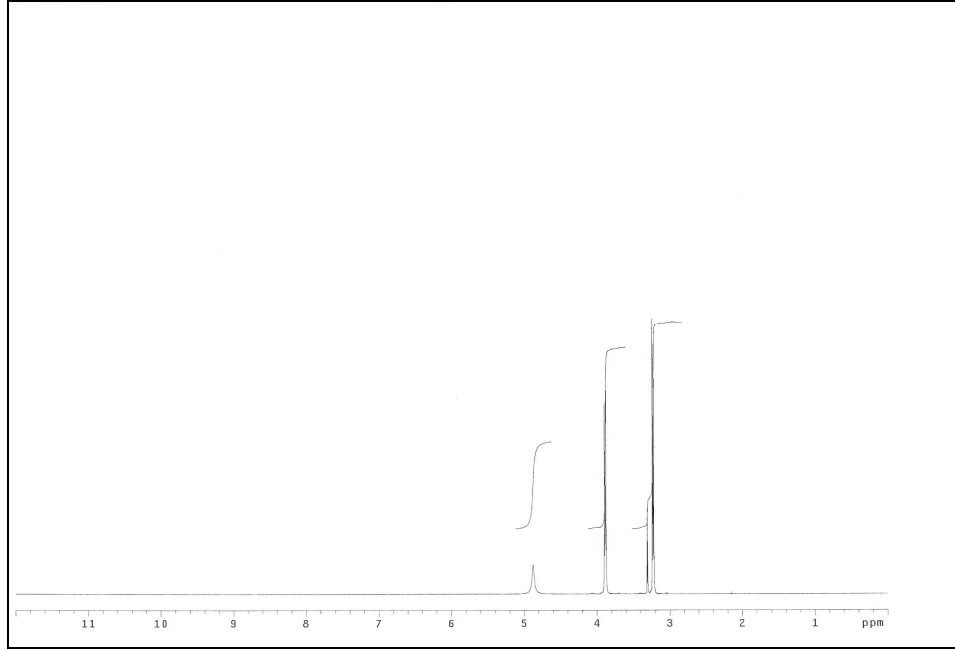
Morfolin hidroklorür

##### <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 1)

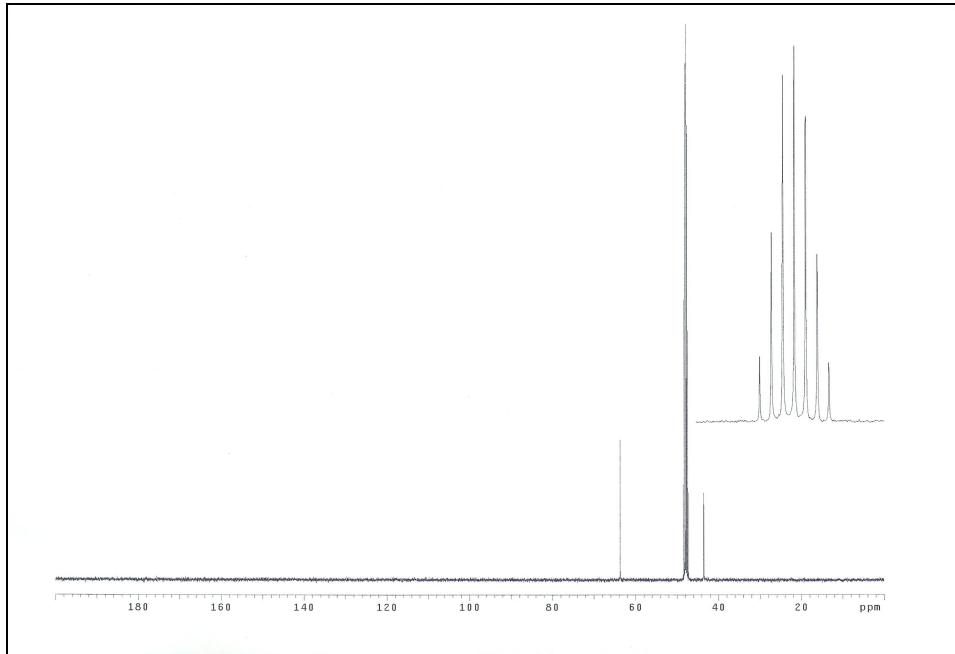
$\delta$  (ppm): 3.21-3.24 (m, 4H, C3-H<sub>2</sub>, C5-H<sub>2</sub>), 3.87-3.90 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>, C6-H<sub>2</sub>), 4.88 (bs, 2H, N-H, HCl).

##### <sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 2)

$\delta$  (ppm): 43.47 (C3, C5), 63.69 (C2, C6).



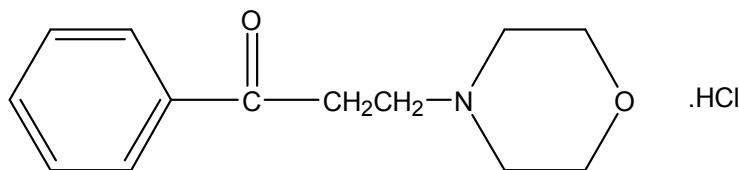
**Spektrum No 1** Morfolin Hidroklorür Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



**Spektrum No 2** Morfolin Hidroklorür Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

#### 4.2.1.2.2 N1m: 1-Fenil-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

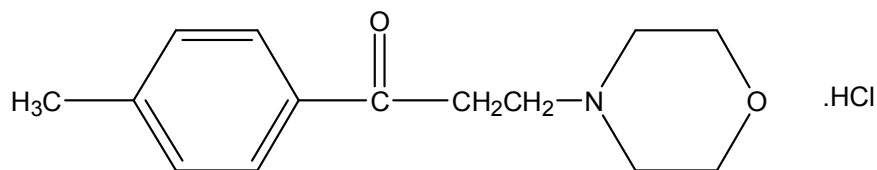
Asetofenon (4.806 g, 0.04 mol), paraformaldehit (1.802 g, 0.06 mol) ve morfolin hidroklorür (6.18 g, 0.05 mol) etanolde (15 ml) geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Kalıntı etanolde çözündürüldü. Balona susuz eter eklenerek çöktürme yapıldı. Oluşan katı madde süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşumu için tepkime içeriği buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı ve açık havada kurutuldu (1.51 g, %14). Bileşiğin erime derecesi  $165-9^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $175-9^\circ\text{C}$ )<sup>55</sup>.



1-Fenil-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.3 N2m: 1-(4-metilfenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

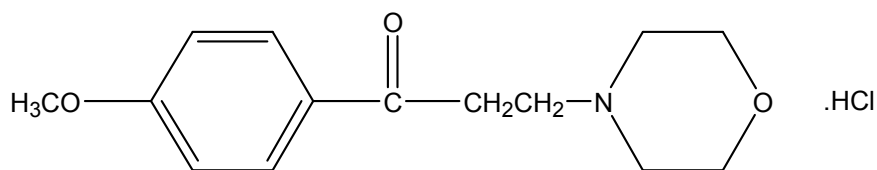
4-Metilasetafenon (4.025 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol), morfolin hidroklorürün (3.707 g, 0.03 mol) etanoldeki (30 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşumu için tepkime içeriği buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı ve açık havada kurutuldu (3.744 g, %46). Bileşiğin erime derecesi  $213-7^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $223^\circ\text{C}$ )<sup>94</sup>.



1-(4-Metilfenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.4 N3m: 1-(4-Metoksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

4-Metoksiasetofenon (4.505 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol), morfolin hidroklorürün (3.707 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon, maddenin çökmesini sağlamak amacıyla buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi. Kristal oluşumu başlayıncaya kadar alçak basınç altında damıtma uygulandı. Oda sıcaklığında oluşan kristaller süzülerek alındı ve açık havada kurutuldu (5.518 g, %64). Bileşiğin erime derecesi  $215-6^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $212-4^\circ\text{C}$ )<sup>95</sup>.

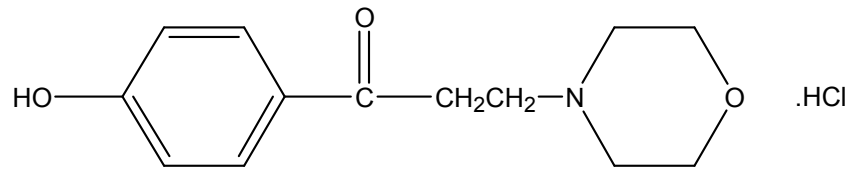


1-(4-Metoksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.5 N4m: 1-(4-Hidroksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

4-Hidroksiasetofenon (4.085 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol), morfolin hidroklorürün (3.707 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü

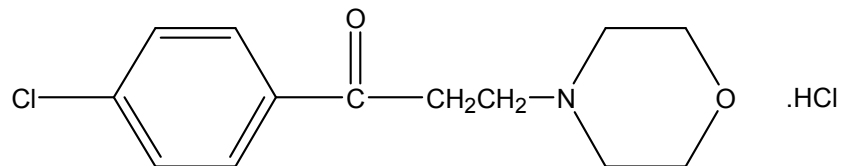
İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 1 saatte sonlandırıldı. Çöken katı madde süzülerek alındı ve metanolden kristallendirildi. Oda sıcaklığında oluşan kristaller süzülerek alındı ve açık havada kurutuldu (2.073 g, %25). Bileşiğin erime derecesi  $217-8^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $215-7^\circ\text{C}$ )<sup>96</sup>.



1-(4-Hidroksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.6 N5m: 1-(4-Klorofenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

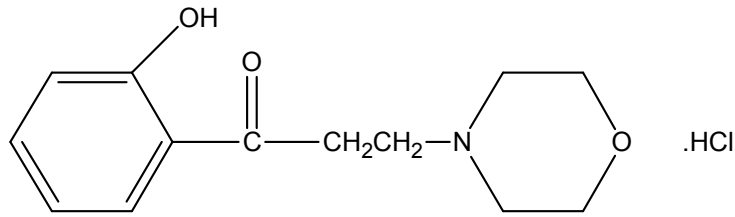
4-Kloroasetofenon (3.092 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), morfolin hidroklorürün (2.472 g, 0.02 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 3 saatte sonlandırıldı. Çöken katı madde süzülerek alındı ve metanolden kristallendirildi. Oda sıcaklığında oluşan kristaller süzülerek alındı ve açık havada kurutuldu (2.517 g, %43). Bileşiğin erime derecesi  $208-9^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $205-6^\circ\text{C}$ )<sup>97</sup>.



1-(4-Klorofenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.7 N6m: 1-(2-Hidroksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

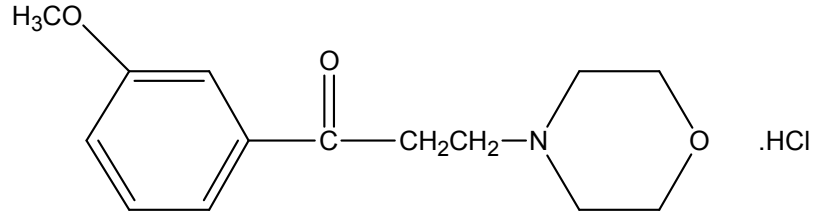
2-Hidroksiasetofenon (4.085 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol), morfolin hidroklorürün (3.707 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon, maddenin çökmesini sağlamak amacıyla buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı, önce susuz eter, sonra soğuk etanol kullanılarak yıkandı ve metanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (3.017 g, %37). Bileşiğin erime derecesi  $202-5^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $194-6^\circ\text{C}$ )<sup>98</sup>.



1-(2-Hidroksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.8. N7m: 1-(3-Metoksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

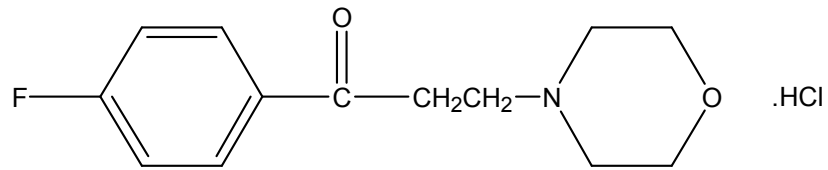
3-Metoksiasetofenon (4.5 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol), morfolin hidroklorürün (3.707 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra balona aseton ilave edildi ve buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Oluşan madde süzülerek alındı, etanol ile yıkandı ve metanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (4.034 g, %47). Bileşiğin erime derecesi  $155-7^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $165-7^\circ\text{C}$ )<sup>99</sup>.



1-(3-Metoksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.9 N8m: 1-(4-Florofenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

4-Floroasetofenon (2.763 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), morfolin hidroklorürün (2.472 g, 0.02 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon, maddenin çökmesini sağlamak amacıyla oda sıcaklığında 1 gece bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı, etanol kullanılarak kristallendirildi ve oluşan kristaller açık havada kurutuldu (3.742 g, %68). Bileşiğin erime derecesi 215-7°C'dir (E.D. 215°C)<sup>94</sup>.

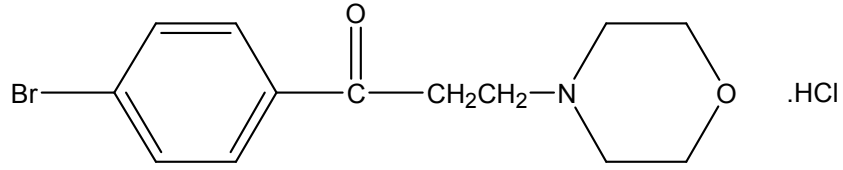


1-(4-Florofenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.10 N9m: 1-(4-Bromofenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

4-Bromoasetofenon (3.981 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), morfolin hidroklorürün (2.472 g, 0.02 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü

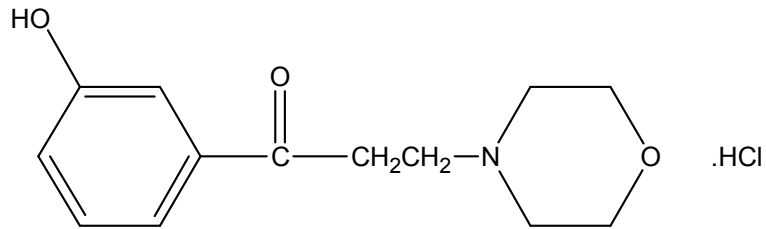
İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 2 saatte sonlandırıldı. Çöken katı madde süzülerek alındı. Etanol kullanılarak kristallendirildi ve oluşan kristaller açık havada kurutuldu (2.917 g, %44). Bileşiğin erime derecesi  $214-7^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $211-2^\circ\text{C}$ )<sup>100</sup>.



1-(4-Bromofenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.11 N10m: 1-(3-Hidroksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

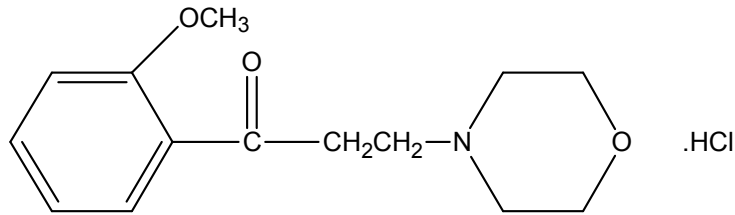
3-Hidroksiasetofenon (4.085 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol), morfolin hidroklorürün (3.707 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 3,5 saatte sonlandırıldı. Çöken katı madde süzülerek alındı. Etanol kullanılarak kristallendirildi ve oluşan kristaller açık havada kurutuldu (4.173 g, %51). Bileşiğin erime derecesi  $195-8^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $186-7^\circ\text{C}$ )<sup>101</sup>.



1-(3-Hidroksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.12 N11m: 1-(2-Metoksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

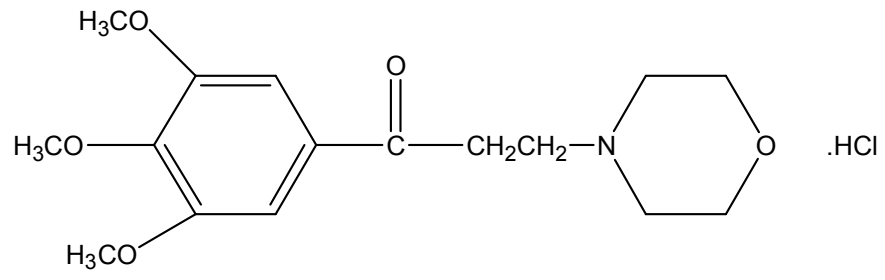
2-Metoksiasetofenon (2.253 g, 0.015 mol), paraformaldehit (0.676 g, 0.023 mol), morfolin hidroklorürün (1.854 g, 0.015 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 3 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balona susuz eter ilave edilerek maddenin çökmesi sağlandı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Susuz eter ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (2.750 g, %64). Bileşiğin erime derecesi 135-7°C'dir (E.D. 142-4°C)<sup>102</sup>.



1-(2-Metoksifenil)-3-(morfolin-4-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.2.13 N12m:3-(Morfolin-4-il)-1-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-propanon hidroklorür

3,4,5-Trimetoksiasetofenon (3.153 g, 0.015 mol), paraformaldehit (0.676 g, 0.023 mol), morfolin hidroklorürün (1.854 g, 0.015 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 3 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 3 saatte sonlandırıldı. Çöken katı madde süzülerek alındı. Metanol-eter kullanılarak kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (1.326 g, %26). Bileşiğin erime derecesi 203-5°C'dir (E.D. 206-7°C)<sup>103</sup>.

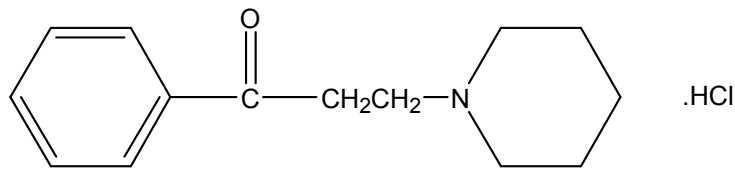


3-(Morfolin-4-il)-1-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-propanon hidroklorür

### 4.2.1.3 1-Aril-3-piperidin-4-il-1-propanon Hidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Mono Mannich Bazlarının Sentezi (Pm Serisi)

#### 4.2.1.3.1 P1m: 1-Fenil-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

Asetofenon (2.403 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), piperidin hidroklorürün (3.04 g, 0.025 mol) etanoldeki (15 ml) karışımına 2 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 9 saatte sonlandırıldı. Balon içerisinde kristal oluşumu tamamlanıncaya kadar alçak basınç altında damıtma yapıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı. Aseton ile yıkandı ve metanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (3.490 g, %69). Bileşiğin erime derecesi  $191-4^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $190-2^\circ\text{C}$ )<sup>104</sup>.

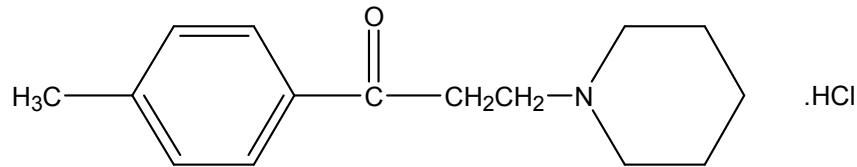


1-Fenil-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.3.2 P2m: 1-(4-Metilfenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

4-Metilasetofenon (1.103 g, 0.008 mol), paraformaldehit (0.494 g, 0.016 mol), piperidin hidroklorür (1 g, 0.008 mol) asetik asit (30 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 22 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği alçak basınçta damıtma yapılarak yoğunlaştırıldı. Balondaki kalıntıya susuz eter ilave edilerek buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletme işlemi uygulandı. Çöken katı madde süzülerek

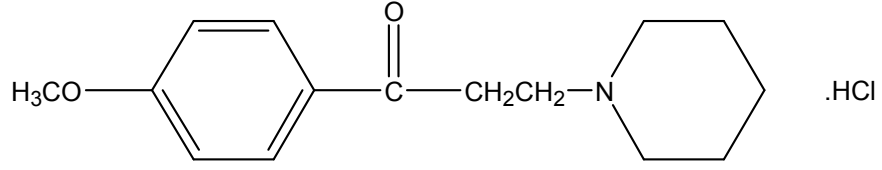
alındı, susuz eter kullanılarak yıkandı. Elde edilen katı madde 3 ml metanol kullanılarak biraz da sıcaklık uygulanmak suretiyle çözündürüldü. Berrak çözeltiye susuz eter eklenerek madde yeniden çöktürüldü. Çökmenin tamamlanması amacıyla buzdolabında  $-15^{\circ}\text{C}$ 'de 1 gün bekletme işlemi uygulandı. Oluşan katı madde süzüldü, susuz eter kullanılarak yıkandı ve metanol-eterden kristallendirildi. Oluşan kristaller nem çektiği için desikatörde kurutuldu (0.586 g, %25). Bileşiğin erime derecesi  $182-7^{\circ}\text{C}$ 'dir (E.D.  $171.3-2.5^{\circ}\text{C}$ )<sup>105</sup>.



1-(4-Metilfenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.3.3 P3m: 1-(4-Metoksifenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

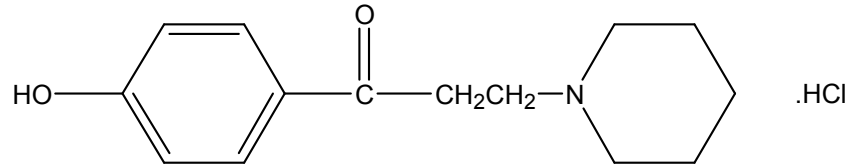
4-Metoksiasetofenon (4.505 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol), piperidin hidroklorürün (3.648 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 4 saatte sonlandırıldı. Çöken katı madde süzülerek alındı. Etanol kullanılarak kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (2.741 g, %32). Bileşiğin erime derecesi  $215-8^{\circ}\text{C}$ 'dir (E.D.  $211-3^{\circ}\text{C}$ )<sup>106</sup>.



1-(4-Metoksifenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.3.4 P4m: 1-(4-Hidroksifenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

4-Hidroksiasetofenon (4.085 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol), piperidin hidroklorürün (3.648 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 4 saatte sonlandırıldı. Çöken katı madde süzülerek alındı. Etanol kullanılarak kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (2.649 g, %33). Bileşiğin erime derecesi 224-6°C'dir (E.D. 219.5-20°C)<sup>105</sup>.

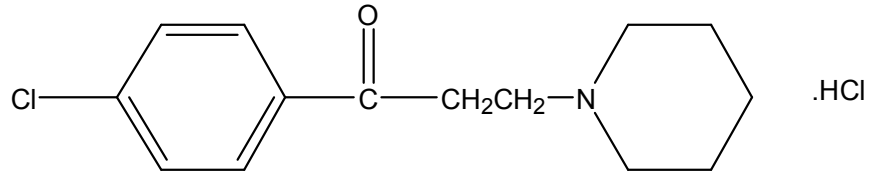


1-(4-Hidroksifenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.3.5 P5m: 1-(4-Klorofenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

4-Kloroasetofenon (3.092 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), piperidin hidroklorürün (2.432 g, 0.02 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 9 saatte sonlandırıldı. Kristallerin oluşmasını sağlamak amacıyla balon oda sıcaklığında 1 gece

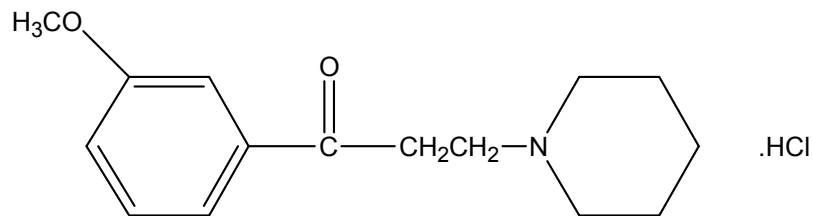
bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı. Susuz eter kullanılarak yıkandı ve metanol-eterden kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (2.794 g, %48). Bileşiğin erime derecesi 196-8°C'dir (E.D. 186.2-7°C)<sup>105</sup>.



1-(4-Klorofenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.3.6 P6m: 1-(3-Metoksifenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

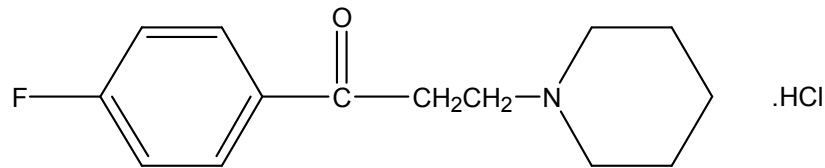
3-Metoksiasetofenon (4.5 g, 0.03 mol), paraformaldehit (1.351 g, 0.045 mol), piperidin hidroklorürün (3.648 g, 0.03 mol) etanoldeki (20 ml) karışımına 5 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balondaki kalıntı üzerine susuz eter eklenerek maddenin çökmesi sağlandı. Oluşan kristaller süzülerek alındı. Susuz eter ile yıkandı ve etanol-eterden kristallendirilerek açık havada kurutuldu (3.847 g, %45). Bileşiğin erime derecesi 152-5°C'dir.



1-(3-Metoksifenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.3.7 P7m: 1-(4-Florofenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

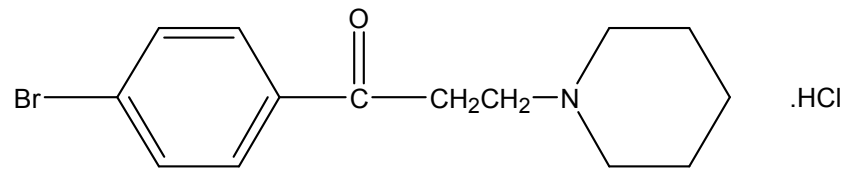
4-Floroasetofenon (2.763 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), piperidin hidroklorürün (2.432 g, 0.02 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Maddenin çökmesini sağlamak amacıyla balon buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Çöken katı madde süzülerek alındı, susuz eter kullanılarak yıkandı ve metanolden kristallendirilerek açık havada kurutuldu (1.157 g, %21). Bileşiğin erime derecesi  $173-7^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $164^\circ\text{C}$ )<sup>91</sup>.



1-(4-Florofenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.3.8 P8m: 1-(4-Bromofenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

4-Bromoasetofenon (3.981 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), piperidin hidroklorürün (2.432 g, 0.02 mol) etanoldeki (10 ml) karışımına 4 damla derişik HCl ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Maddenin çökmesini sağlamak amacıyla balon oda sıcaklığında 1 gece bekletildi. Çöken katı madde süzülerek alındı, susuz eter kullanılarak yıkandı ve metanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (2.717 g, %41). Bileşiğin erime derecesi  $205-7^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $206-7.5^\circ\text{C}$ )<sup>105</sup>.

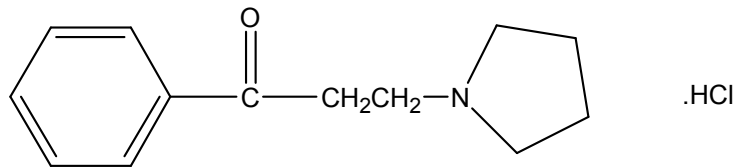


1-(4-Bromofenil)-3-(piperidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.4 1-Aril-3-pirolidin-4-il-1-propanon Hidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Mono Mannich Bazlarının Sentezi (Rm Serisi)

##### 4.2.1.4.1 R1m: 1-Fenil-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

Asetofenon (2.403 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), pirolidin (1.28 g, 0.018 mol) ve derişik HCl (2.956 g, 0.03 mol) etanolde (15 ml) geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 9 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği alçak basınç altında damıtma yapılarak yoğunlaştırıldı. Kalıntıya susuz eter ilave edildikten sonra çökmenin gerçekleşmesi için balon buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı, susuz eter kullanılarak yıkandı ve metanol-eterden kristallendirildi. Oluşan kristaller açık havada kurutuldu (1.204 g, %28). Bileşiğin erime derecesi  $155-8^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $163-4^\circ\text{C}$ )<sup>107</sup>.

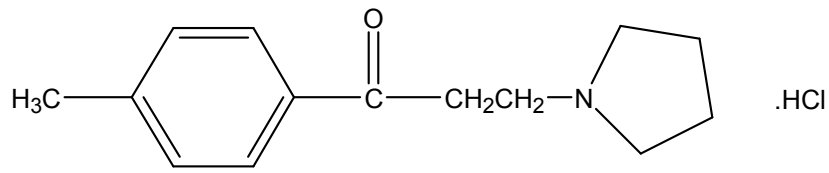


1-Fenil-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

##### 4.2.1.4.2 R2m: 1-(4-Metilfenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

4-Metilasetofenon (2.684 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), pirolidin (1.28 g, 0.018 mol) ve derişik HCl (2.956 g, 0.03 mol) etanolde (15 ml) geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği  $100^\circ\text{C}$ 'de 1 saat boyunca alçak basınç altında damıtma yapılarak yoğunlaştırıldı. İki kez

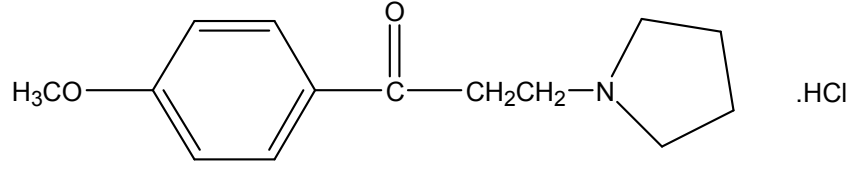
5-10 ml siklohekzan balona ilave edildi ve içerik, spatül ile karıştırıldı. Balon, maddenin katılaşmasının tam olarak gerçekleşmesi için buzdolabında  $-15^{\circ}\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı, siklohekzan kullanılarak yıkandı ve metanol-eter kullanılarak kristallendirildi. Kristaller nem çekici olduğu için desikatör içerisinde kurutuldu (2.967 g, %65). Bileşiğin erime derecesi  $157-61^{\circ}\text{C}$ 'dir (E.D.  $170^{\circ}\text{C}$ )<sup>108</sup>.



1-(4-Metilfenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.4.3 R3m: 1-(4-Metoksifenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

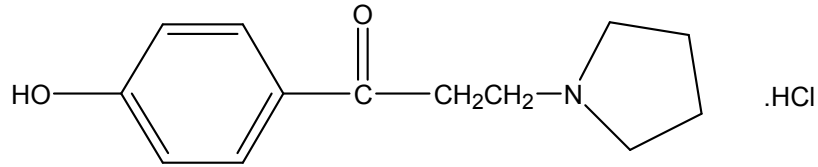
4-Metoksiasetofenon (3.004 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), pirolidin (1.28 g, 0.018 mol) ve derişik HCl (2.956 g, 0.03 mol) etanolde (15 ml) geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon içeriğine susuz eter ilave edildikten sonra balon buzdolabında  $-15^{\circ}\text{C}$ 'de 3 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı. Süzüntüden de alçak basınçta damıtma yapılmak suretiyle madde kazanıldı. Her iki kristal türü birleştirildi, susuz eter kullanılarak yıkandı ve metanolden kristallendirildi. Kristaller nem çektikleri için desikatör içerisinde kurutuldu (1.536 g, %32). Bileşiğin erime derecesi  $180-3^{\circ}\text{C}$ 'dir.



1-(4-Metoksifenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.4.4 R4m: 1-(4-Hidroksifenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

4-Hidroksiasetofenon (2.723 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), pirolidin (1.28 g, 0.018 mol) ve derişik HCl (2.956 g, 0.03 mol) etanolde (15 ml) geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon oda sıcaklığında 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı, susuz eter ile yıkandı ve metanolden kristallendirildi. Kristaller nem çektikleri için desikatör içerisinde kurutuldu (1.479 g, %32). Bileşğin erime derecesi  $187\text{--}90^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $199\text{--}200^\circ\text{C}$ )<sup>109</sup>.

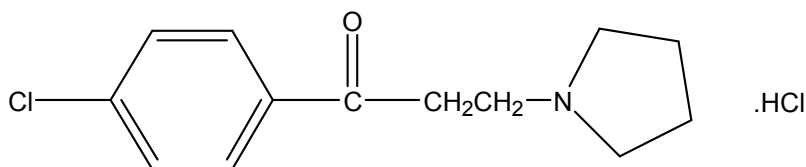


1-(4-Hidroksifenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.4.5 R5m: 1-(4-Klorofenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

4-Kloroasetofenon (3.092 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), pirolidin (1.28 g, 0.018 mol) ve derişik HCl (2.956 g, 0.03 mol) etanolde (15 ml) geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 9 saatte sonlandırıldı. Reaksiyon içeriğine susuz eter ilave edildikten sonra balon buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 3 gün bekletildi.

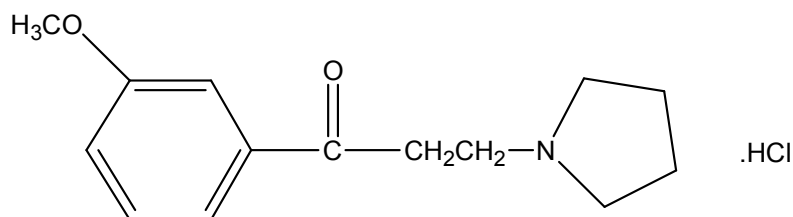
Oluşan kristaller süzülerek alındı, susuz eter kullanılarak yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Kristaller nem çektikleri için desikatör içerisinde kurutuldu (1.523 g, %31). Bileşiğin erime derecesi 184-6°C'dir (E.D. 184.2-4.8°C)<sup>110</sup>.



1-(4-Klorofenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.4.6 R6m: 1-(3-Metoksifenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

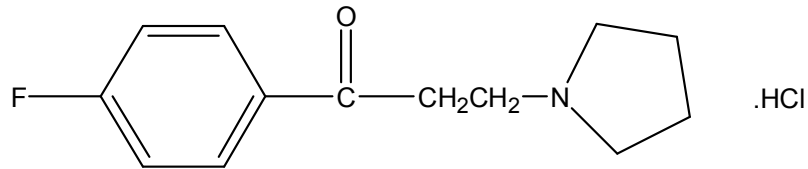
3-Metoksiasetofenon (3.004 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), pirolidin (1.28 g, 0.018 mol) ve derişik HCl (2.956 g, 0.03 mol) etanolde (15 ml) geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 101°C'de ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği 100°C'de 1 saat boyunca alçak basınç altında damıtma yapılarak yoğunlaştırıldı. İki kez 5-10 ml sikloheksan balona ilave edildi ve içerik, spatül ile karıştırıldı. Sikloheksan fazı ortamdan uzaklaştırıldı. Balon, buzdolabında -15°C'de 1 gün bekletilerek içeriğin katılaşması sağlandı. İyice sertleşen katı madde süzüldü, susuz eter ile yıkandı ve metanolden kristallendirildi. Kristaller nem çektiği için desikatörde kurutuldu (3.15 g, %65). Bileşiğin erime derecesi 124-9°C'dir.



1-(3-Metoksifenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

#### 4.2.1.4.7 R7m: 1-(4-Florofenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

4-Floroasetofenon (2.763 g, 0.02 mol), paraformaldehit (0.901 g, 0.03 mol), pirolidin (1.28 g, 0.018 mol) ve derişik HCl (2.956 g, 0.03 mol) etanolde (15 ml) geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$  (4:1) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 8 saatte sonlandırıldı. Balon içeriğı  $100^\circ\text{C}$ 'de 1 saat boyunca alçak basınç altında damıtma yapılarak yoğunlaştırıldı. İki kez 5-10 ml siklohekzan balona ilave edildi ve içerik, spatül ile karıştırıldı. Siklohekzan fazı ortamdan uzaklaştırıldı. Balon, buzdolabında  $-15^\circ\text{C}$ 'de 1 gün bekletilerek içeriğın katılaşması sağlandı. İyice sertleşen katı madde süzöldü, susuz eter ile yıkandı ve metanolden kristallendirildi. Kristaller nem çektiğı için desikatörde kurutuldu (2.722 g, %59). Bileşğin erime derecesi  $132-7^\circ\text{C}$ 'dir (E.D.  $145^\circ\text{C}$ )<sup>111</sup>.



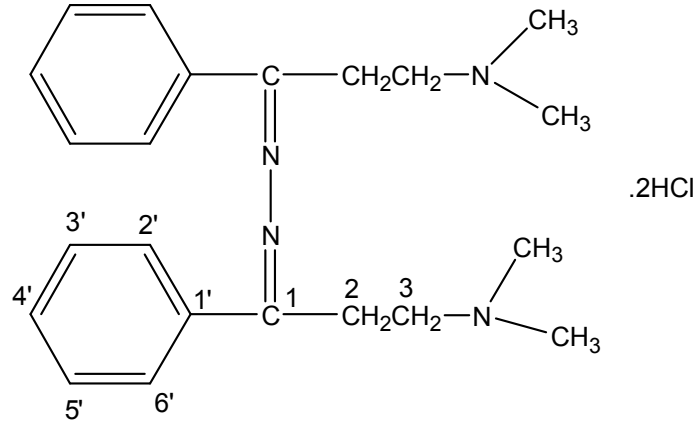
1-(4-Florofenil)-3-(pirolidin-1-il)-1-propanon hidroklorür

## 4.2.2 Azin Bileşiklerinin Sentezlenmesi

### 4.2.2.1 K Serisi Azin Bileşiklerinin Sentezi

#### 4.2.2.1.1 K1: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(fenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

K1m bileşiği (3 g, 0.014 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.352 g, 0.007 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15°C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (1.198 g, %40). Bileşiğin erime derecesi 171-5°C'dir<sup>83</sup>.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(fenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV(Spektrum No 3)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 303 (4.35) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 4)

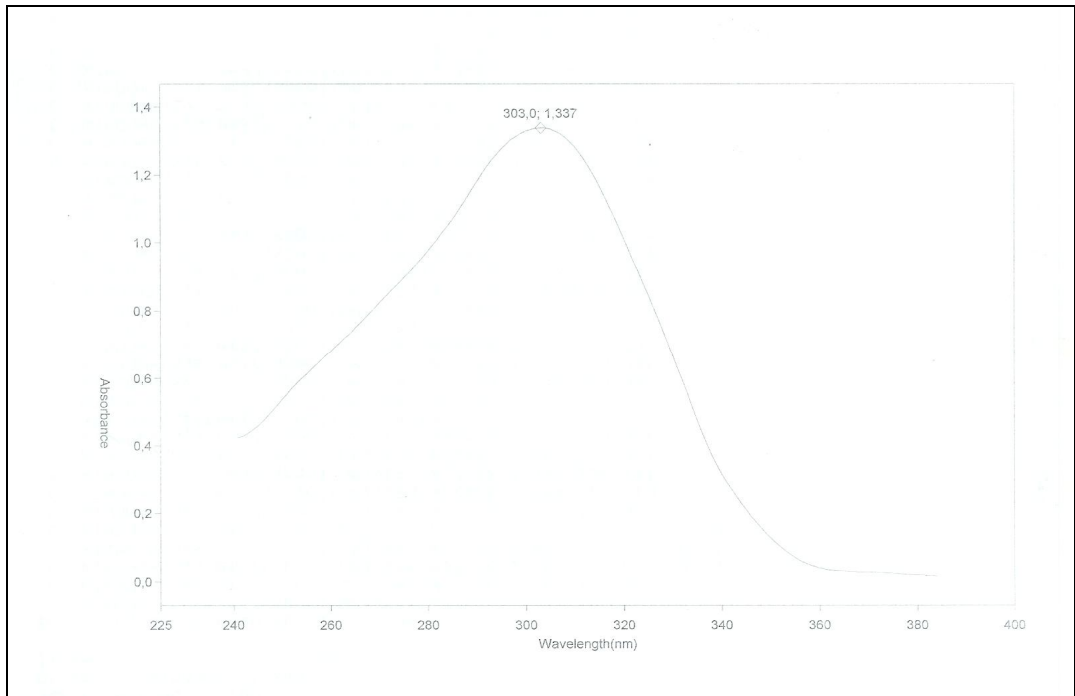
$\delta$  (ppm): 2.93 (s, 12H, 2N-CH<sub>3</sub>), 3.37 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.57 (m, 4H, C3-H<sub>2</sub>), 7.51-7.56 (m, 8H, C2'-H, C3'-H, C5'-H, C6'-H), 8.03-8.06 (m, 2H, C4'-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $\text{d}_4$ ) (Spektrum No 5)**

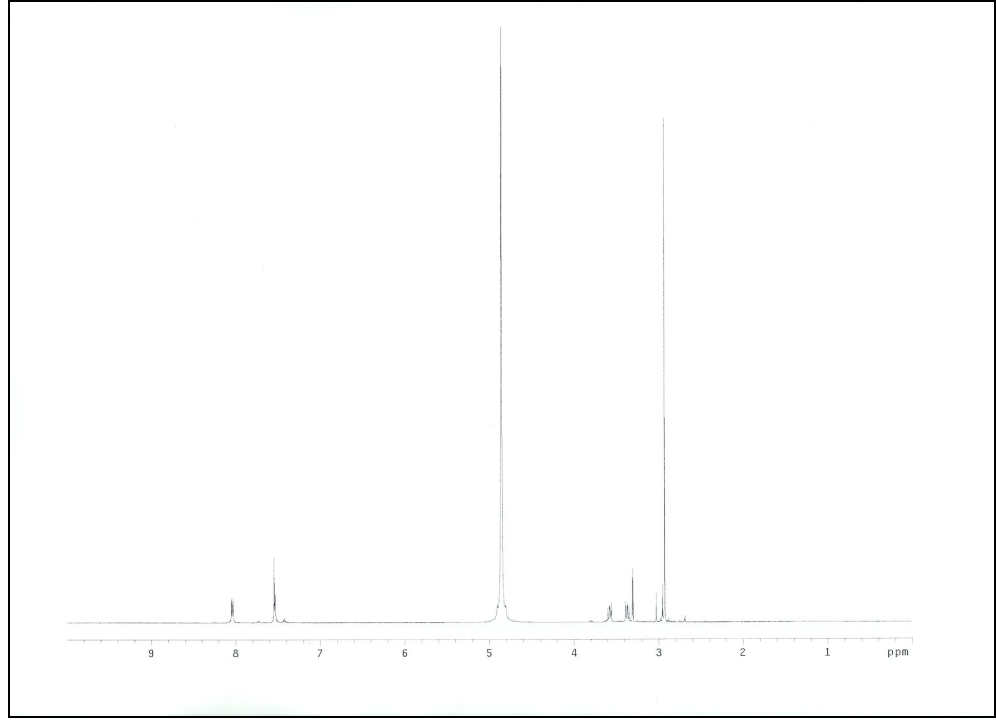
$\delta$  (ppm): 24.23 (C2), 42.40 (N-CH<sub>3</sub>), 54.43 (C3), 127.40 (C3', C5'), 128.98 (C2', C6'), 131.15 (C4'), 135.98 (C1'), 163.31 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 6)**

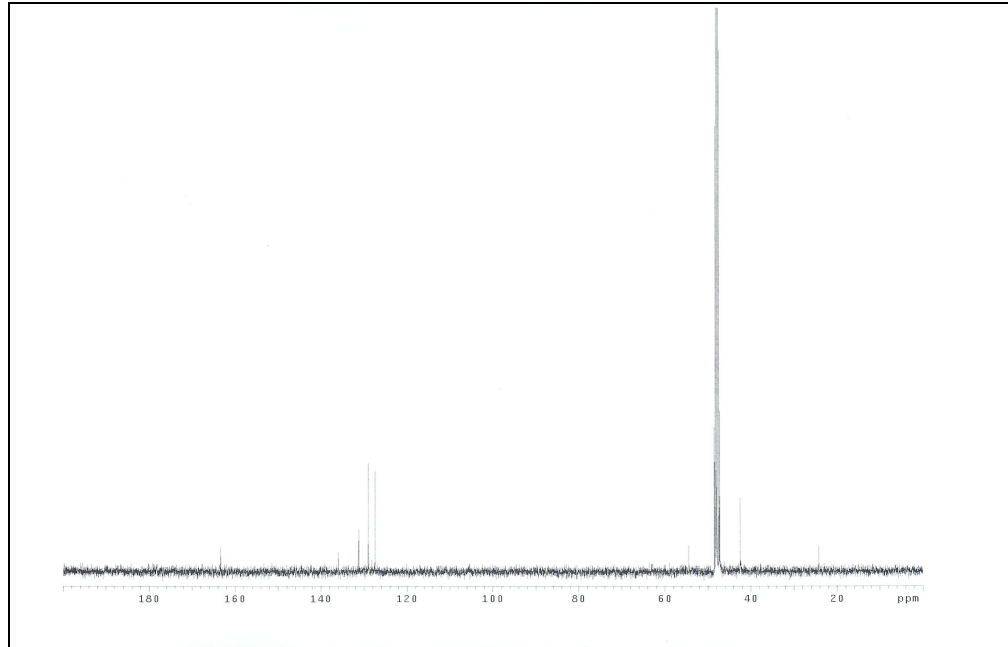
$m/z$ : 351.25 ( $\text{M}^+$ ), 352.26 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 178.12 ( $\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2$ ), 176.13 ( $\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2$ ).



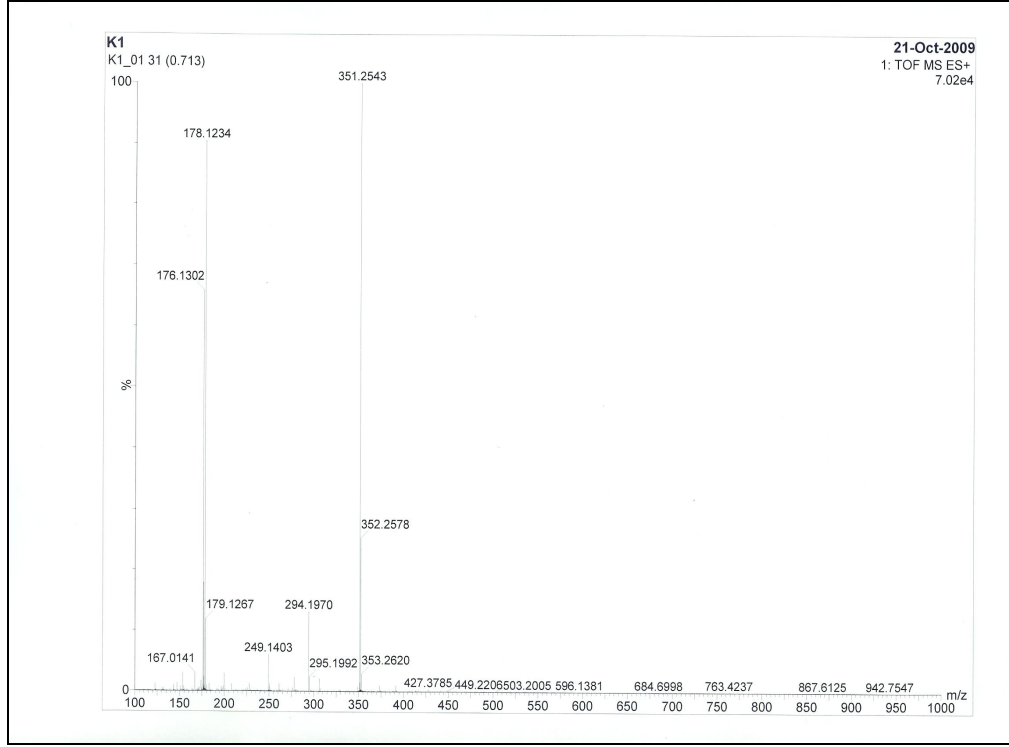
**Spektrum No 3 K1 Bileşığinin UV Spektrumu**



**Spektrum No 4 K1 Bileşığının  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**



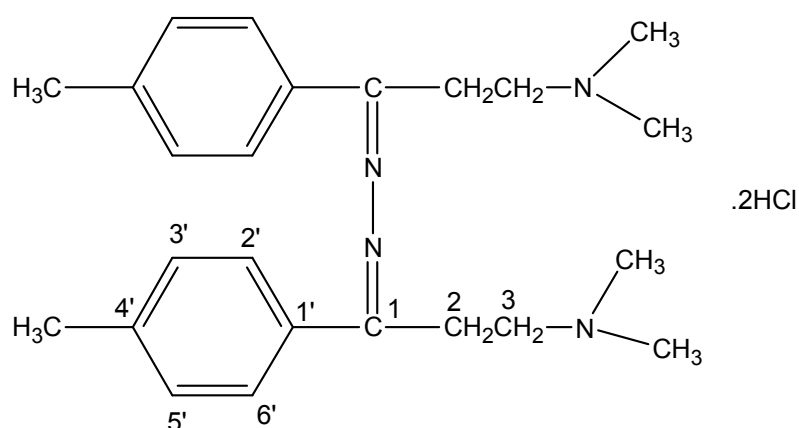
**Spektrum No 5 K1 Bileşığinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 6 K1 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.1.2 K2: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-metilfenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

K2m bileşiği (2 g, 0.009 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.22 g, 0.004 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 20 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.256 g, %13). Bileşiğin erime derecesi 199-201<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-metilfenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 7)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 314 (4.34) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 8)

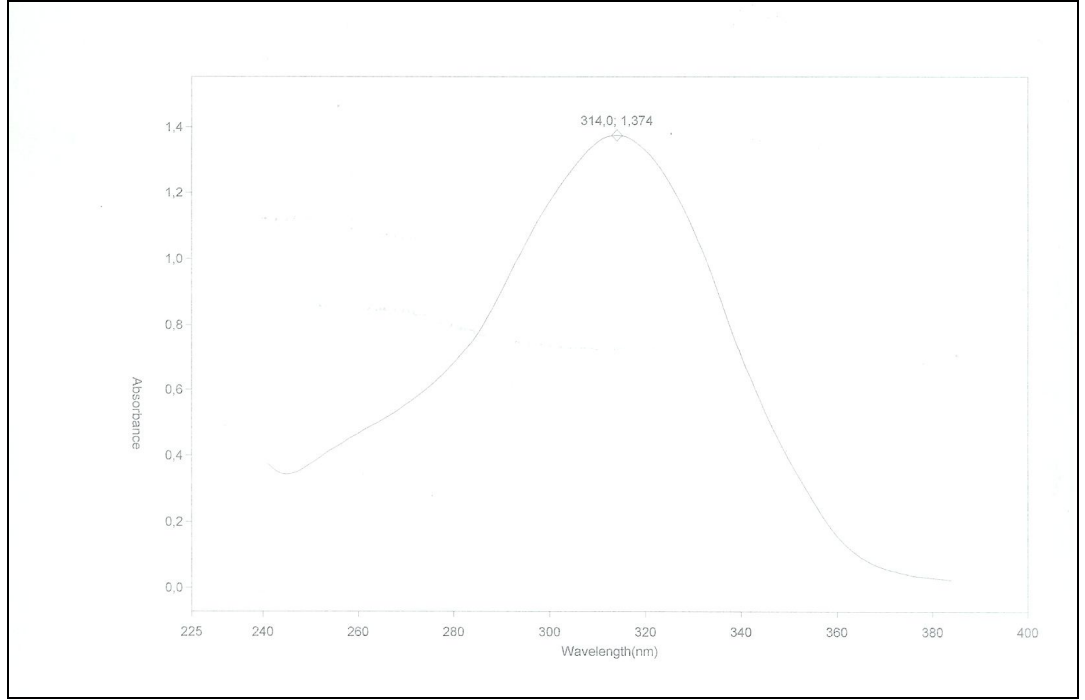
$\delta$  (ppm): 2.41 (s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.92 (s, 12H, 2N-CH<sub>3</sub>), 3.35 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.55 (m, 4H, C3-H<sub>2</sub>), 7.35 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.43 Hz), 7.93 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.43 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 9)

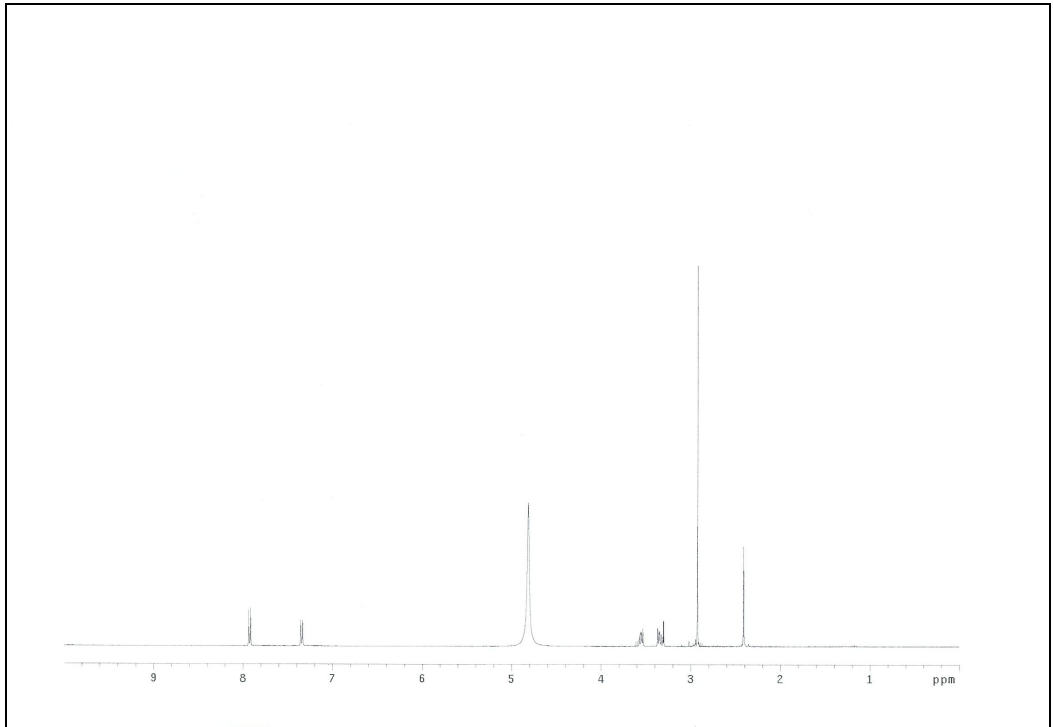
$\delta$  (ppm): 20.27 (Ar-CH<sub>3</sub>), 24.11 (C2), 42.42 (N-CH<sub>3</sub>), 54.60 (C3), 127.36 (C3', C5'), 129.60 (C2', C6'), 133.28 (C1'), 141.84 (C4'), 163.12 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 10)

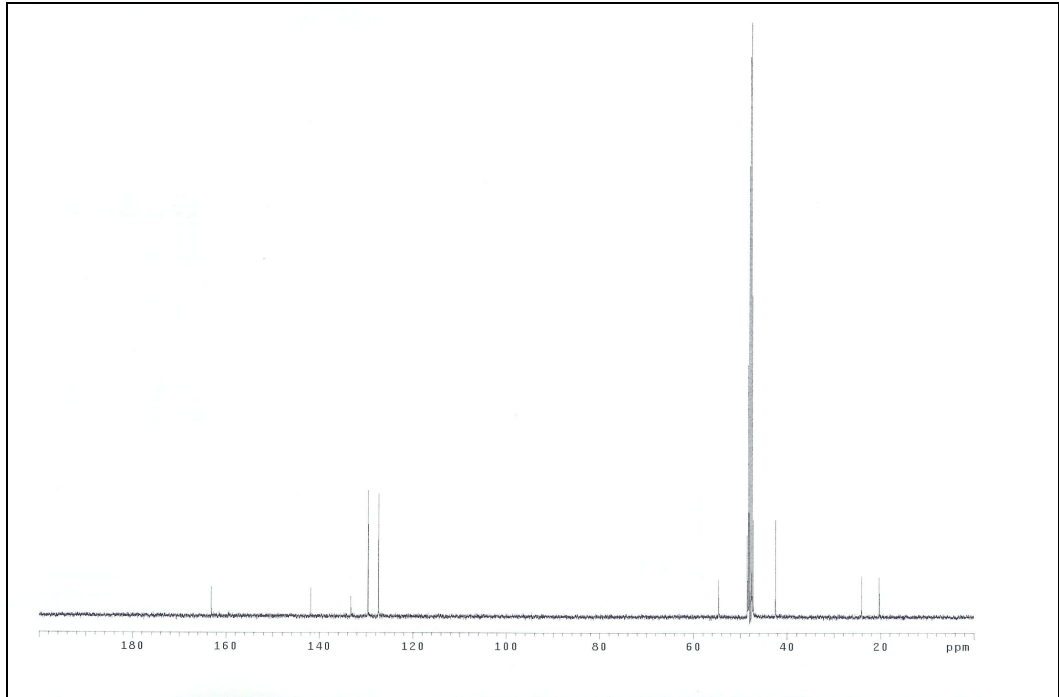
$m/z$ : M<sup>+</sup> (379.28), M<sup>+</sup>+H (380.29), M-C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub> (190.15).



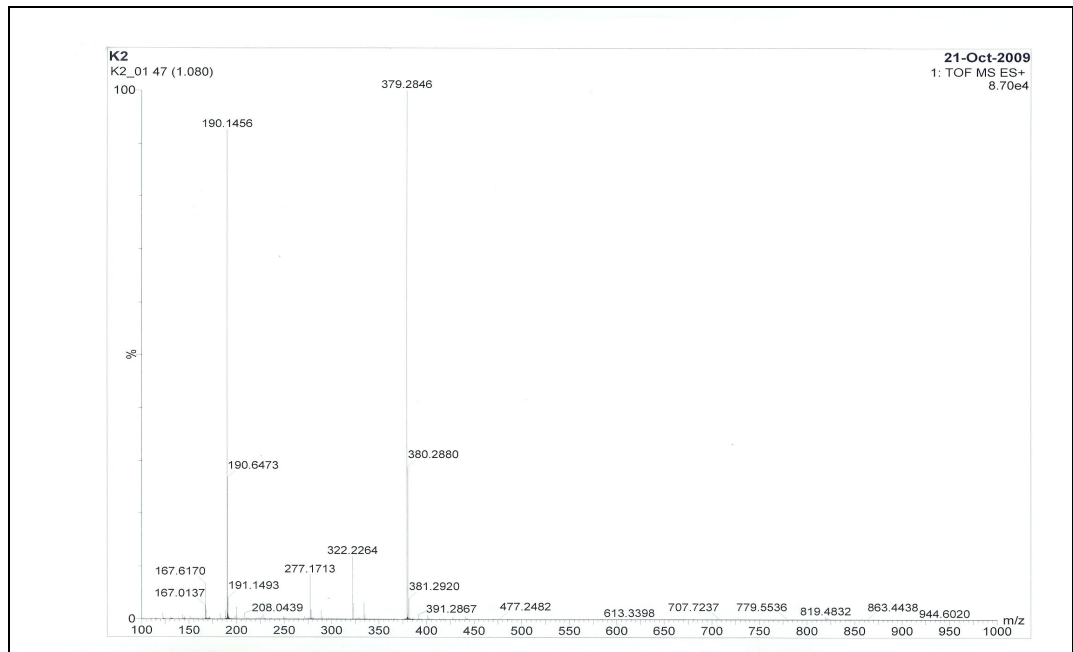
**Spektrum No 7 K2 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 8 K2 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



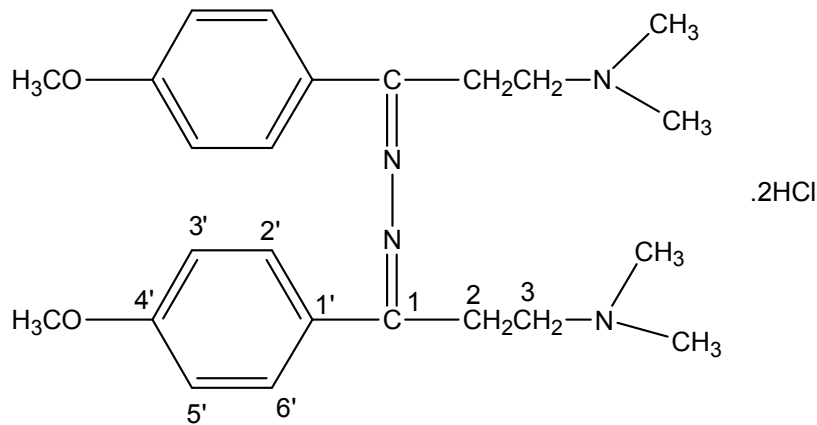
**Spektrum No 9 K2 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 10 K2 Bileşığinin TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.1.3 K3: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-metoksifenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

K3m bileşiği (2 g, 0.008 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.205 g, 0.004 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 20 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15°C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.656 g, %33). Bileşiğin erime derecesi 181-4°C'dir.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-metoksifenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 11)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 278 (4.49) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 12)

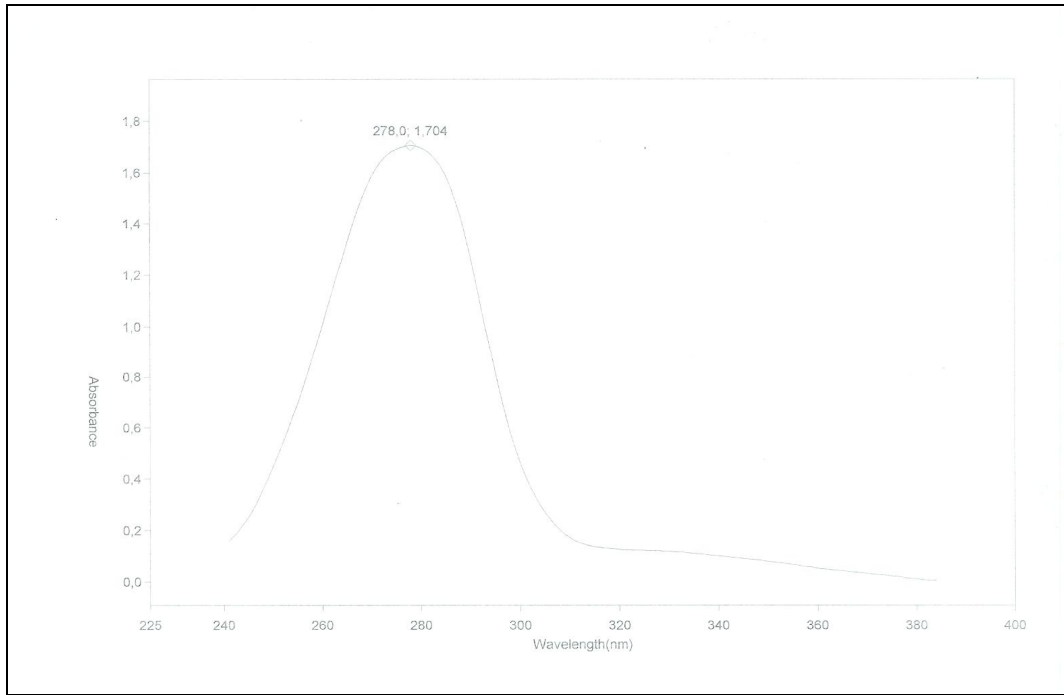
$\delta$  (ppm): 2.93 (s, 12H, 2N-CH<sub>3</sub>), 3.52-3.55 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.89 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.63 (m, 4H, C3-H<sub>2</sub>), 7.05 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 8.04 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 9.17 Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $\text{d}_4$ ) (Spektrum No 13)**

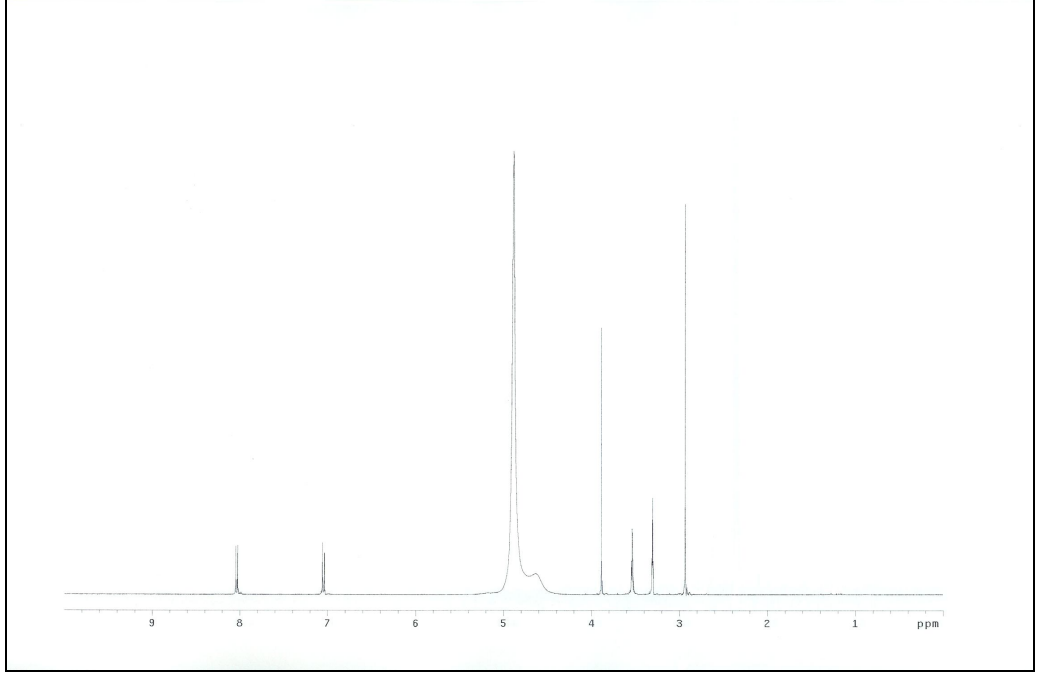
$\delta$  (ppm): 32.49 (C2), 42.76 (N-CH<sub>3</sub>), 53.46 (C3), 55.04 (Ar-CH<sub>3</sub>), 113.94 (C3', C5'), 128.88 (C1'), 130.60 (C2', C6'), 164.76 (C4'), 195.96 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 14)**

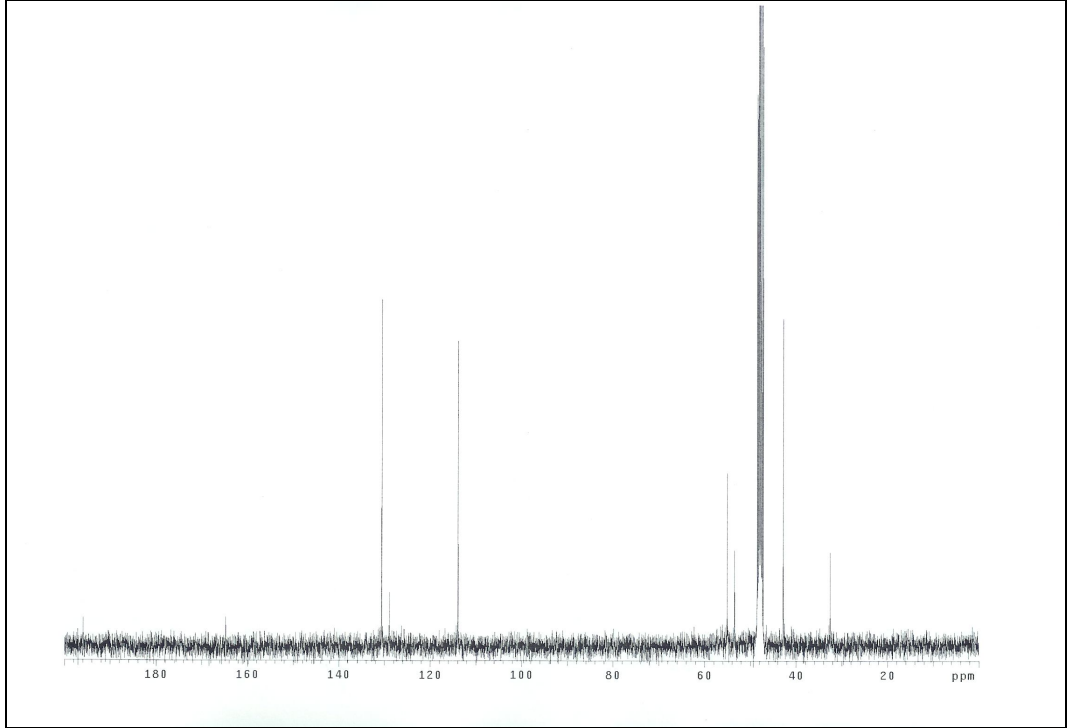
$m/z$ :  $\text{M}^+$  (411.27),  $\text{M}^+ + \text{H}$  (412.28),  $\text{M} - \text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  (354.22),  $\text{M} - \text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$  (206.14).



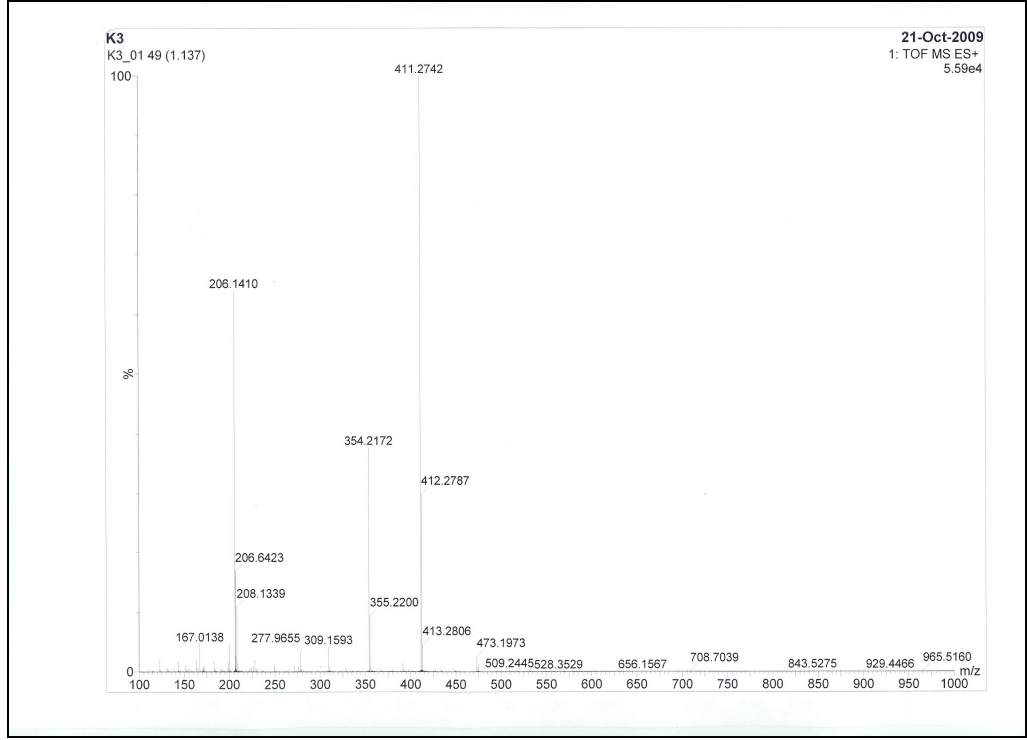
**Spektrum No 11 K3 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 12 K3 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



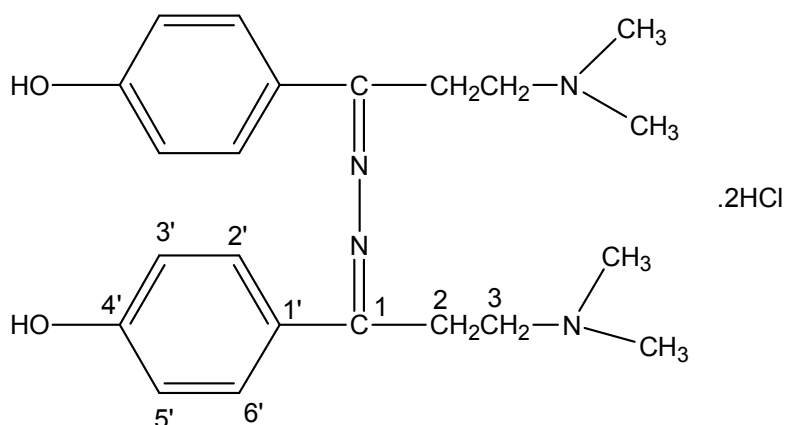
**Spektrum No 13 K3 Bileşığinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 14 K3 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.1.4 K4: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-hidroksifenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

K4m bileşiği (9.627 g, 0.04 mol) etanollü asetik asit (60 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözüldürülen hidrazin hidrat (0.989 g, 0.02 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (6.092 g, %67). Bileşiğin erime derecesi 188-90<sup>0</sup>C'dir (E.D. 185-6<sup>0</sup>C)<sup>60</sup>.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-hidroksifenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

### UV (Spektrum No 15)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 281 (4.41) nm.

### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 16)

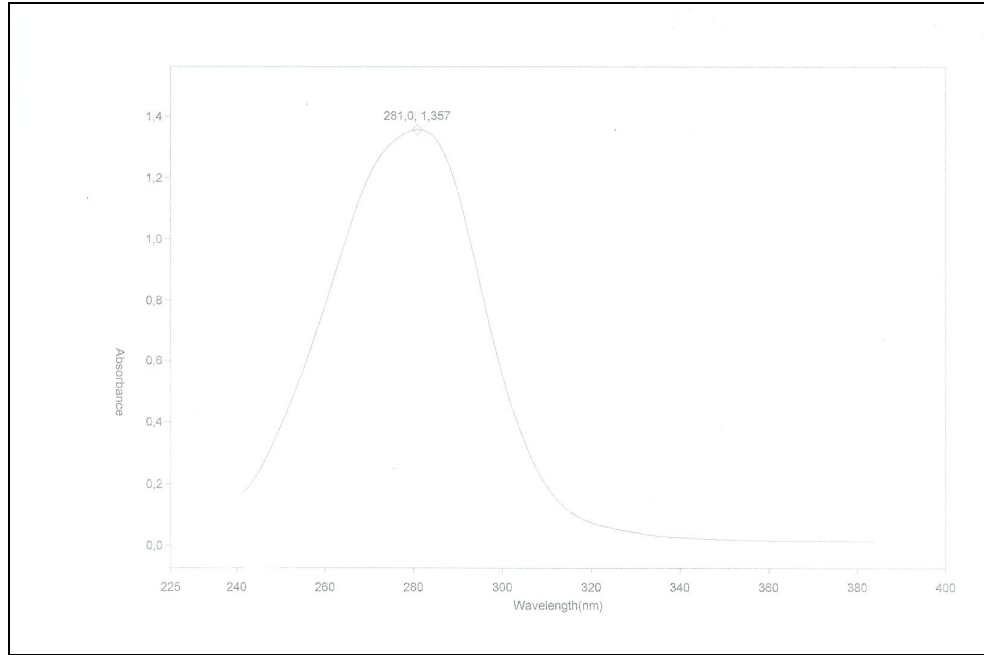
$\delta$  (ppm): 2.93 (s, 12H, 2N-CH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 6.88 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 7.95 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz).

### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 17)

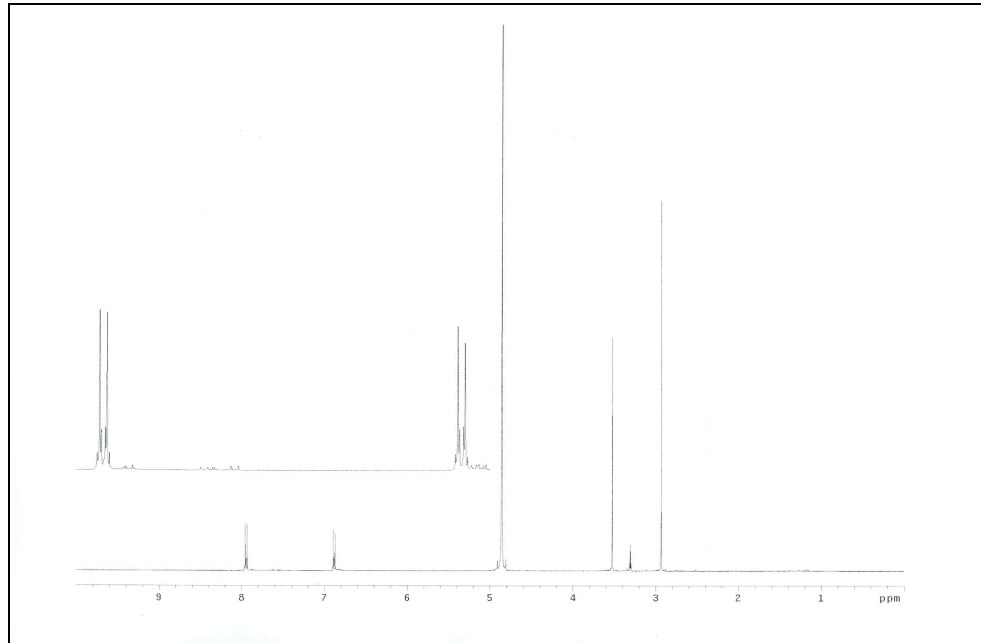
$\delta$  (ppm): 32.37 (C2), 42.76 (N-CH<sub>3</sub>), 53.52 (C3), 115.32 (C3', C5'), 127.83 (C1'), 130.85 (C2', C6'), 163.26 (C4'), 195.82 (C1).

### TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 18)

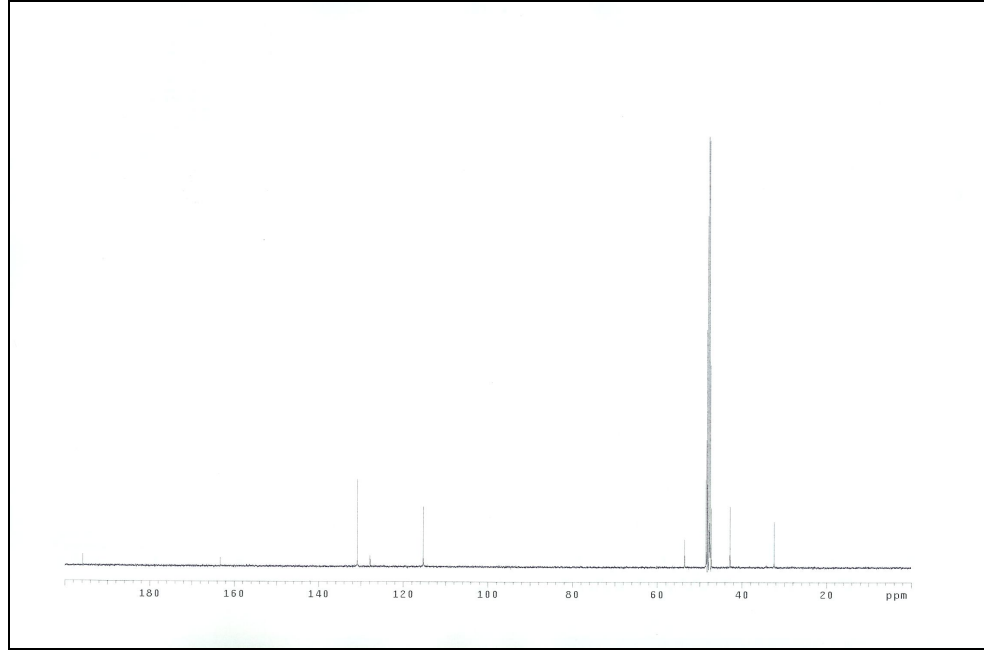
$m/z$ :  $M^+$  (383.24),  $M^+ + H$  (384.25),  $M - C_{18}H_{18}N_3$  (277.96),  $M - C_{14}H_{11}N_2$  (208.04),  $M - C_{12}H_{12}N_3$  (199.99),  $M - C_9H_{14}N_2O$  (167.01).



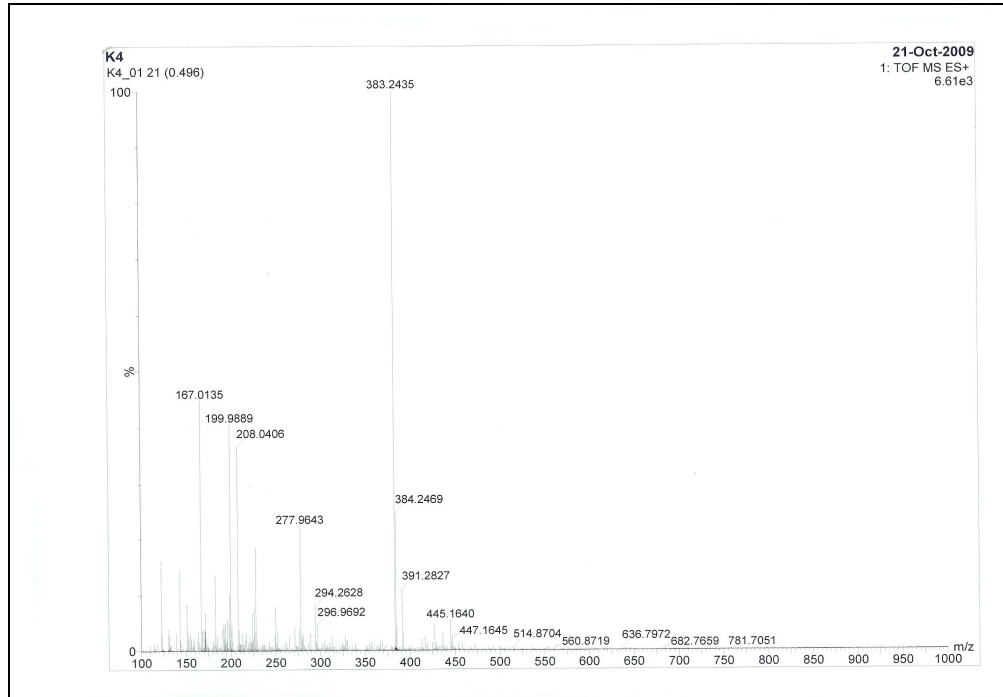
**Spektrum No 15 K4 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 16 K4 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



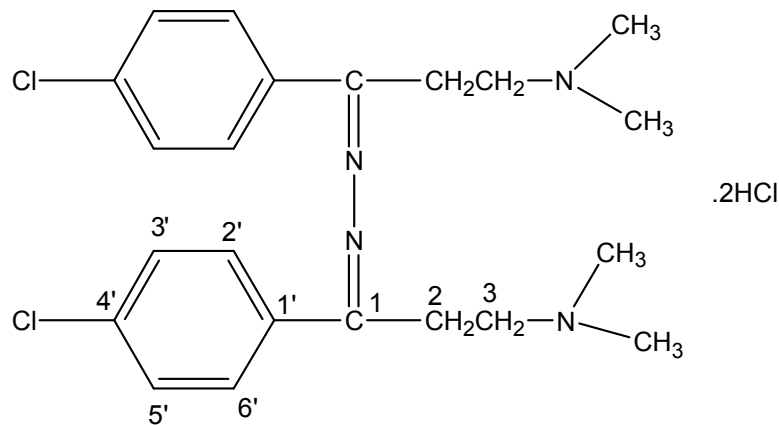
**Spektrum No 17 K4 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 18 K4 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.1.5 K5: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-klorofenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

K5m bileşiği (2 g, 0.008 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.202 g, 0.004 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 20 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.196 g, %10). Bileşiğin erime derecesi 183-8<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-klorofenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

**UV (Spektrum No 19)**

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 259 (4.26), 312 (4.43) nm.

**<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 20)**

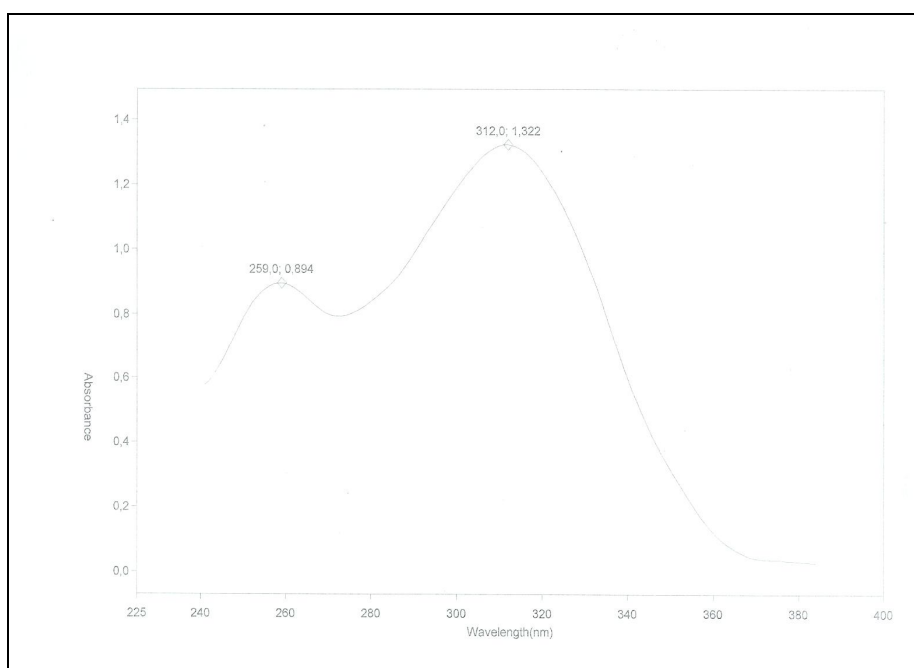
$\delta$ : 2.93 (s, 12H, 2N-CH<sub>3</sub>), 3.35 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.55 (m, 4H, C3-H<sub>2</sub>), 7.54 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 8.05 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $\text{d}_4$ ) (Spektrum No 21)**

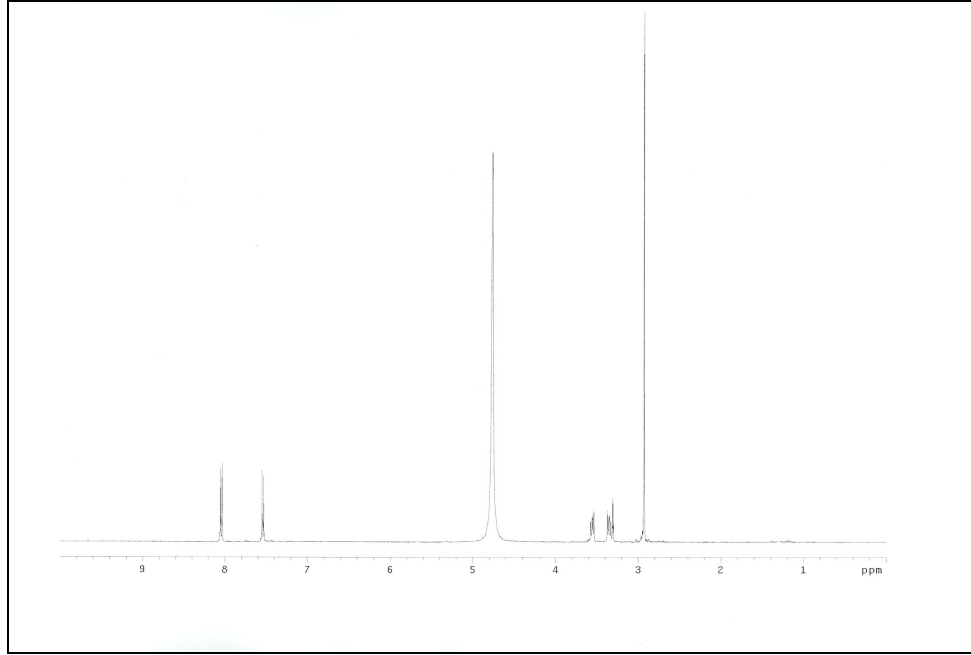
$\delta$ : 24.18 (C2), 42.40 (N-CH<sub>3</sub>), 54.20 (C3), 129.06 (C3', C5'), 129.10 (C2', C6'), 134.54 (C1'), 137.24 (C4'), 162.56 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 22)**

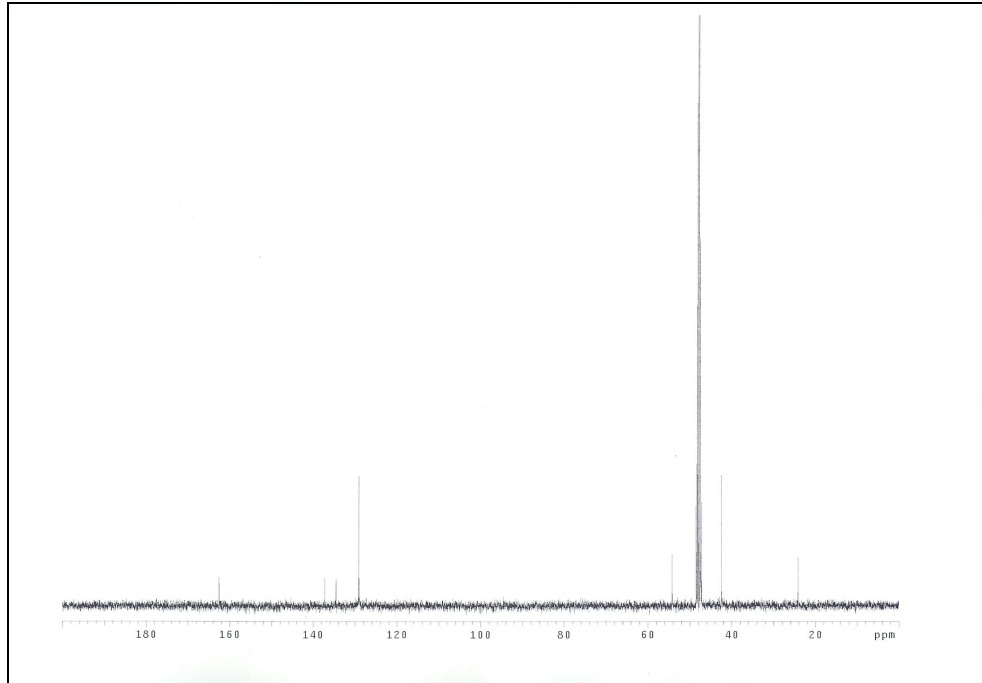
$m/z$ :  $\text{M}^+$  (419.18),  $\text{M}^+ + 2$  (421.17),  $\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_2$  (210.09),  $\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_2$  (211.09).



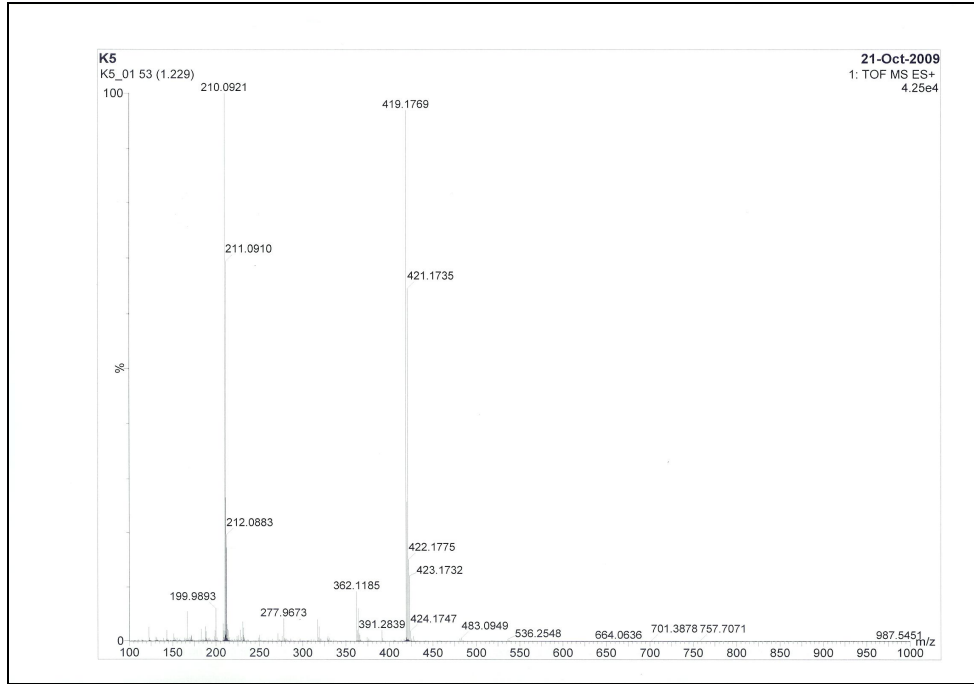
**Spektrum No 19 K5 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 20** K5 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



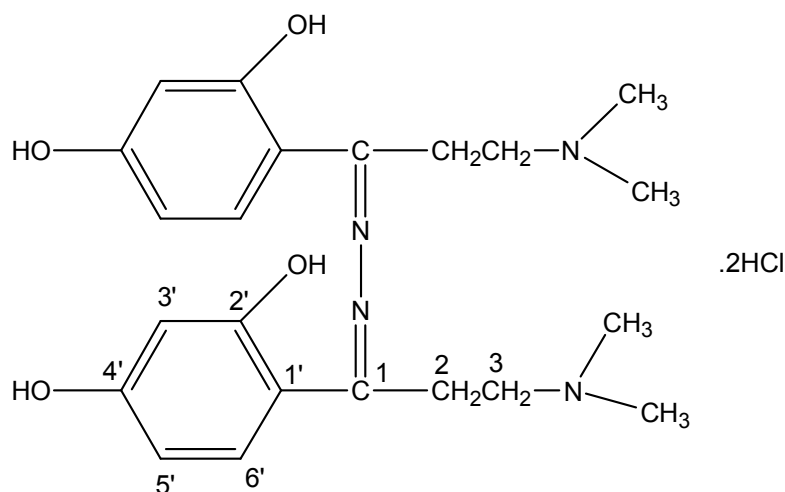
**Spektrum No 21** K5 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



**Spektrum No 22 K5 Bileşğinin TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.1.6 K6: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(2',4'-dihidroksifenil)propiliden)]hidrazin dihidroklorür

K6m bileşğı (0.7 g, 0.003 mol) etanollü asetik asit (5 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.071 g, 0.001 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Balon içeriğı süzöldü. Elde edilen katı madde metanol-eterden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15°C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzöldü ve desikatör içerisinde kurutuldu (0.177 g, %25). Bileşğın erime derecesi 196-9°C'dir.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(2',4'-dihidroksifenil)propiliden)]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 23)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 281 (4.31) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (DMSO) (Spektrum No 24)

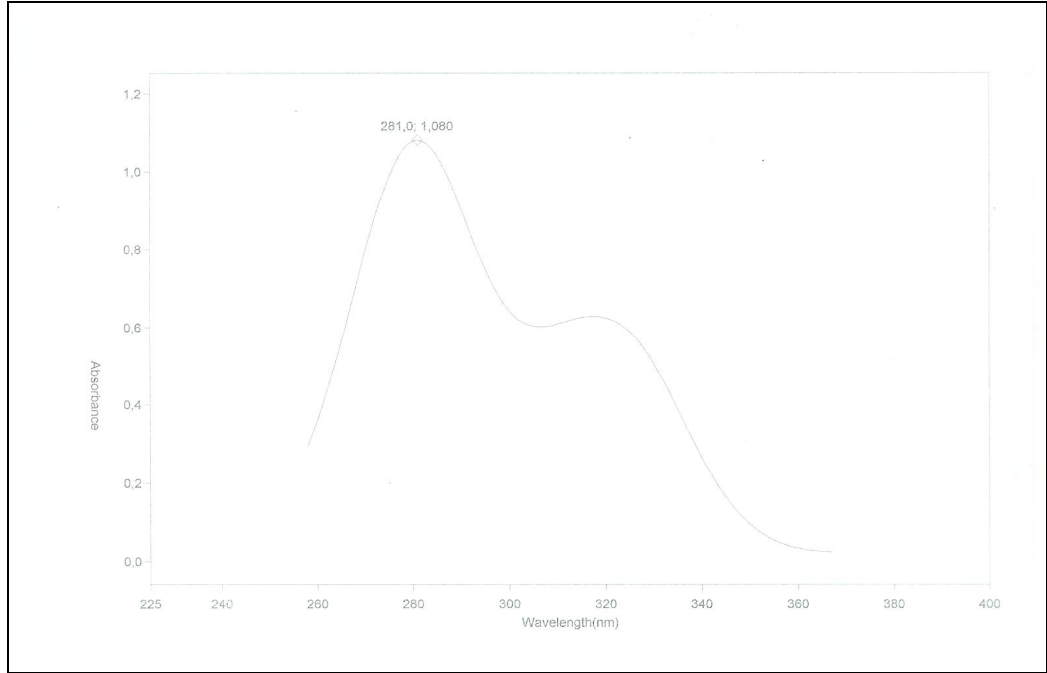
$\delta$  (ppm): 2.77 (s, 12H, 2N-CH<sub>3</sub>), 3.34 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.51 (m, 4H, C3-H<sub>2</sub>), 6.32 (d, 2H, C3'-H, J = 2.2 Hz), 6.42 (dd, 2H, C5'-H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.78 (d, 2H, C6'-H, J = 8.8 Hz), 10.45 (bs, 2H, 2HCl), 10.79 (s, 1H, Ar-OH), 12.02 (s, 1H, Ar-OH).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO) (Spektrum No 25)

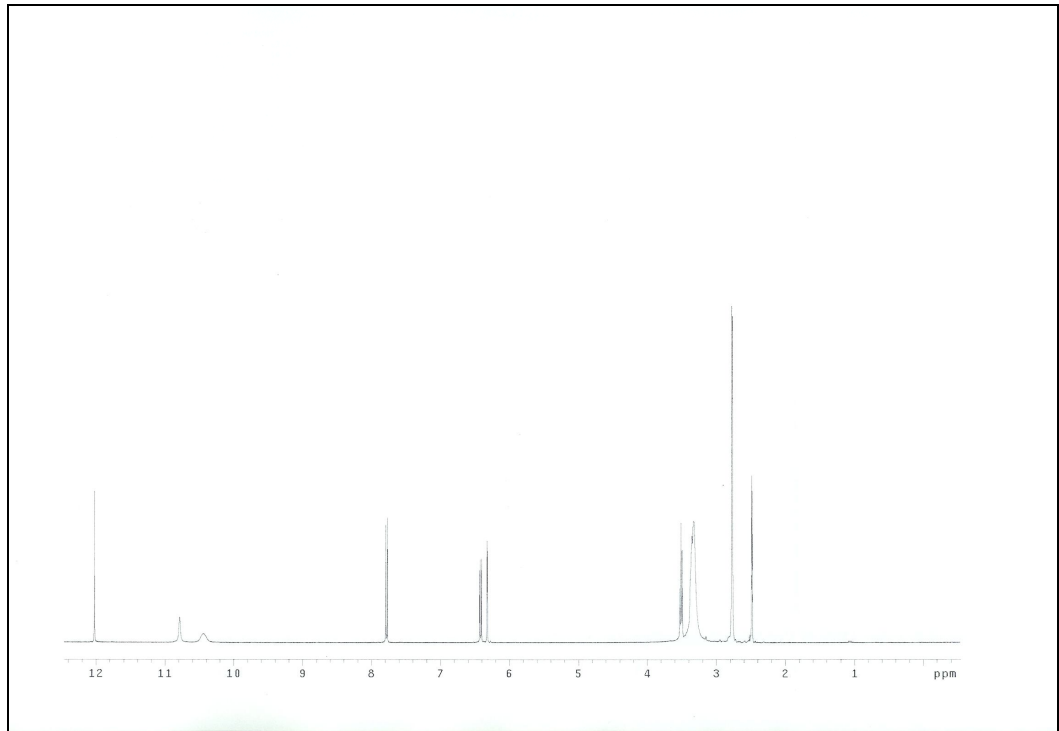
$\delta$  (ppm): 33.72 (C2), 39.79 (N-CH<sub>3</sub>), 42.93 (N-CH<sub>3</sub>), 52.40 (C3), 103.19 (C3'), 109.13 (C5'), 113.23 (C1'), 133.50 (C6'), 164.43 (C2'), 165.86 (C4'), 200.38 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 26)

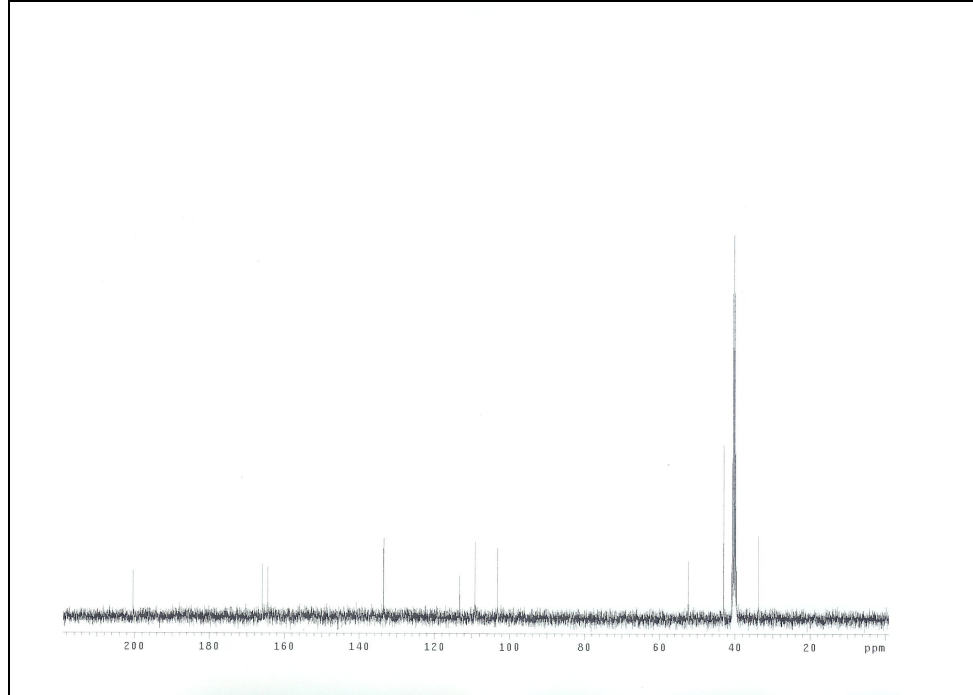
$m/z$ :  $M^+$  (415.23),  $M-C_{11}H_{17}N_2O_2$  (210.11),  $M-C_{11}H_{18}N_2O_2$  (211.12),  $M-C_9H_{16}N_3O_2$  (199.99).



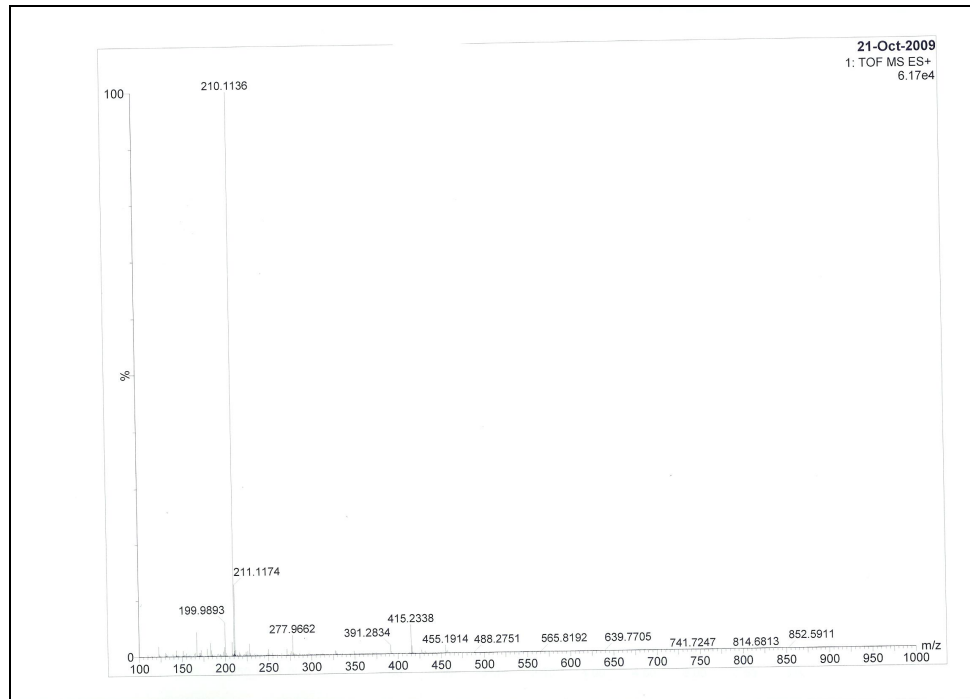
**Spektrum No 23 K6 Bileşğinin UV Spektrumu**



**Spektrum No 24 K6 Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



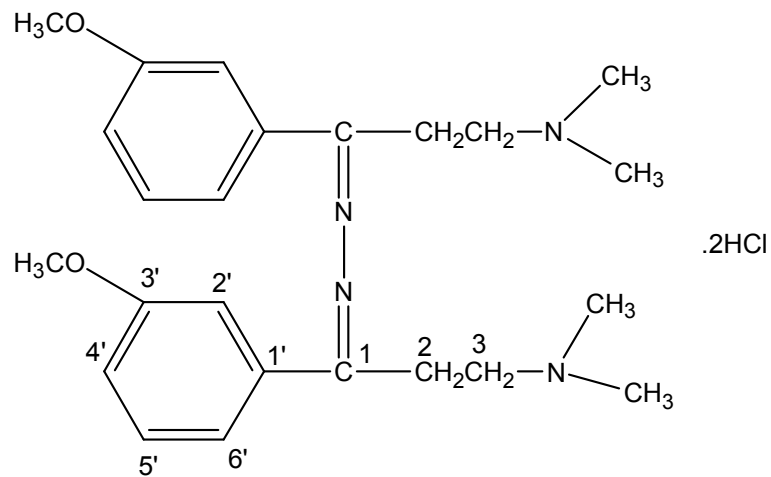
**Spektrum No 25 K6 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 26 K6 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.1.7 K7: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(3'-metoksifenil)propiliden)]hidrazin dihidroklorür

K7m bileşiği (2.5 g, 0.010 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.257 g, 0.005 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde metanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (1.131 g, %46). Bileşiğin erime derecesi 166-9<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(3'-metoksifenil)propiliden)]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 27)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 252 (4.08), 305 (4.19) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 28)

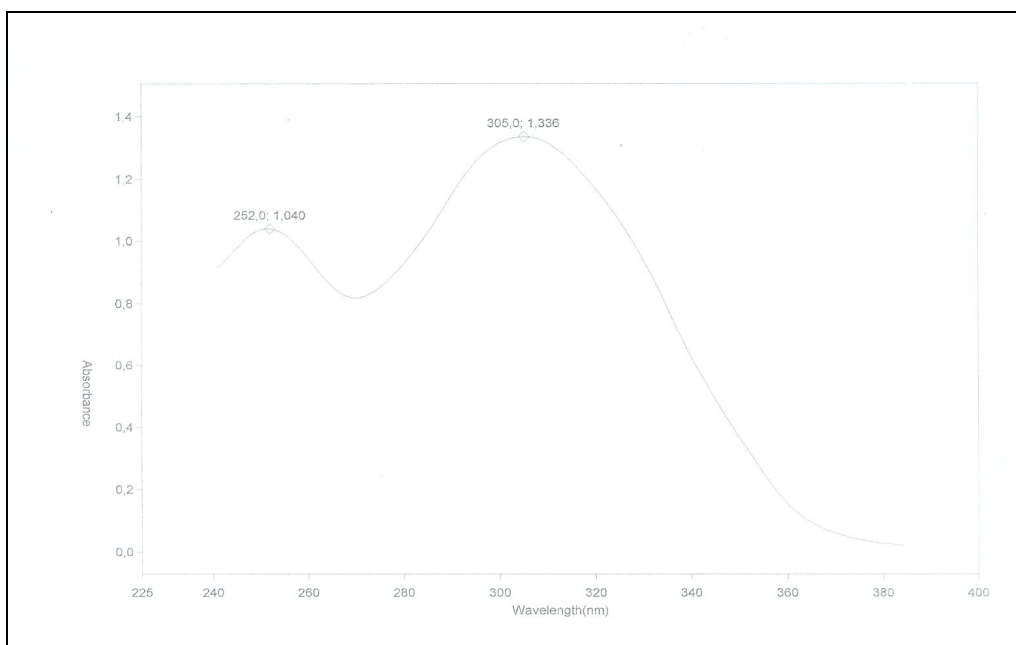
$\delta$  (ppm): 2.69 (s, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 2.94 (s, 12H, 2N-CH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.79 (s, 4H, C3-H<sub>2</sub>), 6.29 (d, 2H, C6'-H, J = 2.57 Hz), 6.42 (d, 2H, C2'-H, J = 2.2 Hz), 6.43 (d, 2H, C4'-H, J = 8.8 Hz), 7.74 (d, 2H, C5'-H, J = 8.8 Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 29)**

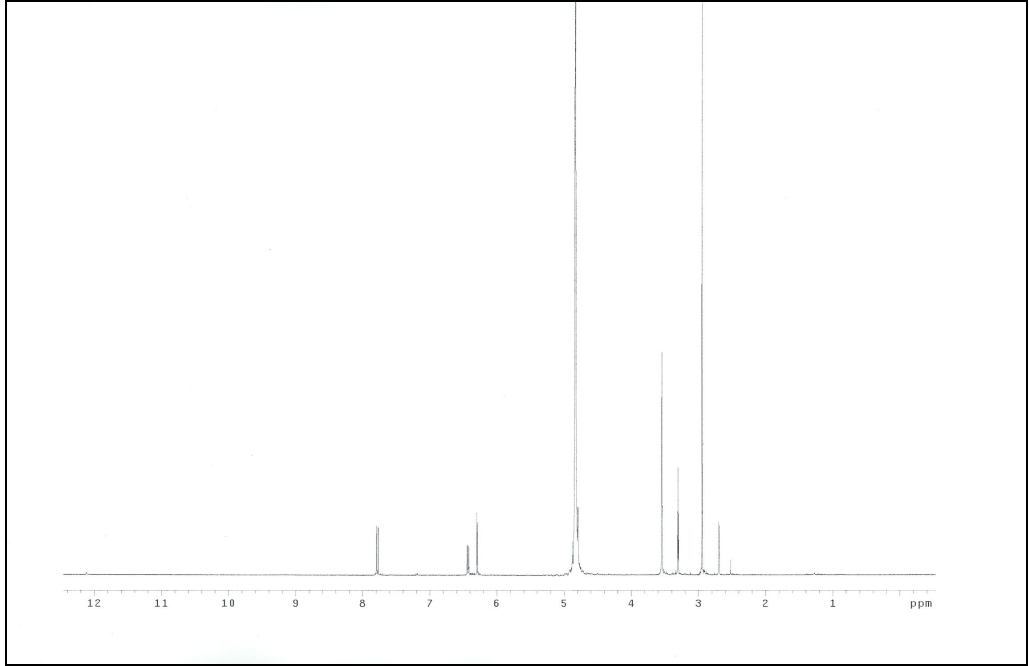
$\delta$  (ppm): 32.32 (C2), 42.79 (N-CH<sub>3</sub>), 48.06 (C3), 53.12 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 102.59 (C6'), 108.59 (C2'), 112.45 (C4'), 132.59 (C5'), 165.07 (C1'), 165.91 (C3'), 200.16 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 30)**

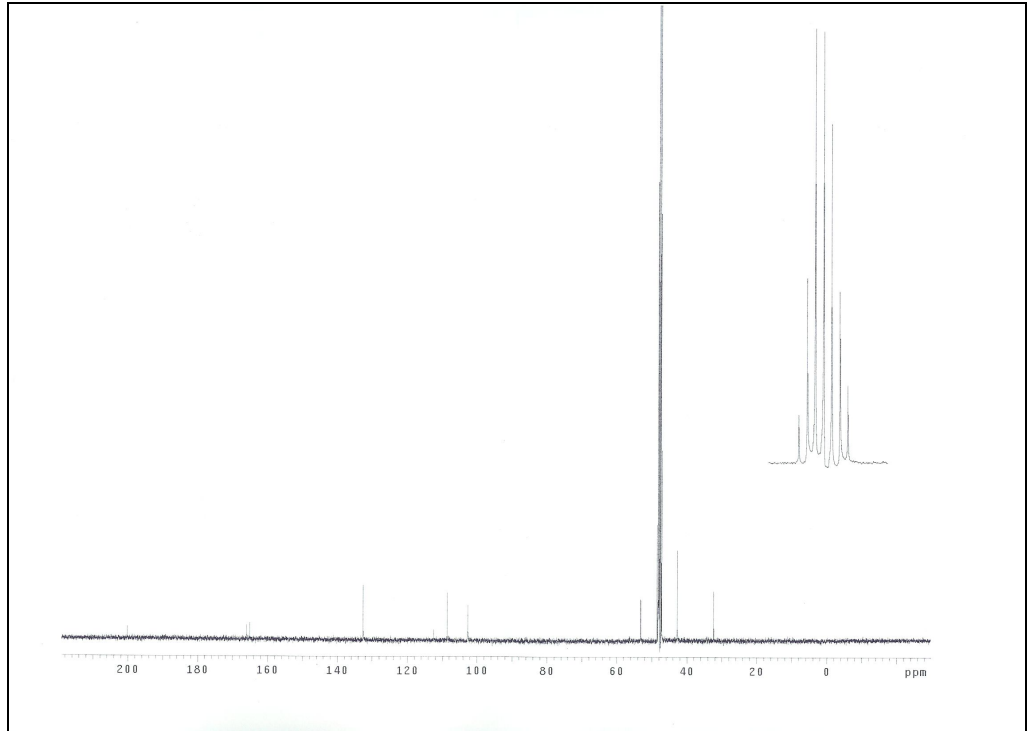
$m/z$ :  $\text{M}^+$  (411.27),  $\text{M}^+ + \text{H}$  (412.28),  $\text{M} - \text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  (209.14),  $\text{M} - \text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$  (208.13),  $\text{M} - \text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  (206.14).



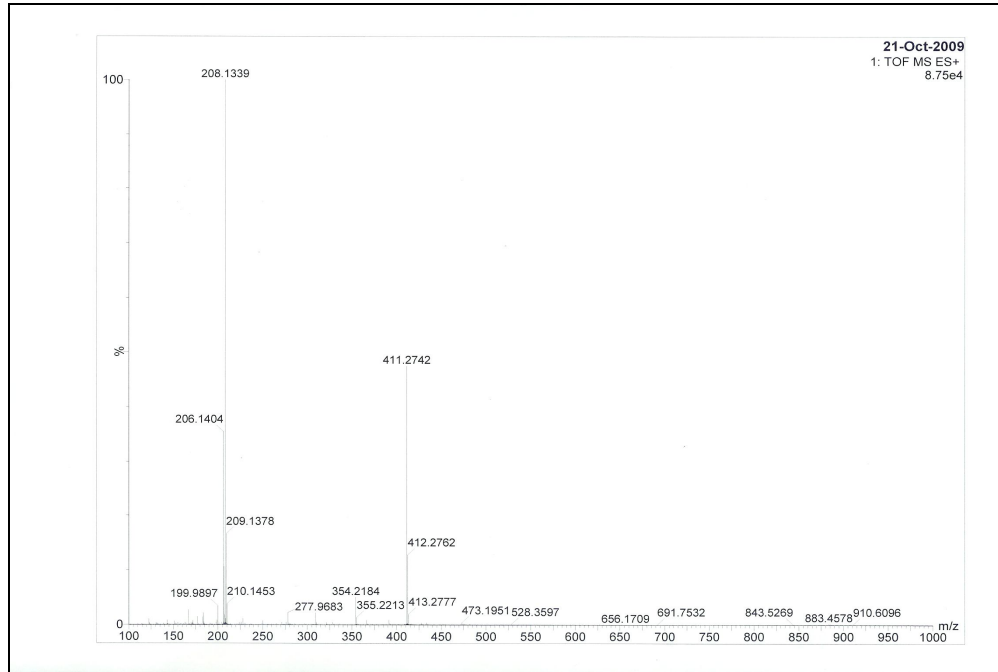
**Spektrum No 27 K7 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 28 K7 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**



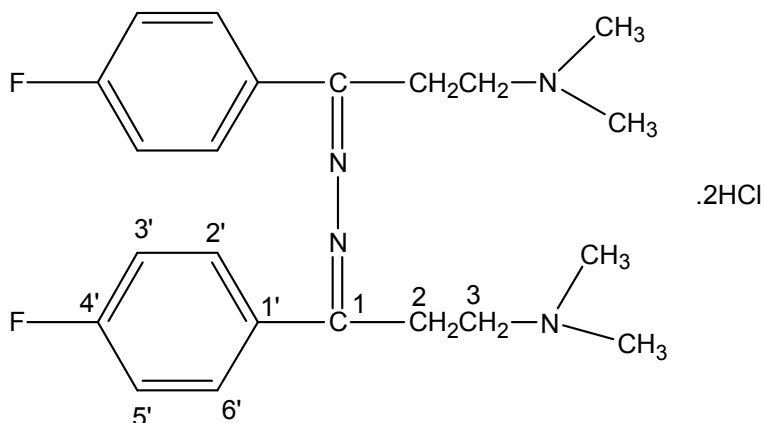
**Spektrum No 29 K7 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 30 K7 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.1.8 K8: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-florofenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

K8m bileşiği (3 g, 0.013 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.324 g, 0.006 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 21 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde metanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.380 g, %13). Bileşiğin erime derecesi 168-73<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-florofenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 31)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 248 (4.01), 305 (4.07) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 32)

$\delta$  (ppm): 2.94 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 2.95 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 3.34-3.38 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.53-3.60 (m, 4H, C3-H<sub>2</sub>), 7.26 (dd, 4H, C3'-H, C3'-F, C5'-H, C5'-F, J = 9.72 Hz), 8.12 (dd, 4H, C2'-H, C2'-F, C6'-H, C6'-F, J = 10.30 Hz).

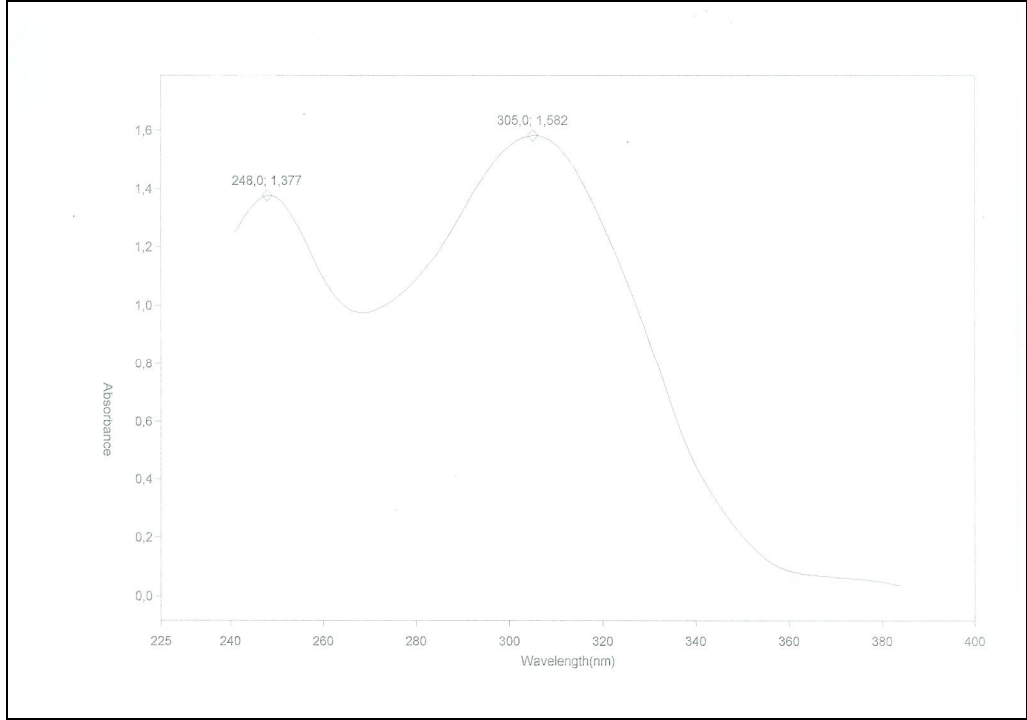
#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 33)

$\delta$  (ppm): 32.94 (C2), 42.74 (N-CH<sub>3</sub>), 53.22 (C3), 131.08 (C3', C5'), 131.18 (C2', C6'), 132.34 (C1'), 166.12 (C4'), 195.72 (C1).

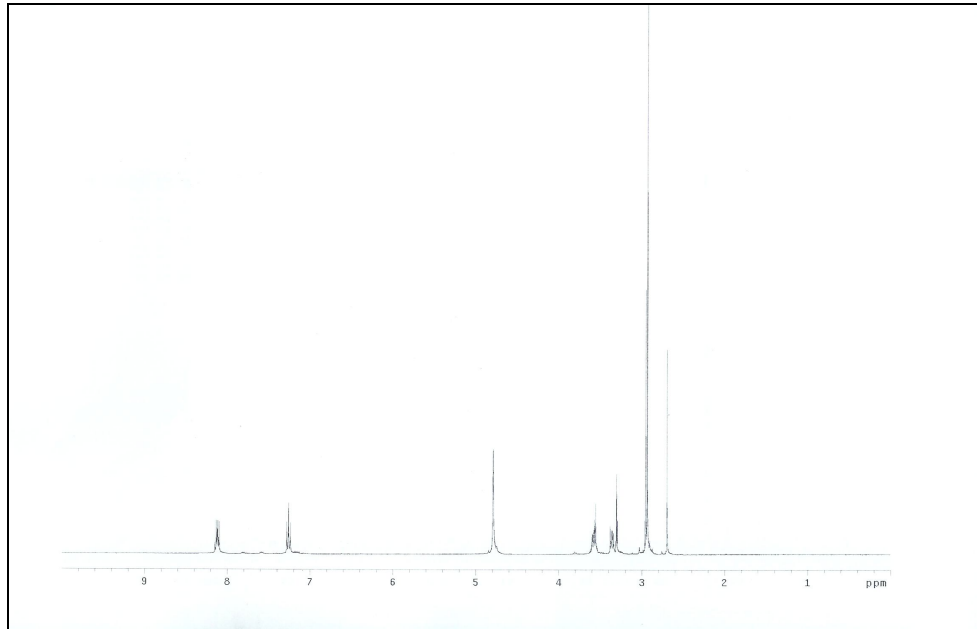
#### TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 34)

$m/z$ :  $M^+$  (387.24),  $M^+ + H$  (388.24),  $M - C_{11}H_{17}FN_2$  (197.12),  $M - C_{11}H_{16}FN_2$  (196.11),

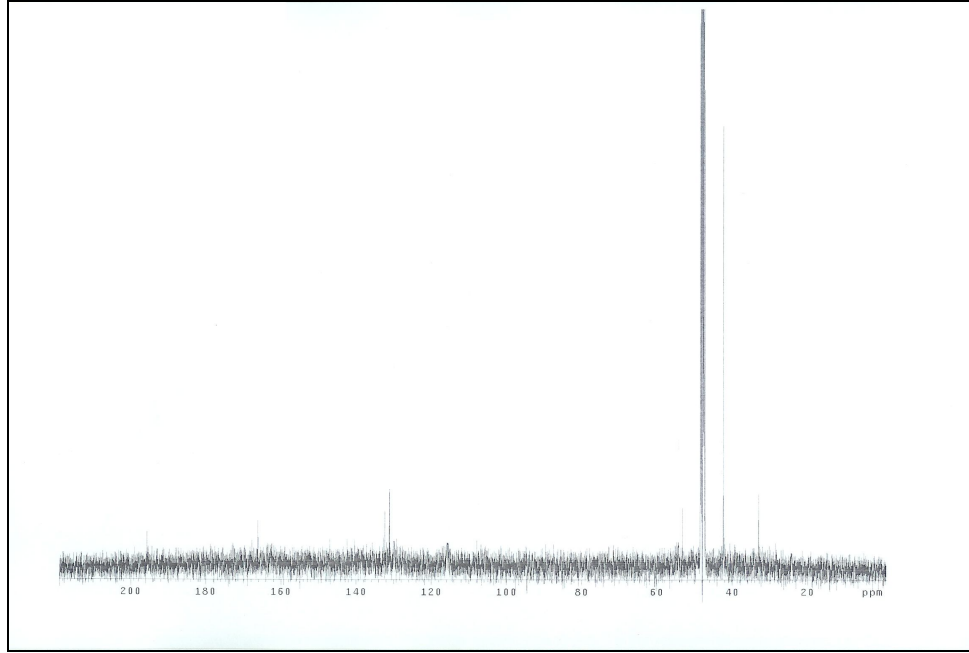
$M - C_{11}H_{14}FN_2$  (194.12).



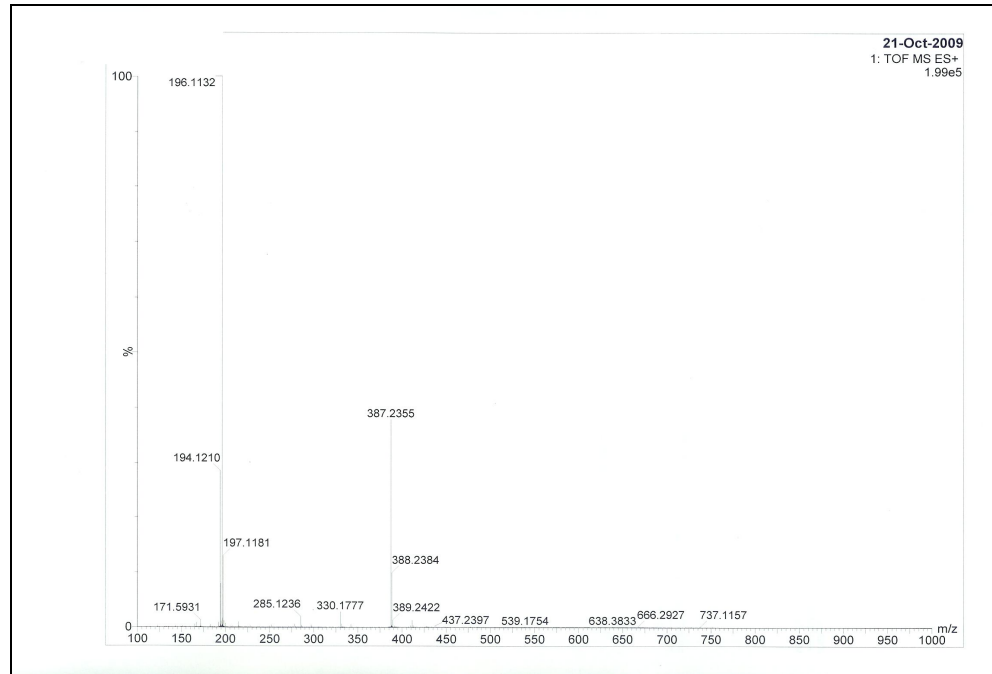
**Spektrum No 31 K8 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 32 K8 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



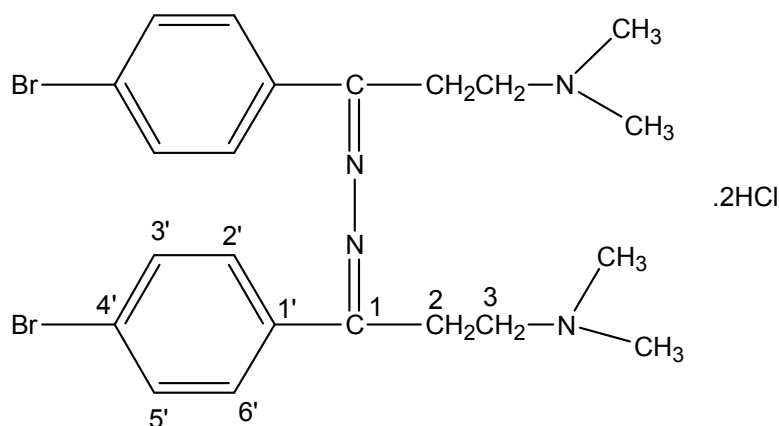
**Spektrum No 33** K8 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



**Spektrum No 34** K8 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu

#### 4.2.2.1.9 K9: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-bromofenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

K9m bileşiği (3 g, 0.010 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.257 g, 0.005 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 21 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15°C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (1.669 g, %56). Bileşiğin erime derecesi 189-91°C'dir.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(4'-bromofenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 35)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 258 (4.49) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (DMSO) (Spektrum No 36)

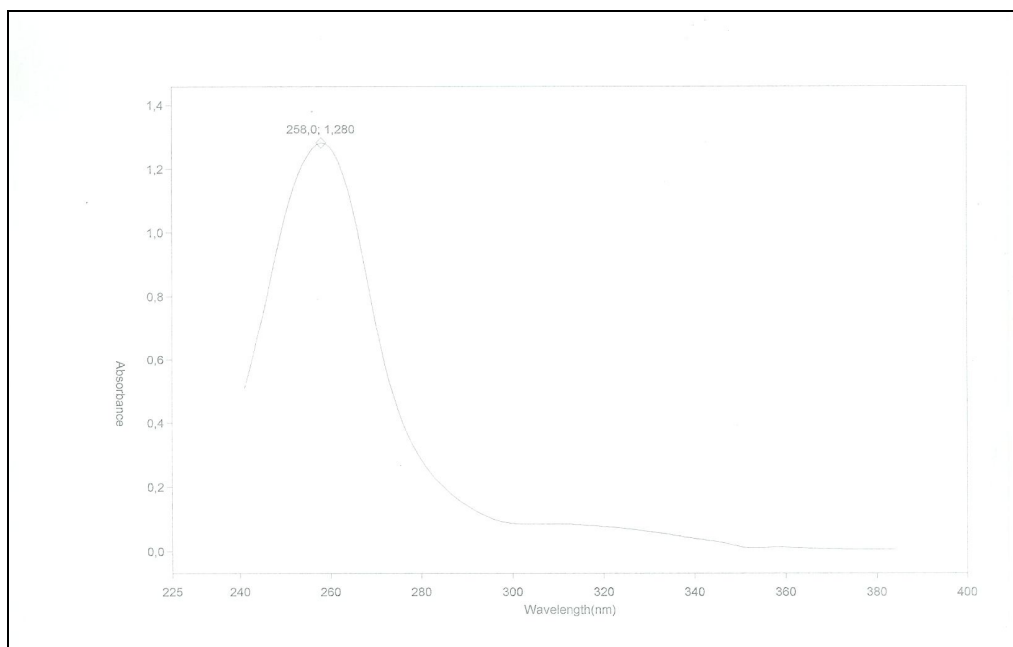
$\delta$  (ppm): 2.77 (s, 12H, 2N-CH<sub>3</sub>), 3.37 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.60 (m, 4H, C3-H<sub>2</sub>), 7.77 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.43 Hz), 7.93 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 10.70 (bs, 2H, 2HCl).

**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO) (Spektrum No 37)**

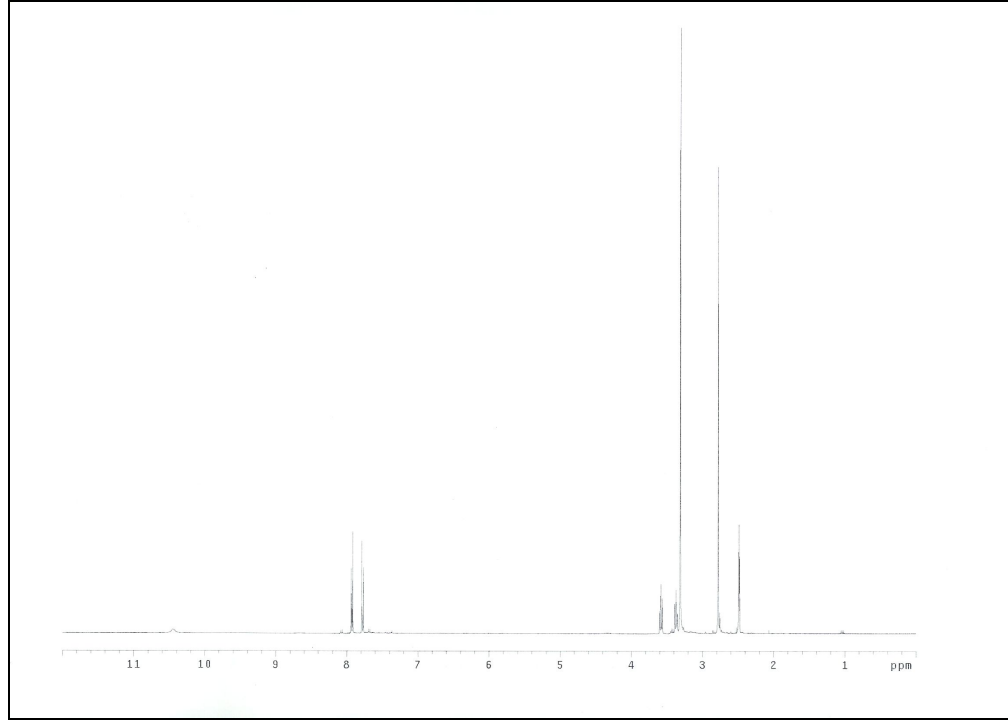
$\delta$  (ppm): 33.86 (C2), 42.91 (N-CH<sub>3</sub>), 52.33 (C3), 128.50 (C4'), 130.73 (C2', C6'), 132.58 (C3', C5'), 135.65 (C1'), 196.68 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 38)**

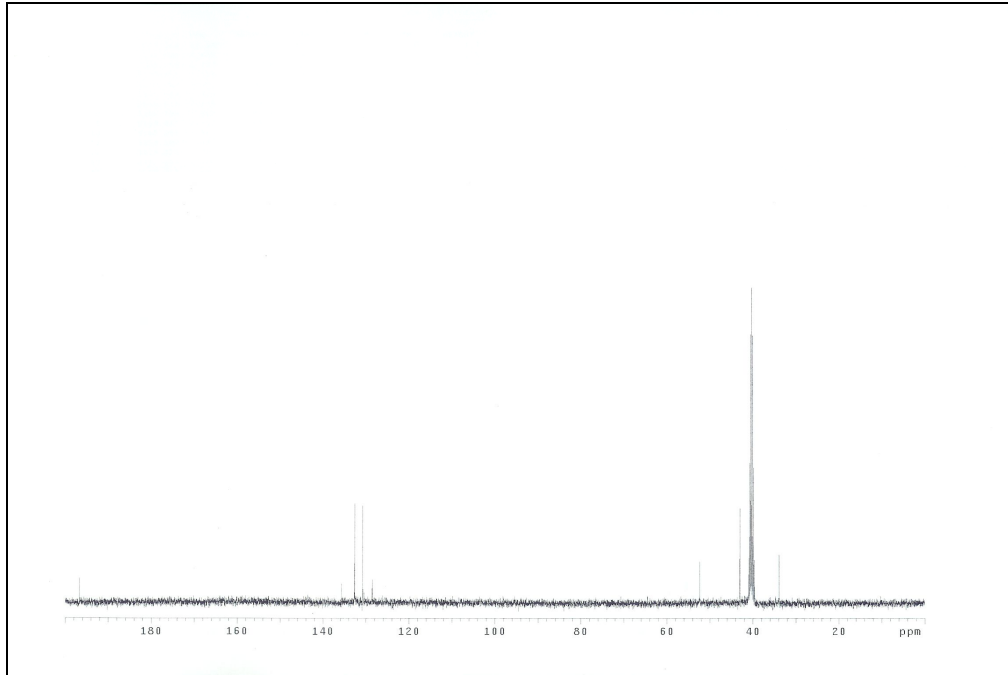
$m/z$ :  $\text{M}^+$  (507.08),  $\text{M}^{+2}$  (509.08),  $\text{M}^{+4}$  (511.07),  $\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_2$  (328.92),  $\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_2$  (258.03),  $\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_2$  (256.04),  $\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_4$  (182.99).



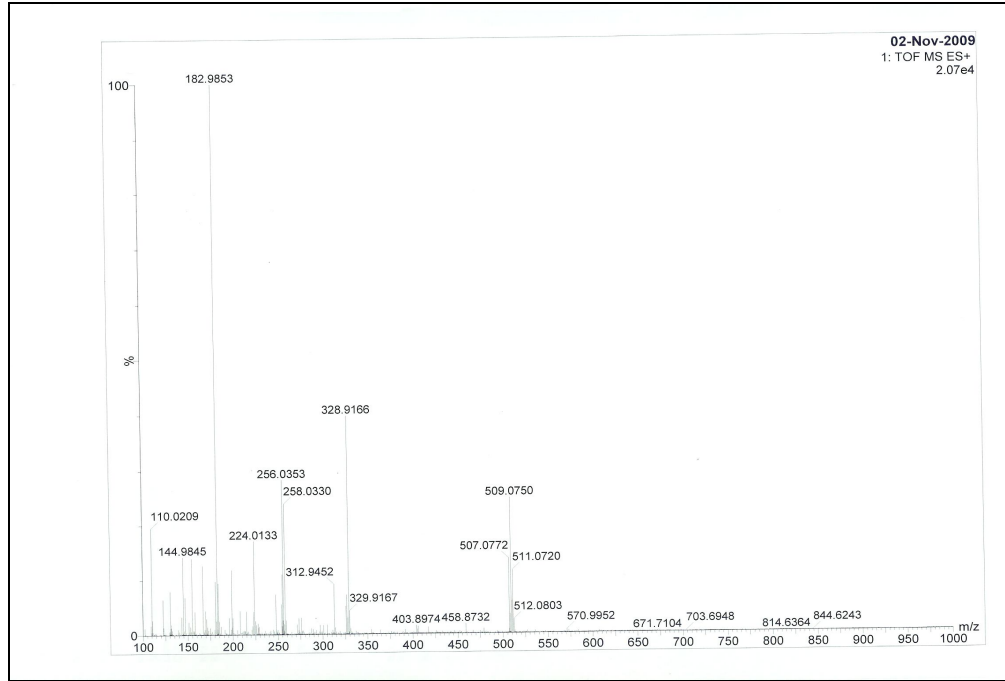
**Spektrum No 35 K9 Bileşğinin UV Spektrumu**



**Spektrum No 36** K9 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



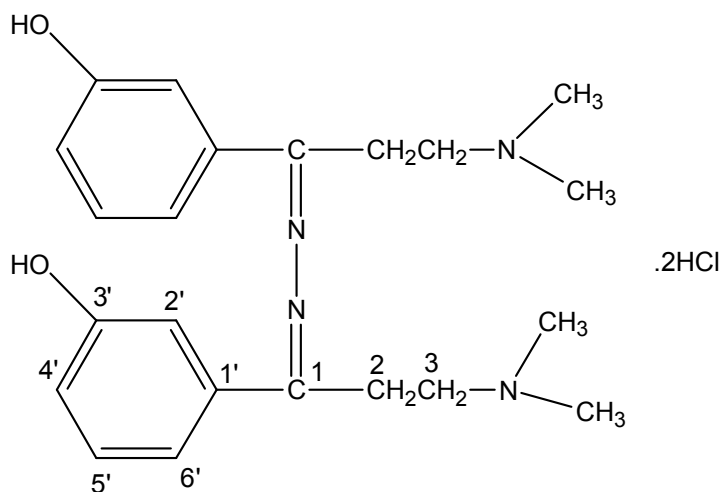
**Spektrum No 37** K9 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



**Spektrum No 38 K9 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.1.10 K10: N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(3'-hidroksifenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

3-Hidroksi türevi mono bileşiği (4 g, 0.017 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.436 g, 0.009 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 22 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde metanolden kristallendirildi. Kristal oluşumu gerçekleşinceye kadar çözelti alçak basınç altında yoğunlaştırıldı. Balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (2.422 g, %61). Bileşiğin erime derecesi 160-5<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[3-dimetilamino-1-(3'-hidroksifenil)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 39)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 253 (4.12), 311 (3.78) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 40)

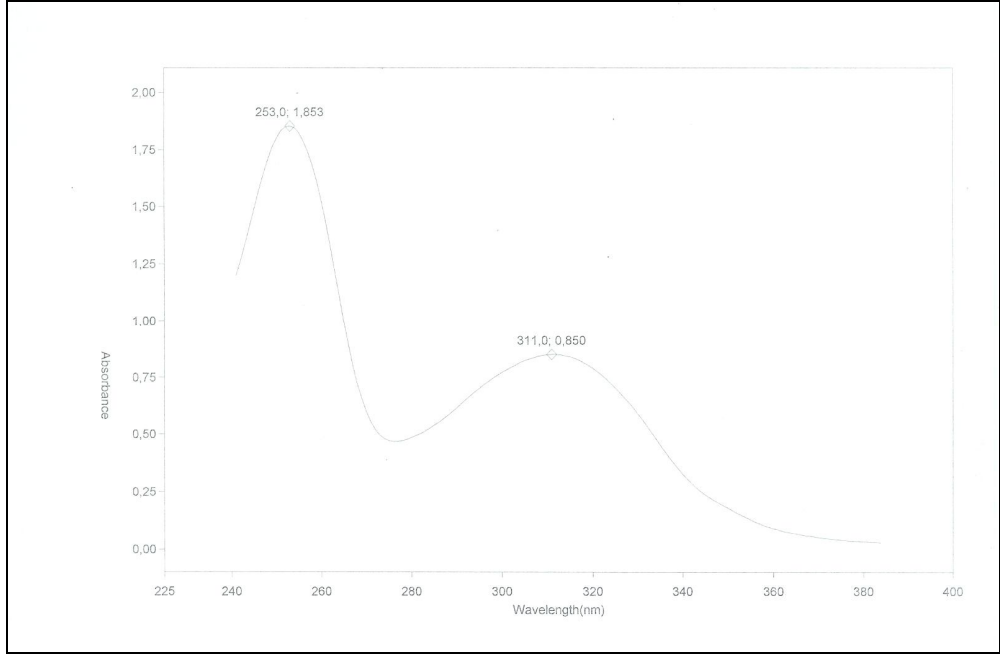
$\delta$  (ppm): 2.94 (s, 12H, 2N-CH<sub>3</sub>), 3.50-3.58 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 7.07 (dd, 2H, C6'-H, J = 8.62, 2.57 Hz), 7.34 (t, 2H, C5'-H, J = 7.70 Hz), 7.43 (t, 2H, C2'-H, J = 2.57 Hz), 7.52 (dd, 2H, C4'-H, J = 7.70, 1.1 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 41)

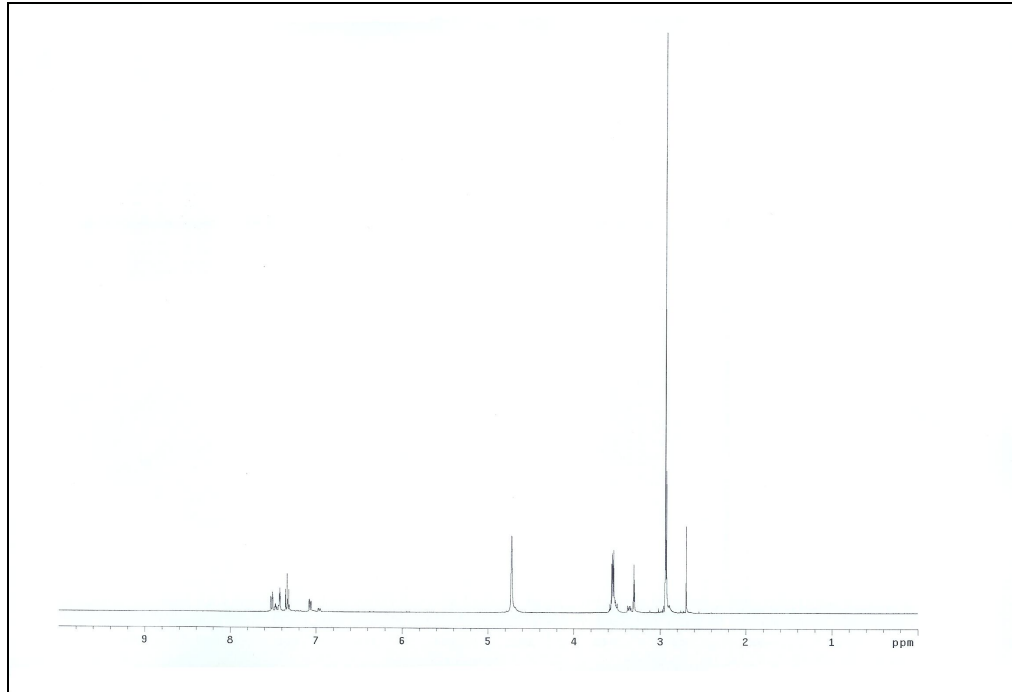
$\delta$  (ppm): 33.06 (C2), 42.74 (N-CH<sub>3</sub>), 53.33 (C3), 114.31 (C6'), 119.45 (C5'), 120.97 (C2'), 129.78 (C4'), 137.38 (C1'), 158.00 (C3'), 197.18 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 42)

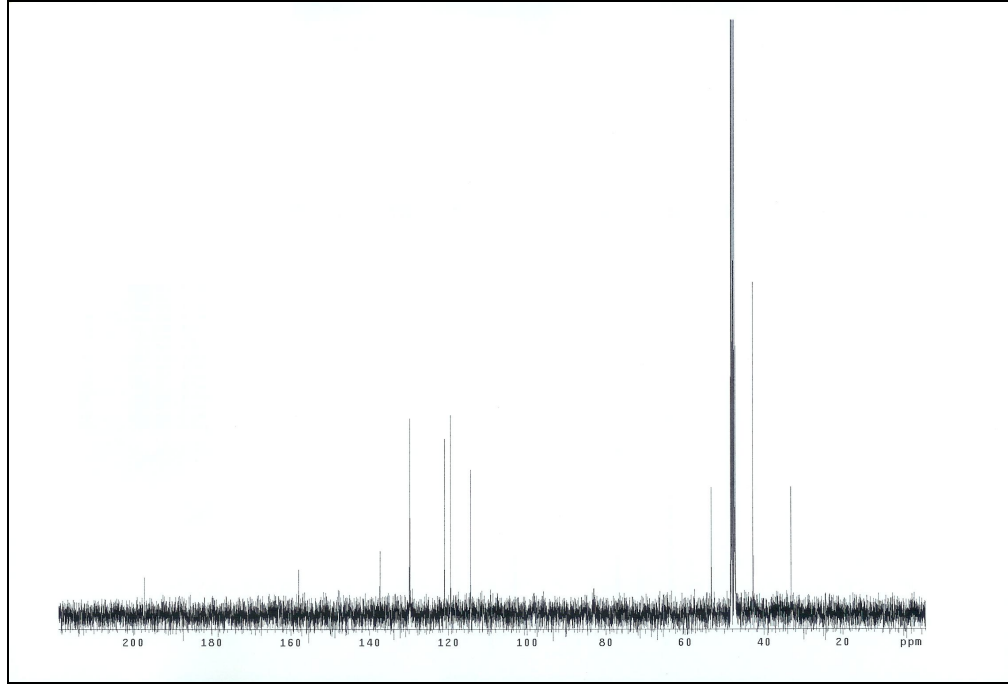
$m/z$ : M<sup>+</sup> (383.25), M<sup>+</sup>+H (384.25), M-C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O (194.11).



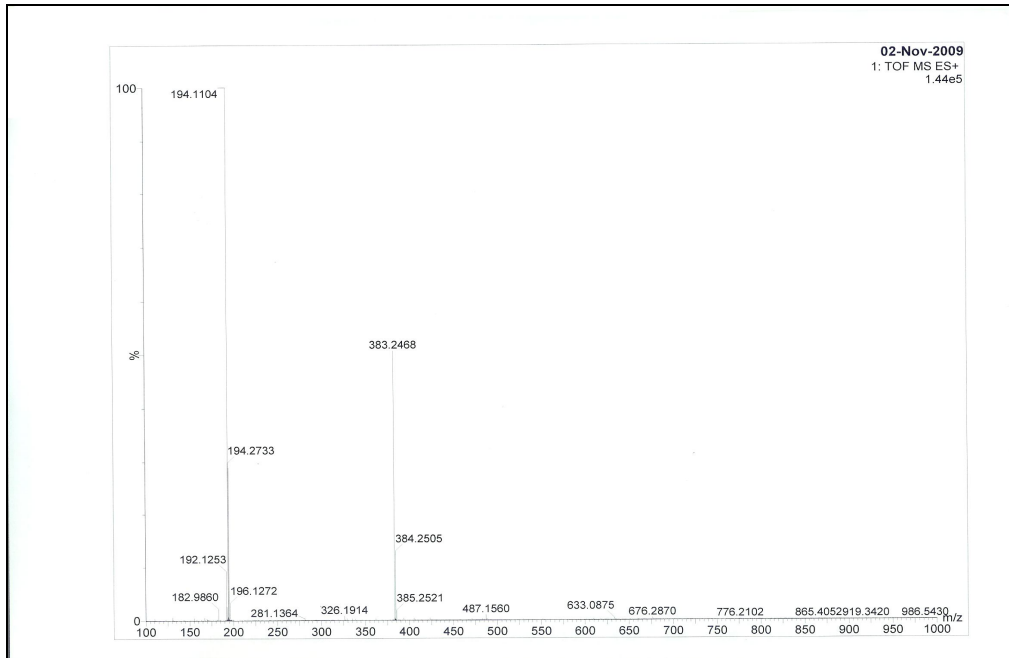
**Spektrum No 39 K10 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 40 K10 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 41 K10 Bileşığının <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 42 K10 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

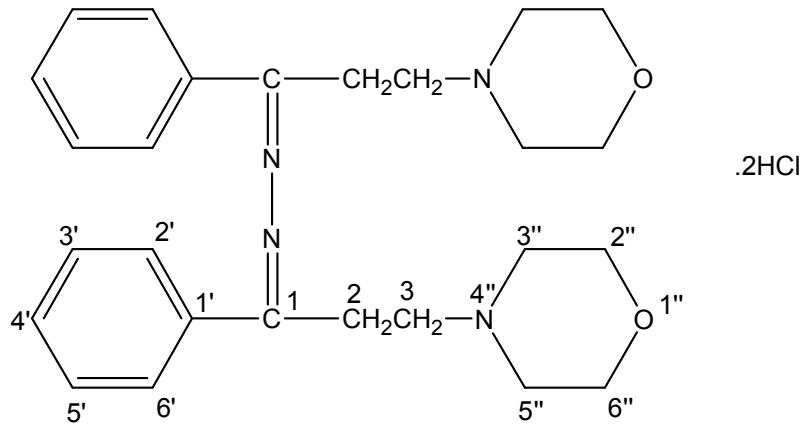
**Tablo 5.** K Serisi Azin Bileşiklerinin Deneysel Verileri

| Bileşik No | Kapalı Formül             | Aril (Ar)                       | Molekül Ağırlığı (M. A.) | Reaksiyon Süresi (Saat) | Kristalizasyon Çözücüsü | Verim (%) | Erime Derecesi (°C) | Literatürdeki Erime Dereceleri (°C), Literatür |
|------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|---------------------|------------------------------------------------|
| K1         | $C_{22}H_{32}Cl_2N_4$     | $C_6H_5$                        | 422.2                    | 24                      | Etanol                  | 40        | 171-5               | <sup>83</sup>                                  |
| K2         | $C_{24}H_{36}Cl_2N_4$     | 4-CH <sub>3</sub><br>$C_6H_4$   | 450.23                   | 20                      | Etanol                  | 13        | 199-201             |                                                |
| K3         | $C_{24}H_{36}Cl_2N_4O_2$  | 4-CH <sub>3</sub> O<br>$C_6H_4$ | 482.22                   | 20                      | Etanol                  | 33        | 181-4               |                                                |
| K4         | $C_{22}H_{32}Cl_2N_4O_2$  | 4-HO<br>$C_6H_4$                | 454.19                   | 24                      | Etanol                  | 67        | 188-90              | 185-6 <sup>60</sup>                            |
| K5         | $C_{22}H_{30}Cl_4N_4$     | 4-Cl<br>$C_6H_4$                | 490.12                   | 20                      | Etanol                  | 10        | 183-8               |                                                |
| K6         | $C_{22}H_{32}Cl_2N_4O_4$  | 2-HO<br>4-HO<br>$C_6H_3$        | 486.18                   | 24                      | Metanol/Eter            | 25        | 196-9               |                                                |
| K7         | $C_{24}H_{36}Cl_2N_4O_2$  | 3-CH <sub>3</sub> O<br>$C_6H_4$ | 482.22                   | 24                      | Metanol                 | 46        | 166-9               |                                                |
| K8         | $C_{22}H_{30}Cl_2F_2N_4$  | 4-F<br>$C_6H_4$                 | 458.18                   | 21                      | Metanol                 | 13        | 168-73              |                                                |
| K9         | $C_{22}H_{30}Br_2Cl_2N_4$ | 4-Br<br>$C_6H_4$                | 578.02                   | 21                      | Etanol                  | 56        | 189-91              |                                                |
| K10        | $C_{22}H_{32}Cl_2N_4O_2$  | 3-HO<br>$C_6H_4$                | 454.19                   | 22                      | Metanol                 | 61        | 160-5               |                                                |

#### 4.2.2.2 N Serisi Azin Bileşiklerinin Sentezi

##### 4.2.2.2.1 N1: N,N'-Bis[1-fenil-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

N1m bileşiği (8 g, 0.031 mol) etanollü asetik asit (50 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.783 g, 0.016 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde metanolden kristallendirildi. Süzüntüden de madde kazanıldı. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 2 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü, soğuk metanol ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu (1.908 g, %24). Bileşiğin erime derecesi 184-6<sup>0</sup>C'dir. (E.D. 173-5<sup>0</sup>C)<sup>60</sup>.



N,N'-Bis[1-fenil-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 43)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 302 (4.32) nm.

**<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 44)**

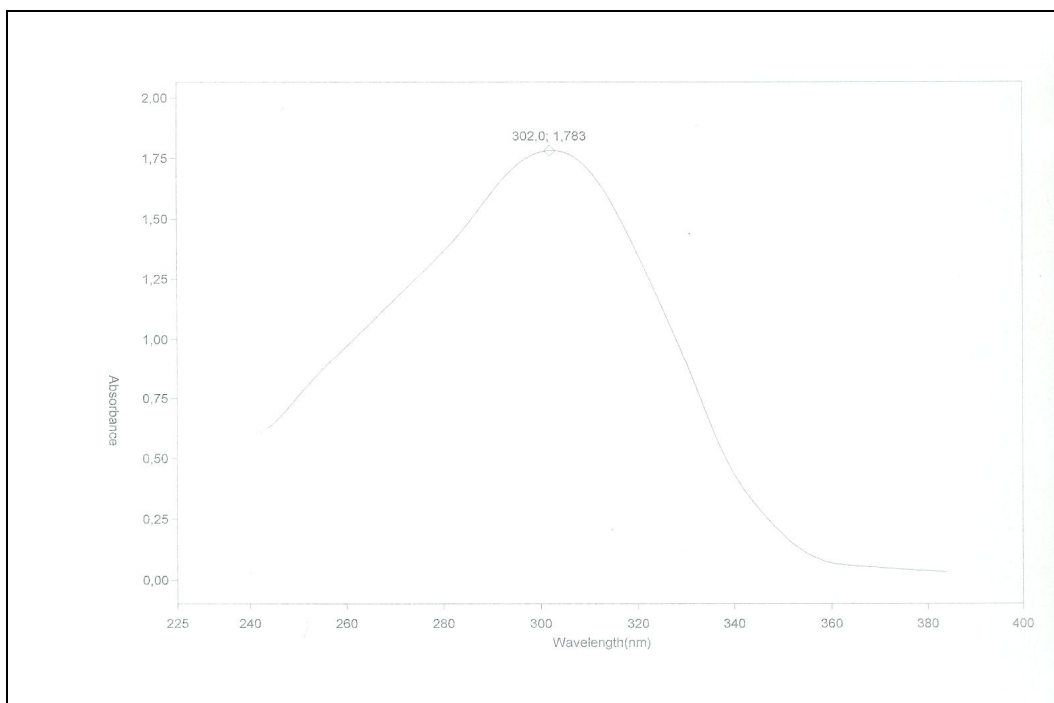
$\delta$  (ppm): 3.00-3.50 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 3.60-3.66 (m, 8H, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.82-3.99 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 7.51-7.56 (m, 6H, C2'-H, C4'-H, C6'-H), 8.05-8.08 (m, 4H, C3'-H, C5'-H).

**<sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 45)**

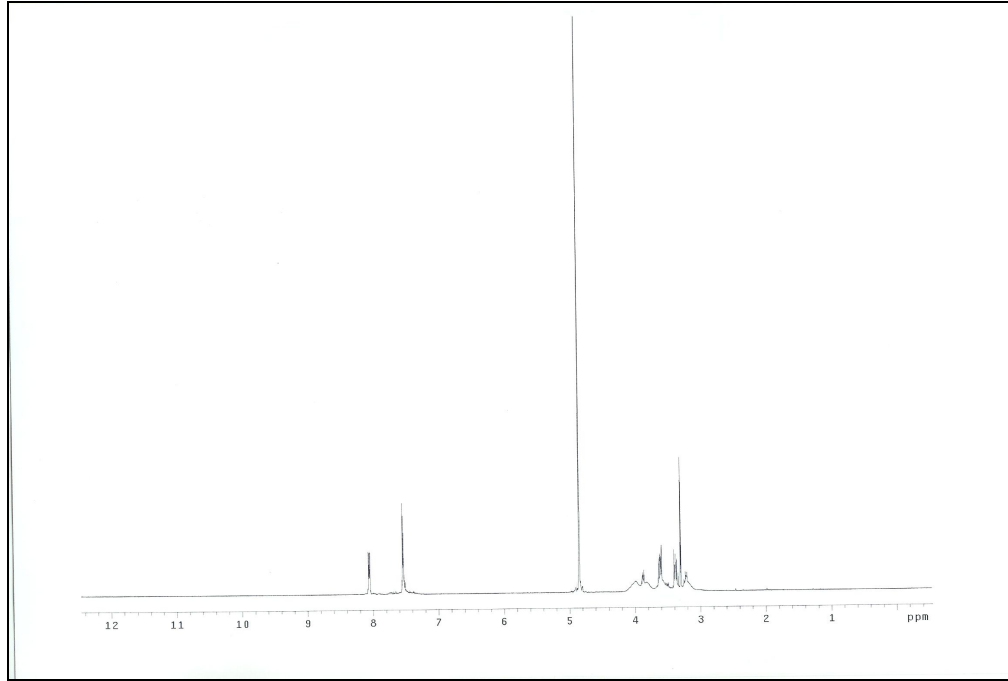
$\delta$  (ppm): 23.41 (C2), 51.97 (C3), 53.73 (C3'', C5''), 63.81 (C2'', C6''), 127.46 (C2', C6'), 128.95 (C3', C5'), 131.14 (C4'), 135.99 (C1'), 163.29 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 46)**

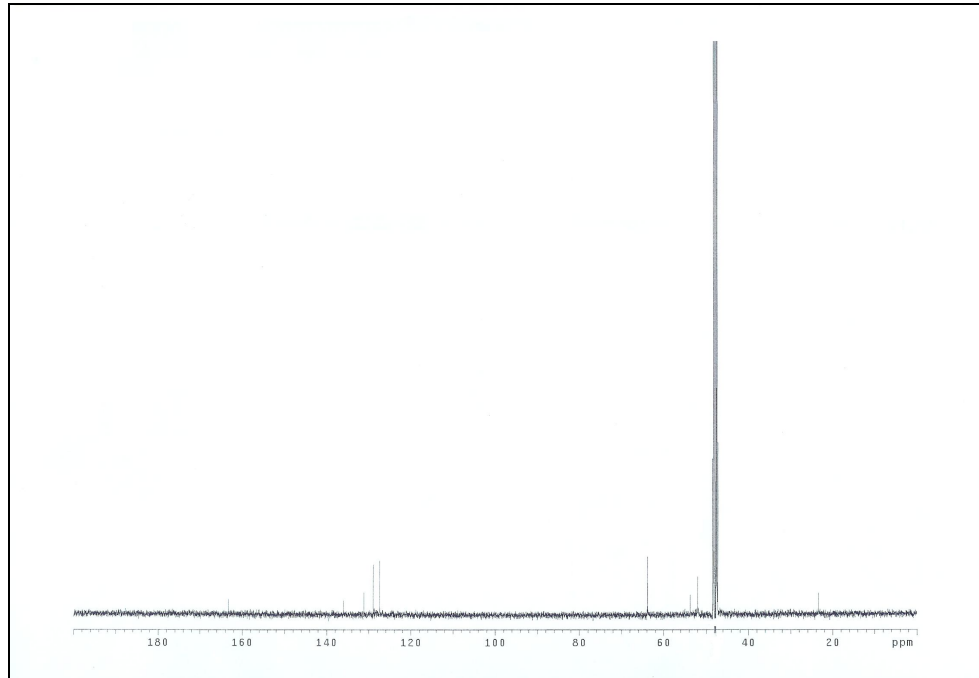
$m/z$ :  $M^+$  (435.28),  $M^+ + H$  (436.28),  $M - C_{13}H_{19}N_2O$  (220.13),  $M - C_{13}H_{17}N_2O$  (218.14).



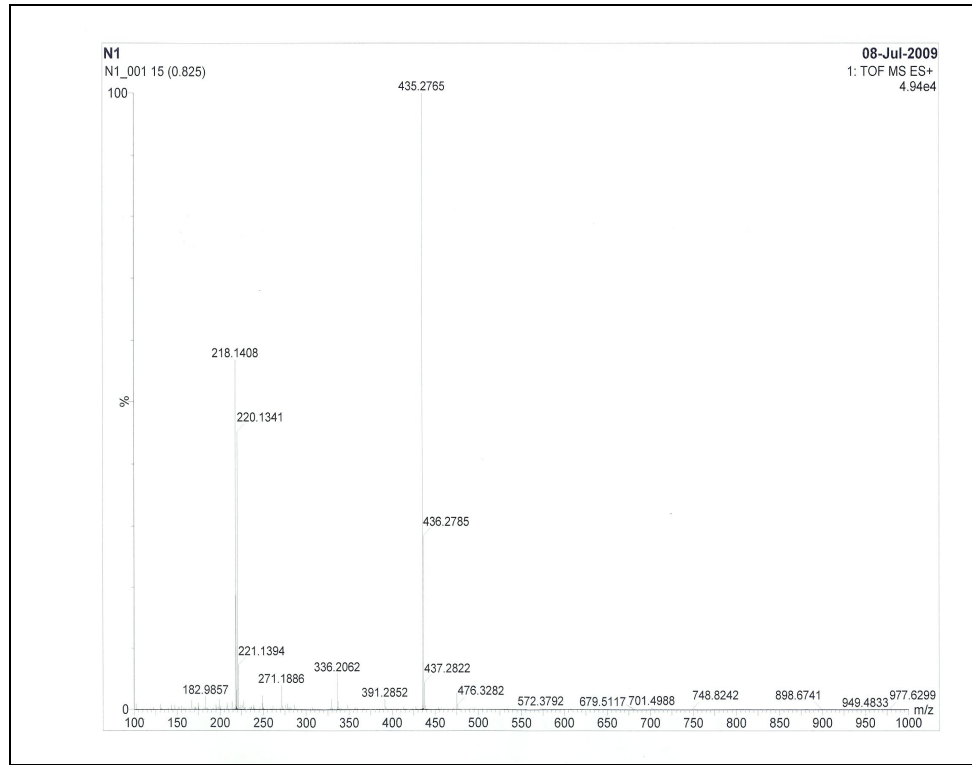
**Spektrum No 43 N1 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 44 N1 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**



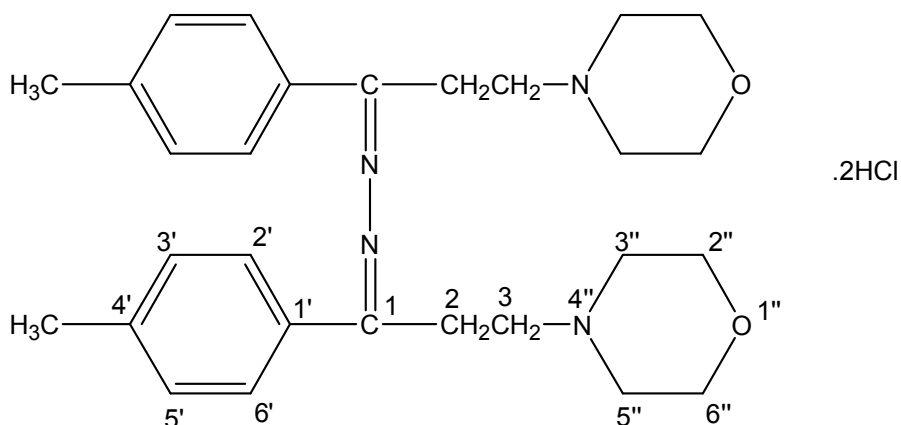
**Spektrum No 45 N1 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 46 N1 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.2.2 N2: N,N'-Bis[1-(4'-metilfenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

N2m bileşiği (4 g, 0.015 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.371 g, 0.007 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde kloroform-metanolden kristallendirildi. Süzüntüden de madde kazanıldı. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 2 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (1.023 g, %26). Bileşiğin erime derecesi 198-201<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-metilfenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 47)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 313 (4.40) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 48)

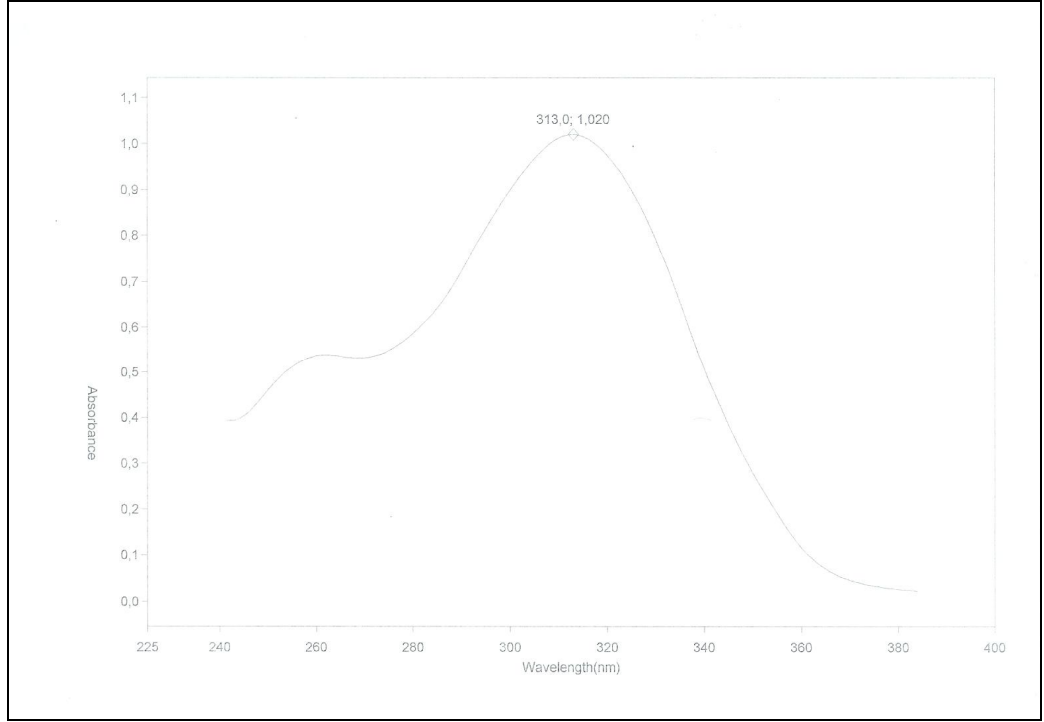
$\delta$  (ppm): 2.42 (s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.00-3.50 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 3.50-3.75 (m, 8H, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.75-4.02 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 7.35 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 7.6 Hz), 7.95 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.0 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 49)

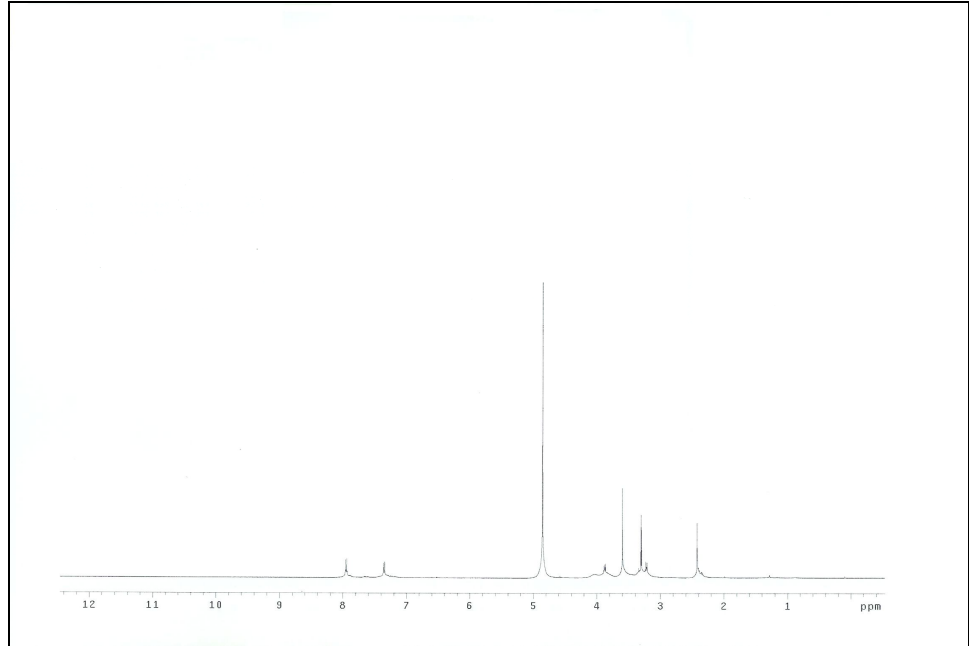
$\delta$  (ppm): 20.44 (Ar-CH<sub>3</sub>), 32.31 (C2), 43.50 (C3), 52.46 (C3'', C5''), 63.81 (C2'', C6''), 127.39 (C1'), 128.24 (C2', C6'), 129.35 (C3', C5'), 133.60 (C4'), 145.19 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 50)

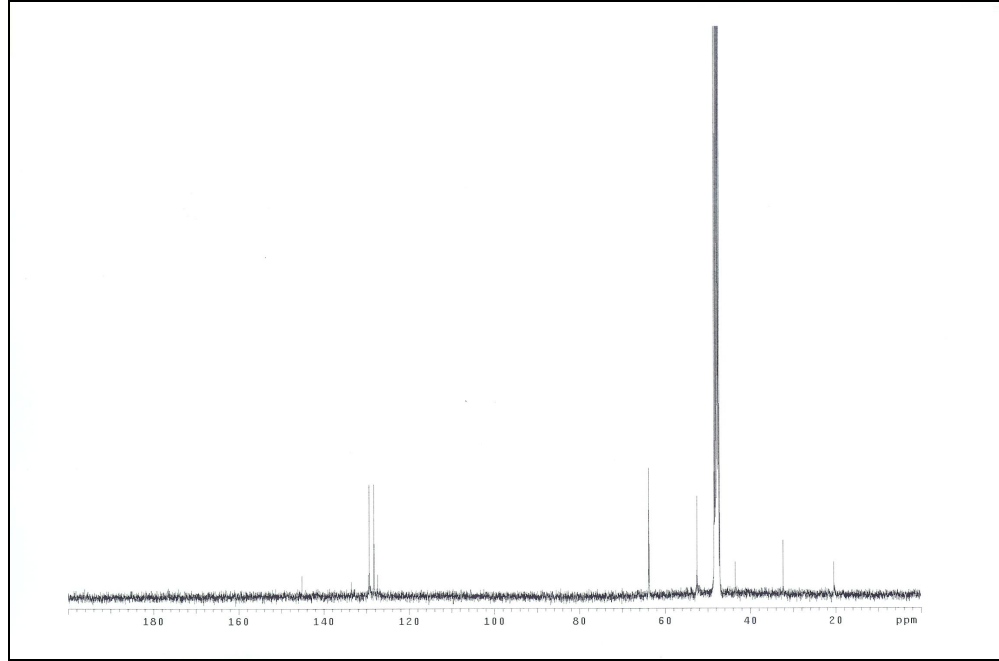
$m/z$ :  $M^+$  (463.31),  $M^+ + H$  (464.31),  $M - C_{14}H_{19}N_2O$  (232.15).



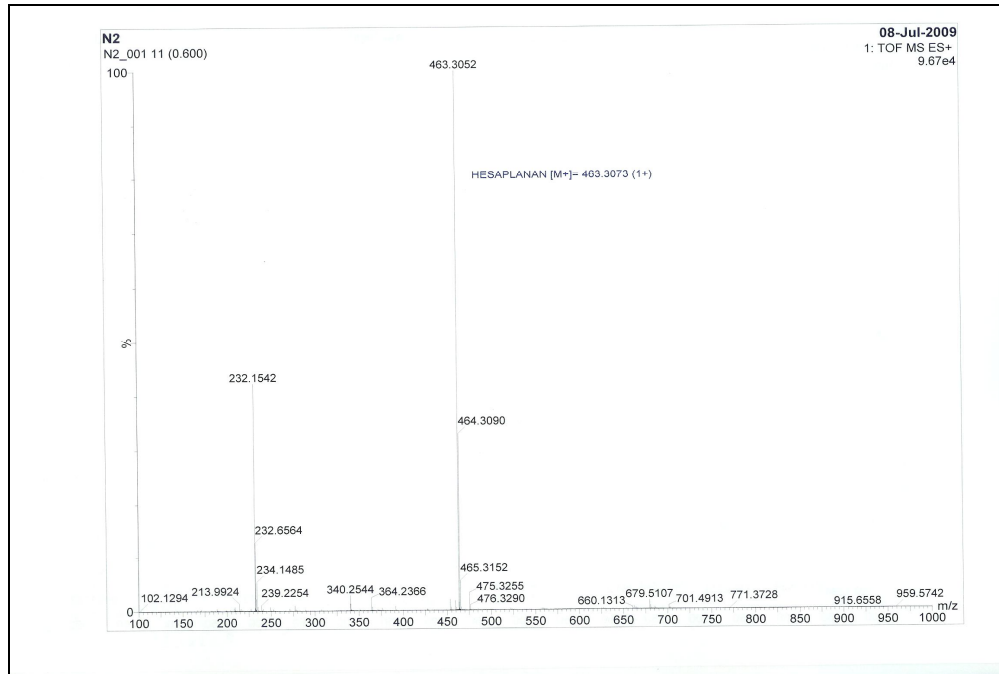
**Spektrum No 47 N2 Bileşğinin UV Spektrumu**



**Spektrum No 48 N2 Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



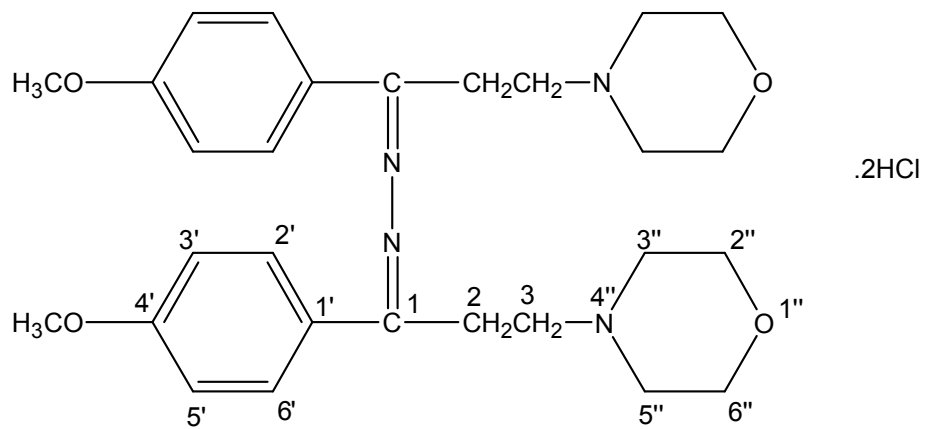
**Spektrum No 49 N2 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 50 N2 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.2.3 N3: N,N'-Bis[1-(4'-metoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

N3m bileşiği (3 g, 0.01 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.263 g, 0.005 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 20 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde metanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü, soğuk metanol ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu (1.996 g, %67). Bileşiğin erime derecesi 213-6<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-metoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 51)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 276 (4.65) nm.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO) (Spektrum No 52)**

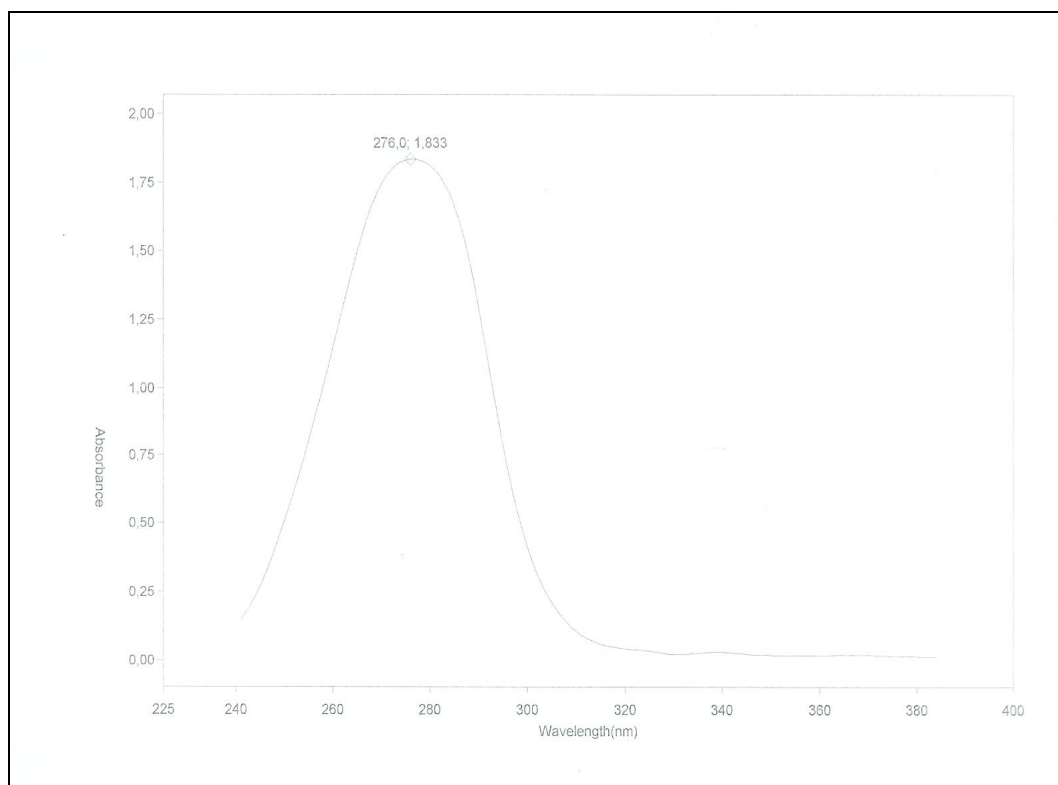
$\delta$  (ppm): 3.00-3.70 (m, 16H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.74-3.97 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.84 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.07 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 7.97 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz), 11.27 (bs, 2H, 2HCl).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO) (Spektrum No 53)**

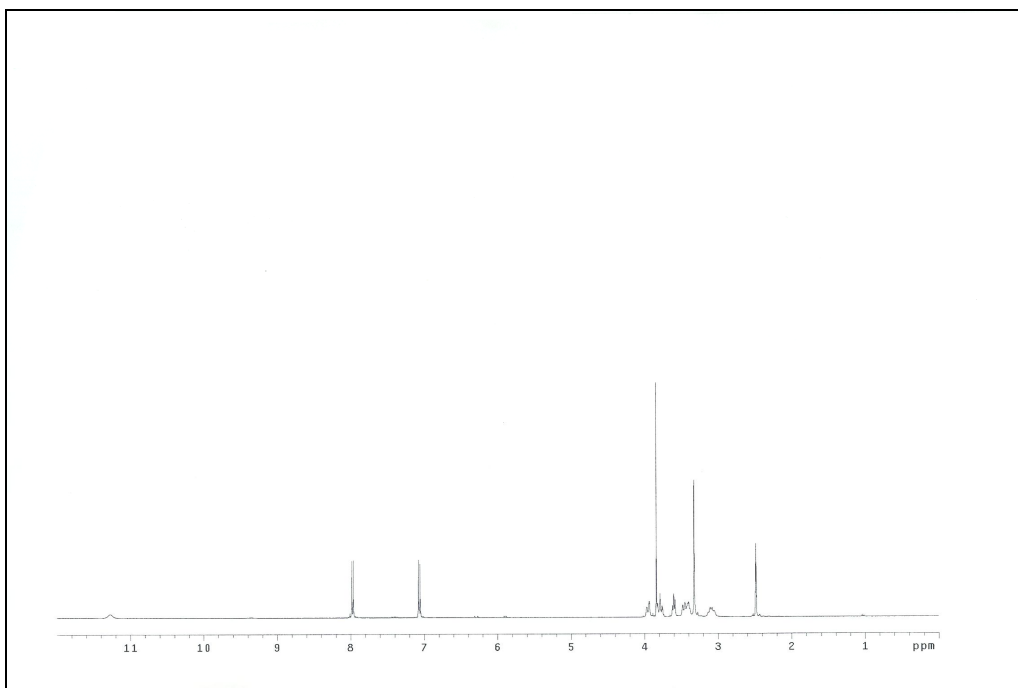
$\delta$  (ppm): 32.79 (C2), 51.83 (C3), 51.94 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 56.32 (C3'', C5''), 63.91 (C2'', C6''), 114.70 (C3', C5'), 129.56 (C1'), 131.07 (C2', C6'), 164.23 (C4'), 195.62 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 54)**

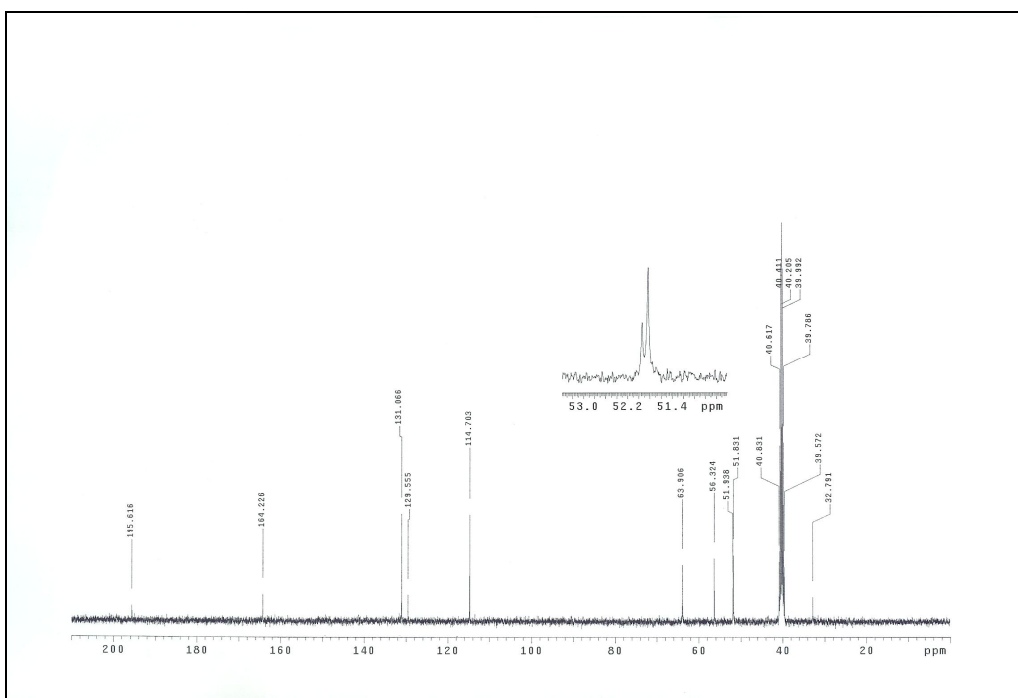
$m/z$ : M<sup>+</sup> (495.29), M<sup>+</sup>+H (496.30), M-C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (250.14), M-C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (248.15).



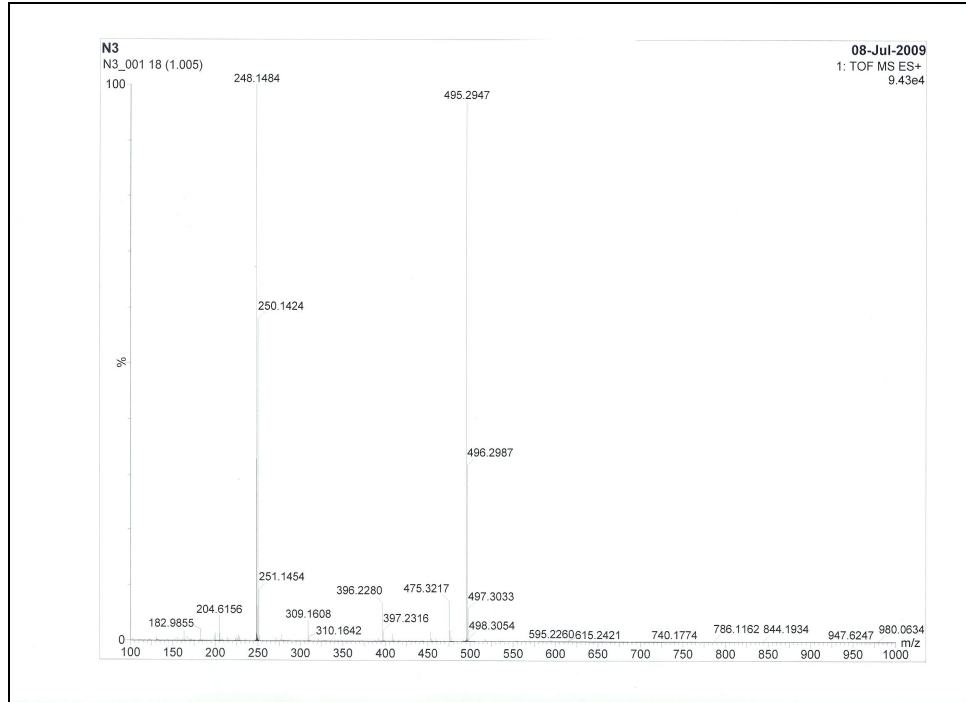
**Spektrum No 51 N3 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 52 N3 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



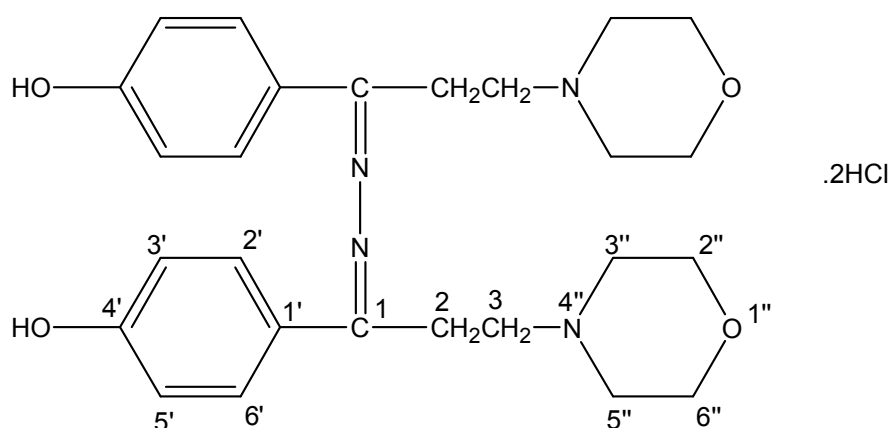
**Spektrum No 53 N3 Bileşığının <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 54 N3 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.2.4 N4: N,N'-Bis[1-(4'-hidroksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

N4m bileşiği (3 g, 0.011 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.276 g, 0.006 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 20 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15°C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü, soğuk etanol ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu (1.659 g, %56). Bileşiğin erime derecesi 218-9°C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-hidroksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 55)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 281 (4.52) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 56)

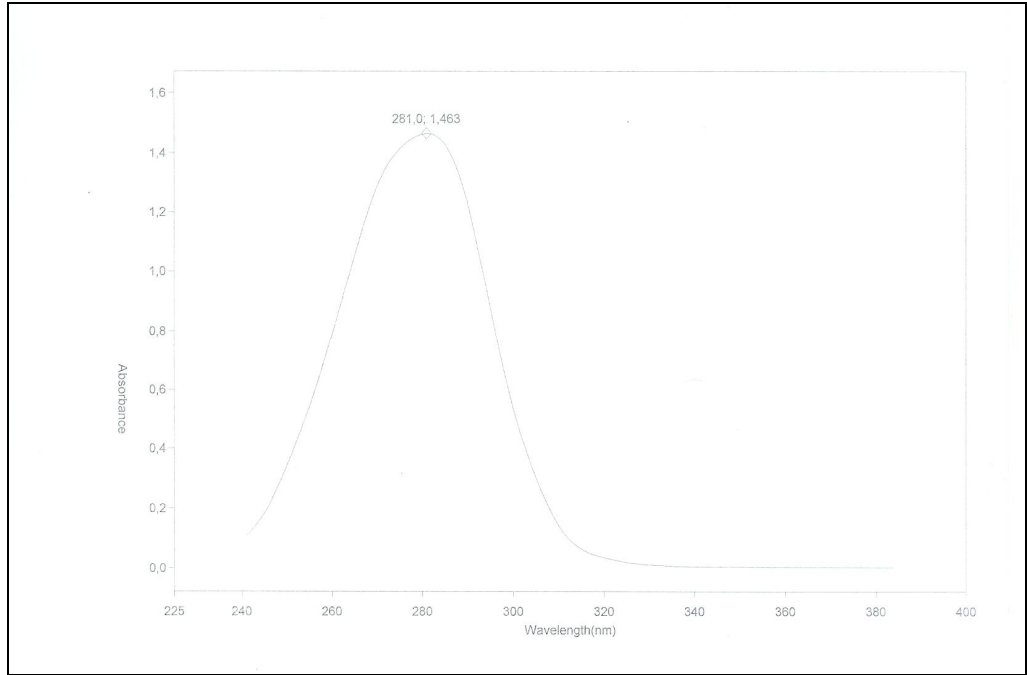
$\delta$  (ppm): 3.10-3.61 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.82 (m, 12H, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 4.05 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 6.87 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 7.95 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 57)

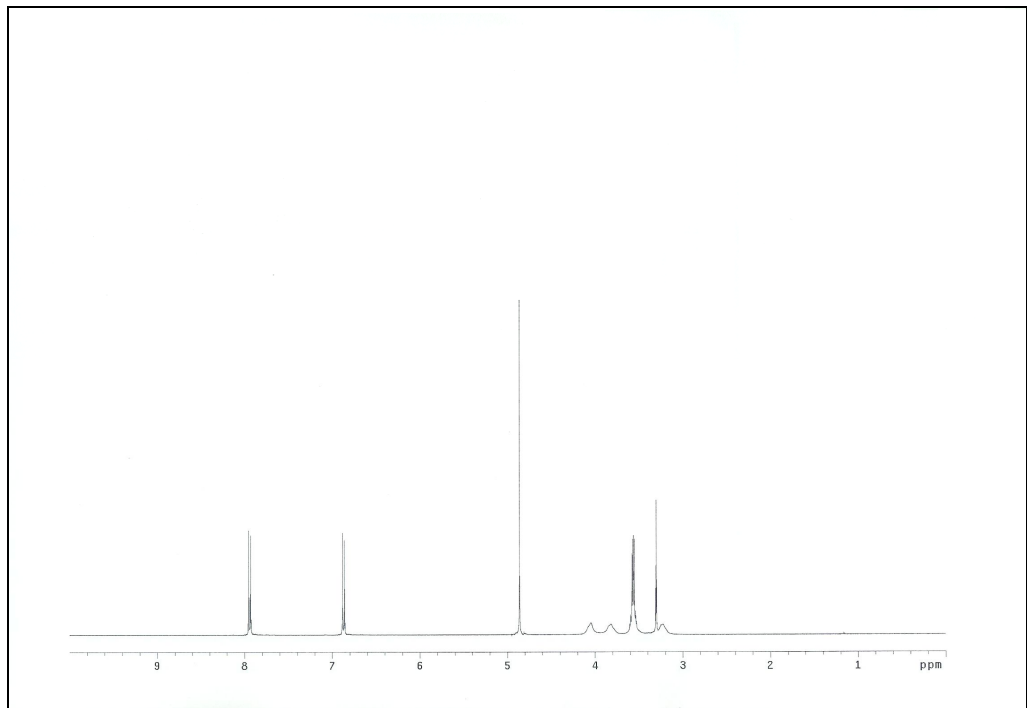
$\delta$  (ppm): 31.87 (C2), 52.41 (C3), 52.86 (C3'', C5''), 63.80 (C2'', C6''), 115.26 (C3', C5'), 127.88 (C1'), 130.77 (C2', C6'), 163.26 (C4'), 194.98 (C1).

#### TOF MS [ES (-)] (MeOH) (Spektrum No 58)

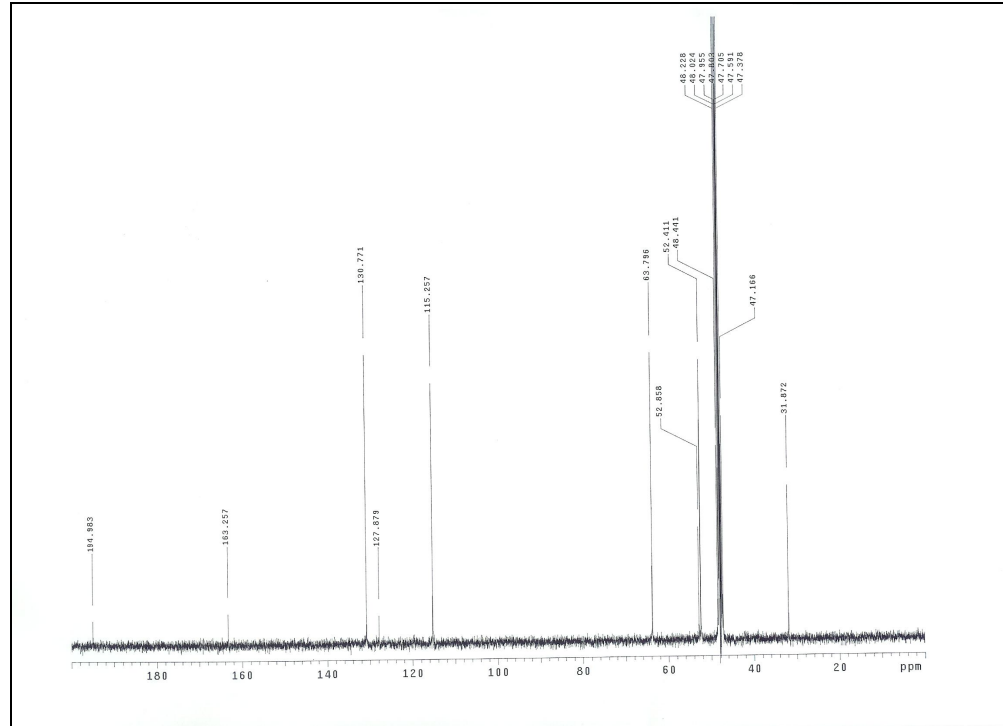
$m/z$ :  $M^+$  (465.23),  $M^+ - H$  (464.24),  $M - C_{13}H_{19}N_2O$  (234.12),  $M - C_{13}H_{19}N_2O$  (235.11).



**Spektrum No 55 N4 Bileşığının UV Spektrumu**

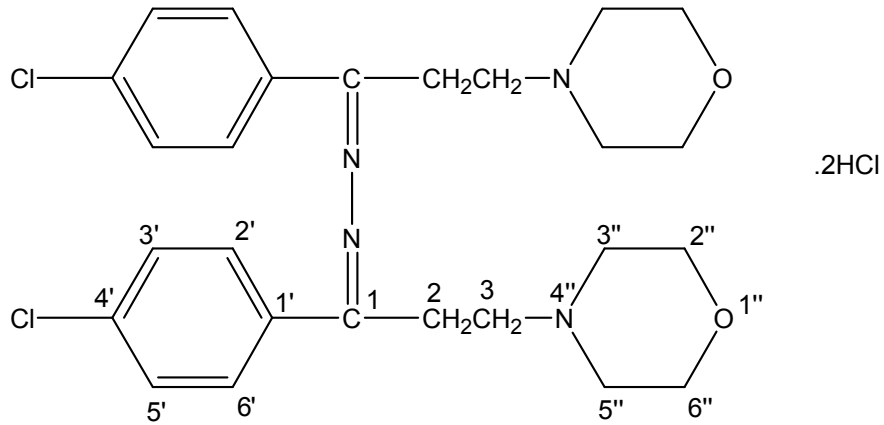


**Spektrum No 56 N4 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



**4.2.2.2.5 N5: N,N'-Bis[1-(4'-klorofenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

N5m bileşiği (4 g, 0.014 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.345 g, 0.007 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 22 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde kloroform-metanolden kristallendirildi. Süzüntüden de madde kazanıldı. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü, soğuk metanol ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu (2.364 g, %60). Bileşiğin erime derecesi 198-202<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-klorofenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

**UV (Spektrum No 59)**

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 258 (4.03), 311 (4.21) nm.

**<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 60)**

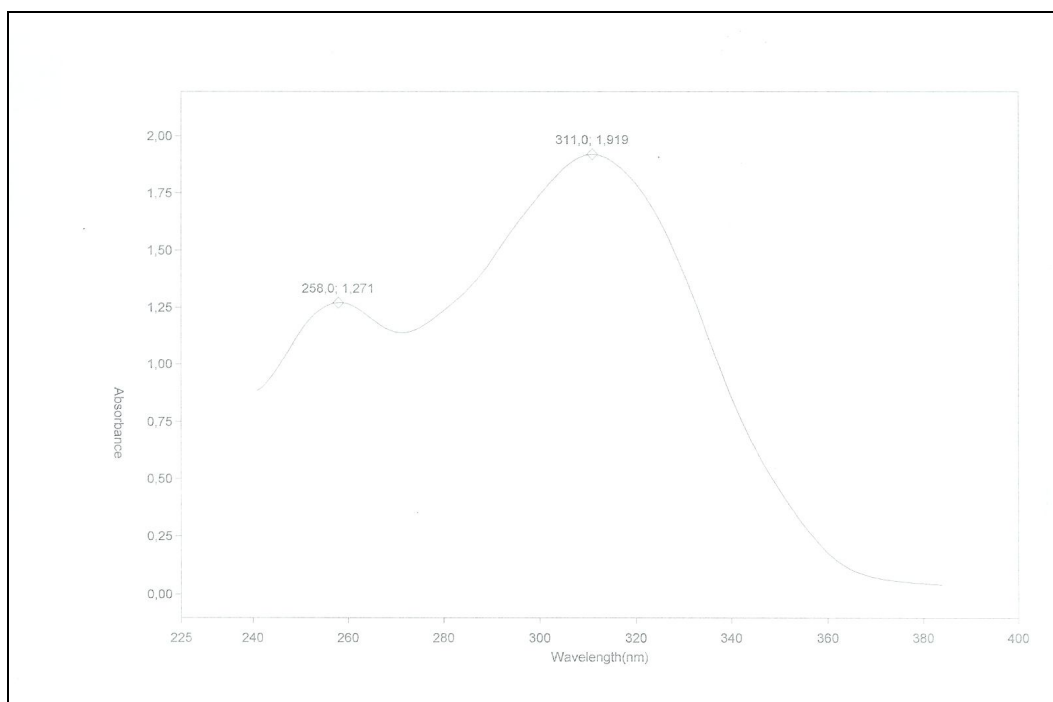
$\delta$  (ppm): 3.10-3.45 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.50-3.61 (m, 12H, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.61-4.06 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 7.56 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 8.04 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 61)**

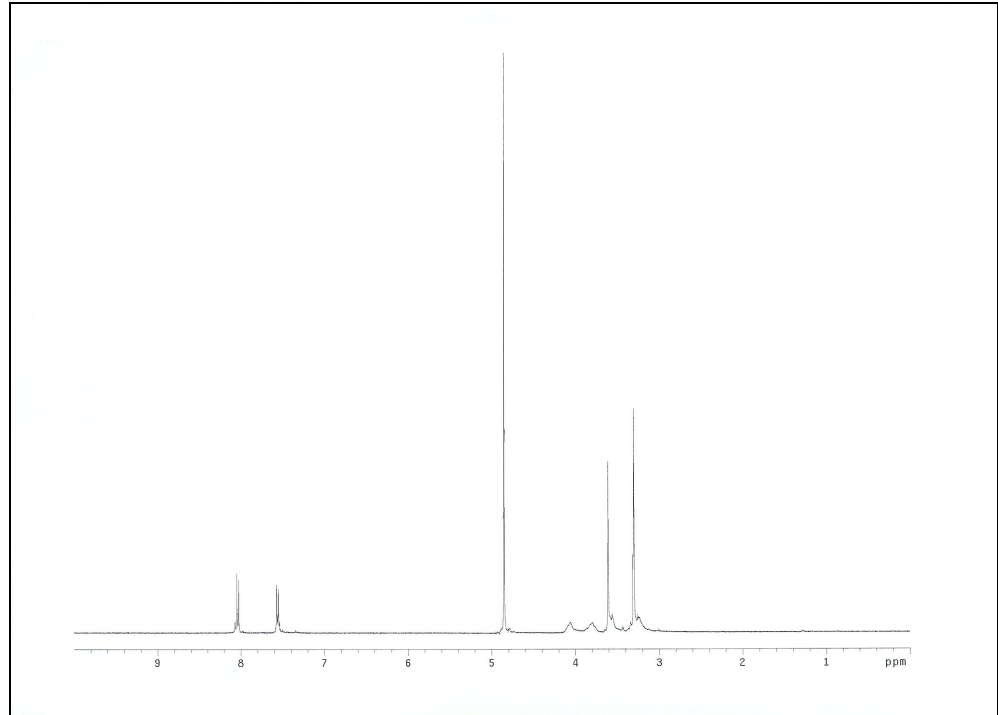
$\delta$  (ppm): 32.56 (C2), 52.47 (C3), 52.49 (C3'', C5''), 63.80 (C2'', C6''), 128.97 (C3', C5'), 129.77 (C1'), 134.62 (C2', C6'), 140.11 (C4'), 195.41 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 62)**

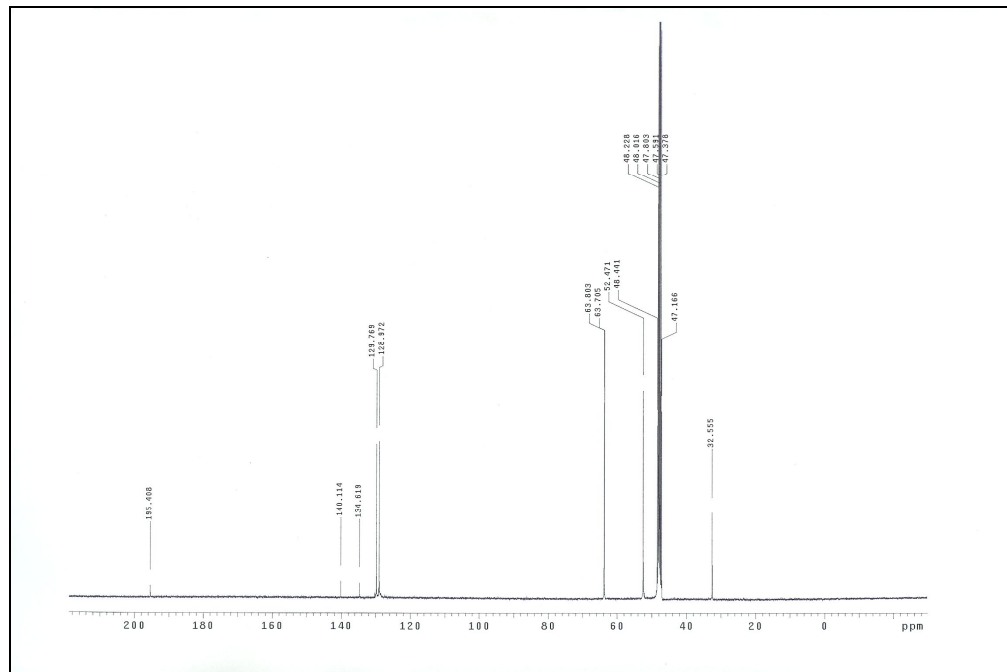
$m/z$ :  $M^+$  (503.20),  $M^{+}+2$  (505.20),  $M-C_{13}H_{17}ClN_2O$  (253.10),  $M-C_{13}H_{16}ClN_2O$  (252.10).



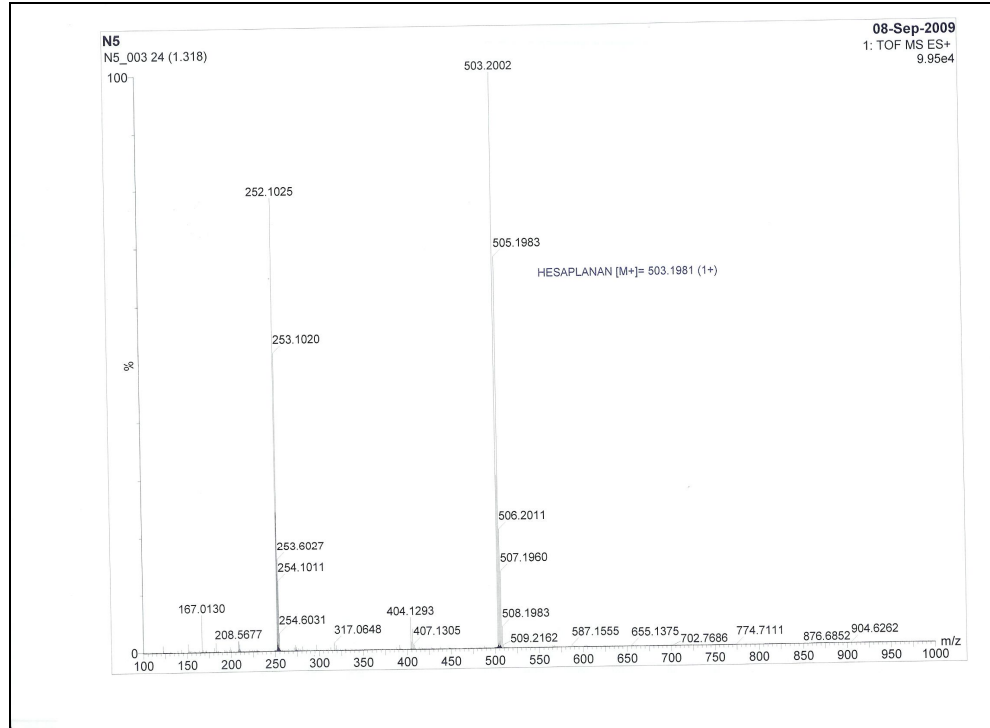
**Spektrum No 59 N5 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 60 N5 Bileşığının  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**



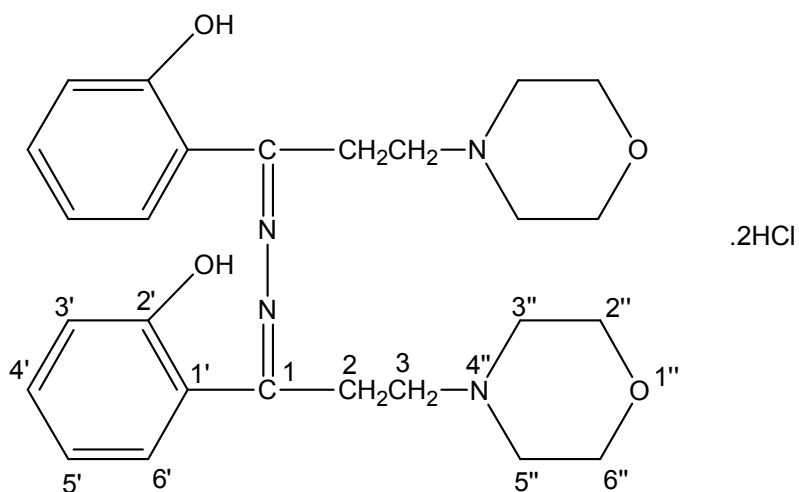
**Spektrum No 61 N5 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 62 N5 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.2.6 N6: N,N'-Bis[1-(2'-hidroksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

N6m bileşiği (2 g, 0.007 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.184 g, 0.004 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Süzüntüden de madde kazanıldı. Kristallerin oluşması için balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.324 g, %16). Bileşiğin erime derecesi 114-7<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(2'-hidroksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 63)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 253 (4.20), 325 (3.92) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 64)

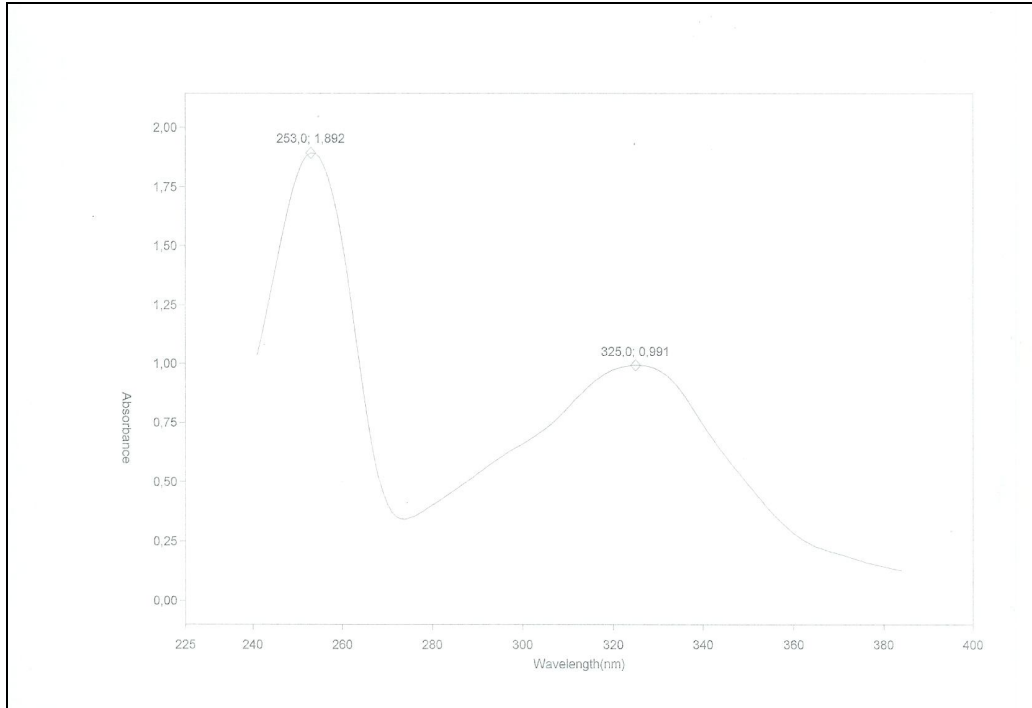
$\delta$  (ppm): 3.10-3.15 (t, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.23-3.28 (t, 4H, C3-H<sub>2</sub>), 3.28-3.34 (m, 8H, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.48 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 6.80-7.00 (td, 2H, C5'-H, J = 8.62, 1.47 Hz), 7.28 (dd, 2H, C3'-H, J = 8.07, 1.47 Hz), 7.20-7.50 (td, 2H, C4'-H, J = 8.6, 1.47 Hz), 7.96 (dd, 2H, C6'-H, J = 8.07, 1.47 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 65)

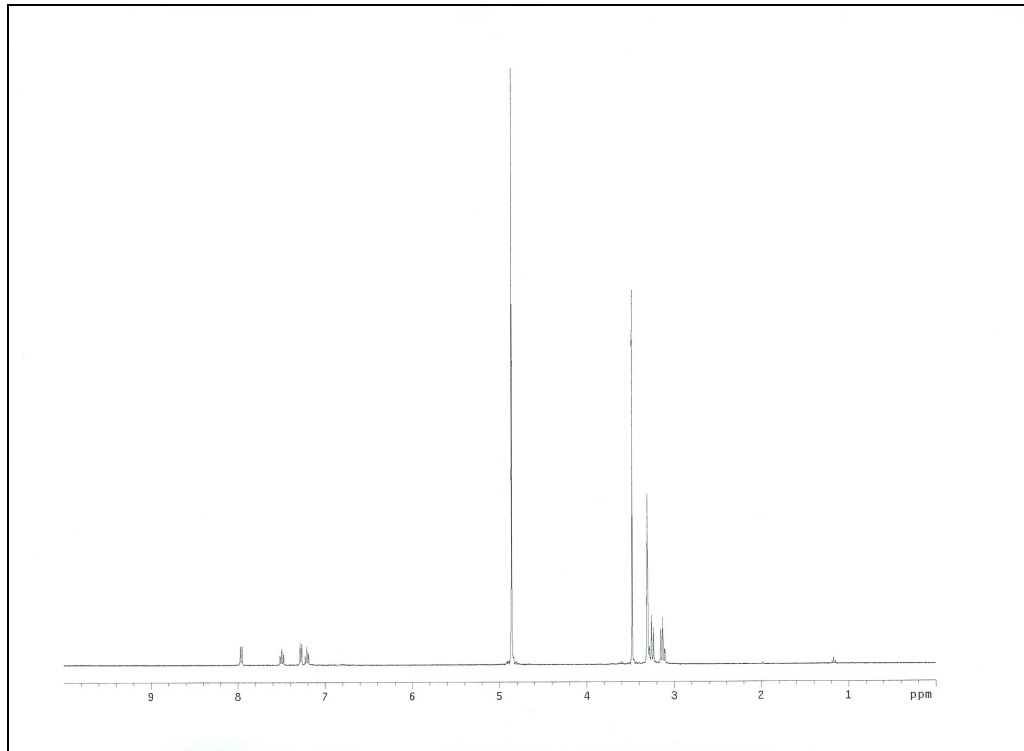
$\delta$  (ppm): 32.94 (C2), 36.53 (C3), 51.28 (C3'', C5''), 52.81 (C2'', C6''), 115.91 (C1'), 117.90 (C2'), 119.11 (C3'), 127.74 (C5'), 130.19 (C4'), 130.41 (C6'), 136.27 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 66)

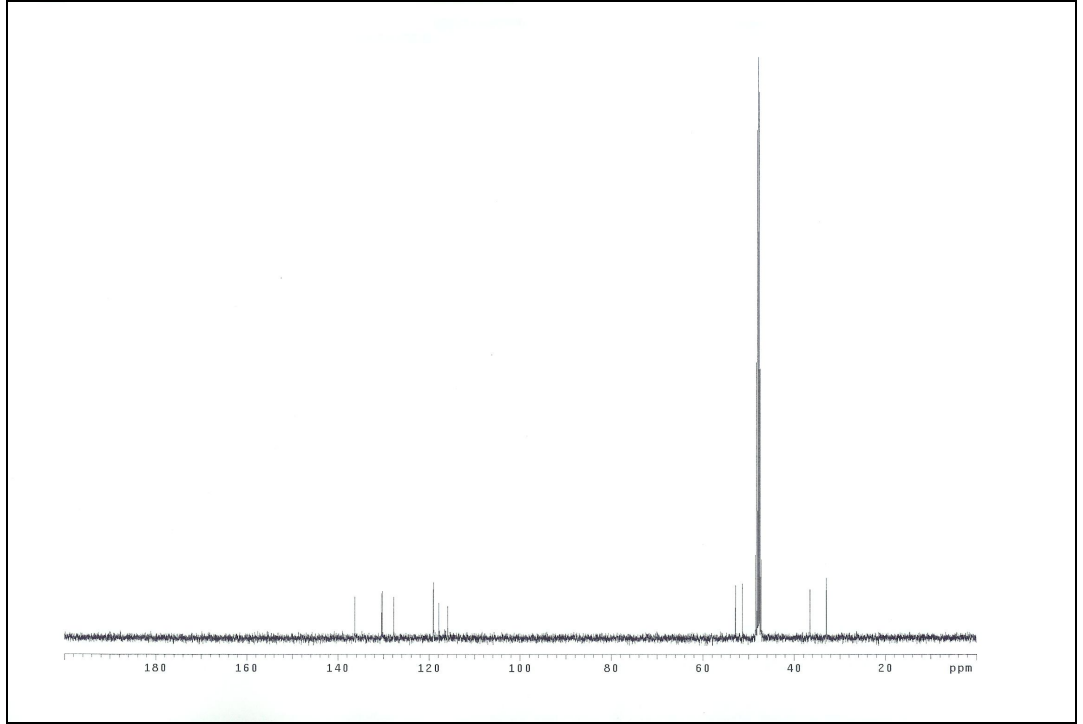
$m/z$ :  $M^+$  (465.25),  $M^+ + H$  (466.25).



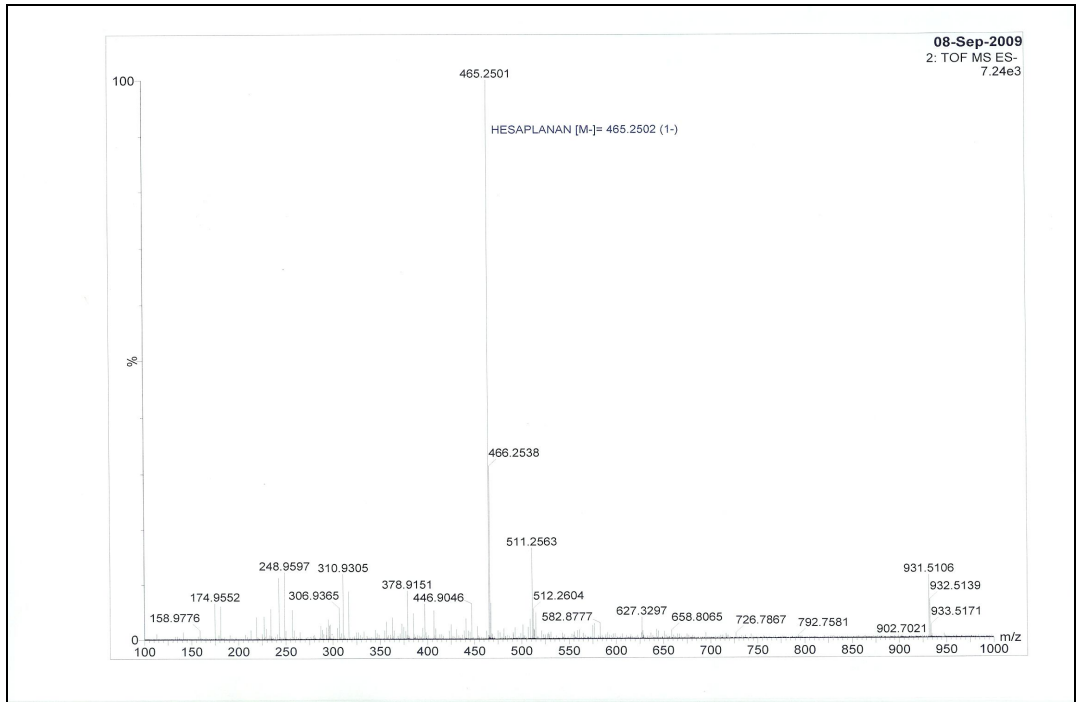
**Spektrum No 63 N6 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 64 N6 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



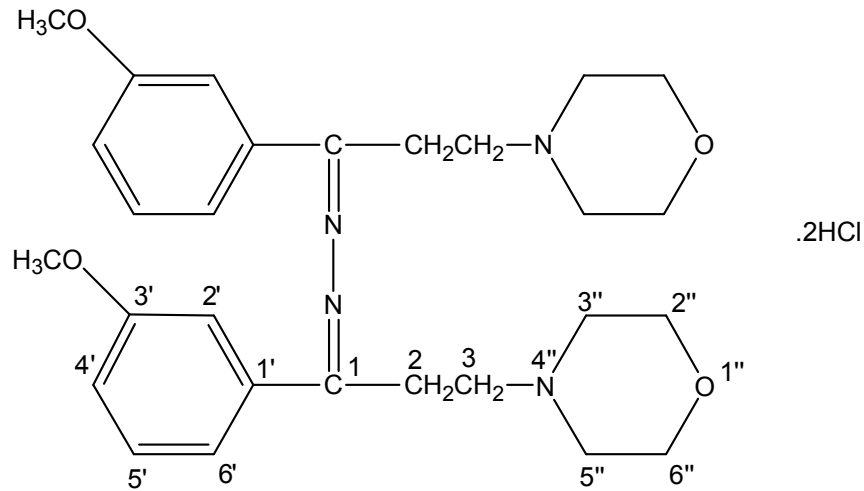
**Spektrum No 65 N6 Bileşığının <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 66 N6 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.2.7 N7: N,N'-Bis[1-(3'-metoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

N7m bileşiği (5 g, 0.017 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.438 g, 0.009 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 20 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Ele geçen süzüntü alçak basınç altında damıtıldı. Kalıntı susuz eter ilave edilip spatül ile karıştırıldı. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15°C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.467 g, %9). Bileşiğin erime derecesi 149-54°C'dir.



N,N'-Bis[1-(3'-metoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

**UV (Spektrum No 67)**

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 251 (3.83), 309 (3.45) nm.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Spektrum No 68)**

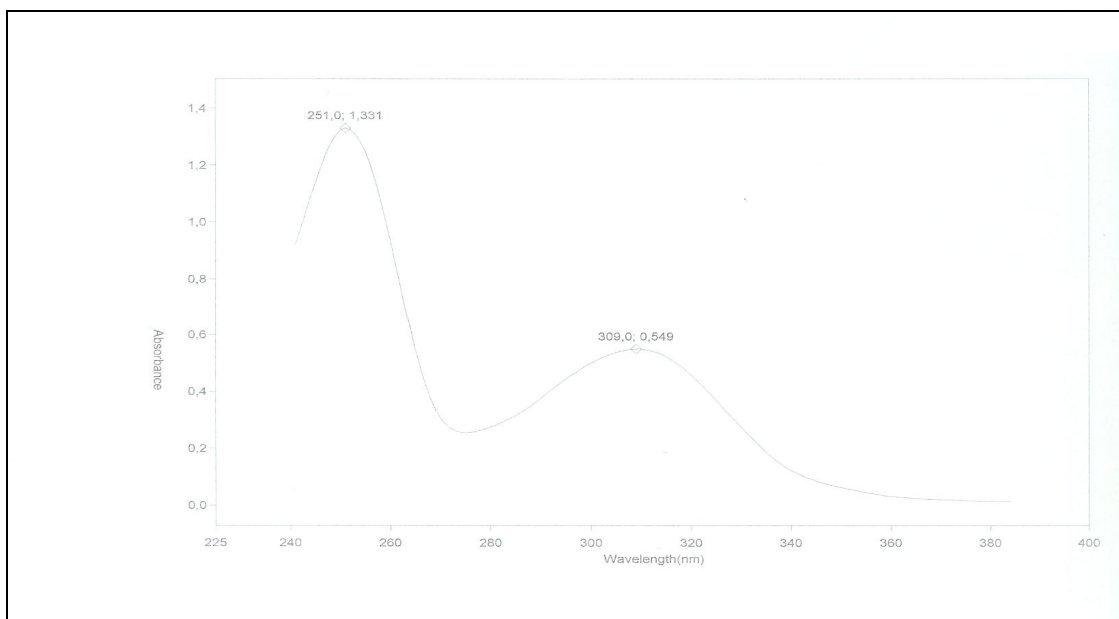
$\delta$  (ppm): 3.10-3.81 (m, 16H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.85 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.91-4.40 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 7.15 (d, 2H, C6'-H, J = 8.19 Hz), 7.39 (t, 2H, C5'-H, J = 7.8 Hz), 7.48 (s, 2H, C2'-H), 7.59 (d, 2H, C4'-H, J = 7.8 Hz), 10.19 (bs, 2H, 2HCl).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Spektrum No 69)**

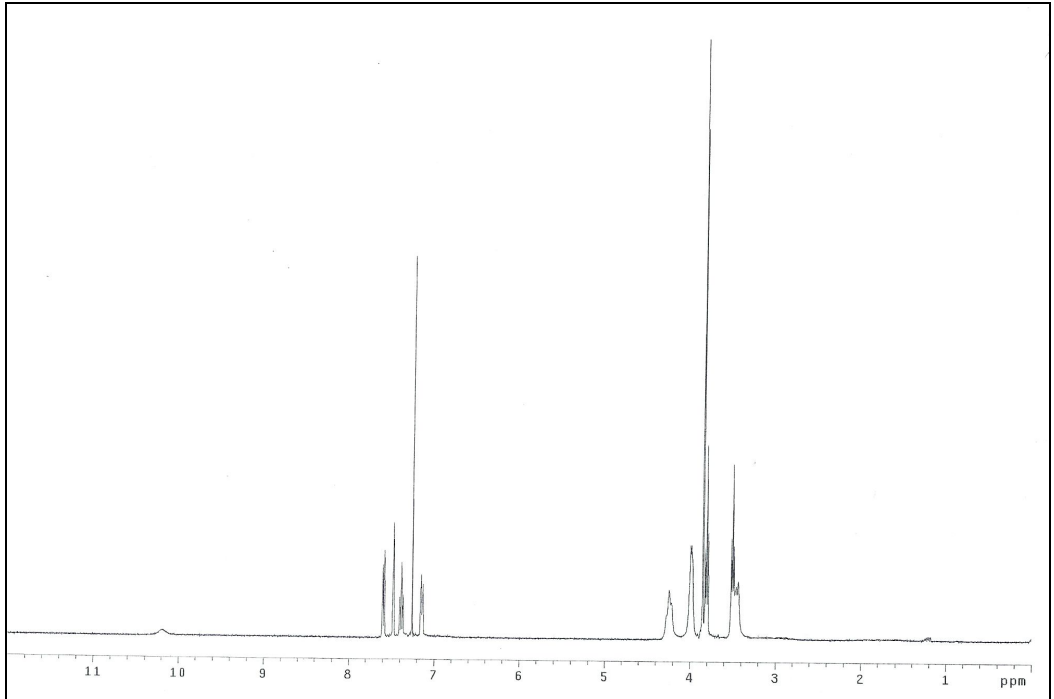
$\delta$  (ppm): 33.13 (C2), 43.29 (C3), 52.56 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 55.68 (C3'', C5''), 63.91 (C2'', C6''), 112.50 (C6'), 120.92 (C4'), 121.19 (C2'), 130.11 (C5'), 136.86 (C1'), 160.18 (C3'), 195.89 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 70)**

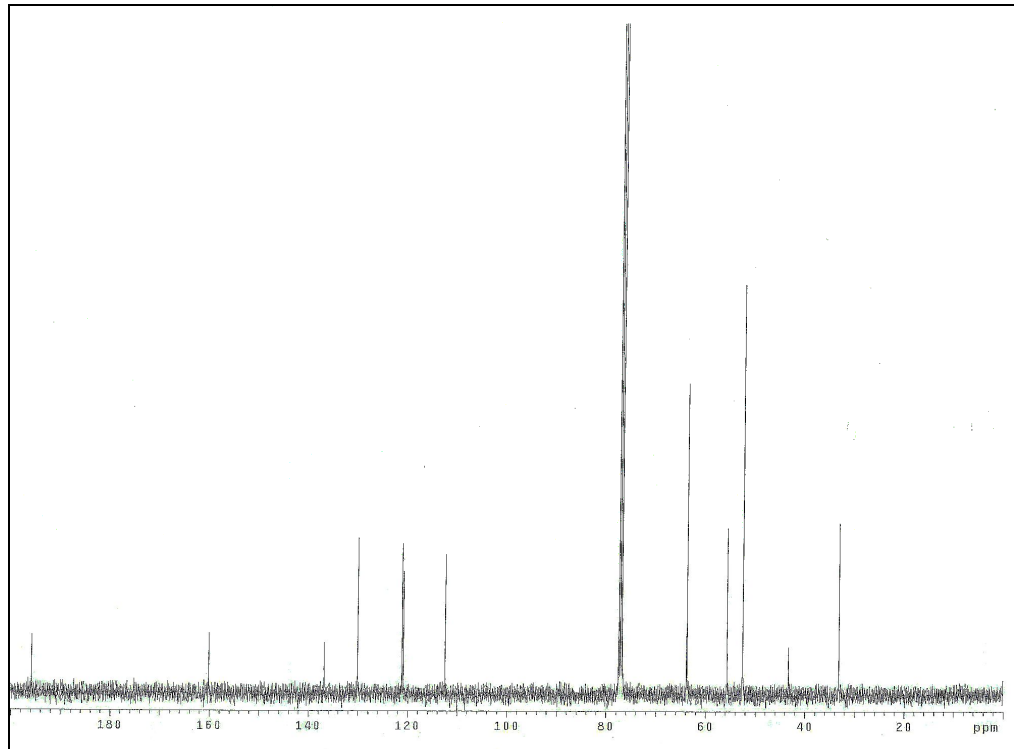
$m/z$ : M<sup>+</sup> (495.29), M<sup>+</sup>+H (496.30), M-C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (250.14), M-C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (248.15).



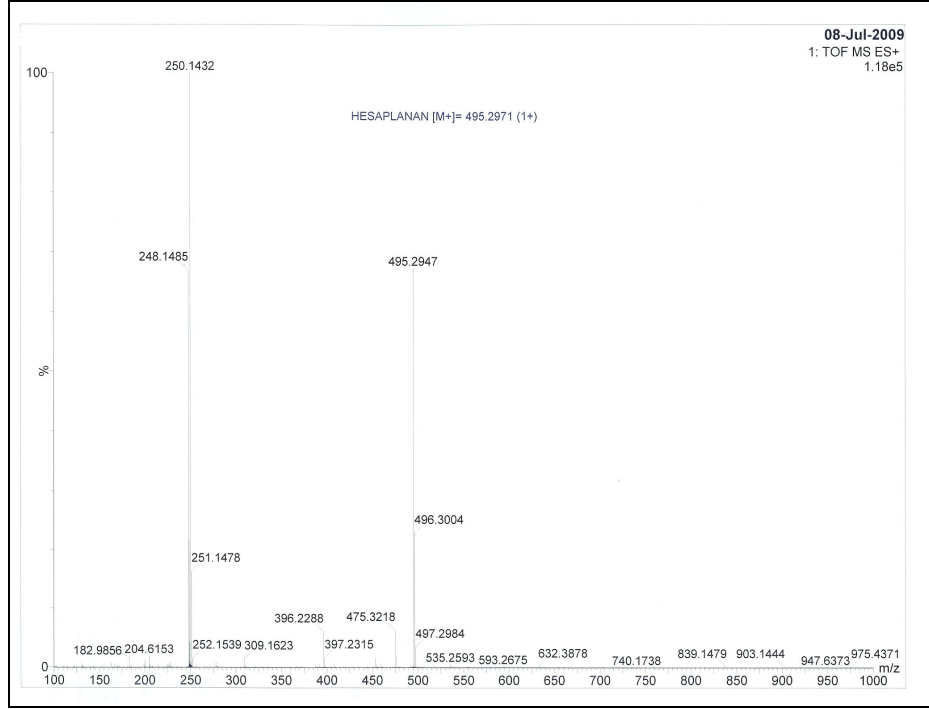
**Spektrum No 67 N7 Bileşığinin UV Spektrumu**



**Spektrum No 68 N7 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**



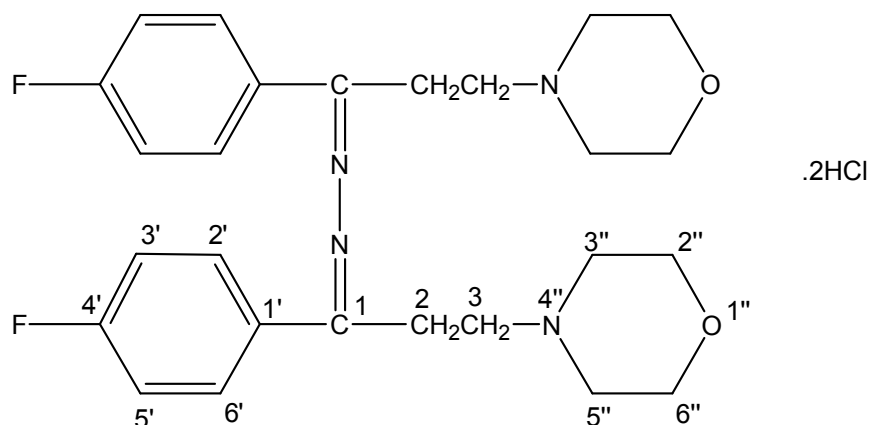
**Spektrum No 69 N7 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 70 N7 Bileşiğinin TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.2.8 N8: N,N'-Bis[1-(4'-florofenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

N8m bileşiği (2 g, 0.007 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.183 g, 0.004 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 22 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Süzüntüden de madde kazanıldı. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (1.041 g, %52). Bileşiğin erime derecesi 207-9<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-fluorophenyl)-3-(morpholin-4''-yl)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 71)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 246 (4.38) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 72)

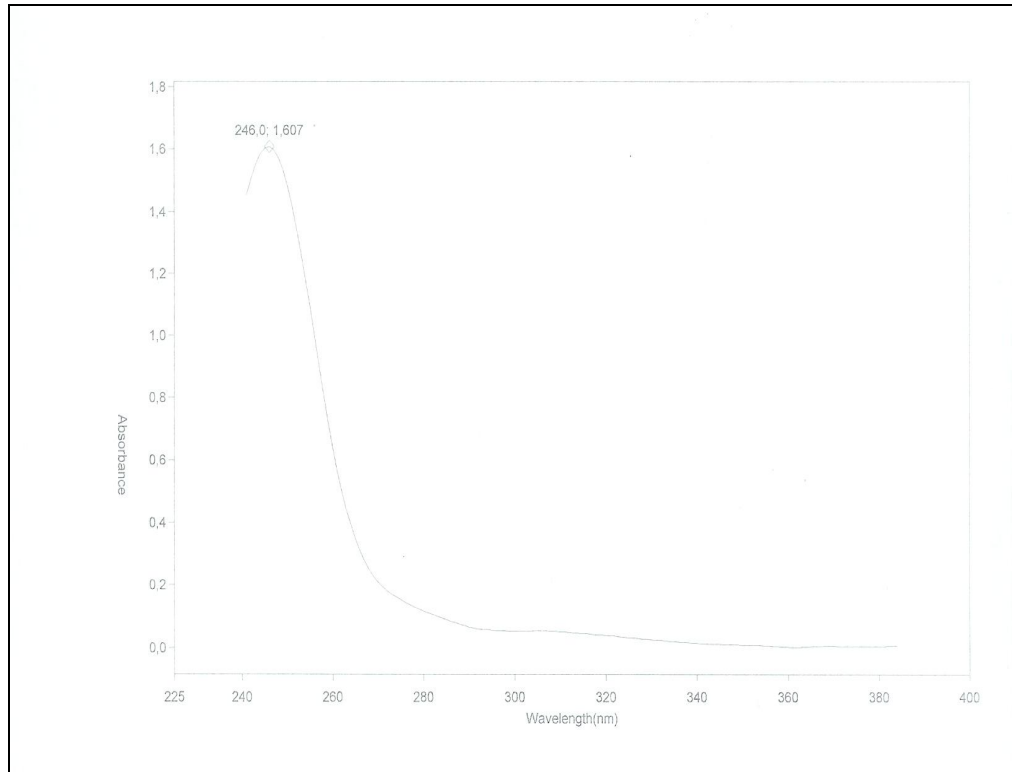
$\delta$  (ppm): 3.10-3.40 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.45-3.75 (m, 12H, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.75-4.05 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 7.26 (t, 4H, C3'-H, F-H, C5'-H, F-H,  $J_{CH} = 8.8$  Hz), 8.13 (dd, 4H, C2'-H, F-H, C6'-H, F-H,  $J_{CH} = 8.98$  Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 73)

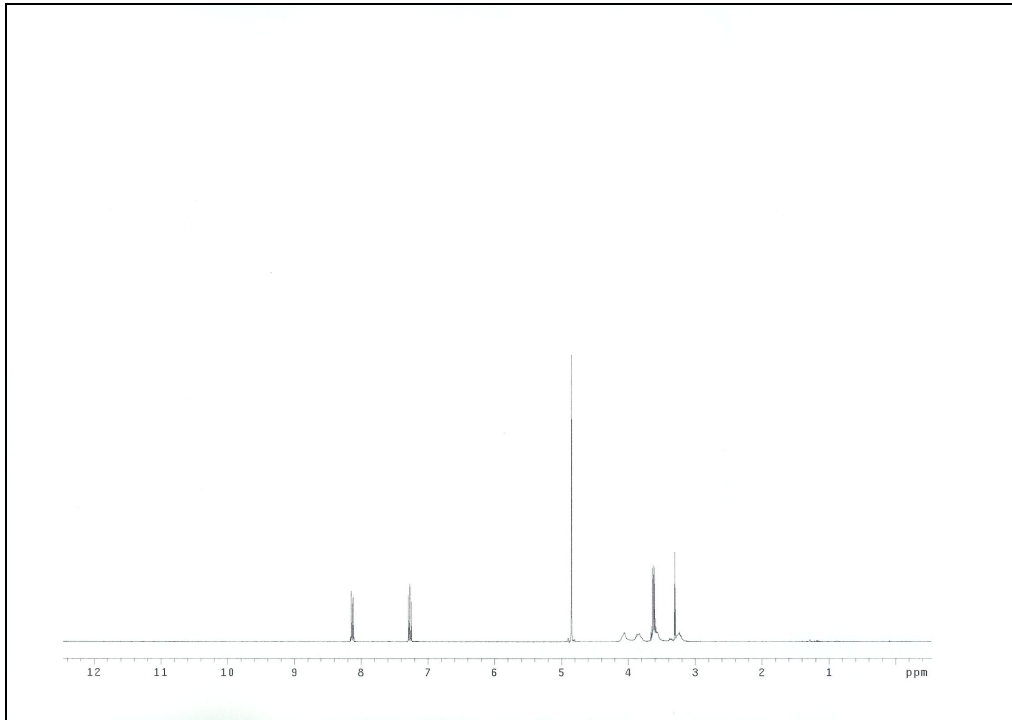
$\delta$  (ppm): 32.49 (C2), 52.44 (C3), 52.53 (C3'', C5''), 63.81 (C2'', C6''), 131.04 (C3', C5'), 131.14 (C2', C6'), 132.72 (C1'), 167.69 (C4'), 194.99 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 74)

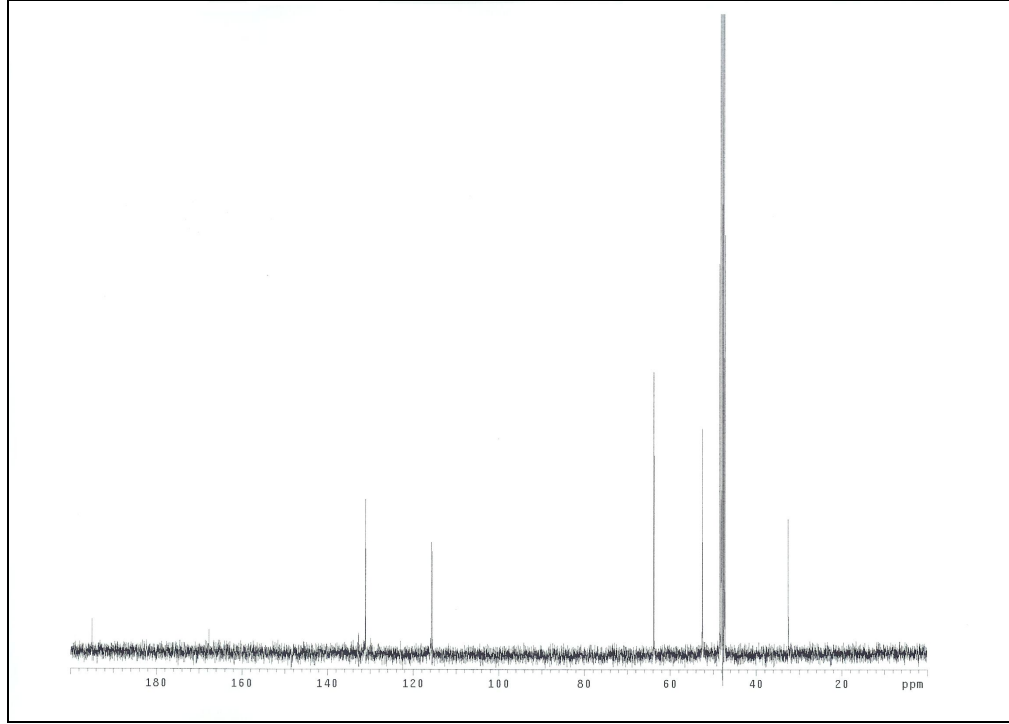
$m/z$ :  $M^+$  (471.26),  $M^+ + H$  (472.26),  $M - C_{13}H_{18}FN_2O$  (239.13),  $M - C_{13}H_{18}FN_2O$  (238.13),  $M - C_{13}H_{16}FN_2O$  (236.13),  $M - C_9H_{11}FN_2$  (167.01).



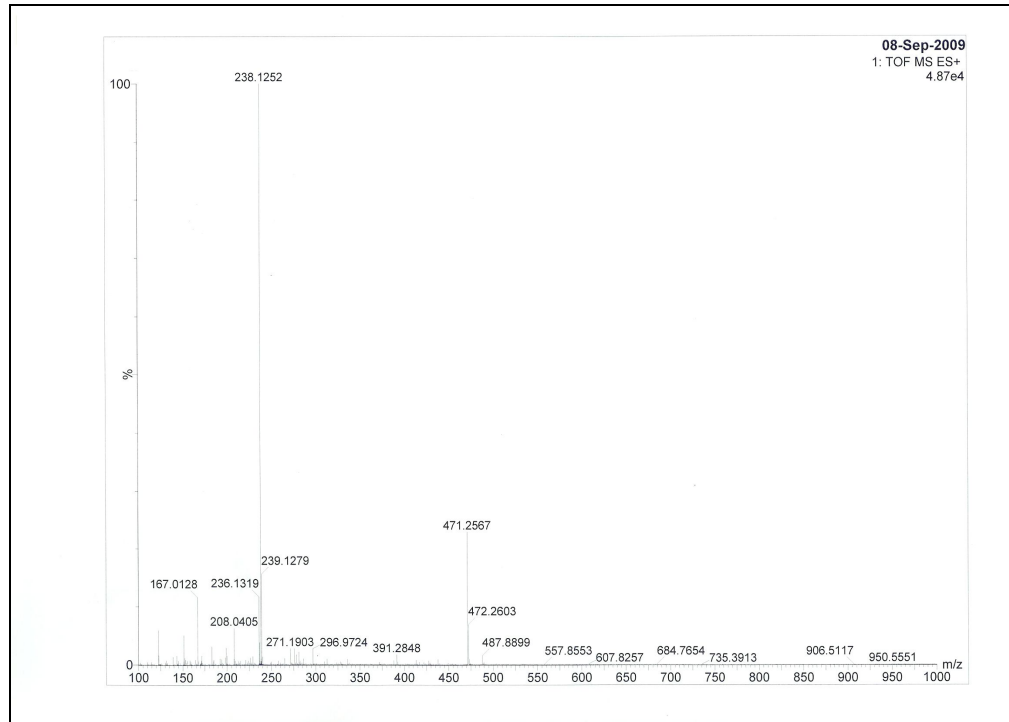
**Spektrum No 71 N8 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 72 N8 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



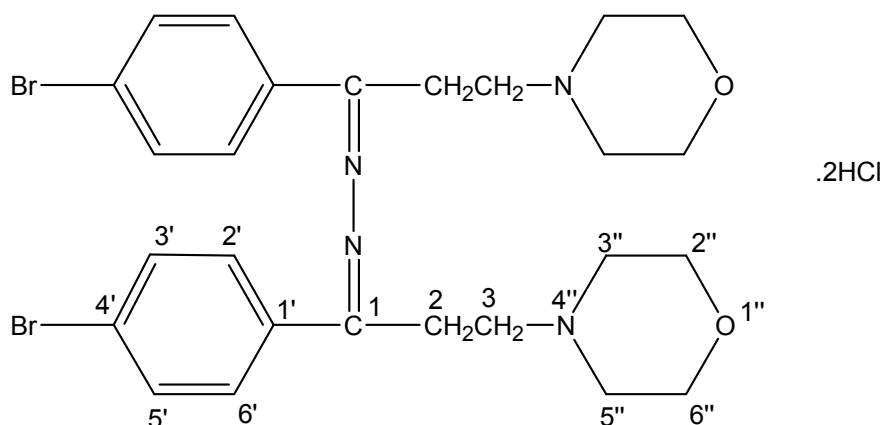
**Spektrum No 73 N8 Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 74 N8 Bileşğinin TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.2.9 N9: N,N'-Bis[1-(4'-bromofenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

N9m bileşiği (1.5 g, 0.004 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.112 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 22 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde kloroform-metanolden kristallendirildi. Süzüntüden de madde kazanıldı. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.831 g, %56). Bileşiğin erime derecesi 207-10<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-bromofenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 75)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 258 (4.51) nm.

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) (Spektrum No 76)**

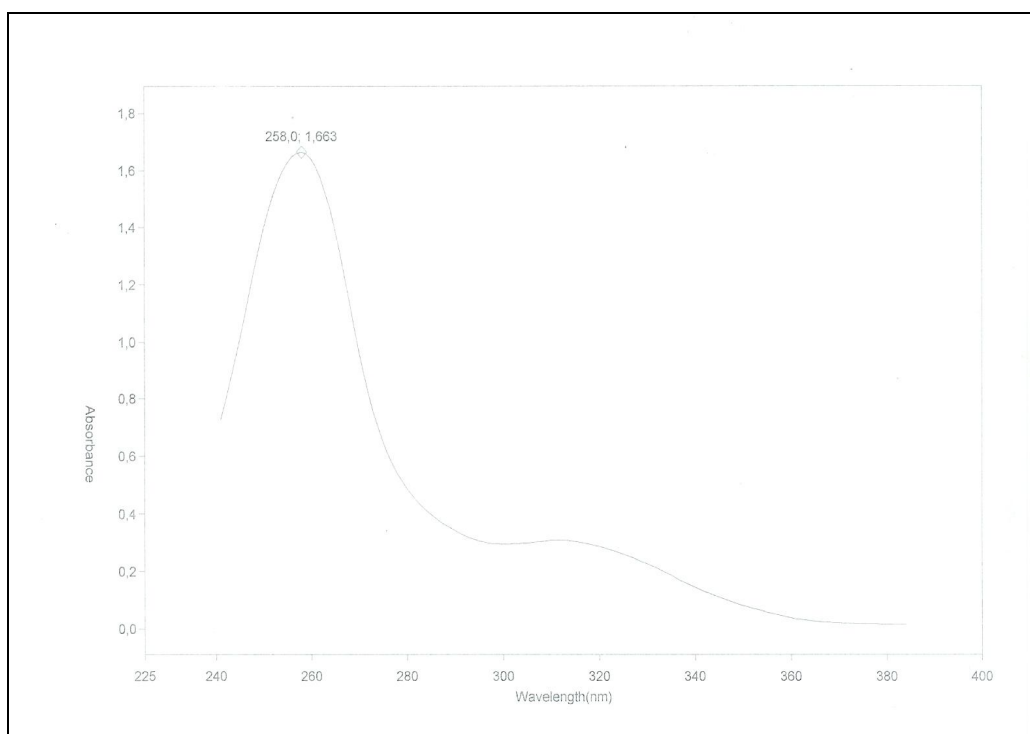
$\delta$  (ppm): 3.10-3.40 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.40-3.70 (m, 12H, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.70-4.20 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 7.65 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.43 Hz), 7.80 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.07 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O) (Spektrum No 77)**

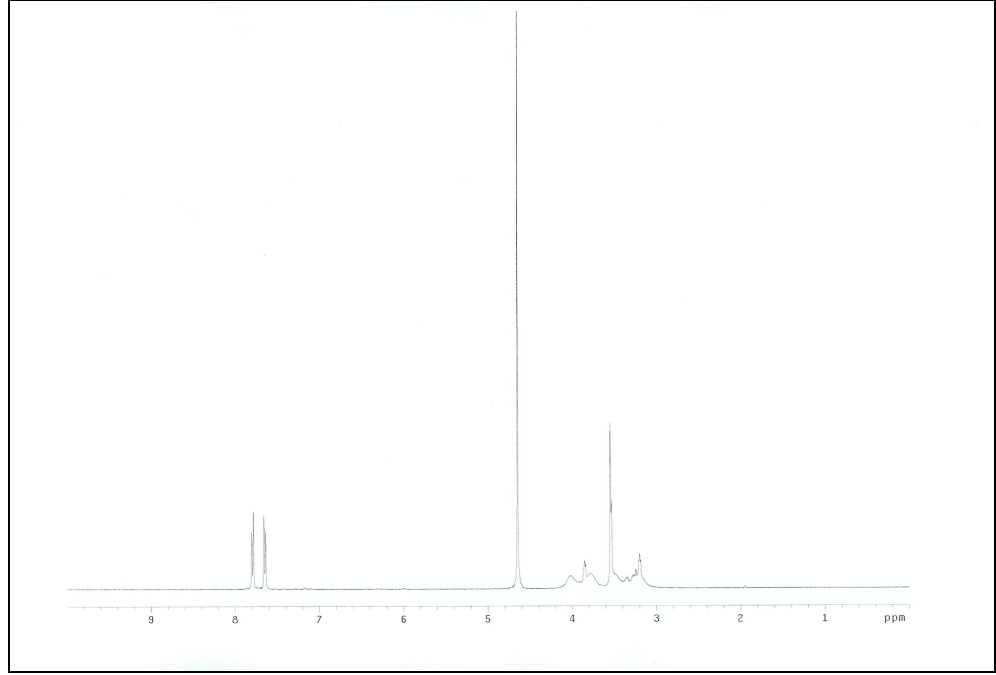
$\delta$  (ppm): 32.68 (C2), 52.33 (C3), 52.43 (C3'', C5''), 63.95 (C2'', C6''), 129.31 (C4'), 130.01 (C2', C6'), 132.39 (C3', C5'), 134.50 (C1'), 198.76 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 78)**

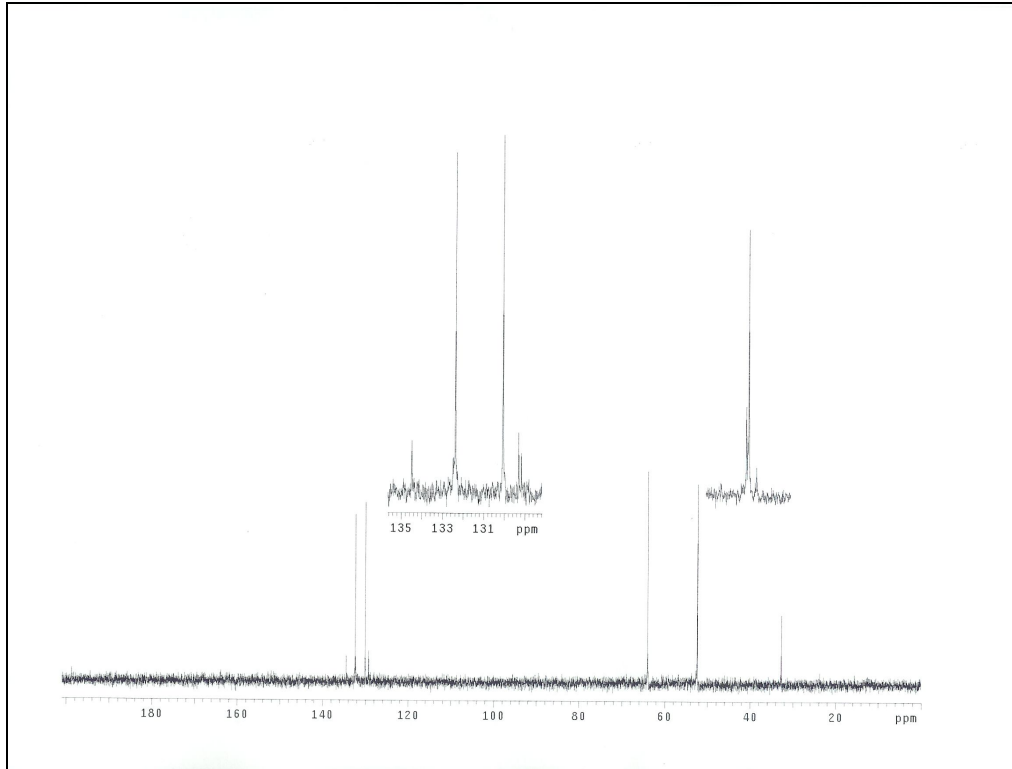
$m/z$ : M<sup>+</sup> (591.10), M<sup>+</sup>+2 (593.10), M<sup>+</sup>+4 (595.10), M<sup>+</sup>+5 (596.10), M-C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O (298.05), M-C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O (297.05), M-C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O (296.05).



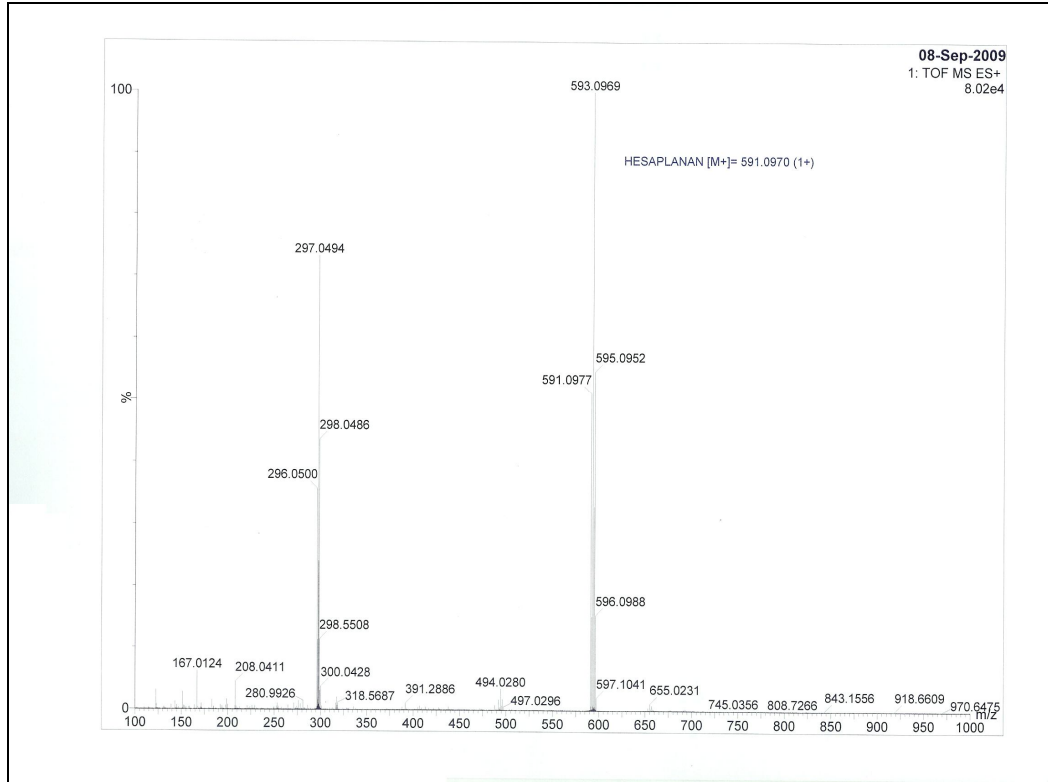
**Spektrum No 75 N9 Bileşiminin UV Spektrumu**



**Spektrum No 76 N9 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**



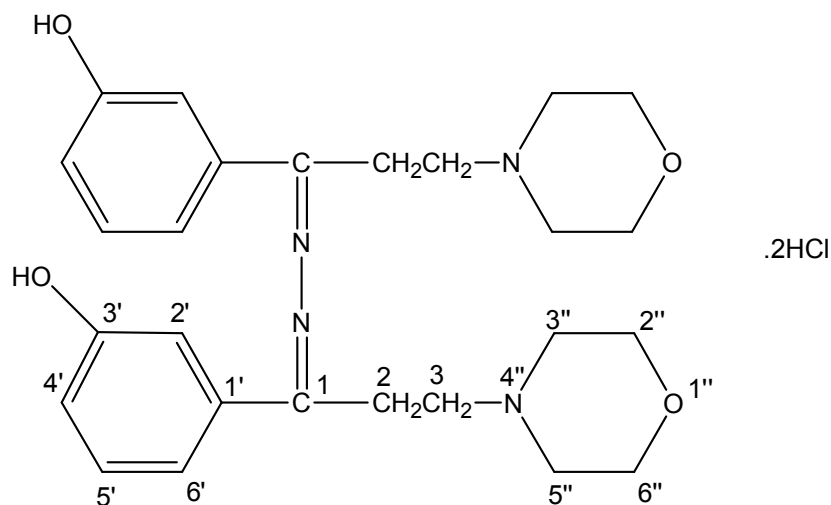
**Spektrum No 77 N9 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 78 N9 Bileşiminin TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.2.10 N10: N,N'-Bis[1-(3'-hidroksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

N10m bileşiği (3 g, 0.011 mol) etanolü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.276 g, 0.006 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 20 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü ve soğuk etanol kullanılarak iyice yıkandı. Elde edilen metanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (2.57 g, %86). Bileşiğin erime derecesi 184-8<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(3'-hidroksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 79)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 253 (4.01), 309 (3.96) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 80)

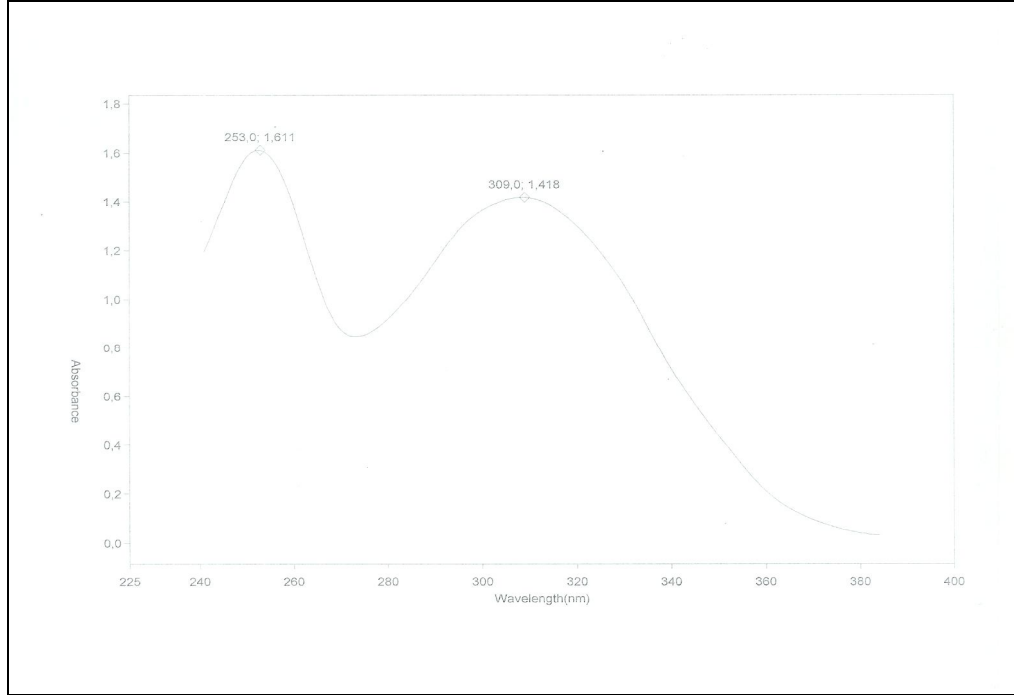
$\delta$  (ppm): 3.10-3.40 (s, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.40-3.75 (m, 12H, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.75-4.2 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 7.07 (dd, 2H, C4'-H, J = 8.09, 1.95 Hz), 7.35 (t, 2H, C5'-H, J = 7.8 Hz), 7.42 (t, 2H, C6'-H, J = 1.95 Hz), 7.52 (dt, 2H, C2'-H, J = 1.56, 0.78 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 81)

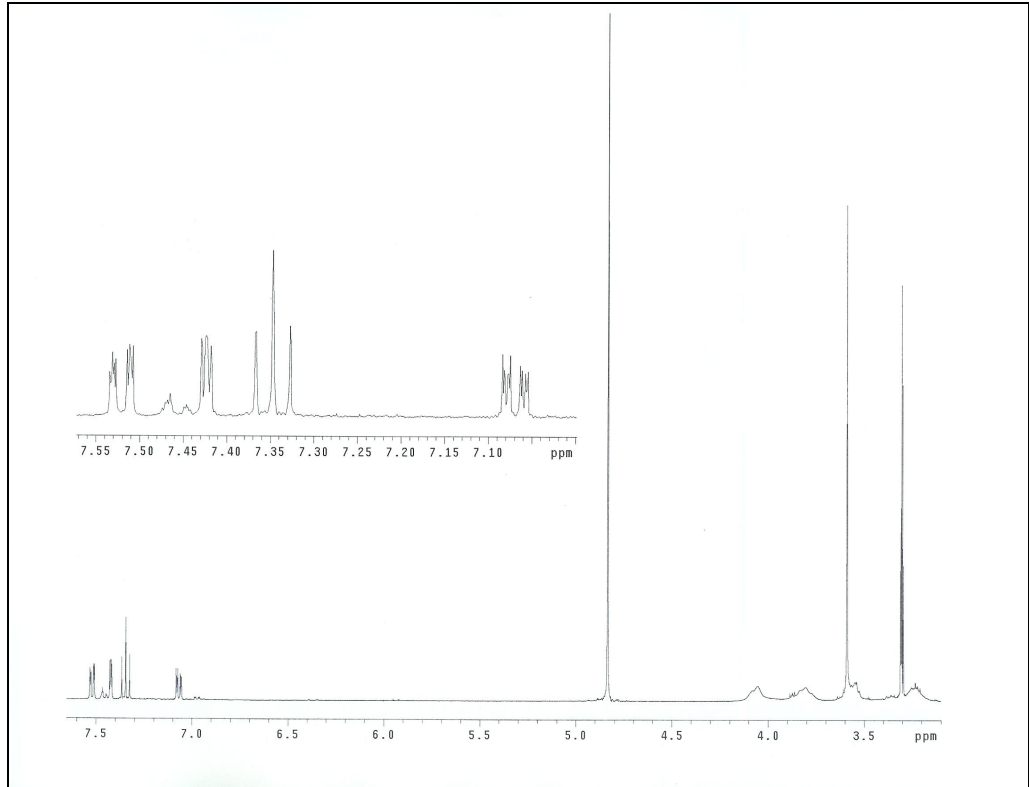
$\delta$  (ppm): 32.55 (C2), 52.48 (C3), 52.69 (C3'', C5''), 63.80 (C2'', C6''), 114.32 (C2'), 119.39 (C4'), 120.93 (C6'), 129.78 (C5'), 137.43 (C1'), 158.04 (C3'), 196.51 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 82)

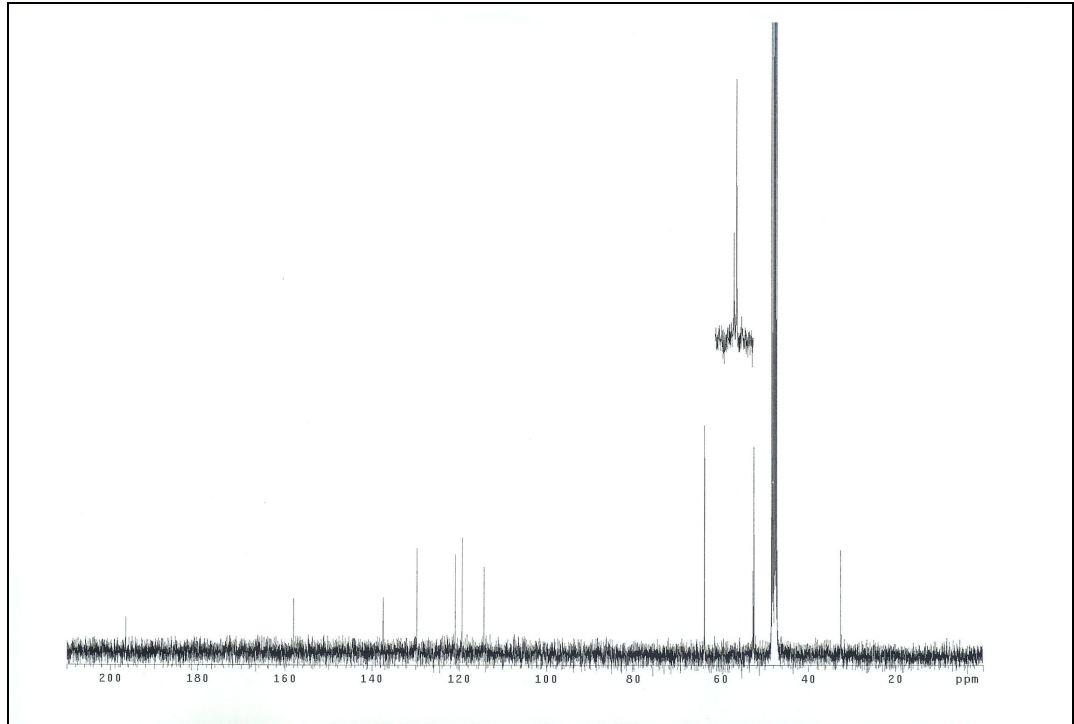
$m/z$ :  $M^+$  (467.27),  $M^+ + H$  (468.27),  $M - C_{13}H_{19}N_2O_2$  (237.13),  $M - C_{13}H_{19}N_2O_2$  (236.13),  $M - C_{13}H_{17}N_2O_2$  (234.14).



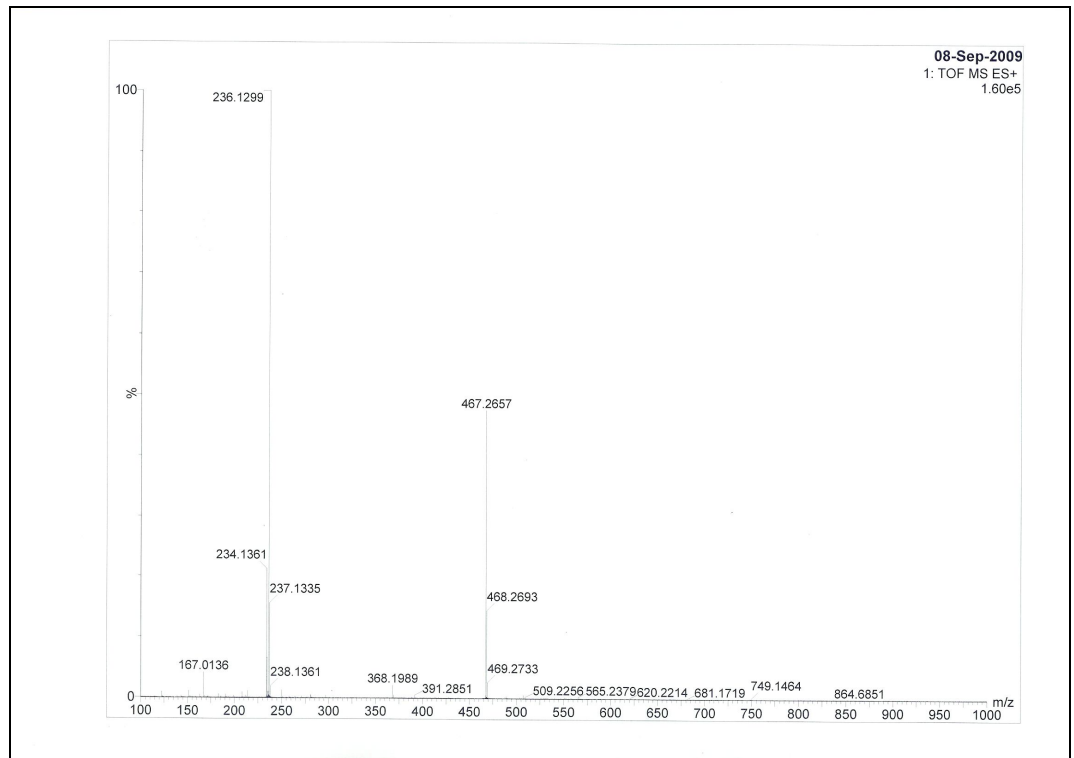
**Spektrum No 79 N10 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 80 N10 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



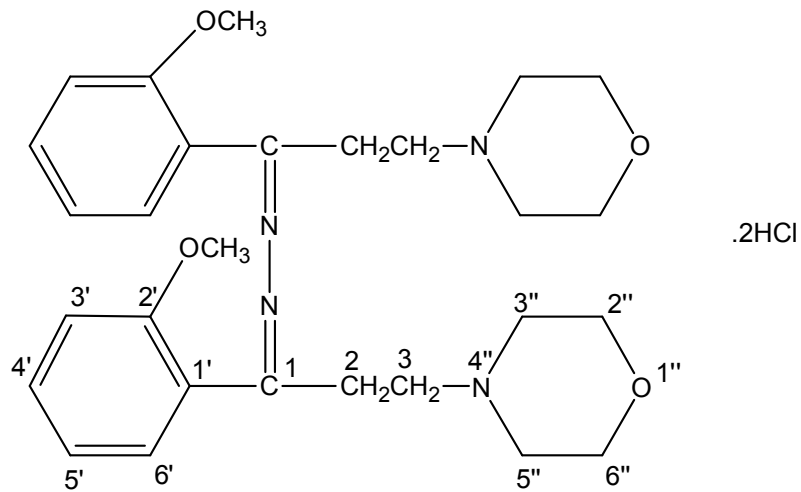
**Spektrum No 81** N10 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



**Spektrum No 82** N10 Bileşığının TOF-MS Spektrumu

#### 4.2.2.2.11 N11: N,N'-Bis[1-(2'-metoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

N11m bileşiği (1.5 g, 0.005 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.131 g, 0.003 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 18 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği alçak basınçta damıtıldı. Kalan kalıntıya metil t-butil eter ilave edildikten sonra balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Balon içeriğinin sıvı kısmı aktarılıp uzaklaştırıldı. Kalan kısım spatül ile kazınıp alındı ve oda sıcaklığında kurutuldu (1.103 g, %74). Bileşiğin erime derecesi 133-7<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(2'-metoksifenil)-3-(morfolin-4''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 83)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 249 (4.04), 306 (3.72) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Spektrum No 84)

$\delta$  (ppm): 2.95-3.05 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.25-3.75 (m, 12H, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.77-4.20 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.97 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 6.95 (d, 2H, C3'-H, J = 7.41

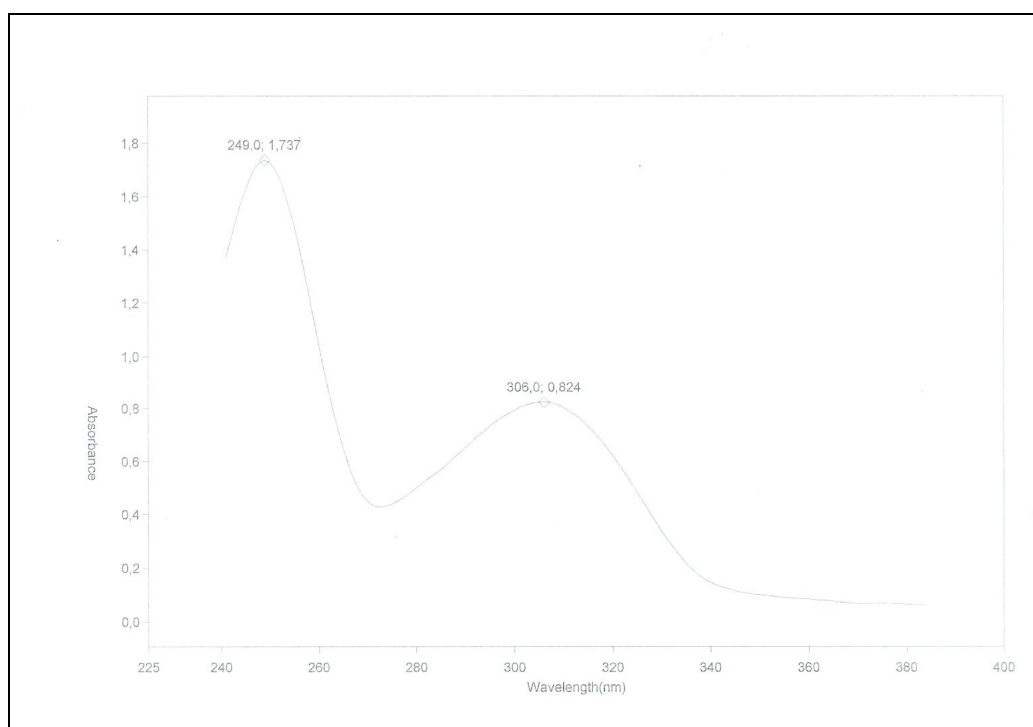
Hz), 7.00 (t, 2H, C5'-H, J = 7.41 Hz), 7.51 (t, 2H, C4'-H, J = 7.8 Hz), 7.74 (d, 2H, C6'-H, J = 7.41 Hz), 10.06 (bs, 2H, 2HCl).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (Spektrum No 85)**

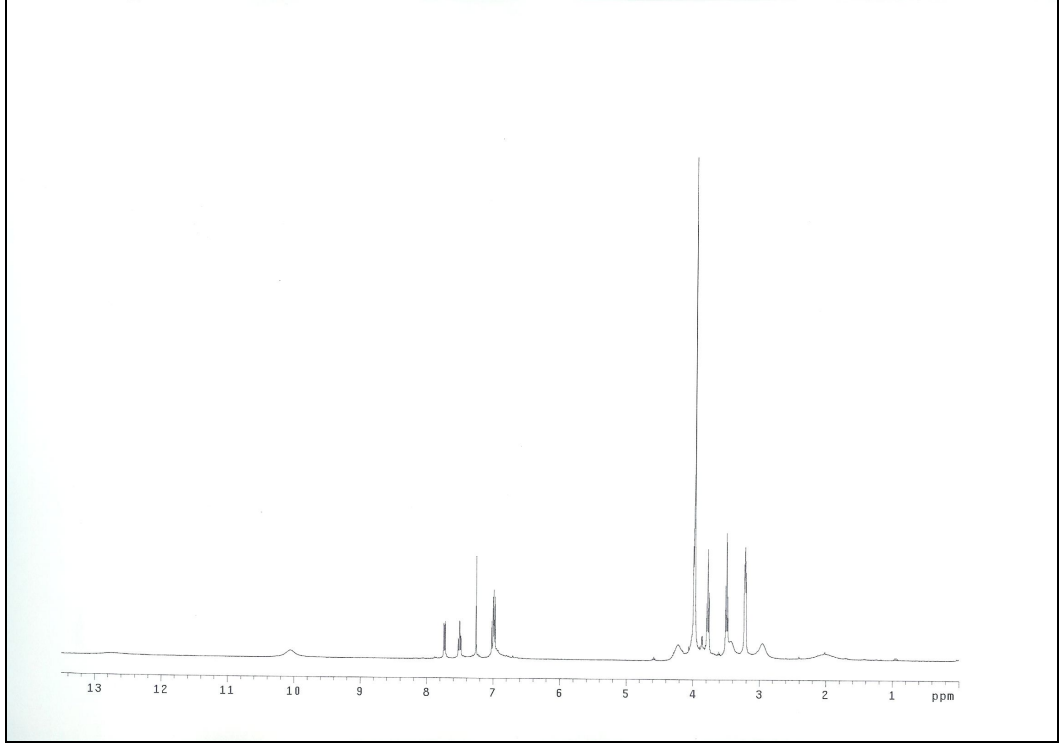
$\delta$  (ppm): 38.07 (C2), 43.44 (C3), 52.66 (C3'', C5''), 56.12 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 63.96 (C2'', C6''), 112.14 (C3'), 121.04 (C5'), 126.43 (C1'), 130.79 (C4'), 135.09 (C6'), 159.53 (C2'), 197.59 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 86)**

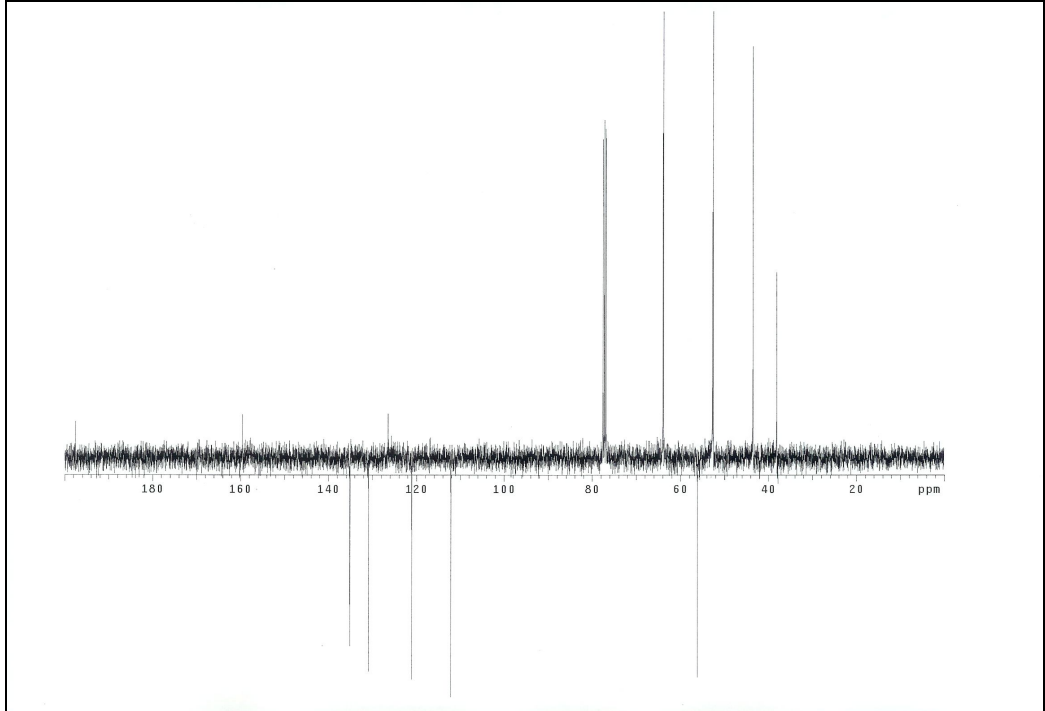
$m/z$ :  $\text{M}^+$  (495.30),  $\text{M}-\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$  (251.15),  $\text{M}-\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$  (250.14).



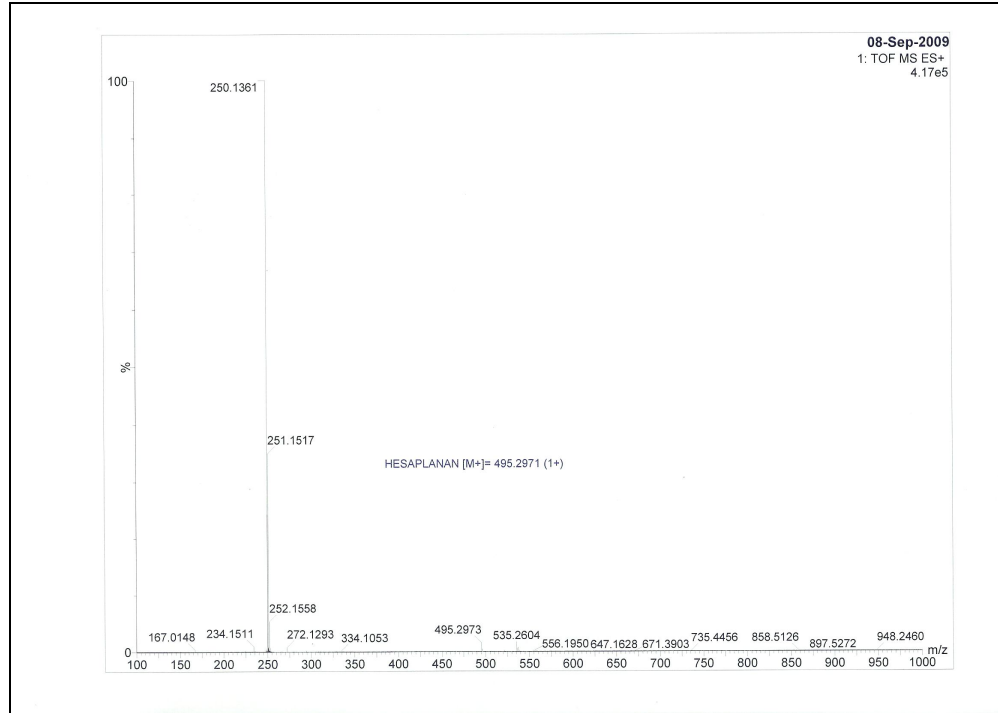
**Spektrum No 83** N11 Bileşiğinin UV Spektrumu



**Spektrum No 84** N11 Bileşığının  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



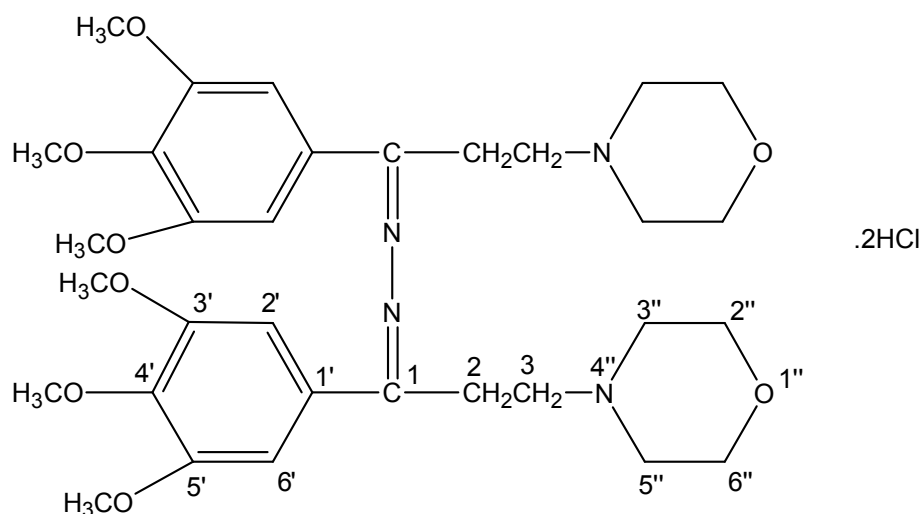
**Spektrum No 85** N11 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR DEPT Spektrumu



**Spektrum No 86 N11 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.2.12 N12: N,N'-Bis[3-(morfolin-4''-il)-1-(3',4',5'-trimetoksifenil)propiliden] hidrazin dihidroklorür**

N12m bileşiği (0.8 g, 0.002 mol) etanollü asetik asit (20 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözüldürülen hidrazin hidrat (0.058 g, 0.001 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 18 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde kloroform-metanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.353 g, %44). Bileşiğin erime derecesi 197-9<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[3-(morfolin-4''-il)-1-(3',4',5'-trimetoksifenil)propiliden]hidrazin  
dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 87)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 285 (4.26) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 88)

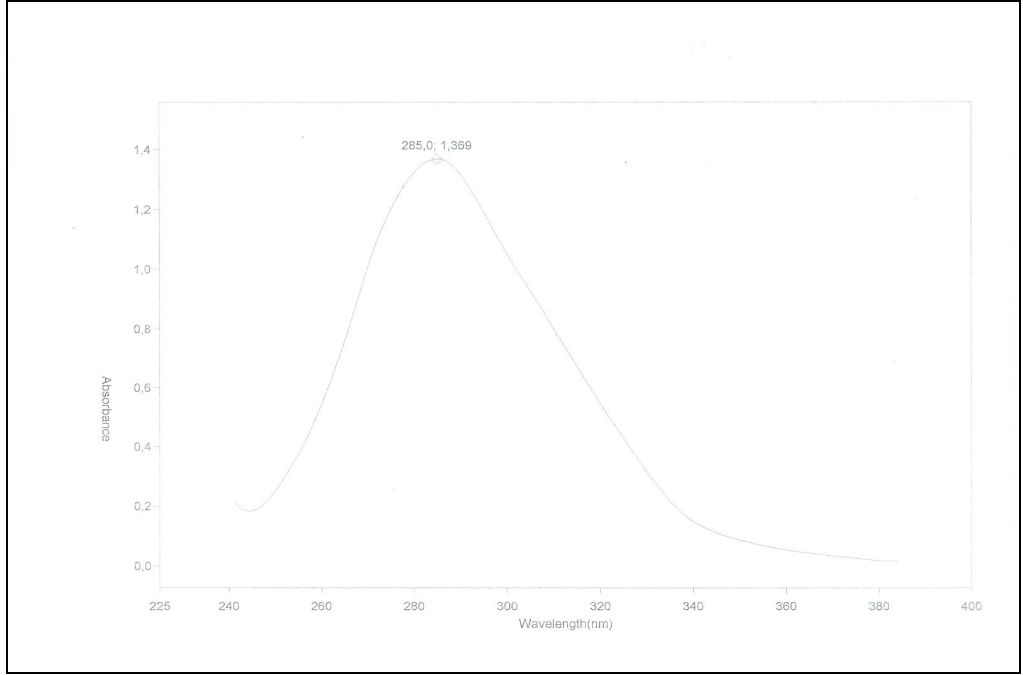
$\delta$  (ppm): 3.10-3.20 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.25-3.75 (m, 12H, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.84 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 12H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.75-4.06 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 7.36 (s, 4H, C2'-H, C6'-H).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 89)

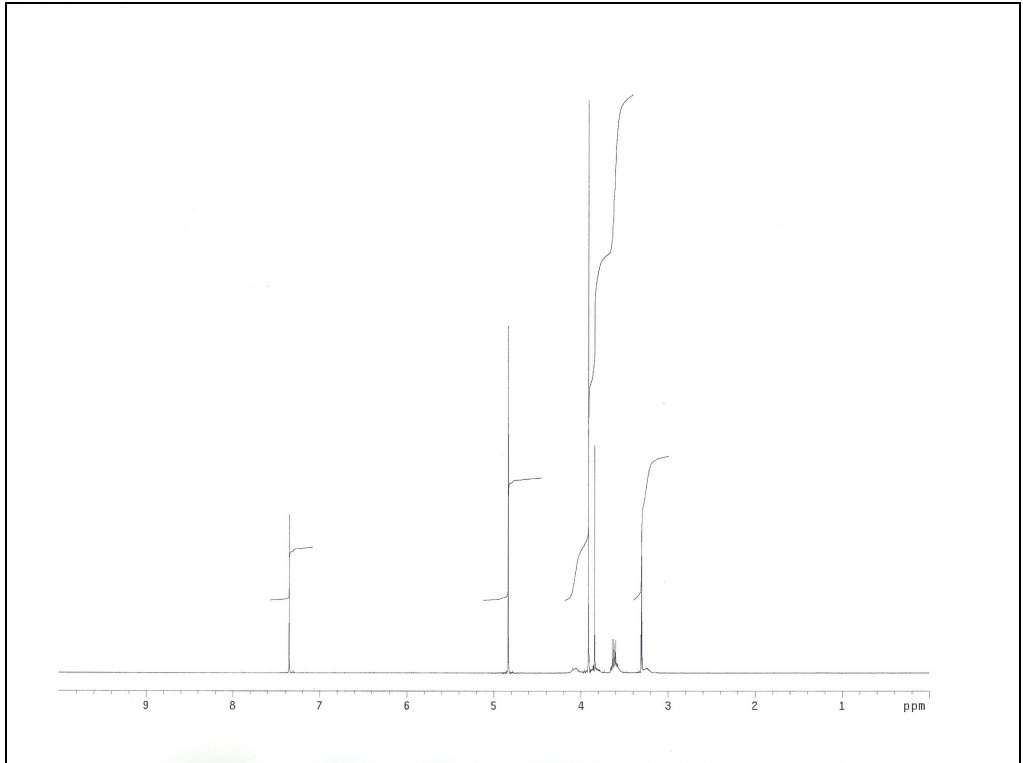
$\delta$  (ppm): 32.33 (C2), 52.45 (C5'-OCH<sub>3</sub>, C3'-OCH<sub>3</sub>), 52.75 (C4'-OCH<sub>3</sub>), 55.77 (C3), 60.03 (C3'', C5''), 63.81 (C2'', C6''), 106.12 (C1', C2', C6'), 131.41 (C4'), 153.51 (C3', C5'), 195.47 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 90)

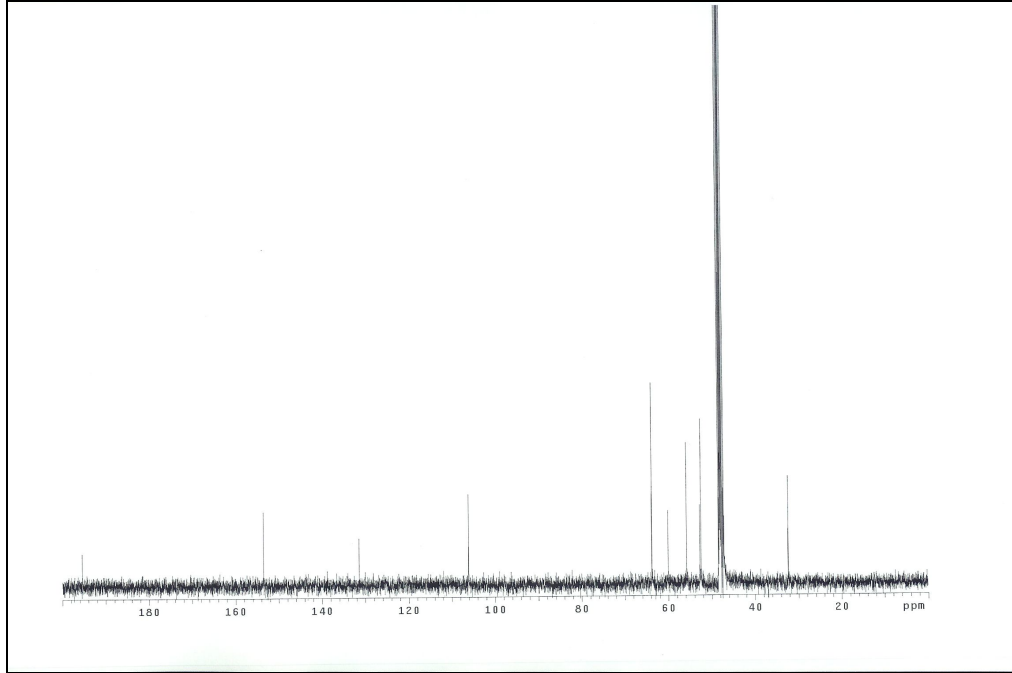
$m/z$ :  $M^+$  (615.34),  $M^+ + H$  (616.34),  $M - C_{16}H_{25}N_2O_4$  (310.16),  $M - C_{16}H_{23}N_2O_4$  (308.17).



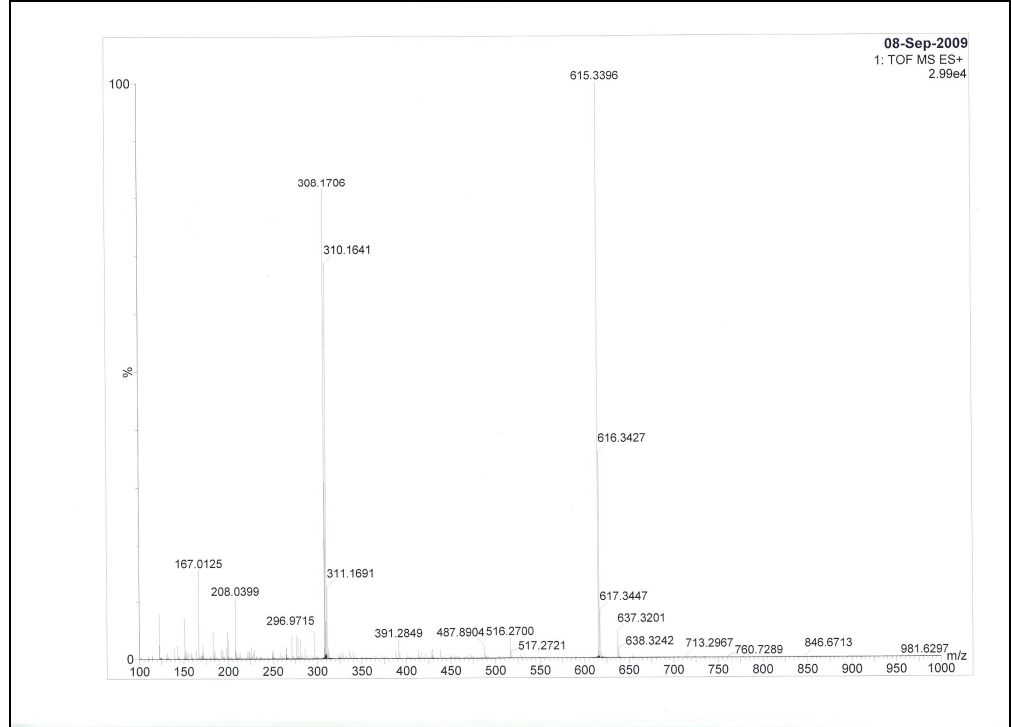
**Spektrum No 87 N12 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 88 N12 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 89 N12 Bileşığının <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 90 N12 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

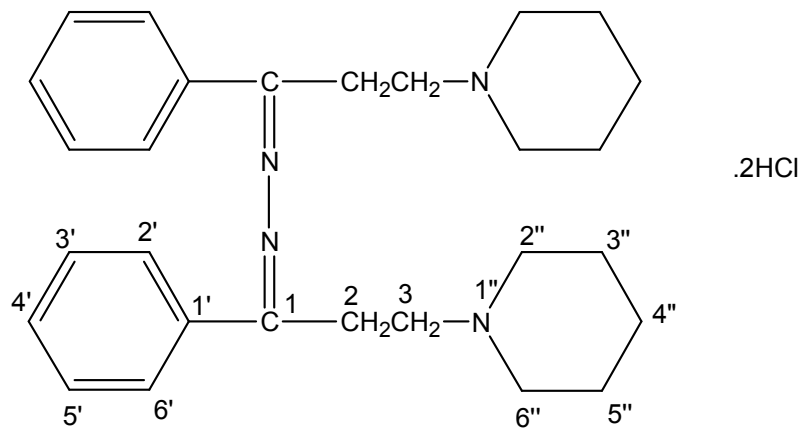
**Tablo 6.** N Serisi Azin Bileşiklerinin Deneysel Verileri

| Bileşik No | Kapalı Formül                                                                                 | Aril (Ar)                                                                                            | Molekül Ağırlığı (M. A.) | Reaksiyon Süresi (Saat) | Kristalizasyon Çözücüsü | Verim (%) | Erime Derecesi (°C) | Literatürdeki Dereceleri Literatür | Erime (°C), |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|---------------------|------------------------------------|-------------|
| N1         | C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                                        | 506.22                   | 24                      | Metanol                 | 24        | 184-6               | 173-5 <sup>60</sup>                |             |
| N2         | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                 | 4-CH <sub>3</sub><br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                   | 534.25                   | 24                      | Kloroform/<br>Metanol   | 26        | 198-201             |                                    |             |
| N3         | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                 | 4-CH <sub>3</sub> O<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                 | 566.24                   | 20                      | Metanol                 | 67        | 213-6               |                                    |             |
| N4         | C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                 | 4-HO<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                | 538.21                   | 20                      | Etanol                  | 56        | 218-9               |                                    |             |
| N5         | C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                 | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                   | 574.14                   | 22                      | Kloroform/<br>Metanol   | 60        | 198-202             |                                    |             |
| N6         | C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                 | 2-HO<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                | 538.21                   | 24                      | Etanol                  | 16        | 114-7               |                                    |             |
| N7         | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                 | 3-CH <sub>3</sub> O<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                 | 566.24                   | 20                      | Etanol                  | 9         | 149-54              |                                    |             |
| N8         | C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>  | 4-F C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                    | 542.2                    | 22                      | Etanol                  | 52        | 207-9               |                                    |             |
| N9         | C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | 4-Br C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                   | 662.04                   | 22                      | Kloroform/<br>Metanol   | 56        | 207-10              |                                    |             |
| N10        | C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                 | 3-HO<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                | 538.21                   | 20                      | Metanol                 | 86        | 184-8               |                                    |             |
| N11        | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                 | 2-CH <sub>3</sub> O<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                 | 566.24                   | 18                      | Metil t-butil<br>eter   | 74        | 133-7               |                                    |             |
| N12        | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>                 | 3-CH <sub>3</sub> O 4-<br>CH <sub>3</sub> O 5-<br>CH <sub>3</sub> O<br>C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> | 686.28                   | 18                      | Kloroform/<br>Metanol   | 44        | 197-9               |                                    |             |

### 4.2.2.3 P Serisi Azin Bileşiklerinin Sentezi

#### 4.2.2.3.1 P1: N,N'-Bis[1-fenil-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

P1m bileşiği (1 g, 0.004 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.099 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 17 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşması için balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.562 g, %57). Bileşiğin erime derecesi 185-9<sup>0</sup>C'dir (E.D. 172.5-5<sup>0</sup>C)<sup>60</sup>.



N,N'-Bis[1-fenil-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 91)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 303 (4.22) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 92)

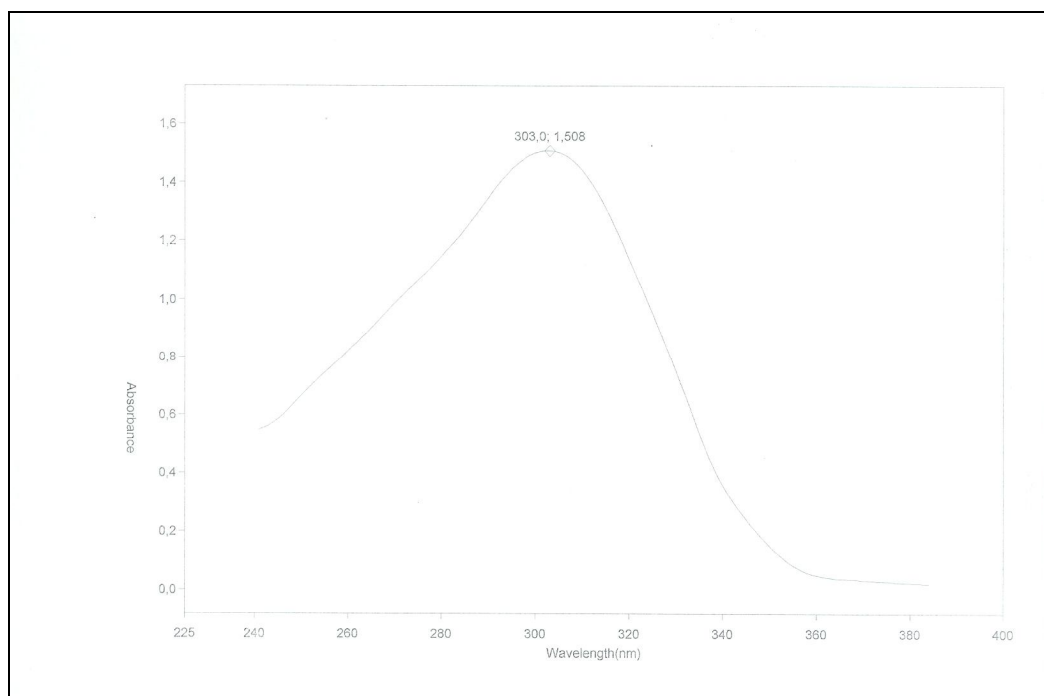
$\delta$  (ppm): 1.80-1.95 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 2.97 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.54-3.63 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 7.51-7.56 (m, 8H, C2'-H, C3'-H, C5'-H, C6'-H), 8.03-8.06 (m, 2H, C4'-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $\text{d}_4$ ) (Spektrum No 93)**

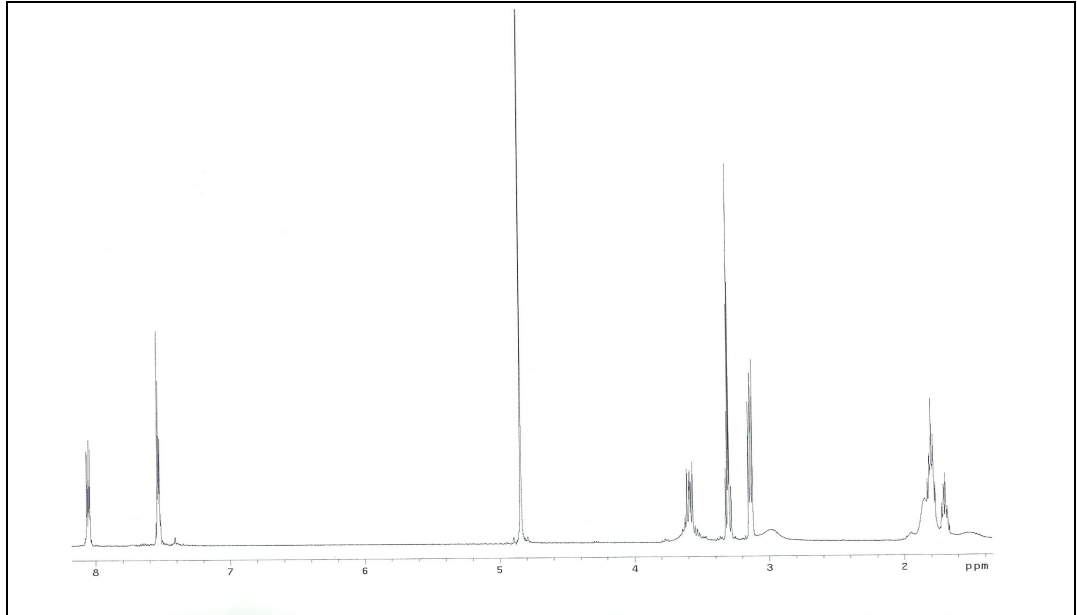
$\delta$  (ppm): 21.39 (C3'', C5''), 23.05 (C4''), 23.74 (C2), 53.15 (C3), 53.50 (C2'', C6''), 127.39 (C3', C5'), 128.92 (C2', C6'), 131.09 (C4'), 136.05 (C1'), 163.27 (C1).

**TOF MS [ES (+)] ( $\text{H}_2\text{O}$ ) (Spektrum No 94)**

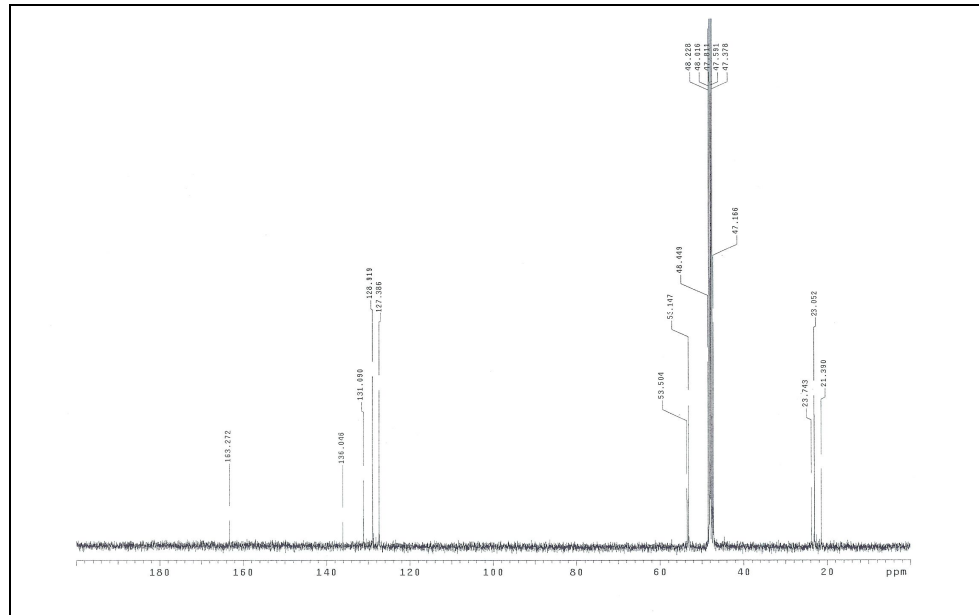
$m/z$ :  $\text{M}^+$  (431.32),  $\text{M}^+ + \text{H}$  (432.32),  $\text{M} - \text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2$  (216.16).



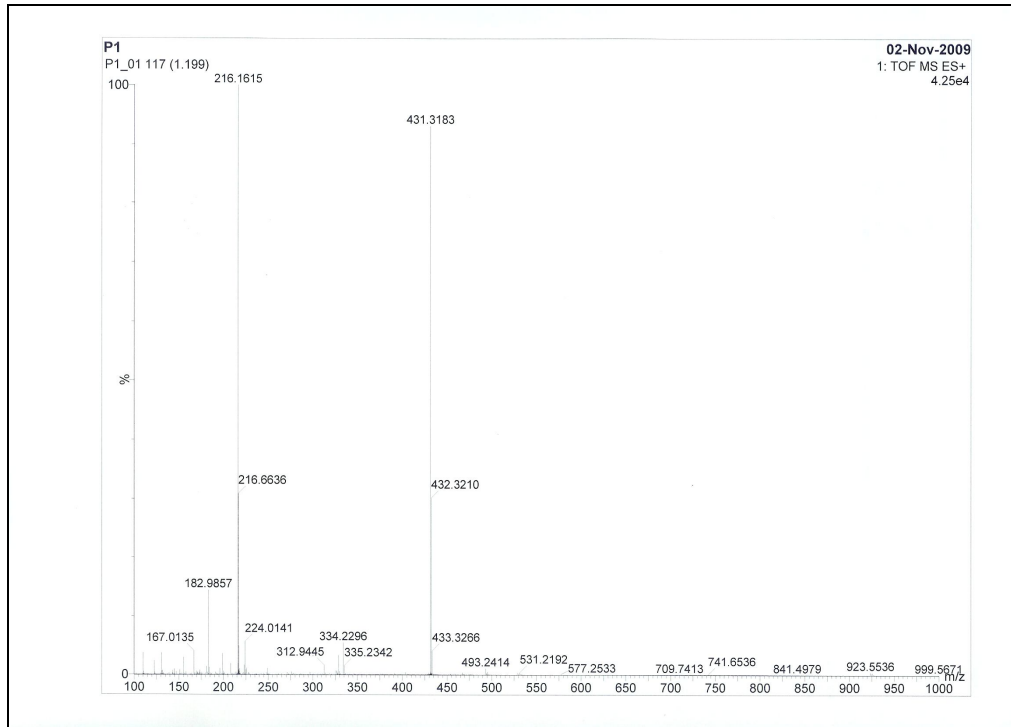
**Spektrum No 91 P1 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 92 P1 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



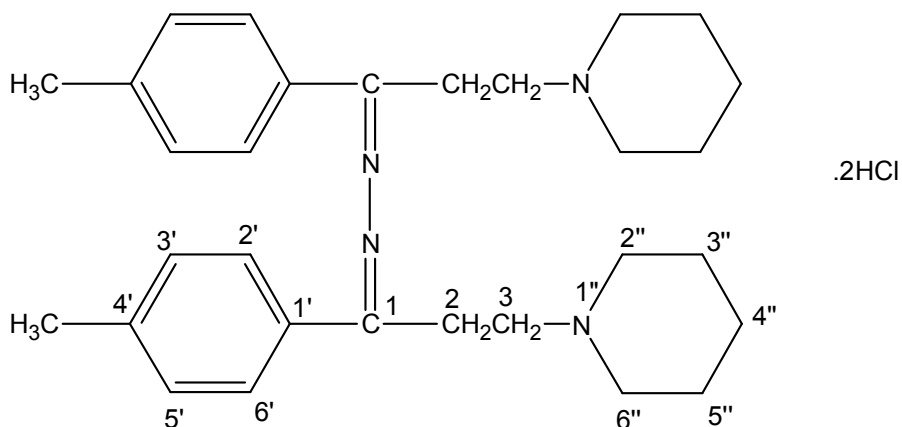
**Spektrum No 93 P1 Bileşığının <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 94 P1 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.3.2 P2: N,N'-Bis[1-(4'-metilfenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

P2m bileşiği (0.6 g, 0.002 mol) etanolü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözüldürülen hidrazin hidrat (0.056 g, 0.001 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 23 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.056 g, %9). Bileşiğin erime derecesi 207-10<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-metilfenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 95)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 313 (4.28) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 96)

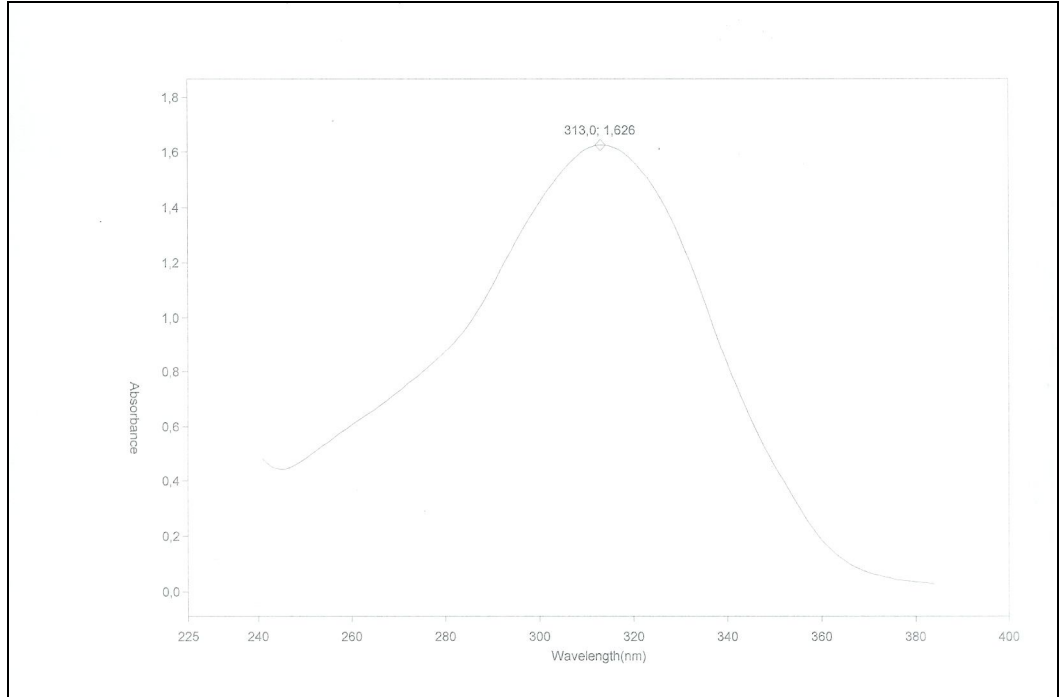
$\delta$  (ppm): 1.85 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 2.41 (s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.99 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.52-3.63 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 7.35 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 7.7 Hz), 7.94 (t, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.43 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 97)

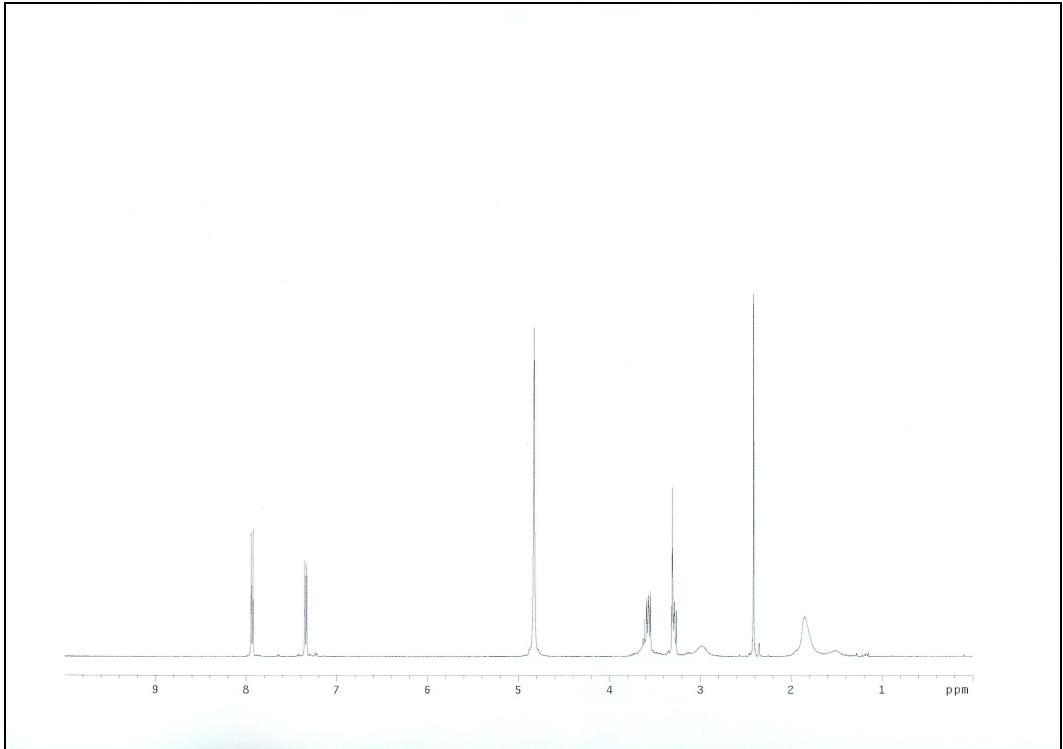
$\delta$  (ppm): 20.23 (Ar-CH<sub>3</sub>), 21.41 (C3'', C5''), 23.05 (C4''), 23.61 (C2), 53.14 (C3), 53.67 (C2'', C6''), 127.36 (C1'), 129.53 (C2', C6'), 133.33 (C3', C5'), 141.77 (C4'), 163.08 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 98)

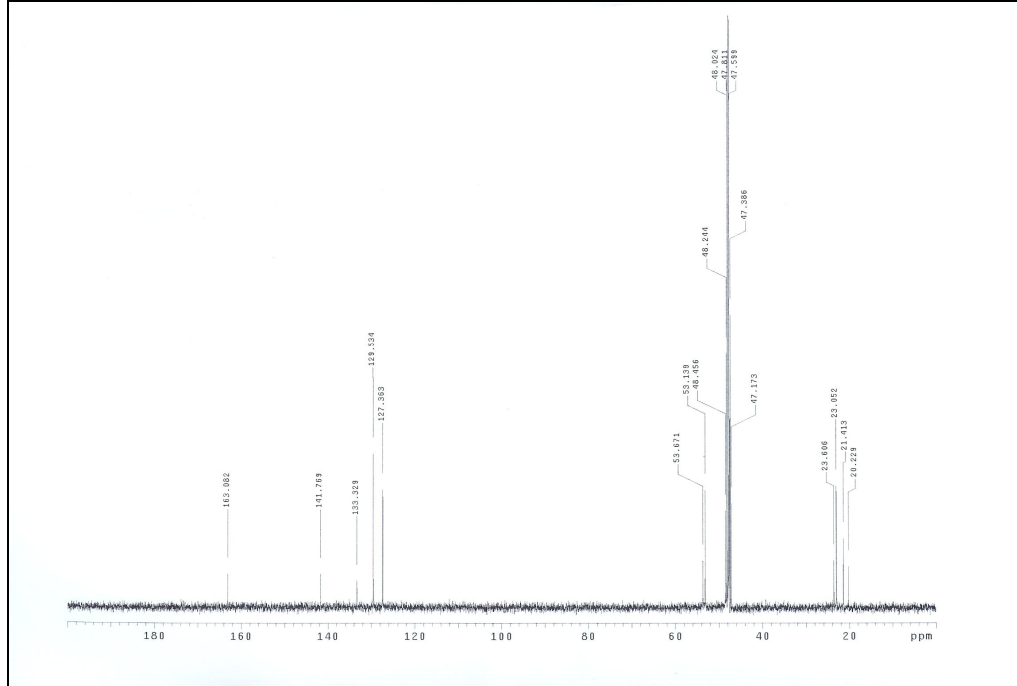
$m/z$ :  $M^+$  (459.35),  $M^+ + H$  (460.35),  $M - C_{15}H_{21}N_2$  (230.18).



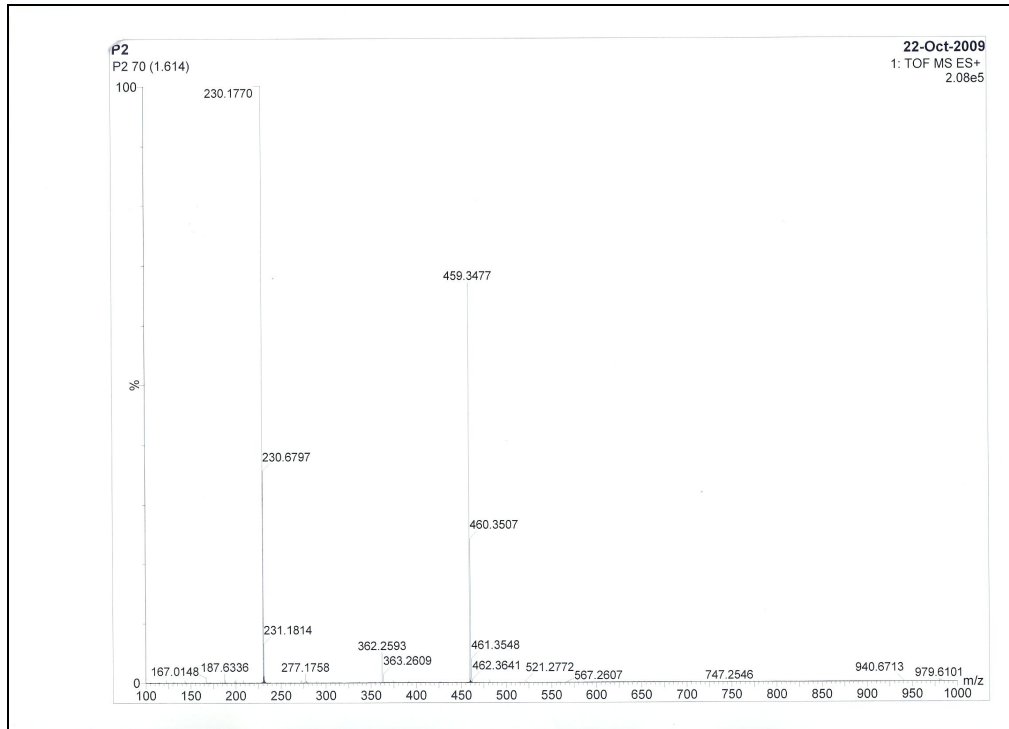
**Spektrum No 95 P2 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 96 P2 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



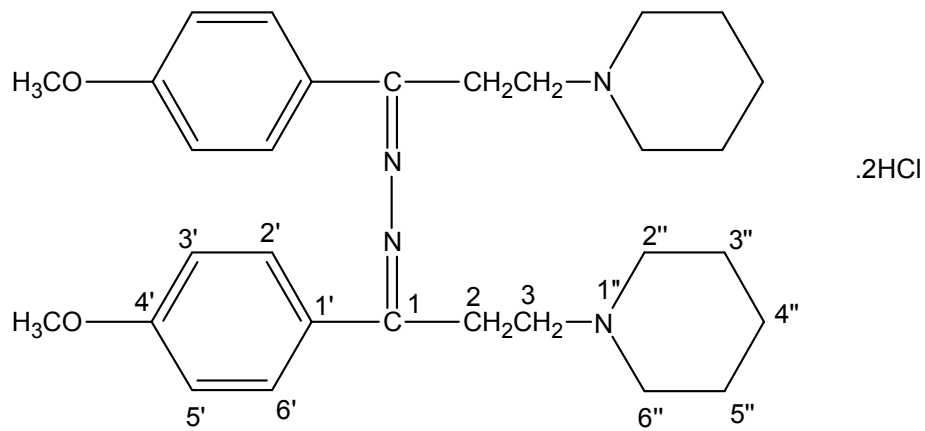
**Spektrum No 97 P2 Bileşığının <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 98 P2 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.3.3 P3: N,N'-Bis[1-(4'-metoksifenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

P3m bileşiği (0.9 g, 0.003 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.079 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 18 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde metanolden kristallendirildi. Süzüntüden de madde kazanıldı. Kristallerin oluşması için balon buzdolabında -15°C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.645 g, %72). Bileşiğin erime derecesi 214-7°C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-metoksifenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 99)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 276 (4.38) nm.

**<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 100)**

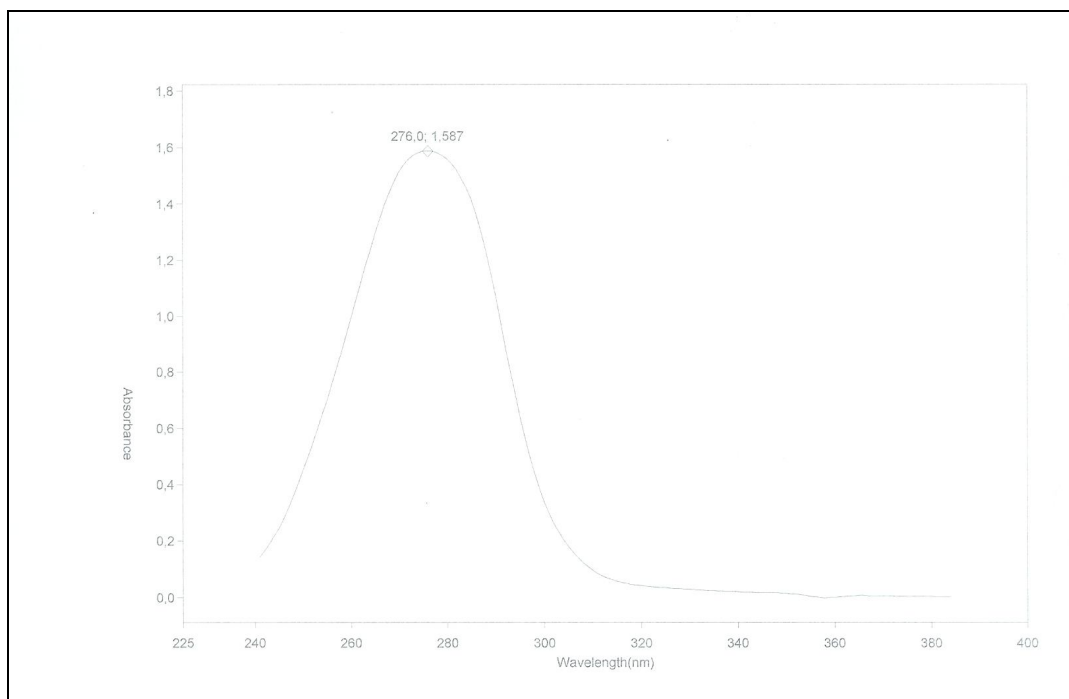
$\delta$  (ppm): 1.85-1.92 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.30 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.49-3.58 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 3.88 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.04 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 9.17 Hz), 8.03 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 101)**

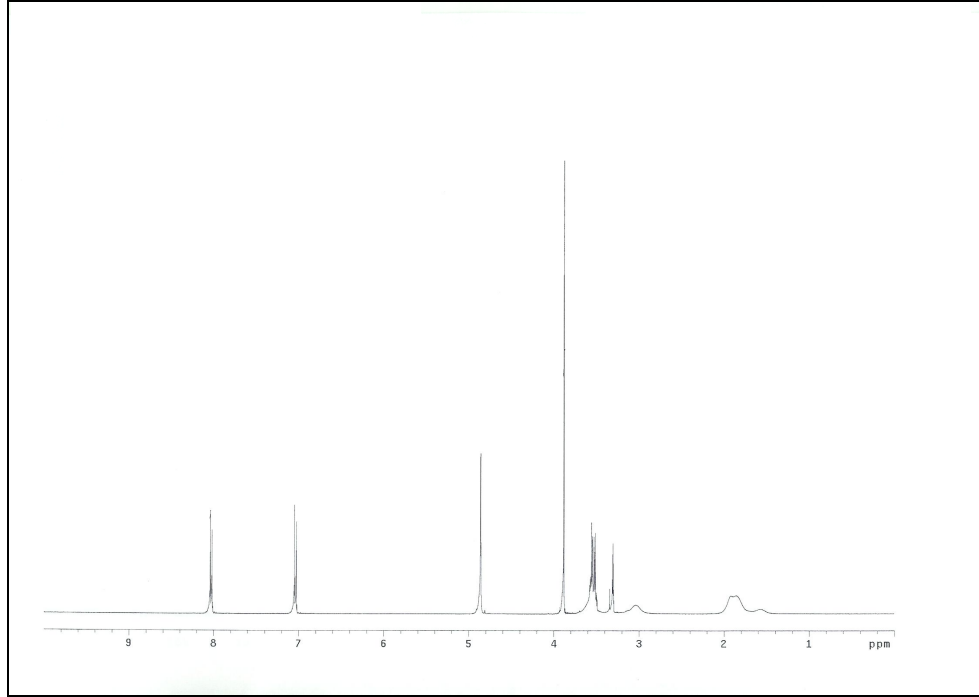
$\delta$  (ppm): 21.43 (C3'', C5''), 23.04 (C4''), 32.38 (C2), 52.41 (C3), 53.59 (C2'', C6''), 54.95 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 113.86 (C3', C5'), 129.02 (C1'), 130.51 (C2', C6'), 164.62 (C4'), 195.17 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 102)**

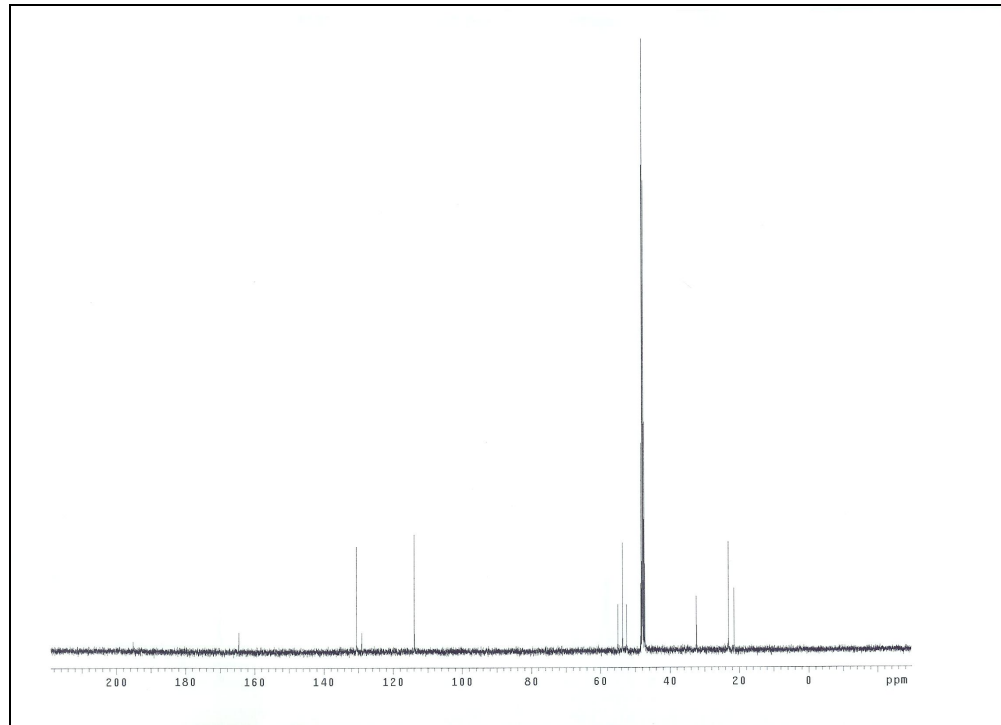
$m/z$ : M<sup>+</sup> (491.34), M<sup>+</sup>+H (492.34), M-C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O (248.17), M-C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O (246.17).



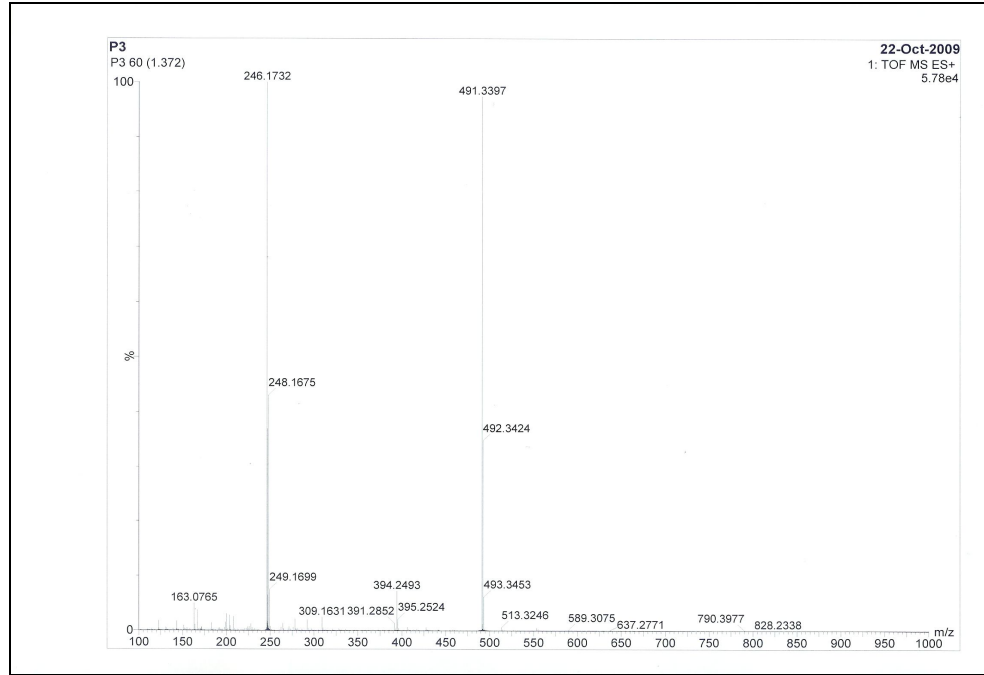
**Spektrum No 99 P3 Bileşğinin UV Spektrumu**



**Spektrum No 100** P3 Bileşığının  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



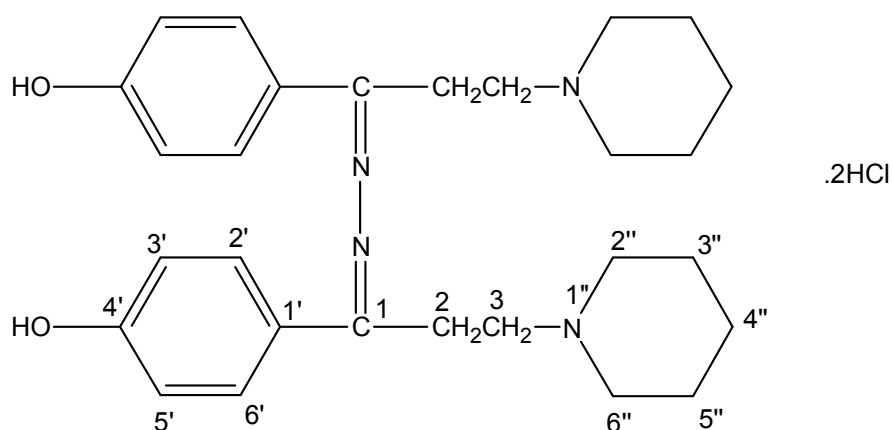
**Spektrum No 101** P3 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



**Spektrum No 102 P3 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.3.4 P4: N,N'-Bis[1-(4'-hidroksifenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

P4m bileşiği (0.9 g, 0.003 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.084 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 18 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Süzüntüden de madde kazanıldı. Kristallerin oluşması için balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.573 g, %64). Bileşiğin erime derecesi 219-21<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-hidroksifenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

### UV (Spektrum No 103)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 281 (4.36) nm.

### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 104)

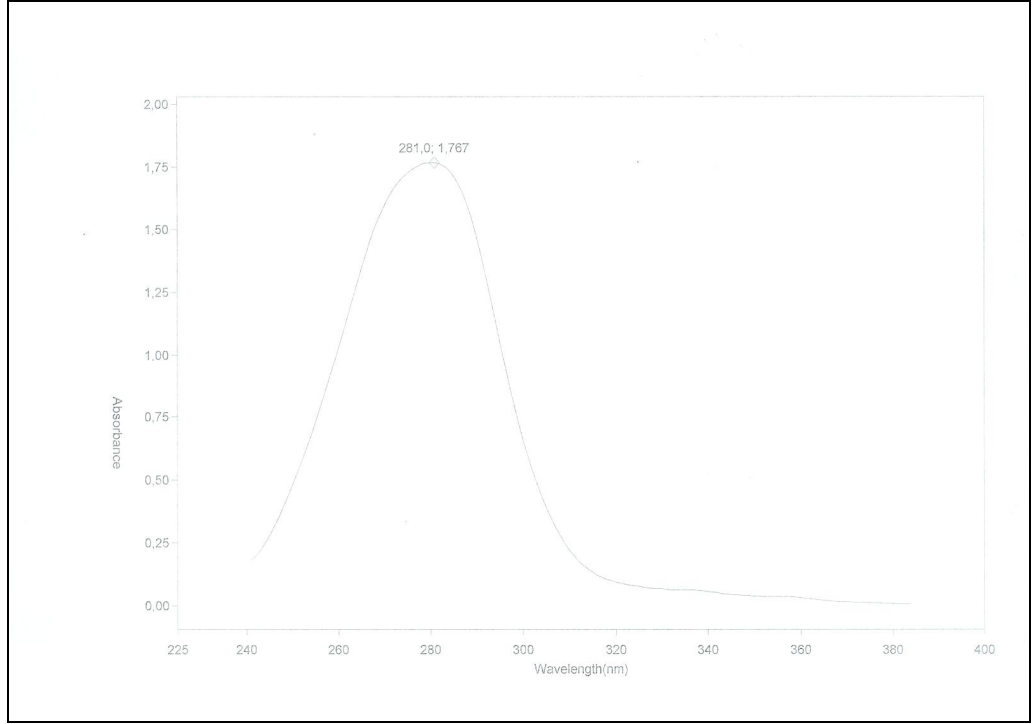
$\delta$  (ppm): 1.89 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.30 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.50-3.53 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 6.87 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 7.94 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz).

### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 105)

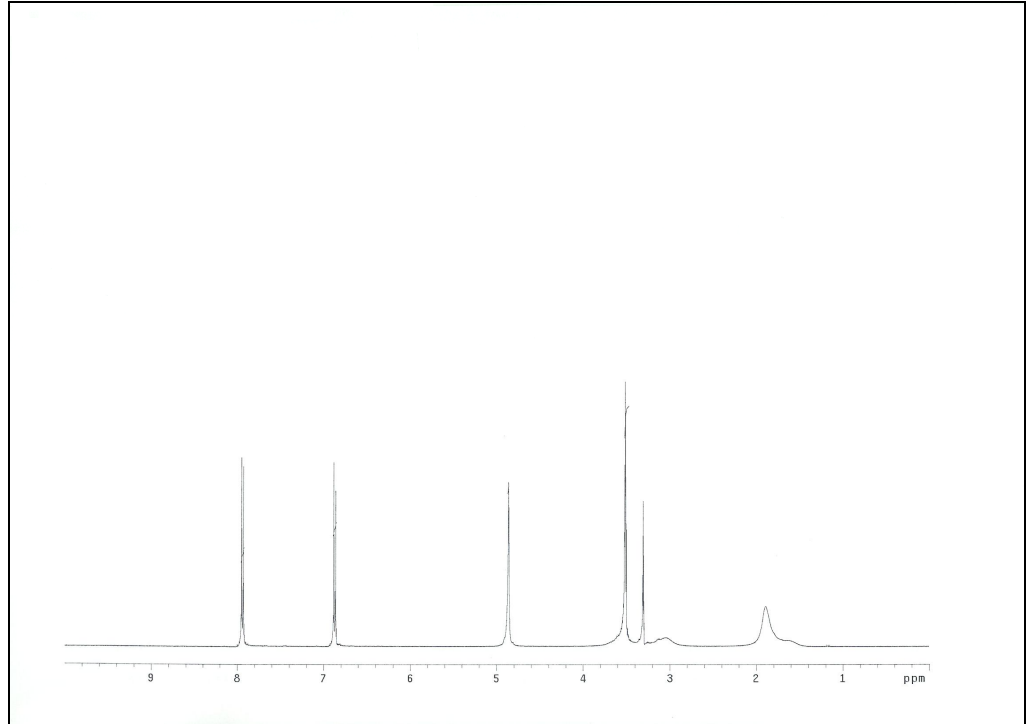
$\delta$  (ppm): 21.43 (C3'', C5''), 23.04 (C4''), 32.21 (C2), 52.48 (C3), 53.57 (C2'', C6''), 115.22 (C3', C5'), 127.92 (C1'), 130.75 (C2', C6'), 163.20 (C4'), 195.07 (C1).

### TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 106)

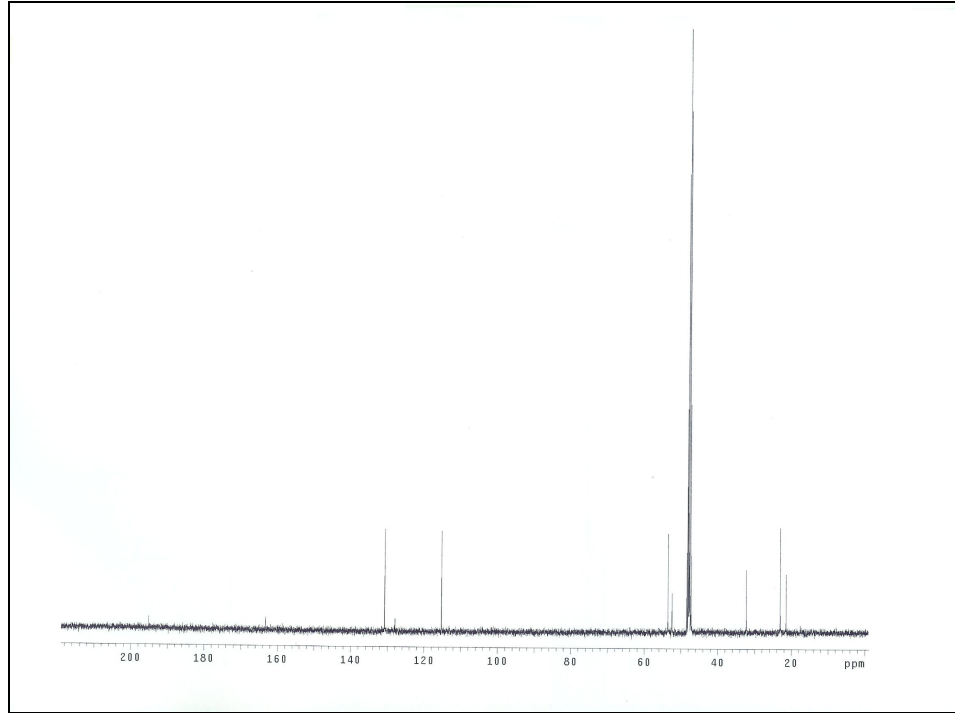
$m/z$ : M<sup>+</sup> (463.30), M-C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (235.15), M-C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O (234.14).



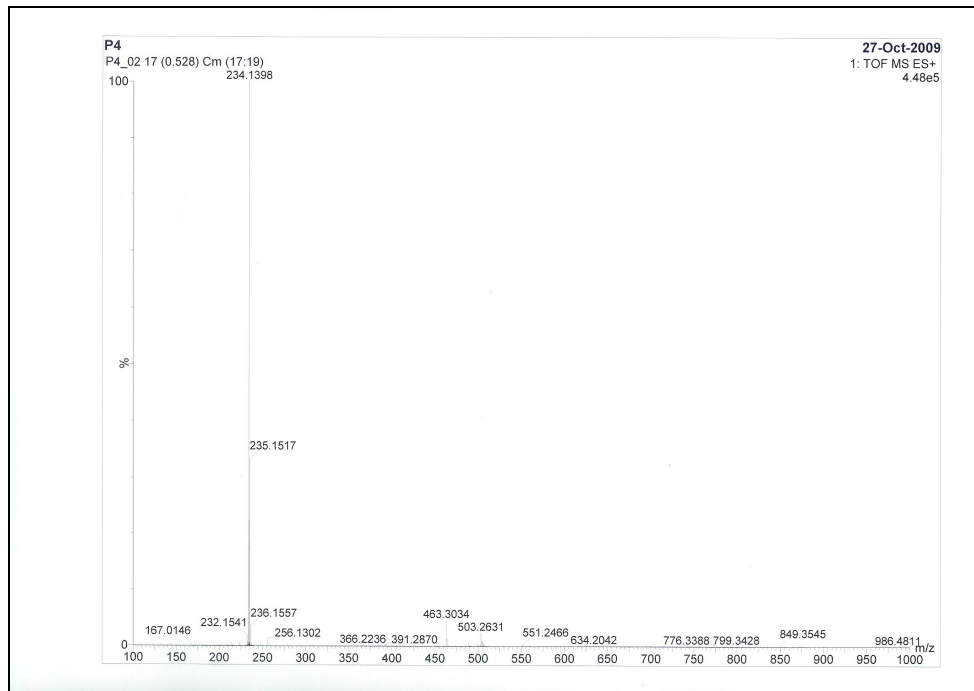
**Spektrum No 103 P4 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 104 P4 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



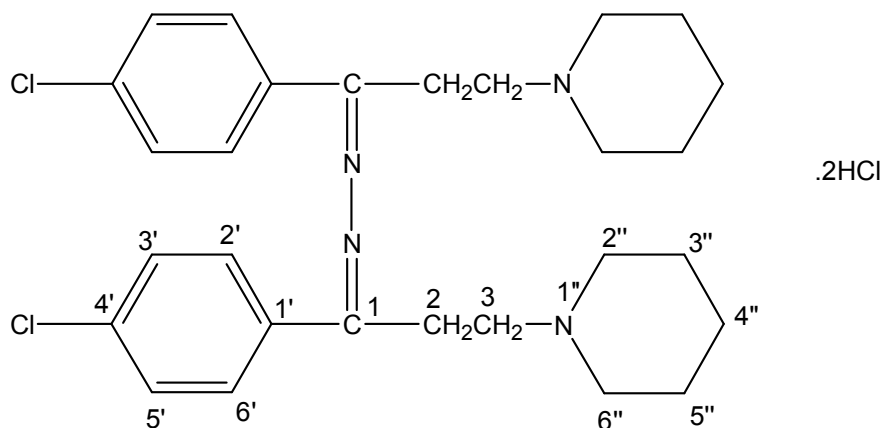
**Spektrum No 105 P4 Bileşığinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 106 P4 Bileşığinin TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.3.5 P5: N,N'-Bis[1-(4'-klorofenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

P5m bileşiği (0.9 g, 0.003 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.078 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 18 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Süzüntüden de madde kazanıldı. Kristallerin oluşması için balon buzdolabında -15°C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.433 g, %48). Bileşiğin erime derecesi 184-9°C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-klorofenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 107)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 254 (4.32), 311 (4.06) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 108)

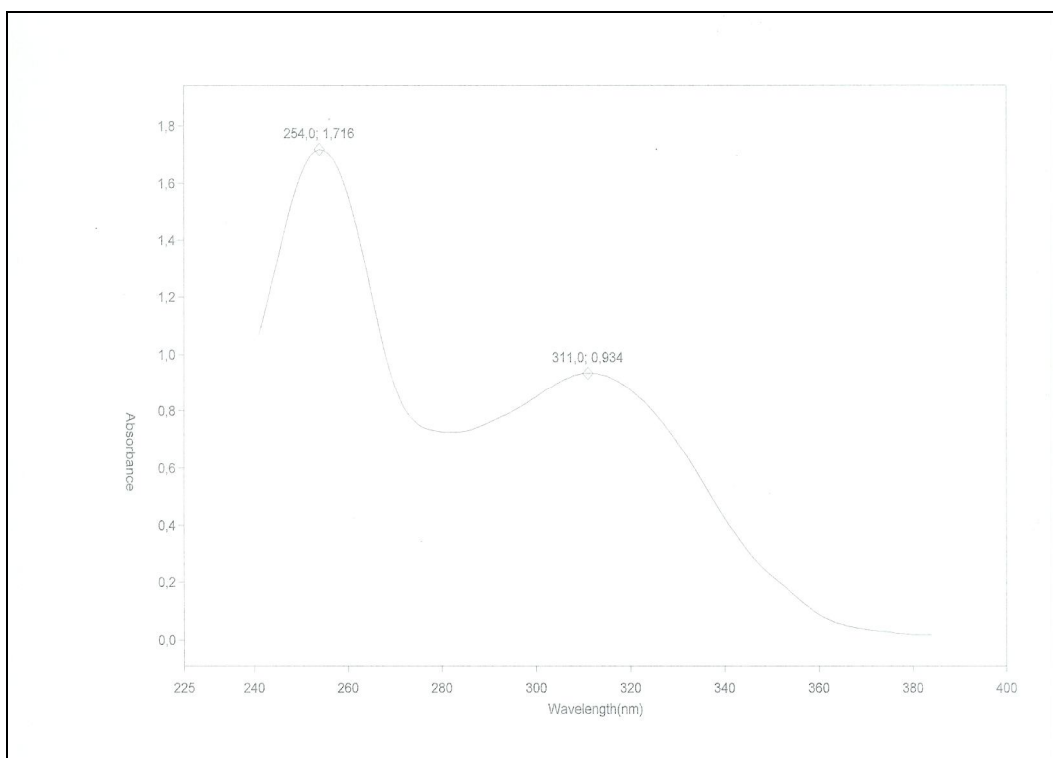
$\delta$  (ppm): 1.57-1.93 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.04-3.15 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.51-3.63 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 7.55 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 7.69 Hz), 8.04 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.79 Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $\text{d}_4$ ) (Spektrum No 109)**

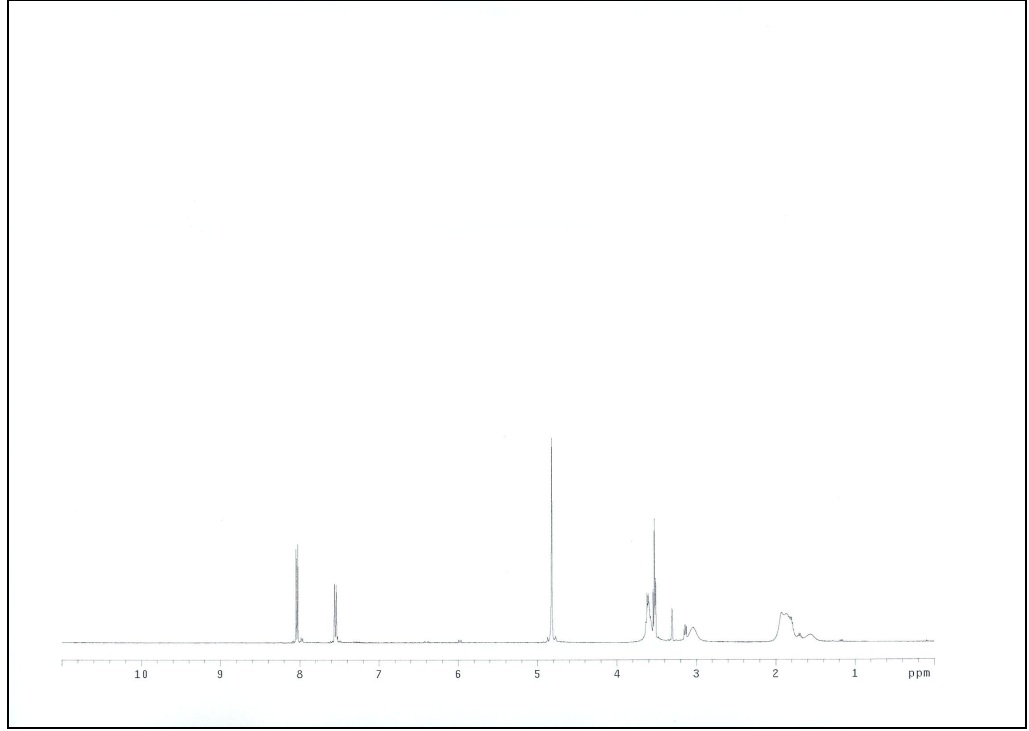
$\delta$  (ppm): 21.41 ( $\text{C3''}$ ,  $\text{C5''}$ ), 23.06 ( $\text{C4''}$ ), 32.93 ( $\text{C2}$ ), 52.15 ( $\text{C3}$ ), 53.64 ( $\text{C2''}$ ,  $\text{C6''}$ ), 128.96 ( $\text{C3'}$ ,  $\text{C5'}$ ), 129.78 ( $\text{C2'}$ ,  $\text{C6'}$ ), 134.70 ( $\text{C1'}$ ), 139.99 ( $\text{C4'}$ ), 195.50 ( $\text{C1}$ ).

**TOF MS [ES (+)] ( $\text{H}_2\text{O}$ ) (Spektrum No 110)**

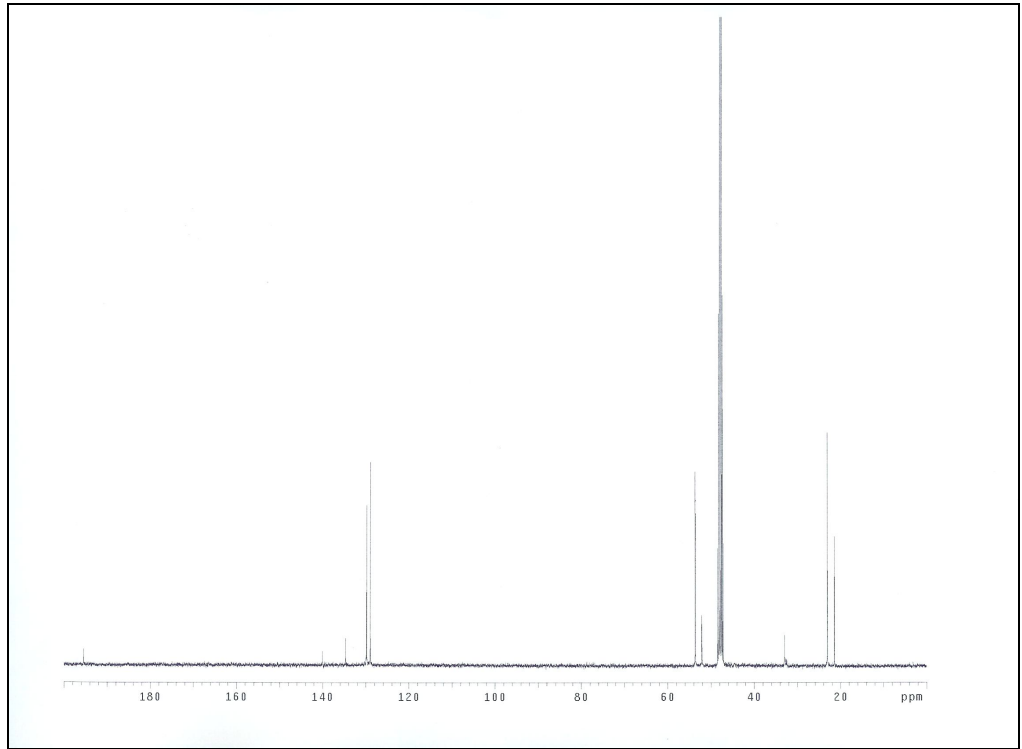
$m/z$ :  $\text{M}^+$  (499.24),  $\text{M}^++2$  (501.24),  $\text{M}-\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_2$  (250.12),  $\text{M}-\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$  (251.12).



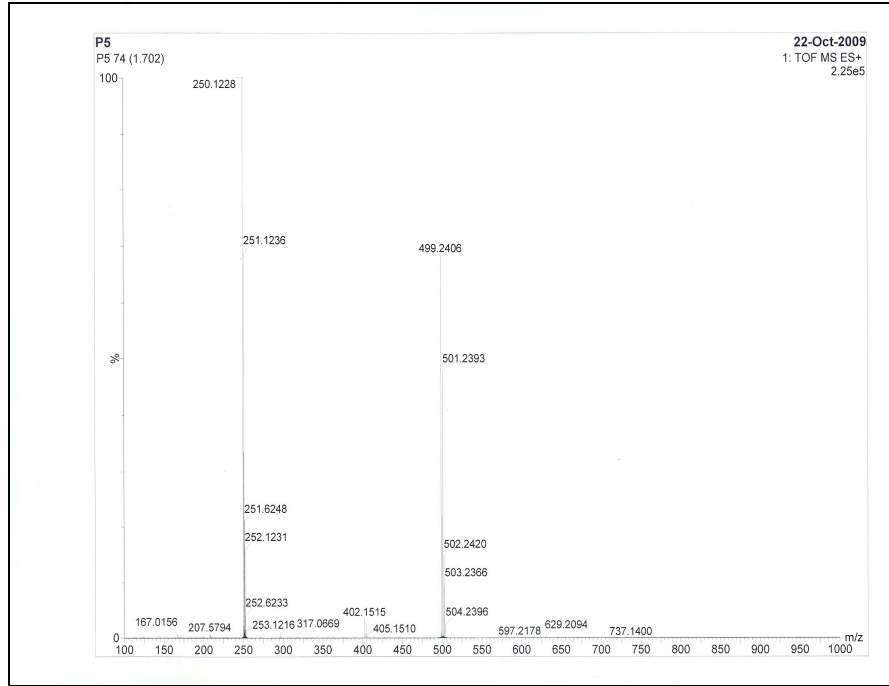
**Spektrum No 107 P5 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 108 P5 Bileşığının  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**



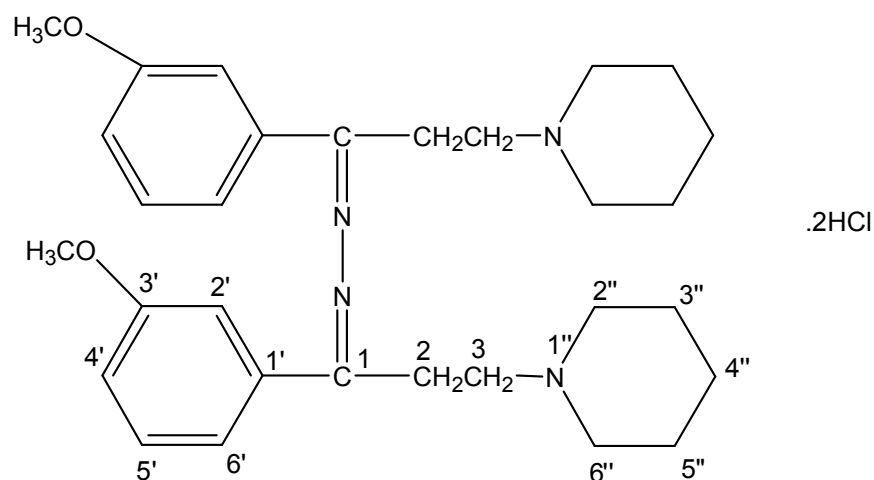
**Spektrum No 109 P5 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 110 P5 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.3.6 P6: N,N'-Bis[1-(3'-metoksifenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

P6m bileşiği (1 g, 0.004 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.088 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 26 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen kalıntı kloroformdan kristallendirildi. Kristallerin oluşması için alçak basınçta damıtma yapıldı ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.877 g, %88). Bileşiğin erime derecesi 187-92<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(3'-metoksifenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 111)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 251 (3.94), 308 (3.67) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 112)

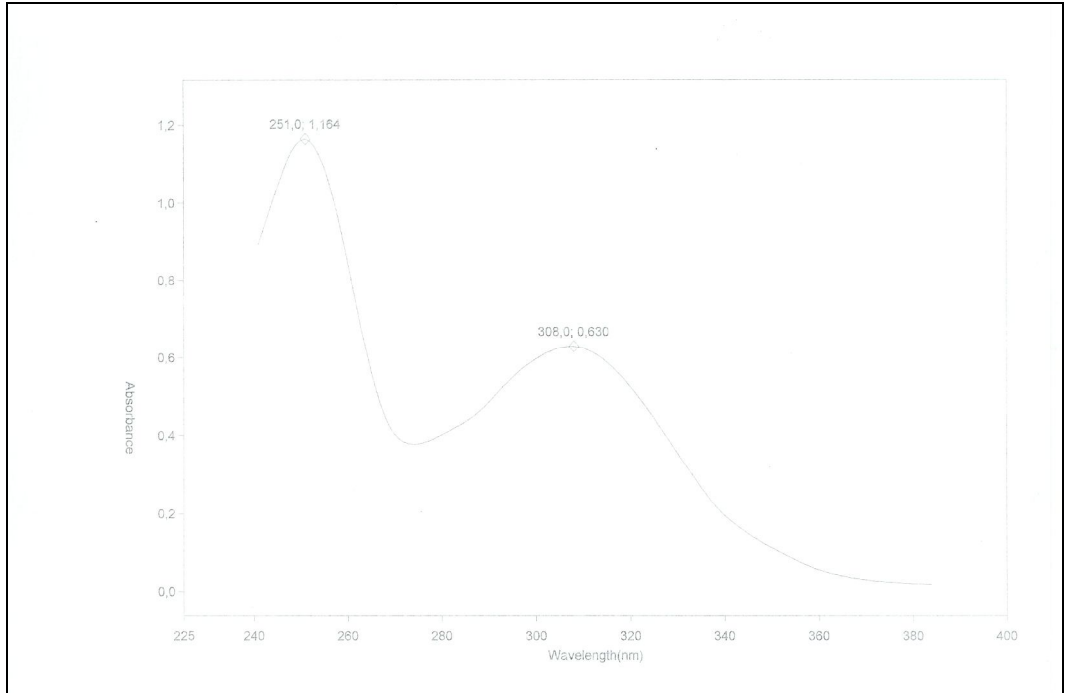
$\delta$  (ppm): 1.84 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.26 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.53-3.59 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 3.88 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.13 (dd, 2H, C6'-H, J = 8.25, 2.57 Hz), 7.46 (t, 2H, C5'-H, J = 8.07 Hz), 7.55 (t, 2H, C2'-H, J = 2.2 Hz), 7.58 (td, 2H, C4'-H, J = 7.7, 2.57 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 113)

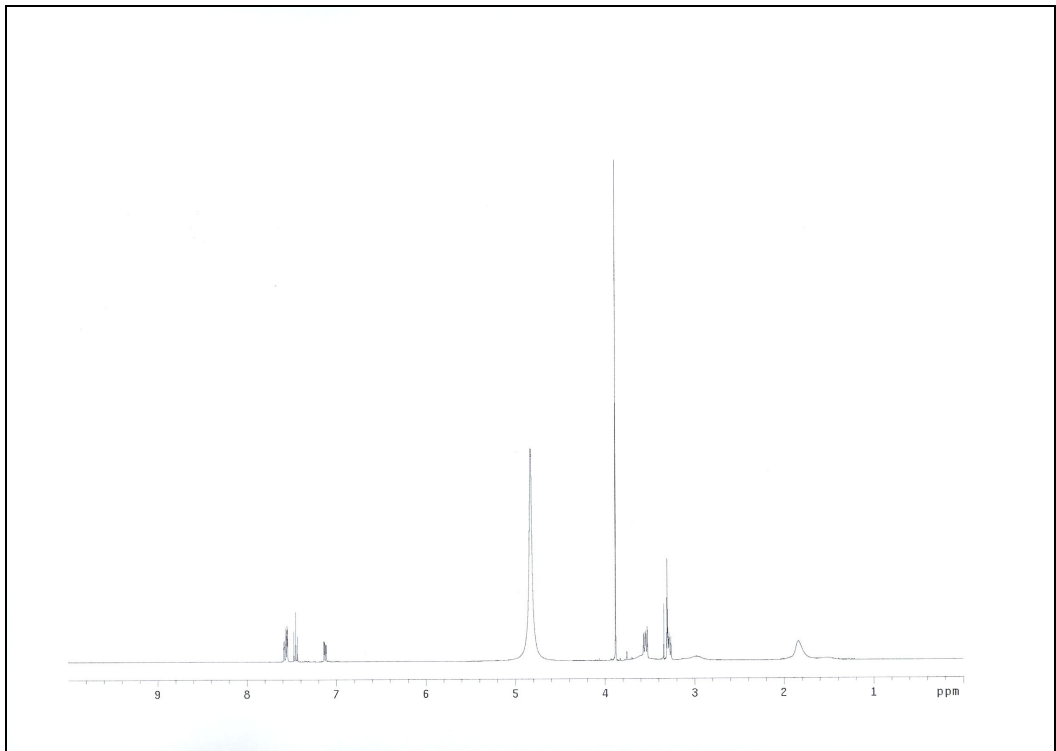
$\delta$  (ppm): 21.40 (C3'', C5''), 23.03 (C4''), 23.91 (C2), 53.19 (C3), 53.55 (C2'', C6''), 54.96 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 113.01 (C6'), 116.38 (C5'), 119.83 (C2'), 130.10 (C4'), 137.40 (C1'), 160.44 (C3'), 163.01 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 114)

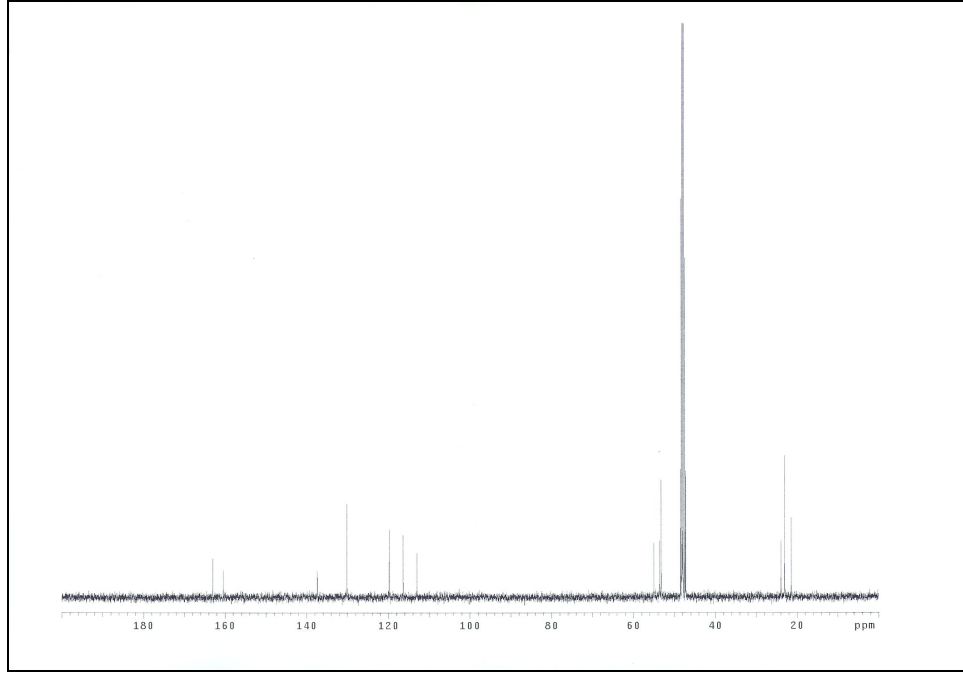
$m/z$ :  $M^+$  (491.34),  $M^+ + H$  (492.34),  $M - C_{15}H_{21}N_2O$  (246.17).



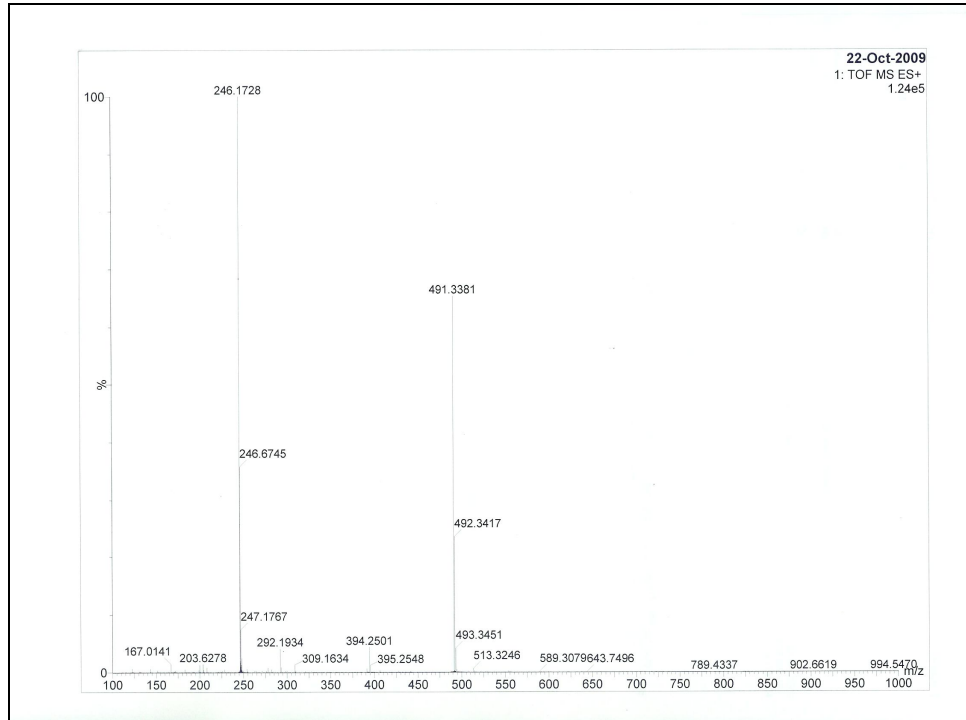
**Spektrum No 111 P6 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 112 P6 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



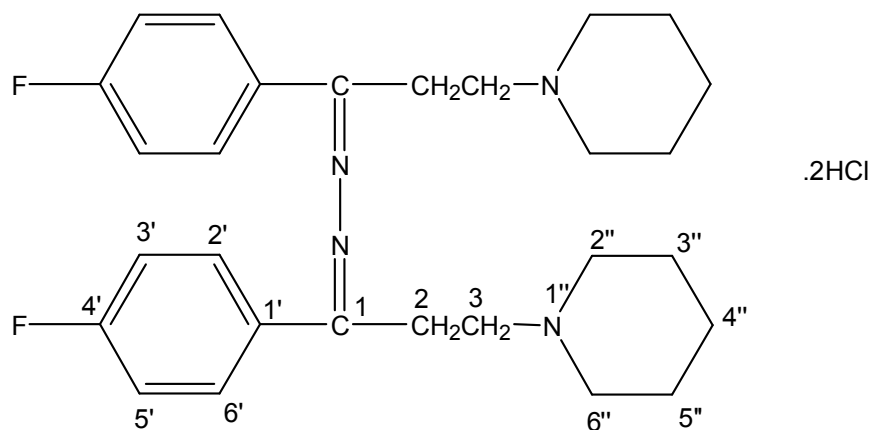
**Spektrum No 113 P6 Bileşığının <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 114 P6 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.3.7 P7: N,N'-Bis[1-(4'-florofenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

P7m bileşiği (0.5 g, 0.002 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.046 g, 0.001 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 26 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Elde edilen sıvı üzerine susuz eter ilave edildi ve balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletilerek maddenin katılaşması sağlandı. Oluşan katı madde süzüldü ve kloroform-metanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşması için balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 2 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.058 g, %12). Bileşiğin erime derecesi 204-9<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-florofenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 115)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 306 (4.30) nm.

**<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 116)**

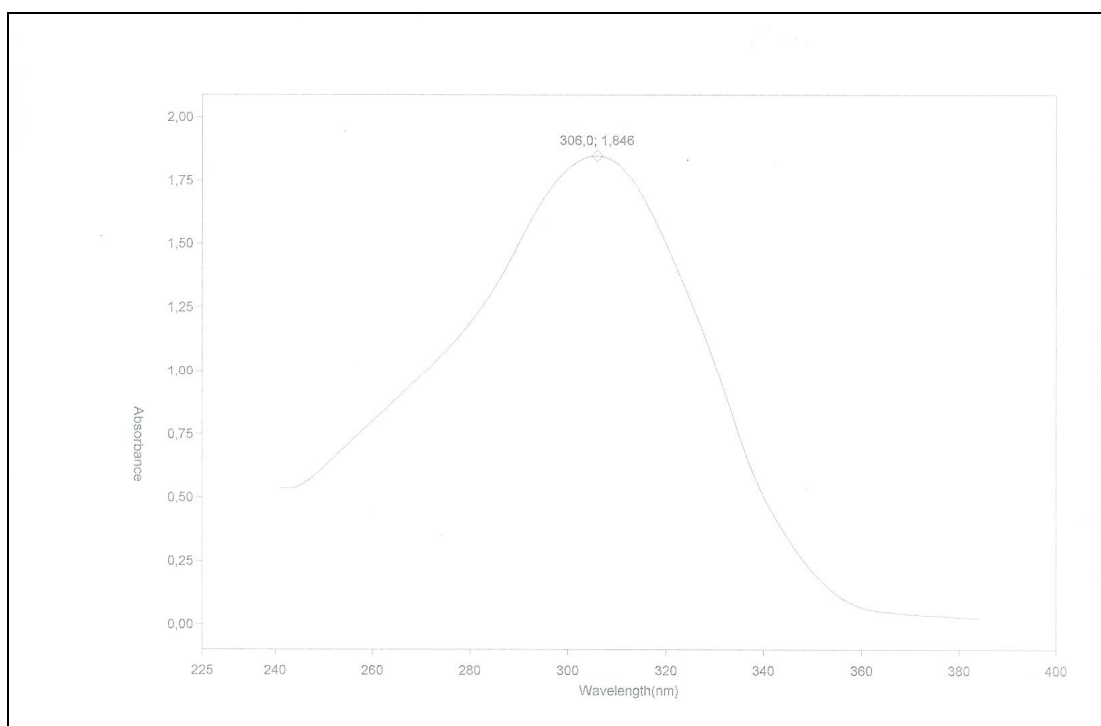
$\delta$  (ppm): 1.80-1.86 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 2.99 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.52-3.60 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 7.27 (t, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 8.11 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 117)**

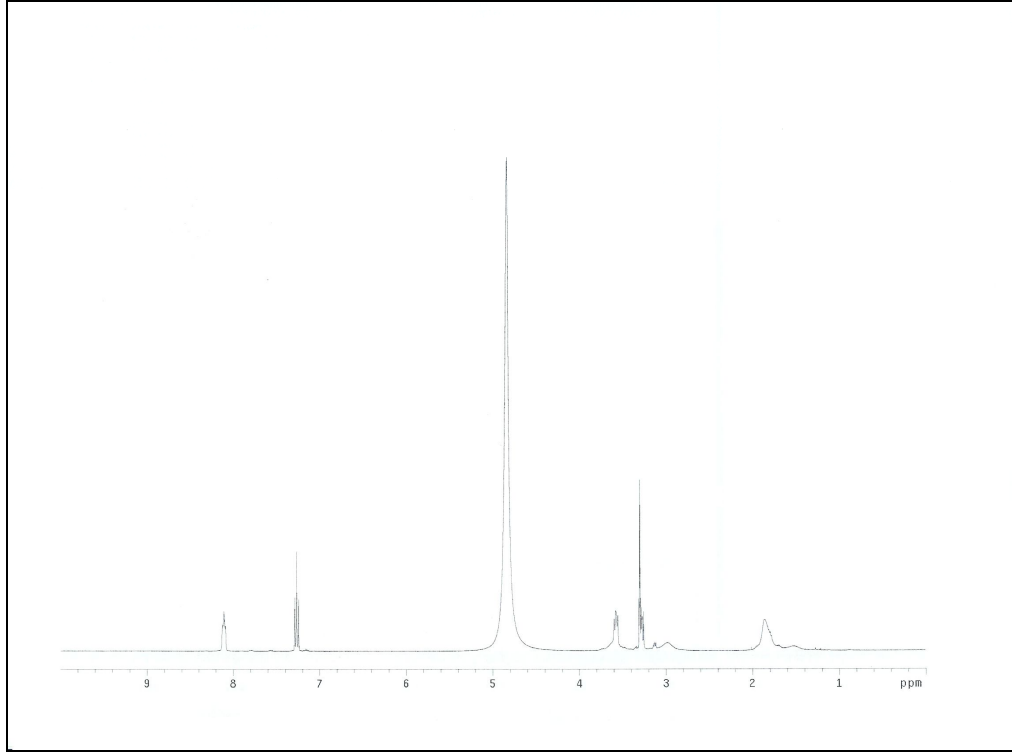
$\delta$  (ppm): 21.42 (C3'', C5''), 23.05 (C4''), 23.72 (C2), 53.18 (C3), 53.40 (C2'', C6''), 115.91 (C3', C5'), 129.90 (C2', C6'), 132.37 (C1'), 163.61 (C4'), 166.11 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 118)**

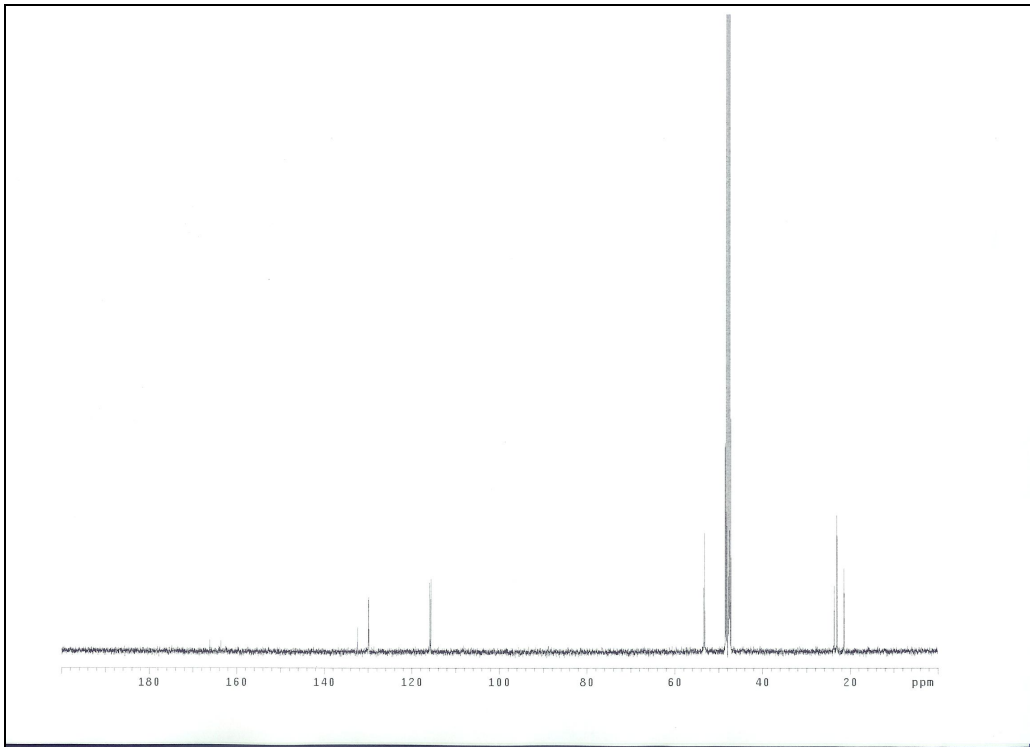
$m/z$ :  $M^+$  (467.30),  $M^+ + H$  (468.30),  $M - C_{14}H_{18}FN_2$  (234.15).



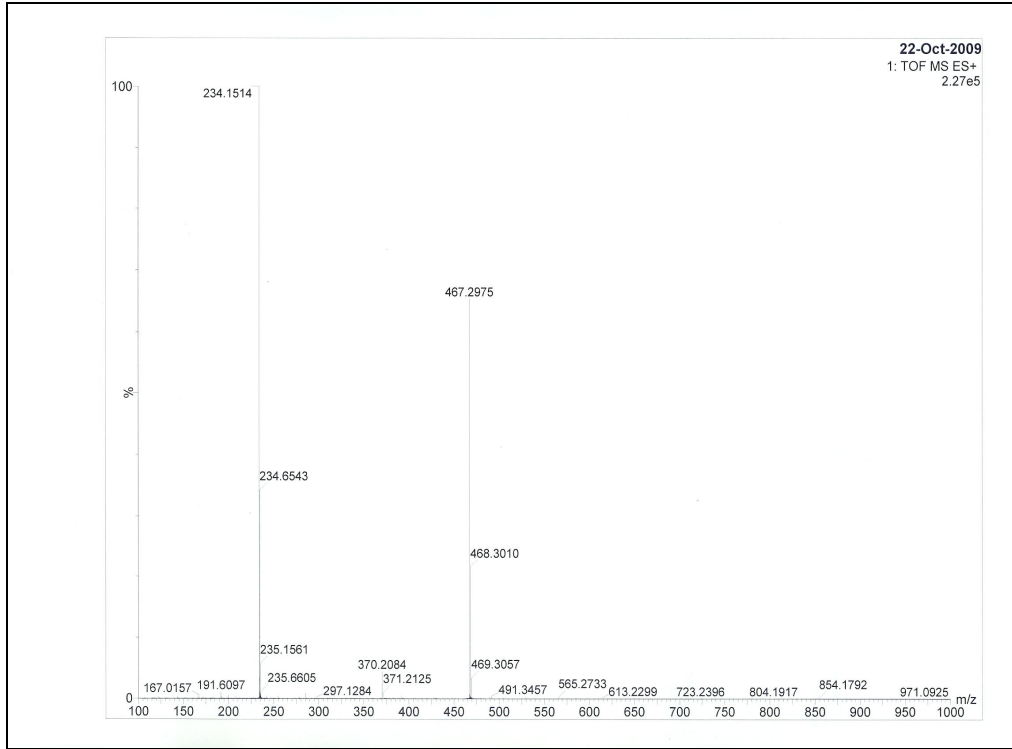
**Spektrum No 115 P7 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 116 P7 Bileşığının  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**



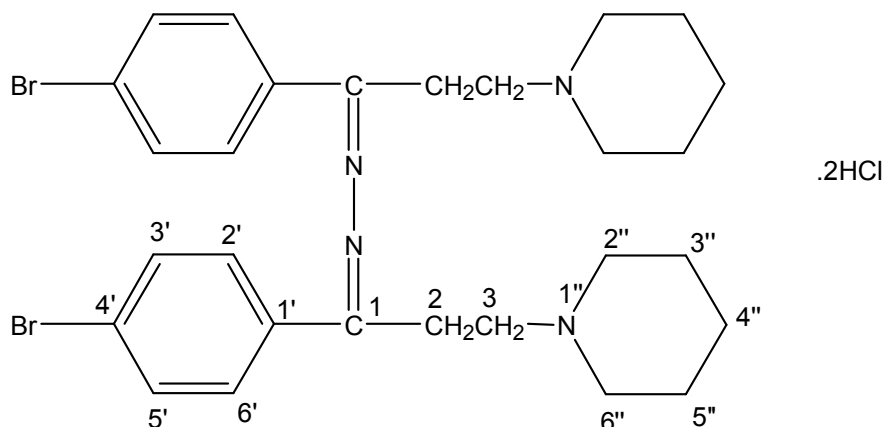
**Spektrum No 117 P7 Bileşığının  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 118 P7 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.3.8 P8: N,N'-Bis[1-(4'-bromofenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

4-Bromo türevi mono bileşiği (3 g, 0.009 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (10 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.226 g, 0.005 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 20 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etil asetat-metanolden kristallendirildi. Kristallerin oluşması için balon buzdolabında -15°C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.429 g, %14). Bileşiğin erime derecesi 195-9°C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-bromofenil)-3-(piperidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 119)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 263 (4.13), 313 (4.30) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 120)

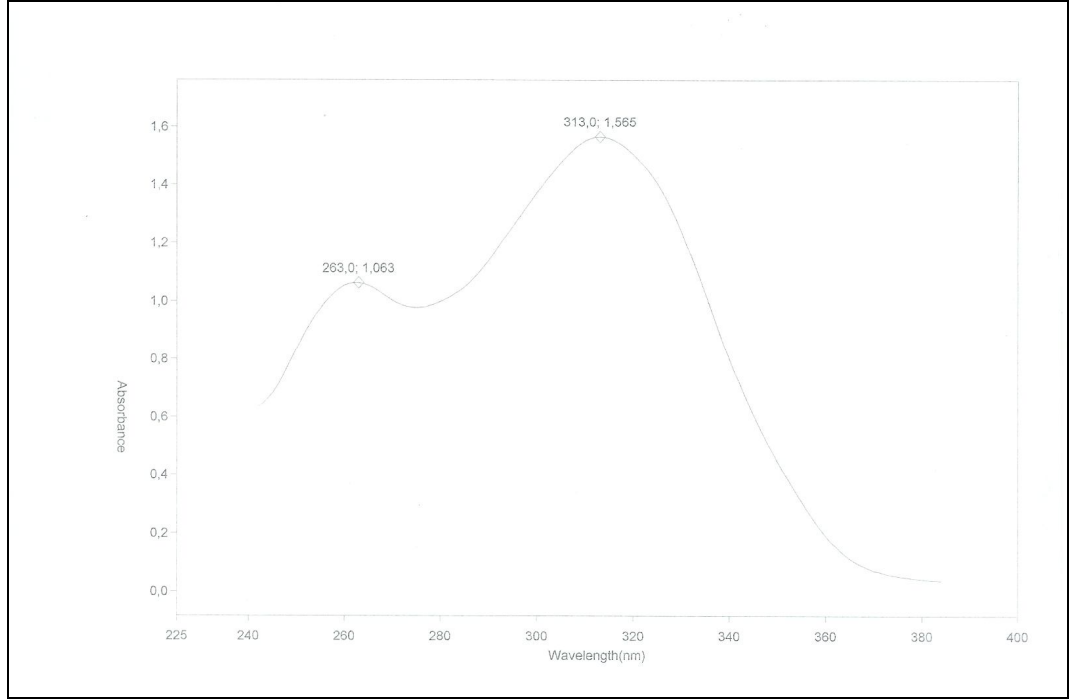
$\delta$  (ppm): 1.84-2.01 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.03 (m, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C6''-H<sub>2</sub>), 3.50-3.61 (m, 8H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 7.72 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz), 7.96 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 121)

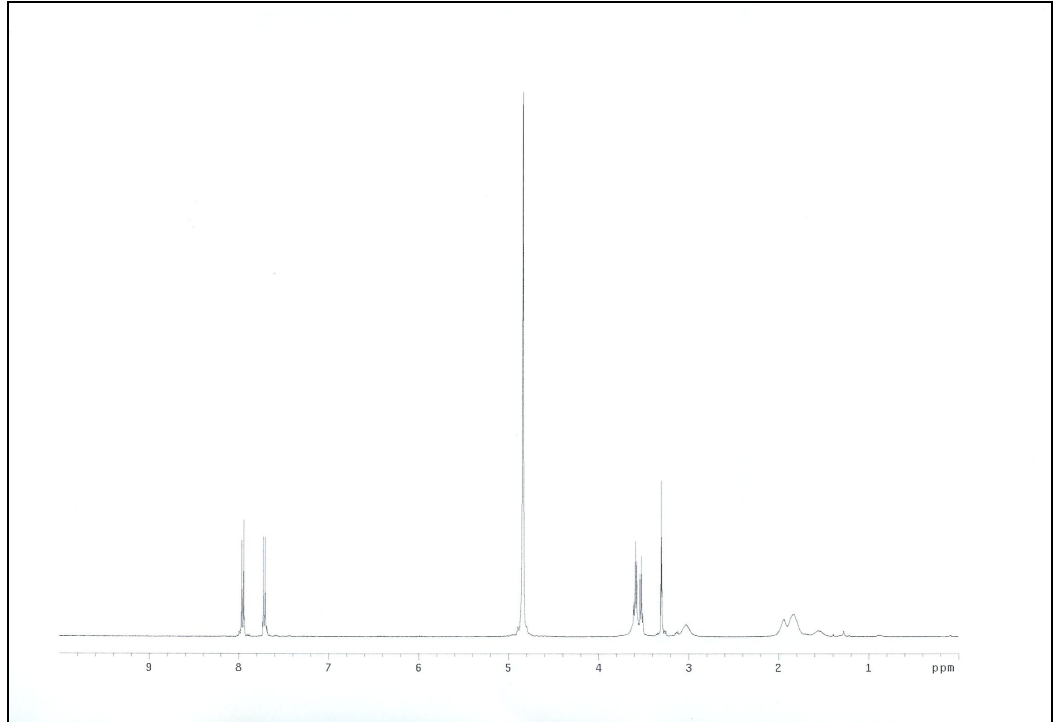
$\delta$  (ppm): 21.39 (C3'', C5''), 23.04 (C4''), 32.84 (C2), 52.12 (C3), 53.66 (C2'', C6''), 128.67 (C4'), 129.82 (C2', C6'), 132.03 (C3', C5'), 135.04 (C1'), 195.71 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (H<sub>2</sub>O) (Spektrum No 122)

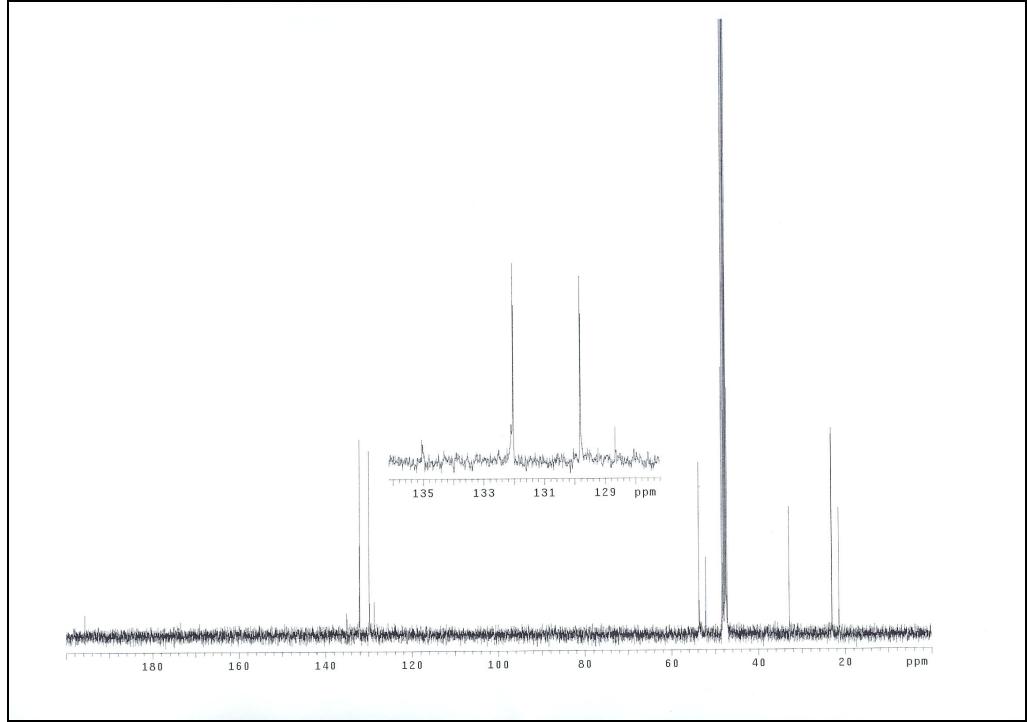
$m/z$ :  $M^+$  (587.14),  $M^{+2}$  (589.14),  $M^{+4}$  (591.14),  $M-\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_2$  (296.07),  $M-\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_2$  (295.07),  $M-\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_2$  (294.07).



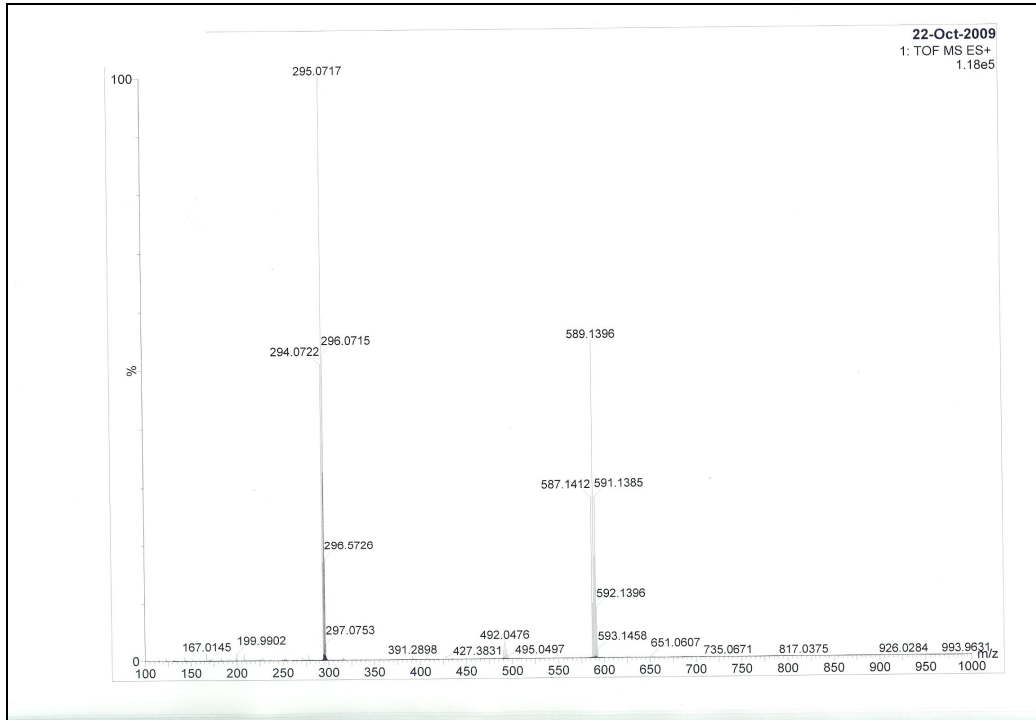
**Spektrum No 119 P8 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 120 P8 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 121 P8 Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 122 P8 Bileşğinin TOF-MS Spektrumu**

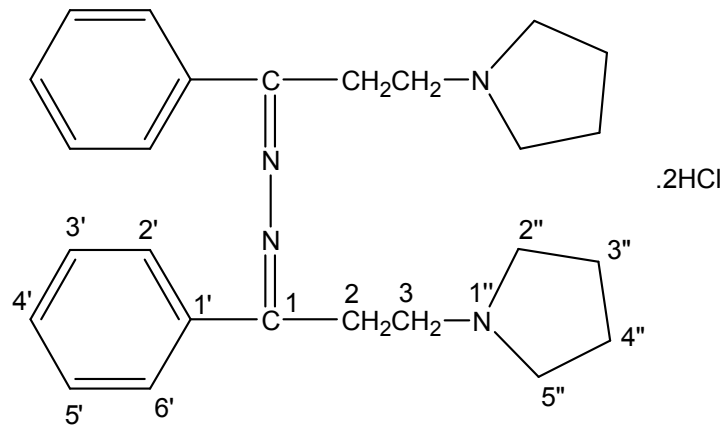
**Tablo 7.** P Serisi Azin Bileşiklerinin Deneysel Verileri

| Bileşik No | Kapalı Formül                                                                  | Aril (Ar)                                            | Molekül Ağırlığı (M. A.) | Reaksiyon Süresi (Saat) | Kristalizasyon Çözücüsü | Verim (%) | Erime Derecesi (°C) | Literatürdeki Dereceleri Literatür | Erime (°C), |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|---------------------|------------------------------------|-------------|
| P1         | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                        | 502.26                   | 17                      | Etanol                  | 57        | 185-9               | 172.5-5 <sup>60</sup>              |             |
| P2         | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>                 | 4-CH <sub>3</sub><br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | 530.29                   | 23                      | Etanol                  | 9         | 207-10              |                                    |             |
| P3         | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>  | 4-CH <sub>3</sub> O<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 562.28                   | 18                      | Metanol                 | 72        | 214-7               |                                    |             |
| P4         | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>  | 4-HO<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 534.25                   | 18                      | Etanol                  | 64        | 219-21              |                                    |             |
| P5         | C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>4</sub>                 | 4-Cl<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 570.19                   | 18                      | Etanol                  | 48        | 184-9               |                                    |             |
| P6         | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>  | 3-CH <sub>3</sub> O<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 562.28                   | 26                      | Kloroform               | 88        | 187-92              |                                    |             |
| P7         | C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub>  | 4-F<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 538.24                   | 26                      | Kloroform/<br>Metanol   | 12        | 204-9               |                                    |             |
| P8         | C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> | 4-Br<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 658.08                   | 20                      | Etil asetat/<br>Metanol | 14        | 195-9               |                                    |             |

#### 4.2.2.4 R Serisi Azin Bileşiklerinin Sentezi

##### 4.2.2.4.1 R1: N,N'-Bis[1-fenil-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

R1m bileşiği (0.9 g, 0.004 mol) etanolü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.094 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Balon, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 3 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği alçak basınç altında yoğunlaştırıldı. Balonda kalan sıvı kalıntı üzerine susuz eter ilave edilerek katılaşma sağlandı. Balona aseton eklendikten sonra içerik süzüldü. Elde edilen katı madde aseton ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu. Aseton süzuntüsünden de etil asetat kullanılarak çöktürme yapmak suretiyle madde kazanıldı (0.316 g, %35). Bileşiğin erime derecesi 158-62°C'dir.



N,N'-Bis[1-fenil-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 123)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 244 (4.27) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Spektrum No 124)

$\delta$  (ppm): 1.75-2.40 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C2-H<sub>2</sub>), 3.54 (t, 4H, C3-H<sub>2</sub>, J = 7.27 Hz), 3.75 (t, 8H, C2''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>, J = 7.27 Hz), 7.47 (t, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.00 Hz).

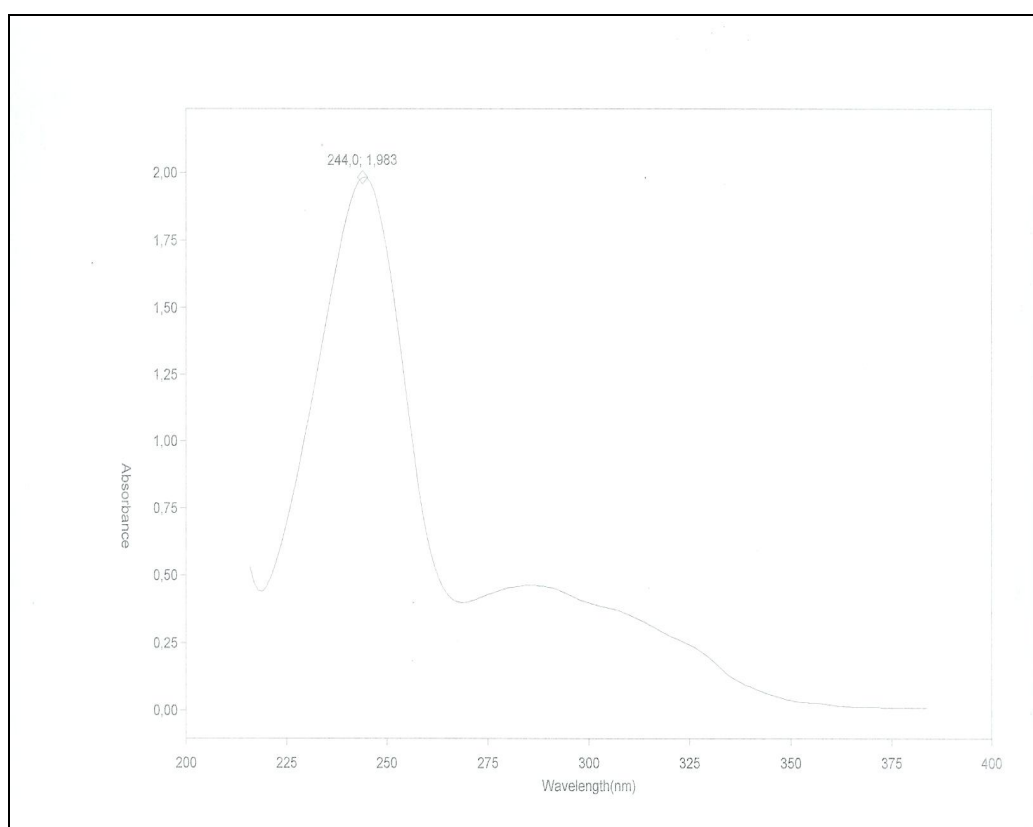
Hz), 7.59 (t, 2H, C4'-H,  $J = 7.20$  Hz), 7.98 (d, 4H, C2'-H, C6'-H,  $J = 6.84$  Hz), 12.46 (bs, 2H, 2HCl).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (Spektrum No 125)**

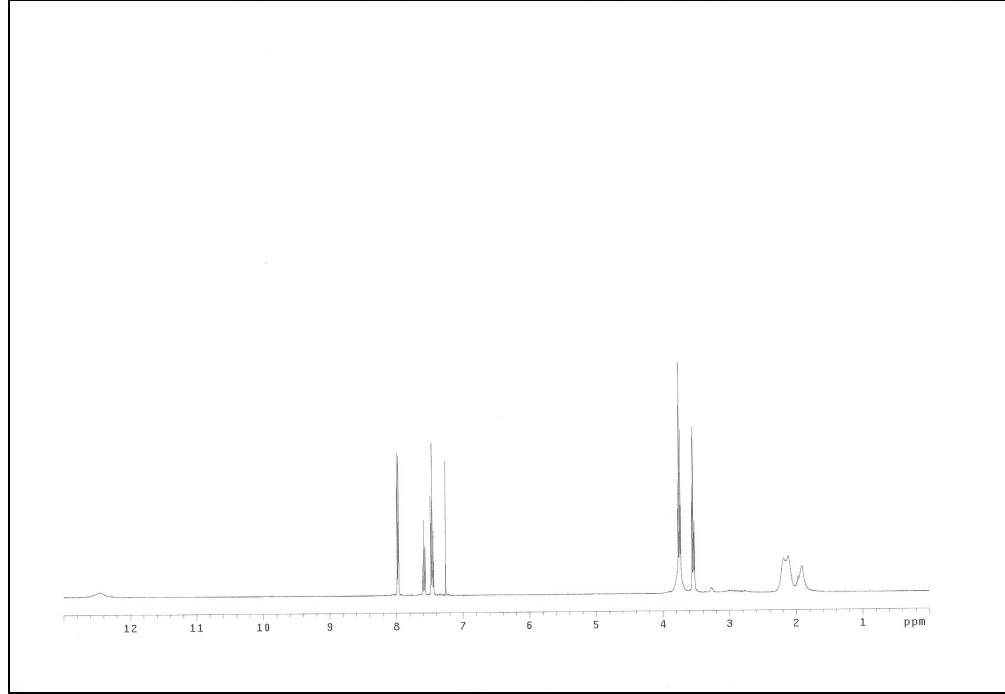
$\delta$  (ppm): 23.56 (C3'', C4''), 34.88 (C2), 50.15 (C3), 54.13 (C2'', C5''), 128.52 (C3', C5'), 129.10 (C2', C6'), 134.33 (C4'), 135.73 (C1'), 196.37 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 126)**

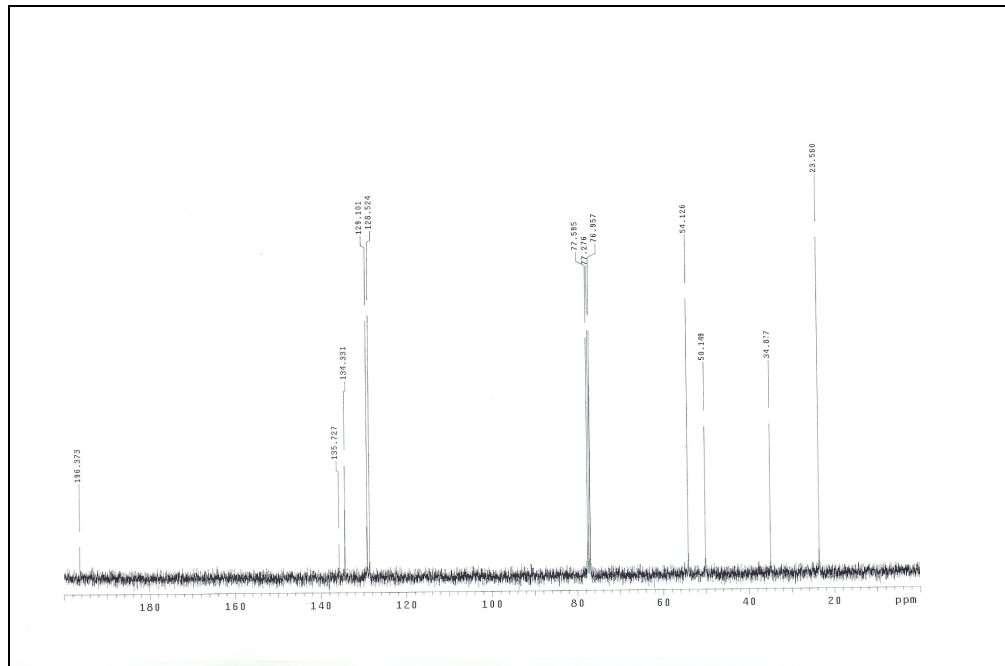
$m/z$ :  $\text{M}^+$  (403.28),  $\text{M}^+ + \text{H}$  (404.29),  $\text{M} - \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2$  (205.14),  $\text{M} - \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2$  (204.14),  $\text{M} - \text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2$  (202.14).



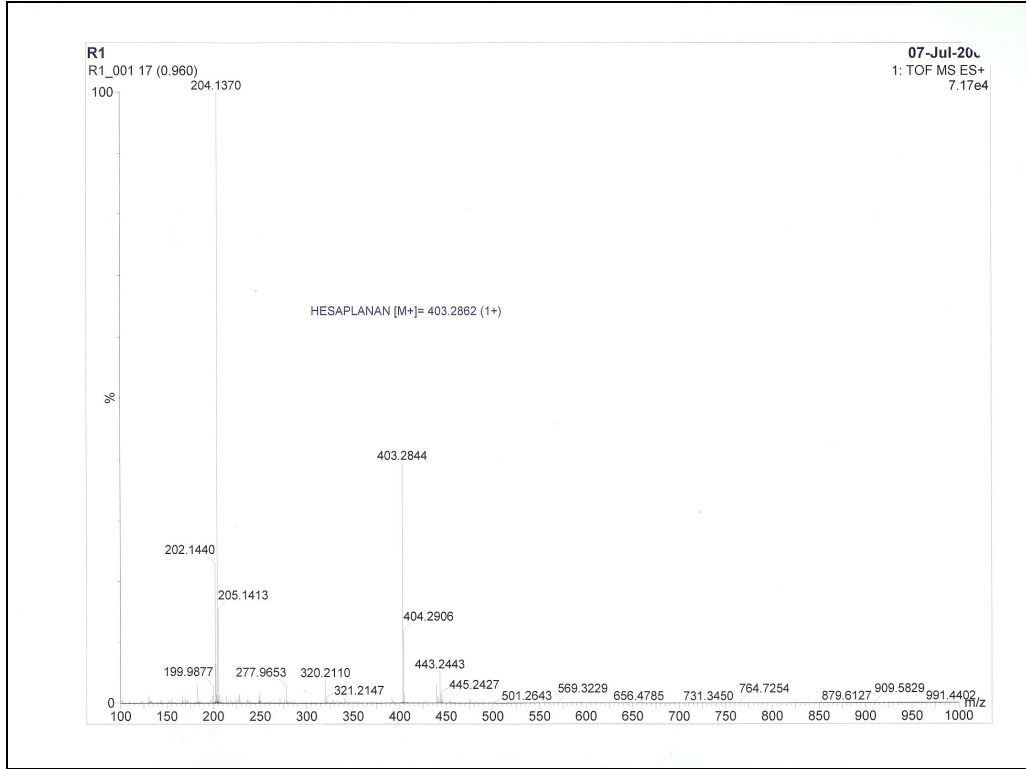
**Spektrum No 123 R1 Bileşiğinin UV Spektrumu**



Spektrum No 124 R1 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



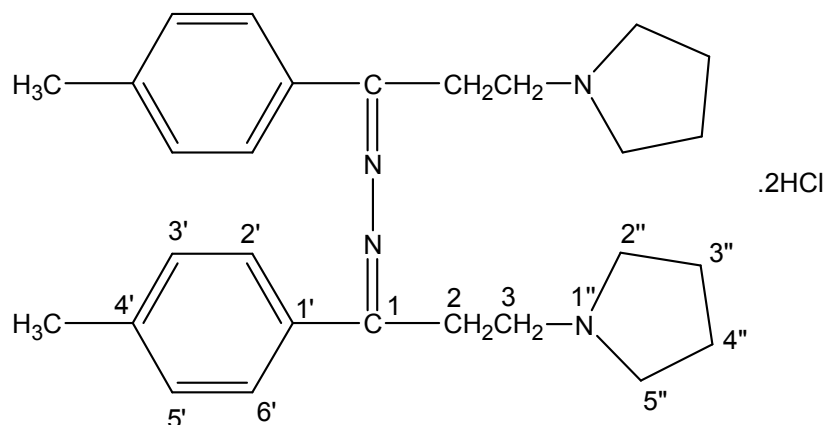
Spektrum No 125 R1 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



**Spektrum No 126 R1 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.4.2 R2: N,N'-Bis[1-(4'-metilfenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

R2m bileşiği (2.967 g, 0.012 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözüldürülen hidrazin hidrat (0.293 g, 0.006 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 22 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.191 g, %6). Bileşiğin erime derecesi 188-93<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-metilfenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 127)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 312 (4.34) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 128)

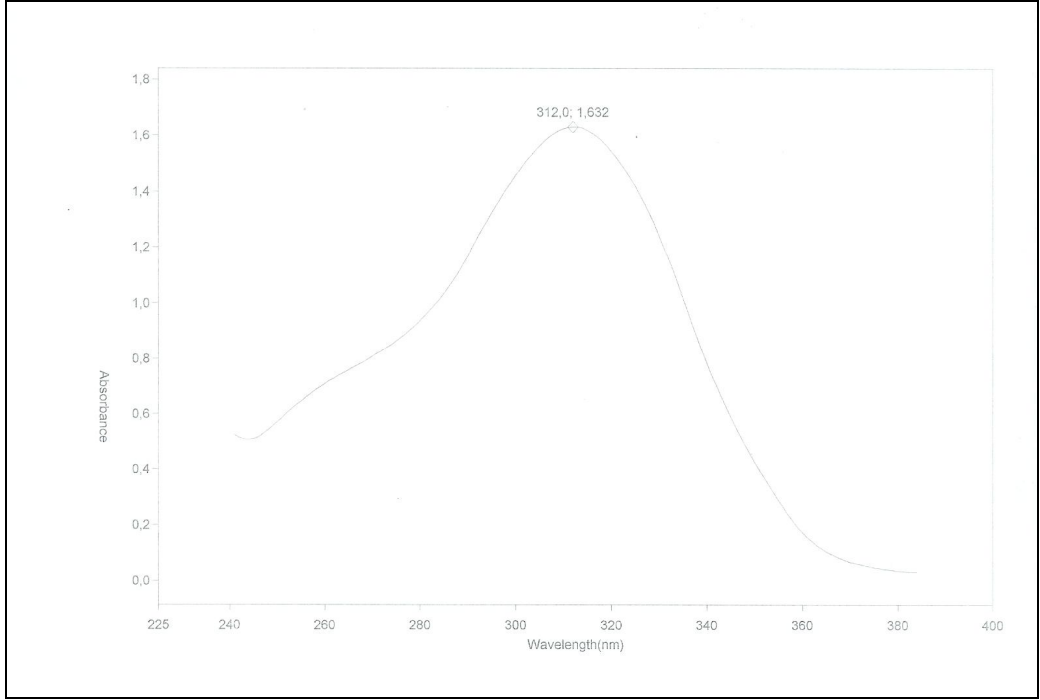
$\delta$  (ppm): 1.80-2.40 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C2-H<sub>2</sub>), 2.42 (s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.36-3.70 (m, 12H, C3-H<sub>2</sub>, C2''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 7.35 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.07 Hz), 7.93 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.43 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 129)

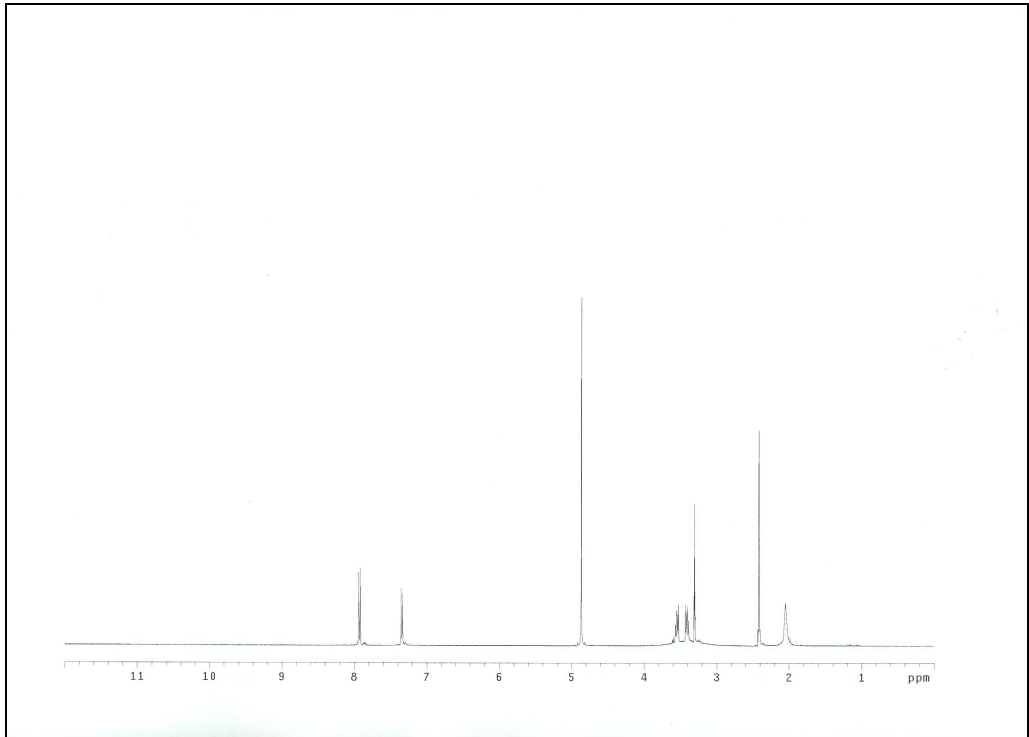
$\delta$  (ppm): 20.22 (Ar-CH<sub>3</sub>), 22.78 (C3'', C4''), 25.39 (C2), 51.77 (C3), 54.10 (C2'', C5''), 127.36 (C3', C5'), 129.54 (C2', C6'), 133.38 (C1'), 141.77 (C4'), 163.12 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 130)

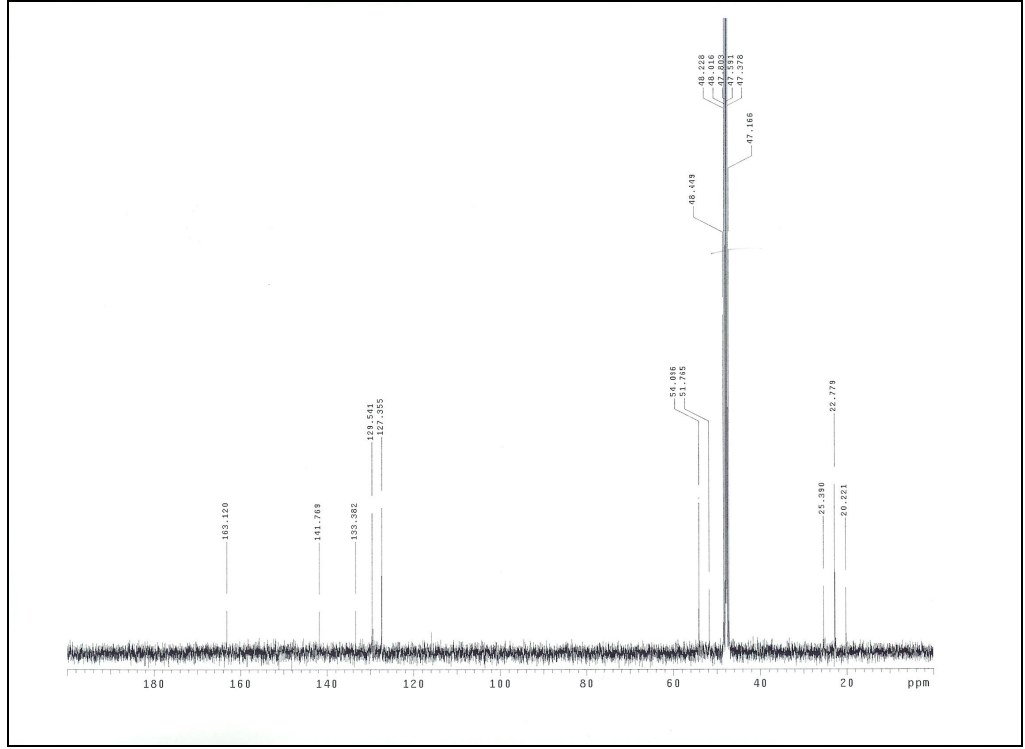
$m/z$ :  $M^+$  (431.31),  $M^+ + H$  (432.32),  $M - C_{14}H_{19}N_2$  (216.16).



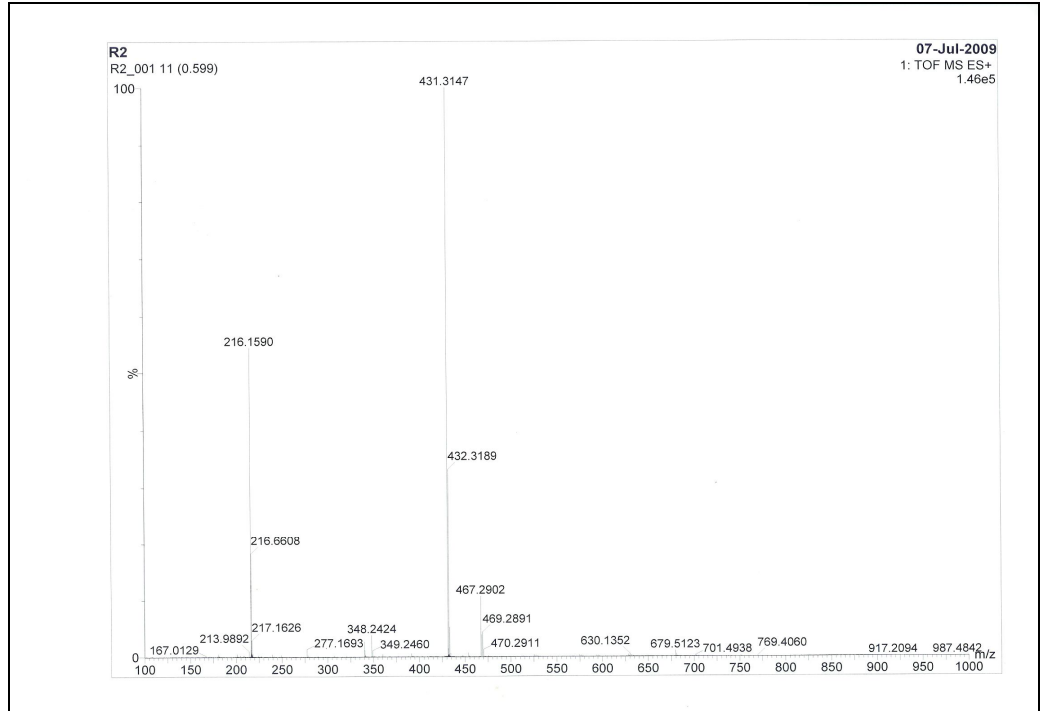
**Spektrum No 127 R2 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 128 R2 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



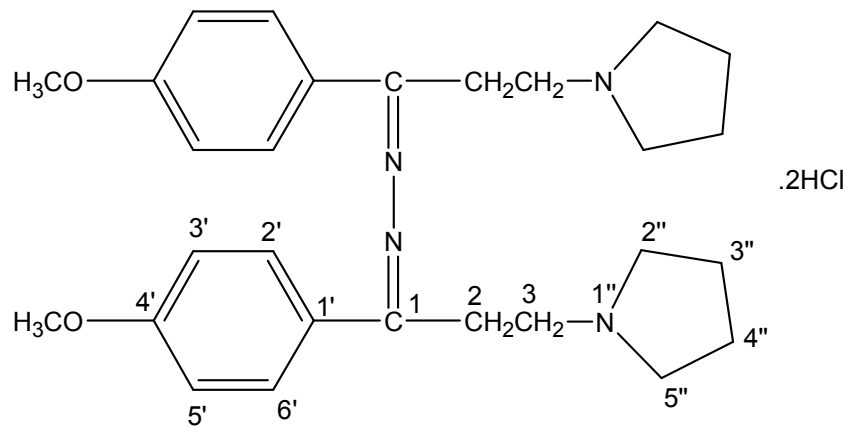
**Spektrum No 129 R2 Bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 130 R2 Bileşğinin TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.4.3 R3: N,N'-Bis[1-(4'-metoksifenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

R3m bileşiği (1 g, 0.004 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.093 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 25 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15°C'de 2 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.334 g, %34). Bileşiğin erime derecesi 183-5°C'dir.



N,N'-Bis-[1-(4'-metoksifenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 131)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 277 (4.54) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Spektrum No 132)

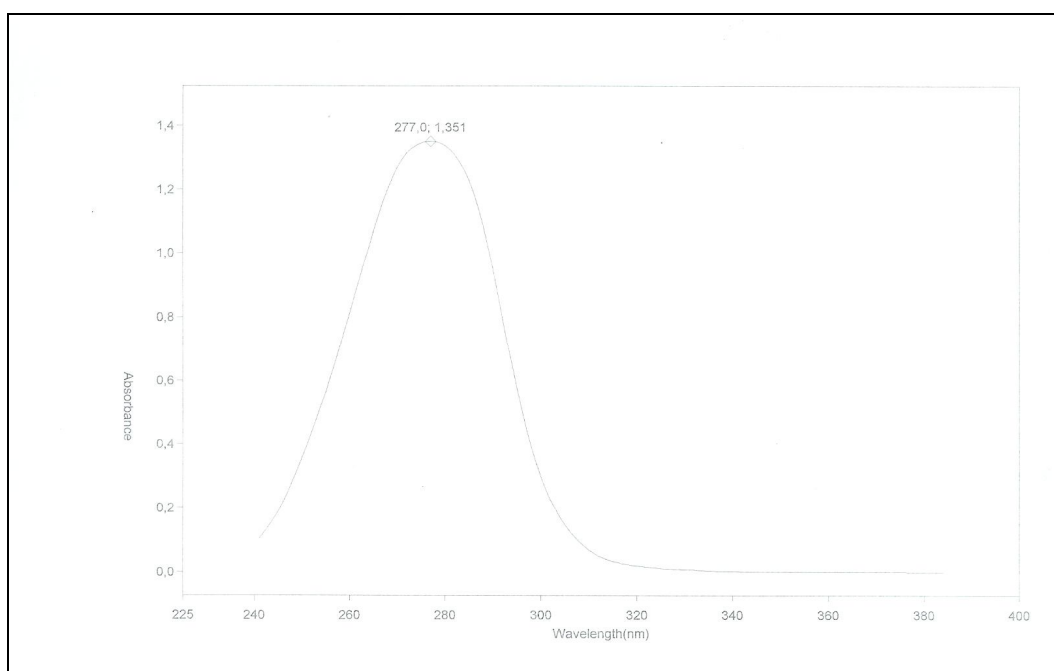
$\delta$  (ppm): 2.08-2.21 (m, 8H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>), 2.82-2.90 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.40-3.80 (m, 12H, C2''-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 3.85 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 6.92 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.98 Hz), 7.96 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.98 Hz), 12.54 (bs, 2H, 2HCl).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (Spektrum No 133)**

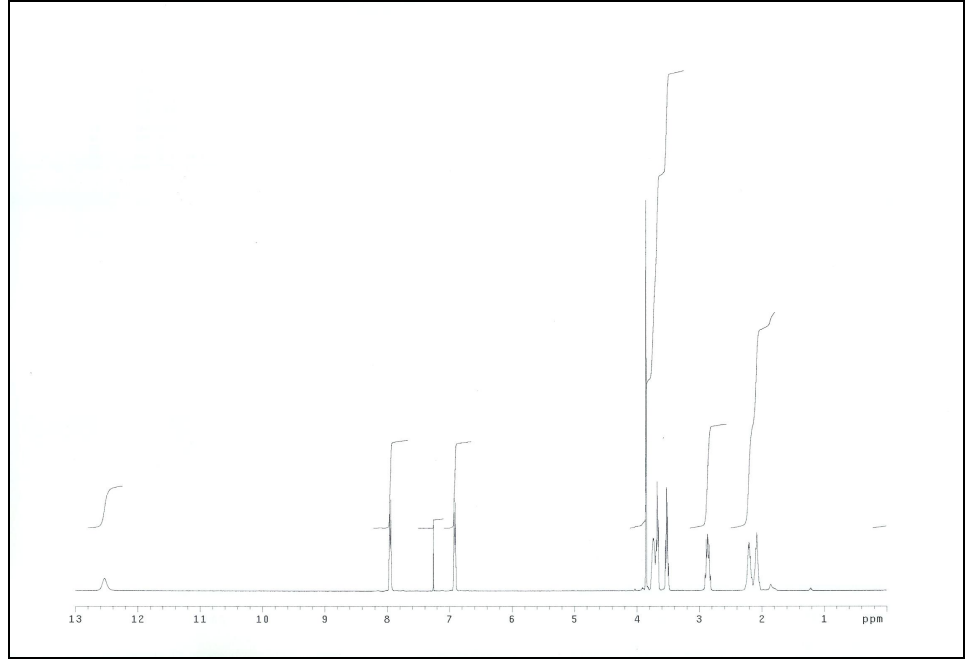
$\delta$  (ppm): 23.57 ( $\text{C3''}$ ,  $\text{C4''}$ ), 34.44 ( $\text{C2}$ ), 50.26 ( $\text{C3}$ ), 54.04 ( $\text{C2''}$ ,  $\text{C5''}$ ), 55.80 ( $\text{Ar-OCH}_3$ ), 114.24 ( $\text{C3'}$ ,  $\text{C5'}$ ), 128.80 ( $\text{C1'}$ ), 130.93 ( $\text{C2'}$ ,  $\text{C6'}$ ), 164.49 ( $\text{C4'}$ ), 194.70 ( $\text{C1}$ ).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 134)**

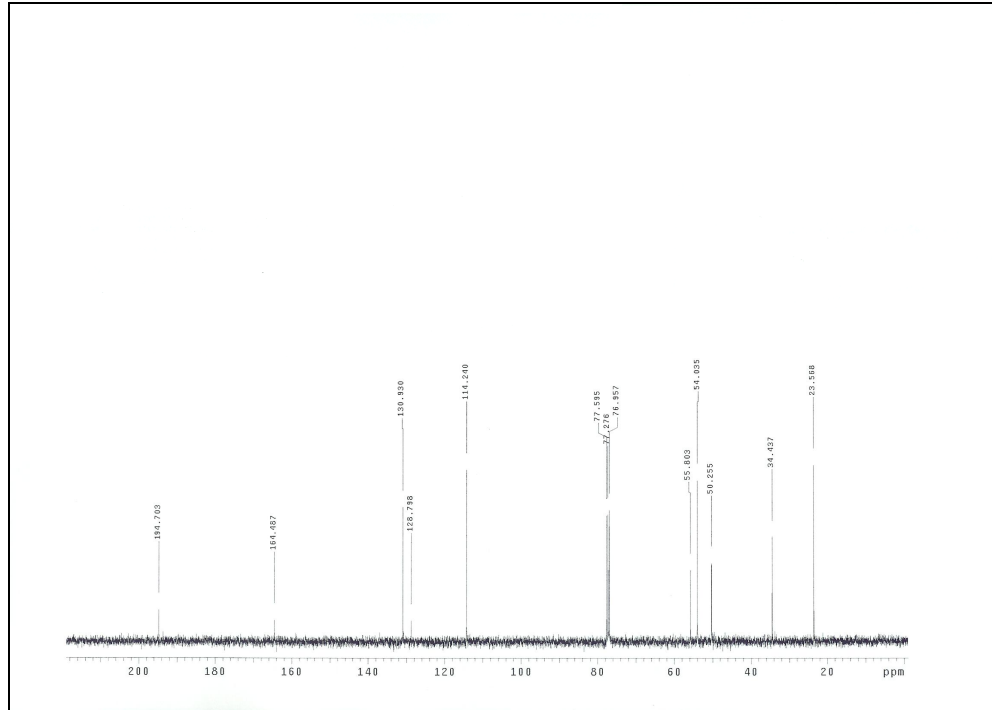
$m/z$ :  $\text{M}^+$  (463.31),  $\text{M}^+ + \text{H}$  (464.31),  $\text{M} - \text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$  (235.15),  $\text{M} - \text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$  (234.14).



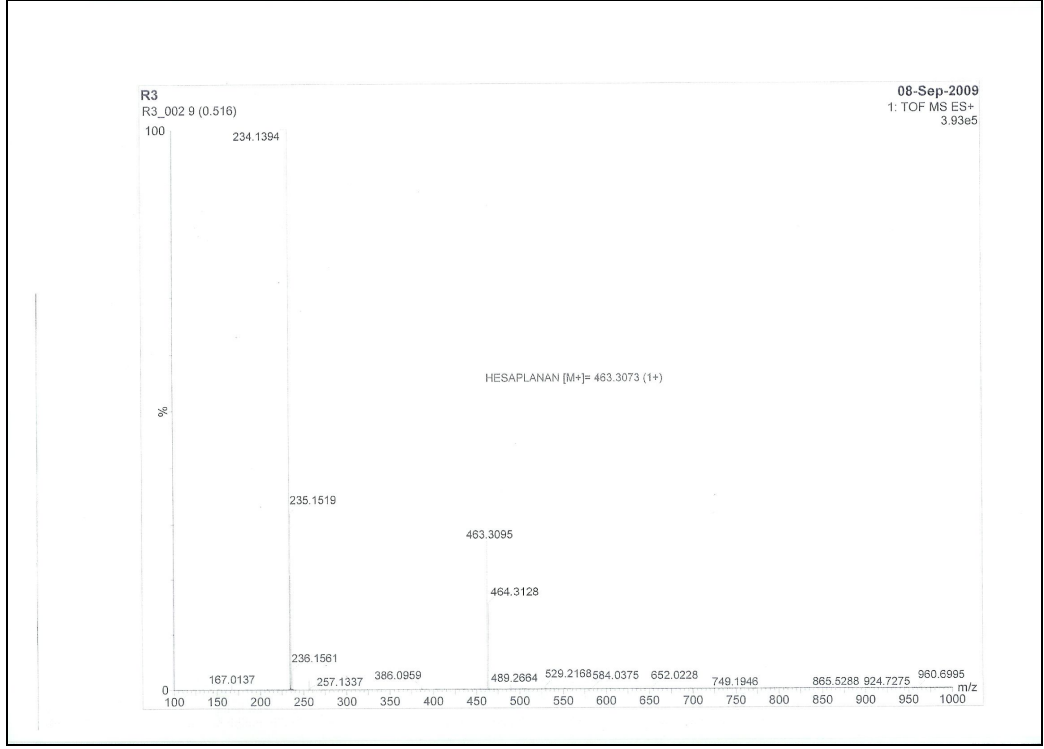
**Spektrum No 131 R3 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 132 R3 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



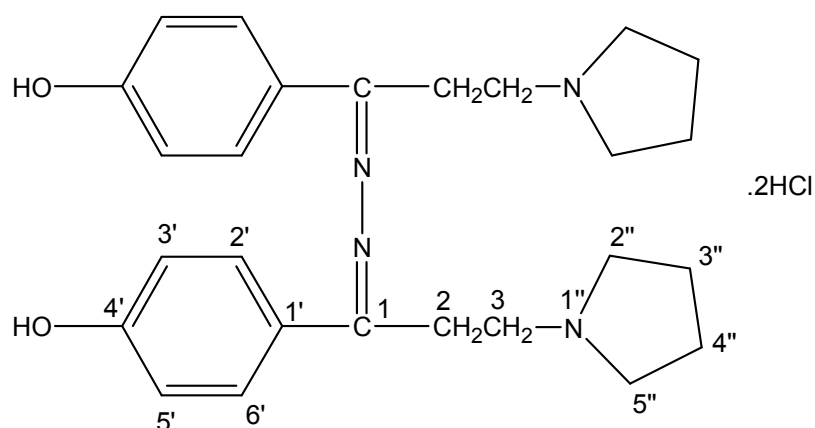
**Spektrum No 133 R3 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 134 R3 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.4.4 R4: N,N'-Bis[1-(4'-hidroksifenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

R4m bileşiği (1 g, 0.004 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.098 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 25 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15°C'de 2 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.494 g, %50). Bileşğin erime derecesi 190-4°C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-hidroksifenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 135)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 282 (4.51) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (DMSO) (Spektrum No 136)

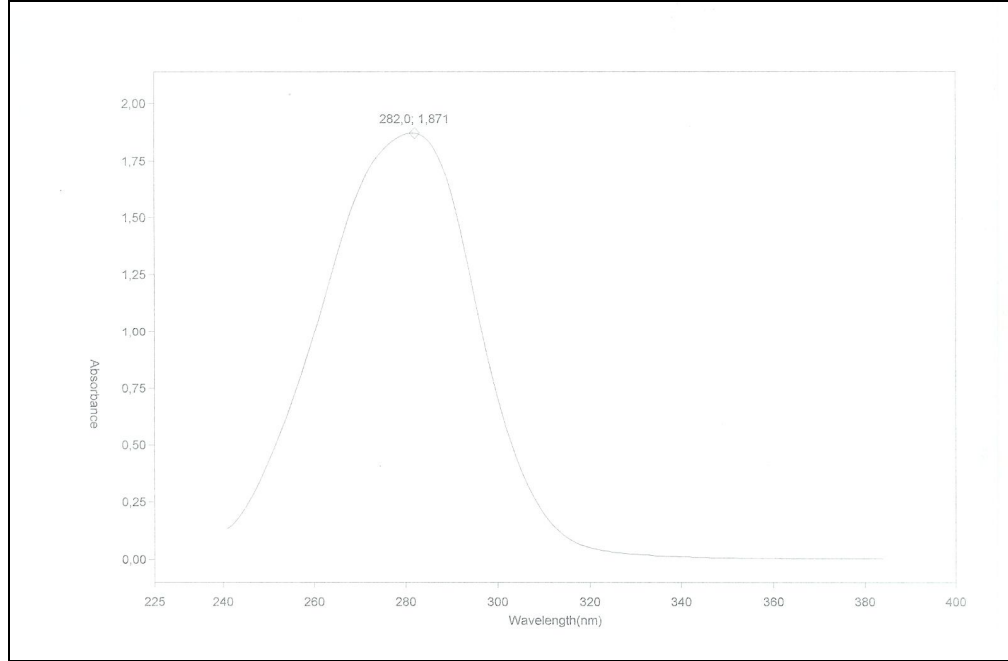
$\delta$  (ppm): 1.65-2.20 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C2-H<sub>2</sub>), 3.36-3.51 (m, 12H, C3-H<sub>2</sub>, C3''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>), 6.89 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.8 Hz), 7.85 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.8 Hz), 10.60 (s, 2H, Ar-OH), 10.83 (bs, 2H, 2HCl).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO) (Spektrum No 137)

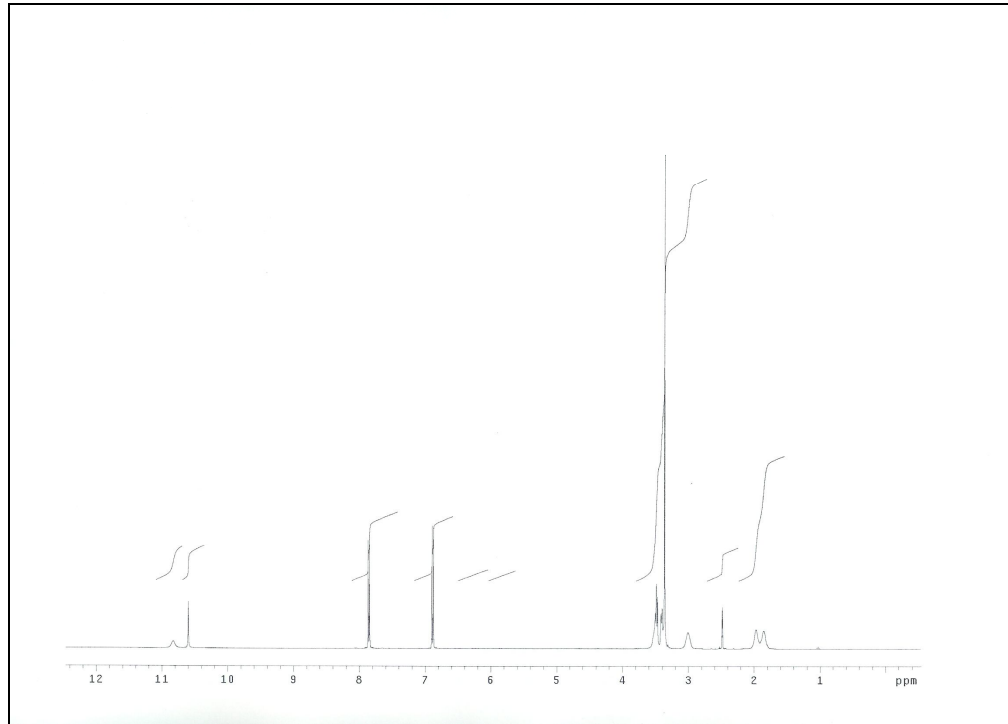
$\delta$  (ppm): 23.36 (C3'', C4''), 34.35 (C2), 49.73 (C3), 53.63 (C2'', C5''), 116.05 (C3', C5'), 128.11 (C1'), 131.26 (C2', C6'), 163.31 (C4'), 195.42 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 138)

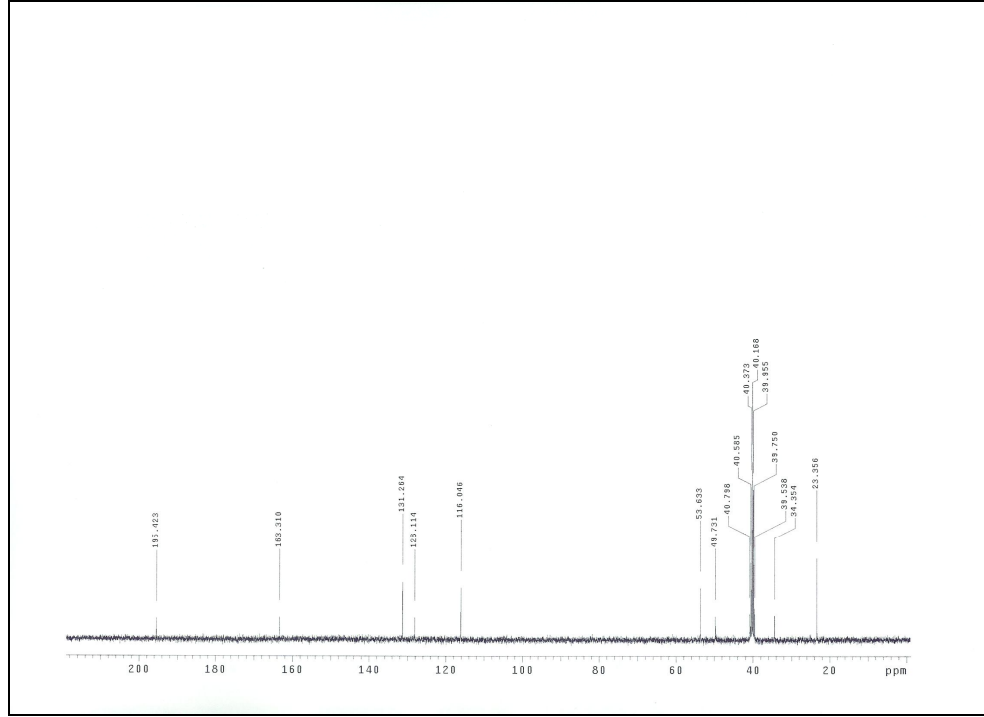
$m/z$ :  $M^+$  (435.28),  $M^+ + H$  (436.28),  $M - C_{13}H_{19}N_2O$  (221.13),  $M - C_{13}H_{19}N_2O$  (220.13).



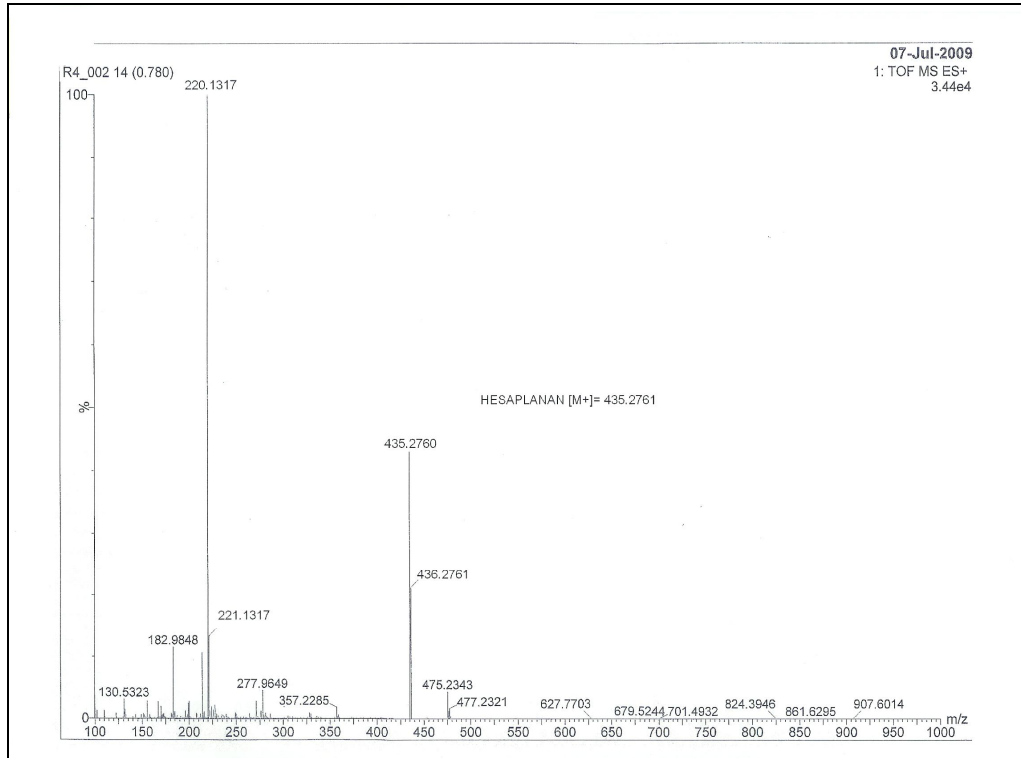
**Spektrum No 135 R4 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 136 R4 Bileşığının <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



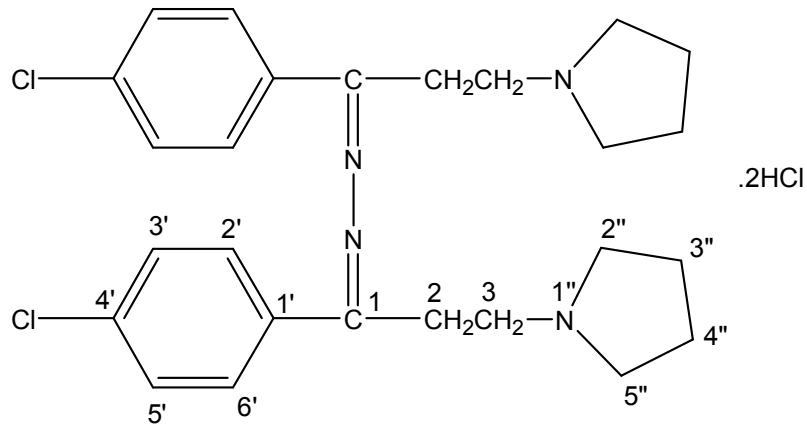
**Spektrum No 137 R4 Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 138 R4 Bileşğinin TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.4.5 R5: N,N'-Bis[1-(4'-klorofenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

R5m bileşiği (1 g, 0.004 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.091 g, 0.002 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde metanol-eterden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15<sup>0</sup>C'de 2 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.242 g, %24). Bileşiğin erime derecesi 186-8<sup>0</sup>C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-klorofenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 139)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 253 (4.47) nm.

#### <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 140)

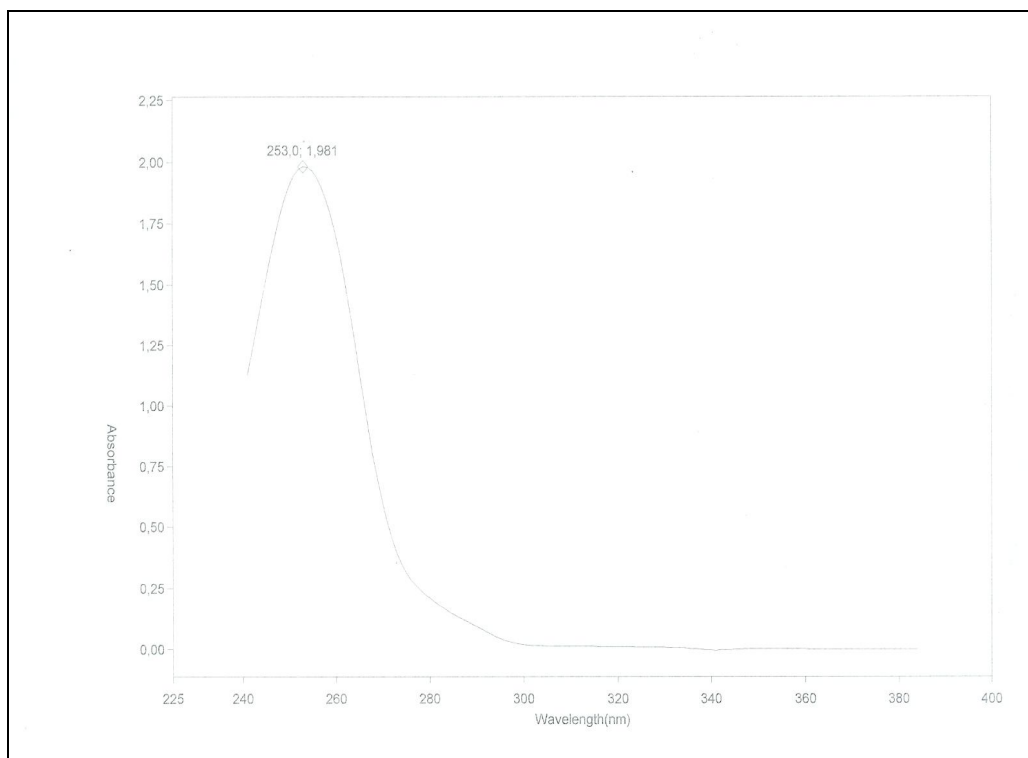
$\delta$  (ppm): 1.70-2.20 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C2-H<sub>2</sub>), 3.00-3.80 (m, 12H, C2''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 7.55 (d, 4H, C3'-H, C5'-H, J = 8.97 Hz), 8.04 (d, 4H, C2'-H, C6'-H, J = 8.97 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 141)**

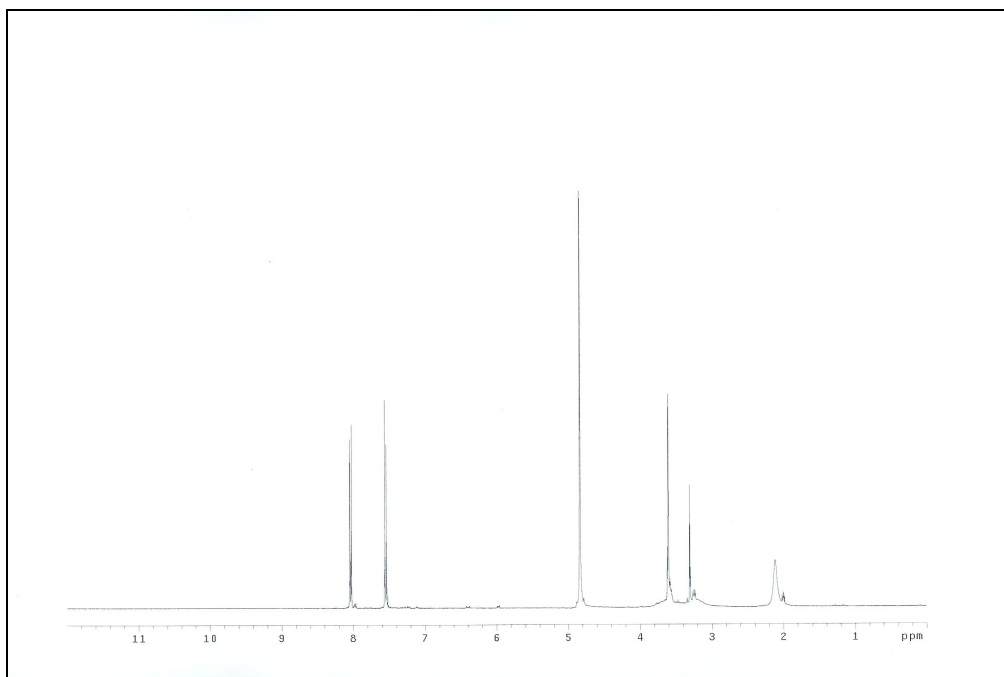
$\delta$  (ppm): 22.86 (C3'', C4''), 34.29 (C2), 50.06 (C3), 54.44 (C2'', C5''), 128.97 (C3', C5'), 129.80 (C2', C6'), 134.64 (C1'), 140.06 (C4'), 195.80 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 142)**

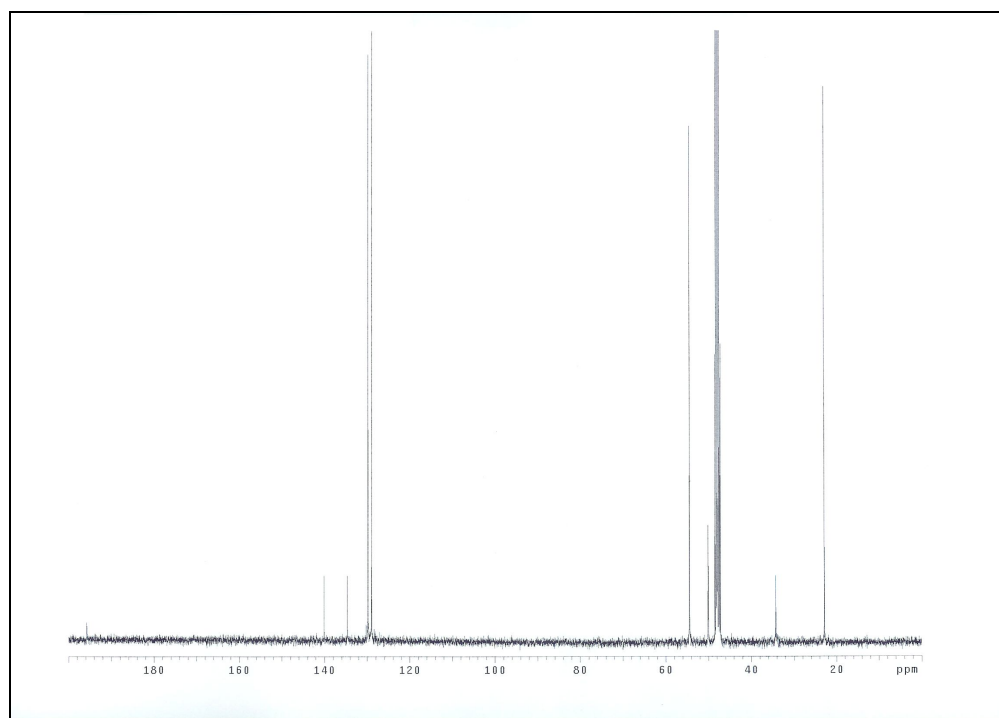
$m/z$ :  $M^+$  (471.21),  $M^+ + H$  (472.21),  $M - C_{13}H_{18}ClNO_2$  (239.16),  $M - C_{13}H_{18}ClNO_2$  (238.13).



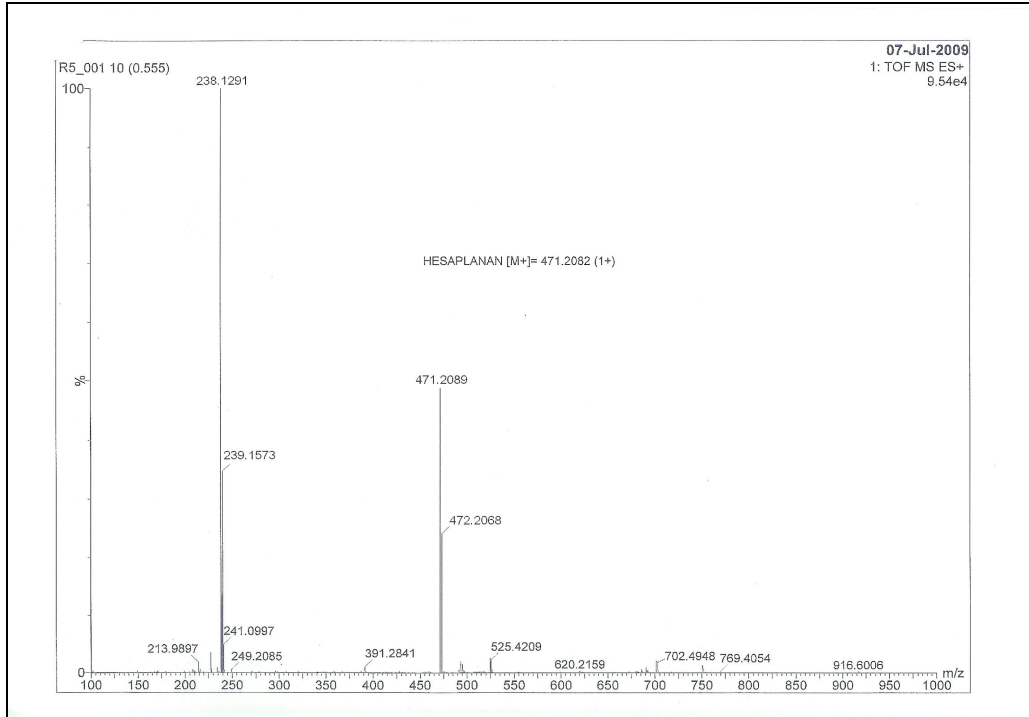
**Spektrum No 139 R5 Bileşığının UV Spektrumu**



**Spektrum No 140** R5 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



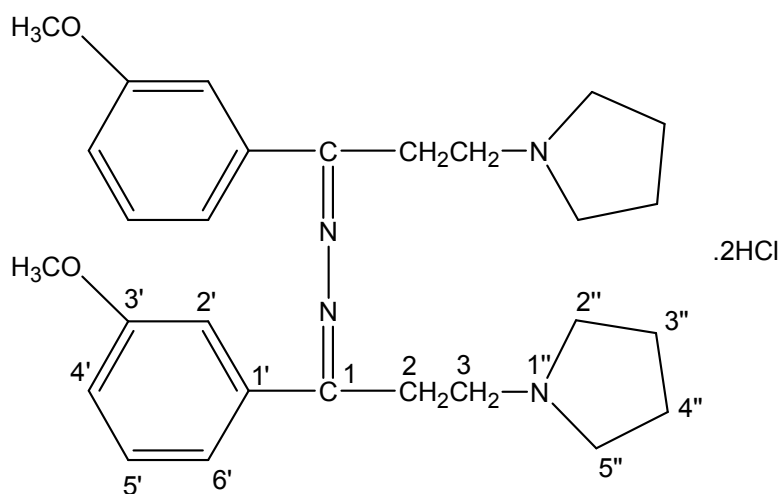
**Spektrum No 141** R5 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



**Spektrum No 142 R5 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

#### 4.2.2.4.6 R6: N,N'-Bis[1-(3'-metoksifenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

R6m bileşiği (1.5 g, 0.006 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.139 g, 0.003 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 23 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde asetonitrilden kristallendirildi. Balon buzdolabında -15°C'de 1 gün bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.11 g, %7). Bileşiğin erime derecesi 180-3°C'dir.



N,N'-Bis[1-(3'-metoksifenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

#### UV (Spektrum No 143)

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 304 (4.22) nm.

#### $^1\text{H}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 144)

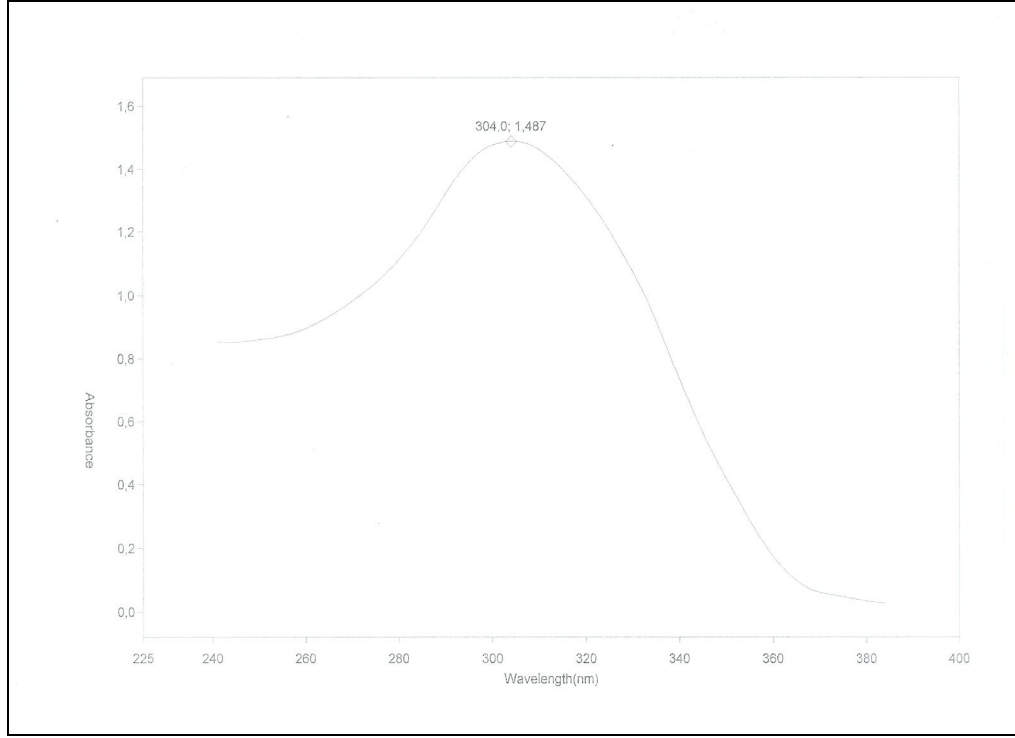
$\delta$  (ppm): 1.90-2.20 (m, 12H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>, C2-H<sub>2</sub>), 3.35-3.60 (m, 12H, C2''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 3.88 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.13 (dd, 2H, C6'-H, J = 8.34 Hz), 7.46 (t, 2H, C5'-H, J = 8.07 Hz), 7.55-7.60 (d, 2H, C2'-H, J = 1.1 Hz), (dd, 2H, C4'-H, J = 8.02, 1.2 Hz).

#### $^{13}\text{C}$ NMR (MeOH- $d_4$ ) (Spektrum No 145)

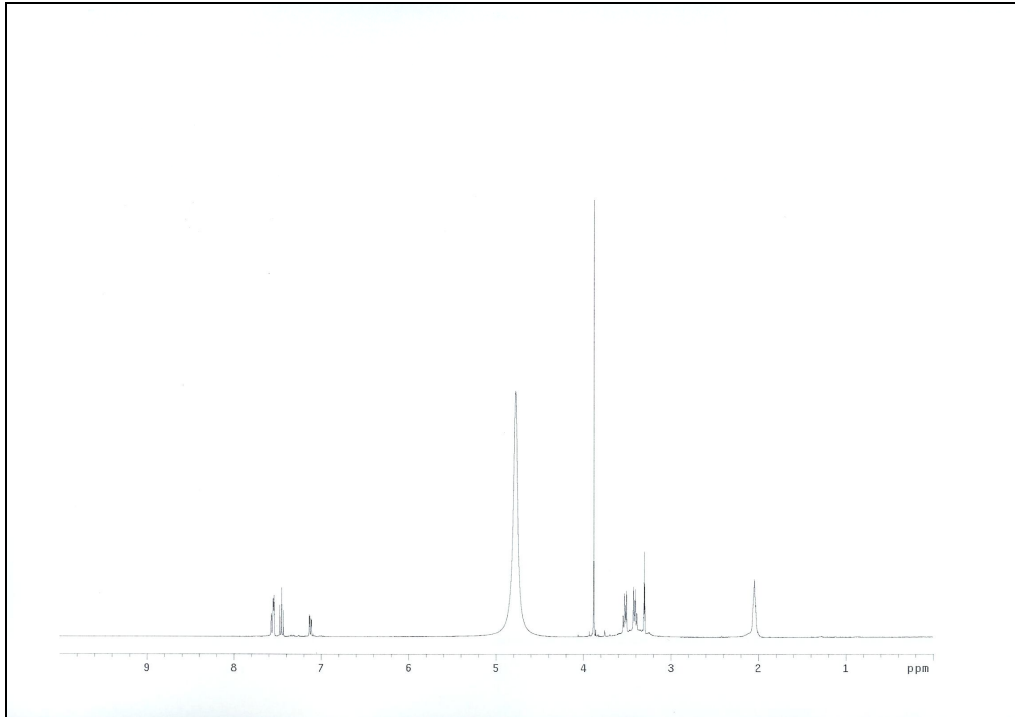
$\delta$  (ppm): 22.79 (C3'', C4''), 25.72 (C2), 51.69 (C3), 54.15 (C2'', C5''), 54.95 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 113.02 (C6'), 116.38 (C5'), 119.81 (C4'), 130.10 (C2'), 137.46 (C1'), 160.44 (C3'), 163.06 (C1).

#### TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 146)

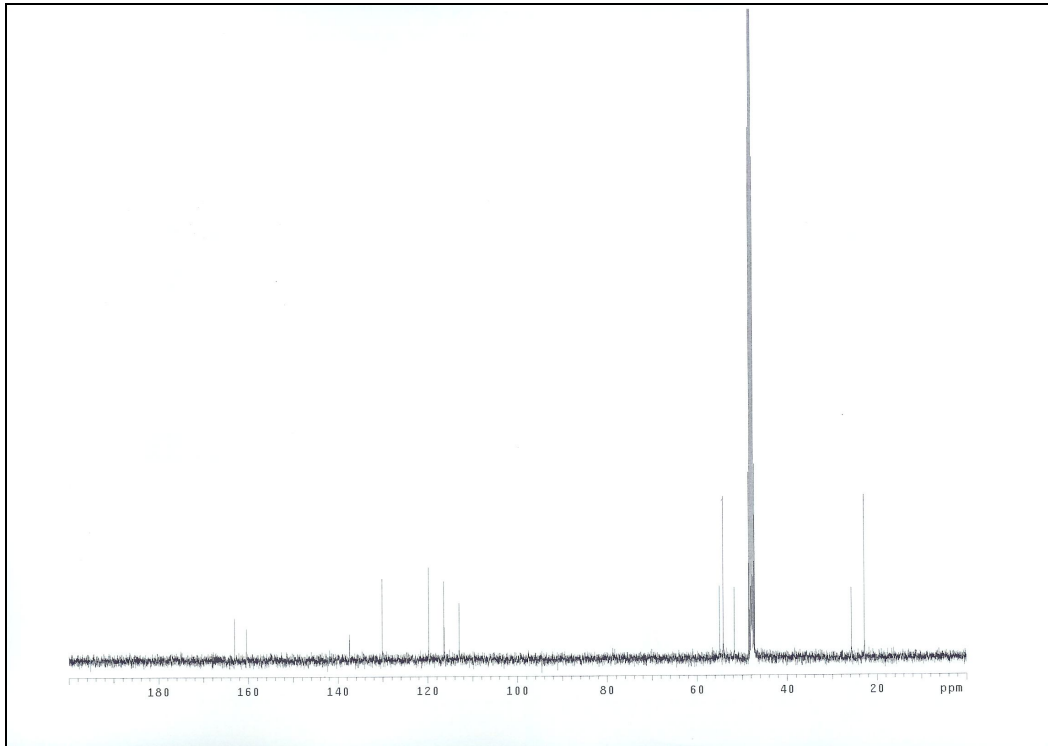
$m/z$ :  $M^+$  (463.31),  $M^+ + H$  (464.31),  $M - C_{14}H_{19}N_2O$  (232.16).



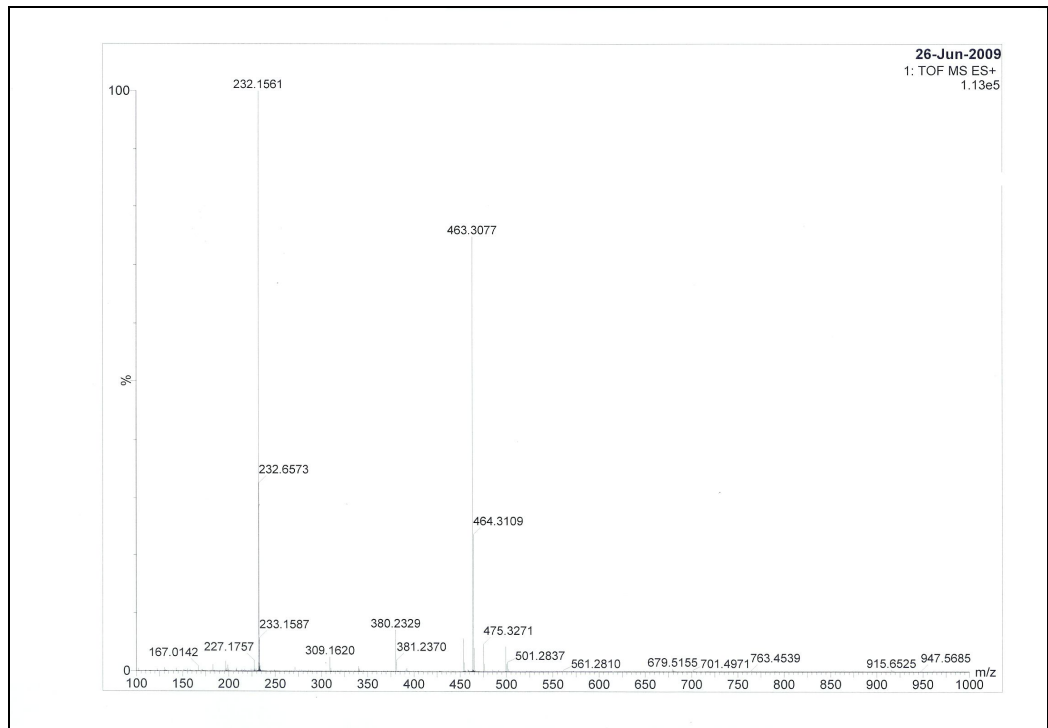
**Spektrum No 143 R6 Bileşğinin UV Spektrumu**



**Spektrum No 144 R6 Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**



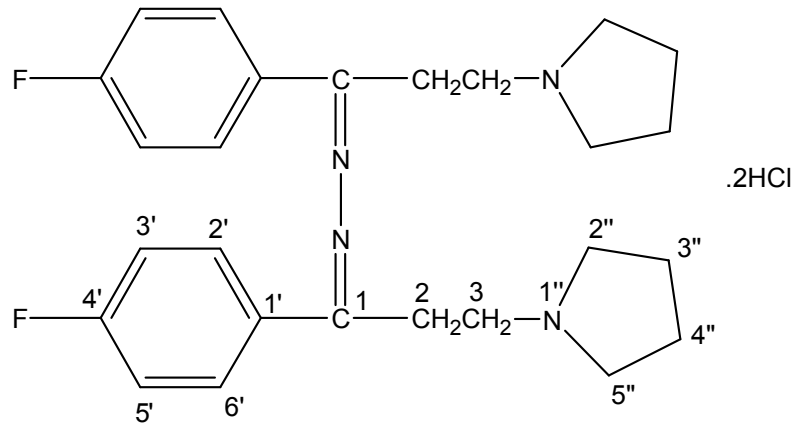
**Spektrum No 145 R6 Bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu**



**Spektrum No 146 R6 Bileşiginin TOF-MS Spektrumu**

**4.2.2.4.7 R7: N,N'-Bis[1-(4'-florofenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür**

R7m bileşiği (1.5 g, 0.006 mol) etanollü asetik asit (10 ml, %3) ile karıştırıldı. Üzerine etanolde (5 ml) çözündürülen hidrazin hidrat (0.146 g, 0.003 mol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ile MeOH:NH<sub>3</sub> (100:3.5) çözücü sistemi kullanılarak izlendi. Reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Balon içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balondaki kalıntıya aseton ilave edilerek balon buzdolabında -15°C'de 1 gece bekletildi. Balon içeriği süzüldü. Elde edilen katı madde metanol-asetondan kristallendirildi. Balon buzdolabında -15°C'de 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü ve oda sıcaklığında kurutuldu (0.11 g, %7). Bileşiğin erime derecesi 204-6°C'dir.



N,N'-Bis[1-(4'-florofenil)-3-(pirolidin-1''-il)propiliden]hidrazin dihidroklorür

**UV (Spektrum No 147)**

$\lambda_{maks}^{MeOH}$  (log  $\epsilon$ ) 305 (4.25) nm.

**<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 148)**

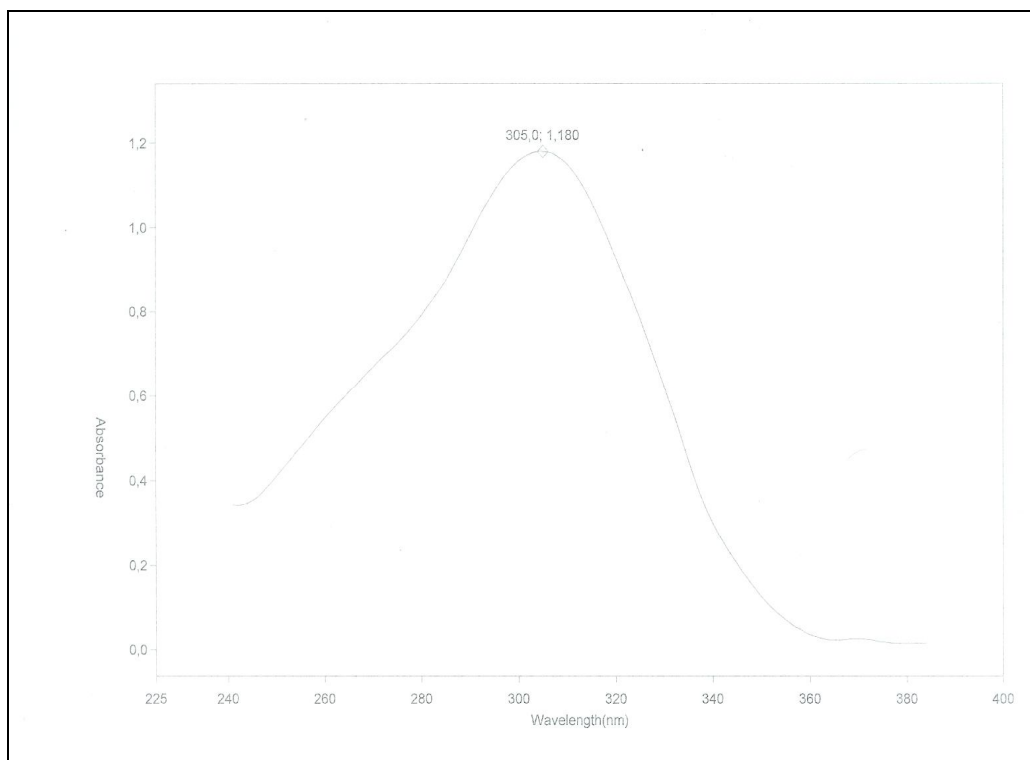
$\delta$  (ppm): 2.07 (m, 8H, C3''-H<sub>2</sub>, C4''-H<sub>2</sub>), 3.13 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>), 3.30-3.80 (m, 12H, C2''-H<sub>2</sub>, C5''-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>), 7.27 (t, 4H, C3'-H, C3'-F, C5'-H, C5'-F, J = 8.8 Hz), 8.13 (dd, 4H, C2'-H, C2'-F C6'-H, C6'-F, J = 9.17 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) (Spektrum No 149)**

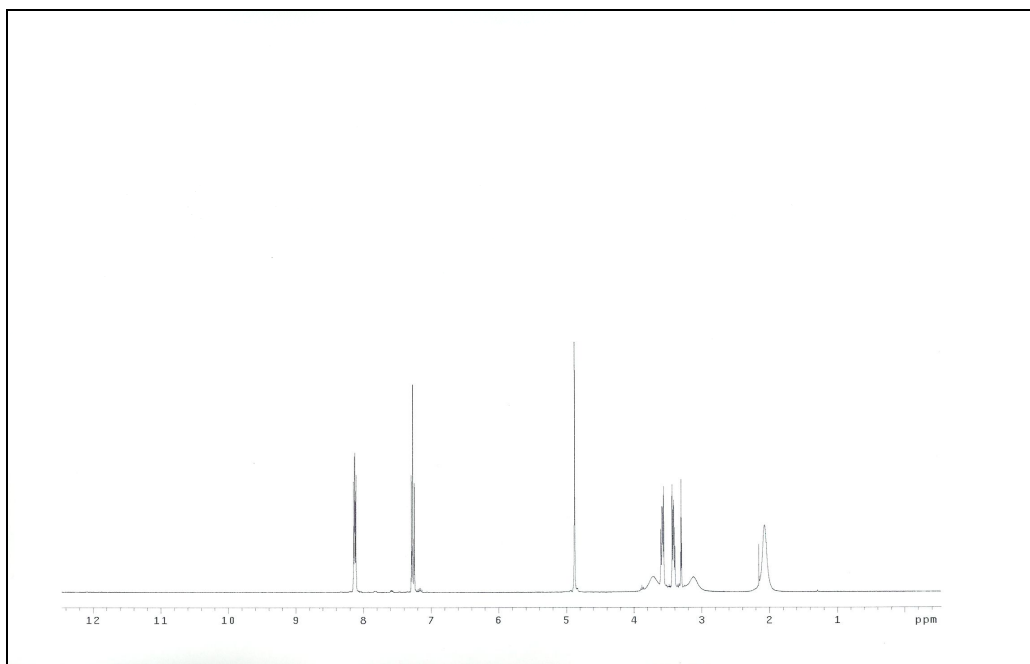
$\delta$  (ppm): 22.80 (C3'', C4''), 25.44 (C2), 51.44 (C3), 54.03 (C2'', C5''), 115.86 (C3', C5'), 129.95 (C2', C6'), 132.42 (C1'), 163.59 (C4'), 166.09 (C1).

**TOF MS [ES (+)] (MeOH) (Spektrum No 150)**

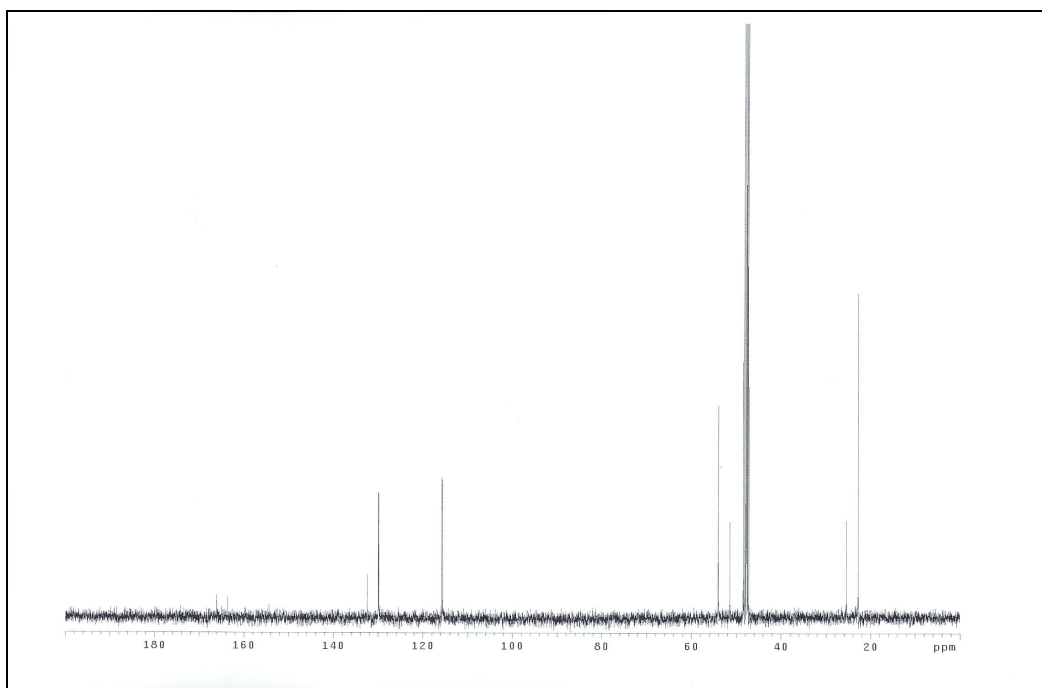
$m/z$ : M<sup>+</sup> (439.27), M<sup>+</sup>+H (440.27), M-C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub> (220.14).



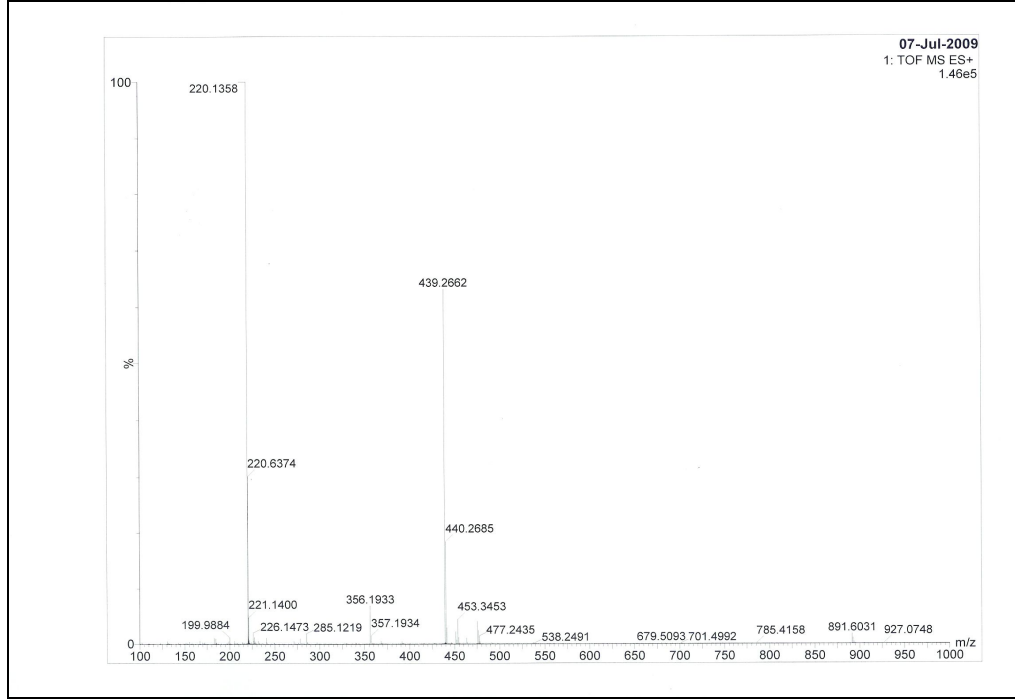
**Spektrum No 147 R7 Bileşığinin UV Spektrumu**



**Spektrum No 148 R7 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 149 R7 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu**



**Spektrum No 150 R7 Bileşığının TOF-MS Spektrumu**

**Tablo 8.** R Serisi Azin Bileşiklerinin DeneySEL Verileri

| Bileşik No | Kapalı Formül                                                                 | Aril (Ar)                                            | Molekül Ağırlığı (M. A.) | Reaksiyon Süresi (Saat) | Kristalizasyon Çözücüsü | Verim (%) | Erime Derecesi (°C) |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|---------------------|
| R1         | C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                        | 474.23                   | 3*                      | Aseton                  | 35        | 158-62              |
| R2         | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>                | 4-CH <sub>3</sub><br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | 502.26                   | 22                      | Etanol                  | 6         | 188-93              |
| R3         | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 534.25                   | 25                      | Etanol                  | 34        | 183-5               |
| R4         | C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | 4-HO<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 506.22                   | 25                      | Etanol                  | 50        | 190-4               |
| R5         | C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>4</sub>                | 4-Cl<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 542.15                   | 24                      | Metanol/Eter            | 24        | 186-8               |
| R6         | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | 3-CH <sub>3</sub> O<br>C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 534.25                   | 23                      | Asetonitril             | 7         | 180-3               |
| R7         | C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> | 4-F C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 510.21                   | 24                      | Metanol/<br>Aseton      | 7         | 204-6               |

\*Verilen süre geri çeviren soğutucu altında ısıtma süresidir

### 4.3. Sitotoksik Aktivite Testi

Bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri, T47-D (meme kanseri) ve Huh7 (karaciğer kanseri) hücre hatlarına karşı Sülförodamin B kullanılarak tayin edilmiştir. Bileşiklerin sitotoksikite sonuçları Tablo 9’da verilmiştir.

### Materyal

Sülförodamin B (SRB) (Sigma-Aldrich, M2128, ST. Louis, U.S.A), %50 Trikloroasetik asit (TCA) (Sigma-Aldrich, ST. Louis, U.S.A), Tris-base solüsyonu (Sigma-Aldrich, ST. Louis, U.S.A) kullanılmıştır.

### Yöntem ve Hazırlama

T47-D (meme kanseri) ve Huh7 (karaciğer kanseri) hücreleri test edilecek bileşiklerle muamele etmeden 24 saat önce her bir kuyucukta 100 µl standart ortam bulunan 96 kuyucuklu plaklara 5 000- 10 000 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekilmiştir.

Hazırlanan bileşikler 40-2.5 µM arası değişen konsantrasyonlarda olacak şekilde hücre kültür ortamına ilave edilmiştir. Test bileşikleri ile hücreler 72 saat temasta bırakıldıktan sonra, yavaşça %50’lik soğuk TCA (Trikloroasetik asit) eklendikten sonra 4°C’de 60 dakika tutularak fikse edilmişlerdir. Bu fiksasyon (tespit) işleminin ardından ortam uzaklaştırılmış, plaklar distile suyla birkaç kez yıkanıp açık havada kurutulmuştur. Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µl % 0.4’lük sülförodamin B (SRB) çözeltisi eklenmiş ve 10 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin bitiminde hücrelere nüfuz etmemiş olan fazla Sülförodamin B’yi ortamdan uzaklaştırmak için pleyt 5 defa 200 µl % 1’lik asetik asitle yıkanmış ve açık havada iyice kurutulmuştur. Hücrelere nüfuz etmiş Sülförodamin B’yi çözmek için kuyucuklara

200 µl Tris-base (10 mM) eklenerek 5 dakika oda koşullarında bekletilmiş ve ardından çalkalayıcı kullanılarak yavaşça karıştırılmıştır. Plak absorbans değerleri 515 nm’de ölçülmüştür. IC<sub>50</sub> (%50 İnhibisyon konsantrasyonu) değerleri referans literatürde açıklandığı gibi hesaplanmıştır<sup>112</sup>.

#### **4.4. Bileşiklerin Dağılım Katsayılarının Saptanması (Log P)**

Sentezi yapılan tuz yapısındaki bileşiklerin geometrileri gaz fazında semi empirical AM1 yöntemi kullanılarak optimize edildi ve single point enerji hesaplamaları Windows SPARTAN04 software (version 1.0.1) ile yapıldı. Log P değerleri AM1 yöntemi ile hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Tablo 9-12’de sunulmuştur.

#### **4.5. İstatistiksel Analizler**

Veriler SPSS for Windows paket programında Bivariate, Pearson Correlation yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri

**Tablo 9.** K Serisi Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri

| BİLEŞİĞİN KODU | SÜBS*               | Log P |
|----------------|---------------------|-------|
| K1             | 4-H                 | 4.02  |
| K2             | 4-CH <sub>3</sub>   | 4     |
| K3             | 4-CH <sub>3</sub> O | 3.04  |
| K4             | 4-HO                | 2.37  |
| K5             | 4-Cl                | 5     |
| K6             | 2-HO 4-HO           | 1.27  |
| K7             | 3-CH <sub>3</sub> O | 3.18  |
| K8             | 4-F                 | 3.82  |
| K9             | 4-Br                | -     |
| K10            | 3-HO                | 2.33  |

\*Fenil halkasındaki süstitüentin cinsi ve konumu

-:Hesaplanamadı

**Tablo 10.** N Serisi Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri

| <b>BİLEŞİĞİN KODU</b> | <b>SÜBS*</b>                                                      | <b>Log P</b> |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>N1</b>             | 4-H                                                               | 2.91         |
| <b>N2</b>             | 4-CH <sub>3</sub>                                                 | 3.06         |
| <b>N3</b>             | 4-CH <sub>3</sub> O                                               | 1.39         |
| <b>N4</b>             | 4-HO                                                              | 1.29         |
| <b>N5</b>             | 4-Cl                                                              | 3.93         |
| <b>N6</b>             | 2-HO                                                              | 2.03         |
| <b>N7</b>             | 3-CH <sub>3</sub> O                                               | 2.24         |
| <b>N8</b>             | 4-F                                                               | 2.71         |
| <b>N9</b>             | 4-Br                                                              | -            |
| <b>N10</b>            | 3-HO                                                              | 1.42         |
| <b>N11</b>            | 2-CH <sub>3</sub> O                                               | 2.29         |
| <b>N12</b>            | 3-CH <sub>3</sub> O    4-CH <sub>3</sub> O<br>5-CH <sub>3</sub> O | 0.14         |

\*Fenil halkasındaki süstitüentin cinsi ve konumu

-:Hesaplanamadı

**Tablo 11.** P Serisi Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri

| BİLEŞİĞİN KODU | SÜBS*               | Log P |
|----------------|---------------------|-------|
| P1             | 4-H                 | 5.39  |
| P2             | 4-CH <sub>3</sub>   | 5.65  |
| P3             | 4-CH <sub>3</sub> O | 4.71  |
| P4             | 4-HO                | 3.98  |
| P5             | 4-Cl                | 6.35  |
| P6             | 3-CH <sub>3</sub> O | 4.93  |
| P7             | 4-F                 | 5.12  |
| P8             | 4-Br                | -     |

\*Fenil halkasındaki süstitüentin cinsi ve konumu

-.Hesaplanamadı

**Tablo 12.** R Serisi Azin Bileşiklerinin Log P Değerleri

| BİLEŞİĞİN KODU | SÜBS*               | Log P |
|----------------|---------------------|-------|
| R1             | 4-H                 | 4.52  |
| R2             | 4-CH <sub>3</sub>   | 4.61  |
| R3             | 4-CH <sub>3</sub> O | 3.64  |
| R4             | 4-HO                | 2.92  |
| R5             | 4-Cl                | 5.39  |
| R6             | 3-CH <sub>3</sub> O | 3.77  |
| R7             | 4-F                 | 4.21  |

\*Fenil halkasındaki süstitüentin cinsi ve konumu

-.Hesaplanamadı

## 5.2. Azin Bileşiklerinin Huh7 ve T47D Hücre Hatlarına Karşı Sitotoksik Aktivite

### Sonuçları

**Tablo 13.** Azin Bileşiklerinin Huh7 ve T47-D Hücre Hatlarına Karşı Sitotoksik Aktiviteleri (IC<sub>50</sub>, µM)

| Seri                                                                 | K            |            | N            |            | P            |            | R            |            |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
|                                                                      | Huh7         | T47-D      | Huh7         | T47-D      | Huh7         | T47-D      | Huh7         | T47-D      |
| <b>Sübs.<sup>a</sup></b>                                             |              |            |              |            |              |            |              |            |
| <b>4-H</b>                                                           | 62.59        | 74.39      | 73.89        | 64.12      | 8.66         | 19.90      | 231.31       | 34.70      |
| <b>4-CH<sub>3</sub></b>                                              | 33.45        | 33.89      | 8.12         | 63.95      | 4.18         | 4.83       | 5.16         | 84.48      |
| <b>4-CH<sub>3</sub>O</b>                                             | 48.61        | 65.15      | 7.58         | 9.69       | *            | *          | *            | 169.23     |
| <b>4-HO</b>                                                          | 34.25        | 41.28      | 16.13        | 10.57      | *            | 51.59      | *            | 28.10      |
| <b>4-Cl</b>                                                          | 36.97        | 34.12      | 48.93        | 30.36      | *            | 114.93     | 126.34       | 21.34      |
| <b>2-HO<br/>4-HO</b>                                                 | 40.21        | 38.16      | -            | -          | -            | -          | -            | -          |
| <b>3-OCH<sub>3</sub></b>                                             | 48.61        | 36.20      | 26.08        | 23.96      | *            | 229.82     | 6.96         | 18.32      |
| <b>4-F</b>                                                           | 35.92        | 36.35      | 67.05        | 12.35      | 8.01         | 10.05      | 5.96         | 15.76      |
| <b>4-Br</b>                                                          | 24.95        | 23.23      | 16.62        | 11.08      | 39.50        | 16.09      | -            | -          |
| <b>3-HO</b>                                                          | 45.01        | 46.77      | 30.40        | 31.14      | -            | -          | -            | -          |
| <b>2-CH<sub>3</sub>O</b>                                             | -            | -          | 17.97        | 14.54      | -            | -          | -            | -          |
| <b>3-CH<sub>3</sub>O<br/>4-CH<sub>3</sub>O<br/>5-CH<sub>3</sub>O</b> | -            | -          | 23.56        | 21.23      | -            | -          | -            | -          |
| <b>5-FU</b>                                                          | <b>42.12</b> | <b>7.0</b> | <b>42.12</b> | <b>7.0</b> | <b>42.12</b> | <b>7.0</b> | <b>42.12</b> | <b>7.0</b> |

<sup>a</sup>Fenil halkasındaki süstitüentini cinsi ve konumu

-:Bu bileşikler sentezlenemedi

\*: İnhibisyon göstermedi

5-FU: 5-Fluorourasil

### **5.3. Bileşiklerin Huh7 ve T47-D Hücre Hatlarına Karşı Gösterdikleri IC<sub>50</sub> Değeri İle Bazı Fizikokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon**

Sentezlenen azin bileşiklerinin Huh7 ve T47-D hücrelerine karşı IC<sub>50</sub> değerleri ile sübstitüentlerin Hammett ve Hansch değerleri arasında, IC<sub>50</sub> değerleri ile bileşiklerin hesaplanan log P değerleri arasında korelasyonlar olup olmadığı SPSS istatistik programı ile araştırılmış, ancak bir korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca IC<sub>50</sub> değerleri ile sentezlerde kullanılan aminlerin pKa'ları arasında bir korelasyon bulunup bulunmadığı araştırılmış, sentezlenen azin bileşiklerinden 4-floro türevlerinde IC<sub>50</sub> değeri ile pKa değerleri negatif anlamlı bir korelasyon ( $r = -0.953$ ,  $p = 0.05$ ) bulunduğu saptanmıştır.

## 6. TARTIŞMA

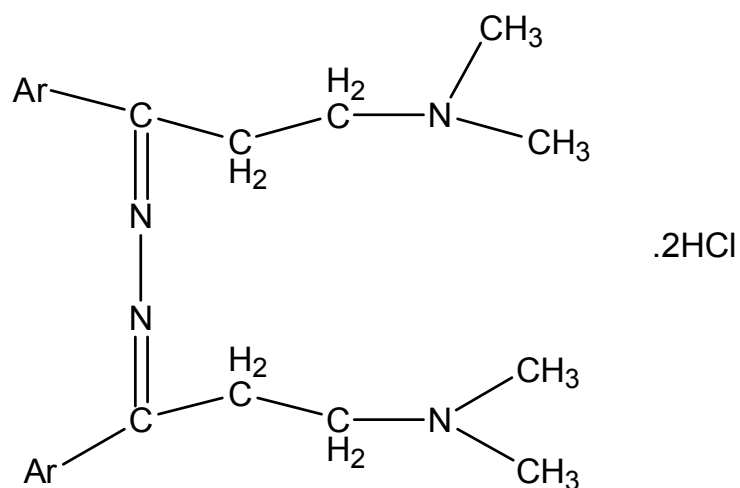
### 6.1. Mono Mannich Bazları

Azin bileşiklerinin sentezinde kullanılan mono Mannich bazları Bölüm 3.2.1’de belirtilen sentez yöntemleri ile %14-77 verimle hazırlanmıştır. Bu sentezlenen bileşikler literatürde kayıtlı bileşikler olduğundan, kimyasal yapıları sadece 60 MHz’lik  $^1\text{H}$  NMR ve literatürde rapor edilmiş erime dereceleriyle doğrulanmıştır.

Mannich bazlarının sentezinde kullanılan aminler, amin olarak pirolidinin kullanıldığı R serisi dışında sentezlerde hidroklorür tuzu halinde kullanılmıştır. K serisinin sentezinde dimetil amin, P serisinin sentezinde de piperidin ticari olarak mevcut hidroklorür tuzları halinde satın alınmış ve sentezlerde kullanılmıştır. N serisinin sentezinde kullanılan morfolin hidroklorür ise morfolin ile uygun miktar ve konsantrasyonda hidroklorik asidin reaksiyonu sonucu elde edilmiş ve hidroklorür tuzu halinde sentezlerde kullanılmıştır. R serisinin sentezinde ise öncelikle pirolidinin hidroklorür tuzu olarak elde edilmesi için çalışılmış, elde edilemeyince, reaksiyon ortamına diğer başlangıç maddelerinin yanısıra baz halinde pirolidin ve uygun miktarda hidroklorik asit eklenmek suretiyle Mannich bazları sentezlenmiştir.

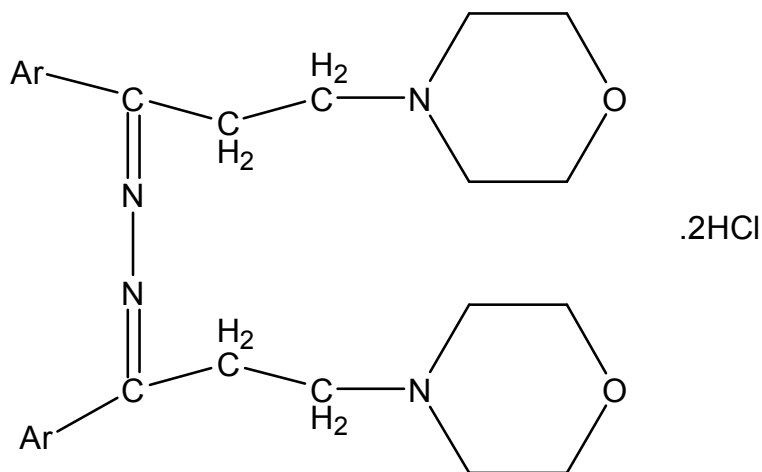
## 6.2. Azin Bileşikleri

### K Serisi (Dimetil Aminli Azinler)



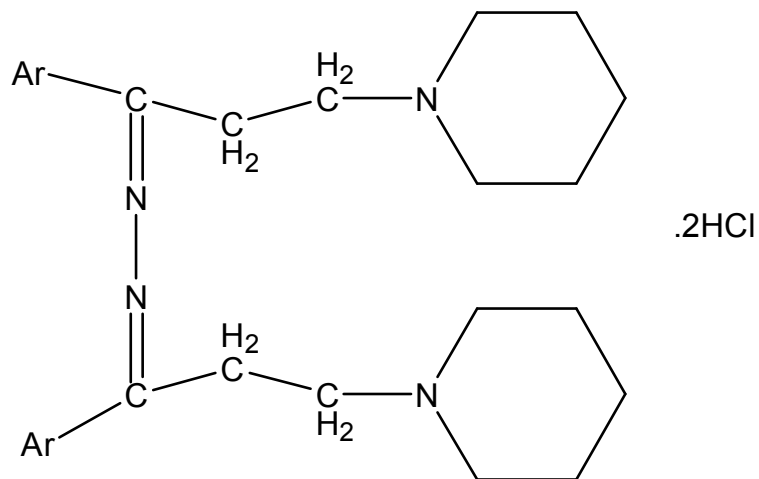
**K1:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, **K2:** 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **K3:** 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **K4:** 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **K5:** 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **K6:** 2-HO4-HOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-, **K7:** 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **K8:** 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **K9:** 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **K10:** 3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

### N Serisi (Morfolinli Azinler)



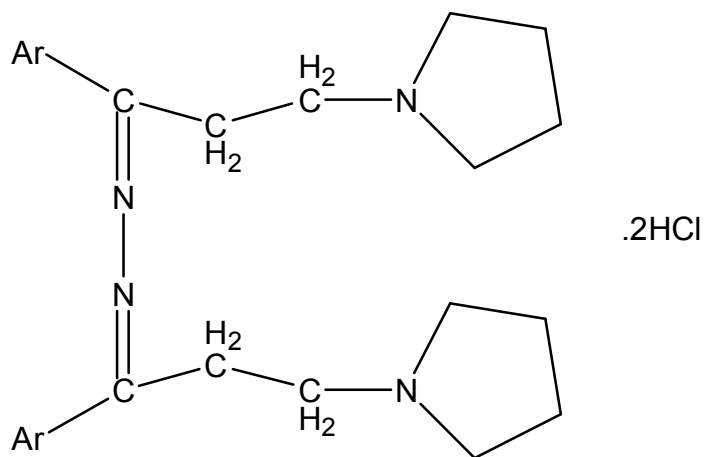
**N1:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, **N2:** 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N3:** 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N4:** 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N5:** 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N6:** 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N7:** 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N8:** 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N9:** 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N10:** 3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N11:** 2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **N12:** 3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-

### P Serisi (Piperidinli Azinler)



**P1:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, **P2:** 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **P3:** 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **P4:** 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **P5:** 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **P6:** 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **P7:** 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **P8:** 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

### R Serisi (Pirolidinli Azinler)



**R1:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, **R2:** 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **R3:** 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **R4:** 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **R5:** 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **R6:** 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, **R7:** 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

Azin bileşiklerinin sentezinde izlenen yol, Mannich bazı ve hidrazin hidratın 2:1 mol oranlarında alınarak uygun miktarda %3'lük etanollü asetik asit içerisinde karıştırılan Mannich bazına uygun hacimde etanolde çözündürülen hidrazin hidrat

bileşiğinin damla damla ilave edilmesi ve karışımın gerçekleşmesi istenen sentez tamamlanıncaya kadar oda sıcaklığında karıştırılması şeklindedir. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İ.T.K.) ile izlenmiştir. Bileşikler kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Azin bileşiklerine ait veriler Tablo 5-8’de sunulmuştur.

Azin bileşiklerinin sentezinde kullanılan Mannich bazı:hidrazin hidrat mol oranları 2:1 şeklindedir. Gerçekleştirilen sentezlerde hedef, 2 mol Mannich bazının 1 mol hidrazin bileşiği ile imin bağı oluşturularak birleştirilmesi esasına dayandığı için mol oranları sabit tutulmuş, herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Azin bileşiklerinin sentezinde öngörülen reaksiyon süresi ortalama 24 saat olup gerçekleştirilen sentezlerde süre 17-26 saat arasında değişmektedir. Reaksiyon süreleri İ.T.K. kontrolleri ile belirlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen azin bileşiklerinden bir tanesinin sentezi oda sıcaklığında karıştırma işlemi olumlu sonuç vermediği için geri çeviren soğutucu altında ısıtmak suretiyle yapılmıştır. Bu türev, R1 kodlu türev olup 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak sentezlenmiştir. Azin bileşiklerinin verimleri incelendiğinde amin olarak morfolinin kullanıldığı N (%9-86) ve piperidinin kullanıldığı P serisi bileşiklerinin (%9-88) verimlerinin diğer serilerdeki türevlere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Amin olarak dimetil aminin kullanıldığı K serisinde verim %13-67 arasında değişmektedir. Pirolidinin kullanıldığı R serisi en düşük verimle elde edilen seri olmuştur (%6-50).

Azin bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , UV ve TOF-MS spektrumları açıklanan kimyasal yapıyla tam uyumludur. Spektrumlarla ilgili açıklamalar Bölüm 3.2.2.’de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarında gözlenen

proton ve karbon sayıları ve yerleri sözü edilen bileşiklerin kimyasal yapısıyla tam örtüşür.

K1 bileşiği örnek olarak ele alındığında  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (Spektrum No 4) fenil halkasına ait protonlar  $\delta$  8.03-8.06 ppm'de 2 protonluk ve  $\delta$  7.51-7.56 ppm'de 8 protonluk multipletler olarak gözlenmektedir. Amin grubunun azotuna komşu karbona bağlı olan hidrojenler  $\delta$  3.57 ppm'de 4 protonluk bir multiplet vermiştir. Spektrumda  $\delta$  3.37 ppm'de gözlenen multiplet ise imin grubuna komşu karbon atomuna bağlı hidrojenlere aittir. Molekülün amin kısmına ait metil gruplarının protonları ise beklendiği gibi en yukarı alanda  $\delta$  2.93 ppm'de 12 protonluk bir singlet vermiştir.

K1 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (Spektrum No 5) en aşağı alanda gözlenen pik,  $\delta$  163.31 ppm'de imin grubunun karbonuna ait piktir ve yapı ile uyumludur. Fenil halkasının ipso karbonu  $\delta$  135.98 ppm'de gözlenmektedir. Fenil halkasının 2' ve 6' konumunda olan karbonlar  $\delta$  128.98 ppm, 3' ve 5' konumunda olan karbonlar ise  $\delta$  127.40 ppm'de sinyal vermiştir. Alifatik sahada en aşağı alanda görülen pik  $\delta$  54.43 ppm'de gözlenen amin azotuna komşu karbonlara ait piktir. Amin azotuna bağlı metil gruplarının karbonları  $\delta$  42.40 ppm'de sinyal vermiştir. Spektrumda en yukarı alanda gözlenen pik  $\delta$  24.23 ppm'de görülmektedir ve imin grubuna komşu karbon atomlarına aittir.

K1 bileşiğinin TOF-MS spektrumunda (Spektrum No 6) moleküler iyon piki  $m/z$  351.25'te görülmektedir ve bu pik, sentezi hedeflenen molekülün oluştuğunu kanıtlayan en önemli piktir. Spektrumda  $m/z$  352.26'da gözlenen sinyal ise spektrumun çekilmesinde kullanılan teknikten kaynaklanan  $M+1$  pikidir. Bağlı bolluğu moleküler iyon pikinden sonra en fazla olan iki pik, moleküldeki parçalanmanın beklenildiği gibi

iki imin grubu arasından bis yapısının bozulmasıyla gerçekleştiğini göstermektedir. Spektrumda söz konusu sinyaller m/z 178.12 ve 176.13'te görülmektedir.

K serisi bileşiklerin UV spektrumlarında 253-314 nm aralığındaki pik, imin kromoforunun  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişlerinden kaynaklanan şiddetli K bantlarıdır. Bu bantlar, moleküllerde mevcut aromatik halka ile konjuge olduğu için spektrumda şiddeti en fazla olan piktir ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumundaki imin karbonuna ait sinyaller kadar önemlidir. K1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 3) 303 nm dalga boyunda saptanan maksimum absorpsiyon fenil halkası ile konjuge imin yapısını doğrular.

N serisi bileşiklere örnek olarak N1 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Spektrum No 44), fenil halkasına ait protonlar  $\delta$  8.05-8.08 ppm'de 4 protonluk bir multiplet ve  $\delta$  7.51-7.56 ppm'de 6 protonluk bir multiplet şeklinde gözlenmektedir. Alifatik sahada en aşağı alanda gözlenen 8 protonluk multiplet, morfolin grubunun oksijene komşu metilen gruplarının protonlarına aittir ve  $\delta$  3.82-3.99 ppm'de görülmektedir. Morfolin grubunun azota komşu metilen gruplarının protonları ise  $\delta$  3.60-3.66 ppm'de bir multiplet vermiştir. İmin grubu ile morfolin grubu arasındaki etilen zincirinin protonları ise  $\delta$  3.00-3.50 ppm'de 8 protonluk bir multiplet olarak spektrumda gözlenmiştir.

N1 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (Spektrum No 45) en aşağı alanda  $\delta$  163.29 ppm'de gözlenen pik yapının oluştuğunun en önemli kanıtı olan imin grubunun karbonlarına aittir. Fenil halkasının karbon atomları  $\delta$  135.99,  $\delta$  131.14,  $\delta$  128.95 ve  $\delta$  127.46 ppm'de gözlenmektedir. Alifatik sahada  $\delta$  63.81 ppm'de gözlenen pik morfolin halkasında oksijene komşu metilen gruplarının karbonlarına aittir. Morfolin halkasının azota komşu metilen gruplarının karbonlarının sinyali ise daha yukarı alanda  $\delta$  53.73

ppm'de gözlenmektedir. Spektrumda  $\delta$  51.97 ppm'de gözlenen pik, imin grubu ile morfolin halkası arasındaki etilen zincirinde morfolin halkasının azot atomuna komşu karbon atomlarına aittir. Etilen zincirinin imin grubuna komşu karbon atomlarının sinyali ise spektrumun en yukarı alanına kaymış olan sinyaldir ve  $\delta$  23.41 ppm'de gözlenmektedir.

N1 bileşiğinin TOF-MS spektrumunda (Spektrum No 46) molekülün oluştuğuna dair en önemli bulgu olan moleküler iyon piki  $m/z$  435.28'de gözlenmektedir. Spektrumda  $M+1$  piki ise  $m/z$  436.27'de görülmektedir. Molekülün spektrumunda bağlı bolluğu en fazla olan pikler parçalanmanın iki imin grubu arasından gerçekleştiğini göstermektedir. Söz konusu iki pik,  $m/z$  218.13 ve 220.15'te izlenmektedir.

N1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 43) 302 nm'de görülen bant imin kromoforunun  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişinden kaynaklanan şiddetli K bandı yapısını doğrular.

P1 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (Spektrum No 92) P serisi bileşiklere örnek olarak incelendiğinde fenil halkasına ait protonlar  $\delta$  8.03-8.06 ppm'de 2 protonluk ve  $\delta$  7.51-7.56 ppm'de 8 protonluk multipletler olarak gözlenmektedir. Alifatik sahada  $\delta$  3.54-3.63 ppm'de piperidin halkasının azot atomu ile imin grubunun karbon atomu arasındaki etilen zincirine ait protonlar 8 protonluk bir multiplet olarak gözlenmektedir. Piperidin halkasında azot atomuna komşu metilen gruplarının protonları 8 protonluk bir multiplet olarak  $\delta$  2.97 ppm'de görülmektedir. Piperidin halkasında bulunan diğer protonlar ise  $\delta$  1.80-1.95 ppm'de 12 protonluk bir multiplet vermiştir.

P1 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (Spektrum No 93) imin grubuna ait sinyal, beklenen yapının oluştuğunu gösteren spektrumun en önemli pikidir ve  $\delta$  163.27 ppm'de gözlenmektedir. Fenil halkasının imin grubunun karbon atomuna komşu karbonları  $\delta$  136.05 ppm'de sinyal vermiştir. Fenil halkasındaki karbonların sinyali  $\delta$  131.09 ppm,  $\delta$  128.92 ppm ve  $\delta$  127.39 ppm'de izlenmektedir. Piperidin halkasındaki azot atomuna komşu metilen gruplarının karbon atomları  $\delta$  53.50 ppm'de sinyal vermiştir. N serisinden farklı olarak imin grubu ile heterosiklik aminin azot atomu arasında bulunan etilen zincirinin karbon atomlarına ait pikler piperidin halkasına ait karbon atomlarının pikleri arasına girmiştir. Etilen zincirinin piperidin azotuna komşu karbon atomlarına ait pik  $\delta$  53.15 ppm, imin grubuna komşu karbon atomlarına ait pik ise  $\delta$  23.74 ppm'de izlenmektedir ve yapı ile uyumludur. Piperidin azotuna göre 4'' konumunda bulunan karbon atomlarına ait pik  $\delta$  23.05 ppm'de görülmektedir. Spektrumun en yukarı alanında  $\delta$  21.39 ppm'de görülen pik ise piperidin azotuna göre 3'' ve 5'' konumlarında bulunan karbon atomlarına aittir.

P1 bileşiğinin TOF-MS spektrumunda (Spektrum No 94) elde edilmesi hedeflenen molekülün başarıyla sentezlendiğine dair en önemli bulgu olan moleküler iyon piki  $m/z$  431.32'de gözlenmektedir. Spektrumda  $M+1$  piki ise  $m/z$  432.32'de görülmektedir. Spektrumun bağıl bolluğu en fazla olan sinyali ise  $m/z$  216.16'da izlenen piktir. Bu sinyal, moleküldeki parçalanmanın beklenildiği gibi iki imin grubu arasından gerçekleştiğini kanıtlamaktadır.

P1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 91) fenil halkası ile konjuge durumda olan imin kromoforuna ait bant, 303 nm'de görülmektedir. Bu bant, imin kromoforunun  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişinden kaynaklanmaktadır.

R serisi bileşiklere örnek olarak R1 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelenecek olursa (Spektrum No 124) spektrumda en aşağı alanda  $\delta$  12.46 ppm'de görülen pikin, molekülün dihidroklorür tuzu formunda olmasından kaynaklanan ve bunu kanıtlayan azot üzerindeki 2 protona ait bir broad singlet olduğu görülmektedir. Spektrumda  $\delta$  7.98 ppm'de gözlenen 6.84 Hz etkileşme sabitine (J) sahip 4 protonluk dublet,  $\delta$  7.59 ppm'de izlenen 7.20 Hz etkileşme sabitine (J) sahip 2 protonluk triplet ve  $\delta$  7.47 ppm'de 4 protonluk 8 Hz'lik bir etkileşme sabitine (J) sahip triplet fenil halkalarının protonlarına aittir. Pirolidin halkasındaki azot atomuna komşu metilen gruplarının protonları ile azot atomuna komşu etilen zincirindeki karbon atomlarının protonları birbiriyle etkileşerek aynı etkileşme sabitine (J) sahip (7.27 Hz) birer triplet vermişlerdir. Bu tripletlerden  $\delta$  3.75 ppm'de 8 protonluk olan pirolidin halkasındaki metilen gruplarının protonlarına,  $\delta$  3.54 ppm'de 4 protonluk olanı ise azota komşu etilen zincirindeki karbon atomlarının protonlarına aittir. Pirolidin halkasında azota göre 3'' ve 4'' konumunda bulunan protonlar ile etilen zincirinin imin grubuna komşu olan karbon atomu üzerinde bulunan protonların sinyali, spektrumun en yukarı alanında  $\delta$  1.75-2.40 ppm'de 12 protonluk bir multipler olarak gözlenmektedir.

R1 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Spektrum No 125) incelendiğinde imin grubunun karbon atomuna ait sinyal, beklendiği gibi spektrumun en aşağı alanında görülen pikidir ve  $\delta$  196.37 ppm'de izlenmektedir. Bu sinyal, spektrumda hedeflenen molekülün oluştuğunu gösteren en önemli piktir. Fenil halkasının imin grubunun karbonuna bağlı olan karbon atomlarının sinyali  $\delta$  135.73 ppm'de görülmektedir. Fenil halkasının karbonları  $\delta$  134.33 ppm,  $\delta$  129.10 ppm ve  $\delta$  128.52 ppm'de gözlenmektedir. Alifatik sahadaki en aşağı alanda gözlenen pik  $\delta$  54.13 ppm'de olup pirolidin

halkasındaki azota komşu metilen gruplarının karbon atomlarına aittir. Spektrumda imin grubu ile pirolidin halkası arasındaki etilen zincirindeki azot atomuna komşu karbon atomlarının sinyali  $\delta$  50.15 ppm’de gözlenmektedir. Etilen zincirinin imin grubuna komşu karbon atomları ise  $\delta$  34.88 ppm’de sinyal vermişlerdir. Spektrumda en yukarı alanda gözlenen pik ise pirolidin halkasının azot atomuna göre 3’’ ve 4’’ konumlarındaki metilen gruplarının karbon atomlarına aittir ve  $\delta$  23.56 ppm’de izlenmektedir.

R1 bileşiğinin TOF-MS spektrumunda (Spektrum No 126) ise moleküler iyon piki m/z 403.28’de görülmektedir ve hedeflenen molekülün oluştuğunu kanıtlayan en önemli piktir. Spektrumda m/z 404.28’de gözlenen sinyal ise M+1 pikidir. Moleküldeki parçalanmanın beklenildiği gibi iki imin grubu arasından olduğunu gösteren bağıl bolluğu moleküler iyon pikinden sonra spektrumda en fazla olan iki pik, m/z 202.14 ve 204.14’te izlenmektedir.

R1 bileşiğinin UV spektrumunda (Spektrum No 123) 244 nm’de görülen bant, molekülde fenil halkası ile konjuge durumda olan imin kromoforunun  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişinden kaynaklanan şiddetli K bandıdır.

### 6.3. Sitotoksik Aktivite

Sentezlenen K (Dimetil aminli), N (Morfolinli), P (Piperidinli) ve R (Pirolidinli) serisi azin bileşiklerinin sitotoksik aktiviteleri karaciğer kanseri (Huh7) ve meme kanseri (T47-D) hücrelerine karşı test edilmiştir. Bileşiklerin sitotoksik aktivite sonuçları Tablo 13’de sunulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri Huh7 hücrelerine karşı test edildiğinde, K2 (1.26 defa), K4 (1.23 defa), K5 (1.14 defa), K6 (1.04 defa), K8 (1.17 defa), K9 (1.68 defa), N2 (5.18 defa), N3 (5.55 defa), N4 (2.61 defa), N7 (1.61 defa), N9 (2.53 defa), N10 (1.38 defa), N11 (2.34 defa), N12 (1.78 defa), P1 (4.86 defa), P2 (10.07 defa), P7 (5.25 defa), P8 (1.06 defa), R2 (8.16 defa), R6 (6.05 defa), R7 (7.06 defa) bileşiklerinin sitotoksitesi referans bileşik 5-Fluorourasil'den daha güçlü bulunmuştur. Diğer yandan sentezlenen bileşiklerden T47-D hücrelerine karşı yalnızca P2 (1.45 defa) bileşiği 5-Fluorourasil'den daha güçlü sitotoksite göstermiştir.

Sentezlenen azin bileşiklerinin Huh7 ve T47-D hücrelerine karşı  $IC_{50}$  değerleri ile süstituentlerin Hammett ve Hansch değerleri arasında, bileşiklerin  $IC_{50}$  değerleri ile log P değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmış, ancak bir korelasyon bulunamamıştır. Sentezlerde kullanılan aminlerin  $pK_a$ 'ları ile sitotoksik aktivite sonuçları arasında bir korelasyon bulunup bulunmadığı araştırılmış, sentezlenen azin bileşiklerinden 4-floro türevlerinde  $pK_a$  değerleri ile sitotoksik aktivite arasında negatif anlamlı bir korelasyon ( $r = -0.953$ ,  $p = 0.05$ ) bulunduğu saptanmıştır. Bu da 4-floro türevlerinde baziklik artışının sitotoksik aktiviteyi arttırdığı anlamına gelir.

Sonuç olarak, 5-FU'ya benzer sitotoksite gösteren K serisinden K2, K4, K5, K6, K8, N serisinden N10, P serisinden P8 ve 5-FU'dan belirgin şekilde daha güçlü aktivite gösteren bileşiklerden özellikle K serisinden K9, N serisinden N2, N3, N4, N7, N9, N11, N12, P serisinden P1, P2, P7, R serisinden R2, R6, R7 ileriki çalışmalarda yeni sitotoksik ve antikanser ajanlar geliştirmek için model bileşikler olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kutluk T, Kars A. Kanser konusunda genel bilgiler. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı, 1998
2. Şenler FÇ. Kanserli hastalarda psikososyal sorunlar. Aktüel Tıp Dergisi 1998; 3: 572-574
3. "Kanser yükü 2006 raporu", <http://www.atonet.org.tr/yeni/index.php?p=804&l=1>, (Çevrimiçi), 20.04.2009
4. <http://www.nzic.org.nz/ChemProcesses/biotech/12J.pdf>, (Çevrimiçi), 24.04.2009
5. Çelik İ, Güllü İ, Barışta İ. Kanser tedavi prensipleri ve ilaçlar. In İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. eds. Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 2052-2073
6. Kutluk T, Kars A. Kanser konusunda genel bilgiler. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Ankara: 4. Akşam Sanat Okulu Matbaası, 1996: 7-77
7. Gul HI, Das U, Pandit B, Li PK. Evaluation of the cytotoxicity of some mono-Mannich bases and their corresponding azine derivatives against androgen-independent prostate cancer cells. Arzneimittel-Forschung/Drug Research 2006; 56: 850-855

8. Knight L, Part II The science of cancer, The cell. In Gabriel JA, ed. The Biology of Cancer, Second Edition. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, 2007: 33-43
9. Weber GF. Molecular mechanisms of cancer. Dordrecht: Springer, 2007: 45-60
10. Natan İ. Kanser teşhisi almış hastalarda, kansere tepki tarzı ölçeği'nin (Mental adjustment cancer scale) güvenilirlik ve geçerlik yönünden incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Prevantif Onkoloji Anabilim Dalı Psikososyal Onkoloji Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi İstanbul, 2000
11. Chu E, Sartorelli AC. Cancer chemotherapy. In Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. USA: McGraw-Hill, 2007: 878-879
12. Cooper GM, Hausman RE. The cell: a molecular approach. Tercüme: Sakızlı M, Atabey N. Hücre moleküler yaklaşım, 3. baskı: İzmir, İzmir Tıp Kitabevi, 2006, 631-673
13. Karp G. Cell and molecular biology concepts and experiments, 3rd edition. NY: John Wiley & Sons, 2002: 672-680
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=books&doptcmdl=DocSum&term=cancer+AND+mcb%5Bbook%5D>, (Çevrimiçi), 15.04.2009
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=cancer,biology&rid=mbo c4.section.4323>, (Çevrimiçi), 25.03.2009
15. Albert A, Serjeant EP. The determination of ionization constants, third edition. London: Chapman and Hall, 1984: 151-152

16. Ruddon RW. Cancer biology, 4th Edition. New York: Oxford University Press: 2007, 9-13
17. Purves KP, Sadava D, Gordon HO, Heler HC. Life, the science of biology, 6th Edition. Massachusetts: W. H. Freeman and Company: 2001, 343
18. Pınar R, Salepci T, Afşar F. Assessment of quality of life in Turkish patients with cancer. Turkish Journal of Cancer 2003; 33: 96-101
19. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999). T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı Bakanlık Yayın No: 618, Ankara, 2002
20. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. American Cancer Society, Cancer Statistics 2004. CA Cancer J Clin 2004 Jan-Feb; 54: 8-29
21. Mollahaliloğlu S, Hülür Ü, Yardım N, Özbay H, Çaylak AK, Ünüvar N, Aydın S. Türkiye'de sağlığa bakış. Ankara: Bölük Ofset Matbaacılık, 2007: 59-67
22. <http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF71BE64510F6C8BC92747D9FFFE7A1226>. (Çevrimiçi), 30.04.2009
23. Ateşçi FÇ, Oğuzhanoglu NK, Baltarlı B, Karadağ F, Özdel O, Karagöz N. Kanser hastalarında psikiyatrik bozukluklar ve ilişkili etmenler. Türk Psikiyatri Dergisi 2003; 14: 145-152
24. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001; 2: 533-543

25. "Türkiye'nin ürperten kanser haritası",  
<http://www.bilgiportal.com/v1/idx/53/1218/Salk/makale/Trkiyenin-rperten-Kanser-Haritas.html>, (Çevrimiçi), 14.04.2009
26. Huizinga GA, van der Graaf WT, Visser A, Dijkstra JS, Hoekstra-Weebers JE. Psychocial consequences for children of a parent with cancer: a pilot study. *Cancer Nurs* 2003; 26: 195-202
27. Hamzaoğlu O, Özcan U. Türkiye sağlık istatistikleri 2006, Birinci baskı. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 2005: 59-60
28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=books&doptcmdl=DocSum&term=cancer+AND+cmed6%5Bbook%5D>, (Çevrimiçi), 13.04.2009
29. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel iç hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 1385-1416
30. Koşar A, Öztürk M. Klinisyen premium dahili bilimler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 444-458
31. Hergenç G, Şahin H. Kanser tanı ve prognozunda tümör belirteçlerinin önemi. *Sendrom* 1994; 6: 50-55
32. Taş F, Aydın A. Kanser nedenleri, sigara ve kanser ilişkisi, diyet ve kanser. In Topuz E, Aydın A, Karadeniz NA, eds. Klinik onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları. İstanbul: Tunç Matbaası, 2000: 54-58

33. Pamir A. Kanser kemoterapisi ve sitotoksik ilaçlar. In İçli F, Akbulut H, eds. Tıbbi onkoloji. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Ankara: Antıp A. Ş. Yayınları, 1997: 106-107, 111-112
34. Dowling MD, Krakoff IH, Karnofsky DD. Mechanism of action of anti-cancer drugs. In Warren C, ed. Chemotherapy of cancer. Philadelphia: Lea and Febiger, 1970: 1210-1230
35. Colvin OM. Alkylating agents. In De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. Cancer: principles and practices of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 363-376
36. Roche FR. Cancer and chemotherapy. In Lemke TL, Williams DA, Roche FR, Zito SW, eds. Foye's principles of medicinal chemistry, sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1156
37. Sosnovsky G, Baysal M, Erciyas E. In the search for new anticancer drugs. 28. Synthesis and evaluation of highly active aminoxyl labeled amino acid derivatives containing the [N'-(2-chloroethyl)-N'-(nitrosoamino)]carbonyl group. J Pharm Sci 1994; 83: 999-1005
38. Pratt WB, Ruddon RW. The anticancer drugs. New York: Oxford University Press, 1979: 56-66
39. Uysal A. Antikanser ajanlar, klinik hematoloji. Ankara: Antıp A. Ş. Yayınları, 1997: 7-43

40. Kayaalp O. Tıbbi farmakoloji, Cilt 1. Ankara: Feryal Matbaacılık, 2000: 372, 378-380, 384-400
41. Wittes RE. Manual of oncology therapeutics. Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1989: 94-95, 113-114, 119-121
42. Kayaalp SO, Türker A. 36. Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. In Kayaalp SO, ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 10. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Yayınları, 2002: 380-410
43. Ertan M. Antikanser ilaçlar. In Akgün H, Balkan A, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, Erol DD, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C, eds. Farmasötik Kimya Cilt II. Ankara: Irmak Matbaası, 2000: 1180-1219
44. Haskell MC. Cancer treatment, Third edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1990: 33-102
45. Chabner BA, Myers CE. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practices of oncology, 3rd edition. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1989: 362-365
46. Dorr RT, Von-Hoff DD. Drug monographs. In Dorr RT, Von-Hoff D, eds. Cancer chemotherapy handbook, 2nd edition. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 1994: 395-416
47. Calendi E, Dimarco A, Reigiani M. On physicochemical interactions between daunomycin and nucleic acid. Biochim Biophys Acta 1965; 103: 25-49

48. Cheson BD. Miscellaneous chemotherapy agents. In De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. Cancer: principles and practices of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 453-455
49. Slawinska A, Kanfender-Szerszen M. The anticancer properties of statins. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62: 393-404
50. Castellani ML, Shaik YB, Shanmugham LN, Frydas S, Madhappan B, Salini V, Vecchiet J, Mastrangelo F, Riccioni G, Conti F, Perrella A, Conti P, Tetè S. Role of flavonoids and vitamins in cancer. *Riv Biol* 2007; Jan-Apr 100: 39-54
51. Gordaliza M. Natural products as leads to anticancer drugs. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 767-776
52. Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 2004; 303: 1818-1822
53. Dalkara S, Saraç S. Yapı-Aktivite ilişkileri. In Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Gökhan N, Dalkara S, Erdoğan H, Erol DD, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C, Tozkoparan B, eds. *Farmasötik Kimya*. 2. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004: 73-106
54. Dimmock JR, Kumar P. Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. *Curr Med Chem* 1997; 4: 1-22
55. Gul HI, Vepsäläinen J, Gul M, Erciyas E, Hanninen O. Cytotoxic activities of mono and bis Mannich bases derived from acetophenone against Renca and Jurkat cells. *Pharm Acta Helv* 2000a; 74: 393-398

56. Gul HI, Gul M, Erciyas E. Syntheses and stability studies of some Mannich bases of acetophenones and evaluation of their cytotoxicity against Jurkat cells. *Arzneimittelforschung* 2002c; 52: 628-635
57. Gul HI, Gul M, Hanninen O. Cytotoxic activities of some mono and bis Mannich bases derived from acetophenone in brine shrimp bioassay. *Arzneimittelforschung* 2002d; 52: 840-843
58. Gul M, Gul HI, Hanninen O. Effects of Mannich bases on cellular glutathione and related enzymes of Jurkat cells in culture conditions. *Toxicol Vitro* 2002f; 16: 107-112
59. Gul HI, Gul M, Erciyas E. Toxicity of some bis Mannich bases and corresponding piperidinols in the brine shrimp (*Artemisia salina*) bioassay. *J Appl Toxicol* 2003a; 23: 53-57
60. Gul HI, Gul M, Vepsalainen J, Erciyas E, Hanninen O. Cytotoxicity of some azines of acetophenone derived mono-Mannich bases against Jurkat cells. *Biol Pharm Bull* 2003b; 26: 631-637
61. Siatra-Papastaikoudi T, Tsotinis A, Chinou I, Roussakis C. Synthesis and anticancer activity of new phenyl-ring substituted 4-morpholino-1-phenylthio-2-butanones [Mannich bases]. *Farmaco* 1994; 49: 221-223
62. Pilli G, Erdoğan H, Safak C, Calis U, Sunal R. Some N-Mannich bases of 2-benzoxazolinones and their analgesic activities. *Arch Pharm Weinheim* 1992; 325: 537-540

63. Suleyman H, Gul HI, Asoglu M. Antiinflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-piperidinol hydrochloride. *Pharmacol Res* 2003; 47: 471-475
64. Suleyman H, Gul HI, Gul M, Alkan M, Gocer F. Anti-inflammatory activity of bis(3-aryl-3-oxo-propyl)methylamine hydrochloride in rat. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 63-67
65. Gul HI, Suleyman H, Gul M. Evaluation of the anti-inflammatory activity of N,N'-Bis(3-dimethylamino-1-phenyl-propylidene)hydrazine dihydrochloride. *Pharmaceutical Biology*. (Baskıda)
66. Lee CM, Plattner JJ, Ours CW, Horrom BW, Smital JR, Pernet AG, Bunnell PR, El-Masry SE, Dodge PW. [(Aminomethyl)aryloxy]acetic acid esters. A new class of highceiling diuretics. 1. Effects of nitrogen and aromatic nuclear substitution. *J Med Chem* 1984; 27: 1579-1587
67. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts. *J Pharm Sci* 1994; 83: 545-548
68. Gul HI, Denizci AA, Erciyas E. Antimicrobial evaluation of some Mannich bases of acetophenones and their representative quaternary derivatives. *Arzneimittelforschung* 2002b; 52: 773-777
69. Gul HI, Ojanen T, Hanninen O. Antifungal evaluation of some bis Mannich bases derived from acetophenone and their corresponding piperidinols and stability studies. *Biol Pharm Bull* 2002e; 25: 1307-1310

70. Gul HI, Ojanen T, Vepsalainen J, Gul M, Erciyas E, Hanninen O. Antifungal activity of some mono, bis and quaternary Mannich bases derived from acetophenone. *Arzneimittelforschung* 2001a; 51: 72-75
71. Dimmock JR, Jonnalagadda SS, Phillips OA, Erciyas E, Shyam K, Semple HA. Anticonvulsant properties of some Mannich bases of conjugated arylidene ketones. *J Pharm Sci* 1992b; 81: 436-440
72. Gul HI, Calis U, Vepsalainen J. Synthesis and evaluation of anticonvulsant activities of some bis-Mannich bases and corresponding piperidinols. *Arzneimittelforschung* 2002a; 52: 863-869
73. Gul HI, Calis U, Vepsalainen J. Synthesis of some mono-Mannich bases and corresponding azine derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Arzneimittelforschung* 2004; 54: 359-364
74. Gordon PN, Johnston JD, English AR. Beta-aminoketones as anti-infective agents. In Hobby GL, ed. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. Bethesda: Am. Soc. Microbiol., 1965: 165-167
75. Dimmock JR, Advikolanu KM, Scott HE, Duffy MJ, Reid RS, Quail JW, Jia Z, Hickie RA, Allen TM, Rutledge JM, Tampest ML, Oreski AB. Evaluation of cytotoxicity of some Mannich bases of various aryl and arylidene ketones and their corresponding arylhydrazones. *J Pharm Sci* 1992a; 81: 1147-1152
76. Gul M, Gul HI, Vepsalainen J, Erciyas E, Hanninen O. Effect of acetophenone derived Mannich bases on cellular glutathione level in Jurkat cells. A possible mechanism of action. *Arzneimittelforschung* 2001b; 51: 679-682

77. Dimmock JR, Kumar P, Quail JW, Pugazhenth U, Yang J, Chen M, Reid RS, Allen TM, Kao GY, Cole SPC, Batist G, Balzarini J, De Clercq E. Synthesis and cytotoxic evaluation of some styryl ketones and related compounds. *Eur J Med Chem* 1995; 30: 209-217
78. Vashishta SC, Zello GA, Nienaber KH, Balzarini J, De Clercq E, Stables JP, Dimmock JR. Cytotoxic and anticonvulsant aryloxyaryl Mannich bases and related compounds. *Eur J Med Chem* 2004; 39: 27-35
79. Mutus B, Wagner JD, Talpas CJ, Dimmock JR, Phillips OA, Reid RS. 1-*p*-chlorophenyl-4,4-dimethyl-5-diethylamino-1-penten-3-one hydrobromide, a sulfhydryl-specific compound which reacts irreversibly with protein thiols but reversibly with small molecular weight thiols. *Anal Biochem* 1989; 177: 237-243
80. Baluja A, Municio AM, Vega S. Reactivity of some  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones toward sulphydryl compounds and their anti-fungal activity. *Chem Ind* 1964; 3: 2053-2054
81. Dimmock JR, Kumar P, Chen M, Quail JW, Yang J, Allen TM, Kao GY. Synthesis and cytotoxic evaluation of mesna adducts of some 1-aryl-4,4-dimethyl-5-(1-piperidino)-1-penten-3-one hydrochlorides. *Pharmazie* 1995; 50: 449-453
82. Medh RD, Gupta V, Awasthi YC. Reversal of melphalan resistance *in vivo* and *in vitro* by modulation of glutathione metabolism. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 439-441

83. Dimmock JR, Erciyas E, Kirkpatrick DL, King KM. Evaluation of some azines of aminomethylacetophenones and related quaternary ammonium compounds versus the EMT6 tumor. *Pharmazie* 1988; 43: 614-616
84. Bentley KW, Ball JC. Acid-catalyzed rearrangements in the nepenthone series. *J Org Chem* 1958; 23: 1720-1725
85. Tadakazu T, Toyoharu M, Toyoshima S. Researches on chemotherapeutic drugs against viruses. XXVII. Synthesis and antiviral activity of 1-(*p*-Alkylphenyl)-3-dimethylamino-1-propanol. *Chem Pharmaceut Bull* 1960; 8: 763-767
86. Casy AF, Parulkar AP. Studies of stereochemical influences upon anti-histaminic activity. The synthesis, configuration, and anti-histaminic properties of some isomeric aminobutenes. *Can J Chem* 1969; 47: 423-427
87. Novello FC, Christy ME, Sprague JM. Synthesis of substituted cyclohexenones. *J Am Chem Soc* 1953; V75: 1330-1334
88. Applequist DE, McKenzie LF. Substituent effects in the homolytic brominolysis of substituted phenylcyclopropanes. *J Org Chem* 1976; 41: 2262-2266
89. Zymalkowski F, Gelberg J. Reduction of  $\beta$ -benzoylpropionic acids from resorcinols. *Arch Pharm (Weinheim)* 1966; 299: 545-559
90. Lehmann F, Pilotti A, Luthman K. Efficient large scale microwave-assisted Mannich reactions using substituted acetophenones. *Molecular Diversity* 2003; 7: 145-152

91. Pathak VN, Singh RP. Studies in fluorinated Mannich bases. Part 2: synthesis and biological activity of some new 3-alkylaminopropiophenones. *Pharmazie* 1980; 35: 434
92. Sielemann D, Kemper R, Risch N. Efficient preparation of substituted 5,6,7,8-tetrahydroquinolines and octahydroacridine derivatives. *J Prakt Chem* 1999; 341: 487-491
93. Muntwyler R, Menasse R. inventors, Ciba-Geigy Corporation (Ardsley, NY). assignee, Hydroxyphenyl ketones. United States Patent 4364949. 12/21/1982
94. Chawla HPS, Gautam BC, Kapil RS, Anand N, Patnaik GK, Vohra MM, Shrivastava OP. Agents acting on the central nervous system. XII. 3-Tert-aminopropiophenones as central muscle relaxants and diuretics. *J Med Chem* 1970; 13: 480-488
95. Moriarty RM, Prakash O, Thachet CT, Musallam HA. Synthesis of  $\alpha$ -hydroxydimethylacetals from nitrogen heterocyclic ketones using hypervalent iodine oxidation. *Heterocycles* 1985; 23: 633-639
96. Societa Farmaceutici Italia. assignee, Fungicides. IT 600483. 10/12/1959
97. Plastino E, Loprieno N, Bugian A, Tenerini J. inventors, "Montecatini" Societa Generale per l'Industria Mineraria e Chimica. assignee, Fungicidal aryl  $\beta$ -aminoethyl ketones. IT 637371. 29/3/1962
98. Kato E, Yamamoto K, Kawashima Y, Watanabe T, Oya M, Iso T, Iwao J. Synthesis and antihypertensive activity of 5-(2-hydroxyphenyl)-1-(3-

- mercaptopropionyl)-2-pyrrolidinecarboxylic acids. Chem Pharm Bull 1985; 33: 4836-4846
99. Debernardis JF, Kerkman DJ. inventors, Molecular Geriatrics Corporation. assignee, Certain substituted 1-aryl-3-morpholinopropanones to treat Alzheimer's disease. US5705501. 6/1/1998
  100. Angeloni AS, Tramontini M. Decomposition reaction of some Mannich bases in aqueous solutions. Annali di Chimica 1964; 54: 745-759
  101. N-Morpholyl substituted ketones with fungicidal action and a process for production thereof. GB Patent 810497. 18/3/1959
  102. Baiocchi L, Bonanomi M. Aromatization of aliphatic compounds. IX. Benzofuranones from (4-substituted 2-oxo-3-cyclohexen-1-yl)acetic acids. Gazz Chim Ital 1989; 119: 441-443
  103. Pettit GR, Alkalay DS. Potential cancerocidal agents. I. The aromatic system of podophyllotoxin (Part A). J Org Chem 1960; V25: 1363-1365
  104. Fry EM. Observations on the Mannich reaction. J Org Chem 1945; V10: 259-262
  105. Denton JJ, Turner RJ, Neier WB, Lawson VA, Schedl HP. Antispasmodics. I. Substituted  $\beta$ -amino ketones. J Am Chem Soc 1949; 71: 2048-2050
  106. Okuda T. Alkylation with Mannich bases. II. Exchange reaction of *p*-substituted  $\beta$ -dimethylaminopropiophenone with piperidine. Yakugaku Zasshi 1956; 76: 4-6

107. Mills J. inventor, Eli Lilly & Co. assignee 1-(*p*-Chlorophenyl)-2-phenyl-4-(pyrrolidino)butenes. US2655509. 13/10/1953
108. Adamson DW, Barrett PA, Billingham JW, Jones TSG. Aminoalkyl tertiary carbinols and derived products. VI. Stereochemistry of some 1-phenyl-1-(2-pyridyl)prop-1-enes and of some 3-(tertiary amino)-1-phenyl-1-(2-pyridyl)prop-1-enes carrying additional substituents. J Chem Soc 1958; 312-324
109. Gautier JA, Miocque M, Quan DQ. Mannich reaction on *p*-hydroxyacetophenone. Compt Rend 1964; 258: 3731-3734
110. Lehmann F, Currier EA, Olsson R, Hacksell U, Luthman K. Isochromanone-based urotensin-II receptor agonists. Bioorg Med Chem 2005; 13:3057-3068
111. Taylor ED, Nobles WL. Some ketonic Mannich bases. J Am Pharm Assoc Scientific Edition 1960; 49: 317-319
112. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. Nat Rev Cancer 2006 Oct; 6: 813-823

## ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında İzmir’de doğdum. İlkokulu Tuğsavul İlkokulu’nda, ortaokulu Hasan Ali Yücel Ortaokulu’nda ve liseyi İzmir Ticaret Lisesi’nde tamamladım. 1988 yılında girdiğim Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’ni 1992 yılında 4. lükle bitirdim. Aynı yıl Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı’nda yüksek lisansa başladım ve 1996 yılında yüksek lisansımı tamamladım. 2005 yılında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı’nda doktora programına başladım. Halen Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda okutman olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.