

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARBAZOL SUBSTİTÜYE 3,4-DİHİDROPIRİMİDİN-2(1H)-TİON  
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatih KIRBAYIR

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

MAYIS 2024



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARBAZOL SUBSTİTÜYE 3,4-DİHİDROPİRİMİDİN-2(1H)-TİON  
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatih KIRBAYIR

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ARSLAN

MAYIS 2024



Fatih KIRBAYIR tarafından hazırlanan “Karbazol Substitüye 3,4-Dihidropirimidin-2-Tion Türevi Bileşiklerin Sentezi” adlı tez çalışması 17.05.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

### Tez Jürisi

**Jüri Başkanı :**      **Prof. Dr. Mustafa ARSLAN** .....  
Sakarya Üniversitesi

**Jüri Üyesi :**      **Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU**.....  
Sakarya Üniversitesi

**Jüri Üyesi :**      **Dr. Öğr. Üyesi Hülya DEMİRHAN** .....  
Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi



## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “Karbazol Substitüye 3,4-Dihidropirimidin-2(1H)-Tion Türevi Bileşiklerin Sentezi” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(17/05/2024)

Fatih KIRBAYIR





## **TEŞEKKÜR**

Tez çalıŐmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen danıŐman hocam sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a ve sayın Dr. Özcan GÜLEÇ'e aynı ortamda çalıŐtıęım, deneyim ve bilgileri ile alıŐmalarımaya yardımcı olan diğer hocalarıma teŐekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, kimya bölümünün değerli öğretim üyelerine, çalıŐanlarına ve tüm personeline teŐekkürü borç bilirim.

Öğrenim hayatım süresince maddi ve manevi her türlü destekleriyle yanımda olan aileme ve bilim yolculuğunda desteğini gördüğüm herkese teŐekkürlerimi sunarım.

Fatih KIRBAYIR



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....	v
TEŞEKKÜR .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
KISALTMALAR .....	xi
SİMGELER .....	xiii
TABLO LİSTESİ .....	xv
ŞEKİL LİSTESİ .....	xvii
ÖZET .....	xix
SUMMARY .....	xxi
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. KARBAZOL .....</b>	<b>3</b>
2.1. Karbazol' ün Tanımı ve Keşfi .....	3
2.2. Karbazol' ün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri .....	4
2.3. Karbazol' ün Sentezi .....	4
2.3.1. Borsche-Drechsel siklizasyonu .....	4
2.3.2. Bucherer karbazol sentezi .....	5
2.3.3. Graebe-Ullmann karbazol sentezi .....	7
2.4. Alkaloit Türlerinden Karbazol' ün Sınıflandırılması .....	7
2.4.1. Oksitlenmiş karbazol alkaloidleri .....	8
2.4.1.1. Karbazol-1,4-kinon ve karbazol-1,4-kinol alkaloidleri.....	9
2.4.1.2. Karbazol-3,4-kinon alkaloidleri .....	10
2.4.1.3. Piranokarbazol alkaloitleri .....	10
2.4.2. Heteroarilkarbazol alkaloitleri .....	11
2.4.2.1. Dimerik karbazol alkaloitleri .....	11
2.5. Sentetik Karbazoller .....	12
2.5.1. Biyolojik aktif karbazoller .....	12
2.5.1.1. 3-Amido-9-etilkarbazol.....	12
2.5.1.2. MHY407. ....	13
2.5.1.3. Staurosporine .....	13
2.5.1.4. Rimcazole.....	14
2.5.1.5. Elliptisin .....	14
2.5.1.6. Carprofen.....	15
2.5.1.7. Carvedilol.....	16
2.5.1.8. Ondansetron .....	16
<b>3. AMİNLER .....</b>	<b>19</b>
3.1. Aminlerin Özellikleri .....	19
3.1.1. Aminlerin fiziksel özellikleri .....	20
3.1.2. Aminlerin biyolojik özellikleri.....	20
3.1.3. Aminlerin kimyasal özellikleri.....	21
<b>4. TİYOÜRE .....</b>	<b>23</b>
<b>5. DENEYSEL .....</b>	<b>25</b>

5.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar .....	25
5.2. Yöntem A: 9-Etilkarbazol'ün Sentez Yöntemi .....	25
5.3. Yöntem B: 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on'ün Sentez Yöntemi .....	26
5.4. Yöntem C: (E)-3-(9-Etil-9H-Karbazol-3-il)-1-Fenilprop-2-en-1-on Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemi.....	27
5.5. Yöntem D: 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemi .....	27
5.6. Sentezlenen Maddeler .....	28
5.6.1. (E)-3-(9-etil-karbazol-3-il)-1-fenilprop-2-en-1-on türevi bileşiklerin sentezi.....	28
5.6.2. 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-tion türevi bileşiklerin sentezi.....	30
<b>6. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>	<b>33</b>
6.1. Deneysel Veriler .....	33
<b>7. SONUÇ VE TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>55</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>61</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>89</b>

## KISALTMALAR

<b>BiCl<sub>3</sub></b>	: Bizmit (III) Klorür
<b>CA</b>	: Karbonik Anhidraz
<b>CH<sub>3</sub>COCl</b>	: Asetil Klorür
<b>CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S</b>	: Tiyoüre
<b>H NMR</b>	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
<b>C NMR</b>	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
<b>COX</b>	Siklooksijenaz
<b>C<sub>7</sub> H<sub>6</sub> O</b>	: Benzaldehit
<b>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br</b>	: Etil bromür
<b>DKM</b>	: Diklorometan
<b>ETOH</b>	: Etanol
<b>FT-IR</b>	: Spektrometre Cihazı
<b>KOH</b>	: Potasyum Hidroksit
<b>KOT-Bu</b>	: Potasyum Tersiyer Bütoksit
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	: Potasyum Karbonat
<b>MASS</b>	: Kütle Spektrometresi
<b>NaHSO<sub>3</sub></b>	: Sodyumbisülfat
<b>NMR</b>	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
<b>NSAİ</b>	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>OLED</b>	: Organik LED (organic light-emitting diode)
<b>TLC</b>	: İnce Tabaka Kromatografisi
<b>THF</b>	: Tetrahidrofuran



## SİMGELER

% : Yüzde  
°C : Santigrad derece





## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Karbazol bileşimine ait fiziksel ve kimyasal özellikler. ....	4
<b>Tablo 5.1.</b> (E)-3-(9-Etil-9H-Karbazol-3-il)-1-Fenilprop-2-en-1-on türevi bileşiklerin reaksiyonları .....	28
<b>Tablo 5.2.</b> 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-tion türevi bileşiklerin reaksiyonları .....	31



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 2.1. Karbazol bileşiğinin molekül yapısı. ....	3
Şekil 2.2. Murrayanine alkaloidinin molekül yapısı. ....	3
Şekil 2.3. Borsche–Drechsel Halkalaşma mekanizması. ....	5
Şekil 2.4. Bucherer karbazol sentezi. ....	5
Şekil 2.5. Bucherer karbazol sentezi mekanizması. ....	6
Şekil 2.6. Graebe-Ullmann karbazol sentezi. ....	7
Şekil 2.7. Graebe-Ullmann karbazol sentezi mekanizması. ....	7
Şekil 2.8. 1- ve 2-oksijenlenmiş karbazol alkaloitleri. ....	8
Şekil 2.9. 3-oksijenlenmiş ve 3,4-dioksijenlenmiş karbazol alkaloitleri. ....	9
Şekil 2.10. Karbazol-1,4-kinon ve karbazol-1,4-kinol alkaloitleri. ....	10
Şekil 2.11. Karbazol-3,4-kinon alkaloitleri. ....	10
Şekil 2.12. Piranokarbazol alkaloitleri. ....	11
Şekil 2.13. Heteroarilkarbazol alkaloitleri. ....	11
Şekil 2.14. Dimerik karbazol alkaloitleri. ....	12
Şekil 2.15. MHY407 molekülü. ....	13
Şekil 2.16. Staurosporine. ....	14
Şekil 2.17. Rimcazole. ....	14
Şekil 2.18. Elliptisin. ....	15
Şekil 2.19. Carprofen. ....	15
Şekil 2.20. Carvedilol. ....	16
Şekil 2.21. Ondansatron. ....	17
Şekil 3.1. Aminlerin molekül formülü. ....	19
Şekil 3.2. Azota bağlı radikal sayısına göre aminler. ....	19
Şekil 3.3. Metinamin'den Metilamonyum iyonunun oluşumu. ....	21
Şekil 4.1. Tiyoüre'nin kimyasal yapısı. ....	23
Şekil 5.1. 9-Etilkarbazol'ün sentez yöntemi. ....	25
Şekil 5.2. 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on'ün sentez yöntemi. ....	26
Şekil 5.3. (E)-3-(9-Etil-9H-Karbazol-3-il)-1-Fenilprop-2-en-1-on türevi bileşiklerin sentez yöntemi. ....	27
Şekil 5.4. 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion türevi bileşiklerin sentez yöntemi. ....	27
Şekil 6.1. 9-Etilkarbazol bileşiği. ....	33
Şekil 6.2. 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on bileşiği. ....	34
Şekil 6.3. (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiği. ....	35
Şekil 6.4. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-metoksifenil) prop-2-en-1-on bileşiği. ....	35
Şekil 6.5. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(p-tolil) prop-2-en-1-on bileşiği. ....	35
Şekil 6.6. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiği. ....	36
Şekil 6.7. (E)-3-(3-bromofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği. ....	36

<b>Şekil 6.8.</b> (E)-3-(4-bromofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği. ....	36
<b>Şekil 6.9.</b> (E)-3-(3-klorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği..	37
<b>Şekil 6.10.</b> (E)-3-(4-klorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği. ....	37
<b>Şekil 6.11.</b> (E)-3-(3,4-diklorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiği. ....	38
<b>Şekil 6.12.</b> (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-florofenil) prop-2-en-1-on bileşiği.	38
<b>Şekil 6.13.</b> (E)-3-(2-kloro-6-florofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği. ....	38
<b>Şekil 6.14.</b> (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-on bileşiği.	39
<b>Şekil 6.15.</b> (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-on bileşiği.	39
<b>Şekil 6.16.</b> 4-(3,4-dimetoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	40
<b>Şekil 6.17.</b> 4-(4-metoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	40
<b>Şekil 6.18.</b> 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-(p-tolil)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	41
<b>Şekil 6.19.</b> 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.	41
<b>Şekil 6.20.</b> 4-(3-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	42
<b>Şekil 6.21.</b> 4-(4-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	42
<b>Şekil 6.22.</b> 4-(3,4-diklorofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	43
<b>Şekil 6.23.</b> 4-(2-kloro-6-florofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.....	43
<b>Şekil 7.1.</b> Hedeflenen molekülül sentez şeması. ....	45
<b>Şekil 7.2.</b> 9-Etilkarbazol bileşiği. ....	46
<b>Şekil 7.3.</b> 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on bileşiği. ....	46
<b>Şekil 7.4.</b> (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiği. ....	47
<b>Şekil 7.5.</b> 4-(3,4-dimetoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion bileşiği. ....	47
<b>Şekil 7.6.</b> 4-(4-metoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	48
<b>Şekil 7.7.</b> 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-(p-tolil)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	49
<b>Şekil 7.8.</b> 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ..	49
<b>Şekil 7.9.</b> 4-(3-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	50
<b>Şekil 7.10.</b> 4-(4-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	51
<b>Şekil 7.11.</b> 4-(3,4-diklorofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği. ....	52
<b>Şekil 7.12.</b> 4-(2-kloro-6-florofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.....	52

# KARBAZOL SUBSTITÜYE 3,4-DİHİDROPIRİMİDİN-2-TİON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

## ÖZET

Karbazol aromatik bir bileşiktir. Benzofuran grubuna ait halka yapısına sahip bir kimyasal bileşik olması nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Karbazol, özellikle karbon ve hidrojen atomlarını içeren heterosiklik bir bileşik olarak tanımlanır. Bu bileşik, endüstriyel uygulamalardan ilaç endüstrisine kadar çeşitli alanlarda kullanılan önemli bir organik bileşiktir.

Karbazol türevleri, farmakolojik aktiviteleri nedeniyle büyük ilgi çekici ve önemlidir. Eliptisin, *Ochrosia elliptica* ağacının yapraklarından izole edilen prido[3,4,-b]karbazol alkaloididir ve önemli antitümör aktivite sergiler. Bu nedenle, prido[3,4,-b]karbazol bileşikleri bulunduran alkaloidlerin sentetik olan bileşiklerinin türevleri biyolojik açıdan oldukça önemli hale gelmiştir. İndolo[2,3-a]karbazol bulunduran alkaloid bileşikleri antibiyotik, antitümör, antifungal özelliklerinin yanında antimikrobiyel, hipotansif protein kinaz C, topoisomera I inhibitörü açısından oldukça geniş biyolojik aktivite potansiyeli gösterir. Piridopirimidin bileşikleri, heterosiklik bileşikler arasında önemli bir sınıftır. Birçok ilaçta bulunabilir ve antialerjik, antibakteriyel, antitümör, antiinflamatuvar, antileişmanyak etkenleri, karbonik anhidraz (CA) enzim inhibisyonu ve polifenol oksidaz enzim inhibitörü gibi biyolojik aktiviteler sergilemiştir.

Karbazol bileşiğinden başlayarak dört aşamada hazırlanan karbazol substitüye 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentez karbazoll bileşiğinin etillenmesi ve asetilasyonu ile başlar. Etilkarbazol bileşiğinin bazik ortamda etanol içinde şalkon eldesi ve elde edilen şalkon bileşiğine tiyoüre katılması ile hedeflenen bileşiklerin sentezi gerçekleşir. Yapısal analizler, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, MASS ve FT yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir.

Karbazol bileşiği THF'de çözüldükten sonra KOT-Bu ve Bromo etan ilave edilerek oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı ve reaksiyon TLC ile izlendi ve gerekli saflaştırma işleminden sonra sentezlenen bileşik 1'in yapı analizi yapıldı. <sup>13</sup>C NMR, <sup>1</sup>H NMR spektrumları ile karakterize edildi.

9-Etilkarbazol (2) bileşiği alındı ve 30 ml DCM ile reaksiyon şişesinde çözüldü. Bizmit klorür eklendi. Reaksiyon karışımı bir buz banyosu içerisinde 0 °C dereceye kadar soğutuldu. Üzerine DCM solüsyonunda çözülmüş asetil klorür damlatıldı.

15 dakika daha buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmasına izin verildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra DCM çözeltisi ile çalışma yapıldı. Organik kısım ayrıldı ve DCM, buharlaştırıcıda çıkarıldı. <sup>1</sup>H - NMR ve <sup>13</sup>C - NMR spektrumlarına bakılarak bileşiğin saf olduğu belirlendi.

Bileşik (E)-3-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-1-fenilprop-2-en-1-on (3) ve tiyoüre, reaksiyon şişesinde etanol içerisinde çözüldü. Karışıma potasyum karbonat ilave edildi ve 24 saat boyunca 80 °C geri akış altında karışmaya bırakıldı.

Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın oda sıcaklığına soğumasına izin verildi. Reaksiyon ortamındaki etanol, düşük basınç altında buharlaştırıcıda çıkarıldı.

Geriye kalan katı kısım suda çözüldü ve 250 ml'lik bir behere yerleştirildi. İçine buz parçaları atıldı. Nötralizasyon normal HCl ile yapıldı. Ortaya çıkan katılar filtrelendi ve birleştirildi.

## **SYNTHESIS OF CARBAZOL SUBSTITUTED 3,4-DIHYDROPYRIMIDINE-2-THIONE DERIVATIVES**

### **SUMMARY**

Carbazole derivatives are very important and they have attracted great attention due to their Carbazole is an aromatic compound, a chemical compound with a ring structure belonging to the benzofuran group. Carbazole is defined as a heterocyclic compound containing specifically carbon and hydrogen atoms. This compound is an important organic compound used in various fields, from industrial applications to the pharmaceutical industry.

Carbazole can be obtained by various synthetic methods. It is usually produced by the reduction of anthraquinone derivatives and this process often involves the use of metal catalysts. Carbazole is a colorless crystalline solid with a distinctive benzoin-like odor. Its chemical formula is  $C_{12}H_9N$ .

In industrial applications, the use of carbazole is quite varied. Carbazole is considered an important intermediate in many biological and chemical processes. It plays a significant role, particularly in organic synthesis, the pharmaceutical industry, and polymer chemistry. Additionally, it serves as a key component in the synthesis of certain fluorescent compounds and dye pigments.

In the pharmaceutical industry, carbazole is used in the synthesis of various drugs and biologically active compounds. It is also a building block in the structure of a polymer called polycarbazole, which supports its use in electronic applications due to its electrical conductivity properties.

Compounds containing carbazole group attract attention by showing very important results in the treatment processes of diseases such as specially brain tumors, as well as leukemia, which is very important and then breast cancer and kidney cancer, which are very important.

The anti-HIV and antitumor activities of these compounds, as well as the fact that they do not cause blood poisoning and do not pose a potential risk to gene mutations, indicate that they have potential as anti-cancer agents. The electron source derivatives of carbazole, which exhibit photoconductivity and nonlinear optical properties, are used in photonics research applications due to their inherent electron providing chemistry. In addition, carbazoles with fluorescence properties are aimed to be used as sensors. Because of the structure of these molecules, their strong push-pull functional groups provide high values in terms of absorption as well as a Stokes shift.

Pyridopyrimidine compounds are an important class among heterocyclic compounds. They can be found in many drugs and have exhibited biological activities such as antiallergic, antibacterial, antitumor, anti-inflammatory, antileishmanial agents, carbonic anhydrase (CA) enzyme inhibition and polyphenol oxidase enzyme inhibitor. In this study, 3,4-Dihydropyrimidine-2-(1H)-thione derivatives were prepared in four steps, starting with carbazole, starting with the ethylation and acetylation of the carbazole. The procedure ends with chalcone formation, thiourea addition and completion of the reaction with cyclic anhydrides.

Thioureas are of great interest because of their biological importance and versatile use in organic chemistry. In addition, the fact that thioureas are easy to synthesise and have high biological activity has enabled a large number of researches and derivatives to be prepared in this field. It has been proposed as a new class of anticancer agents in recent studies. The reason for this is that many thiourea and thiazole derivatives have been proven to have antitumor activities by some studies. Indolyl and acridine conjugated thiourea analogues have been found to be effective on monoamine oxidase and cholinesterase inhibition and therefore have been proposed as a potential option for the treatment of Alzheimer's disease.

Carbazole derivatives are very important and attract great attention due to their pharmacological activities. Ellipticine, a piperido[3,4,-b]carbazole alkaloid, is isolated from the leaves of the *Ochrosia elliptica* tree and shows significant antitumor activity. Indolo[2,3-a]carbazole alkaloids show a wide range of potential biological activities, such as antifungal, antimicrobial, hypotensive, antitumor, protein kinase C and topoisomerase I inhibitor. Pyridopyrimidine compounds are an important class among heterocyclic compounds. They can be found in many medications. They have shown various biological activities such as antiallergic, antibacterial, antitumor, anti-inflammatory, antileishmanial agents, carbonic anhydrase (CA) enzyme inhibition and polyphenol oxidase enzyme inhibitor. The synthesis of carbazole substituted 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thione derivative compounds prepared in three steps starting from ethyl carbazole compound starts with acetylation of carbazole. The procedure ends with the synthesis of the targeted compounds by the chalcone of ethylcarbazole compound in ethanol in basic medium and the addition of thiourea to the obtained chalcone compound. Structural analysis was performed by  $^1\text{H}$  - NMR,  $^{13}\text{C}$  - NMR, MASS and FT-IR.

After the carbazole compound was dissolved in THF, POT-Bu and Bromo ethane were added and allowed to mix for 5 hours at room temperature and the reaction was monitored by TLC and the structure analysis of compound 1, which was synthesized after the necessary purification process, was characterized by  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR and FT-IR spectra.

Compound 9-Ethylcarbazole (2) was taken and dissolved with 30 ml DCM in a reaction flask. Bismuth chloride was added. The reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice bath. Acetyl chloride dissolved in DCM solution was added. After stirring for 15 minutes in the ice bath, the mixture was allowed to stir for 4 hours at room temperature. After the reaction was completed, the DCM solution was run. The organic moiety was separated and the DCM was removed in an evaporator.  $^1\text{H}$  - NMR and  $^{13}\text{C}$  - NMR spectra showed that the compound was pure.



No problems were encountered during the synthesis of chalcone derivative compounds and when the NMR spectra of the synthesised substances are examined, we say that we can synthesise the desired substances in pure form since their proton and carbon numbers match the proton and carbon numbers. The carbon numbers of the expected structures also prove that we have synthesised the desired substance.

9-Ethylcarbazole (2) compound was taken and dissolved in the reaction flask with 30 ml DCM. Bismite chloride was added to it. The reaction mixture was cooled to 0 degrees Celsius in an ice bath. Acetyl chloride dissolved in DCM solution was dropped onto it. After mixing in an ice bath for another 15 minutes, it was allowed to mix at room temperature for 4 hours. After the reaction was completed, work-up was performed with DCM solution. The organic part was separated and DCM was removed in the evaporator. By looking at the  $^1\text{H}$  - NMR and  $^{13}\text{C}$  - NMR spectra, it was determined that the compound was pure.

The compound (E)-3-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one (4) and thiourea were dissolved in ethanol in the reaction flask. Potassium carbonate was added to the mixture and allowed to mix under reflux at 80  $^{\circ}\text{C}$  for 24 hours. After the reaction was completed, the mixture was allowed to cool to room temperature. The ethanol in the reaction medium was removed in the evaporator under low pressure. The remaining solid part was dissolved in water and placed in a 250 ml beaker. Pieces of ice were thrown into it. Neutralization was done with normal HCl. The resulting solids were filtered and dried.

When the synthesised substances were examined at the final stage, it was seen that the reaction yield varied according to the position and type of substituents connected to the benzene ring in the structure. It was determined that the yield of substituents such as chlorine and bromine connected to the 4 position in the structure of the synthesised substance was higher, while the yield of compounds with substituents such as nitro and methyl group was lower.

As a result, within the scope of our master's thesis, a new series of thiourea derivative compounds that are not included in the literature have been synthesised and the structures of these synthesised compounds have been elucidated by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and IR spectrometers. The compounds were added to the organic chemistry literature.



## 1. GİRİŞ

Karbazol, aromatik bir bileşik olup, benzofuran grubuna ait bir halka yapısına sahip bir kimyasal bileşiktir. Karbazol, özellikle karbon ve hidrojen atomları içeren heterosiklik bir bileşik olarak tanımlanır. Bu bileşik, endüstriyel uygulamalardan farmasötik endüstriye kadar çeşitli alanlarda kullanılan önemli bir organik bileşiktir.

Karbazol, çeşitli sentetik yöntemlerle elde edilebilir. Genellikle antrakinin türevlerinin redüksiyonu ile üretilir ve bu işlem genellikle metal katalizörlerin kullanımını içerir. Karbazol, renksiz kristal yapıda bir katıdır ve belirgin bir benzoin benzeri kokuya sahiptir. Kimyasal formülü  $C_{12}H_9N$ 'dir.

Endüstriyel uygulamalarda, karbazolün kullanımı oldukça çeşitlidir. Özellikle organik sentezde, farmasötik endüstride ve polimer kimyasında önemli bir rol oynar. Karbazol, birçok biyolojik ve kimyasal süreçte önemli bir ara ürün olarak kabul edilir. Ayrıca, bazı floresan bileşenlerin ve boya pigmentlerinin sentezinde de anahtar bir bileşen olarak görev yapar.

Farmasötik endüstride, karbazol, çeşitli ilaçların ve biyolojik aktif bileşenlerin sentezinde kullanılır. Aynı zamanda polikarbazol adlı bir polimerin yapısında bulunan bir yapı taşıdır, bu da elektriksel iletkenlik özellikleri nedeniyle elektronik uygulamalarda kullanımını destekler.

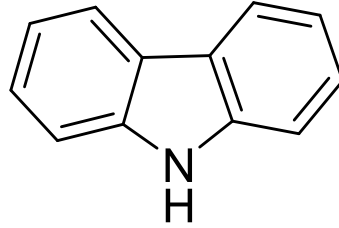
Karbazol grubu içeren bileşikler başta beyin tümörleri olmak üzere bunun yanında oldukça önemli olan lösemi daha sonra oldukça önem arz eden göğüs kanseri, böbrek kanseri gibi hastalıkların tedavi süreçlerinde oldukça önemli sonuçlar göstererek dikkat çekmektedir. Bu bileşiklerin anti-HIV ve antitümör aktiviteleri, aynı zamanda kan zehirlenmesine neden olmamaları ve gen mutasyonlarına potansiyel risk oluşturmamaları, anti-kanser ajanları olarak potansiyel taşıdıklarını göstermektedir. Karbazol'ün fotoiletkenlik ve nonlinear optik özellikleri gösteren elektron kaynağı olan türevleri doğal olarak elektron sağlayan kimyası gereği fotonik araştırma uygulamalarında kullanılır. Ayrıca, floresans özelliğe sahip olan karbazollerin sensör olarak kullanılması hedeflenmektedir, çünkü bu moleküllerin yapıları gereği güçlü

olarak itme-çekme fonksiyonel grupları absorpsiyon açısından yüksek değerlere ayrıyeten stokes kayması sağlamaktadır. Piridopirimidin bileşikleri, heterosiklik bileşikler arasında önemli bir sınıftır. Birçok ilaçta bulunabilir ve antialerjik, antibakteriyel, antitümör, antiinflamatuvar, antileişmanyak etkenleri, karbonik anhidraz (CA) enzim inhibisyonu ve polifenol oksidaz enzim inhibitörü gibi biyolojik aktiviteler sergilemiştir. Bu çalışmada, karbazol ile başlayarak dört aşamada hazırlanan 3,4-Dihidropirimidin-2(1H)-tion türevleri, karbazolün etillenmesi ve asetilasyonu ile başlar. Prosedür, şalkon oluşturma, tiyoüre ilavesi ve döngüsel anhidritlerle reaksiyonun tamamlanmasıyla sona erer.

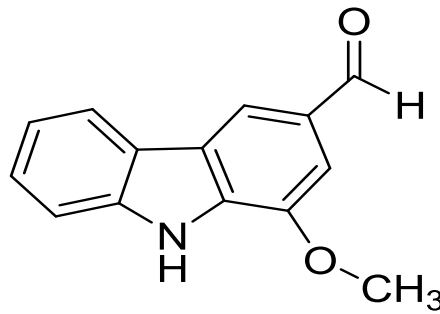
## 2. KARBAZOL

### 2.1. Karbazol' ün Tanımı ve Keşfi

Karbazol,  $C_{12}H_9N$  molekül formülüne sahip olan, iki benzen halkasının birbirine bağlanması ile oluşmuş bir azotlu beşli halkadan oluşan hetero halkalı organik kimyanın önemli bir bileşiğidir (Şekil 2.1). Karbazol ilk olarak Graebe ile birlikte Glaser 1872 yılı 1873 yılları arasında yapmış oldukları önemli bir çalışmanın sonucu olarak kömürün bir bileşimi olan katranından karbazol verimli bir şekilde elde edilmesi gerçekleştirilmiştir [1]. Karbazol'ün ekosistemden eldesi biyolojik olarak 1962 yıllarının yılının ortalarında Chakraborty ile çalışma arkadaşları alkaloidin murriyanine türünü bir ağaç olan *Murraya koenigii* bitkisinden eldesini sağlamışlardır (Şekil 2.2) [2].



Şekil 2.1. Karbazol bileşiğinin molekül yapısı.



Şekil 2.2. Murriyanine alkaloidinin molekül yapısı.

## 2.2. Karbazol'ün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Karbazol  $C_{12}H_9N$  molekül formülüne ve zayıf bazik özelliğe sahip olan önemli bir organik bileşiktir. Fiziksel ve kimyasal özellikleri açısından karbazol bileşiğinin bazı nitel ve nicel gözlemleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

**Tablo 2.1.** Karbazol bileşiğine ait fiziksel ve kimyasal özellikler.

Kimyasal Adı	9H-Karbazol
Bileşik Formülü	$C_{12}H_9N$
Bileşiğin Ağırlığı	167,2 g/mol
Erime Noktası	246,3 °C
Kaynama Noktası	345,7 °C
Yoğunluk	1.3 g/cm <sup>3</sup>
Dış Görünüm	Kremsi beyaz, kristal toz

Karbazol; petrol eteri, saf alkol, asetik asit, benzen, derişik sülfirik asit, kloroform gibi değişik çözücülerde çözünebilmektedir. Potasyum hidroksit (KOH) ile etkileştiğinde karbazolün potasyumlu tuzu oluşturmaktadır. Karbazol  $\pi$ -elektron sistemi içeren konjuge yapısı ışıktan etkilendiğinden dolayı yük transferi uygulamalarında verimli bir şekilde kullanılabilir. 9-vinilkarbazol'ün polimerleştirilmesi ile yarı iletken bir organik bileşik elde edilir. Monitör ekranlarında OLED (Organic Light-Emitting Diode) teknolojisi olarak kullanılmaktadır [3-4]. Karbazol UV ışığına maruz bırakıldığında güçlü floresans ve kalıcılığı uzun olan fosforesans etki gösterir [5].

## 2.3. Karbazol'ün Sentezi

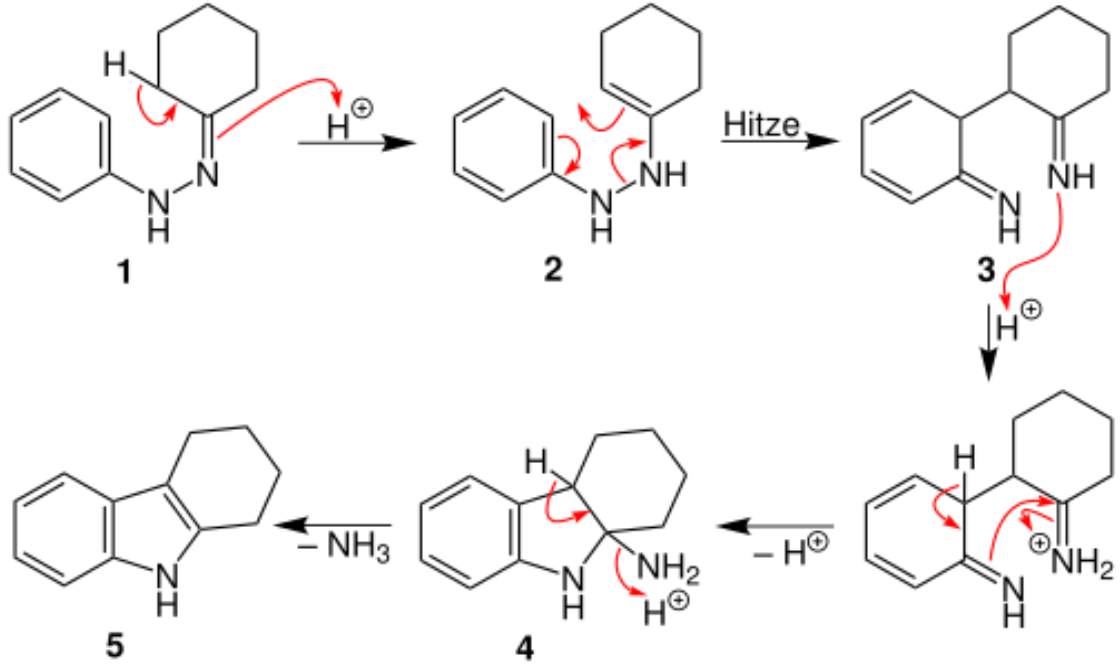
Karbazol'ün bitkilerden saf olarak izole edilmesi zor olması ve elde edebildiğimiz karbazol sınırlı olduğundan karbazol'ün laboratuvar ortamında sentezlenmesi oldukça önem kazanmıştır. Bu konuda çalışan bilim adamları karbazol'ün laboratuvar ortamında üretimi için üç ana yöntem ortaya konulmuştur. Bunlar;

- Graebe-Ullmann Karbazol Sentezi
- Bucherer Karbazol Sentezi
- Borsche-Drechsel Siklizasyonu

### 2.3.1. Borsche-Drechsel siklizasyonu

Borsche-Drechsel Halkalaşması, fenil hidrazin ile sikloheksanon türevlerinin reaksiyona girerek, reaksiyonun ikinci basamağında karbazol halkasının oluşması ile sonuçlanan reaksiyona verilen isimdir (Şekil 2.4) [6]. Bu yöntemdeki ilk basamak

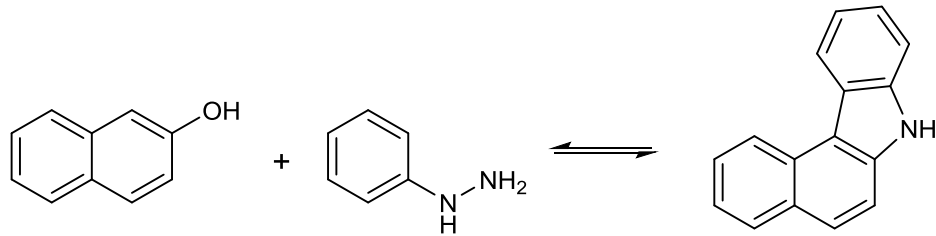
Fischer-indol sentez yöntemini andırır. Fenil hidrazin varlığında sikloheksanonun tetrahidrokarbazole dönüşmesi ile ilk basamak sonlanırken, tetrahidrokarbazol'ün karbazole yükseltgenmesiyle Borsche-Drechsek siklizasyonu gerçekleşmiş olur. Reaksiyon mekanizması Şekil 2.3'de gösterilmiştir. Bu yöntem Dracshel ve Borsche tarafından yaklaşık 3 yıllık süren bir çalışmanın sonucunda ortaya çıkmıştır [7].



Şekil 2.3. Borsche–Drechsel Halkalaşma mekanizması.

### 2.3.2. Bucherer karbazol sentezi

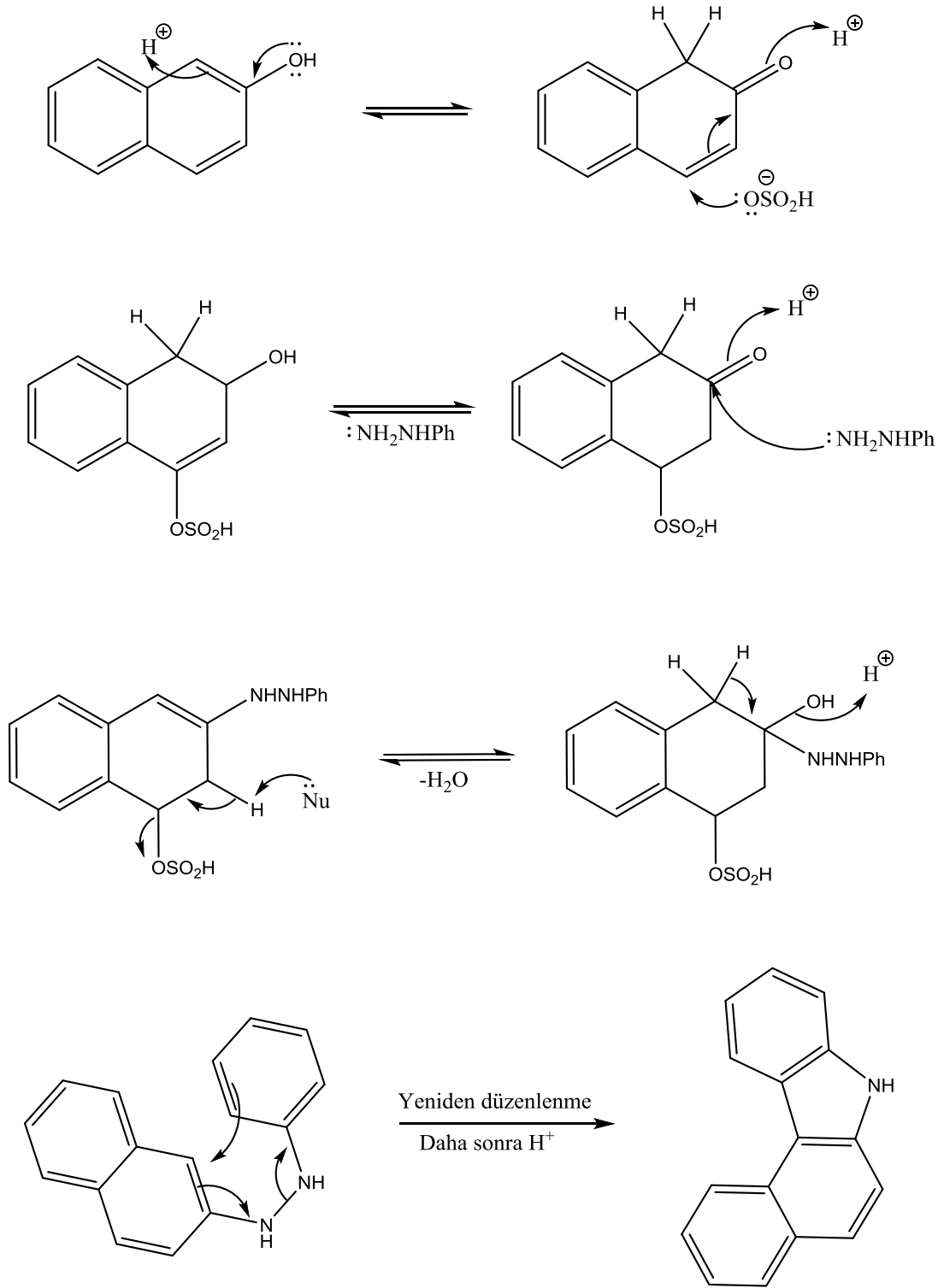
Bucherer karbazol sentezi (Şekil 2.4), bir naftil alkol'ün varlığında bir naftilamin bileşiğinin su içerisinde çözülmüş sodyumbisülfat ( $NaHSO_3$ ) ve fenilhidrazin ile reaksiyona sokulması sonucu ardından ortam pH'sının düşürülerek ya benzo-a-karbazol ya da benzo-c-karbazol oluşumunun ardından sonlanan bir reaksiyondur.



Şekil 2.4. Bucherer karbazol sentezi.

Bu yöntemde Şekil 2.4'deki naftil alkol'ün sodyumhidroksit ( $NaOH$ ), sodyum bisülfat ( $NaHSO_3$ ) ve fenilhidrazin ile reflaks edilesi ve hemen ardından ortam pH'sının düşürülmesi ile ürün olarak benzokarbazol'ün oluşmasıyla reaksiyon tamamlanır. 2-

naftol kullanıldığında reaksiyon oldukça yavaş olmasının yanı sıra reaksiyon veriminin, fenilhidrazin kullanılan reaksiyonun yaklaşık yarısı kadardır [8]. Reaksiyon mekanizması Şekil 2.5’de gösterilmektedir.

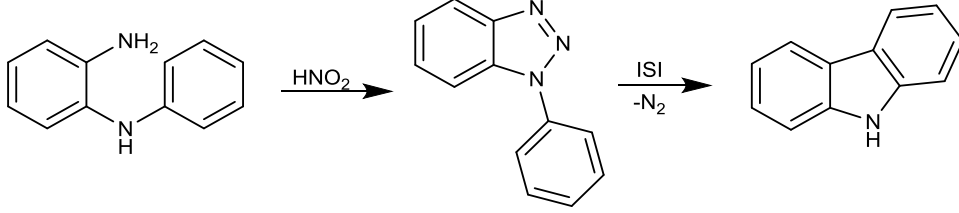


Şekil 2.5. Bucherer karbazol sentezi mekanizması.



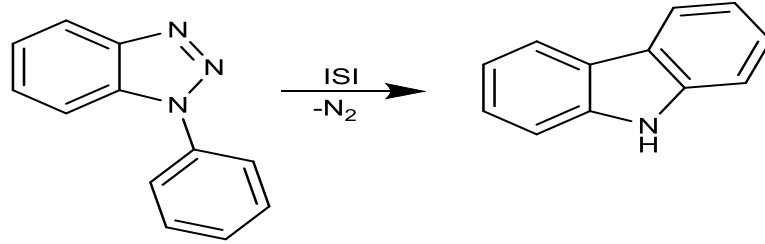
### 2.3.3. Graebe-Ullmann karbazol sentezi

Triazol'ün termal bozunması, Graebe-Ullmann reaksiyonu olarak adlandırılır ve bu reaksiyon sonucunda karbazol bileşiği sentezlenir (Şekil 2.6). Graebe ve Ullmann, 1896 yılında 2-aminadifenilamin ile nitroz asidin reaksiyona girmesi ile benzotriazol'ün termolizinin, karbazol'ün oluşumuna yol açtığını bildirmişlerdir.



Şekil 2.6. Graebe-Ullmann karbazol sentezi.

Graebe-Ullmann karbazol sentez reaksiyonu bir triazol bileşiğinin termolizi, muhtemelen radikalik bir ara ürün üzerinden gerçekleşir (Şekil 2.7). Graebe-Ullmann karbazol sentezi yüksek sıcaklık ve kapalı sistemlerde gerçekleşen bir reaksiyondur [9].



Şekil 2.7. Graebe-Ullmann karbazol sentezi mekanizması.

### 2.4. Alkaloit Türlerinden Karbazol'ün Sınıflandırılması

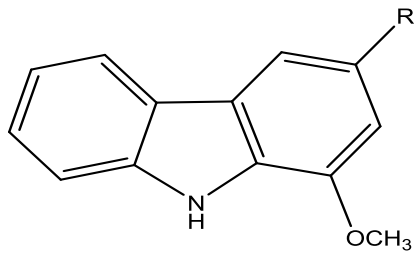
Chakraborty 1965 yılındaki çalışmayı arkadaşları ile gerçekleştirdi. Chakraborty çalışma grubu Murrayanine'nin bileşiğinin biyolojik aktifliği üzerinde durdular. Bu çalışmada, Murrayakoenigii ağacının yapraklarından elde edilen alkaloitlerin izolasyonu sonucundaki bileşimin antibiyotik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışma, karbazol alkaloidleri üzerinde bir dizi araştırmanın önünü açmıştır [10].

Murraya, Glycosmis ve Clausena türleri gibi yüksek bitkilerden birçok karbazol alkaloidi izole edilmiştir, bu alkaloidler genellikle Rutaceae ailesine aittir. Bu bitkiler içinde, karbazol alkaloidleri bakımından en zengin kaynağın Murraya türü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, karbazol alkaloidlerinin biyolojik kaynaklarına Didemnum granulatum gibi mavi-yeşil algler, Actinomadura ve Aspergillus türlerinin bazı karbazol alkaloidlerinin doğal kaynakları olduğu bilinmektedir.

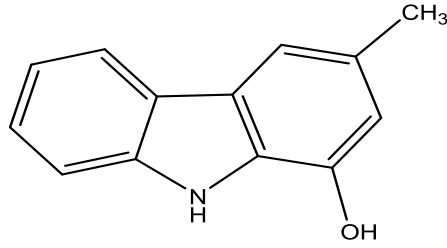
Karbazol alkaloidlerini sınıflandırırken, içerdikleri fonksiyonel gruplardan yararlanır.

#### 2.4.1. Oksitlenmiş karbazol alkaloidleri

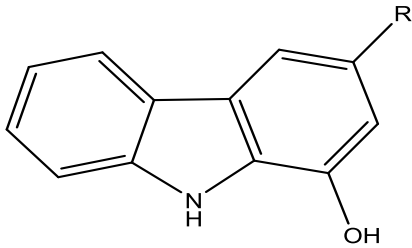
Önemli bir bileşik olan Murrayanine alkaloidinin izole edilmesi ve gösterdiği antimikrobiyal aktivitenin yanında antifungal etkisinde keşfinden sonra, Murrayakoenigii ağacının farklı bölgeleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda, 1- ve 2- oksijenlenmiş karbazol alkaloidleri keşfedilmiştir. Mukoeic asit, mukonin ve Odemetilmurrayafolin, 1-oksijenlenmiş karbazol alkaloidleri arasında yer alırken, bu bileşenler, ağaç kabuklardan elde edilmektedir. Koenoline ise köklerden elde edilen sitotoksik bir karbazol alkaloididir. Öte yandan, 2-metoksi-3-metil karbazol, 2-hidroksi-3-metil karbazol, mukonidine, mukonal, gibi 2-oksijenlenmiş karbazol alkaloidleri, Murraya koenigii ağacının farklı bölümlerinden elde edilmiştir. Bu karbazol alkaloidlerinin 3-metil karbazol ile biyolojik etki gösterdiği düşünülmektedir. Türevleri de metil grubunun okside olması ile gerçekleştiği tahmin ediliyor (Şekil 2.8).



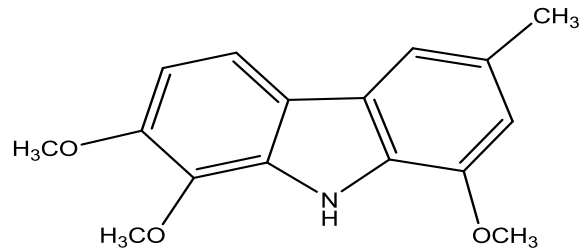
Murrayafoline A	R = CH <sub>3</sub>
Koenoline	R = CH <sub>2</sub> OH
Murrayanine	R = CHO
Mukoeic asit	R = COOH
Mukonine	R = COOCH <sub>3</sub>



Dimetilmurrayafoline A



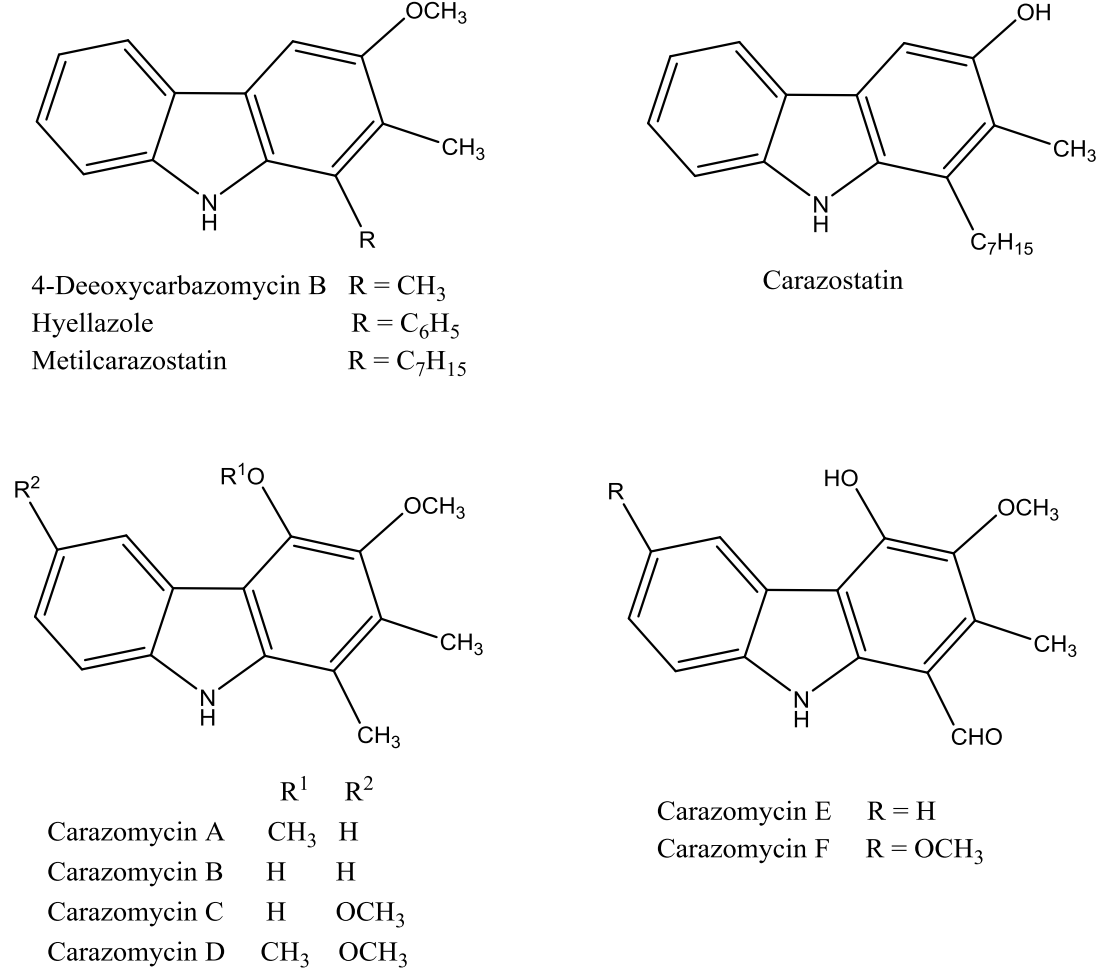
2-Hidroksi-3-metilkarbazol	R = CH <sub>3</sub>
Mukonal	R = CHO
Mukonidine	R = COOCH <sub>3</sub>



Murrayastine

Şekil 2.8. 1- ve 2-oksijenlenmiş karbazol alkaloidleri.

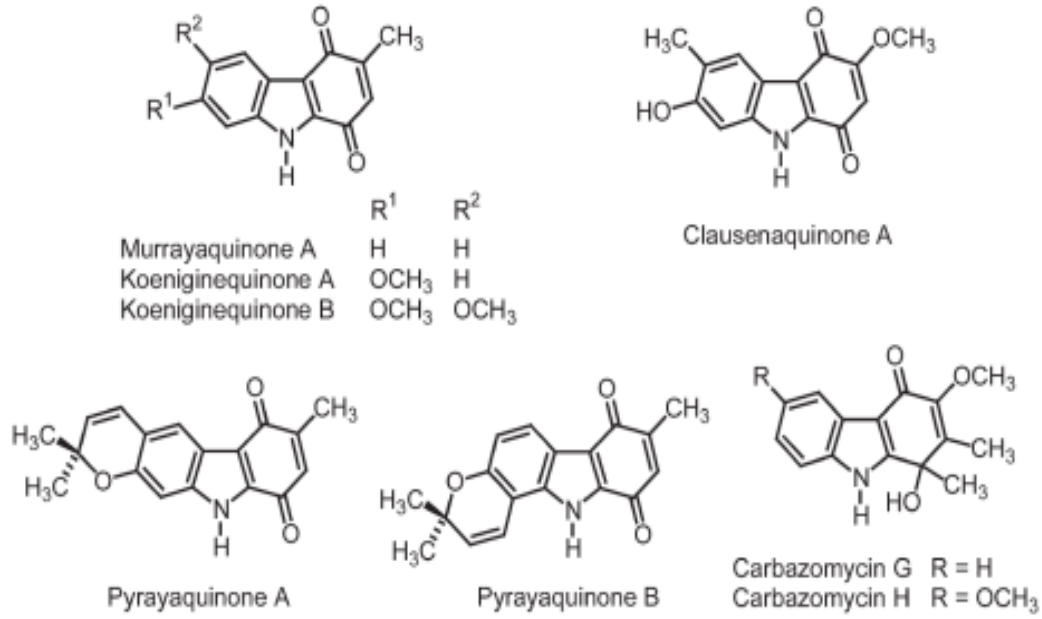
Karbazol alkaloidlerinin 1 ile 2-oksidede olmuş türlerinden farklı olarak, 2'den fazla okside olmuş alkaloid türleri, *Streptomyces* türü canlıdan elde edilmektedir (Şekil 2.9). Biyosentetik çalışmalar, karbazol çekirdeğinin triptofanın öncülüğünde olduğunu gösterse de, bu karbazol alkaloidlerinin ortak yapısal kökeninin 2-metil karbazol olduğuna inanılmaktadır.



**Şekil 2.9.** 3-oksijenlenmiş ve 3,4-dioksijenlenmiş karbazol alkaloidleri.

#### 2.4.1.1. Karbazol-1,4-kinon ve karbazol-1,4-kinol alkaloidleri

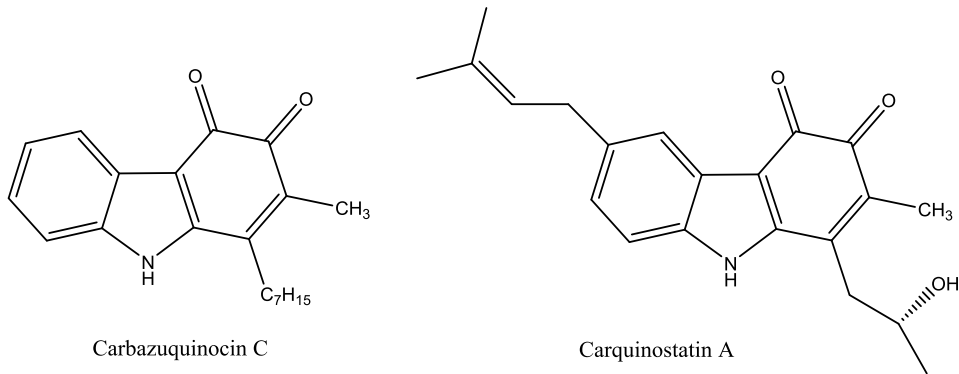
Karbazol-1,4-kinollar ve Karbazol-1,4-kinon (Şekil 2.10) alkaloidleri Murraya türü ağaçlardan elde edilirler ve bu karbazol alkaloidleri kardiyotonik etkilerinden dolayı önemli alt gruplardır. Örneğin, Murrayaquinone A, kalp kuvvetlendirici aktivite sergiler [11]. Ayrıca Clausenaquinone A ve Clausena excavata bitkisinin kabuğundan elde edilir ve tümör hücrelerinin büyümesini engellediği bilinmektedir. *Streptoverticillium ehimense* bakterilerinden elde edilen, Karbazomyecin G ve H ise, karbazol-1,4-kinol etken maddesi ile benzersiz bir antifungal etkiye sahiptir. [12].



**Şekil 2.10.** Karbazol-1,4-kinon ve karbazol-1,4-kinol alkaloitleri.

#### 2.4.1.2. Karbazol-3,4-kinon alkaloidleri

Bu alkaloitler ise bazı *Streptomyces* türü canlılardan elde edilmektedirler (Şekil 2.11). Örneğin, *Streptomyces violaceus* 2448-SVT2'nin uygun ortamda beslenmesi sonucu elde edilen Carbazomycin C'nin yağların peroksidasyonunu çok güçlü bir şekilde inhibe ettiği yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır [13]. Ayrıca Carquinostatin A üretiminde, *Streptomyces exfoliatus* 2419-SVT2'den yararlanılırken, lavanduquinocin organik maddesi *Streptomyces viriochrogenes* 2451-SVS3'ün yardımı ile üretilmiştir. Bu alkaloitler, terpenoid yan zinciri olan sinir hücrelerini kuvvetli bir şekilde koruyan, organik kimyanın önemli maddelerindendir [13-14].

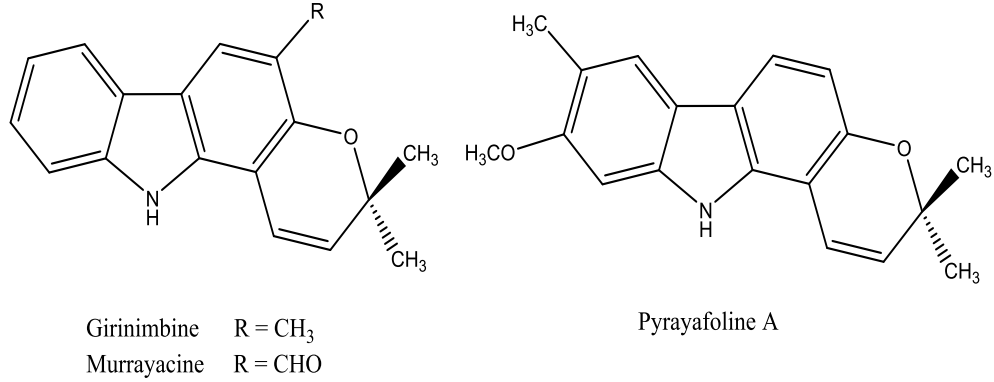


**Şekil 2.11.** Karbazol-3,4-kinon alkaloitleri.

#### 2.4.1.3. Piranokarbazol alkaloitleri

Bütün piranokarbazol alkaloitleri, kara bitkilerden elde edilmiştir (Şekil 2.12). *Murrya koenigii* bitkisinin kabuklarından ve *Clausena heptaphylla* ağacının

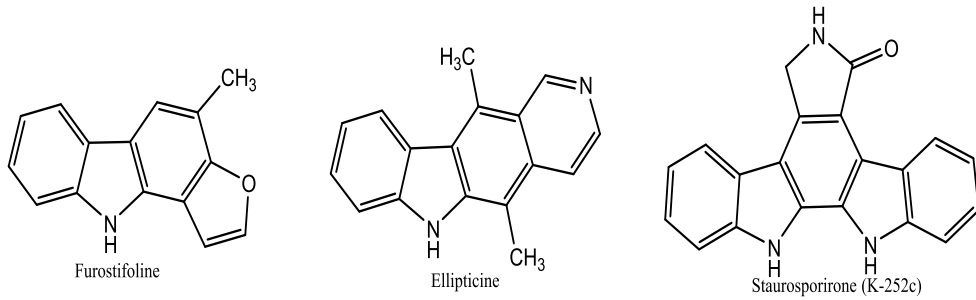
köklerinden de izole edilmiş olan Girinimbine, pırano[3,2-a]karbazol yapısına benzemektedir [15]. Murraya euchrestifolia bitkisinden ise Dihydroxgirinbine ve pyrayafoline A maddeleri türetilmiştir.



**Şekil 2.12.** Pıranokarbazol alkaloitleri.

#### 2.4.2. Heteroarilkarbazol alkaloitleri

Heteroarilkarbazol alkaloitleri, farmakolojik aktiviteleri nedeniyle büyük ilgi çekmiştir (Şekil 2.13). Ochrosia elliptica ağacının yapraklarından izole edilen elliptisin, bir prido[3,4,-b] karbazol alkaloididir ve önemli antitümör aktivite gösterir [16]. Bu nedenle, prido[3,4,-b] karbazol alkaloitleri ve bu alkaloitlerin türevleri, organik kimyada önemli bileşikler olmuşlardır. İndolo[2,3-a]karbazol alkaloitleri, antitümör, hipotansive, antimikrobiyal, antifungal, , protein kinaz C'yi inhibe edici gibi geniş bir biyolojik aktivite potansiyeline sahiptirler. Furostifoline, bir furo[3,2-a]karbazol alkaloitleri olarak, doğal kaynaklardan elde edilen ilk furokarbazol alkaloitidir ve Murraya euchrestifolia ağacının köklerinden izole edilmiştir. Bu ağacın yaprakları ve köklerinden ekstrakt edilen bu alkaloitler, geleneksel Çin tıbbında kullanılmaktadır.

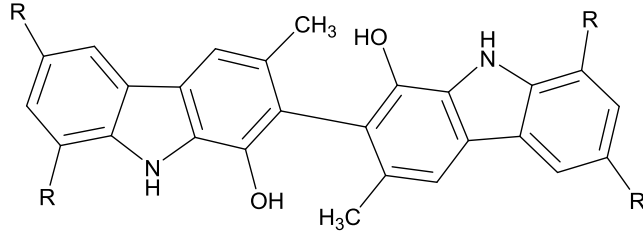


**Şekil 2.13.** Heteroarilkarbazol alkaloitleri.

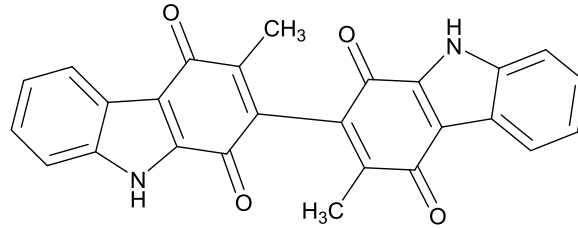
##### 2.4.2.1. Dimerik karbazol alkaloitleri

Kara bitkilerinden elde edilen bu alkaloitler genel olarak iki karbazol monomerinin birleşmesi sonucu meydana gelmektedir (Şekil 2.14). Clausenamine-A ve bis(O-

demethylmurrayafoline-A) gibi sentetik türevlerin kanser hücrelerini öldüren dimerik karbazol alkaloid örneklerindedir.



Clausenamine-A                      R = OCH<sub>3</sub>  
Bis(o-dimetilmurrayafoline-A)      R = H



Bismurrayaquinone-A

Şekil 2.14. Dimerik karbazol alkaloidleri.

## 2.5. Sentetik Karbazoller

### 2.5.1. Biyolojik aktif karbazoller

#### 2.5.1.1. 3-Amido-9-etilkarbazol

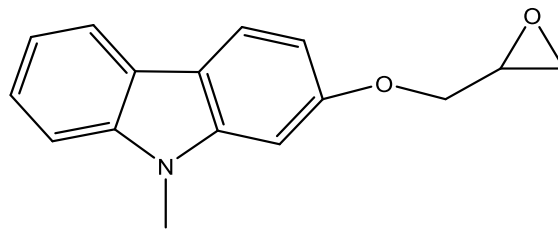
Geniş bir biçimde periferik ve merkezi sinir sisteminin her yerinde bulunan 36 amino asiti olan, 8 reseptöre sahip bir nöropeptite verilen isim Nöropeptit Y'dir. Bu geniş dağılım, Nöropeptit Y'nin bir dizi fizyolojik etkiye sahip olduğu anlamına gelir. Nöropeptit Y'nin sinir sisteminde besin alımını uyardığı, termogenezi azalttığı, balgamsı hormon salgısını düzenlediği ve anksiyolitik (kaygı giderici) ile antikonvülsan aktivite gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca Nöropeptit Y, kan basıncı dengesi ve öğrenme yetisi gibi çeşitli birçok fizyolojik sürecin regülasyonunda önemli bir yeri vardır. Son çalışmalar ise Nöropeptit Y'nin Down sendromu ve Huntington hastalığı sinir sistemi bozukluklarıyla ilişkilendirilebildiği göstermiştir [18]. NPY Y5 reseptörü, iştah kontrol merkezinde rol oynadığı düşünülen bir reseptördür. Bu

nedenle, NPY Y5 reseptör antagonistleri obezite tedavisinde potansiyel iyileştirici ajanlar olarak da öne çıkmaktadırlar [19].

Hammond ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, çeşitli karbazol amit türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin NPY Y5 reseptörüne olan bağlanma affinitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, sentezlenen karbazol amit türevlerinin NPY Y5 reseptörüne önemli ölçüde bağlanma eğiliminde olduğu ve bu türevlerin potansiyel NPY Y5 antagonisti olabileceği belirlenmiştir [20].

#### 2.5.1.2. MHY407.

MHY407 karbazol türevlerinden birisidir (Şekil 2.15). Yoon ve ark. yaptığı bir araştırmada, bu türevin bazı kemoterapötik ilaçlara ve radyasyon tedavisine karşı, kanser hücrelerini daha fazla duyarlı yaptığı gözlemlenmiştir. Yeni sentezlenen bu karbazol türevinin, topoizomerez II enzimini inaktif edebilme özelliğine sahiptir, bu yüzden MHY407 organik maddesinin DNA'ya hasar yoluyla etki ettiği düşünülmektedir. Ayrıca, MHY407'nin topoizomerez II enzimini inaktif ettiği belirlenmiştir. MHY407 ile tedavi edilen kanser hücrelerinin genellikle hücre siklusunun S fazında tutulduğu ve bundan dolayı bu maddenin, deksorubisin ve etoposin gibi iyi bilinen topoizomerez inhibitörlerinden farklı bir etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu durumda, MHY407'nin etkileşime girdiği bazı moleküllerin olabileceği ve bu bilinmeyen moleküllerin, etki mekanizmasının anlaşılabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir [21].

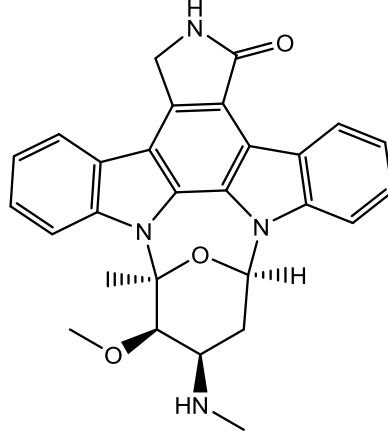


Şekil 2.15. MHY407 molekülü.

#### 2.5.1.3. Staurosporine

Staurosporin, bis-indol yapılı bir indolokarbazol alkaloididir ve anti-hipertansif ve anti-fungal özelliklere sahiptir (Şekil 2.16) [22]. Bu biyolojik aktiviteler, Staurosporin'in kanser tedavisi için potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmesine yol açmış ve bu konuda bir dizi araştırmaya ilham vermiştir [23-25]. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kansere karşı kullanılan iyileştirici ajanların, immunoterapi, kemoterapi ve ışın tedavisi gibi tedavilerde kanser hücrelerinin apoptozunu sağlayarak etki gösterdiğini

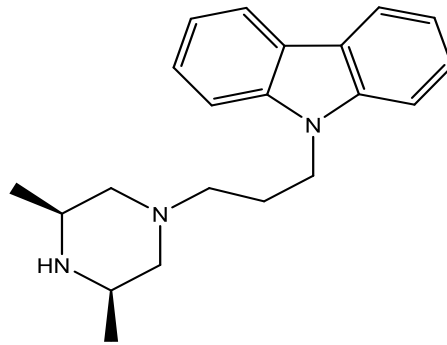
kanıtlanmıştır. Staurosporin, bir protein kinaz inhibitörü olarak, birçok farklı hücre türlerinde güçlü ölümcül etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Fakat, bu mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır [26].



Şekil 2.16. Staurosporine.

#### 2.5.1.4. Rimcazole

Rimcazole, dopamine geri alımını engelleyen özelliklerinin yanı sıra bir sigma reseptör antagonistidir (Şekil 2.17). İlk çalışmalarda, rimcazolenin geleneksel antipsikotik ilaçlara alternatif bir madde olarak gösterilerek potansiyel bir antipsikotik olarak değerlendiriliyordu, fakat yapılan deneylerden olumlu sonuçlar alınamayınca rimcazoleyı bu amaçla kullanmaktan vazgeçmişlerdir. Daha sonra ki çalışmalarda, rimcazolenin koka bitkisinin etken maddesi olan kokainin etkilerini azaltıcı özellik gösterdiği ispatlanmıştır [27-28].



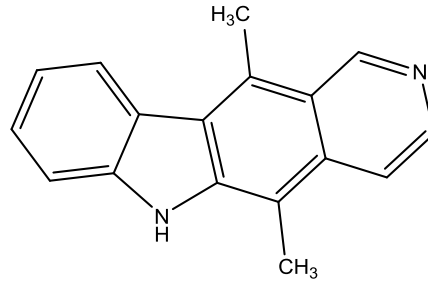
Şekil 2.17. Rimcazole.

#### 2.5.1.5. Elliptisin

Elliptisin, DNA'ya hasar vererek etki gösteren bir çeşit kanser ön ilacıdır (Şekil 2.18). Bu bileşiğin, hemoliz ile kardiyovasküler yan etkilerinin dışında biyolojik membranlara zarar verdiği yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Elliptisin



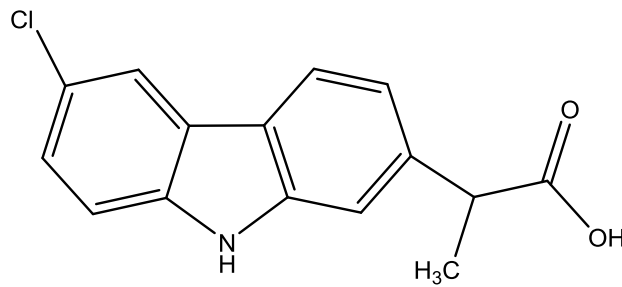
maddesinin DNA çift sarmalına girerek DNA topoizomeraz II enzimini inaktif etmesi sonucunda antitümör aktivitesi ortaya çıkmaktadır ve bu mekanizma daha önce yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır [29-31]. Antikanser ilaçlara önemli önemli hedef enzimlere DNA topoizomerazlar (Tip I ve Tip II) denir. DNA'nın yapısına hiçbir şekilde zarar vermeden ayrıştıran enzimlere topoizomerazlar denir. DNA sarmalındaki kesikleri birleştiren enzimlere ise topoizomeraz inhibitörleri, ismi verilmektedir. Bir topoizomerazın replikasyon çatalının bloke olması ile DNA üzerinde kırıklar oluşabilirler. Bu durumda serbest kalan DNA ipliği hücre ölümüne neden olabilir. Bazı inhibitörler, topoizomerazları (Tip I ve Tip II) seçici olarak hedef alırken, bazıları her iki enzimi de etkileyebilir [32].



**Şekil 2.18.** Elliptisin.

#### 2.5.1.6. Carprofen

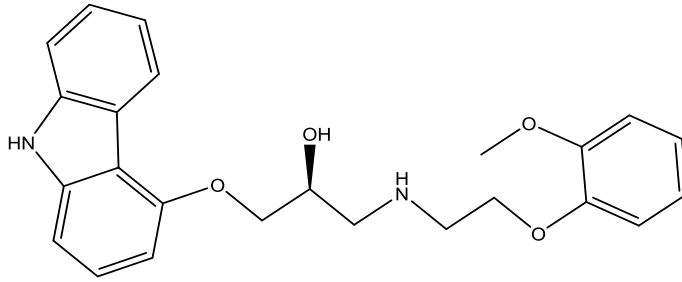
Carprofen (Şekil 2.19), ibuprofen, naproxen ve ketoprofen gibi ilaçları içeren propanoik asit sınıfına ait bir nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçtır (NSAİ). Carprofen'in ticari olarak satıldığı bazı isimlere Rovera, Imafen, Imadyl, Novox, Rimadyl ve Vetprofen'ı örnek verebiliriz. Carprofen'in etki mekanizması, diğer siklooksijenaz (COX) enzimini inaktif etmesi ile gerçekleşir. COX-2 enflamasyon ile ilişkilendirilen prostaglandinleri üreten enzime verilen isimdir [33]. Yalnızca COX-2 enzimini inaktif hale getiren Carprofen maddesi anti-inflamatuar ilaçlar arasında önemli bir maddedir. [34-36].



**Şekil 2.19.** Carprofen.

### 2.5.1.7. Carvedilol

Kalp yetmezliği, kalbin dokulara yeterli kan pompalayamaması durumunu ifade eder. Kalp yetmezliği beraberinde ödem oluşumuyla meydana gelen duruma konjestif kalp yetmezliği adı verilir. Carvedilol, yüksek tansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavilerinde kullanılan bir  $\alpha$ -1 ve  $\beta$  adreno reseptörleri bloklayan bir maddedir (Şekil 2.20). Ticari olarak satıldığı isimlerden bazılarına Kredex, Carloc, Dilatrend, Eucardic, Coreg ve Carvil Bu isimler örnek verilebilir. Birinci nesil  $\beta$ -bloklayıcılar, örneğin propranolol ve timolol, kalp yetmezliği ve yüksek tansiyonun beraber görüldüğü durumlarda tedavide kullanılan non-selektif  $\beta$ 1/ $\beta$ 2 antagonistleridir. İkinci nesil  $\beta$ -bloklayıcılar, örneğin atenolol, metoprolol ve bisoprolol ( $\beta$ 1 selektif), birinci nesil  $\beta$ -bloklayıcıların  $\alpha$ -adrenerjik aktiviteye karşı etkisiz olduğu durumları düzeltmek için geliştirilmiştir. Carvedilol ise üçüncü nesil bir  $\beta$ -bloklayıcıdır; aynı zamanda vazodilatör özelliklere sahiptir ve blokladığı üç önemli adreno reseptörleri  $\alpha$ 1,  $\beta$ 1 ve  $\beta$ 2'dir.

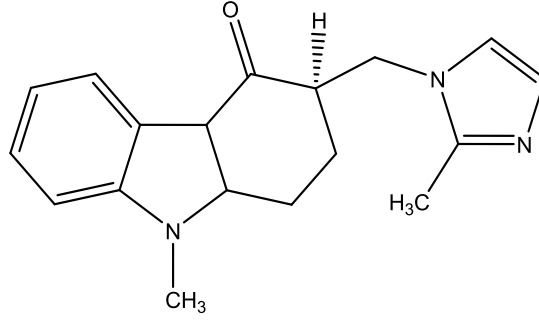


Şekil 2.20. Carvedilol.

### 2.5.1.8. Ondansetron

Kemoterapi, ışın tedavisi ve cerrahi operasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan mide de kusma ve bulantı gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan ondansetron isimli madde, seçici ve özel bir reseptör antagonistidir ve sinir sistemini etkileyen bir ilaç olarak görev yapar (Şekil 2.21). Ticari olarak Zofran, Zofran Zydis, Zofer ve Zoltem adları altında pazarlanmaktadır. Ondansetron, düşük afiniteye sahip olması nedeniyle dopamine reseptörlerine etki etmez. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak, bir dopamine reseptör antagonisti olmadığı bilinmektedir. 5-HT<sub>3</sub> tipi serotonin reseptörleri, periferal olarak vagal sinir uçlarında ve merkezi olarak postrema bölgesinin kemoreseptör tetikleyici bölgesinde bulunur. Hayvanlarda, Cisplatin gibi kemoterapötik ilaçların sebep olduğu bulantı etkileri, bir serotonin inhibitörü veya

serotonin 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistinin önceden uygulanması ile engellenebilmektedir [37].

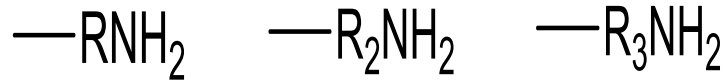


**Şekil 2.21.** Ondansetron



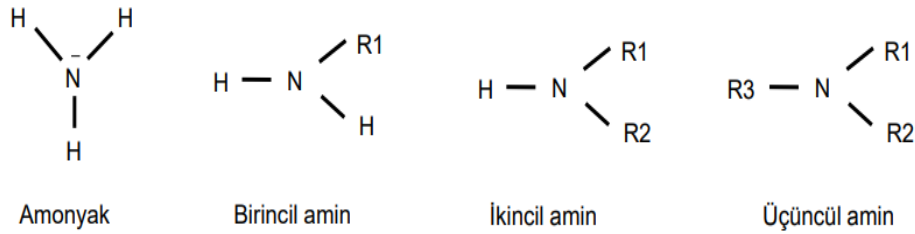
### 3. AMİNLER

Bir azot atomuna bağlı, bir, iki veya üç radikal taşıyan amonyak molekülündeki hidrojenlerin radikallerle yer değiştirmesiyle meydana gelen bileşiklere "amin" denir (Şekil 3.1). Aminler, amonyağın organik türevleri olarak bilinir ve zayıf bazlardır. Yapısal olarak aminler, amonyağa benzer, ancak bir veya daha fazla hidrojen atomu, alkil veya aril gibi organik radikallerle yer değiştirmiştir. Aminler, azot atomuna bir veya daha fazla alkil veya aril grubunun bağlı olduğu bileşiklerdir [38]



Şekil 3.1. Aminlerin molekül formülü.

Azota Azota bağlı radikal sayısına göre; primer aminlerde azota bağlı bir radikal ve iki hidrojen bulunur, sekonder aminlerde azota bağlı iki radikal ve bir hidrojen yer alır, tersiyer aminler ise azota bağlı üç radikali içerirler (Şekil 3.2) [39].



Şekil 3.2. Azota bağlı radikal sayısına göre aminler.

#### 3.1. Aminlerin Özellikleri

Aminler, orta derecede polar bileşiklerdir. Benzer molekül kütleli alkanlara göre daha yüksek, alkollerden ise daha düşük kaynama noktalarına sahiptirler. Birincil ve ikincil amin molekülleri, birbirleriyle ve su ile kuvvetli hidrojen bağları oluşturabilirler. Üçüncül amin molekülleri, birbiriyle hidrojen bağları yapamazlar; ancak su veya diğer hidroksilli çözücülerin molekülleri ile hidrojen bağları kurabilirler. Bu nedenle, üçüncül aminler, benzer molekül kütleli birincil ve ikincil aminlere göre daha düşük sıcaklıklarda kaynarlar. Küçük molekül kütleli tüm aminler, suda çok çözünürler [40].

### 3.1.1. Aminlerin fiziksel özellikleri

Genellikle, metilaminler ve etilamin gaz fazında bulunurken, diğer aminler çoğunlukla sıvıdır; büyük moleküllü aminler ve hidrojen bağları yapabilen süstitüentlere sahip olan bazı aminler ise katıdır. Gaz halindeki aminler genellikle karakteristik bir amonyak kokusuna sahiptir. Sıvı aminlerin kendilerine özgü bir "balığımsı" kokuları vardır. Çoğu alifatik amin su içinde çözünür. Ancak, karbon atomu sayısı arttıkça çözünürlük azalır, özellikle de 6'dan sonra belirgindir. Hidrojen bağlanması, birincil ve ikincil aminlerin yanı sıra protonlanmış tüm aminlerin özelliklerini önemli ölçüde etkiler. Bu nedenle, aminlerin kaynama noktaları genellikle fosfinlerden daha yüksektir, ancak genellikle alkollerden daha düşüktür. Alkoller, aminlere benzer özelliklere sahiptir, ancak bir -OH grubuna sahip olmaları nedeniyle -NR<sub>2</sub> yerine bir -OH grubuna sahiptirler. Oksijenin azottan daha elektronegatif olması, R-OH'un kendisine benzeyen R<sub>2</sub>-NH bileşiğine kıyasla daha asidik olmasına neden olur. Azotun dördüncü orbitali, bağ yapmayan veya serbest çift adı verilen elektronları içerir. Bu serbest çift, aminlere bazik ve nükleofilik özellik kazandırır [41].

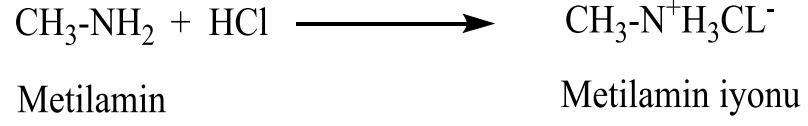
### 3.1.2. Aminlerin biyolojik özellikleri

Aminler, amino asitler, peptidler, proteinler, alkaloidler, DNA ve RNA gibi bileşiklerin yapısında bulunan amino (-NH<sub>2</sub>) grubu sayesinde birçok önemli biyokimyasal süreçte etkin bir rol oynarlar. Amino asitlerin parçalanması sonucunda aminler, pek çok biyolojik etkinlikte yer alır. Besinlerle alınan nitrit ve nitratın sebep olduğu nitrozamin oluşumu, askorbat, eritorbat ve tokoferol gibi maddeler tarafından engellenir. Yüksek düzeyde nitrozamin oluşumu, kanserojen özellik taşır. Bira, viski ve diğer malt içeren alkollü içeceklerde çok az miktarda nitrozamin oluşumu tespit edilmiştir [42].

- Kokain: Koka bitkisi yapraklarından elde edilen bir merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır.
- Histamin: Tüm memelilerin dokularında ve Çavdar mahmuzunda değişik oranlarda bulunur. Nörotransmitter maddedir.
- Serotonin: Epifiz bezinden salgılanan bir hormondur. – Bazı ruhsal bozuklukların beyinde serotonin düzeyine bağlı olduğuna inanılmaktadır.
- Adrenalin (Epinefrin): Adrenalinden salgılanan bir hormondur. Canlıyı kavgaya ya da kaçışa hazırlar.

### 3.1.3. Aminlerin kimyasal özellikleri

Aminler, bazik özellik gösteren bileşiklerdir. Mineraller ve organik asitlerle, azot üzerindeki paylaşılmamış elektron çifti aracılığıyla proton alarak tuz oluştururlar (Şekil 3.3).



**Şekil 3.3.** Metilamin'den Metilamonyum iyonunun oluşumu.

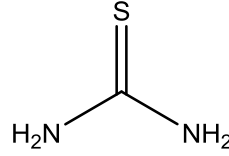
Bu tuzlar, suda yüksek derecede çözünürlük gösterirler. Amonyum tuzları iyoniktir ve polar olmayan çözücülerle karşılaştırıldığında daha fazla polar çözücülerde çözünme eğilimindedirler. Aminler, alkollerden daha bazik özellik gösteren bileşiklerdir [43].





#### 4. TİYOÜRE

Üre maddesinin oksijen atomu yerine kükürt atomu gelmesiyle oluşan organik maddeye Tiyöüre denir. Ticari bazı isimleri sülfokarbamit, sülföüre veya tiyokarbamit'dir. Kimyasal formülü  $CS(NH_2)_2$  olan ve erime noktası  $173\text{ }^\circ\text{C}$  olan katı bir maddedir. Suda ve alkolde çözünür. Ticari olarak fotoğrafçılıkta, termoset reçinelerin üretiminde, böcek öldürücülerde, dokumacılıkta, bazı boya ve ilaçlarda kullanılmaktadır [44-47].



**Şekil 4.1.** Tiyöüre'nin kimyasal yapısı.

Tiyöürelere büyük ilgi görmelerinin nedeni biyolojik önemleri ve organik kimyada çok yönlü kullanılmalarıdır [48]. Ayrıca tiyöürelere kolay sentezlenebilir maddeler olmasından dolayı ve biyolojik aktivitelerinin fazla olması bu alanla çok sayıda araştırma yapılmasına ve türevinin hazırlanmasına olanak sağlamıştır [49]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni bir antikanser ajan sınıfı olarak önerilmiştir. Bunun nedeni birçok tiyöüre ve tiyazol türevlerinin antitümör aktivitelerine sahip olduğunun bazı çalışmalarla kanıtlanmasıdır [50]. İndolil ve akridin konjuge tiyöüre analoglarının monoamin oksidaz ve kolinesteraz inhibisyonu üzerinde etkili oldukları tespit edilmiş ve bu nedenle Alzheimer hastalığının tedavisi için potansiyel bir seçenek olarak önerilmiştir. [51-54].

Son zamanlarda yapılan akademik çalışmalar ile bir çeşit tiyöüre türevi maddenin iridyum kompleksinin Gram-pozitif bakterilere karşı iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır [55].

Çalışmalar, tiyöürelere E ve Z konformasyonlarının bileşiklerin bağlanma ve biyolojik özelliklerini değiştirdiğini göstermektedir. Ayrıca, kiral tiyöürelere, biyoaktivitelerinin yanı sıra asimetric sentezlerde kullanılan oldukça etkili organokatalizörlerdir. [59].

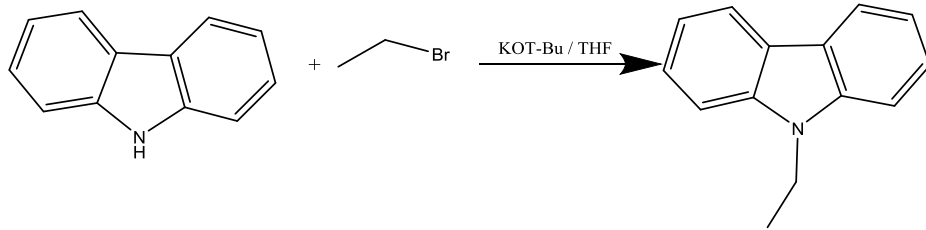


## 5. DENEYSEL

### 5.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Bu çalışmada kullanılan; karbazol, bromoetan ( $C_2H_5Br$ ), potasyum hidroksit (KOH), dimetilformamid (DMF), etanol (EtOH), dimetil sülfoksit (DMSO), diklorometan (DKM), etil asetat (EtOAC) ve tetrahidrofuran (THF) kimyasallar ile birlikte çözücüler, Sigma Aldrich, Alfa Easer ve Merck firmalarından tedarik edilmiştir. Reaksiyonları süzmede kullanılan çözücüler damıtılarak kullanılmıştır, ayrıca THF ve DMF taze olarak kullanılmıştır. Bu çalışmadaki suya karşı hassas reaksiyonlar, azot gazı ( $N_2$ ) ile inert atmosfer oluşturularak yapıldı. Kurutucu olarak Sodyum sülfat ( $Na_2SO_4$ ), kullanıldı.  $^1H$ -NMR ve  $^{13}C$ -NMR spektrumları VARIAN Infinity Plus 300 MHz NMR spektrometresi ile analizler gerçekleştirildi. Kimyasal kaymalar, NMR çözücülerinin iç standartında tetrametilsilan (TMS)'ye göre ppm olarak belirlendi. Erime noktaları ise Büchi B-540 marka cihaz ile ölçüldü. UV-vis analiz spekturumu ve floresans ölçümü sırası ile Shimadzu UV 2600 model cihaz ve Agilent Technologies Cary Eclifse model cihaz ile gerçekleştirildi. Atı Unicam Mattson 1000 Serisi FT-IR (ATR sistemi) cihazı IR spekturularını analiz edildi.

### 5.2. Yöntem A: 9-Etilkarbazol'ün Sentez Yöntemi



Şekil 5.1. 9-Etilkarbazol'ün sentez yöntemi.

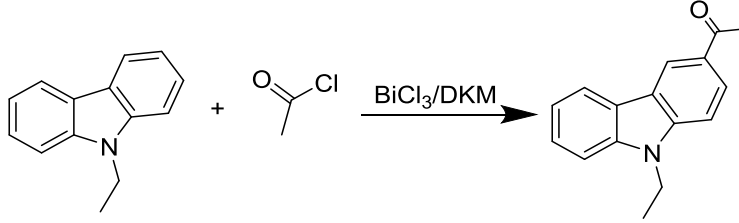
50 ml THF reaksiyon balonuna koyuldu. Üzerine 10 mmol karbazol konuldu ve karışmaya bırakılır. Karbazol THF de çözününce üzerine 15 mmol Potasyum Tersiyer Bütoksit konuldu. Oda sıcaklığında 2 saat karışması sağlandı.

2 saat sonra reaksiyon balonu buz banyosuna alınarak 0 °C'ye soğutuldu. Karışım sıcaklığı 0 °C'de iken üzerine 11 mmol Bromo Etan damlatılarak eklendi. 30 dk aynı

sıcaklıkta karışması sağlandı ve karışım oda sıcaklığına getirilerek 3 saat karışması sağlandı. Reaksiyon tamamlanana kadar TLC ile reaksiyon ilerlemesi kontrol edildi.

Reaksiyon tamamlandıktan sonra THF düşük vakum altında rotaride 60 °C'de 210 rpm'de çektirilerek organik çözücü uzaklaştırıldı. Kalan madde üzerine 100 ml etil asetat ve 50 ml su eklenerek karıştırılması sağlandı. Potasyum Tersiyer Bütoksit'in tamamen Potasyum Tersiyer Bütanole dönüşerek organik fazdan ayrılması için içerisine buz parçaları attığımız balondaki karışıma derişik HCl damlatıldı ve faz ayırımının daha iyi sağlandığı görüldü. Karışım ayırma hunisine alınarak organik faz ile sulu faz ayrıldı. Organik faz tekrar 50 ml su ile yıkandı. Ayrılan organik faza sodyum sülfat eklenerek karıştırıldı ve kuruması sağlandı. Karışım süzülerek bir reaksiyon balonuna alındı ve rotaride düşük basınç altında çektirilerek organik çözücü uzaklaştırıldı. Balondaki elde ettiğimiz katı maddenin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR analiz sonuçlarına bakılarak bileşiğin temiz olduğu tespit edildi.

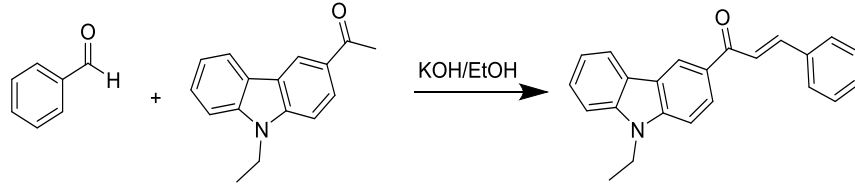
### 5.3. Yöntem B: 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on'ün Sentez Yöntemi



Şekil 5.2. 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on'ün sentez yöntemi.

2 mmol 9-Etilkarbazol bileşiği alınarak 100 ml'lik reaksiyon balonunda 30 ml DKM ile çözüldü. Üzerine 3mmol bizmit (III) klorür eklendi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda 0 °C ye soğutuldu. 5 ml soğutulmuş DKM çözeltisinde 7,5 mmol asetil klorür çözümlenerek reaksiyon balonuna damlatıldı. 15 dk daha buz banyosuda karıştırıldıktan sonra 4 saat oda sıcaklığında karışması sağlandı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 20 ml su eklendi. 5 ml konsantre HCl eklendi. (3x50ml) DKM çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik kısım ayrılarak susuz sodyumsülfat ile kurutularak evaporatörde DKM uzaklaştırıldı. Etanol ile tekrar kristallendirildi. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumlarına bakılarak bileşiğin literatür ile uyumlu spektrumlar verdiği belirlendi ve sonraki reaksiyon aşamasına geçildi.

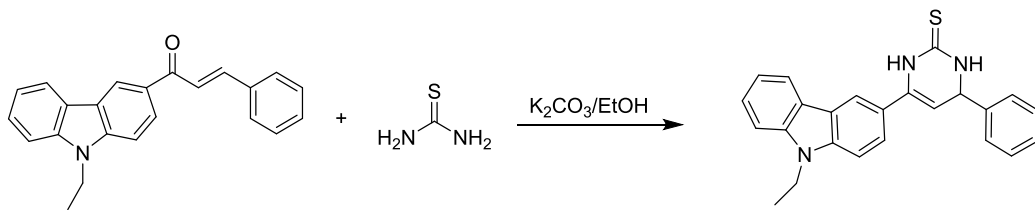
#### 5.4. Yöntem C: (E)-3-(9-Etil-9H-Karbazol-3-il)-1-Fenilprop-2-en-1-on Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemi



**Şekil 5.3.** (E)-3-(9-Etil-9H-Karbazol-3-il)-1-Fenilprop-2-en-1-on türevi bileşiklerin sentez yöntemi.

5 mmol 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on alınarak 250 ml'lik reaksiyon balonunda 50 ml etanol ile çözüldü. Üzerine 5,5 mmol benzaldehit türevi bileşikler eklendi. 1 saat karışması sağlandı. Bu süre sonunda karışım buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Karışıma 5 ml %60'lık potasyumhidroksit çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Yarım saat 0 °C'de karışması sağlandı. Sonra buz banyosu kaldırılarak reaksiyon sıcaklığının oda sıcaklığına ulaşması sağlandı. 24 saat daha bu koşullarda reaksiyonun karışması sağlandı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı 250 ml'lik bir behere alındı. İçerisine buz parçaları atılarak ürünün çökmesi sağlandı. Derişik HCl ile karışım nötralize edilerek pH 4-5 arasına getirildi. Bir süre daha karışması sağlanarak oluşan katılar süzüldü. Kuruması sağlanarak <sup>13</sup>C NMR ve <sup>1</sup>H NMR spekturumlarına bakılarak ürünün saf olduğu görüldü.

#### 5.5. Yöntem D: 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemi



**Şekil 5.4.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion türevi bileşiklerin sentez yöntemi

3 mmol (E)-3-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-1-fenilprop-2-en-1-on'ün türevi bileşikler ile 4 mmol tiyöüre 250 ml'lik reaksiyon balonunda 30 ml etanolde çözüldü. Karışıma 10 mmol potasyum karbonat ilave edildi ve reaksiyon geri soğutucu düzeneğine alındı. 24 saat 80 °C'de geri soğutucu altında karışması sağlandı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın oda sıcaklığına soğuması sağlandı. Reaksiyon ortamındaki etanol evaporatörde düşük basınç altında 50 °C' de uzaklaştırıldı. Kalan katı kısım suda

çözülerek 250 ml'lik behere alındı. İçerisine buz parçaları atıldı. Normal HCl ile nötrale yapıldı. pH 4-5 arasına ayarlandı. Oluşan katılar süzülerek kuruması sağlandı. Sentezlemiş olduğumuz bileşiğin <sup>13</sup>C NMR, <sup>1</sup>H NMR ve IR spektrometresi analizlerine bakılarak ürünün saf olduğu görüldü.

## 5.6. Sentezlenen Maddeler

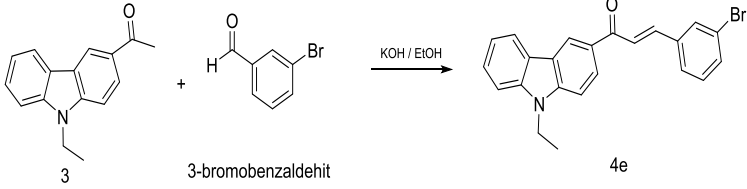
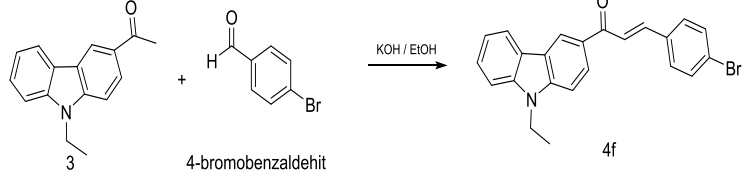
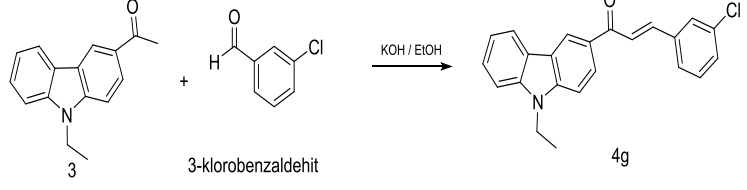
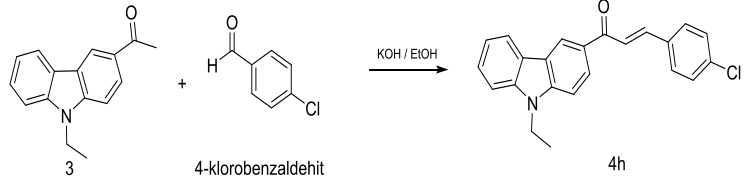
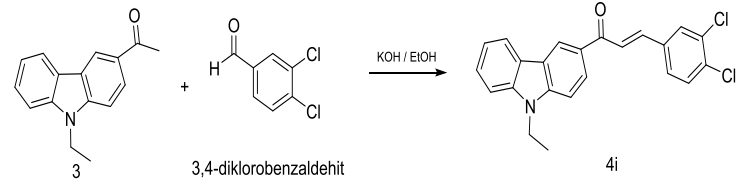
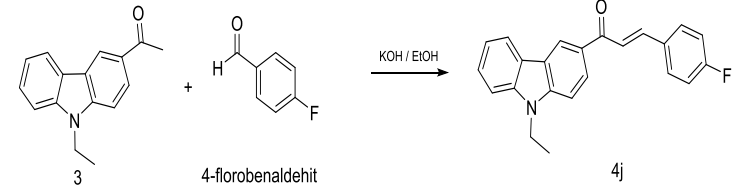
### 5.6.1. (E)-3-(9-etil-karbazol-3-il)-1-fenilprop-2-en-1-on türevi bileşiklerin sentezi

Yöntem C'ye göre sentezlenen (E)-3-(9-Etil-9H-Karbazol-3-il)-1-Fenilprop-2-en-1-on türevi bileşiklerin reaksiyonları Tablo 5.1.'de verilmiştir.

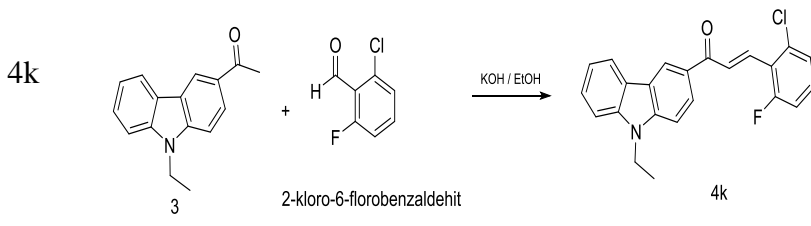
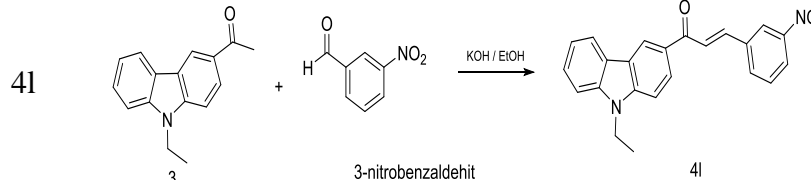
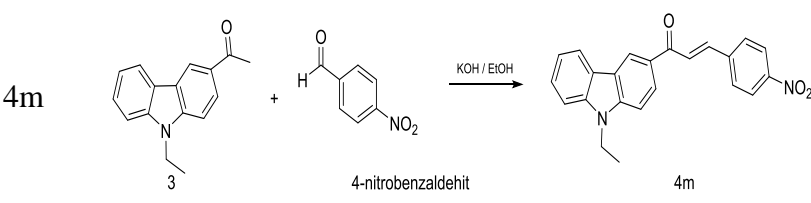
**Tablo 5.1.** (E)-3-(9-Etil-9H-Karbazol-3-il)-1-Fenilprop-2-en-1-on türevi bileşiklerin reaksiyonları

Bileşik	Reaksiyon
4a	<p>3 + 3,4-dimetoksibenzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4a</p>
4b	<p>3 + 4-metoksibenzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4b</p>
4c	<p>3 + 4-metilbenzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4c</p>
4d	<p>3 + Benzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4d</p>

**Tablo 5.1. (devamı) (E)-3-(9-Etil-9H-Karbazol-3-il)-1-Fenilprop-2-en-1-on türevi bileşiklerin reaksiyonları.**

Bileşik	Reaksiyon
4e	 <p>3 + 3-bromobenzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4e</p>
4f	 <p>3 + 4-bromobenzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4f</p>
4g	 <p>3 + 3-klorobenzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4g</p>
4h	 <p>3 + 4-klorobenzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4h</p>
4i	 <p>3 + 3,4-diklorobenzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4i</p>
4j	 <p>3 + 4-florobenzaldehit <math>\xrightarrow{\text{KOH / EtOH}}</math> 4j</p>

**Tablo 5.1. (devam) (E)-3-(9-Etil-9H-Karbazol-3-il)-1-Fenilprop-2-en-1-on türevi bileşiklerin reaksiyonları**

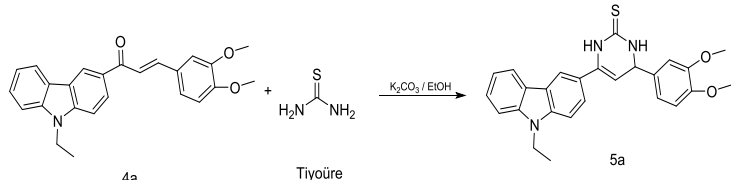
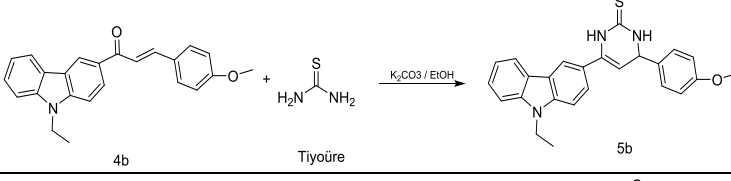
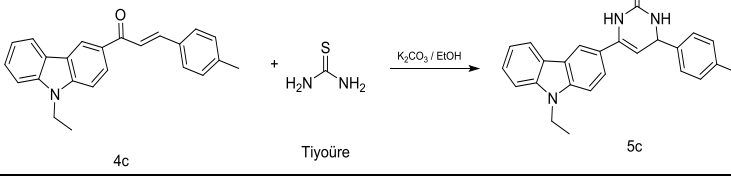
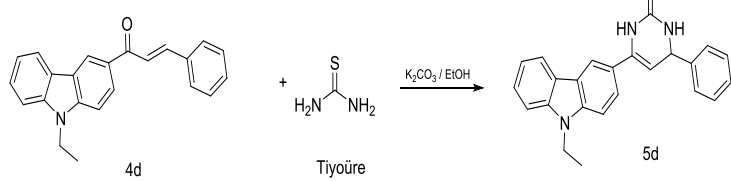
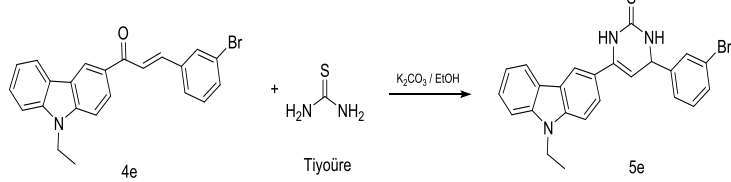
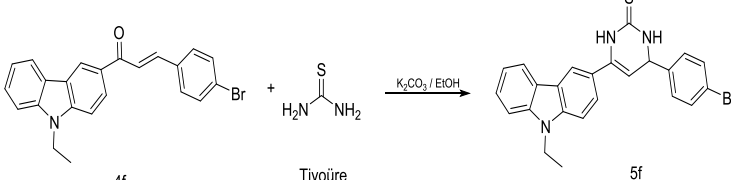
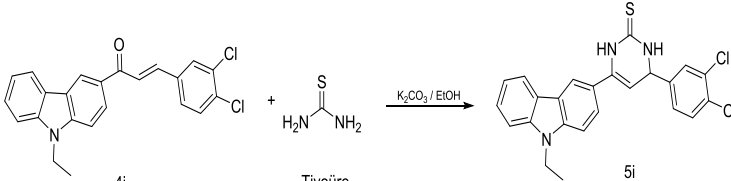
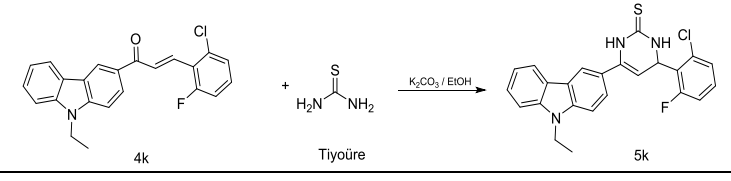
Bileşik	Reaksiyon
4k	
4l	
4m	

### 5.6.2. 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-tion türevi bileşiklerin sentezi

Yöntem D'ye göre sentezlenen 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-tion türevi bileşiklerin sentezi Tablo 5.2.'de verilmiştir.



**Tablo 5.2.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-tion türevi bileşiklerin reaksiyonları

Bileşik	Reaksiyon
5a	 <p>4a + Thiourea <math>\xrightarrow{K_2CO_3 / EtOH}</math> 5a</p>
5b	 <p>4b + Thiourea <math>\xrightarrow{K_2CO_3 / EtOH}</math> 5b</p>
5c	 <p>4c + Thiourea <math>\xrightarrow{K_2CO_3 / EtOH}</math> 5c</p>
5d	 <p>4d + Thiourea <math>\xrightarrow{K_2CO_3 / EtOH}</math> 5d</p>
5e	 <p>4e + Thiourea <math>\xrightarrow{K_2CO_3 / EtOH}</math> 5e</p>
5f	 <p>4f + Thiourea <math>\xrightarrow{K_2CO_3 / EtOH}</math> 5f</p>
5i	 <p>4i + Thiourea <math>\xrightarrow{K_2CO_3 / EtOH}</math> 5i</p>
5k	 <p>4k + Thiourea <math>\xrightarrow{K_2CO_3 / EtOH}</math> 5k</p>

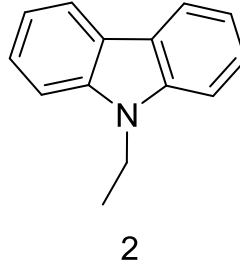


## 6. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 6.1. Deneysel Veriler

Bu tez çalışmasında, sentezlenen maddelerin NMR spektrumları  $\text{CDCl}_3$  ile alındığından  $\text{CDCl}_3$ 'e ait  $^1\text{H}$  larının pikleri 7.2-7.3 ppm arasında singlet olarak görülmektedir. Ayrıca suda bulundurduğundan 2.0-2.5 ppm arasında singlet pik görülmektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrometresinde  $\text{CDCl}_3$ 'ya ait pik 77 ppm civarında bir pik gelmektedir.

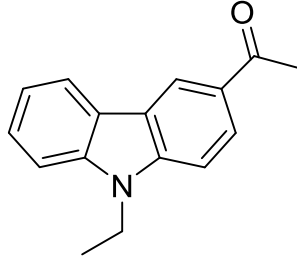
Sentezlenen bileşiklerin yapıları ve spektrum değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 6.1. 9-Etilkarbazol bileşiği.

Karbazol bileşiği THF içerisinde çözüldükten sonra üzerine KOT-Bu ve Bromo etan eklenerek oda sıcaklığında 5 saat karışmaya bırakıldı ve reaksiyon TLC ile takip edilerek gerekli saflaştırma işlemi uygulandıktan sonra sentezi gerçekleştirilen 1 nolu bileşiğin yapı analizi  $^{13}\text{C}$  NMR ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumları ile karakterize edildi (Şekil A.1. – A.2.).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 16.0, 8.6$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.8, 5.8$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.8, 5.8$  Hz, 1H), 4.40 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.47 (t,  $J = 4.6$  Hz, 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):** 140.18, 125.86, 123.18, 120.68, 119.00, 108.69, 77.73, 77.31, 76.89, 37.76, 14.07.



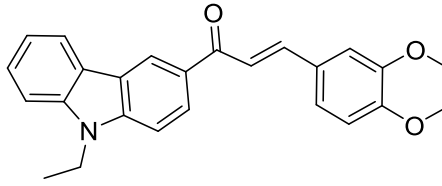
3

**Şekil 6.2.** 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on bileşiği.

9-Etilkarbazol (2) bileşiği alınarak reaksiyon balonunda 30 ml DKM ile çözüldü. Üzerine bizmit klorür eklendi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine DKM çözeltisinde çözdürülen asetil klorür damlatıldı. 15 dk daha buz banyosuda karıştırıldıktan sonra 4 saat oda sıcaklığında karışması sağlandı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra DKM çözeltisi ile work-up yapıldı. Organik kısım ayrılarak evaporatörde DKM uzaklaştırıldı. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumlarına bakılarak bileşiğin saf olduğu belirlendi (Şekil A.3. – A.4.).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.73 (s, 3H), 8.26 – 8.06 (m, 4H), 7.59 – 7.27 (m, 5H), 4.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 142.88, 140.84, 128.90, 126.69, 122.88, 122.14, 120.91, 109.25, 108.26, 77.80, 77.38, 76.96, 38.03, 26.94, 14.08.

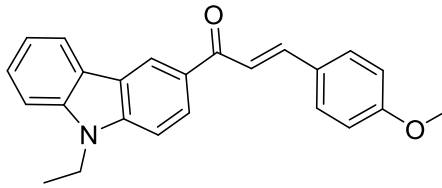
1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (3) alınarak reaksiyon balonunda etanol ile çözüldü. Üzerine sırası ile benzaldehit türevi maddeler eklendi. 1 saat karışması sağlandı. Daha sonra karışım buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Karışıma potasyumhidroksit çözeltisi damlatıldı. Sonrasında 24 saat oda sıcaklığında reaksiyonun karışması sağlandı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı behere alındı. İçerisine buz parçaları atılarak ürünün çökmesi sağlandı. Derişik HCl ile karışım nötralize edilerek pH 4-5 arasına getirildi ve oluşan katılar süzüldü. Kuruması sağlanarak her bir madde için <sup>13</sup>C NMR ve <sup>1</sup>H NMR spektrumlarına bakılarak ürünün karakterize edildi (Şekil A.5. – A.28.).



4a

**Şekil 6.3.** (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiği.

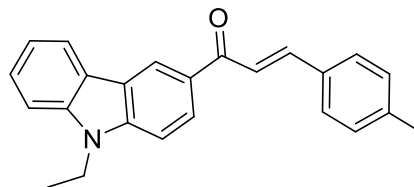
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.83 (s, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 5H), 7.85 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.35 – 7.25 (m, 4H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.38 (dd, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H). **<sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 189.57, 151.28, 149.33, 143.36 (d, *J* = 91.0 Hz), 140.77, 129.84, 128.42, 126.92, 126.63, 123.29 (d, *J* = 23.2 Hz), 122.16, 120.25 (d, *J* = 16.9 Hz), 120.97, 111.25, 110.40, 108.83 (d, *J* = 62.9 Hz), 56.19, 37.93, 14.07



4b

**Şekil 6.4.** (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-metoksifenil) prop-2-en-1-on bileşiği.

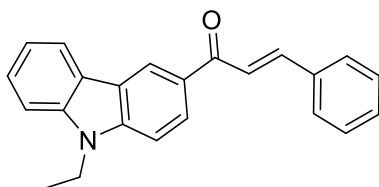
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.84 (s, 1H), 8.30 – 8.15 (m, 3H), 7.87 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 4H) 7.48 (dd, *J* = 18.6, 7.9 Hz, 4H), 7.30 (dd, *J* = 15.6, 8.3 Hz, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 5H), 4.50 – 4.32 (m, 4H), 3.87 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 189.68, 161.63, 143.64, 142.81, 140.84, 130.38, 129.94, 128.23, 126.94, 126.65, 123.51, 123.01, 122.19, 121.00, 120.22, 114.59, 109.25, 108.45, 55.65, 38.03, 14.11.



4c

**Şekil 6.5.** (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(p-tolil) prop-2-en-1-on bileşiği.

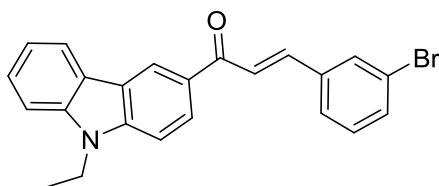
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.86 (s, 1H), 8.32 – 8.14 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.49 (dd, *J* = 19.4, 7.9 Hz, 3H), 7.40 – 7.21 (m, 3H), 4.40 (q, *J* = 7.4, 6.9 Hz, 5H), 2.42 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 189.70, 143.87, 142.85, 140.84, 132.77, 129.93, 128.69, 126.98, 126.68, 123.03, 122.26, 14.11.



4d

**Şekil 6.6.** (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiği.

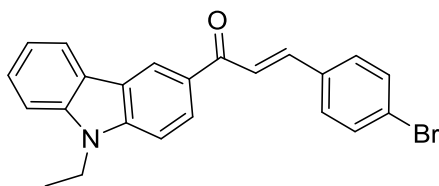
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (q, *J* = 7.9 Hz, 3H), 4.61 – 4.22 (m, 2H), 1.47 (t, *J* = 0.2 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 189.74, 143.85, 130.47, 129.76, 129.18, 128.65, 127.04, 126.73, 123.09, 123.52, 122.69, 122.35, 121.04, 109.28, 77.73, 77.31, 76.89, 38.10.



4e

**Şekil 6.7.** (E)-3-(3-bromofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği.

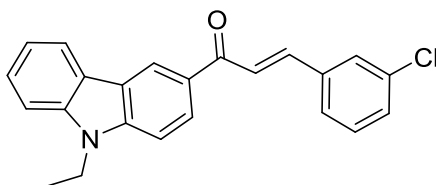
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.84 (s, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 20.9, 6.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **<sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 189.05, 142.99, 141.88, 140.84, 137.64, 133.12, 130.92, 130.66, 127.02, 126.77, 123.71, 123.45, 123.07, 123.27, 122.40, 121.06, 120.31, 109.30, 108.57, 38.07, 14.13.



4f

**Şekil 6.8.** (E)-3-(4-bromofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği.

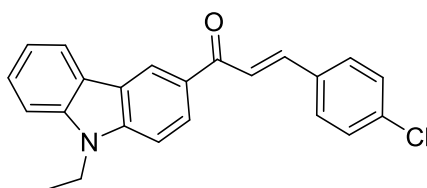
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.75 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (q, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.46 (p, *J* = 8.6, 7.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 4.24 (p, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 189.05, 142.89, 142.16, 140.79, 134.36, 132.26, 129.99, 129.40, 126.96, 126.75, 123.42, 123.01, 122.88, 121.01, 122.30, 109.30, 108.52, 37.98, 14.13.



4g

**Şekil 6.9.** (E)-3-(3-klorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği.

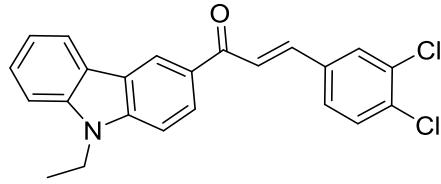
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.84 (s, 1H), 8.32 – 8.11 (m, 2H), 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.34 (m, 4H), 4.40 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 189.00, 142.96, 141.92, 140.83, 137.35, 135.06, 130.39, 130.21, 129.34, 128.04, 127.03, 126.77, 123.64, 123.44, 122.37, 121.05, 120.30, 109.32, 108.56, 38.01, 14.12.



4h

**Şekil 6.10.** (E)-3-(4-klorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği.

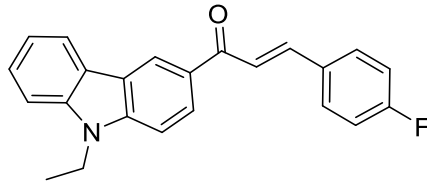
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.33 – 8.14 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 16.4, 6.3 Hz, 2H), 8.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.32 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.4, 6.5 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 189.07, 142.89, 142.10, 140.80, 133.96, 129.78, 129.43, 129.32, 126.96, 126.74, 123.01, 122.82, 122.28, 120.26, 121.01, 109.29, 108.51, 37.98, 14.10.



4i

**Şekil 6.11.** (E)-3-(3,4-diklorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiği.

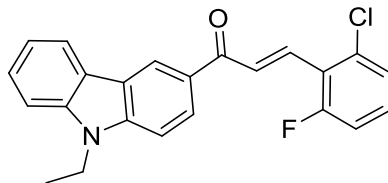
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.83 (s, 1H) 8.32 – 8.14 (m, 2H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 15.9, 8.3, 7.9 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 17.1, 9.7 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 188.82, 143.03, 140.85, 133.34, 131.05, 129.85, 129.24, 127.75, 127.00, 126.81, 123.93, 123.08, 122.39, 121.04, 120.35, 109.32, 108.60, 38.10, 14.12.



4j

**Şekil 6.12.** (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-fluorofenil) prop-2-en-1-on bileşiği.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.26 – 8.14 (m, 2H), 7.84 (dd, *J* = 16.0, 2.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 13.4, 3.9 Hz, 3H), 7.56 – 7.37 (m, 4H), 7.37 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.36 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 189.23, 142.87, 142.35, 140.81, 131.76, 130.56, 130.44, 129.53, 126.94, 126.72, 123.44, 122.26, 122.16, 121.00, 120.24, 116.37, 116.08, 109.29, 108.50, 37.98, 14.09.



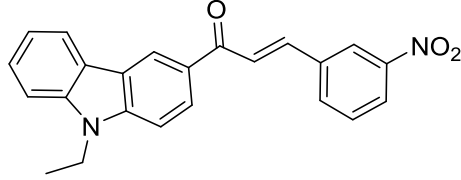
4k

**Şekil 6.13.** (E)-3-(2-kloro-6-fluorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on bileşiği.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.79 (s, 1H), 8.30 – 8.12 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H),



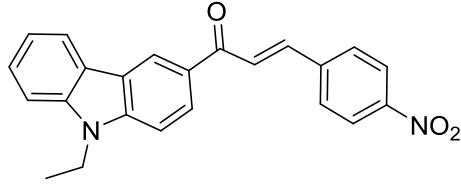
7.34 – 7.19 (m, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 1H), 4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 189.53, 143.00, 140.83, 136.72, 133.45, 130.77, 129.40, 129.31, 127.09, 126.75, 126.31, 123.44, 123.07, 122.68, 122.47, 120.97, 120.28, 115.28, 114.97, 109.29, 108.54, 38.04, 14.11.



4l

Şekil 6.14. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-on bileşiği.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.26 (q,  $J = 11.9$  Hz, 4H), 8.00 – 7.82 (m, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.31 (dd,  $J = 17.6$ , 10.1 Hz, 2H), 4.40 (q, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.7$ , 6.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 188.59, 140.85, 140.60, 134.56, 130.13, 127.04, 125.00, 123.40, 123.12, 122.46, 121.07, 120.40, 109.33, 108.65, 38.09, 14.12.



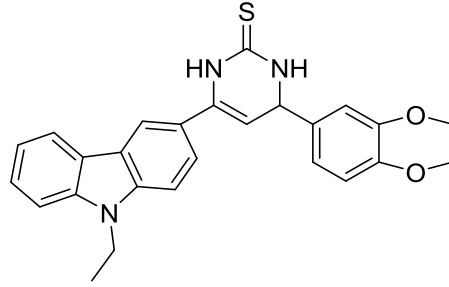
4m

Şekil 6.15. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-on bileşiği.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8.83 (s, 1H), 8.32 – 8.14 (m, 4H), 7.93 – 7.76 (m, 4H), 7.50 (dd,  $J = 19.3$ , 7.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 2H), 4.41 (q,  $J = 7.4$ , 6.9 Hz, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 189.58, 141.84, 140.60, 135.57, 130.13, 127.05, 125.03, 123.30, 123.12, 121.47, 121.07, 120.60, 109.34, 107.68, 39.08, 13.17.

(E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on türevi bileşikler ile tiyoüre reaksiyon balonunda etanolde çözüldü. Karışıma potasyum karbonat ilave edildi ve 24 saat  $80^\circ\text{C}$ 'de geri soğutucu altında karışması sağlandı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın oda sıcaklığına soğuması sağlandı. Reaksiyon ortamındaki etanol evaporatörde düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalan katı kısım suda çözülerek 250 ml'lik behere alındı. İçerisine buz parçaları atıldı. Normal HCl ile nötrale yapıldı. Oluşan katılar süzülerek kuruması sağlandı. Sentezlemiş olduğumuz bileşiğin  $^{13}\text{C}$

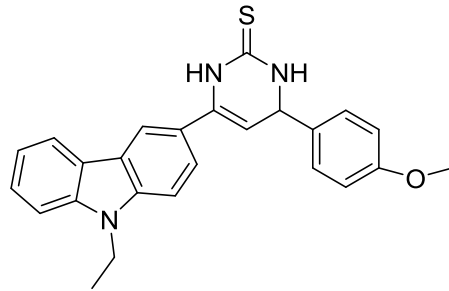
NMR, <sup>1</sup>H NMR ve FT-IR spektrumlarına bakılarak ürünün karakterizasyonu yapıldı (A.29. – A.52.).



5a

**Şekil 6.16.** 4-(3,4-dimetoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

Verim: % 73, Erime noktası: 182 °C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.27 – 8.05 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.9 Hz, 3H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 11.5 Hz, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.02 – 3.78 (m, 6H), 1.42 (t, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 175.40, 164.39, 161.03, 140.60, 140.55, 135.85, 134.08, 130.33, 127.22, 126.52, 126.25, 124.24, 122.83, 119.65, 117.51, 115.80, 115.49, 109.04, 95.90, 50.80, 37.91, 14.12. FT-IR (max. / cm<sup>-1</sup>): 3405, 3185 (N-H), 3075 (Ar, C-H), 2975,9 (C-H), 1550 (Ar, C=C). Bileşiğin; FTIR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla A.29, A.30 ve A.31’de verilmiştir.

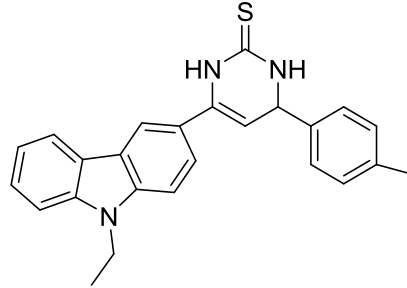


5b

**Şekil 6.17.** 4-(4-metoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

Verim: % 63, Erime noktası: 171 °C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.19 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 5H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 – 6.89 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 8.1, 7.4 Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 3H), 1.43 (t, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 174.87, 159.89, 140.61, 140.52, 135.25, 134.77,

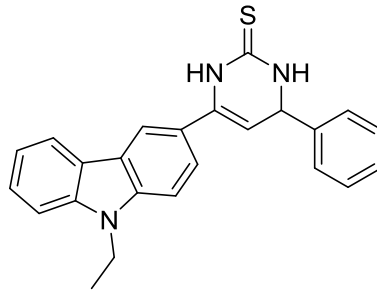
128.61, 126.54, 124.28, 122.80, 120.89, 120.20, 119.66, 117.56, 114.60, 109.04, 99.82, 56.91, 55.61, 38.07, 14.09. **FT-IR (max/cm-1):** 3388 ve 3191,3 (N-H), 2974,97 (Ar, C-H), 2838,05 (C-H), 1672,38 (C=S). Bileşiğin; FTIR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla A.32, A.33 ve A.34’de verilmiştir.



5c

**Şekil 6.18.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-(p-tolil)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

Verim: % 61, Erime noktası: 165 °C, **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.44 (q, *J* = 7.2, 6.5 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 175.11, 140.61, 140.14, 129.99, 127.21, 123.31, 122.84, 119.69, 109.04, 37.97, 14.15. **FT-IR (max/cm<sup>-1</sup>):** 3375,5 ve 3185 (N-H.), 3057(Ar, C-H), 2975,28 (C-H)), 2885,3 (C-H), 1595,44 (C=C, Ar). Bileşiğin; FTIR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla A.35, A.36, ve A.37’de verilmiştir.

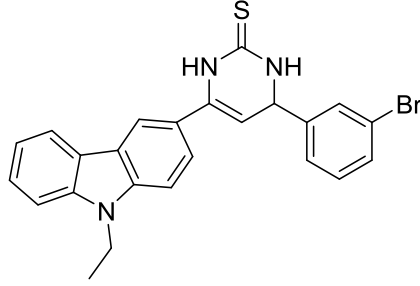


5d

**Şekil 6.19.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

Verim: % 67, Erime noktası: 175 °C, **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 – 7.32 (m, 8H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 1.43 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 166.88, 165.89, 163.66, 141.79, 140.74, 138.03, 130.70, 129.05, 128.82, 128.21, 127.49, 126.42, 125.29, 123.51, 123.42, 120.04, 119.77, 109.11, 108.83, 104.01, 77.90, 77.48, 77.06, 37.98,

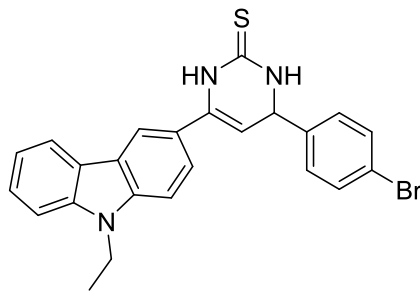
14.14. **FT-IR (max/cm<sup>-1</sup>):** 3260 ve 3157 (N-H), 3060,2 (Ar, C-H), 2972,69 (C-H), 1597,68 (Ar, C=C). Bileşiğin; FTIR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla A.38, A.39, ve A.40'de verilmiştir.



5e

**Şekil 6.20.** 4-(3-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

Verim: % 64, Erime noktası: 169 °C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.24 – 8.14 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 3H), 7.47 – 7.35 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 166.88, 165.89, 163.66, 141.79, 140.74, 138.03, 130.70, 129.05, 128.82, 128.21, 127.49, 126.42, 125.29, 123.51, 123.42, 120.04, 119.77, 109.11, 108.83, 104.01, 77.90, 77.48, 77.06, 37.98, 14.14. **FT-IR (max/cm<sup>-1</sup>):** 3244,4 ve 3157 (N-H), 3175,8 (Ar, C-H), 2975,28 (C-H), 1595,44 (Ar, C=C). Bileşiğin; FTIR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla A.41, A.42, ve A.43'de verilmiştir.

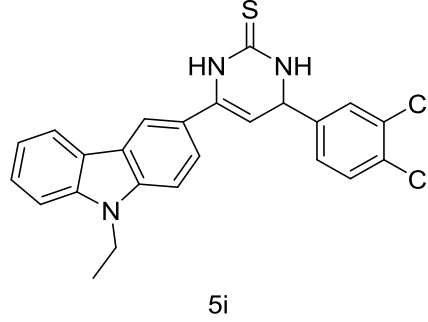


5f

**Şekil 6.21.** 4-(4-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

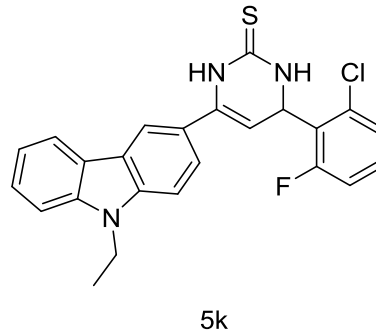
Verim: % 61, Erime noktası: 159 °C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.29 – 8.07 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 7H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 175.27, 141.95, 140.64, 135.20, 132.48, 128.92, 126.68, 123.35, 123.22, 122.75,

120.95, 119.75, 117.64, 109.11, 99.01, 56.89, 37.97, 14.10. **FT-IR (max/cm<sup>-1</sup>):** 3391,2 ve 3188,2 (N-H), 3054 (Ar, C-H), 2974,88 (C-H), 1595,69 (Ar, C=C). Bileşiğin; FTIR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla A.44, A.45, ve A.46'de verilmiştir.



**Şekil 6.22.** 4-(3,4-diklorofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

Verim: % 59, Erime noktası: 175 °C, **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 7H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.42 (t, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 175.14, 143.12, 140.64, 135.55, 133.41, 132.62, 131.31, 129.17, 126.57, 123.77, 123.30, 120.95, 119,78, 117.68, 109.12, 98.46, 56.23, 37.94, 14.11. **FT-IR (max/cm<sup>-1</sup>):** 3403,6 ve 3188,2 (N-H), 2975,34 (C-H), 1592,79 (Ar, C=C). Bileşiğin; FTIR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla A.47, A.48, ve A.49'de verilmiştir.

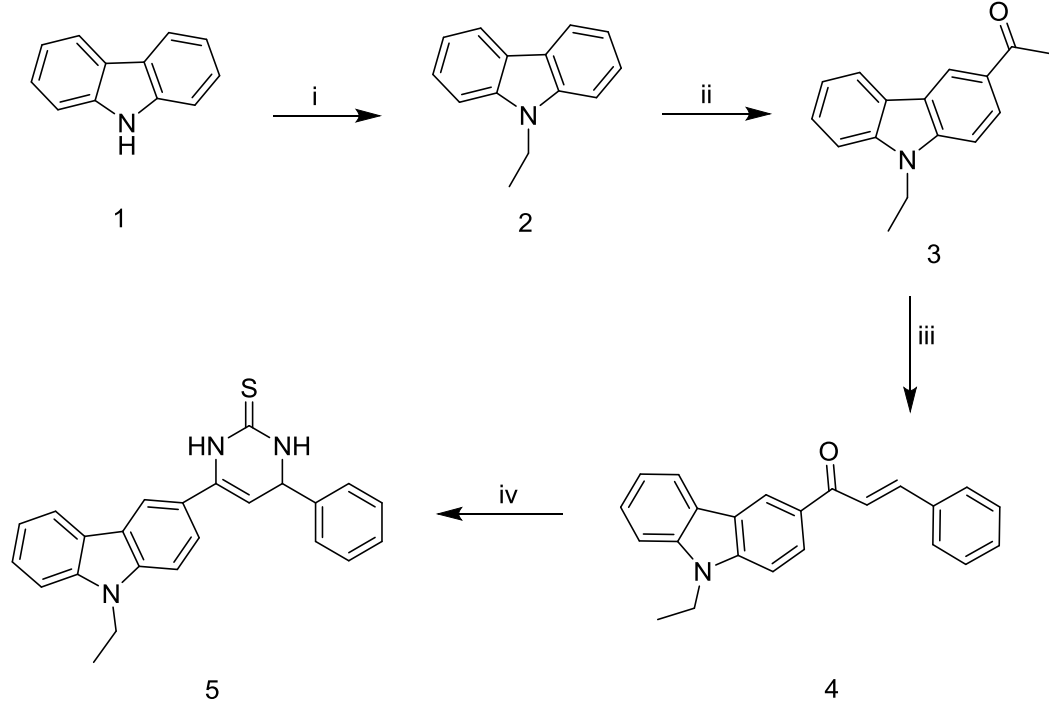


**Şekil 6.23.** 4-(2-kloro-6-florofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

Verim: % 53, Erime noktası: 185 °C, **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.28 – 8.07 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.40 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 175.26, 149.73, 149.44, 140.65, 135.37, 134.89, 126.66, 124.23, 123.38, 123.18, 122.75, 120.87, 119.75, 117.55,

111.41, 110.13, 109.14, 99.64, 57.49, 56.27, 37.99, 14.09. **FT-IR (max/cm<sup>-1</sup>):** 3188,2 (N-H), 3063,4 (Ar, C-H), 2969,60 ve 2835,40 (C-H), 1592,27 (Ar, C=C). Bileşğin; FTIR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla A.50, A.51, ve A.52’da verilmiştir.

## 7. SONUÇ VE TARTIŞMA



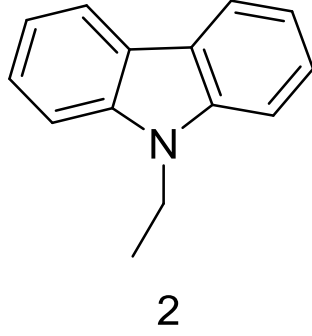
(i)  $C_2H_5Br$ , KOT-Bu, THF (ii)  $BiCl_3$ ,  $CH_3COCl$ , DKM (iii) ALDEHİT, KOH, ETOH, (iv) TIYOÜRE,  $K_2CO_3$ , ETOH

Şekil 7.1. Hedeflenen molekülün sentez şeması.

Bu çalışmada karbazol ile başlayarak dört aşamada hazırlanan dihidropirimidintiyon türevleri, karbazolün asetilasyonu ile başlar ve şalkon oluşturma, tiyoüre ilavesi ve döngüsel anhidritlerle reaksiyonun tamamlanmasıyla sona erer. İlk olarak karbazol  $C_2H_5Br$  ve KOT-Bu ilave edilmesiyle THF içerisinde reaksiyona sokulur ve sonrasında gerekli olan saflaştırma işlemleri yapılarak 2 numaralı molekül %90 verimle elde edilmiştir. Oluşan molekül  $BiCl_3$ ,  $CH_3COCl$  ve DKM ile reaksiyona bırakılarak ve reaksiyon bitiminde süzülüp ekstraksiyon işlemi yapılarak %94 verimle 3 numaralı bileşik sentezlenmiştir. Sonrasında sentezlenmiş olan 3 numaralı moleküle benzaldehit ve benzaldehit türevleri, KOH, etanol varlığında reaksiyona sokulup reaksiyon bitiminde gerekli saflaştırma işlemi yapıldıktan sonra 4 numaralı bileşikler olan şalkon türevleri elde edilmiştir. Sentezlenmiş olan 4 numaralı molekülere potasyumkarbonat ve tiyoüre ilave edilerek etanol içerisinde 80 derece ısıtılarak tepkime gerçekleştirildikten sonra uygun saflaştırma işlemleri yapılarak hedef bileşikler

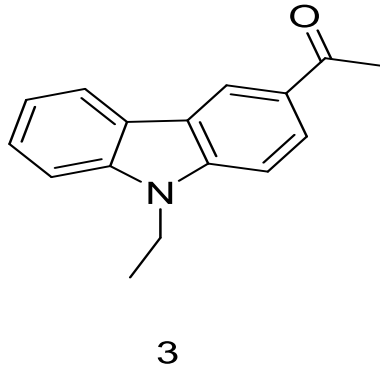
olan 5 numaralı bileşikler elde edilmiştir. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemleri Şekil 7.1.' de gösterilmiştir.

Elde edilen tüm ara ve son ürünün  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve FT-IR değerleri değerlendirmeleri sonuç bölümünde verilirken  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve FT-IR spektrumları ekler bölümünde verilmiştir.



Şekil 7.2. 9-Etilkarbazol bileşiği.

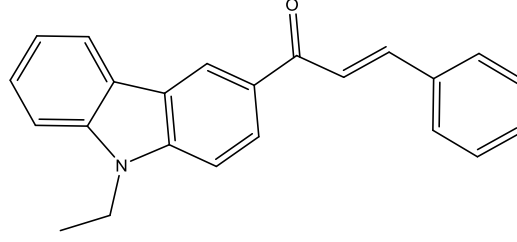
2 numaralı molekülün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde 4 -4,5 ppm civarlarında azota bağlı ilk metil protonun ( $-\text{CH}_2-$ ) pikleri, etil grubunun karbazol azotuna bağlandığının kanıtıdır. Yapının diğer karakteristik protonları 8-8.5 ppm arasındaki C4-C5'e bağlı rezonans sinyalleridir. Aromatik protonlar ise yaklaşık olarak 7.5 ppm'deki rezonans frekanslarıdır. Bunlara ek olarak 1-2 ppm'deki rezonans pikleri de molekülü doğrulamaktadır. 2 numaralı molekülün  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde 14 karbon atomu bulunmaktadır.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 100-140 ppm civarında gelen pikler aromatik yapının varlığını göstermektedir ve 37 ppm'deki pikin ise  $-\text{N-CH}_2-$  karbona ait olduğu görülmektedir. Proton ve karbon spektrumları incelendiğinde 2 numaralı molekülün sentezlendiği ile kanıtlanmaktadır.



Şekil 7.3. 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on bileşiği.



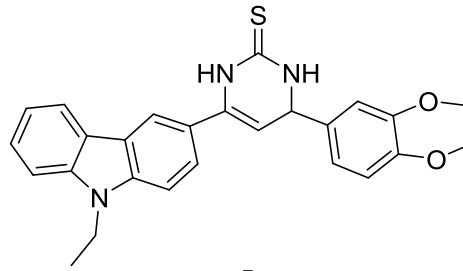
3 numaralı organik maddenin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunu incelendiğinde halkaya bağlanan asetile ait 8.5-9 ppm'deki protonunun varlığı yapıyı desteklemektedir. Diğer bir karakteristik pik ise C4'e ait 8 – 8.5 ppm'deki protonun rezonans frekansıdır. Yine molekülün karakterizasyonu ile ilgili C5 ve C2'ye bağlı protonların 7-8 ppm'deki rezonans sinyalleri de yapıyı doğrulamaktadır. Ayrıca,  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumundaki 197 ppm'de görülen spesifik pik karbonil grubuna ait olduğu etilkarbazol bileşiğinin asetillendiğini göstermektedir.



4

**Şekil 7.4.** (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiği.

4 numaralı organik maddenin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde; 3 nolu molekülde 2.5 ppm civarlarındaki asetil protonuna ait pikin kaybolması ve 8-8.5 ppm civarında yeni piklerin görülmesi, yeni bir aromatik halkanın oluştuğu yapıyı göstermektedir.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu incelendiğinde 200 ppm civarındaki karbonil grubunun 185 ppm civarında görülmesi, metil karbonlarının hem sayılarındaki hem de kimyasal kaymalarındaki değişimler yapının oluştuğunu kanıtlamaktadır.

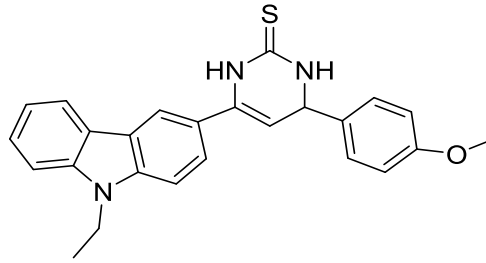


5a

**Şekil 7.5.** 4-(3,4-dimetoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion bileşiği.

$^1\text{H}$  NMR'ı incelendiğinde, **5a** nolu molekül için 3.5 – 4.0 ppm arasında görülen pikler bileşikte metoksi gruplarının olduğunu göstermektedir. Ayrıca 5.0 – 5.5 ppm civarındaki 2 adet singlet pikler ise kiral karbona ve dihidropirimidintiyon halkasındaki çift bağa ait olan protonları göstermektedir. 7.96 ve 7.20 ppm'deki singlet

pikler dihidropirimidintiyon halkasındaki azot atomuna bağı protonların karakteristik özelliğidir.  $^{13}\text{C}$  NMR'ı incelendiğinde ise, dihidropirimidintiyon halkasındaki kiral karbona ait pikin 50 ppm, karbazol azotuna bağı olan karbon atomuna ait pikin 37 civarında geldiğı ve 180 ppm civarındaki pikin ise dihidropirimidintiyon halkasındaki tiyoüre karbon atomuna ait olduğı gözlemlenmiştir. Ayrıca 160 ppm civarında gelen piklerin ise metoksi grubunun bağı olduğı benzen molekülüne ait piklerdir. IR spekturumunun analizinde ise 3405 ve 3195  $\text{cm}^{-1}$ 'de gelen piklerin N-H bağıının spesifik gerilme pikleridir. 3072  $\text{cm}^{-1}$ 'de gelen pikin çift bağı C-H gerilmeleri ve 2975  $\text{cm}^{-1}$  civarında gelen pikler ise alifatik C-H bağılarını göstermektedir. 1550-1600  $\text{cm}^{-1}$  civarındaki pikler ise C=C gerilme piklerini belirtmektedir. Bu veriler maddenin sentezinin gerşekleştiğini belirlemektedir.

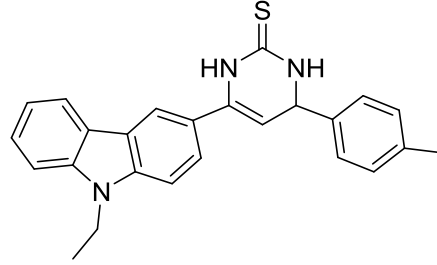


5b

**Şekil 7.6.** 4-(4-metoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşigi.

$^1\text{H}$  NMR'ı incelendiğinde, **5b** nolu molekül için 3.5 – 4.0 ppm arasında görülen piklerin azalması ve integral değerine baktığımızda metoksi molekülünün yapısındaki 3 protonu göstermektedir. Bu da yapıda 1 adet metoksi grubunun varlığını kanıtlamaktadır. Ayrıca 5.0 – 5.5 ppm civarındaki 2 adet singlet pikler ise kiral karbona ve dihidropirimidintiyon halkasındaki çift bağı ait olan protonları göstermektedir. 7.85 ve 7.27 ppm'deki singlet pikler dihidropirimidintiyon halkasındaki azot atomuna bağı protonların karakteristik özelliğidir.  $^{13}\text{C}$  NMR'ı incelendiğinde ise, dihidropirimidintiyon halkasındaki kiral karbona ait pikin 50 ppm, karbazol azotuna bağı olan karbon atomuna ait pikin 37 civarında geldiğı ve 180 ppm civarındaki pikin ise dihidropirimidintiyon halkasındaki tiyoüre karbon atomuna ait olduğı gözlemlenmiştir. Ayrıca 160 ppm civarında gelen piklerin ise bir tanete düşmesi benzene bağı metoksi grubunun bir taneye düştüğünün kanıtıdır. IR spekturumunun analizinde ise 3375,5 ve 3195,04  $\text{cm}^{-1}$ 'de gelen piklerin N-H bağıının pikleridir. 2975,9 ve 2885,3  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik yapıdaki C-H bağılarını

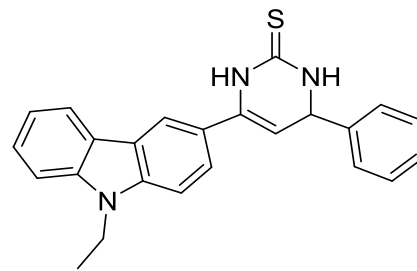
göstermektedir.  $1595,44\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen pik ise aromatik yapının C=C bağının pikidir. Bu spekturumların verilerine bakarak maddeyi saf bir şekilde sentezleyebildiğimizi söyleriz.



5c

**Şekil 7.7.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-(p-tolil)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

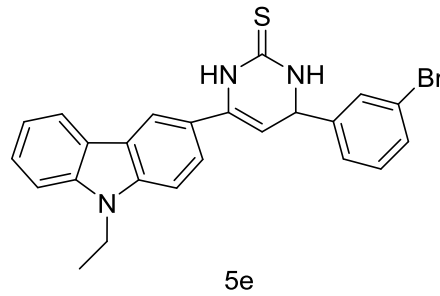
$^1\text{H}$  NMR'ı incelendiğinde, **5c** nolu molekül için 3.5 – 4.0 ppm arasında görülen piklerin kaybolması ve 2.5 ppm civarında yeni bir pikin çıkması benzen halkasına bağlı olan metil grubunu göstermektedir. Ayrıca 5.0 – 5.5 ppm civarındaki 2 adet singlet pikler ise kiral karbona ve dihidropirimidintiyon halkasındaki çift bağa ait olan protonları göstermektedir. 7.86 ve 7.25 ppm'deki singlet pikler dihidropirimidintiyon halkasındaki azot atomuna bağlı protonların karakteristik özelliğidir.  $^{13}\text{C}$  NMR'ı incelendiğinde ise, dihidropirimidintiyon halkasındaki kiral karbona ait pikin 50 ppm, karbazol azotuna bağlı olan karbon atomuna ait pikin 37 civarında geldiği ve 180 ppm civarındaki pikin ise dihidropirimidintiyon halkasındaki tiyoüre karbon atomuna ait olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca 160 ppm civarında gelen piklerin kaybolması benzene bağlı metoksi grubunun olmadığını ve 10 ppm civarında yeni bir pikin çıkması benzen halkasına bağlı olan karbon atomunu göstermektedir. IR spekturumunun analizinde ise  $3260$  ve  $3157\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen bantlar N-H bağlarını gösterirken diğer bantlar ise yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır. Bu veriler hedeflenen molekülün sentezlenebildiğini göstermektedir.



5d

**Şekil 7.8.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

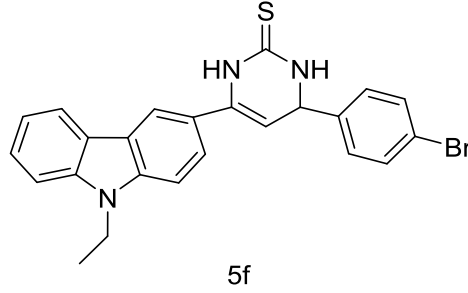
$^1\text{H}$  NMR'ı incelendiğinde, **5d** nolu molekül için 2.5 ppm civarındaki pikin kaybolması benzen halkasına bağlı olan metil grubunu olmadığını göstermektedir. Ayrıca 5.0 – 5.5 ppm civarındaki 2 adet singlet pikler ise kiral karbona ve dihidropirimidintiyon halkasındaki çift bağa ait olan protonları göstermektedir. 7.86 ve 7.27 ppm'deki singlet pikler dihidropirimidintiyon halkasındaki azot atomuna bağlı protonların karakteristik özelliğidir. Bununla beraber diğer çift bağ protonları ve aromatik diğer pikler 3.00 - 8.00 ppm arasında rezonans olarak yapıyı göstermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR'ı incelendiğinde ise, dihidropirimidintiyon halkasındaki kiral karbona ait pikin 50 ppm, karbazol azotuna bağlı olan karbon atomuna ait pikin 37 civarında geldiği ve 180 ppm civarındaki pikin ise dihidropirimidintiyon halkasındaki tiyoüre karbon atomuna ait olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca 10 ppm civarında gelen pik kaybolması benzene bağlı metil grubunun olmadığını göstermektedir. IR spekturumunun analizinde ise 3244,4 ve 3157  $\text{cm}^{-1}$ 'de gelen bantlar N-H bağlarını gösterirken diğer bantlar ise yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır. Bu veriler hedeflenen molekülün sentezlenebildiğini göstermektedir.



**Şekil 7.9.** 4-(3-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

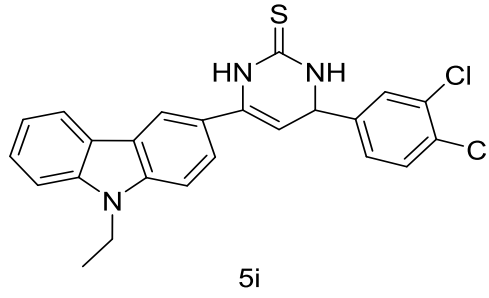
$^1\text{H}$  NMR'ı incelendiğinde, **5e** nolu molekül için 2.5 ppm civarındaki pikin kaybolması benzen halkasına bağlı olan metil grubunu olmadığını göstermektedir. Ayrıca 5.0 – 5.5 ppm civarındaki 2 adet singlet pikler ise kiral karbona ve dihidropirimidintiyon halkasındaki çift bağa ait olan protonları göstermektedir. 7.99 ve 7.25 ppm'deki singlet pikler dihidropirimidintiyon halkasındaki azot atomuna bağlı protonların karakteristik özelliğidir. Bununla beraber diğer çift bağ protonları ve aromatik diğer pikler 3.00 - 8.00 ppm arasında rezonans olarak yapıyı göstermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR'ı incelendiğinde ise, dihidropirimidintiyon halkasındaki kiral karbona ait pikin 50 ppm, karbazol azotuna bağlı olan karbon atomuna ait pikin 37 civarında geldiği ve 180 ppm civarındaki pikin ise dihidropirimidintiyon halkasındaki tiyoüre karbon atomuna ait

olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca 10 ppm civarında gelen pikin olmaması benzene bağlı metil grubunun olmadığını göstermektedir. IR spekturumunun analizinde ise 3244,4 ve 3157 cm<sup>-1</sup>'de gelen bantlar N-H bağlarını gösterirken diğer bantlar ise yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır. Bu veriler hedeflenen molekülün sentezlenebildiğini göstermektedir.



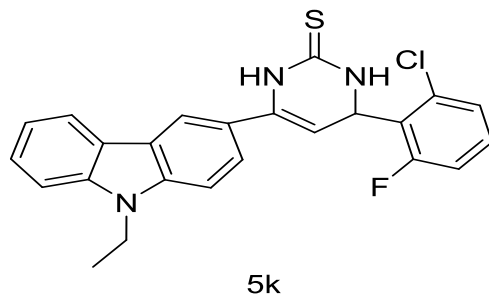
**Şekil 7.10.** 4-(4-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

<sup>1</sup>H NMR'ı incelendiğinde, **5f** nolu molekül için ayrıca 5.0 – 5.5 ppm civarındaki 2 adet singlet pikler ise kiral karbona ve dihidropirimidintiyon halkasındaki çift bağa ait olan protonları göstermektedir. 7.99 ve 7.33 ppm'deki singlet pikler dihidropirimidintiyon halkasındaki azot atomuna bağlı protonların karakteristik özelliğidir. Bununla beraber diğer çift bağ protonları ve aromatik diğer pikler 3.00 - 8.00 ppm arasında rezonans olarak yapıyı göstermektedir. <sup>13</sup>C NMR'ı incelendiğinde ise, dihidropirimidintiyon halkasındaki kiral karbona ait pikin 50 ppm, karbazol azotuna bağlı olan karbon atomuna ait pikin 37 civarında geldiği ve 180 ppm civarındaki pikin ise dihidropirimidintiyon halkasındaki tiyöüre karbon atomuna ait olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca 10 ppm civarında pik olmaması benzene bağlı metil grubunun olmadığını göstermektedir. IR spekturumunun analizinde ise 3391,2 ve 3188,2, 3054, 2974,88, 1595,69 cm<sup>-1</sup>'de gelen pikler sırası ile N-H, N-H, aromatik C-H, alifatik C-H ve aromatik C=C bağlarını kanıtladığından hedeflenen molakülün saf bir şekilde sentezlendiğini kanıtlamamış oluruz.



**Şekil 7.11.** 4-(3,4-diklorofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

$^1\text{H}$  NMR'ı incelendiğinde, **5i** nolu molekül için ayrıca 5.0 – 5.5 ppm civarındaki 2 adet singlet pikler ise kiral karbona ve dihidropirimidintiyon halkasındaki çift bağa ait olan protonları göstermektedir. 7.98 ve 7.27 ppm'deki singlet pikler dihidropirimidintiyon halkasındaki azot atomuna bağlı protonların karakteristik özelliğidir. Bununla beraber diğer çift bağ protonları ve aromatik diğer pikler 3.00 - 8.00 ppm arasında rezonans olarak yapıyı göstermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR'ı incelendiğinde ise, dihidropirimidintiyon halkasındaki kiral karbona ait pikin 50 ppm, karbazol azotuna bağlı olan karbon atomuna ait pikin 37 civarında geldiği ve 180 ppm civarındaki pikin ise dihidropirimidintiyon halkasındaki tiyoüre karbon atomuna ait olduğu gözlemlenmiştir. IR spekturumunun analizinde ise 3403,6 ve 3188,2  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler yapıdaki N-H bağlarını gösterirken 2975,34 ve 1592,79  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler sırası ile yapıdaki alifatik C-H bağını ve aromatik C=C bağlarını göstermektedir. Bu veriler hedeflediğimiz maddeyi sentezleyebildiğimizi kanıtlamaktadır.



**Şekil 7.12.** 4-(2-kloro-6-florofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2-tion bileşiği.

$^1\text{H}$  NMR'ı incelendiğinde, **5k** nolu molekül için ayrıca 5.0 – 5.5 ppm civarındaki 2 adet singlet pikler ise kiral karbona ve dihidropirimidintiyon halkasındaki çift bağa ait olan protonları göstermektedir. 7.91 ve 7.28 ppm'deki singlet pikler dihidropirimidintiyon halkasındaki azot atomuna bağlı protonların karakteristik

özelliğidir. Bununla beraber diğer çift bağ protonları ve aromatik diğer pikler 3.00 - 8.00 ppm arasında rezonans olarak yapıyı göstermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR'ı incelendiğinde ise, dihidropirimidintiyon halkasındaki kiral karbona ait pikin 50 ppm, karbazol azotuna bağlı olan karbon atomuna ait pikin 37 civarında geldiği ve 180 ppm civarındaki pikin ise dihidropirimidintiyon halkasındaki tiyoüre karbon atomuna ait olduğu gözlemlenmiştir. IR spektromunun analizinde ise  $3188,2\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen pik N-H'nin karakteristik özelliğidir ve ayrıca  $3063,3\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik aromatik yapıdaki C-H bağını gösterirken,  $2969,60$  ve  $2835,40\text{ cm}^{-1}$ 'deki gelen pikler ise aromatik olmayan karbon atomundaki C-H bağlarını göstermektedir.  $1595,79\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen pik ise aromatik C=C bağını göstermektedir. Bu veriler hedeflenen molekülü sentezleyebildiğimiz kanıtıdır.

Yapılan literatür taraması sonucunda tiyoüre içeren bileşiklerin biyolojik aktivitesinin geniş bir alanı kapsadığını tespit ettik. Bu tespitlerimiz nedeniyle tez çalışmamızda tiyoüre içeren sentez bileşiklerimizi son ürünlerimiz olarak seçtik. Hedeflediğimiz bileşiklere ulaşmak için ilk olarak karbazölü alkilledik. Daha sonra asetilleme reaksiyonu ve devamında karbazölün şalkonlu türevlerini sentezledik ve son basamak olarak bu türevleri tiyoüre ile reaksiyona sokarak, tiyoüre türevi bileşiklerin sentezini tamamlamış olduk.

Bu çalışmada ilk olarak şalkon türevlerini sentezleyip daha sonra tiyoüre ile reaksiyona sokmamızın sebeplerinde birisi de şalkonların biyolojik aktivite alanlarının geniş olması ve tiyoüreler ile sentezlediğimiz son ürünlerin şalkonlar sayesinde son ürünlerin farmakolojik etkilerini artırabileceğini düşünmemizdir.

Literatür araştırması yapıldığında şalkon bileşiklerinin sentezlenmesi çok sayıda metot bulunduğu görülmektedir. Şalkon türevlerinin sentezi için araştırmacılar tarafından en çok tercih edilen ve bu tür çalışmaları yapanlar tarafından bir klasik yöntem olarak görülen Claisen-Schmidt kondenzasyonundan yararlanıldı. Sonuç olarak yapısında  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil sistemi içeren (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (4a-m) türevi bileşiklerin yüksek verim ile ve son derece saf bir şekilde elde edildiği görülmüştür.

Şalkon türevi bileşiklerin sentezlenme aşamasında bir sorun ile karşılaşılması ve sentezlenen maddelerin NMR spektrumları incelendiğinde proton ve karbon sayıları

beklenen yapıların proton ve karbon sayılarıyla uyduğundan istenilen maddeleri saf bir şekilde sentezleyebildiğimizi söyleriz.

Çalışmamızın son ürünü olarak sentezlenen bileşikler tiyoüre türevi bileşiklerdir. Bu nedenle daha önceden sentezlediğimiz (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (4a-k) türevlerini etanol varlığında tiyoüre bileşiği ile 24 saat boyunca, 80 °C sıcaklıkta reaksiyona bırakıldı. Hedeflediğimiz son ürün 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (5a-k) türevi bileşikler düşük bir verimle ve saflıkta sentezlenebildiği tespit edildi.

Sentezlenen bileşiklere ait olan <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve IR spektrum sonuçlarına bakıldığında proton ve karbon sayılarının beklenen molekül yapısını kanıtladığı ve tiyoüre türevi bileşiklerin doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Son aşamada sentezlenen maddeler incelendiğinde yapıdaki benzen halkasına takılı olan sübstitüentlerin konum ve türlerine göre reaksiyon veriminin değiştiği görüldü. Sentezlenen maddenin yapısında 4 konumunda bağlı olan klor ve brom gibi sübstitüentlerin olduğu maddelerin veriminin fazla olduğu, nitro ve metil grubu gibi sübstitüentlerin bağlı olduğu bileşiklerin ise veriminin daha az olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, hazırlamış olduğumuz yüksek lisans tezi kapsamında literatürde yer almayan yeni bir seri tiyoüre türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu sentezlenen bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve IR spektrometreleriyle aydınlatılmıştır. Bileşikler organik kimya literatürüne kazandırılmıştır.



## KAYNAKLAR

- [1] Abrahart, R. J. ve See, L. (1998, 17–19, Eylül). Neural Network vs. ARMA Modelling: Constructing Benchmark Case Studies of River Flow Prediction. In GeoComputation '98. Proceedings of the Third International Conference on GeoComputation, University of Bristol, United Kingdom
- [2] Abrahart, R. J. ve See, L. (2000). Comparing neural network and autoregressive moving average techniques for the provision of continuous river flow forecasts in two contrasting catchments, *Hydrological Processes*, 14, 2157–2172.
- [3] Spielberg, S. (Producer) ve Spielberg, S. (Director). (1993). *Schindler's list* [Motion picture]. California: Universal Picture.
- [4] Bouaziz, Z., Issa, S., Gentili, J., Gratz, A., Bollacke, A., Kassack, M. ve diğer. (2014). Biologically active carbazole derivatives: focus on oxazinocarbazoles and related compounds. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30, 180-188
- [5] Cordell, G.A. (Ed.). (1993). *The alkaloids*. London: Academic Press
- [6] Yoon, S., Kim, J.H., Lee, Y.J., Ahn, M.Y., Choi, G., Kim, W.K. ve diğer. (2012). A novel carbazole derivative, MHY407, sensitizes cancer cells to doxorubicin-, etoposide-, and radiation treatment via DNA damage. *European Journal of Pharmacology*, 697, 24-31
- [7] Nandy, B.C., Gupta, A.K., Mittal, A. ve Vyas, V. (2014). Carbazole: it's biological activity. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*, 3, 42-48
- [8] Li, J.J. (2009). *Name reactions: a collection of detailed mechanisms and synthetic applications* (5. baskı). Switzerland: Springer International Publishing
- [9] Li, J.J. (Ed.). (2011). *Name reactions in heterocyclic chemistry II*. New Jersey: John Wiley & Sons. Inc.
- [10] Li, J.J. (Ed.). (2005). *Name reactions in heterocyclic chemistry*. New Jersey: John Wiley & Sons. Inc
- [11] Li, J.J. (Ed.). (2005). *Name reactions in heterocyclic chemistry*. New Jersey: John Wiley & Sons. Inc.
- [12] Cordell, G.A. (Ed.). (1993). *The alkaloids*. London: Academic Press.
- [13] Takeya, K., Itoigawa, M. ve Furukawa, H. (1989). Triphasic inotropic response of guinea-pig papillary muscle to murrayquinone-A isolated from Rutaceae. *European Journal of Pharmacology*, 169, 137–145

- [14] Kaneda, M., Naid, T., Kitahara, T., Nakamura, S., Hirata, T. ve Suga, T. (1988). Carbazomycins G and H, novel carbazomycin-congeners containing a quinol moiety. *Journal of Antibiotics*, 41, 602-608
- [15] Rawat, M. ve Wulff, W.D. (2004). Total synthesis of carbazoquinocin C: application of the o-benzannulation of Fischer carbene complexes to carbazole-3,4-quinone alkaloids. *Organic Letters*, 6, 329-332
- [16] Shin-ya, K., Shimizu, S., Kunigami, T., Furihata, K., Furihata, K. ve Seto, H. (1995). A new neuronal cell protecting substance, levanduquinocin, produced by *Streptomyces viridochromogenes*. *The Journal of Antibiotics*, 48, 574-578
- [17] Shin-ya, K., Tanaka, M., Furihata, K., Hayakawa, Y. ve Seto H. (1993). Structure of carquinostatin a, a new neuronal cell protecting substance produced by *Streptomyces exfoliatus*. *Tetrahedron Letters*, 34, 4943-4944
- [18] Cui, C., Yan, S., Cai, B. ve Yao, X. (2002). Carbazole alkaloids as new cell cycle inhibitor and apoptosis inducers from *Clausena dunniana* Levl. *Journal of Asian Natural Products Research*, 4, 233-241
- [19] Aimová, D. ve Stiborová, M. (2005). Antitumor drug ellipticine inhibits the activities of rat hepatic cytochromes P450. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 149, 437-440
- [20] Ando, M., Sato, N., Nagase, T., Nagai, K., Ishikawa, S., Takahashi, H. ve diğer. (2009). Discovery of pyridone-containing imidazolines as potent and selective inhibitors of neuropeptide Y Y5 receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 6106-6122
- [21] Xu, X., Guo, F., He, Q., Cai, X., Min, D., Wang, Q., Wang, S., Tian, L., Cai, J. ve Zhao, Y. (2014). Altered expression of neuropeptide Y, Y1 and Y2 receptors, but not Y5 receptor, within hippocampus and temporal lobe cortex of tremor rats. *Neuropeptides*, 48, 97-105
- [22] Manns, J., Daubrawa, M., Driessen, S., Paasch, F., Hoffmann, N., Löffler, A. ve diğer. (2011). Triggering of a novel intrinsic apoptosis pathway by the kinase inhibitor staurosporine: activation of caspase-9 in the absence of Apaf-1. *The FASEB Journal*, 25, 3250-3261
- [23] Hammond, M., Elliott, R.L., Gillaspay, M.L., Hager, D.C., Hank, R.F., LaFlamme, J.A. ve diğer. (2003). Structure-activity relationships in a series of NPY Y5 antagonists: 3-Amido-9-ethylcarbazoles, core-modified analogues and amide isosteres. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 1989-1992
- [24] Yoon, S., Kim, J.H., Lee, Y.J., Ahn, M.Y., Choi, G., Kim, W.K. ve diğer. (2012). A novel carbazole derivative, MHY407, sensitizes cancer cells to doxorubicin-, etoposide-, and radiation treatment via DNA damage. *European Journal of Pharmacology*, 697, 24-31
- [25] Omura, S., Iwai, Y., Hirano, A., Nakagawa, A., Awaya, J., Tsuchya, H. ve diğer. (1977). A new alkaloid AM-2282 of *Streptomyces* origin. Taxonomy, fermentation, isolation and preliminary characterization. *The Journal of Antibiotics*, 30, 275-282

- [26] Gescher, A. (1998). Analogs of Staurosporine: potential anticancer drugs? *General Pharmacology*, 31, 721-728
- [27] Stepczynska, A., Lauber, K., Engels, I.H., Janssen, O., Kabelitz, D., Wesselborg, S. ve diğeri. (2001). Staurosporine and conventional anticancer drugs induce overlapping, yet distinct pathways of apoptosis and caspase activation. *Oncogene*, 20, 1193-1202
- [28] Belmokhtar, C.A., Hillion, J. ve Ségal-Bendirdjian, E. (2001). Staurosporine induces apoptosis through both caspase-dependent and caspase-independent mechanisms. *Oncogene*, 20, 3354 – 3362
- [29] Zhang, X.D., Gillespie, S.K. ve Hersey, P. (2004). Staurosporine induces apoptosis of melanoma by both caspase-dependent and –independent apoptotic pathways. *Molecular Cancer Therapeutics*, 3, 187-197
- [30] Katz, J.L., Libby, T.A., Kopajtic, T., Husbands, S.M. ve Newman, A.H. (2003). Behavioral effects of rimcazole analogues alone and in combination with cocaine. *European Journal of Pharmacology*, 468, 109-119
- [31] Matsumoto, R.R., Hawett, K.L., Pouw, B., Bowen, W.D., Husbands, S.M., Cao, J.J. ve diğeri. (2001). Rimcazole analogs attenuate the convulsive effects of cocaine: correlation with binding to sigma receptors rather than dopamine transporters. *Neuropharmacology*, 41, 878-886
- [32] Chu, Y. ve Hsu, M.T. (1992). Ellipticine increases the superhelical density of intracellular SV40 DNA by intercalation. *Nucleic Acids Research*, 20, 4033-4038
- [33] Monnot, M., Mauffret, O., Simon, V., Lescot, E., Psaume, B., Saucier, J.M. ve diğeri. (1991). DNA-drug recognition and effects on topoisomerase II-mediated cytotoxicity. A three-mode binding model for ellipticine derivatives. *The Journal of Biological Chemistry*, 26, 1820-1829
- [34] Stiborová, M., Poljaková, J., Martínková, E., Bořek-Dohalská, L., Eckschlager, T., Kizek, R. ve diğeri. (2011). Ellipticine cytotoxicity to cancer cell lines – a comparative study. *Interdisciplinary Toxicology*, 4, 92-105
- [35] DNA Topoisomerase, (b.t.). 12 Mayıs 2015. [https://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006\\_1/Page2.htm](https://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_1/Page2.htm)
- [36] Carprofen, (b.t.). 12 Mayıs 2015, <http://www.drugs.com/pro/carprofen.html>
- [37] Ricketts, A.P., Lundy, K.M. ve Seibel, S.B. (1998). Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research*, 59, 144
- [38] Brideau, C., Van Staden, C. ve Chan, C.C. (2001). In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 62, 1755-1760
- [39] Streppa, H.K., Jones, C.J. ve Budsberg, S.C. (2002). Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 91-94

- [40] Zofran (b.t.). 13 Mayıs 2015. <http://www.rxlist.com/zofran-drug/clinical-pharmacology.ht>
- [41] Gökoğlu N, Varlık C. Sardalya Konservelerinin Histamin Biyojen Amini Yönünden İncelenmesi. 1995; *Gıda*: (5): 273-279.
- [42] Mafra I, Herbert P, Santos L, Barros P and Alves A. Evaluation of Biogenic Amines in Some Portuguese Quality Wines by HPLC Fluorescence Dedection of OPA Derivatives, *American Journal of Enology and Viticulture*. 1999; 50 (1):128-132.
- [43] Aminler (Wikipedia) (<https://tr.wikipedia.org/wiki/Aminler>) (Erişim tarihi: 01.11.2023)
- [44] *Biyokimya*" - Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer sf. 190 – 196
- [45] Theodore L. Brown, H. Eugene LeMay Jr., Bruce E. Bursten, Catherine J. Murphy, Patrick M. Woodward sf. 222 – 223
- [46] *Kimya: İlkeler ve Modern Uygulamalar*" - Ralph H. Petrucci, F. Geoffrey Herring, Jeffry D. Madura, Carey Bissonnette sf. 197
- [47] Kutscher F., 1907, Der Nachweis toxischer Basen im Harn. IV. Mitteilung, *HoppeSeyler's Zeitschrift für physiologische Chemie.*, Walter de Gruyter, Berlin/New York, 51 (6), 457–463 p.
- [48] Schroeder, D. C., "Thioureas", *Chemical Review*, Vol. 55, pp. 181-228, 1955.
- [49] Manjula, S. N., N. M. Noolvi, K. V. Parihar, S. A. M. Reddy, V. Ramani, A. K. Gadad, G. Singh, N. G. Kutty and C. M. Rao, "Synthesis and antitumor activity of optically active thiourea and their 2-aminobenzothiazole derivatives: A novel class of anticancer agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 44 pp. 2923–2929, 2009.
- [50] Hroch, L., P. Guest, O. Benek, O. Soukup, J. Janockova, R. Dolezal, K. Kuca, L. Aitken, T. K. Smith, F. Gunn-Moore, D. Zala, R. R. Ramsay and K. Musilek, "Synthesis and evaluation of frentizole-based indolyl thiourea analogues as MAO/ABAD inhibitors for Alzheimer's disease treatment", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 25, pp. 1143–1152, 2017.
- [51] Sabolová, D., P. ristian, M. ožurková, "Multifunctional properties of novel tacrine congeners: cholinesterase inhibition and cytotoxic activity", *Journal of Applied Toxicology*, Vol. 38, pp. 1377-1387, 20018.
- [52] Kumar, S., W. Purcell, J. Conradie, R. R. Bragg and E. H. G. Langner, "Synthesis, characterization, computational and antimicrobial activities of a novel iridium thiourea complex", *New Journal of Chemistry*, Vol. 41, pp. 10919-10928, 2017.
- [53] Terhorst, J. P., W. L. Jorgensen, "E/Z Energetics for Molecular Modeling and Design", *Journal of Chemical Theory and Computatio*, Vol. 6, pp. 2762–2769, 2010.
- [54] Roussel, C., M. Roman, F. Andreoli, A. D. Rio, R. Faure, N. Vanthuyne,"Non- racemic atropisomeric (thio)ureas as neutral enantioselective anion receptors for amino- acid derivatives: Origin of smaller Kass with thiourea than urea derivatives", *Chirality*, Vol. 18, pp. 762–771, 2006.

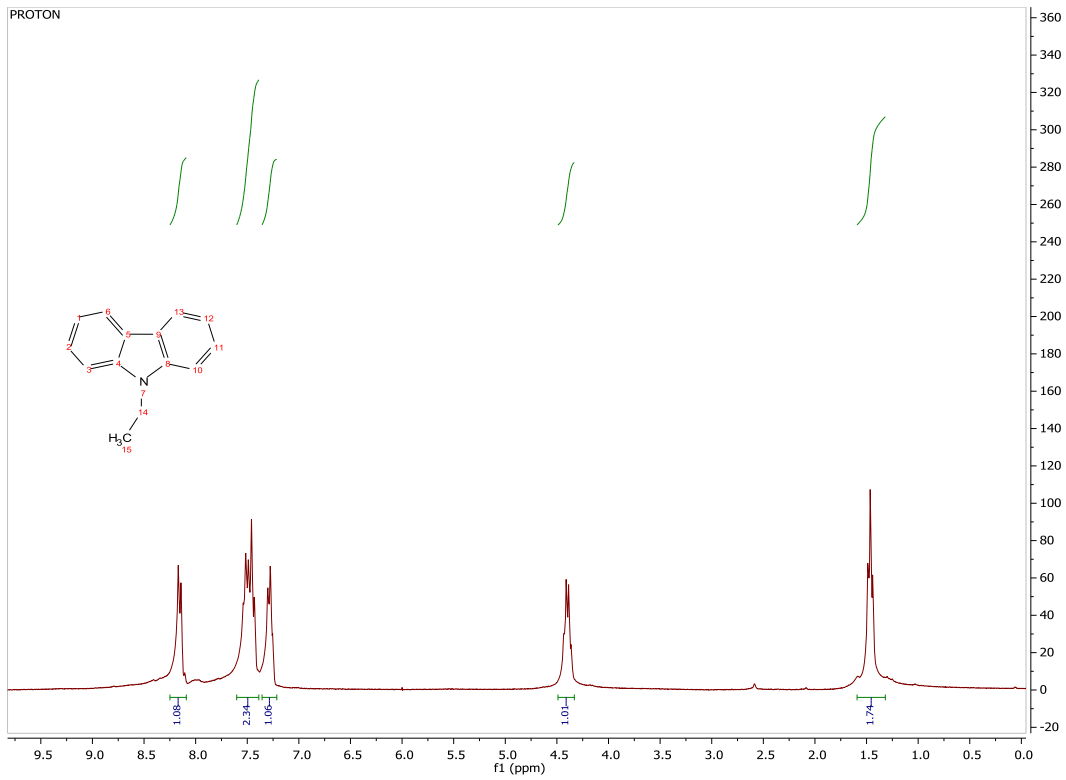
- [55] Zabka M., R. Sebesta, “ Experimental and Theoretical Studies in Hydrogen-Bonding Organocatalysis”, *Molecules*, Vol. 20, pp. 15500-15524, 2015.
- [56] Klausen, R. S., C. R. Kennedy, A. M. Hyde, E.N. Jacobsen, “Chiral Thioureas Promote Enantioselective Pictet–Spengler Cyclization by Stabilizing Every Intermediate and Transition State in the Carboxylic Acid-Catalyzed Reaction”, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 139. pp. 12299-12309, 2017.
- [57] Andres, J. M., F. Gonzalez, A. Maestro, R. Pedrosa, M. Valle, “Novel Biodegradable Chitosan- Derived Thioureas as Recoverable Supported Organocatalysts–Application to the Stereoselective Aza- Henry Reaction”, *European Journal of Organic Chemistry*, Vol. 25, pp. 3658-3665, 2017.
- [58] Zhang, G., C. Zhu, D. Liu, J. Pan, J. Zhang, D. Hu and B. Song, “Solvent-free enantioselective conjugate addition and bioactivities of nitromethane to Chalcone containing pyridine”, *Tetrahedron*, Vol. 73, pp. 129-136, 2017.
- [59] Cerisoli, L., M. Lombardo, C. Trombini and A. Quintavalla, “The First Enantioselective Organocatalytic Synthesis of 3- Spiro-  $\alpha$ - Alkylidene-  $\gamma$ - Butyrolactone Oxindoles”, *Chemistry A. European. Journal*, Vol. 22, pp. 3865–3872, 2016.



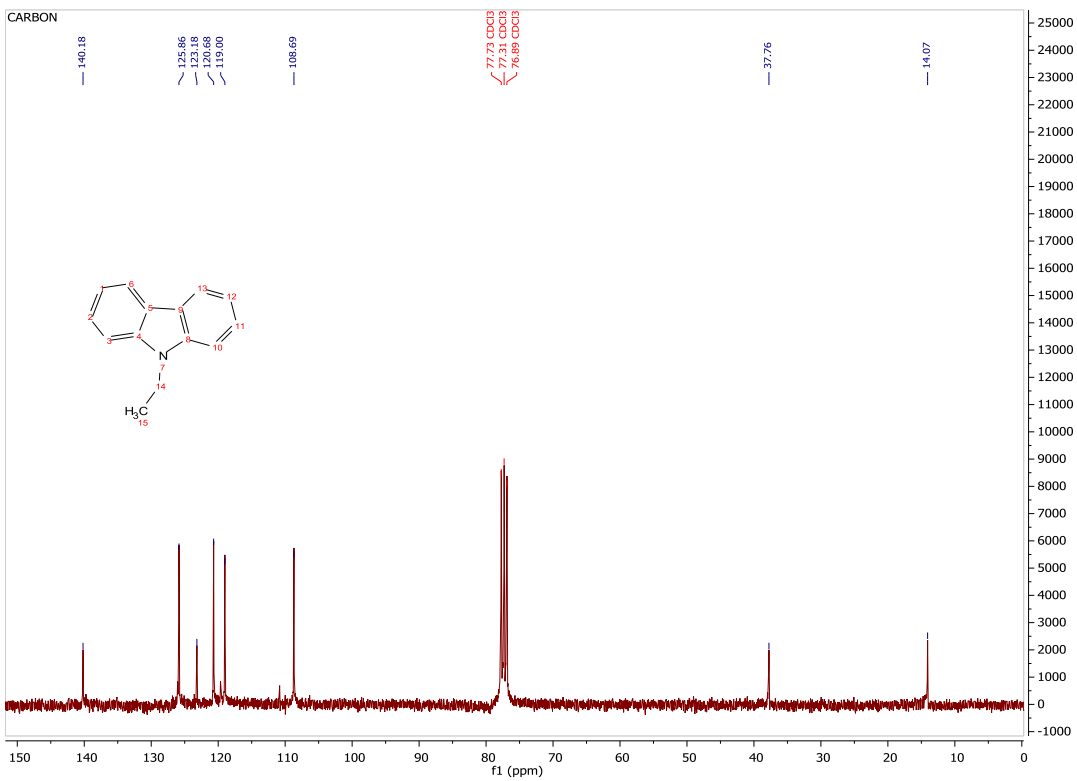
## **EKLER**

### **EK A. Şekiller**

## EK A

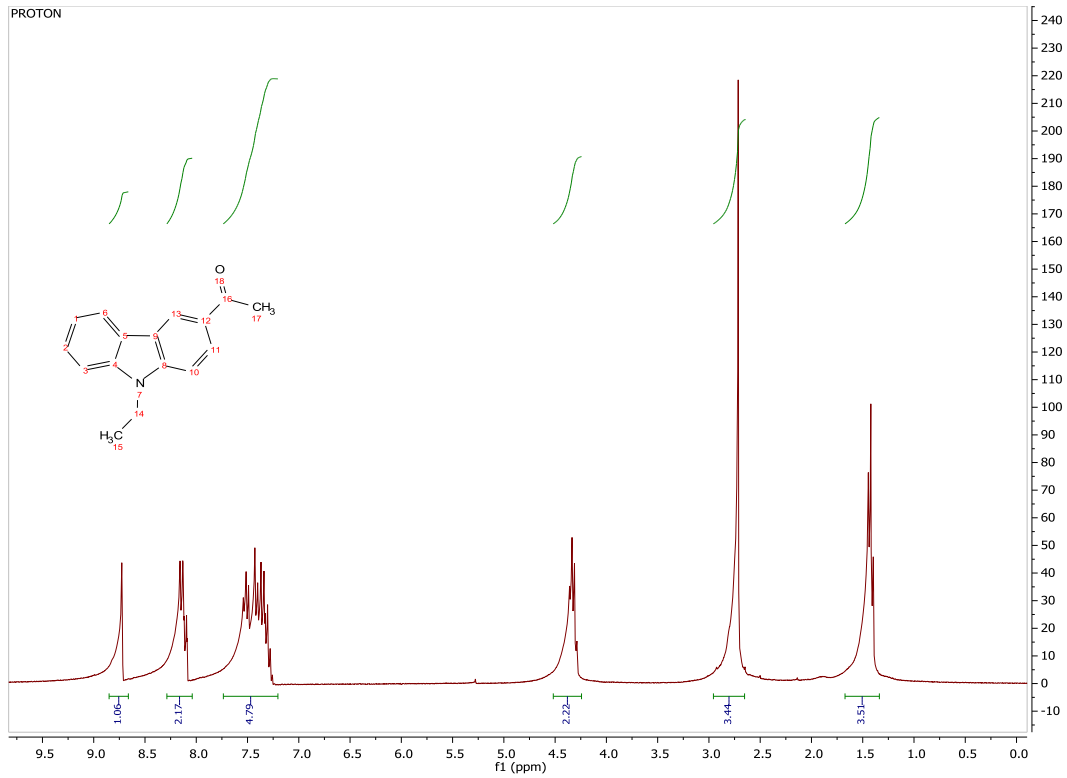


Şekil A.1. 9-Etilkarbazol bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

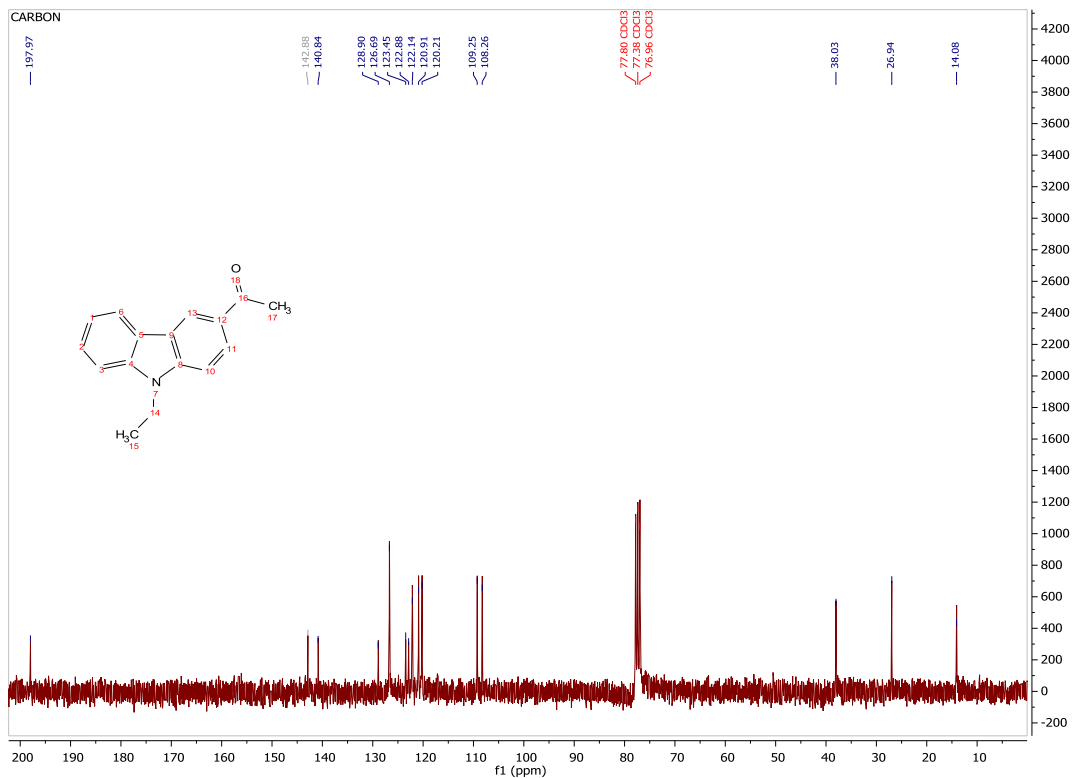


Şekil A.2. 9-Etilkarbazol  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

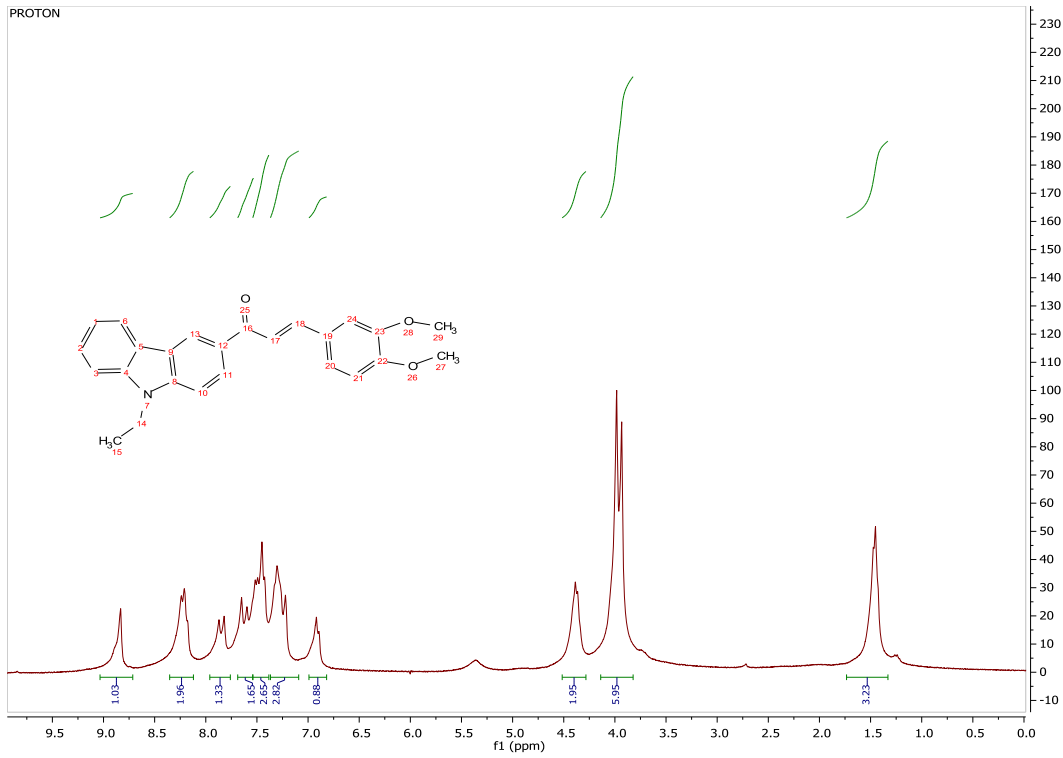




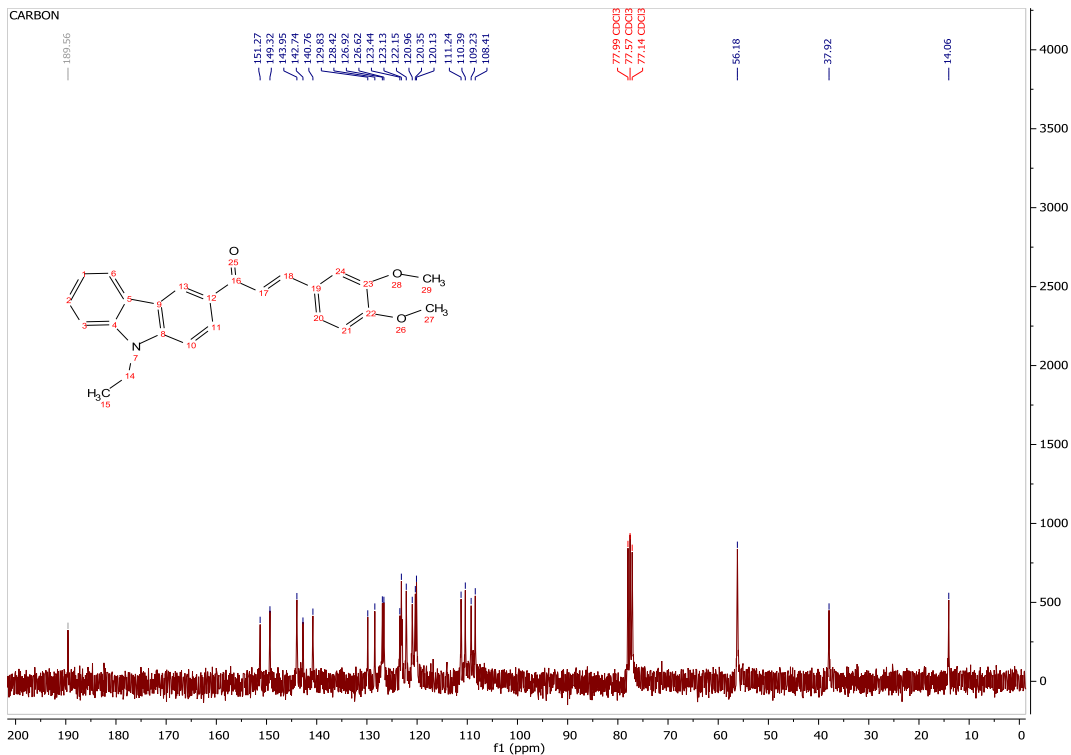
Şekil A.3. 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



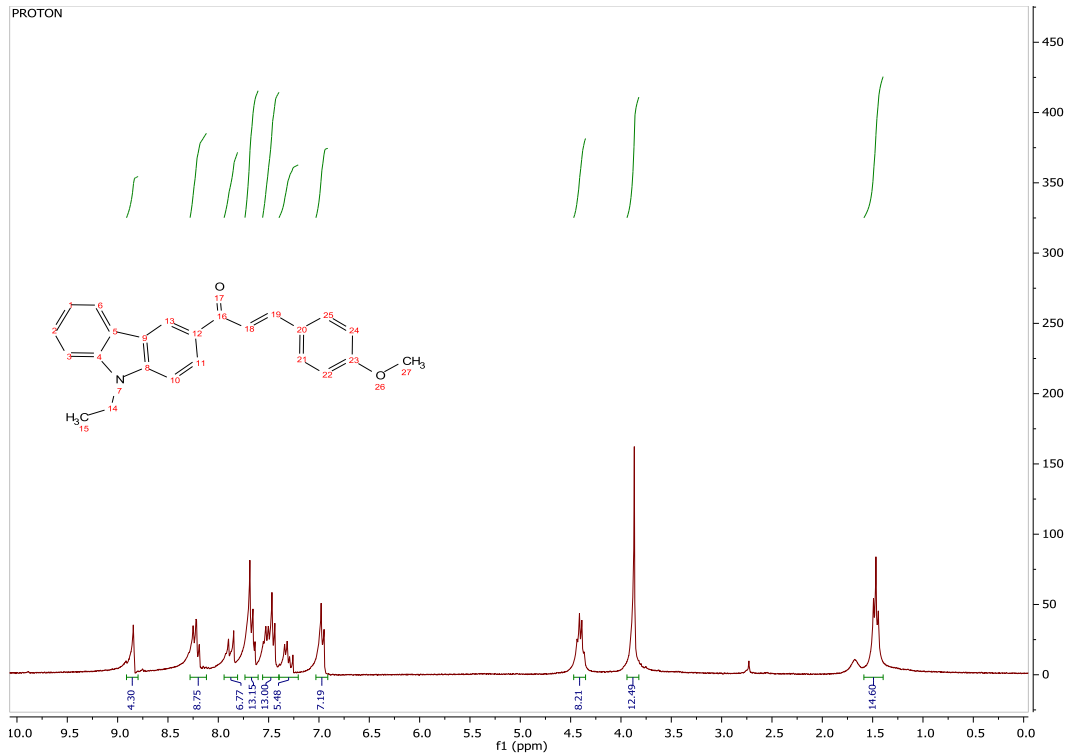
Şekil A.4. 1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)etan-1-on'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



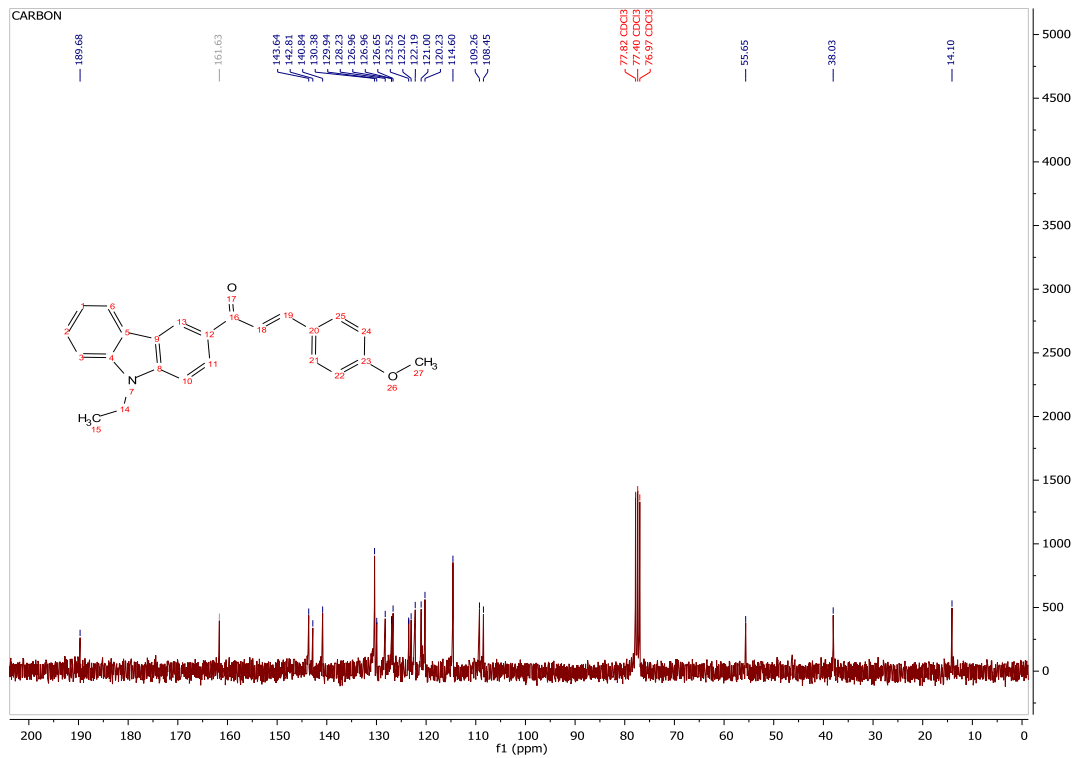
Şekil A.5. (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)prop-2-en-1-on'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



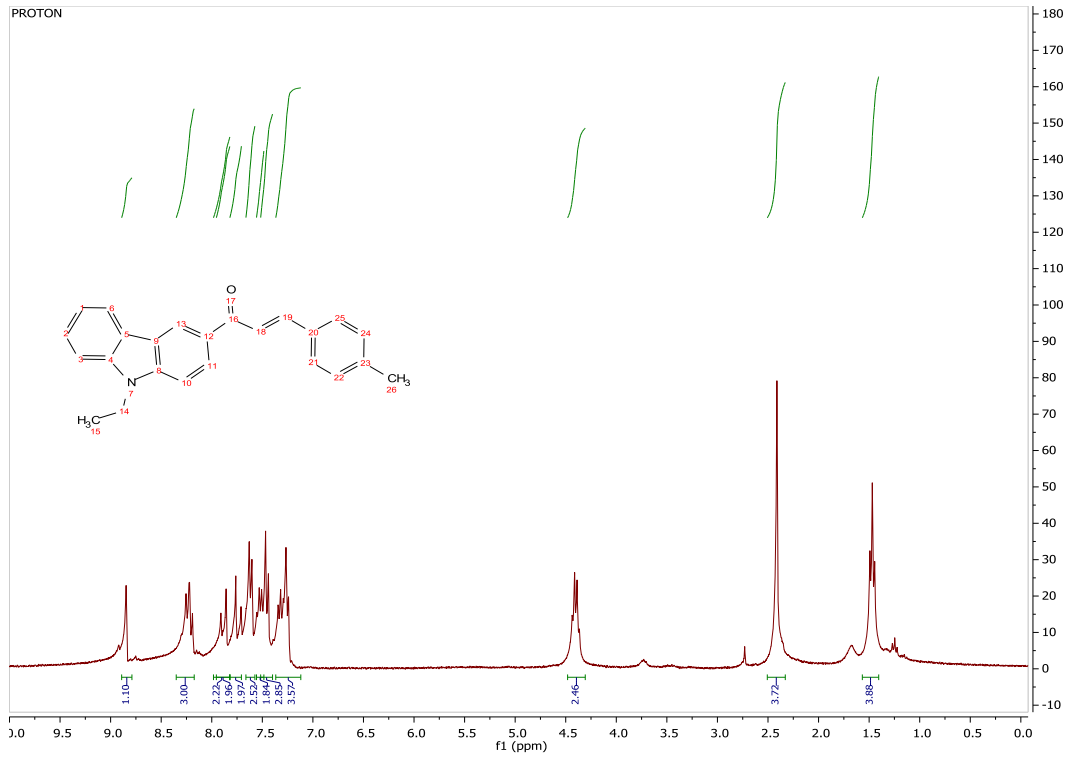
Şekil A.6. (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'un <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



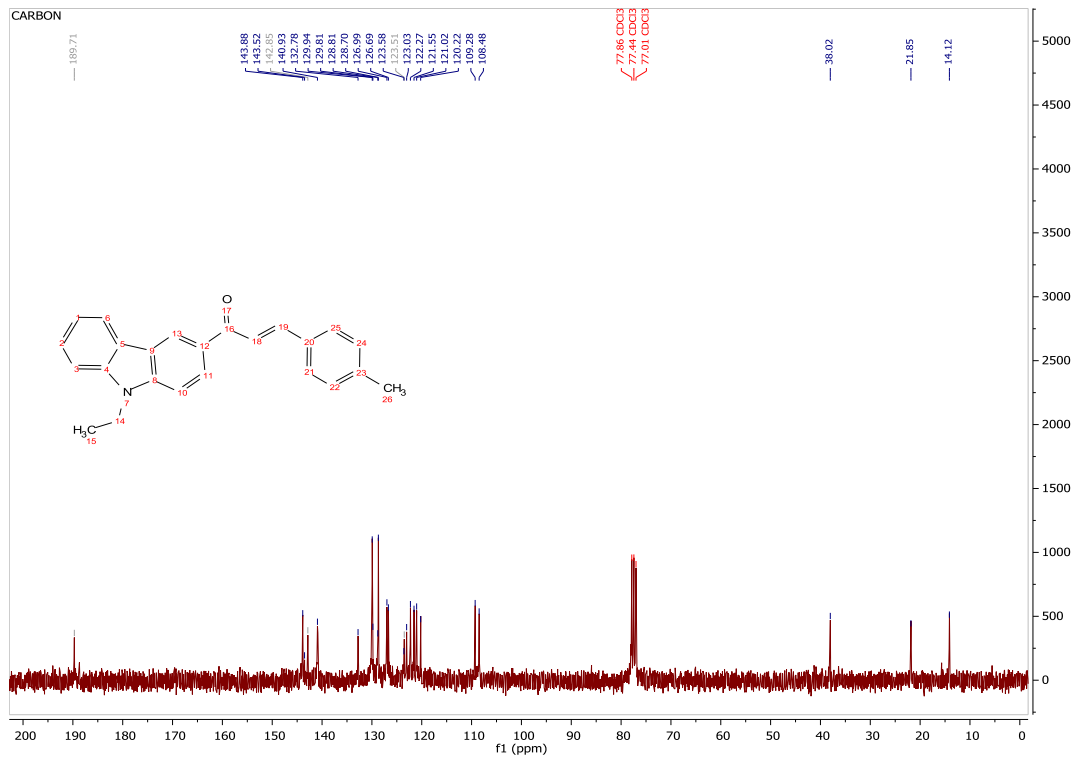
Şekil A.7. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-metoksifenil) prop-2-en-1-on'ın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



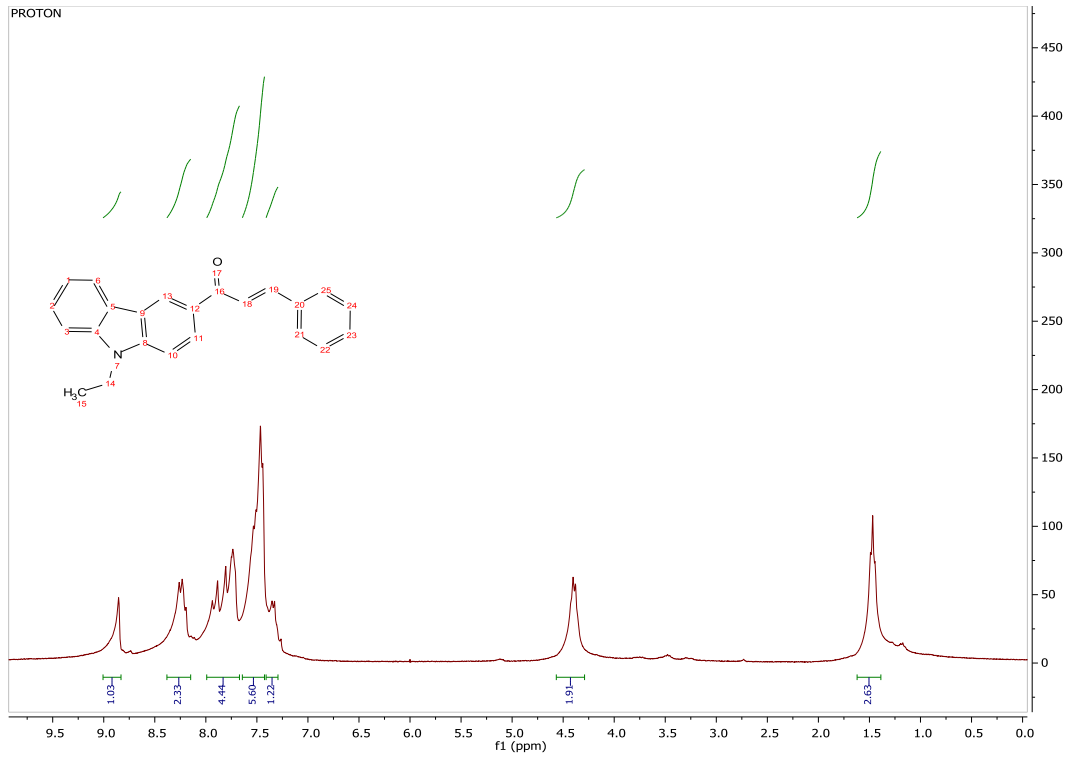
Şekil A.8. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-metoksifenil) prop-2-en-1-on'ın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



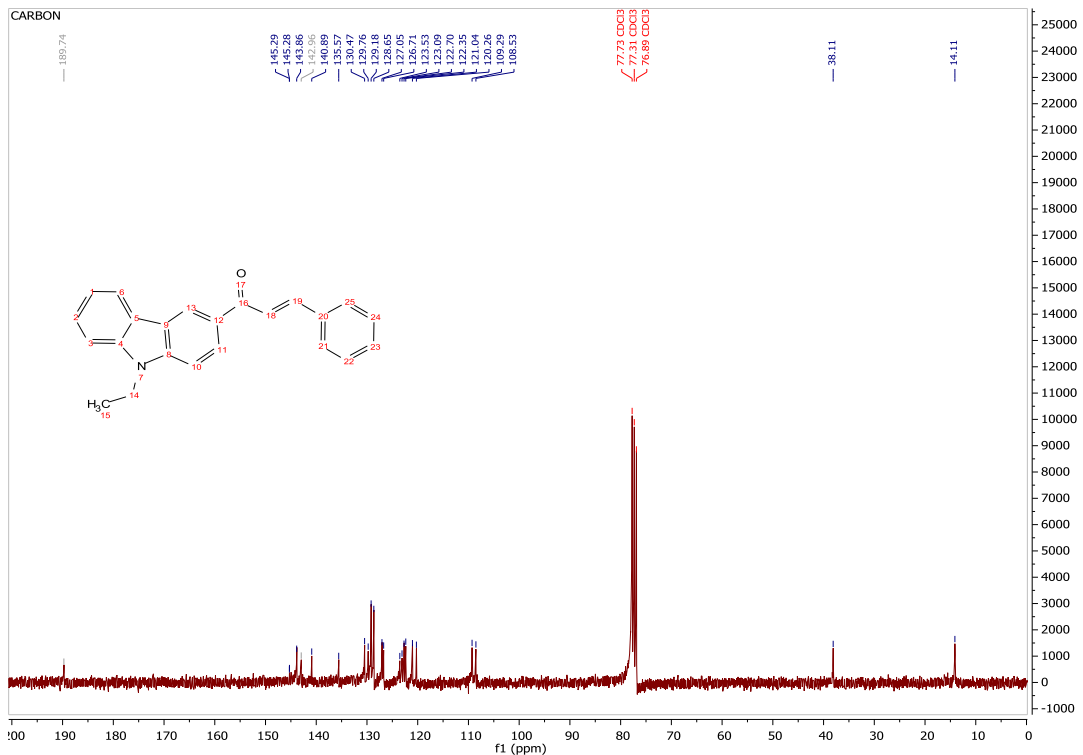
Şekil A.9. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(p-tolil) prop-2-en-1-on'ın <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



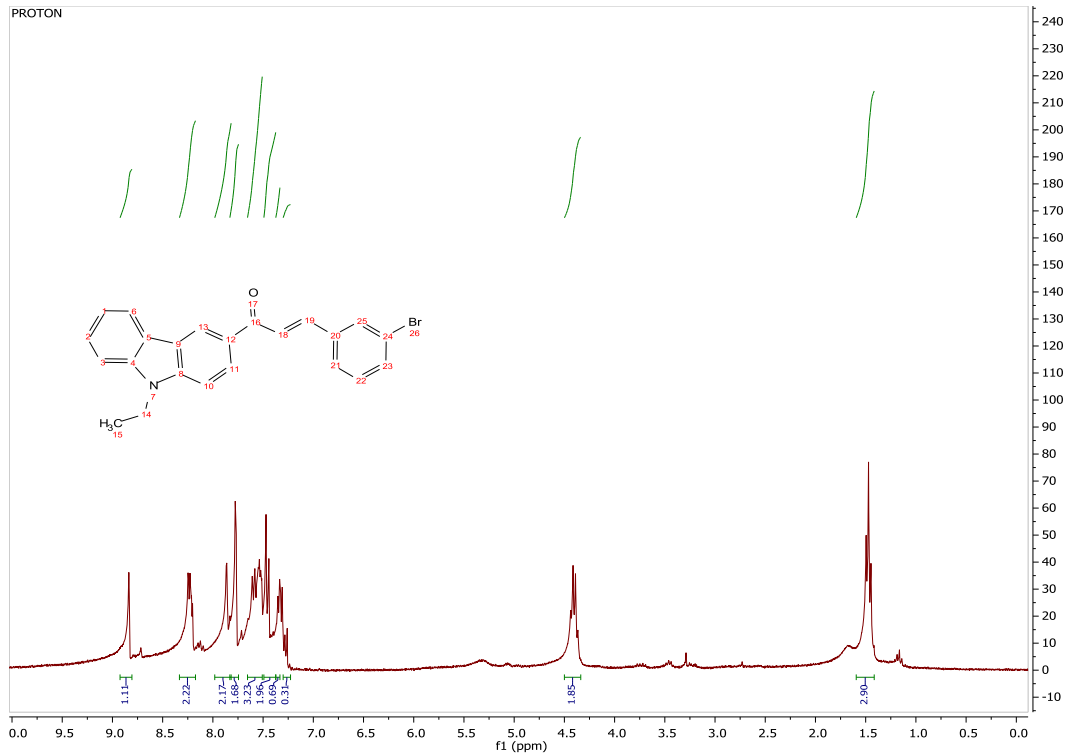
Şekil A.10. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(p-tolil) prop-2-en-1-on'ın <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



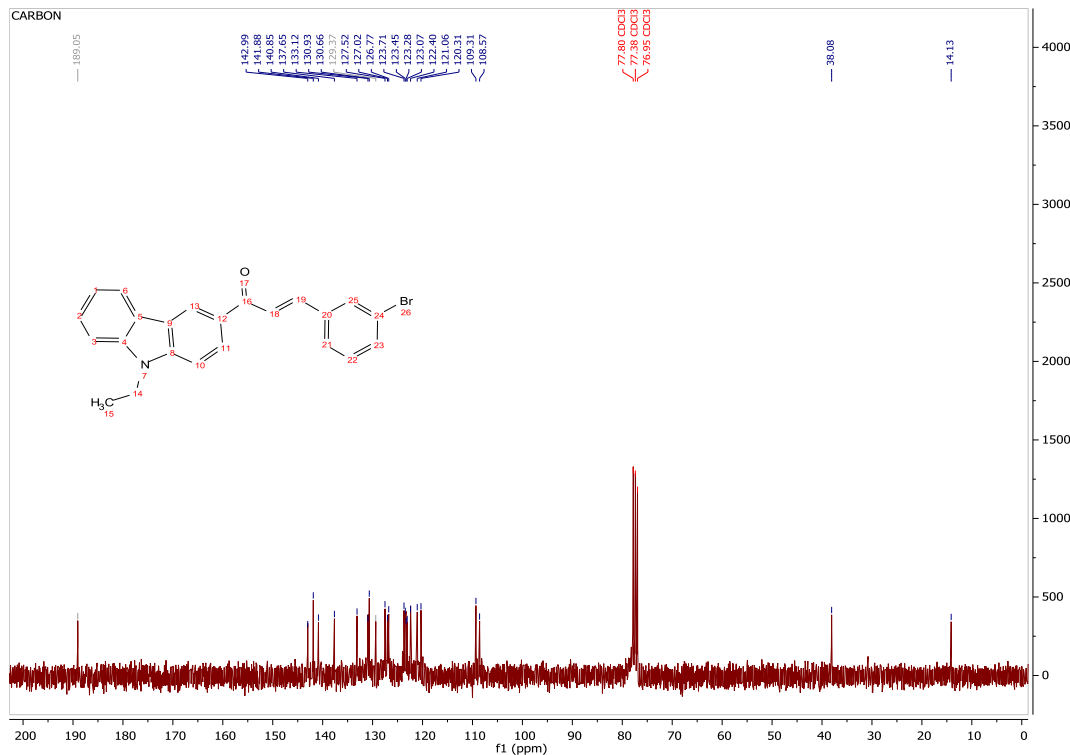
Şekil A.11. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



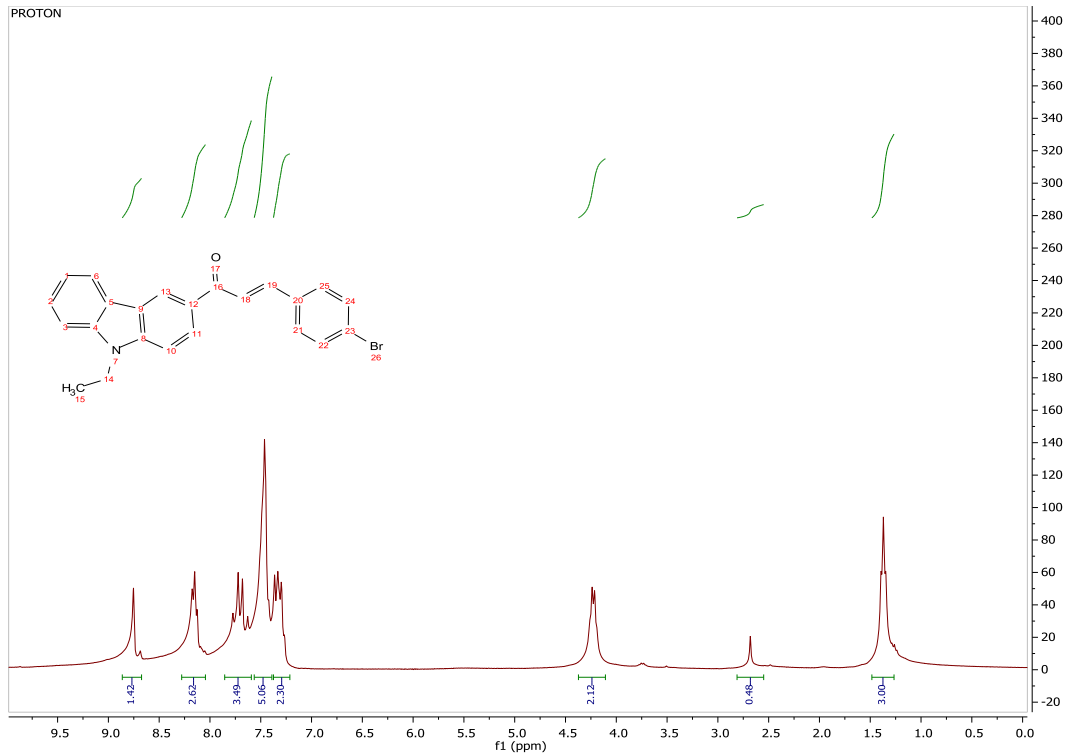
Şekil A.12. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



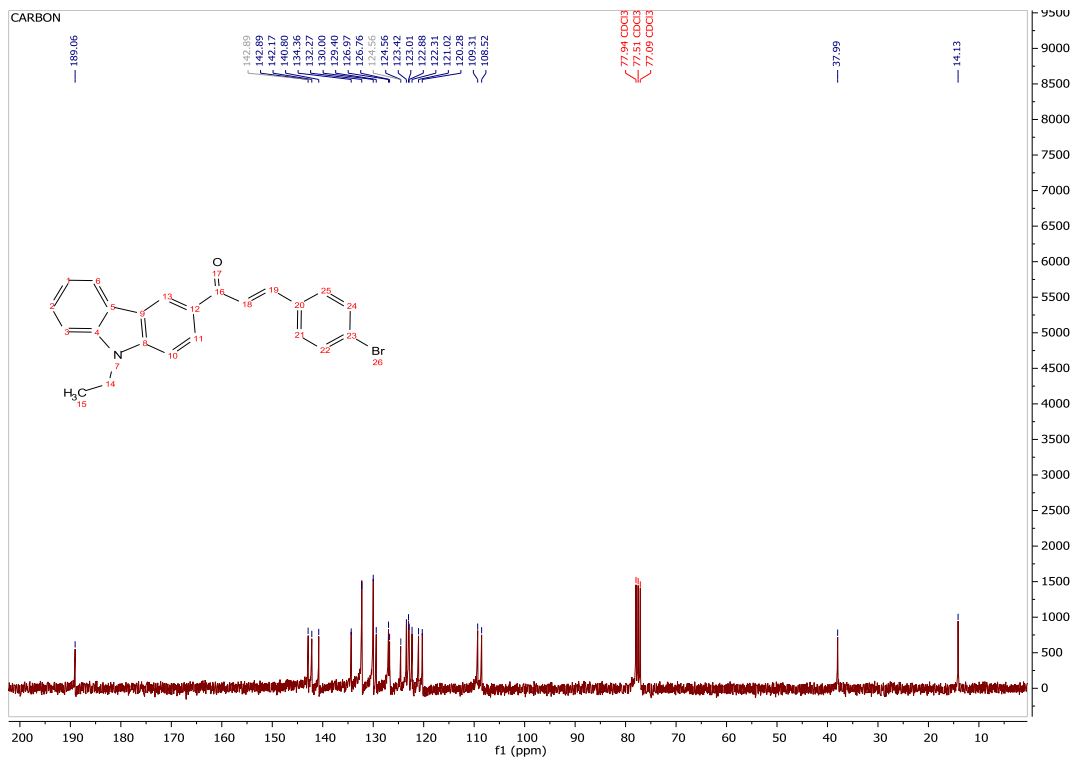
Şekil A.13. (E)-3-(3-bromofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



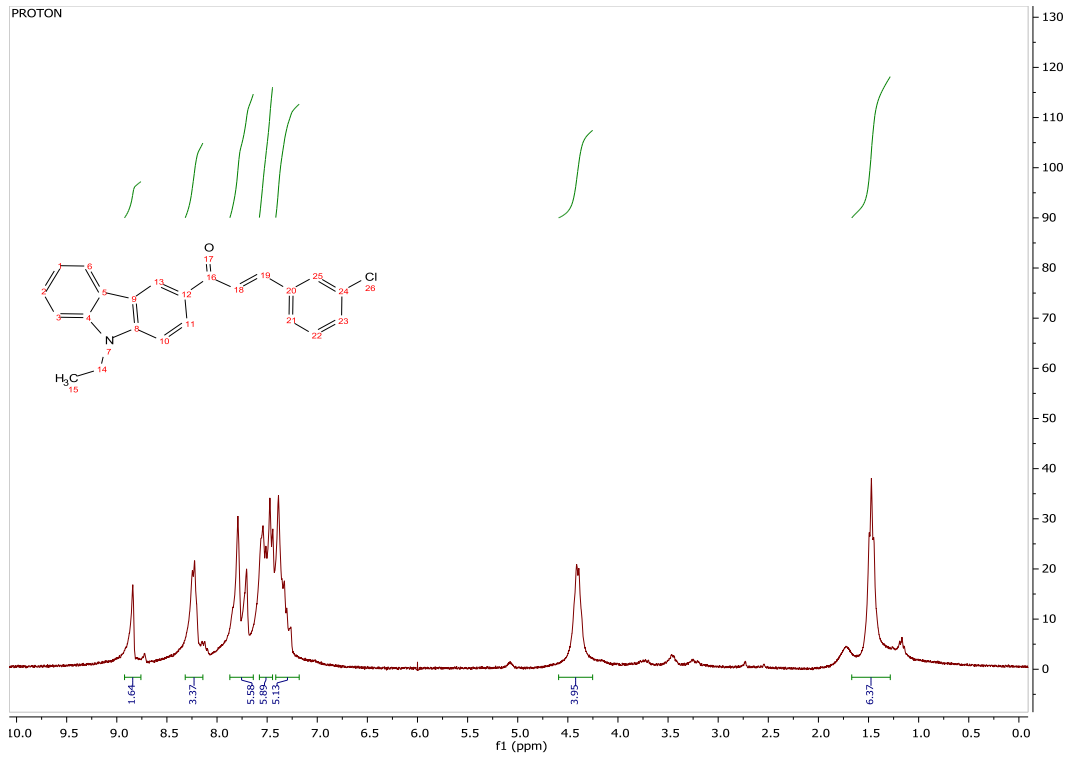
Şekil A.14. (E)-3-(3-bromofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



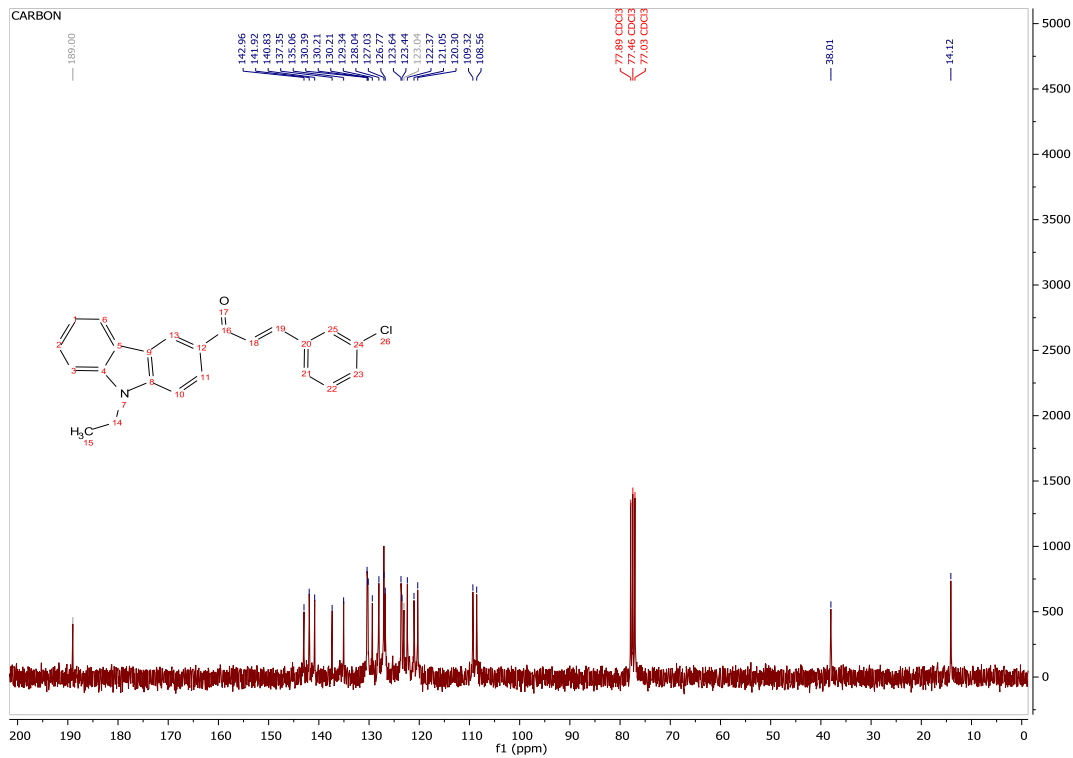
Şekil A.15. (E)-3-(4-bromofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Şekil A.16. (E)-3-(4-bromofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'un <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

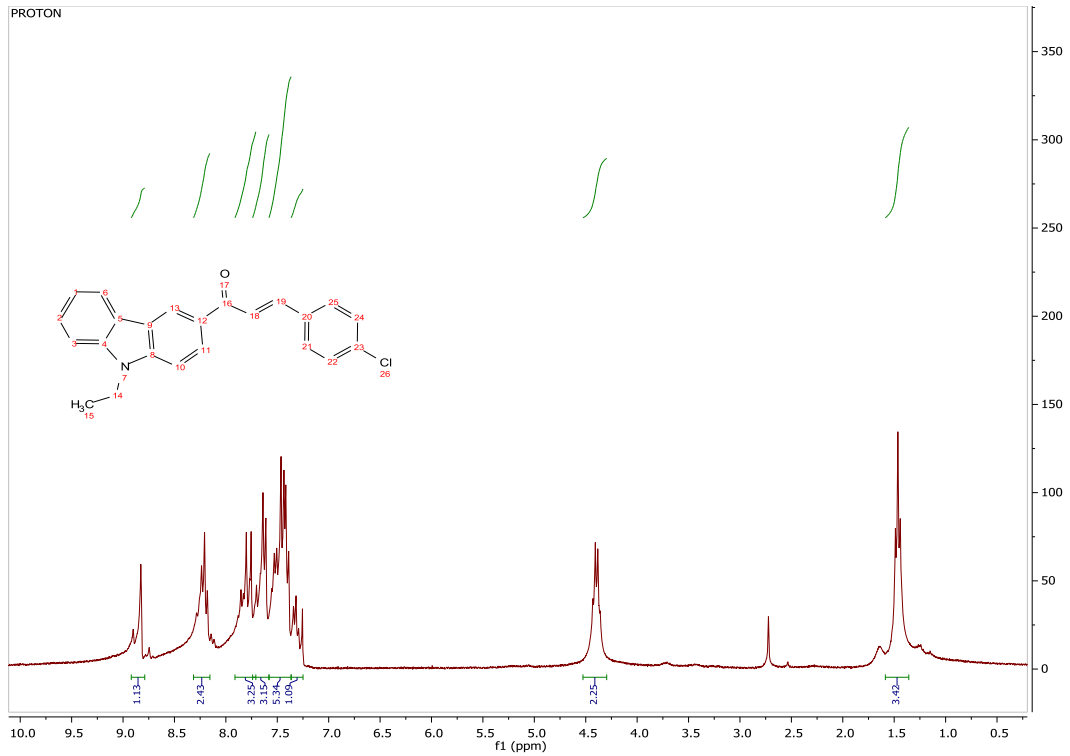


Şekil A.17. (E)-3-(3-klorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

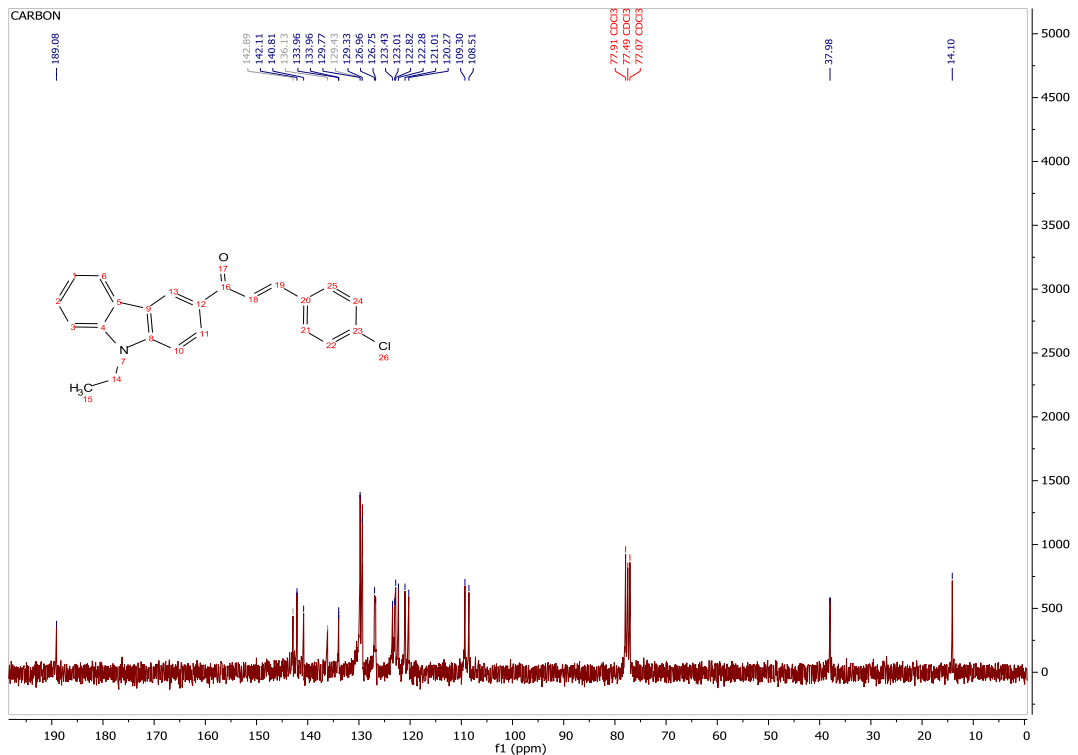


Şekil A.18. (E)-3-(3-klorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

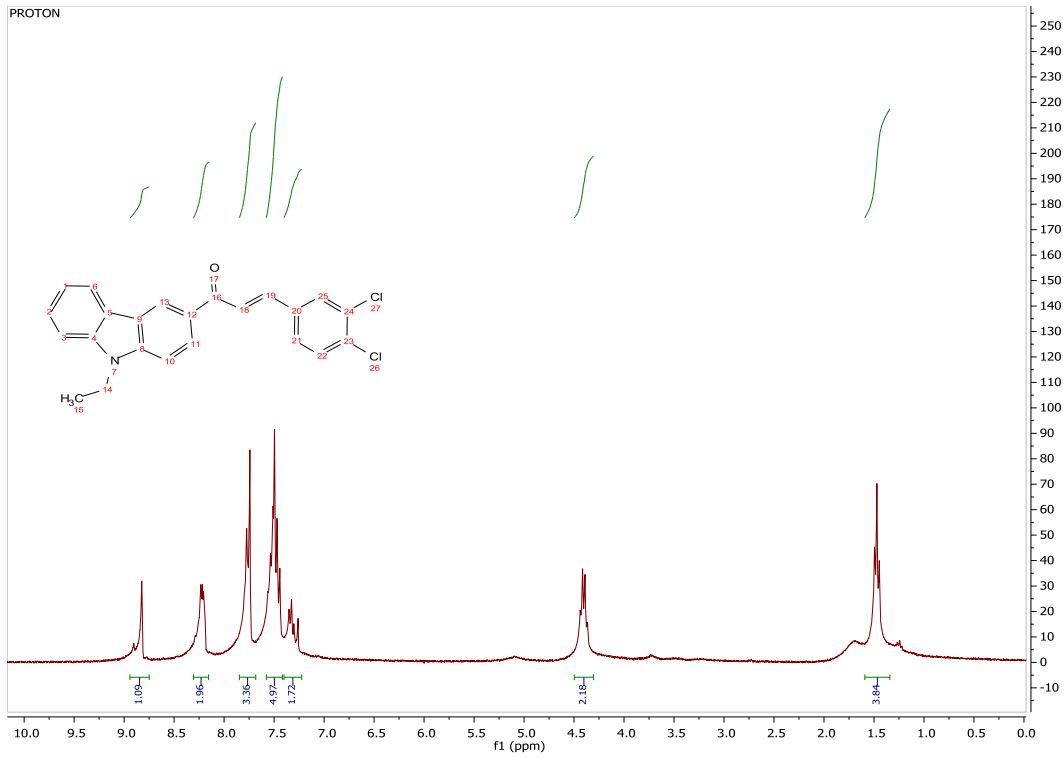




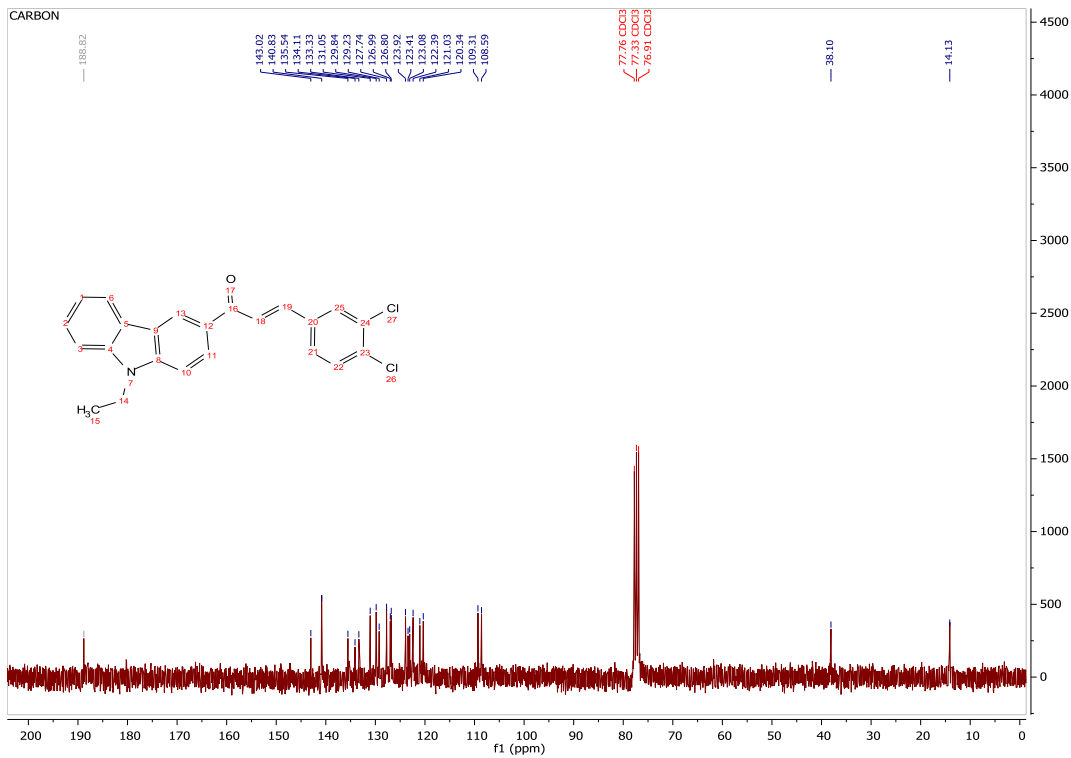
Şekil A.19. (E)-3-(4-klorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'ın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



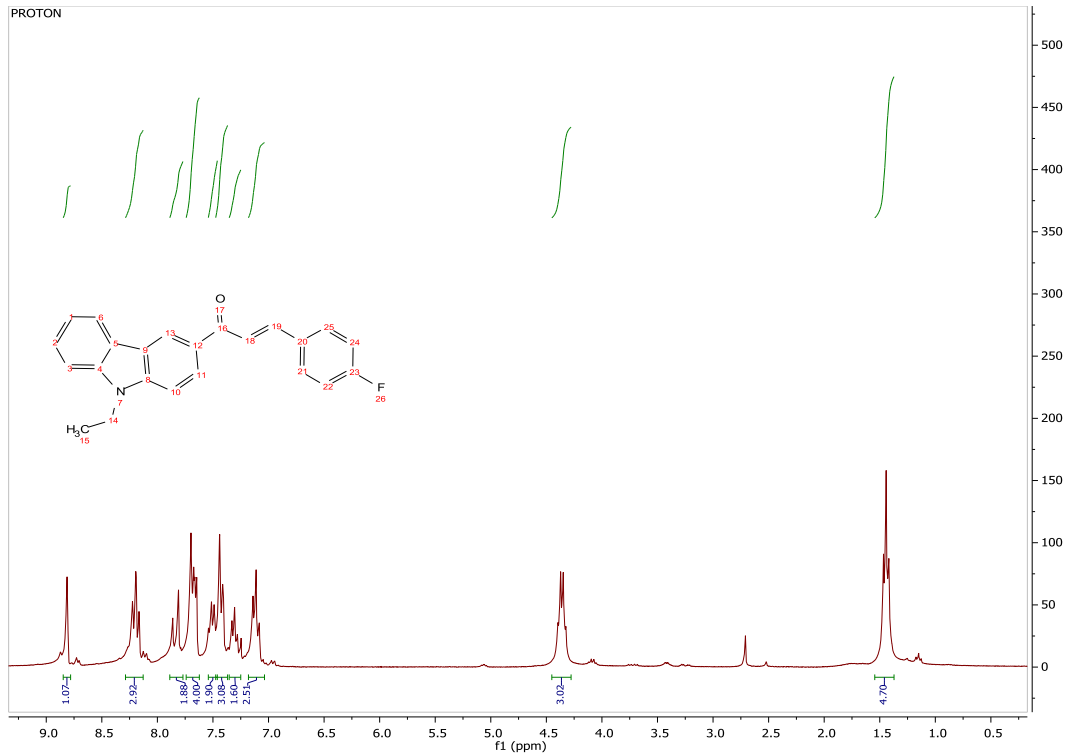
Şekil A.20. (E)-3-(4-klorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'ın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



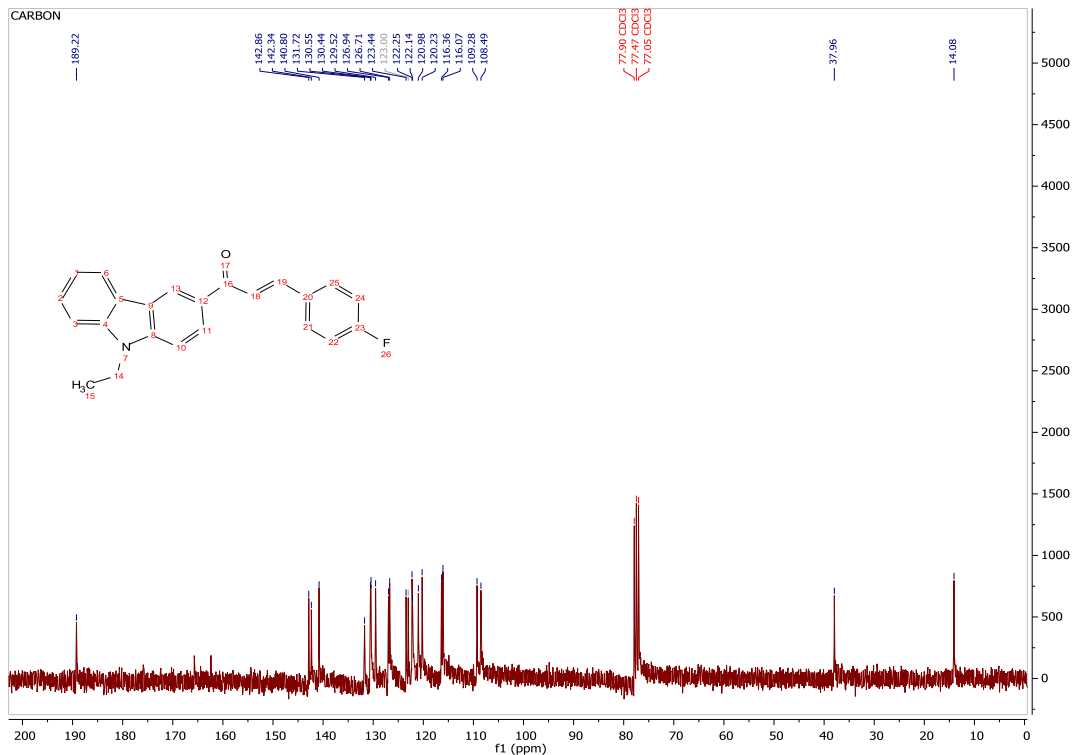
Şekil A.21. (E)-3-(3,4-diklorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



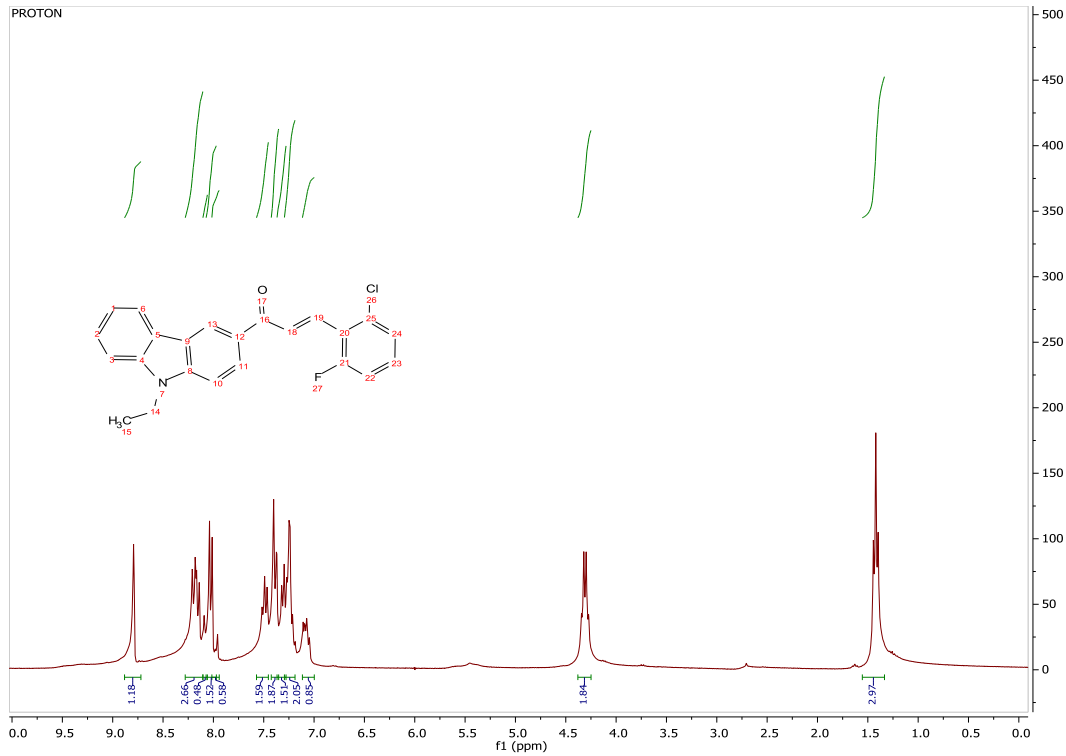
Şekil A.22. (E)-3-(3,4-diklorofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



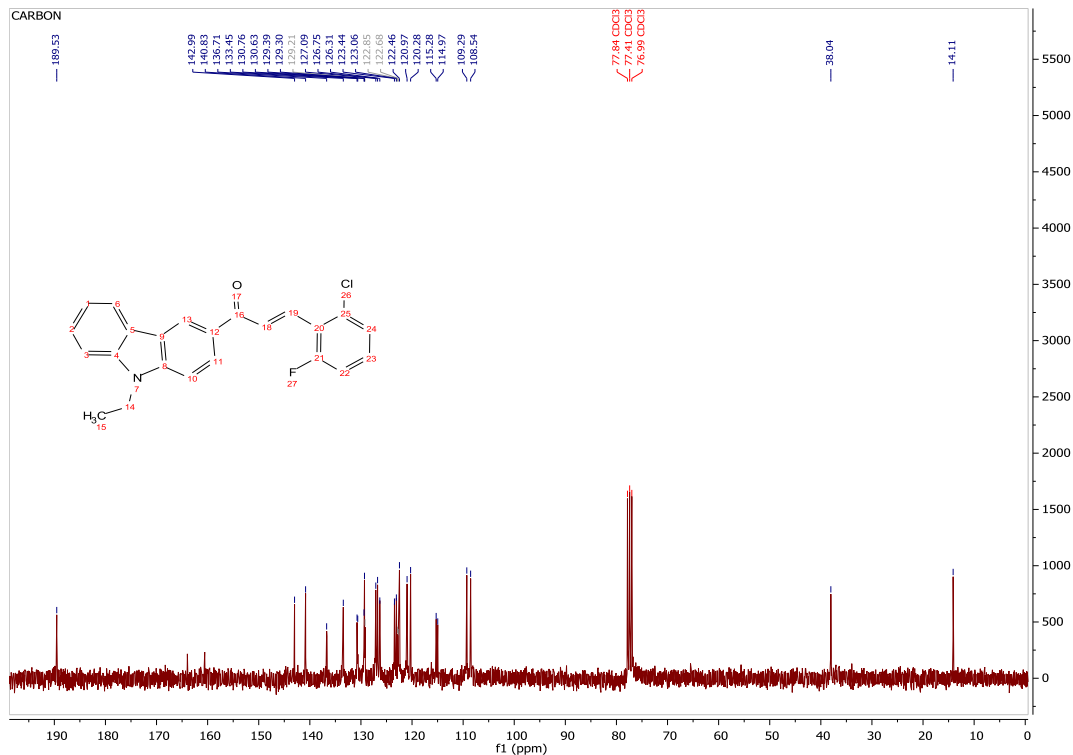
Şekil A.23. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-florofenil) prop-2-en-1-on'u'n <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



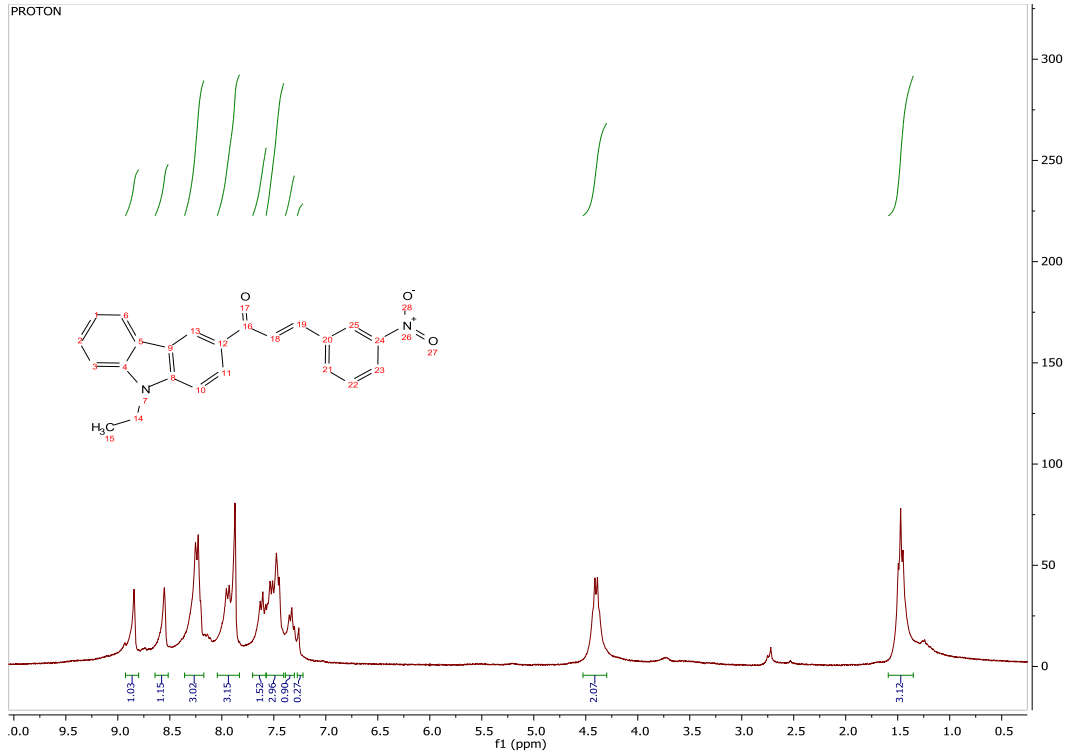
Şekil A.24. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-florofenil) prop-2-en-1-on'u'n <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



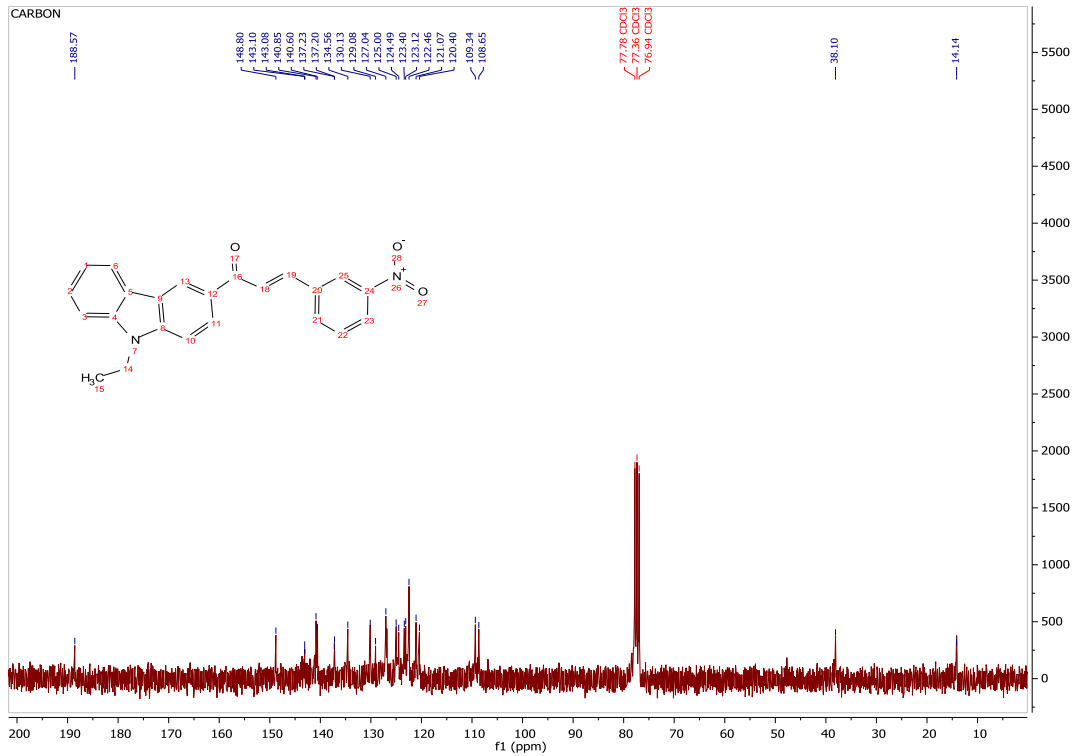
Şekil A.25. (E)-3-(2-kloro-6-florofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'ın <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



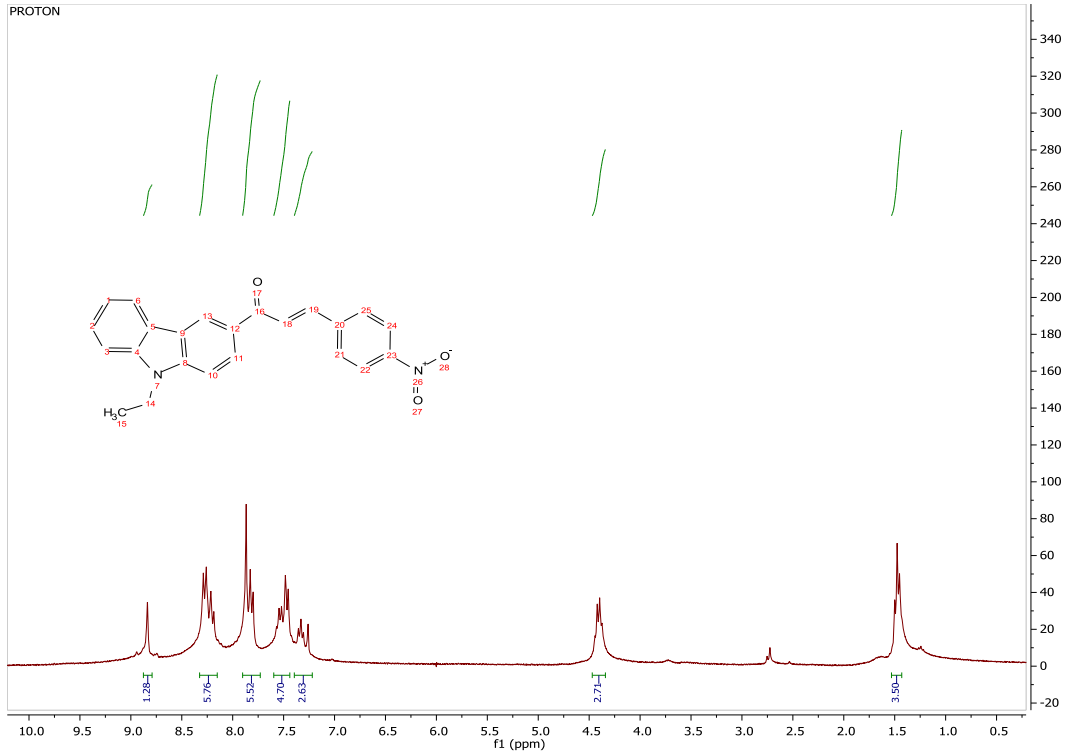
Şekil A.26. (E)-3-(2-kloro-6-florofenil)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il) prop-2-en-1-on'ın <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



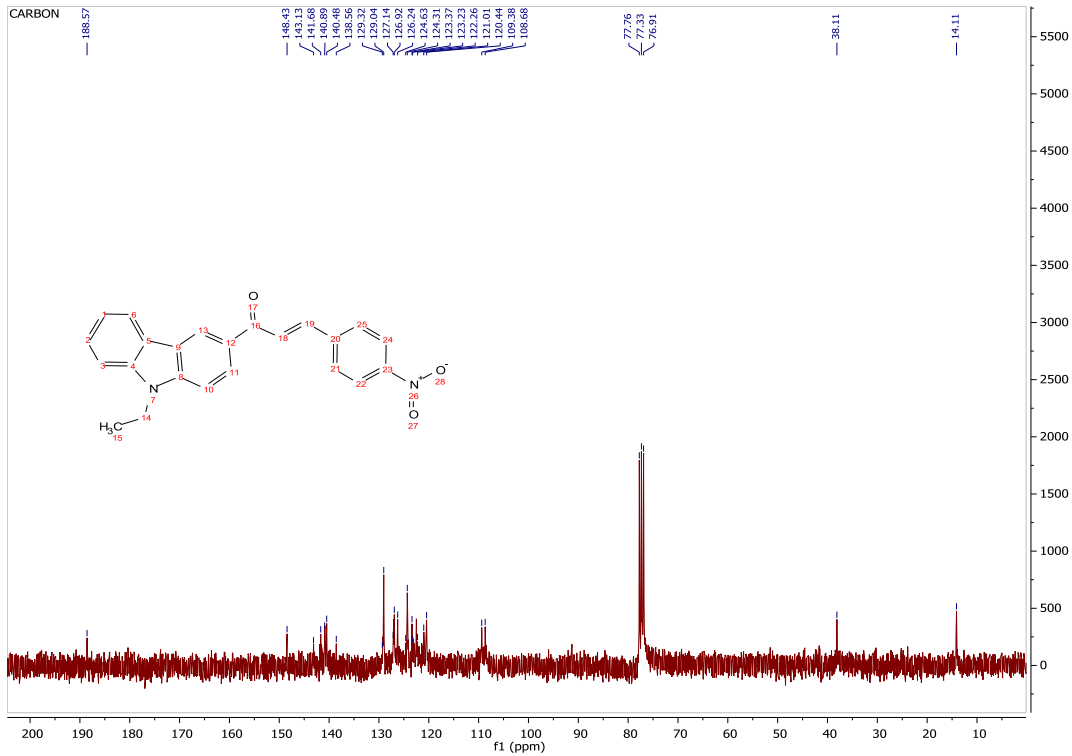
Şekil A.27. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-on'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



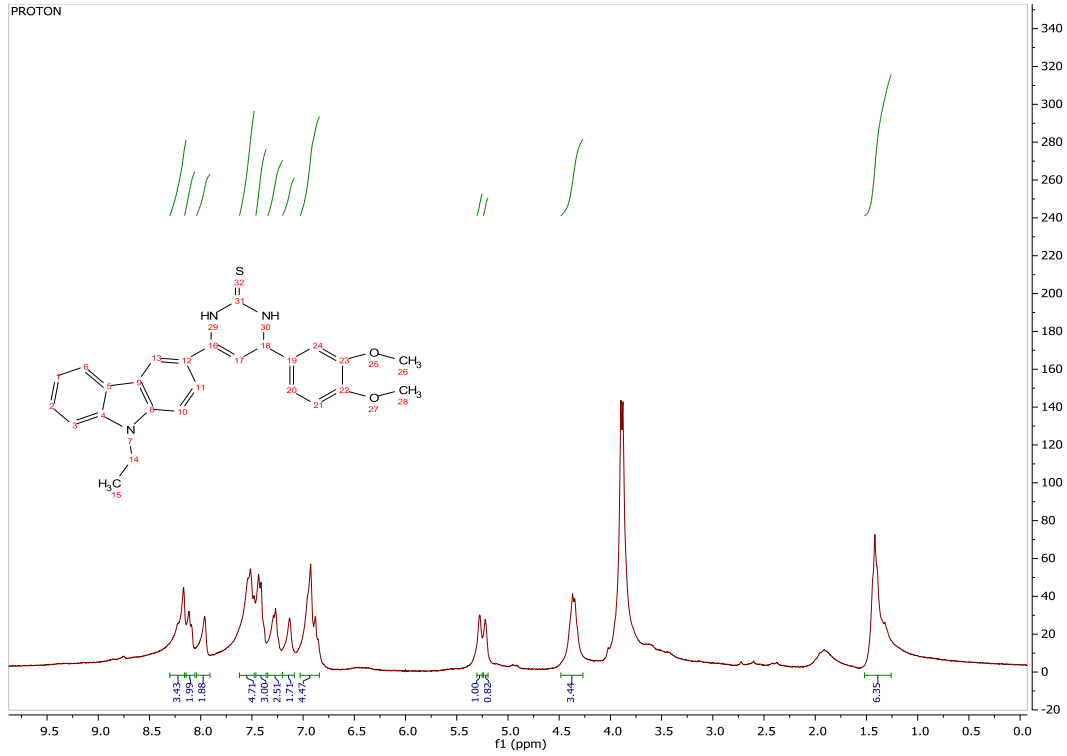
Şekil A.28. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-on'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



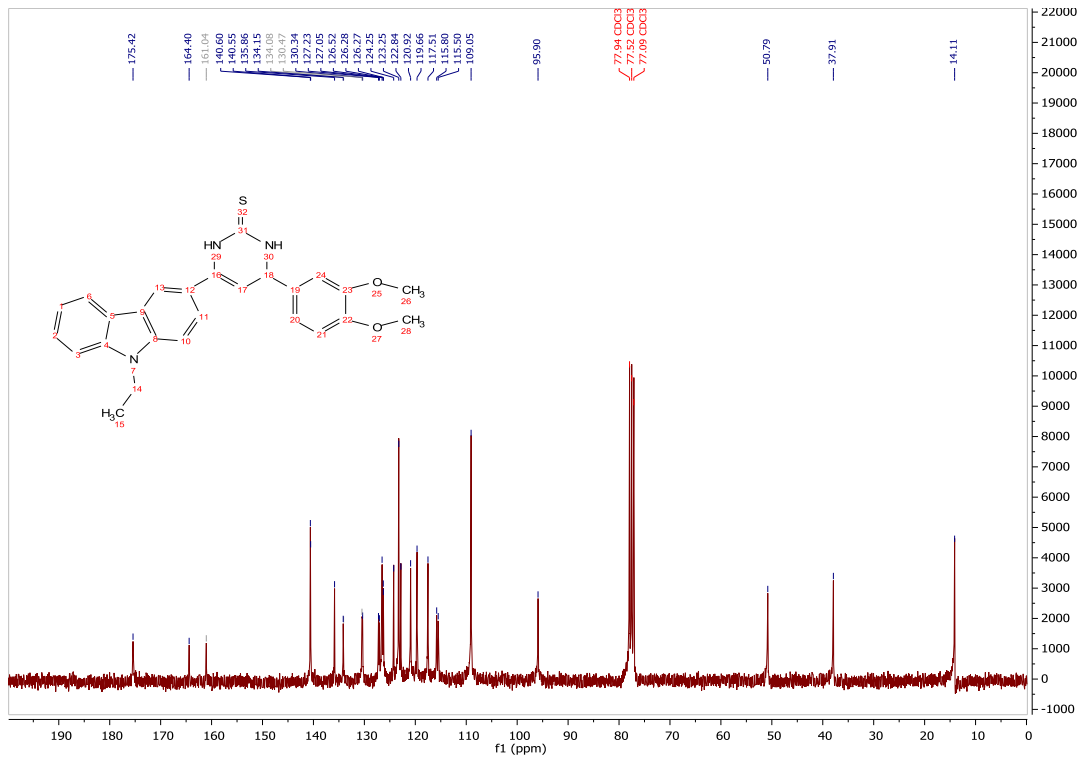
Şekil A.29. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-on'ın <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



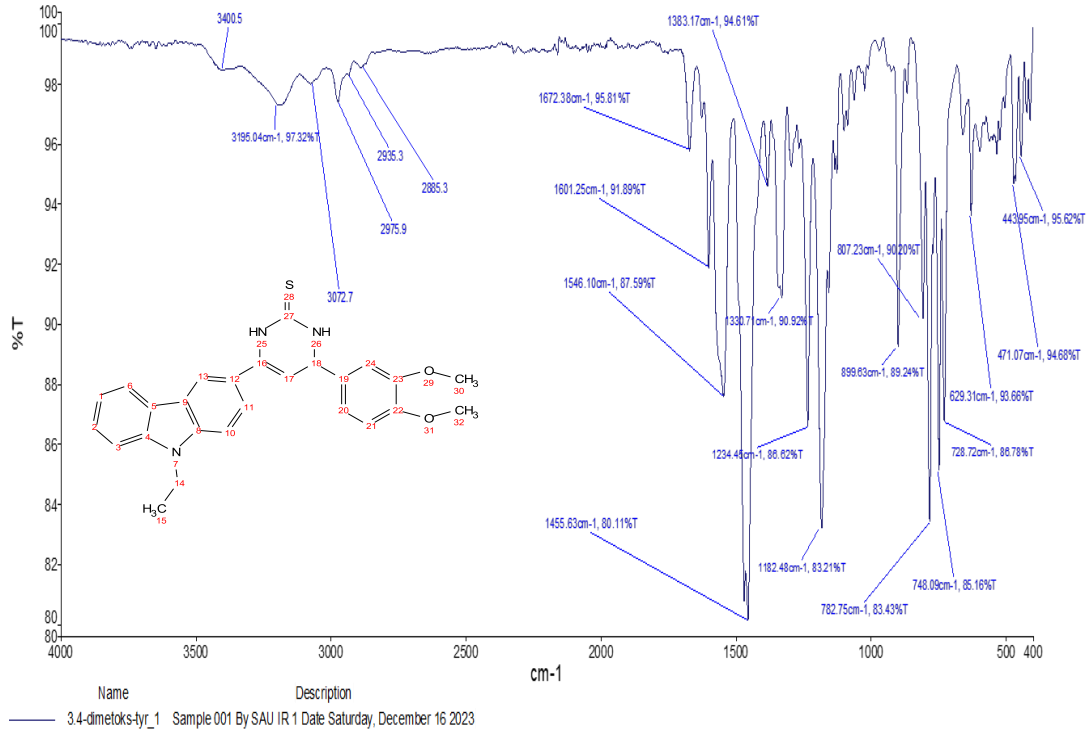
Şekil A.30. (E)-1-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-on'ın <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



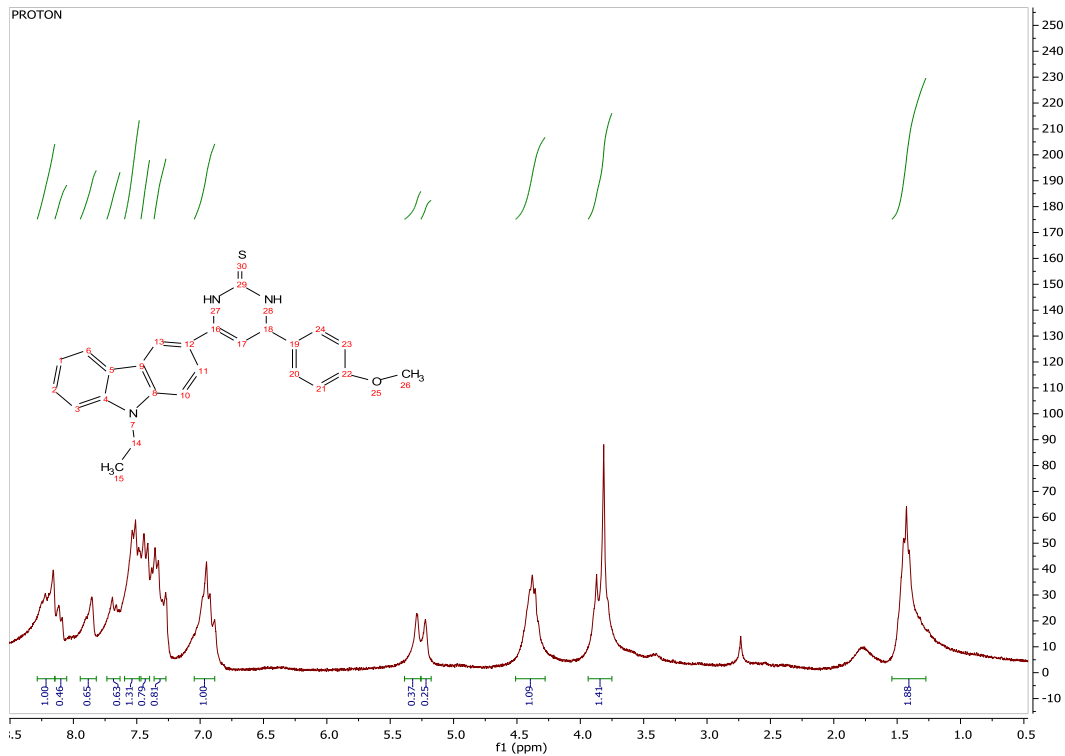
Şekil A.31. 4-(3,4-dimetoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Şekil A.32. 4-(3,4-dimetoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

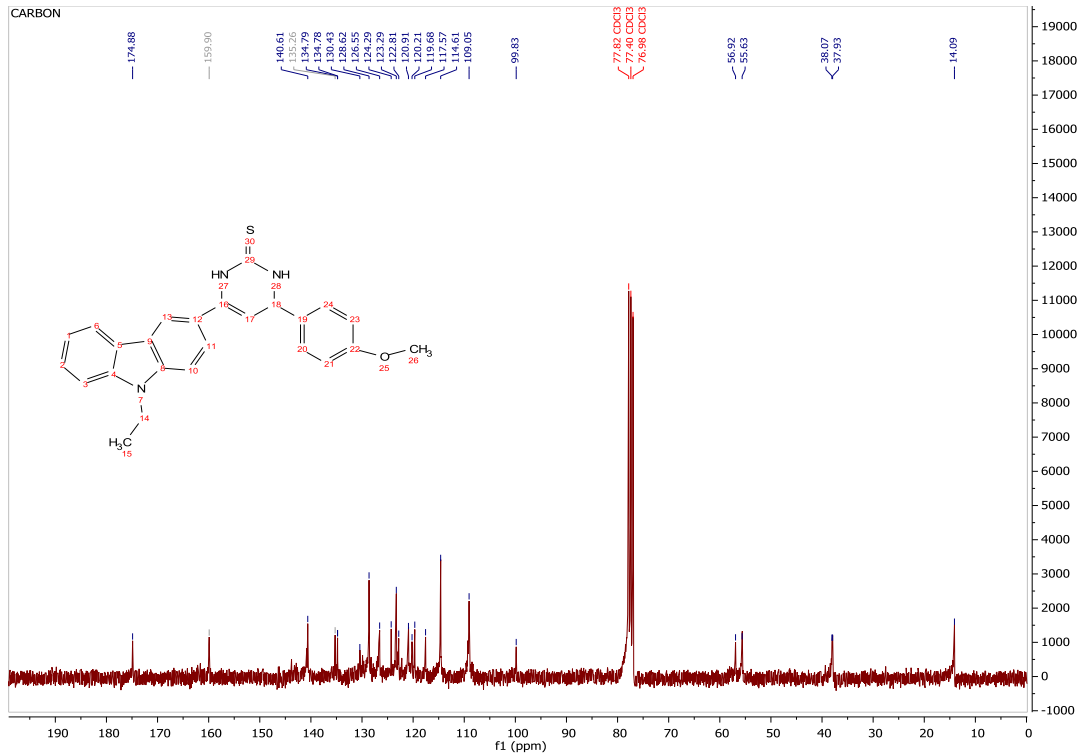


**Şekil A.33.** 4-(3,4-dimetoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ion'un FT-IR spektrumu.

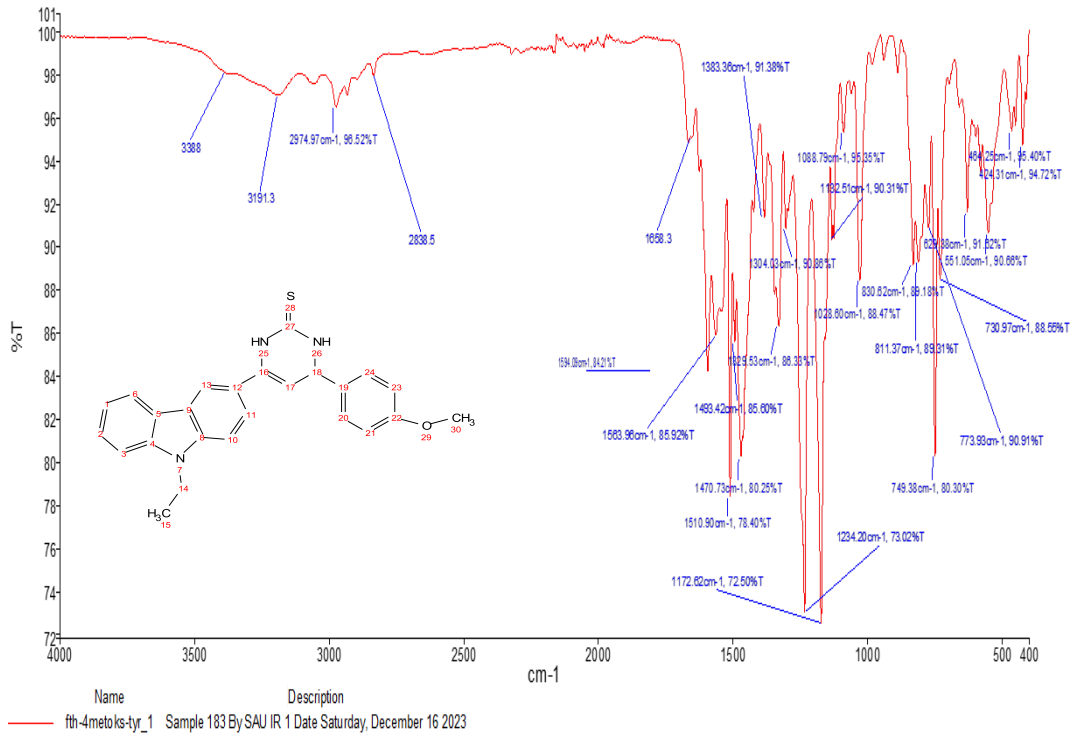


**Şekil A.34.** 4-(4-metoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ion'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

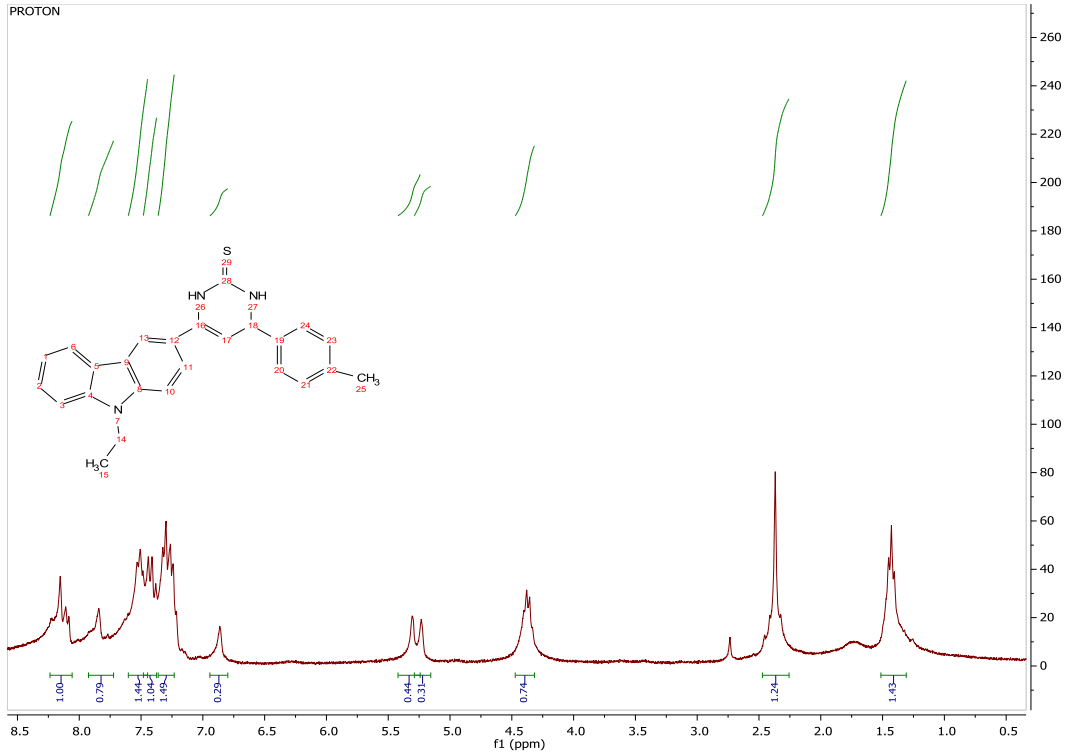




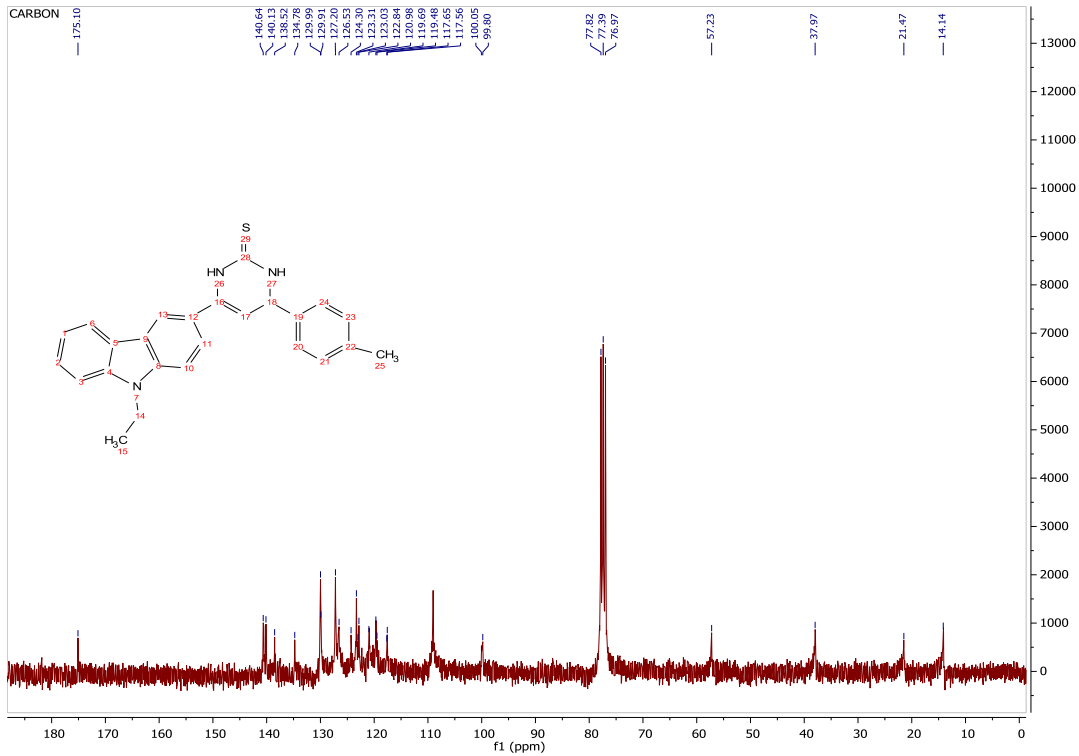
Şekil A.35. 4-(4-metoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



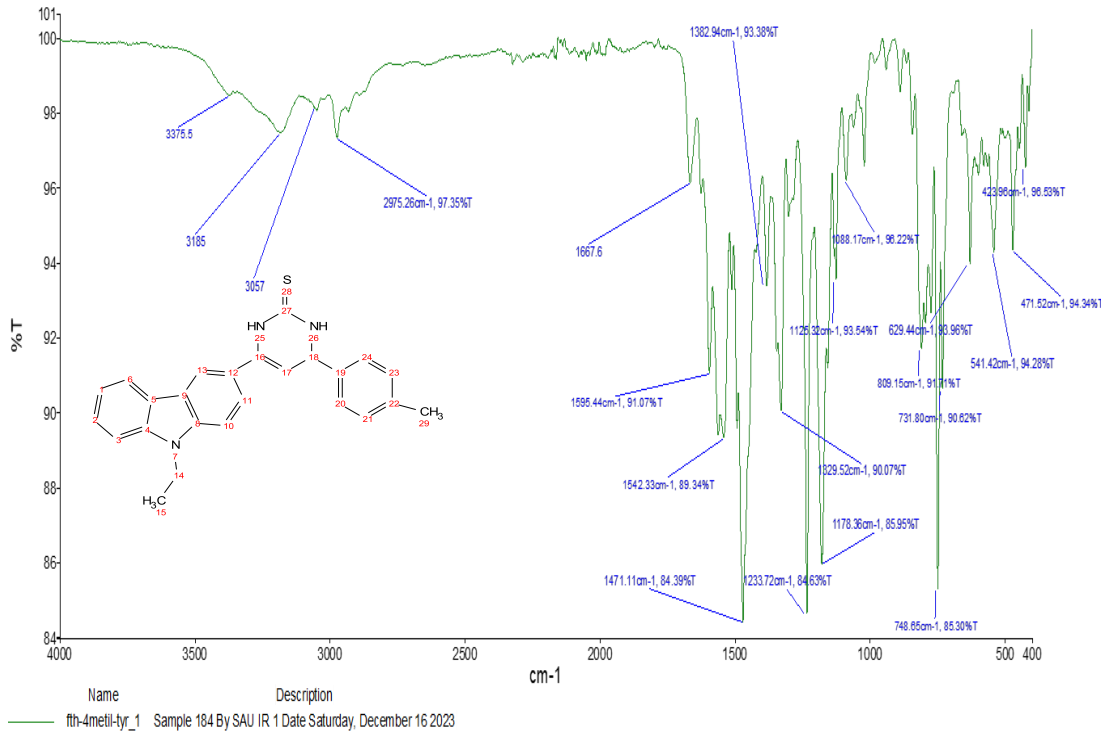
Şekil A.36. 4-(4-metoksifenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un FT-IR spektrumu.



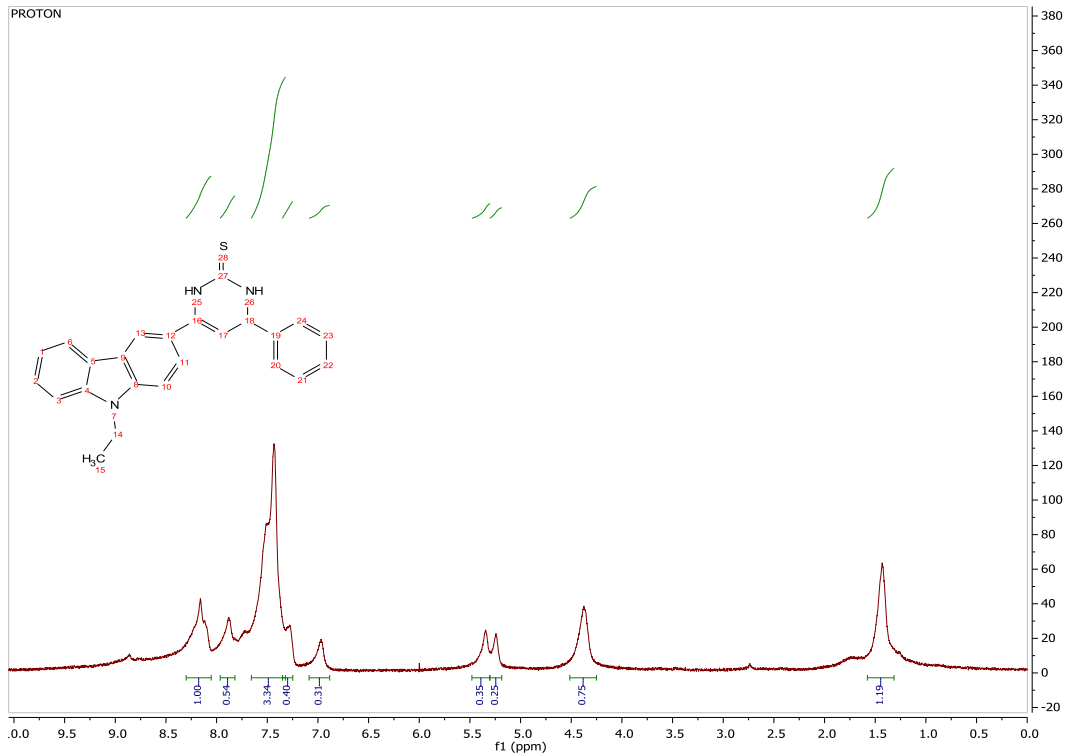
Şekil A.37. 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-(p-tolil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



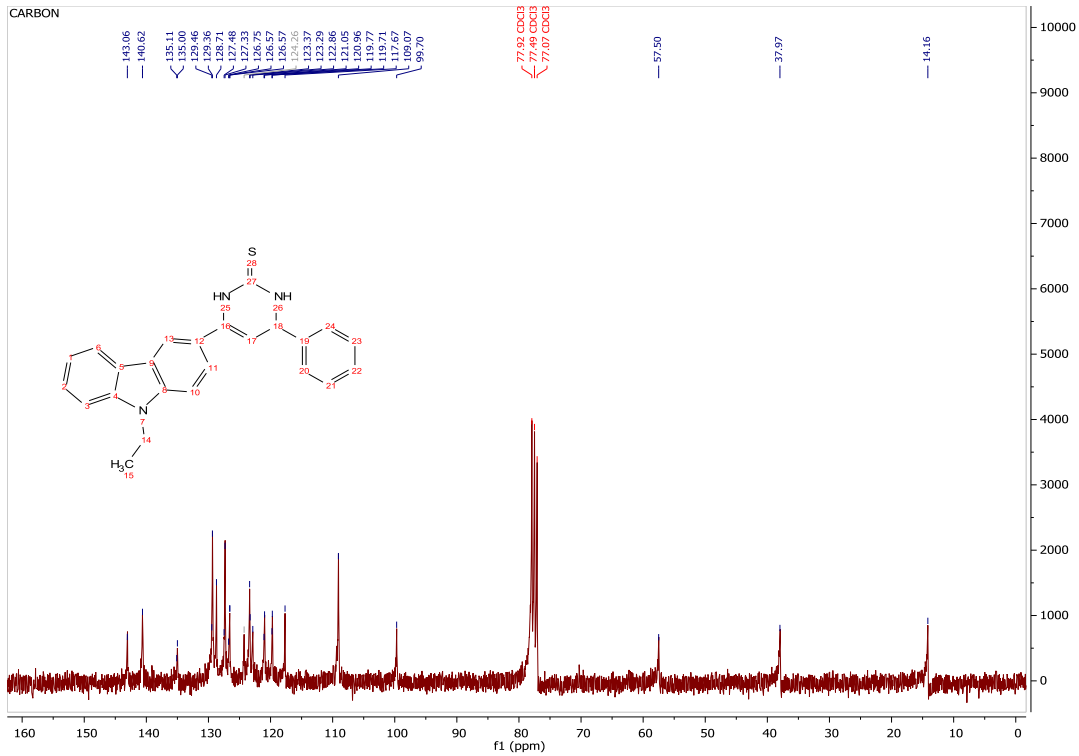
Şekil A.38. 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-(p-tolil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



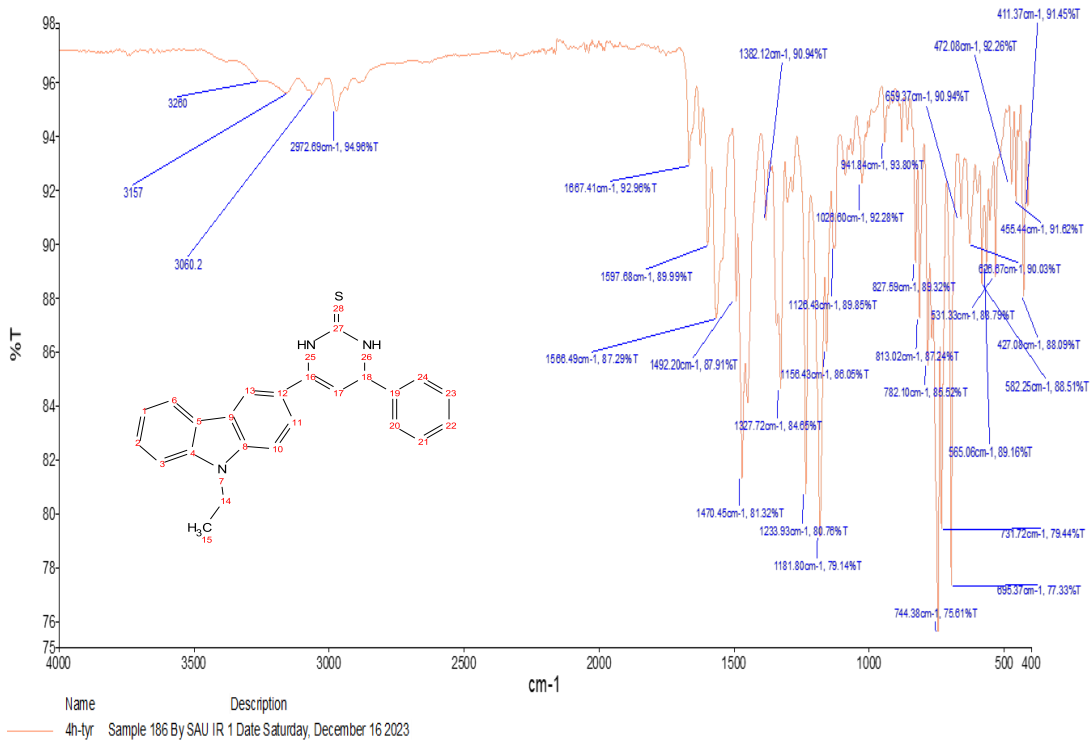
**Şekil A.39.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-(p-tolil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un FT-IR spektrumu.



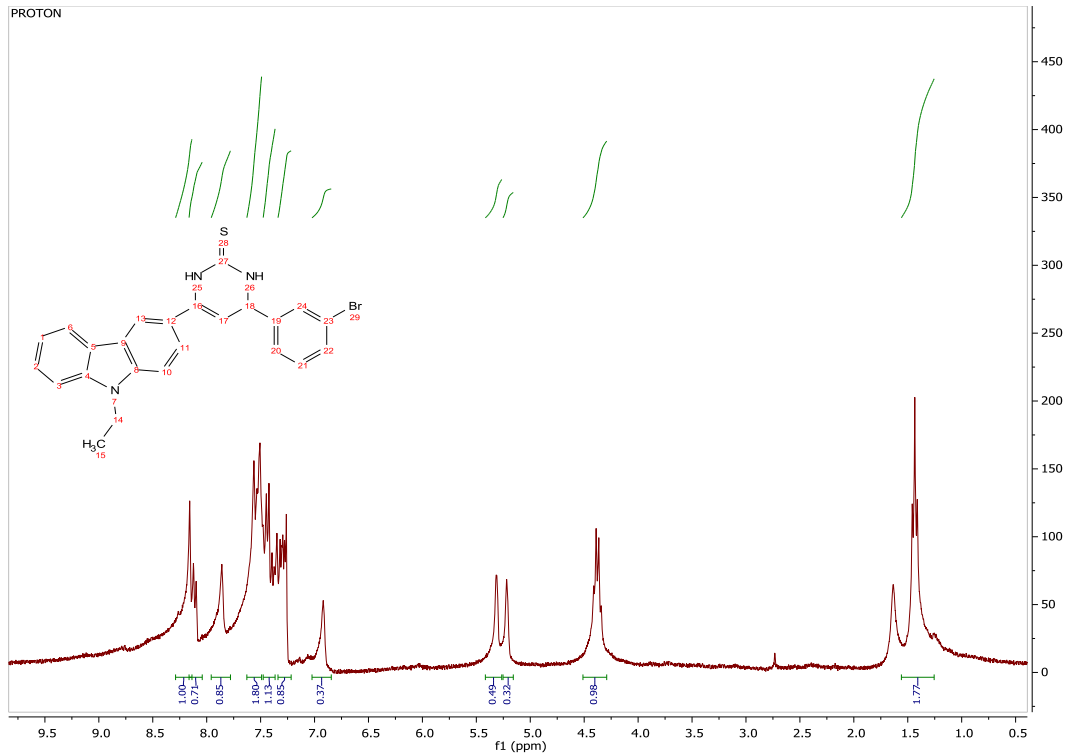
**Şekil A.40.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



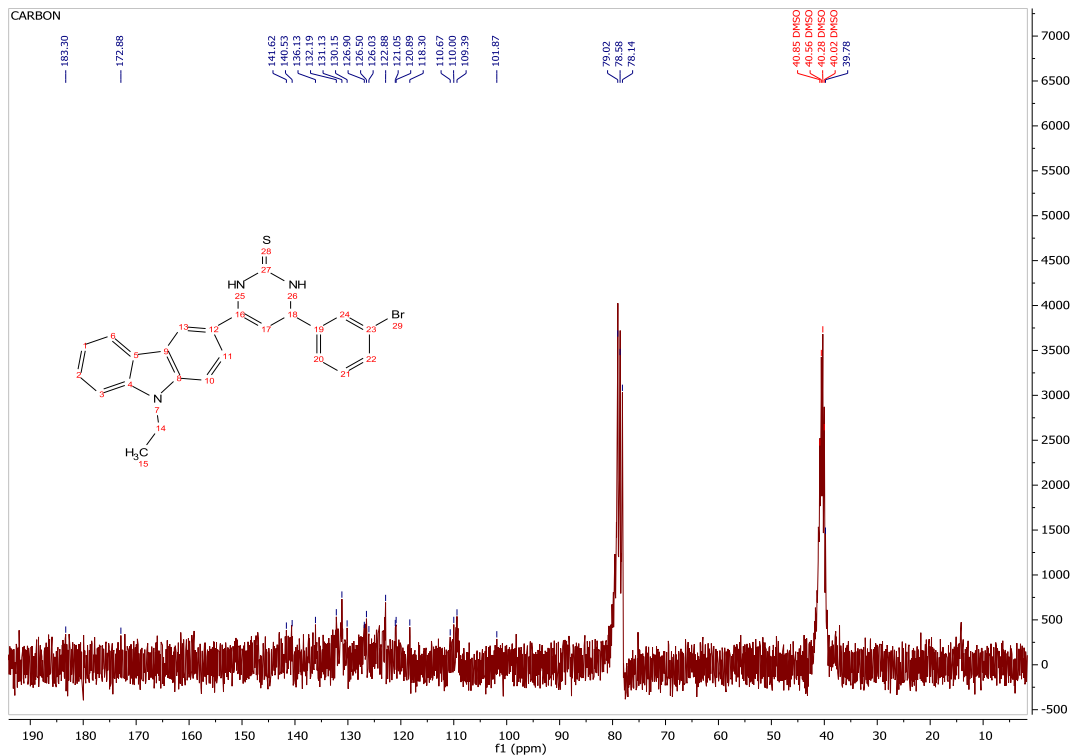
**Şekil A.41.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



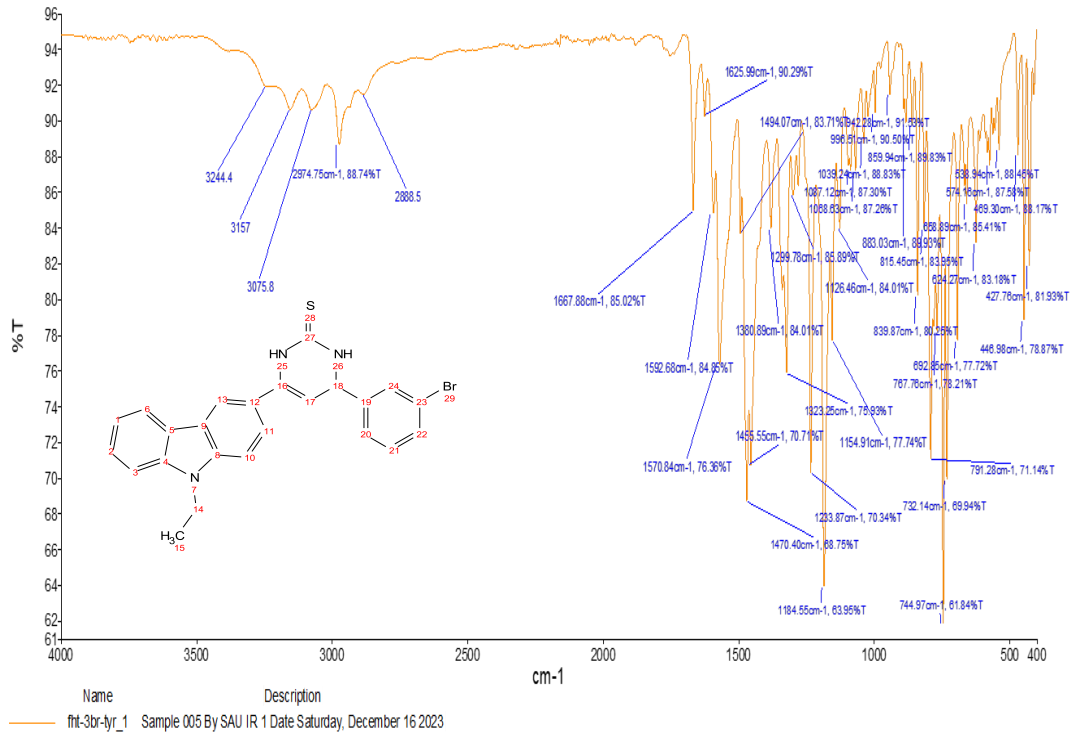
**Şekil A.42.** 6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un FT-IR spektrumu.



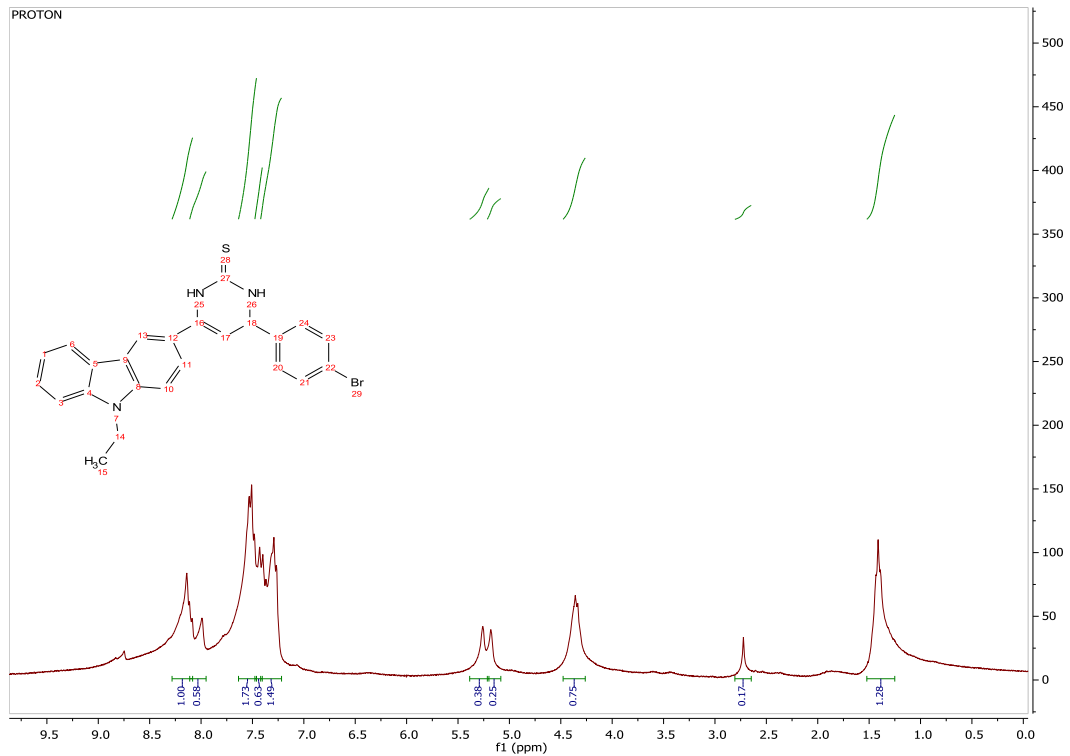
Şekil A.43. 4-(3-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



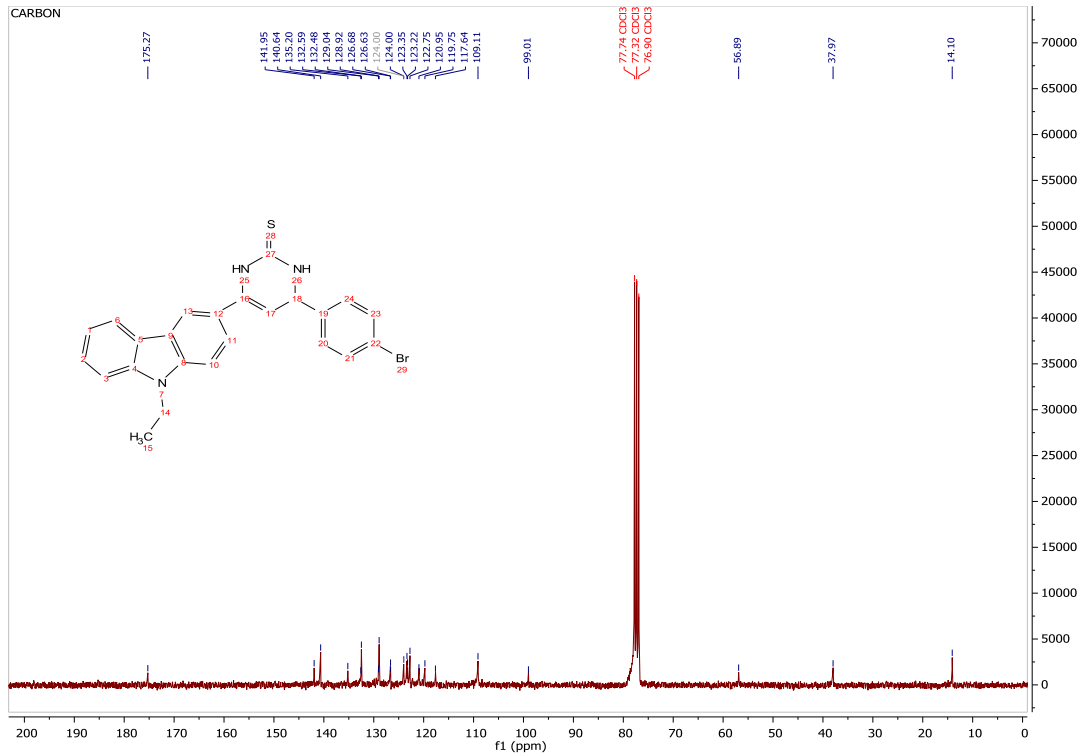
Şekil A.44. 4-(3-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



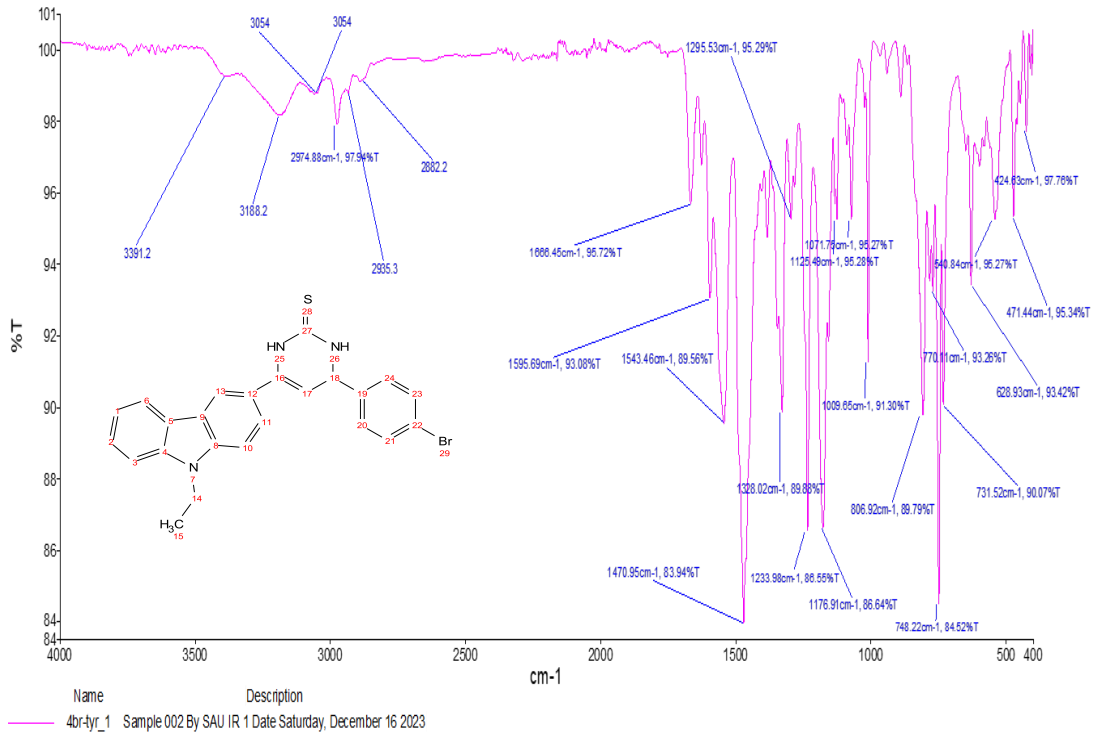
**Şekil A.45.** 4-(3-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un FT-IR spektrumu.



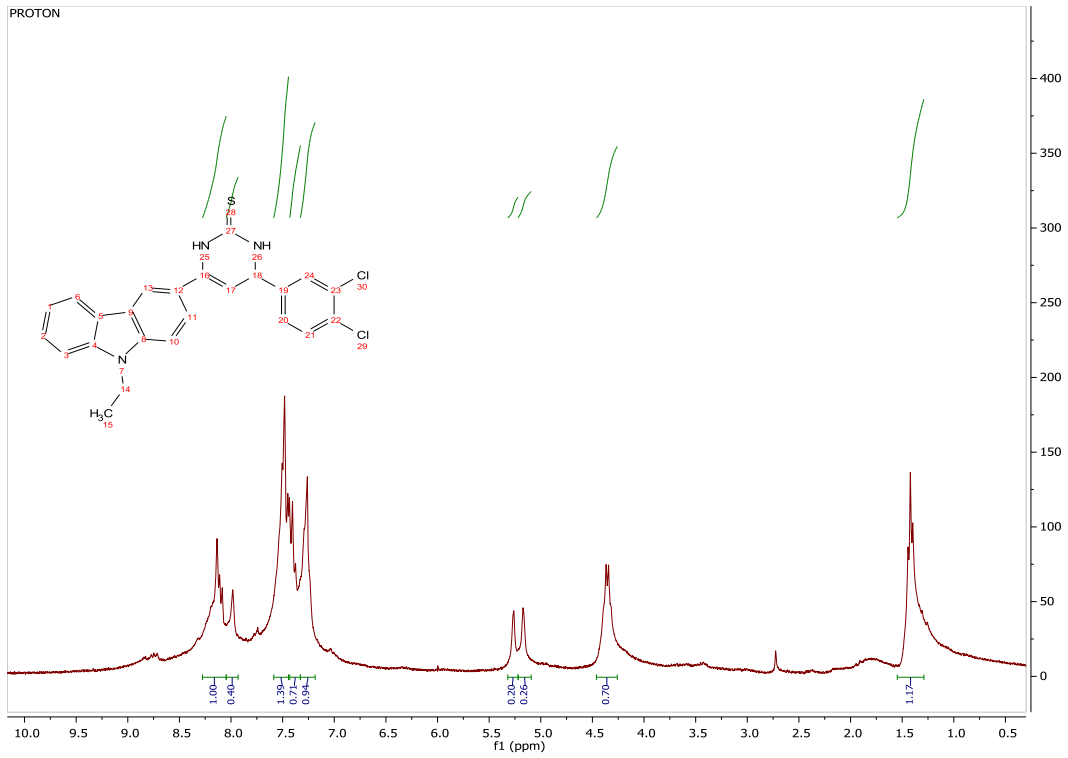
**Şekil A.46.** 4-(4-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



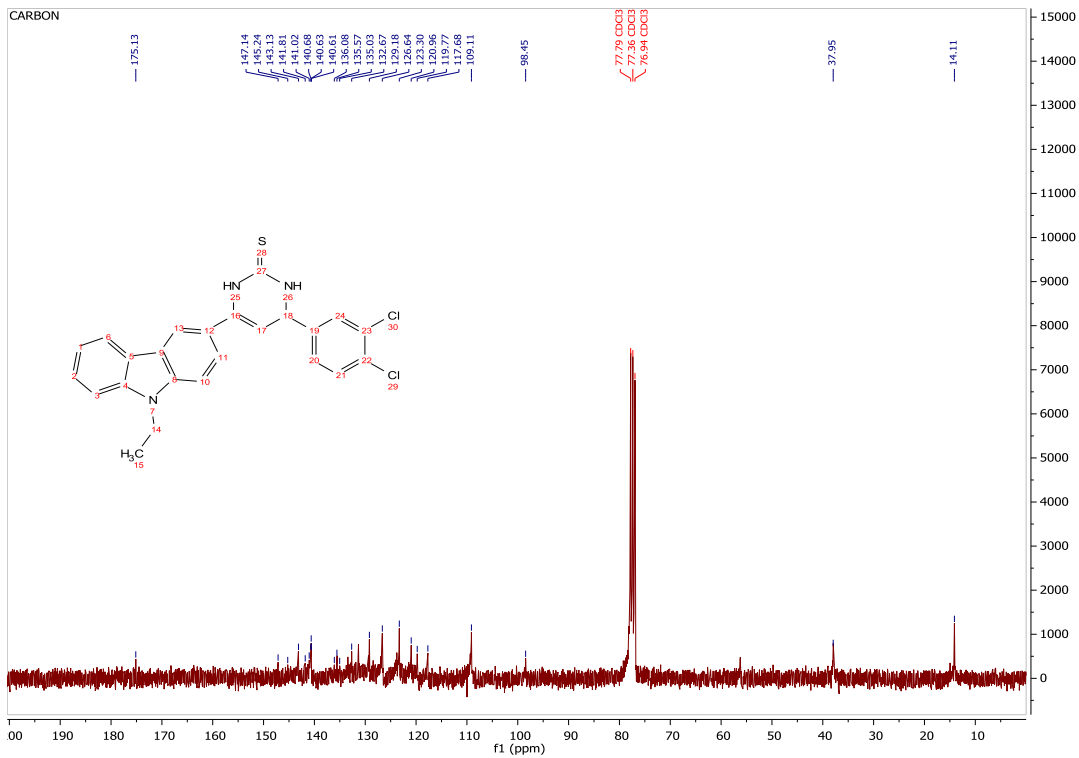
**Şekil A.47.** 4-(4-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



**Şekil A.48.** 4-(4-bromofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un FT-IR spektrumu.

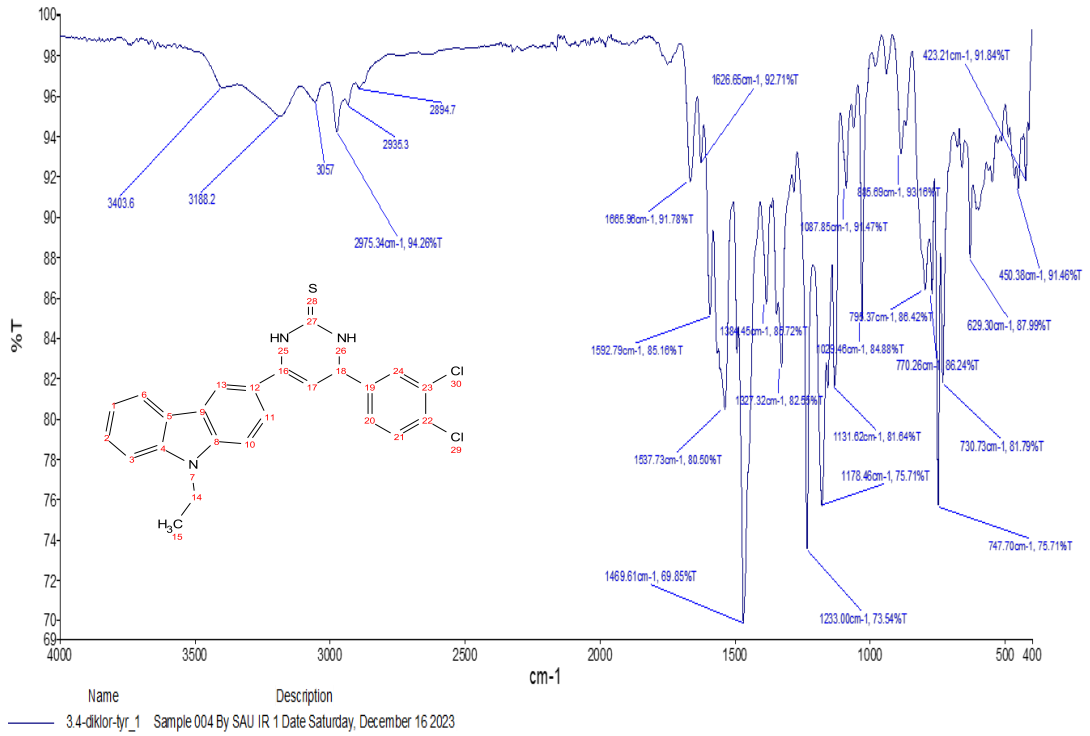


Şekil A.49. 4-(3,4-diklorofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ion'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

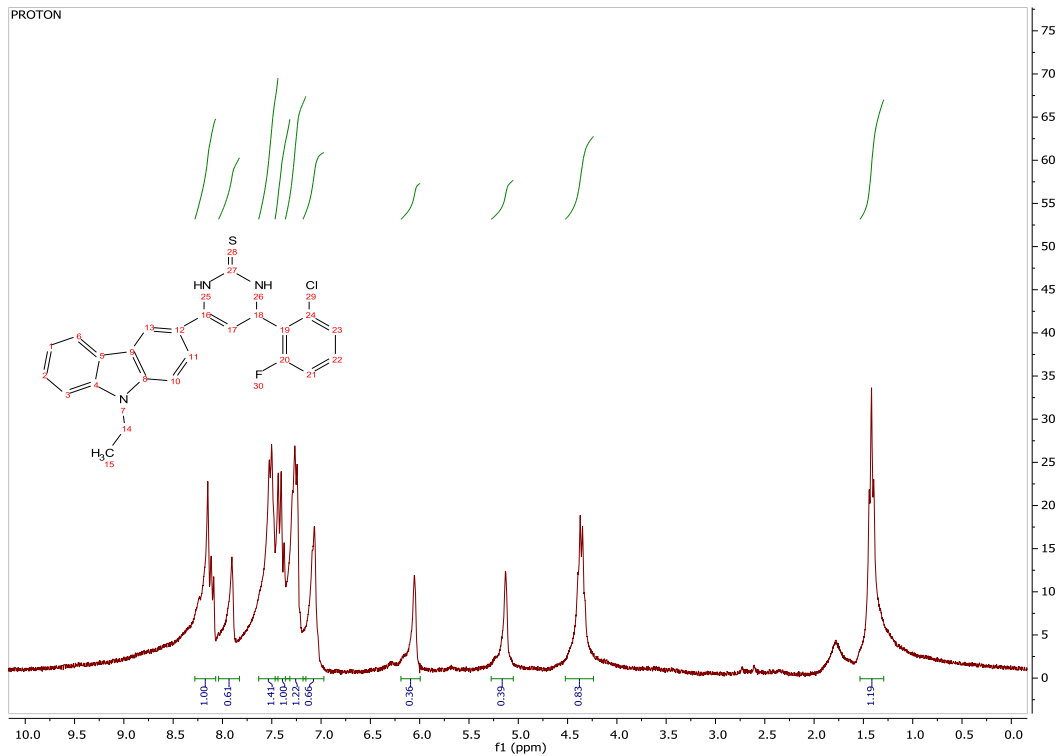


Şekil A.50. 4-(3,4-diklorofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ion'un <sup>13</sup>C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

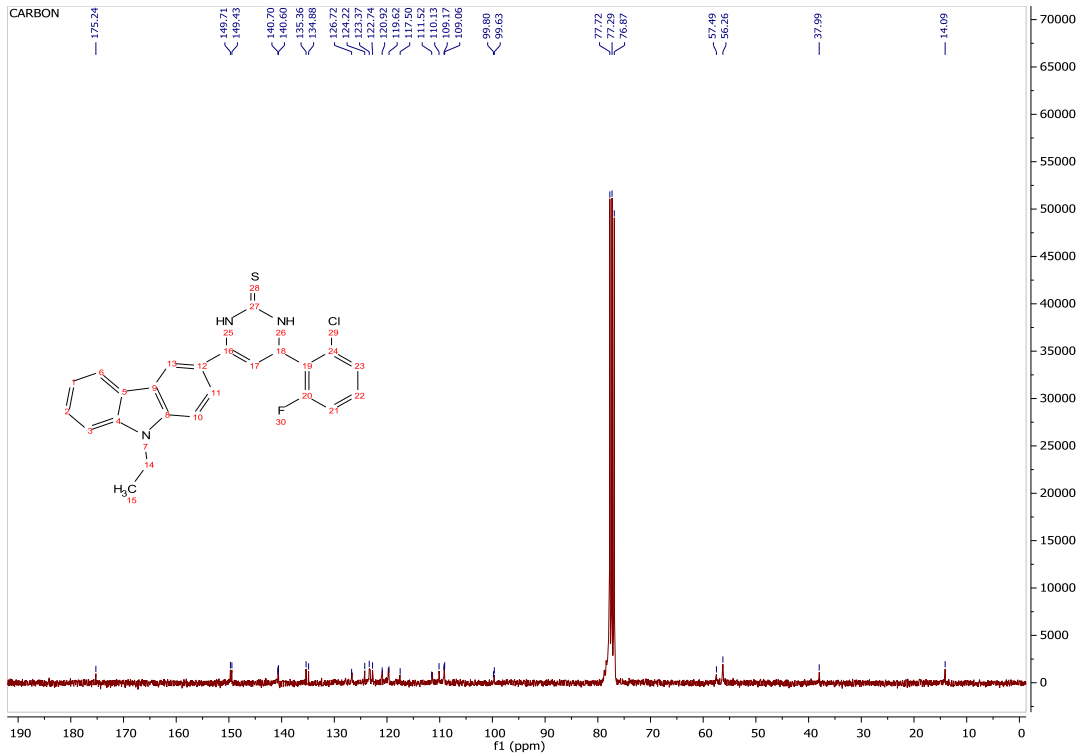




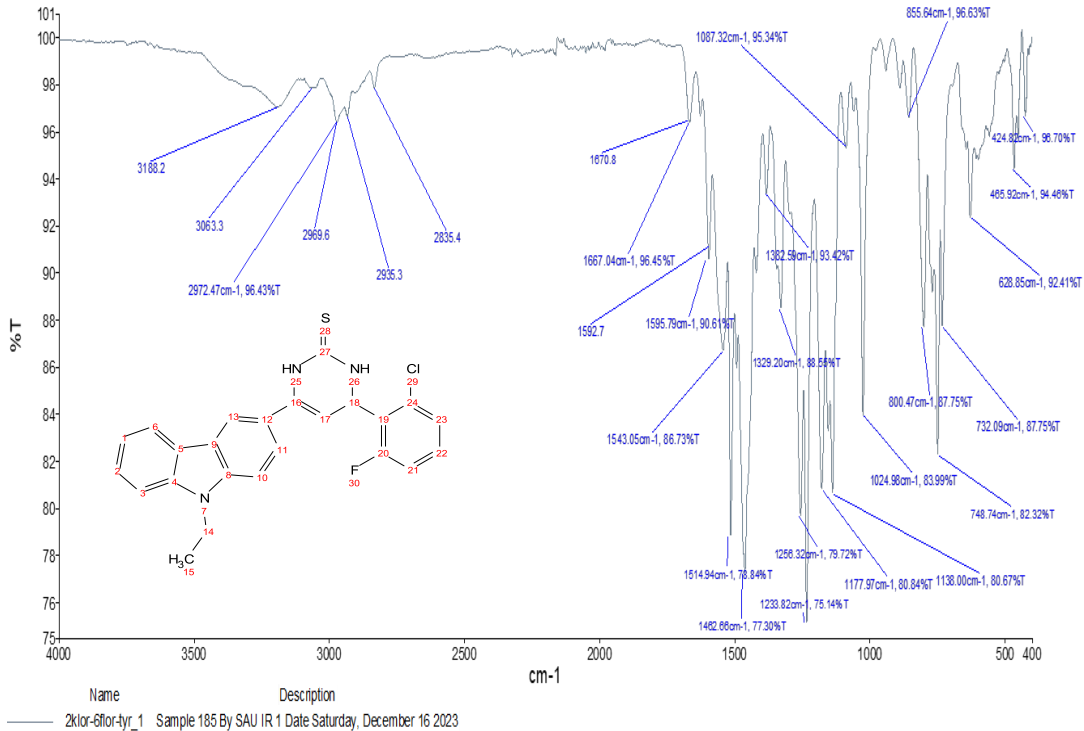
**Şekil A.51.** 4-(3,4-diklorofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un FT-IR spektrumu.



**Şekil A.52.** 4-(2-kloro-6-florofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



**Şekil A.53.** 4-(2-kloro-6-florofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ion'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



**Şekil A.54.** 4-(2-kloro-6-florofenil)-6-(9-etil-9H-karbazol-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ion'un FT-IR spektrumu.

## ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Fatih KIRBAYIR

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2019, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği
- **Yükseklisans** : Halen, Sakarya Üniversitesi, Kimya, Organik Kimya

### MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2014-2016, Şark Terzi, Kalfa Terzi
- 2019-2020, Şark Terzi, Kalfa Terzi
- 2020-2021, İnter Medikal, Plastik Enjeksiyon Makinesi Operatörü
- 2020-2021, Güler Et Fabrikası, Gıda Mühendisi
- 2021-Halen, Diriliş Yüksek Öğrenim Erkek Öğrenci Yurdu, Müdür Yardımcısı