

141772

BAZI 2-SÜBSTİTÜE PERİMİDİN
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ, YAPI
AYDINLATMALARI, FİZİKOKİMYASAL
PARAMETRELERİ, SİTOTOKSİK VE
ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Ecz. Dilovan Halil Aziz GÜLNAZ
Yüksek Lisans Tezi

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Temmuz-2003

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Dilovan Halil Aziz GÜLNAZ'ın “ Bazı 2-Sübstitüe Perimidin Türevlerinin Sentezleri, Yapı Aydınlatmaları, Fizikokimyasal Parametreleri, Sitotoksik ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi Üzerine Çalışmalar” başlıklı Framasötik Kimya Anabilim Dalındaki Yüksek Lisans Tezi 24. 07. 2003 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ

Üye : Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN

Üye : Yard. Doç. Dr. Zerrin SELLER-İNCESU

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 17.07.2003 tarih ve 19/1.... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Yusuf ÖZTURK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI 2-SÜBSTİTÜE PERİMİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ, YAPI AYDINLATMALARI, FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİ, SİTOTOKSİK VE ANTİTÜMÖR ETKİLERİNİN İNCELENMESİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Ecz. Dilovan Halil Aziz GÜLNAZ

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ

TEMMUZ 2003

Bu tez çalışmasında ana yapı olarak perimidin çekirdeğini içeren toplam 20 adet bileşik sentez edilmiştir. Bu bileşiklerden 8 adedi orijinal olup, diğer 12 adedine ise literatürde rastlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerden bazıları, rekristalizasyon yöntemi ile saflaştırıldıktan sonra, spektral ve elementel analiz sonuçlarına bakılarak yapıları aydınlatılmıştır. Literatürde kayıtlı bileşikler için, erime derecesi karşılaştırılması yapılmıştır. Bileşikler, ilk basamakta uygun aldehidlerin, etanol içerisinde NaHSO_3 ile reaksiyona sokulması ve buradan ele geçen ürünlerin 1,8-naftalendiamin ile tekrar reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

Sentezlenen 2-sübstitüe perimidin türevi bileşiklerin MTT yöntemi ile toksisiteleri belirlenmiş ve invitro olarak DNA sentezi analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulguların ışığında, test edilen bileşiklerden bazılarının ilaç olarak kullanılabilir potansiyelde olmadıkları saptanmıştır. Diğer türevler ise, ileride yapılacak detaylı çalışmalardan sonra ilaç olarak kullanılabilir niteliktedirler.

Bu araştırmanın devamı olarak, ileride yapılması planlanan yapı-etki çalışmalarına baz oluşturulması amacı ile, bileşiklerin bazı fizikokimyasal parametreleri tayin edilmiştir. Çalışmalarda, sterik, elektronik ve bazı hidrofobik parametre değerleri, doğrudan tablo değerlerinden yararlanılarak hesaplanmış, R_M hidrofobik parametre değerleri ise, deneysel bulgulara dayandırılarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler : 2-sübstitüe perimidin, MTT, antikanser, fizikokimyasal parametreler.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans derslerim ve tez çalışmalarım süresince yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen, anlayış ve hoşgörüsü ile çalışmalarımı destekleyen tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. İlhan İŞİDAĞ'a, ve çalışmalarına katkılarından dolayı Yard. Doç. Dr. Kadriye BENKLİ'ye, Yard. Doç. Dr. Asiye MERİÇ'e, Yrd. Doç. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN'a, ve Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı'ndaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Bileşiklerin toksisite ve antikanserojen etki testlerini büyük bir özveri ile gerçekleştiren Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Yard. Doç. Dr. Zerrin SELLER İNCESU'ya,

Yardım ve yakın ilgileri ile sevgili arkadaşlarım İsmail TÜTÜNCÜ ve Faten Dali ALİ'ye, maddi ve manevi destekleri, sonsuz anlayış ve sevgileri ile daima yanımda olan aileme,

Tez çalışmalarım sırasında bana emeği geçen teknisyenimiz Sayın Ayşe KARAMAN'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
TERMİNOLOJİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Kullanılan Aletler ve Kimyasal Maddeler	37
3.1.1. Aletler	37
3.1.2. Kimyasal Maddeler	38
3.2. Yöntemler	39
3.2.1. Genel Sentez Yöntemi	39
3.2.2. Reaksiyon Mekanizması	40
4. DENEYSEL KISIM	41
4.1. Sentezlenen Bileşikler	41
4.1.1. Perimidin	41
4.1.2. 2-metil perimidin	42
4.1.3. 2-fenil perimidin	43
4.1.4. 2-(2-hidroksi fenil) perimidin	44
4.1.5. 2-(4-hidroksi fenil) perimidin	47
4.1.6. 2-(3-nitro fenil) perimidin	48
4.1.7. 2-(3,4-metilen dioksi fenil) perimidin	49
4.1.8. 2-(4-kloro fenil) perimidin	50

4.1.9. 2-(2,4-dikloro fenil) perimidin	51
4.1.10. 2-(4-bromo fenil) perimidin	54
4.1.11. 2-(2,4-dimetil fenil) perimidin	55
4.1.12. 2-(3-metoksi-4-hidroksi fenil) perimidin	56
4.1.13. 2-(3,5-dimetoksi-4-hidroksi fenil) perimidin	57
4.1.14. 2-(2,3,4-trimetoksi fenil) perimidin	58
4.1.15. 2-(3-metoksi-4-hidroksi-6-nitro fenil) perimidin	62
4.1.16. 2-(2-furil) perimidin	63
4.1.17. 2-(5-metil-2-furil) perimidin	64
4.1.18. 2-(4-piridil) perimidin	65
4.1.19. 2-(2-naftil) perimidin	66
4.1.20. 2-(1-feniletıl) perimidin	67
4.2. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi ile Çalışmalar	69
4.2.1. R _f Değerinin Saptanması	69
4.2.2. R _M Değerinin Saptanması	69
5. FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELER	70
5.1. Hidrofobik Parametreler	70
5.1.1. Partisyon Katsayısı	70
5.1.2. Parakor	73
5.1.3. Hidrofobik Sübstitüent	75
5.2. Sterik Parametreler	76
5.2.1. Molekül Ağırlığı	76
5.2.2. Moleküler Refraksiyon	77
5.2.3. Moleküler Hacim	79
5.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi	80
5.3. Elektronik Parametreler	82
5.3.1. Elektronik Sübstitüent Katsayısı	82
6. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN İR DEĞERLERİ VE ELEMENT ANALİZLERİ	85
6.1. İR Değerleri	85

6.2. Elementel Analiz Değerleri	85
7. BİYOKİMYASAL METOD	86
7.1. Hücre Kültürü	86
7.2. MTT Toksisite Deneyi	86
7.3. DNA Sentezi Analizi	98
8. SONUÇ VE TARTIŞMA	102
9. KAYNAKLAR	106
ÖZGEÇMİŞ	119

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. bazı 2-substitüe perimidin türevleri	2
Şekil 2. a) 2-izopropil perimidin b) 2-butil perimidin	3
Şekil 3. bazı 2-substitüe perimidin türevleri	3
Şekil 4. 2-fenil perimidin	4
Şekil 5. 2,2'-(p-fenilen) diperimidin	5
Şekil 6. 2,2'-(1,5-naftalen) diperimidin	5
Şekil 7. 2-(3-hidroksi-4,6-dikarboksi fenil) perimidin	6
Şekil 8. 2,2'-diperimidinil	7
Şekil 9. w-Perimidinilalkan karboksilik asid	7
Şekil 10. 2-metil perimidin b) 2(3H)-perimidinon	8
Şekil 11. perimidin	9
Şekil 12. a) 2-(p-nitrofenil) primidin b) 2-(o-hidroksifenil) primidin	9
Şekil 13. a) 2-(2-furil) perimidin b) 2-piridil perimidin	10
Şekil 14. tiyazolo[3,2-a]perimidin-3-(2H)on	11
Şekil 15. o-fenilen-2,2'-diperimidin	12
Şekil 16. a) perimidin türevleri b) aseperimidin türevleri	12
Şekil 17. 2-substitüe perimidin p-metilsulfonat	13
Şekil 18. dimerik hemiaminal perimidin	13
Şekil 19. a) 2-mekapto perimidin b) alkil 2-perimidiniltiyoasetat c) 1-R-1-hidroksi tetrahidrotiyazolo[3,2-a]perimidin	14
Şekil 20. a) 2-(2-(p-nitrofenil)-2-hidroksietil) perimidin b) 1-metil-2-(2-(5-nitro-2-furil)-2-hidroksietil) perimidin	14
Şekil 21. 1-dietilaminoetil-2(3H)- perimidinon	15
Şekil 22. 2-metil perimidin	15
Şekil 23. 1-(alkil, dialkilaminoalkil)-2-(aril, heterosiklil, substitüe vinil)- 6,7-(H ₂ , etilen) perimidin	16
Şekil 24. 2-(2-substitüe vinil) perimidin	16

Şekil 25. a) 2-fenil-3-metil-1-(Na, Li) perimidin	
b) 1-metil-2-fenil-4- difenilhidroksimetil peimidin	17
Şekil 26. 1- ve 2-substitüe N-benzoil-2,3-dihidro perimidin türevleri	18
Şekil 27. 2-(substitüe fenil)-1- substitüe perimidin	19
Şekil 28. 1- ve 2-süstitüe perimidin	19
Şekil 29. 4,6,7,9-tetrakloro-1-metil perimidin	20
Şekil 30. 2- ve 2'-substitüe -1-(2-hidroksietil) perimidin	20
Şekil 31. a) 2- ve 3-substitüe-2,3-dihidro perimidin	
b) 3,4,3',4'-tetrahidro-2,2'-biperimidin	21
Şekil 32. 2-(N-süstitüe anino) perimidin türevleri	22
Şekil 33. 1- ve 2-süstitüe-3-amino perimidinium trimetilsulfonil tuzu	22
Şekil 34. 2-(5-süstitüe-2-furil) perimidin HCl tuzu	23
Şekil 35. 2,2'-diperimidinil türevleri	23
Şekil 36. 2-süstitüe perimidin-6-sulfonik asid	23
Şekil 37. 2-(p-triflorometilfenil) perimidin	24
Şekil 38. 1-,2- ve 4-süstitüe perimidin b) 1-metil aseperimidin	25
Şekil 39. a) 1-siyanoetil-2-substitüe perimidin b) pirido perimidin	25
Şekil 40. 2-[(N,N-di(p-nitrobenzil)hidrazinil) perimidin	26
Şekil 41. 3-(1-perimidinil) propanamid	26
Şekil 42. 2-[N-(8-süstitüe aminonaft-1-il)aminometil]1-süstitüe Perimidin	26
Şekil 43. 1-vinil perimidin	27
Şekil 44. 3-alkiltriazo[4,5-a]perimidin	27
Şekil 45. a) 2-süstitüe perimidin	
b) 2-süstitüe pirolidino[1,2-a] perimidin	28
Şekil 46. perimidin-2-sulfonat	28
Şekil 47. 2-fenil perimidin-3-oksit	29
Şekil 48. 2-(2-benzimidazolil) perimidin	29
Şekil 49. 2-(2-hidroksi-3-metoksi fenil)-2,3-dihidro perimidin	30
Şekil 50. 2-dimetilaminometil perimidin	30
Şekil 51. N-(2-perimidinil metil)-3-R-4-R'-piridinyum. X tuzu	30

Şekil 52. a) aza (metiltiyo) propenimiuim	
b) 2-(4-metoksifenil) perimidin	31
Şekil 53. a) N-(1-süstitüe-1-klorometil) piridinyum klorür	
b) 2-süstitüe perimidin	32
Şekil 54. 2-(3,5-diterbutil-4-hidroksifenil) perimidin	32
Şekil 55. 2-(o-metoksifenil) perimidin	32
Şekil 56. a) 1-metil,etil-2-kloro perimidin b) 1,2-dikarbamoil perimidin	33
Şekil 57. a) 2-(2-azidofenil)-2,3-dihidro perimidin	
b) 6-süstitüe kuinazolino[3,4-a]perimidin	34
Şekil 58. 1-amino-2-süstitüe perimidin	34
Şekil 59. 6,7-disinnamil perimidin	36
Şekil 60. Genel Reaksiyon Denklemi	39
Şekil 61. Reaksiyon Mekanizması	40
Şekil 62. Bileşik No. 4'e ait ¹ H-NMR spektrumu	45
Şekil 63. Bileşik No. 9'a ait ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 64. Bileşik No. 14'e ait ¹ H-NMR spektrumu	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1. Bileşiklerin genel formülü, deneysel ve literatür erime dereceleri, molekül ağırlıkları ve verimler	68
Tablo 2. Bazı süstitüentlerin log P değerleri	71
Tablo 3. Atomik ve yapısal sabitler	74
Tablo 4. Bazı süstitüentlerin π değerleri	76
Tablo 5. Bazı bağların "Molar Refraksiyon" değerleri	79
Tablo 6. Atomik hacim değerleri	80
Tablo 7. Heteroatomlar için valans delta değerleri	82
Tablo 8. Bazı süstitüentlerin σ değerleri	83
Tablo 9. Sentez edilen bileşiklere ait tüm fizikokimyasal parametre değerleri	84
Tablo 10. Bileşiklere ait elementel analiz değerleri	85

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Bileşik NO: 1'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi.....	88
Grafik 2. Bileşik NO: 2'nin F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi.....	88
Grafik 3. Bileşik NO: 3'ün F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi.....	89
Grafik 4. Bileşik NO: 4'ün F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi.....	89
Grafik 5. Bileşik NO: 5'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi.....	90
Grafik 6. Bileşik NO: 6'nın F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi.....	90
Grafik 7. Bileşik NO: 7'nin F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi.....	91
Grafik 8. Bileşik NO: 8'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi.....	91
Grafik 9. Bileşik NO: 9'un F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi.....	92
Grafik 10. Bileşik NO: 10'un F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi...	92
Grafik 11. Bileşik NO: 11'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi...	93
Grafik 12. Bileşik NO: 12'nin F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi..	93
Grafik 13. Bileşik NO: 13'ün F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi...	94
Grafik 14. Bileşik NO: 14'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi...	94
Grafik 15. Bileşik NO: 15'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi...	95
Grafik 16. Bileşik NO: 16'nın F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi..	95
Grafik 17. Bileşik NO: 17'nin F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi..	96
Grafik 18. Bileşik NO: 18'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi...	96
Grafik 19. Bileşik NO: 19'un F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi...	97
Grafik 20. Bileşik NO: 20'nin F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi..	97
Grafik 21. Bileşik NO: 4'ün F2408 hücre çoğalmasına etkisi.....	99
Grafik 22. Bileşik NO: 4'ün 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkisi	99
Grafik 23. Bileşik NO: 7'nin F2408 hücre çoğalmasına etkisi	100
Grafik 24. Bileşik NO: 7'nin 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkisi	100
Grafik 25. Bileşik NO: 10'un F2408 hücre çoğalmasına etkisi	101
Grafik 26. Bileşik NO: 10'un 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkisi	101

KISALTMALAR DİZİNİ

DNA	: Deoksi ribo nükleik asid
DMEM	: Dulbecco Modified Eagle Medium
DMSO	: Dimetilsülfoksit
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asid
ELISA	: Enzyme-Linkek Immunosorbent assay.
EPR	: Elektromagnetik proton rezonans
ESR	: Elektromagnetik spin rezonans
FCS	: Foetal calf serum
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
MASS	: Kütle spektrometre
MTT	: [3-(4,5-Dimetiltiyazolil-2-il)-2,5-difeniltetrazolum bromür]
NAD	: Nikotinamid adinin dinikleotid fosfat
NADP	: Nikotinamid adinin dinikleotid
NMR	: Nükler Magnetik Rezonans
THF	: Tetrahihidrofur
UV	: Ultraviyole

TERMINOLOJİ

Absorbabilite	: Emilebilme özelliği.
Analog	: Yapıları farklı olmasına rağmen aynı özellikleri gösteren iki madde veya bileşikten her biri.
Angiotensin Converting	: Angiotensini, Angiotensin I'e dönüştüren enzim.
Antiasit	: Aside karşı.
Antibody	: Antikor, bağışıklık maddesi.
Antidepresif	: Depresyona karşı.
Antibakteriyel	: Bakterilerin gelişmesini durduran veya önleyen tedavi edici ilaç.
Antidepresan	: Deoresyonu önleyen, kişiye zindelik veren; depresyon önleyici ilaç.
Antihipertansif	: Yüksek tansiyona karşı.
Antikanser	: Kötü huylu tümörü önleyen.
Antiviral	: Viruslara karşı.
Bakteriostatik	: Bakterilerin üremelerini durduran madde.
Dispersiyon	: Dağılma, ayrılma, çözülme.
Developman	: Sürüklenerek yükselme.
Fikse etmek	: Sabitleştirmek.
Floresans	: Bir cismin ışığa maruz kalış nedeniyle kendisinin ışın çıkarma veya parıltı verme özelliği.
Floresan	: Işığa maruz kaldığı zaman ışın çıkaran; parıltı veren; floresans özelliği gösteren.
Fungustatik	: Mantarların üremelerini durduran madde.
İnhibisyon	: Önleme, durdurulma, baskı altında tutulma.
İnhibitör	: Etkiyi gideren.
İnkübasyon	: Etüve koyarak üremesini sağlamak.
İmmunoassay	: Belli bir hastalık veya alerjik durumun analizi.
İmmun sistemi	: Bağışıklık sistemi.

İn vivo	: Canlı içinde, canlı vücudunda.
İn vitro	: Cam tüp içinde, test tübü içinde.
Koroner vazodilatör	: Koroner damarları genişletici.
Mitokondriya	: Hücre protoplazması içinde serpilmiş bulunan küçük tanecikler.
Onkojen	: Tümör oluşmasına sebep olucu, tümör yapıcı.
Platelet	: Trombosit.
Polarizabilite	: Polarlanabilme, birbirine zıt etkiye sahip iki kutba sahip olabilme.
Polimerizasyon	: Aynı maddenin iki veya daha fazla molekülünün birleşmesi ile molekül ağırlığı daha yüksek bileşik oluşması.
Poultry Tuberkuloz	: Kümes veremi.
Psikoterapi	: Psikolojik tedavi.
Refraktivite	: Işık ışınlarını kırmak.
Replikasyon	: Eşleşme.
Sitotoksik	: Bakteri veya mantarlarla enfekte bitkisel gıda maddeleri.
Stimülasyon	: Uyarma, harekete sevk etme, tembih etme.
Substrat	: Enzimin etkilediği madde, enzim etkisi ile yapısı değişen bileşik.
Toksisite	: Herhangi bir maddenin zehir etkisi gösterme derecesi.

1.GİRİŞ

Literatürde kayıtlı olan antikanser etkiye yönelik çalışmalarda, tasarlanan moleküllerde DNA inhibe edici özellik aranmaktadır. Bunun nedeni, DNA inhibisyonunun kanserli hücre çoğalmasını inhibe etmesidir.

Bu amaçla seçilen perimidin yapısı, 1908’li yıllardan bu yana sentezlenen ve yapısı aydınlatılmış bir bileşiktir. Bu bileşik üzerinde günümüze dek yapılan çalışmalarda, biyolojik etki olarak antidepresif^[23], bakteriostatik^[31], fungostatik^[31], antiasit^[34,42], antihipertansif^[56], koroner vazodilatör^[56], spazmolitik^[56], sitotoksik^[74,78] ve antikanser^[64,68] etki çalışmaları yapılmıştır.

Bu çalışmada bazı perimidin bileşiklerinin kimyasal yapı özelliklerine bağlı etkileşimleri, sitotoksik aktiviteleri ve antikanser etkileri gibi daha önce çalışılmayan özellikleri araştırılmıştır.

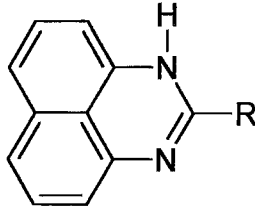
Tez kapsamında sentezlenen tüm perimidin bileşiklerinin MTT yöntemi ile toksisiteleri belirlenmiştir. Antitümör etkiye yönelik çalışmalarda ise, F2408 normal ve SRP7 kanser hücrelerine verilen bileşiklerin bu hücreler üzerindeki olası inhibisyonları ölçülmüştür. Amaç, daha ileri düzeyde yapılacak çalışmaların da katkısı ile, test edilen bileşiklerin ilaç olarak kullanabilirliği konusunda bilgi edinmektir.

2. KAYNAK BİLGİLERİ

Ana yapısı perimidin çekirdeği taşıyan türevlere ait sentez çalışmaları 1908’li yıllarda başlamıştır. Sentezlerde genellikle aromatik aminler (1,8-naftalendiamin) ile karbonil gurubu türevleri kondansasyona sokulmuştur.

Bu konuda ilk çalışma 1908 yılında Franz Sachs tarafından yapılmış ve 1,8-naftalendiamin’in, formik asit, asetik asit, propiyonik asit veya bütirik asit ile 30 dakika geri çeviren soğutucu altında kaynatılarak, sırası ile perimidin (e.d.= 222 °C), 2-metil perimidin (e.d.= 161 °C), 2-etil perimidin (e.d. = 140 °C) ve 2-propil perimidin (e.d.= 157 °C) bileşikleri elde edilmiştir.

Ayrıca 1,8-naftalendiamin’in, sırası ile benzoil klorür veya 2-fenilasetil-klorür ile benzen içerisinde reaksiyonu ile, 2-fenil-perimidin (e.d.= 187 °C) veya 2-benzil-perimidin (e.d.= 194 °C) bileşiklerini ve aynı şekilde 1,8-naftalendiamin’in, metilmalonat veya etilmalonat ile reaksiyonu ile, metil 2-perimidin-asetat (e.d.= 152 °C) veya etil 2-perimidin-asetat (e.d.= 184 °C) bileşikleri sentezlenmiştir.



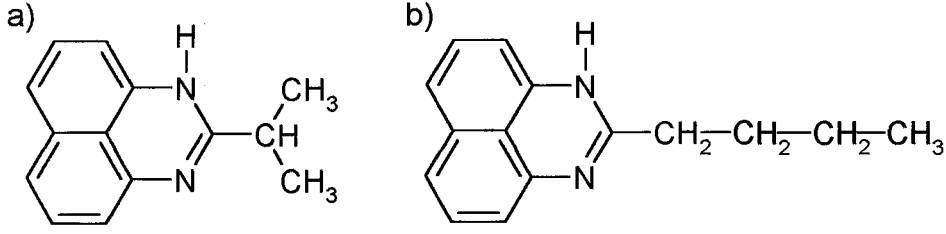
(R= H, metil, etil, propil, fenil, benzil, metilasetat ve etilasetat)

Şekil 1. bazı 2-süstitüe-perimidin türevleri

Ayrıca 2-metil-perimidin’in, potasyum permanganat ile oksitlenmesi sonucu, perimidin-2-karboksilik asit bileşiği, ardından bu bileşiğin çinko ile indirgenmesi sonucu, 2-hidroksimetil-perimidin bileşiği elde edilmiştir.^[1]

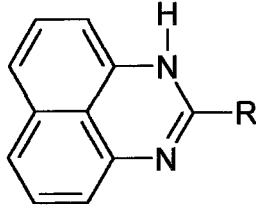
Franz Sochs ve M. Steiner 1910’da, 1,8-naftalendiamin’i, izobütirik-anhidrit, valerikanhidrit, sinnamilklorür, krotonilklorür veya anisilklorür ile reaksiyona sokarak, sırası ile %100 verimle 2-izopropil-perimidin (e.d.= 87 °C), %90 verimle 2-butil-perimidin (e.d.= 165 °C), 2-(2-fenilvinil)-perimidin (e.d.=

136 °C), 2-(2-metilvinil)-perimidin (e.d.= 140 °C) ve %90 verimle 2-(p-metoksi fenil)-perimidin (e.d.= 205 °C) adlı bileşikleri sentezlemişlerdir.



Şekil 2. a) 2-izopropil-perimidin b) 2-butil-perimidin

Ayrıca o-nitrobenzoilklorür, m-nitrobenzoilklorür veya p-nitrobenzoil klorürü 1,8-naftalendiamin ile glasiyel asetik asit içerisinde reaksiyona sokarak, sırası ile 2-(o-nitrofenil)-perimidin, 2-(m-nitrofenil)-perimidin (e.d.= 184 °C) ve 2-(p-nitrofenil)-perimidin bileşiklerini elde etmişlerdir. Sonra da elde edilen son üç bileşiği %50'lik asetik asit içerisinde çinko ile 2-(o-aminofenil)-perimidin (e.d.= 148-50 °C), 2-(m-aminofenil)-perimidin (e.d.= 175-80 °C) ve 2-(p-amino fenil)-perimidin'e (e.d.= 205 °C) indirgemişlerdir.^[2]



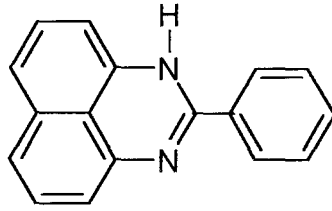
(R= 2-fenil vinil, 2-metil vinil, p-metoksi fenil, o-nitro fenil, m-nitro fenil, p-nitro fenil, o-amino fenil, m-nitro fenil, p-amino fenil ve p-aseto fenil)

Şekil 3. bazı 2-sübstitüe-perimidin türevleri

1912 yılında Bayer ve Co., sülfürlü boya hazırlamak için amino-perimidin, nitro-perimidin (örneğin: mono ve dinitro-perimidin) veya metil-perimidin bileşikleri, polisüfit ile reaksiyona sokulması sonucu, bakır veya bileşiklerinin varlığında, kahverengi bir boya sentezlenmiştir ve sentez edilen boyayı

gözlüklerin renklendirilmesinde kullanılmıştır. Ayrıca amin-perimidin türevlerini de, nitro-perimidin bileşiklerinin indirgenmesi ile elde edilmiştir.^[3]

C. Gastaldi ve F. Cherehi'nin, 1914 yılında yaptıkları çalışmada, 200ml (1:1) su:etanol karışımında çözülmüş 12g benzil çözeltisine 8.4g 1,8-naftalendiamin ve 12ml HCl (d =1.19) ilave edilerek, 4 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldıktan sonra, 2-fenil-perimidin hidroklorür tuzu elde edilmiştir ve bu ürün sulu amonyak ile nötralleştirilerek, 2-fenil-perimidin (e.d.= 187 °C) bileşiği sentezlenmiştir.^[4]



Şekil 4. 2-fenil-perimidin

1940 yılında E.C. Wagner, 1,8-naftalendiamin ile formik asid'i, esterleştirme reaksiyonuna sokarak perimidin bileşiğini elde etmiştir^[5].

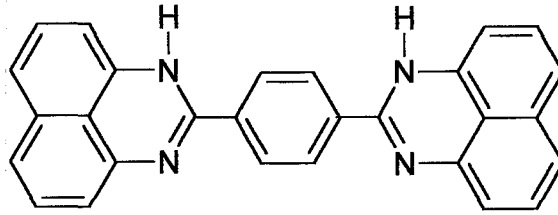
Nelson J. Leonard ve Archibald M. Hyson, 1949 yılında, 1,8-naftalendiamin'i asetilklorür ve AlCl₃ ile CS₂ içerisinde reaksiyona sokarak, perimidin bileşiğini ve yan ürün olarak perimidin HCl tuzunu (e.d.= 360 °C) elde etmişlerdir.^[6]

1951 yılında J.S. Whitehurst, 2-metil-perimidin'in, 50ml asetik asit içerisinde 85-90 °C'de bromoasetik asit ile muamelesi sonucu, monobromo-2-metil-perimidin (e.d.= 181°C) bileşiği ve 90 °C'de %10'luk bromoasetik asit ile muamelesi sonucu, dibromo-2-metil-perimidin (e.d= 218-19 °C) bileşiği elde etmiştir. Ayrıca; 2-metil-perimidin'in, asetik asit içerisinde HNO₃ (d= 1,42) ile muamelesi sonucu, dinitro-2-metil-perimidin (e.d.= 238-40 °C) bileşiğini elde etmiştir.^[7]

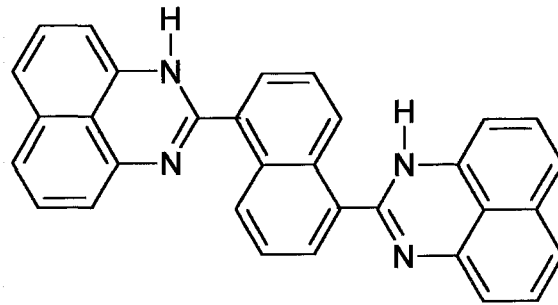
1951 yılında Frank J. Kreysa ve arkadaşları, 4.74g 1,8-naftalendiamin ile 5g benzil asetat'ı 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatarak, (sıcaklığı yavaş

yavaş 350 °C'ye kadar arttırmak şartıyla) 2-benzil ve 2-metil-perimidin bileşiklerini (e.d.= 210-14 °C) elde etmişlerdir.^[8]

1952 yılında Zen'ichi Yoshida ve arkadaşları, %47 verimle perimidin, %50 verimle 2-fenil-perimidin ve 2-metil-perimidin bileşiklerini Sachs yöntemi ile hazırlamışlardır. Ayrıca benzen içerisinde, 1,8-naftalendiamin'e, bir miktar aşırı asit klorür ilave ederek, 15 dakika oda sıcaklığında, ardından 15 dakika 60 °C su banyosunda bekletilmiş, oluşan HCl tuzunun eritilmesi için NH₃ çözeltisi ile nötrleştirip, su ile yıkayarak, %28.5 verimle 2,2'-(p-fenilen)-diperimidin ve %48 verimle 2,2'-(1,5-naftalen)-diperimidin bileşiklerini elde etmişlerdir.^[9]



Şekil 5. 2,2'-(p-fenilen)-diperimidin



Şekil 6. 2,2'-(1,5-naftalen)-diperimidin

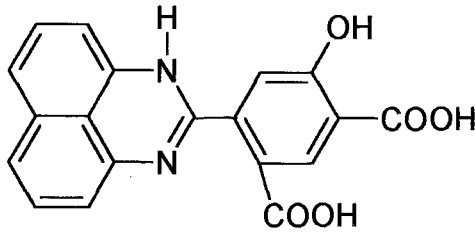
Aynı yılda Zen-ichi Yoshida ve Ryohei Oda, şiddetli floresans özelliğe sahip olan 6 nafto[1,2]imidazol türevi ve 6 perimidin türevini hazırlamışlardır.

Nafto[1,2]imidazol türevlerinin, perimidin türevlerinden daha şiddetli floresans özelliğe sahip olduklarını gözlemişlerdir.^[10]

Yine 1952'de Zen-ichi Yoshida ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i organik asitlerle veya asitlerin klorürleri ile reaksiyona sokarak, %47 verimle perimidin (e.d.= 222 °C), %54 verimle 2-metil-perimidin (e.d.= 210-11 °C), %50 verimle 2-fenil-perimidin (e.d.= 186 °C), %28,5 verimle 1,4-bis-(2-perimidinil)-benzen (e.d.= 300 °C) ve %48 verimle 1,5-bis-(2-perimidinil)-naftalen (e.d.= 300 °C) bileşiklerini elde etmişlerdir. Ayrıca perimidin eldesinin, nafto[1,2]imidazol eldesinden daha kolay olduğunu ve 1,8 pozisyonundaki amin gruplarının 1,2 pozisyonundaki gruplardan daha aktif olduğunu gözlemişlerdir.^[11]

R. A. Jeffreys 1955 yılında, yüksek elektron salma gücüne sahip olan bir kaç perimidin türevini hazırlayarak, bu bileşikleri benzimidazolin türevi içeren boyalarla karşılaştırmıştır. Ayrıca 1.8g 2-metil-perimidin'i 2g etil p-metilfenilsülfonat ile benzen içerisinde geri çeviren soğutucu altında 45 dakika 140 °C'de kaynatıp, oluşan ürünü de NH₃ çözeltisi ile nötralleştirerek, %43 verimle 1-etil-2-metil-perimidin bileşiğini (e.d.= 115 °C) ve aynı yöntemle, 1.8g 2-metil-perimidin'i, 5.5g metil p-metilfenilsülfonat ile reaksiyona sokarak, %34 verimle 1-metil-2-metil-perimidin (e.d.= 159 °C) bileşiğini elde etmiştir.^[12]

1953 yılında Fabwerke ve arkadaşları, suda çözünmeyen azo boyar pigmentleri hazırlamışlardır. Bunun yanısıra 31g 1,8-naftalendiamin, 41g 5-hidroksitrimellitik asid anhidrit ile 200 ml triklorobenzen (C₆H₃Cl₃) içerisinde çözülerek, 5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldıktan sonra, 2-(3-hidroksi-4,6-dikarboksifenil)-perimidin bileşiği elde edilmiştir.^[13]

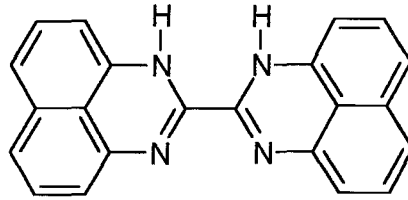


Şekil 7. 2-(3-hidroksi-4,6-dikarboksi fenil)-perimidin

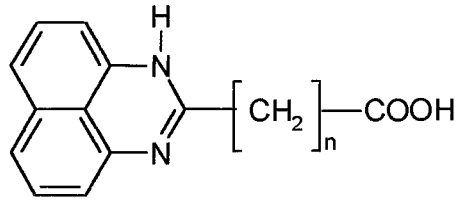
1958 yılında Christoph J. Grundmann ve Alfred Kreutz Berger, s-triazin'in süstitüe aminler ile reaksiyonu sonucu, heterosiklik bileşik verdiğini ortaya koymuşlardır. 7g etilendiamin'in, 3g s-triazini ile oda sıcaklığında karıştırılması ve üzerine NH₃ ilave edilmesiyle reaksiyon kendi kendine yürümüş sonra karışım soğutulup 2 saat 80 °C'de kaynatılmış, bu süre sonunda ürün soğutulurak, 2-imidazolin bileşiği çöktürülmüştür. Aynı yöntem ile perimidin (e.d.= 224 °C) bileşiği de elde edilmiştir.^[14]

1958 yılında Fritz Kröhnke ve Heinrich Leister, 1,8-naftalendiamin'in, p-(CH₃)₂NC₆H₄N:C(CN)Bz ile glasyal asetik asit içerisinde reaksiyona sokarak, %84 verimle 2-fenil-perimidin (e.d.= 187 °C) bileşiği elde edilmiştir.^[15]

1958 yılında Walter Ried ve Joachim Patschorke, 2 mol 1,8-naftalendiamin'i 1mol (CH₂)_n(COOEt)₂ (n=1-8) ile geri çeviren soğutucu altında dikkatlice kaynatarak, w-(2-perimidinil)-alkankarboksilik asidi veya 1,w-diperimidinilalkan bileşiğini elde etmişlerdir. Böylece 1,8-naftalendiamin'in HOOC-COOH ile etanol içerisinde reaksiyonu ile, %31 verimle 2,2'-diperimidinil (e.d.= 350 °C) bileşiğini elde etmişlerdir. Ayrıca 1,8-naftalendiamin'i kaprik asid ile %18'lik HCl çözeltisi içerisinde 10 saat geri soğutucu altında kaynatarak, %8 verimle nonil perimidin HCl tuzunu elde etmişlerdir.^[16]



Şekil 8. 2,2'-diperimidinil

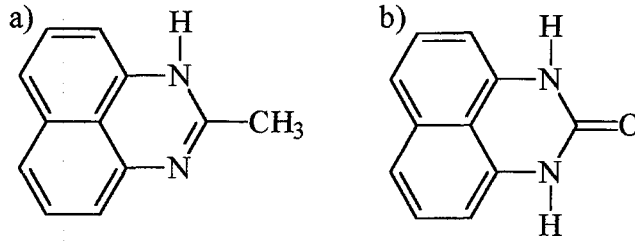


Şekil 9. w-Perimidinilalkan karboksilik asid (n= 1-8)

Ng. Ph. Buu-Hoi ve arkadaşları 1960'ta, 2-sübstitüe perimidin türevlerini hazırlamışlardır. 1,8-naftalendiamin'i, 1.5g dimetilasetilklörür ile 25 ml benzen içersinde kaynatarak, oluşan ürünü amonyak çözeltisi ile muamele ettikten sonra, 2-izopropil-perimidin bileşiğini elde etmişlerdir. Aynı yolla 2-amil-perimidin (e.d.= 140 °C) ve 2-hekzil-perimidin (e.d.= 212 °C) bileşiklerini elde etmişler, ayrıca 2-fenil ve 2-metil-perimidin bileşiklerinin UV spektroskopik analizlerini yapmışlardır.^[17]

Vasilije B. Golubovic ve arkadaşları 1960-1961 yıllarında, Sachs yöntemini kullanarak formik asid'in 1,8-naftalendiamin ile kondanzasyonu sonucu, perimidin bileşiğini elde etmişler ve gravimetrik yöntemi ile bakırın belirlenmesinde indikatör olarak kullanmışlardır. Bu yöntemde %1 perimidin'in alkoldaki çözeltisi, sıcak CuSO₄'ün pH'sı (3,95-4,5) olan çözeltisine ilave edildiğinde (C₁₁N₂H₇)₂Cu'dan ibaret siyah bir çökelek elde edilmektedir.^[18]

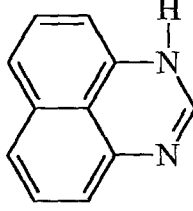
Richard F. Smith ve Margaret M. Holmer'in 1965 yılında yaptıkları bir çalışmada, 1,8-naftalendiamin'in, malonik asid ile kondanzasyonu sonucu, 2-metil-perimidin ve az miktarda 2-perimidinon bileşikleri elde edilmiştir.^[19]



Şekil 10. a) 2-metil-perimidin b) 2(3H)-perimidinon

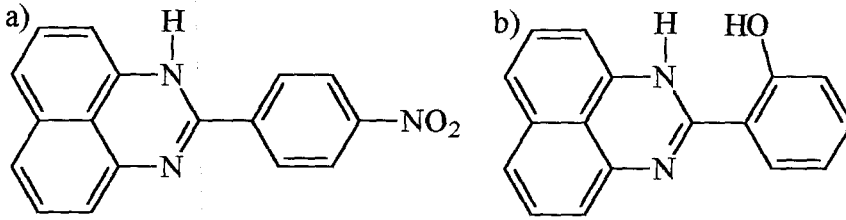
S.I. Burmistrov ve V.Ya. Zhitnikov 1966 yılında, 1,8-naftalendiamin'i, C₅-C₁₇ alkilkarboksilik asid ile bir organik çözücü içerisinde (örneğin: dietilbenzen) reaksiyona sokarak, 2-alkil-perimidin türevi bileşikler elde etmişlerdir. Daha sonra bu bileşiklerin alkolde çözülüp, NaOH çözeltisi ile muamele edilmesi ile, 2-alkil-perimidin sodium tuzu elde edilmiştir.^[20]

1967 yılında R. Barchet ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'den $\text{EtOCH}_2\text{C}(\text{COOEt})_2$ veya $\text{EtOCH}_2\text{C}(\text{CN})\text{COOEt}$ ile, yüksek ekzotermik bir reaksiyon sonucu, perimidin bileşiğini (e.d.= 222 °C) elde etmişlerdir.^[21]



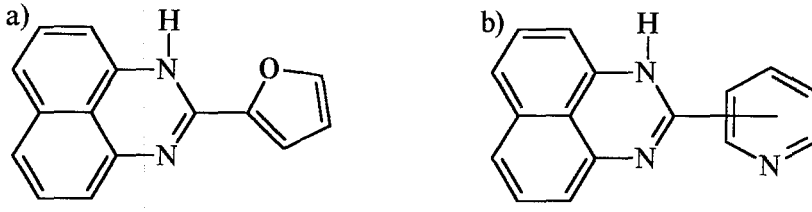
Şekil 11. perimidin

1967 yılında Minkin V. I. ve çalışma arkadaşları, perimidin, 1-metil-perimidin, 2-fenil-perimidin, 2-metil-perimidin, 2-(p-nitrofenil)-perimidin ve 2-(o-hidroksifenil)-perimidin bileşiklerinin dipol moment, UV, IR spektrumlarını aydınlatmışlardır. Ayrıca bu bileşiklerin 4,9 ve 6,7 pozisyonlarının elektrofilik sübstitüsyon için daha aktif olduğu ve UV spektroskopisinde elektronun $\pi-\pi^*$ transferi, elektronun naftalen'den perimidin'in heterosiklik grubuna doğru kaymasına bağlı olduğu ispatlanmıştır.^[22]



Şekil 12. a) 2-(p-nitrofenil)-perimidin b) 2-(o-hidroksifenil)-perimidin

Paragamian Vasken'in, 1967 yılında, yaptığı bir çalışmada, 31.6g 1,8-naftalendiamin'in, 20g 2-furfural ile 250ml etanol içerisinde, %10'luk Pd/C varlığında 7 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılması ve oluşan ürünün süzülüp su ile yıkanması sonucu, 2-(2-furil)-perimidin (e.d.= 187 °C) bileşiği elde edilmiştir.

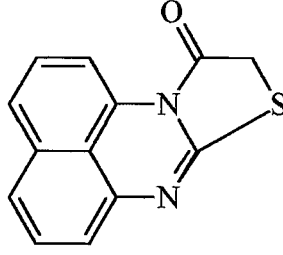


Şekil 13. a) 2-(2-furil)-perimidin b) 2-piridil-perimidin

Aynı yöntemle uygun aldehit kullanılarak, 2-(3-piridil)-perimidin (e.d.= 223-25 °C), 2-(4-piridil)-perimidin (e.d.= 224-225), 2-(tetrahidro-2-furil)-perimidin (e.d.= 155-56 °C), 1-metil-2-metoksimetil-perimidin (e.d.= 86-87 °C), 2-metil-1-(2-nitro-2,2-dimetiletıl)-perimidin (e.d.= 212-14 °C), 1-(2-dietoksietıl)-perimidin (e.d.= 109-10 °C), 2-gluko-perimidin (e.d.= 213-14 °C), 2-metoksimetil-perimidin (e.d.= 165-70 °C), 2-benzil-1-(2,2-dietoksietıl)-perimidin (e.d.= 130-31 °C), 1-(2-hidroksietıl)-perimidin (e.d.= 206-07 °C), 2-metil-perimidin-1-asetik asit (e.d.= 250-51 °C), 2-(2-dimetilamino-1,1-dimetiletıl)-perimidin (e.d.= 131-32 °C) ve 1-(3-aminopropil)-perimidin bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca bu türevlerin toksik olmayanlarının veya tuz halinde ve bazık azot taşıyanlarının, terapötik etkileri ve aktif perimidin türevlerinin merkezi sinir sistemi üzerinde baskılayıcı ve antidepresif etkileri belirlenmiştir.^[23]

Paragamian V. ve arkadaşları 1968 yılında, 1,8-naftalendiamin'i karboksilik asit, ester, açılklorür ve anhidrit ile reaksiyona sokarak, değişik perimidin türevlerini elde etmişlerdir. Elde edilen türevin, reaksiyonda kullanılan ve karbonil grubu taşıyan gruba bağlı olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca elde edilen perimidin türevlerini, N-alkilasyon, redüksiyon, oksidasyon ve açılasyon reaksiyonlarına tabi tutmuşlardır.^[24]

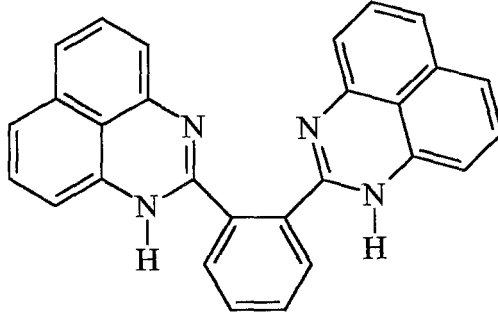
1969 yılında Chaudhary H.S. ve Pujari H.K., 2-merkpto-perimidin'in, kloroasetik asit ile reaksiyonu sonucu, 2-perimidiniltiyo asetik asit bileşiği elde etmişlerdir. Daha sonra elde edilen bileşiği, asetikanhidrit ile siklokondensasyonu sonucu, tiyazolo[3,2-a]perimidin-3(2H)-on bileşiğini elde etmişlerdir.^[25]



Şekil 14. tiyazolo[3,2-a]perimidin-3-(2H)on

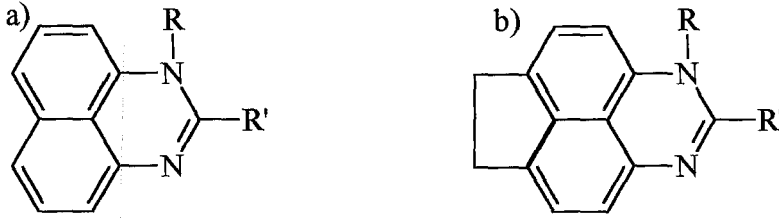
1970 yılında Pozharskii A.F. ve arkadaşları, 1-metil-perimidin'in, sodyum-amit ile N,N-dimetil anilin içerisinde 10-15 dakika, 110-115 °C'de reaksiyona sokarak, %90 verimle 1-metil-2-amino-perimidin bileşiği sentezlemişlerdir. Aynı şekilde %70-90 verimle 1-(etil, propil, benzil)-2-amino-perimidin ve %68-75 verimle 1-(metil, etil)-2-aseperimidin türevleri elde edilmiştir. Ayrıca 1-metil-2-kloro-perimidin'i amonyak ile etanol içerisinde reaksiyona sokarak, %90 verimle 1-metil-2-amino-perimidin ve 1-metil-perimidin'i kuru potasyum hidroksit ile reaksiyona sokarak, 1-metil-2-okso-perimidin türevlerini sentezlemişlerdir. Aynı zamanda 1-metil-perimidin'i POCl₃ ile 3 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatarak, %90 verimle 1-metil-2-kloro-perimidin ve perimidin'i kükürt ile 10-15 dakika 200 °C'de ısıtarak, %100 verimle 2-merkpto-perimidin ve 1-metil-perimidin'i kullanarak, %90 verimle 1-metil-2-merkpto-perimidin türevlerini elde etmişlerdir.^[26]

Mosher William A. ve Banks Thurston E., 1971 yılında, 2-açıl-1,3-indandion'u, 1,8-naftalendiamin ile reaksiyona sokarak, 2-süstitüe-perimidin türevlerinin ve 1,3-indandion'un hazırlanmasında kullanmışlardır. 2-difenilasetil-1,3-indandion kullanarak 2-metil-perimidin, o-fenilen-2,2'-diperimidin ve difenil metan bileşiklerini elde etmişlerdir. Ayrıca bu reaksiyonun mekanizmasını da tanımlamışlardır.^[27]



Şekil 15. o-fenilen-2,2'-diperimidin

1971 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, bazı 1- ve 2-sübstitüe-perimidin ve aseperimidin türevlerini hazırlayıp, elektronik ve magnetik özelliklerini, ayrıca NMR, UV ve EPR spektroskopilerini aydınlatmışlardır.^[28]

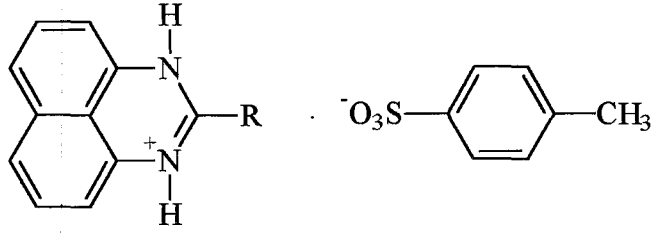


(R= H, metil; R'= H, metil, fenil, amino, metilamino, dimetilamino, N₃, klorometoksi, kloro)

Şekil 16. a) perimidin türevleri b) aseperimidin türevleri

1971 yılında Minkin V.F. ve Smikin B.Ya., Priser-Parr-Pople Approxn'de SFCMO yöntemi kullanarak perimidin, indazol ve benzimidazol'ın elektron konfigürasyonlarını ve dipol moment özelliklerini belli başlıklar altında ortaya koymuşlardır.^[29]

1972 yılında Mosher William A. ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i ve 2-açıl-3(2H)-benzofuranon'u, p-metilfenilsulfonyk asid'in varlığında reaksiyona sokarak 2-sübstitüe-perimidin p-sulfonyat tuzunu elde etmişlerdir.^[30]

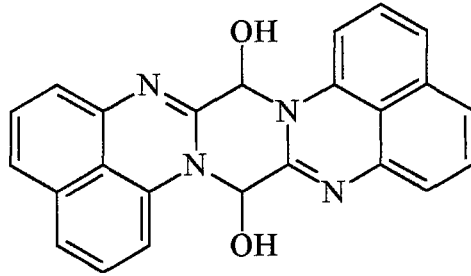


(R= metil, fenil, ksilil)

Şekil 17. 2-sübstitüe-perimidin p-metilsulfonat

1973 yılında Pershin G.N. ve arkadaşları, perimidin ve 7 türevini hazırlayıp, bu bileşiklerin orta kuvvetli bakteriyostatik (özellikle insan ve kümes hayvanları tuberkulozuna karşı) etkili olduğunu kanıtlamışlardır. Ayrıca fungustatik etkilerinin olduğunu fakat antiviral etkilerinin olmadığını açıklamışlardır.^[31]

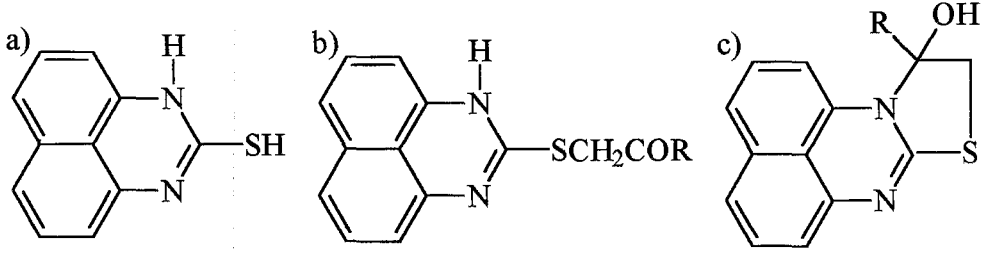
Aynı yıllarda Browen E.J., 1,8-naftalendiamin'in, imidat veya imidat tuzları ile kondenzasyon sonucu 2-sübstitüe-perimidin ve tuzlarını elde etmişlerdir. Aynı şekilde perimidin-2-karbalehit'in siklokondenzasyonu sonucu, dimerik siklohemiaminal'i elde etmişlerdir.^[32]



Şekil 18. dimerik hemiaminal-perimidin

1973 yılında Alper Howard ve Lipshuta Bruce H., 2-merkpto-perimidin'i, α -haloketon (R-COCH₂-X) ile reaksiyona sokarak, karbinolamin-perimidin ve totomerik amin-perimidin bileşiklerini elde etmişlerdir. Ayrıca indüktif,

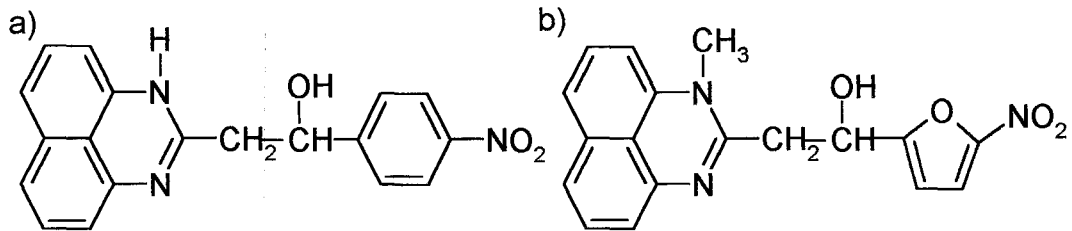
konjugatif ve sterik olayların, totomerik yapı ve halka üzerindeki etkilerini aydınlatmışlardır.^[33]



Şekil 19. a) 2-mekapto-perimidin b) alkil 2-perimidiniltiyoasetat c) 1-R-1-hidroksi tetrahidrotiyazolo[3,2-a]perimidin

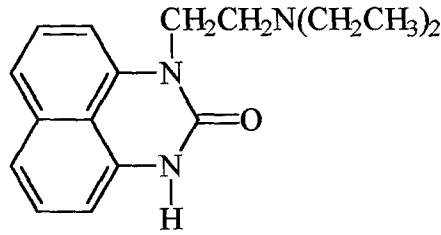
1973 yılında Paragamian Vasken ve Taylor Russel J.Jr., 2-fenil-perimidin ve 2-hidroksifenil-perimidin bileşiklerinin farmakolojik etkilerini inceleyerek, bu bileşiklerin tuzları mide asidinin salınmasını inhibe ettiklerini gözlemişler ve 2-fenil-perimidin'i, hidroklorik asit ile reaksiyona sokarak, 2-fenil-perimidin HCl tuzuna dönüştürmüşlerdir. Bu bileşiği ihtiva eden 10.000 jelatin kapsülü hazırlamışlardır.^[34]

1974 yılında Anisimov V.A. ve Pozharskii A.F. tarafından, 1-(H, metil)-2-metil-perimidin'in, uygun aldehit ile 100-190 °C'de kondenzasyonu sonucu, %95 verimle 2-(2-(p-nitrofenil)-2-hidroksietil)-perimidin, %60 verimle 1-metil-2-(2-(5-nitro-2-furil)-2-hidroksietil)-perimidin bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca elde edilen bileşiklerden, su molekülü çekerek, %94 verimle 1-metil-2-(2-(p-nitrofenil)vinil)-perimidin ve %50-75 verimle 1-metil-2-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-perimidin bileşikleri elde edilmiştir.^[35]



Şekil 20. a) 2-(2-(p-nitrofenil)-2-hidroksietil)-perimidin b) 1-metil-2-(2-(5-nitro-2-furil)-2-hidroksietil)-perimidin

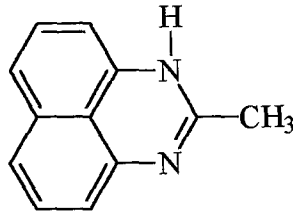
1974 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, perimidin'i uygun 2-kloroetilamin ile potasyum varlığında, 3 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatarak, %65-78 verimle 1-dietilaminoetil-perimidin, 1-piperidinoetil-perimidin ve 1-morfolinoetil-perimidin bileşiklerini sentezlemişlerdir. Ayrıca 1-piperidinoetil-perimidin'i 2 saat 150 °C'de sodyumamit ile kaynatarak, 2-amino-perimidin ve 1-dietilaminoetil-perimidin'i potasyumhidroksit ile 1.5 saat 200-10 °C'de kaynatarak, 1-dietilaminoetil-2(3H)-perimidinon bileşiklerini elde etmişlerdir. 1-Metil-2-kloro-perimidin'i de morfolin veya piperidin ile reaksiyona sokarak, 1-metil-2-morfolino-perimidin'i ve 1-metil-2-piperidino-perimidin'i elde etmişlerdir.^[36]



Şekil 21. 1-dietilaminoetil-2(3H)-perimidinon

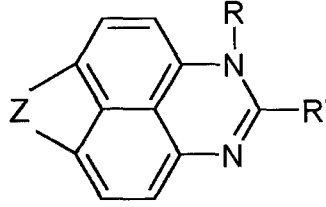
Pozharskii A.F. ve Koroleva U.V.'nin, 1975 yılında, yaptıkları bir çalışmada, perimidin'in veya 2-metil-perimidin'in, 1 mol nitrik asit ile reaksiyona sokulması sonucu, 7- veya 9-nitro-perimidin elde edilmiştir. Aynı şekilde 2 mol nitrik asit kullanıldığı zaman %7 mono, %64 dinitro ve %3 trinitro-perimidin, %4 mono ve %72 dinitro-perimidin elde edilmiştir.^[37]

1975 yılında Bekhli A.F. ve Drusuyatskaya S.K., N-asetil-2-aril-2,3-dihidro-perimidin'i asidik ortamda kaynatarak, 2-metil-perimidin bileşiğini elde etmişlerdir.^[38]



Şekil 22. 2-metil-perimidin

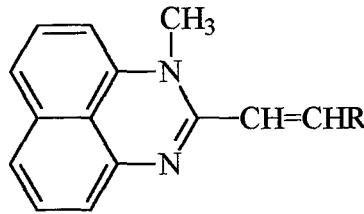
1976 yılında Stupnikova T.V. ve arkadaşları, N-formil-N'-açıl-1,8-naftalendiamin türevlerinin, uygun açıl klorür ile su, eter, veya organik çözücü içerisinde siklokondenzasyonu sonucu, 1-(alkil, dialkilaminoalkil)-2-(aril, heterosiklil, sübtitüe vinil)-6,7-(H₂,etilen)-perimidin bileşikleri sentezlenmiştir. [39]



(R= alkil, dialkilaminoalkil, R'= aril, heterosiklil, sübtitüe vinil, Z= H₂, CH₂CH₂)

Şekil 23. 1-(alkil, dialkilaminoalkil)-2-(aril, heterosiklil, sübtitüe vinil)-6,7-(H₂,etilen)-perimidin

1976 yılında Drusyatskaya S.K. ve arkadaşları, 1,2-dimetil-perimidin'i uygun bir aldehit (RCHO) ile reaksiyona sokarak, %80-100 verimle vinil-perimidin türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin G.Spumosa ajanı üzerindeki etkilerinin kısa olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca toksisitelerini inceleyerek, 2-(2-furil)vinil-perimidin adlı bileşiğin diğerlerinden daha toksik olduğunu gözlemişlerdir.^[40]

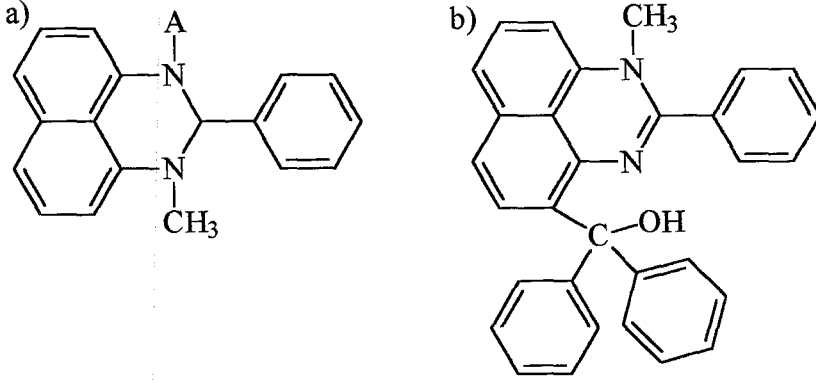


(R=fenil, 2-tiyenil, 2-furil, o-klorofenil, o-hidroksifenil, m-hidroksifenil)

Şekil 24. 2-(2-sübtitüe vinil)-perimidin

1976 yılında Smirnova L.P. ve arkadaşları, PhLi veya PhNa kullanarak, 1-metil-2-fenil-perimidin'i 1-metil-2-fenil-3-lityum-perimidin veya 1-metil-2-fenil-

3-sodyum-perimidin'e çevirmişlerdir. 1-metil-2-fenil-perimidin'i hazır bulunan fenilbenzoat ile, PhNa varlığında reaksiyona sokarak, 1-metil-2,4-difenil-perimidin bileşiği veya PhLi varlığında reaksiyona sokarak, 1-metil-2-fenil-4-difenilhidroksimetil-perimidin bileşiğini elde etmişlerdir (A= Na, Li).^[41]



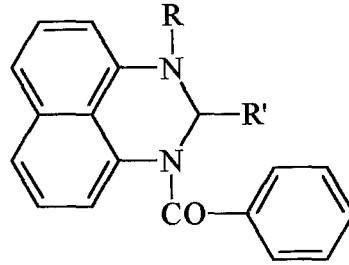
Şekil 25. a) 2-fenil-3-metil-1-(Na, Li)-perimidin b) 1-metil-2-fenil-4-difenilhidroksimetil-peimidin

1976 yılında Taylor Russel J. Jr., 2-(2-piridil)-perimidin ve 2-(3-piridil)-perimidin'i hazırlayıp, farmakolojik etkilerini incelemiştir. Bu bileşiklerin insanlara oral yolu ile verilerek veya injekte edilerek, mide asidinin salınmasını inhibe ettiklerini gözlemiştir. Böylece 2-(2-piridil)-perimidin ihtiva eden 10.000 jelatin kapsülünü hazırlamıştır.^[42]

1976 yılında Komissarov I.V. ve arkadaşları, 1-metil-2-kloro-perimidin'i, uygun bir alkilamin ($R-NH_2$) ile sodyumamit varlığında reaksiyona sokarak (aminasyon reaksiyonu), %70-90 verimle 1-metil-2-metilamino-perimidin, 1-metil-2-(1-benziletilamino)-perimidin, 1-metil-2-(fenilamino)-perimidin, 1-metil-2-(3,4-dimetoksifenil mino)-perimidin ve 1-metil-2-(2-klorofenilamino)-perimidin bileşiklerini sentezlemişlerdir. Aynı yöntemle 1-süstitüe-2-kloro perimidin'i kullanarak, 2-amino-perimidin, 1-metil-2-amino-perimidin ve 1-(3-dimetil aminopropil)-2-amino-perimidin, 1-benzil-2-amino-perimidin ve 1-fenil-2-amino-perimidin bileşiklerini hazırlamışlardır ve bu bileşikleri psikoterapide antidepresif olarak kullanmışlardır.^[43]

1976 yılında Paragamian Vasken ve Taylor Russel J.Jr., 1,8-naftalendiamin'in, uygun α -hidroksi- α -R-propionik asit ile reaksiyona sokarak, 2-(1-hidroksietil)-perimidin, 2-(1-hidroksi-1-metiletil)-perimidin ve 2-(1-hidroksi-1-metilpropil)-perimidin adlı bileşikleri sentezlemişlerdir. Ayrıca 2-hidroksimetil-perimidin, ClCO_2Et ve oksazolo-perimidin'i, dimetilamin veya amonyak varlığında reaksiyona sokarak, 2-($\text{H}_2\text{NCOOCH}_2$ veya $(\text{CH}_3)_2\text{NCOOCH}_2$)-perimidin bileşiklerini sentezlemişler ve 2-hidroksimetil-perimidin'in, bezoik asit ile esterleşmesi sonucu, 2-benziloksimetil-perimidin'i hazırlamışlardır. Ayrıca 2-(H, metil, siyanometil, merkaptometil, hidroksimetil, 1-hidroksietil, 1-hidroksi-1-metiletil, aminokarboksimetil, 2-dimetilamino-1,1-dimetiletil ve metilamino karboksimetil)-perimidin bileşiklerinin, 50 mg/kg olmak üzere farelere verildiğinde %48-87 oranında mide asidi salınmasını inhibe ettiğini gözlemişlerdir.^[44]

1976 yılında Stupnikova T.V. ve arkadaşları, perimidin veya 1-metil-perimidin ile indol veya pirol'u benzilklorür'ün varlığında reaksiyona sokarak, N-benzil-perimidin türevlerini hazırlamışlardır.^[45]



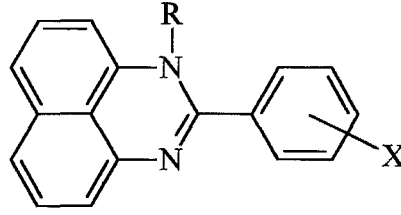
(R= metil, benzoil, R'= (indol-3-il, 1-metilindol-3-il, pirol-2-il, 5-metilpirol-3-il))

Şekil 26. 1- ve 2-süstitüe N-benzoil-2,3-dihidro-perimidin türevleri

1977 yılında Papadopoulos E. Paul ve George Babu, 1,8-naftalendiamin'i N-etoksikarboniltiyoamid ($\text{RCSNHCO}_2\text{Et}$) ile reaksiyona sokarak, 2-süstitüe(R)-perimidin türevlerini elde etmişlerdir [R= p-R₁-fenil (R₁= H, metil, kloro, etoksi, metoksi, bromo, izopropil), pirol-2-il, 2-tiyenil,etil].^[46]

1977 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i süstitüe benzoilklorür ($\text{XC}_6\text{H}_4\text{COCl}$) ile bazik ortamda reaksiyona sokarak,

siklokondenzasyon sonucu aşağıdaki bileşikleri sentezlemişlerdir ve bu bileşikleri psikoterapide kullanmışlardır.^[47]



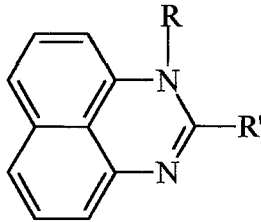
R= (H, metil, dimetilaminopropil, dietilaminoetil), X= (H, 4-bromofenil, 2-klorofenil, 4-klorofenil, 2-metoksifenil, 4-metoksifenil, 3,4,5-trimetoksifenil, 3,4-dimetoksifenil, 3,4-metilendioksifenil, 2-aminofenil, 4-aminofenil, 2-nitrofenil, 4-nitrofenil)

şekil 27. 2-(sübstiüe fenil)-1-sübstiüe-perimidin

1977 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, 1,8-naftalendiamin ve uygun bir aldehitin (RCHO) reaksiyonu sonucu, %60-96 verimle 20 adet 2-sübstiüe-perimidin türevi elde etmişlerdir (R= furil, sübstiüe furil, sübstiüe fenil, pirolil, tiyenil, kuinolil,... v.s.). Ayrıca elde edilen bu bileşikleri Pd/C ile indirgeyerek, 2-sübstiüe-2,3-dihidro-perimidin türevlerine geçmişlerdir.^[48]

1977 yılında Starshikova N.M. ve arkadaşları 1,8-naftalendiamin'i uygun aldehitle (RCHO) reaksiyona sokarak, siklokondenzasyon sonucu 2,3-dihidro-2-sübstiüe-perimidin türevlerini elde etmişlerdir. Sonra elde edilen bileşikleri ksilen içerisinde kükürt ile reaksiyona sokarak, 2-sübstiüe-perimidin türevlerini sentezlemişlerdir (R= fenil, sübstiüe fenil, 2-kinolil, 2-furil, sübstiüe-2-furil, 2-pirolil, 3-indolil ve 2-tiyenil).^[49]

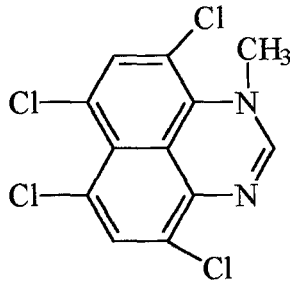
1977 yılında Kuznetsov V.V. ve arkadaşları, platin plağıın istenilen kalınlıkta, bakır ile kaplanması için aşağıdaki perimidin bileşiklerini elektrolit olarak kullanmışlardır.^[50]



(R= H, metil, R'= H, metil, fenil, bromofenil, 4-metoksifenil, 3,4-dimetoksifenil, 3,4,5-trimetoksi fenil)

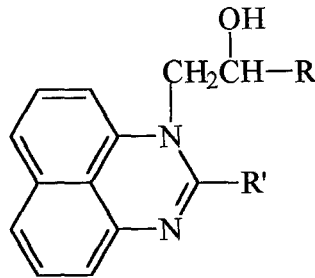
şekil 28. 1- ve 2-sübstiüe-perimidin

1978 yılında Kuzmenko V.V. ve Pozharskii A.F., 2-metil perimidin'i veya perimidin'i SO_2Cl_2 ile (1 veya 2 mol) asetik asit içerisinde klorlayarak, %10-81 verimle 4,6,7-trikloro-2-metil-perimidin veya 4,6,7-trikloro-perimidin bileşğini elde etmişlerdir. Ayrıca 1-metil-perimidin'i 1 mol N-klorobenzotriazol ile reaksiyona sokarak %53 9-kloro, %10 4-kloro ve %27 4,9-dikloro-1-metil-perimidin bileşiklerini sentezlemişlerdir. Aynı zamanda 3 mol N-klorobenzotriazol kullanarak, %85 4,7,9-trikloro-1-metil-perimidin ve 4 mol N-klorobenzotriazol kullanarak %75 4,6,7,9-tetrakloro-1-metil-perimidin bileşiklerini elde etmişlerdir.^[51]



Şekil 29. 4,6,7,9-tetrakloro-1-metil-perimidin

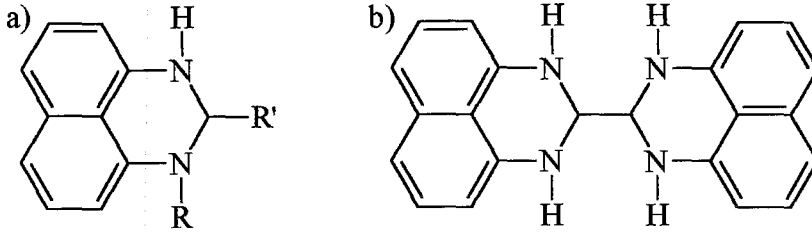
1978 yılında Dal'nikovskaya A. F. ve arkadaşları, perimidin'i bromometil-alkilketon'la (RCOCH_2Br) reaksiyona sokarak, fenaçil ve asetonil-perimidin türevlerini sentezlemişlerdir. Ayrıca elde edilen ürünlerin NaBH_4 ile reaksiyona sokulması sonucu, 1-(2-süstitüe-2-hidroksietil)-perimidin türevleri elde edilmiştir.^[52]



(R= metil, fenil, R'= H, fenil)

Şekil 30. 2- ve 2'-süstitüe -1-(2-hidroksietil)-perimidin

1978 yılında Pozharskii A. F. ve Starshikova N. M., 1,8-naftalendiamin'in uygun bir aldehit (RCHO) ile siklokonenzasyonu sonucu %80-97 verimle 2,3-dihidro-perimidin türevlerini elde etmişlerdir. Aynı yöntemi kullanarak, ksilen içinde ve kükürt varlığında, aromatize perimidin türevlerini elde etmişlerdir. Ayrıca aldehit yerine $\text{NaO}_3\text{SCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{SO}_3\text{Na}$ bileşiğini kullanarak, %70-80 oranında 3,4,3',4'-tetrahidro-2,2'-biperimidin bileşiğini hazırlamışlardır.^[53]



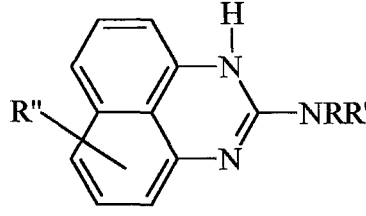
(R= H, R'= H, metil, triklorometil; R= fenil, R'= H, metil)

Şekil 31. a) 2- ve 3-sübstitüe-2,3-dihidro-perimidin b) 3,4,3',4'-tetrahidro-2,2'-biperimidin

1978 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, 1-substitüe(R) perimidin'in R_1COCl ile reaksiyonu sonucu, 1-R-2- R_1 perimidin türevlerini sentezlemişlerdir (R= metil, fenil, R_1 = fenil, p-metoksifenil; R= benzil, asetometil, benzoilmetil, R_1 = fenil).^[54]

1979 yılında Pozharskii A.F., ve Konstantinchenko A.A., perimidin'i benzilchlorür ile sodyumhidroksit varlığında reaksiyona sokarak, 1-benzil veya 4-benzil-perimidin bileşiklerini elde etmişlerdir. Ayrıca perimidin ile vinilmetilbromür'ün reaksiyonu sonucu, 1-vinilmetil-perimidin, 4-vinilmetil-perimidin ve 1,4-divinilmetil-perimidin türevlerini hazırlamışlardır.^[55]

1979 yılında Kabbe Hans Joachim ve arkadaşları, aşağıda belirlenen perimidin türevlerini hazırlamışlardır ve bu bileşikleri antihipertansif, koronar vazodilatör ve spazmolitik olarak kullanmışlardır.^[56]

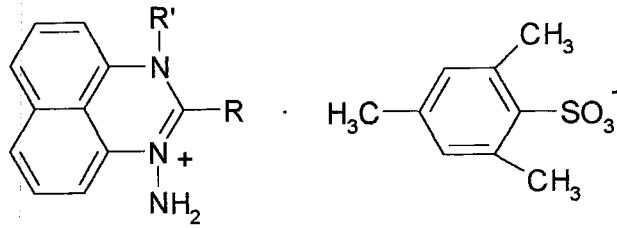


(R''= H, halojen, R= H, alkil, aril, R'= alifatik, sikloalifatik, açil, amin, alkilamin, arilamin, sübstituearil, aril, heteroaril; R,R'= alkilen, n=0,1,2)

Şekil 32. 2-(N-sübstitüe amino)-perimidin türevleri

1979 yılında Matsumoto Ken ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i ve p-triflorometilbenzoil klorür'ü benzen içerisinde, oda sıcaklığında 5 saat reaksiyona sokarak, %35 verimle 2-(p-triflorometilfenil)-perimidin hidroklorür tuzunu hazırlamışlardır. Ayrıca 2-(m-trifloro metil, p-triflorometoksi, p-triflorometiltiyo ve p-pentafloroetil)fenil-perimidin ve 2,3-dihidro perimidin türevlerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerin aktivitelerini yeni yöntemlerle incelemişlerdir.^[57]

1980 yılında Kuz'menko V.V. ve çalışma arkadaşları, 1-(H, metil)-2-(H, metil, fenil, o-metoksifenil)-perimidin'in, 2,4,6-trimetilsulfonylamin ile muamelesi sonucu, %42-93 verimle perimidin türevlerin trimetilsulfonyl tuzlarını elde etmişlerdir.^[58]

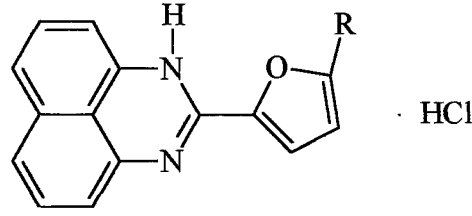


(R'= H, metil, R= H, metil, fenil, o-metoksifenil)

Şekil 33. 1- ve 2-sübstitüe-3-amino-perimidinium trimetilsulfonyl tuzu

1980 yılında Klyuev N. A. ve arkadaşları, bazı 1-(metil, fenil, benzil ve metoksimetil)-2-(H, metil, fenil ve triflorometil)-perimidin türevlerini hazırlamışlardır ve MASS spektroskopilerini aydınlatmışlardır.^[59]

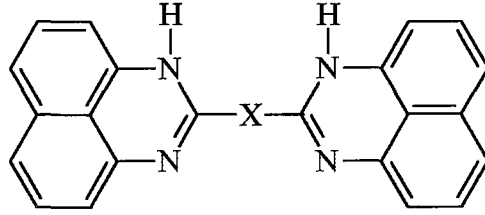
1980 yılında Kuznetsov V.V. ve arkadaşları, plakların nikel-karborandum ile kaplanmasında ve mikro sertliğini arttırmak için 2-(5-sübstitüe-2-furil)-perimidin.HCl türevlerini yardımcı olarak kullanmışlardır.^[60]



(R= H, metil, kloro, bromo, iyodo)

Şekil 34. 2-(5-süstitüe-2-furil)-perimidin HCl tuzu

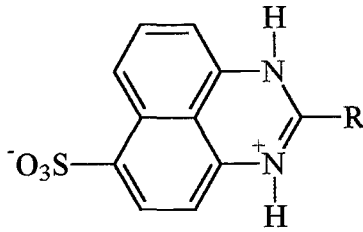
1980 yılında Starshikov N.M. ve Pozharskii A.F., 1-(H, metil, fenil)-2-(H, metil, fenil, p-metoksifenil, 2-furil, 2-tiyenil, 1-metil-2-benzimidazolil, D-gluko pentoksipentil)-2,3-dihidro perimidin'i bazik ortamda $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$ ile reaksiyona sokarak, %78-98 verimle belirlenen 1- ve 2-süstitüe-perimidin türevlerini elde etmişlerdir. Aynı yöntemi kullanarak, aşağıdaki bileşikleri de sentezlemişlerdir.^[61]



(X= p-fenilen, 2,5-furandil, 5,5'-tiyobis-2-furil)

Şekil 35. 2,2'-diperimidinil türevleri

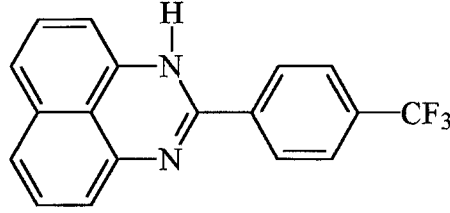
1980 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, 2-süstitüe-perimidin'i 20 °C'de 15 dakika sulfonlayarak, aşağıdaki bileşiği elde etmişlerdir.^[62]



(R= H, metil, triflorometil)

Şekil 36. 2-süstitüe-perimidin-6-sulfonik asid

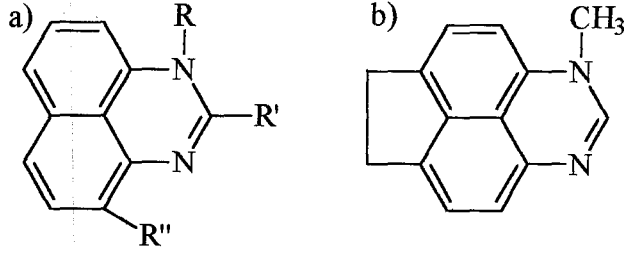
1980 yılında Matsumoto Ken ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'in, p-triflorometilbenzoil klorür ile reaksiyonu sonucu, 2-(p-triflorometilfenil)-perimidin ve bu bileşiğin HCl tuzunu hazırlamışlardır. Bunun yanı sıra 2-[(3-CF₃, 4-CF₃, OCF₃, SCF₃ ve OCF₂CF₃) fenil]-perimidin türevlerini sentezlemişlerdir. Ayrıca bu bileşiğin hemaglutinin etkisini fareler üzerinde 6.25 mg/kg doz ile incelemişlerdir.^[63]



Şekil 37. 2-(p-triflorometilfenil)-perimidin

Yine aynı ekip başka bir çalışmada, 1,8-naftalendiamin'in p-triflorometilbenzoil klorür ile reaksiyonu sonucu, 2-(p-triflorofenil)-perimidin türevi hazırlamışlardır. Ayrıca 2-(4-triflorometilfenil)-perimidin türevinin, immün sistem üzerindeki baskılayıcı etkisi ve farelerde idrar yolu taşlarına karşı etkili olduğu ortaya koyulmuştur.^[64]

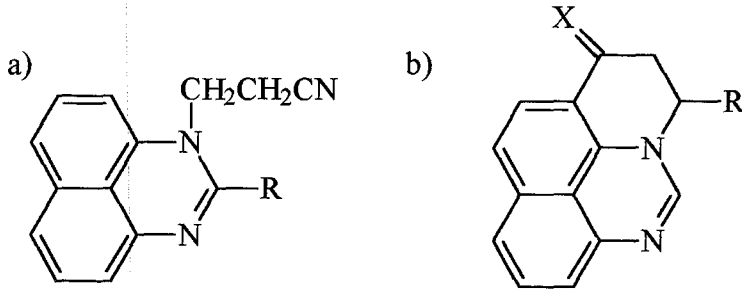
1981 yılında Kurasov L. A. ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'den, metil veya etilyodür ile potasyum varlığında, %95-98 verimle 1,8-bis(dialkilamino)-naftalendiamin bileşiğini elde etmişlerdir. Aynı yöntemi kullanarak, aseperimidin'in (6,7-etilen-perimidin) metilasyonu sonucu, 1-metil-aseperimidin bileşiğini elde etmişlerdir. Ayrıca perimidin'i veya 2-metil-perimidin'i benzil klorür ile reaksiyona sokarak, %33-88 verimle 1-benzil-2-metil-perimidin veya 1-benzil-perimidin bileşiklerini ve %8-30 verimle 4-benzil-2-metil-perimidin veya 4-benzil-perimidin bileşiklerini elde etmişlerdir.^[65]



(R= benzil, R'= metil, R''= H; R= benzil, R',R''= H; R=H, R'=metil, R''= benzil; R,R'=H, R''= benzil)

Şekil 38. a)1-,2- ve 4-sübstitüe-perimidin b) 1-metil-aseperimidin

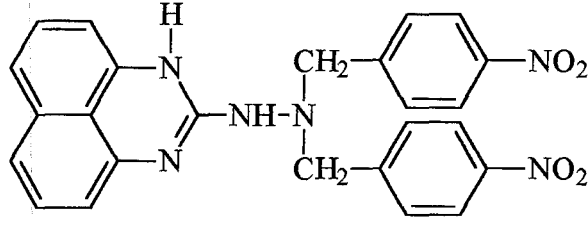
1981 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, 1-(H, metil, fenil)-perimidin'den, siyanoetilasyon yöntemi ile 1-(H, metil, fenil)-2-siyanoetil-perimidin bileşiğini elde etmişler ve bu bileşiği HCl ile muamele ederek, (X=O) prido-perimidin bileşiğini sentezlemişlerdir. Son bileşiği de Wolff-Kishner reaksiyonu ile indirgeyerek, (X=H₂)pirido-perimidin bileşiğini elde etmişlerdir.^[66]



(R= H, metil, fenil)

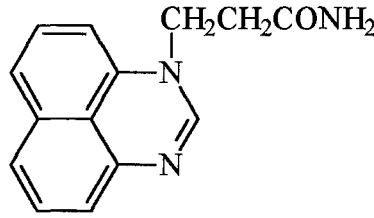
Şekil 39. a) 1-siyanoetil-2-sübstitüe-perimidin b) pirido-perimidin

1982 yılında Burkhard Udo ve Johne Siegtfried, 2-(alkiltiyo)-perimidin'in, hidrazinolasyonu sonucu, 2-hidrazin-perimidin türevlerini elde etmişlerdir. Aynı şekilde 2-(metiltiyo)-perimidin'i HI tuzu N₂H₄ ile reaksiyona sokarak, %72.2 oranında 2-hidrazin-perimidin bileşiğini elde etmişlerdir. Bu bileşiğin p-nitrobenzalhit ile kondenzasyonu sonucu, 2-[(N',N'-di(p-nitrobenzil)-hidrazinil]-perimidin bileşiğini elde etmişlerdir.^[67]



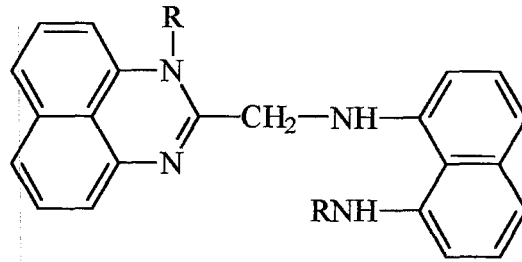
Şekil 40. 2-[(N,N-di(p-nitrobenzyl)hidrazinil)-perimidin

1983 yılında Kurasov L.A. ve arkadaşları, perimidin'i etilenkarboksamit ($\text{CH}_2\text{:CHCONH}_2$) ile alkilasyona tabi tutarak, 3-(1-perimidinil)-propanamid bileşiğini hazırlamışlardır.^[68]



Şekil 41. 3-(1-perimidinil)-propanamid

1984 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, 1-(metil, etil, propil veya fenil)-perimidin'in (difenilketon) Li^{+2} ile THF içerisinde dimerizasyonu sonucu, %66-78 oranında aşağıdaki bileşiği elde etmişlerdir.

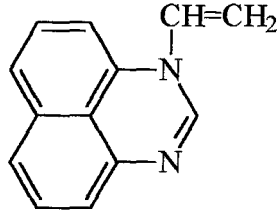


(R= metil, etil, propil, fenil)

Şekil 42. 2-[N-(8-süstitüe aminonaft-1-il)aminometil]1-süstitüe-perimidin

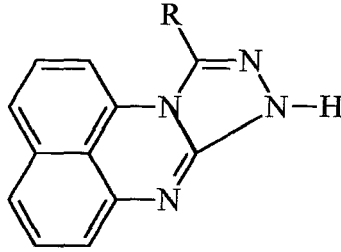
Ayrıca bu bileşiğin mangandioksit (MnO_2) ile oksidasyonu sonucu, %13-50 oranında 1,1'-di(metil, etil, propil veya fenil)-2,2'-biperimidin bileşiğini sentezlemişlerdir.^[69]

1985 yılında Kuznetsova N.P. ve arkadaşları, perimidin'den vinilasetat ile $Hg(OAc)_2$ ve sülfürik asit monohidrat'ın varlığında, 30 saat $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de kaynatarak, %70 oranında 1-vinil-perimidin bileşiğini elde etmişlerdir.^[70]



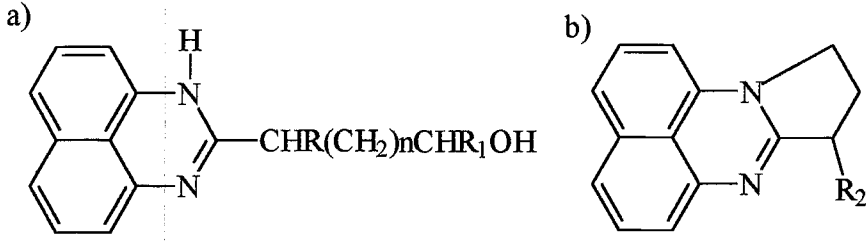
Şekil 43. 1-vinil-perimidin

1986 yılında Siems W.E. ve arkadaşları, 3-alkiltriazo[4,5-a]perimidin'in angiotensin converting enzimini inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca bu bileşiğin yapı-etki ilişkilerini ele almışlardır ($R = \text{alkil}$).^[71]



Şekil 44. 3-alkiltriazo[4,5-a]perimidin

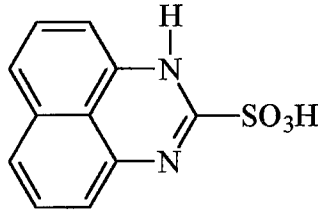
1986 yılında Burkhardt V. Johne S., 1,8-naftalendiamin'i γ -ve δ -laktonla $200\text{ }^\circ\text{C}$ 'de reaksiyona sokarak, 2-süstitüe-perimidin türevlerini elde etmişlerdir.^[72]



(R= H, OH; R₁=H, alkil, R₂= H, OH, asetil, n=1,2)

Şekil 45. a) 2-sübstitüe-perimidin b) 2-sübstitüe-pirolidino[1,2-a]perimidin

1987'de Herbert John M. ve arkadaşları, bazı perimidin türevlerinin oksidasyonunu sağlamışlardır. Örneğin perimidin-2-sülfonik asit bileşiğinin ve bazı diğer perimidin türevlerinin oksidasyonu sonucu 2,4 veya 6-perimidinon bileşiklerini elde etmişlerdir.^[73]

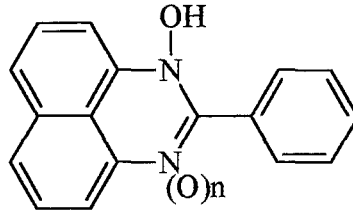


Şekil 46. perimidin-2-sulfonat

1987 yılında Herbert John M. ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i formik asid ile etanol içerisinde 40 dakika geri çeviren soğutucu altında kaynatarak, %90 verimle perimidin bileşiğini elde etmişler ve bu bileşiği dimetilaminoetil klorür hidroklorür tuzu ve benzilfenil klorür ile sodyum hidroksit varlığında 4 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatarak, 1-dimetilaminoetil-perimidin bileşiğini sentezlemişlerdir. Ayrıca perimidin ve bazı türevlerin sitotoksik etkisinin olduğunu, DNA bağlarını bozarak DNA zincirinin oluşumunu engellediğini ve böylece antitümör etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Ancak tüm bileşiklerin invivo etki göstermediğini gözlemişlerdir.^[74]

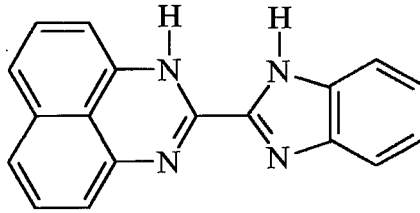
Aynı yıllarda Sabanov V.Kh. ve arkadaşları, 2,3-dihidro-2-fenil-perimidin'in, H₂O₂ ile oda sıcaklığında oksidasyonu sonucu, 1-hidroksi-2-fenil-

perimidin ve 2-fenil-perimidin-3-oksit bileşimini elde etmişlerdir. Bu bileşimde asit-baz indikatörü olarak kullanıldığını ortaya koymuşlardır.^[75]



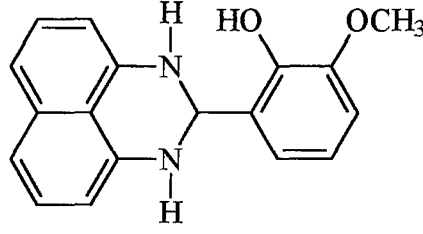
Şekil 47. 2-fenil-perimidin-3-oksit (n= 0,1)

1987 yılında Thiel Wilfried ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i, R_1CS_2R (R_1 = heteroaril kalıntısı, R= alkil) ile organik çözücü içerisinde reaksiyona sokarak, 2-heteroaril-perimidin bileşimini sentezlemişler ve bu bileşiği boya olarak kullanmışlardır. Ayrıca 1,8-naftalendiamin'i metil benzimidazolil-2-ditiyokarboksilat ile etanol içerisinde 5 saat kaynatarak, %50 oranında 2-(2-benzimidazolil)-perimidin türevini elde etmişlerdir.^[76]



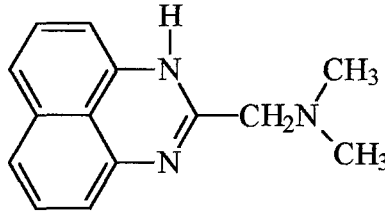
Şekil 48. 2-(2-benzimidazolil) perimidin

1988 yılında Chongwn Na. ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i o-vanilin ile etanol veya benzen içerisinde reaksiyona sokarak, ve siklokondenzasyon sonucu, 2-(2-hidroksi-3-metoksifenil)-2,3-dihidro-perimidin bileşimini elde etmişlerdir. Ayrıca değişik diamin türevlerini kullanarak, değişik bileşikler sentezlemişlerdir.^[77]



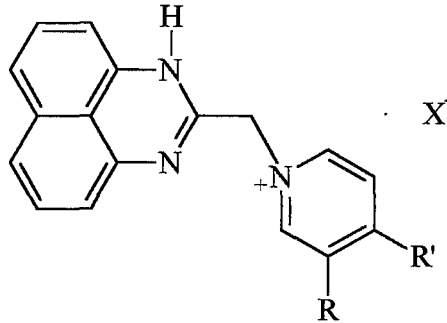
Şekil 49. 2-(2-hidroksi-3-metoksi fenil)-2,3-dihidro-perimidin

1990 yılında Brana M.F. ve arkadaşları, 2-[NH₂, SH, SCH₃, NHNH₂ veya (CH₂)_nNH₂; n= 1-3]-perimidin ve 2-[CH₂N(CH₃)₂ veya CH₂NEt₂]-7-(H, NO₂, N(CH₃)₂, NEt₂, pirolidino veya piperidino]-perimidin türevlerini hazırlayarak, sitotoksik etkilerini incelemiştir. Ayrıca 2-dimetilaminometil-perimidin bileşiğinin Hela hücreleri üzerinde ED₅₀ 4.4 µM olarak, daha aktif olduğunu kanıtlamışlardır.^[78]



Şekil 50. 2-dimetilaminometil-perimidin

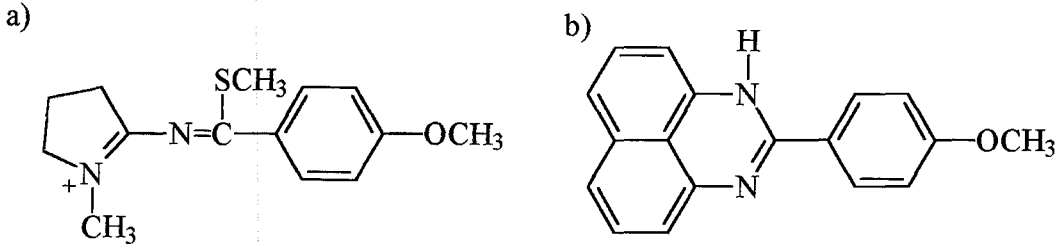
1990 yılında Molina Andres ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i tiyokarbonil metil azinium tuzu ile kodenazyonu sonucu aşağıdaki bileşikleri sentezlemişlerdir.^[79]



(R= H, Br, CONH₂, R₁= H, fenil, X= I, BF₄ veya R₁,R= vinil)

Şekil 51. N-(2-perimidinil metil)-3-R-4-R'-piridinyum X tuzu

1991 yılında Paetzel Michael ve Liebscher Juergen, 1,8-naftalendiamin'i aza (metiltiyo)-propeniminium tuzu ile reaksiyona sokarak, 2-(4-metoksifenil)-perimidin adlı bileşiği sentezlemişlerdir.^[80]

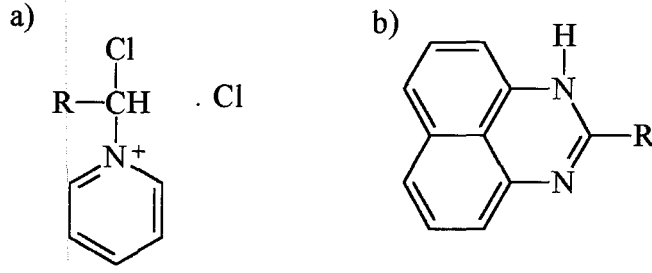


Şekil 52. a) aza-(metiltiyo)-propeniminium b) 2-(4-metoksifenil)-perimidin

1991 yılında Klimov I. V. ve çalışma arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i 1,3-heterosiklik katyon (benzoksazinonyum, benzotiyazolyum katyon veya ditiyolanyum katyon) ile reaksiyona sokarak, benzimidazolyum ve perimidinyum katyonlarını sentezlemişlerdir.^[81]

1991 yılında Maquestian Andre ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i uygun bir aldehit (RCHO) ile etanol veya DMSO içerisinde, sodyumbisülfid varlığında, geri çeviren soğutucu altında kaynatarak, yüksek bir verimle 2-R-perimidin türevlerini sentezlemişlerdir [R= metil, etil, propil, izopropil, izobutril, benzil, 2-furil, 2-tiyenil ve 4-R₁-fenil (R₁= H, metil, metoksi, kloro, triflorometil ve COOH)]. Bu yöntemin, elektron çeken gurubu taşıyan aril aldehidler (R₂C₆H₄CHO) (örneğin R₂= 4-siyano, 3-nitro ve 4-nitro) hariç, geniş kapsamda uygulanabileceğini ortaya koymuşlardır.^[82]

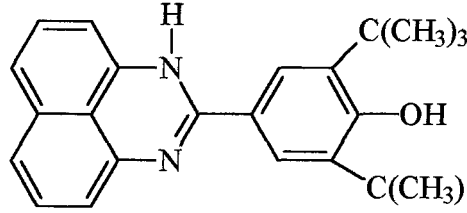
1992 yılında Vanders Ernst ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i N-(1-(benzil, fenil, 2-furil, 2-tiyenil...v.s.)-1-kloro metil]-piridinyum klorür ile reaksiyona sokarak, 2-(benzil, fenil, 2-furil, 2-tiyenil...v.s.)-perimidin türevlerini elde etmişlerdir. Ayrıca 2,3-dihidro-perimidin türevlerini de sentezlemişler, ancak tuz halindeki perimidin türevlerini izole edememişlerdir.^[83]



R=(benzil, fenil, 2-furil, 2-tiyenil...v.s.)

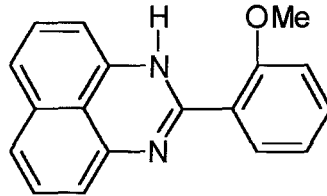
Şekil 53. a) N-(1-sübstitüe-1-klorometil)-piridinium klorür b) 2-sübstitüe-perimidin

1992 yılında Klimov E.S. ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i 3,5-di-terbütül-4-hidroksibenzaldehit ile reaksiyona sokarak, 2-(3,5-diterbütül-4-hidroksifenil)-perimidin adlı bileşiği elde etmişlerdir. Ayrıca 2-(3,5-diterbütül-4-hidroksifenil)-perimidin bileşiğinin, $N_2S_2O_5$ ile ya da 3,5-diterbütül-4-hidroksi benzaldehit, PbO_2 ile oksidasyonu sonucu radikal fenoksi gurubunu elde etmişlerdir. Elde edilen tüm bileşiklerin ESR spektrumunu aydınlatmışlardır.^[84]



Şekil 54. 2-(3,5-diterbutül-4-hidroksifenil)-perimidin

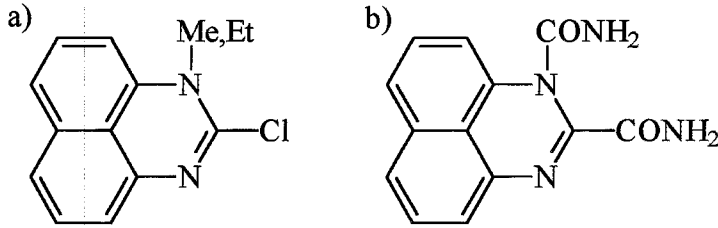
1993 yılında Foces-Foces Concepcion ve arkadaşları, 2-(o-metoksifenil)-perimidin bileşiği hazırlayarak, kristal yapısı ve uzaydaki konumunu aydınlatmışlardır.^[85]



Şekil 55. 2-(o-metoksifenil)-perimidin

1993 yılında Reddy R. Rambhupal ve Rao C.V. Chalapathi, 1,8-naftalendiamin'i uygun bir karboksilik asit (RCOOH) ile kondanse ederek, 2-sübstitüe-perimidin türevlerini elde etmişlerdir. Ayrıca bu türevlerin yapılarının spektroskopik değerlerini gerçek bir örnek ile karşılaştırarak ortaya koymuşlardır (R= metil, fenil, benzil, aril, p-metilfenil, m-nitrofenil, o-metoksifenil,v.s.).^[86]

1993 yılında Suslov A.N. ve arkadaşları, 1-(metil veya etil)-2-perimidon'u klorlamak için, çözeltisine aşırı POCl₃ ekleyerek, karışımı geri çeviren soğutucu altında kaynatmışlar ve %60 verimle 1-(metil veya etil)-2-kloro-perimidin bileşiğini sentezlemişlerdir. Ardından DMSO içinde KCN ile reaksiyona sokarak, %88-97 verimle 1,2-disiyano-perimidin ve bu bileşimde polifosforik asit içerisinde kısmi hidrolizi sonucu, %86-89 verimle 1,2-dikarbamoil-perimidin bileşiğini elde etmişlerdir. Ayrıca 1,2-disiyano-perimidin'i 1,8-naftalendiamin ile polifosforik asit içerisinde 200-210 °C'de kaynatmışlar ve siklokondenzasyon reaksiyonu ile 2,2'-diperimidin yerine 1-alkil perimidin bileşiğini elde etmişlerdir.^[87]

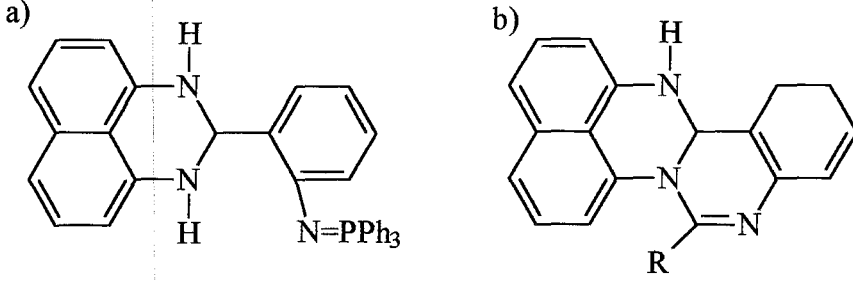


Şekil 56. a) 1-metil,etil-2-kloro-perimidin b) 1,2-dikarbamoil-perimidin

1994 yılında Claramunt Rosa M. ve arkadaşları, 1-metil-perimidin-2(3H)-on ve 1,3-dimetil-perimidin'in, X-Ray moleküler ve kristal yapılarını, CP/MASS, ¹³C-NMR, çözelti içerisindeki ¹³C-NMR ve gaz safhasındaki MASS spektroskopik değerlerini aydınlatılmışlardır.^[88]

1994 yılında Morgan Peter E.D., 4,5-diamino-1,8-naftalendikarboksilat aynı anda halka kapatma ve polimerizasyon reaksiyonlarına tabi tutarak, poli perimidin bileşiğini elde etmiştir.^[89]

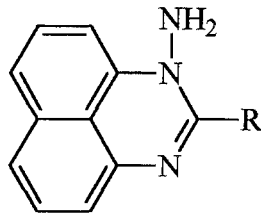
1994 yılında Molina Pedro ve arkadaşları, 2-(2-azidofenil)-perimidin'i izosiyanat, CO₂, CS₂ ve açıklorür ile aza-wittig tipi reaksiyon ile 6-sübstitüe-kinazolino[3,4-a]perimidin türevlerini sentezlemişlerdir.^[90]



(R= arilamin, fenil, sübstitüefenil, v.s.)

Şekil 57. a) 2-(2-azidofenil)-2,3-dihidro-perimidin b) 6-sübstitüe-kinazolino[3,4-a]perimidin

1995 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, perimidin veya 1-metil-perimidin'i o-pikrilhidroksilamin ve bezaldehit ile reaksiyona sokarak, 1-benzilidenamino-perimidin veya 1-benzilideamino-2-metil-perimidin bileşiklerini ara ürün olarak, elde etmişlerdir. Sonra bu ara ürünleri hidroklorik asit çözeltisi ve ardından amonyak çözeltisi ile muamele ederek, 1-amino-perimidin ve 1-amino-2-metil-perimidin türevlerini elde etmişlerdir. Ayrıca bu bileşiklerin X-Ray ile yapılarını aydınlatmışlardır.^[91]



(R= H, metil)

Şekil 58. 1-amino-2-sübstitüe-perimidin

1995 yılında Llamas-Saiz Antonio L. ve arkadaşları, perimidin'in 7 türevinin [2-(2-hidroksifenil), 2-(g-antril), 1-metil-2-fenil ve 2-(2-metoksifenil)-perimidin] sentezini, NMR spektroskopileri ve X-Ray analizleri üzerinde

çalışmışlardır. Ayrıca bu bileşiklerin kristal yapılarını ve molekül biçimlerini AM₁ düzeyindeki kuantum kimyasal analizleri ile aydınlatmışlar ve elde edilen bileşiklerin, hazır bulunan sağlam intra moleküler hidrojen bağları ile uzlaşmalarını ortaya koymuşlardır.^[92]

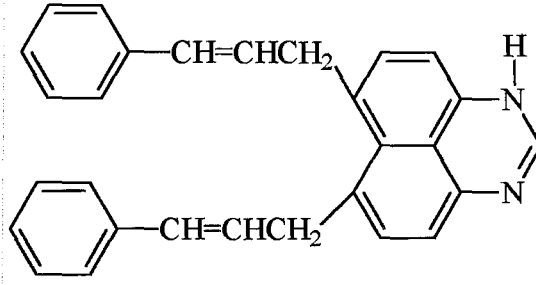
1995 yılında Claramunt R.M. ve arkadaşları, perimidin ve türevlerinin sentezleri ve yapı-etki ilişkileri ile ilgili 346 raporu referans olarak sunmuşlardır. Ayrıca elde edilen değerlerin doğruluğunu spektroskopik yöntem ile kanıtlamışlardır.^[93]

1995 yılında Wolfgang ve arkadaşları, 1,8-naftalendiamin'i formik asit ile reaksiyona sokarak, siklokondenzasyon sonucu, perimidin bileşiğini sentezlemişlerdir. Aynı yöntem ile bazı perimidin türevlerini ve bazı farklı yapıdaki bileşikleri elde etmişlerdir. Ayrıca perimidin bileşiğini kullanarak, kahve renkli saçlara sürüldüğünde koyu siyah-mavi rengini veren bir saç boyası imal etmişlerdir.^[94]

1997 yılında del Valle Juan Carlos ve arkadaşları, foto fiziksel karaktere sahip olan 1-metil, 2-fenil, 1-metil-2-fenil, 2-(2-hidroksifenil), 1-metil-2-(2-hidroksifenil), 2-(2-metoksifenil) ve 1-metil-2-(metoksifenil)-perimidin bileşiklerini elde edip, UV ışınına karşı yüksek stabiliteleri olduğunu kuantum değerlerini ve analizlerini rapor etmişlerdir.^[95]

1999 yılında Pozharskii A.F. ve çalışma arkadaşları, 2-triflorometil-perimidin ve 1,3-dialkil perimidin bileşiklerin Vilsmeier formulasyonunu aydınlatmışlardır. Ayrıca mono ve dialdehid bileşiklerin ¹H-NMR spektroskopik değerlerini ortaya koymuşlardır.^[96]

2001 yılında Demidov, O.P. ve arkadaşları, perimidin'in, sinamik asit ile %86'lık polifosforik asit içerisinde reaksiyona sokarak, 4(9)- ve 6(7)-sinnamil-perimidin türevleri sentezlemişlerdir. Ayrıca, %80'lik polifosforik asit kullanarak, 6,7-disinnamil-perimidin bileşiği elde etmişlerdir.^[97]



Şekil 59. 6,7-disinnyl-perimidin

2001 yılında Bakavoli M. ve arkadaşları bir çalışmada, 2-tiyon-perimidin'in, kloroasetonitril ile reaksiyona sokarak, 9-aminotiazolo[3,2-a]perimidin bileşiği sentezlenmiştir ve bu bileşiğin bazik ortamda izomerizasyonu sonucu, 9-imino-10H-tiazolo[3,2-a]perimidin'i elde edilmiştir.^[98]

Aynı grup başka bir çalışmada, 2-tiyon-perimidin, propargil bromür ile reaksiyona sokularak, %57 verimle 9-metilen-10H-tiazolo[3,2-a]perimidin bileşiği sentezlenmiştir ve bu bileşik bir baz ile muamele edilerek, 9-metil tiazolo[3,2-a]perimidin bileşiği elde edilmiştir.^[99]

2001 yılında Demidov O.P. ve arkadaşları, perimidin'i sinnaoil klorür ve p-bromosinnaoil klorür ile aşırı $AlBr_3$ 'ün varlığında reaksiyona sokarak (Friedel-Craft reaksiyonu), 6-hidroksi-1,3-diazapiren'i beklenmeyen bir ürün olarak elde etmişlerdir.^[100]

2002 yılında Ng. Seik W. ve arkadaşları, 1-(8'-amino- α -naftil)-4-(8'-amino- α -naftilamino)-1-azabuta-1,3-dien'i, metanol içerisinde HCl ile reaksiyona sokarak, perimidin HCl tuzu elde etmişlerdir ve daha sonra bu bileşiği baz ile muamele sonucu, perimidin haline geçirmişlerdir. Ayrıca perimidin'in, X-ray ile kristal yapısı aydınlatılmış ve antitümör etkili olduğu kanıtlanmıştır.^[101]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Aletler ve Kimyasal Maddeler

3.1.1. Aletler

Isıtıcı-Karıştırıcı	(Heidolph MR 3003, MK 318 Nüve, Elektro-mag. mantolu ısıtıcı)
Terazi	[(Libror EB-330 HU (Shimadzu))]
Erime Derecesi	(Stuart Scientific Melting Point SmpI)
Ultraviyole Lambası	(Model UVGL-58 Mineralight Lamb) Multiband UV-254/366 nm)
IR spektrometre	(Schimadzu-435)
NMR-Spektrometresi	(Bruker 400 MHz NMR Spektrometreasi)
Elementel Analizi	(Carlo Erba 1106)
Rotavapor	(Heidolph VV 2000)

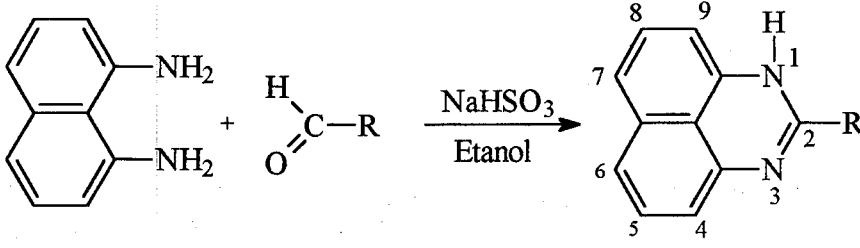
3.1.2. Kimyasal Maddeler

1,8-Naftalendiamin	(Merck)
Sodyumbisüfit	(Merck)
Etanol	(Merck)
Urotrpin	(Merck)
Vanilin	(Merck)
Benzaldehit	(Merck)
Paraldehit	(Merck)
4-Hidroksi benzaldehit	(Merck)
3-Nitro benzaldehit	(Merck)
3,4-metilendioksi benzaldehit	(Merck)
4-Kloro benzaldehit	(Merck)
2,4-Dikloro benzaldehit	(Merck)
4-Bromo benzaldehit	(Merck)
2,4-Dimetil benzaldehit	(Merck)
2-Hidroksi benzaldehit	(Merck)
3,5-Dimetoksi-4-hidroksi benzaldehit	(Merck)
2,3,4-Trimetoksi benzaldehit	(Merck)
3-Metoksi-4-hidroksi-6-nitro benzaldehit	(Merck)
2-Furfural	(Fluka)
5-Metil-2-furfural	(Fluka)
Piridin-4-karbaldehit	(Merck)
Naft-2-karbaldehit	(Merck)
2-Fenilpropionaldehit	(Merck)
Bütilasetat	(Merck)
Metil alkol	(Merck)
Kloroform	(Merck)
Silikajel 60 GF ₂₅₄	(Merck)
Silikajel 60	(Merck)

3.2.YÖNTEMLER

3.2.1.GENEL SENTEZ YÖNTEMİ

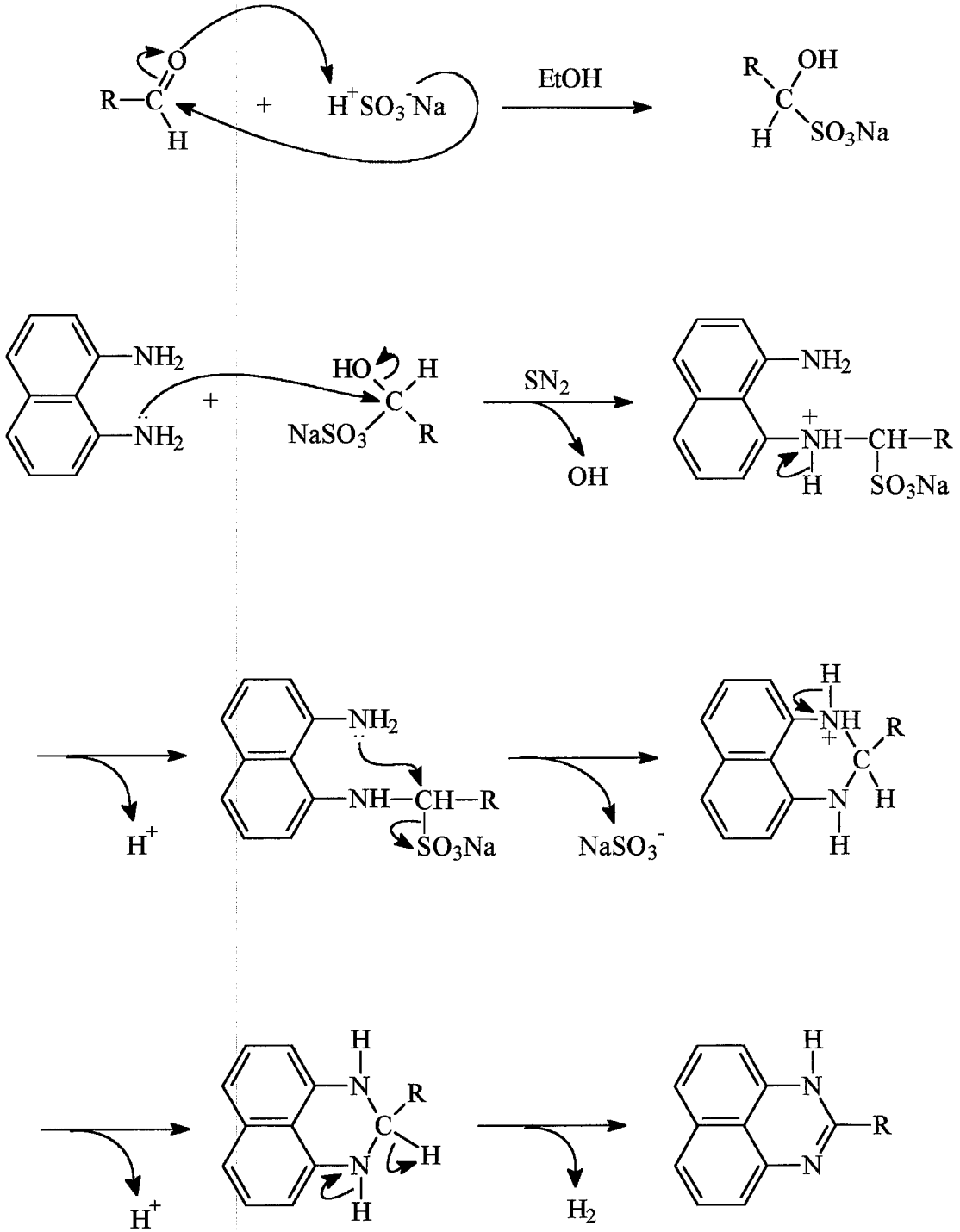
Hesap edilen miktarlarda sodyumbisülfid ve aldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına hesaplanan miktarda 1,8-fenilendiamin ilave edilerek, 3-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edilip, kalıntı su ile yıkandı, süzöldü, kurutuldu ve butilasetat'ta kristallendirildi.



R = H, metil, fenil, süstitüe fenil, furil, süstitüe furil, piridil, naftil, süstitüe alkil

Şekil 60. Genel Reaksiyon Denklemi

3.2.1.2. Reaksiyon Mekanizması

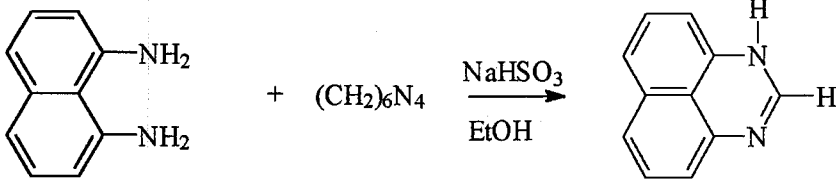


Şekil 61. Reaksiyon Mekanizması

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Sentezlenen Bileşikler

4.1.1. Perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
Ürotropin	0,006	0,1166 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

Ürotropin ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

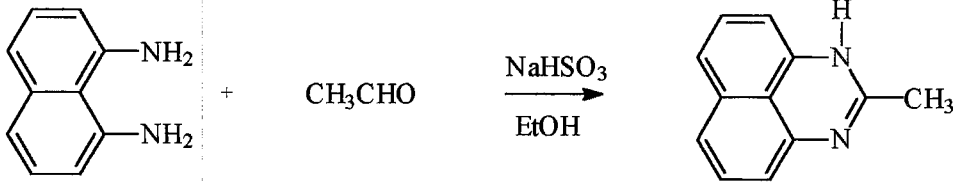
Verim: %84

DeneySEL erime derecesi : 167-169 °C

Literatür erime derecesi : 222 °C^[1,11,21], 224 °C^[14]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.27-8.1 (6H, m, perimidin), 10.5 (1H, s, NH perimidin), 8.4 (1H, s, 2. konumun C'nu)

4.1.2. 2-metil perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
Asetaldehit	0,006 mol	0,264 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

Asetaldehit ve sodiyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kiristallendirildi.

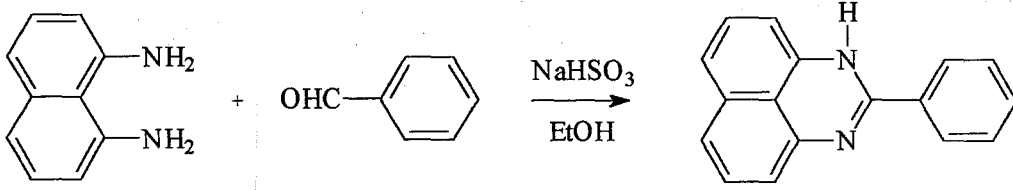
Verim: %83

Deneysel erime derecesi : 197-199 °C

Literatür erime derecesi : 210-14 °C^[8], 210-11 °C^[11]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.4-8.1 (6H, m, perimidin), 10 (1H, s, NH perimidin), 2.7 (3H, s, CH₃ perimidin).

4.1.3. 2-fenil perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791g
Benzaldehyt	0,006 mol	0,636 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

Benzaldehyt ve sodyumbisülfid kafi miktar etanol içerisinde dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat/etanol'den kristallendirildi.

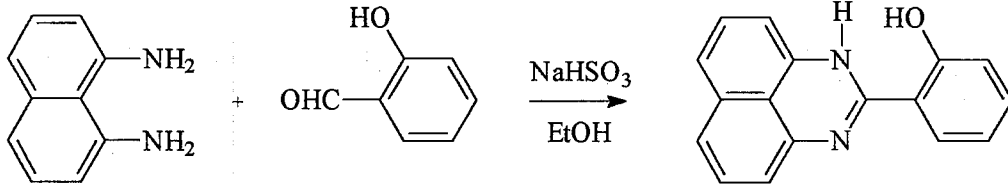
Verim: %64

Deneysel erime derecesi : 142-144 °C

Literatür erime derecesi : 187 °C^[1,4], 186 °C^[11]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.4-8.2 (11H, m, Ar-H), 10.7 (1H, s, NH perimidin).

4.1.4. 2-(2-hidroksifenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
Salisilaldehit	0,006 mol	0,732 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

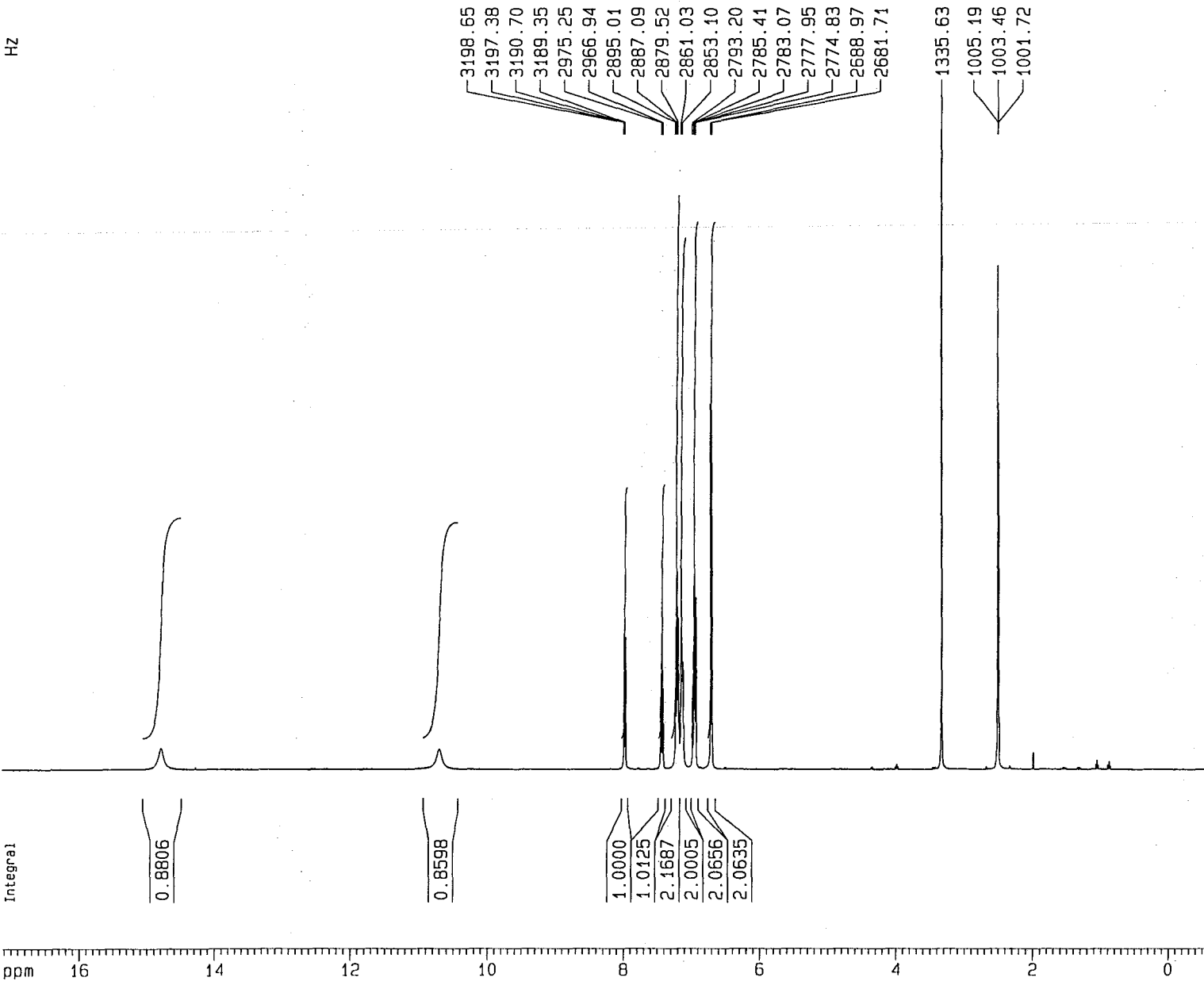
Salisilaldehit ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

Verim: %58

Deneysel erime derecesi : 149-251 °C

Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : : 6.7-8 (10H, m, Ar-H), 10.9 (1H, s, NH perimidin), 14.8 (1H, s, Ar-OH).



Current Data Parameters
 NAME 17nis03
 EXPNO 1
 PROCNO 1

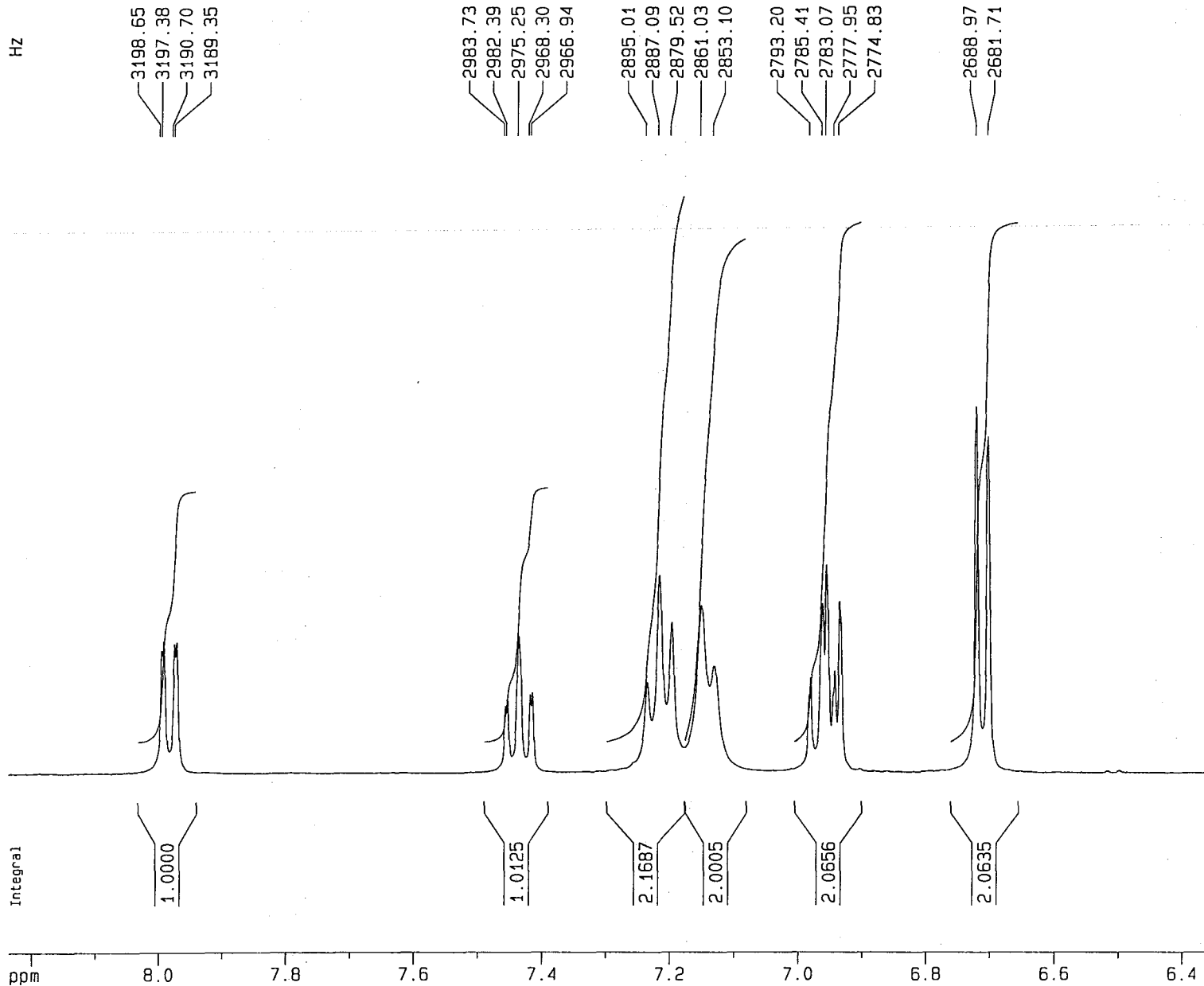
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030417
 Time 16.33
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 24
 DS 2
 SWH 7961.783 Hz
 FIDRES 0.121487 Hz
 AQ 4.1157107 sec
 RG 574.7
 DW 62.800 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 400.1332192 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 17.118 ppm
 F1 6849.37 Hz
 F2P -0.577 ppm
 F2 -230.93 Hz
 PPMCM 0.88475 ppm/c
 HZCM 354.01501 Hz/cm

Şekil 62. Bileşik No. 4'e ait ¹H-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 17nis03
 EXPNO 1
 PROCNO 1

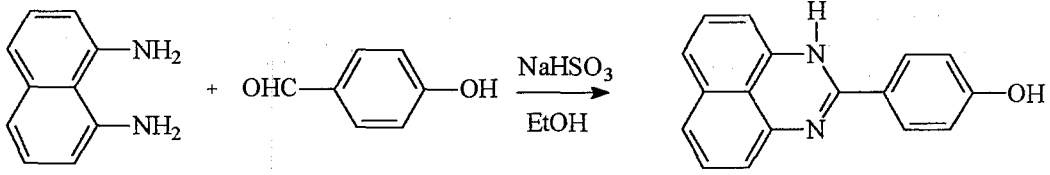
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030417
 Time 16.33
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm GNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 24
 DS 2
 SWH 7961.783 Hz
 FIDRES 0.121487 Hz
 AQ 4.1157107 sec
 RG 574.7
 DW 62.800 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 400.1332192 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 8.235 ppm
 F1 3295.17 Hz
 F2P 6.352 ppm
 F2 2541.63 Hz
 PPMCM 0.09416 ppm/c
 HZCM 37.67681 Hz/cm

4.1.5. 2-(4-hidroksifenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
4-hidroksibenzaldehit	0,006 mol	0,732 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

4-hidroksibenzaldehit ve sodyumbisüfit کافی مقدار etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balo içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

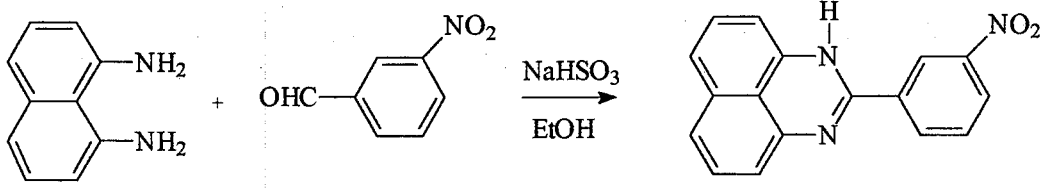
Verim: %70

Deneysel erime derecesi : 281-283 °C

Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.4-8.4 (10H, m, Ar-H), 10.7 (1H, s, NH perimidin), 14.2 (1H, s, Ar-OH).

4.1.6. 2-(3-nitrofenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
3-nitrobenzaldehit	0,006 mol	0,906 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

3-nitrobenzaldehit ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

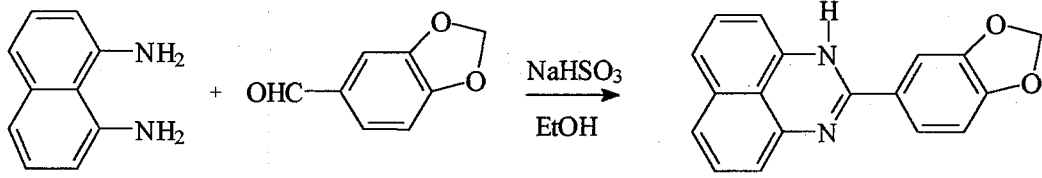
Verim: %78

Deneysel erime derecesi : 162-164 °C

Literatür erime derecesi : 184 °C^[2]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.4-8.6 (9H, m, Ar-H), 10.9 (1H, s, NH perimidin).

4.1.7. 2-Fenil perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
Piperonal	0,006 mol	0,900 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

Piperonal ve sodyumbisüfit کافی مقدار etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat/etanol'den kiristallendirildi.

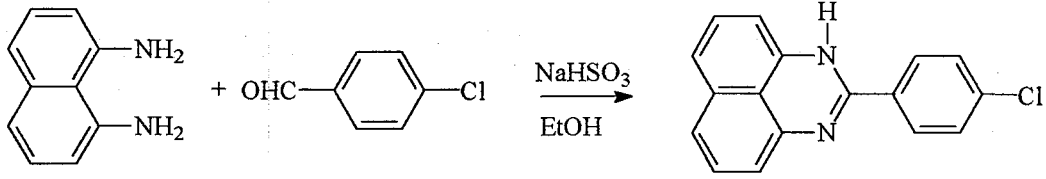
Verim: %64

Deneysel erime derecesi : 142-144 °C

Literatür erime derecesi : Bu bileşiğe literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.3-8.7 (9H, m, Ar-H), 10.4 (1H, s, NH perimidin), 4.1 (2H, s, metilen).

4.1.8. 2-(4-klorofenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
4-klorobenzaldehit	0,006 mol	0,843 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

4-klorobenzaldehit ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat/etanol'den kiristallendirildi.

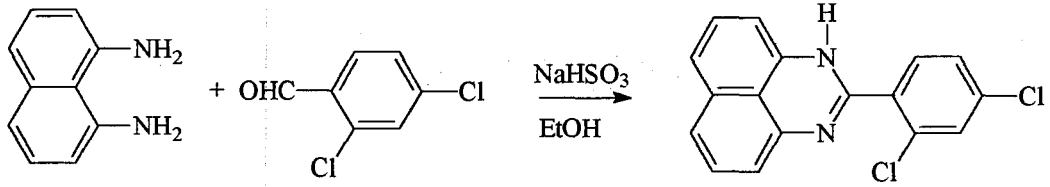
Verim: %75

DeneySEL erime derecesi : 179-181 °C

Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.5-8.7 (10H, m, Ar-H), 10.6 (1H, s, NH perimidin).

4.1.9. 2-(2,4-klorofenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
2,4-klorobenzaldehit	0,006 mol	1,050 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,520 g
Etanol		k.m.

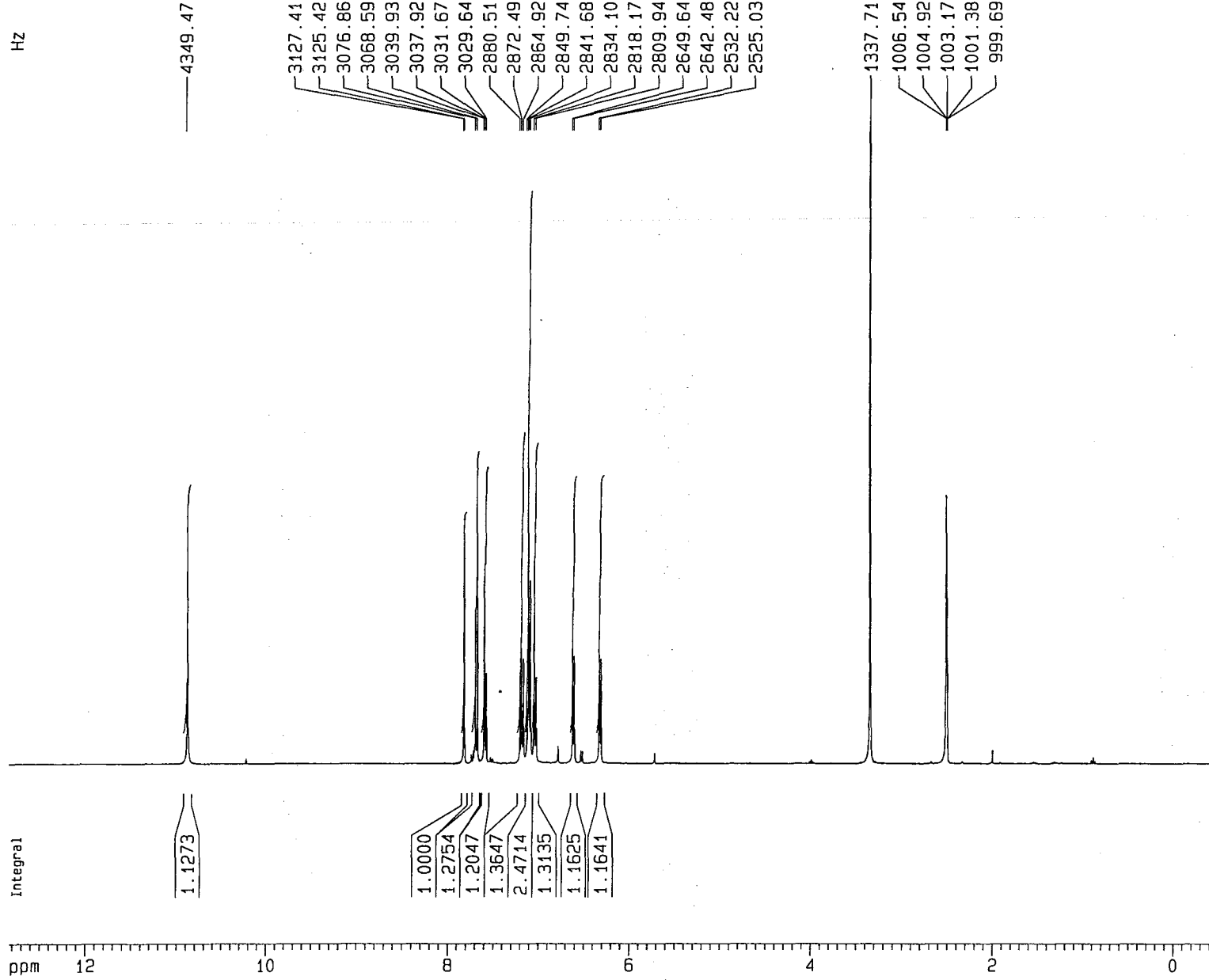
2,4-klorobenzaldehit ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat/etanol'den kiristallendirildi.

Verim: %75

Deneysel erime derecesi : 202-204 °C

Literatür erime derecesi : Bu bileşiğe literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.3-7.8 (9H, m, Ar-H), 10.9 (1H, s, NH perimidin)

Şekil 63. Bileşik No. 9'a ait ¹H-NMR spektrumu

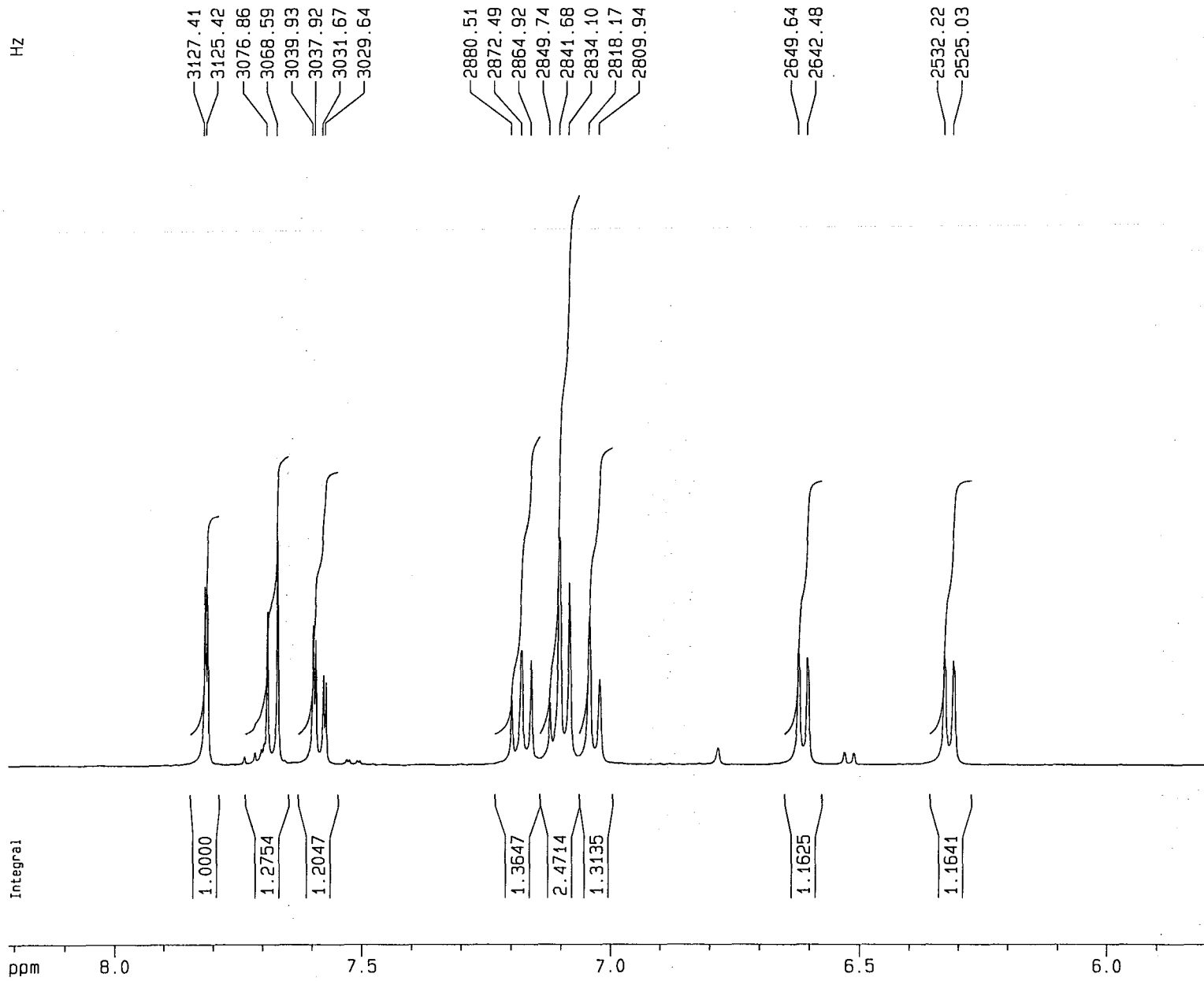
Current Data Parameters
 NAME 18nis03
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030418
 Time 14.29
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 29
 DS 2
 SWH 7961.783 Hz
 FIDRES 0.121487 Hz
 AQ 4.1157107 sec
 RG 574.7
 DW 62.800 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 400.1332192 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 12.830 ppm
 F1 5133.79 Hz
 F2P -0.411 ppm
 F2 -164.59 Hz
 PPMCM 0.66208 ppm/cm
 HZCM 264.91888 Hz/cm



Current Data Parameters
 NAME 18nis03
 EXPNO 1
 PROCNO 1

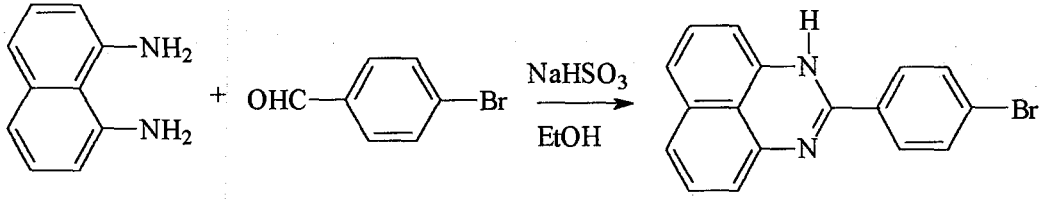
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030418
 Time 14.29
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 29
 DS 2
 SWH 7961.783 Hz
 FIDRES 0.121487 Hz
 AQ 4.1157107 sec
 RG 574.7
 DW 62.800 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 400.1332192 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 8.211 ppm
 F1 3285.67 Hz
 F2P 5.800 ppm
 F2 2320.60 Hz
 PPMCM 0.12059 ppm/cm
 HZCM 48.25308 Hz/cm

4.1.10. 2-(4-bromofenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
4-bromobenzaldehit	0,006 mol	1,110 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

4-bromobenzaldehit ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat/etanol'den kiristallendirildi.

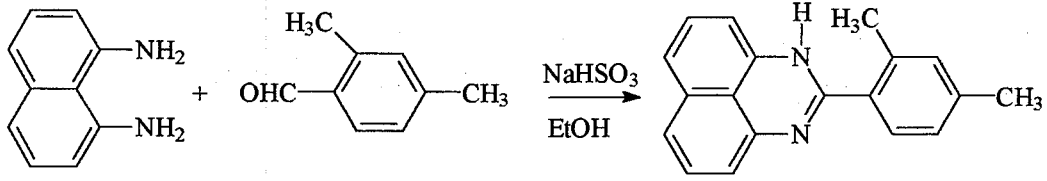
Verim: %65

Deneysel erime derecesi : 182-184 °C

Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.4-8.3 (10H, m, Ar-H), 10.6 (1H, s, NH perimidin).

4.1.11. 2-(2,4-dimetilfenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
2,4-dimetilbenzaldehit	0,006 mol	0,901 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

2,4-dimetilbenzaldehit ve sodyumbisüfit کافی miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat/etanol'den kristallendirildi.

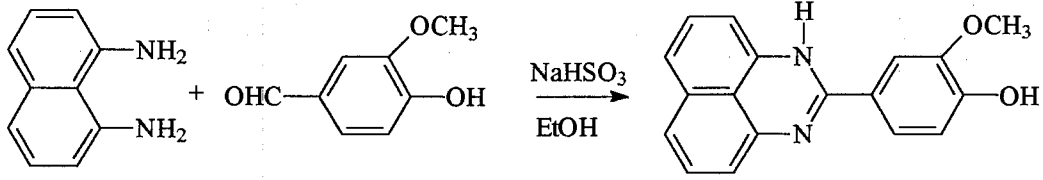
Verim: %80

Deneysel erime derecesi : 207-209 °C

Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.1-7.9 (9H, m, Ar-H), 10.2 (1H, s, NH perimidin), 2.3 (3H, s, Ar-CH $_3$), 2.5 (3H, s, Ar-CH $_3$).

4.1.12. 2-(3-metoksi-4-hidroksi)perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
Vanilin	0,006 mol	0,912 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

Vanilin ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon ilavesi ile 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

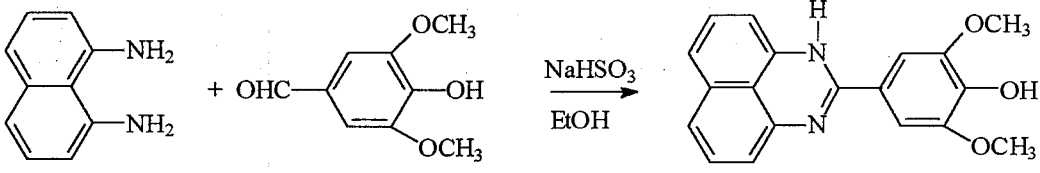
Verim: %78

Deneysel erime derecesi : 173-175 °C

Literatür erime derecesi : Bu bileşiğe literatürde rastlanmadı.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.3-8,6 (9H, m, Ar-H), 10.6 (1H, s, NH perimidin), 10.9 (1H, s, Ar-oh), 3.3 (3H, s, Ar-OCH₃)

4.1.13. 2-(3,5-dimetoksi-4-hidroksifenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
3,5-dimetoksi-4-hihroksibenzaldehit	0,006 mol	1,093 g
Sodyumbisülfıt	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

3,5-dimetoksi-4-hihroksibenzaldehit ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

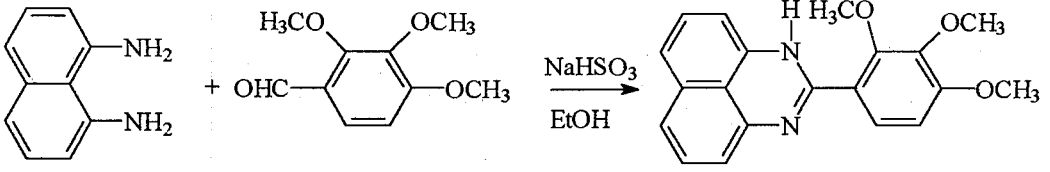
Verim: %70

Deneysel erime derecesi : 186-188 °C

Literatür erime derecesi : Bu bileşiğe literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.5-8.2 (8H, m, Ar-H), 10.8 (1H, s, NH perimidin), 3.3 (6H, s, Ar-OCH₃), 11.2 (1H, s, Ar-OH).

4.1.14. 2-(2,3,4-trimetoksifenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
2,3,4-trimetoksibenzaldehit	0,006 mol	1,177 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,520 g
Etanol		k.m.

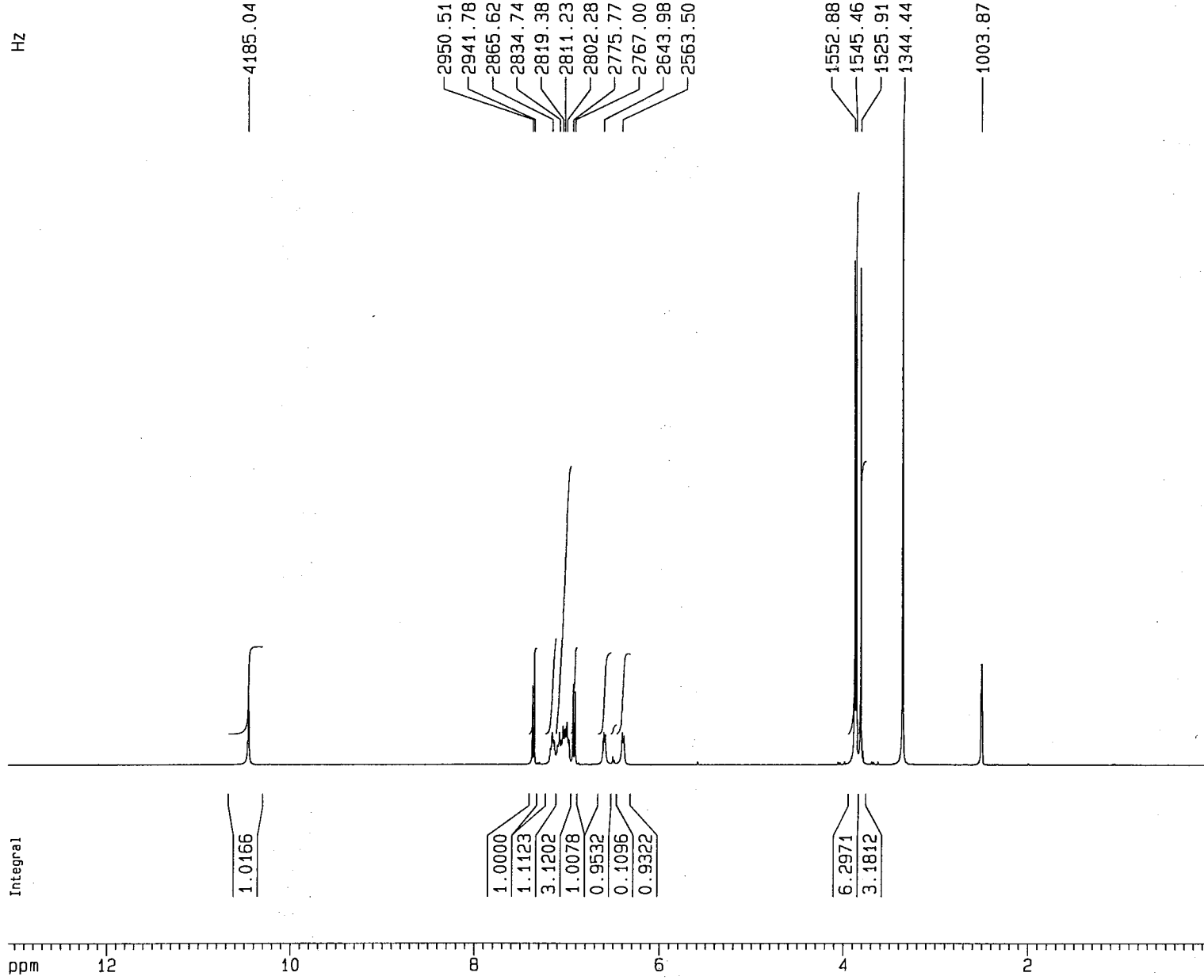
2,3,4-trimetoksibenzaldehit ve sodyumbisüfit کافی مقدار etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

Verim: %65

Deneysel erime derecesi : 171-173 °C

Literatür erime derecesi : Bu bileşiğe literatürde rastlanmadı.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.4-7.4 (8H, m, Ar-H), 10.5 (1H, s, NH perimidin), 3.83 (3H, s, Ar-OCH $_3$), 3.86 (3H, s, Ar-OCH $_3$), 3.88 (3H, s, Ar-OCH $_3$),

Şekil 64. Bileşik No. 14'e ait ¹H-NMR spektrumu

Current Data Parameters
 NAME 18nis03
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20030418
 Time 14.46
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 23
 DS 2
 SWH 7961.783 Hz
 FIDRES 0.121487 Hz
 AQ 4.1157107 sec
 RG 256
 DW 62.800 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

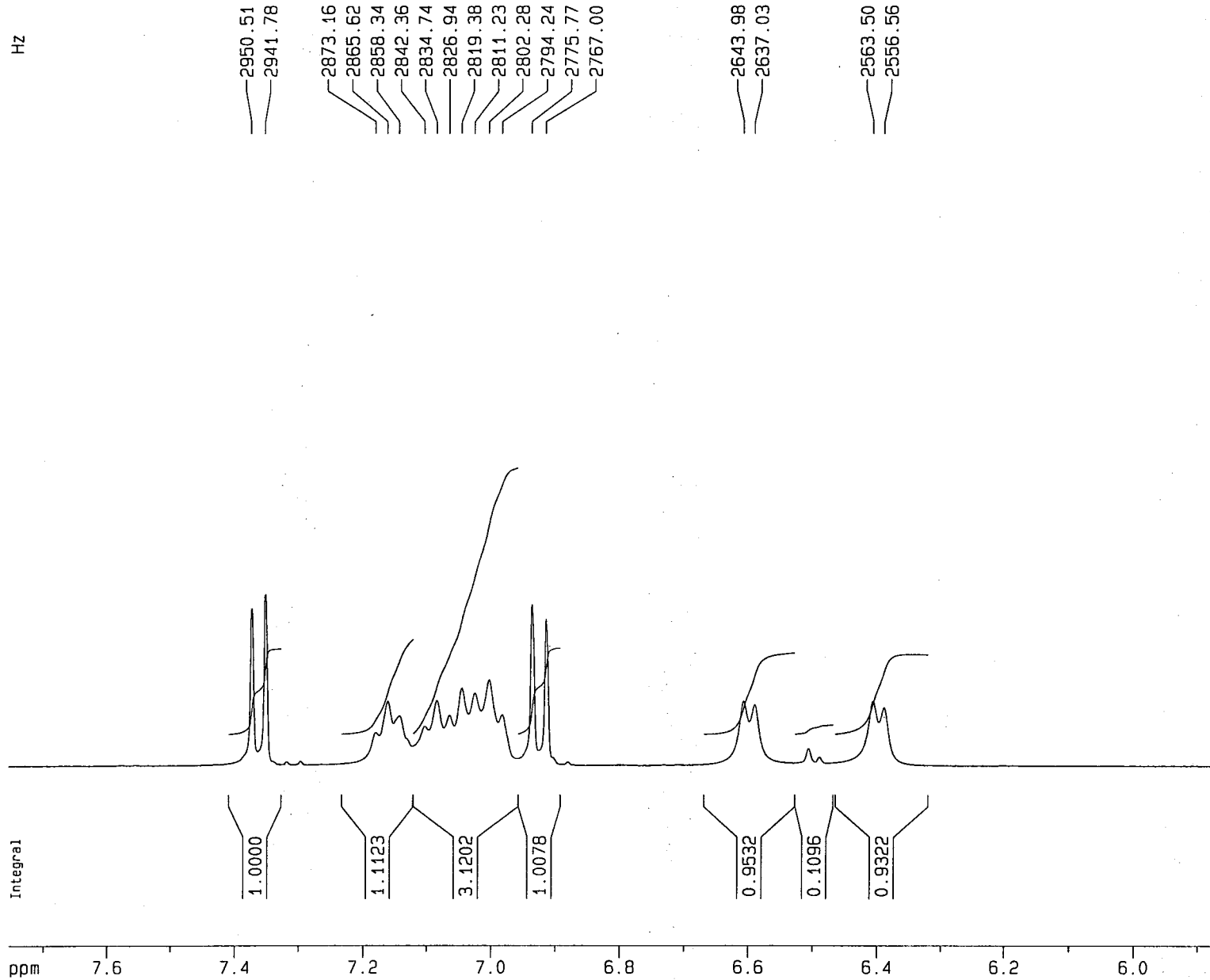
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 400.1332192 MHz

F2 - Processing parameters

SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm
 F1P 13.067 ppm
 F1 5228.57 Hz
 F2P 0.015 ppm
 F2 6.02 Hz
 PPMCM 0.65261 ppm/cm
 HZCM 261.12756 Hz/cm



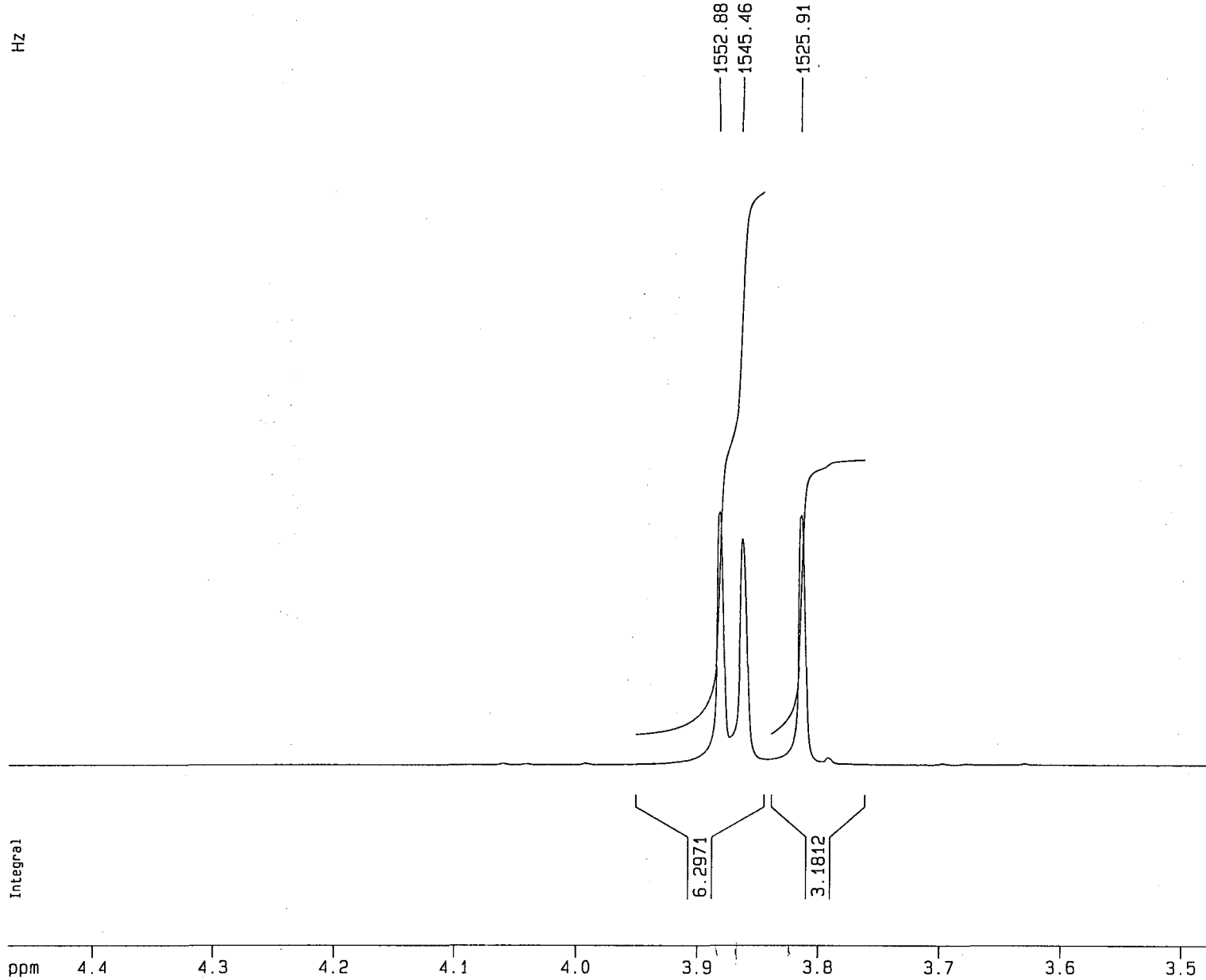
Current Data Parameters
 NAME 18nis03
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030418
 Time 14.46
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT OMSO
 NS 23
 DS 2
 SWH 7961.783 Hz
 FIDRES 0.121487 Hz
 AQ 4.1157107 sec
 RG 256
 DW 62.800 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 400.1332192 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 7.753 ppm
 F1 3102.25 Hz
 F2P 5.873 ppm
 F2 2349.95 Hz
 PPMCM 0.09401 ppm/cm
 HZCM 37.61481 Hz/cm



Current Data Parameters
 NAME 18nis03
 EXPNO 2
 PROCNO 1

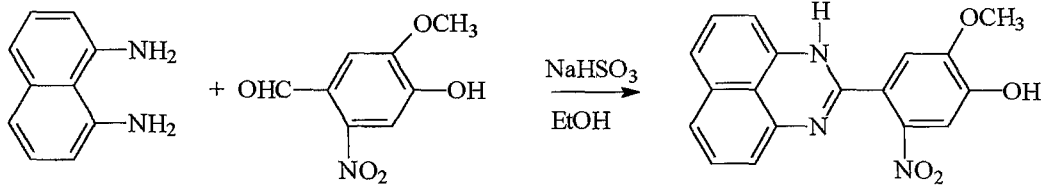
F2 - Acquisition Parameters:
 Date_ 20030418
 Time 14.46
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm GNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 23
 DS 2
 SWH 7961.783 Hz
 FIDRES 0.121487 Hz
 AQ 4.1157107 sec
 RG 256
 DW 62.800 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 400.1332192 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 4.468 ppm
 F1 1787.95 Hz
 F2P 3.474 ppm
 F2 1389.86 Hz
 PPMCM 0.04974 ppm
 HZCM 19.90446 Hz

4.1.15. 2-(3-metoksi-4-hidroksi-6-nitrofenil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
3-metoksi-4-hidroksi-6-nitrobenzaldehit	0,006 mol	1,182 g
Sodyumbisüfit	0,006 mo	10,624 g
Etanol		k.m.

3-metoksi-4-hidroksi-6-nitrobenzaldehit ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

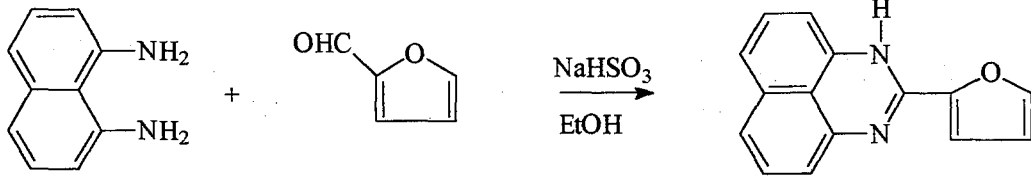
Verim: %50

Deneysel erime derecesi : 304-306 °C

Literatür erime derecesi : Bu bileşiğe literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.3-9.4 (8H, m, Ar-H), 10.7 (1H, s, NH perimidin), 11.4 (1H, s, Ar-OH), 3.3 (3H, s, Ar-OCH₃).

4.1.16. 2-(2-furil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
2-furaldehit	0,006 mol	0,576 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

2-furaldehit ve sodyumbisüfit کافی مقدار etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat' tan kristallendirildi.

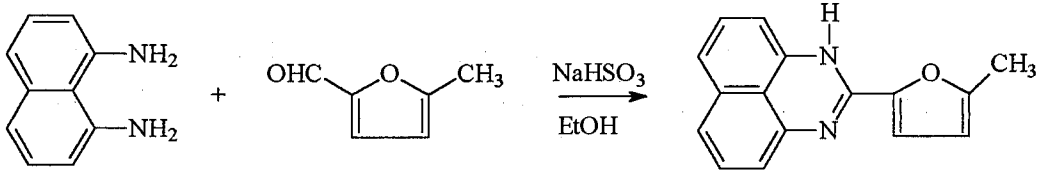
Verim: %70

Deneysel erime derecesi : 199-201 °C

Literatür erime derecesi : 187 °C^[25]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.5-8.5 (9H, m, Ar-H), 10.5 (1H, s, NH perimidin).

4.1.17. 2-(5-metil-2-furil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
5-metil-2-furaldehit	0,006 mol	0,660 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

5-metil-2-furaldehit ve sodyumbisüfit کافی miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

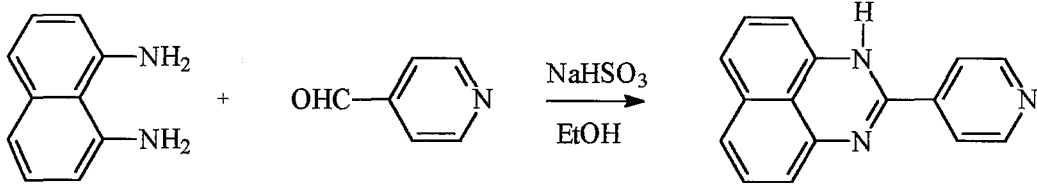
Verim: %55

Deneysel erime derecesi : 239-241 °C

Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.2-8.3 (8H, m, Ar-H), 10.3 (1H, s, NH perimidin), 2.4 (3H, s, Ar-CH₃).

4.1.18. 2-(4-piridinil)-perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
İzonikotinaldehit	0,006 mol	0,642 g
Sodyumbisülfid	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

İzonikotinaldehit ve sodyumbisülfid kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat/ etanol'den kiristallendirildi.

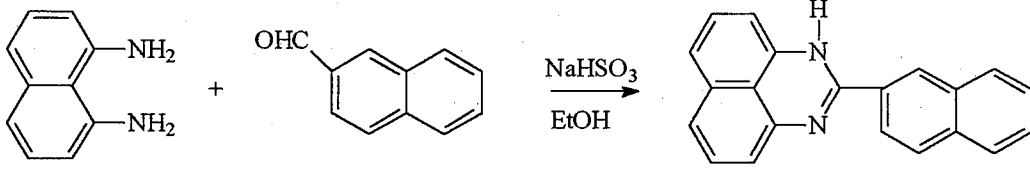
Verim: %64

Deneysel erime derecesi : 142-144 °C

Literatür erime derecesi : 224-5 °C^[25]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.4-8.3 (10H, m, Ar-H), 10.8 (1H, s, NH perimidin).

4.1.19. 2-(2-naftil) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
2-naftaldehit	0,006 mol	0,937 g
Sodyumbisüfit	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

2-naftaldehit ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol içerisinde dibi yuvarlak balon ilavesi ile 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

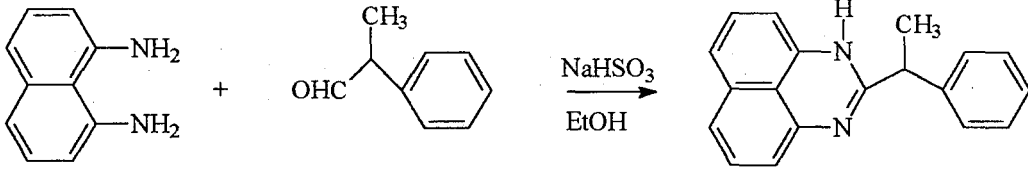
Verim: %85

Deneysel erime derecesi : 159-161 °C

Literatür erime derecesi : Bu bileşiğe literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.1-8.5 (13H, m, Ar-H), 10.6 (1H, s, NH perimidin).

4.1.20. 2-(1-feniletıl) perimidin



1,8-naftalendiamin	0,005 mol	0,791 g
2-fenilpropaldehit	0,006 mol	0,805 g
Sodyumbisüfit	0,006 mol	0,624 g
Etanol		k.m.

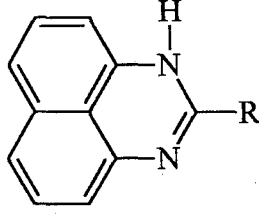
2-fenilpropaldehit ve sodyumbisüfit kafi miktar etanol ilavesi ile dibi yuvarlak balon içerisinde 15-20 dakika karıştırılarak, geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Bu süre sonunda, karışıma 1,8-naftalendiamin ilave edildi ve 3-5 saat daha karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotovaporda alkolden kurtarıldı. Katı kısım su ile yıkandı, kurutuldu. Butilasetat'tan kristallendirildi.

Verim: %60

Deneysel erime derecesi : 169-171 °C

Literatür erime derecesi : Bu bileşiğe literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.4-8.5 (11H, m, Ar-H), 10.2 (1H, s, NH perimidin), 2.6 (1H, tet., CH), 1.3 (3H, d, CH₃).



Bileşik NO	R	Erime derecesi °C Deneysel	Erime derecesi °C Literatür	MA (g/mol)	Verim (%)
1	H	168	222 ^(1,11,21) , 224 ⁽¹⁴⁾	168.1980	84
2	CH ₃	198	210-14 ⁽⁸⁾ 210-211 ⁽¹¹⁾	182.2250	83
3	Ph	143	187 ^(1,4) ,186 ⁽¹¹⁾	244.2958	64
4	o-OH-Ph	250	-	260.2952	58
5	p-OH-Ph	282	-	260.2952	70
6	m-NO ₂ -Ph	163	184 ⁽²⁾	289.1870	78
7	3,4-(OCH ₂ O)-Ph	187	-	286.2898	80
8	p-Cl-Ph	180	-	278.7406	75
9	o,p-(Cl) ₂ -Ph	203	-	313.1854	75
10	p-Br-Ph	183	-	323.1919	65
11	O,p-(CH ₃) ₂ -Ph	208	-	272.3500	80
12	m-OCH ₃ -p-OH-Ph	174	-	290.3219	78
13	3,5-(OCH ₃) ₂ -4-OH-Ph	187	-	320.3482	70
14	2,3,4-(OCH ₃) ₃ -Ph	172	-	334.3572	65
15	3-OCH ₃ -4-OH-6-NO ₂ -Ph	345	-	335.3198	50
16	2-Furil	200	184 ⁽²³⁾	234.2574	70
17	5-CH ₃ -2-Furil	240	-	248.2842	55
18	4-Piridil	195	224-5 ⁽²³⁾	245.2839	80
19	2-Naftil	160	-	294.3561	85
20	1-Ph-Etil	170	-	272.3500	60

Tablo 1. Bileşiklerin genel formülü, deneysel ve literatür erime dereceleri, molekül ağırlıkları ve verimler.

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) Yöntemi ile Çalışmalar

4.2.1. R_f Değerinin Saptanması

Bu araştırmada, yapılan sentezlerde tüm bileşikler için reaksiyon süresi ve reaksiyonlar sonucu elde edilen ürünlerin saflıkları ince tabaka kromatografi ile kontrol edilmiştir. İ.T.K. çalışmalarında aşağıdaki çözücü sistemleri; Kloroform:Metanol (98:2), Kloroform:Metanol (95:5), Kloroform:Metanol (90:10), Kloroform:Metanol (85:15), Kloroform:Metanol (80:20), Kloroform:Metanol (75:25) ve Kloroform:Metanol (70:30) denenmiş ve denemeler sonunda bu sistemlerden en uygun olarak Kloroform:Metanol (90:10) sistemi seçilmiştir. Çalışmalarda adsorban olarak Silikajel GF₂₅₄ ve Silikajel G₆₀ (15:25) oranında kullanılmıştır. Belirli orandaki Silikajel karışımı bir erlende yaklaşık 95 ml distile su ile süspanse hale getirildikten sonra bu süspanse jel karışımı, 20x20 cm ve 20x10 cm boyutlarındaki cam plaklara 0.25 mm kalınlığında çekilip, 110 °C'de 1 saat etüvde bekletilerek aktive edilmiştir ve yukarıdaki çözücü sistemleri ile doyurulduktan sonra işleme sokulmuştur.

Madde çözeltileri alkolde hazırlanıp adsorban kaplı cam plaklara kılcal boru yardımı ile yaklaşık 0,01 ml civarında tatbik edilmiş ve developman sonrası lekelerin belirlenmesi UV ışığı altında 254 ve 366 nanometrelerde yapılmıştır.

4.2.2. R_M Değerinin Saptanması

Absorbabilite katsayısı R_M hidrofobik bir parametre olup, kromatografik çalışmalarda bulunan R_M değerlerinden aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanabilmektedir.

$$R_M = \log [(1 / R_f) - 1]$$

RM değeri, bileşiğin absorbabilitesinin ölçüsü durumundadır. Bileşiğin etki yerine bağlanması bir absorpsiyon olayına dayandığında bu parametre yapı-etki ilişkilerinde kullanım alanı bulmuştur.

5. Fizikokimyasal Parametreler

5.1. Hidrofobik Parametreler

5.1.1. Partisyon Katsayısı

Partisyon katsayısı aktiviteye etki eden faktörlerden birisidir ve ilacın yağda çözünme eğiliminin bir ölçüsüdür.

Partisyon katsayısı additif karakterli ve biyokimyasal sistemlerin yapı-etki çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametre türüdür. Belirli bir ısıda birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşiğin çözülmüş konsantrasyonlarının oranı olarak genel tanımı yapılır ve “P” ile gösterilir. Burada çözücü sistemi olarak bir yağ, bir de su fazı kullanılır. Bileşiğin yağ fazı içindeki niceliğinin, su fazındaki niceliğe oranı, biyolojik etki ile grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilir. Partisyon katsayısının logaritması alındığında bu ilişki doğrusal hale gelir^[102,103].

Partisyon katsayısı üzerine ilk çalışmaları Meyer ve Overton yapmışlardır. Bu çalışmalarda birçok basit organik bileşiğin narkotik aktivitesinin yağ/su partisyon katsayısı (P) ile paralel olduğu gösterilmiş, bu nedenle organik bileşiklerin biyolojik aktivitesini saptamak için yağdaki çözünürlükleri incelenmiştir. Overton ve Meyer’in yaptıkları çalışmalarda amaç, organik bileşiklerin yağlı sinir hücrelerine etkileyen karakteristikleri geliştirmektir. Bunun için model sistem olarak yağ/su sistemini seçmişlerdir^[104]. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda biyosistemle etkileşen model, lipofilik maddelere en iyi uyan solvanın polar, hidrojen bağlı solvanlar olduğu saptanmıştır.

Oktanöl/su partisyon katsayısı kullanılarak birçok istatistiksel çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu sistemin tüm model organik bileşikler için ideal solvan sistemi olduğu kesin değildir^[105].

Pratikte uygulanan partisyon katsayısı tayini çalışmalarında su fazı olarak pH’sı 7.4 civarında olan tampon çözeltiler, yağ fazı olarak da, biyolojik ortama en uygun sistem kabul edilen n-oktanol kullanılmaktadır^[106,107].

Partisyon katsayıları ilaçların (özellikle zar geçirgenliğinin önde geldiği durumlarda) biyolojik etkinlikleri ve etki süreleri ile ilgilidir. Tiyopental[®]'in yağda çözünürlüğü Pentobarbital[®]'den fazladır. Bu yüzden kan plazmasından hızla yok olur ve nötral yağ dokularına yerleşir. Onun için etki kısadır, kısa süreli genel anestezi olarak kullanılır. Ancak yağdaki çözünürlüğünün fazla olması nedeni ile vücutta depolandığı yerlerden atılımı uzun süreceğinden, kullanımından uzun süre sonra bile uyku verici özellik gösterir^[102].

Organik moleküller, partisyon katsayılarının logaritması ile orantılı olarak hücreler arası yollarına devam ederler. Hansch'a göre ^[108, 109], bir organik molekül, yapısal özelliklerine bağlı olarak, hücre dışındaki seyreltik çözüldüden hücre içine yavaşça geçer. Bu durumda biyolojik yanıt için şu denklem yazılabilir:

$$\frac{d(\text{yanıt})}{dt} = ACk_x$$

k_x = Denge değişmezi

A = Molekülün belli bir yöreye belirli bir zaman biriminde ulaşması için olasılık

C = Bileşiğin hücre dışı konsantrasyonu

Yapı-etki ilişkilerine uygulanabilecek herhangi bir model varsa A ve k_x deneysel ölçümlerle bulunabilir olmalıdır. A değeri için serbest enerjiye bağlı bir değişmez olan π seçilmiştir. π değeri ile log P arasında bir bağıntı vardır:

$$\pi = \log P_{\text{süstitüe}} - \log P_{\text{nonsüstitüe}}$$

log P değeri molekülün tümünün partisyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün tek bir parçasına ait bir değerdir. ^[102] Negatif π değerinin süstitüentın ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini azalttığı, pozitif π değerinin ise süstitüentın ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini arttırdığı bilinmektedir. Madde ile su arasında hidrojen bağı meydana geliyorsa, molekülde COOH ve OH gibi grupların birarada olması ile hidrojen bağı meydana geliyorsa

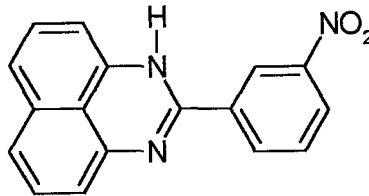
log P değeri azalır. π değerleri katımlı (additif) karakter gösterir. Molekülün parçalarına ait π değerlerinin toplamı molekülün log P'sini vermektedir. Bu özellikten hareketle bir seri bileşiğin tümünü deney yapmaksızın yalnız değerlerinden faydalanarak gerekli hesaplamalar yapılabilir, ancak burada yanyana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında molekül içi hidrofobik bağ oluşumundan kaynaklanan etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmada, teorik hesaplamalarda Rekker'in sayısal tablo değerleri kullanılmıştır^[110]. Teorik olarak log P değerlerinin hesaplanmasında bazı özel durumlara dikkat etmek gerekir:

- -OH, -O-, -COOH, -NH₂ gibi iki elektronegatif grup bir veya iki C atomu ile ayrıldığında düzeltme faktörü 0.861 ve 0.574 katılmalıdır.
- H atomu, -COOH, -COOR, -COR, -CONH₂ gibi elektronegatif gruplara bağlı olduğunda $f_H = 0.175$ yerine $f_H = 0.462$ kullanılmalıdır (Burada " f_H " Rekker'e göre hidrojen atomunun lipofilité değeri).
- Bifenil gibi konjuge veya benzofenon gibi kros konjuge aromatik halka sistemlerinde 0.28 değerindeki düzeltme faktörü katılmalıdır.
- Kondanse aromatik sistemlerde (naftalen gibi) herbir C atom çifti için 0.31 düzeltme faktörü kullanılır.

Düzeltilme faktörleri ve alifatik, aromatik f değerleri "magic constant" denilen ve $C_M = 0.28$ ile ifade edilen bir değerle açıklanabilmektedir.

Teorik log P hesabına örnek olarak 2-(3-nitrofenil) Perimidin verilmiştir.



$$\log P = f_{\text{naftil}} - 1f_H + 1f_{\text{Ar N}} + 1f_{\text{Ar NH}} + f_C + 1C_M$$

$$\begin{aligned}
&= 3.113 - (0.182) + (-0.929) + (-0.947) + 0.155 + 0.924 \\
&= 3.557 - 2.058 \\
&= 1.499 \\
\log P &= 1.499 + f_{\text{Isubs.ph}} + f_{\text{ArNO}_2} \\
&= 1.499 + 1.658 + (-0.053) \\
&= 3.157 - 0.053 \\
&= 3.104
\end{aligned}$$

MOLEKÜL	log P	MOLEKÜL	log P
C ₆ H ₅	1.840	CH	0.337
C ₆ H ₄	1.658	C	0.155
C ₆ H ₃	1.476	OH (Ar)	-0.314
C ₆ H ₂	1.234	Br (Ar)	1.116
Naftalenil	3.113	Cl (Ar)	0.924
Furil	1.016	N (Ar)	-0.929
Piridinil	0.520	NH(Ar)	-0.947
H	0.182	NO ₂ (Ar)	-0.053
CH ₃	0.701	O (Ar)	-0.439
CH ₂	0.519		

Tablo 2. Bazı süstitüentlerin log P değerleri ^[110]

5.1.2. Parakor (Par)

Toksisite çalışmalarında ilk kez Mc Govan tarafından kullanılan ve hidrofobik bir parametre olan parakor, molekülün molar hacmi ile yüzeysel gerilimini ifade etmektedir. Bir molekülün biyolojik sistemde etki yöresine ulaşmaya kadar karşısına çıkan lipofilik ve hidrofilik engelleri aşmasında molekül hacminin, molekül içi çekici ve itici güçlerin bir ölçüsü durumunda olan yüzey geriliminin önemli rolleri üstlenmesi nedeni ile parakor, kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) çalışmalarında kullanılan bir parametre niteliğini kazanmıştır ^[111]

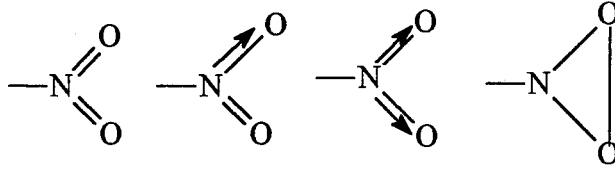
Bir molekülün parakor değeri, molekül hacmi ve yüzey gerilimi üzerinden yapılan bir takım deneyler sonucu bulunur. Bunun yanısıra Sugden, Mumford, Phillips, Vogel ve Quayle'a ait atomik ve yapısal değerleri içeren tablolar yardımıyla da teorik olarak hesaplanabilmektedir ^[112, 113].

	Sugden	Mumford Ve Phillips	Vogel	Quayle
CH ₂	39.0	40.0	40.0	40.0
C	4.8	9.2	8.6	9.0
H	17.1	15.4	15.7	15.5
O	20.0	20.0	19.8	-
N	12.5	17.5	-	14.5
Cl	54.3	55.0	55.2	-
Br	68.0	69.0	68.8	-
Tek bağ	-11.6	-9.5	-	-
Çift bağ	23.2	19.0	19.9	-
Beş üyeli halka	8.5	3.0	-	-
Altı üyeli halka	6.1	0.8	-	-

Tablo 3. Atomik ve yapısal sabiteler

Teorik parakor hesaplamalarında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır:

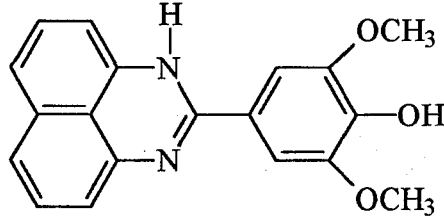
- Zincir dallanmaları
- Etilenik ve karbonil bağlanmaları
- Tersiyer dallanmalar
- Semipolar bağlar



- Hidrojen köprüsü
- Halka kapanması
- Alkil benzenlerde pozisyon izomerisi
- Kritik sıcaklık, basınç, moleküler refraktivite ve viskozite gibi açıklamaların sabiteleri de bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki bileşiklerin parakor değerleri Mumford ve Phillips'in atomik ve yapısal sabitelerinden faydalanılarak hesaplanmıştır. Parakor değerinin hesaplanmasına ait bir örnek aşağıda gösterilmiştir.

Örnek: 2-(3,5-dimetoksi-4-hidroksifenil) perimidin



$$\begin{aligned}\text{Par} &= (19 \times 9.2) + (16 \times 15.4) + (2 \times 17.5) + (3 \times 20) + (4 \times 0.8) + [34 \times (-9.5)] + \\ &\quad (9 \times 19) \\ &= 174.8 + 246.4 + 35 + 60 + 3.2 + (-323) + 171 \\ &= 367.4\end{aligned}$$

$$\log \text{Par} = 2.5651$$

5.1.3. Hidrofobik Süstitüent Katsayısı (π)

P, partiyon katsayısı olarak tanınan değişmezdir. Belirli bir sıcaklıkta birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşiğin çözülmüş konsantrasyonlarının oranıdır. Bu değişmez logaritması log P olarak verilir. Bu değer bir molekülün tümünün partiyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün bir grubuna özgü olan değerdir^[102].

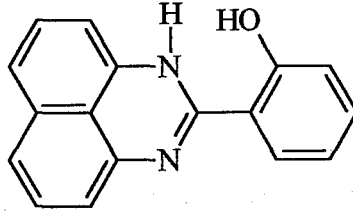
π değerleri katımlı özellik gösterir. Bir molekülün parçalarına özgü olan π değerlerinin toplamı o molekülün log P'sini verir. Bu nedenle bir seri bileşiğin tümünü deneymeden yalnız π değerlerinden yararlanarak gerekli hesaplamaları yapmak mümkündür. Ancak π değerlerinin hesaplanmasında dikkatli olmak gerekir. Yan yana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında, molekül içi hidrofobik bağ oluşumu ile etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri dikkate alınmalıdır^[102].

π değerleri hesaplamalarında tablo değerlerinden yararlanılmıştır^[107].

GRUPLAR	π	GRUPLAR	π
Ph	1.96	o-NO ₂	-0.28
2-Furil	1.22	m-NO ₂	-0.28
o-CH ₃	0.56	o-OCH ₃	-0.02
4-Piridil	0.32	m-OCH ₃	-0.02
Benzil	2.01	p-OCH ₃	-0.02
3,4-(OCH ₂ O)	-0.05	p-Cl	0.71
p-OH	-0.67	o-Cl	0.71
p-CH ₃	0.56	p-Br	0.86
o-OH	-0.67		

Tablo 4. Bazı süstitüentlerin π değerleri

Örnek: 2-(3-metoksi-4-hidroksifenil) perimidin



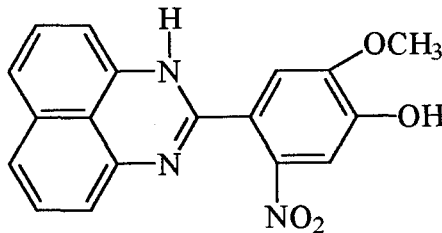
Bileşğin π değeri; ana yapı değeri 0 olduğu için 2-(3-metoksi-4-hidroksifenil)'in π değerine eşittir.

$$\begin{aligned}\pi &= 1.96 - 0.02 - 0.67 \\ &= 1.27\end{aligned}$$

5.2. Sterik Parametreler

5.2.1. Molekül Ağırlığı (MW)

Örnek : C₁₈H₁₀N₂O₂



$$\begin{aligned} MW &= 216.187 + 10.079 + 28.014 + 32 \\ &= 286.3 \\ \log MW &= 2.4568 \end{aligned}$$

5.2.2. Moleküler Refraksiyon (Molar Kırılma, MR)

Bir ortama gelen ışının, gelme ve kırılma açılarının sinüslerinin oranına “kırılma indisi” denir. Bir sıvının belli bir dalga boyundaki ışın için kırılma indisi “n” ise, spesifik kırılma;

$$r = \frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{1}{d} \text{ bağıntısıyla gösterilir.}$$

d = Cismin kırılma indisinin ölçüldüğü temperatürdeki yoğunluğu

n = Kırılma indisi

Spesifik kırılmanın mol tartısı ile çarpımına “Molar Kırılma” denir. MR ile ifade edilen molar kırılma Lorentz-Lorentz denklemi ile açıklanabilir;

$$MR = \frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{MW}{d}$$

n = Kırılma indisi

d = Yoğunluk

MW = Molekül ağırlığı

Herhangi bir ortamın kırılma indisi, ışığın vakumdaki hızının ortamdaki hızına oranıdır. Bu “Refraktometre” denilen optik araçlarla ölçülür. Ancak bu yolla ölçülen kırılma indisi sabit değildir. Işığın dalga boyu azaldıkça kırılma indisi artar. Bu yüzden sonuçları karşılaştırabilmek için sabit frekanslı bir ışık kullanılır. Bu amaçla pratikte sodyum buharı lambasından yararlanır.

Molar kırılma (MR), katılımlı etki gösteren sterik bir fizikokimyasal parametredir. Bu katılımlı özelliğinden dolayı molekülün herbir parçasının

refraktivitesinin hesaplanmasına olanak tanımış ve bu değerlerle ilgili olarak geniş tablolar hazırlanmıştır^[114]. Bu sonuçlar kullanılarak herhangi bir grubun o moleküle katkısı hesaplanabilir ve buradan yola çıkarak da o bileşiğin biyolojik etkisi ile korelasyonunu kurmak mümkün olur.

MR'ın toplamsal ve yapısal özelliği şu şekilde formüle edilir:

$$MR = \sum nr + \Sigma$$

1

r = Atomik kırılma

n = Atom sayısı

Σ l = Yapıya ait değer

MR'ın London dispersiyon kuvvetleri ile olan ilişkisi şu denklemlerle ifade edilebilir:

$$E = \frac{-3\alpha_a\alpha_b}{2r^6} \cdot \frac{I_a I_b}{I_a + I_b} \quad MR = \frac{4\pi N\alpha}{3}$$

E = İki atom (a ve b atomları) arasındaki yaklaşımcı (cohesive) enerji

α = a ve b atomlarının polarizabiliteleri

r = a ve b atomları arasındaki uzaklık

I = İyonizasyon potansiyeli

N = Avagadro sayısı

π = 3.14

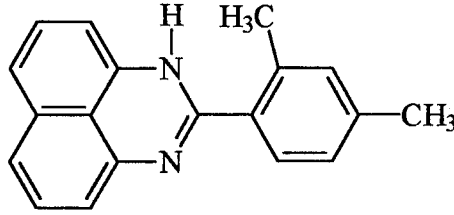
London dispersiyon veya apolar kuvvetleri; birbiri ile etkileşen moleküllerde geçici dipollerin değişimi sonucu ortaya çıkan kuvvetlerdir ve hep mevcuttur. İki apolar molekülün birbirini çekmesine dayanır.

Yapı-etki ilişkilerini geliştirmek amacıyla Agin ve arkadaşlarının ortaya çıkardıkları MR parametresi^[115], molar hacmin tam olarak düzeltilmiş formudur^[116].

Bağ Şekli	Bağ Değerleri	Bağ Şekli	Bağ Değerleri
C-H	1.676	C=C	4.17
C-C	1.296	C=N	3.75
C-N	1.57	N-H	1.76
C-O	1.54	N-O	2.43
C-Cl	6.51	N=O	4.00
C-Br	9.39		

Tablo 5. Bazı bağların "Molar Refraksiyon" değerleri

Örnek: 2-(2,4-dimetilfenil)-perimidin



$$MR = [15x(C-H)] + [12x(C-C)] + [8x(C=C)] + [3x(C-N)] + [1x(C=N)] + [1x(N-H)]$$

$$= (15x1.676) + (12x1.296) + (8x4.17) + (3x1.57) + (1x3.75) + (1x1.76)$$

$$= 25.14 + 15.552 + 33.36 + 4.71 + 3.75 + 1.76$$

$$= 84.272$$

$$\log MR = 1.92568$$

5.2.3. Moleküler Hacim (Mv)

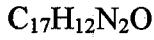
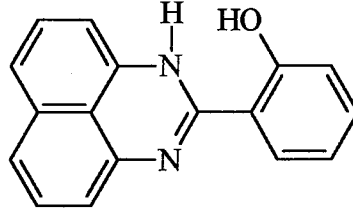
Molar hacim, molekül tartısı ile spesifik hacmin (gram başına hacim) çarpımına eşittir. Molar hacim = $Mv = Vm = M / d$ (d = yoğunluk)

Molar hacim de toplamsal ve yapısal bir özelliktir, atomik hacimlerin toplamına eşittir^[117].

Atom	Hacim (cm ³)
H	3.7
C	14.8
Cl	22.2
Br	27
N	15.6
-O-	7.4
=O	12.0

Tablo 6. Atomik hacim değerleri

Örnek: 2-(2-hidroksifenil) perimidin



$$MV = (17 \times 14.8) + (12 \times 3.7) + (2 \times 15.6) + (1 \times 7.4)$$

$$= 251.6 + 44.4 + 31.2$$

$$= 334.6$$

$$\log MV = 2.5245$$

5.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI)

Biyolojik sistem aktivasyonunda kimyasal yapı-etki etkileşiminde rol oynayan klasik termodinamik faktörlerin yanı sıra moleküllerin topolojik özelliklerinin de önemli olduğu ortaya konulmuştur^[118,119]. İlaçların etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yeni bir boyut kazandıran ve moleküler yapının rölatif bir ölçütü olarak açıklanan topolojik parametreler, reseptör yapısı söz konusu olmadığı durumlarda, reseptör tarafından tanınmayı ya da reseptöre bağlanmayı karakterize etmek amacıyla kullanılmaktadır^[120].

Moleküler konnektivite indeksi, topolojik bir parametre olup Randić^[121] tarafından çeşitli aşamalarla açıklanmış, Kier ve Hall^[122] tarafından da teorisi

geliştirilerek Medisinal Kimya araştırmalarında çeşitli moleküler yapılar ve biyolojik aktivitelere uygulanmıştır^[123,124]. Bu parametre moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve hetero element içeriği ile açıklanmaktadır^[125,126].

Randic'in ilk geliştirdiği parametre, esas olarak molekölün dallanma özelliklerini ilgilendiren moleköl dallanma indeksi idi. Bu indeksin, homolog serilerde belli fiziksel özelliklerle (kaynama derecesi, yüzey alanı gibi) önemli istatistiksel ilişkiler göstermesi üzerine, bu fiziksel özelliklerle yakın ilişkisi olan biyolojik özelliklerin de bu parametre ile ilişkisi olup olmadığını düşündürmüştür. Çok önemli olduğu düşüncesinden hareketle bu konudaki çalışmaların sayısı artmış, ayrıca kolay hesaplanabilir bir parametre olması da konuyu cazip hale getirmiştir^[124].

Moleküler konnektivite indeksi (X), Kier ve Hall'ın heteroatom içeriği göz önüne alınarak ortaya koydukları modifiye yöntem ile MCI alogaritması olarak hesaplanmıştır^[127,128].

Buna göre moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilmek üzere ele alınabilir. Her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1, 2, 3,4 ($\delta_i\delta_j$) şeklinde numaralandırılır. Heteroatoma bağlı hidrojen sayısının da çıkarılmasından sonra valans elektron sayısına eşit olan değer, heteroatoma ait olarak ele alınır. Daha sonra her bağ için, bağı oluşturan atomların almış oldukları sayıların çarpımı ile bir değer bulunur. Bu değerlerin toplanması ile de molekölün valans konnektivite indeksi ($^1X^v$) elde edilir. Bu hesaplar aşağıdaki formöl ile gösterilebilir:

$$X = \sum_{k=1}^N C_k = \sum_k \frac{1}{(\sqrt{\delta_i \times \delta_j})^k}$$

X = Konnektivite indeksi

δ_i = Moleköl iskeletindeki her bir köşeyi (atomu) ve bunun diğer köşelerle bağlantısının sayısal değeri

N = Bağ (yani iskeletteki kenar) sayısı

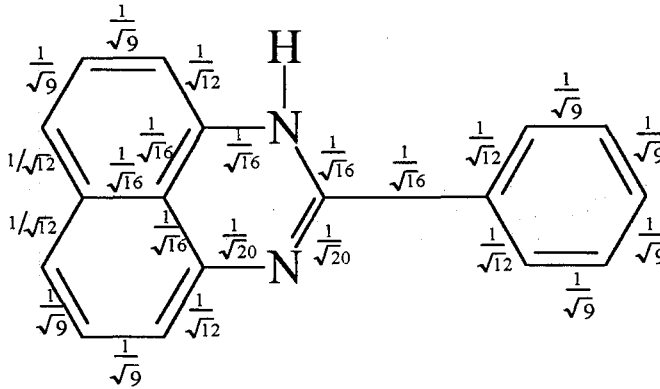
C_k = Bağlantıların toplamı

Heteroatomlar için alınması gereken değerler (δ^v) Kier ve Hall tarafından tablolar halinde verilmiştir^[122,127].

Atom	δ	Atom	δ
-NH	4	Nitro N	6
$>N-$	5	-OH	5
O=N-O	6	-O-	6
Furan O	6	Cl	0.690
Piridin N	5	Br	0.254

Tablo 7. Heteroatomlar için valans delta değerleri

Örnek : 2-fenil perimidin



$$X = 8 \times \frac{1}{\sqrt{9}} + 6 \times \frac{1}{\sqrt{12}} + 6 \times \frac{1}{\sqrt{16}} + 2 \times \frac{1}{\sqrt{20}}$$

$$= 2.6666 + 1.7320 + 1.5000 + 0.4472$$

$$= 6.3458$$

$$\log MCI = 0.8024$$

5.3. Elektronik Parametre

5.3.1. Elektronik Süstitüent Katsayısı (σ)

σ değişmezi bir elektronik parametredir. Hammett'in çalışmalarından yararlanılarak bir çok süstitüent değişmezi bulunmuştur. Bunlar özel, elektronik ve bazen de sterik etkenleri açıklarlar^[102].

Reaksiyon merkezleri ile diğer süstitüentlerin doğrudan etkileşimleri için σ^- ve σ^+ değişmezi kullanılmıştır. Bu işaretler reseptör yöresinin nükleofilik ya da elektrofilik olmasına dayanmaktadır. Böylece σ değerinin işareti saptanarak reseptör ile etkileşme mekanizması ortaya konulabilir. Ayrıca meta ve para'da bulunan süstitüentler için σ_m ve σ_p değişmezleri kullanılır^[102].

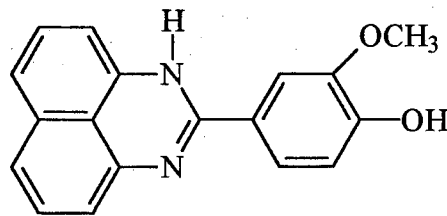
Alifatik seride rezonans ve sterik etkileri, Taft'ın σ^* değişmezi ile incelemek mümkündür. Yine Taft tarafından ortaya atılan σ_1 , E_s ve σ_R değişmezleri, polar, sterik ve rezonans etkilerinin ayrılmasını sağlar. E_s basit organik moleküller için çözelti içinde saptandığında, bulunan değerlerin enzimatik reaksiyonlar ile çok iyi korele olduğu bilinmektedir^[102].

σ değerleri konu ile ilgili tablolardan alınmıştır^[102].

Gruplar	σ	Gruplar	σ
Ph	-0.01	Ph-3,4-(OCH ₂ O)	-0.17
o-OH	-0.37	o-Cl	0.23
p-OH	-0.37	p-Cl	0.23
o-OCH ₃	-0.27	o-CH ₃	-0.17
m-OCH ₃	0.12	p-CH ₃	-0.17
p-OCH ₃	-0.27	p-Br	0.23
o-NO ₂	0.78	2-Furil	-0.044

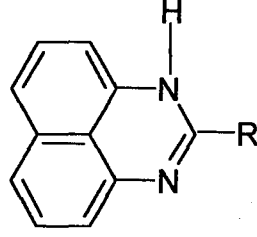
Tablo 8. Bazı süstitüentlerin σ değerleri

Örnek: 2-(3-metoksi-4-hidroksifenil) perimidin



Bileşiğin σ değeri; ana yapı değeri 0 olduğu için 3-metoksi-4-hidroksifenil'in σ değerine eşittir.

$$\begin{aligned}\sigma &= -0.01 - 0.37 + 0.12 \\ &= -0.26\end{aligned}$$



No	Hidrofobik Parametreler				Sterik Parametreler				Elektr. Para.
	Log P	LogPar	π	R_M (ort)	Log MW	log MR	log MV	Log MCI	σ
1	1.681	2.3310	0	0,5038	2.2258	1.7039	2.3497	0.6292	0
2	2.200	2.3537	0.56	06051	2.2606	1.7421	2.3905	0.6707	0.56
3	3.339	2.4948	1.96	-0,2537	2.3879	1.8749	2.5148	0.8024	-0.01
4	2.843	2.3773	1.29	-0,3309	2.4154	1.8844	2.5245	0.8119	-0.38
5	2.843	2.3773	1.29	0,4903	2.4154	1.8844	2.5245	0.8115	-0.38
6	3.104	2.2866	1.68	-0,1396	2.4613	1.9139	2.5488	0.8349	0.70
7	2.616	2.4987	1.91	0,5042	2.4568	1.8814	2.5433	0.8548	-0.17
8	4.081	2.5471	2.67	-0,3656	2.4452	1.9020	2.5386	0.8362	0.22
9	4.814	2.5933	3.38	-0,3893	2.4958	1.9275	2.5613	0.8309	0.45
10	4.273	2.5640	2.82	-0,3774	2.5094	1.9174	2.5446	0.8602	0.22
11	4.368	2.5262	3.08	-0,3309	2.4351	1.9256	2.5700	0.8557	-0.35
12	2.538	2.5383	1.27	02753	2.4628	1.9194	2.5613	0.8456	-0.26
13	2.565	2.5651	1.25	01292	2.5056	1.9518	2.5952	0.8772	0.14
14	2.578	2.5785	1.9	-0,5038	2.5242	1.9743	2.5613	0.8645	0.43
15	2.628	2.5987	0.99	-0,1091	2.5254	1.9327	2.5920	0.8729	0.52
16	2.617	2.3394	1.22	-0,2537	2.3696	1.8321	2.4736	0.7656	-0.044
17	3.316	2.5494	1.78	-0,3424	2.3949	1.8608	2.5048	0.7599	0.214
18	2.019	2.6032	-	0,3196	2.3896	1.8718	2.5109	0.7920	0.32
19	4.612	2.6653	-	-0,3424	2.4688	1.9745	2.5952	0.8893	-
20	4.559	2.5262	-	-0,4384	2.4351	1.9091	2.5700	0.8603	-

Tablo 9. Sentez edilen bileşiklere ait tüm fizikokimyasal parametre değerleri

6. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN IR DEĞERLERİ VE ELEMENT ANALİZLERİ

6.1. IR Değerleri:

Sentezlenen bileşiklerin taşıdıkları ortak yapısal özellikleri nedeni ile, IR spektrumlarında, gruplara ait pikler yaklaşık olarak aynı aralıklarda gelmektedir. Bu nedenle değerler aşağıda genel olarak verilmiştir.

3105-3010 cm^{-1} (C-H aromatik) gerilim, 1655-1450 cm^{-1} (C=N ve C=C) gerilim, 1522 cm^{-1} (N=O asimetrik) gerilim, 1355 cm^{-1} (N=O simetrik) gerilim, 1262-1053 cm^{-1} (C-O) gerilim, 837-698 cm^{-1} (C-H aromatik halka deformasyon bandları).

6.2. Elementel Analiz Değerleri:

Tüm bileşikler için C,H,N analizleri yapılmıştır. Sonuçlar teorik değerlere göre \pm % 0.4 sınırları içerisinde dir.

Bileşik NO	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Element Analizi (Hesaplanan/Bulunan)		
			%C	%H	%N
1	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$	168.1980	78.55/78.51	4.79/4.70	16.65/16.54
2	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$	182.2250	79.09/79.14	5.53/5.49	15.37/15.44
3	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$	244.2958	83.58/83.66	4.95/4.92	11.46/11.50
4	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	260.2952	78.44/78.65	4.64/4.58	10.79/10.88
5	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	260.2952	78.44/78.36	4.64/4.66	10.79/10.86
6	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$	289.2937	70.58/70.63	3.83/3.77	14.52/14.37
7	$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	286.2898	75.51/75.48	3.52/3.57	9.78/9.75
8	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Cl}$	278.7406	73.25/73.33	3.97/4.02	10.05/10.15
9	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}_2$	313.1854	65.19/65.07	3.21/3.25	8.94/8.88
10	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Br}$	323.1919	63.17/63.21	3.43/3.44	8.66/8.72
11	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$	272.3500	83.79/83.64	5.91/5.79	10.28/10.32
12	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	290.3219	74.46/74.66	4.86/4.76	9.64/9.58
13	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	320.3482	71.46/71.51	5.03/5.12	8.74/8.78
14	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	334.3751	71.84/71.69	5.42/5.41	8.37/8.35
15	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$	335.3198	64.47/67.35	3.90/3.84	12.53/12.49
16	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	234.2574	76.90/76.97	4.30/4.26	11.95/11.90
17	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	248.2842	77.40/77.39	4.87/4.73	11.28/11.22
18	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3$	245.2839	78.34/78.41	4.52/4.59	17.13/17.25
19	$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2$	294.3561	85.68/85.80	4.79/4.94	9.51/ 9.48
20	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$	272.3500	83.79/83.66	5.92/5.86	10.28/10.23

Tablo 10. Bileşiklere ait elementel analiz değerleri

7. BİYOKİMYASAL METOD

7.1 Hücre Kültürü

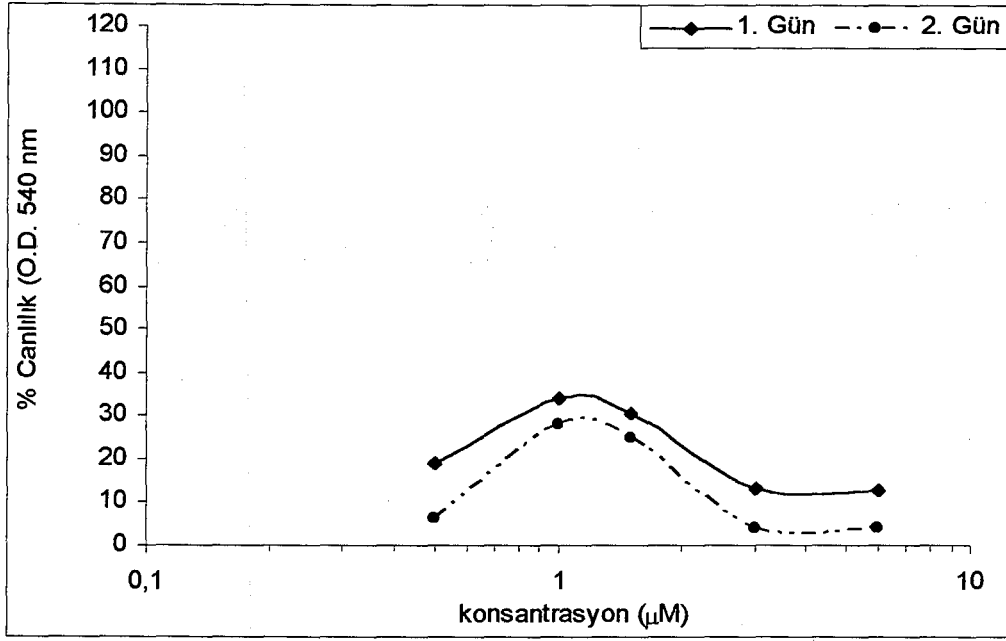
Fibroblast benzeri rat embryo hücresi (F2408) steril plastik doku kültürü besi yerlerinde yetiştirildi. Yetiştirme ortamı olarak %10 (v/v) foetal calf serum (FCS) ve L-glutamin (1µM) içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) besi yeri kullanılarak, hücreler tek bir tabaka halinde 37 °C ve %8 CO₂ / %92 hava içeren inkübatör ortamında çoğaltılmaya bırakıldılar. Hücreler her üç günde bir 1:5 oranında trypsin (%0.05 (w/v) / EDTA (5 µM)) ile alt kültürlere ayrıldılar. 10-15 alt kültür ayırımı işleminden sonra hücreler kullanılmayarak yeni donmuş hücreler kültürüne alınarak deneylere devam edildi.

7.2. MTT Toksikite Deneyi

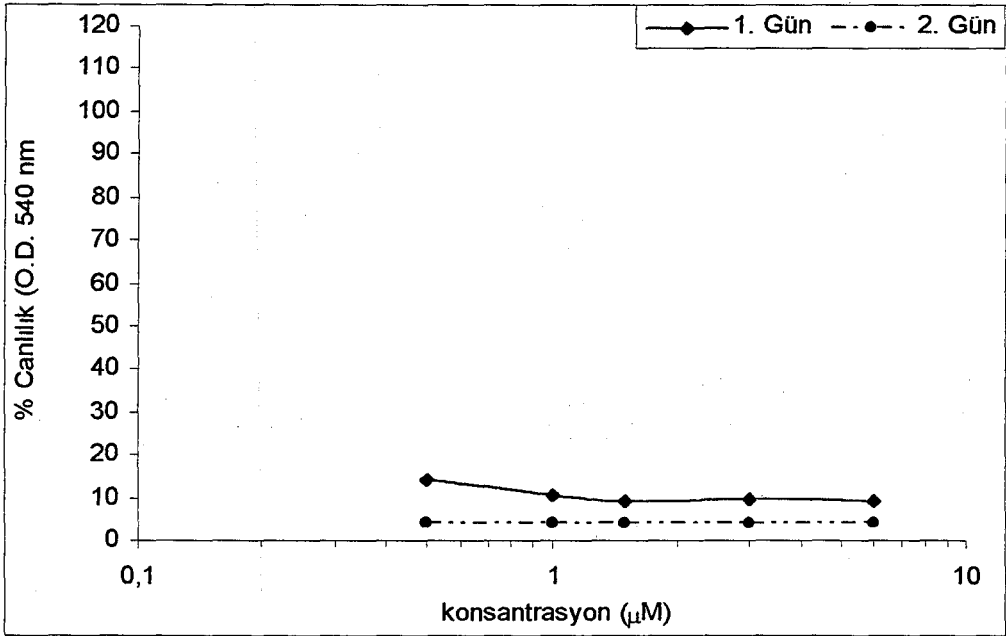
Bir tetrazolium boyaya dayalı mikrotitrasyon deneyi literatüre uygun olarak yapılmıştır (Chen, C,1990). Bu deney suda çözülebilen sarı renkli monotetrazolium tuzunun (3-(4,5-dimetilthiazol-2)-2,5-difeniltetrazolium bromide; MTT) çözünmeyen pembe formazan haline dönüşmesine dayanmaktadır. Mitokondri dehidrogenaz enzimleri NAD tan NADP ye elektron taşımaları ile MTT boyasının redükte olmasına neden olurlar ve bu olay yalnızca sağlıklı hücrelerde gerçekleşebilir. Hücreler üstel bir büyüme fazındayken MTT boyasının eklenmesi gerekmektedir. MTT boyasının redüksiyonu hücre sayısı ile doğrusal bir etkileşim göstermelidir. Bu nedenle her hücre için optimum hücre sayısının ve inkübasyon süresinin önceden belirlenmesi gerekmektedir.

Tek tabaka halinde yetişen F2408 hücreleri ekspo üstel fazda iken toplandıktan sonra tek hücre süspansiyonu hazırlanarak hücre sayısı tomlam'da belirlendi. Hücre örnekleri taze serum içersinde 1x10⁴ hücre 1ml de bulunacak şekilde süspansiyon haline getirdiler. Daha sonra bu hücrelere farklı konsantrasyonlardaki perimidine türevleri (0.5µM, 1µM, 1.5µM, 3µM ve 6µM /DMSO çözücü olarak kullanıldı) eklendi. Eşit miktarda alınan (200µl) hücre solüsyonları 96 çukurlu plaklara aktarılarak 37 °Cde inkübasyona bırakıldılar. Deney süresi 24 ve 48 saat olarak belirlenmiştir. Her günün sonunda 20µl MTT

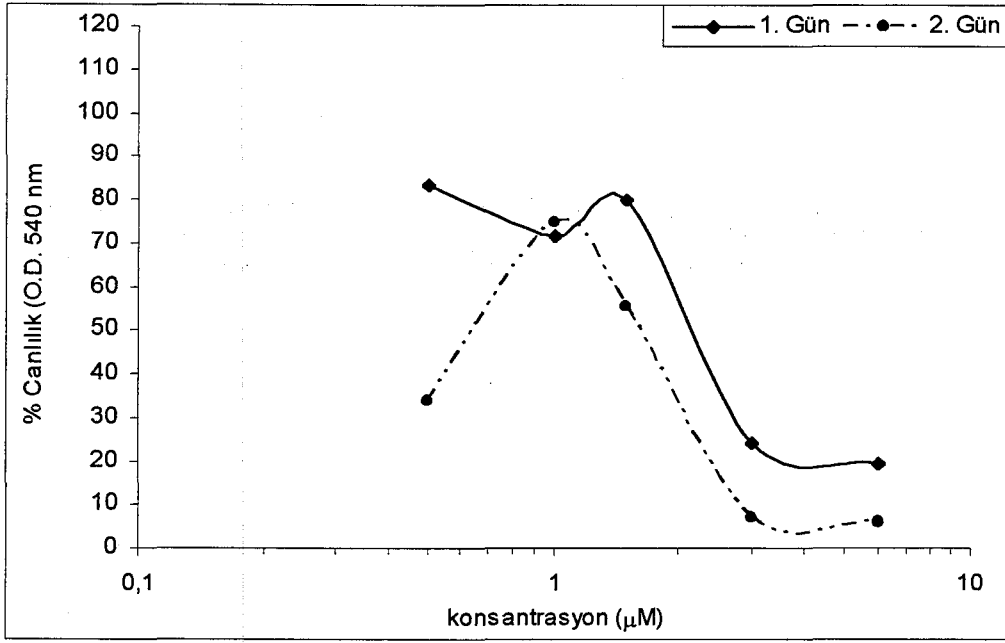
(5mg/ml /PBSA) her bir çukura eklenerak 2saat hücreler inkübatörde inkübe edildiler. Bu srenin bitiminde ise MTT solüsyonu kuyulardan uzaklaştırılarak, kuyucuklarda kalan tetrazolium tuzunun zdrlmesi için 200 l DMSO her bir kuyucuğa eklendi. 10 dk oda sıcaklığında platler inkübe edildikten sonra, 540nm de Dynatech., MR5000 (Dynatech Lab. USA) plate okuyucuda okundu. Her bir ilaç konsantrasyonu bir deney içersinde 4 kez tekrarlanmıştır ve bu tekrarların ortalaması alınarak grafiğe aktarılmıştır. Her bir deneyin standart sapması %10 küçük olarak tespit edilmiştir. Negatif kontrol olarak da ilacın çözücüsü olan DMSO kullanılmıştır.



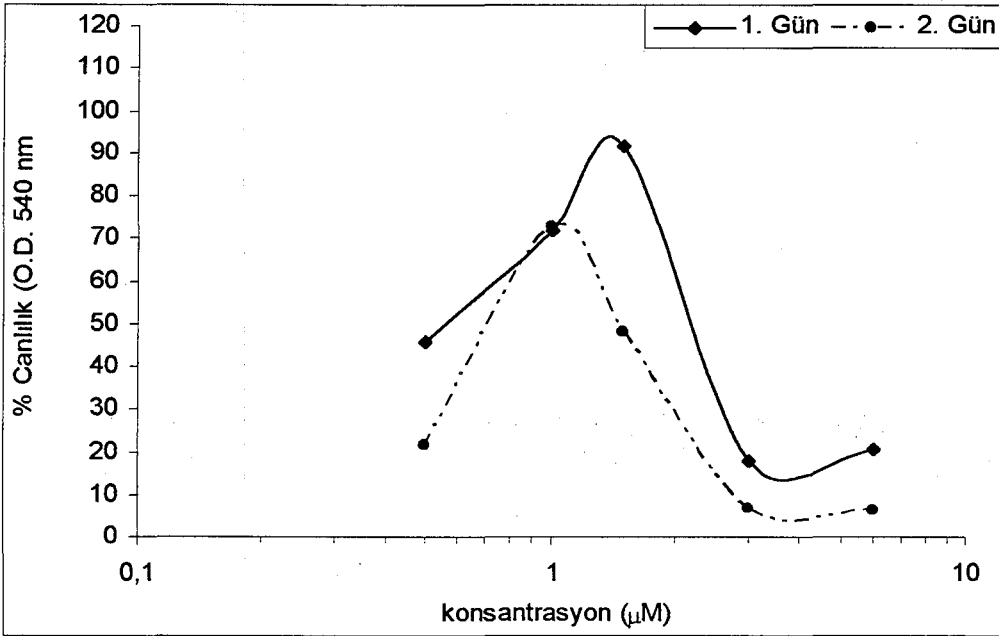
Grafik 1. Bileşik NO: 1'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



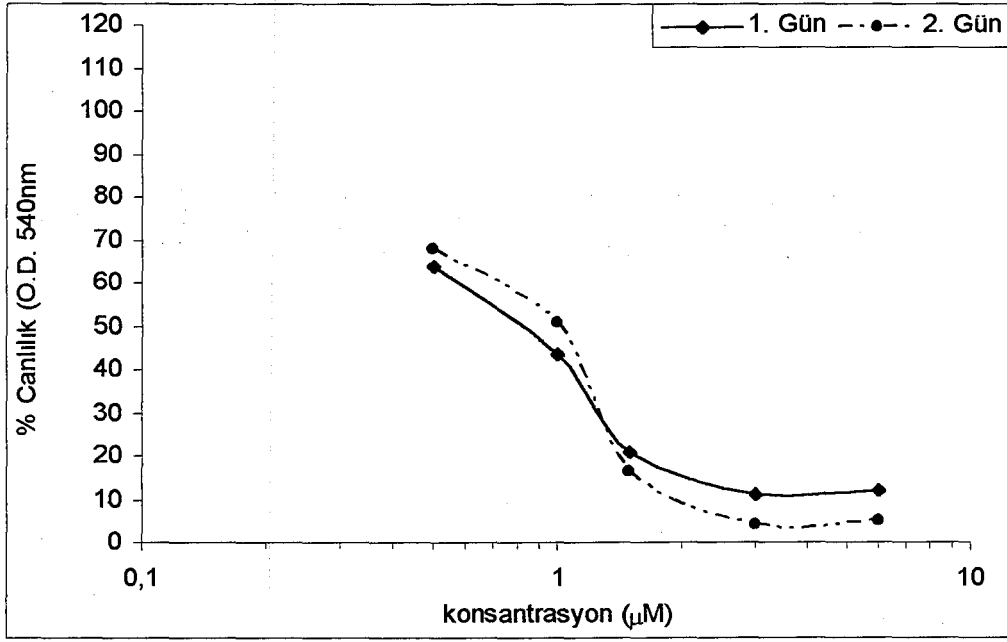
Grafik 2. Bileşik NO: 2'nin F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



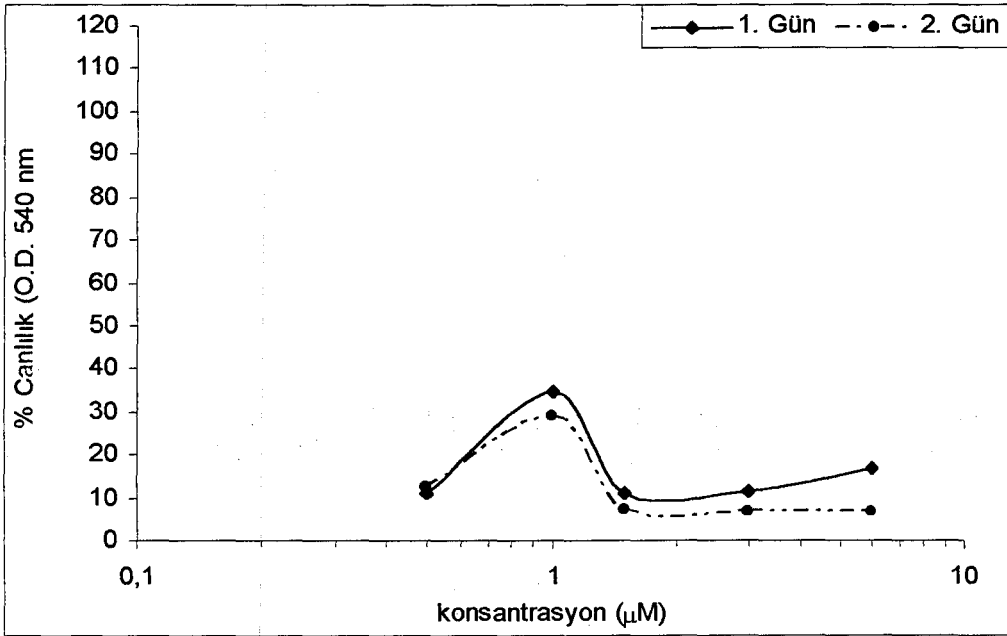
Grafik 3. Bileşik NO: 3'ün F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



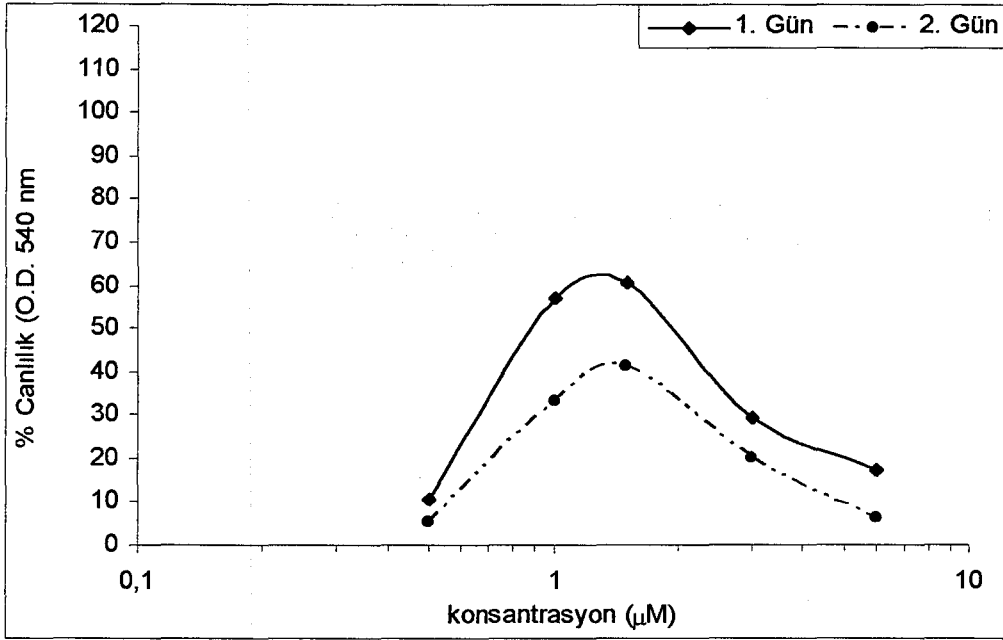
Grafik 4. Bileşik NO: 4'ün F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



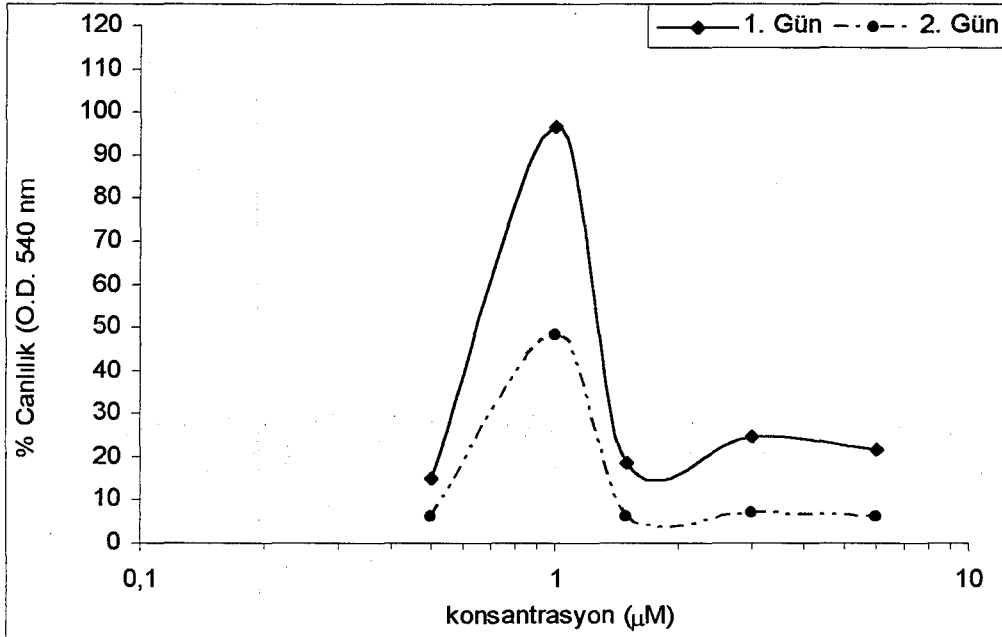
Grafik 5. Bileşik NO: 5'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



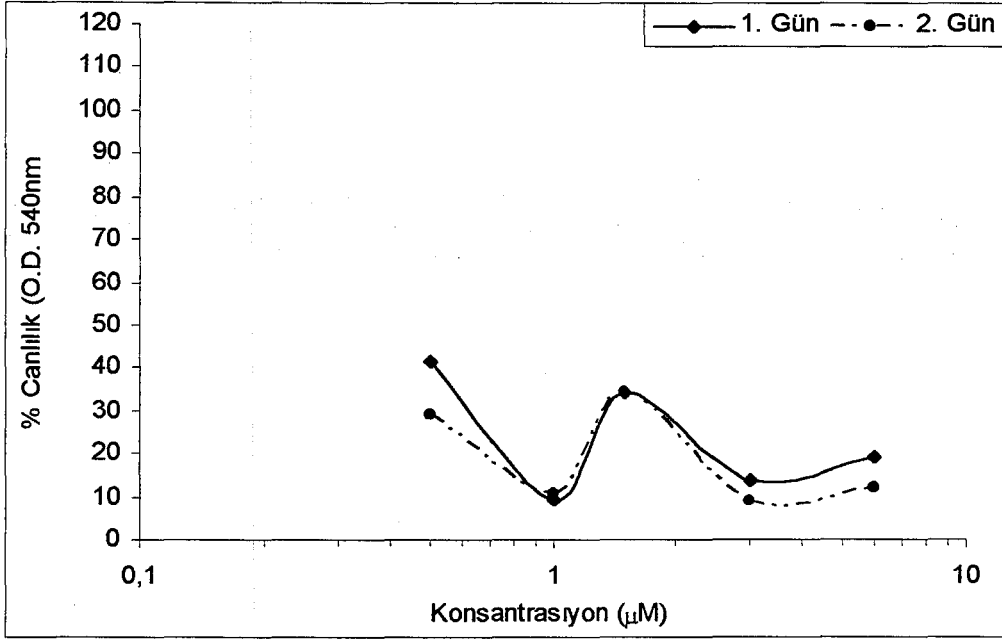
Grafik 6. Bileşik NO: 6'nın F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



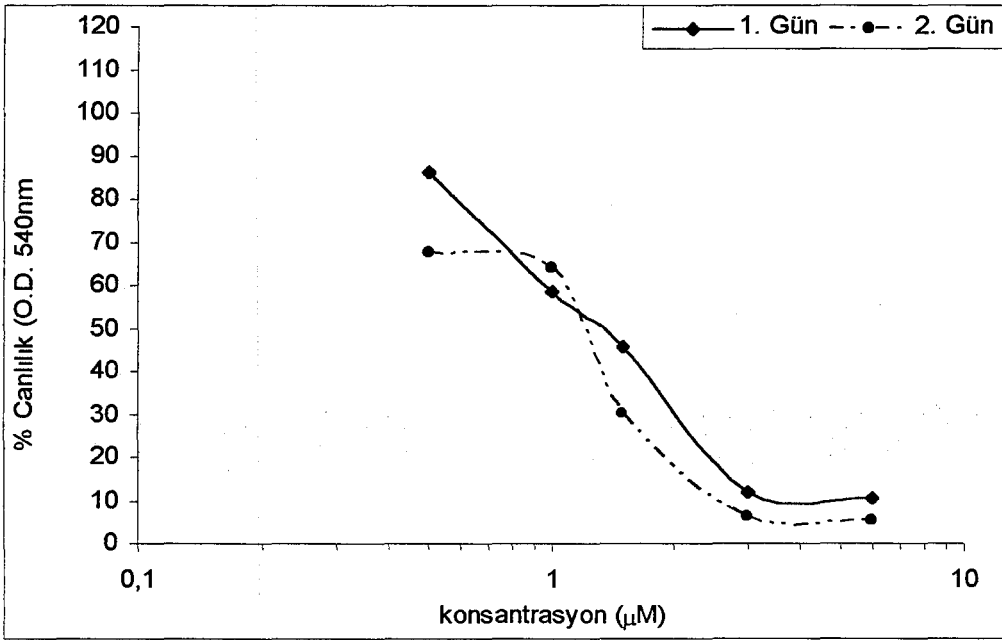
Grafik 7. Bileşik NO: 7'nin F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



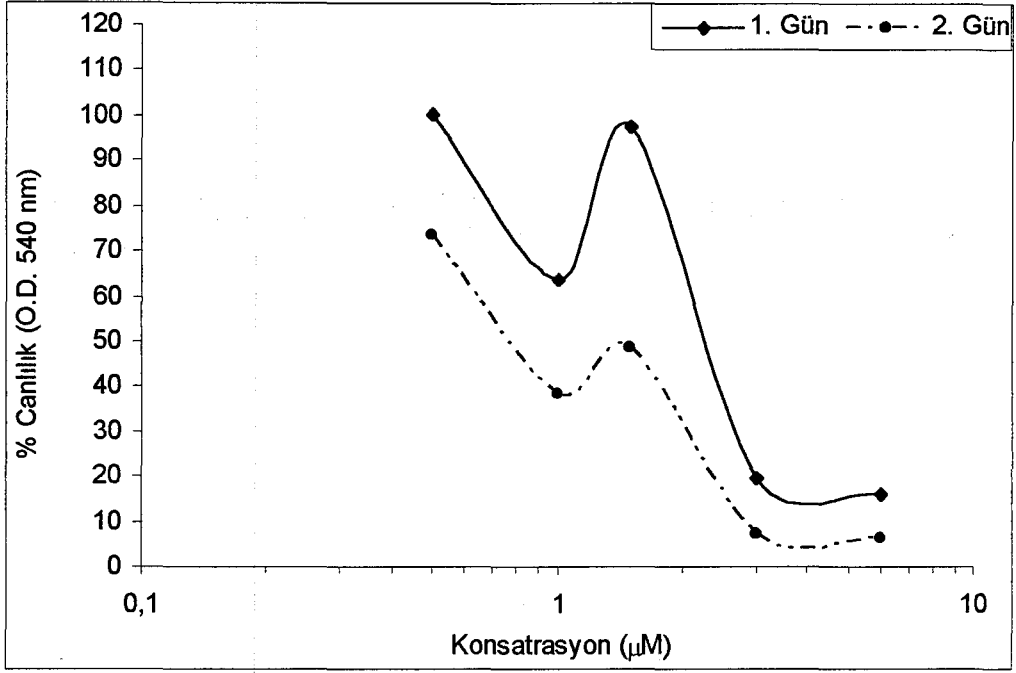
Grafik 8. Bileşik NO: 8'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



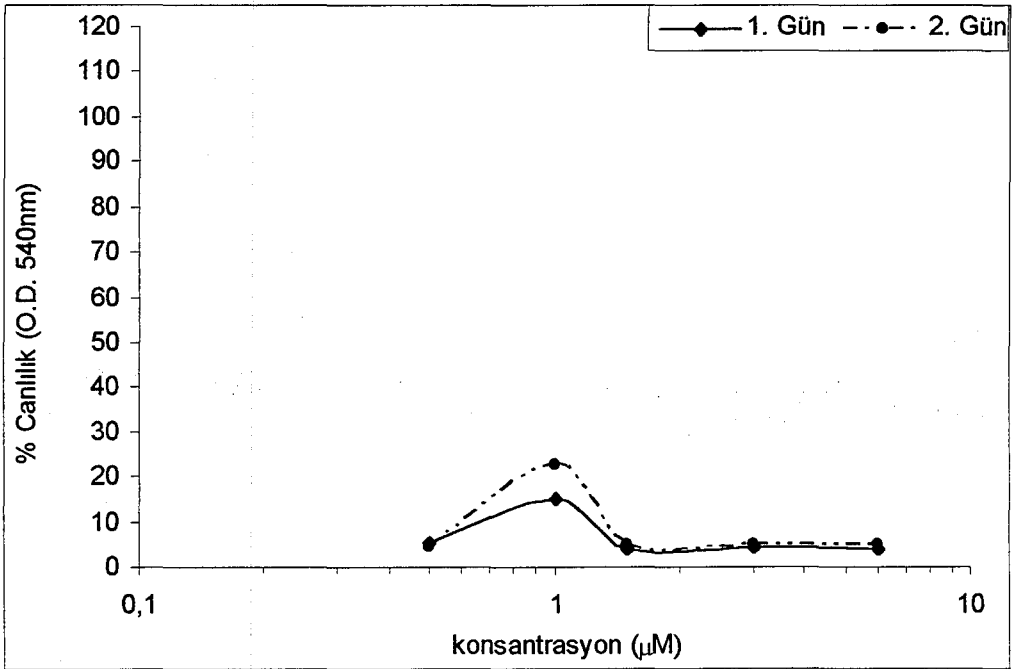
Grafik 9. Bileşik NO: 9'un F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



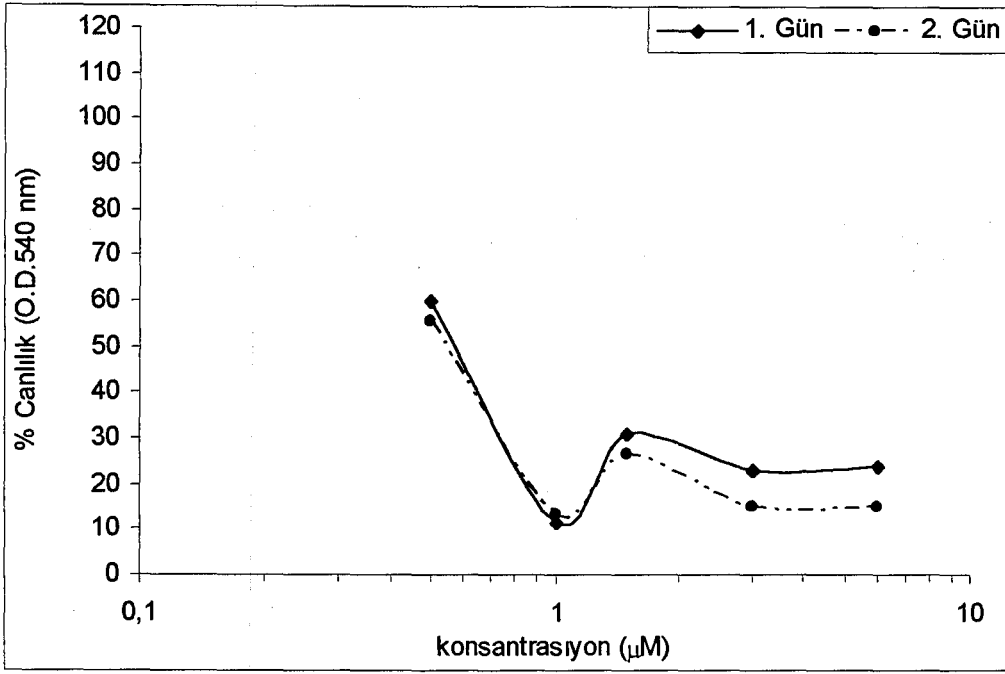
Grafik 10. Bileşik NO: 10'un F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



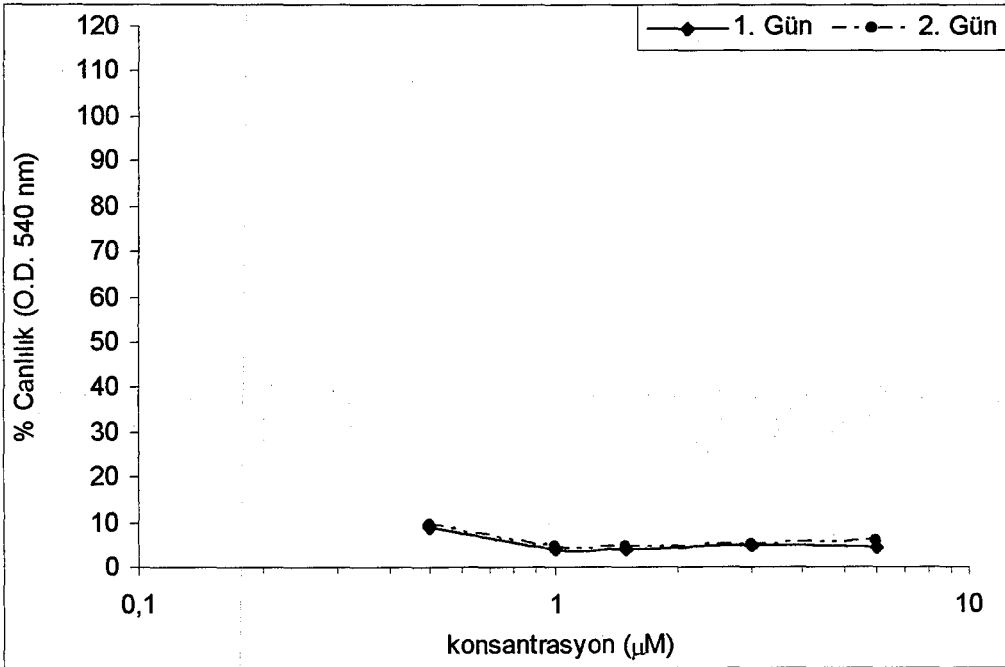
Grafik 11. Bileşik 11'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



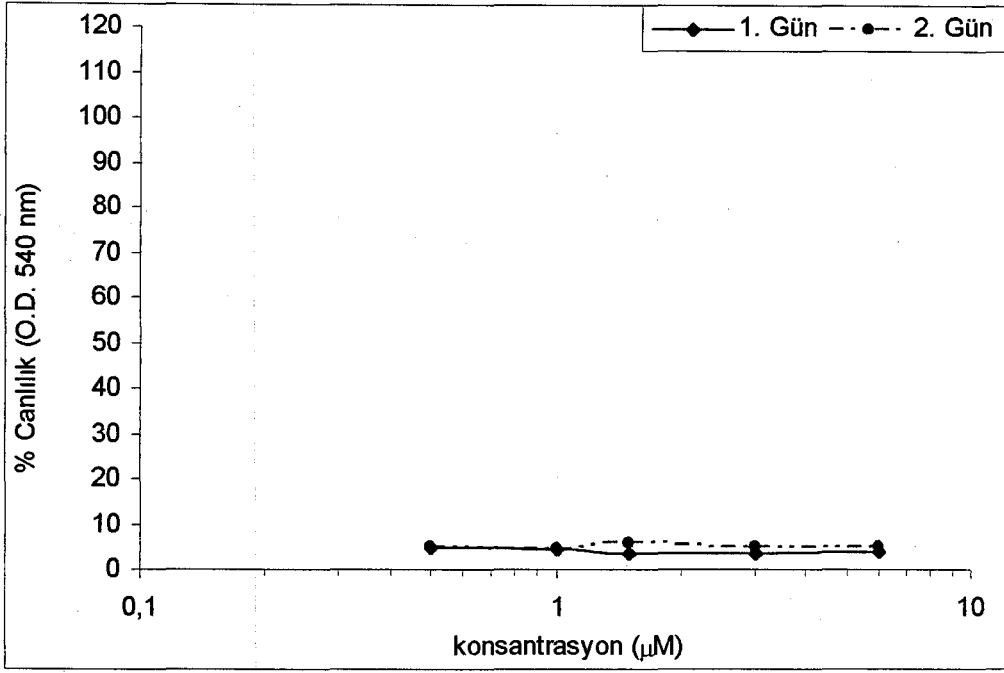
Grafik 12. Bileşik 12'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



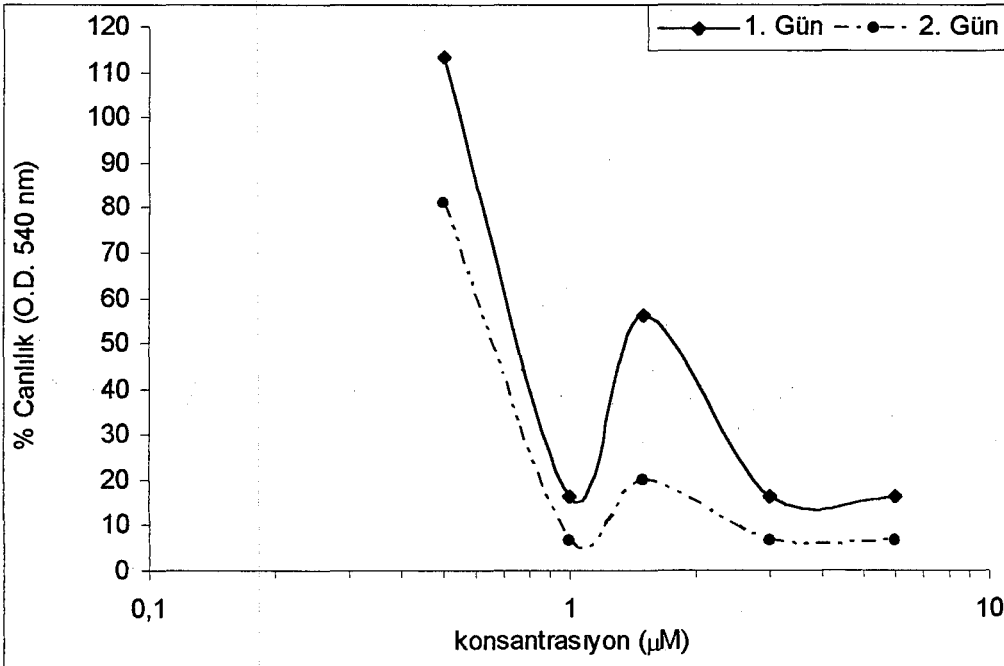
Grafik 13. Bileşik 13'ün F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



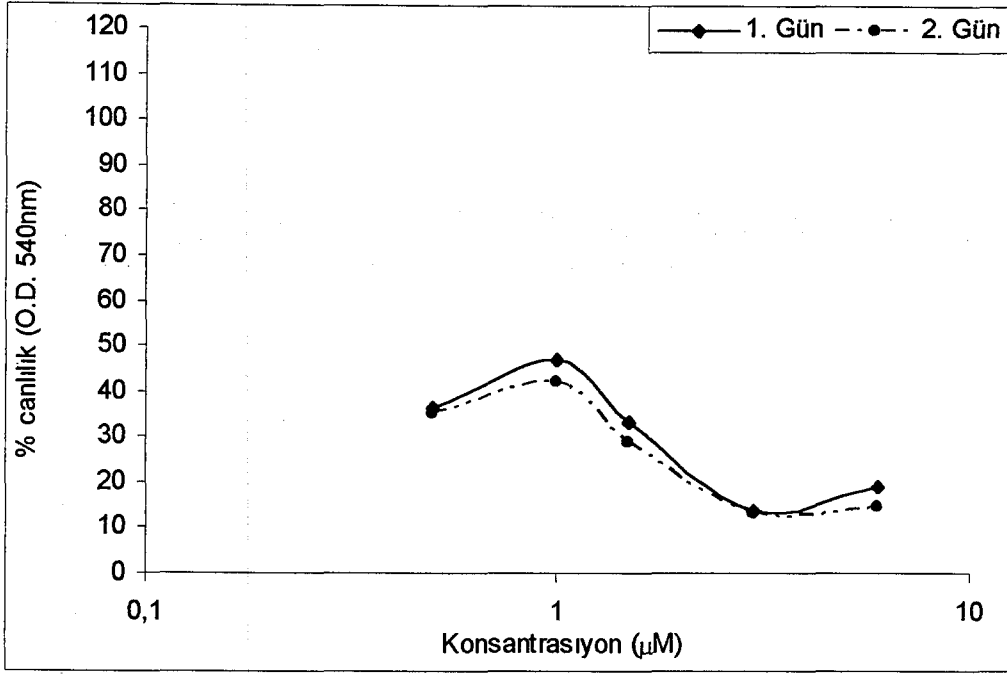
Grafik 14. Bileşik 14'ün F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



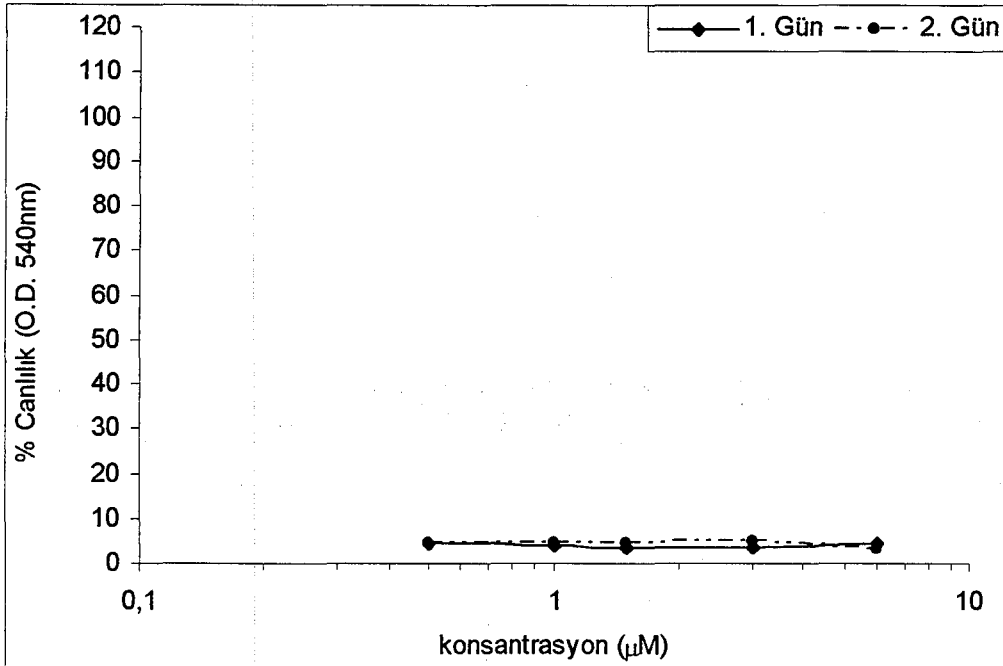
Grafik 15. Bileşik 15'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



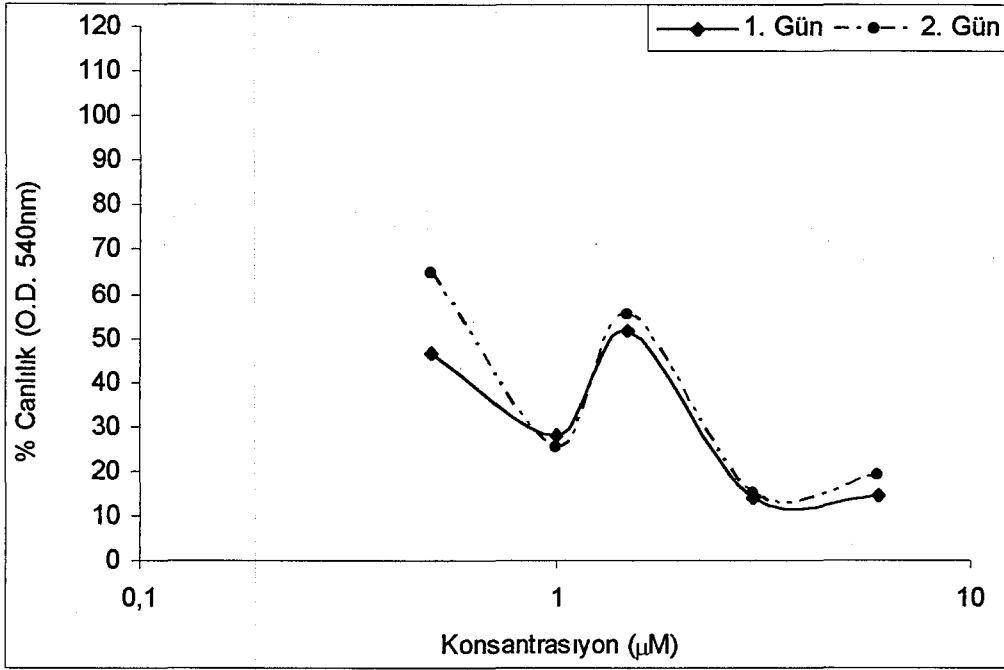
Grafik 16. Bileşik 16'nın F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



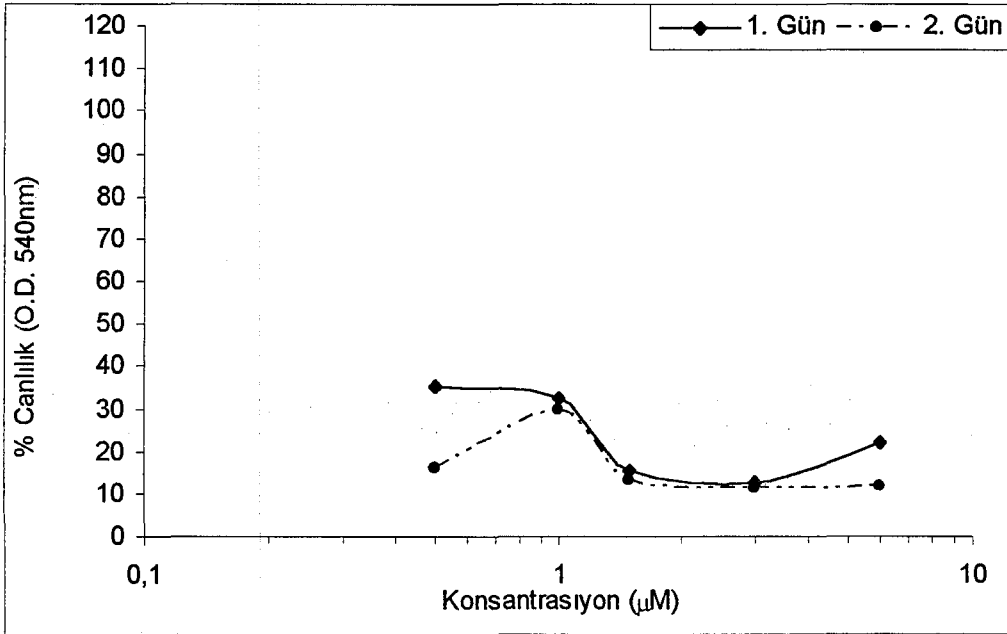
Grafik 17. Bileşik 17'nin F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



Grafik 18. Bileşik 18'in F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



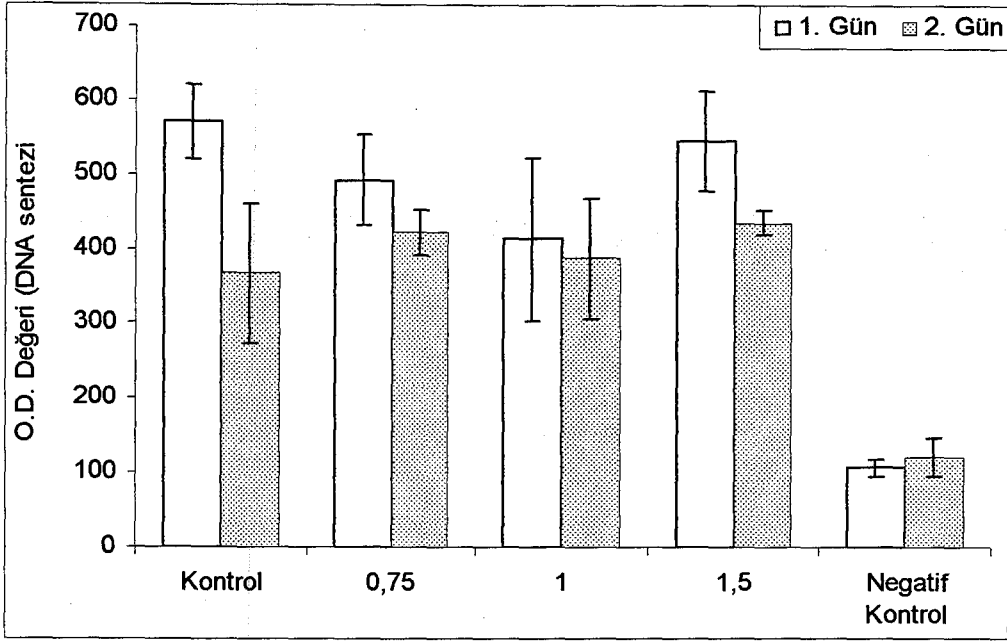
Grafik 19. Bileşik 19'un F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi



Grafik 20. Bileşik 20'nin F2408 hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi

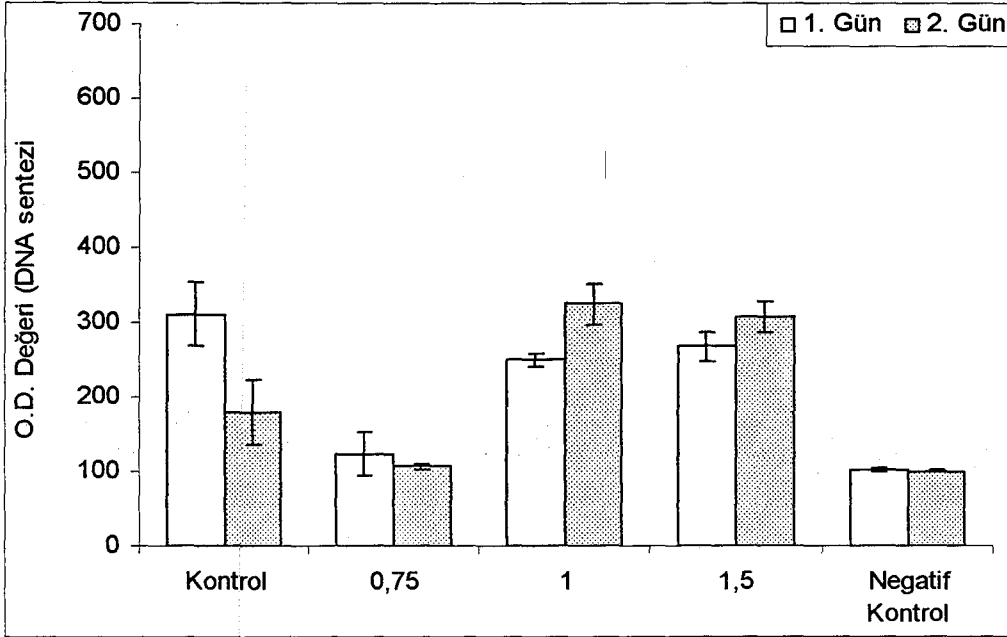
7.3. DNA Sentezi Analizi

Hücrenin çoğalma hızları 96 gözlü plaklarda (Nunclon) ve BrdU kolorimetrik kit (Boehringer Mannheim) yardımıyla tespit edilmiştir. F2408 (H-ras geni inaktif) normal hücreleri ve 5RP7 (H-ras geni aktif) kanser hücreleri kültürde tutulduktan sonra %0.25 tripsin/EDTA ile muamele edildi ve 1×10^3 hücre/ml gelecek şekilde %10 FCS'lik medium içinde her bir kuyucuğa transfer edildi. Maddelerin hepsi DMSO içinde çözündürülüp, etkileri üç konsantrasyon üzerinde (0.75 μ M, 1 μ M ve 1.5 μ M) araştırıldı. Bu konsantrasyonlar MTT yönteminin sonucuna göre tespit edilmiştir. Her günün sonunda, hücreler 10 μ l BrdU-floresan boya solüsyonu ile 37 °C'de 2 saat inkübe edilmek suretiyle işaretlenmişlerdir. Daha sonra hücreler fikse edilip, 100 μ l anti-BrdU-antibody çözeltisi ile 90 dakika inkübe edilmiştir. PBSA ile yıkama aşamalarından sonra da substrat çözeltisi eklenmiş plakların, ELISA (Organum, Technica) yardımıyla 492 nm'de optik dansiteleri okunmuştur^[129-133].



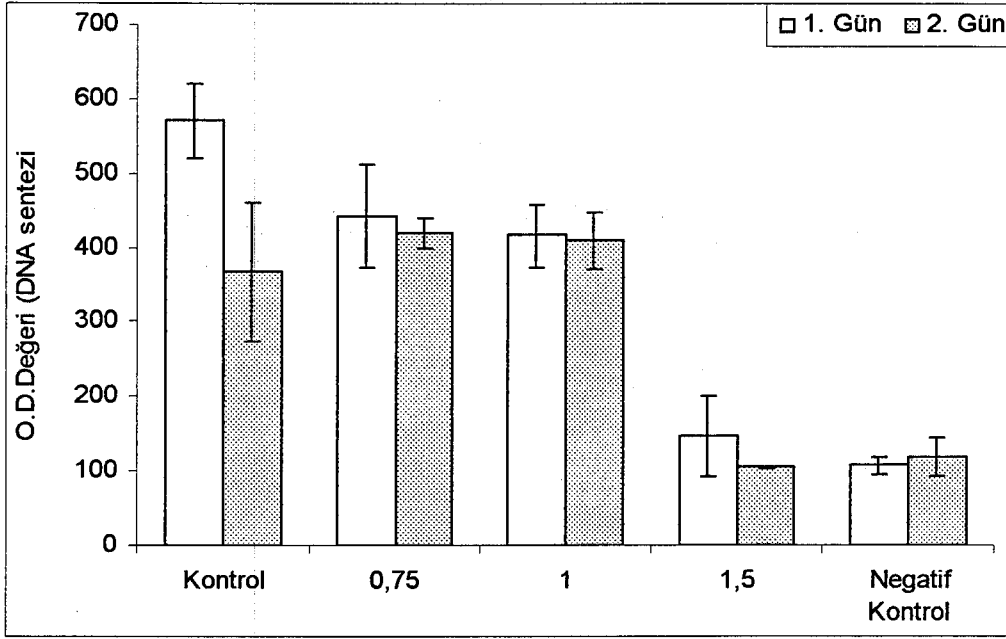
Grafik 21. Bileşik 4'ün F2408 hücre çoğalmasına etkisi

Bileşik 4'ün 1. günde tüm konsantrasyonlarda normal hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiğini, ancak 2. günün tüm konsantrasyonlarında hücrelerin çoğalması gözlenmiştir.



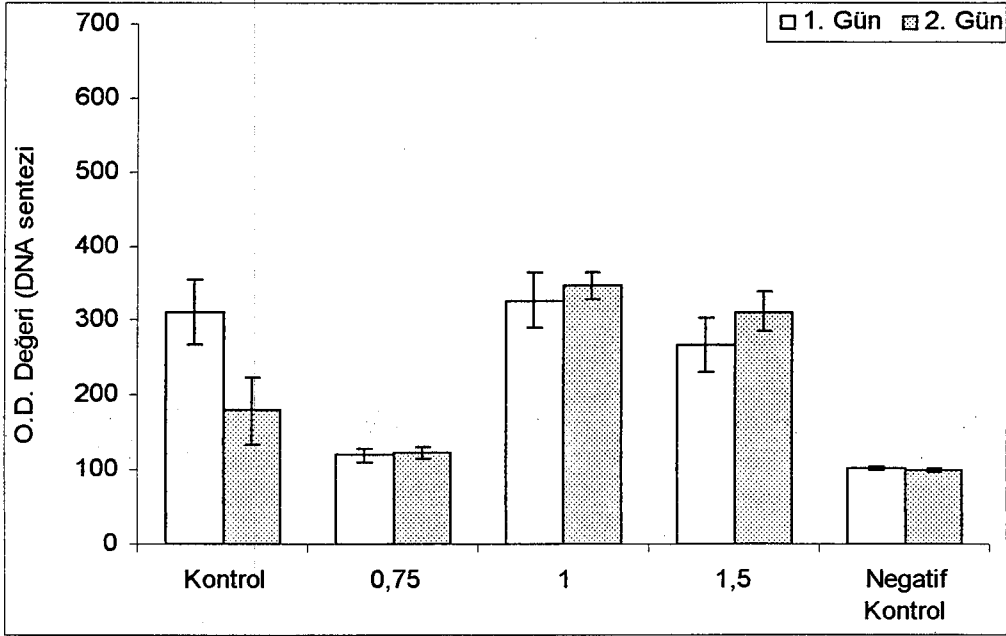
Grafik 22. Bileşik 4'ün 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkisi

Bileşik 4'ün 1. ve 2. günlerde 0,75 μ M konsantrasyonda DNA sentezini inhibe ettiğini, ancak 1 ve 1,5 μ M konsantrasyonlarda artış gözlenmiştir.



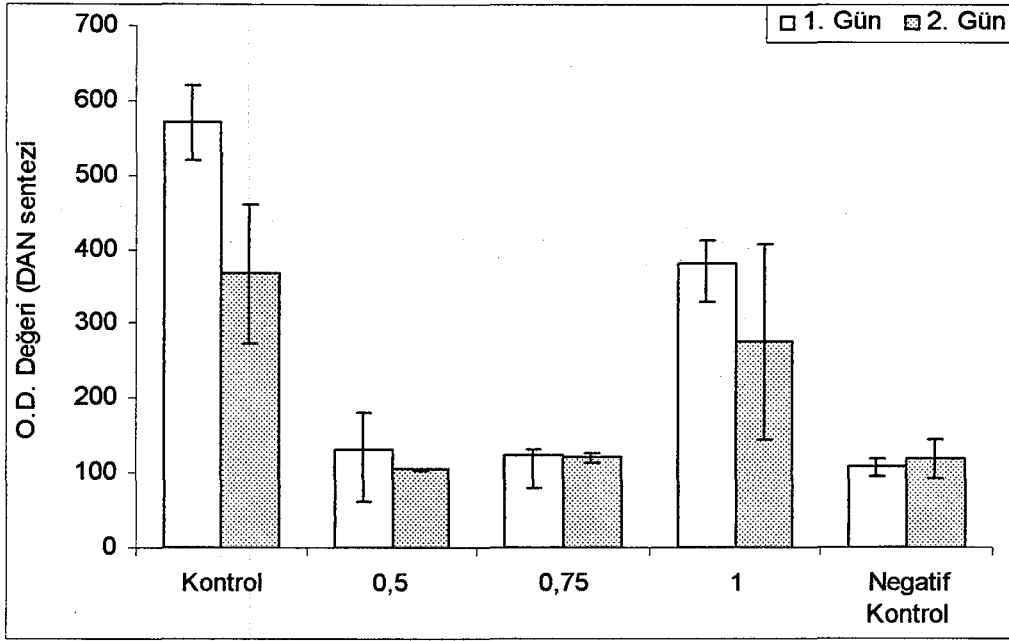
Grafik 23. Bileşik 7'nin F2408 hücre çoğalmasına etkisi

Bileşik 7'nin 1. günde tüm konsantrasyonda normal hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiğini ve 2. günün 0,75 ve 1 μM konsantrasyonlarında hücrelerin çoğalması ve 1,5 μM konsantrasyonda hücrelerin inhibe ettiğini gözlenmiştir.



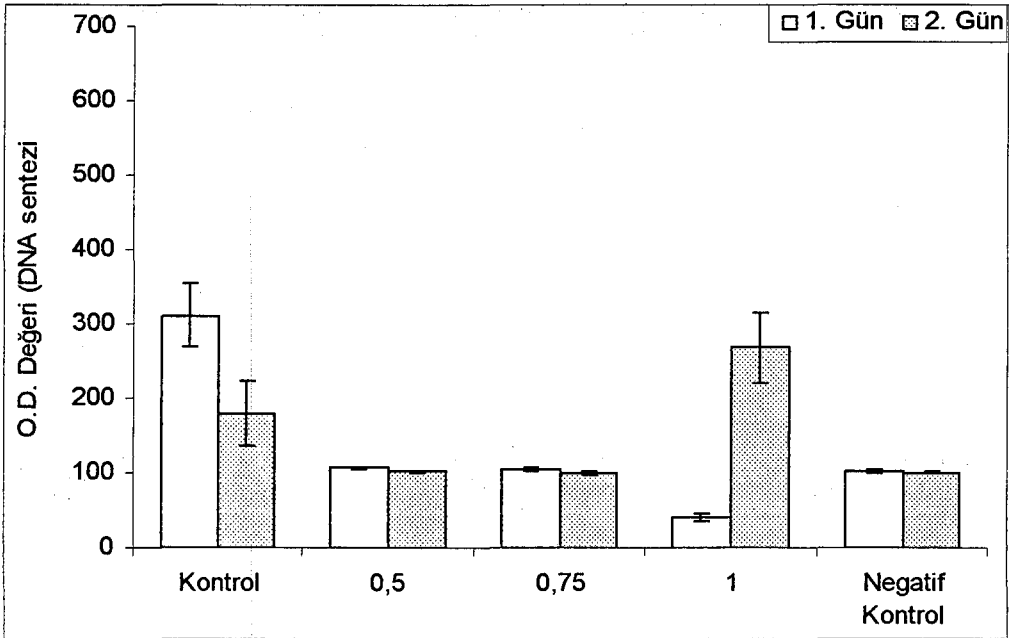
Grafik 24. Bileşik 7'nin 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkisi

Bileşik 7'nin 1. günün 0,75 μM konsantrasyonda ve 2. günün tüm konsantrasyonlarında DNA sentezini inhibe ettiğini, ancak 1. günün 1 ve 1,5 μM konsantrasyonlarda artış gözlenmiştir.



Grafik 25. Bileşik 10'nun F2408 hücre çoğalmasına etkisi

Bileşik 10'nun 1. ve 2. günlerde normal hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği gözlenmiştir.



Grafik 26. Bileşik 10'nun 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkisi

Bileşik 10'nun 1. günün tüm konsantrasyonlarında ve 2. günün 0,5 ve 0,75 konsantrasyonlarında DNA sentezini inhibe ettiğini, ancak 1. günün 1 μ M konsantrasyonda artış gözlenmiştir.

7. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez kapsamında, ana yapısını perimidin çekirdeğinin oluşturduğu 2-sübstitüe perimidin türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen 20 adet bileşik kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmıştır ve saflık kontrolleri kromatografik olarak yapılmıştır. Ayrıca tüm bileşiklerin erime dereceleri saptanmıştır. Literatürde kaydına rastlanmayan türevlerin IR, NMR, element analizi yöntemleri ile yapıları aydınlatılmıştır. Literatürde^[1,2,4-6,8-12,14,15,17-19,21-23,24,28,29,31,32, 34,38,46, 47-49,50,53,60-62,74,75,82,83,86,93-95,101] kayıtlı bileşiklerin ise, deneysel erime derecelerinin, literatür erime dereceleri ile karşılaştırılması yapılmıştır.

Bileşiklerin sentezlerinde, 1,8-naftalendiamin, aldehit türevleri ile sodyumbisülfid varlığında etanollu ortamda kondensasyona sokularak perimidin türevlerine geçilmiştir.

Sentezlenen bileşiklere ait fizikokimyasal parametrelerin saptanmasına yönelik çalışmalarda^[102-128], bileşiklerin bazı hidrofobik, sterik ve elektronik parametreleri hesaplama yolu ile veya deneysel olarak bulunmuştur. Çalışmalarda hidrofobik parametreler olarak; log P, log Par, π , R_M , sterik parametreler olarak; log WM, log MR, log M_V , log MCl, elektronik parametre olarak da δ değerleri hesaplanmıştır.

Deneysel bulgulara dayanılarak sadece hidrofobik R_M değerleri tayin edilmiştir. Kromatografik olarak yapılan çalışmalarda, aynı plak üzerinde bileşikler R_f değerleri bulunmuş ve buradan hesaplama yolu ile R_M değerlerine geçilmiştir.

Perimidin türevlerinin sitotoksik etkilerinin^[64,67] incelenmesi için bu türevler farklı konsantrasyonlarda (0.5 μ M, 1 μ M, 1.5 μ M, 3 μ M ve 6 μ M) normal rat embriyo-fibroblast benzeri F2408 hücreleri ile 24 ve 48 saat inkübe edilmiştir. Bu sürelerin bitiminde perimidin türevlerinin sitotoksik etkileri [3-(4,5-dimetil tiazolo-2-il)-2,5-difenil-(2H)-tetrazolium bromür] (MTT) metodu ile belirlenmiştir.

Kontrol hücrelerin (perimidin türevleri ile muamele edilmeyen F2408 hücreler), yaşam oranları %100 kabul edilerek, bileşiklerin sitotoksik etkileri %'lik oranında logaritmik grafik halinde gösterilmiştir. 1, 2, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 17,

18 ve 20 nolu bileşikler diğer bileşiklere kıyasla, konsantrasyona bağımsız olarak, F2408 hücreler için toksik olduğu tespit edilmiştir (Grafik 1, 2, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 17, 18 ve 20).

Bileşik 12, 13, 14 ve 15, ana yapıları metoksi grubu ve fenil yapısı taşıdığından lipofilik özelliğe sahiptir ve bu nedenle membrandan geçebilirler fakat hücre içinde substitüenlerin parçalanmaları sonucu, toksisiteyi arttırdıkları düşünülebilir. Buna ek olarak, bileşik 6'da yüksek oranda sitotoksik etki göstermiştir. Yapı itibari ile bileşik No: 15 gibi nitro taşımaktadır ve toksisiteyi bu gruba bağlı olduğu düşünülebilir.

Ana yapı (perimidin) ve metil substitüentine sahip bileşik No: 1 ve 2 de diğer bileşiklere nazaran yüksek miktarda toksisite göstermektedirler (Grafik 1 ve 2).

Bileşik 14 substitüentine bağlı olarak, lipofilik özellik göstermektedir. Bu nedenle hücre membranından daha kolay geçebileceğini düşünebiliriz. Fakat hücre içerisine geçtikten sonra, zamana ve doza bağlı olarak, bir toksisite oluşturmaktadır.

Bileşik No: 4 ve 8'in düşük konsantrasyonun ($0.5 \mu\text{M}$) her iki zaman aralığında da F2408 hücreler için toksik olduğu belirlenmiştir (canlılık oranı, 24 saatlik inkübasyon evresinden sonra %10 ve %40 sırasıyla). Bileşiklerin konsantrasyonu $1 \mu\text{M}$ 'e çıkması ile canlılık oranı da doğru orantılı olarak artmıştır (Grafik 4 ve 8). Canlılık oranı bu konsantrasyonda 4. bileşik için %70, 8. bileşik için %90'a yakın olduğu gösterilmiştir. Daha sonra ise beklendiği gibi, bileşiklerin konsantrasyonu arttıkça hücre sitotoksikite de buna paralel olarak artmaktadır.

Bileşik No: 3'ün F2408 hücre sitotoksik olan etkileri 4. ile 8. bileşiklerinin etkilerine benzerlik göstermektedir. Bu iki bileşiğin gösterdiği sitotoksik etkiden farklı olarak, 3. bileşiğinin düşük konsantrasyonda muamelesinden sonra, hücrelerin 24 saat sonra %80 ve 48 saat sonra %30 oranında hücre canlı olarak tespit edilmiştir.

Bileşik No: 8 ve 9'de yapılarına farklı oranda klor fenile bağlıdır. Buna bağlı olarak bileşik No: 9 (diklorlu) %77 oranında ölüme neden olur iken, bileşik

No: 8 (monoklorlu) doza ve zamana bağlı olarak, daha az oranda ölüme neden olmaktadır (24 saat sonra 1mM konsantrasyonda %23'lük bir ölüm oranı).

Bileşik No: 3, 4 ve 5 diğer bileşiklere göre daha az oranla toksik bulunmuştur (Grafik 3, 4 ve 5). Substitütent bakımından benzerlik gösteren bu 3 bileşiğin toksik etkilerinin hidroksil grubuna ve bu grubun fenil yapısı üzerindeki pozisyonuna bağlı olarak, değiştiiğini söyleyebiliriz.

Bileşik No: 16 düşük konsantrasyonda zamana bağlı olarak, nontoksik olarak bulunmuştur. Bu bileşiğin yapısında furil halkası bulunmaktadır. Buna karşın furil halkasına 5. konumuna metil grubu eklendiğinde (17. bileşik), bileşiğin toksisitesinin arttığı gözlenmektedir.

Bileşik No: 10 yapısında brom grubu taşımaktadır ve doza bağımlı bir toksisite göstermektedir. 24 saat sonunda 0.5 µM konsantrasyonda yaklaşık %12'lik bir ölüm oranına neden olmaktadır.

Bileşik No: 11 ise fenil grubu orto ve para pozisyonunda iki metil grubu bağlanmış bir yapıya sahiptir. Bu metil gruplarının hücre içerisinde kolay kırılabilir olmalarından dolayı düşük konsantrasyonda nontoksik bir etki göstermiştir.

Bileşik No: 11 ve 10 bileşiklerinin ise (ilk iki konsantrasyonları 0.5 µM ve 1 µM) nontoksik olup, konsantrasyonları arttıkça canlılık oranı azalmaktadır. Uzun süreli (48 saat) inkübasyon bileşik No: 10 ile muamele edilen hücrelerdeki sitotoksik etkiyi etkilemezken, bileşik No: 11 sitotoksik etkisinde zamana bağımlı olarak, bir artış gözlenmiştir. Bileşik No: 11 (0.5 µM) ile 24 saatlik inkübasyondan sonra F2408 hücreleri %100 canlılık oranına sahip iken, bu oran 48 saat inkübasyon süresinden sonra, %80'e düşmüştür.

Bileşik No: 19 diğer gruplara göre hücre içinde daha az toksisite göstermektedir. En düşük konsantrasyonda bile 24 ve 48 saatlik inkübasyondan sonra, ortalama %55'lik bir ölüm oranına neden olmuştur.

Tüm bileşiklerin toksik olup olmadıklarını MTT yöntemi^[129-133] ile saptandıktan sonra 4, 7 ve 10 nolu bileşiklerin antikanser etkileri kolorimetrik immunoassay yöntemi ile araştırılmıştır.

Bileşik No: 4 hücre büyümesini normal hücrelerde (F2408) %20 oranında inhibe etmesine rağmen inkübasyon süresinin uzaması ile birlikte madde ile

muamele edilmemiş hücrelerle (kontrol) kıyasla DNA sentezinde bir artış gözlenmiştir. Buna rağmen H-ras aktif 5RP7 kanserli hücrelerinde 4. bileşik düşük konsantrasyonda (0.75 μM) istatistiksel olarak, bir inhibisyona yani kanserli hücrelerin DNA sentezini baskılayıcı^[64,68] bir etkiye sahiptir. Fakat konsantrasyon arttıkça inhibisyon oranı da düşmektedir.

Nontoksik özelliğe sahip olan 10. bileşik ise hem normal hem de kanserli hücrelerin DNA sentezi üzerine belirgin bir şekilde inhibisyona neden olmuştur. Her iki hücre üzerinde aynı etkiyi göstermesinden dolayı kanserli hücre çoğalmasına spesifik bir etkisi olduğunu söylemek zordur.

Bileşik No: 7, DNA sentezi üzerine olan etkisi 4. bileşik ile benzerlik göstermektedir. Normal hücre DNA sentezi üzerinde doza bağımlı olarak, düşük oranda (0.75 μM ve 1 μM) inhibisyona neden olmuştur. Konsantrasyon arttırıldığında ise (1.5 μM) inhibisyon negatif kontrol düzeyine kadar inmiştir. Buna karşın bileşik No: 7 yine doza bağımlı olarak, kanserli hücre DNA sentezi üzerine 0.75 μM konsantrasyonda belirgin bir şekilde inhibisyona neden olmuştur. Bu dozun arttırılması ise (4. bileşiğin etkisinde olduğu gibi) inhibisyon oranı azalmıştır. Normal hücrelerde de inhibisyona neden olduğundan kanserli hücrelere spesifik bir etkiye sahip olduğunu söylemek zordur.

İleride yapacağımız çalışmalarda, gerek türev özelliği ve gerekse DNA analizlerinde artış sağlayarak daha detaylı sonuçlar alabileceğimiz kanısındayız. Bu araştırmalarımıza yapı-etki çalışmaları ile de destek vererek, daha kesin sonuçlara ulaşmamız mümkün olabilecektir.

9. KAYNAKLAR

1. FRANZ, SACHS, *Ring Production in the Peri Position of the Naphtalene Series*. I. Univ Berlin. *Ann.*, 365, 53-134. -I. 3: 1870³-1870⁸
2. FRANZ, SACHS, M., STEINER, BER., *Ring Formation in the Peri Position in the Case of Compounds of the Naphtalene Series*. II. 42, 3674-83; cf. C A., 3,1982-? 4: 203⁹.
3. BAYER & CO.: *Brit.*, 11,776, May 17, 1912. 7: 3667⁴.
4. C., GASTALDI, F., CHERCHI, *Behavior of diphenyltriketone toward amino compounds*. II. Univ. Sassari. *Gazz chim. ital.*, 44, I, 287-90; cf. C. A., 7, 2933. 8: 2693⁶
5. E.C., WAGNER, *Some reactions of amidines as ammono carboxylic acids or esters*. *J. Org. Chem.* 5, 133-41 (1940). 34: 3275⁷
6. NELSON, J., LEONARD, ARCHIBALD, M., HYSON, *Directive influence of the acetylamino group in the Friedel-Crafts acylation of the diacetylaminonaphtalenes*. *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1961-4(1949). 43: 9058e
7. J.S., WHITEHURST, *The bromination of 1,5- and 1,8-naphthylenediamines and related compounds*. *Ibid.* 226-30. (Univ. Coll. Of the South West, Exeter, Engl.). *J. Chem. Soc.* 1951, 215-21. 45: 8489a
8. FRANK, J., KREYSA, VINCENT, F., MATURI, JOHN, J., FINN, JOHN, J., MCCLARNON, FLORA, LOMBARDO, *Reaction of benzyl methyl ketone with o-aminophenol, o-aminobenzenethiol, and 1,8-naphtalenediamine*. (St. John's Univ., Brooklyn, N.Y.) *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1155-6(1951). 45: 9035f
9. ZEN'ICHI, YOSHIDA, YUKIYASU, SHIMADA, RYOHEI, ODA, *Synthesis of organic fluorescent compounds*. (Kyoto Univ.). *Bull. Inst. Chem. Research, Kyoto Univ.* 28, 75 (1952); cf. .C.A. 46, 6939b. 46: 11184i
10. ZENICHI, YOOSHIDA, RYOHEI, ODA, *Synthesis of organic fluorescent compounds*. XIII. *Emissivity of fluorescence of naphth-1,2-imidazoles and perimidines. Fluorescence of the synthetic compounds*. (Kyoto Univ.). *J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect.* 55, 565-6(1952); cf. *ibid.*, 523; C.A. 47, 12283h. 48: 6261f
11. ZENICHI, YOSHIDA, YUKIYASU, SHIMADA, RYOHEI, ODA, *Synthesis of organic fluorescent compounds*. XII. *Emissivity of fluorescence of naphth[1,2]imidazoles and perimidines. Synthesis of perimidines* (Kyoto Univ.). *J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect.* 55, 523-4(1952); cf. C.A. 49, 310c. 49: 1021d

12. R.A., JEFFREYS, *Perimidine dyes and intermediates*. (Kodak Ltd., Harrow, Engl.). J. Chem. Soc. 1955, 2394-7. 50: 7809b
13. FARBWERKE, HOECHST, A.G., VORM., MEISTER, LUCIUS, & BRÜNING, *Metalizable dyes*. (Wilhelm Eckert, inventor). Ger. 863,698, Jan. 19, 1953(Cl. 22e, 7₀₂). 52: 19149f
14. CRISTOPH, J., GRUNDMANN, ALFRED, KREUTZBERGER, *Reactions of s-triazine*. (to Olin Mathieson Chemical Corp.). U.S.2,841,585, July 1, 1958. 52: 20211h
15. FRITZ, KRÖHNKE, HEINRICH, LEISTER, *Heterocycles from aroylcyanide anils*. (Justus Liebig Univ., Giessen). Chem. Ber. 91, 1479-88(1958). 53: 395e
16. WALTER, RIED, JOACHIM, PATSCHORKE, *1,ω-Di(2-perimidyl) alkanes and related homologous series*. (Univ. Frankfurt/Main, Ger.). Ann. 616, 87-95(1958); cf. C.A. 3, 1810. 53: 1355f
17. NG.PH., BUU-HOI, PIERRE, JACQUIGNON, MICHELE, MARTY, *Perimidines*. Bull. soc. chim. France 1960, 461-3. 54: 21109e
18. VASILJE, B., GOLUBOVIC, OLGA, VITOROVIC, RADOMIR, P., SAPER, *Determination of copper with perimidine*. (Teh.Fak., Beograd. Yugoslavia).Glasnik Hem. Drustva, Beograd 25-26, 535-7 (1960-1961). 59: 3303g
19. RICHARD, F., SMITH, MARGARET, M., HOLMER, *New observations on the condensations of malonic acid with naphthalene-1,8-diamine and o-phenylenediamine*. (State Univ. of New York, Albany). J. Chem. Soc. 1965, 7531-3(Eng). 64: 6641h
20. S.I., BURMISTROV, V., YA., ZHITNIKOV, *2-Alkylperimidines and their salts* U.S.S.R. 183,758(CL. C. 07d) July 9, 1966, Appl. May 10, 1965. 66: 37959h
21. R., BARCHET, P.H., STAHL, K.W., MERZ, *Cyclization of (ethoxymethylene)malonic ester to perimidine with 1,8-diaminonaphthalene*. (Univ. Freiburg-Br., Ger.). Naturwissenschaften 54(5), 115-16(1967)(Ger). 67: 11471p
22. MINKIN, V.I.; ZHDANOV, YU.A.; SADEKOV, I.D.; RAEVSKII, O.A.; GARNOVSKII, A.D., *Structure and properties of perimidine and its derivatives*. (Rostov.-na-Donu Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR). Khim. Geterotsikl. Soedin. 1967, (6), 1100-8 (Russ). 69: 59190q
23. PARAGAMIAN, VASKEN, *Perimidine derivatives active as central nervous system depressants*. (McNeil Laboratories Inc.) U.S. 3,502,647 (Cl. 260-

209; c 07cd), 24 Mar 1970, Appl. 12 Jul 1966-28 Aug 1967; 5 pp. **73: 14872e**

24. PARAGAMIAN, V.; BAKER, M.B.; PUMA, B.M.; REALLE, J., JR., *Synthesis and reactions of perimidines* (McNeil Lab. Inc., Fort Washington, Pa.). *J. Heterocycl. Chem.* 1968, 5(5), 591-7(Eng). **70: 4012y**

25. CHAUDHARY, H.S.; PUJARI, H.K., *Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom. II. Syntheses of thiazolo[3,2-a]perimidin-3(2H)-one and its derivatives.* *Indian J. Chem.* 1969, 7(8), 767-8. **71:101815r**

26. POZHARSKII, A.F.; KASHPAROV, I.S., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. IV. Reactivity of C-2 atom in primidines and aceperimidines.* (Rostov-na-Donu, Gos. Univ. Rostov-na-Don, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1970, (8), 1129-32 (Russ).. **74: 76383a**

27. MOSHER, WILLIAM, A.; BANKS, THURSTON, E., *Reaction of 2-acyl-1,3-indandiones with 1,8-naphthalenediamine. New route to 2-substituted perimidines.* (Dept. Chem., Univ. Delaware, Newark, Del.). *J. Org. Chem.* 1971, 36(11), 1477-80 (Eng). **75: 35920a**

28. POZHARSKII, A.F.; KASHPAROV, I.S.; HOLLS, P.J.; ZALETOV, V.G., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. VI. Electronic properties of perimidine.* (Rostov-na-Donu Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1971, 7(4), 543-52 (Russ). **76: 24276q**

29. MINKIN, V.I.; SIMKIN, B.YA., *Electron Structure of perimidine.* (Rostov-na-Donu Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1971, 7(5), 678-81 (Russ). **76: 78654e**

30. MOSHER, WILLIAM, A.; SERRIDGE, PAUL, M.; LIPP, DAVID, W., *Reactions of 2-acyl-3(2H)-benzofuranones with hydrazines and diamines.* (Dep. Chem., Univ. Delaware, Newark, Del.). *J. Org. Chem.* 1972, 37(15), 2402-5 (Eng). **77: 101316c**

31. PERSHIN, G.N.; POZHARSKII, A.F.; KASHPAROV, I.S.; BOGDANOVA, N.S.; NOITSKAYA, N.A.; MIKERINA, A.L., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. IX. Properties of 2-amino derivatives of perimidine and aceperimidine.* (Rostov-na-Donu Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim.-Farm. Zh.* 1973, 7(2), 5-9 (Russ). **78: 132269q**

32. BROWNE, E.J., *Perimidine-2-carbaldehyde.* (Dep. Chem., Univ. Tasmania, Hobart, Aust.). *Aust. J. Chem.* 1973, 26(2), 449-53 (Eng). **78: 72077p**

33. ALPER, HOWARD; LIPSHUTZ, BRUCE, H., *Azole, chemistry. VIII. Ring-chain tautomerism of some 2-mercaptoperimidine derivatives.* (Dep. Chem., State Univ. New York, Binghamton, N.Y.). *J. Org. Chem.* 1973, 38(21), 3742-4 (Eng). **79: 1370774c**

34. PARAGAMIAN, VASKEN; TAYLOR, RUSSEL, J.JR., *Inhibition of gastric acid secretion with phenyl-substituted perimidines*. (McNeil Laboratories, Inc.) U.S. 3,980, 782 (Cl. 424-251; A61K31-505), 14 Sep 1976, Appl. 417, 670, 20 Nov 1973; 4pp. **85: 166658a**
35. ANISIMOV, V.A.; POZHARSKII, A.F., *2-Styrylperimidines*. (Rostov. Gos. Univ. Rostov, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1974, (1), 137-8 (Russ). **80: 95874b**
36. POZHARSKII, A.F.; PERSHINA, L.P.; KASHPAROV, I.S.; KONSTANTINCHENKO, A.A., *Heterocyclic analogs of pleiadine. XI. Synthesis of 1-(β -dialkylaminoalkyl)- and 2-aminoperimidines* (Rostov. Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1974, (3), 418-21(Russ). **81: 25625t**
37. POZHARSKII, A.F.; KOROLEVA, V.N., *Heterocyclic analogs of pleiadine. XVI. Nitration of perimidine and its 1- and 2-methyl derivatives*. (Rostov. Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1975, (4), 550-6 (Russ). **83: 79182f**
38. BEKHLI, F.; DRUSVYATSKAYA, S.K., *Conversion of N-acetyl-2-aryl-2,3-dihydroperimidines to 2-methylperimidine*. (Inst. Med. Parazitol. Trop. Med. im. Martsinovskogo, Moscow, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1975, (11), 1574-5 (Russ). **84: 74215e**
39. STUPNIKOVA, T.V.; SHEINKMAN, A.K.; POZHARSKII, A.F.; SOKOLOV, V.I., *2-Substituted perimidines*. (Donetsk State University; Rostov State University) U.S.S.R. 504,770 (Cl. C07D), 28 Feb 1976, Appl. 1,928,893, 01 Jun 1973. From Otkrytiya, Izobert. Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki 1976, 53(8), 56-7. **85: 21362q**
40. DRUSVYATSKAYA, S.K.; LOPATINA, B.V.; BEKHLI, A.F.; KROTOV, A.I.; NAIDENOVA, A.S., *Vinyl derivatives of perimidine*. (Inst. Med. Parazitol. Trop. Med. im. Martsinovskogo, Moscow, USSR). *Khim-Farm. Zh.* 1976, 10(5), 61-5 (Russ). **85: 108608y**
41. SMIRNOVA, L.P.; POZHARSKII, A.F.; BOROVLEV, I.V., *Heterocyclic analogs of pleiadine. XXIV. Unexpected reaction products of 1-methylperimidine with phenyl metals in the presence of benzophenone*. (Rostov. Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1976, (5), 697-701 (Russ). **85: 108599w**
42. TAYLOR, RUSSELL J.JR., *Inhibition of gastric acid secretion with 2-pyridyl perimidine*. (McNeil Laboratories, Inc.) U.S. 3,957,992 (Cl. 424-251; A61k31-505), 18 May 1976, Appl. 417, 665, 20 Nov 1973; 4pp. **85: 51760k**
43. KOMISSAROV, I.V.; KONSTANITNCHENKO, A.A.; POZHARSKII, A.F.; FILIPPOV, I.T.; KASHPAROV, I.S., *Synthesis and neurotropic activity of*

2-aminoperimidines. (Rostov.-na-Donu Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim.-Farm. Zh.* 1976, 10(7), 28-33 (Russ). **86: 121278f**

44. PARAGAMIAN, VASKEN; TAYLOR, RUSSELL, J., JR., *2-(Hydroxymethyl)perimidines*. (McNeil Laboratories) U.S. 3,985,880 (Cl. 424-251; A61K27/00), 12 Oct 1976, Appl. 380, 983, 19 Jul 1973; 7 ppl. **86: 72689e**

45. STUPNIKOVA, T.V.; SHEINKMAN, A.K.; POZHARSKII, A.F.; KLYUEV, N.A.; ISTRATOV, E.N., *Perimidine in a heterylation reaction*. (Donets. Gos. Univ., Donetsk, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1976, (12), 1682-5 (Russ). **86: 106518r**

46. PAPADOPOULOS, ELFTHERIOS, PAUL; GEORGE, BABU, *Heterocyclec from N-ethoxycarbonylthioamides and dinucleoohilic reagents. 3. Six- and seven-membered rings with two or three heteroatoms*. (Dep. Chem. Univ. New Mexico, Albuquerque, N. Mex.). *J.Org. Chem.* 1977, 42(14), 2530-2 (Eng). **87: 84961w**

47. POZHARSKII, A.F.; KOMISSAROV, I.V., FILIPPOV, I.T.; KONSTANTINCHENKO, A.A.; SHEINKMAN, A.A., SOKOLOV, V.I., *Synthesis and neurotropic activity of 2-arylperimidines*. (Rostov.-na-Donu Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim.-Farm. Zh.* 1977, 11(5), 87-93 (Russ). **87: 84934q**

48. POZHARSKII, A.F.; STARSHIKOV, N.M.; POZHARSKII, F.T.; MANDRYKIN, YU.I., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. XXVIII. Reaction of 1,8-naphthalenediamine with aromatic and heteroatomic aldehydes. Synthesis of 2-substituted derivatives of perimidine and 2-R-2,3-dihydroperimidines*. (Rostov. Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1977, (7), 980-5 (Russ). **87: 184454b**

49. STARSHIKOV, N.M.; POZHARSKII, A.F.; POZHARSKII, F.T., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. XXIX. Convenient method for the dehydrogenation of 2-R-2,3-dihydroperimidines*. (Shakhtinsk, Teknol. Inst. Bytovogo Obsluzhivaniya, Shakhty, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1977, (7), 968-8 (Russ). **87: 167971a**

50. KUZNETSOV, V.V.; GRIGOREV, V.P.; BOZHENKO, L.G.; OSIPOV, O.A.; POZHARSKII, A.F. *Electrolyte for contact copper plating of aluminum*. (Rostov State University) U.S.S.R. 569, 652 (Cl. C23C3/00), 25 Aug 1977, Appl. 2,150,864, 27 Jun 1975. From *Otkritiya, Izobret., Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki* 1977, 54(31), 79-80. **89: 33291m**

51. KUZ'MENKO, V.V.; POZHARSKII, A.F., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. XXXV. Study of the chlorination of perimidine and its 1- and 2-methyl-substituted derivatives*. (Rostov. Gos. Univ., Rostov, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1978, (7), 997-84 (Russ). **89: 17995y**

52. DAL'NIKOVSKAYA, V.V.; KOMISSAROV, I.V.; POZHARSKII, A.F.; FILIPPOV, I.T., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. Part XXXVII. Synthesis and neutropic activity of 1-acetyl- and 1-phenacylperimidines.* (ROSTOV-NADONU UNIV., Rostov-on-Don, USSR). *Khim-Farm. Zh* 1978, 12(7), 85-9 (Russ). **90: 87380d**
53. POZHARSKII, A.F.; STARSHIKOV, N.M., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. XL. Reaction of 1,8-naphthylenediamine and its N-phenyl derivative with the simplest aliphatic aldehydes.* 1978, (10), 1418-21 (Russ). **90: 72139h**
54. POZHARSKII, A.F.; DAL'NIKOVSKAYA, V.V.; SOKOLOV, V.I.; KONSTANTINCHENO, A.A.; YARIKOVA, O.V.; POPOVA, L.L., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. XXXVI. Effect of N-substituents on the recyclization of perimidines.* (Rostov. Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1978, (8), 1125-31 (Russ). **90: 22959e**
55. POZHARSKII, A.F.; KONSTANTINCHENKO, A.A., *Heterocyclic pleiadiene analogs. 44. Ambident character of the N-anion of perimidine in reactions with benzyl and allyl halides.* (Rostov. Gos. Univ., 344006 Rostov, USSR) *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1979, (7), 964-7 (Russ). **91: 157683b**
56. KABBE, HANS, JOACHIM; MAYER, KARL, HEINRICH; ZIEMANN, HEINZ; STOEPPEL, KURT, *2-Amino-3a,4,5,6-tetrahydroperimidine derivatives.* (Bayer A.-G.). Eur. Pat. Appl. 4,904 Cl. C07D239/70), 31 Oct 1979, Ger, Appl. 2,816,123, 14 Apr 1978, 49 pp. **92: 94430q**
57. MATSUMOTO, KEN, (LILLY ELI, AND CO.) *Novel perimidines, their preparation, formulations and use as immunopressives.* Brit. UK Pat. Appl. 2,010,246 Cl.C07D239/70), 27 Jun 1979, US Appl. 861,732, 19 Dec 1977; 9 pp. **92: 146793g**
58. KUZ'MENKO, V.V.; POZHARSKII, A.F.; KOMISSAROV, V.N., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. 47. N-Amination of perimidines.* (Rostov. Gos. Univ., Rostov, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1980, (1), 93-5 (Russ). **92: 215386r**
59. KLYUEV, N.A.; POZHARSKII, A.F., BELIKOV, A.B., ADANIN, V.M., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. 49. Mass spectra of some N-substituted perimidines and 2,3-dihydroperimidines.* (Rostov. Gos. Univ., Rostov, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1980, (5), 684-90 (Russ). **93: 185253w**
60. KUZNETSOV, V.V.; GRIGOR'EV, V.P.; ATOYAN, L.K.; OSIPOV, O.A.; POZHARSKII, A.F.; STARSHIKOV, N.M.; OCHKINA, L.N., *Electrolyte for depositing of a nickel-carborundum combined coating.* (Rostov State University) U.S.S.R. 737,507 (Cl. C25D3/12), 30 May 1980, Appl. 2,359,598, 10 May 1976. From *Otkrytiya, Izobret., Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki* 1980, (20),145. **93: 140056t**

61. STARSHIKOV, N.M.; POZHARSKII, A.F., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. 48. Pyrosulfite as a mild dehydrogenating agent in a series of 2,3-dihydroperimidines.* (Rostov. Gos. Univ., Rostov, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1980, (1), 96-100 (Russ). **93: 26349r**
62. POZHARSKII, A.F.; KUZ'MENKO, V.V.; KOROLEVA, V.N.; YURCHIK, G.G., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. 50. Sulfonation of perimidines, perimidones, and 2,3-dihydroperimidines.* (Rostov. Gos. Univ., Rostov, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1980, (5), 691-6 (Russ). **93: 132439e**
63. MATSUMOTO, KEN, (LILLY, ELI, AND CO.), *Immunopressive agents.* Can. 1,079,281 (Cl. C07D239/70), 10 Jun 1980, US Appl. 861,732, 19 Dec 1977. **94: 30784s**
64. MATSUMOTO, KEN, (LILLY, ELI, AND CO.), *Immunopressive 2-aryl-1H-perimidines and their salts.* U.S. 4,224,326 (Cl. 424-251; A61U31/505), 23 Sep 1980, Appl. 861,732, 19 Dec 1977; 6 pp. Cont.-in-part of U.S. Ser. No. 861,732, abandoned. **94: 25226g**
65. KURASOV, L.A.; POZHARSKII, A.F.; KUZ'MENKO, V.V., *Perinaphthalenediamines. III. Convenient method for the alkylation of 1,8-naphthalenediamines and perimidines.* (Rostov. Univ., Rostov, USSR). 1981, 17(9), 1944-7 (Russ). **95: 203877a**
66. POZHARSKII, A.F.; DAL'NIKOVSKAYA, V.V.; MAR'YANOVKII, V.M.; KONSTANTINCHENKO, A.A., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. 52. Intramolecular C-acylation of perimidines and perimidones. Synthesis of a new heterocyclic system 3,4,5,6-tetrahydropyrido[3,2,1-k,l]perimidine.* (Rostov. Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1981, (7), 973-9 (Russ). **95: 220028s**
67. BURKHARDT, UDO; JOHNE, SIEGFRED, *2-Hydrazino perimidines.* (Akademie der Wissenschaften der DDR) Ger. (East) DD 202,874 (Cl. C07D239/84), 05 Oct 1983, Appl. 237, 079, 01 Feb 1982, 9 pp. **100: 1391139d**
68. KURASOV, L.A.; POZHARSKII, A.F.; KUZ'MENKO, V.V., *Perinaphthylenediamines. V. Synthesis of hydrogenated derivatives of 10-dimethylaminobenzo[h]quinoline and quinolino[7,8:7',8']quinoline.* (Rostov. Univ., Rostov, USSR) *Zh. Org. Khim.* 1983, 19(4), 859-64 (Russ). **99: 194907p**
69. POZHARSKII, A.F.; SMIRNOVA, L.P., KLYUEV, N.A., STARSHIKOV, N.M., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. LVI. New reaction of perimidines and benzimidazoles: dimerization in the presence of dilithium benzophenone with subsequent aromatization of one and opening of the other heteroring.* (Rostov. Gos. Univ., Rostov, USSR) *Zh. Org. Khim.* 1984, 20(7), 1567-75 (Russ). **102: 6382x**
70. KUZNETSOVA, N.P.; ERMAKOVA, T.G., LOPYREV, V.A., *Synthesis*

of 1-vinylperimidine. (Irkutsk. Inst. Org. Khim., 664033 Irkutsk, USSR). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1985, (7), 99-1000 (Russ). **103: 160472d**

71. SIEMS, W.E.; HEDER, G.; JENTZSCH, K.D.; BURKHARDT, U.; JOHNE, S.; KUEHMSTEDT, H.; KOTTKE, K.; WUNDERLICH, I.; OEHME, P., *Influence of the chemical structure on the activity of new inhibitory compounds of the angiotensin-converting enzyme.* (Inst. Drug Res., Ger. Acad. Sci., DDR-1136 Berlin, Ger. Dem. Rep.). *Experientia* 1986, 42(2), 141-1 (Eng). **105: 164t**

72. BURKHARDT, U.; JOHNE, S., *Perimidines. II. The reaction of 1,8-diaminonaphthalene with γ - and δ -lactones.* (Inst. Biochem. Pflanz., Dtsch. Akad. DDR-4050 Halle/Saale, Ger. Dem. Rep.). *J.Prakt. Chem.* 1986, 328(5-6), 906-10 (Ger). **107: 39746a**

73. HERBERT, JOHN M.; WOODGATE, PAUL D.; DENNY, WILLIAM A., *Behavior of some perimidines towards oxidants.* (Dep. Chem., Univ. Auckland, N. Z.). *Heterocycles* 1987, 26(4), 1043-50 (Eng). **107: 134279j**

74. HERBERT, JOHN, M.; WOODGATE, PAUL, D.; DENNY, WILLIAM, A., *Potential antitumor agents. 53. Synthesis, DNA binding properties, and biological activity of perimidines designed as minimal DNA-intercalating agents.* (Sch. Med., Univ. Auckland, Auckland, N. Z.). *J. Med. Chem.* 1987, 30(11), 2081-6 (Eng). **107: 175989j**

75. SABANOV, V.KH.; IGNATENKO, E.L.; KLIMOV, E.S.; OKHLOBYSTIN, O.YU., *Phenylperimidines as acid-base indicators.* (North-Ossetian State University) U.S.S.R. SU 1,320,209 (Cl.C07D239/70), 30 Jun 1987, Appl. 4,008,509, 04 Nov 1985. From *Otkritiya, Izobret.* 1987, (24), 93. **109: 92970m**

76. THIEL, WILFRIED; JAUER, ERNST ADOLF; VIOLA, HORST, *Single-step manufacture of 2-heteroaryl-1H-perimidine dye intermediates.* (VEB Chemiekombinat Bitterfeld) Ger. (East) DD 261,152 (Cl. C07D403/04), 19 Oct 1988, Appl. 299,184 12 Jan 1987; 3 pp. **111: 59555y**

77. NA, CHONGWU; ZHAO, GUOLIANG; LIU GUOFA; LI, BIN, *Preparation and characterization of some Schiff bases from o-vanillin and diamines.* (Inst. Mater. Sci., Jilin Univ., ChangChun, Peop. Rep. China). *Jilin Daxue Ziran Kexue Xuebao* 1988, (2), 103-7 (Ch). **110: 74968b**

78. BRANA, M.F.; GARRIDO, M.; LOPEZ RODRIGEZ, M.L.; MORCILLO, M.J.; ALVAREZ, Y.; VALLADARES, Y.; KLEBE, G., *Synthesis, structure and cytostatic activity of a series of 2-substituted perimidines.* (Fac. Cienc. Quim., Univ. Complutense, Madrid, Spain 28040). *Eur. J. Med. Chem.* 1990, 25(3), 209-15 (Eng). **113: 152363k**

79. MOLINA, ANDRES; CUADRO, ANA, M.; ALVAREZ-BUILLA, JULIO; VAQUERO, JUAN, J.; GARCIA NAVIO, JOSE L. *N-[2(1H)-perimidinylmethyl]azinium salts. Their synthesis and reaction with electrophiles.*

(Dep. Quim. Org., Univ. Alcala de Henares, Madrid, Spain). *Heterocycles* 1990, 31(8), 1451-8 (Eng). **114: 62050x**

80. PAETZEL, MICHAEL; LIEBSCHER, JUERGEN, *Synthesis of heterocycles by reaction of semicyclic 2-aza-3-methylthio-propenimium salts with 1,4- and 1,5-binucleophiles*. (Inst. Org. Chem., Humboldt-Univ. Berlin, O-1040 Berlin, Fed. Rep. Ger.). *J. Prakt. Chem.* 1991, 333(1), 149-51 (Eng). **115: 92212q**

81. VEDERNIKOVA, I.V.; KONSTANTINCHENKO, A.A., RYABUKHIN, YU.I., *A new recyclization of 1,3-heterocyclic cations to benzimidazolium and perimidinium cations*. (Inst. Org. Phys., Univ. Rostov, 344113 Rostov-on-Don, USSR). *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1991, 100(2), 175-81 (Fr). **116: 21013k**

82. MAQUESTIAU, ANDRE; BERTE, LAURENCE; MAYENCE, ANNIE; VANDEN EYNDE, JEAN JACQUES, *An improved one-pot method for the preparation of 2-substituted 1H-perimidines*. (Org. Chem. Lab., Univ. Mons-Hainaut, B-700 Mons, Belg.). *Synth. Commun.* 1991, 21(21), 2171-80 (Eng). **116: 41408w**

83. VANDEN, EYNDE, JEAN, JACQUES; MAYENCE, ANNIE; MAQUESTIAU, ANDRE; ANDERS, ERNST, *Novel syntheses of heterocycles with N-(1-haloalkyl) azinium halides. Part 4. An unexpected one-pot preparation of 1H-perimidines*. (Org. Chem. Lab., Univ. Mons-Hainaut, B-700 Mons, Belg.). *Synth. Commun.* 1992, 22(21), 3141-50 (Eng). **118: 38874f**

84. KLIMOV, E.S.; KIM, F.; SABANOV, V.KH.; CHULKOVA, T.I.; OKHLOBYSTIN, O.YU.; *2,5-Di-tert-butyl-4-perimidyphenols and their oxidation*. (Inst. Khimisvobod. Radikalov, Vladikaryaz, Russia). *Teor. Eksp. Khim.* 1992, 28(1), 64-7 (Russ). **118: 22198c**

85. FOCES-FOCES, CONCEPCION; LLAMAS-SAIZ, ANTONIO, L.; CLARAMUNT, ROSA, MARIA; SANZ, DIONISIA; DOTOR, JULIO; ELGUERO, JOSE, *Crystal structures of 2-(2-methoxyphenyl) perimidine and its hemihydrate*. (Inst. Quim.-Fis. "Rocasolano", CSIC, Madrid, Spain E-28006). *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* 1993, 23(4), 305-12 (Eng). **118: 245173a**

86. REDDY, R., RAMBHUPAL; RAO, C.V., CHALAPATHI, *Synthesis of 2-aralkyl-1H-perimidines*. (Dep. Chem., Osmania Univ., Hyderabad, 500 007 India). *Indian J. Chem., Sect. B* 1993, 32B(3), 367-9 (Eng). **118: 254863u**

87. SUSLOV, A.N.; POZHARSKII, A.F.; BOROLEV, I., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. 61. 2-Cyano- and 2-carbamoylperimidines. V*. (Rostov. Gos. Univ., Rostov, Russia, 344006). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1993, (6), 804-6 (Russ). **120: 217531e**

88. CLARAMUNT, ROSA, M.; DOTOR, JULIO; SANZ, DIONISIA; FOCES-FOCES, CONCEPCION; LLAMAS-SAIZ, ANTONIO, L.; ELGUERO, JOSE; FLAMMANG, ROBERT; MORIZUR, JEAN, PIERRE; CHAPON, ERIK;

TORTAJADA, JEANINE, *The structure of 1H-perimidin-2(3H)-one and its derivatives in the solid state (X-ray crystallography and CP/MAS¹³C-NMR), in solution (¹³C-NMR), and in the gas phase (mass spectrometry)*. (Fac. Cienc., UNED, Madrid, Spain E-28040). *Helv. Chim. Acta* 1994, 77(1), 121-39 (Eng). **120: 244028c**

89. MORGAN, PETER, E.D., *Solid state ambient pressure heat polymerization of 1:1 salt-adducts to thermally stable polymers*. (Rockwell Int. Sci. Cent. Thousand Oaks, CA 91360 USA). *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* 1994, 35(1), 533-4 (Eng). **121: 256456z**

90. MOLINA, PEDRO; ALIAS, ASUNCION; BALADO, ANA; ARQUES, ANTONIO, *Iminophosphorane-mediated synthesis of fused perimidines. preparation of quinazolinof[3,4-a]perimidine derivatives* (Facultad Quimica, Universidad Murcia, Murcia, Spain E-30071). *Liebigs Ann. Chem.* 1994, (7), 745-9 (Eng). **121: 17955z**

91. POZHARSKII, A.F.; KRYSHALYUK, O.V.; ALEKSANDROV, G.G.; KUZMENKO, V.V., *Heterocyclic analogs of pleiadine. 63. Synthesis and crystal structure of 1-aminoperimidines*. (Rostov. Gos. Univ., Rostov-on-Don, Russia, 344006). *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1995, (1), 103-10 (Russ.). **123: 143793e**

92. LLAMAS-SAIZ, ANTONIO, L.; FOCES-FOCES, CONCEPCION; SANZ, DIONISIA; CLARAMUNT, ROSA, M.; DOTOR, JULIO; ELGUERO, JOSE; CATALAN, JAVIER; CARLOS, DEL, VALLE, JUAN, *2-Arylperimidine derivatives. Part 1. Synthesis, NMR spectroscopy, x-ray crystal and molecular structures* (Dep. Cristalografia, Inst. Quim.-Fis. 'Rocasolano', CSIC, Madrid, Spain E-28006). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1995, (7)i 1389-98 (Eng). **123: 285890h**

93. CLARAMUNT, R.M.; DOTOR, J.; ELGUERO, J., *Structure, reactivity, and synthesis of perimidines and their derivatives (dihydroperimidine and perimidones)*. (Fac. Cienc., U.N.E.D., Madrid, Spain 28040). *An. Quim.* 1995, 91(3-4), 151-183 (Span). **125: 195451c**

94. BAUER, WOLFGANG; AKRAM, MUSTAFA; DEUTZ, HERBERT, *Oxidative hair dyes and perimidine couplers therefor*. (Casella Ag, Germany) Ger. Offen. DE 19,514,996 (Cl. C09B57/00), 31 Oct 1996, Appl. 19,514,996, 24 Apr 1995; 8 pp (Ger). **125: 331551q**

95. DEL, VALLE, JUAN, CARLOS; CATALAN, JAVIER; FOCES-FOCES, CONCEPCION; LLAMAS-SAIZ, ANTONIO, L.; ELGUERO, JOSE; SANZ, DIONISIA; DOTOR, JULIO; CLARAMUNT, ROSA, M., *Photophysics of the 2-(2'-hydroxyphenyl) perimidines: Photostability studies*. (Departamento de Quimica Fisica Aplicada, Universidad Autonoma de Madrid, E-28049 Cantoblanco, Madrid, Spain). *J. Lumin.* 1997, 75(1), 17-26 (Eng). **127: 211920d**

96. POZHARSKII, A.F.; FILATOVA, E.A.; VISTOROBKII, N.V.; BOROVLEV, I.V., *Heterocyclic analogs of pleiadiene. 67. Formylation of perimidones, 2,3-dihydropyrimidines, and pyrimidines.* (Rostov State University, Rostov-on-Don, Russia 344006). Chem. Heterocycl. Compd. (N.Y.) 1999, 35(3), 319-327 (Eng). **132: 78522k**
97. DEMIDOV, O.P.; BOROVLEV, I.V.; POZHARSKII, A.F., *Change in the regioselectivity of the reaction of pyrimidine with cinnamic acid depending on the concentration of polyphosphoric acid.* (Stavropol State University, Stavropol, Russia 355009). Chem. Heterocycl. Compd. (N.Y., NY, U.S.) 2001, 37(1), 127-128 (Eng). **135: 257211s**
98. BAKAVOLI, M.; GHORBANI, M.H.; RAHIMIZADEH, M.; HERAVI, M.M., *Synthesis of new thiazolo[3,2-a]pyrimidines.* (Department of Chemistry, University of Mashhad, Mashhad, Iran). Indian J. Heterocycl. Chem. 2001, 10(3), 227-228 (Eng). **135: 303835y**
99. BAKAVOLI, MEHDI; GHRBANI, MOHAMMAD, H.; RAHIMZADEH, MOHAMMAD; GHASSEMZADEH, MITRA; HERAVI, MAJID, M., *Synthesis of fused heterocycles derived from pyrimidines.* (Department of Chemistry, School of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Iran). Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements 2001, 170, 135-138 (Eng). **136: 53726z**
100. DEMIDOV, O.P.; BOROVLEV, I.V.; POZHARSKII, A.F., *Unexpected result of the cinnamoylation of pyrimidine under Friedel-Crafts conditions.* (Stavropol State University, Stavropol, Russia 355009). Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States)(Translation of Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii) 2001, 37(8), 1046-1047 (Eng). **136: 369671**
101. NG, SEIK, W.; DREW, MICHAEL, G.B.; MOSTAFA, GOLAM; PATRA, GOUTAM, K.; DATA, DIPANKAR, *An unexpected synthesis of 1H-pyrimidine x-ray crystal structure of 1H-pyrimidine hydrochloride dihydrate.* (Institute of Advanced Studies, University of Malaya, Kuala Lumpur, 59100 Malay.). Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 2002, 41B(1), 211-214 (Eng). **136: 369678b**
102. NOYANALPAN, N., *Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı*, A.Ü. Basımevi, Ankara (1978).
103. MURRAY, W.J., HALL, L.H., KIER, L.B., *Molecular Connectivity III: Relationship to Partition Coefficients*, J. Pharm. Sci. **64**, 1978-81 (1975)
104. HANSCH, C., LEO, A., *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology., Hydrophobic Parametres.* John Wiley&Sons. New York February 13-37 (1979)
105. LEO, A., JOW, P.Y.C., SILIPO, C., HANSCH, C., *Calculation of Hydrophobic Constant (log P) from and f Constants*, J. Med. Chem. **18**, 865-8

(1975)

106. HANSCH, C., DUNN, W.J., *Linear Relationships Between Lipophilic Character and Biological Activity of Drugs*, J. Pharm. Sci. **61**, 1 (1972)
107. HANSCH, C., LEO, A., UNGER, S.H., KIM, K.H., NIKAITANI, D., LIEN, E.J., *Aromatic Substituent Constant for Structure Activity Correlations*, J. Med. Chem. **16**, 1207-26 (1973)
108. HANSCH, C., LIEN, E.J., HELMER, F., Arch. Biochem. Biophys. **128**, 319 (1968)
109. LEO, A., HANNSCH, C., CHURCH, C., J. Med. Chem. **12**, 766 (1969)
110. REKKER, R.F., DEKORT, H.M., *The hydrophobic fragmental constant, an extension to a 1000 data point set*, Eur. J. Med.-Chim. Ther. **14**, No:6, 479-88 (1979)
111. QUAYLE, O.R., *The Parachors of Organic Compounds*, Chem. Rev. **53**, 439-89 (1953)
112. SUGDEN, S., J. Chem. Soc. 125, 1177 (1924)
113. VOGEL, A.I., J. Chem. Soc. 133 (1946)
114. VOGEL, A.I., J. Chem. Soc. 1833 (1948)
115. AGİN, D., HERSCH, L., HOLTZMAN, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **53**, 952 (1965)
116. DUNN, W.J., Eur. J. Med. Chem. **12**, 109 (1977)
117. BERKEM, A.R., BAYKUT, S., Fizikokimya Kitabı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, Sayı:2735
118. PARKER, G.R., Correlation of log P with Molecular Connectivity in Hydroxyureas: Influence of conformational system on log P, J. Pharm. Sci. **67**, 513-6 (1978)
119. RAY, S.K., BAŞAK, S.C., RAYCHAUDHORY, C.A.B., GHOSH, J.J., *The utility of information content, hydrophobicity and Van der Waals volume in desing of barbiturates and tumor inhibitory triazines*, Arzneim. Forsch./Drug Res. **33**, 352-2 (1983)
120. BAŞAK, S.C., MAGNUSON, V.R., *Molecular Topology and Narcosis*, Arzneim. Forsch./Drug Res. **33**, 501-3 (1983)
121. RANDIC, M., *On characterization of molecular branching*, J. Am. Chem. Soc. **97**, 6609-15 (1975)

122. KIER, L.B., HALL, L.H., *Derivation and significance of valence molecular connectivity*, J. Pharm. Sci. **70**, 583-9 (1981)
123. KIER, L.B., HALL, L.H., *Molecular connectivity study of muscarinic receptor affinity of acetylcholine antagonists*, J. Pharm. Sci. **67**, 1408-12 (1978)
124. KIER, L.B., MURRAY, W.J., *Molecular connectivity 4 relationships to biological activities*, J. Med. Chem. **18**, 1272-4 (1975)
125. HALL, L.H., KIER, L.B., *Molecular connectivity and substructure analysis*, J. Pharm. Sci. **67**, 1743-7 (1978)
126. HALL, L.H., KIER, L.B., *Molecular connectivity. VII. Specific treatment of heteroatoms*, J. Pharm. Sci. **65**, 1806-9 (1976)
127. HALL, L.H., KIER, L.B., *Structure-Activity Studies Using Valence Molecular Connectivity*, J. Pharm. Sci. **66**, 642-4 (1977)
128. KIER, L.B., HALL, L.H., *General definition of valence delta values for molecular connectivity*, J. Pharm. Sci. **72**, 1170-3 (1983)
129. MAGAUD, J.P., SARGENT, I., MASON, D.Y., J. Immunol. Methods, **106**, 95-100 (1998)
130. HUONG, P.L.T., et al, J. Immunol, methods, **140**, 243-8 (1991)
131. HEIL, J., REIFFERSCHIED, G., Carcinogenesis, **13**, 2389-94 (1992)
132. JANDRESKI, M.A., *Novel methods of DNA analysis*, Clinics in Laboratory Medicine, **15**(4), 817-37 (1995)
133. CHEN, C.F; HWANG, J.M; WU, C.H; CHEN, C.S; CHEN, K.Y, *Evaluation of a rapid tetrazolium-based colorimetric assay for selecting anticancer drugs*, Zhonghua Yi Xue Za Zhi Chinese Medical Journal; Free China Ed, **46**, 7-16 (1990)