



**TİYAZOL TEMELLİ HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE
ANTİPROLİFERATİF ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

OSMAN NURİ ASLAN

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANA BİLİM DALI

Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

Haziran - 2020

Her hakkı saklıdır

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

TİYAZOL TEMELLİ HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE
ANTİPROLİFERATİF ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

OSMAN NURİ ASLAN

TOKAT
Haziran - 2020

Her hakkı saklıdır



Bu tez çalışması;

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi BAP tarafından 2018/14 ve 2019/91 nolu projeler ile desteklenmiştir.

Osman Nuri ASLAN tarafından hazırlanan “**Tiyazol Temelli Hibrit Moleküllerin Sentezi Ve Antiproliferatif Özelliklerinin İncelenmesi**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 29 HAZİRAN 2020 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği / Oy Çokluğu ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **KİMYA ANA BİLİM DALI** nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

.....

Üye

Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

.....

Üye

Prof. Dr. Ahmet MARAŞ

Atatürk Üniversitesi

.....

Üye

Doç. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Kıymet BERKİL AKAR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

.....

ONAY

.....

Prof. Dr. Çetin ÇEKİÇ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

---/---/20--

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Osman Nuri ASLAN

29 Haziran 2020

ÖZET

DOKTORA TEZİ

TİYAZOL TEMELLİ HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE ANTİPROLİFERATİF ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

OSMAN NURİ ASLAN

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANA BİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MUSTAFA CEYLAN)

Bu çalışmada; biyolojik aktivite gösterme potansiyelleri olabilecek, yapısında tiyazol halkası içeren üre türevlerinin sentezi ve antikanser aktivitelerinin belirlenmesi üzerine çalışıldı.

Çalışmanın ilk aşamasında; asetofenon türevleri (**3a-e**), etanol içerisinde I₂ ve tiyoüre eşliğinde reflüks edilerek tiyazol (**5a-e**) türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında; elde edilen tiyazol (**5a-e**) türevleri ile izosiyanat türevlerinin (**6a-j**) toluen içersinde reflüks şartlarındaki reaksiyonundan, hedeflenen yeni potansiyel biyoaktif hibrit moleküllerin (**7-11a-j**) sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen yeni hibrit moleküllerin yapıları NMR, FT-IR, LC/QTOF gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Sentezlenen moleküller **PC3** (prostat kanseri), **MCF7** (meme kanseri) ve **HT29** (kolon kanseri) hücre hatları ile hücre kültürü çalışmaları gerçekleştirildi. Yapılan hücre kültürü çalışmalarına göre, moleküller **HT29** (kolon kanseri) hücre hattına karşı etkili olduğu belirlenmiştir. Özellikle **7d** molekülünün **HT29** (kolon kanseri) hücre hattına karşı aktif olduğu tespit edilmiştir.

2020, 254 SAYFA

ANAHTAR KELİMELE: Tiyazol, Üre, Hibrit Molekül, Tiyazol-Üre, PC3 (Prostat Kanseri), MCF7 (Meme Kanseri), HT29 (Kolon Kanseri)

ABSTRACT

DOCTORATE THESIS

INVESTIGATION OF SYNTHESIS AND ANTIPROLIFERATIVE CHARACTERISTICS OF THE THIAZOL BASED HYBRID MOLECULES

OSMAN NURİ ASLAN

TOKAT GAZİOSMANPASA UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

(SUPERVISOR: PROF. DR. MUSTAFA CEYLAN)

In this study; It was studied on the synthesis of urea derivatives containing thiazole ring in their structure and potential for biological activity and determination of anticancer activities.

In the first stage of the study; The synthesis of thiazole (**5a-e**) derivatives was accomplished by refluxing acetophenone derivatives (**3a-e**) in ethanol with I₂ and thiourea.

In the second stage of the study; Synthesis of the targeted new potential bioactive hybrid molecules (**7-11a-j**) was obtained from the reaction of the obtained thiazole (**5a-e**) derivatives and isocyanate derivatives (**6a-j**) in toluene under reflux conditions. The structures of the new hybrid molecules obtained were illuminated by spectroscopic methods such as NMR, FT-IR, LC / QTOF. Cell culture studies were performed with synthesized molecules against **PC3** (prostate cancer), **MCF7** (breast cancer) and **HT29** (colon cancer) cell lines. According to the cell culture studies conducted, the molecules were found to be effective against the **HT29** (colon cancer) cell line. In particular, **7d** molecule was found to be active against **HT29** (colon cancer) cell line.

2020, 254 PAGE

KEYWORDS: Thiazole, Urea, Hybrid Molecule, Thiazole-Urea, PC3 (Prostate Cancer), MCF7 (Breast Cancer), HT29 (Colon Cancer)

ÖNSÖZ

Bu doktora tez çalışmasını gerçekleştirirken; çalışmalarım süresince eşsiz sabrı, üstün tecrübe ve bilgisinden faydalandığım, böylesine güzel çalışma ortamlarını bize sunan danışman hocam Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'a,

Karşılaştığım zorluklarda ve her konuda sorunlarıma çözüm üreten, beni her konuda destekleyen Doç. Dr. M. Burcu GÜRDERE'ye, hem Tez İzleme Komitesinde hemde doktora savunma jürimde görüş ve tecrübesi ile katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Kıymet BERKİL AKAR'a

Görüş ve tecrübeleri ile bana katkı sağlayan doktora savunma jürilerim Prof. Dr. Ferhan TÜMER'e ve Prof. Dr. Ahmet MARAŞ'a,

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, ne zaman kendisine danışsam fikirlerini ve yardımını esirgemeyen değerli Ağabeyim Doç. Dr. Hayrettin GEZEĞEN'e, birlikte aynı laboratuvarı paylaştığım Canım kardeşim Öğr. Gör. Oğuz ÖZBEK'e,

Tez çalışması kapsamında sentezlediğim moleküllerin hücre kültürü çalışmalarını özenle gerçekleştiren Dr. Öğr. Üyesi Seçil ERDEN TAYHAN ve ekibine,

Akademik hayatta bana yol gösteren ve kendime idol olarak aldığım değerli hocam Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ'a,

Hayatımın her anında, bütün zorluklara karşı birlikte omuz omuza mücadele edeceğim iki evladımın annesi Sevgili Eşim Hülya ASLAN'a, Oğlum Hüseyin Hamza'ya kızım Zehra'ya

Ve 25 yıllık eğitim hayatım boyunca beni her konuda destekleyen Annem ve Babam'a sonsuz teşekkürler...

Osman Nuri ASLAN

29 Haziran 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÇİZELGE LİSTESİ	xxv
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	6
2.1 Üre Hakkında Genel Bilgi ve Sentez Yöntemleri	6
2.2 Üre ve Türevleri ile İlgili Literatür Çalışmaları	9
2.3 Tiyazol Hakkında Genel Bilgi ve Sentez Yöntemleri	12
2.4 Tiyazol ve Türevleri ile İlgili Literatür Çalışmaları	16
2.5 Tiyazol ve Üre Birimlerini İçeren Türevler ile İlgili Literatür Çalışmaları.....	21
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	23
3.1 Kullanılan Materyaller	23
3.1.1 Araç ve malzemeler	23
3.1.2 Kimyasallar	23
3.1.3 Cihazlar	24
3.2 Deneysel Kısım	24
3.2.1 4-Feniltiyazol-2-amin (5a-e) türevlerinin sentezi için genel yöntem	24
3.2.2 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre türevlerinin sentezi için genel yöntem.....	25
3.3 Hücre Kültürü Çalışmaları.....	33
3.3.1 Hücre kültürü.....	33
3.3.2 Donmuş hücrelerin çözündürülmesi	33
3.3.3 Hücrelerin pasajlanması ve dondurulması	33
3.3.4 Hücre çoğalma testleri	34
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	36
4.1 Tiyazol-Üre Türevleri (7-11a-j)	36
4.1.1 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a).....	36

4.1.2	1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b)	38
4.1.3	1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e)	42
4.1.4	1-(4-Klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c).....	45
4.1.5	1-(4-Florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d)	46
4.1.6	1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e).....	46
4.1.7	1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)	47
4.1.8	1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7g)	48
4.1.9	1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h).....	48
4.1.10	1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i)	49
4.1.11	1-(Naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j).....	50
4.1.12	1-Fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a).....	50
4.1.13	1-(4-Metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8b)	51
4.1.14	1-(4-Klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c).....	52
4.1.15	1-(4-Florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8d)	52
4.1.16	1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (8f).....	53
4.1.17	1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8g)	54
4.1.18	1-(4-Kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8h).....	54
4.1.19	1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8i)	55
4.1.20	1-(Naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8j)	56
4.1.21	1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (9a)	56
4.1.22	1-(4-Metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9b)	57
4.1.23	1-(4-Klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c).....	58
4.1.24	1-(4-Florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9d)	58
4.1.25	1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e)	59
4.1.26	1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f)	60
4.1.27	1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) ..	60
4.1.28	1-(4-Kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h)...	61
4.1.29	1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9i)	62
4.1.30	1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (9j)	62
4.1.31	1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (10a).....	63
4.1.32	1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (10b).....	64
4.1.33	1-(4-Klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c).....	64
4.1.34	1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (10d)	65
4.1.35	1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e)	65
4.1.36	1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (10f)	66
4.1.37	1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10g) ..	67
4.1.38	1-(4-Kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h)	68
4.1.39	1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i)	68
4.1.40	1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (10j)	69
4.1.41	1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (11a)	70
4.1.42	1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (11b).....	70
4.1.43	1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c)	71
4.1.44	1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (11d).....	72
4.1.45	1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (11e).....	72
4.1.46	1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (11f)	73

4.1.47	1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g) .74	
4.1.48	1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)üre (11h).....	74
4.1.49	1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (11i).....	75
4.1.50	1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (11j)	76
4.2	Sentezlenen Hibrit Moleküllerin Biyolojik Aktivite Testleri	76
5.	SONUÇLAR.....	102
6.	KAYNAKLAR.....	104
	EKLER	108
	ÖZGEÇMİŞ.....	247



SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

J	Etkileşme Sabiti
δ	Kimyasal Kayma

Kısaltmalar

Açıklama

bs	Broad singlet
CDCl ₃	Dötorokloroform
DMSO	Dimetilsülfoksit
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
ekv.	Ekivalent
E. N.	Erime Noktası
HRMS	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
HT29	Kolon Kanseri
IR	Infrared
m	Multiplet
MCF7	Meme Kanseri
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PC3	Prostat Kanseri
ppm	Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)
s	Singlet
t	Triplet
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Curtuis Düzenlenmesi	1
Şekil 1.2. Yeni hibrit moleküllerin genel yapısı	5
Şekil 1.3. Tiyazol Türevlerinin Sentezi	5
Şekil 1.4. Yeni hibrit moleküllerin (7-11a-j) sentezi.....	5
Şekil 2.1. Ürenin genel yapısı.....	6
Şekil 2.2. Wöhler'in Üre Sentezi	6
Şekil 2.3. Basarov'un Üre Sentezi	7
Şekil 2.4. Curtuis Düzenlenmesi	7
Şekil 2.5. Üre Birimi İçeren İlaç Etken Maddelerinin Açık Yapıları	11
Şekil 2.6. Tiyazol halkasındaki heteroatomların indüktif ve mezomerik etkisi	12
Şekil 2.7. Tiyazol halkası bağ uzunlukları ve bağ açıları	13
Şekil 2.8. Tiyazol halkası rezonans yapıları	13
Şekil 3.1. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7-11a-j) Türevlerinin Sentezi	24
Şekil 4.1. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	34
Şekil 4.2. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	35
Şekil 4.3. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	36
Şekil 4.4. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait IR spektrumu	36
Şekil 4.5. 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 4.6. 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	38
Şekil 4.7. 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) spektrumu	39
Şekil 4.8. 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait IR spektrumu	39
Şekil 4.9. 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	40
Şekil 4.10. 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	41

Şekil 4.11. 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) spektrumu.....	42
Şekil 4.12. 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e) bileşiğine ait IR spektrumu.....	43
Şekil 4.13.a 1-fenil-3-(4-fenitiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	76
Şekil 4.13.b 1-fenil-3-(4-fenitiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	76
Şekil 4.13.c 1-fenil-3-(4-fenitiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları... ..	76
Şekil 4.14.a 1-fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	78
Şekil 4.14.b 1-fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	78
Şekil 4.14.c 1-fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	78
Şekil 4.15.a 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (9a) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	80
Şekil 4.15.b 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (9a) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	80
Şekil 4.15.c 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (9a) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	80
Şekil 4.16.a 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (10a) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	82
Şekil 4.16.b 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (10a) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	82
Şekil 4.16.c 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (10a) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	82
Şekil 4.17.a 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (11a) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	84
Şekil 4.17.b 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (11a) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	84
Şekil 4.17.c 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (11a) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	84
Şekil 5.1. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7-11a-j) Türevlerinin Sentezi	100
Şekil 7.1.a. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	106
Şekil 7.1.b. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	106

Şekil 7.1.c. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	106
Şekil 7.2.a. 1-(4-klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	107
Şekil 7.2.b. 1-(4-klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	107
Şekil 7.2.c. 1-(4-klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	108
Şekil 7.2.d. 1-(4-klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu... ..	108
Şekil 7.3.a. 1-(4-klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	109
Şekil 7.3.b. 1-(4-klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	109
Şekil 7.3.c. 1-(4-klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	109
Şekil 7.4.a. 1-(4-florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	110
Şekil 7.4.b. 1-(4-florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	110
Şekil 7.4.c. 1-(4-florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	111
Şekil 7.4.d. 1-(4-florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	111
Şekil 7.5.a. 1-(4-florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	112
Şekil 7.5.b. 1-(4-florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	112
Şekil 7.5.c. 1-(4-florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	112
Şekil 7.6.a. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	113
Şekil 7.6.b. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu... ..	113
Şekil 7.6.c. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e) bileşiğine ait IR Spektrumu	114
Şekil 7.6.d. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	114
Şekil 7.7.a. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	115
Şekil 7.7.b. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	115
Şekil 7.7.c. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	115

Şekil 7.8.a. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	116
Şekil 7.8.b. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	116
Şekil 7.8.c. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	117
Şekil 7.8.d. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	117
Şekil 7.9.a. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	118
Şekil 7.9.b. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	118
Şekil 7.9.c. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	118
Şekil 7.10.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7g)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	119
Şekil 7.10.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7g)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	119
Şekil 7.10.c. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7g)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	120
Şekil 7.10.d. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7g)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	120
Şekil 7.11.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7g)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	121
Şekil 7.11.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7g)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	121
Şekil 7.11.c. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	121
Şekil 7.12.a. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	122
Şekil 7.12.b. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	122
Şekil 7.12.c. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	123
Şekil 7.12.d. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	123
Şekil 7.13.a. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	124
Şekil 7.13.b. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	124
Şekil 7.13.c. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	124
Şekil 7.14.a. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	125
Şekil 7.14.b. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i)	

bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	125
Şekil 7.14.c. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	126
Şekil 7.14.d. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	126
Şekil 7.15.a. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	127
Şekil 7.15.b. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	127
Şekil 7.15.c. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	127
Şekil 7.16.a. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	128
Şekil 7.16.b. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	128
Şekil 7.16.c. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	129
Şekil 7.16.d. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	129
Şekil 7.17.a. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	130
Şekil 7.17.b. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	130
Şekil 7.17.c. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	130
Şekil 7.18.a. 1-fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	131
Şekil 7.18.b. 1-fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	131
Şekil 7.18.c. 1-fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	132
Şekil 7.18.d. 1-fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	132
Şekil 7.19.a. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8b)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	133
Şekil 7.19.b. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8b)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	133
Şekil 7.19.c. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8b)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	134
Şekil 7.19.d. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8b)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	134
Şekil 7.20.a. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8b)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	135
Şekil 7.20.b. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8b)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	135

Şekil 7.20.c. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8b)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	135
Şekil 7.21.a. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	136
Şekil 7.21.b. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	136
Şekil 7.21.c. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	137
Şekil 7.21.d. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	137
Şekil 7.22.a. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	138
Şekil 7.22.b. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	138
Şekil 7.22.c. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	138
Şekil 7.23.a. 1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8d)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	139
Şekil 7.23.b. 1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8d)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	139
Şekil 7.23.c. 1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8d)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	140
Şekil 7.23.d. 1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8d)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	140
Şekil 7.24.a. 1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8d)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	141
Şekil 7.24.b. 1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8d)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	141
Şekil 7.24.c. 1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8d)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	141
Şekil 7.25.a. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	142
Şekil 7.25.b. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	142
Şekil 7.25.c. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	142
Şekil 7.26.a. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (8f)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	143
Şekil 7.26.b. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (8f)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	143
Şekil 7.26.c. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (8f)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	144
Şekil 7.26.d. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (8f)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu... ..	144

Şekil 7.27.a. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (8f) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	145
Şekil 7.27.b. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (8f) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	145
Şekil 7.27.c. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (8f) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	145
Şekil 7.28.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8g) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	146
Şekil 7.28.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8g) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	146
Şekil 7.28.c. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8g) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	147
Şekil 7.28.d. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8g) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	147
Şekil 7.29.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8g) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	148
Şekil 7.29.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8g) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	148
Şekil 7.29.c. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8g) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	148
Şekil 7.30.a. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8h) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	149
Şekil 7.30.b. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8h) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	149
Şekil 7.30.c. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8h) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	150
Şekil 7.30.d. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8h) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	150
Şekil 7.31.a. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8h) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	151
Şekil 7.31.b. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8h) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	151
Şekil 7.31.c. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8h) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	151
Şekil 7.32.a. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8i) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	152
Şekil 7.32.b. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8i) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	152
Şekil 7.32.c. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8i) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	153
Şekil 7.32.d. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8i) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	153
Şekil 7.33.a. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8i) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	154
Şekil 7.33.b. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8i)	

bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	154
Şekil 7.33.c. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8i)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	154
Şekil 7.34.a. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8j)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	155
Şekil 7.34.b. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8j)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	155
Şekil 7.34.c. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8j)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	156
Şekil 7.34.d. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8j)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	156
Şekil 7.35.a. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8j)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	157
Şekil 7.35.b. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8j)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	157
Şekil 7.35.c. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8j)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	157
Şekil 7.36.a. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (9a)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	158
Şekil 7.36.b. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (9a)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	158
Şekil 7.36.c. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (9a)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	159
Şekil 7.36.d. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (9a)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	159
Şekil 7.37.a. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9b)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	160
Şekil 7.37.b. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9b)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	160
Şekil 7.37.c. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9b)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	161
Şekil 7.37.d. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9b)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	161
Şekil 7.38.a. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9b)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	162
Şekil 7.38.b. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9b)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	162
Şekil 7.38.c. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9b)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	162
Şekil 7.39.a. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	163
Şekil 7.39.b. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	163
Şekil 7.39.c. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	164

Şekil 7.39.d. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	164
Şekil 7.40.a. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	165
Şekil 7.40.b. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	165
Şekil 7.40.c. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	165
Şekil 7.41.a. 1-(4-florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9d) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	166
Şekil 7.41.b. 1-(4-florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9d) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	166
Şekil 7.41.c. 1-(4-florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9d) bileşiğine ait IR Spektrumu	167
Şekil 7.41.d. 1-(4-florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9d) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	167
Şekil 7.42.a. 1-(4-florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9d) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	168
Şekil 7.42.b. 1-(4-florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9d) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	168
Şekil 7.42.c. 1-(4-florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9d) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	168
Şekil 7.43.a. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	169
Şekil 7.43.b. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	169
Şekil 7.43.c. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e) bileşiğine ait IR Spektrumu	170
Şekil 7.43.d. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	170
Şekil 7.44.a. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	171
Şekil 7.44.b. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	171
Şekil 7.44.c. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	171
Şekil 7.45.a. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	172
Şekil 7.45.b. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	172
Şekil 7.45.c. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f) bileşiğine ait IR Spektrumu	173
Şekil 7.45.d. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	173

Şekil 7.46.a. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	174
Şekil 7.46.b. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	174
Şekil 7.46.c. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	174
Şekil 7.47.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	175
Şekil 7.47.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	175
Şekil 7.47.c. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	176
Şekil 7.47.d. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	176
Şekil 7.48.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	177
Şekil 7.48.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	177
Şekil 7.48.c. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	177
Şekil 7.49.a. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	178
Şekil 7.49.b. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	178
Şekil 7.49.c. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	179
Şekil 7.49.d. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	179
Şekil 7.50.a. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	180
Şekil 7.50.b. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	180
Şekil 7.50.c. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	180
Şekil 7.51.a. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9i) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	181
Şekil 7.51.b. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9i) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	181
Şekil 7.51.c. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9i) bileşiğine ait IR Spektrumu	182
Şekil 7.51.d. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9i) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	182
Şekil 7.52.a. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9i) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	183

Şekil 7.52.b. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9i)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	183
Şekil 7.52.c. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9i)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	183
Şekil 7.53.a. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (9j)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	184
Şekil 7.53.b. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (9j)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	184
Şekil 7.53.c. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (9j)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	185
Şekil 7.53.d. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (9j)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	185
Şekil 7.54.a. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (9j)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	186
Şekil 7.54.b. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (9j)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	186
Şekil 7.54.c. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (9j)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	186
Şekil 7.55.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (10a)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	187
Şekil 7.55.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (10a)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	187
Şekil 7.55.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (10a)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	188
Şekil 7.55.d. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (10a)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	188
Şekil 7.56.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (10b)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	189
Şekil 7.56.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (10b)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	189
Şekil 7.56.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (10b)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	190
Şekil 7.56.d. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (10b)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	190
Şekil 7.57.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (10b)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	191
Şekil 7.57.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (10b)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	191
Şekil 7.57.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (10b)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	191
Şekil 7.58.a. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	192
Şekil 7.58.b. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	192
Şekil 7.58.c. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c)	

bileşiğine ait IR Spektrumu	193
Şekil 7.58.d. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	193
Şekil 7.59.a. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	194
Şekil 7.59.b. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	194
Şekil 7.59.c. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	194
Şekil 7.60.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (10d)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	195
Şekil 7.60.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (10d)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	195
Şekil 7.60.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (10d)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	196
Şekil 7.60.d. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (10d)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	196
Şekil 7.61.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (10d)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	197
Şekil 7.61.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (10d)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	197
Şekil 7.61.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (10d)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	197
Şekil 7.62.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	198
Şekil 7.62.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	198
Şekil 7.62.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	199
Şekil 7.62.d. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	199
Şekil 7.63.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	200
Şekil 7.63.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	200
Şekil 7.63.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	200
Şekil 7.64.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (10f)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	201
Şekil 7.64.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (10f)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	201
Şekil 7.64.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (10f)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	202
Şekil 7.64.d. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (10f)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	202

Şekil 7.65.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (10f) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	203
Şekil 7.65.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (10f) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	203
Şekil 7.65.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (10f) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	203
Şekil 7.66.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10g) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	204
Şekil 7.66.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10g) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	204
Şekil 7.66.c. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10g) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	205
Şekil 7.66.d. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10g) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	205
Şekil 7.67.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10g) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	206
Şekil 7.67.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10g) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	206
Şekil 7.67.c. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10g) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	196
Şekil 7.68.a. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	207
Şekil 7.68.b. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	207
Şekil 7.68.c. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	208
Şekil 7.68.d. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	208
Şekil 7.69.a. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	209
Şekil 7.69.b. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	209
Şekil 7.69.c. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	209
Şekil 7.70.a. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	210
Şekil 7.70.b. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	210
Şekil 7.70.c. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	211
Şekil 7.70.d. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	211
Şekil 7.71.a. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	212
Şekil 7.71.b. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i)	

bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	212
Şekil 7.71.c. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	212
Şekil 7.72.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (10j)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	213
Şekil 7.72.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (10j)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	213
Şekil 7.72.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (10j)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	214
Şekil 7.72.d. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (10j)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	214
Şekil 7.73.a. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (10j)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	215
Şekil 7.73.b. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (10j)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	215
Şekil 7.73.c. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (10j)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	215
Şekil 7.74.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (11a)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	216
Şekil 7.74.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (11a)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	216
Şekil 7.74.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (11a)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	217
Şekil 7.74.d. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (11a)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	217
Şekil 7.75.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (11b)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	218
Şekil 7.75.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (11b)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	218
Şekil 7.75.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (11b)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	219
Şekil 7.75.d. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (11b)	
bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	219
Şekil 7.76.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (11b)	
bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	220
Şekil 7.76.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (11b)	
bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	220
Şekil 7.76.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (11b)	
bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	220
Şekil 7.77.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c)	
bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	221
Şekil 7.77.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c)	
bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	221
Şekil 7.77.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c)	
bileşiğine ait IR Spektrumu	222

Şekil 7.77.d. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	222
Şekil 7.78.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	223
Şekil 7.78.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	223
Şekil 7.78.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	223
Şekil 7.79.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (11d) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	224
Şekil 7.79.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (11d) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	224
Şekil 7.79.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (11d) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	225
Şekil 7.79.d. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (11d) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	225
Şekil 7.80.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (11d) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	226
Şekil 7.80.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (11d) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	226
Şekil 7.80.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (11d) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	226
Şekil 7.81.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (11e) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	227
Şekil 7.81.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (11e) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	227
Şekil 7.81.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (11e) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	228
Şekil 7.81.d. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (11e) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	228
Şekil 7.82.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (11e) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	229
Şekil 7.82.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (11e) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	229
Şekil 7.82.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (11e) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	229
Şekil 7.83.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (11f) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	230
Şekil 7.83.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (11f) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	230
Şekil 7.83.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (11f) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	231
Şekil 7.83.d. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (11f) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu.....	231

Şekil 7.84.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (11f) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	232
Şekil 7.84.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (11f) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	232
Şekil 7.84.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (11f) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	232
Şekil 7.85.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	233
Şekil 7.85.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	233
Şekil 7.85.c. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g) bileşiğine ait IR Spektrumu	234
Şekil 7.85.d. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	234
Şekil 7.86.a. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	235
Şekil 7.86.b. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları.....	235
Şekil 7.86.c. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	235
Şekil 7.87.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil) üre (11h) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	236
Şekil 7.87.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil) üre (11h) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	236
Şekil 7.87.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil) üre (11h) bileşiğine ait IR Spektrumu	237
Şekil 7.87.d. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil) üre (11h) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	237
Şekil 7.88.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil) üre (11h) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	238
Şekil 7.88.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil) üre (11h) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	238
Şekil 7.88.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil) üre (11h) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları.....	238
Şekil 7.89.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (11i) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	239
Şekil 7.89.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (11i) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	239
Şekil 7.89.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (11i) bileşiğine ait IR Spektrumu	240
Şekil 7.89.d. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (11i) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	240
Şekil 7.90.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (11i) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları.....	241

Şekil 7.90.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (11i) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	241
Şekil 7.90.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (11i) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	241
Şekil 7.91.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (11j) bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	242
Şekil 7.91.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (11j) bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	242
Şekil 7.91.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (11j) bileşiğine ait IR Spektrumu	243
Şekil 7.91.d. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (11j) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) Spektrumu	243
Şekil 7.92.a. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (11j) bileşiğine ait PC3 aktivite test sonuçları	244
Şekil 7.92.b. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (11j) bileşiğine ait MCF7 aktivite test sonuçları	244
Şekil 7.92.c. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (11j) bileşiğine ait HT29 aktivite test sonuçları	244

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge

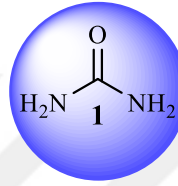
Sayfa

Çizelge 3.1. Sentezlenen Tiyazol Türevleri.....	23
Çizelge 3.2. Sentezlenen Tiyazol-Üre Türevleri.....	24

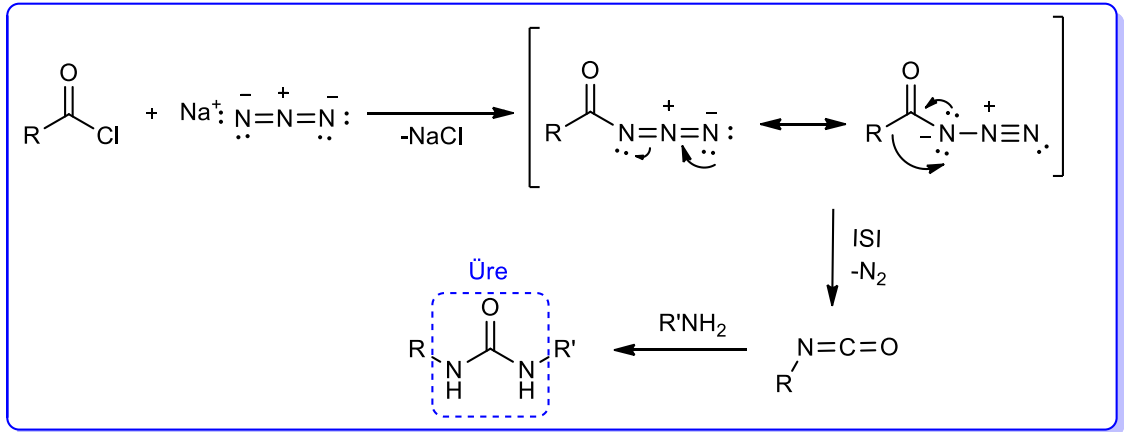


1. GİRİŞ

Üre (1) organik ve fizyolojik önemi bulunan bir bileşiktir. Fizyolojik olarak; memelilerin vücudunda proteinlerin yakılması sonucunda meydana gelen amonyak, karaciğerde CO_2 ile reaksiyona girerek üreyi oluştururken, sentetik olarak ise; ilk defa 1828 yılında Wöhler tarafından laboratuvar ortamında sentezi gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda karbamik asidin amidi olduğundan karbamid adı ile de bilinir.



Üre birimi içeren yapıların sentetik olarak çok yönlü olmaları bu bileşikleri önemli kılmaktadır. Bu bileşiklerin eldesi için literatürde birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi de Curtius (Şekil 1.1.) düzenlenmesidir. Bu düzenlenmede açıl klorür bileşiklerinden ilk olarak azid eldesi gerçekleştirilir. Daha sonra yapıda N_2 gazı çıkışıyla izosiyanat oluşumu gerçekleşir. Son olarak izosiyanatın amin ile reaksiyonundan üre birimi içeren moleküllerin sentezi gerçekleştirilir.

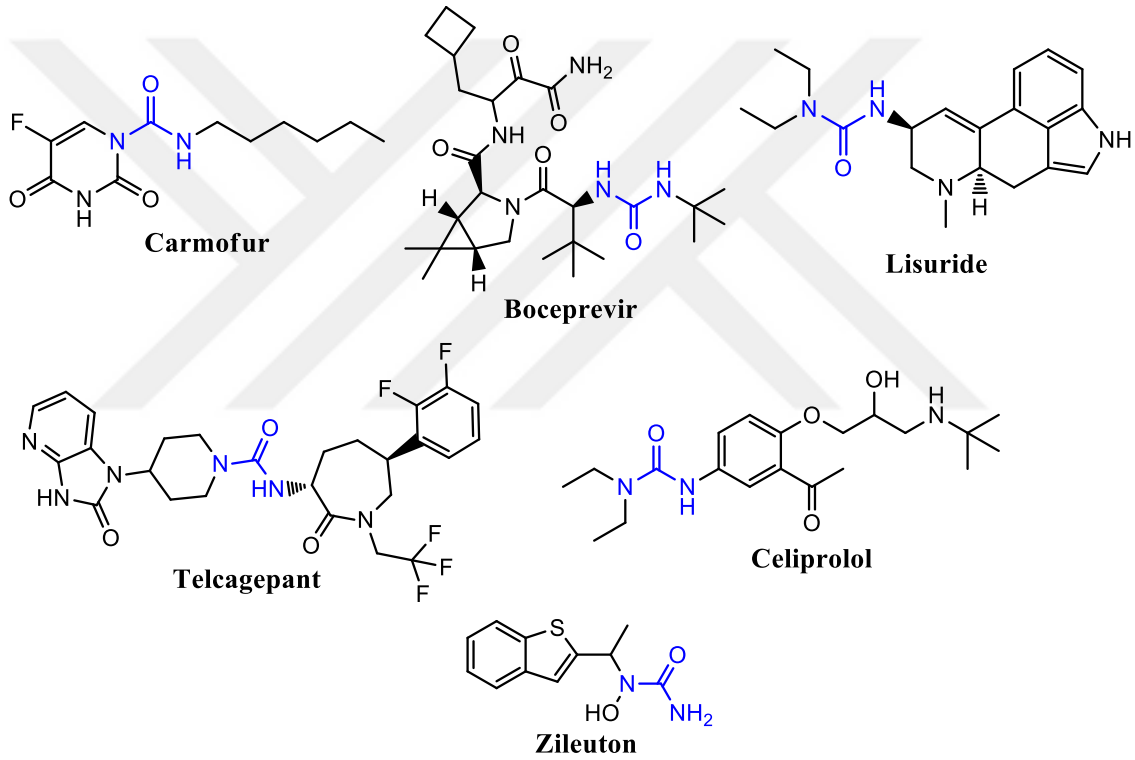


Şekil 1.1. Curtius Düzenlenmesi

Üre türevleri karbonil grubu ve iki azot atomu içermesi sebebiyle çok yönlü bileşiklerdir. Bu nedenle hem akademik hem de endüstriyel açıdan bu bileşikler önemli

hedef bileşikler olma özelliğini taşımaktadırlar. Bu tip hedef bileşiklerin eldesi ve biyolojik aktivitesi üzerine birçok çalışma rapor edilmiştir.

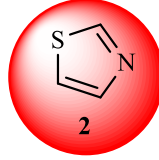
Üre birimi içeren FDA (Food and Drug Administration) onaylı birçok ilaç bulunmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan **Carmofur**, Hepatit C virüsüne karşı kullanılan **Boceprevir**, Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan **Lisuride**, Migrenin önlenmesi için kullanılan **Telcagepant**, doku bozukluğuna karşı kullanılan **Celiprolol** ve alerjiyi hafifletme etkisi bulunan **Zileuton** ilaçları bunların bir kısmıdır (Ghosh ve ark., 2020).



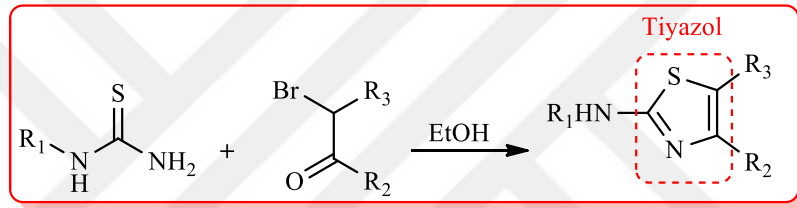
Üre türevleri tarımda gübre (Hamidipour ve ark., 2005), tekstil sektöründe mordan (Önal ve ark., 2004) olarak kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca üre türevlerinin antiviral, antioksidan, antimikrobiyal gibi birçok biyoaktif özelliklere sahip olduğu literatürde rapor edilmiştir (Raju ve ark., 2013; Rajtar ve ark., 2013; Raju ve ark., 2014).

Tiyazol (2) halkası bir azot ve bir kükürt atomu içeren 5 üyeli hetero aromatik halkalı bir bileşiktir. Tiyazol halkası pek çok doğal ürünün ve biyoaktif molekülün yapısında

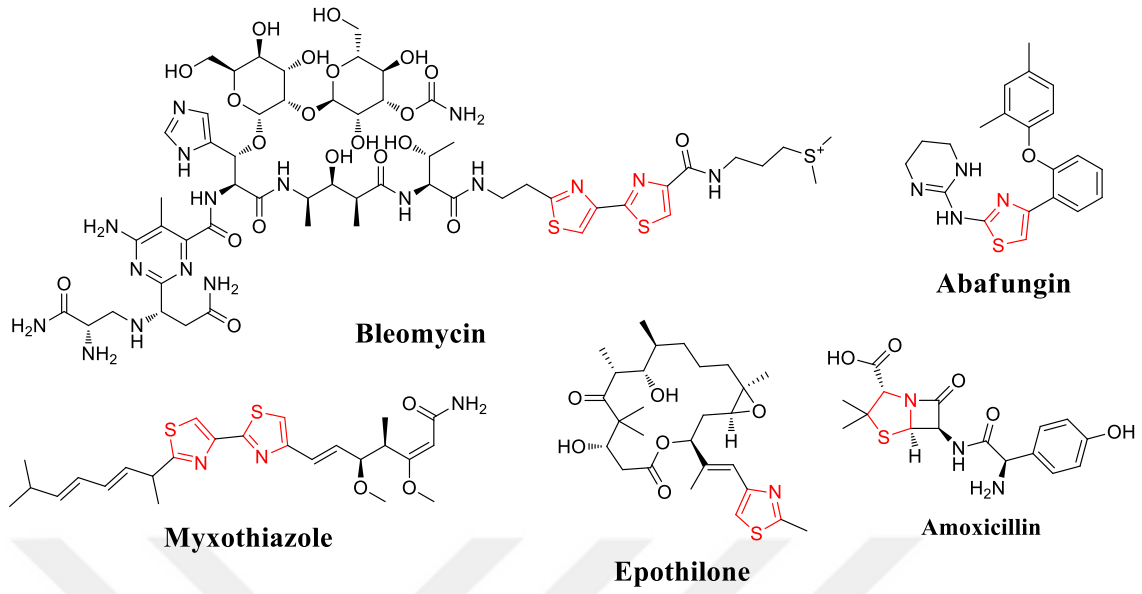
bulunur. Vitamin-B₁, penisilin ve mikrokokin gibi antibiyotiklerin yapısında tiyazol halkası bulunmaktadır.



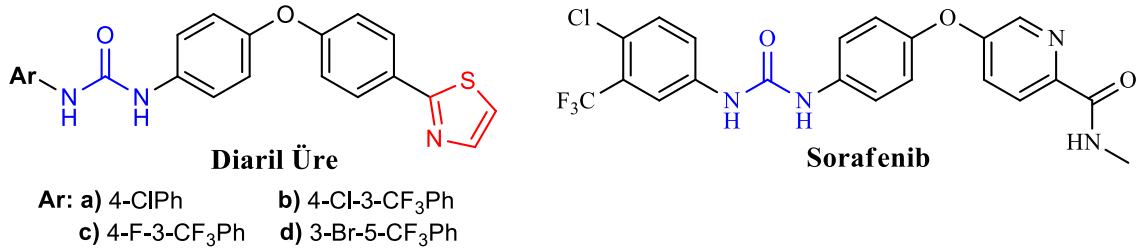
Ayrıca sentetik olarakta sentezlenebilen tiyazoller; ilk kez Hantzsch tarafından tiyoüre ve α -halo karbonil bileşiklerinin reaksiyonundan elde edildiğini bildirmiştir (Kikelj ve ark., 2002).



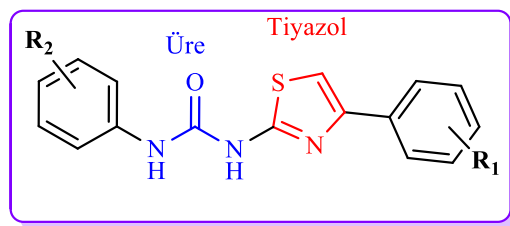
Tiyazol türevleri; antimikrobiyal (Bonilla ve grubu, 2006), antiviral (Stachulski ve grubu, 2011), antikanser (Zheng ve grubu, 2013), antienflamatuvar (Miwatashi ve grubu, 2008) gibi aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. Tiyazol halkası içeren yapıların, gram-pozitif bakteri (MTCC 441) ve gram-negatif bakteriye (MTCC 39) karşı antibakteriyal ve antifungal aktivite gösterdikleri ortaya koyulmuştur (Adki ve ark., 2012). Tiyazol birimi içeren yapılara; Kanser tedavisinde kullanılan **Bleomycin ve Epopthilone**, antifungal özellik gösteren **Abafungin**, antibiyotik olarak kullanılan **Amoxicillin** ve mitokondriyal inhibitör etki gösteren **Myxothiazol** molekülleri örnek verilebilebilir (Althagafi ve ark., 2019).



Sun ve grubu (2010), tiyazol ve üre birimlerini içeren iki seri diaril üre bileşiklerinin sentezini tasarlayıp gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin akciğer kanseri ve meme kanseri hücre hatlarında etkileri araştırılmıştır. Tespit edilen sonuçlara göre bileşiklerden **a-d** türevlerinin, standart olarak günümüzde kanser tedavisinde de kullanılan sorafenibten çok daha iyi antitümör aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

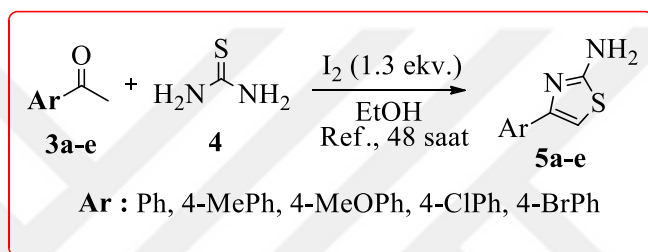


Literatürde bulunan bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda; yapısında hem tiyazol halkasını hem de üre birimini aynı yapıda içeren yeni potansiyel biyoaktif hibrit moleküllerin sentezi ve karakterizasyonu planlanmıştır. Sentez ve karakterizasyon tamamladıktan sonra, hibrit moleküllerin antiproliferatif özellikleri araştırılmıştır. Bu kapsamda sentezlenmesi planlanan yeni hibrit moleküllerin genel şeması Şekil 1.2'de gösterilmiştir.



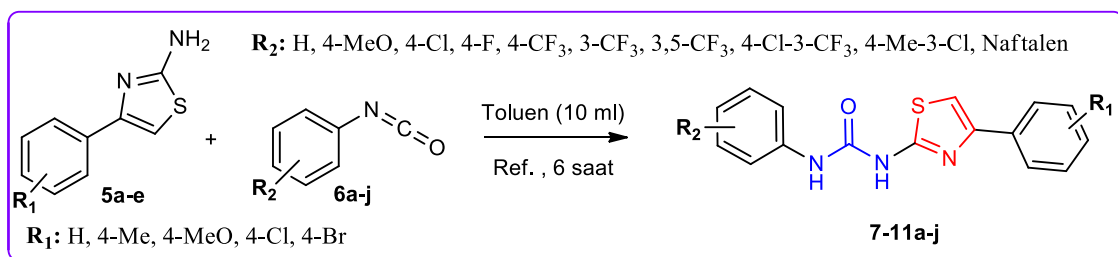
Şekil 1.2. Yeni hibrit moleküllerin genel yapısı

Çalışmanın ilk aşamasında; asetofenon türevleri (**3a-e**), etanol içerisinde I_2 ve tiyöüre eşliğinde reflüks edilerek tiyazol (**5a-e**) türevlerinin sentezi (Şekil 1.3.) gerçekleştirildi.



Şekil 1.3. Tiyazol türevlerinin sentezi

Çalışmanın ikinci aşamasında; elde edilen tiyazol (**5a-e**) türevleri ile izosiyanat türevlerinin (**6a-j**) toluen içersinde reflüks şartlarındaki reaksiyonundan, hedeflenen yeni potansiyel biyoaktif hibrit moleküllerin (**7-11a-j**) sentezi (Şekil 1.4.) gerçekleştirildi. Elde edilen yeni hibrit moleküllerin yapıları NMR, FT-IR, HRMS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Sentezlenen moleküllerin hücre kültürü çalışmaları PC3 (prostat kanseri), MCF7 (meme kanseri) ve HT29 (kolon kanseri) hücre hatları ile gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar değerlendirildi.



Şekil 1.4. Yeni hibrit moleküllerin (**7-11a-j**) sentezi

2. KAYNAK ÖZETLERİ

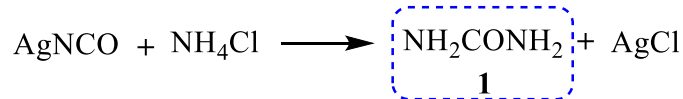
2.1 Üre Hakkında Genel Bilgi ve Sentez Yöntemleri

Laboratuvar ortamında sentezlenen ilk organik bileşik olan üre (1), $\text{H}_2\text{N-CO-NH}_2$ formülüne sahip, 60.06 (g/mol) molekül ağırlıklı, oda koşullarında renksiz ve 132 °C’de eriyen bir bileşiktir. Karbamid adı ile de bilinen ürenin keşfi; 1727 yılında Alman kimyacı Herman Boerhaave tarafından idrardan kristallendirme yoluyla elde edilmiştir (Anonim, 2018). Üre ve türevleri başta tarım olmak üzere; gübre üretiminde (Hamidipour ve ark., 2005) ve tekstil sektöründe mordan (Önal ve ark., 2004) olarak kullanıldığı bilinmektedir. Üre türevlerinin reçine ve patlayıcı olarak kullanıldığı bilinmektedir (Anonim, 2018). Ayrıca üre türevlerinin antiviral, antioksidan, antimikrobiyal gibi birçok biyoaktif özelliklere sahip olduğu literatürde rapor edilmiştir (Raju ve ark., 2013; Rajtar ve ark., 2013; Raju ve ark., 2014).



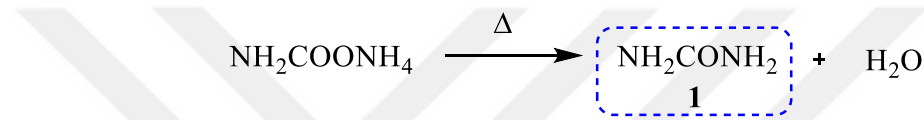
Şekil 2.1. Ürenin genel yapısı

Hem doğal olarak bulunan hem de sentetik olarak elde edilebilen ürenin laboratuvar ortamında sentezi ilk olarak 1828 yılında Friedrich Wöhler tarafından gerçekleştirilmiştir. Wöhler gerçekleştirdiği deneyde (Şekil 2.2), gümüş siyanatın amonyum klorür ile reaksiyonundan üreyi sentezlemiştir (Meessen, 2014).



Şekil 2.2. Wöhler’in Üre Sentezi

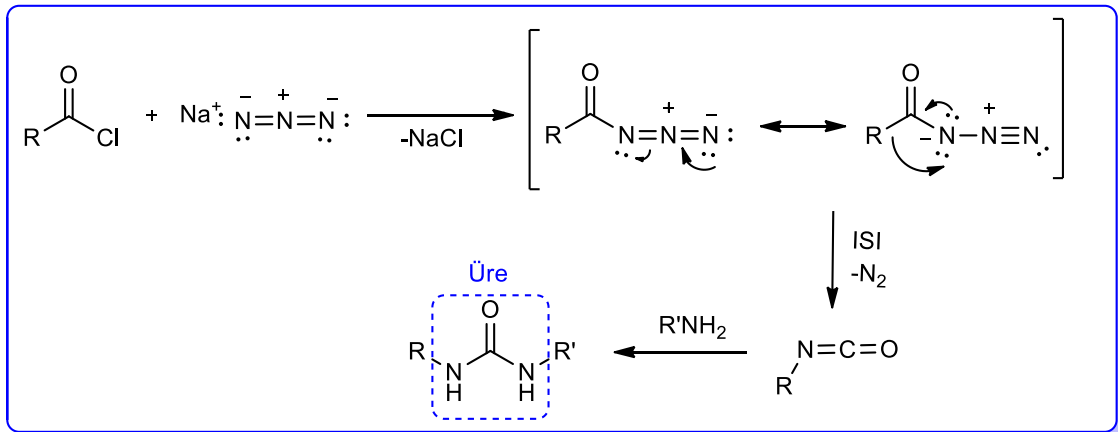
Wöhler'in bu deneyi, canlı organizmalar olmaksızın inorganik bileşiklerden çıkarak organik bir bileşiğin sentezlendiği ilk tepkimedir ve sentetik organik kimyanın başlangıcı olarak kabul edilir. Wöhler'den 40 yıl sonra Rus kimyager Basarov, kapalı tüpte amonyum karbamatın basınçla ısıtılması sonucunda üre sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 2.3). Bu yöntem ise günümüzde büyük ölçekli üre sentezinde sıklıkla kullanılmaktadır. Canlı organizmalarda, azot metabolizması içerisinde amonyak ve karbondioksitin ATP katalizörlüğünde üre (1) oluşurken; endüstriyel olarak ise, amonyak ile karbondioksitin yüksek sıcaklık ve yüksek basınç altındaki reaksiyonu sonucunda sentezlenmektedir (Meessen, 2014).



Şekil 2.3. Basarov'un Üre Sentezi

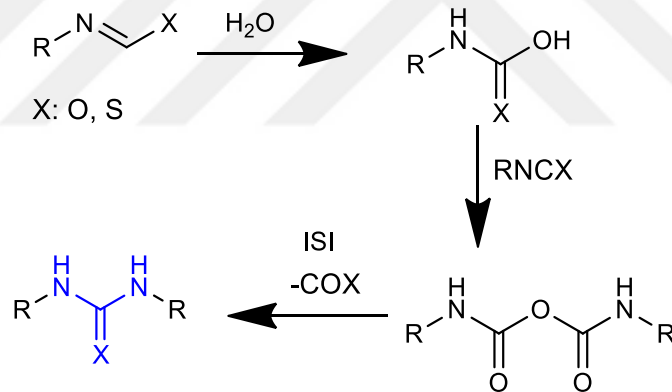
Üre, fizyolojik öneme sahip bir bileşiktir. Memelilerin vücudunda proteinlerin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksitle üreye dönüşür. Kana geçen üre, idrarla dışarıya atılır. Üre ayrıca az miktarda ter, süt ve gözyaşında da bulunur. Yetişkin bir insan günde 25-30 gram üreyi idrarla atar. Fakat vücut yaşlandıkça, böbreklerin üreyi vücuttan atma kabiliyeti de her geçen yıl azalmaktadır (Sönmez, 2012).

Üre birimi içeren yapıların sentetik olarak çok yönlü olmaları bu bileşikleri önemli kılmaktadır. Bu bileşiklerin eldesi için literatürde birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi de Curtius (Şekil 2.4.) düzenlenmesidir. Bu düzenlenmede açıl klorür bileşiklerinden ilk olarak azid eldesi gerçekleştirilir. Daha sonra yapıda N₂ gazı çıkışıyla izosiyanat oluşumu gerçekleşir. Son olarak izosiyanatın amin ile reaksiyonundan üre birimi içeren moleküllerin sentezi gerçekleştirilir.

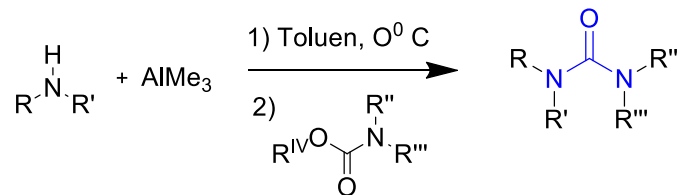


Şekil.2.4. Curtius Düzenlenmesi

Üre sentezi için sıklıkla Curtius düzenlenmesi kullanılmasının yanı sıra literatürde bilinen farklı yöntemlerde bulunmaktadır. Perveen ve grubu geliştirdikleri metotla izosiyanatlar kullanılarak 1,3-disübstitüe üre ve tiyoüre türevlerini sentezlemişlerdir (Perveen, 2005).



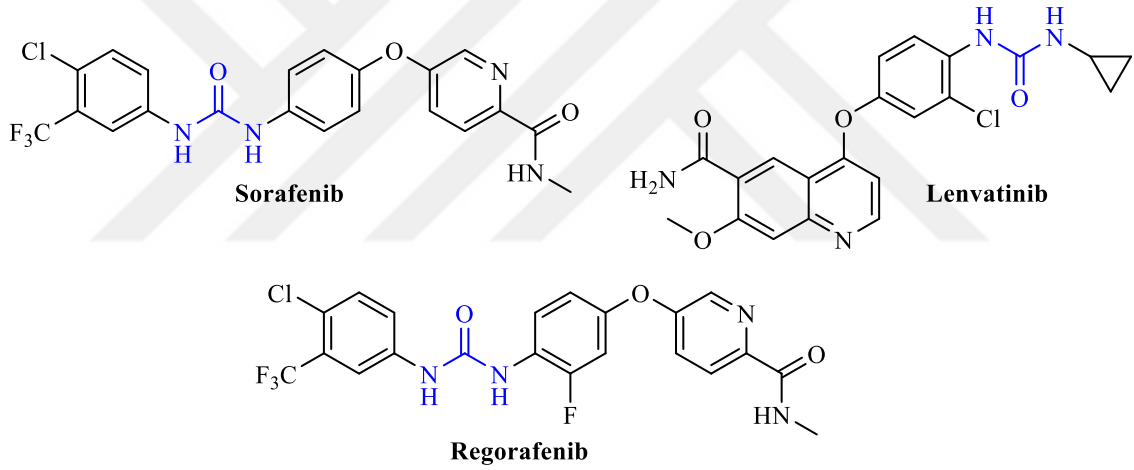
Lee ve grubu 2004 yılında 1° yada 2° aminlerle korunmuş karbamatların trimetilalüminyum katalizörlüğünde 1° veya 2° aminlerle reaksiyonu sonucu bi-, tri- ve tetra- sübstitüe üreleri sentezlemişlerdir (Lee, 2004).



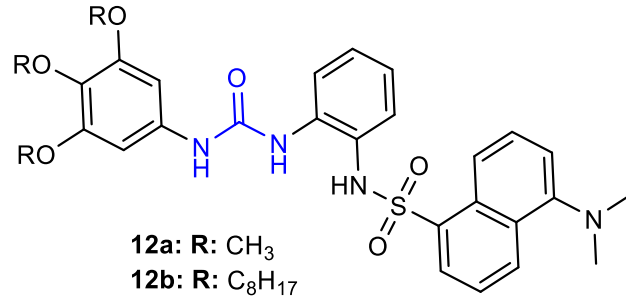
2.2 Üre ve Türevleri ile İlgili Literatür Çalışmaları

Üre türevlerinin; biyolojik aktif bileşikler, farmasötikler, tarım ilaçları, selüloz lifleri için boyalar gibi geniş çaplı uygulama alanları bulunmaktadır. Avalos ve grubu sentezledikleri heterosiklik üre ve tiyoüre türevlerinin HIV proteaz enzimini inhibe etme özelliği olduğunu tespit etmişlerdir (Avalos, 2000).

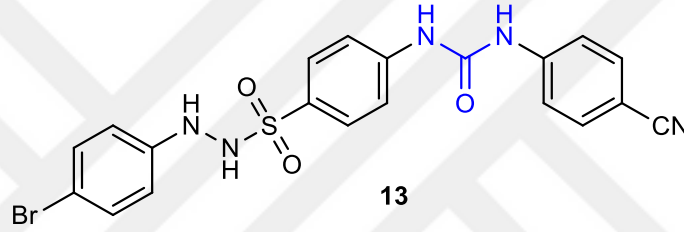
Kanser, günümüzde en önemli sağlık problemlerinden biridir ve dünyada yılda yaklaşık on milyon insanın ölümüne sebep olmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan **Sorafenib**, **Lenvatinib** ve **Regorafenib** gibi ilaç etken maddelerinin yapısında üre birimi bulunmaktadır.



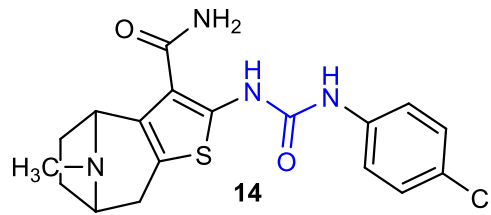
Yin ve grubu (2015) gerçekleştirdikleri çalışmada, üre birimi içeren sülfonamid türevlerini sentezlemişler ve sentezlenen moleküllerden **12a** ve **12b** bileşiklerinin anyon kemosenör özelliklerinin bulunduğunu tespit etmişlerdir.



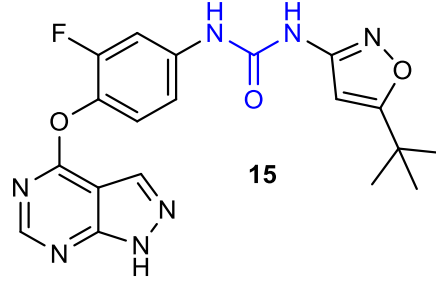
Lin ve grubu (2018), sentezledikleri bir seri üre türevi bileşiğinden **13** türevinin antitümör ilaç olarak kullanılabileceğini belirleyerek literatüre kazandırmışlardır.



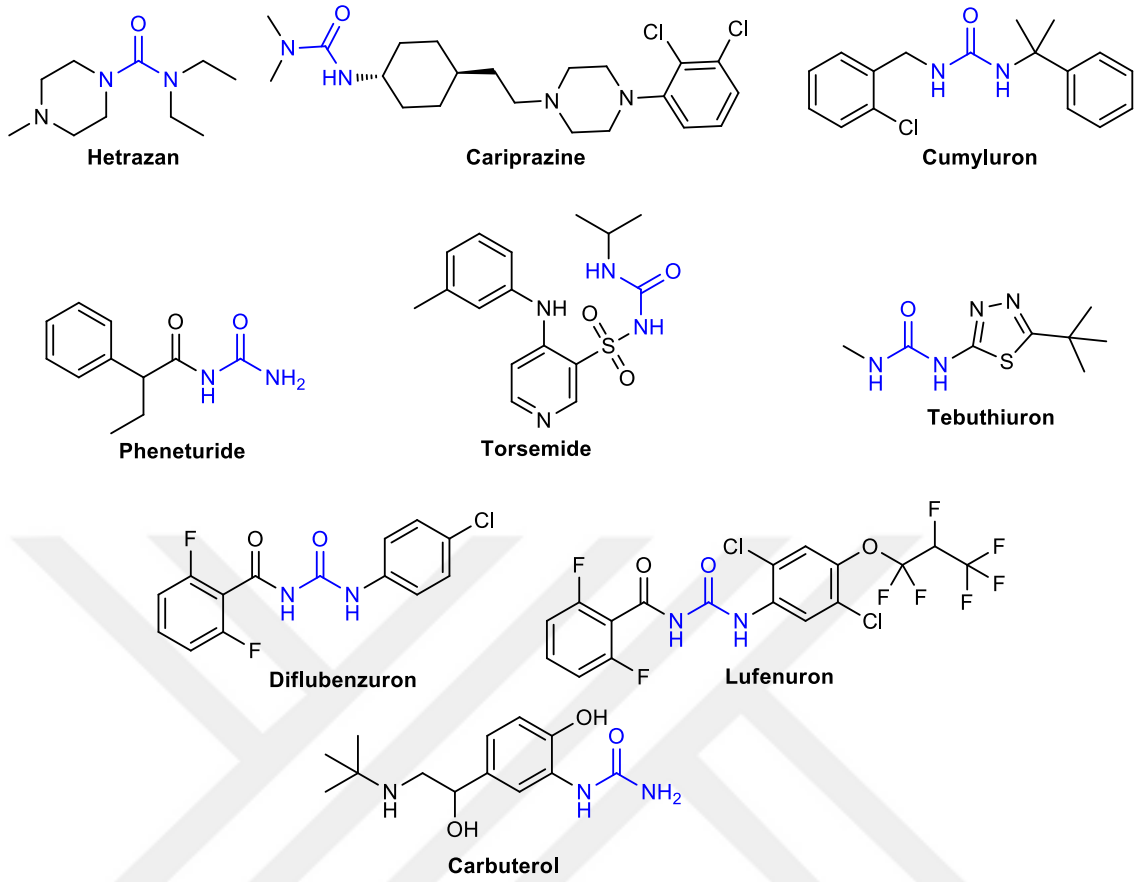
Chowdhury ve grubu (2018) gerçekleştirdikleri çalışmada, üre temelli bileşikler sentezlemişler ve sentezlenen türevlerden **14** bileşiğinin saç dökülmelerine karşı direnç oluşturarak, saç hücrelerinin korunmasına katkı sağlayıp saç dökülmelerini önemli derecede azalttığını tespit etmişlerdir.



Li ve grubu (2016) sedef hastalığına karşı ilaç keşfi çalışmaları yapmışlardır. Bu çalışma kapsamında, sentezlenen pirimidin-üre bileşiklerinden **15** türevinin sedef hastalığının tedavisinde potansiyel bir ilaç adayı olduğunu yapılan çalışmalar sonucunda tespit etmişlerdir.



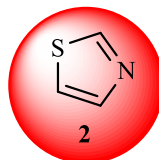
Literatürde üre birimi içeren birçok bileşik bilinmektedir. Bu bileşikler farklı biyoaktif özelliklere sahip olmakla birlikte, ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Örnek olarak; antihelmintik ilaç **Hetrazan**, antipsikotik ilaç **Cariprazine**, farmasötik özelliğe sahip **Cumyluron**, herbisit olarak kullanılan **Tebuthiuron**, hipertansiyon tedavisine yardımcı olarak kullanılan **Torse mide**, antikonvulsant özelliğe sahip **Pheneturide**, böcek ilacı olarak kullanılan **Diflubenzuron** ve **Lufenuron**, selektif β -adrenoseptör etki gösteren **Carbuterol** bileşikleri verilebilir. Bu etken maddelerin açık yapıları Şekil 2.5.'te görülmektedir.



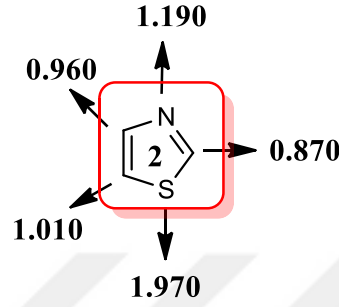
Şekil 2.5. Üre Birimi İçeren İlaç Etken Maddelerinin Açık Yapıları

2.3 Tiyazol Hakkında Genel Bilgi ve Sentez Yöntemleri

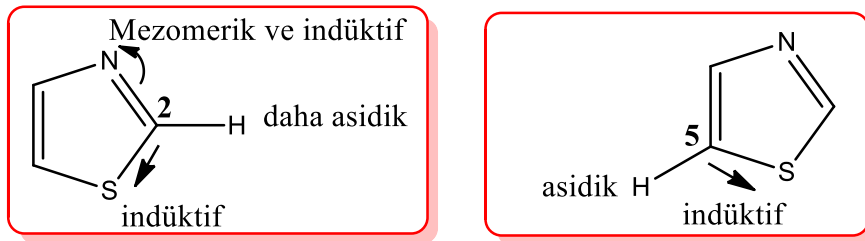
Tiyazol (2) halkası bir azot ve bir kükürt atomu bulunduran 5 üyeli hetero aromatik halkalı bir bileşiktir. Tiyazol halkası pek çok doğal ürünün ve biyoaktif molekülün yapısında bulunur. Vitamin-B₁, penisilin ve mikrokokin gibi antibiyotiklerin yapısında tiyazol halkası bulunmaktadır.



Tiyazol (2) halkasında bir 3pz orbitali ve dört 2pz orbitali vardır. Bu orbitaller halkada delokalizedir. 3 karbon ve 1 azot atomu halkaya 1 elektron sağlarken kükürt atomu halkaya iki elektronla katkı sağlamaktadır. Tiyazol halkası düzlemsel olup kükürt atomu spd hibriti yaparken halkada her bir atom için π elektron yoğunluğu hesaplanmıştır (Gümüş, 2016).

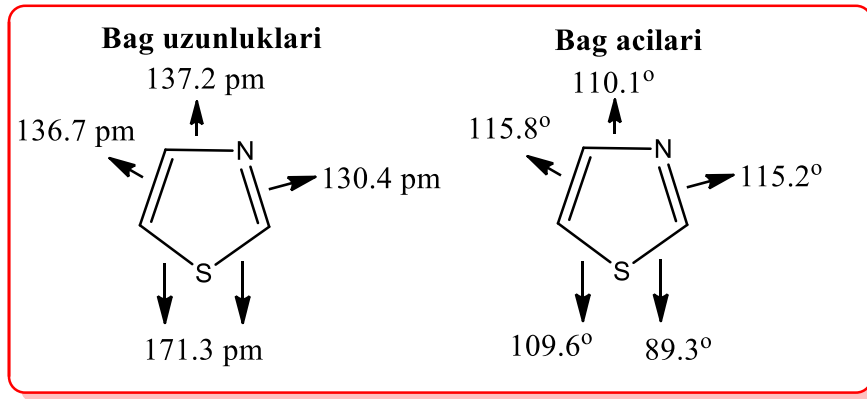


Tiyazol halkası π fazlalığı bulunan bir halkadır, bu π fazlalığı heteroatomlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Azot atomu üzerindeki elektron yoğunluğundan dolayı 2 nolu karbon atomu üzerindeki elektron yoğunluğu azalmıştır. Bu nedenle 2 nolu karbon atomu nükleofilik saldırılara açık hale gelirken, elektrofilik saldırılar 5 nolu karbon atomu üzerinden gerçekleşir. Halkada bulunan üç hidrojen atomunun asitlik sıralaması $H4 < H5 \ll H2$ olarak artmaktadır. $H2$ 'nin asitliği Şekil 2.6.'te gösterildiği gibi heteroatomların hem indüktif hemde mezomerik etkisi altında olduğundan en yüksektir. $H5$ ise sadece indüktif etkiye maruz kaldığından asitliği en düşüktür (Duran, 2006).



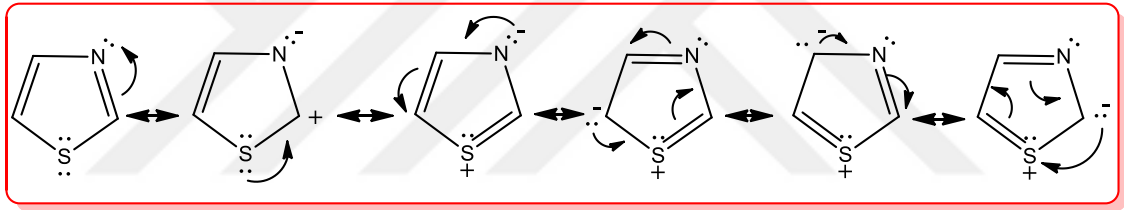
Şekil 2.6. Tiyazol halkasındaki heteroatomların indüktif ve mezomerik etkisi

Tiyazol halkası düzlemsel olup, C-S bağlarının uzunluğu 171.3 pm'dir. C2-N bağı C4-N bağından daha kısa olması sebebiyle π - karakteri daha fazladır. Bağ açıları ve bağ uzunlukları Şekil 2.7.'de gösterilmiştir.



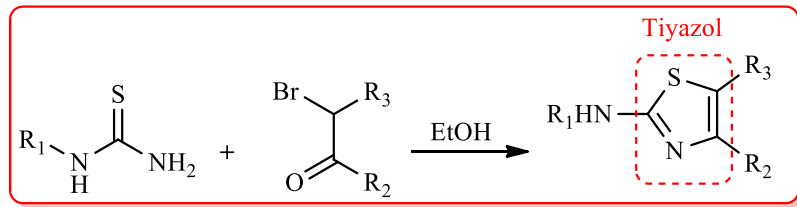
Şekil 2.7. Tiyazol halkası bağ uzunlukları ve bağ açıları

Tiyazol biriminin aktifliğini daha iyi anlamak için rezonans yapılarını (Şekil 2.8.) incelemek gerekir. D- orbitallerine sahip olmasından dolayı ek rezonans yapıları mevcuttur. Bu durum halkanın aktifliğini artırmaktadır (Duran, 2006).

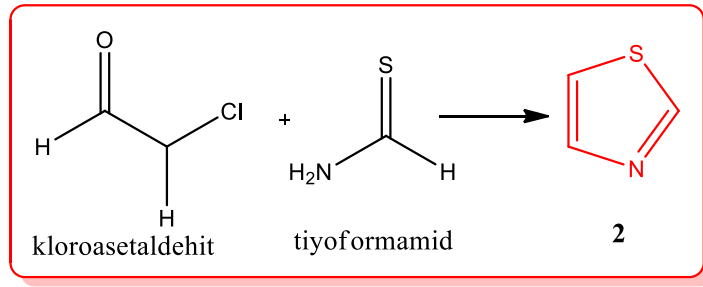


Şekil 2.8. Tiyazol halkası rezonans yapıları

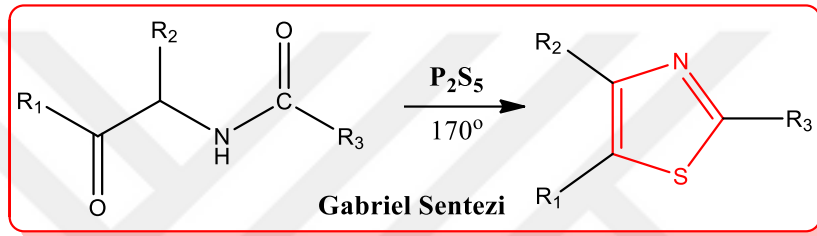
Sentetik olarak sentezlenebilen tiyazoller; ilk kez 1889 yılında Hantzsch tarafından tiyoüre ve α -halo karbonil bileşiklerinin reaksiyonundan elde edildiğini bildirmiştir (Kikelj ve ark., 2002).



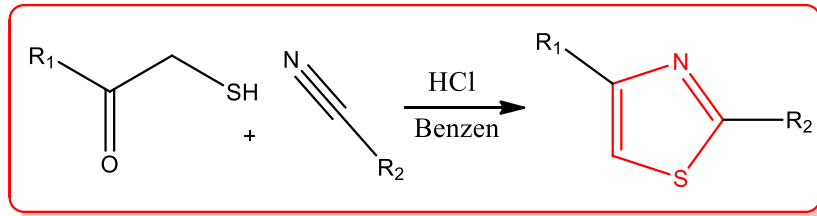
Metzger ve arkadaşları, kloroasetil aldehit ile tiyofomamidin reaksiyonundan tiyazol (2) halkasını sentezlemeyi başarmışlardır (Metzger, 1979).



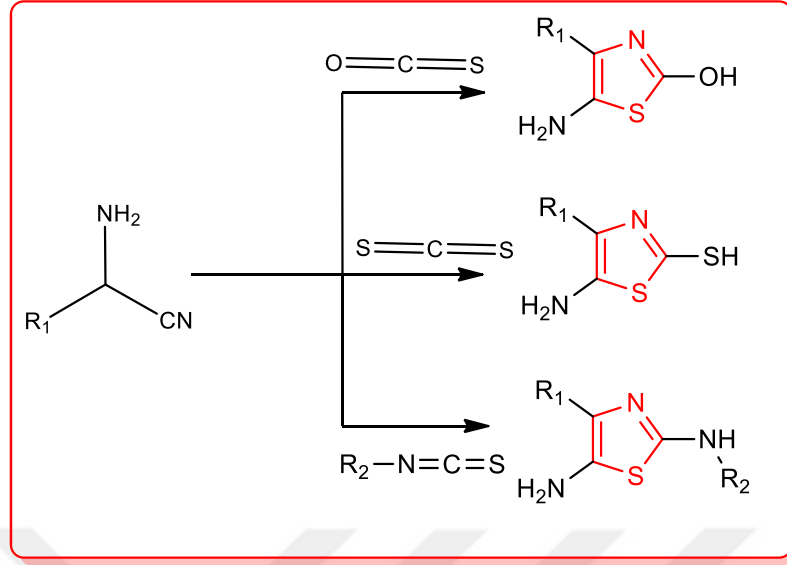
α -Açilamino ketonların, yüksek sıcaklıkta ekivalent miktarda P_2S_5 ile reaksiyonundan (Gabriel Sentezi) tiyazol halkası oluşmaktadır (Duran, 2006).



α -Merkapto keton yada asitlerin, nitriller ile reaksiyonundan tiyazol halkası elde edilmektedir (Söyleyici, 2006).

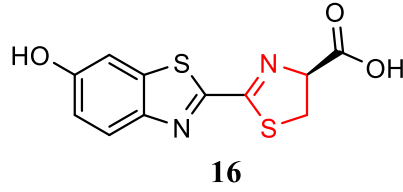


Son olarak α -Aminonitrillerin; izosiyanat, karbon oksisülfür yada ditiyoasit bileşikleri ile reaksiyonundan 5-amino tiyazoller sentezlenmektedir (Söyleyici, 2006).

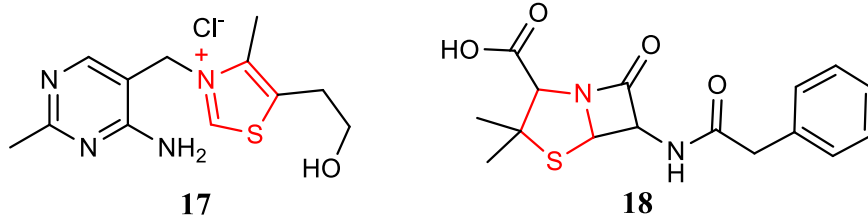


2.4 Tiyazol ve Türevleri ile İlgili Literatür Çalışmaları

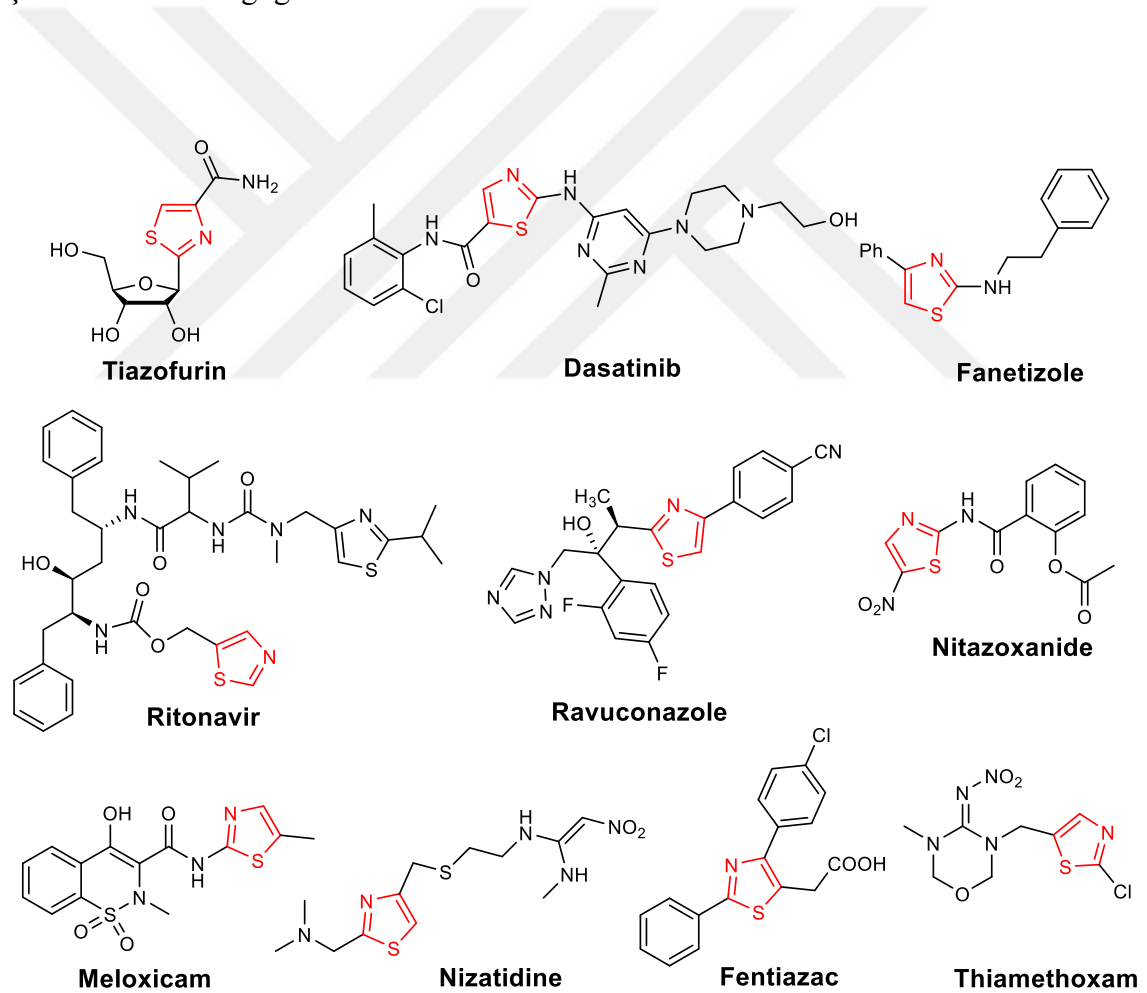
Hetero-halkalar arasında tiyazol, 1,3-konumunda azot ve sülfür atomlarını içeren beş üyeli bir halka olup doğal ürünlerin yapısında da yaygın olarak bulunan önemli bir aromatik halkalı sistemdir. 1,3-Tiyazol çekirdeği, çok sayıda biyolojik aktif bileşiğin yapısında bulunan çok önemli bir hetero-halka olup çok yaygın bir şekilde çalışılan sistemlerden birisidir (Sidiqi ve ark., 2009). Doğada bulunan tiyazol türevlerine, ateş böceğine sarı ışığını sağlayan lusiferin (**16**) örnek olarak verilebilir.



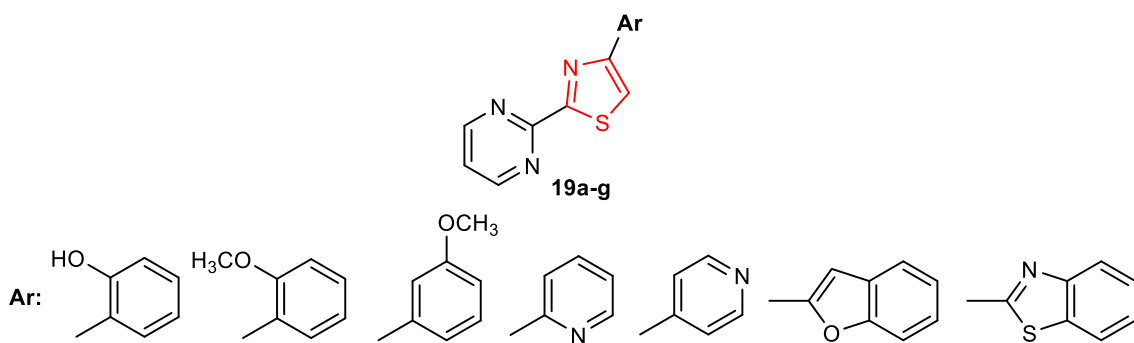
Doğal bir bileşik olan Vitamin-B₁ (**17**) ve ilaç etken maddesi olarak kullanılan penisilin (**18**) gibi antibiyotiklerin yapısında tiyazol halkası bulunmaktadır.



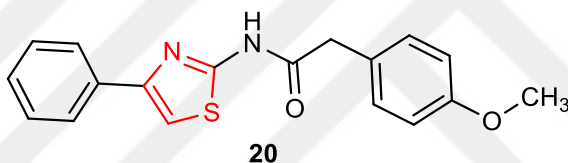
Çok sayıda ilacın yapısında bulunan tiyazol halkası biyolojik aktivitede hayati bir role sahiptir. Yapısında tiyazol halkası içeren bazı ürünlere **Tiazofurin** ve **dasatinib** (antineoplastik ajanlar) (Milne, 2000; Das ve ark., 2006), **ritonavir** (anti-HIV ilaç) (De Souza ve ark., 2003), **ravukonazol** (antifungal ajan) (Pasqualotto ve ark., 2010), **nitazoksanit** (antiparazitik ajan) (Fox ve ark., 2005), **fanetizol**, **meloksikam** ve **fentiazak** (anti-inflamatuar ajanlar) (Rehman ve ark., 2005), **nizatidin** (antiülser ajan) (Knadler ve ark., 1986) ve **tiametoksam** (insektisit) (Nauen ve ark., 2003) örnek olarak verilebilir. Bu nedenle, literatürde, tiyazol çekirdek yapısının ilaç tasarımında ve yeni terapötik ajanların geliştirilmesindeki uygulamaları üzerine çalışmaların yoğun bir şekilde devam ettiği görülmektedir.



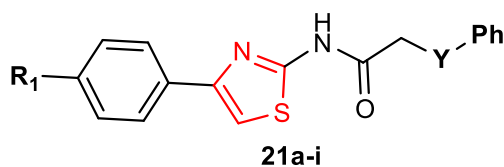
Şahin ve grubu (2018), pirimidin-tiyazol birimlerini içeren bir seri bileşiğin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen bileşiklere yapılan biyolojik aktivite çalışmalarının sonucunda **19a-g** türevlerinin meme kanserine karşı aktif olduklarını tespit etmişlerdir.



Liu ve grubu (2016), yeni bir seri asetamid tiyazol bileşiklerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklere yapılan biyolojik ve farmakolojik çalışmalar sonucunda **20** türevinin, alzheimer hastalığının tedavisinde öncü molekül olabileceği tespit edilmiştir.

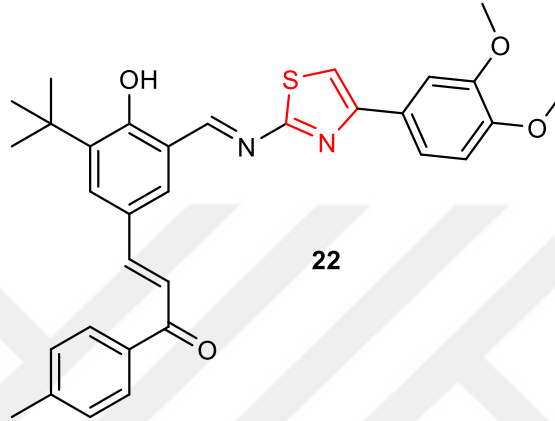


Asetamid tiyazol türevlerinin sentezlendiği başka bir çalışmada Dornelles ve grubu (2016), yeni biyolojik aktif bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen türevlerden **21a-i** bileşikler radikal söndürücü özellik göstermiş ve bu bileşiklerin antioksidan özelliğe sahip oldukları belirlenmiştir.

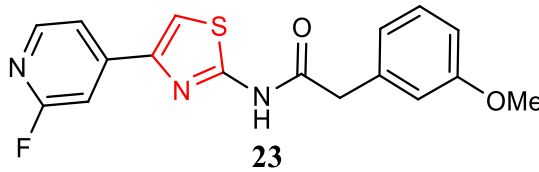


R ₁	Me	Me	OMe	H	H	H	H	H	OMe
Ph	Ph	Ph	Ph	Fur	4-MePh	Pr	Ph	4-OMePh	Ph
Y	Se	S	S	S	Se	S	Se	S	Se

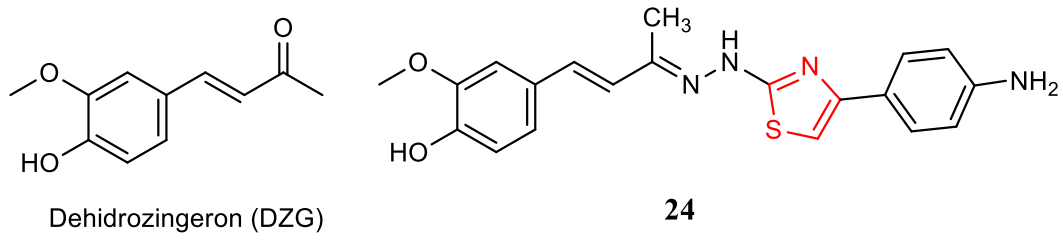
Sashidhara ve grubu (2015), kalkon ve tiyazol iskeletlerine sahip yeni hibrit bileşikler sentezleyerek, bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri üzerine çalışmalar yapmışlardır. Yapılan aktivite çalışmalarının sonuçlarına göre **22** bileşiğinin yeni sınıf antibiyotik geliştirmek için kullanılabileceğini tespit etmişlerdir.



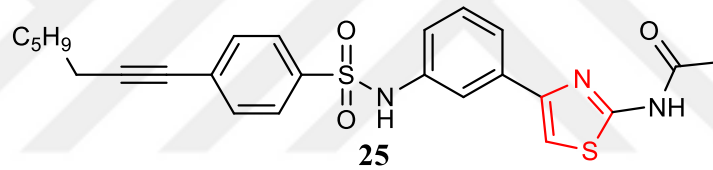
Green ve grubu (2015) piridin temelli tiyazol halkalı bileşiklerin sentezini gerçekleştirdikleri çalışmada, yapılan araştırmalar sonucunda **23** bileşiğinin önemli derecede inhibisyon gücüne ve seçiciliğe sahip olmakla birlikte, *in vivo* için uygun farmakokinetik özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir.



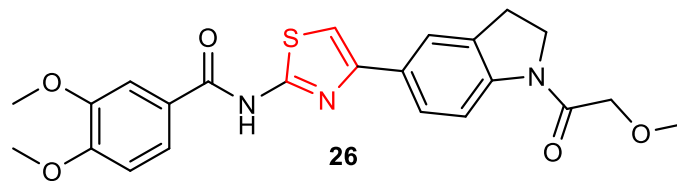
Karpoormath ve grubu (2016), dehidrozingeron (DZG) molekülünden esinlenerek hidrazin tiyazol hibrit bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* hücre hattına karşı test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, sentezlenen seriden **24** türevinin iyi derecede aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmanın tamamından elde edilen sonuçlara göre, farklı birimlerin bir araya gelmesiyle sentezlenen yeni hibrit moleküllerin biyolojik aktiviteye katkılarının pozitif olduğunu ortaya koymuşlardır.



Millet ve grubu (2016) kanser tedavisi için ilaç etken madde tasarımı üzerine gerçekleştirdikleri çalışmada; asetamid tiyazol birimlerini içeren hibrit moleküllerin sentezini yapmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin yapı aktivite ilişkisi üzerine biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, 25 türevinin hem *in vitro* hemde *in vivo* ortamda etkili olduğu belirlenmiş, kanser hücresinin büyümesini azaltarak farmakokinetik özellik gösterdiği tespit edilmiştir.

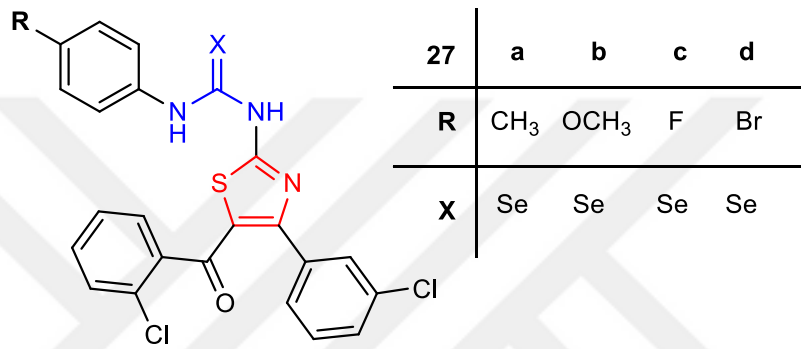


Dockendorff ve grubu (2015); amid, indolin, tiyazol birimlerini içeren hibrit moleküllerin sentezini gerçekleştirmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 26 türevinin yapılan incelemeler sonucunda sitotoksite göstermediği, SR-BI (scavenger receptor classB, type I) de seçici olarak hareket ettiği, tersine çevrilebilir inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca ilgili türevin *in vitro* ve *in vivo* için değerli bir molekül olabileceğini rapor etmişlerdir.

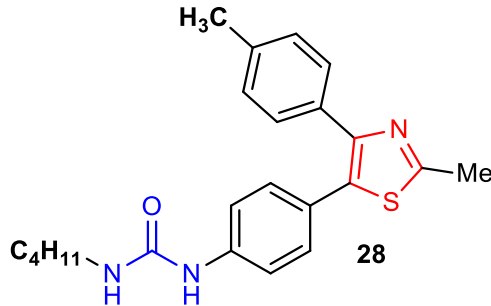


2.5 Tiyazol ve Üre Birimlerini İçeren Türevler ile İlgili Literatür Çalışmaları

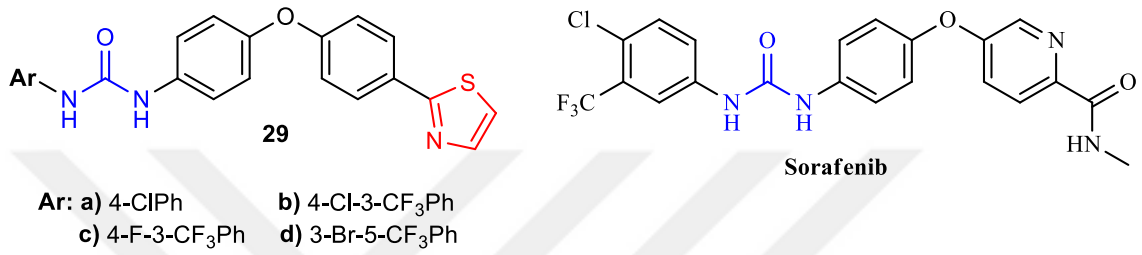
Srinivasulu ve grubu (2015), tiyazol üre birimlerini içeren yeni bir seri bileşiğin sentezini oda sıcaklığında katalitik miktarda sodyum hidroksit varlığında gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidant aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre **27a-d** türevlerinin antioksidant aktivitelerinin standarttan (askorbik asit ve vitamin E) daha iyi olduğu belirlenmiştir.



Pal ve grubu (2017), visinal diaril tiyazol üre türevlerinin sentezini başarı ile gerçekleştirmiş, elde edilen bileşiklerin SOAT (Sterol O-asetiltransferaz) enzimi inhibisyon özellikleri araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre **28** molekülü IC₅₀ değeri ile en güçlü bileşik olarak belirlenmiş ve *in vivo* ortamda trigliserid dönüşümünü azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan toksikolojik çalışmalar sonucunda da bileşiğin 2000 mg/kg'lık dozda herhangi bir toksisite ve mortalite belirtisine sahip olmadığı belirlenmiştir.



Sun ve grubu (2010), tiyazol ve üre birimlerini içeren iki seri diaril üre bileşiklerinin sentezini tasarlayıp gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin akciğer kanseri ve meme kanseri hücre hatlarında etkileri araştırılmıştır. Tespit edilen sonuçlara göre bileşiklerden **29a-d** türevlerinin standart olarak, günümüzde kanser tedavisinde de kullanılan sorafenibten çok daha iyi antitümör aktivite gösterdiği belirlenmiştir.



3. MATERİYAL ve YÖNTEM

Doktora tez projesi kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü Kataliz ve Organik Sentez Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1 Kullanılan Materyaller

3.1.1 Araç ve malzemeler

Manyetik karıştırıcı, döner buharlaştırıcı, termometre, cam malzemeler

3.1.2 Kimyasallar

Reaktifler

Keton türevleri, Tiyoüre, İyot, İzosiyanatlar, NaOH

Çözücü ve Kurutucular

Çözücü olarak etanol, metanol, kloroform, diklormetan, eter, hekzan kullanıldı.

Kurutucu olarak sodyum sülfat kullanıldı.

Kolon Dolgu Maddeleri

Silika Jel 60 (0,063-0,200 mm) (Merck).

Saflaştırma

Elde edilen tüm ürünler uygun çözücü karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ve kristallendirme yöntemleri ile saflaştırıldı.

3.1.3 Cihazlar

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre.

¹³C-NMR Bruker 100 MHz Spektrometre.

IR Jasco 430 FT/IR Spektrometre.

Erime Noktası Elektrotermal 9100 Erime Noktası Tayin Cihazı.

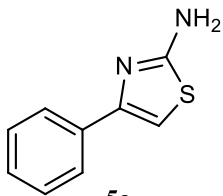
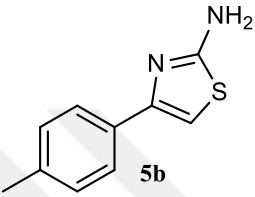
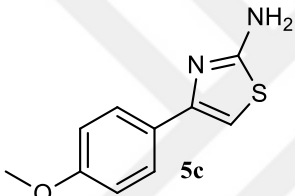
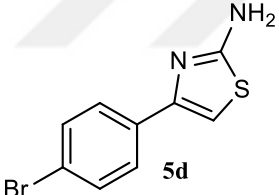
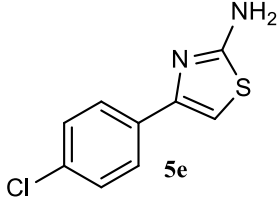
Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi (HRMS)

3.2 Deneysel Kısım

3.2.1 4-Feniltiyazol-2-amin (5a-e) Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem

Başlangıç maddesi olan tiyazol türevleri literatürde bilinmekle birlikte, grubumuzun bu türevlerin sentezi üzerine (Ceylan ve grubu, 2017/ 2016) çalışmaları bulunmaktadır. Sentezlenen bütün tiyazol (5a-e) türevleri Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Sentezlenen Tiyazol Türevleri

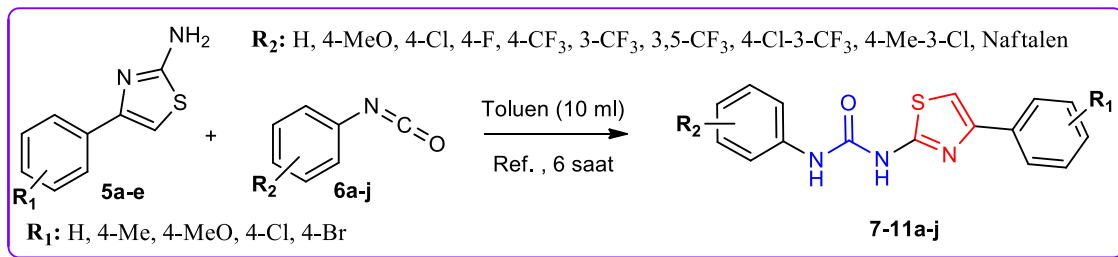
Tiyazol Türevleri	Verim (%)	E.N. (°C)
 5a	65	147-149
 5b	70	136-138
 5c	60	200-202
 5d	55	165-167
 5e	65	182-184

Ceylan ve grubu (2017/2016)

3.2.2 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem

50 ml'lik yuvarlak dipli balona tiyazol (5a-e) türevi (1.0 mmol) alındı ve toluende (5.0 ml) çözüldü. Oluşan karışımın üzerine izosiyanat (6a-j) türevinin (1.2 ekv.) toluendeki (5.0 ml) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat refluks edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapılarak süre sonunda reaksiyon bitirildi. Karışım oda sıcaklığında soğumaya

birakıldı. Oluşan çökelek süzöldü ve kurutuldu. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7-11a-j) türevleri saf olarak elde edildi.

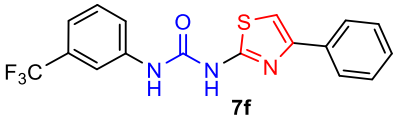
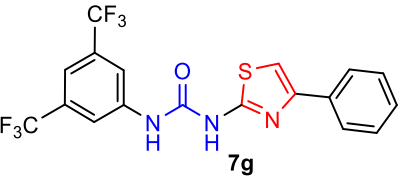
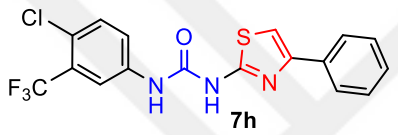
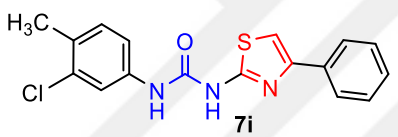
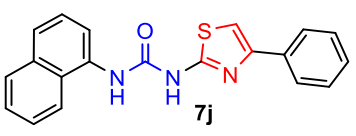


Şekil 3.1. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7-11a-j) Türevlerinin Sentezi

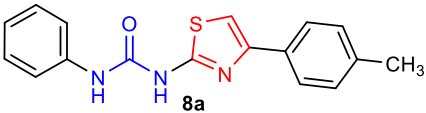
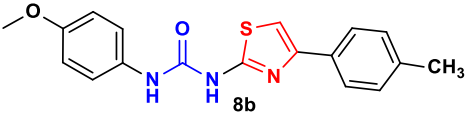
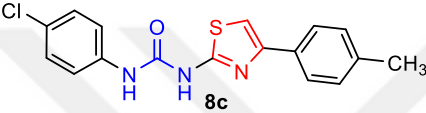
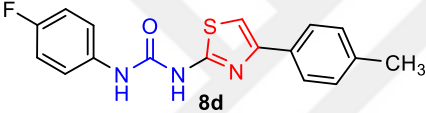
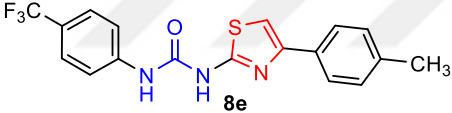
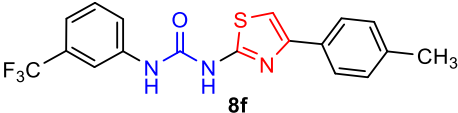
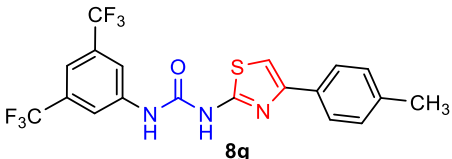
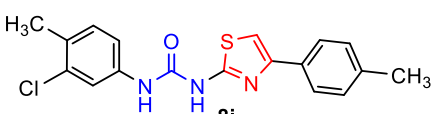
Çizelge 3.2. Sentezlenen Tiyazol-Üre Türevleri

Tiyazol-Üre Türevleri	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	E. N. (°C) ^{lit}
 7a	75	220-223	218-219 ¹
 7b	80	226-228	-
 7c	85	249-251	246-247 ¹
 7d	86	229-232	231-232 ¹
 7e	95	261-264	-

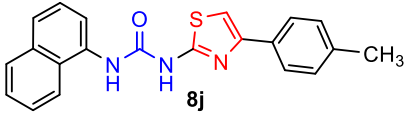
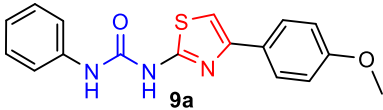
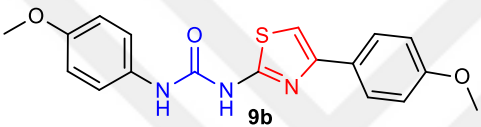
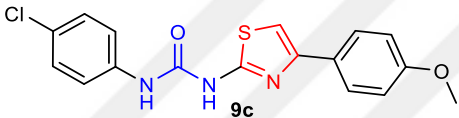
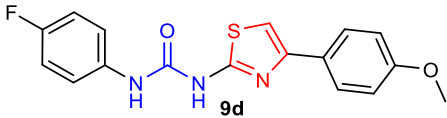
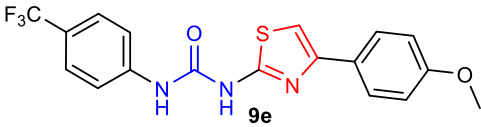
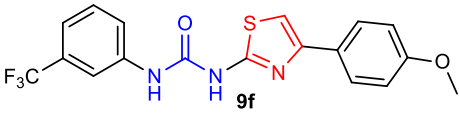
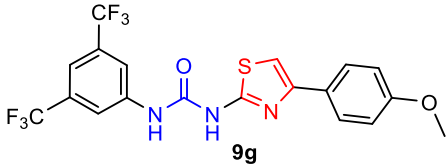
Çizelge 3.2. (Devamı) Sentezlenen Tiyazol-Üre Türevleri

Tiyazol-Üre Türevleri	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	E. N. (°C) ^{lit}
 7f	85	206-208	-
 7g	75	233-236	-
 7h	95	210-212	-
 7i	90	240-242	-
 7j	90	234-237	-

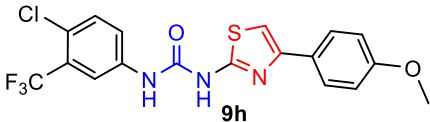
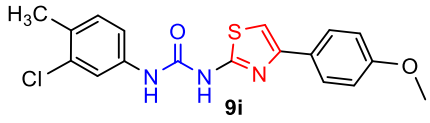
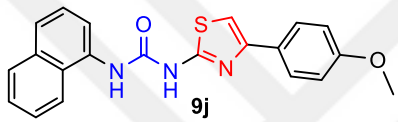
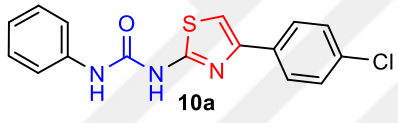
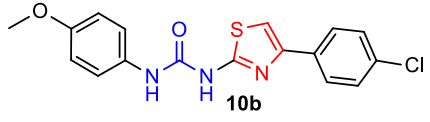
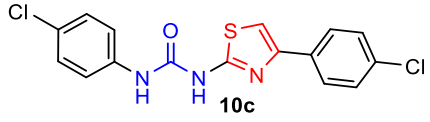
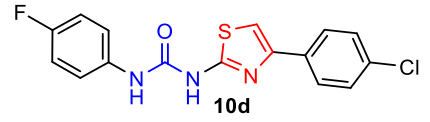
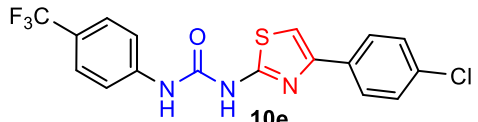
Çizelge 3.2. (Devamı) Sentezlenen Tiyazol-Üre Türevleri

Tiyazol-Üre Türevleri	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	E. N. (°C) ^{lit}
 8a	60	230-232	259-260 ¹
 8b	65	232-235	-
 8c	65	279-281	276-277 ¹
 8d	90	258-261	273-274 ¹
 8e	90	268-271	-
 8f	85	225-228	-
 8g	90	275-278	-
 8h	75	259-261	-
 8i	70	280-282	-

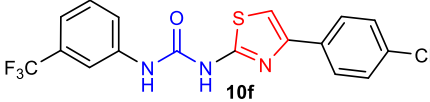
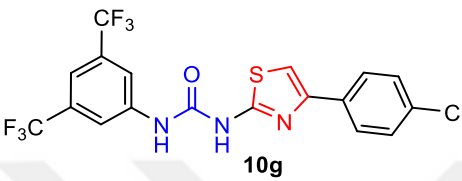
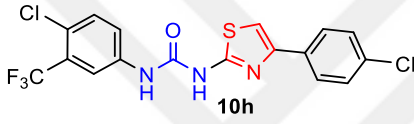
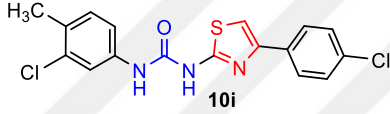
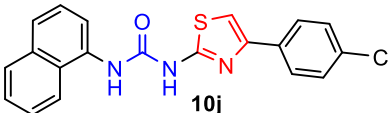
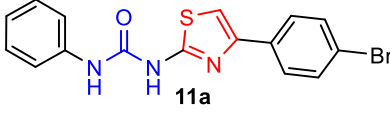
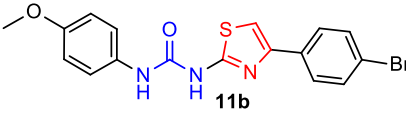
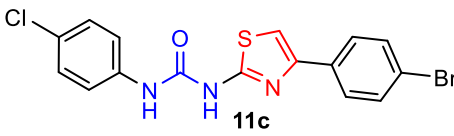
Çizelge 3.2. (Devamı) Sentezlenen Tiyazol-Üre Türevleri

Tiyazol-Üre Türevleri	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	E. N. (°C) ^{lit}
 8j	85	247-250	-
 9a	65	241-243	-
 9b	95	201-204	-
 9c	70	236-238	-
 9d	70	242-244	-
 9e	70	248-251	-
 9f	70	282-285	-
 9g	65	240-243	-

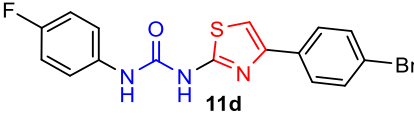
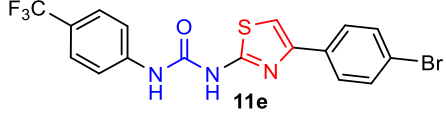
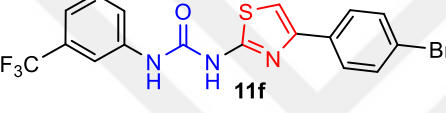
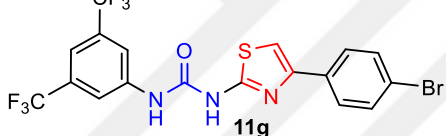
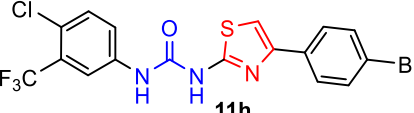
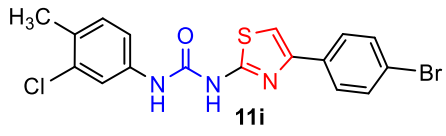
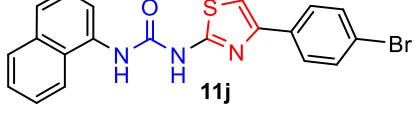
Çizelge 3.2. (Devamı) Sentezlenen Tiyazol-Üre Türevleri

Tiyazol-Üre Türevleri	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	E. N. (°C) ^{lit}
 9h	95	231-234	-
 9i	70	230-233	-
 9j	86	240-243	-
 10a	85	211-214	250-252 ¹
 10b	70	242-245	-
 10c	65	244-247	252-254 ¹
 10d	75	307-310	266-267 ¹
 10e	90	290-293	-

Çizelge 3.2. (Devamı) Sentezlenen Tiyazol-Üre Türevleri

Tiyazol-Üre Türevleri	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	E. N. (°C) ^{lit}
 10f	65	216-218	-
 10g	85	240-243	-
 10h	65	238-241	-
 10i	70	256-258	-
 10j	60	235-238	-
 11a	80	319-322	210 ²
 11b	87	247-250	-
 11c	88	259-261	-

Çizelge 3.2. (Devamı) Sentezlenen Tiyazol-Üre Türevleri

Tiyazol-Üre Türevleri	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	E. N. (°C) ^{lit}
 11d	90	280-283	-
 11e	90	312-315	-
 11f	80	297-300	-
 11g	85	315-318	-
 11h	75	320-322	-
 11i	85	261-263	-
 11j	93	234-236	-

1- Abdelaziz ve grubu, 2014

2- Kreutzberger ve grubu, 1988

3.3 Hücre Kültürü Çalışmaları

3.3.1 Hücre kültürü

Bu çalışmada, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Hayvan Hücre ve Doku Kültürü Laboratuvarı stoklarında bulunan, PC3 (prostat kanseri), MCF7 (meme kanseri) ve HT29 (kolon kanseri) hücre hatları kullanıldı. MCF7 hücreleri, DMEM HG (Dulbecco's modified Eagle's medium, 4,5 g/L glikoz, Gibco, İngiltere) besi ortamı, %10 (v/v) inaktif fetal sığır serumu (FBS, Biochrom, Almanya) ve %1 (v/v) L-glutamin (Biochrom, Almanya) içeren besi ortamı içerisinde 37 °C' de, %5 CO₂ içeren %95 nemli inkübatörde kùltive edilerek çoğaltıldı. PC3 ve HT29 hücreleri ise benzer besi ortamı kompozisyonu ve kùltivasyon koşullarında RPMI 1640 (Biochrom, Almanya) içerisinde çoğaltılmıştır.

3.3.2 Donmuş hücrelerin çözödürölmesi

Sıvı azot (-196 °C) içerisinde saklanan kryotüpler çıkartılır çıkartılmaz, vakit kaybetmeden 37 °C'deki su banyosu içerisinde çözödüröldü. İçeriğı çözöünen kryotüp biyogüvenlik kabinine (ESCO, Singapur) alındıktan sonra üzerine hazırlanan besi ortamı damla damla eklenmiş ve tüp içeriğı dikkatlice toplanarak santrifüj tüpüne aktarıldı. Hücreler 800 rpm (devir/dakika)'de 4 °C'de 5 dk. santrifüjlendi (Nüve, Türkiye). Santrifügasyon sonrasında oluşın üst faz (süpernatant) atılarak, pellet üzerine taze besi ortamı eklenerek homojenize edildi. Homojenize edilen hücreler 37 °C'de, %5 CO₂ içeren %95 nemli ortamda inkübe edildi. Hücrelerin morfolojileri ters-faz mikroskop (Olympus, Japonya) ile incelenmiş ve hücrelerin besi ortamı iki günde bir değıştirilmiştir. %70-80 konfluensiye ulaşın hücreler ise pasajlanarak çoğaltıldı.

3.3.3 Hücrelerin pasajlanması ve dondurulması

Hücrelerin üzerinde bulunan kullanılmış besi ortamı uzaklaştırıldıktan sonra 37 °C'de ısıtılmış olan, steril Ca⁺² ve Mg⁺² içermeyen fosfat tamponu (PBS, 14190250, ThermoFisher Scientific) ile hücrelerin yüzeyi yıkandı. Daha sonra hücrelerin üzerine

37 °C' de ısıtılmış tripsin-EDTA (2,5 g/L tripsin, 0,5 mM EDTA, Sigma) çözeltisi eklenerek 37 °C' de 5 dk bekletilerek hücrelerin yüzeyden ve birbirlerinden ayrılması sağlandı. Ayrılan hücrelerin üzerine serum içeren besi ortamı ilave edilerek süspansiyon homojenize edilmiş ve tüpler, 800 rpm (devir/dakika)'de 4 °C'de 5 dk. santrifüjlendi. Santrifügasyon sonrasında üst faz (süpernatant) atıldıktan sonra, pellet üzerine taze besi ortamı eklenmiş ve hücreler homojenize edildi. Hücre süspansiyonundan, hücrelerin pasaj oranına göre seyreltilerek, yeni hücre kültür kaplarına aktarıldı ve hücreler 37 °C'de, %5 CO₂ içeren %95 nemli ortamda inkübe edildi. Çalışmanın devamlılığının sağlanması için hücreler stoklandı. Bunun için tripsinize edildikten sonra santrifüj edilen hücre pelleti üzerine hazırlanan dondurma ortamı (%90 (v/v) FBS, %10 (v/v) dimetilsülfoksit, DMSO) eklendi ve hücreler kriyotüplere paylaştırıldı. Kriyotüpler önce -86 °C bir gece bekletildikten sonra daha uzun süre saklanması için -196 °C'ye (sıvı azot) kaldırıldı.

3.3.4 Hücre çoğalma testleri

Bölüm 3.3.1. de belirtilen laboratuvar stoklarından çözündürülerek kültive edilen hücre hatları 5×10⁴ hücre/mL konsantrasyonda olacak şekilde üç tekrarlı (n=3) olarak 96 gözlü kültür kaplarına ekildi. Hücreler %5 CO₂ içeren 37 °C'deki nemli inkübatörde 24 saat boyunca inkübe edildi. 24 Saatlik inkübasyonun ardından hücreler üzerine organik bileşikler sekiz farklı konsantrasyonda (200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625 mM) eklendi. Hücreler ilgili bileşikler ile birlikte 48 saat inkübe edildi. Bu sürelerin sonunda MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromid, sarı tetrazolyum tuzu, M5655, Sigma, USA) ile canlılık testi uygulandı. MTT'nin mitokondriyal suksinat dehidrogenaz enzimi ile indirgenerek MTT-formazan kristallerine dönüşmesi temeline dayanan MTT testi, aslen mitokondriyal aktiviteyi ölçmesine rağmen dolaylı yoldan hücre canlılığının belirlenmesinde sıkça kullanılan bir yöntemdir. MTT testi için, pleytteki kullanılmış besi ortamı çekilmiş ve hücrelerin üzerine %10 MTT (M5655 Sigma, USA) (5 mg/mL konsantrasyonda, PBS içerisinde hazırlanmış) içeren besi ortamı eklendi. Hücreler karanlıkta 37 °C'de %5 CO₂'li inkübatörde 3 saat süre ile inkübe edildi. 3 saat inkübasyonun sonunda MTT içeren ortam çekilmiş ve hücrelerin üzerine DMSO (41646, Sigma, USA) eklenerek oluşan formazan kristallerinin

özünmesi sağlandı. Formazan kristalleri çözündükten sonra pleyt, ELISA okuyusucunda (Tecan, İsviçre) 570 nm dalga boyunda okutularak absorbands değerleri kaydedildi. Her bir örneğin absorbands değeri, o deney setine ait hücre kontrolün absorbands değerine oranlanıp % canlılık oranları belirlenmiş ve grafiklendirilmiştir. Ek olarak elde edilen absorbands değerleri ile IC50 değerleri GraphPad Prism 6 yazılımı ile hesaplandı.

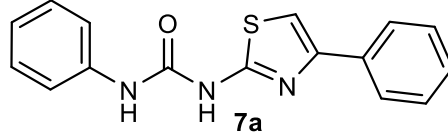


4. BULGULAR ve TARTIŞMA

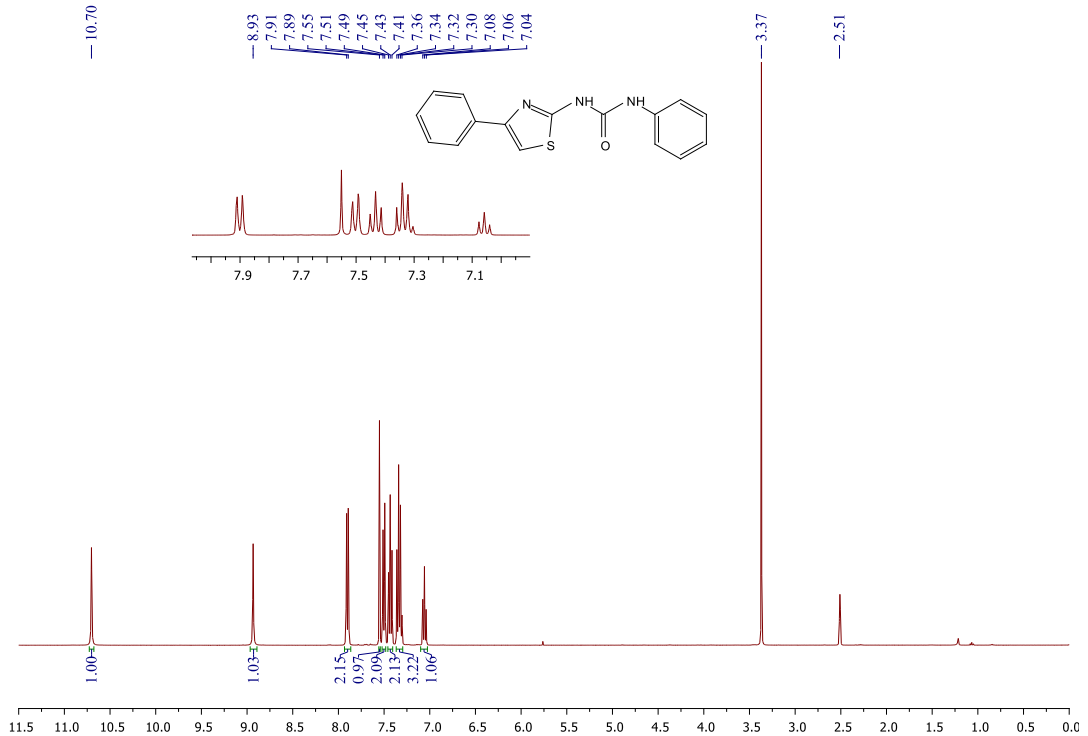
4.1 Tiyazol-Üre Türevleri (7-11a-j)

4.1.1 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a)

Verim: % 75, Erime Noktası: 220-223 °C

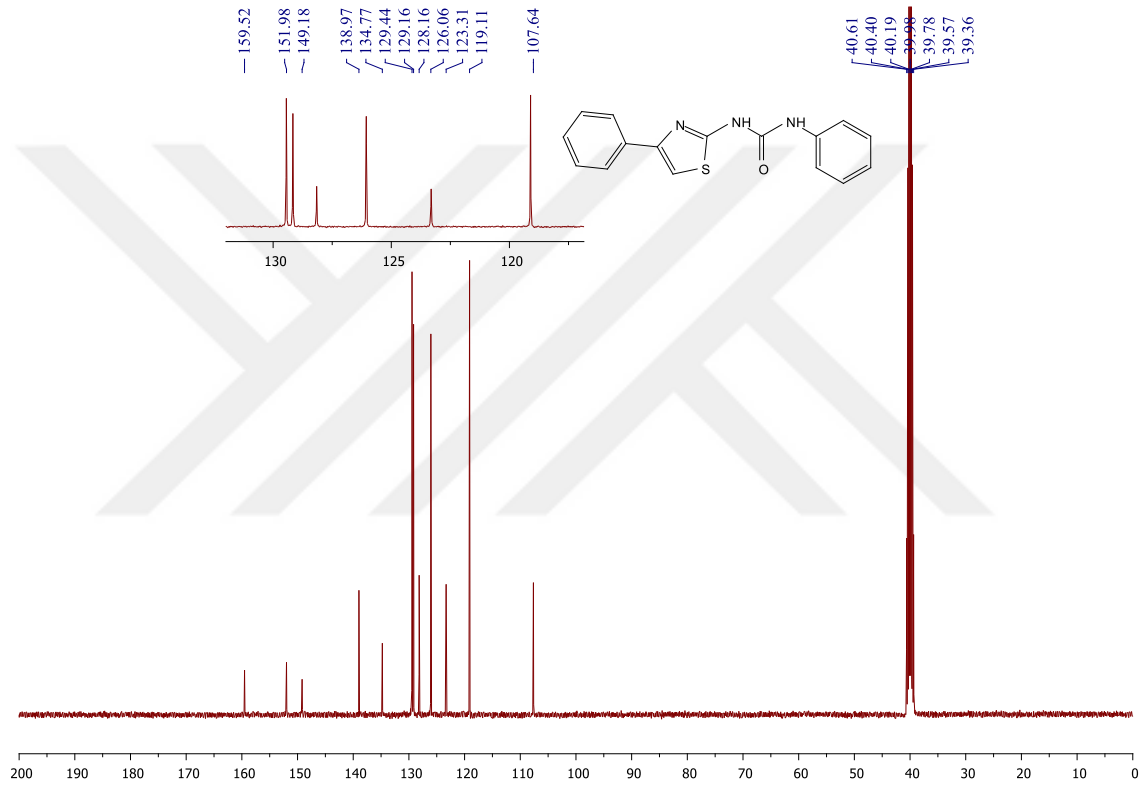


1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.1’de görülmektedir. Yapıda üre biriminde bulunan -NH protonları $\delta = 10.70$ ve $\delta = 8.93$ ppm’de geniş singlet olarak sinyal vermektedir. Yapıda bulunan aromatik protonlardan, tiyazol halkasına komşu fenil halkasındaki orto protonları $\delta = 7.90$ ppm’de dublet ($J = 8.4$ Hz), meta protonları $\delta = 7.43$ ppm’de triplet ($J = 7.6$ Hz) ve para protonu $\delta = 7.36$ -7.30 ppm’de multitiplet olarak rezonans olmaktadır. Üre grubuna komşu aromatik fenil halkasındaki orto protonlar $\delta = 7.50$ ppm’de dubletin dubleti ($J = 8.4$ Hz, 1.0 Hz), meta protonları $\delta = 7.36$ -7.30 ppm’de multitiplet ve para protonu $\delta = 7.06$ ppm’de triplet ($J = 7.4$ Hz) olarak sinyal vermektedir. Yapıdaki aromatik tiyazol halkası protonu $\delta = 7.55$ ppm’de singlet olarak rezonans olmaktadır.



Şekil 4.1. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 4.2’de görülmektedir. NMR spektrumunda; tiyazol halkasında bulunan karbon azot arasındaki çift bağ $\delta = 159.5$ ppm’de rezonans olurken, karbonil grubu karbonu $\delta = 151.9$ ppm’de rezonans olmaktadır. Yapıda bulunan diğer tüm aromatik karbonlar sırasıyla $\delta = 149.1$; 138.9; 134.7; 129.4 (2C); 129.1 (2C); 128.1; 126.0 (2C); 123.3; 119.1 (2C); 107.6 ppm’de sinyal vermektedir.

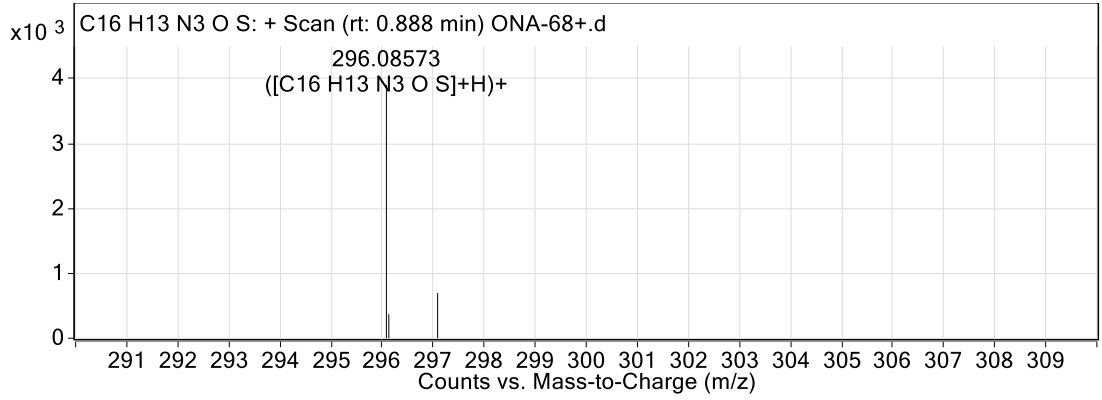


Şekil 4.2. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta = 10.70$ (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz; 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.0 Hz ; 2H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz; 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.06 (t, $J = 7.4$ Hz; 1H).

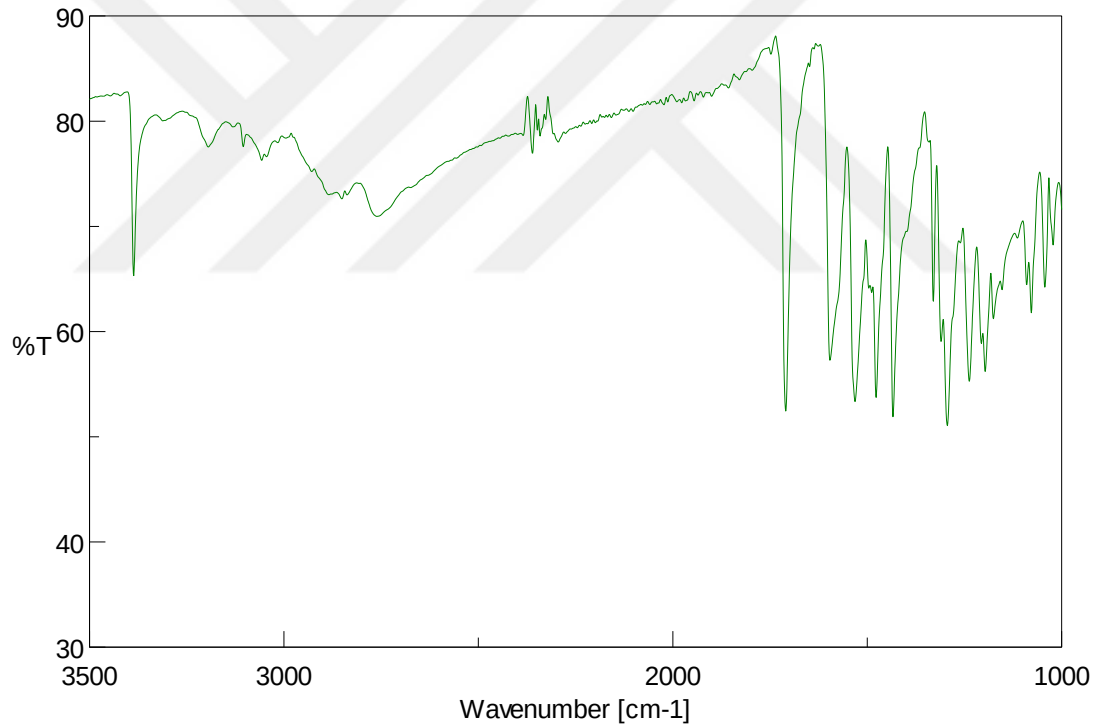
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta = 159.5$; 151.9; 149.1; 138.9; 134.7; 129.4 (2C); 129.1 (2C); 128.1; 126.0 (2C); 123.3; 119.1 (2C); 107.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ için hesaplanan 295.07793; Bulunan 295.07858.



Şekil 4.3. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) spektrumu

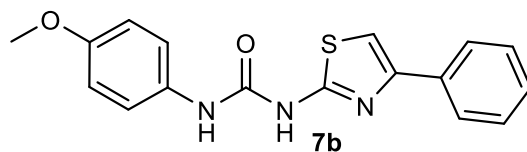
IR (cm⁻¹): 3386, 3194, 3104, 3057, 2851, 2761, 1709, 1595, 1531, 1477, 1433, 1329, 1310, 1294, 1237, 1196, 1175, 1089, 1078, 1043, 1022.



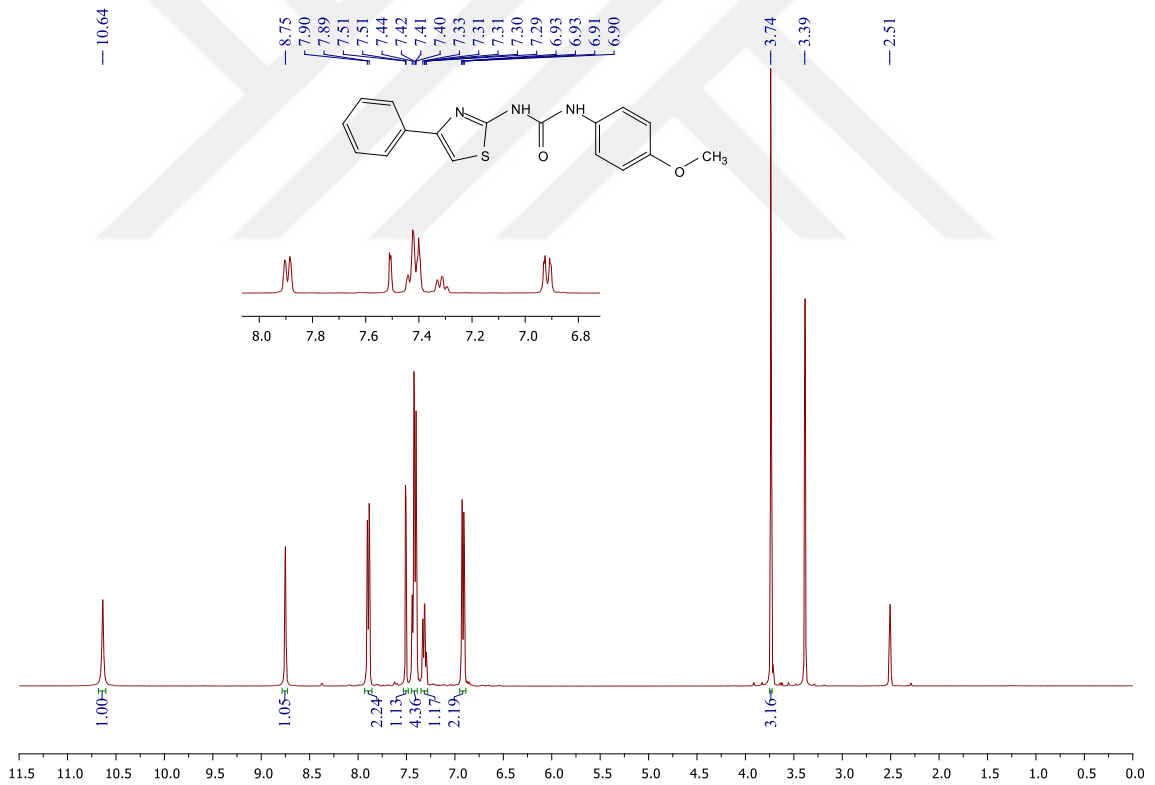
Şekil 4.4. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait IR spektrumu

4.1.2 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b)

Verim: % 80, Erime Noktası: 226-228 °C



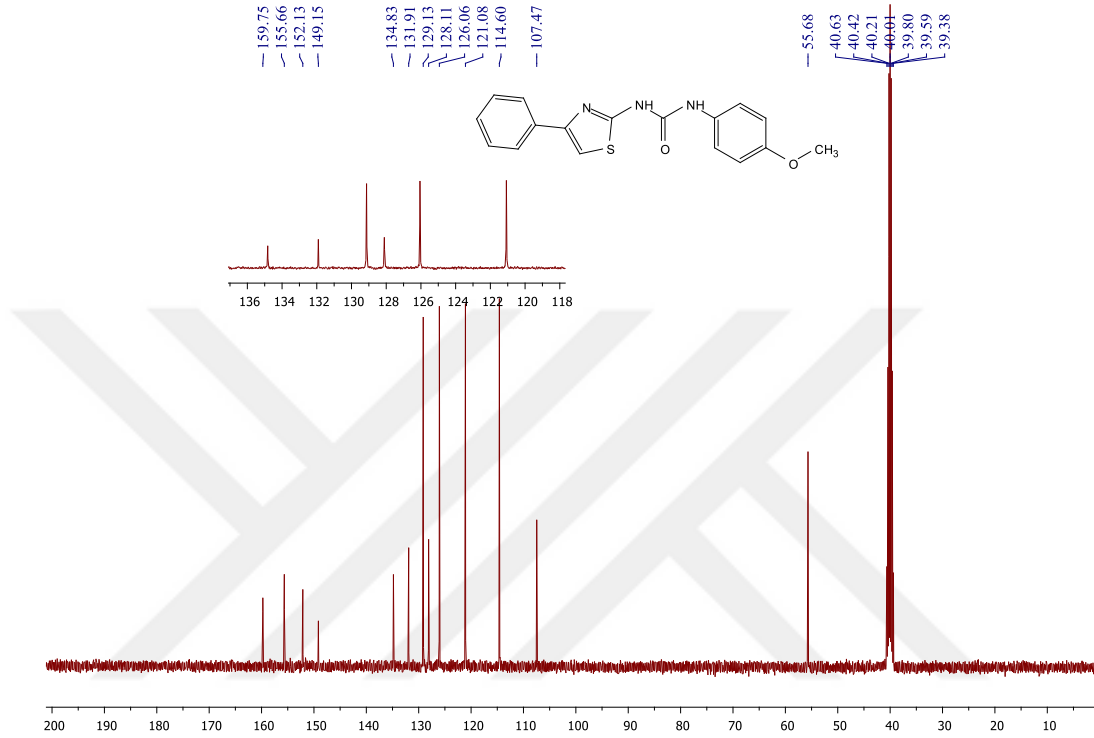
1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.5'te görülmektedir. Yapıda üre biriminde bulunan -NH protonları $\delta = 10.64$ ve $\delta = 8.75$ ppm'de geniş singlet olarak sinyal vermektedir. Üre birimine komşu fenil halkasında bulunan aromatik protonlar AA'BB' sistemi vermektedir. Sistemin AA' kısmı $\delta = 7.89$ ppm'de dublet ($J = 8.8$ Hz), BB' kısmı ise $\delta = 6.92$ ppm'de dubletin dubleti ($J = 8.8; 2.0$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. Halkaya bağlı metoksi grubu $\delta = 3.74$ ppm'de singlet olarak sinyal verirken, tiyazol halkasında bulunan aromatik proton $\delta = 7.51$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Tiyazol halkasına komşu aromatik fenil halkasında orto ve meta konumundaki protonlar $\delta = 7.44$ - 7.40 ppm'de multipelet olarak rezonans olurken, para konumundaki proton $\delta = 7.31$ ppm'de triplet ($J = 7.4$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.



Şekil 4.5. 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7b**) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 4.6'da görülmektedir. NMR spektrumunda; tiyazol halkasında bulunan karbon azot arasındaki çift bağ $\delta = 159.7$ ppm'de rezonans olurken, karbonil grubu karbonu $\delta =$

152.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Yapıda bulunan diğer tüm aromatik ve alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 155.6$; 149.1; 134.8; 131.9; 129.1 (2C); 128.1; 126.0 (2C); 121.0 (2C); 114.6 (2C); 107.4; 55.6.

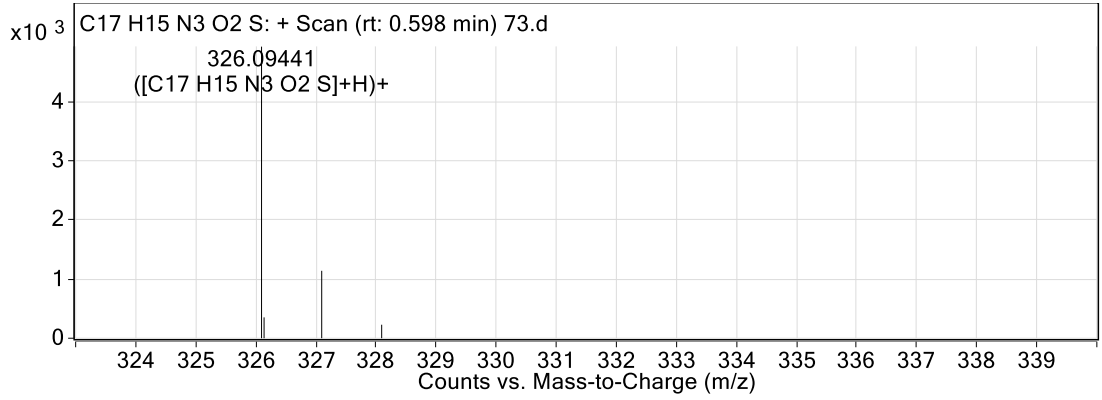


Şekil 4.6. 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7b**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta = 10.64$ (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz; 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 4H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz; 1H), 6.92 (dd, $J = 8.8$; 2.0 Hz ; 2H), 3.74 (s, 3H).

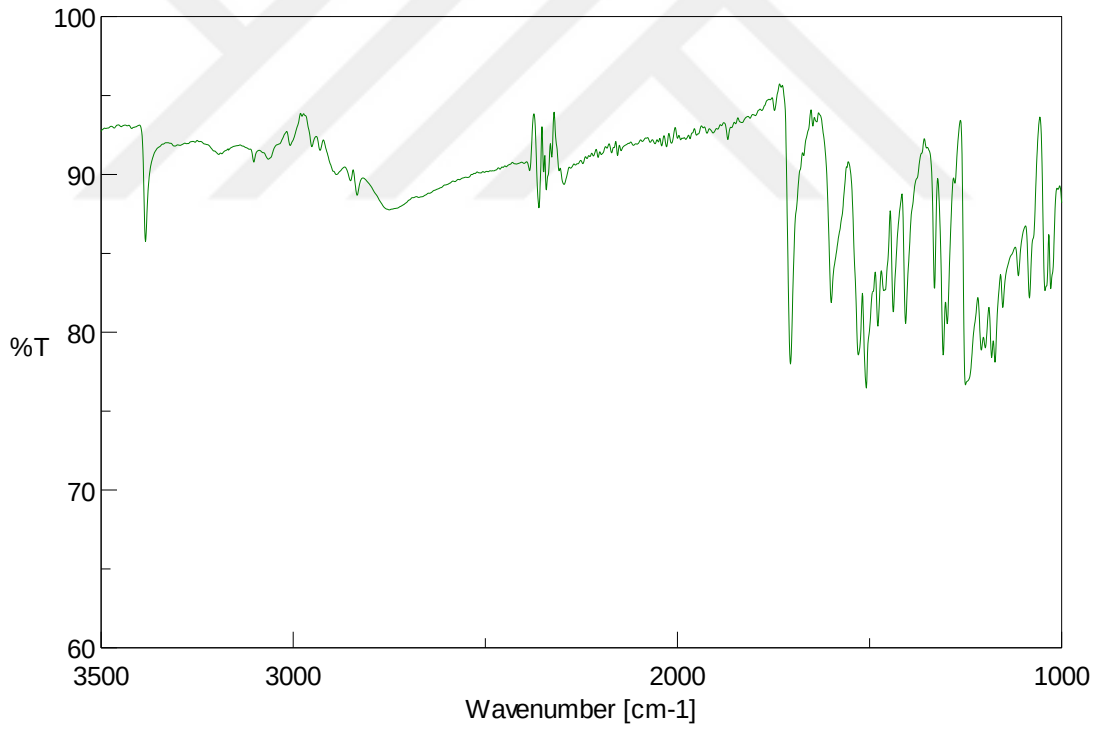
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta = 159.7$; 155.6; 152.1; 149.1; 134.8; 131.9; 129.1 (2C); 128.1; 126.0 (2C); 121.0 (2C); 114.6 (2C); 107.4; 55.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 325.08850; Bulunan: 325.08696.



Şekil 4.7. 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7b**) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) spektrumu

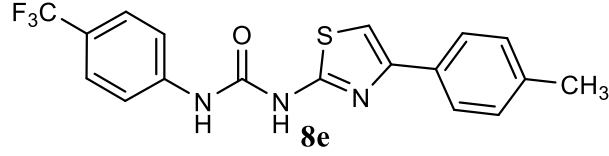
IR (cm⁻¹): 3384, 3088, 3065, 2887, 2865, 2833, 1705, 1599, 1529, 1508, 1478, 1462, 1438, 1405, 1330, 1308, 1302, 1250, 1203, 1182, 1178, 1173, 1153, 1112, 1083, 1043, 1028.



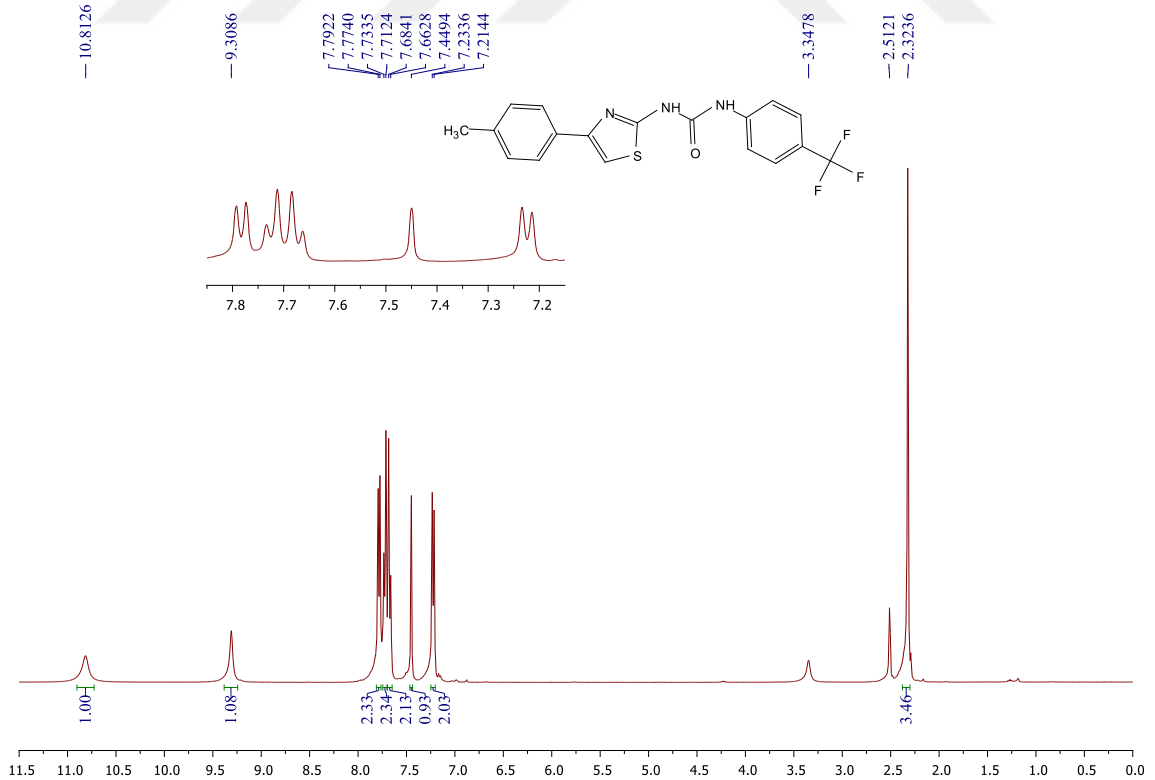
Şekil 4.8. 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7b**) bileşiğine ait IR spektrumu

4.1.3 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e)

Verim: % 90, Erime Noktası: 268-271 °C

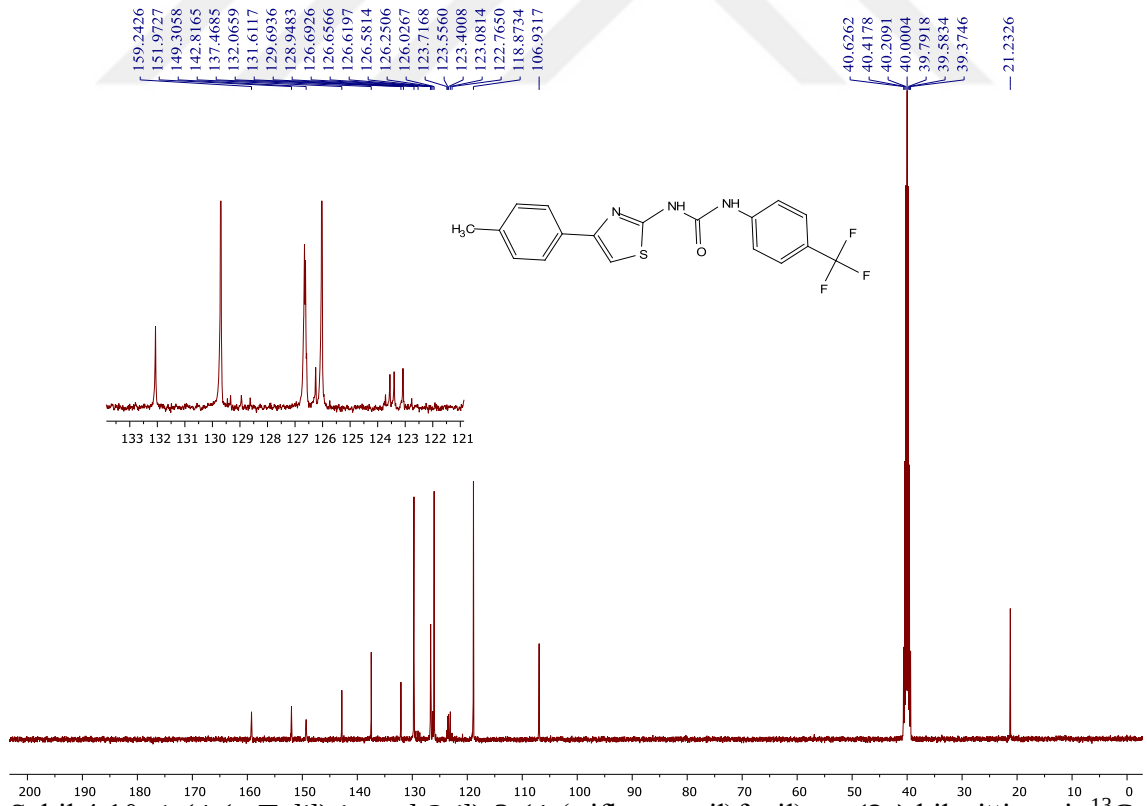


1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.9'da görülmektedir. Yapıda üre biriminde bulunan -NH protonları $\delta = 10.81$ ve $\delta = 9.30$ ppm'de geniş singlet olarak sinyal vermektedir. Üre birimine komşu fenil halkasında bulunan aromatik protonlar AB sistemi vermektedir. Sistemin A kısmı $\delta = 7.78$ ppm'de dublet ($J = 7.8$ Hz), B kısmı ise $\delta = 7.21$ ppm'de dublet ($J = 7.8$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. Halkaya bağlı metil grubu $\delta = 2.32$ ppm'de singlet olarak sinyal verirken, tiyazol halkasında bulunan aromatik proton $\delta = 7.44$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir. Tiyazol halkasına komşu aromatik fenil halkasındaki protonlar AB sistemi vermektedir. Sistemin A kısmı $\delta = 7.72$ ppm'de dublet ($J = 8.4$ Hz), B kısmı ise $\delta = 7.67$ ppm'de dublet ($J = 8.4$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.



Şekil 4.9. 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 4.10'da görülmektedir. NMR spektrumunda; tiyazol halkasını üre biriminin bağlı olduğu karbon $\delta = 159.2$ ppm'de rezonans olurken, karbonil karbonu $\delta = 151.9$ ppm'de rezonans olmaktadır. Yapıda yer alan $-\text{CF}_3$ grubundaki karbon atomu flor atomlarının etkisinden dolayı $\delta = 127.6$ ppm'de quartet (q, $J = 271.3$ Hz) olarak sinyal vermektedir. Flor atomlarının aromatik halkadaki karbonlarla da etkileşerek beklendiği gibi dörde yarıdığı görülmektedir. $-\text{CF}_3$ grubunun bağlı olduğu fenil halkasındaki aromatik karbon atomu $\delta = 123.2$ ppm'de quartet (q, $J = 31.8$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $-\text{CF}_3$ grubuna göre orto konumda yer alan karbon atomları $\delta = 126.6$ ppm'de quartet (q, $J = 3.7$ Hz; 2C) sinyal verirken meta konumdaki aromatik karbon atomları ise yarılmaya uğramadan $\delta = 118.8$ ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Kimyasal kaymalar literatürle (Al-Bogami ve grubu, 2016) karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Yapıda bulunan diğer tüm aromatik ve alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 149.3$; 142.8; 137.4; 132.0; 129.6 (2C); 126.0 (2C); 106.9; 21.2.

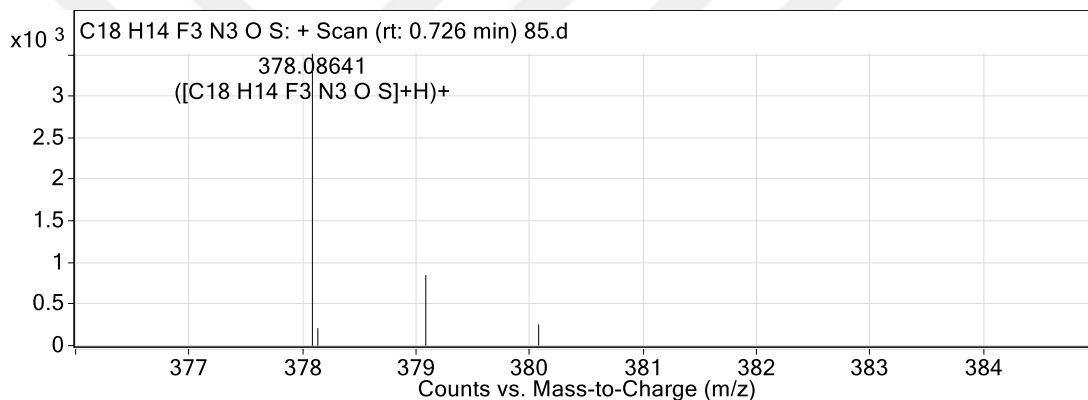


Şekil 4.10. 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.81 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz; 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz; 2H), 2.32 (s, 3H).

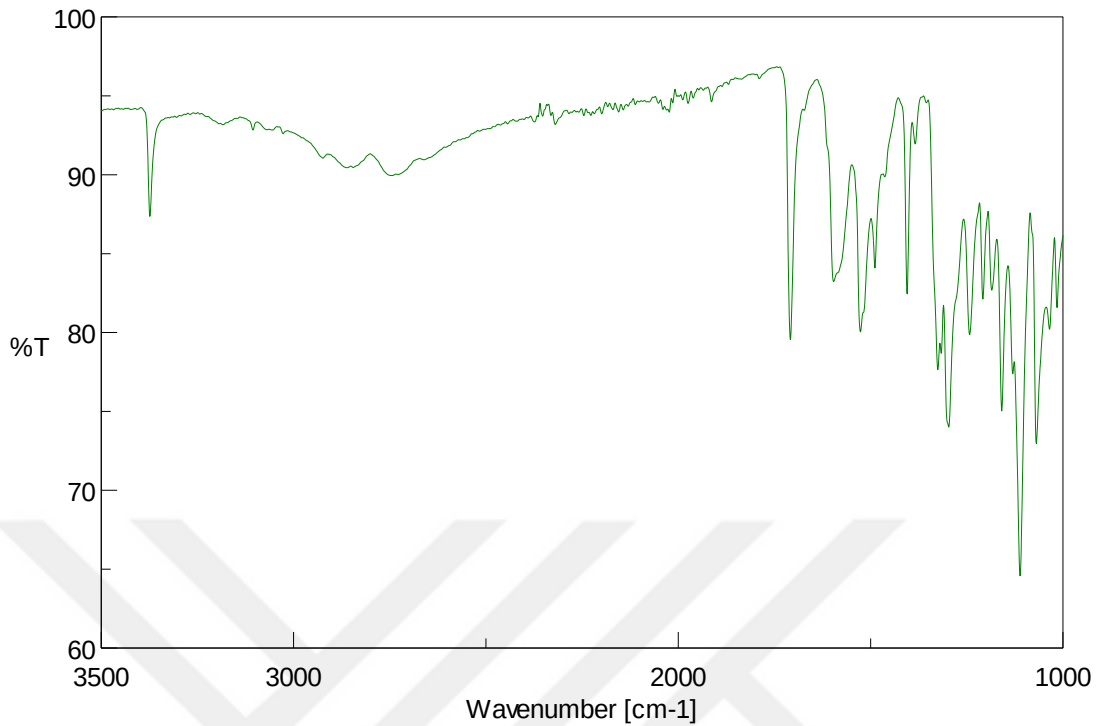
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 159.2; 151.9; 149.3; 142.8; 137.4; 132.0; 129.6 (2C); 127.6 (q, *J* = 271.3 Hz); 126.6 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C); 126.03 (2C), 123.2 (q, *J* = 31.8 Hz); 118.8 (2C); 106.9; 21.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₄F₃N₃OS için hesaplanan: 377.08097; Bulunan: 377.07820.



Şekil 4.11. 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (**8e**) bileşiğine ait HRMS (ESI-TOF) spektrumu

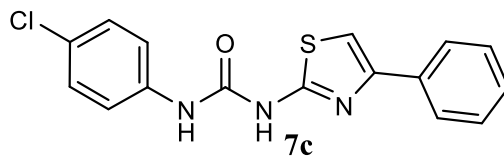
IR (cm⁻¹): 3373, 3183, 3105, 3053, 3026, 2923, 2860, 1708, 1595, 1526, 1488, 1462, 1404, 1384, 1325, 1316, 1296, 1242, 1208, 1185, 1159, 1130, 1111, 1069, 1034, 1015.



Şekil 4.12. 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (**8e**) bileşiğine ait IR spektrumu

4.1.4 1-(4-Klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c)

Verim: % 85, Erime Noktası: 249-251 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.76 (bs, 1H), 9.06 (bs, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz; 2H), 7.54 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz; 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz; 1H).

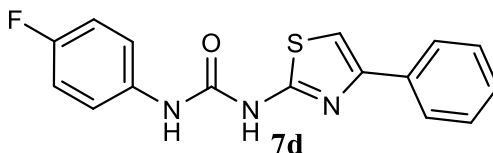
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 159.4; 151.9; 149.2; 138.0; 134.7; 129.2 (2C); 129.1 (2C); 128.1; 126.9; 126.0 (2C); 120.7 (2C); 107.7.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: C₁₆H₁₂ClN₃OS için hesaplanan: 329.03896; Bulunan: 329.03718.

IR (cm⁻¹): 3385, 3189, 3105, 3065, 2851, 2836, 1706, 1594, 1528, 1479, 1457, 1441, 1395, 1331, 1303, 1284, 1237, 1208, 1199, 1177, 1156, 1120, 1092, 1081, 1042, 1012.

4.1.5 1-(4-Florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d)

Verim: % 86, Erime Noktası: 229-232 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.73 (bs, 1H), 8.96 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz; 2H), 7.54 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz; 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz; 1H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz; 2H).

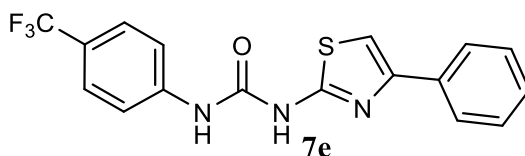
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 158.4 (d, J = 240.2 Hz); 152.1; 149.1; 135.3; 135.3; 134.7; 129.1 (2C); 128.1; 126.0 (2C); 121.1 (d, J = 7.8 Hz, 2C); 115.9 (d, J = 22.4 Hz, 2C); 107.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₆H₁₂FN₃OS için hesaplanan: 313.06851; Bulunan: 313.06694.

IR (cm⁻¹): 3386, 3104, 3066, 2929, 2851, 2836, 1708, 1601, 1532, 1507, 1477, 1458, 1441, 1402, 1331, 1301, 1292, 1196, 1156, 1104, 1081, 1042, 1025, 1012.

4.1.6 1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e)

Verim: % 95, Erime Noktası: 261-264 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.83 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz; 2H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz; 2H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz; 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz; 2H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz; 1H).

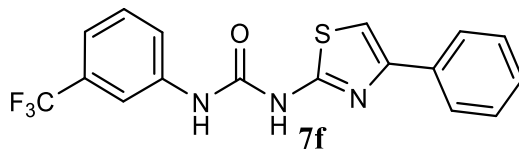
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.3; 151.9; 149.2; 142.7; 134.7; 129.1 (2C); 128.1; 127.6 (q, *J* = 280.8 Hz); 126.6 (d, *J* = 3.8 Hz, 2C); 126.0 (2C); 123.2 (q, *J* = 32.0 Hz); 118.8 (2C); 107.8.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₂F₃N₃OS için hesaplanan: 363.06532; Bulunan: 363.06404.

IR (cm⁻¹): 3381, 3195, 3106, 3068, 2929, 2850, 1710, 1599, 1532, 1480, 1444, 1406, 1330, 1316, 1297, 1244, 1210, 1186, 1157, 1108, 1083, 1068, 1045, 1016.

4.1.7 1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f)

Verim: % 85, Erime Noktası: 206-208 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.88 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz; 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz; 1H).

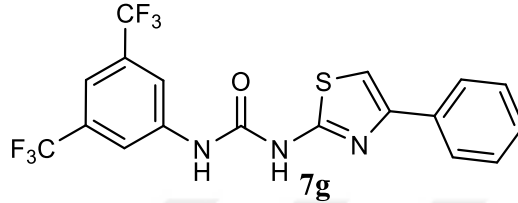
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.3; 152.1; 149.2; 139.9; 134.7; 130.5; 130.1 (d, *J* = 31.5 Hz); 129.1 (2C); 128.1; 126.0 (2C); 123.0 (q, *J* = 272.2 Hz); 122.9; 119.5 (d, *J* = 3.8 Hz); 115.1 (d, *J* = 4.0 Hz); 107.8.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₂ F₃N₃OS için hesaplanan: 363.06532; Bulunan: 363.06509.

IR (cm⁻¹): 3378, 3117, 2929, 2884, 2850, 2836, 1703, 1571, 1540, 1490, 1481, 1444, 1418, 1331, 1301, 1294, 1250, 1227, 1209, 1184, 1165, 1133, 1112, 1073, 1039, 1026.

4.1.8 1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7g)

Verim: % 75, Erime Noktası: 233-236 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.22 (bs, 1H), 9.54 (bs, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz; 2H), 7.35-7.30 (m, 1H).

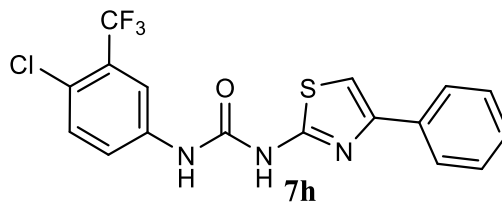
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.3; 152.3; 149.1; 141.2; 134.6; 131.2 (q, J = 32.8 Hz, 2C); 129.1 (2C); 128.1; 127.6; 126.1 (2C); 125.5 (q, J = 280.8 Hz, 2C); 119.0; 115.8; 108.0.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₁F₆N₃OS için hesaplanan: 431.05270; Bulunan: 431.05092.

IR (cm⁻¹): 3322, 3244, 3123, 2850, 2836, 1664, 1628, 1573, 1470, 1452, 1375, 1338, 1329, 1268, 1228, 1169, 1115, 1095, 1039, 1026.

4.1.9 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h)

Verim: % 95, Erime Noktası: 210-212 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.92 (bs, 1H), 9.33 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz; 2H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz; 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz; 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 6.9 Hz; 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz; 1H).

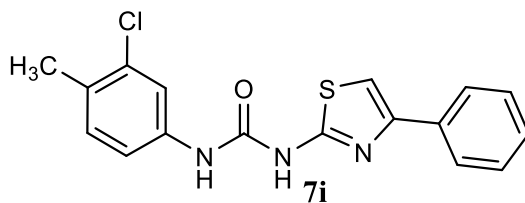
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.3; 152.1; 149.2; 138.7; 134.6; 132.5; 129.1 (2C); 128.1; 127.3 (q, *J* = 30.8 Hz); 126.0 (2C); 124.5; 124.1; 123.2 (q, *J* = 272.8 Hz); 117.8 (q, *J* = 5.6 Hz); 107.9.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₁ClF₃N₃OS için hesaplanan: 397.02635; Bulunan: 397.02388.

IR (cm⁻¹): 3373, 3234, 3128, 3087, 3060, 2930, 2880, 2837, 1689, 1597, 1555, 1519, 1478, 1444, 1416, 1340, 1324, 1308, 1256, 1183, 1123, 1074, 1066, 1027.

4.1.10 1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i)

Verim: % 90, Erime Noktası: 240-242 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.73 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), (d, *J* = 7.6 Hz; 2H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz; 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).

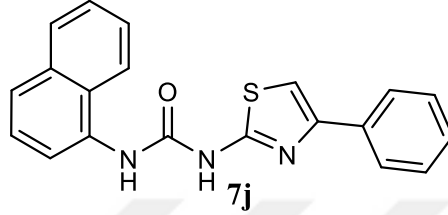
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 151.9; 149.2; 138.1; 134.7; 133.7; 131.7; 129.8; 129.1 (2C); 128.1; 126.0 (2C); 119.0; 117.8; 107.6; 19.3.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₄ClN₃OS için hesaplanan: 343.05461; Bulunan: 343.05214.

IR (cm⁻¹): 3384, 3105, 2999, 2884, 2851, 2835, 1707, 1599, 1584, 1523, 1489, 1479, 1438, 1397, 1375, 1331, 1286, 1240, 1194, 1154, 1083, 1048, 1039, 1026.

4.1.11 1-(Naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j)

Verim: % 90, Erime Noktası: 234-237 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.06 (bs, 1H), 9.17 (bs, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz; 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz; 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz; 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz; 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz; 1H).

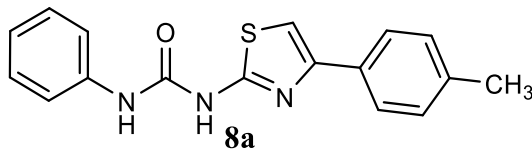
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.7; 152.4; 149.2; 134.8; 134.1; 133.6; 129.1 (2C); 129.0; 128.1; 126.6; 126.5; 126.3; 126.3; 126.0 (2C); 124.3; 121.5; 118.2; 107.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₀H₁₅N₃OS için hesaplanan: 345.09358; Bulunan: 345.09179.

IR (cm⁻¹): 3278, 3118, 3094, 3049, 2930, 2851, 1691, 1631, 1600, 1547, 1518, 1505, 1441, 1403, 1396, 1374, 1346, 1326, 1287, 1264, 1245, 1201, 1159, 1097, 1076, 1038, 1024.

4.1.12 1-Fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a)

Verim: % 60, Erime Noktası: 230-232 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.66 (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.8 Hz; 2H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz; 2H), 7.35- 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.4 Hz; 2H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz; 1H), 2.32 (s, 3H).

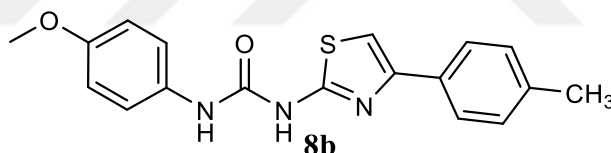
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 151.9; 149.2; 138.9; 137.4; 132.1; 129.7 (2C); 129.4 (2C); 128.6; 126.0 (2C); 123.2; 119.1 (2C); 21.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₅N₃OS için hesaplanan: 309.09358; Bulunan: 309.09152.

IR (cm⁻¹): 3378, 3188, 3104, 3053, 3026, 2915, 2856, 1707, 1586, 1524, 1496, 1487, 1431, 1378, 1349, 1327, 1294, 1237, 1205, 1196, 1179, 1149, 1112, 1086, 1074, 1039, 1027, 1015.

4.1.13 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8b)

Verim: % 65, Erime Noktası: 232-235 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.60 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz; 2H), 7.41 (d, *J* = 7.1 Hz; 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz; 2H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz; 2H), 3.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

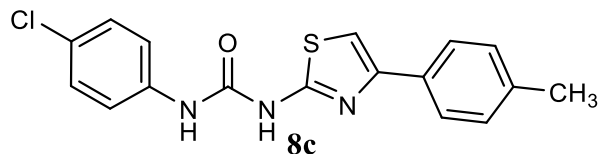
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.6; 155.6; 152.1; 149.2; 137.3; 132.1; 131.9; 129.7 (2C); 125.9 (2C); 121.0 (2C); 114.5 (2C); 106.5; 55.6; 21.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₇N₃O₂S için hesaplanan: 339.10415; Bulunan: 339.10356.

IR (cm⁻¹): 3383, 3188, 3104, 3064, 3024, 2965, 2936, 2864, 2832, 1704, 1595, 1525, 1509, 1488, 1465, 1440, 1406, 1348, 1325, 1307, 1297, 1244, 1205, 1177, 1112, 1079, 1045, 1032, 1014.

4.1.14 1-(4-Klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c)

Verim: % 65, Erime Noktası: 279-281 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.72 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz; 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz; 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz; 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz; 2H), 2.32 (s, 3H).

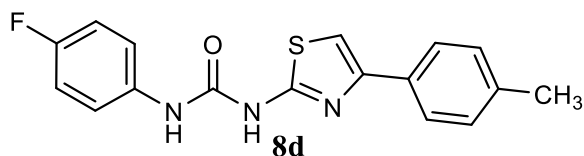
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.3; 151.9; 149.2; 138.0; 137.4; 132.1; 129.6 (2C); 129.2 (2C); 126.9; 126.0 (2C); 120.7 (2C); 106.7; 21.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₄ClN₃OS için hesaplanan: 343.05461; Bulunan: 343.05305.

IR (cm⁻¹): 3379, 3191, 3105, 3066, 2918, 2851, 2750, 1708, 1591, 1523, 1488, 1457, 1395, 1351, 1324, 1303, 1284, 1239, 1207, 1195, 1177, 1110, 1092, 1078, 1042, 1013.

4.1.15 1-(4-Florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8d)

Verim: % 90, Erime Noktası: 258-261 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.68 (bs, 1H), 8.96 (bs, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz; 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz; 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

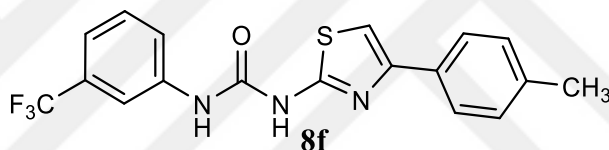
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.5 (d, *J* = 7.1 Hz) ; 157.1; 152.1; 149.2; 137.4; 135.3; 132.1; 129.7 (2C); 126.0 (2C); 121.1 (d, *J* = 7.8 Hz; 2C); 115.9 (d, *J* = 22.2 Hz; 2C) ; 106.7; 21.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₄FN₃OS için hesaplanan: 327.08416; Bulunan: 327.08246.

IR (cm⁻¹): 3382, 3193, 3105, 3069, 2920, 2861, 2749, 1707, 1594, 1530, 1506, 1490, 1462, 1402, 1383, 1351, 1326, 1302, 1292, 1204, 1158, 1112, 1105, 1079, 1042, 1014.

4.1.16 1-(4-(p-Tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (8f)

Verim: % 85, Erime Noktası: 225-228 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.87 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz; 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz; 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz; 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz; 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz; 2H), 2.31 (s, 3H).

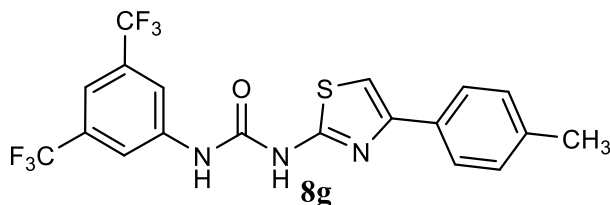
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.3; 152.1; 149.2; 139.9; 137.4; 132.0; 130.5; 130.1 (d, *J* = 31.5 Hz); 129.7 (2C); 128.3 (m); 126.0 (2C); 123.2; 119.5 (d, *J* = 3.7 Hz); 115.1 (d, *J* = 4.0 Hz); 106.9; 21.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₄F₃N₃OS için hesaplanan: 377.08097; Bulunan: 377.07865.

IR (cm⁻¹): 3373, 3105, 3058, 3036, 2924, 2857, 1702, 1575, 1534, 1487, 1460, 1417, 1384, 1328, 1299, 1291, 1249, 1229, 1206, 1165, 1118, 1099, 1071, 1041.

4.1.17 1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8g)

Verim: % 90, Erime Noktası: 275-278 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.19 (bs, 1H), 9.54 (bs, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz; 2H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz; 2H), 2.32 (s, 3H).

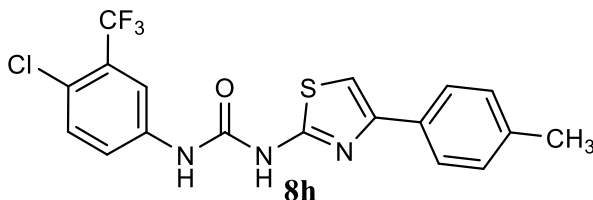
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.5; 152.5; 149.3; 141.3; 137.5; 131.9; 131.2 (q, J = 32.8 Hz, 2C); 129.6 (2C); 127.1 (q, J = 272.8 Hz, 2C); 126.6 (2C); 122.3; 119.0; 115.7; 107.1; 21.3.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₃F₆N₃OS için hesaplanan: 445.06835; Bulunan: 445.06576.

IR (cm⁻¹): 3232, 3114, 2959, 2884, 1697, 1627, 1591, 1535, 1514, 1470, 1453, 1384, 1331, 1303, 1283, 1259, 1183, 1169.62, 1128, 1068, 1028.

4.1.18 1-(4-Kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8h)

Verim: % 75, Erime Noktası: 259-261 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.90 (bs, 1H), 9.33 (bs, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz; 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz; 2H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz; 2H), 2.31 (s, 3H).

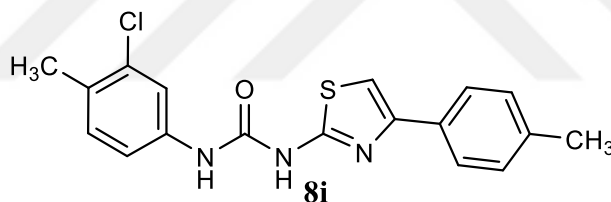
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.2; 152.1; 149.3; 138.7; 137.4; 132.0; 129.6 (2C); 127.3 (q, *J* = 30.8 Hz); 124.0; 124.0 (q, *J* = 272.8 Hz), 117.8 (q, *J* = 5.6 Hz); 107.0; 21.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₃ClF₃N₃OS için hesaplanan: 411.04200; Bulunan: 411.03859.

IR (cm⁻¹): 3374, 3226, 3118, 3064, 2945, 2930, 2851, 2837, 1689, 1615, 1592, 1556, 1536, 1514, 1477, 1417, 1325, 1305, 1257, 1235, 1198, 1168, 1127, 1112, 1065, 1039, 1027.

4.1.19 1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8i)

Verim: % 70, Erime Noktası: 280-282 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.72 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz; 2H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz; 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz; 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz; 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

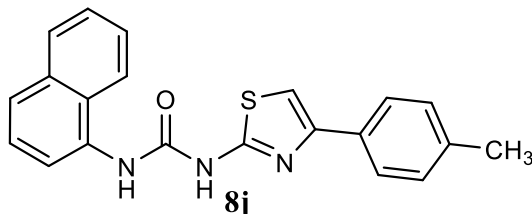
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.3; 151.9; 149.2; 138.1; 137.4; 133.7; 132.1; 131.7; 129.8; 129.7 (2C); 126.0 (2C); 119.0; 117.9; 106.7; 21.2; 19.3.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆ClN₃OS için hesaplanan: 357.07026; Bulunan: 357.06726.

IR (cm⁻¹): 3375, 3178, 3104, 2914, 2853, 2838, 1704, 1579, 1515, 1491, 1463, 1440, 1395, 1375, 1327, 1306, 1286, 1241, 1196, 1112, 1082, 1047.

4.1.20 1-(Naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8j)

Verim: % 85, Erime Noktası: 247-250 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.03 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 8.17-8.06 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 7.8; 4.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.2; 4.4 Hz, 2H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz; 2H), 2.32 (s, 3H).

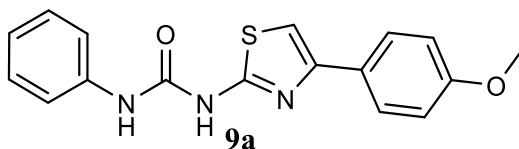
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.7; 153.8; 152.4; 149.3; 134.8; 134.2; 134.1; 133.7; 129.7 (2C); 129.0; 128.9; 126.6; 126.4; 126.0 (2C); 124.3; 121.8; 117.9; 106.7; 21.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₁H₁₇N₃OS için hesaplanan: 359.10923; Bulunan: 359.10632.

IR (cm⁻¹): 3279, 3122, 3099, 3050, 2954, 1685, 1631, 1621, 1578, 1542, 1515, 1494, 1403, 1395, 1346, 1324, 1301, 1261, 1246, 1204, 1182, 1168, 1160, 1113, 1098, 1081, 1067, 1038, 1017.

4.1.21 1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (9a)

Verim: % 65, Erime Noktası: 241-243 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.66 (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz; 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.05 (t, J = 7.3 Hz; 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 3.79 (s, 3H).

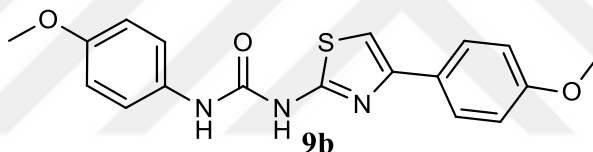
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 151.9; 149.0; 139.0; 129.4 (2C); 127.4 (2C); 123.2; 119.1 (2C); 114.5 (2C); 105.5; 55.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₅N₃O₂S için hesaplanan: 325.08850; Bulunan: 325.08524.

IR (cm⁻¹): 3227, 3199, 3105, 3001, 2955, 2876, 2836, 1686, 1608, 1601, 1566, 1535, 1517, 1498, 1484, 1461, 1449, 1416, 1362, 1330, 1317, 1301, 1285, 1268, 1246, 1199, 1175, 1108, 1067, 1024.

4.1.22 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9b)

Verim: % 95, Erime Noktası: 201-204 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.59 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz; 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz; 2H), 7.32 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz; 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz; 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

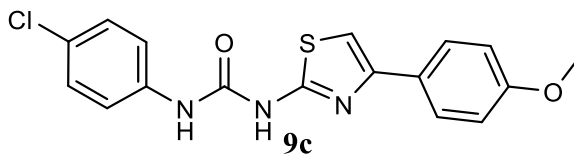
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.6; 159.3; 155.6; 152.1; 149.0; 131.9; 127.7; 127.3 (2C); 121.0 (2C); 114.6 (2C); 114.5 (2C); 105.3; 55.6; 55.5.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₇N₃O₃S için hesaplanan: 355.09906; Bulunan: 355.09653.

IR (cm⁻¹): 3385, 3104, 3064, 2996, 2931, 2888, 2850, 2835, 1706, 1591, 1526, 1509, 1487, 1457, 1444, 1407, 1349, 1327, 1305, 1296, 1240, 1208, 1182, 1171, 1110, 1080, 1037, 1028.

4.1.23 1-(4-Klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c)

Verim: % 70, Erime Noktası: 236-238 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.71 (bs, 1H), 9.04 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz; 2H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz; 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz; 2H), 7.36 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz; 2H), 3.79 (s, 3H).

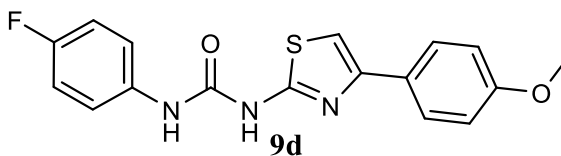
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 159.3; 151.9; 149.0; 138.0; 129.2 (2C); 129.0; 127.4 (2C); 126.8; 120.7 (2C); 114.5 (2C); 105.6; 55.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₄ClN₃O₂S için hesaplanan: 359.04953; Bulunan: 359.04614.

IR (cm⁻¹): 3381, 3183, 3117, 3103, 3079, 2944, 2929, 2887, 2850, 2830, 1706, 1698, 1670, 1608, 1595, 1562, 1526, 1509, 1488, 1463, 1397, 1328, 1305, 1285, 1266, 1248, 1208, 1172, 1116, 1109, 1090, 1038, 1026.

4.1.24 1-(4-Florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9d)

Verim: % 70, Erime Noktası: 242-244 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.65 (bs, 1H), 8.95 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.51 (dd, J = 8.8 Hz, 4.8 Hz; 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 3.79 (s, 3H).

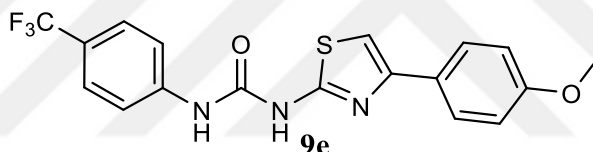
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.5; 159.3; 158.3 (d, J = 230.2 Hz); 152.1; 149.0; 135.3; 127.6; 127.4 (2C); 121.0 (d, J = 7.8 Hz, 2C); 115.9 (d, J = 22.3 Hz, 2C); 114.5 (2C); 105.5; 55.5.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₄FN₃O₂S için hesaplanan: 343.07908; Bulunan: 343.07676.

IR (cm⁻¹): 3385, 3194, 3105, 3065, 3010, 2938, 2890, 2836, 1708, 1593, 1536, 1507, 1487, 1456, 1437, 1403, 1350, 1329, 1301, 1245, 1206, 1196, 1172, 1158, 1108, 1079, 1028, 1013.

4.1.25 1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e)

Verim: % 70, Erime Noktası: 248-251 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.81 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 3.79 (s, 3H).

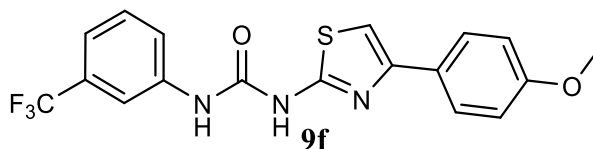
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 159.1; 151.9; 149.1; 142.8; 127.5; 127.4 (q, J = 300.9 Hz); 127.4 (2C); 126.6 (d, J = 3.7 Hz, 2C); 123.4 (q, J = 31.6 Hz); 118.8 (2C); 114.5 (2C); 105.7; 55.5.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₄F₃N₃O₂S için hesaplanan: 393.07588; Bulunan: 393.07300.

IR (cm⁻¹): 3375, 3104, 2955, 2934, 2895, 2837, 1707, 1596, 1578, 1527, 1487, 1457, 1440, 1405, 1328, 1316, 1298, 1242, 1210, 1201, 1184, 1172, 1154, 1128, 1108, 1070, 1037, 1027, 1016.

4.1.26 1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f)

Verim: % 70, Erime Noktası: 282-285 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.85 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz; 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz; 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz; 2H), 3.79 (s, 3H).

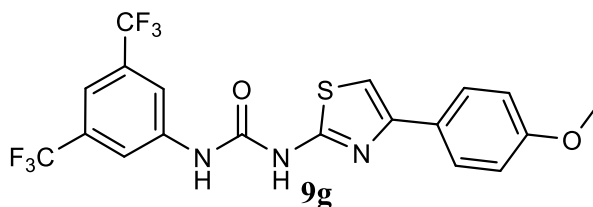
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 159.2; 152.1; 149.0; 139.9; 130.5; 130.1 (d, J = 31.6 Hz); 127.9 (q, J = 241.8 Hz); 127.4 (2C); 123.2; 122.8; 119.5 (d, J = 3.6 Hz); 115.1 (d, J = 4.0 Hz); 114.5 (2C); 105.7; 55.5.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₄F₃N₃O₂S için hesaplanan: 393.07588; Bulunan: 393.07319.

IR (cm⁻¹): 3371, 3226, 3110, 2986, 2959, 2933, 2908, 2832, 1695, 1620, 1611, 1578, 1534, 1516, 1485, 1470, 1450, 1437, 1417, 1332, 1314, 1302, 1286, 1271, 1247, 1204, 1178, 1167, 1114, 1098, 1073, 1064, 1026.

4.1.27 1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g)

Verim: % 65, Erime Noktası: 240-243 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.17 (bs, 1H), 9.52 (bs, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz; 2H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz; 2H), 3.79 (s, 3H).

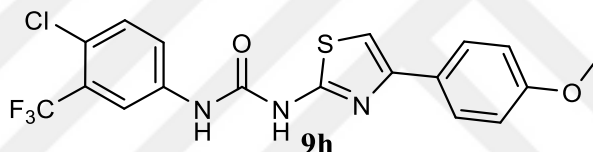
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 159.3; 152.3; 148.9; 141.3; 131.2 (q, *J* = 32.8 Hz, 2C); 128.6; 127.4 (2C); 123.7 (q, *J* = 272.8 Hz, 2C); 119.0 (d, *J* = 3.6 Hz, 2C); 115.5; 114.4 (2C); 105.9; 55.5.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₃F₆N₃O₂S için hesaplanan: 461.06327; Bulunan: 461.05965.

IR (cm⁻¹): 3229, 3119, 3097, 2954, 2884, 2850, 1692, 1628, 1595, 1529, 1512, 1485, 1470, 1455, 1445, 1417, 1387, 1335, 1301, 1282, 1246, 1202, 1173, 1120, 1066, 1027.

4.1.28 1-(4-Kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h)

Verim: % 95, Erime Noktası: 231-234 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.94 (bs, 1H), 9.34 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz; 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz; 1H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 3.79 (s, 3H).

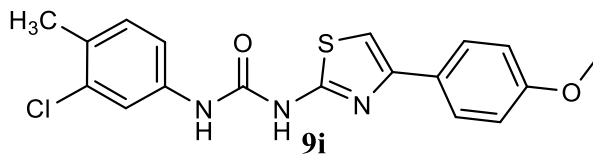
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 152.1; 149.0; 138.7; 132.5; 127.3 (q, *J* = 26.0 Hz); 27.4 (3C); 125.9 (q, *J* = 273.1 Hz); 126.8; 124.1; 123.8; 117.7 (q, *J* = 5.4 Hz); 114.5 (2C); 105.8; 55.5.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₃ClF₃N₃O₂S için hesaplanan: 427.03691; Bulunan: 427.03340.

IR (cm⁻¹): 3382, 3234, 3116, 3058, 2999, 2944, 2838, 1696, 1609, 1562, 1536, 1515, 1481, 1466, 1455, 1438, 1413, 1315, 1288, 1263, 1253, 1204, 1188, 1181, 1169, 1137, 1123, 1116, 1068, 1022.

4.1.29 1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9i)

Verim: % 70, Erime Noktası: 230-233 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.74 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

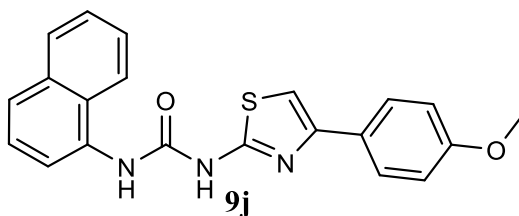
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 159.3; 151.9; 149.0; 138.1; 133.7; 131.7; 129.8; 127.6; 127.4 (2C); 119.0; 117.8; 114.5 (2C); 105.6; 55.5; 19.3.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆ClN₃O₂S için hesaplanan: 373.06518; Bulunan: 373.06179.

IR (cm⁻¹): 3382, 3193, 3105, 3063, 2997, 2951, 2904, 2853, 2831, 1706, 1582, 1520, 1487, 1461, 1437, 1396, 1381, 1374, 1328, 1303, 1290, 1282, 1243, 1214, 1195, 1175, 1110, 1080, 1045, 1030.

4.1.30 1-(4-(4-Metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (9j)

Verim: % 86, Erime Noktası: 240-243 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.03 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.11 (dd, J = 18.1; 7.8 Hz; 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz; 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.58 (d, J = 6.9 Hz; 1H), 7.52 (td, J = 8.2; 2.8 Hz; 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 3.79 (s, 3H).

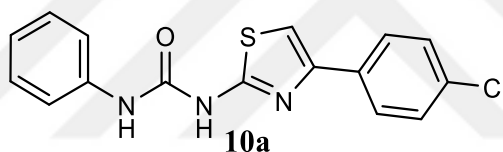
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.6; 159.4; 152.4; 149.1; 134.1; 133.7; 129.0; 127.7; 127.4 (2C); 126.6; 126.5; 126.3; 126.3; 124.3; 121.4; 118.1; 114.5 (2C); 105.5; 55.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₁H₁₇N₃O₂S için hesaplanan: 375.10415; Bulunan: 375.10096.

IR (cm⁻¹): 3253, 3211, 3119, 3094, 2999, 2957, 2898, 2834, 1695, 1632, 1601, 1569, 1515, 1507, 1487, 1460, 1441, 1405, 1347, 1322, 1302, 1292, 1267, 1244, 1201, 1173, 1110, 1098, 1066, 1036, 1027.

4.1.31 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (10a)

Verim: % 85, Erime Noktası: 211-214 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.68 (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8; 2.0 Hz; 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 4H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz; 2H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz; 1H).

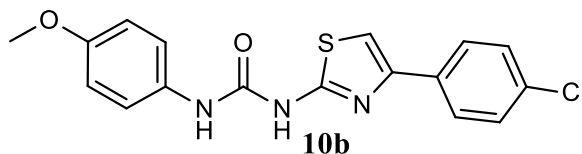
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.7; 151.9; 147.9; 138.9; 133.6; 132.5; 129.4 (2C); 129.1 (2C); 127.7 (2C); 123.3; 119.1 (2C); 108.4.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₆H₁₂ClN₃OS için hesaplanan: 329.03896; Bulunan: 329.03629.

IR (cm⁻¹): 3387, 3183, 3102, 3066, 2929, 2884, 2851, 2836, 1706, 1594, 1585, 1527, 1496, 1475, 1433, 1401, 1364, 1340, 1321, 1311, 1293, 1267, 1234, 1206, 1196, 1177, 1158, 1104, 1091, 1075, 1039, 1026.

4.1.32 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (10b)

Verim: % 70, Erime Noktası: 242-245 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.63 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.90 (dd, J = 6.8; 1.8 Hz; 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 6.8; 1.8 Hz; 2H), 7.40 (dd, J = 6.8; 1.8 Hz; 2H), 6.91 (dd, J = 6.8; 2.1 Hz; 2H), 3.73 (s, 3H).

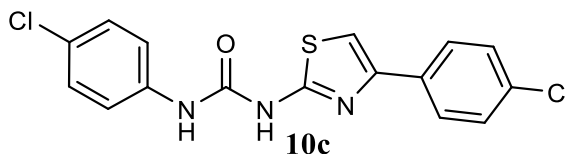
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.9; 155.6; 152.0; 147.9; 133.6; 132.5; 131.8; 129.1 (2C); 127.7 (2C); 121.0 (2C); 114.5 (2C); 108.2; 55.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₄ClN₃O₂S için hesaplanan: 359.04953; Bulunan: 359.04677.

IR (cm⁻¹): 3392, 3184, 3102, 3065, 3010, 2931, 2884, 2851, 2837, 1703, 1597, 1586, 1525, 1509, 1475, 1465, 1442, 1409, 1402, 1320, 1306, 1299, 1253, 1236, 1207, 1198, 1181, 1151, 1105, 1089, 1043, 1028.

4.1.33 1-(4-(4-Klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c)

Verim: % 65, Erime Noktası: 244-247 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.74 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz; 2H).

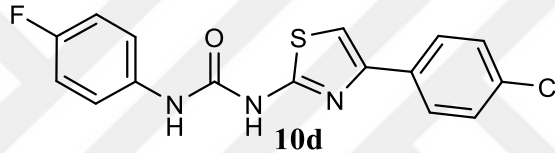
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.6; 151.9; 147.9; 137.9; 133.6; 132.6; 129.2 (2C); 129.1 (2C); 127.7 (2C); 126.9; 120.7 (2C); 108.4.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₆H₁₁Cl₂N₃OS için hesaplanan: 362.99999; Bulunan: 362.99816.

IR (cm⁻¹): 3387, 3291, 3186, 3103, 3066, 2878, 2851, 2836, 1706, 1630, 1593, 1586, 1521, 1488, 1470, 1395, 1348, 1320, 1302, 1283, 1266, 1235, 1207, 1195, 1177, 1102, 1093, 1078, 1039, 1027, 1009.

4.1.34 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (10d)

Verim: % 75, Erime Noktası: 307-310 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.72 (bs, 1H), 8.96 (bs, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.6; 2.0 Hz; 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H).

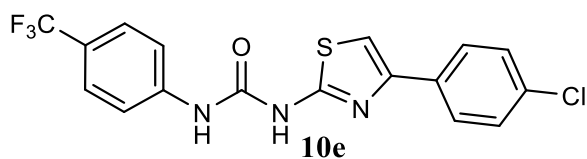
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.7; 158.4 (d, *J* = 239.6 Hz) ; 152.1; 147.9; 135.2; 133.6; 132.5; 129.1 (2C); 127.7 (2C); 121.1 (d, *J* = 7.8 Hz, 2C); 115.9 (d, *J* = 22.4 Hz, 2C); 108.4.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₆H₁₁ClFN₃OS için hesaplanan: 347.02954; Bulunan: 347.02663.

IR (cm⁻¹): 3389, 3189, 3103, 3068, 2999, 2929, 2884, 2851, 2836, 1707, 1597, 1587, 1529, 1507, 1473, 1402, 1373, 1346, 1321, 1300, 1292, 1267, 1205, 1195, 1159, 1105, 1092, 1039, 1026, 1009.

4.1.35 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e)

Verim: % 90, Erime Noktası: 290-293 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.82 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.74-7.65 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz; 2H).

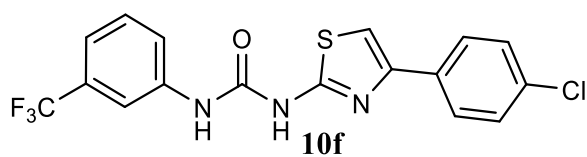
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 151.9; 148.0; 142.7; 133.5; 132.6; 129.1 (2C); 127.7 (2C); 126.6 (d, J = 3.6 Hz, 2C); 126.6-126.2 (m); 122.9 (q, J = 32.0 Hz); 118.9 (2C); 108.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₁ClF₃N₃OS için hesaplanan: 397.02635; Bulunan: 397.02337.

IR (cm⁻¹): 3315, 3230, 3198, 3087, 3066, 2946, 2931, 2882, 1691, 1648, 1608, 1524, 1512, 1474, 1415, 1403, 1324, 1316, 1293, 1279, 1256, 1201, 1185, 1173, 1156, 1105, 1089, 1066, 1027, 1011.

4.1.36 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (10f)

Verim: % 65, Erime Noktası: 216-218 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.89 (bs, 1H), 9.28 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz; 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz; 1H).

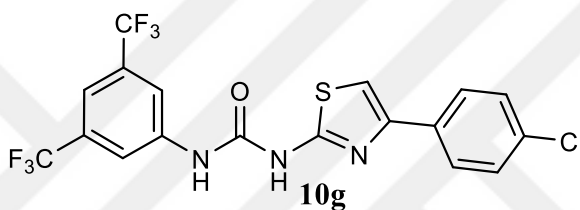
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.5; 152.1; 148.0; 139.0; 133.5; 132.6; 130.5; 130.1 (d, J = 31.6 Hz); 129.1 (2C); 127.7 (2C); 124.3 (q, J = 231.8 Hz); 122.9; 119.5 (d, J = 3.8 Hz); 115.1 (d, J = 3.8 Hz); 108.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₁ClF₃N₃OS için hesaplanan: 397.02635; Bulunan: 397.02368.

IR (cm⁻¹): 3227, 3112, 3046, 2986, 2960, 2878, 2852, 2837, 1697, 1618, 1576, 1526, 1516, 1490, 1474, 1402, 1325, 1312, 1292, 1271, 1201, 1178, 1162, 1109, 1090, 1071, 1039, 1025, 1011.

4.1.37 1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10g)

Verim: % 85, Erime Noktası: 240-243 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.16 (bs, 1H), 9.52 (bs, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H).

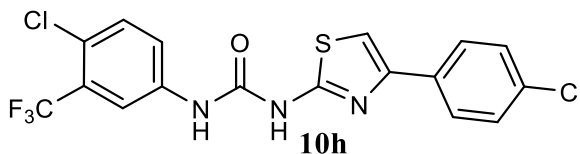
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 152.2; 147.9; 141.2; 133.4; 132.6; 131.2 (q, *J* = 32.6 Hz, 2C); 129.1 (2C); 127.7 (2C); 123.6 (d, *J* = 272.8 Hz, 2C); 119.0; 115.8; 108.8.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₀ClF₆N₃OS için hesaplanan: 465.01373; Bulunan: 465.00935.

IR (cm⁻¹): 3377, 3230, 3114, 3061, 2960, 2883, 2852, 2837, 1695, 1629, 1594, 1537, 1523, 1511, 1470, 1455, 1402, 1385, 1329, 1299, 1284, 1257, 1200, 1179, 1170, 1121, 1089, 1067, 1028, 1012.

4.1.38 1-(4-Kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h)

Verim: % 65, Erime Noktası: 238-241 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.95 (bs, 1H), 9.34 (bs, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz; 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz; 2H).

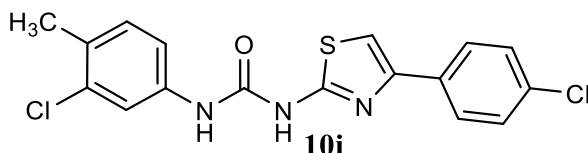
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 152.0; 148.0; 138.6; 133.5; 132.6; 132.5; 129.1 (2C); 127.7 (2C); 127.3 (q, J = 30.8 Hz); 124.1; 122.8 (q, J = 210.6 Hz); 117.8 (q, J = 6.0 Hz); 108.7.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₀Cl₂F₃N₃OS için hesaplanan: 430.98737; Bulunan: 430.98472.

IR (cm⁻¹): 3377, 3231, 3205, 3123, 3081, 3058, 2929, 2884, 2851, 2836, 1691, 1616, 1595, 1558, 1527, 1512, 1474, 1421, 1402, 1326, 1305, 1288, 1258, 1238, 1202, 1179, 1127, 1116, 1088, 1068, 1038, 1027, 1010.

4.1.39 1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i)

Verim: % 70, Erime Noktası: 256-258 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.73 (bs, 1H), 8.96 (bs, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.70 (d, J = 1.4 Hz; 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.24 (d, J = 1.8 Hz; 2H), 2.26 (s, 3H).

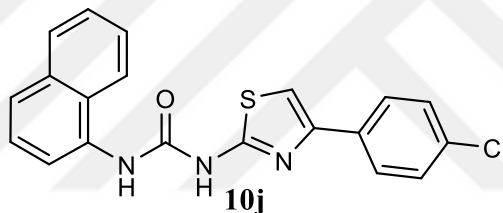
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.6; 151.9; 147.9; 138.1; 133.7; 133.6; 132.6; 131.7; 129.8; 129.1 (2C); 127.7 (2C); 119.0; 117.8; 108.4; 19.2.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₃Cl₂N₃OS için hesaplanan: 377.01564; Bulunan: 377.01291.

IR (cm⁻¹): 3386, 3290, 3183, 3103, 3067, 2925, 2851, 2836, 1704, 1597, 1581, 1517, 1493, 1475, 1443, 1402, 1394, 1375, 1348, 1321, 1305, 1286, 1240, 1195, 1151, 1105, 1093, 1050, 1027, 1009.

4.1.40 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (10j)

Verim: % 60, Erime Noktası: 235-238 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.06 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz; 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz; 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz; 2H).

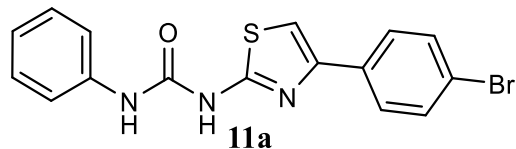
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.9; 152.4; 148.0; 134.1; 133.6; 133.6; 132.6; 129.1 (2C); 128.9; 127.7 (2C); 126.6; 126.5; 126.4; 126.2; 124.4; 121.5; 118.3; 108.4.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₀H₁₄ClN₃OS için hesaplanan: 379.05461; Bulunan: 379.05233.

IR (cm⁻¹): 3364, 3211, 3119, 3095, 3057, 2954, 2930, 2887, 2851, 2836, 1692, 1632, 1600, 1567, 1542, 1515, 1506, 1473, 1402, 1348, 1318, 1295, 1264, 1247, 1201, 1176, 1092, 1065, 1038, 1026, 1011.

4.1.41 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (11a)

Verim: % 80, Erime Noktası: 319-322 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.68 (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz; 2H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz; 2H), 7.05 (t, *J* = 7.4 Hz; 1H).

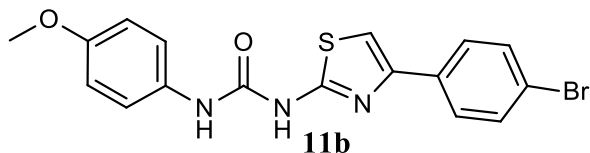
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.7; 151.9; 148.0; 138.9; 133.9; 132.0 (2C); 129.4 (2C); 128.0; 123.3; 121.1; 119.1 (2C); 108.4.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: C₁₆H₁₂BrN₃OS için hesaplanan: 372.98845; Bulunan: 372.98506.

IR (cm⁻¹): 3386, 3181, 3117, 3101, 3063, 2999, 2929, 2884, 2851, 2836, 1704, 1592, 1574, 1564, 1525, 1488, 1471, 1431, 1396, 1321, 1311, 1294, 1267, 1233, 1196, 1177, 1157, 1104, 1088, 1071, 1039, 1026, 1004.

4.1.42 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (11b)

Verim: % 87, Erime Noktası: 247-250 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.62 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz; 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz; 2H), 3.72 (s, 3H).

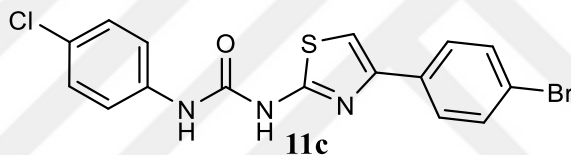
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.9; 155.6; 152.0; 147.9; 134.0; 132.0 (2C); 131.8; 128.0 (2C); 121.1; 121.1 (2C); 114.5 (2C); 108.2; 55.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₄BrN₃O₂S için hesaplanan: 402.99901; Bulunan: 402.99620.

IR (cm⁻¹): 3392, 3184, 3102, 3063, 3007, 2930, 2886, 2851, 2832, 1703, 1595, 1581, 1524, 1509, 1471, 1463, 1443, 1407, 1397, 1320, 1298, 1253, 1234, 1206, 1197, 1177, 1104, 1080, 1069, 1042, 1028, 1003.

4.1.43 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c)

Verim: % 88, Erime Noktası: 259-261 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.71 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz; 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz; 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz; 2H).

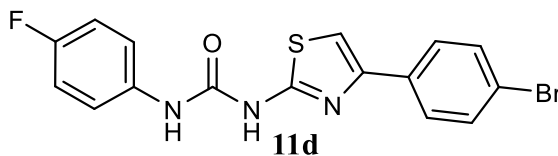
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.6; 151.9; 148.0; 137.9; 133.9; 132.0 (2C); 129.2 (2C); 128.0 (2C); 126.9; 121.1; 120.7 (2C); 108.5.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₆H₁₁BrClN₃OS için hesaplanan: 406.94947; Bulunan: 406.94613.

IR (cm⁻¹): 3386, 3186, 3102, 3065, 2998, 2928, 2884, 2851, 2836, 1705, 1593, 1581, 1518, 1489, 1475, 1466, 1395, 1348, 1319, 1302, 1283, 1235, 1207, 1196, 1177, 1119, 1102, 1078, 1071, 1039, 1027, 1015, 1005.

4.1.44 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (11d)

Verim: % 90, Erime Noktası: 280-283 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.69 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.8; 4.8 Hz; 2H), 7.17-7.13 (m, 2H).

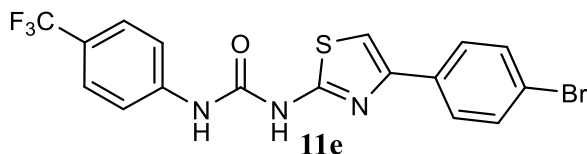
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.8; 158.4 (d, *J* = 239.4 Hz); 152.1; 148.0; 135.1; 133.9; 132.0 (2C); 128.0 (2C); 121.2 (d, *J* = 8.4 Hz; 2C); 115.9 (d, *J* = 22.4 Hz; 2C); 108.4.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: C₁₆H₁₁BrFN₃OS için hesaplanan: 390.97902; Bulunan: 390.97575.

IR (cm⁻¹): 3388, 3185, 3102, 3063, 3000, 2928, 2877, 2851, 2836, 1705, 1595, 1581, 1525, 1509, 1468, 1397, 1344, 1320, 1299, 1292, 1268, 1204, 1195, 1159, 1104, 1079, 1070, 1039, 1027, 1005.

4.1.45 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (11e)

Verim: % 90, Erime Noktası: 312-315 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.81 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.69 (d, *J* = 9.4 Hz; 2H), 7.66 (d, *J* = 9.4 Hz; 2H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.59 (s, 1H).

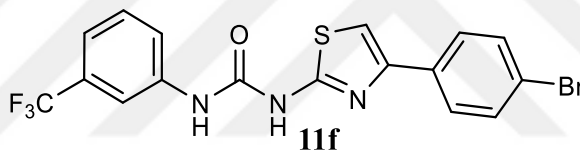
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.5; 151.9; 148.0; 142.6; 133.8; 132.0 (2C); 128.0 (2C); 126.6 (d, J = 3.8 Hz; 2C); 126.5 (m); 123.5 (q, J = 32.4 Hz); 121.2; 118.9 (2C); 108.7.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₁BrF₃N₃OS için hesaplanan: 440.97583; Bulunan: 440.97250.

IR (cm⁻¹): 3375, 3231, 3196, 3117, 3064, 3020, 2945, 2882, 2852, 2837, 1691, 1607, 1563, 1557, 1524, 1511, 1471, 1415, 1398, 1315, 1292, 1278, 1256, 1200, 1185, 1154, 1105, 1069, 1026, 1005.

4.1.46 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (11f)

Verim: % 80, Erime Noktası: 297-300 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.88 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.6; 2.2 Hz; 2H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.8; 2.6 Hz; 2H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz; 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz; 1H).

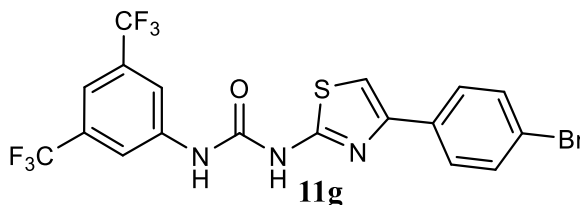
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.5; 152.1; 148.0; 139.8; 133.9; 132.1; 132.0 (2C); 130.5; 128.1; 128.0 (2C); 123.3 (q, J = 252.4 Hz); 119.5 (d, J = 4.4 Hz); 115.1 (d, J = 4.4 Hz); 109.1; 108.7.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₁BrF₃N₃OS için hesaplanan: 440.97583; Bulunan: 440.97271.

IR (cm⁻¹): 3224, 3116, 2995, 2976, 2960, 2930, 2896, 2851, 2836, 1695, 1618, 1575, 1540, 1525, 1511, 1490, 1471, 1398, 1326, 1312, 1292, 1270, 1201, 1179, 1164, 1111, 1098, 1072, 1039, 1025, 1007.

4.1.47 1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g)

Verim: % 85, Erime Noktası: 315-318 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.14 (bs, 1H), 9.51 (bs, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.57 (s, 1H).

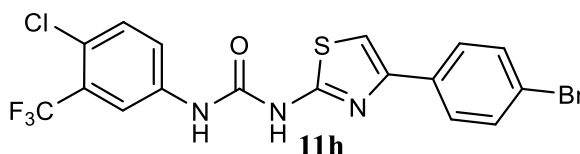
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 152.2; 148.0; 141.2; 133.8; 132.0; 132.0 (2C); 131.2 (q, *J* = 32.8 Hz; 2C); 128.1; 128.0 (2C); 122.1 (m, 2C); 115.8; 108.9; 108.8.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₀BrF₆N₃OS için hesaplanan: 508.96321; Bulunan: 508.96095.

IR (cm⁻¹): 3373, 3227, 3195, 3127, 3114, 3059, 2961, 2853, 2837, 1694, 1628, 1598, 1591, 1573, 1536, 1522, 1509, 1469, 1454, 1384, 1329, 1322, 1298, 1282, 1258, 1244, 1199, 1168, 1119, 1070, 1028, 1007.

4.1.48 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)üre (11h)

Verim: % 75, Erime Noktası: 320-322 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.94 (bs, 1H), 9.33 (bs, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.4 Hz; 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 7.70 (dd, *J* = 8.8; 2.4 Hz; 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H).

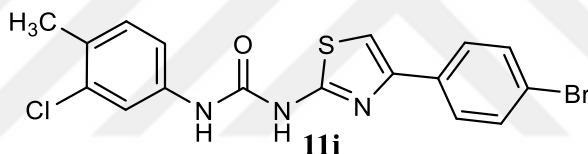
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.4; 152.0; 148.0; 138.6; 133.8; 132.5; 132.0 (2C); 130.6; 128.0 (2C); 127.3 (q, *J* = 31.0 Hz); 124.5; 124.0 (q, *J* = 228.0 Hz); 121.2; 117.8 (q, *J* = 5.6 Hz); 108.7.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₀BrClF₃N₃OS için hesaplanan: 474.93686; Bulunan: 474.93359.

IR (cm⁻¹): 3385, 3231, 3113, 2999, 2976, 2929, 2887, 2851, 2836, 1698, 1619, 1596, 1558, 1540, 1525, 1509, 1480, 1420, 1397, 1325, 1302, 1289, 1257, 1237, 1200, 1167, 1132, 1119, 1071, 1038, 1027, 1006.

4.1.49 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (11i)

Verim: % 85, Erime Noktası: 261-263 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 10.75 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz; 2H), 7.57 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

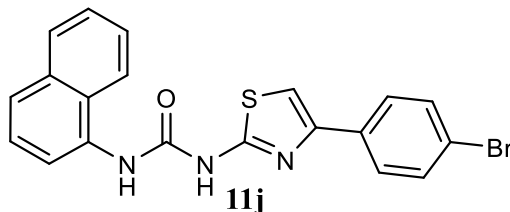
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.6; 151.9; 148.0; 138.0; 133.9; 133.7; 132.0 (2C); 131.7; 129.8; 128.0 (2C); 121.1; 119.0; 117.8; 108.5; 19.3.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₃BrClN₃OS için hesaplanan: 420.96512; Bulunan: 420.96281.

IR (cm⁻¹): 3386, 3181, 3102, 3065, 2999, 2927, 2851, 2836, 1704, 1594, 1581, 1516, 1494, 1472, 1443, 1392, 1375, 1345, 1321, 1303, 1289, 1240, 1196, 1105, 1083, 1071, 1050, 1026, 1006.

4.1.50 1-(4-(4-Bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (11j)

Verim: % 93, Erime Noktası: 234-236 °C



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 11.07 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz; 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz; 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz; 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz; 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 7.52 (dd, J = 13.8; 5.8 Hz; 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 159.9; 152.4; 148.1; 134.1; 134.0; 133.6; 132.0 (2C); 128.9; 128.0 (2C); 126.6; 126.5; 126.3; 126.2; 124.3; 121.5; 121.2; 118.2; 108.4.

HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₀H₁₄BrN₃OS için hesaplanan: 423.00410; Bulunan: 423.00089.

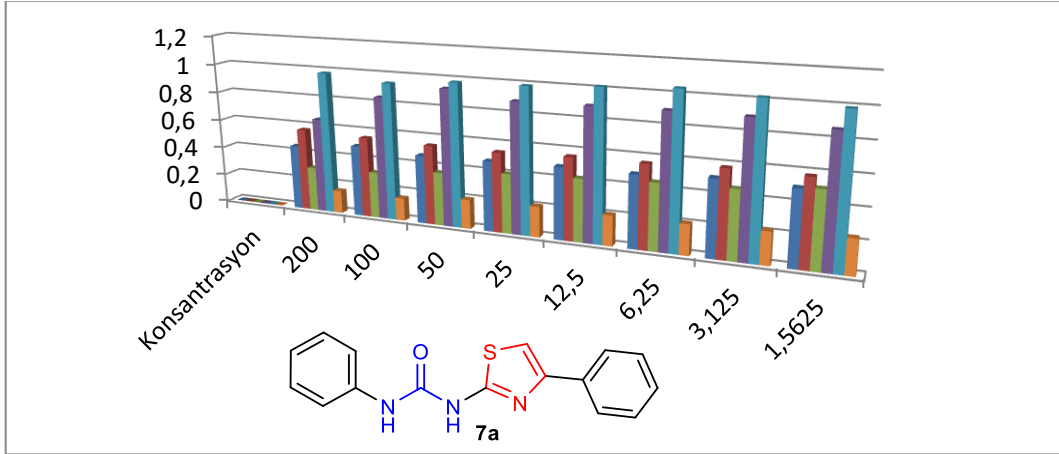
IR (cm⁻¹): 3362, 3213, 3118, 3094, 3056, 2955, 2930, 2896, 2851, 2836, 1692, 1631, 1600, 1567, 1541, 1514, 1503, 1469, 1397, 1375, 1347, 1317, 1294, 1264, 1246, 1199, 1178, 1098, 1072, 1038, 1025, 1006.

4.2 Sentezlenen Hibrit Moleküllerin Biyolojik Aktivite Testleri

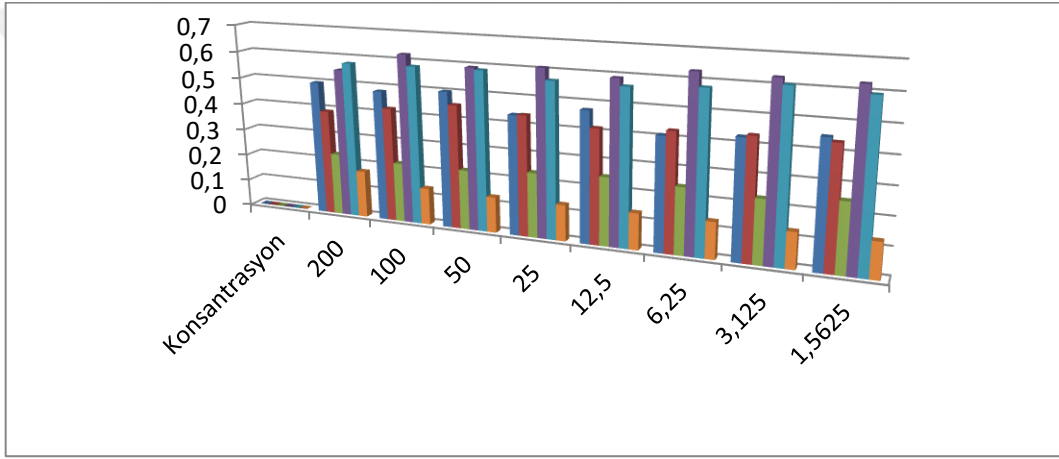
Sentezlenen hibrit moleküllerin (7-11a-j) biyolojik aktivite testleri Bölüm 3.3. de anlatılan yöntemle göre gerçekleştirilmiştir. Her serinin ilk molekülünün aktivite test (PC3 (prostat kanseri), MCF7 (meme kanseri) ve HT29 (kolon kanseri)) sonuçları aşağıda verilmiştir. Diğer moleküllerin ise; sonuçlarının değerlendirilmesi bu bölümde yapılmış olup, ilgili moleküllerin grafikleri 7.Ekler bölümünde verilmiştir.

	24. Saat Negatif Kontrol		48. Saat Negatif Kontrol
	24. Saat Xx Molekölü		48. Saat Xx Molekölü
	24. Saat Pozitif Kontrol		48. Saat Pozitif Kontrol

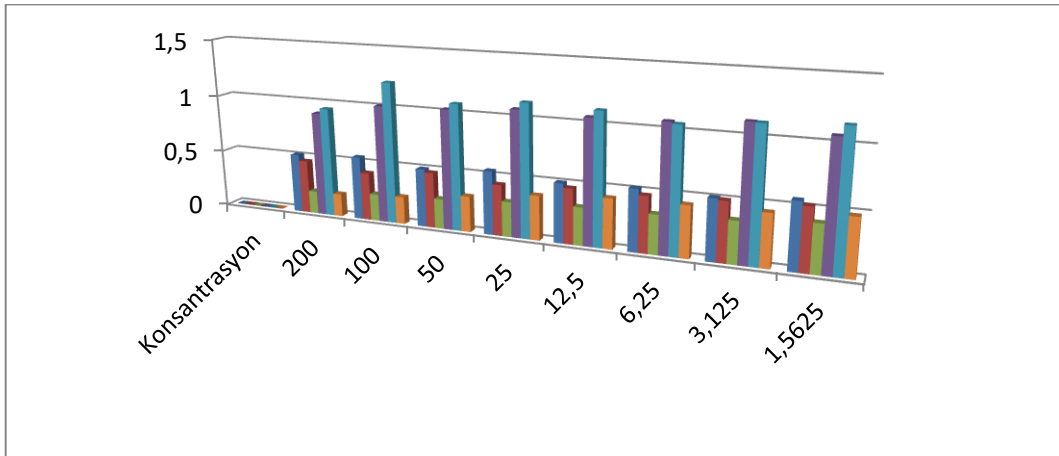




a)



b)



c)

Şekil 4.13. 1-fenil-3-(4-fenitiazol-2-il)üre (7a) bileşiğine ait
a) PC3 aktivite test sonuçları **b) MCF7** aktivite test sonuçları
c) HT29 aktivite test sonuçları

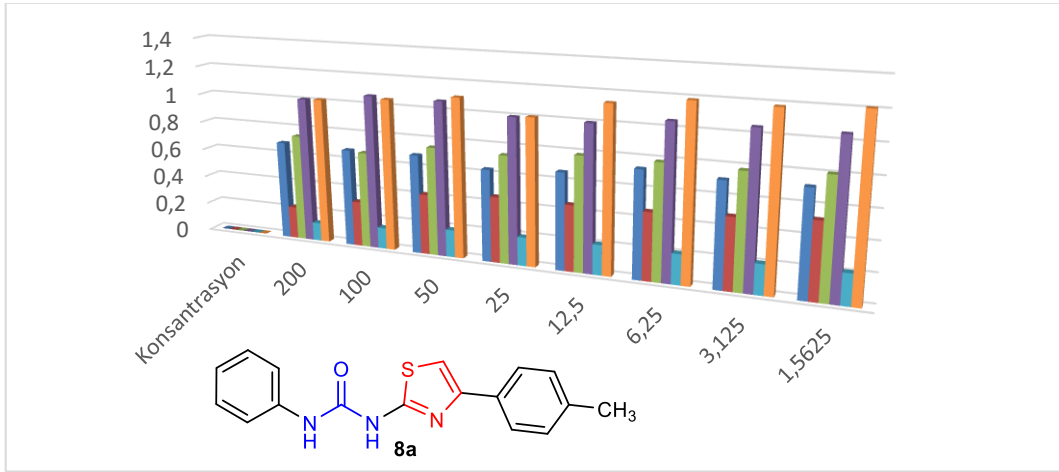
Hücre kültürü çalışmaları sonucunda;

7a bileşiğinin;

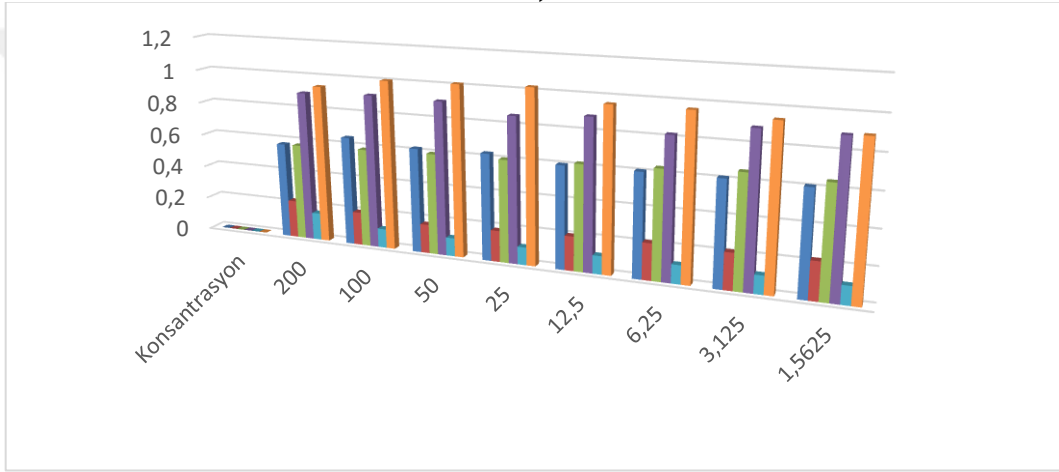
PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı aksine çoğalmayı desteklediği belirlenmiştir.

MCF-7 : Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (100 ve 200 μ m) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. 48 saat sonra en düşük dozda herhangi bir çoğalmayı baskılayıcı görülmemektedir. Ancak maddenin daha düşük dozlarda MCF-7 hücre hattı üzerinde antiproliferatif etkisi olduğu saptanmıştır.

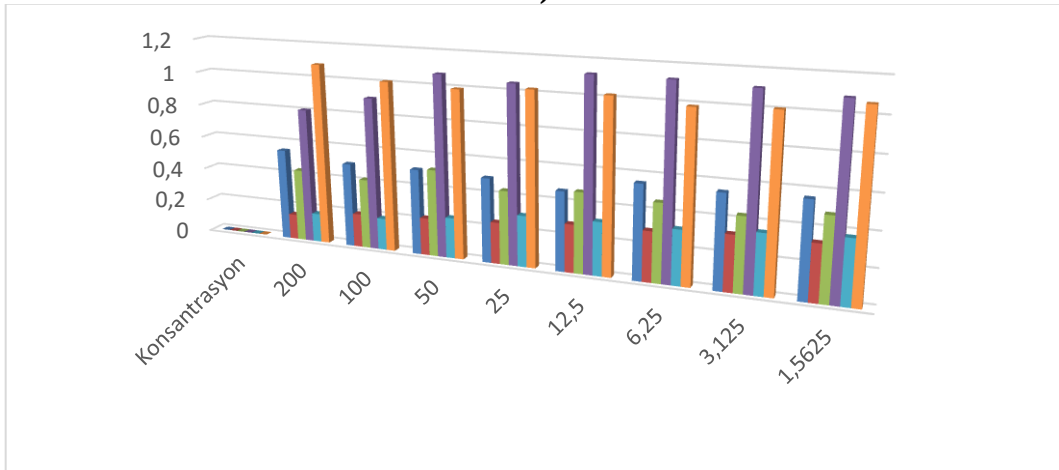
HT29 : Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (özellikle 100 μ m) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. 48 saat sonra yalnızca 6.25 μ m seviyesinde negatif kontrol ile kıyaslandığında antiproliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir.



a)



b)



c)

Şekil 4.14. 1-fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8a) bileşiğine ait

a) PC3 aktivite test sonuçları b) MCF7 aktivite test sonuçları

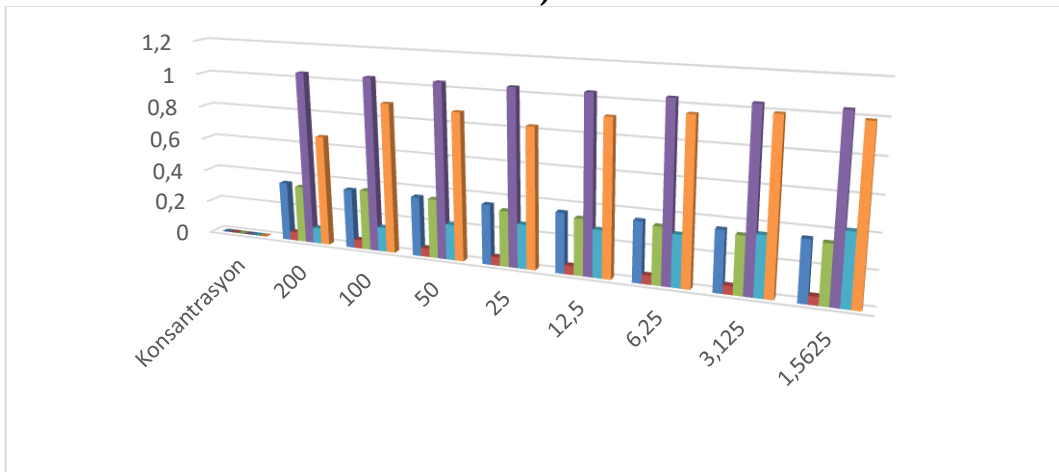
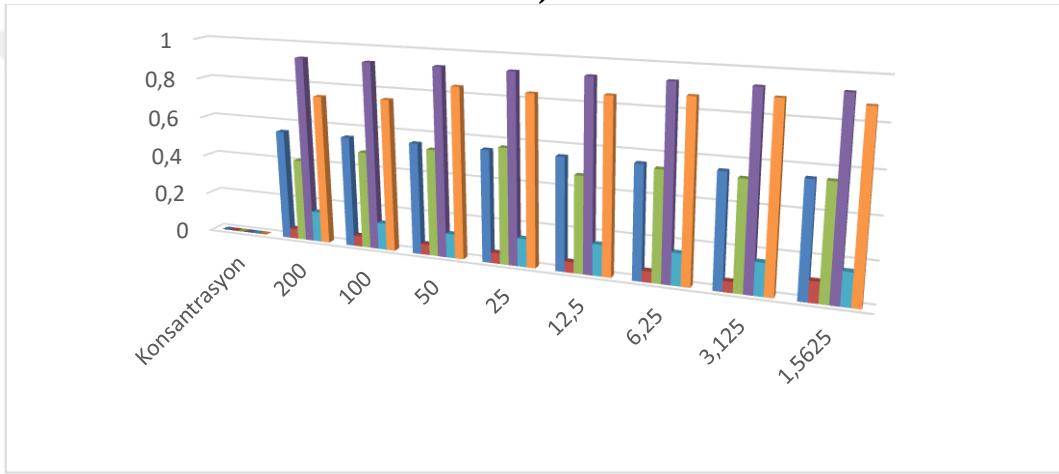
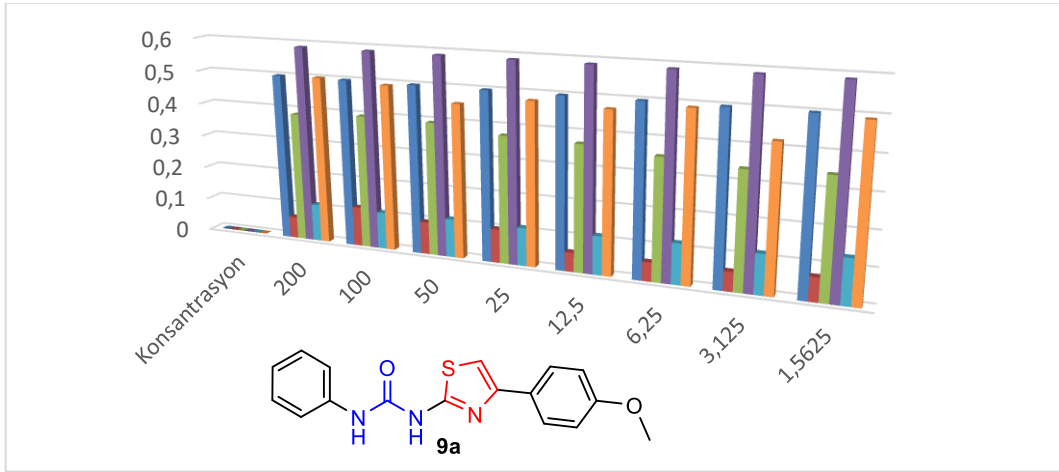
c) HT29 aktivite test sonuçları

8a bileşiminin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı aksine çoğalmayı desteklediği saptanmıştır.

MCF-7: Madde hücrede 24. saatte, yalnızca 100 ve 25 μm konsantrasyonlarda antiproliferatif etki göstermektedir. Diğer konsantrasyonlarda maddenin 48. saatte de etkili olmadığı belirlenmiştir.

HT29 : Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlarda (özellikle 200 ve 100 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.15. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (**9a**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

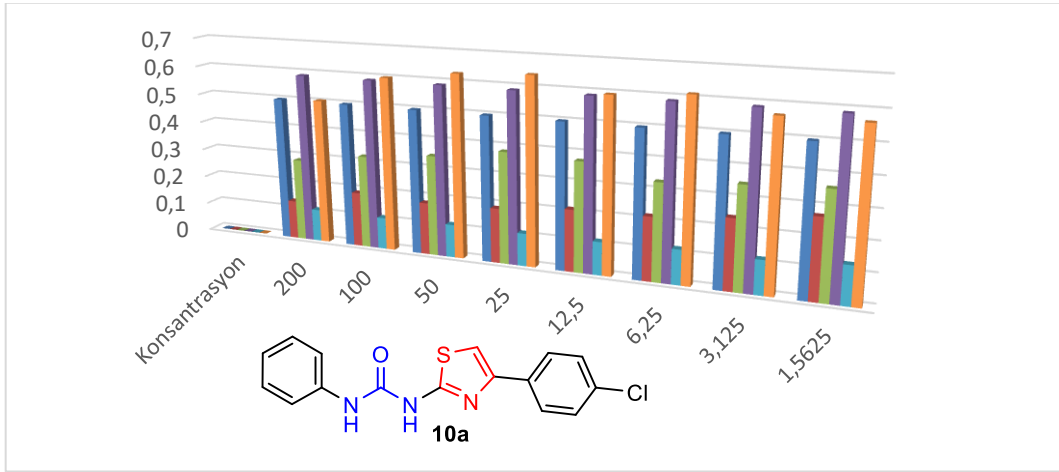
c) **HT29** aktivite test sonuçları

9a bileşiminin;

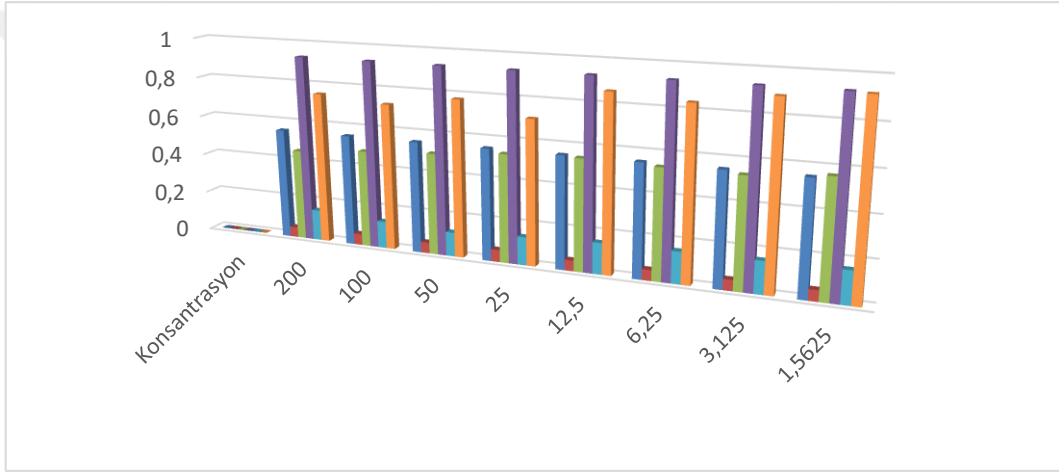
PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olduğu belirlenmiştir.

MCF-7 : Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (200 μ m) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. 24. saatte yalnızca 25 μ m konsantrasyonda antiproliferatif etki göstermemektedir. Maddenin daha düşük dozlarda MCF-7 hücre hattı üzerinde antiproliferatif etkisi olduğu tespit edilmiştir.

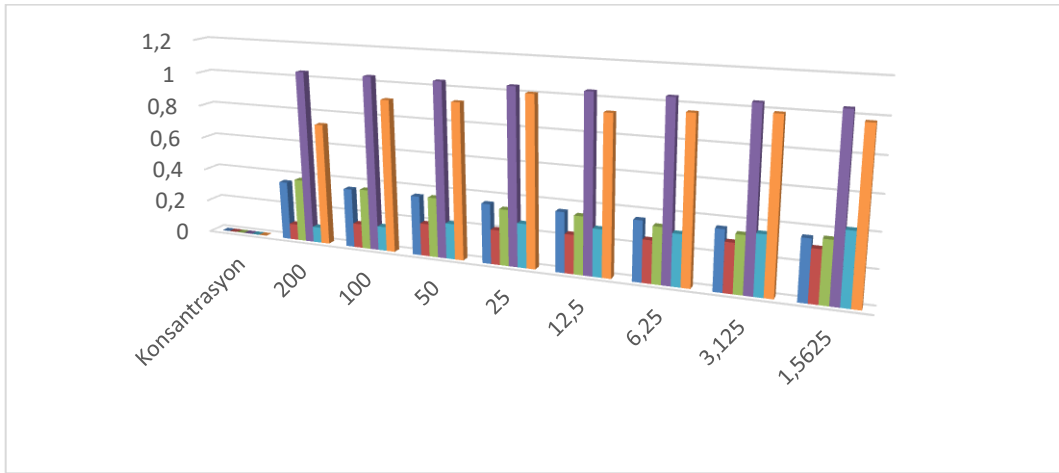
HT29 : Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan sonra çok az antiproliferatif etki gösterdiği fakat 48. saatten sonra yüksek dozlarda antiproliferatif etkinin yoğun olduğu, maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği saptanmıştır.



a)



b)



c)

Şekil 4.16. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (**10a**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

c) **HT29** aktivite test sonuçları

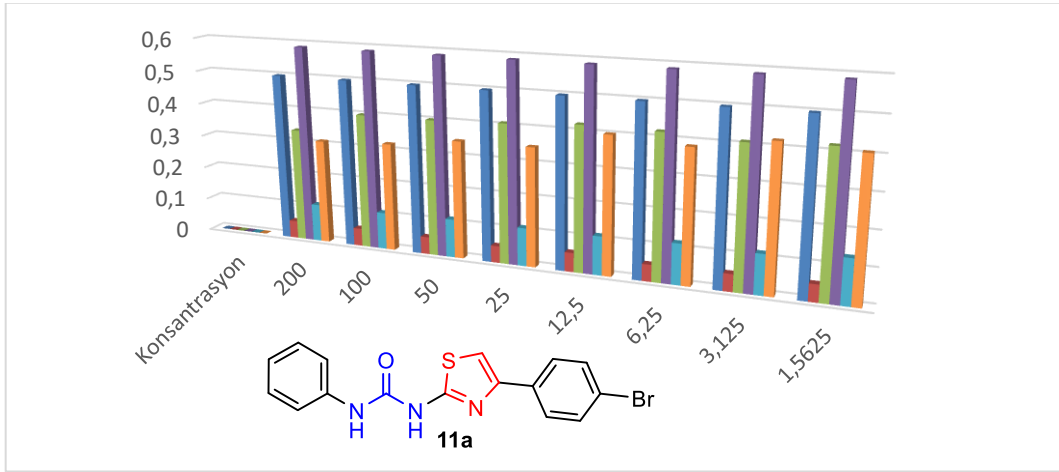
10a bileşiminin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin ilk üç dozda etkisi olduğu, 48. saatte düşük dozlarda da etkili olduğu tespit edilmiştir.

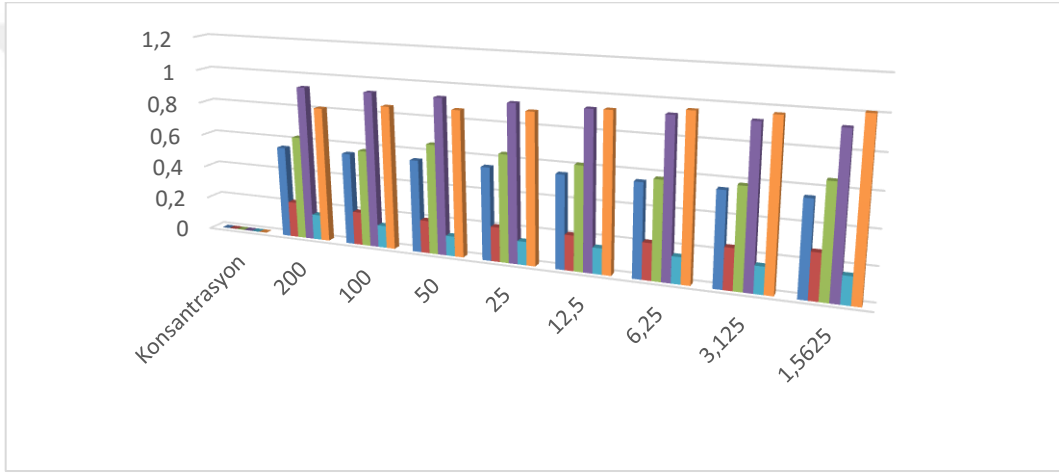
MCF-7 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten sonra 24 ve 48 saatte yüksek dozlardan düşük dozlara doğru antiproliferatif etkinin azalmaya başladığı belirlenmiştir.

HT29 : Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 sonra hiçbir dozda antiproliferatif etki göstermeyip, 48. saatte ise ilk üç dozda (200-100-50 μ m) etkili olduğu saptanmıştır.

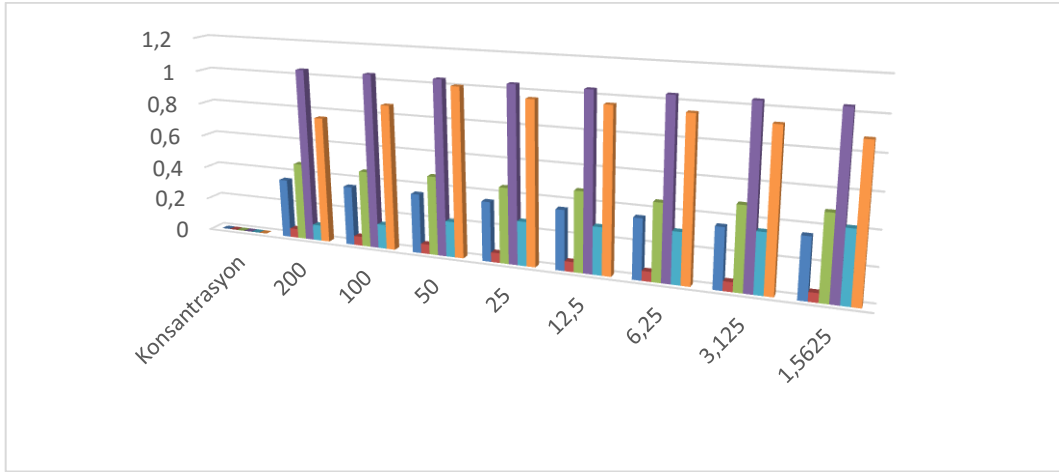




a)



b)



c)

Şekil 4.17. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (**11a**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

c) **HT29** aktivite test sonuçları

11a bileşiminin;

PC3 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra tüm dozlarda etkili olduğu belirlenmiştir.

MCF-7 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı, 48. saatte ise ilk dozlarda çok az etkili olduğu tespit edilmiştir.

HT29 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmayıp, 48 saat sonra düşük dozlara doğru etkinin azaldığı saptanmıştır.

7b bileşiminin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı aksine çoğalmayı desteklediği görülmektedir. Özellikle 200 µm'da negatif kontrol ile kıyaslandığında hücre yoğunluğunun oldukça arttığı belirlenmiştir.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (100 ve 200 µm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. 48. saatte farklı dozlarda antiproliferatif etki görülmektedir. Düşük dozlarda akut antiproliferatif etki göstermeye başladığı saptanmıştır.

HT29 : Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (özellikle 100 µm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. 48 saat sonra yalnızca 6.25 µm seviyesinde negatif kontrol ile kıyaslandığında antiproliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir.

7c bileşiminin;

PC3: Madde ile etkileşime girdikten sonra 24. saatte hiçbir konsantrasyonda hücrenin çoğalmasını baskılama yönünde bir etkisi olmadığı görülmektedir. 48. saatte 50 ve 25 µm seviyesinde ve en düşük konsantrasyonda antiproliferatif etkisi olduğu saptanmıştır.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (100 ve 200 µm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. Ancak maddenin 48. saatte antiproliferatif etki göstermediği belirlenmiştir.

HT29 : Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlarda (özellikle 200 ve 100 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği tespit edilmiştir.

7d bileşiğinin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı aksine çoğalmayı desteklediği görülmektedir. Yalnızca 48. saatte 50 μm seviyesinde düşük bir antiproliferatif etki belirlenmiştir.

MCF-7 : Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (50, 100 ve 200 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Madde konsantrasyonu azaldıkça antiproliferatif etkinin azaldığı belirlenmiştir. 48. saatte maddenin herhangi bir etkisi yok yalnızca düşük dozlarda çoğalmayı bir miktar baskılamıştır.

HT29 : Maddenin akut etkisinin olmadığı, kronik dönemde antiproliferatif etki gösterdiği görülmektedir. 48 saatte elde edilen veriler **7d**'nin pozitif kontrol ajanı ile benzer sonuçlar vererek, denenen tüm dozların kanser hücrelerinin üremesini önemli ölçüde baskıladığını göstermektedir. Sonuç olarak, madde kolon kanseri hücrelerine karşı oldukça yüksek düzeyde antiproliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir.

7e bileşiğinin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı aksine çoğalmayı desteklediği görülmektedir. Yalnızca 48. saatte 50 μm seviyesinde düşük bir antiproliferatif etki saptanmıştır.

MCF-7 : Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (50, 100 ve 200 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Madde konsantrasyonu azaldıkça antiproliferatif etkinin azaldığı saptanmış olup, 48. saatte maddenin herhangi bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

HT29: Maddenin akut ya da kronik herhangi bir antiproliferatif etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Muamele edilen kolon kanseri hücrelerinin canlılıklarının negatif kontrolle yaklaşık olarak eşit olduğu tespit edilmiştir.

7f bileşiğinin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı aksine çoğalmayı desteklediği görülmektedir. Yalnızca 48. saatte 50 µm seviyesinde düşük bir antiproliferatif etki saptanmıştır.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (50, 100 ve 200 µm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Madde konsantrasyonu azaldıkça antiproliferatif etkinin olmadığı tespit edilmiş olup, 48. saatte maddenin herhangi bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (özellikle 100 µm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. 48 saat sonra yalnızca 25, 12.5 ve 6.25 µm seviyesinde negatif kontrol ile kıyaslandığında antiproliferatif etki gösterdiği görülmektedir. Diğer konsantrasyonlarda antiproliferatif bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

7g bileşiğinin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı aksine çoğalmayı desteklediği görülmektedir. Yalnızca 48. saatte 50 µm seviyesinde düşük bir antiproliferatif etki saptanmıştır.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (50, 100 ve 200 µm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Madde konsantrasyonu azaldıkça antiproliferatif etkinin olmadığı belirlenmiştir. 48. saatte maddenin herhangi bir etkisinin olmadığı, yalnızca en düşük konsantrasyonda çoğalmayı baskıladığı tespit edilmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra özellikle yüksek dozlarda olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği belirlenmiştir.

7h bileşiğinin;

PC3: Madde ile etkileşime girdikten sonra 24. saatte hiçbir konsantrasyonda hücrenin çoğalmasını baskılama yönünde bir etkisi olmadığı görülmektedir. 48. saatte 50 ve 6.25

μm seviyesinde ve en düşük konsantrasyonda antiproliferatif etkisi olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle 25 μm seviyesinde antiproliferatif etki göstermeye başladığı görülmektedir. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. Ancak maddenin 48. saatte antiproliferatif etki göstermediği belirlenmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (100 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. Ancak maddenin 48. saatte antiproliferatif etki göstermediği saptanmıştır.

7i bileşiğinin;

PC3: Madde ile etkileşime girdikten sonra 24. saatte yalnızca 100 μm seviyesinde antiproliferatif etki görülmektedir. Diğer konsantrasyonlarda maddenin 24. saatte hücreye herhangi bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. 48. saatte ise yalnızca 3.125 μm seviyesinde etkilidir.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (100 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. Ancak maddenin 48. saatte antiproliferatif etki göstermediği belirlenmiştir.

HT29: Maddenin 24. saatte yalnızca yüksek dozlarda antiproliferatif etki göstermeye başladığı görülmektedir. Ancak maddenin 48. saatte antiproliferatif etki göstermediği tespit edilmiştir.

7j bileşiğinin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı aksine çoğalmayı desteklediği görülmektedir. Yalnızca 48.saatte 100, 50 ve 25 μm seviyesinde düşük bir antiproliferatif etki saptanmıştır.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (100 ve 200 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. Ancak maddenin 48. saatte antiproliferatif etki göstermediği tespit edilmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra yüksek dozlarda (özellikle 100 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği görülmektedir. 48. saatte de bütün konsantrasyonlarda antiproliferatif etki gösterdiği ve en etkin konsantrasyonun 25 μm olduğu belirlenmiştir.

8b bileşiğinin;

PC3: Maddenin 24. saatte etkisinin olmadığı, 48. saatte yalnızca 100 ve 50 μm seviyesinde antiproliferatif etki belirlenmiştir.

MCF-7: Madde MCF-7 hücrelerine karşı 24. ve 48. saatlerde etki göstermediği saptanmıştır.

HT29: Madde 24. saatte özellikle 200 μm olmak üzere bütün konsantrasyonlarda antiproliferatif etki göstermektedir. 48. saatte en derişik konsantrasyon olan 200 μm seviyesinde bir etkisi yok ancak diğer konsantrasyonlarda antiproliferatif etki göstermeye başladığı tespit edilmiştir.

8c bileşiğinin;

PC3: 24. saatte maddenin hücreye etkisi görülmemektedir. 48. saatte ise 100, 50 ve 25 μm seviyesinde etki göstermeye başladığı saptanmıştır.

MCF-7: 24. saatte yüksek dozlarda (200 ve 100 μm) maddenin antiproliferatif etki göstermeye başladığı görülmektedir. Düşük konsantrasyonlarda ise herhangi bir etkisi olmadığı görülüyor. 48. saatte ise özellikle 200 μm olmak üzere bütün konsantrasyonlarda etkili olduğu belirlenmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlarda (özellikle 200 ve 100 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği tespit edilmiştir.

8d bileşiğinin;

PC3: Madde ile etkileşime girdikten sonra 24. saatte hiçbir konsantrasyonda hücrenin çoğalmasını baskılama yönünde bir etkisi olmadığı görülmektedir. 48. saatte yalnızca en düşük konsantrasyonda antiproliferatif etkisi olduğu belirlenmiştir.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlarda (özellikle 200 ve 100 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda antiproliferatif etkisinin olmadığı saptanmıştır.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan sonra, 24. saatte bütün konsantrasyonlarda madde etkili olduğu belirlenmiştir. 48. saatte yalnızca 200 µm seviyesinde etki göstermemekte diğer konsantrasyonlarda oldukça iyi antiproliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir.

8e bileşiğinin;

PC3: Maddenin 24. saatte hücre üzerinde hiç etki göstermediği görülmektedir. Ancak 48. saatte bütün konsantrasyonlarda antiproliferatif etki göstermeye başladığı saptanmıştır.

MCF-7: 24. saatte en etkili olduğu konsantrasyon 100 µm olduğu görülmektedir. Diğer konsantrasyonlarda da madde hücrenin çoğalmasını baskılamıştır. Ancak 48. saatte maddenin etkisi görülmemektedir.

HT29: 24. saatte maddenin tüm konsantrasyonları etkilidir. 48. saatte ise 200 µm konsantrasyonda etkisi yok ancak diğer konsantrasyonlarda maddenin antiproliferatif etkisi belirlenmiştir.

8f bileşiğinin;

PC3: 24. saatte maddenin etkili olmadığı, 48. saatte ise yüksek konsantrasyonda etkili düşük konsantrasyonlarda etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

MCF-7: 24. saatte maddenin hücre üzerinde etkisi olmadığı, 48. saatte ise yalnızca 100 µm seviyesinde etki gösterdiği belirlenmiştir.

HT29: Maddenin 24. saatte yüksek dozlarda etkisi görülmektedir. Düşük dozlarda etkisi olmadığı tespit edilmiştir. 48. saatte ise yalnızca 200 µm seviyesinde etkili olduğu saptanmıştır.

8g bileşiğinin;

PC3: 24. saatte maddenin hücreye etkisi görülmemektedir. 48. saatte ise 100, 50 ve 25 µm seviyesinde etki göstermeye başladığı tespit edilmiştir.

MCF-7: Maddenin 24. saatte etkisi olmadığı, 48. saatte ise yalnızca 100 µm seviyesinde etki gösterdiği belirlenmiştir.

HT29: Maddenin yalnızca 200 µm seviyesinde oldukça iyi antiproliferatif etki gösterdiği belirlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda herhangi bir etkisi görülmemektedir. 48. saatte ise sadece 100 µm seviyesinde etkili olduğu saptanmıştır.

8h bileşiminin;

PC3: Maddenin 24. saatte yalnızca 50 ve 6.25 µm seviyesinde hücre üzerinde bir antiproliferatif etkisi olduğu görülmektedir. Diğer konsantrasyonlarda etkili olmadığı belirlenmiştir. 48. saatte ise yalnızca 50 µm seviyesinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7: 24. saatte maddenin hücre üzerinde yalnızca 100 µm seviyesinde etki ettiği görülmektedir. 48. saatte ise madde herhangi bir etki göstermemiştir.

HT29: 24. saate maddenin bütün konsantrasyonlarının hücre üzerinde büyümeyi baskılayıcı etkisi olduğu görülmektedir. Ancak 48. saatte yüksek dozlarda (200, 100 ve 50 µm) ve düşük dozlarda herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

8i bileşiminin;

PC3: Maddenin 24. saatte tüm konsantrasyonları etkili olduğu, 48. saatte ise bütün konsantrasyonlarda maddenin antiproliferatif etkisi olmadığı belirlenmiştir.

MCF-7: Madde ile etkileşime girdikten sonra, yalnızca 100 µm seviyesinde oldukça iyi antiproliferatif etki göstermiştir. Diğer konsantrasyonlar herhangi bir etkisi görülmemiştir. 48. saatte ise bütün konsantrasyonlarda maddenin etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

HT29: Maddenin akut ya da kronik herhangi bir antiproliferatif etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Sadece belli dozlarda (50-3.125 arası) negatif kontrol canlılığından daha düşük hücre canlılığı belirlenmiştir. Madde belirli dozlarda kolon kanseri hücrelerine karşı çok zayıf antiproliferatif etki gösterdiği saptanmıştır.

8j bileşiminin;

PC3: Maddenin 24. saatte hücreye etkisi görülmemektedir. 48. saatte ise 200, 100 ve 50 µm seviyesinde etki göstermeye başladığı belirlenmiştir.

MCF-7: Yalnızca 200 µm seviyesinde oldukça iyi antiproliferatif etki göstermiştir. Diğer konsantrasyonlarda herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiş, 48. saatte ise 12.5 µm seviyesinde etkili olduğu saptanmıştır.

HT29: Maddenin 24. saatte yüksek konsantrasyonda etkili, düşük konsantrasyonlarda etkisinin olmadığı görülmektedir. 48. saatte ise yalnızca 100 µm seviyesinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

9b bileşiminin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra yalnızca yüksek dozda (200 μm) antiproliferatif etki göstermektedir. 48 saat sonra ise maddenin düşük (3.125 μm) dozlarda ise antiproliferatif etkisini devam etmediği görülmektedir. 48. saatte ise maddenin daha düşük dozlarda MCF-7 hücre hattı üzerinde antiproliferatif etkisi olduğu belirlenmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (özellikle 100 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği saptanmıştır.

9c bileşiğinin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin düşük dozlarda dahi etkili olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin düşük dozlarda dahi etkili olduğu belirlenmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 sonra hiçbir dozda antiproliferatif etki göstermeyip, 48. saatte ise antiproliferatif etkisi olduğu saptanmıştır.

9d bileşiğinin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra yüksek konsantrasyonlarda (200-100 μm) antiproliferatif etki gösterip, 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı aksine çoğalmayı desteklediği tespit edilmiştir.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozlarda (100-200 μm) olmak üzere antiproliferatif etki göstermeye başlamıştır. Maddenin düşük dozlarda ise antiproliferatif etkisini devam etmediği görülmektedir. 48. saatte ise Maddenin daha düşük dozlarda MCF-7 hücre hattı üzerinde antiproliferatif etkisi olduğu belirlenmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan sonra 24. saatte antiproliferatif etki göstermediği fakat 48. saatte maddenin düşük dozlarda da antiproliferatif etkisini devam ettirdiği saptanmıştır.

9e bileşiminin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin düşük dozlarda da etkili olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7 : Madde ile hücre etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra özellikle yüksek dozda (200 μm) antiproliferatif etki gösterdiği belirlenerek, 48. saatte ise maddenin hücre çoğalmasına karşı etkili olduğu belirlenmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48. saat sonra hiçbir dozda antiproliferatif etki göstermeyip tam tersi hücre çoğalmasını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır.

9f bileşiminin;

PC3: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin düşük dozlarda da etkili olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra yalnızca yüksek dozda (200 μm) antiproliferatif etki gösterdiği belirlenerek, diğer dozlarda antiproliferatif etkisinin olmadığı ancak 48. saatte ise maddenin tüm dozlarda etkili olduğu belirlenmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 sonra ve 48. saatte (50-12.5 μm) sonra hiçbir dozda antiproliferatif etki göstermeyip tam tersi hücre çoğalmasını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır.

9g bileşiminin;

PC3: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin düşük dozlarda da etkili olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7: Madde ile MCF-7 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra hücre çoğalmasını etkileyip 48. saatte ise tüm dozlarda antiproliferatif etkisi olduğu belirlenmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra hiçbir dozda antiproliferatif etki göstermediği, 48. saatte ise yalnızca (50 μm) dozda etkilemediği diğer dozlarda antiproliferatif etkisi olduğu saptanmıştır.

9h bileşiminin;

PC3: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin düşük dozlarda bile etkili olduğu, fakat 48. saatte ilk üç dozda etkisi olduğu belirlenmiştir.

MCF-7: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24. saatte yalnızca en düşük dozda etkili olmayıp, diğer dozlarda etkilidir. 48 saat ise düşük dozlarda antiproliferatif etkinin azalmaya başladığı tespit edilmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 sonra hiçbir dozda antiproliferatif etki göstermeyip, 48. saatte ise ilk üç dozda (200-100-50 µm) etkili olduğu saptanmıştır.

9i bileşiminin;

PC3: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin düşük dozlarda da etkili olduğu belirlenmiştir.

MCF-7: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin 24. saatte antiproliferatif etkisinin olmadığı 48. saatte ise düşük dozlarda antiproliferatif etkinin azalmaya başladığı tespit edilmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 sonra hiçbir dozda antiproliferatif etki göstermediği, 48. saatte ise antiproliferatif etkisi olduğu saptanmıştır.

9j bileşiminin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin ilk üç dozda etkisi olduğu 48. saatte düşük dozlarda da etkili olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7: Molekül hücre ile etkileşime girdikten sonra 24 ve 48 saatte yüksek dozlardan düşük dozlara doğru antiproliferatif etkinin azalma eğiliminde olduğu saptanmıştır.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 sonra hiçbir dozda antiproliferatif etki göstermediği, 48. saatte ise ilk üç dozda (200-100-50 µm) etkili olduğu belirlenmiştir.

10b bileşiminin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olduğu 48. saatte ise yalnızca ilk dozda etkili olup diğer dozlarda etkisi olmadığı belirlenmiştir.

MCF-7: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 sonra ilk dozda etkili olduğu, 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru antiproliferatif etkinin azalmaya başladığı saptanmıştır.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda antiproliferatif etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

10c bileşiğinin;

PC3: Madde ile PC3 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra tüm dozlarda antiproliferatif etkisi olduğu saptanmıştır.

MCF-7: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra ilk üç dozda etkili olduğu, diğer dozlarda etkili olmadığı belirlenmiştir.

HT29: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 sonra etkili olmadığı, 48 sonra ilk dozda etkili olup diğer dozlarda etkili olmadığı tespit edilmiştir.

10d bileşiğinin;

PC3: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olduğu 48. saatte ise yalnızca ilk dozda etkili olup diğer dozlarda etkisi olmadığı saptanmıştır.

MCF-7: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 sonra ilk iki dozda etkili olduğu, 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru antiproliferatif etkinin azalmaya başladığı fakat son dozda etkinin arttığı tespit edilmiştir.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda antiproliferatif etkisi olmadığı belirlenmiştir.

10e bileşiğinin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin ilk iki dozda etkin olduğu, 48. saatte yüksek dozlardan düşük dozlara doğru antiproliferatif etkinin azalmaya başladığı tespit edilmiştir.

MCF-7: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 sonra ilk üç dozda etkisinin çok az olup, düşük dozlara doğru antiproliferatif etkinin olmadığı saptanmıştır.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda antiproliferatif etkisi olmadığı belirlenmiştir.

10f bileşiğinin;

PC3: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 sonra negatif kontrol ile kıyaslama yapıldığında maddenin antiproliferatif etkisinin olmadığı ve 48 saat sonra ilk iki dozda etkili olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 sonra ilk konsantrasyonda etkili olduğu, 48 sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru antiproliferatif etkinin azalmaya başladığı saptanmıştır.

HT29: Madde ile HT29 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda antiproliferatif etkisi olmadığı belirlenmiştir.

10g bileşiğinin;

PC3: Madde ile PC3 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 ve 48 saat sonra tüm dozlarda antiproliferatif etkisi olduğu saptanmıştır.

MCF-7: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 sonra ilk iki dozda etkili olduğu, 48 sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru antiproliferatif etkinin azalmaya başladığı belirlenmiştir.

HT29: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra etkili olmadığı, 48 sonra ilk iki dozda etkili olup diğer dozlarda etkili olmadığı tespit edilmiştir.

10h bileşiğinin;

PC3: Madde ile PC3 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra ilk iki dozda etkili olduğu, 48 saat sonra tüm dozlarda antiproliferatif etkisi olup yüksek dozlardan düşük dozlara doğru azaldığı saptanmıştır.

MCF-7: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı belirlenmiştir.

HT29: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmayıp, 48 saat sonra düşük dozlara doğru etkinin azaldığı tespit edilmiştir.

10i bileşiğinin;

PC3: Madde ile PC3 hücreleri etkileşmeye başladıktan 24 saat sonra tüm dozlarda antiproliferatif etkisi olduğu, fakat 48 saat sonra ilk üç dozda (200-100-50 µm) etki ettiği belirlenmiştir.

MCF-7: Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra son üç dozda etkili olmadığı, diğer dozlarda etkili olduğu saptanmıştır.

HT29: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 sonra etkili olmadığı, 48 saat sonra ilk dozda etkili olup diğer dozlarda etkili olmadığı tespit edilmiştir.

10j bileşiğinin;

PC3: Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmayıp, 48 saat sonra düşük dozlara doğru etkinin azaldığı belirlenmiştir.

MCF-7 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra ilk dozda etkili olup, diğer dozlar ve 48 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı tespit edilmiştir.

HT29 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmayıp, 48 saat sonra düşük dozlara doğru etkinin azaldığı saptanmıştır.

11b bileşiğinin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra tüm dozlarda etkili olduğu tespit edilmiştir.

MCF-7 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı belirlenmiştir.

HT29 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı, 48 saat sonra etkili olup etkinin giderek azaldığı ve düşük dozlara doğru etkinin tekrar arttığı saptanmıştır.

11c bileşiğinin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra, düşük dozlara doğru etkinin azaldığı tespit edilmiştir.

MCF-7 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra ilk dozda etkili olduğu, 48 saat sonra ise ilk iki dozda etkili olduğu belirlenmiştir.

HT29 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı 48 sonra ise ilk ve son dozda etkili olduğu saptanmıştır.

11d bileşiğinin;

PC3 : Hücre madde ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı saptanmıştır.

MCF-7 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı tespit edilmiştir.

HT29 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmayıp, 48 saat sonra yalnızca (50 µm) dozda etkili olmadığı, diğer dozlarda etkili olduğu belirlenmiştir.

11e bileşiminin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı belirlenmiştir.

MCF-7 : Hücre madde ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı tespit edilmiştir.

HT29 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı saptanmıştır.

11f bileşiminin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı tespit edilmiştir.

MCF-7 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı belirlenmiştir.

HT29 : Hücre madde ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı saptanmıştır.

11g bileşiminin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı tespit edilmiştir.

MCF-7 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra ilk dozda etkili olduğu, 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı belirlenmiştir.

HT29 : Hücre madde ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı saptanmıştır.

11h bileşiminin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı belirlenmiştir.

MCF-7 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra ilk dozlarda etkili olduğu, yüksek dozlardan düşük dozlara doğru azaldığı tespit edilmiştir.

HT29 : Hücre madde ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı 48 sonra ise ilk dozda etkili olduğu saptanmıştır.

11i bileşiminin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı tespit edilmiştir.

MCF-7 : Hücre madde ile etkileşime girdikten 24 saat sonra ilk dozda çok az etkili olduğu 48 saat sonra tüm dozlarda az bir etkisinin olduğu saptanmıştır.

HT29 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı 48 sonra ise ilk ve son dozda etkili olduğu belirlenmiştir.

11j bileşiğinin;

PC3 : Madde hücre ile etkileşime girdikten 24 ve 48 saat sonra yüksek dozlardan düşük dozlara doğru etkinin azaldığı saptanmıştır.

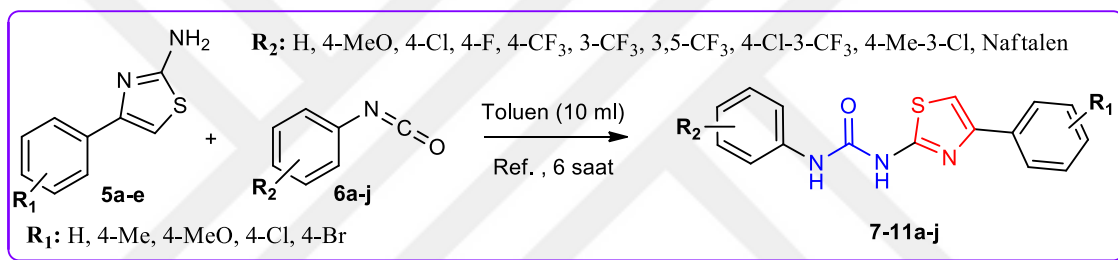
MCF-7 : Hücre molekül ile etkileşime girdikten 24 saat sonra yüksek dozlarda antiproliferatif etkinin olduğu, düşük dozlarda etkinin olmadığı ve 48 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı belirlenmiştir.

HT29 : Molekül hücre ile etkileşime girdikten 24 saat sonra hiçbir dozda etkili olmadığı 48 sonra ise ilk dozda etkili olduğu tespit edilmiştir.

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada keton türevlerinden çıkılarak yeni potansiyel biyoaktif, tiyazol temelli hibrit molekül türevlerinin sentezi amaçlanmıştır. Bunun için önce çıkış bileşikler olan tiyazol türevleri (**5a-e**) bilinen yöntemler kullanılarak sentezlendi.

Çalışmanın ikinci aşamasında; elde edilen tiyazol türevleri (**5a-e**), 10 adet izosiyanat türevleri (**6a-j**) ile reaksiyona tabi tutularak Curtius düzenlenmesi üzerinden bilinen ve yeni potansiyel biyoaktif, tiyazol temelli hibrit moleküllerin (**7-11a-j**) sentezi % 65-95 arasında değişen verimlerle başarıyla gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, HRMS) kullanılarak aydınlatıldı.



Şekil 5.1. 1-Fenil-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7-11a-j**) türevlerinin sentezi

Tiyazol tarafı boş olan türevlerde (**7a-j**) üre tarafındaki fenil halkasına bağlı grubların etkisinden dolayı reaksiyon verimi % 75 ile % 95 arasında değişmektedir. Üre tarafındaki fenil halkasına elektron çekici gruplar (-OMe, -Cl) bağlandığında halkanın etkinliği düşmekte dolayısıyla reaksiyon verimi % 75 e düştüğü, indüktif olarak elektron çekici mezomerik olarak elektron sağlayıcı gruplar (-F, -CF₃ gibi) yada elektron verici (-CH₃) grup bağlandığında ise reaksiyon veriminin arttığı tespit edildi. Tiyazol tarafında Metil grubu bağlı türevlerde (**8a-j**) üre tarafındaki fenil halkasına bağlı grupların etkisinden dolayı reaksiyon verimi % 60 ile % 90 arasında değişmektedir. Üre tarafındaki fenil halkasına elektron çekici gruplar (-OMe, -Cl) bağlandığında halkanın etkinliği azaldığı dolayısıyla reaksiyon verimi % 65 e düştüğü, indüktif olarak elektron çekici mezomerik olarak elektron sağlayıcı gruplar (-F, -CF₃ gibi) ya da elektron verici (-CH₃) grup bağlandığında ise reaksiyon veriminin arttığı belirlendi. Tiyazol tarafına -OMe bağlı türevlerde (**9a-j**) metoksi grubunun elektron çekici özelliği sebebiyle fenil halkasının etkinliği azalmış olup reaksiyon veriminin %

65'e düştüğü tespit edildi. Tiyazol tarafı -Cl bağlı türevlerde (**10a-j**) özellikle hem tiyazol tarafında hem üre tarafında bağlandığında klor grubunun elektron çekici olması halkanın etkinliğini azaltmış olup reaksiyon veriminin % 65'e düştüğü belirlendi. Tiyazol tarafına -Br bağlı türevlerde (**11a-j**) -OMe, -Cl bağlı türevlere kıyasla halka etkinliğinin daha az düştüğü dolayısıyla reaksiyon veriminin % 75'e yükseldiği tespit edildi. Genel olarak -CF₃, -OMe gibi elektron çekici grupların bağlı olduğu bileşiklerde reaksiyon verimlerinin yüksek olduğu belirlendi.

Sentezleri başarıyla gerçekleştirilen toplam aril tiyazol süstitüe üre türevlerinin (5 seri 50 adet) antiproliferatif etkileri HT29 (Kolon kanseri), PC3 (Prostat kanseri) ve MCF7 (Meme kanseri) hücre hatlarına karşı test edildi. Bütün moleküller en iyi etkiyi **HT29** (kolon kanseri) hücre hatlarına karşı gösterdiği belirlendi. Özellikle **7d** bileşiğinin (1-(4-Florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre) **HT29** (kolon kanseri) hücre hattına karşı etkili molekül olduğu tespit edildi. Ayrıca **8d** (1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre), **8c** (1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre) ve **8e** (1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre) moleküllerinin de **HT29** (kolon kanseri) hücre hattına karşı etkili olduğu belirlendi. Moleküllerin daha sonra sırasıyla, **PC3** (prostat kanseri), **MCF7** (meme kanseri) hücre hatlarına karşı etki gösterdikleri saptanmıştır.

6. KAYNAKLAR

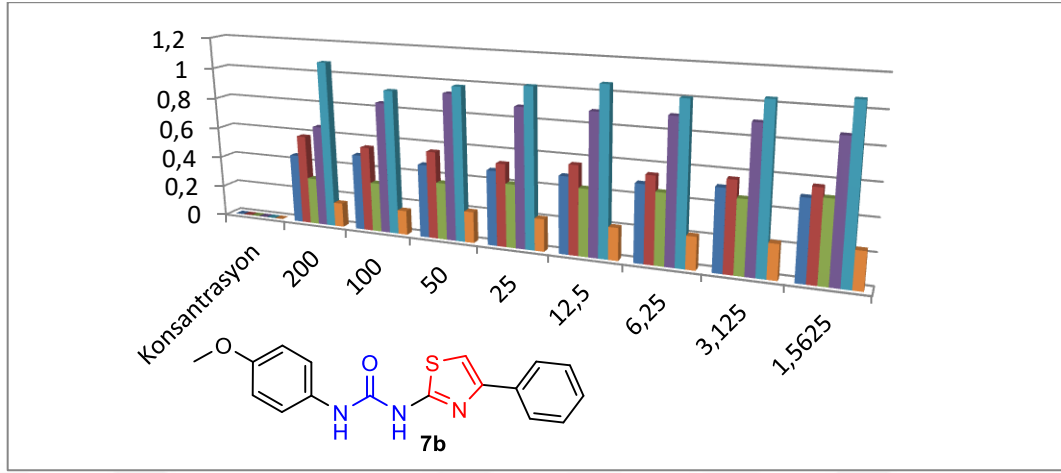
- Abdel-Aziz, A.S.; Salem, O. I. A.; Bakr, A. G.; Sayed, İ. M., 2014. Facile synthesis, molecular docking, and biological screening of 1,3-disubstituted urea derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(10):172-183.
- Adki, N., Ravi, G.N., Kumar, S. ve Rao, N., 2012. Synthesis of New Biologically Active Compounds Containing Linked Thiazolyl-thiazolidinone Heterocycles. *Organic Communications*. 5:4, 160-170.
- Al-Bogami, A.S., Saleh, T.S., Mekky, A.E.M., Shaaban, M.R., 2016. Microwave assisted regioselective synthesis and 2D-NMR studies of novel azoles and azoloazines utilizing fluorine-containing building blocks, *Journal of Molecular Structure*, 1121: 167-179.
- Althagafi, I.; El-Metwaly, N.; Farghaly, T.A.; 2019. New Series of Thiazole Derivatives: Synthesis, Structural Elucidation, Antimicrobial Activity, Molecular Modeling and MOE Docking. *Molecules*, 24, 1741.
- Avalos, M., Babiano, R., Cintas, P., Chavero, M.M., Higes, F.J., Jimenez, J.L., Palacios, J.C., Silvero, G., 2000. Reactions of 2-Amino-2-thiazolines with Isocyanates and Isothiocyanates. Chemical and Computational Studies on the Regioselectivity, Adduct Rearrangement, and Mechanistic Pathways. *J. Org. Chem.*, 65:8882-8892.
- Bonilla, M.P., Cardena, P.A., Marmol, Q.E., Tellez, A.L.J. ve Rejon, M.J.G., 2006. Preparation, Antimicrobial Activity and Toxicity of 2-Amino-4-Arylthiazole Derivatives. *Heteroatom Chemistry*, 17, 254-260.
- Chowdhury, S., Owens, K.N., Herr, R.J., Jiang, Q., Chen, X., Johnson, G., Groppi, V.E., Raible, D.W., Rubel, E.W. ve Simon, J.A., 2018. Phenotypic Optimization of Urea-Thiophene Carboxamides To Yield Potent, Well Tolerated, and Orally Active Protective Agents against Aminoglycoside-Induced Hearing Loss. *Journal of Medicinal Chemistry*. 61, 84-97.
- Das, J., Chen, P., Norris, D., Padmanabha, R., Lin, J., Moquin, R.V., Shen, Z., Cook, L.S., Doweyko, A.M., Pitt, S., Pang, S., Shen, D.R., Fang, Q., de Fex, H.F., McIntyre, K.W., Shuster, D.J., Gillooly, K.M., Behnia, K., Schieven, G.L., Wityak, J. ve Barrish, J.C., 2006. 2-aminothiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure-activity relationship studies toward the discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825) as a potent pan-Src kinase inhibitor. *J. Med. Chem.* 49, 6819-6832.
- De Souza, M.V.N. ve De Almeida, M.V., 2003. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. *Quim. Nova* 26; 366-372.
- Dockendorff, C., Faloon, P.W., Yu, M., Youngsaye, W., Penman, M., Nieland, T.J.F., Nag, P.P., Lewis, T.A., Pu, J., Bennion, M., Negri, J., Paterson, C., Lam, G., Dandapani, S., Perez, J.R., Munoz, B., Palmer, M.A., Schreiber, S.L. ve Krieger, M., 2015. Indolyl-Thiazole Based Inhibitors of Scavenger Receptor-BI (SR-BI)-Mediated Lipid Transport. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 6, 375-380.
- Dornelles, L., Wolf, L., Quoos, N., Mayer, J.C.P., Souza D., Sauer, A.C., Meichtry, L., Bortolotto, V., Prigol, M. ve Rodrigues, O.E.D., 2016. Synthesis and free

- radical scavenging activity of 2-alkyl/arylchalcogenyl-N-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetamide compounds. *Tetrahedron Letters*. 57, 1031-1034.
- Duran, M., 2006. Biyolojik Aktif ve İlaç Öncüsü Olan Bazı Tiyazol Türevlerinin Sentezi Yapı-Etki İlişkilerinin Deneysel ve Teorik İncelenmesi, Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Fox, L.M. ve Saravolatz, L.D., 2005. Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent. *Clin. Infect. Dis.* 40; 1173-1180.
- Green, J., Cao, J., Bandarage, U. K., Gao, H., Court, J., Marhefka, C., Jacobs, M., Taslimi, P., Newsome, D., Nakayama, T., Shah, S. ve Rodems, S., 2015. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of Pyridine- Based Rho Kinase (ROCK) Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 58, 5028-5037.
- Ghosh, A.K.; Brindisi, M., 2020. Urea Derivatives in Modern Drug Discovery and Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.*, 63, 2751–2788.
- Hamidipour, M., Mostoufi, N. ve Sotudeh-Gharebagh, R., 2005. Modeling the synthesis section of an industrial urea plant. *Chemical Engineering Journal*. 106, 249-260.
- Karpoornath, R., Hampannavar, G.A., Palkar, M.B. , Shaikh, M.S. ve Chandrasekaran, B., 2016. Dehydrozingerone Inspired Styryl Hydrazine Thiazole Hybrids as Promising Class of Antimycobacterial Agents. 7, 686-691.
- Kikelj, D. ve Urleb, U.; 2002. Science of Synthesis. Thiazoles, 11, 627-833.
- Knadler, M.P., Bergstrom, R.F., Callaghan, J.T. ve Rubin, A., 1986. *Drug Metab. Dispos.* 14, 175-182.
- Koçyiğit, Ü. M.; **Aslan, O. N.**; Gülçin İ.; Temel, Y.; **Ceylan, M.**, 2016. Synthesis and Carbonic Anhydrase Inhibition of Novel 2,4-Aryl thiazole 2-yl 3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3,2H-dione Derivatives. *Archiv Der Pharmazie*, 349(12), 955-963.
- Kreutzberger, A.; Daus, S.; 1988. Synthese Und Antiparkinsonwirkung Von N-Phenyl-L-N'-(2-Thiazolyl) Harnstoffen. *Phosphorous and Sulfur and the Related Elements*, 40, 123-128.
- Lee, S.H., Matsushita, H., Clapham, B., Janda, K.D., 2004. The direct conversion of carbamates to ureas using aluminum amides. *Tetrahedron*, 60:3439-3443.
- Li, G.B., Ma, S., Yang, L.L., Ji, S., Fang, Z., Zhang, G., Wang, L.J., Zhong, J.M., Xiong, Y., Wang, J.H., Huang, S.Z., Li, L.L., Xiang, R., Niu, D., Chen, Y.C. ve Yang, S.Y., 2016. Drug Discovery against Psoriasis: Identification of a New Potent FMSlike Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Inhibitor, 1-(4-((1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-3-(5-(tertbutyl)isoxazol-3-yl)urea, That Showed Potent Activity in a Psoriatic Animal Model. *Journal of Medicinal Chemistry*. 59, 8293-8305.
- Lin, S.Y., Yeh, T.K., Song, J.S., Hung, M.S., Cheng, M.F., Liao, F.Y., Li, A.S., Cheng, S.Y., Lin, L.M., Chiu, C.H., Wua, M.H., Lin, Y.J., Hsiao, W., Sun, M., Wang, Y.H., Huang, C.H., Tang, Y.C., Chang, H.H, Huang, Z.T., Chao, Y.S., Shih, C., Pan, S.L., Wua, S.Y., Kuo, C.C. ve Ueng, S.H., 2018. 4-Bromophenylhydrazinyl benzenesulfonylphenylureas as indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors with in vivo target inhibition and anti-tumor efficacy. *Bioorganic Chemistry*. 77, 600-607.

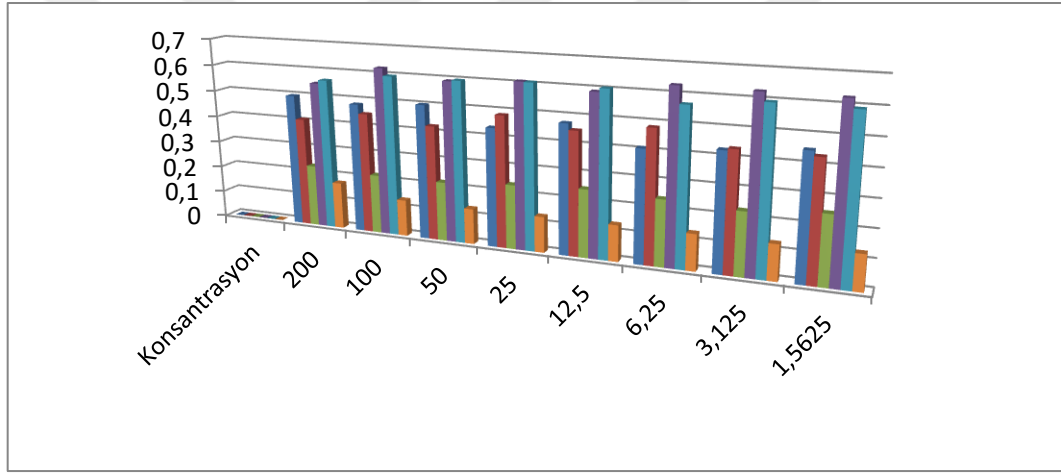
- Liu, S.X., Sun, Z.Q., Tu, L.X. ve Zhuo, F.J., 2016. Design and discovery of Novel Thiazole acetamide derivatives as anticholinesterase agent for possible role in the management of Alzheimer's. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. 26, 747-750.
- Meessen, J., 2014. Urea synthesis. *Chemie Ingenieur Technik*, 86:12, 2180-2189.
- Metzger, J.V., Vincent, E.J., Chouteau, J., Mille, G., 1979, *Properties and Reactions of Thiazole The Chemistry of Heterocyclic Chemistry Weisberger.*, Taylor E.C., John Wiley and Sons, NewYork, 368 p.
- Millet, A., Plaisant, M., Ronco, C., Cerezo, M., Abbe, P., Jaune, E., Cavazza, E., Rocchi, S. ve Benhida, R., 2016. Discovery and Optimization of N-(4-(3-Aminophenyl)thiazol-2-yl)acetamide as a Novel Scaffold Active against Sensitive and Resistant Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*. 59, 8276-8292.
- Milne, G.W.A., in: 2000. Ashgate (Ed.), *Handbook of Antineoplastic Agents*, Gower, London, UK.
- Miwatashi, S., Arikawa, Y., Matsumoto, T., Uga, K., Kanzaki, N., Imai, N.Y. ve Ohkawa, S., 2008. Synthesis and Biological Activities of 4-Phenyl-5-pyridyl-1,3-thiazole Derivatives as Selective Adenosine A3 Antagonists. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 8, 1126-1137.
- Nauen, R., Ebbinghaus-Kintscher, U., Salgado, V.L. ve Kaussmann, M., 2003. *Pest. Biochem. Physiol.* 76, 55-69.
- Önal, A., Kahveci, İ. ve Soylak, M., 2004. Investigation of the effect(urea plus ammonia plus calcium oxalate) mordant mixtures on the dyeing of wool, feathered leather and cotton. *Asian Journal of Chemistry*. 16:1, 445-452.
- Özbek, O.; Usta, N.C.; Gürdere, M.B.; **Aslan, O.N.**; Budak, Y.; **Ceylan M.**, 2017. Synthesis and antibacterial screening of novel 2-(4-(aryl) thiazol-2-yl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-ethanoisindole-1,3(2H)-dione derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192(10), 1153-1157.
- Pal, P., Gandhi, H.P., Kanhed, A.M., Patel, N.R., Mankadia, N.N., Baldha, S.N., Barmade, M.A., Murumkar, P.R. ve Yadav, M.R. 2017. Vicinal diaryl azole-based urea derivatives as potential cholesterol lowering agents acting through inhibition of SOAT enzymes. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 130, 107-123.
- Pasqualotto, A.C. Thiele, K.O. ve Goldani, L.Z., 2010. Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 11; 165-174.
- Rajtar, B., Szacoń, E., Świątek, L., Rządowska, M., Matosiuk, D. ve Polz-Dacewicz, M., 2013. Antiviral activity of 1-(1-arylimidazolidine-2-ylidene)-3-(4-chlorobenzyl)urea derivatives. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 7:2, 104-106.
- Raju, C.N., Reddy, R.C.K., Rasheed, S., Rao, D.S., Adam, S. ve Reddy, Y.V.R., 2013. New Urea and Thiourea Derivatives of Piperazine Doped with Febuxostat: Synthesis and Evaluation of Anti-TMV and Antimicrobial Activities. *The ScientificWorld Journal*. ID 682603, 1-10.
- Raju, C.N., Katla, V.R., Syed, R., Golla, M. ve Shaik, A., 2014. Synthesis and biological evaluation of novel urea and thiourea derivatives of valaciclovir. *Journal of Serbian Chemical Society*. 79:3, 283-289.

- Rehman, M.Z., Anwar, C.J. ve Ahmad, S. 2005. An efficient synthesis of 2-alkyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxides. *Bull. Korean Chem. Soc.* 26; 1771-1775.
- Sashidhara, K.V., Rao, K.B., Kushwaha, P., Modukuri, R.K., Singh, P., Soni, I., Shukla, P. K., Chopra, S. ve Pasupuleti, M., 2015. *ACS Medicinal Chemistry Letters.* 6, 809-813.
- Siddiqui, N., Arshad, M.F., Ahsan, W. ve Alam, M.S., 2009. Thiazoles: A Valuable Insight into the Recent Advances and Biological Activities. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* 1; 136-143.
- Sönmez, F., Üre/tiyoüre grupları taşıyan sakarin ve isatin türevlerinin sentezi ve polifenol oksidaz enzim inhibisyonlarının incelenmesi. Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2012.
- Srinivasulu, D., Reddy, M.V.B., Peddanna, K., Apparao, C. ve Ramesh, P., 2015. Synthesis and Antioxidant Activity of New Thiazole Analogues Possessing Urea, Thiourea, and Selenourea Functionality. *Synthetic Communications.* 45, 2592-2600.
- Stachulski, A.V., Pidathala, C., Row, E.C., Sharma, R., Berry, N.G., Iqbal, M., Bentley, J., Allman, A.S., Edwards, G., Helm, A., Hellier, J., Korba, E.B., Semple, J.E. ve Rossignol, J.F., 2011. Thiazolides as Novel Antiviral Agents. 1. Inhibition of Hepatitis B Virus Replication. 54, 4119-4132.
- Sun, M., Wu, X., Chen, J., Cai, J., Cao, M. ve Ji, M., 2010. Design, synthesis, and in vitro antitumor evaluation of novel diaryl ureas derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 45, 2299-2306.
- Şahin, Z., Ertaş, M., Berk, B., Biltekin, S.N., Yurttaş, L. ve Demirayak, Ş., 2018. Studies on non-steroidal inhibitors of aromatase enzyme; 4-(aryl/heteroaryl)-2-(pyrimidin-2-yl)thiazole derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry.* 26, 1986-1995.
- Yin, J., Hu, F., Cao, M., Huang, J., Chen, Z., Wu, D., Xu, Z. ve Liu, S.H., 2015. Sulfonamide and urea-based anions chemosensors. 119, 108-115.
- Zheng, S., Zhong, Q., Jiang, Q., Mottamal, M., Zhang, Q., Zhu, N., Burow, M.E., Worthylake, R.A. ve Wang, G., 2013. Discovery of a Series of Thiazole Derivatives as Novel Inhibitors of Metastatic Cancer Cell Migration and Invasion. *Medicinal Chemistry Letters,* 4, 191-196.

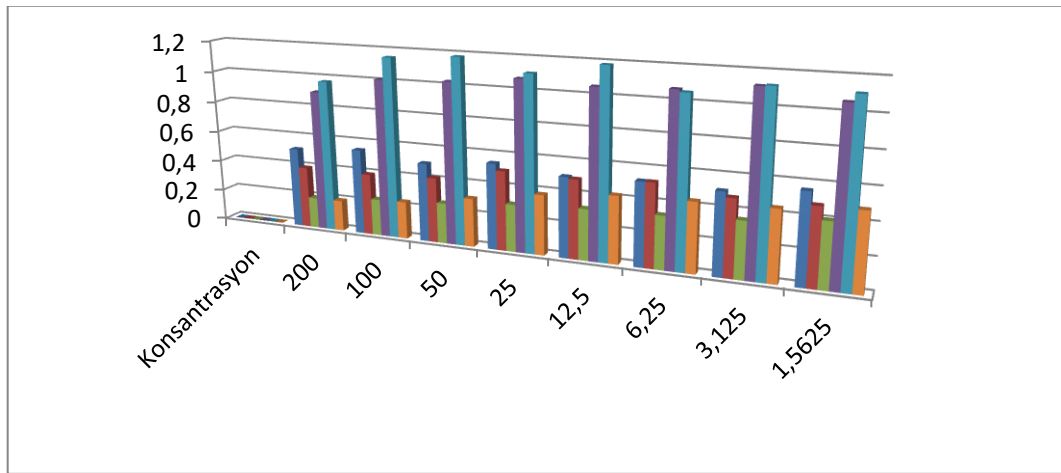
EKLER



a)

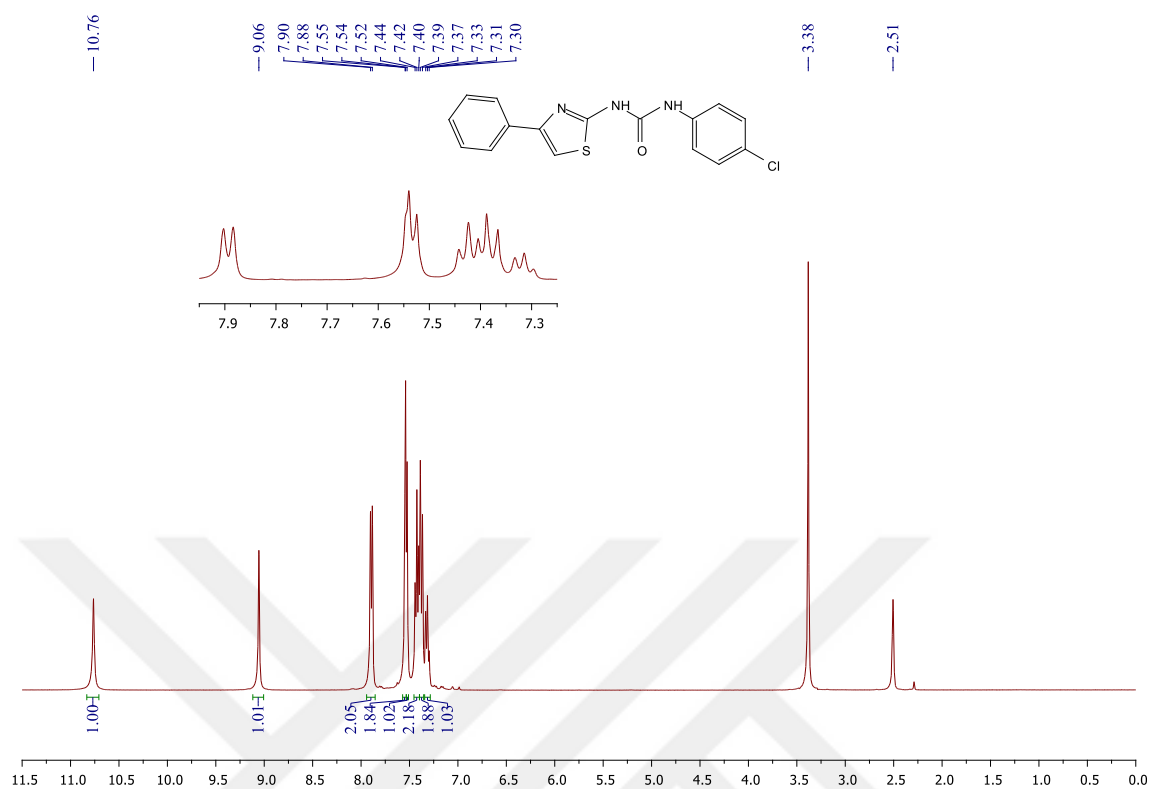


b)

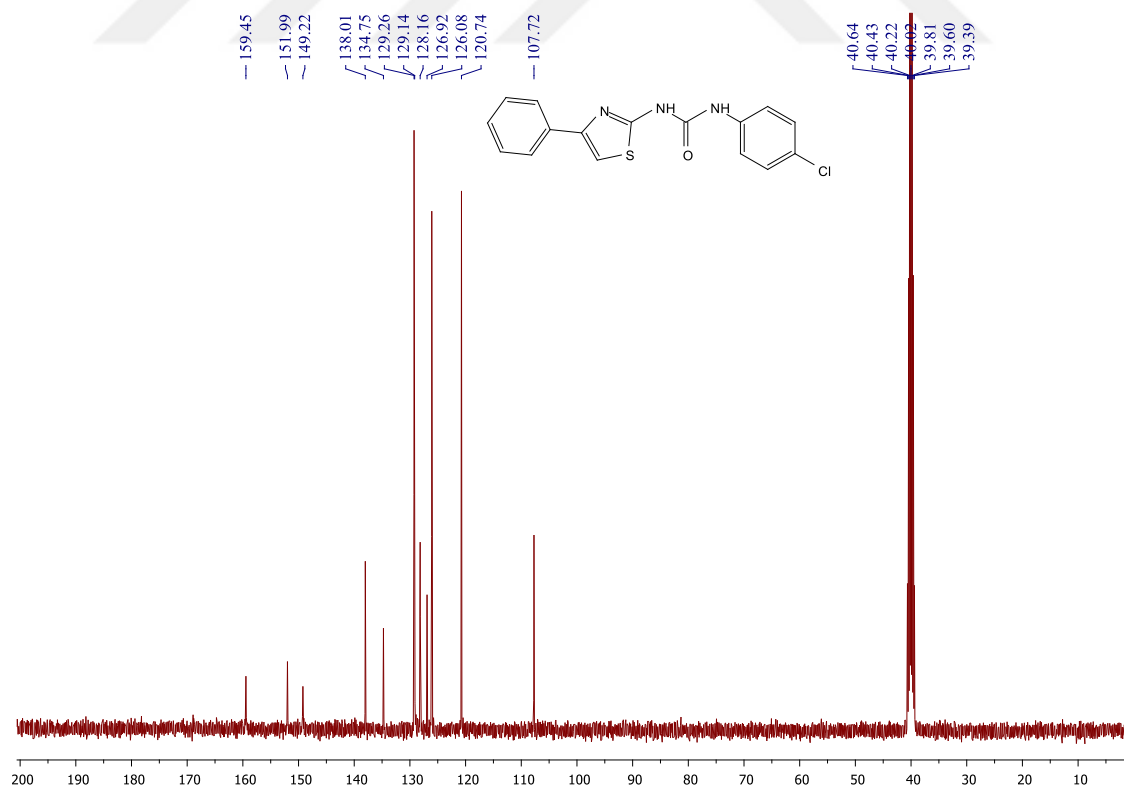


c)

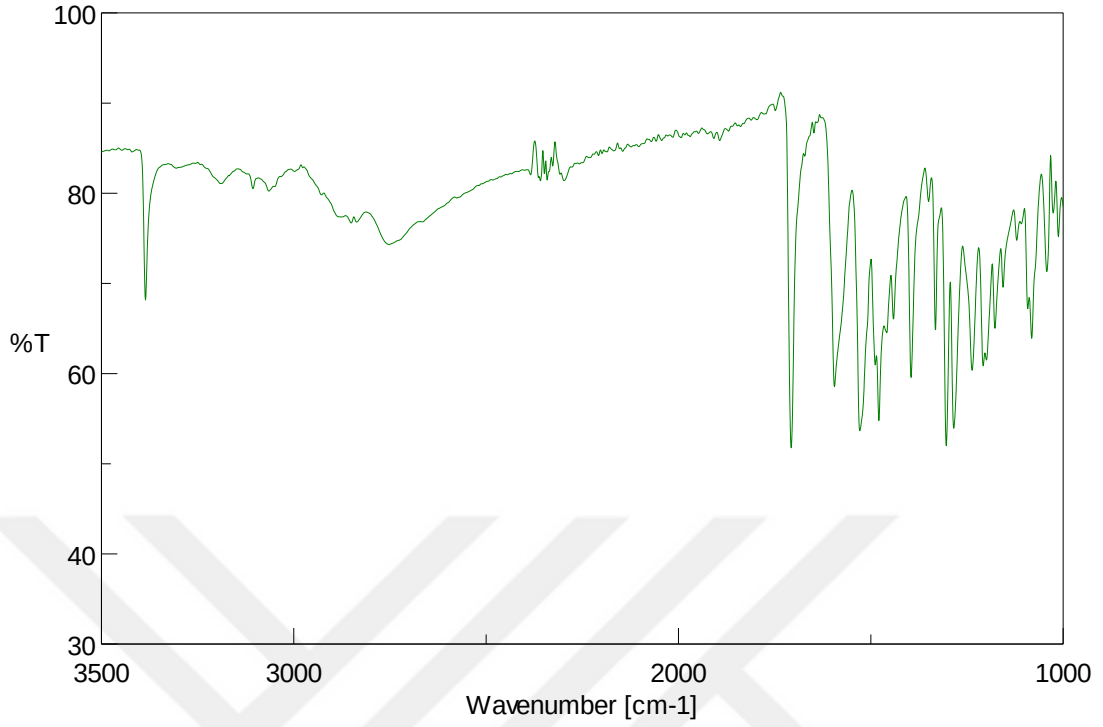
Şekil 7.1. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7b) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



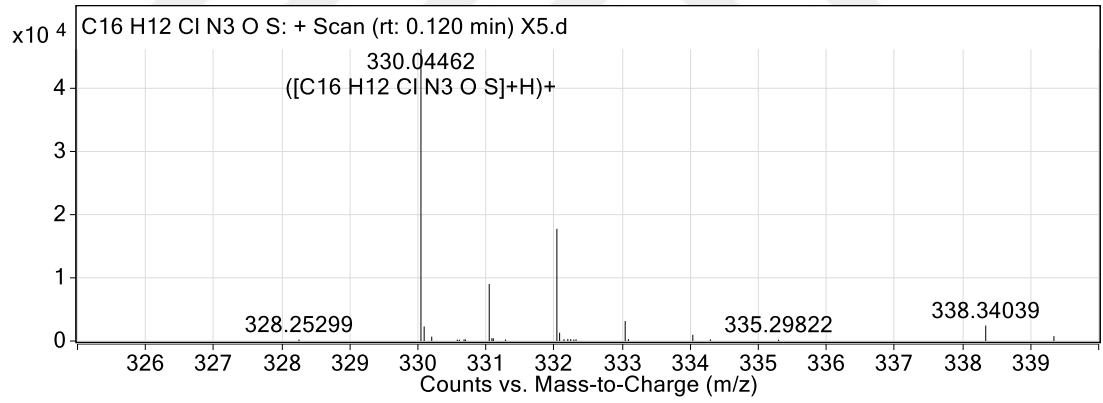
(a)



(b)



(c)

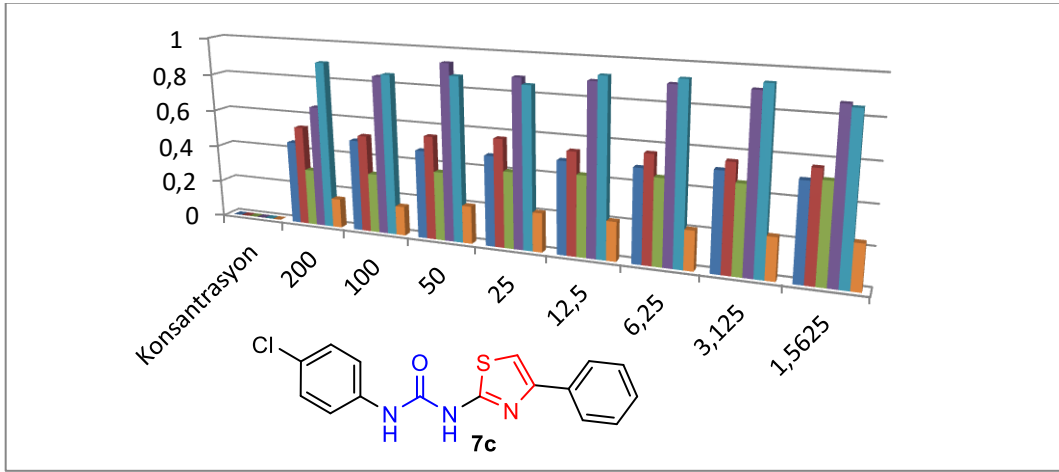


d)

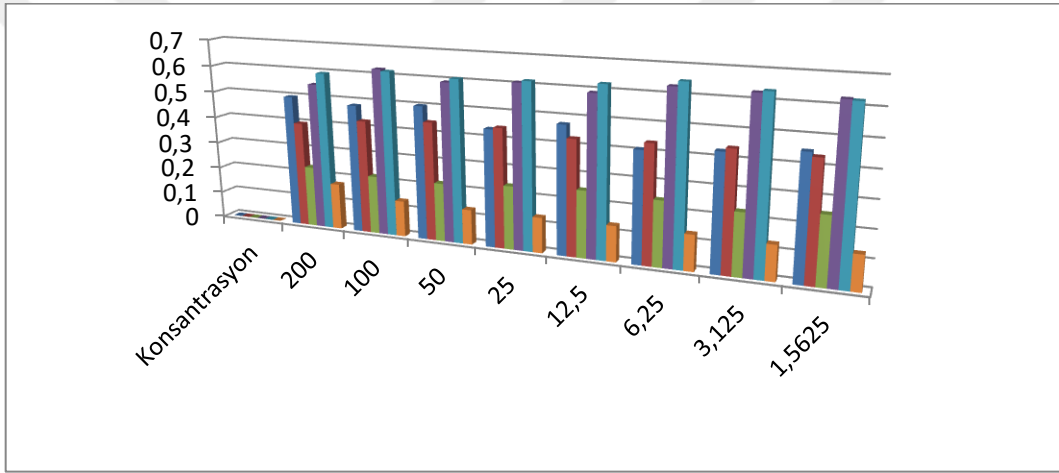
Şekil 7.2. 1-(4-klorfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7c**) bileşiğine ait

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu

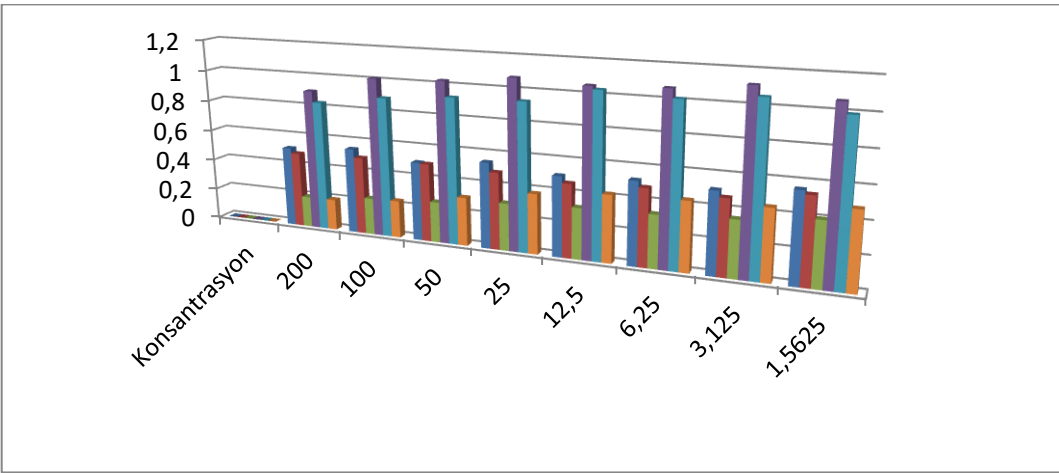
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

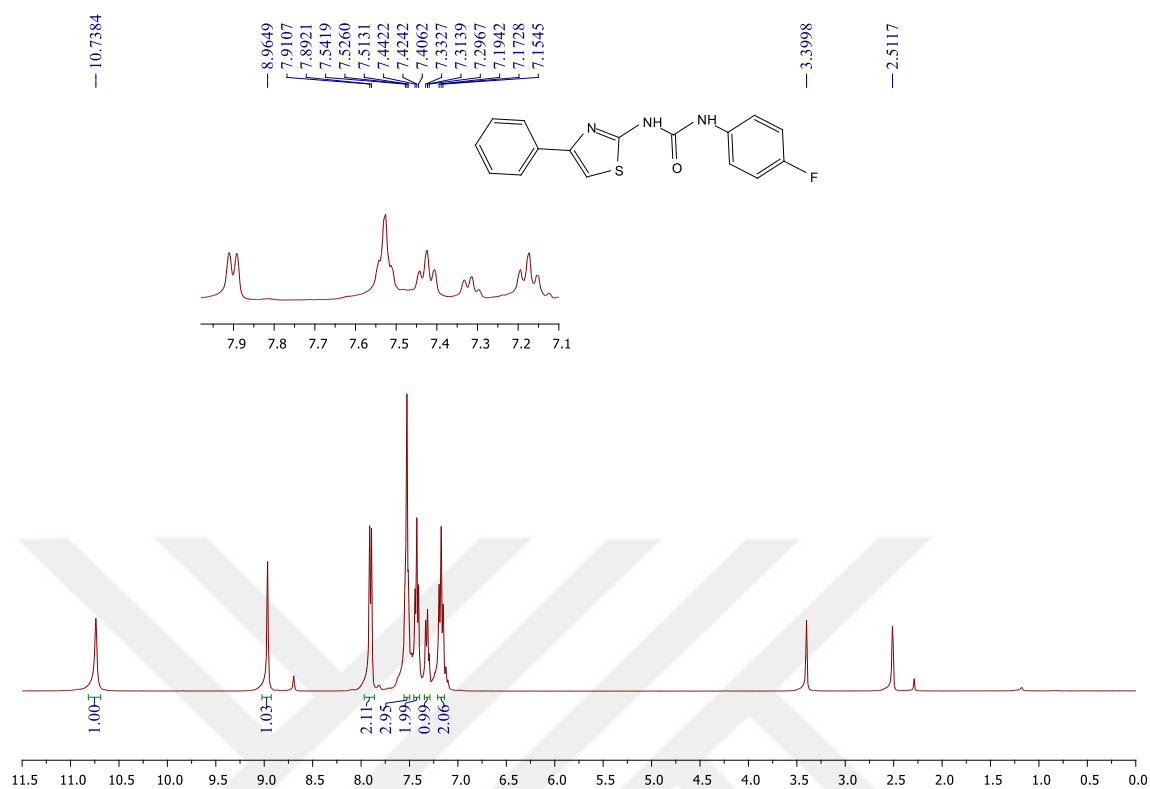


c)

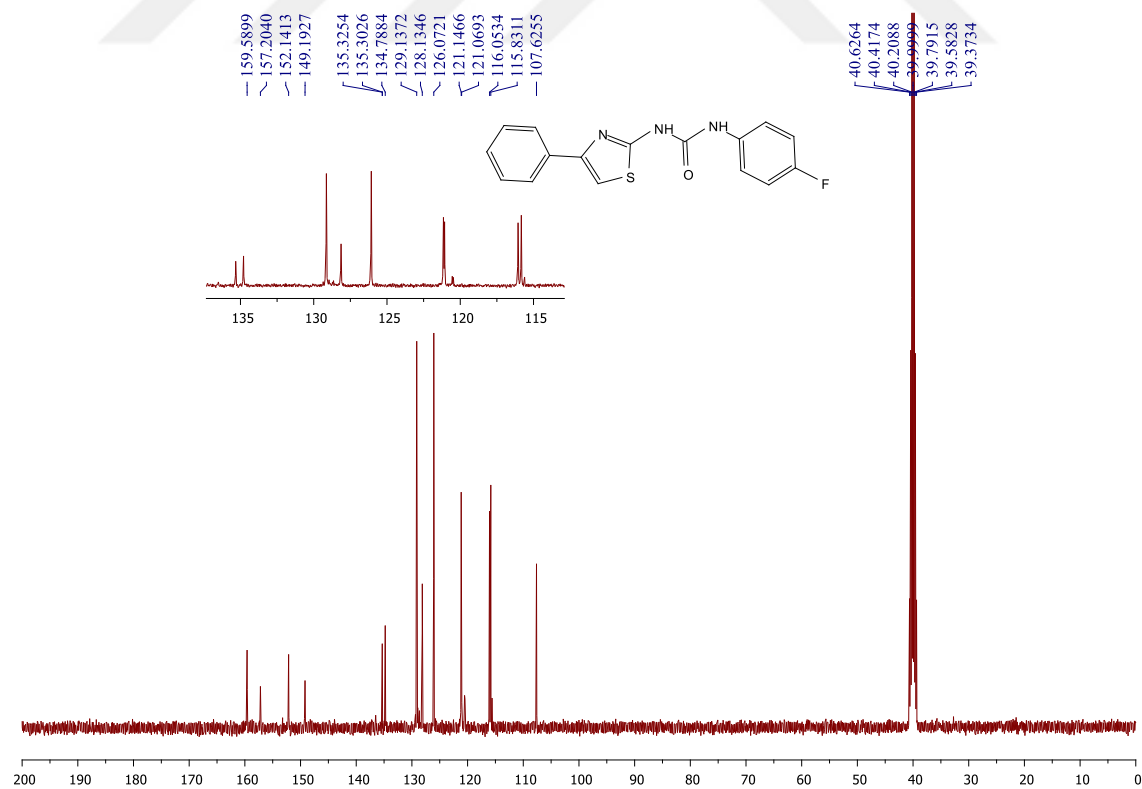
Şekil 7.3. 1-(4-klorofenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7c) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

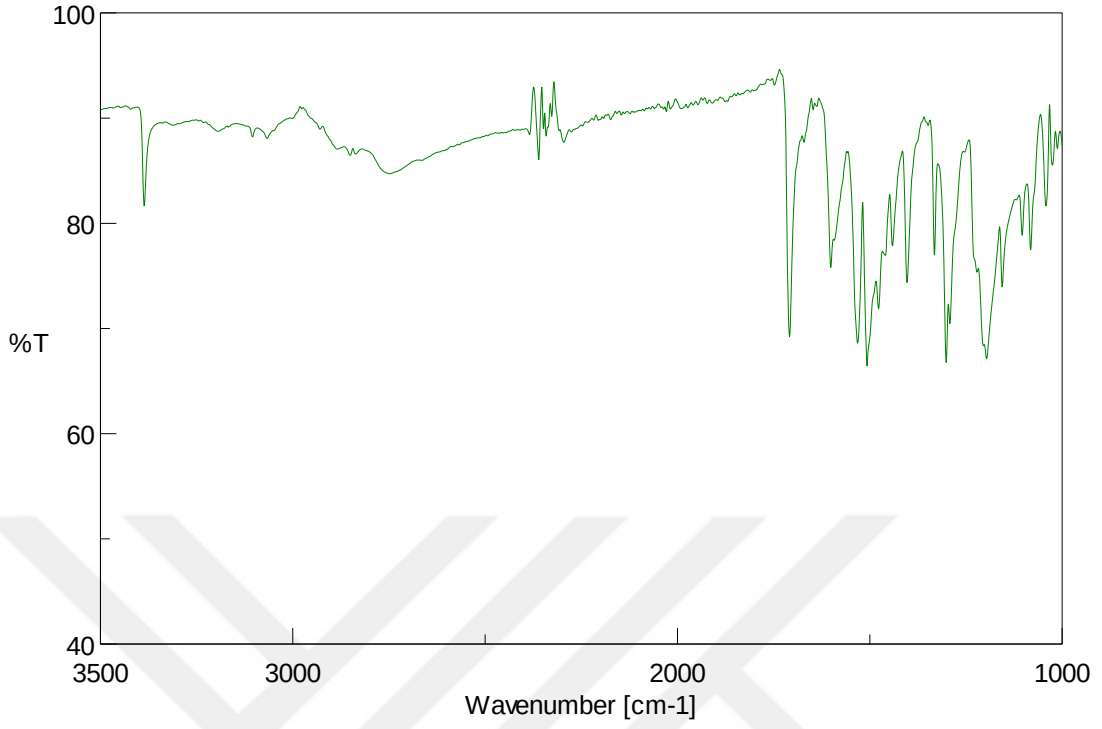
c) **HT29** aktivite test sonuçları



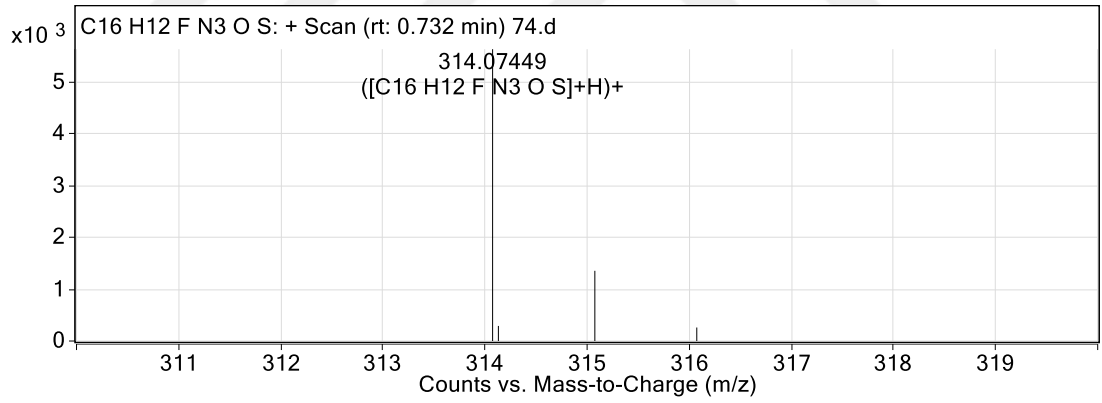
(a)



(b)



(c)

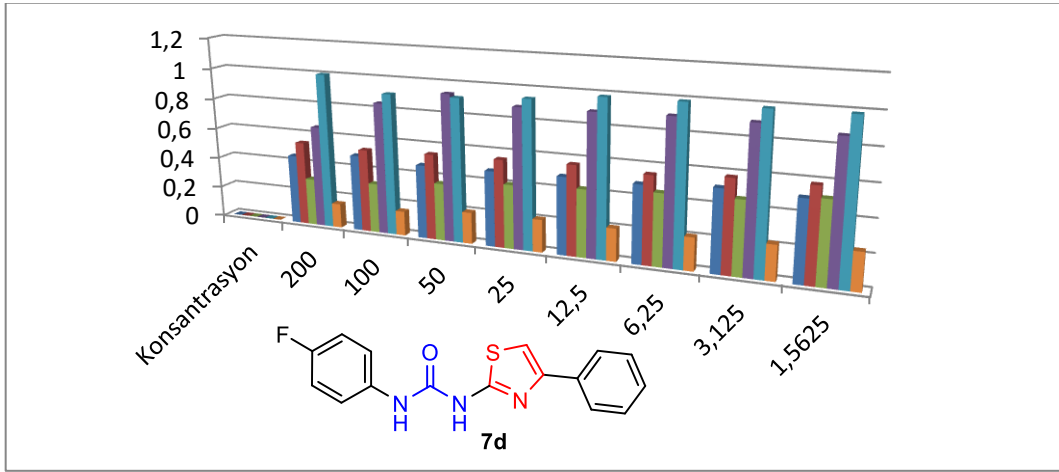


d)

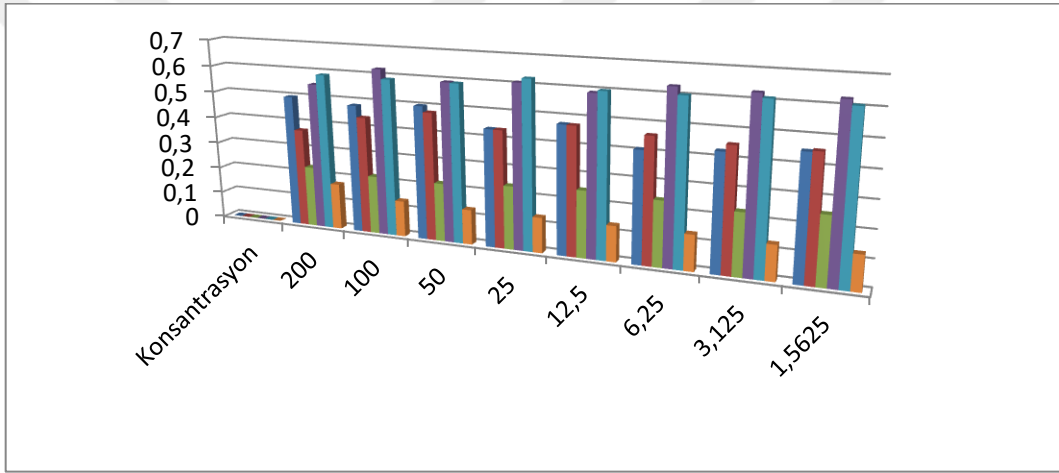
Şekil 7.4. 1-(4-florfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7d**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

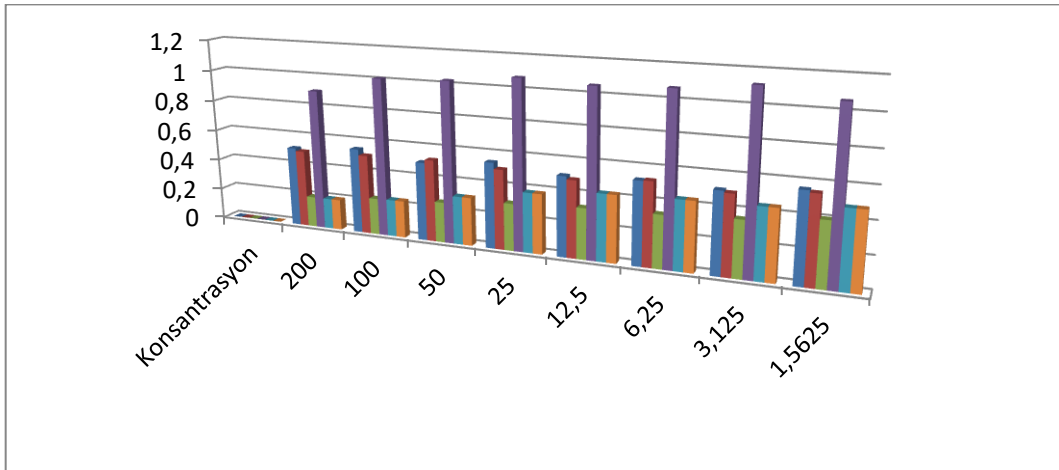
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

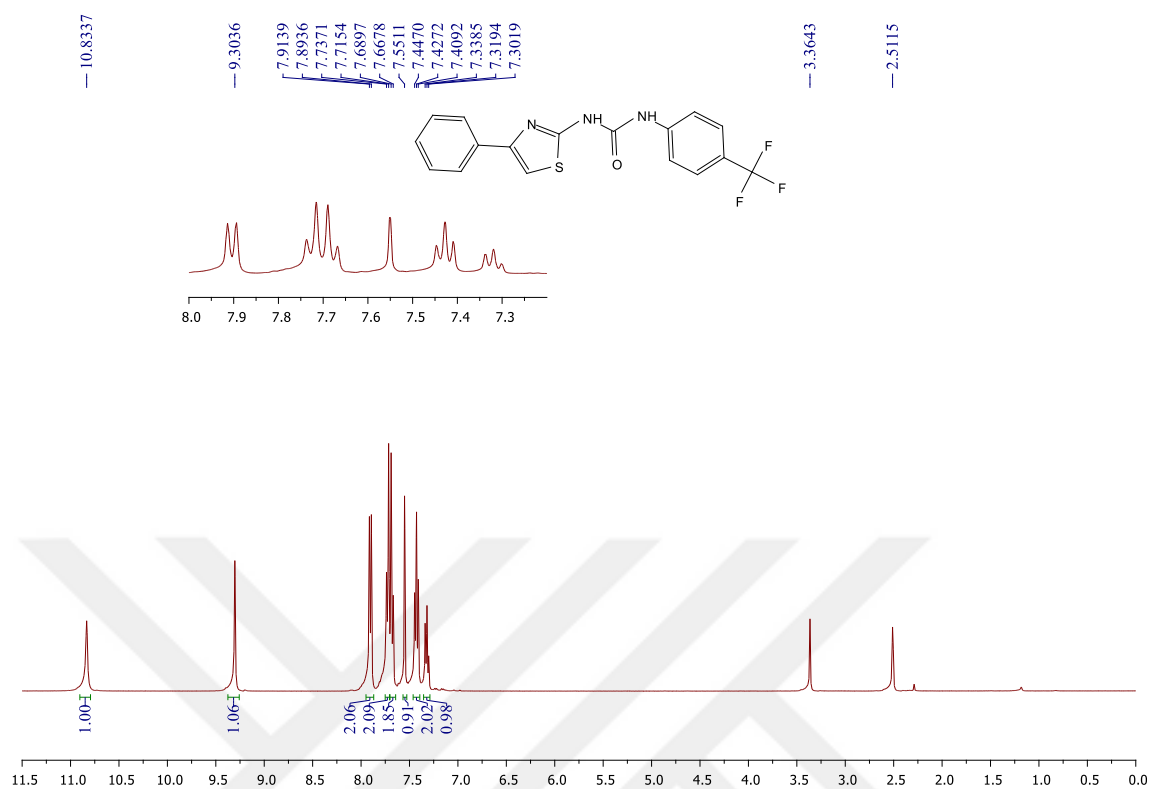


c)

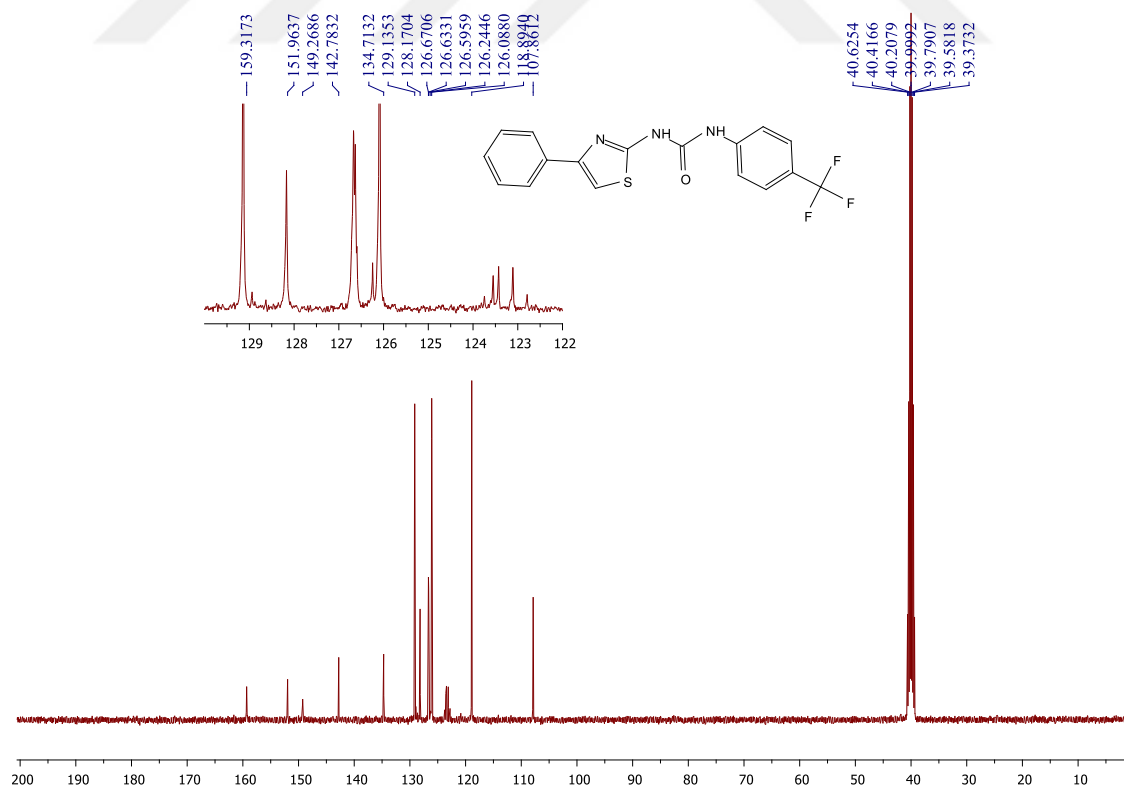
Şekil 7.5. 1-(4-florofenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7d) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

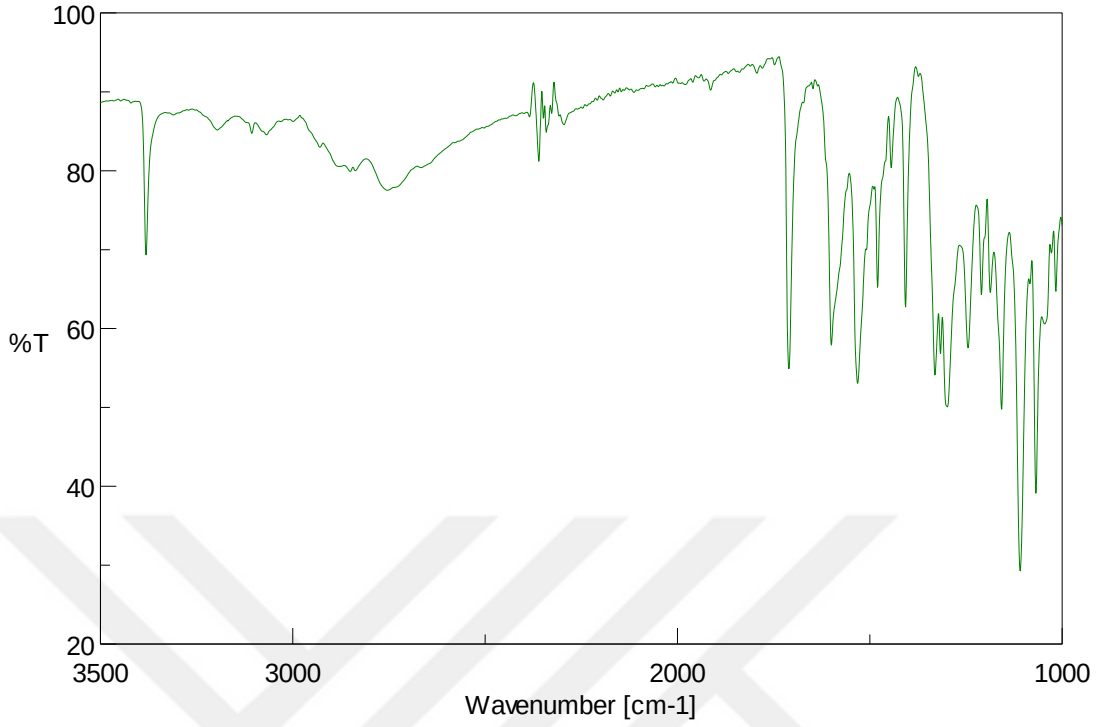
c) **HT29** aktivite test sonuçları



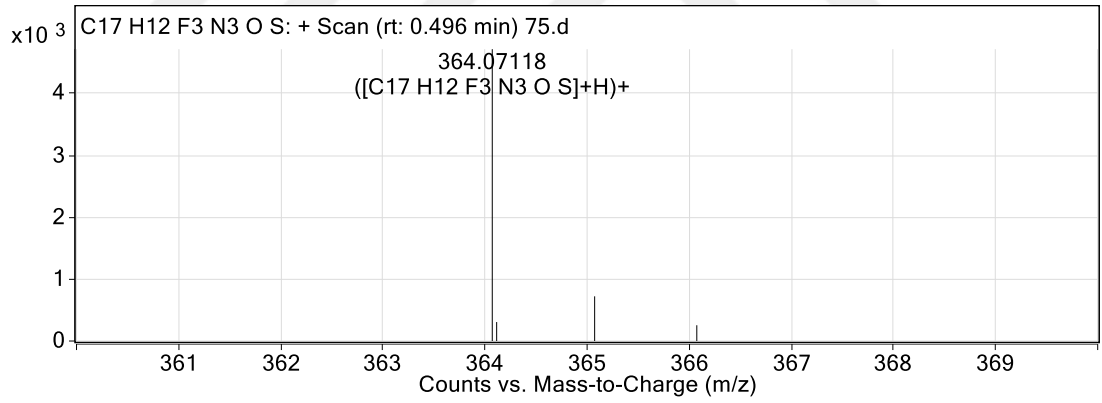
(a)



(b)



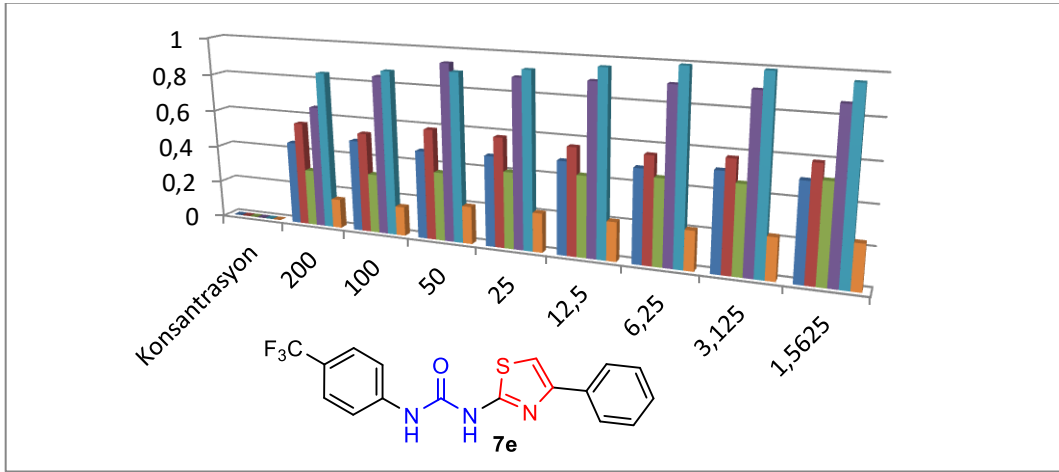
(c)



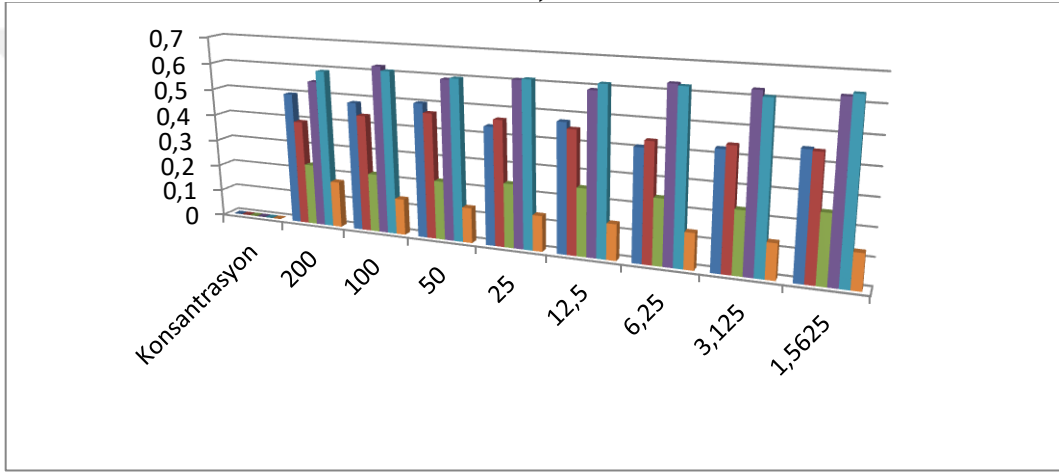
Şekil 7.6. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (**7e**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

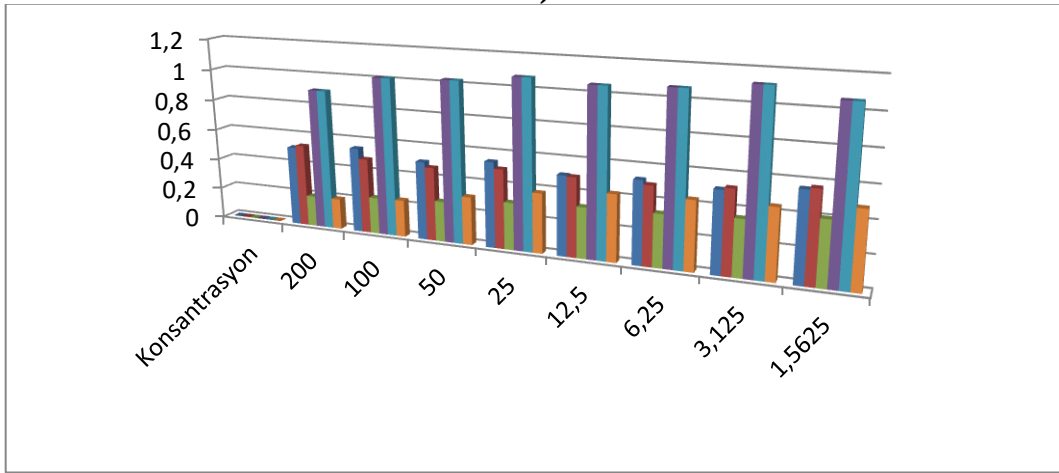
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

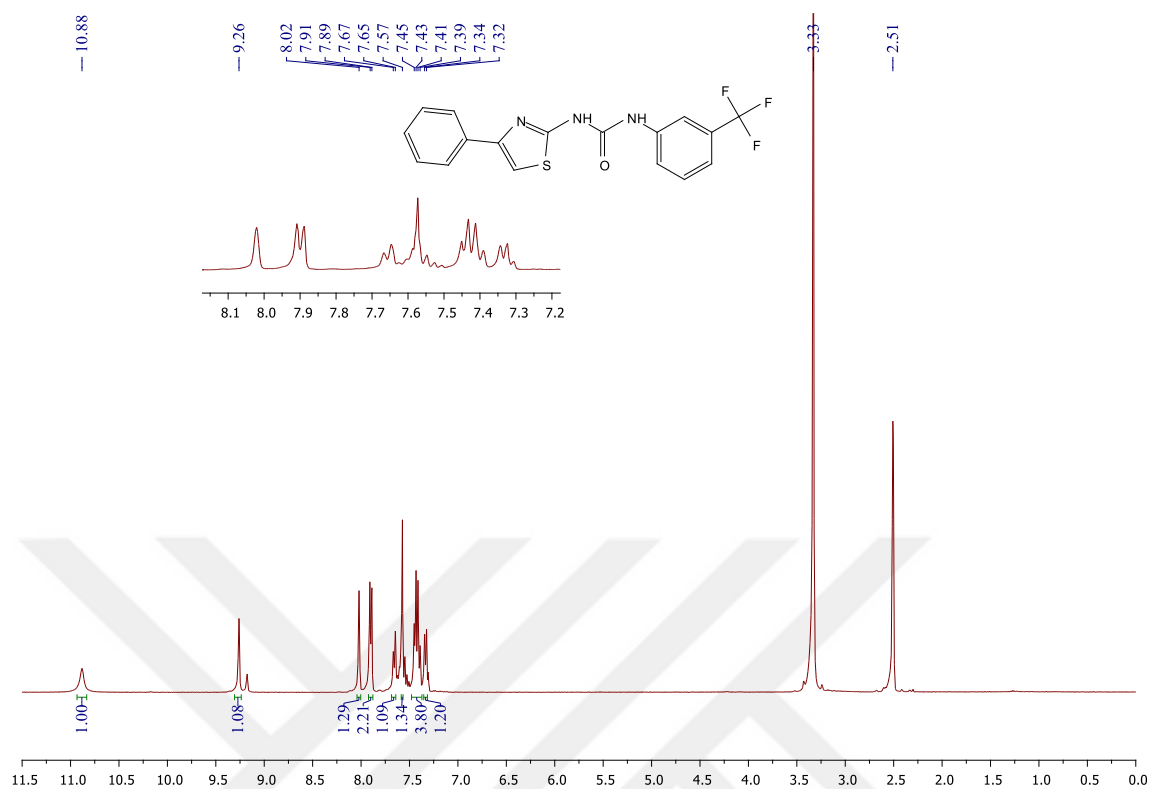


b)

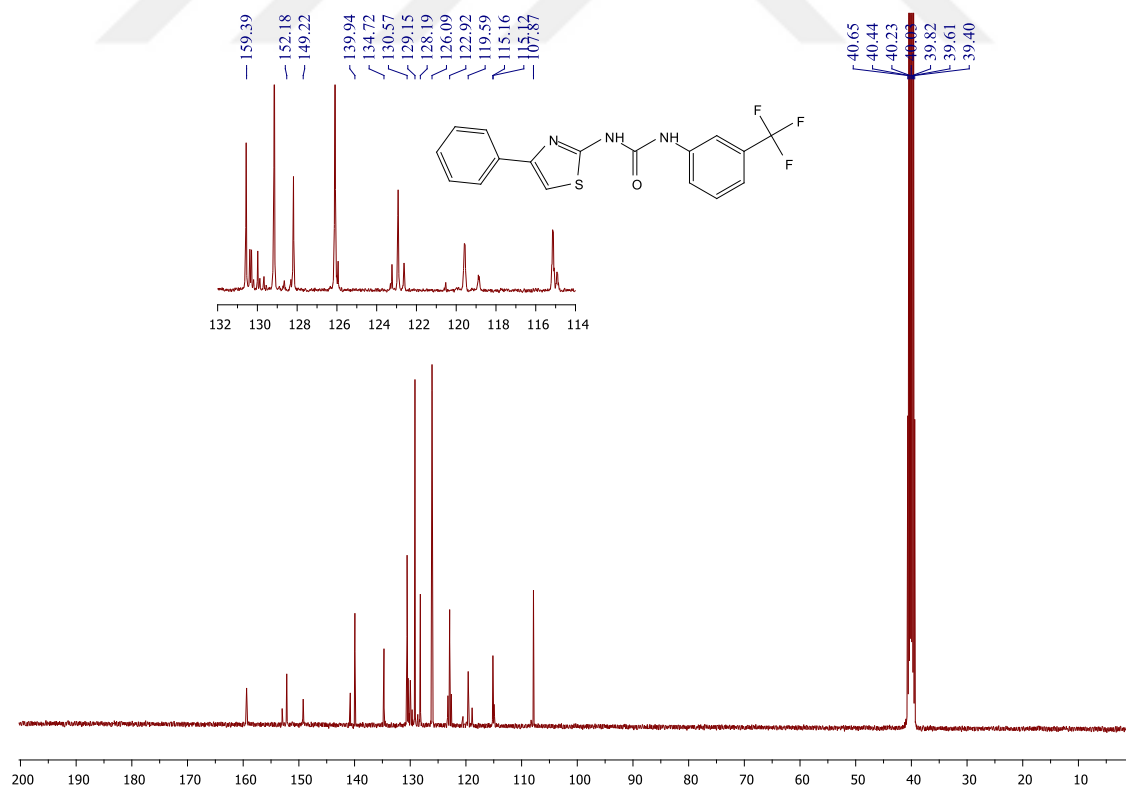


c)

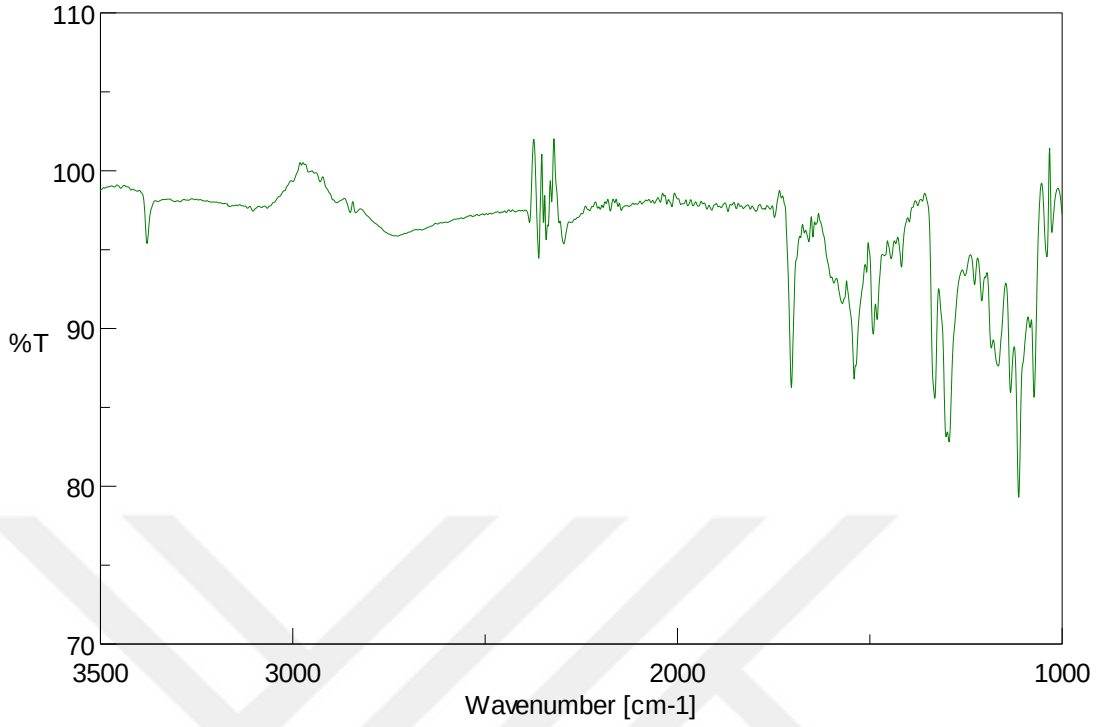
Şekil 7.7. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (7e) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



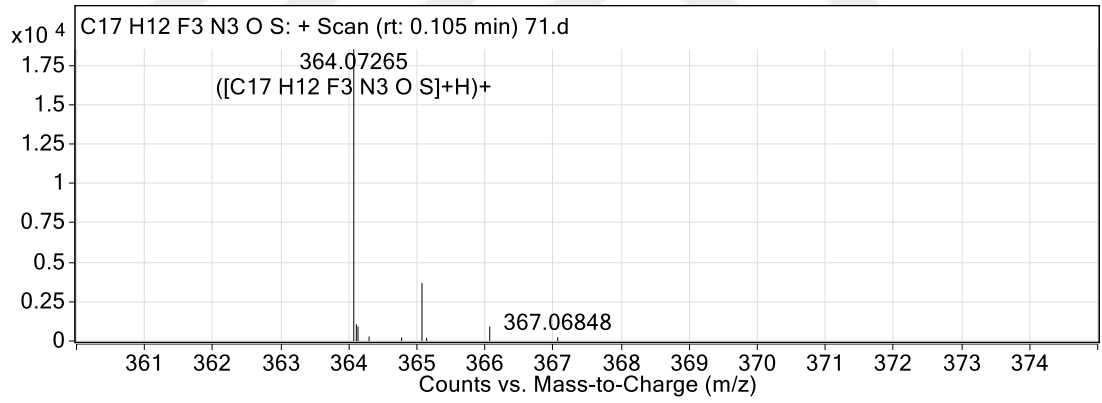
(a)



(b)



(c)

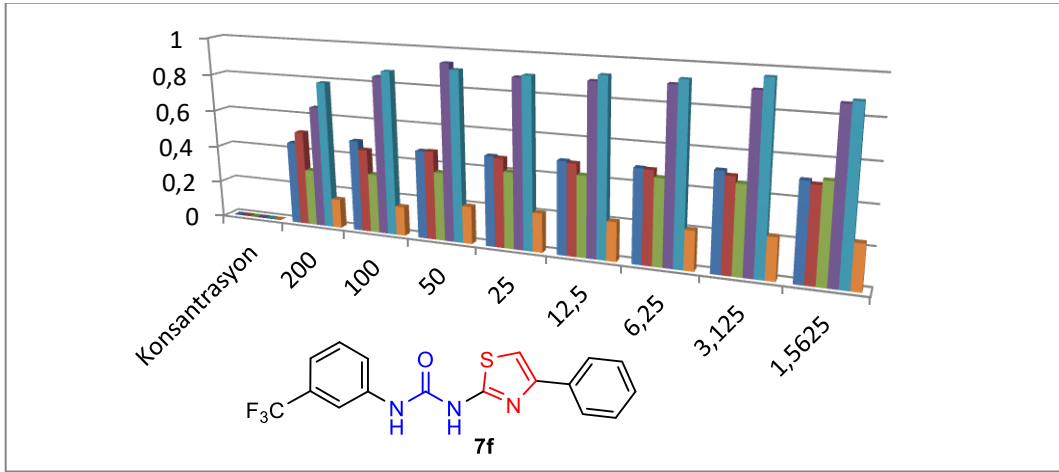


d)

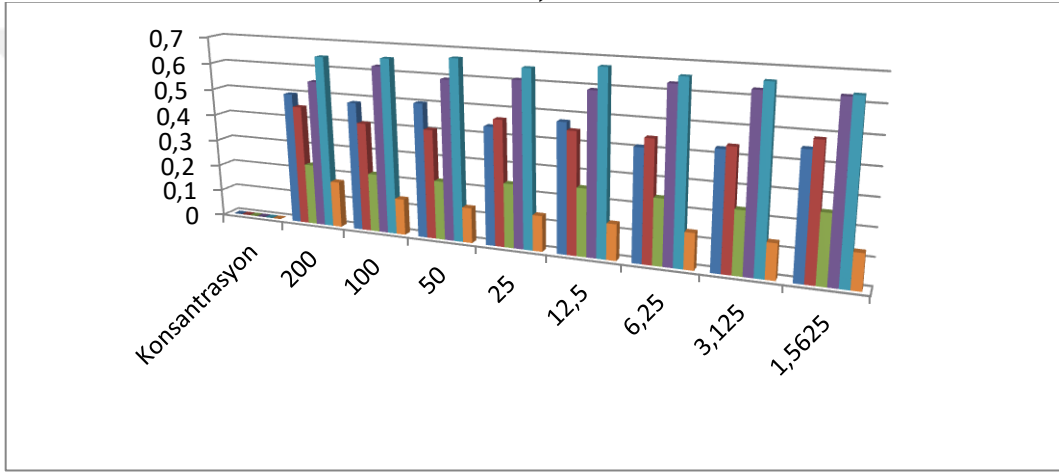
Şekil 7.8. 1-(4-feniltiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (**7f**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

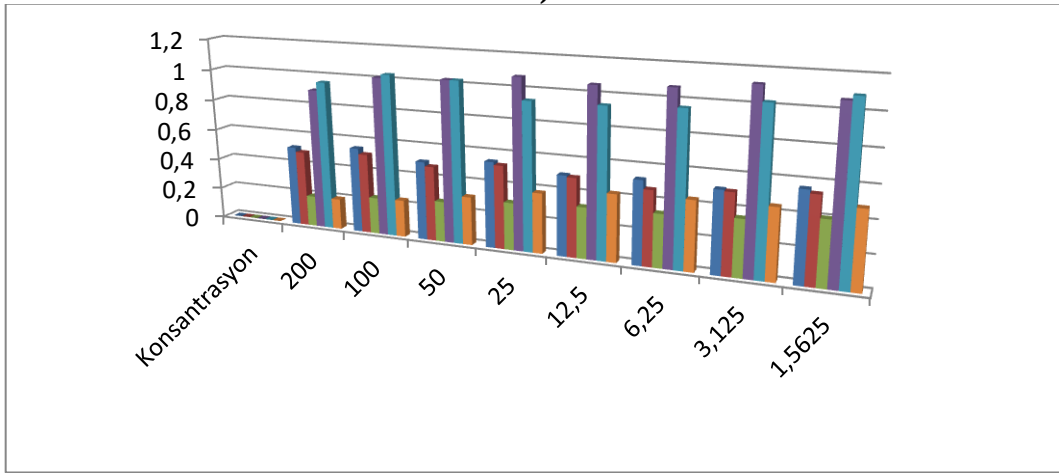
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

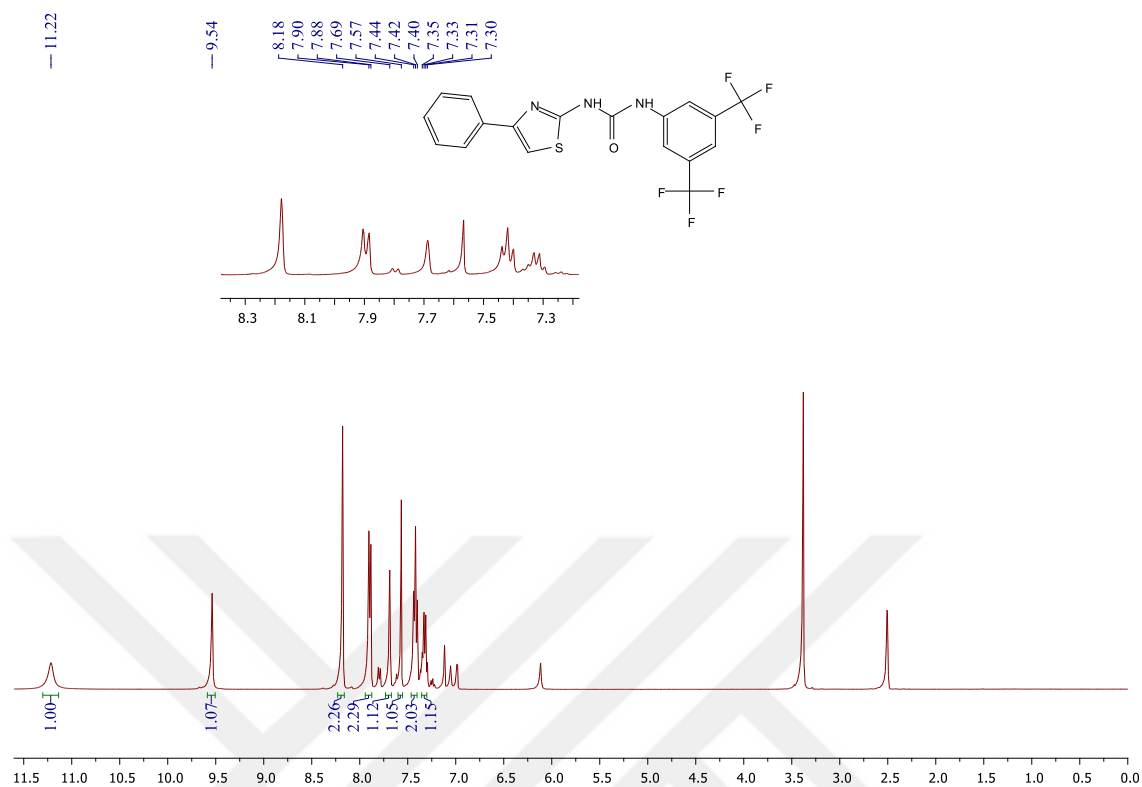


b)

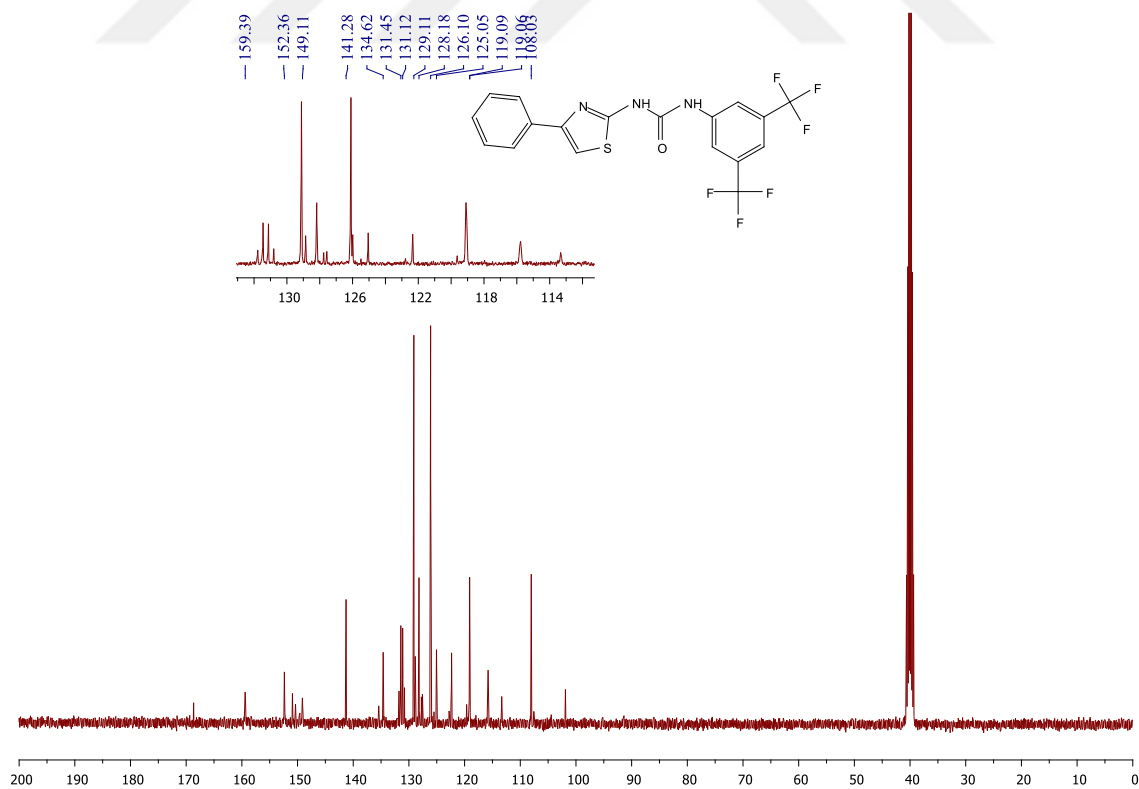


c)

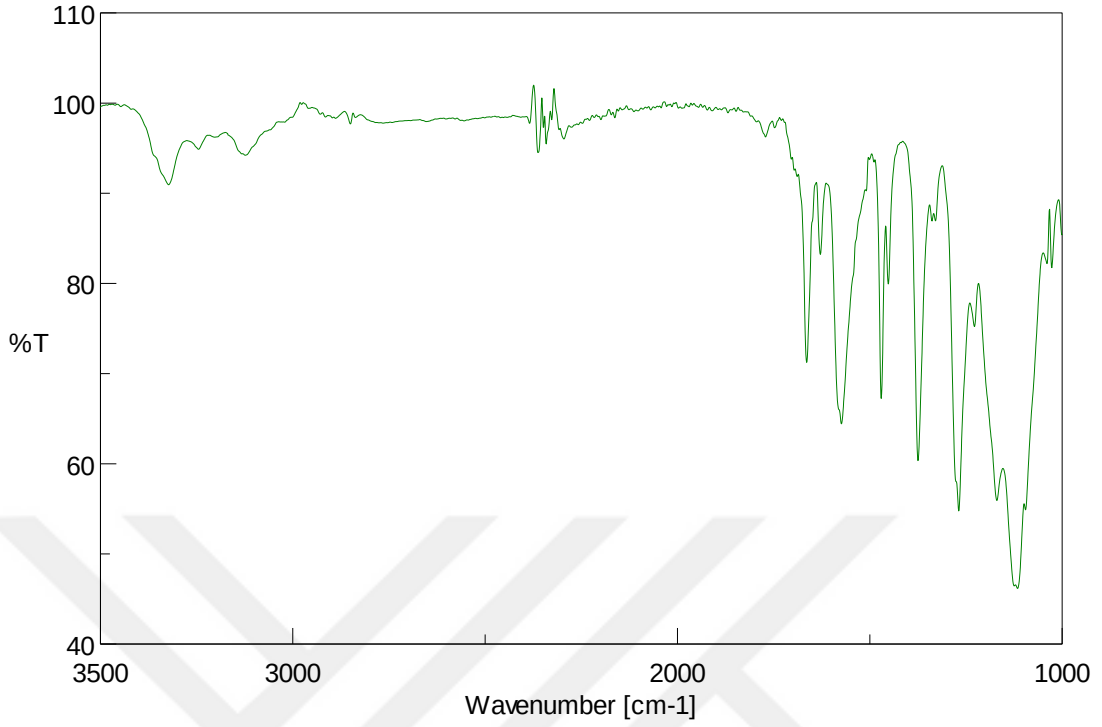
Şekil 7.9. 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (7f) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



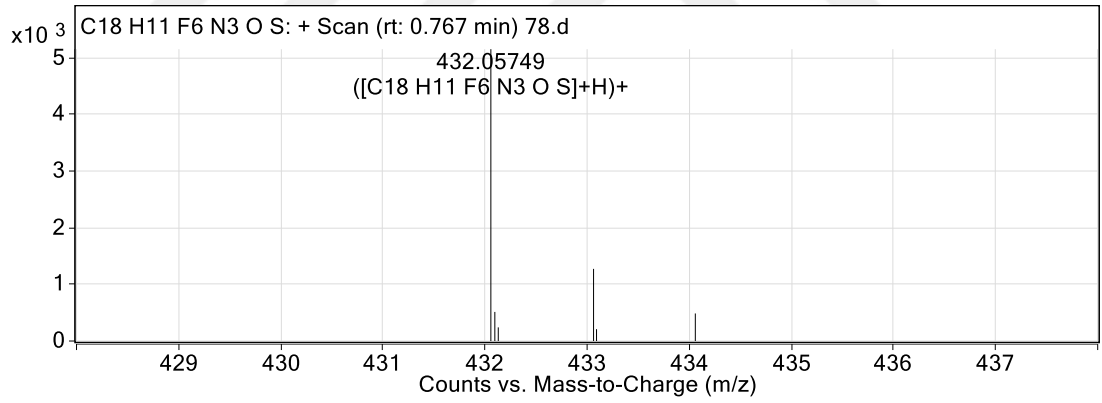
(a)



(b)

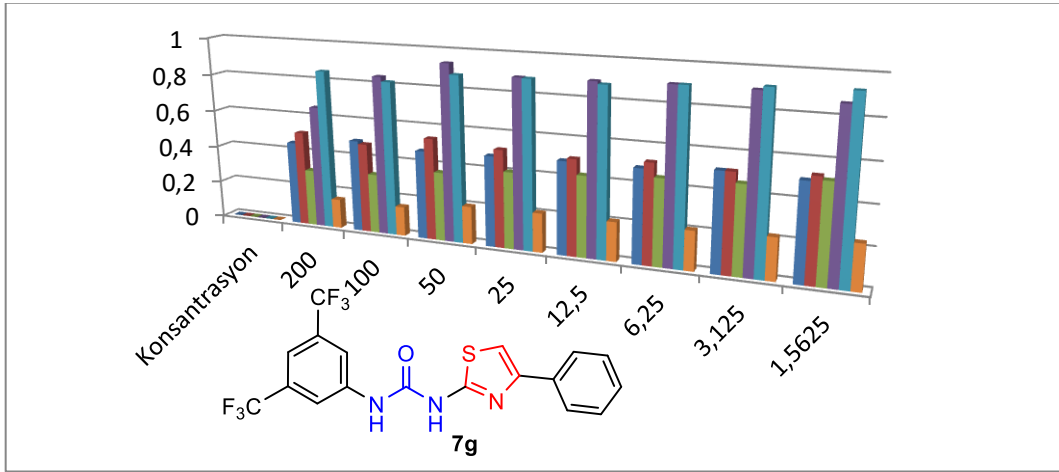


(c)

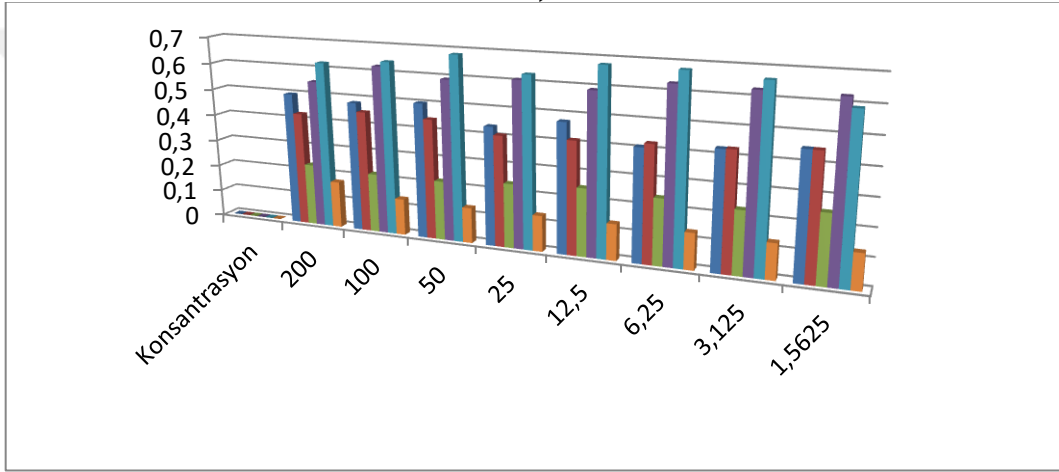


d)

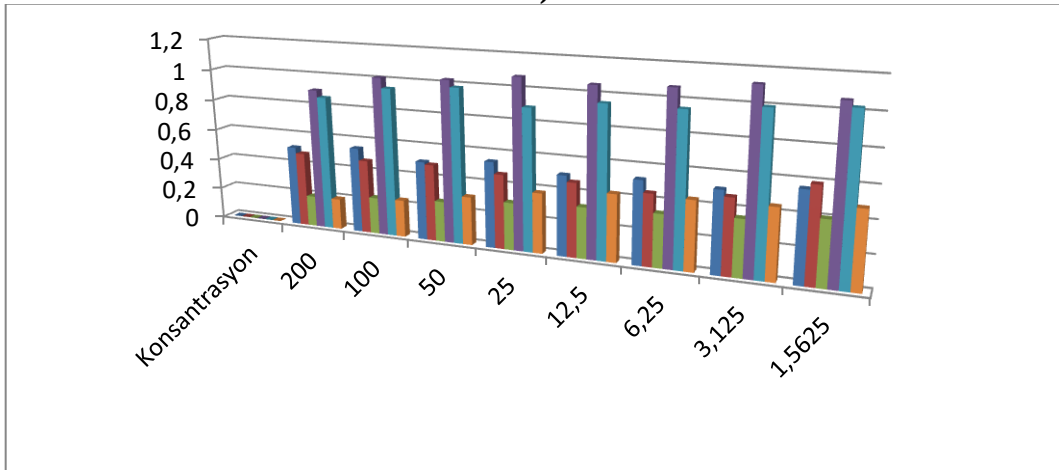
Şekil 7.10. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7g**) bileşiğine ait
a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

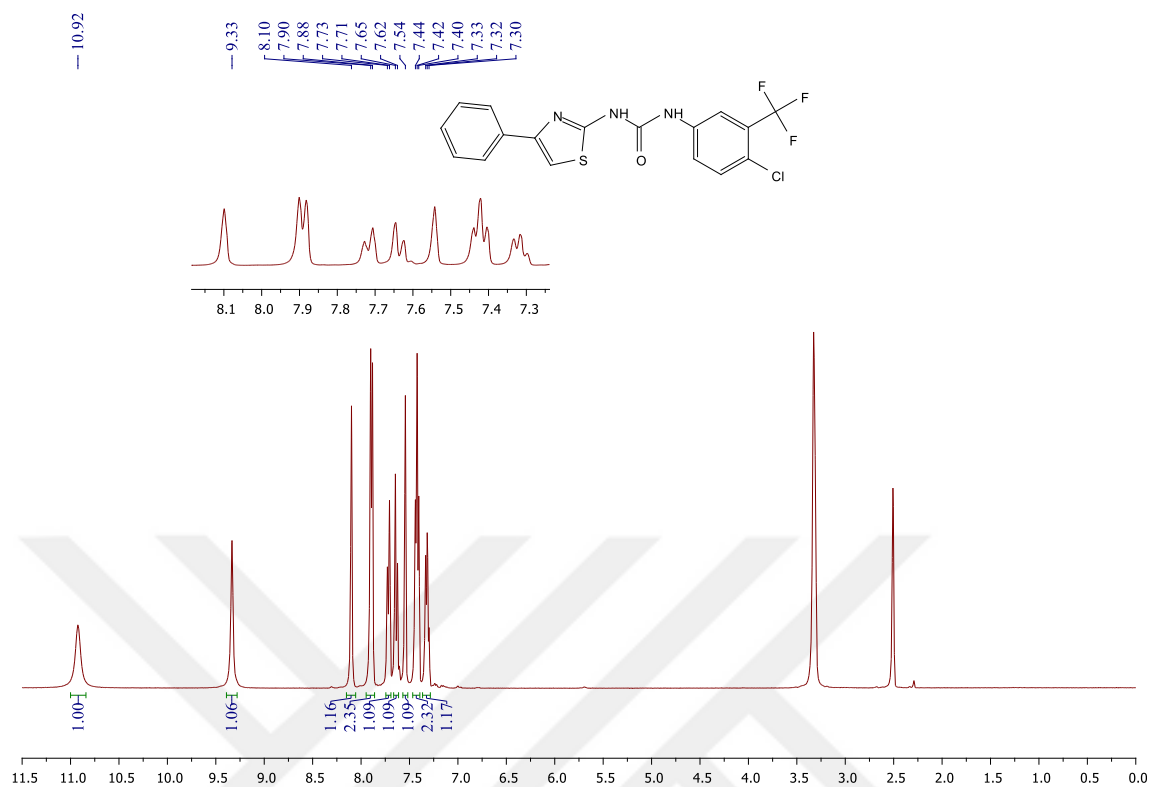


b)

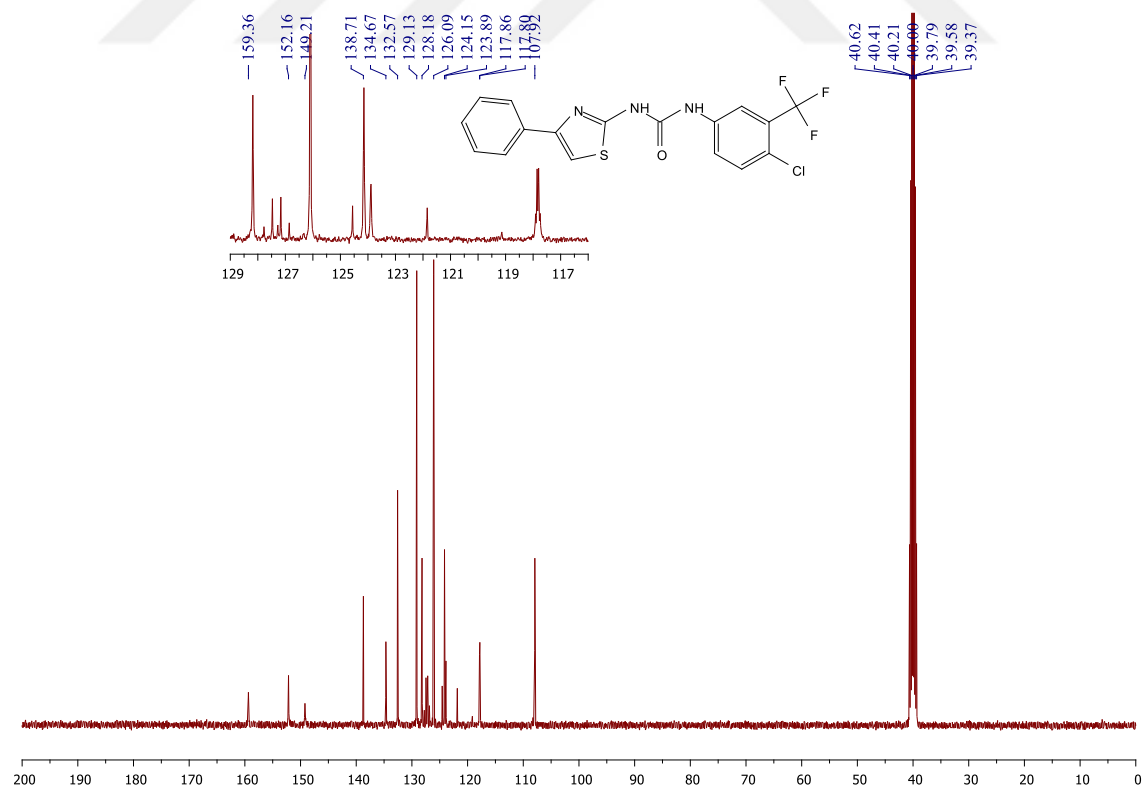


c)

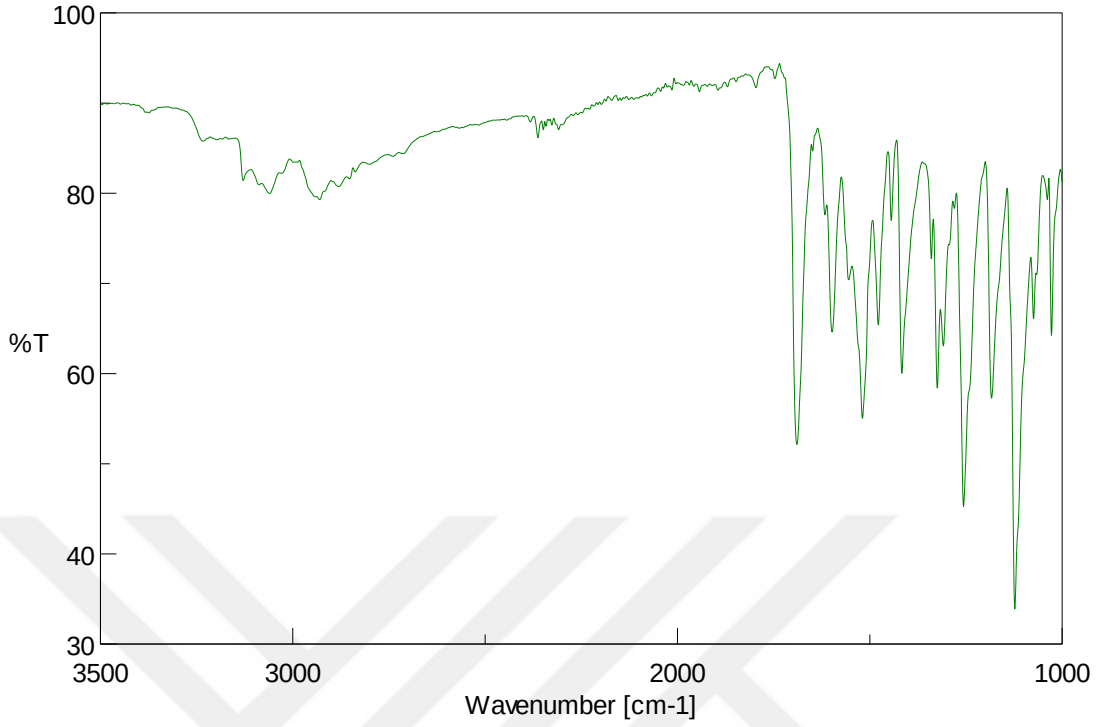
Şekil 7.11. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7g) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



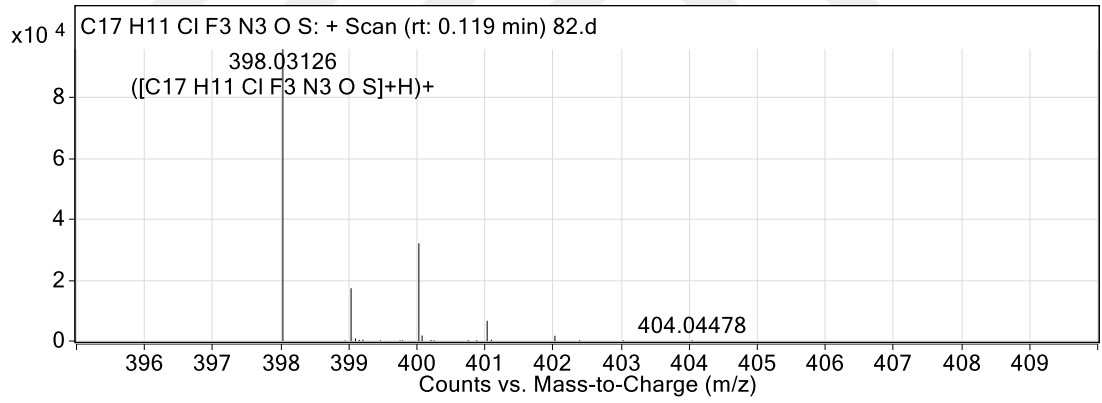
(a)



(b)

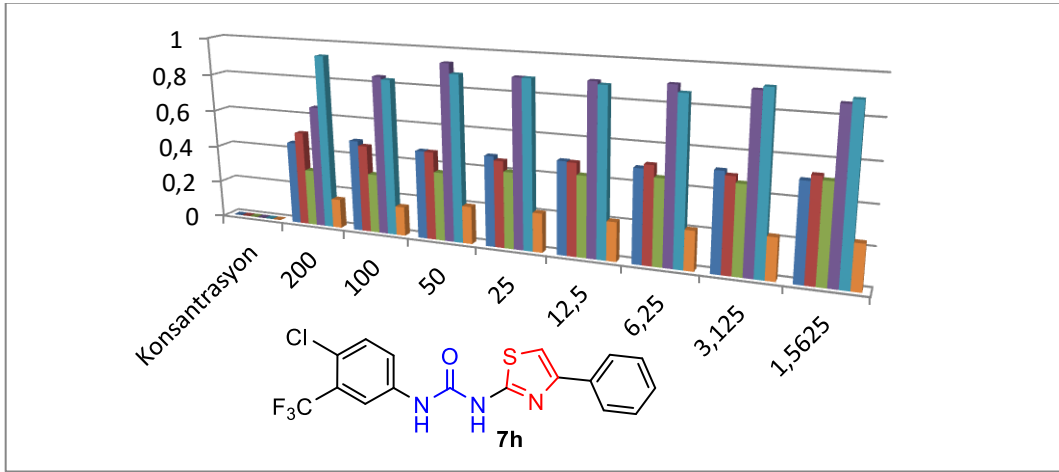


(c)

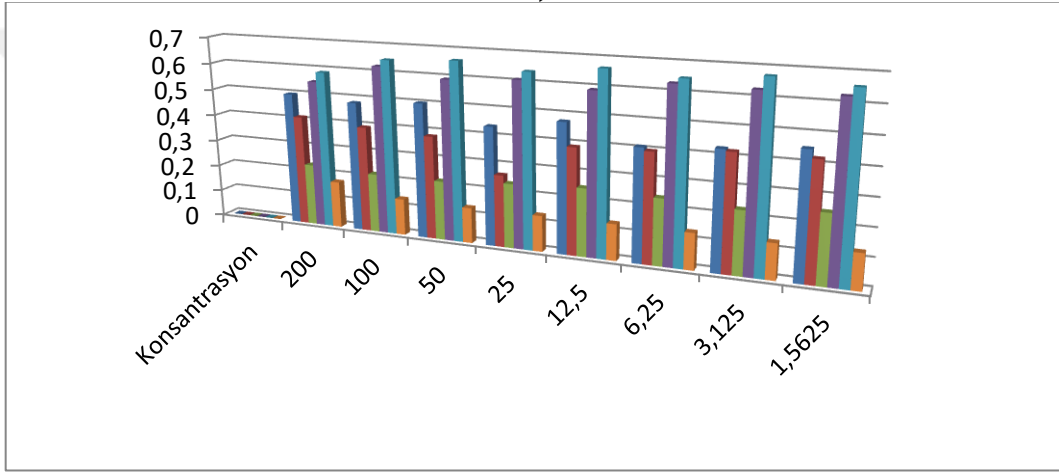


d)

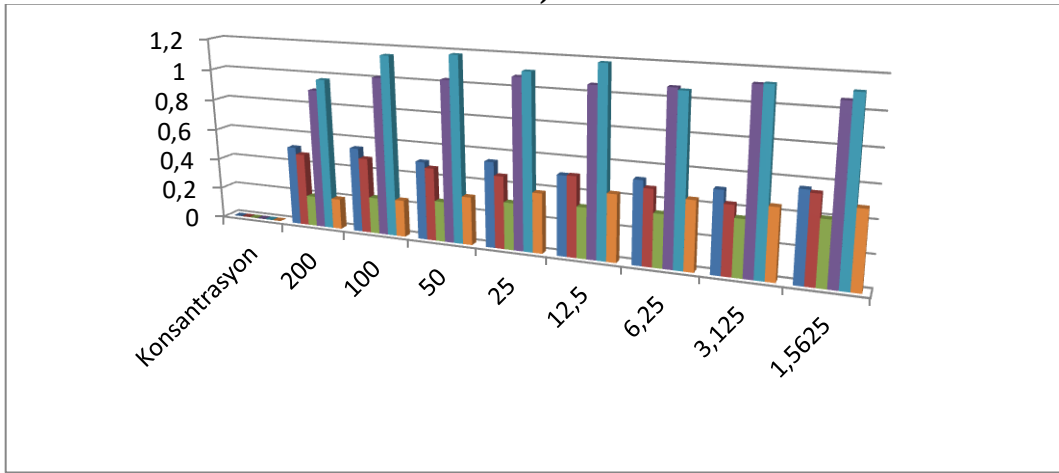
Şekil 7.12. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7h**) bileşiğine ait
a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

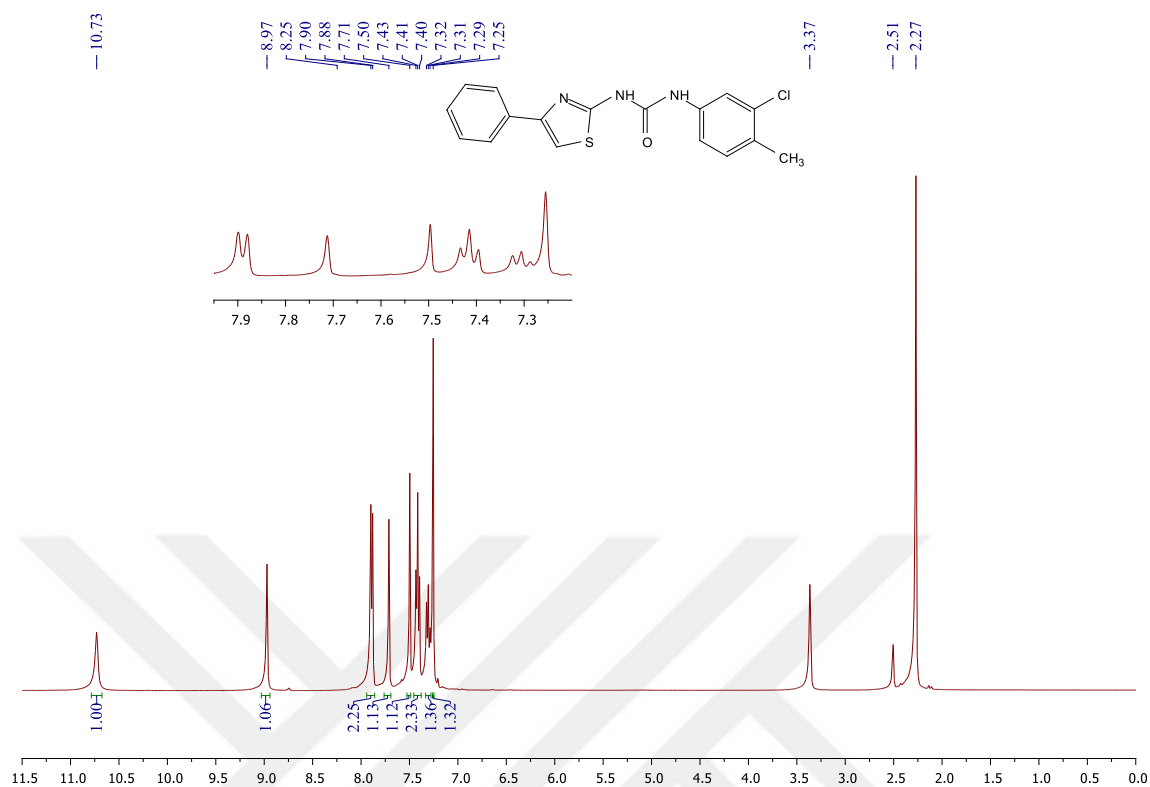


b)

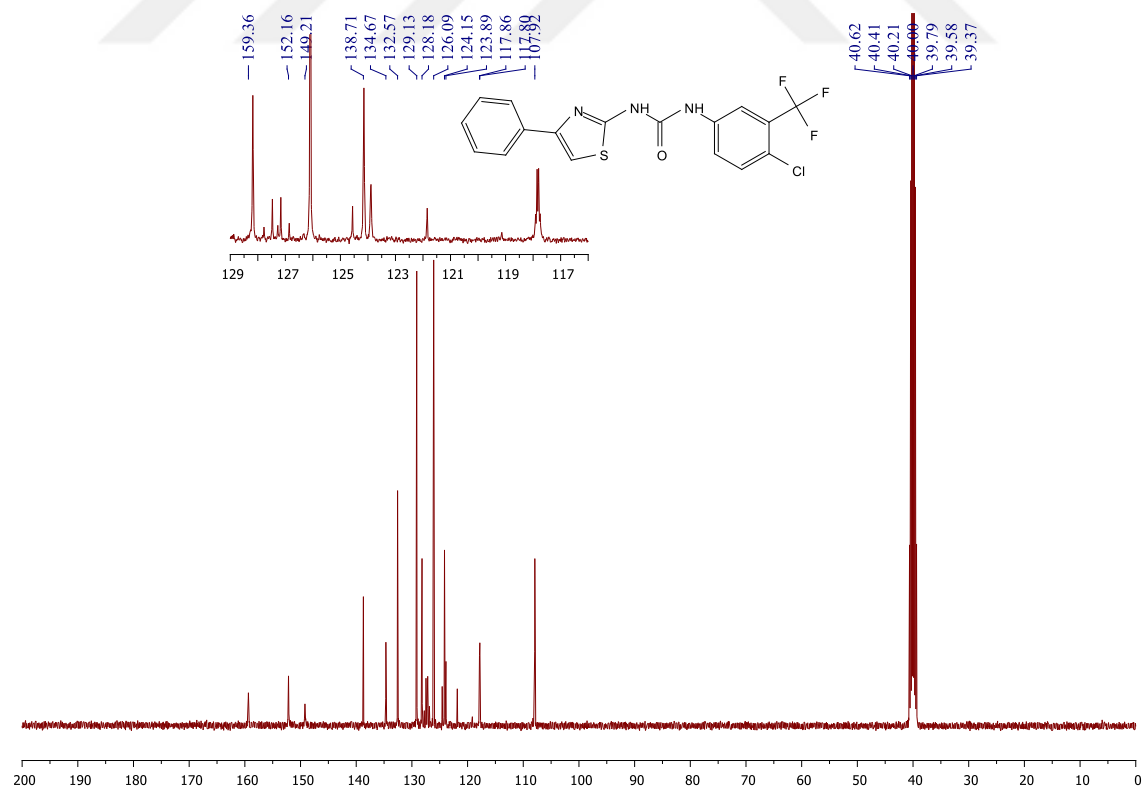


c)

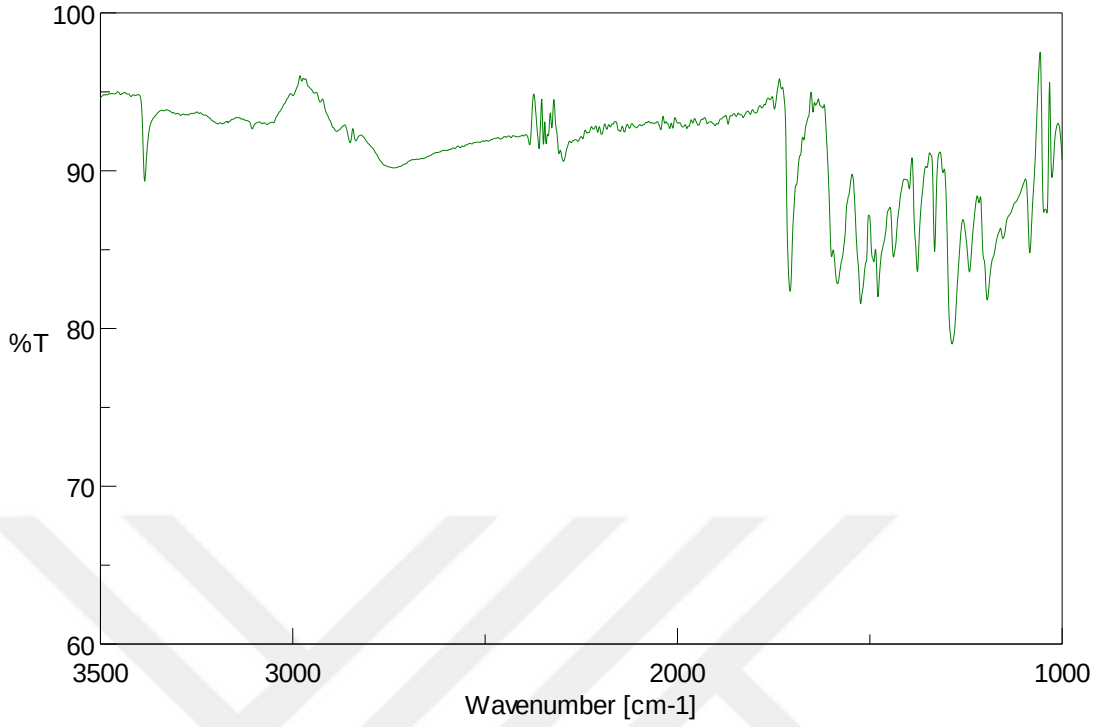
Şekil 7.13. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7h) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



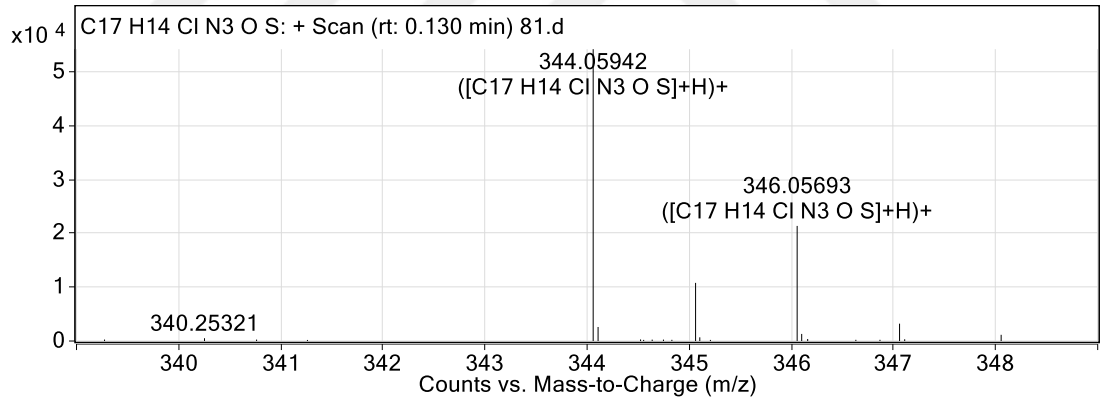
(a)



(b)



(c)

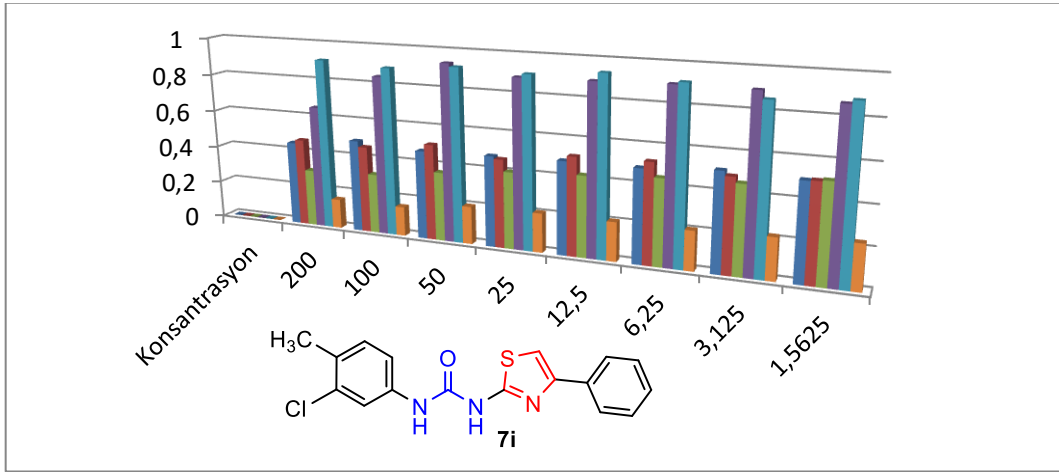


d)

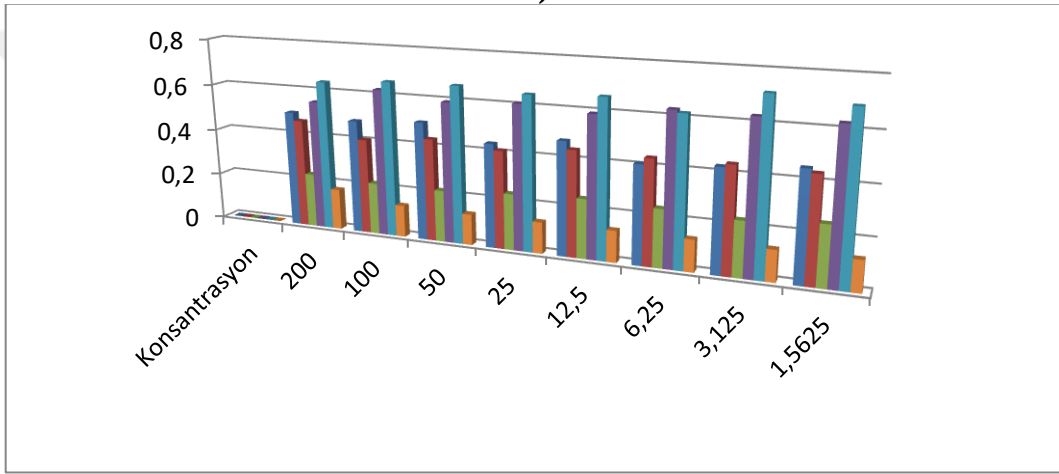
Şekil 7.14. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7i**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

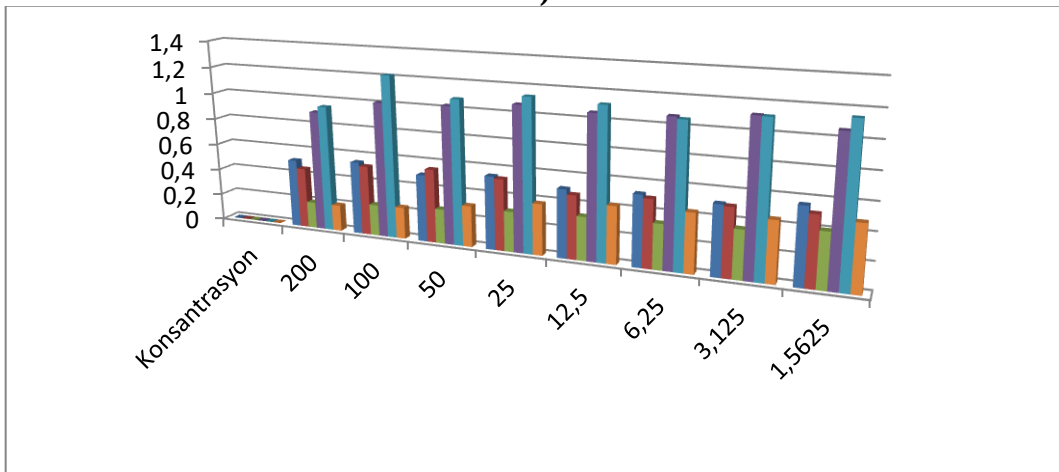
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

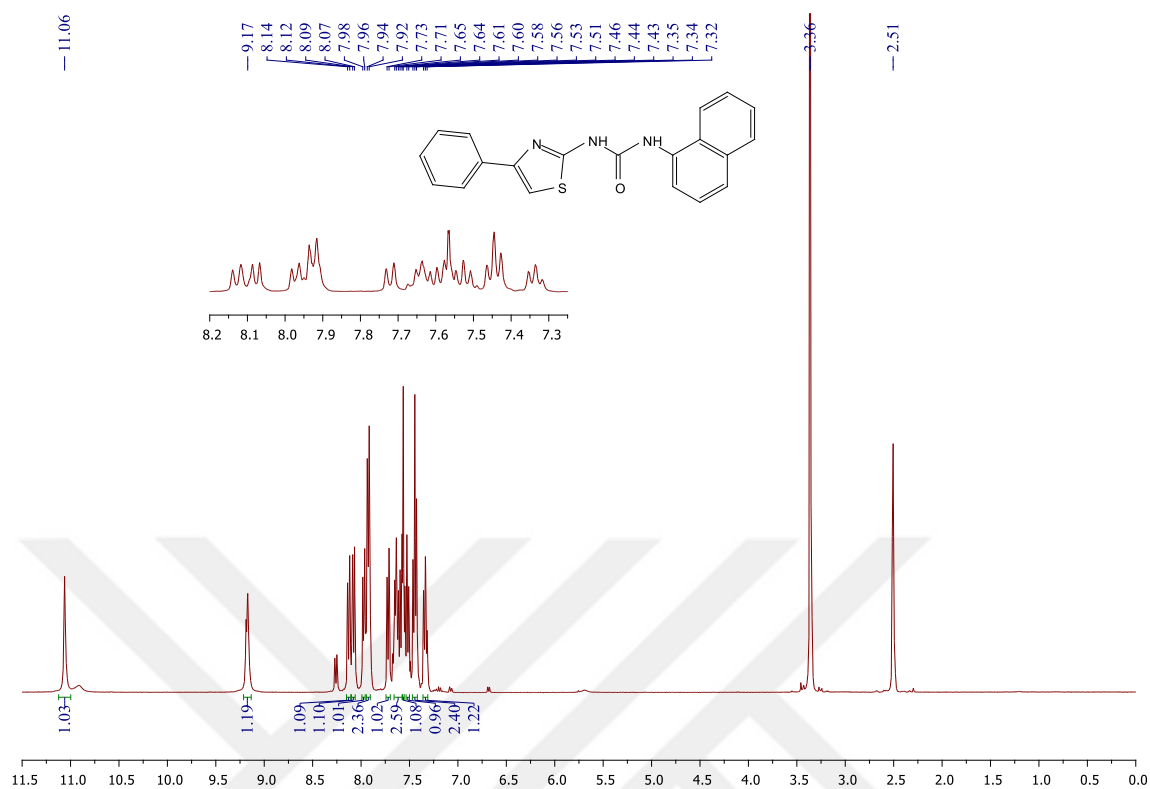


b)

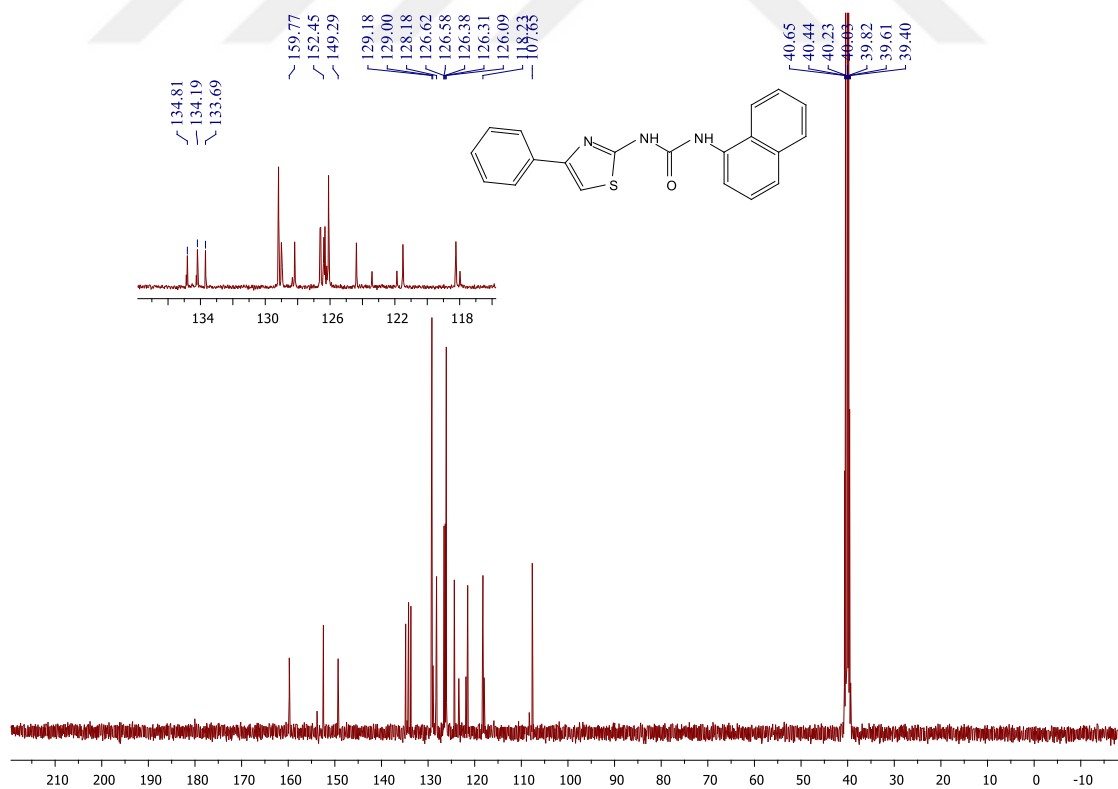


c)

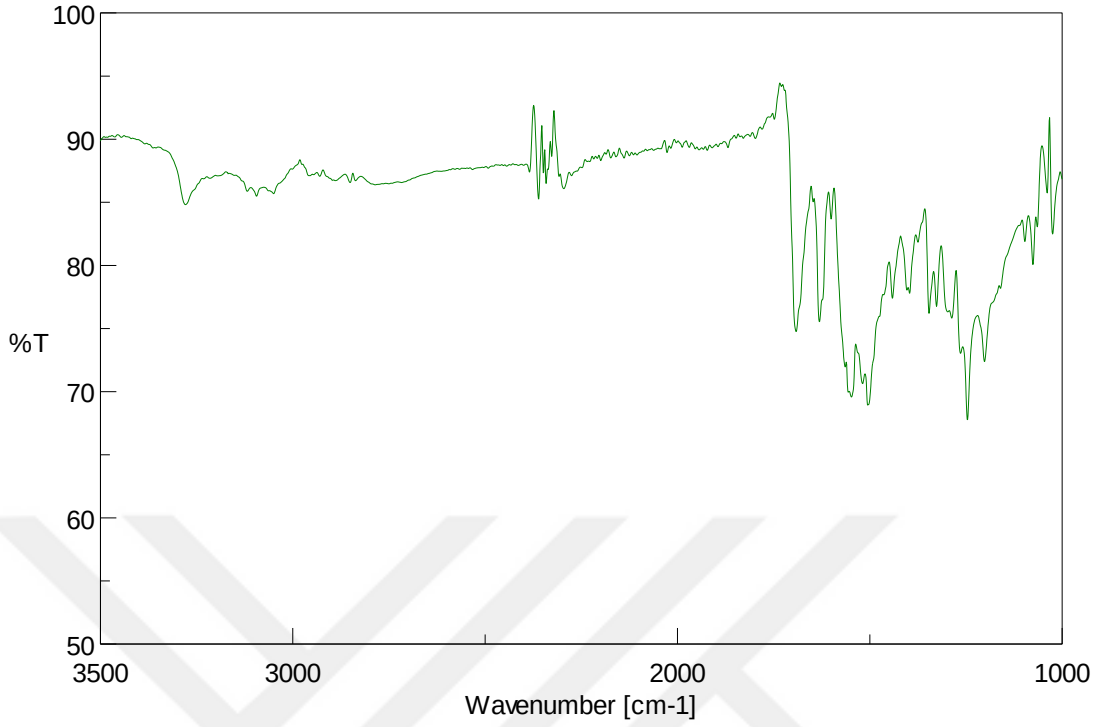
Şekil 7.15. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7i) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



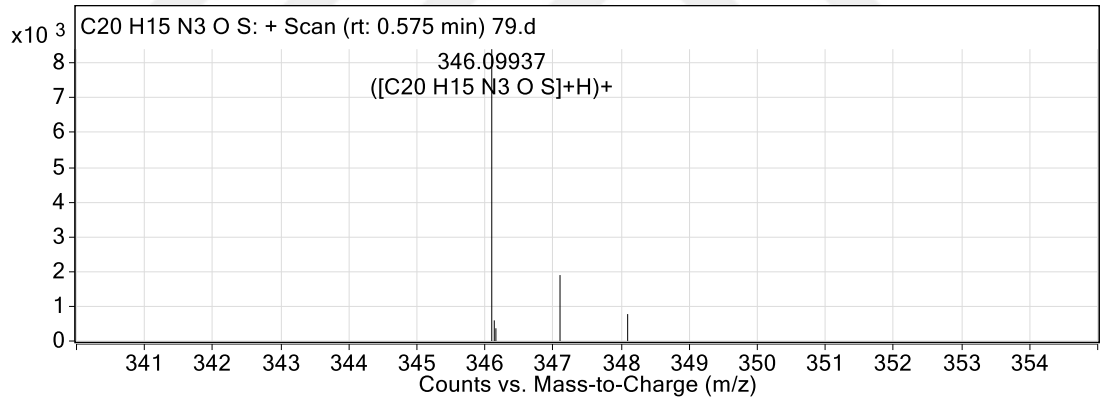
(a)



(b)



(c)

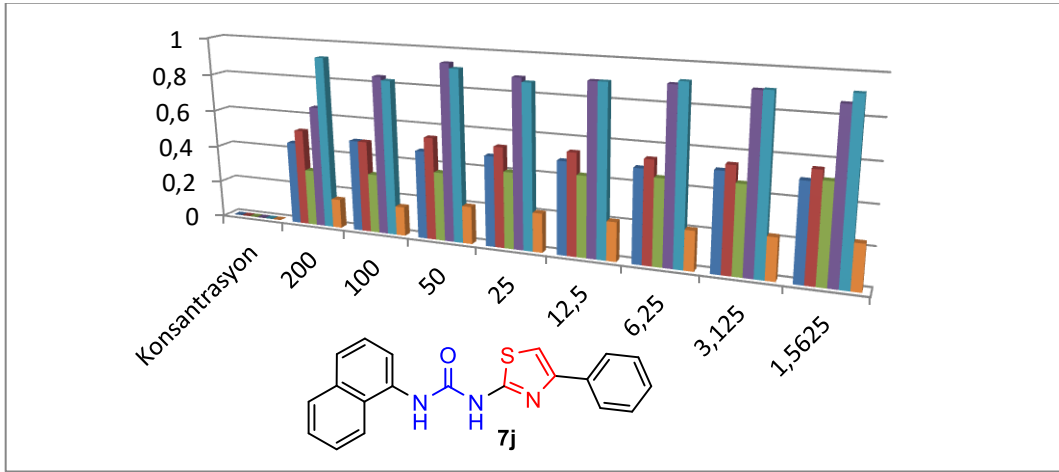


d)

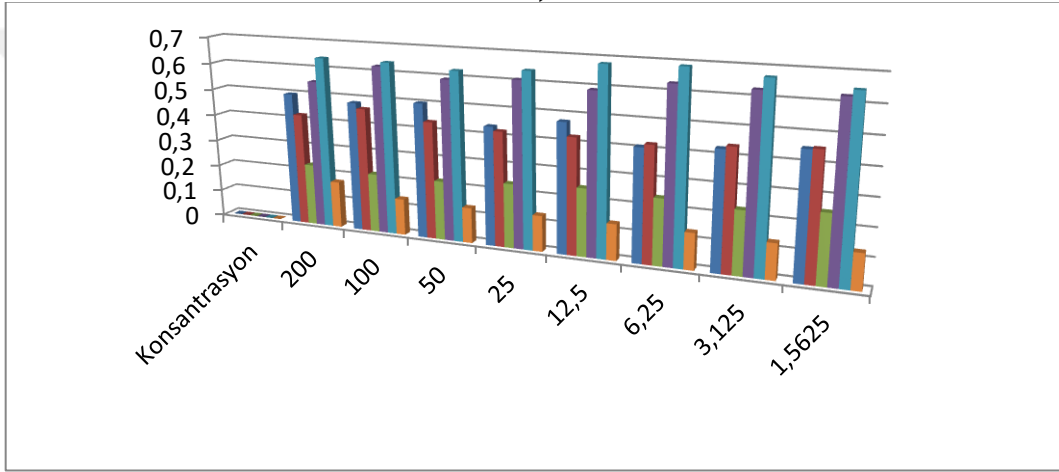
Şekil 7.16. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (**7j**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

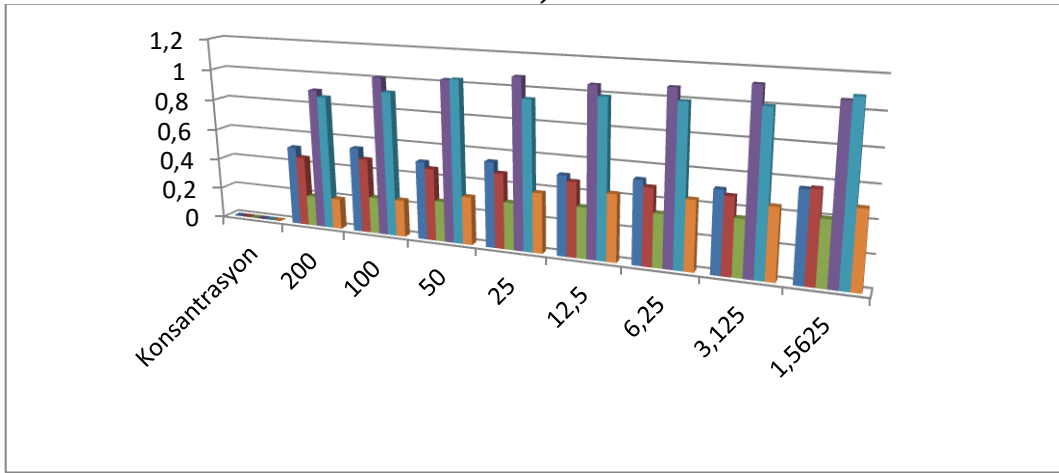
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

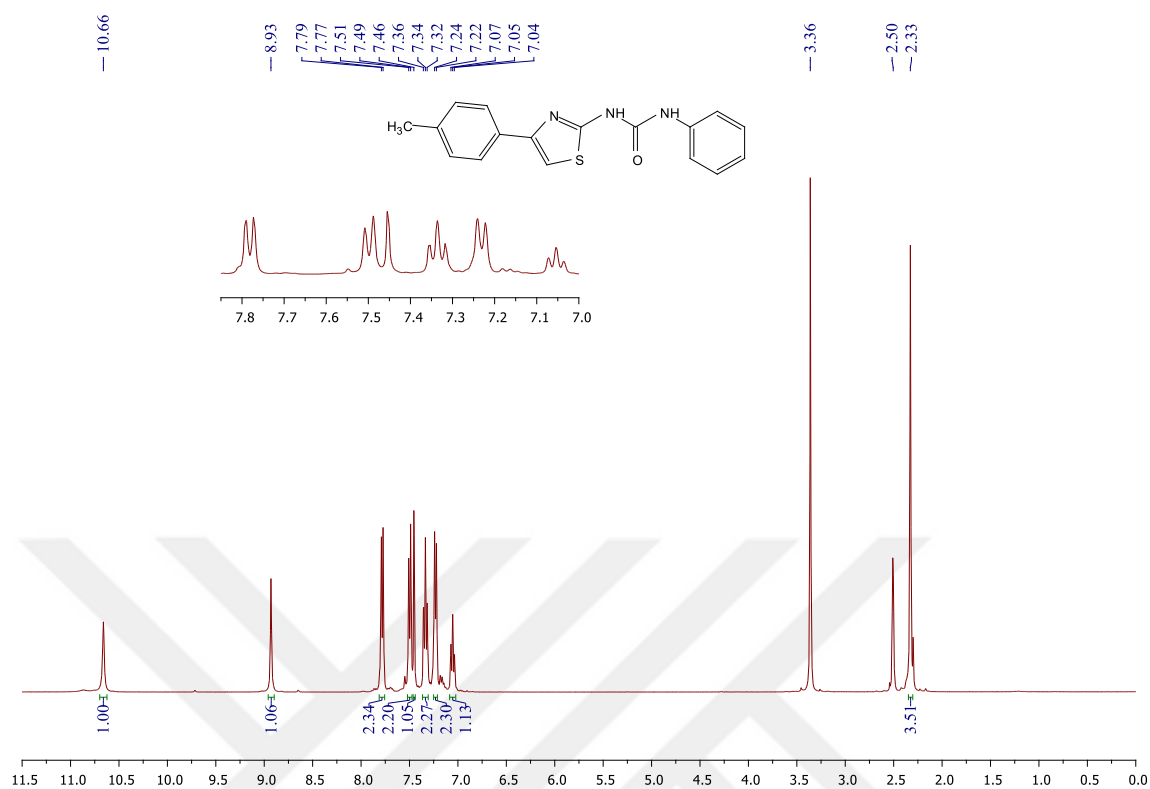


b)

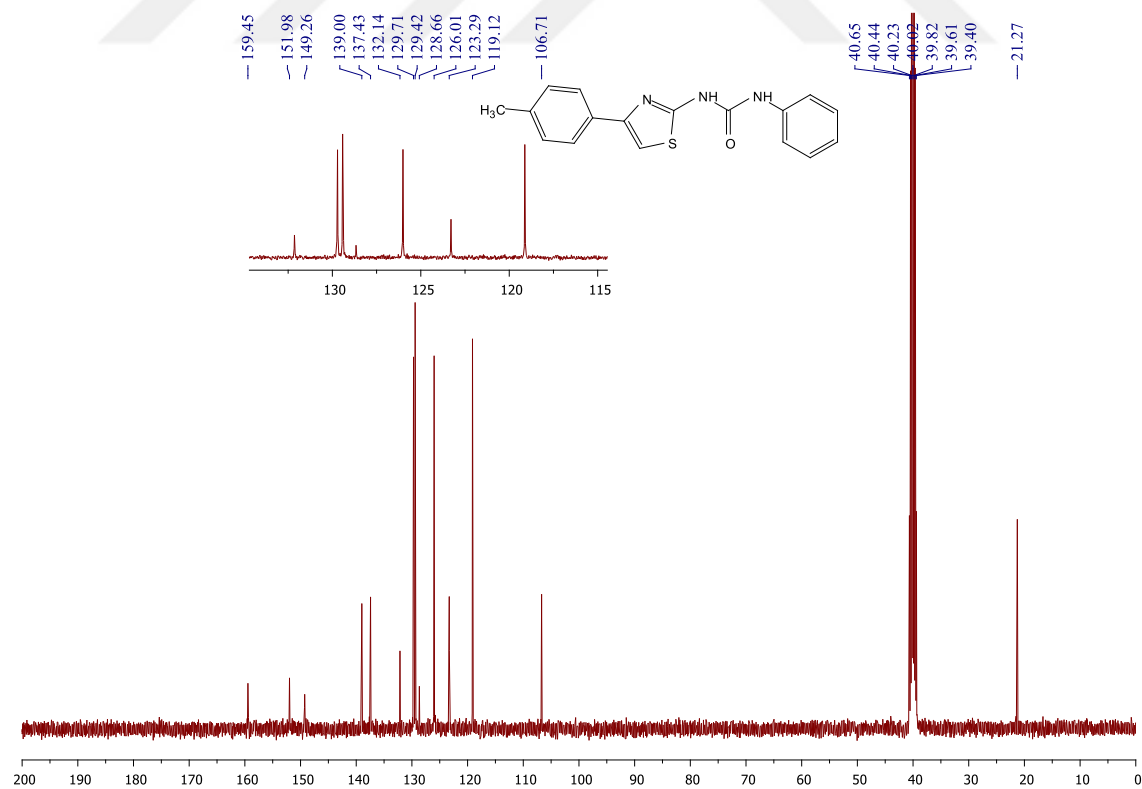


c)

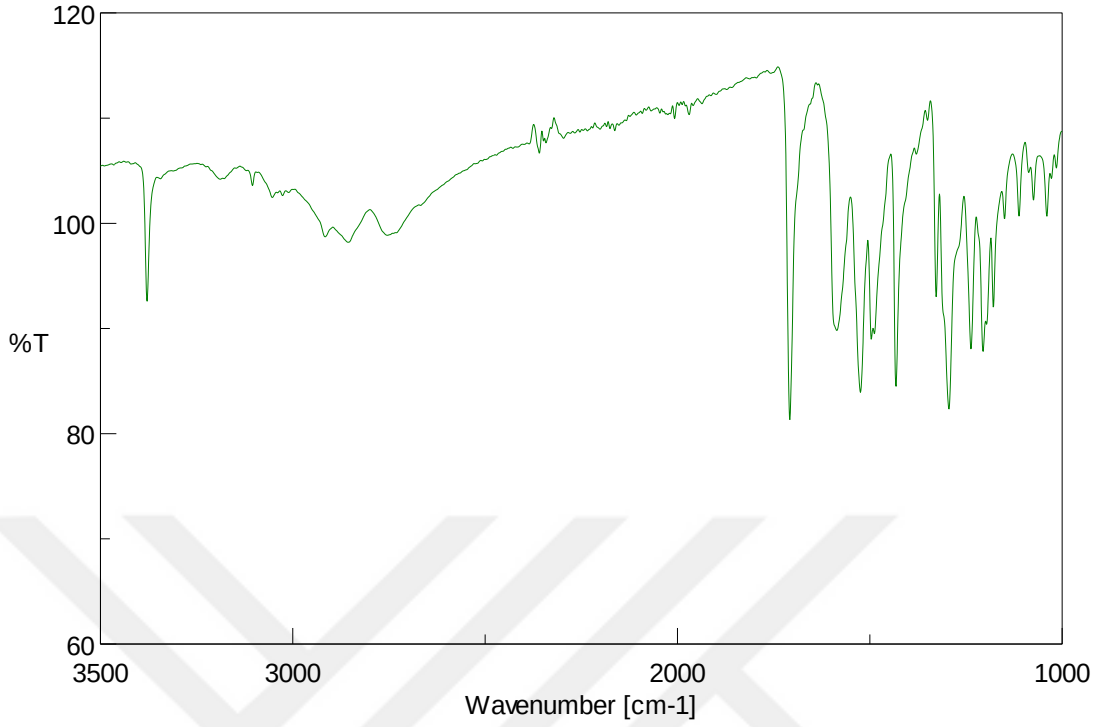
Şekil 7.17. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-feniltiyazol-2-il)üre (7j) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



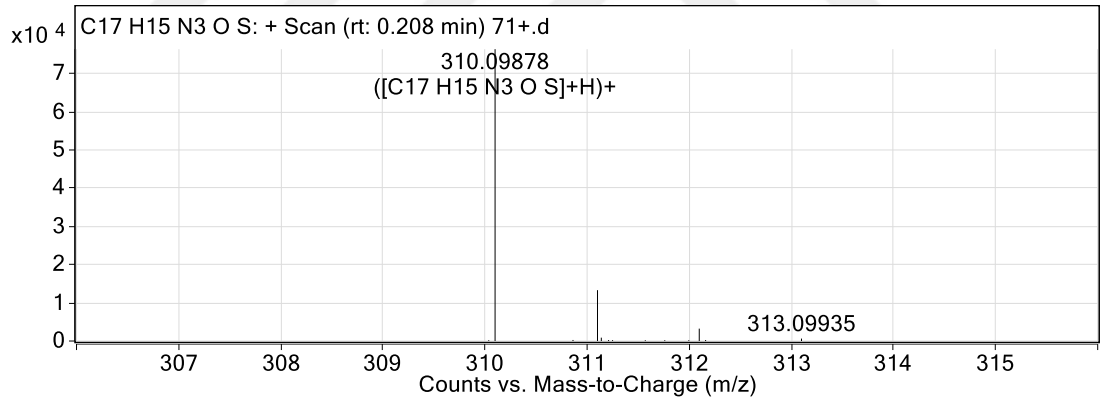
(a)



(b)



(c)

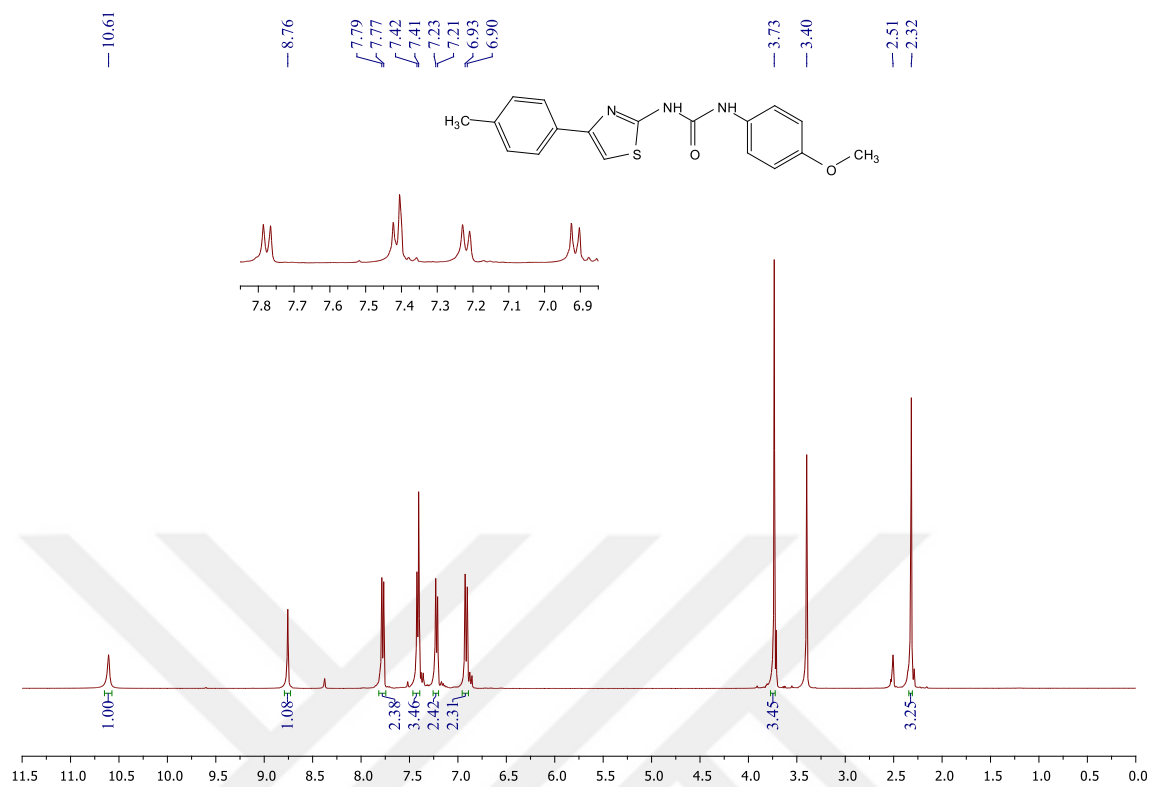


d)

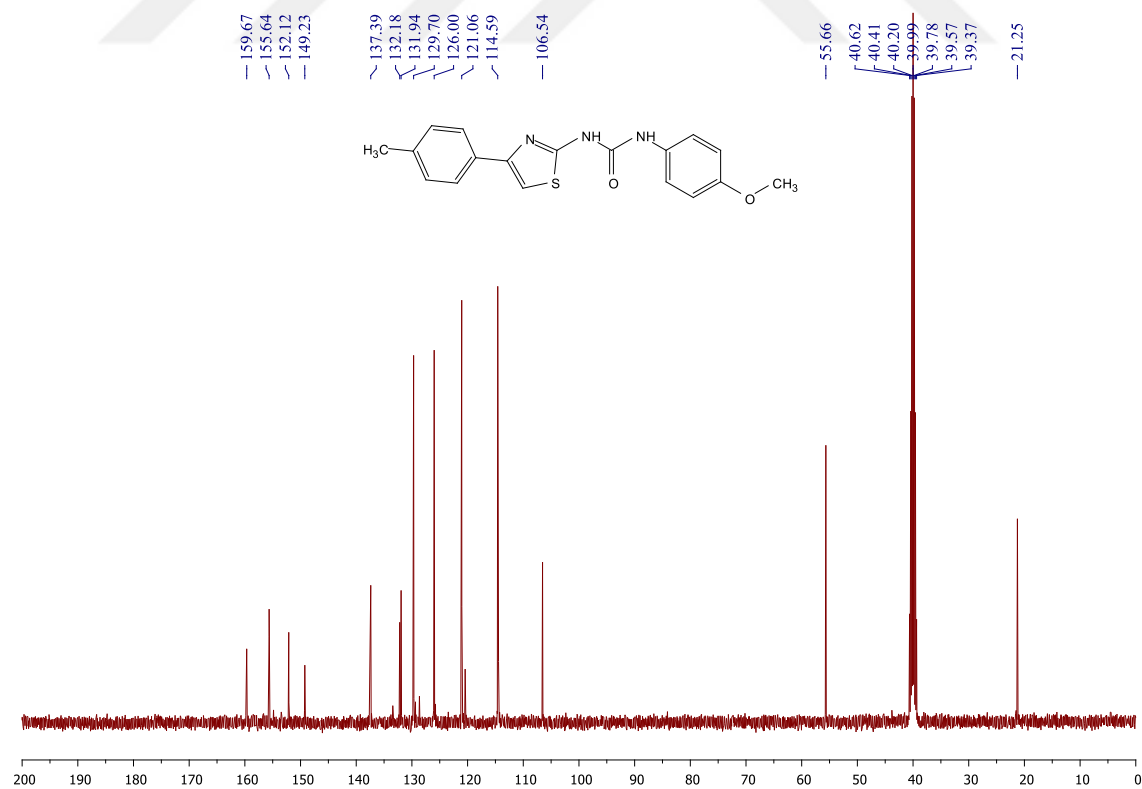
Şekil 7.18. 1-fenil-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8a**) bileşiğine ait

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu

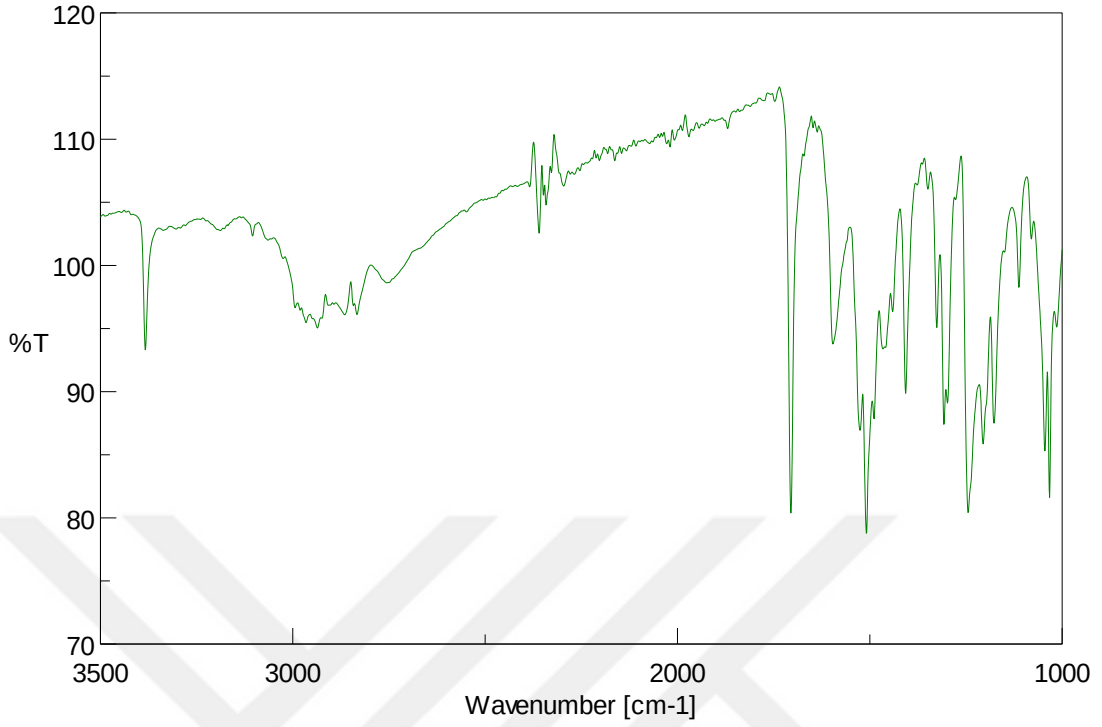
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



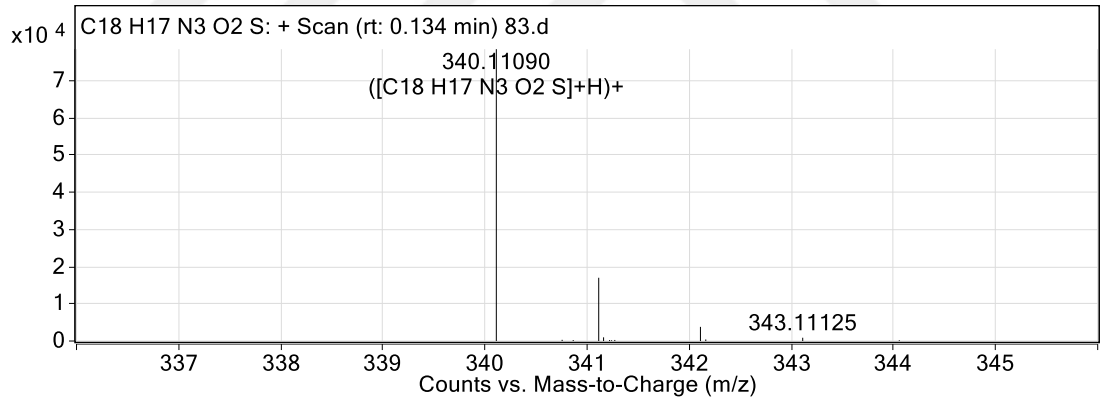
(a)



(b)



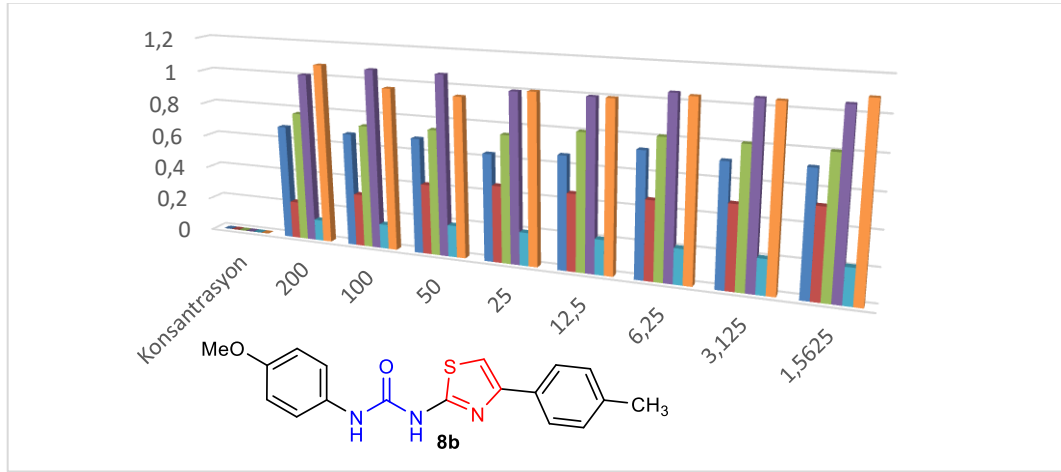
(c)



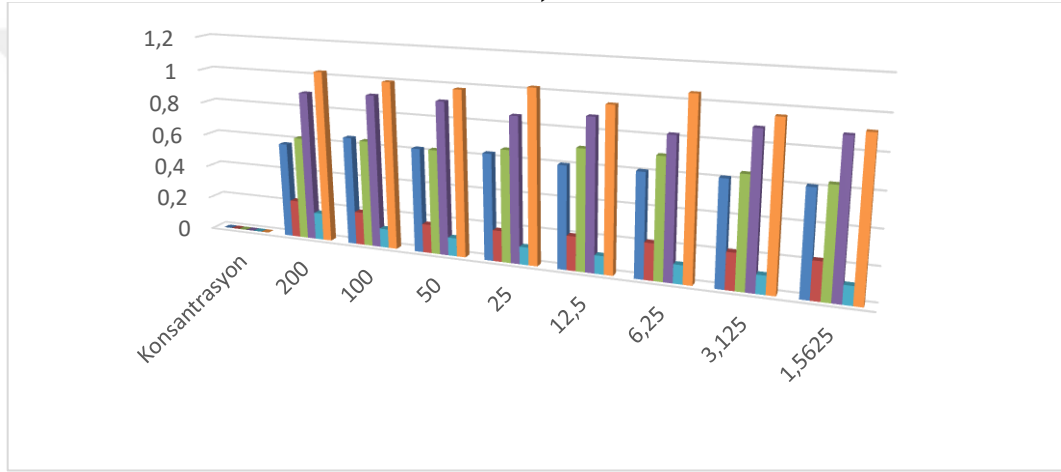
Şekil 7.19. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8b**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

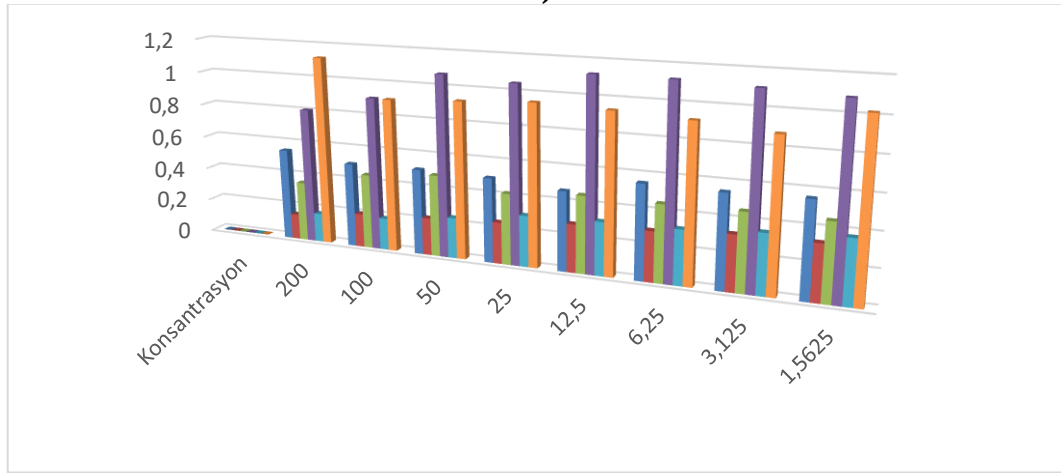
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

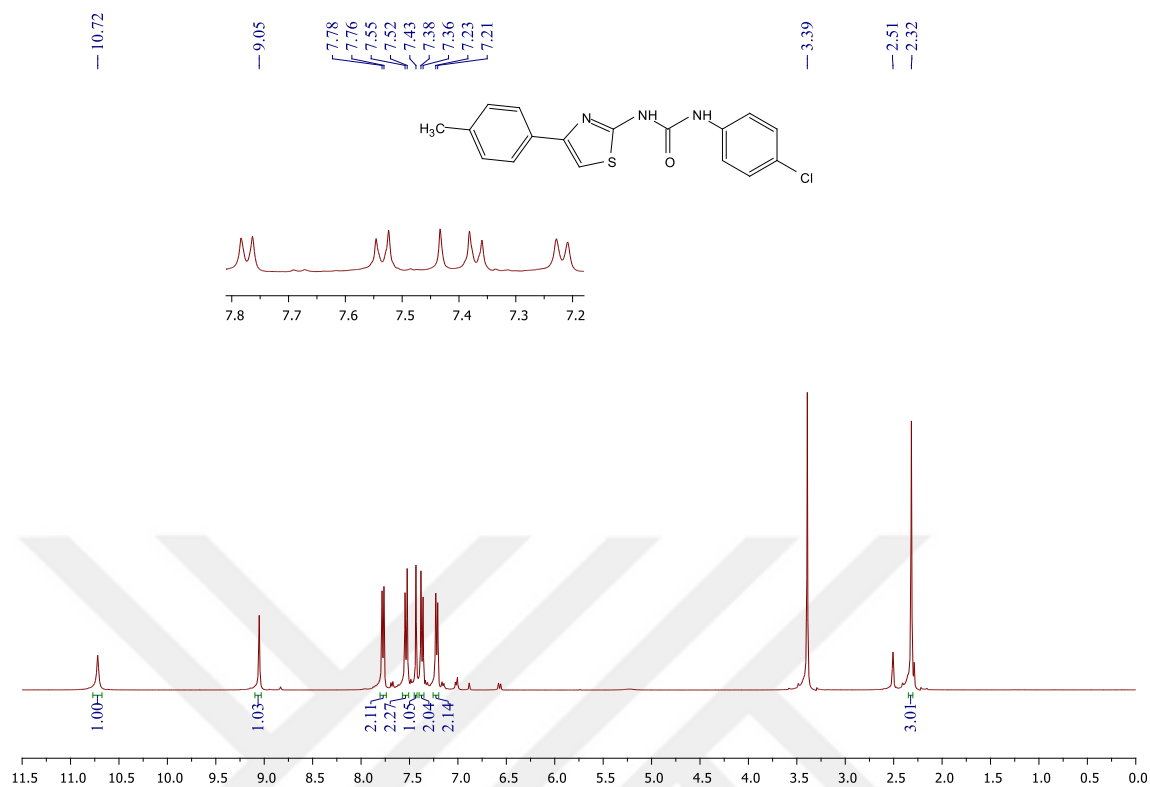


b)

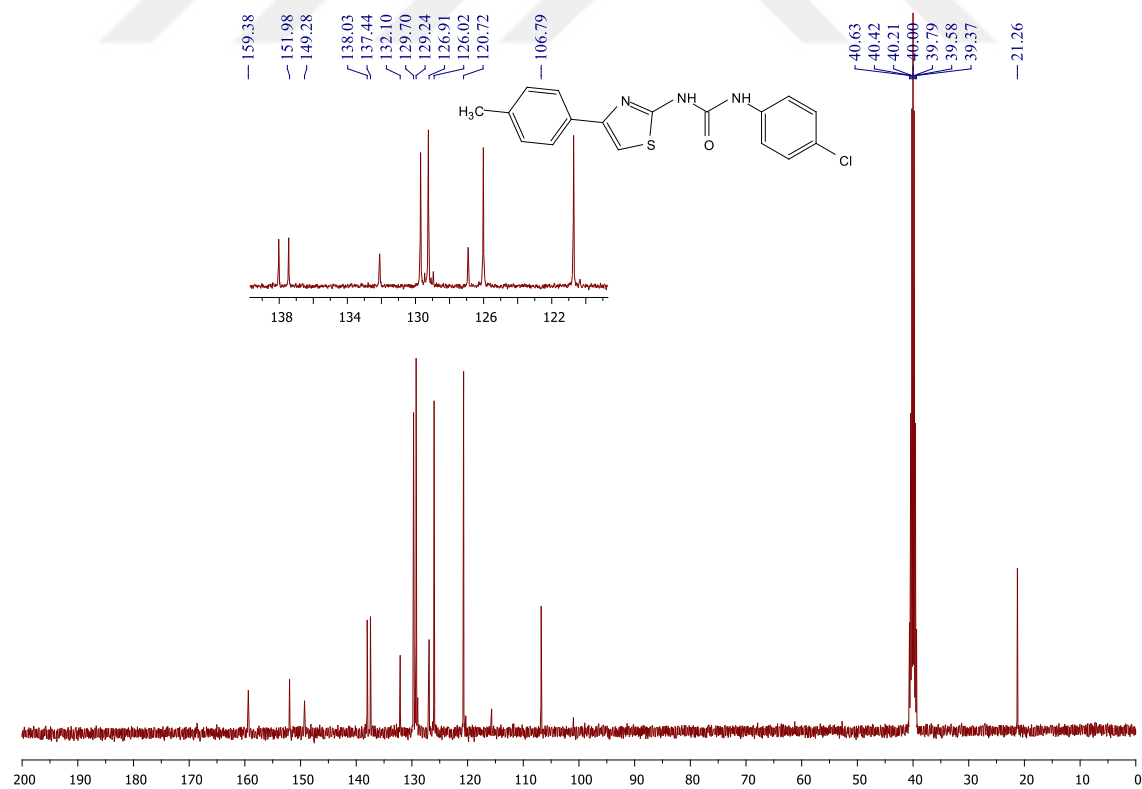


c)

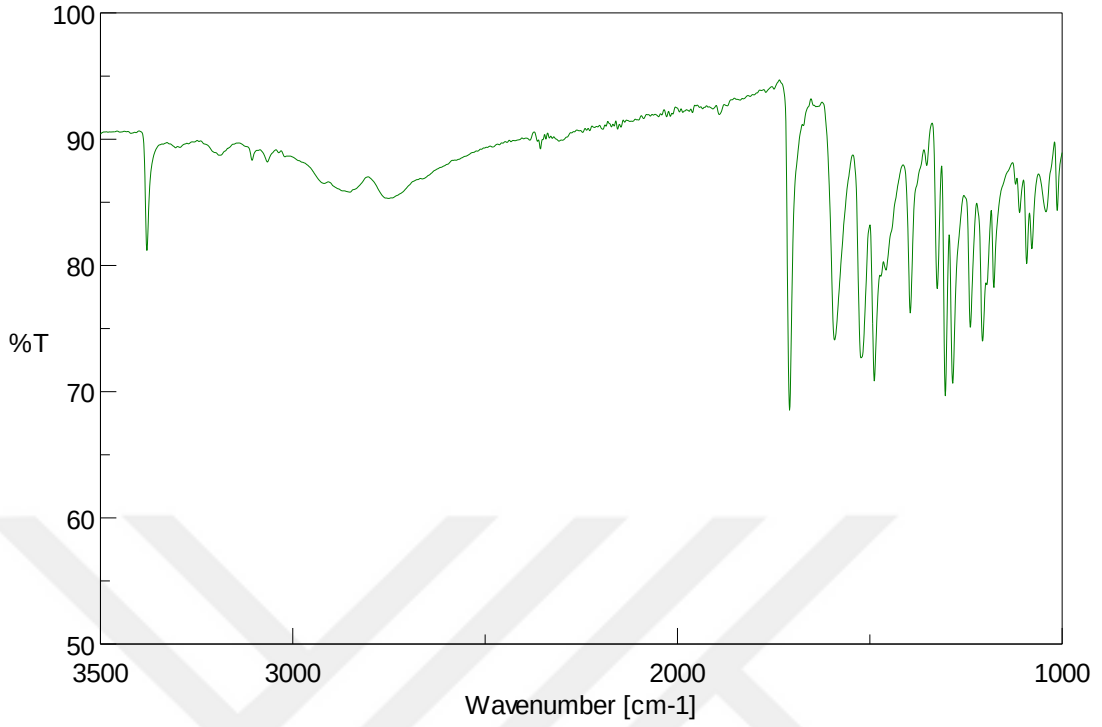
Şekil 7.20. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8b**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



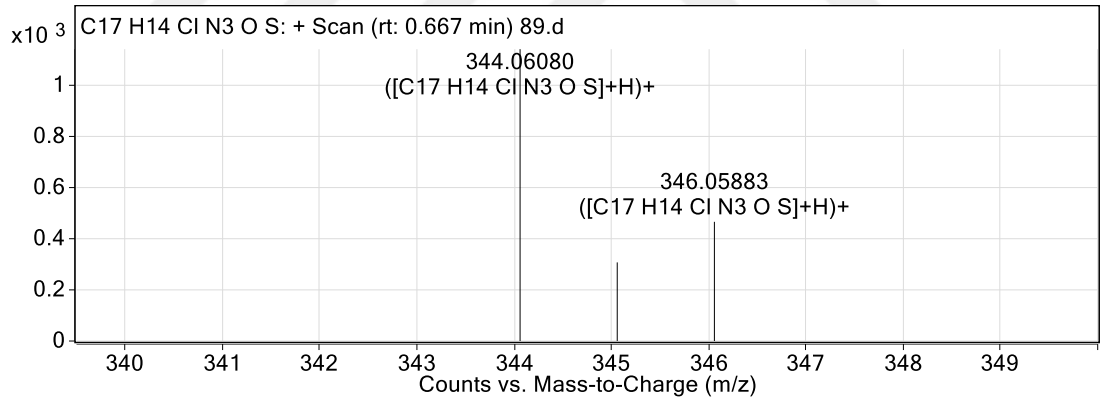
(a)



(b)



(c)

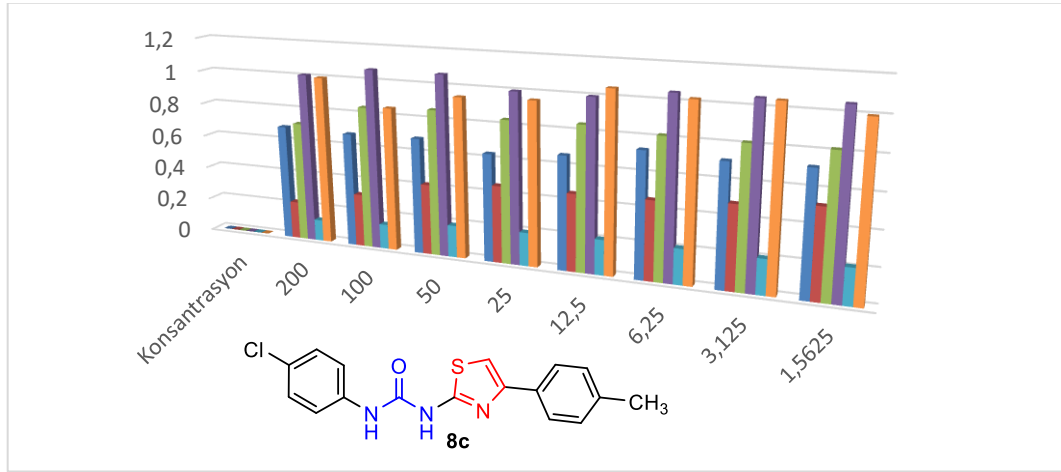


d)

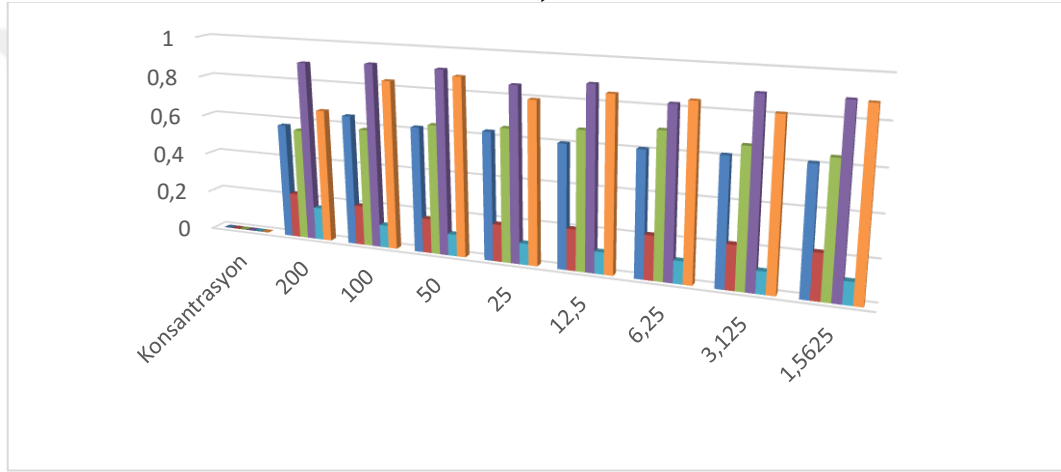
Şekil 7.21. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8c**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

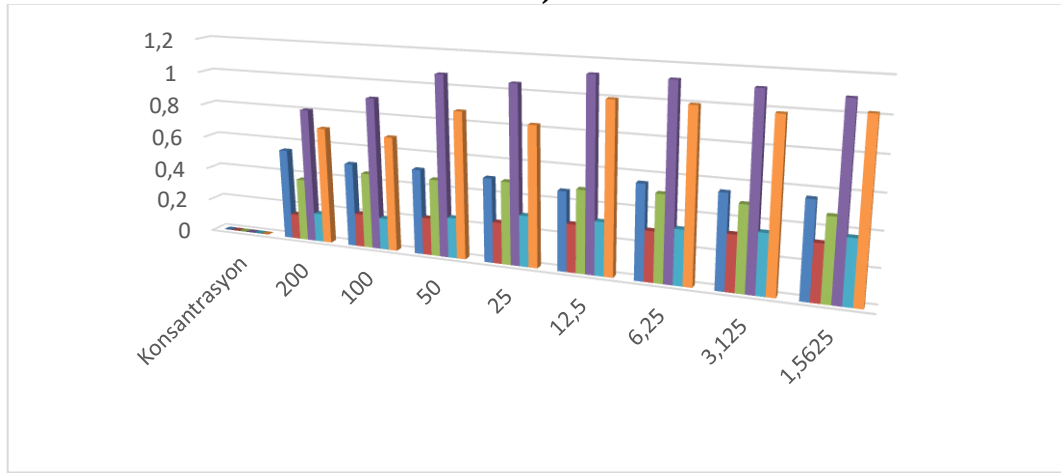
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

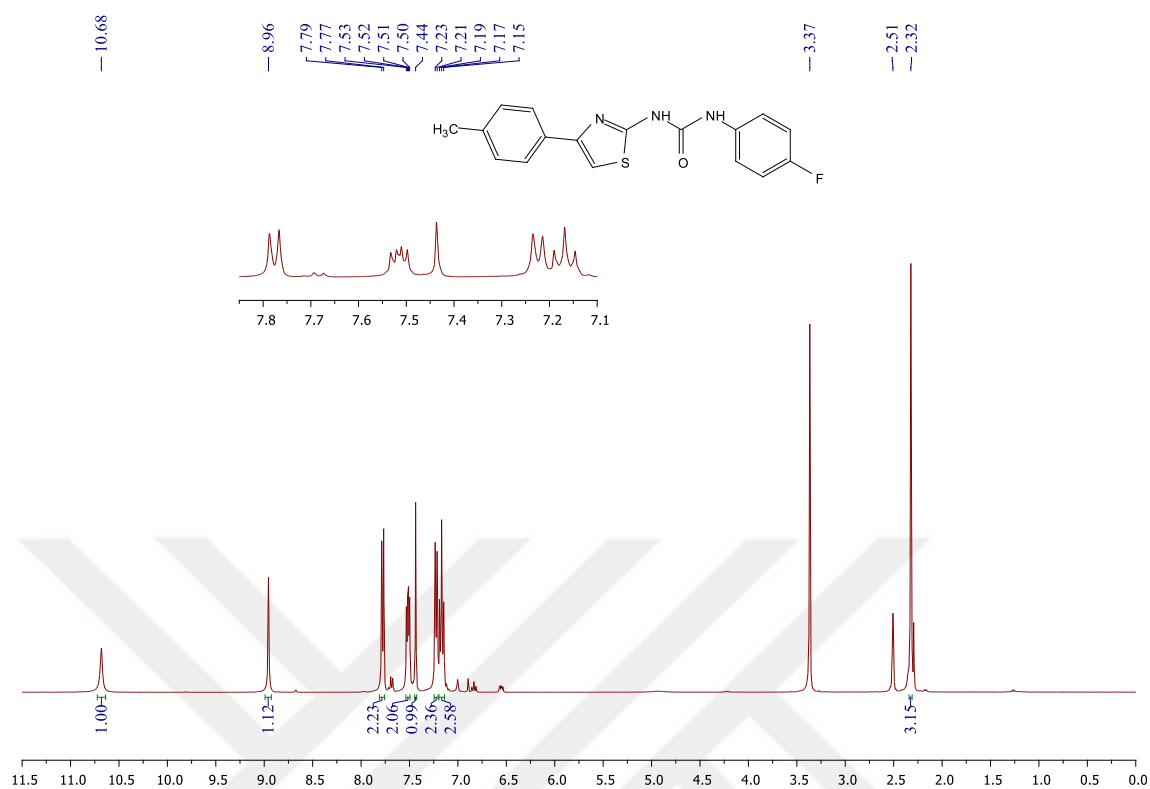


b)

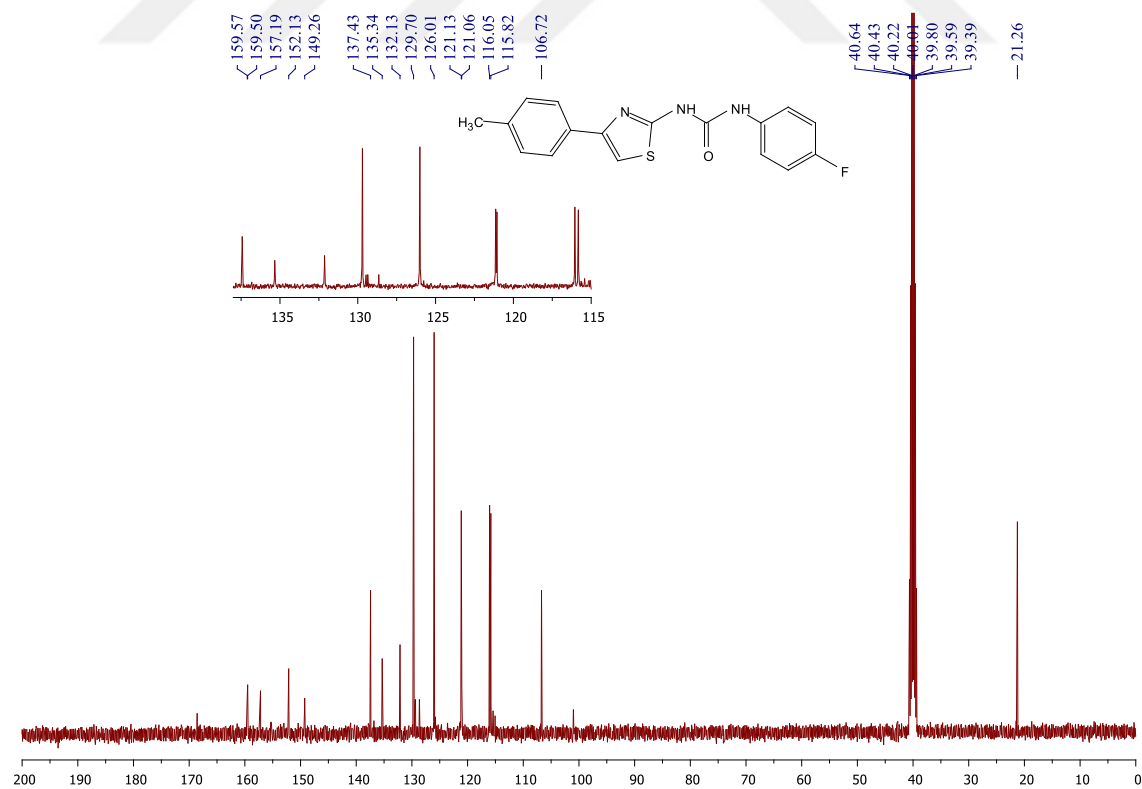


c)

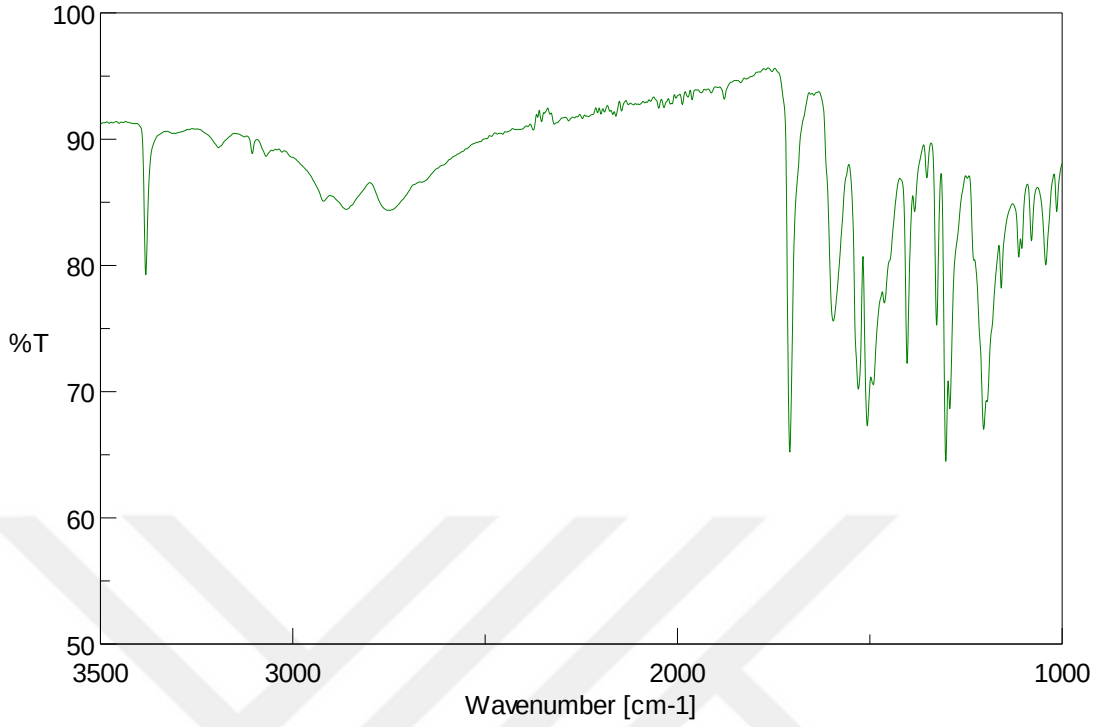
Şekil 7.22. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (8c) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



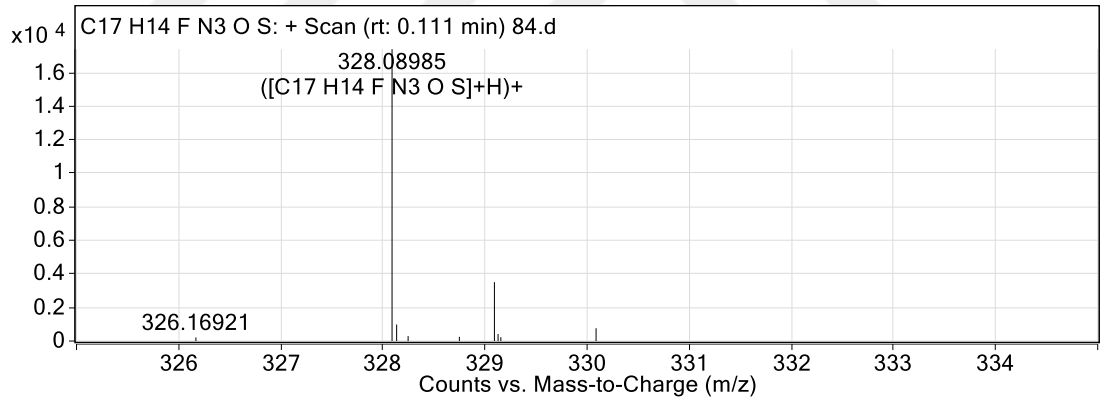
(a)



(b)



(c)

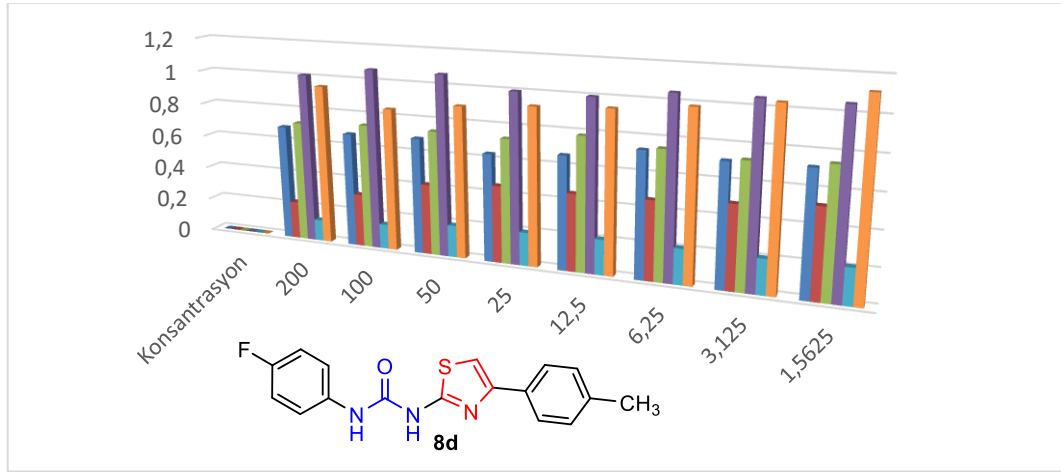


d)

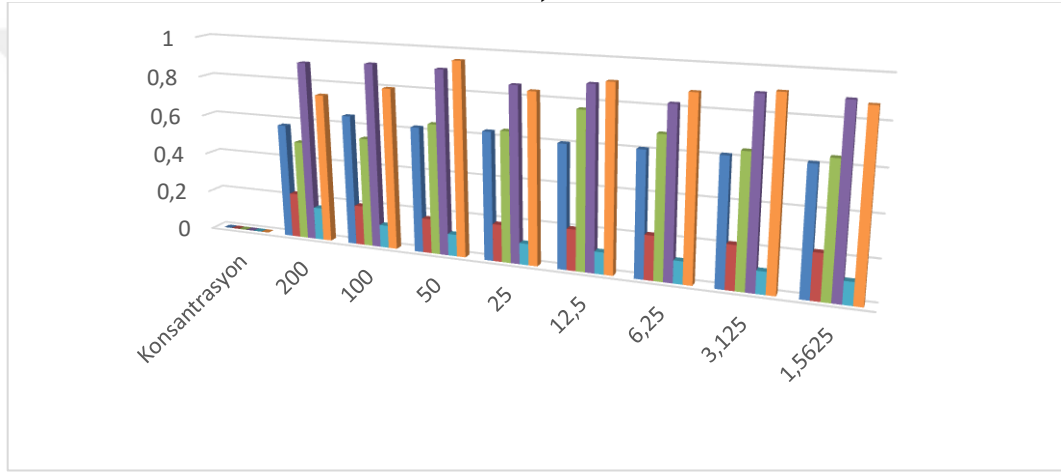
Şekil 7.23. 1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8d**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

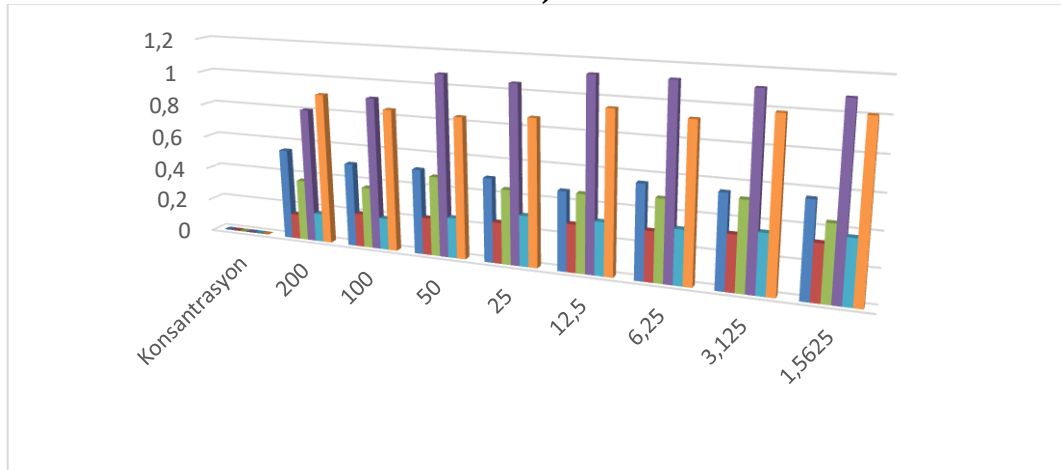
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

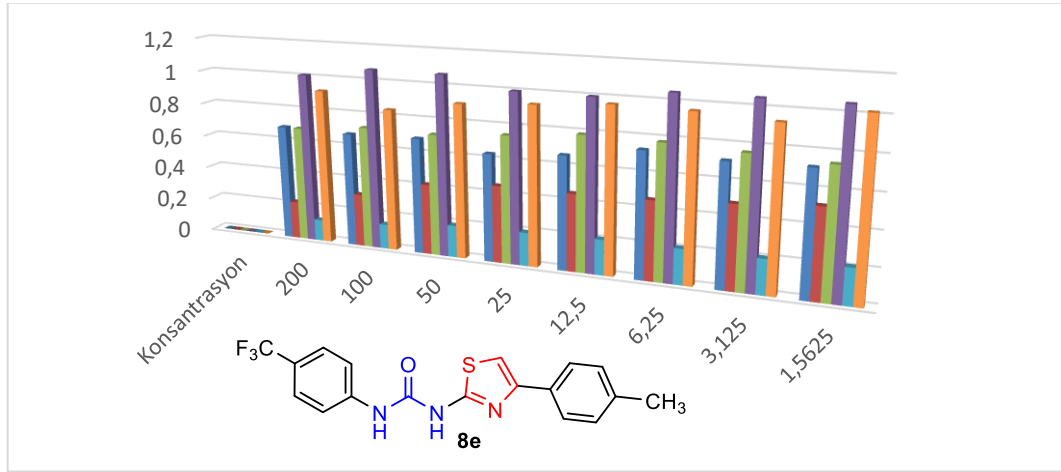


b)

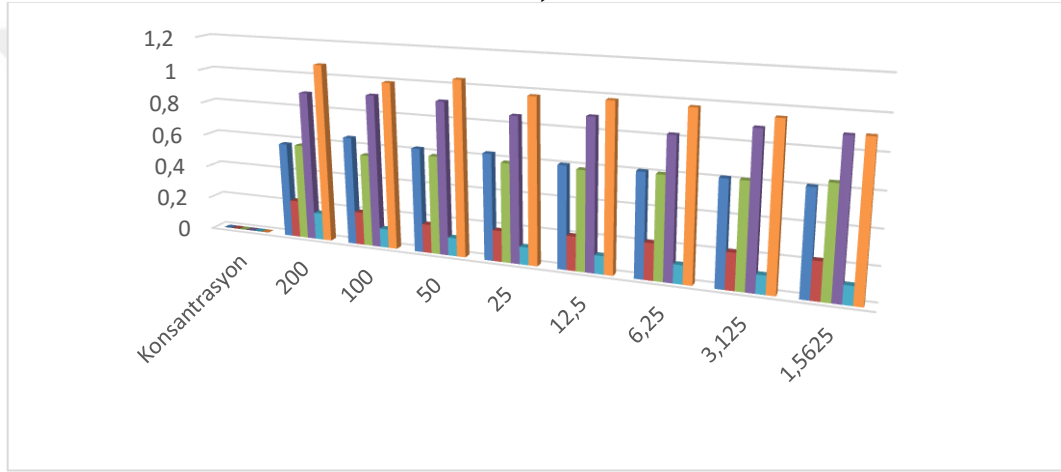


c)

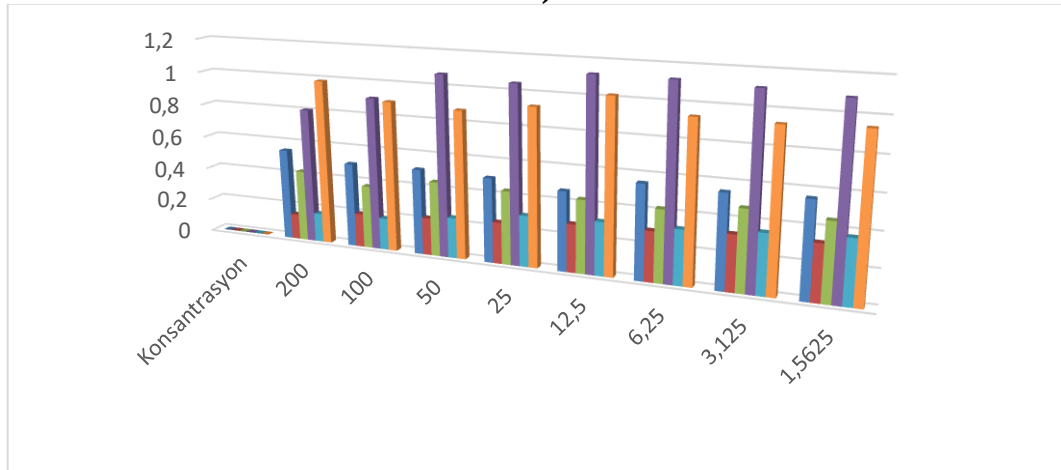
Şekil 7.24. 1-(4-florofenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8d**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



a)

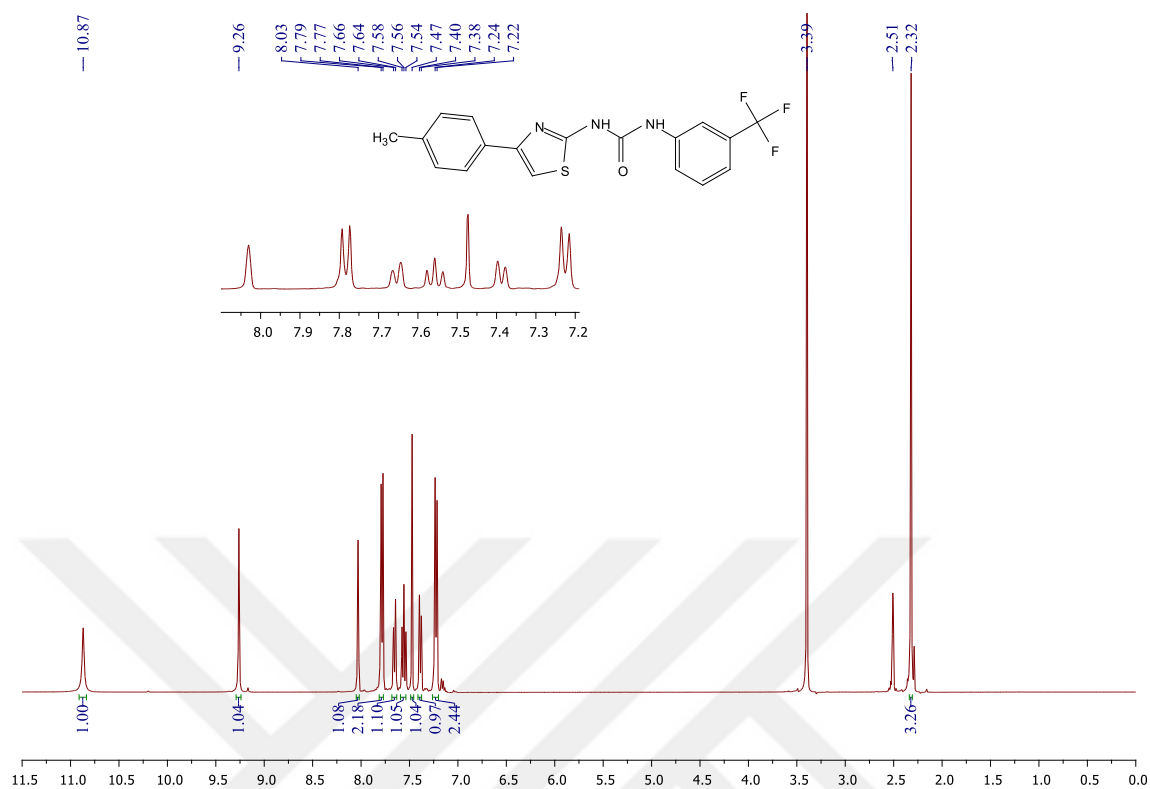


b)

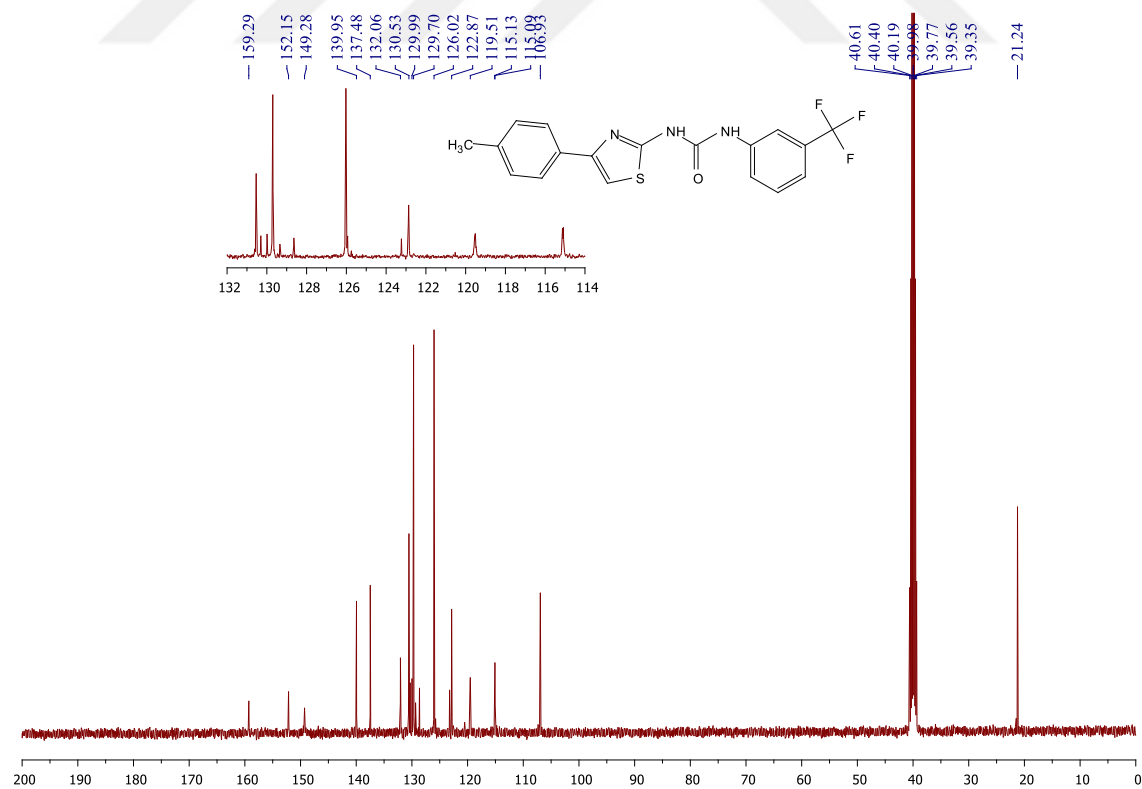


c)

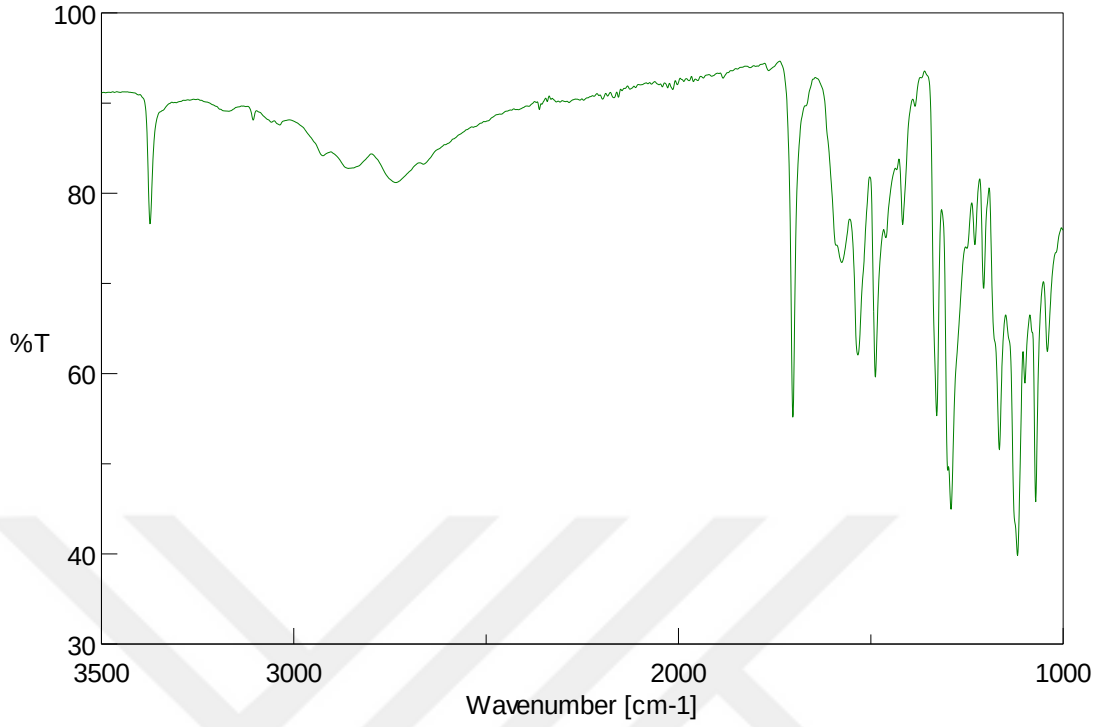
Şekil 7.25. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (**8e**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



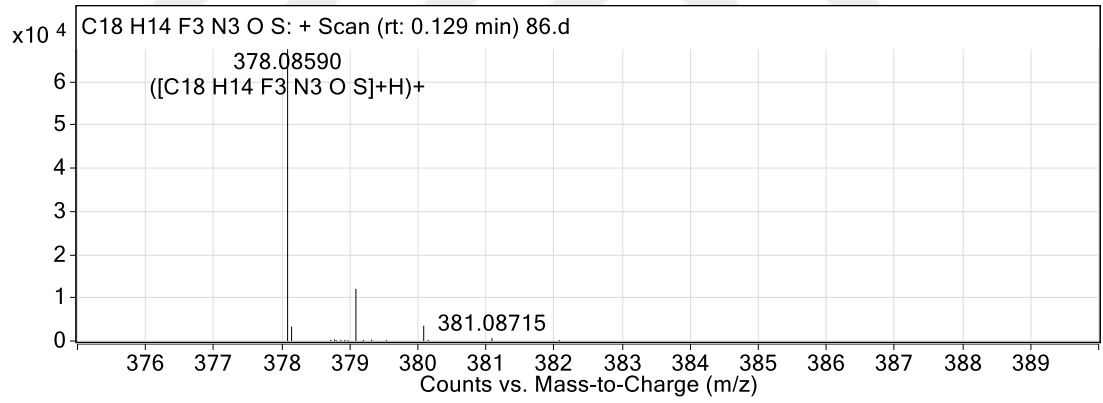
(a)



(b)

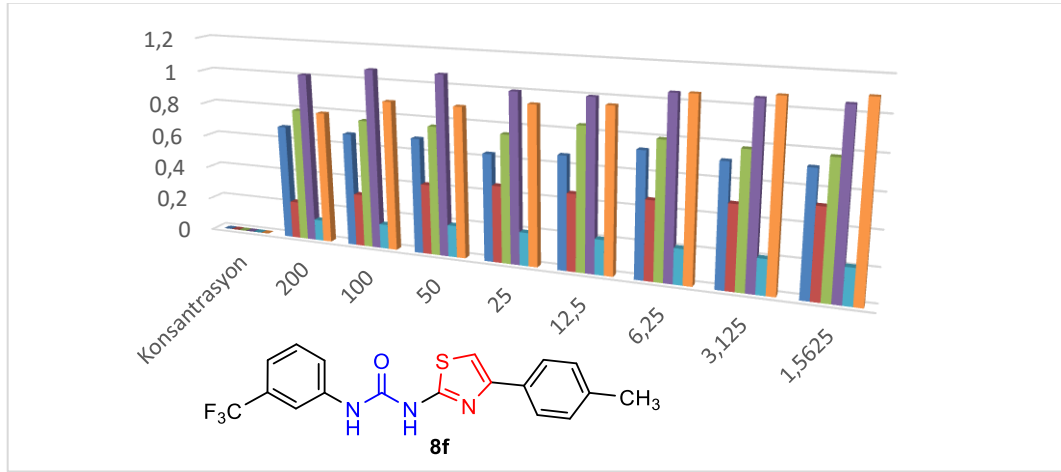


(c)

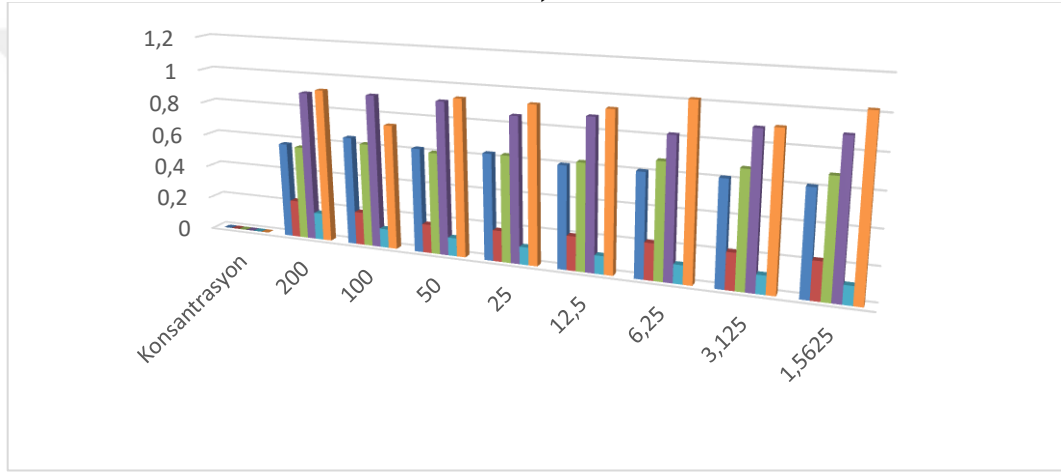


d)

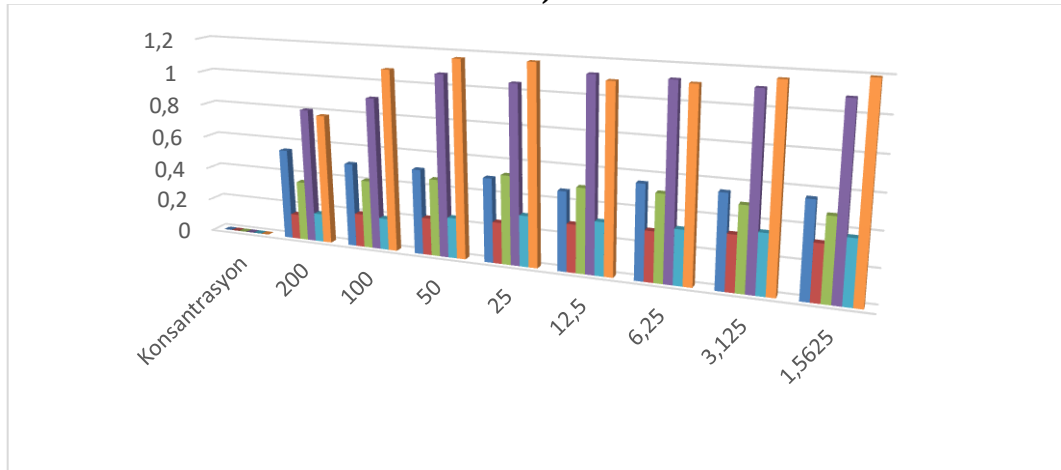
Şekil 7.26. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (**8f**) bileşiğine ait
a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

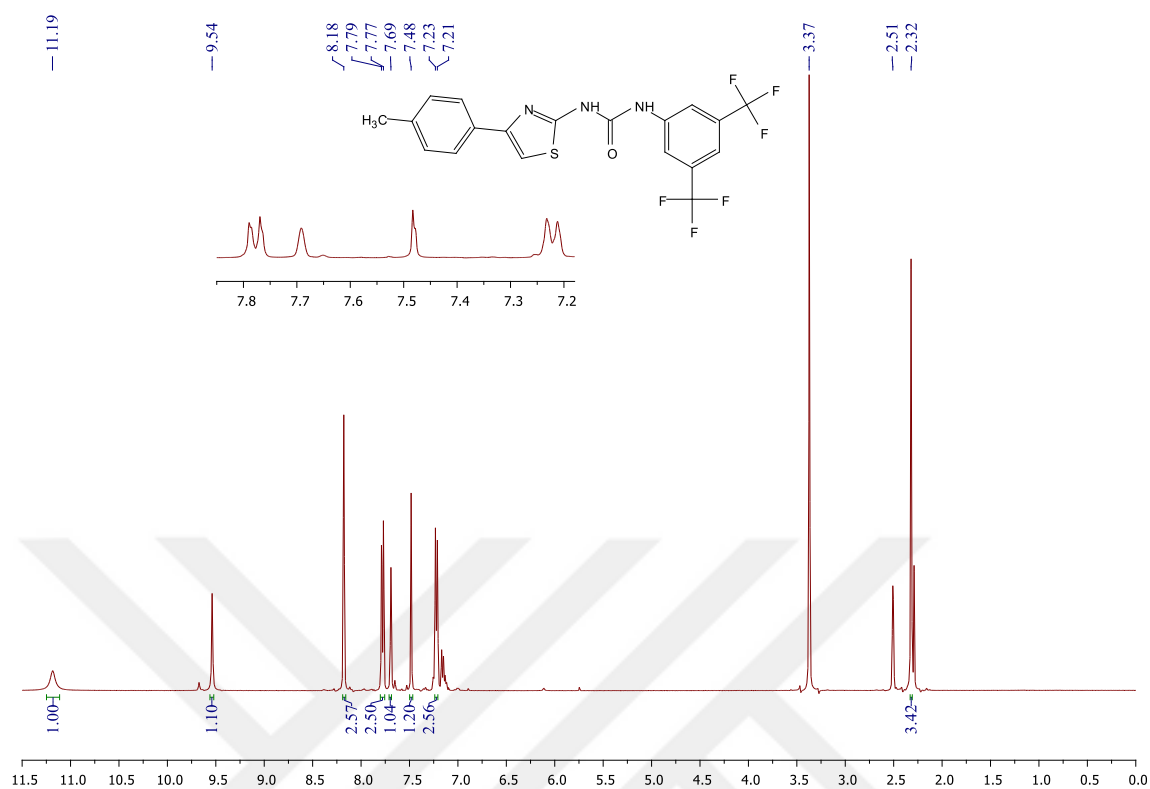


b)

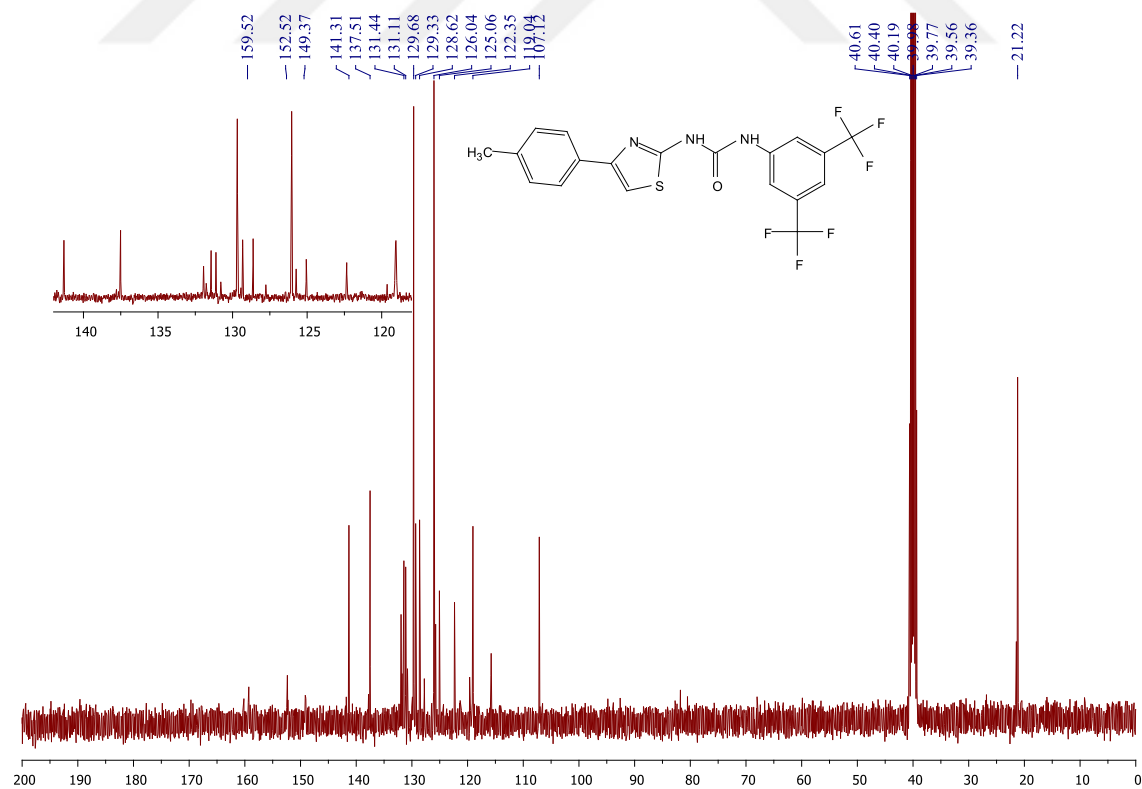


c)

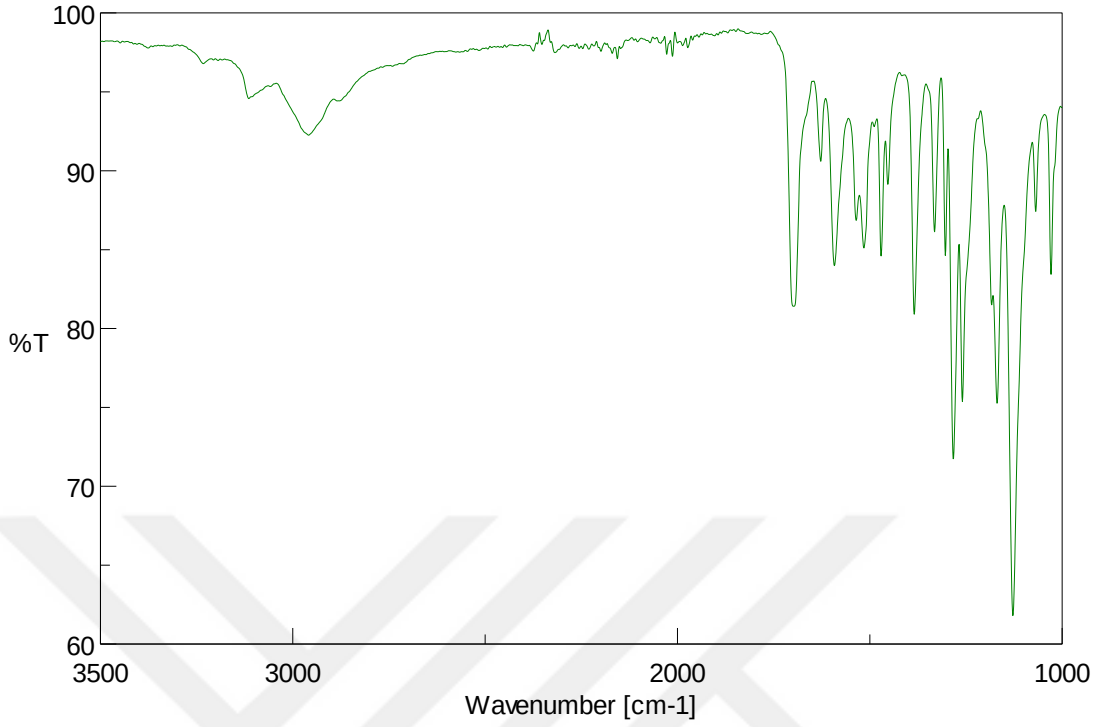
Şekil 7.27. 1-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (**8f**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



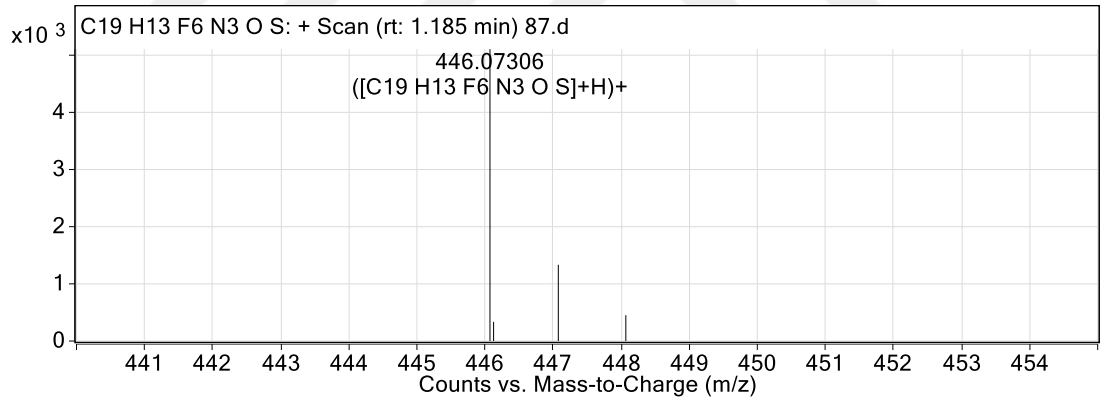
(a)



(b)

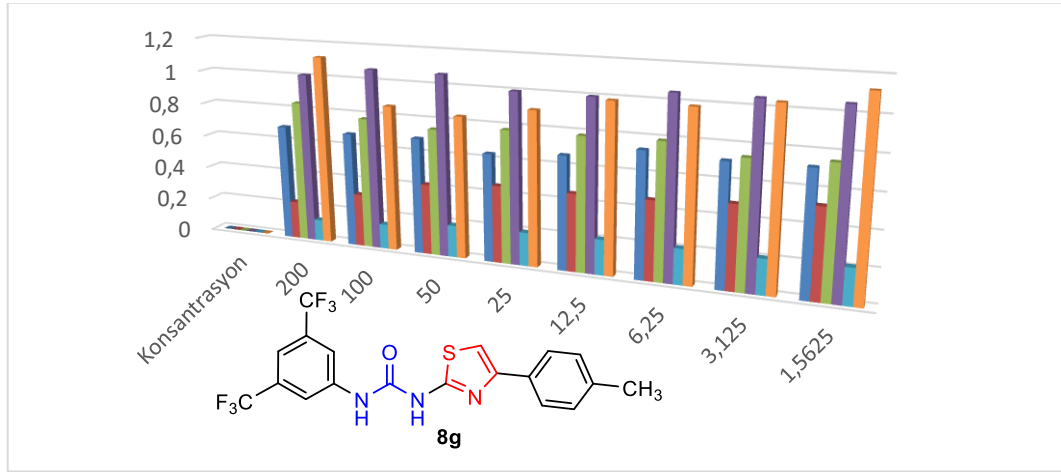


(c)

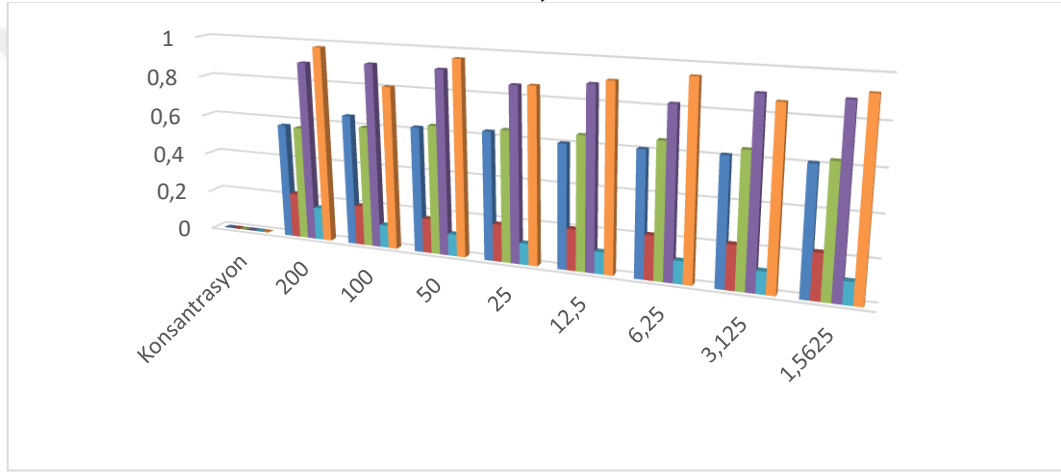


d)

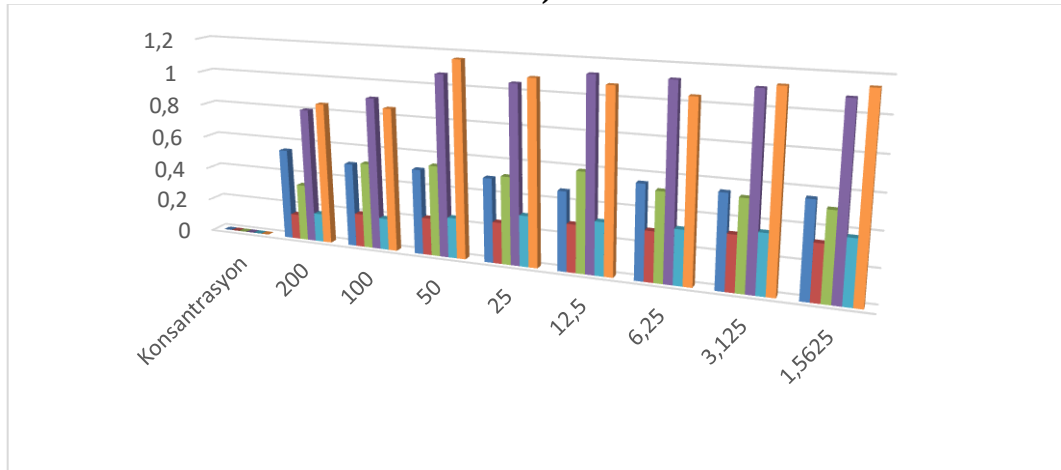
Şekil 7.28. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8g**) bileşiğine ait
a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

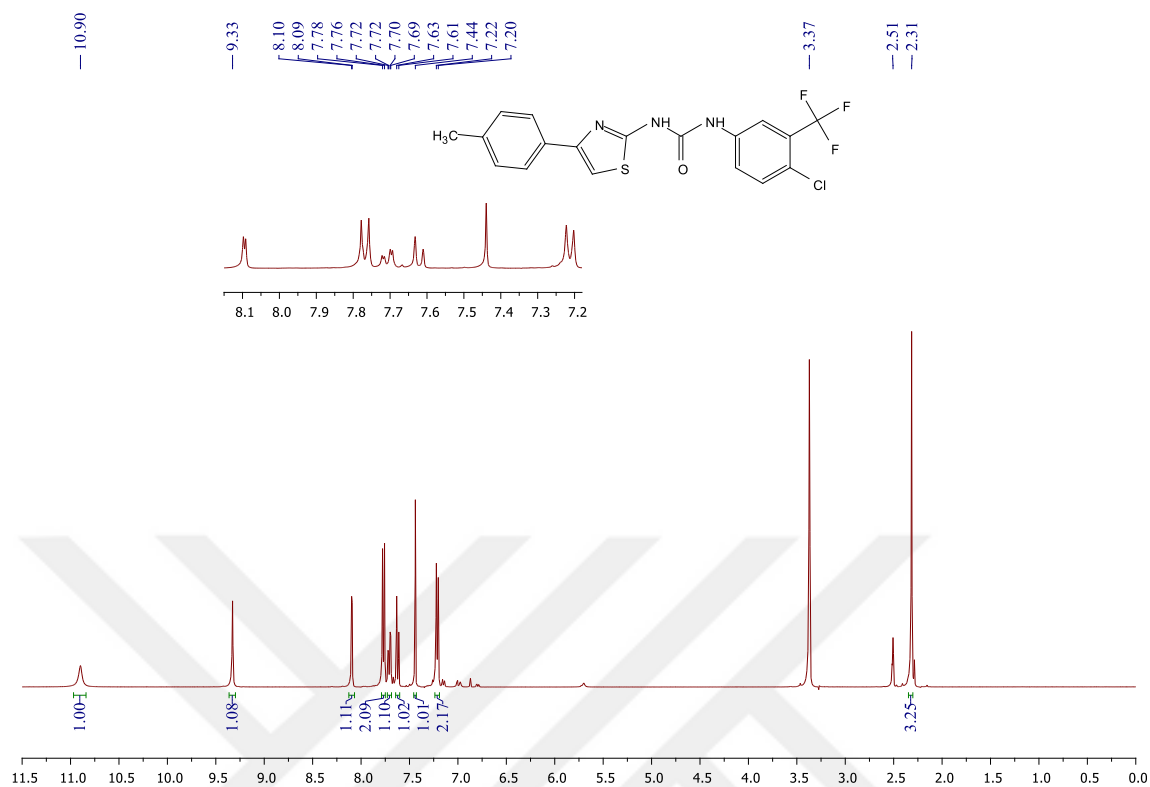


b)

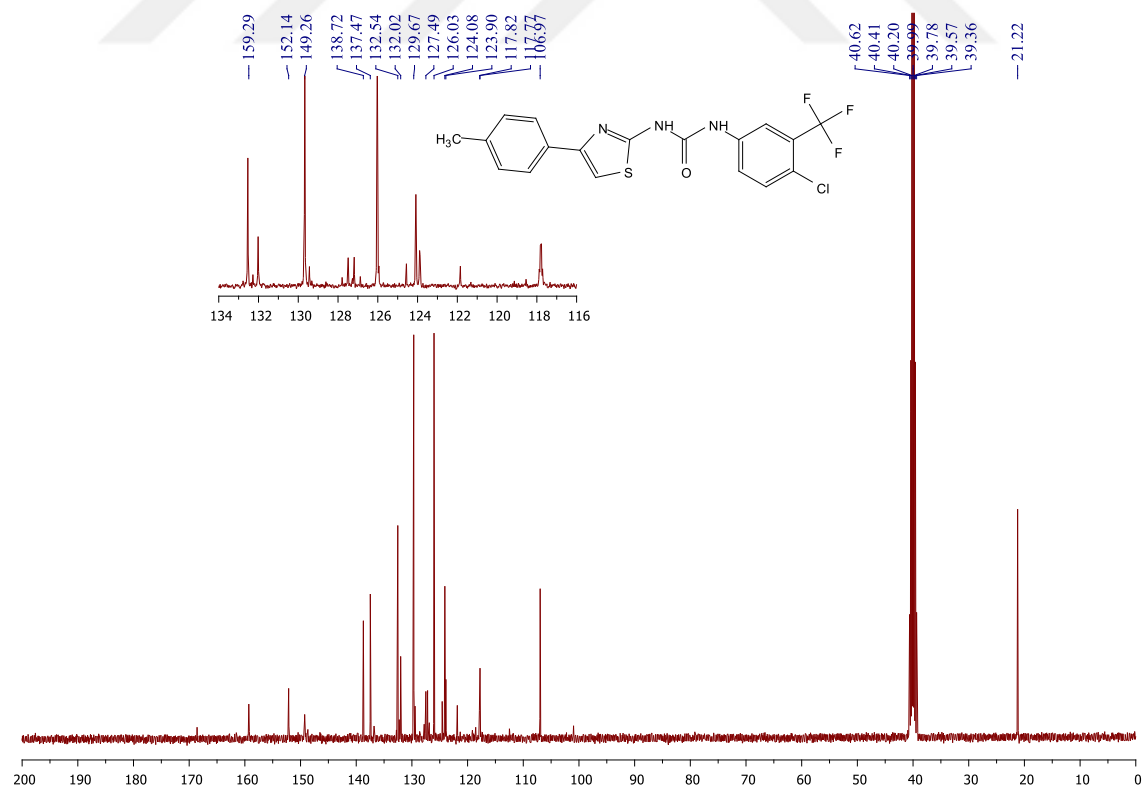


c)

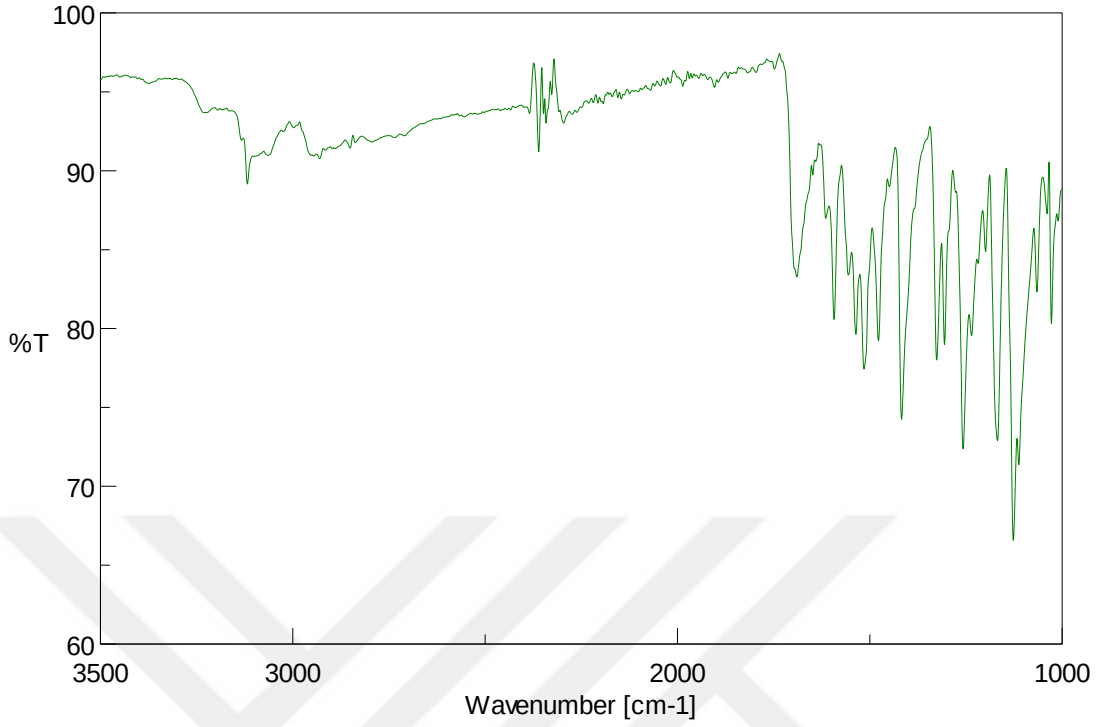
Şekil 7.29. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8g**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



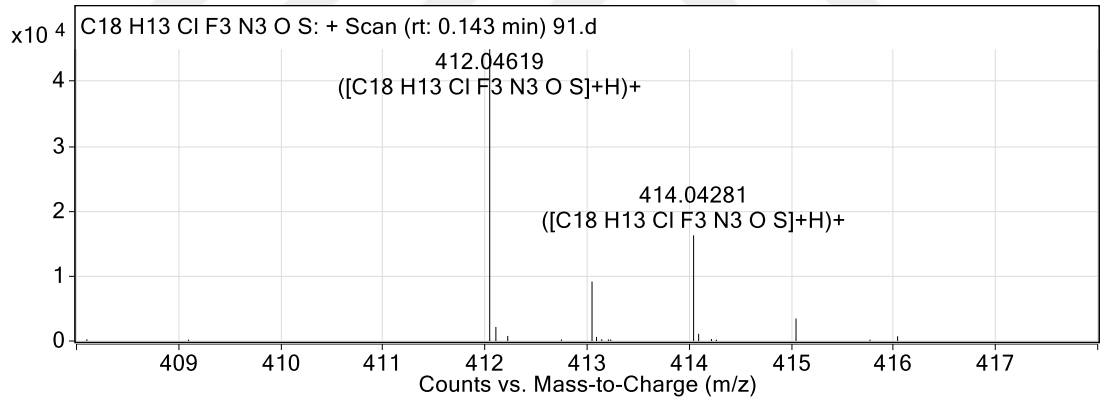
(a)



(b)



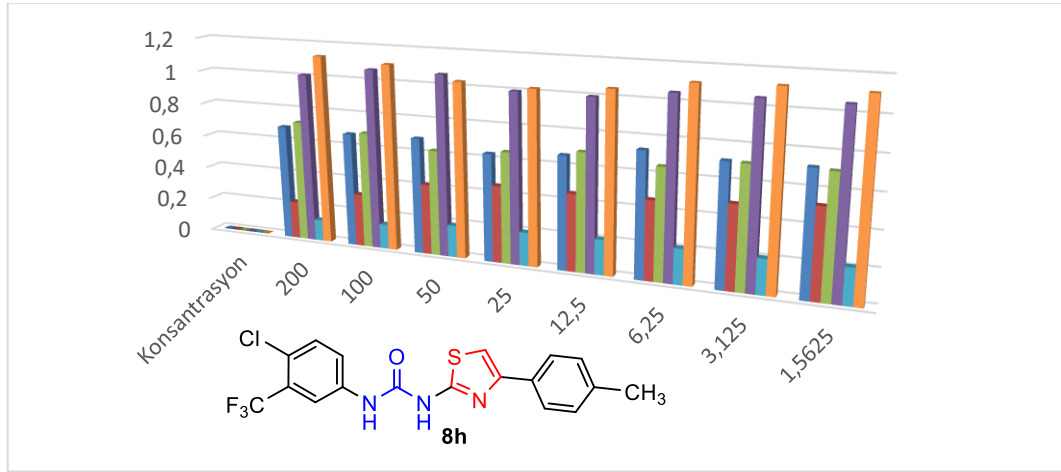
(c)



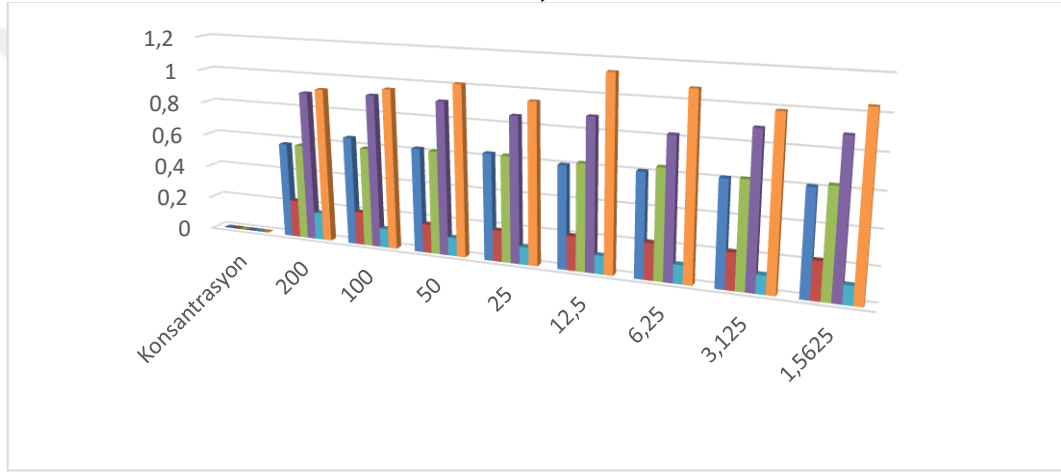
d)

Şekil 7.30. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8h**) bileşiğine ait

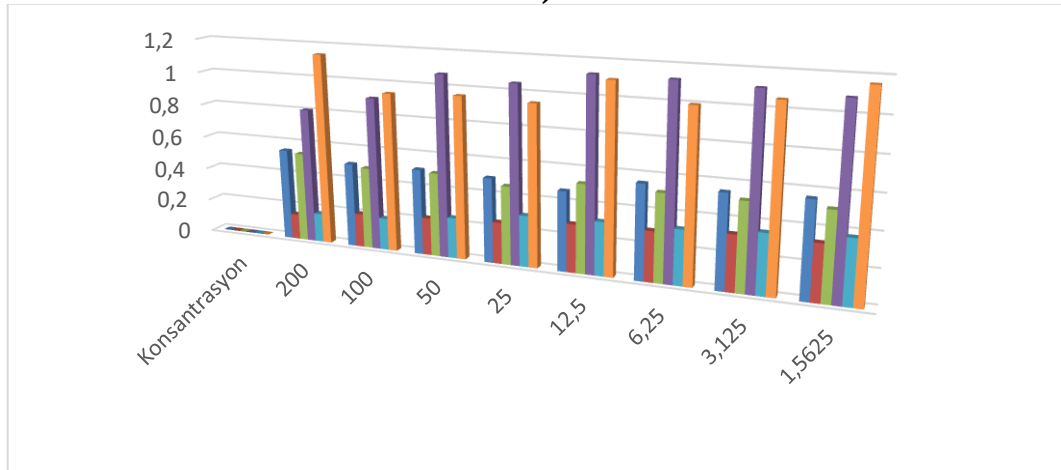
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

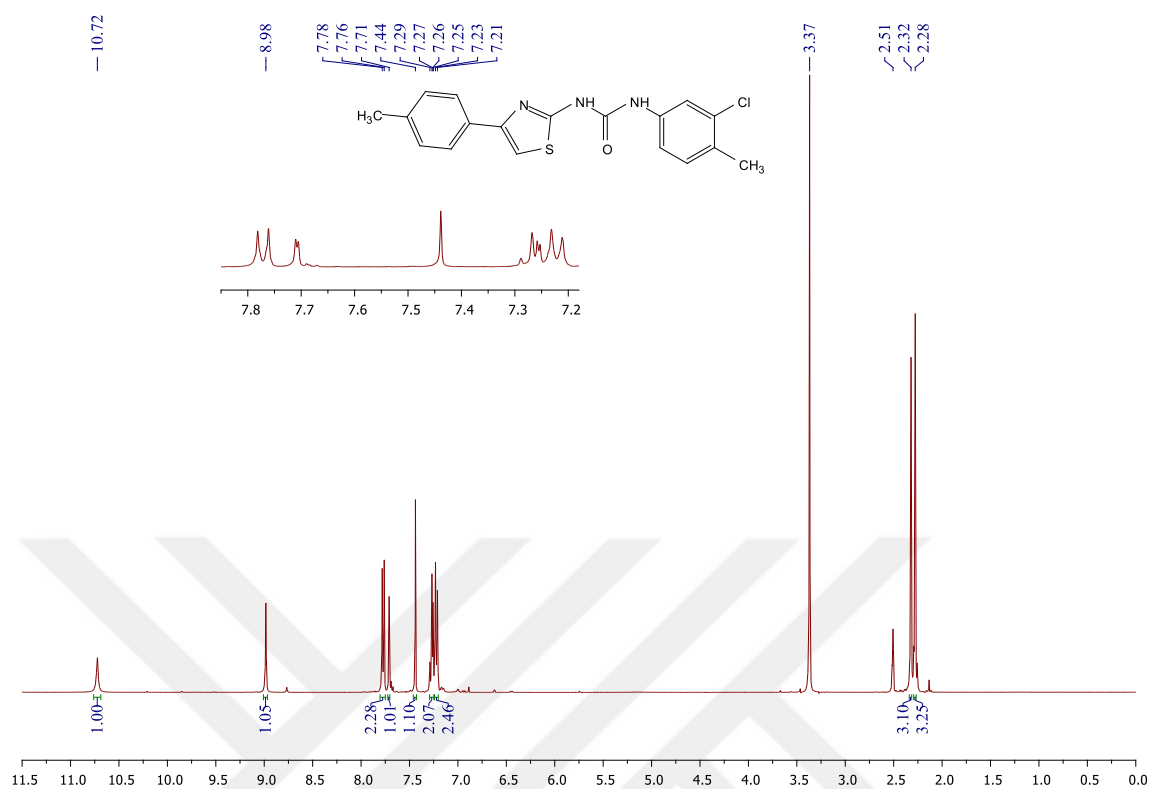


b)

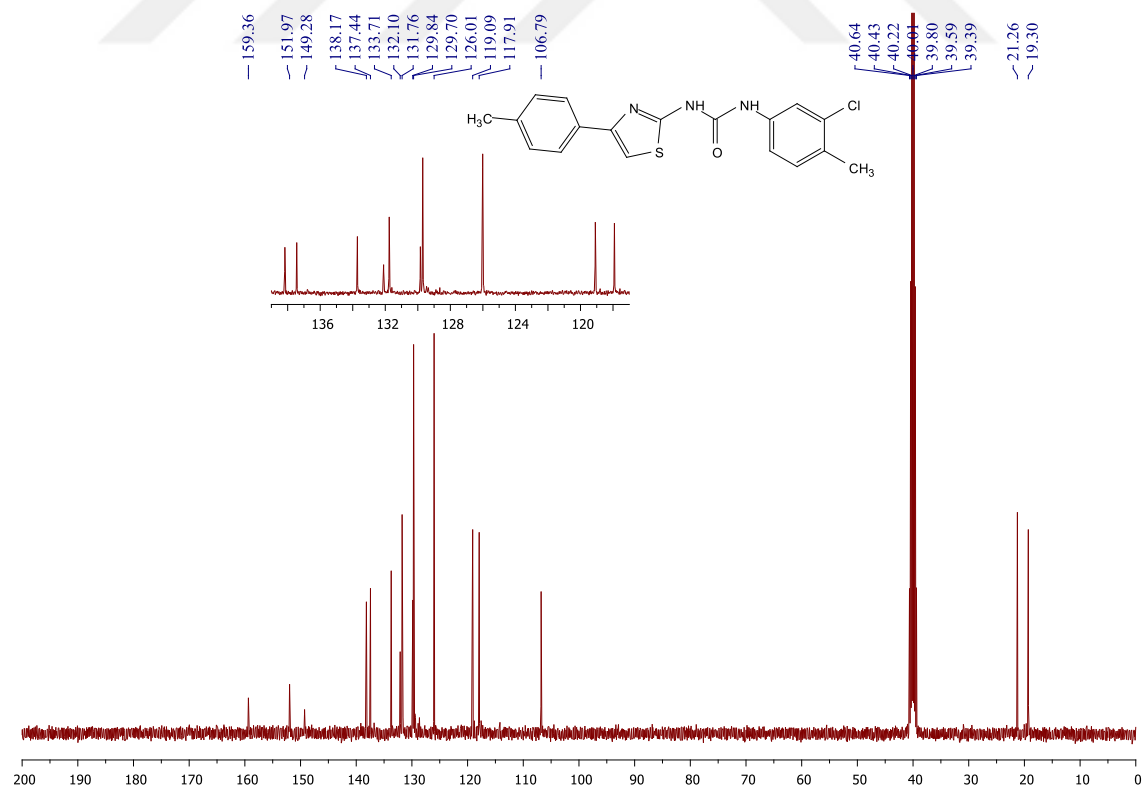


c)

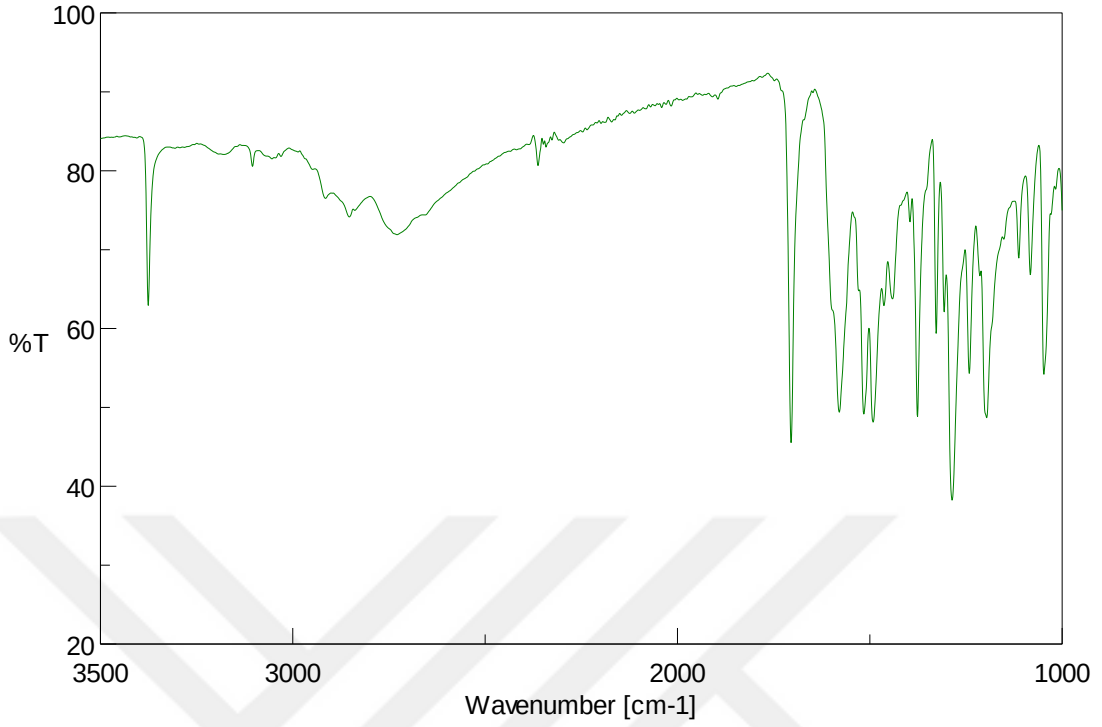
Şekil 7.31. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8h**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



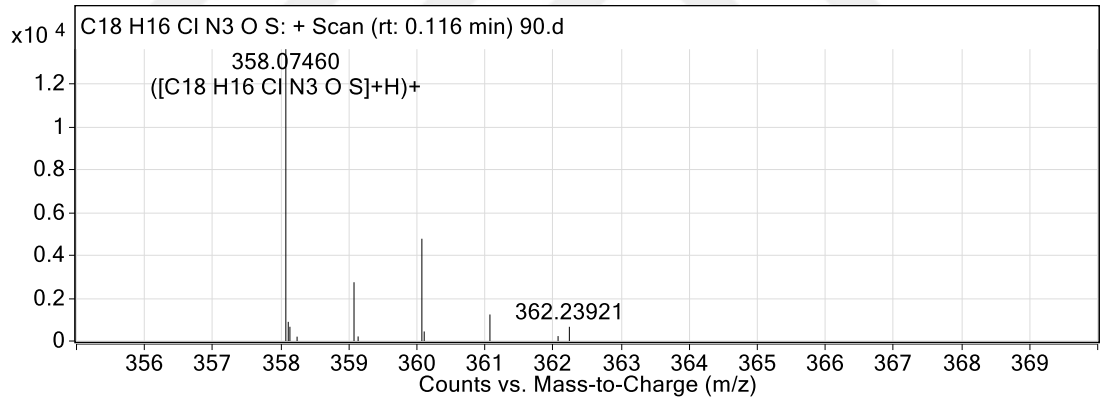
(a)



(b)



(c)

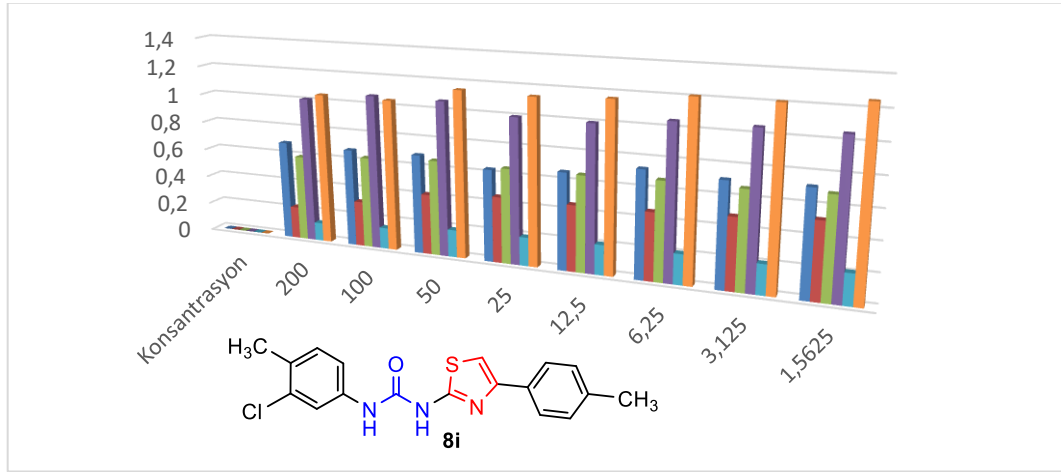


d)

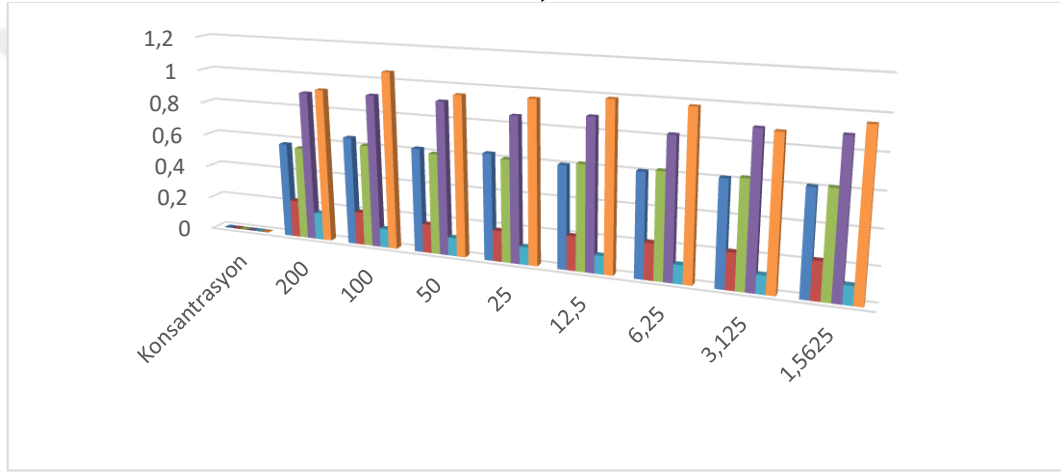
Şekil 7.32. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8i**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

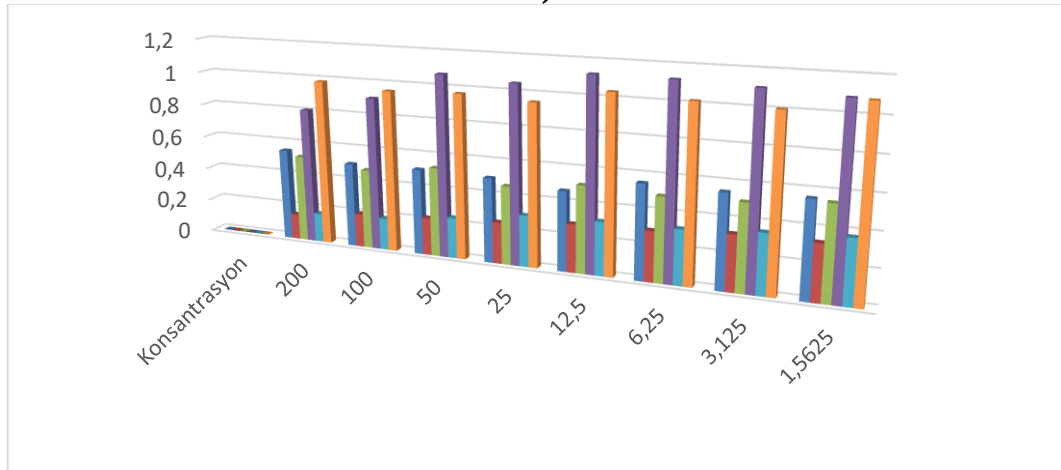
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

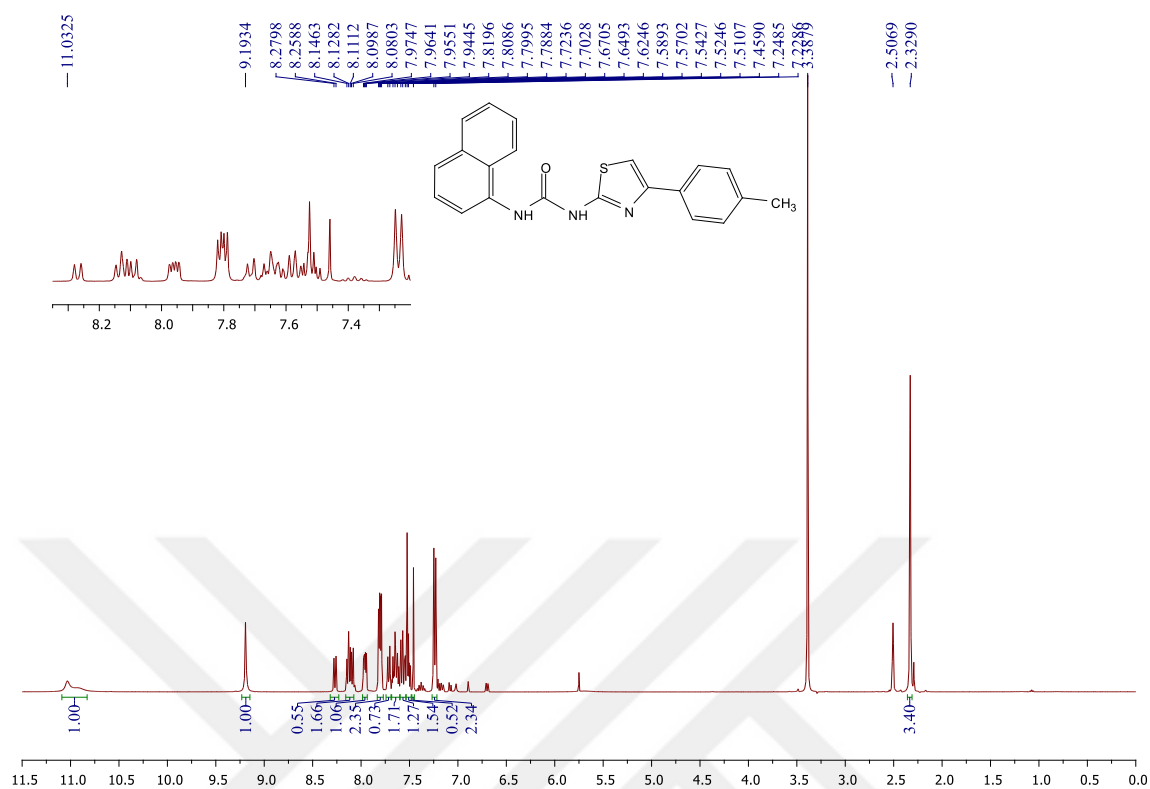


b)

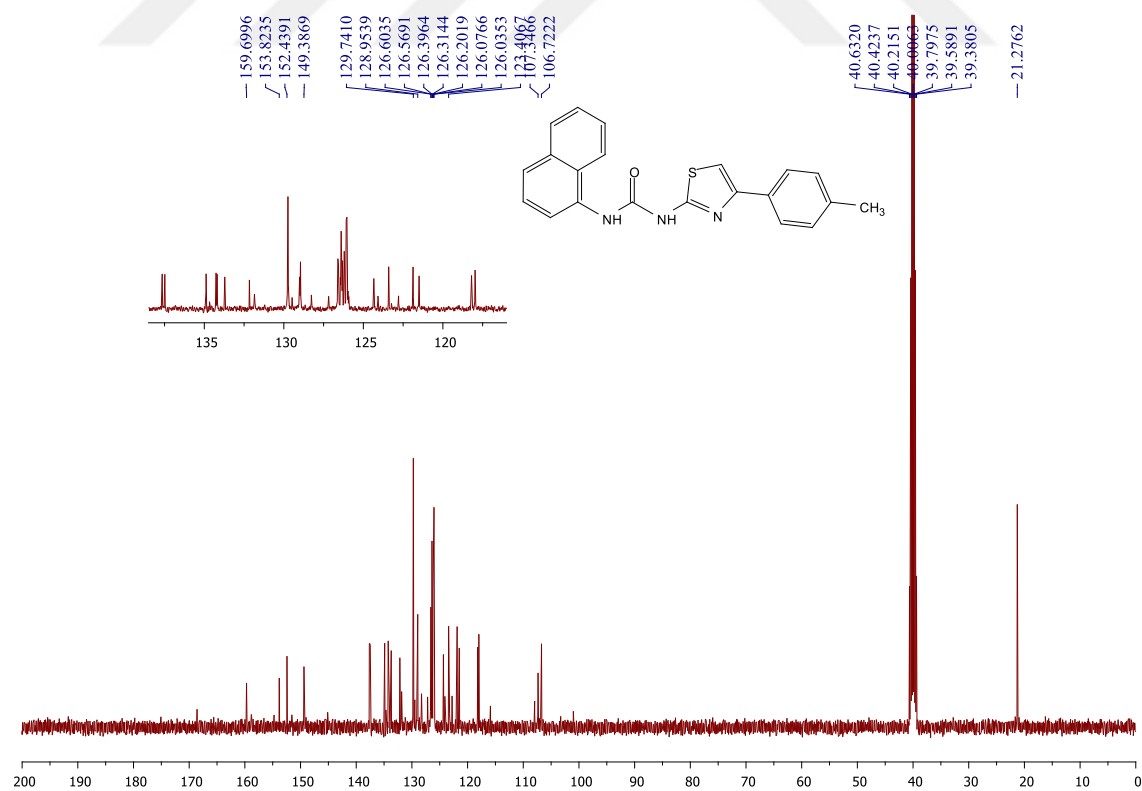


c)

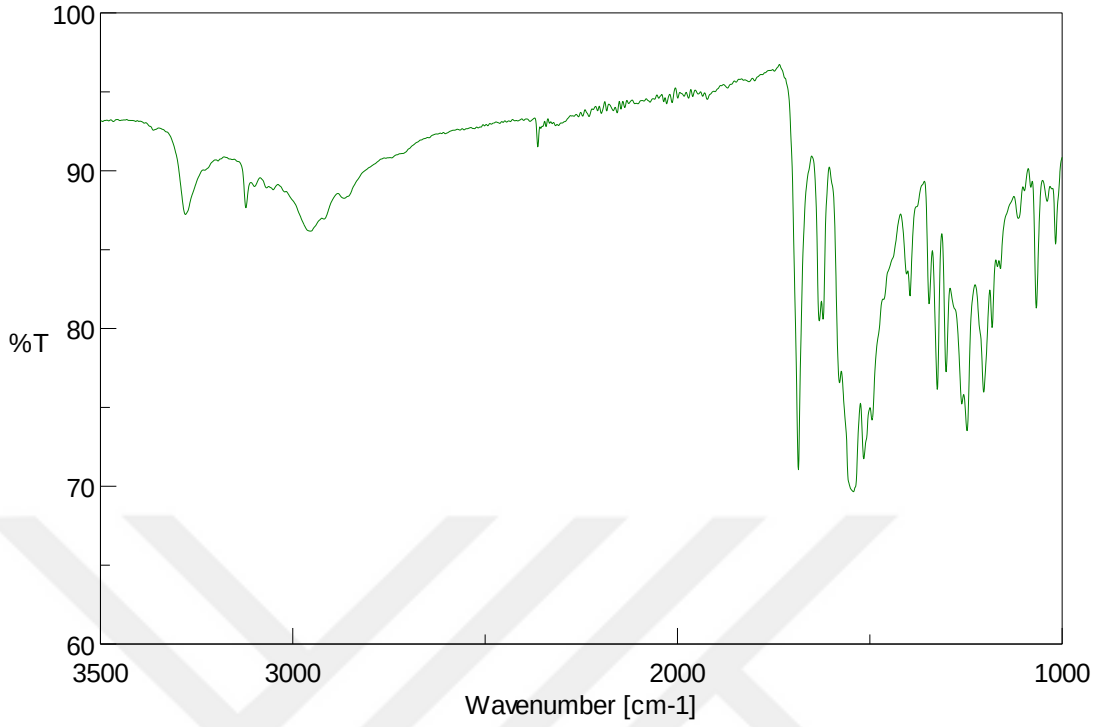
Şekil 7.33. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8i**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



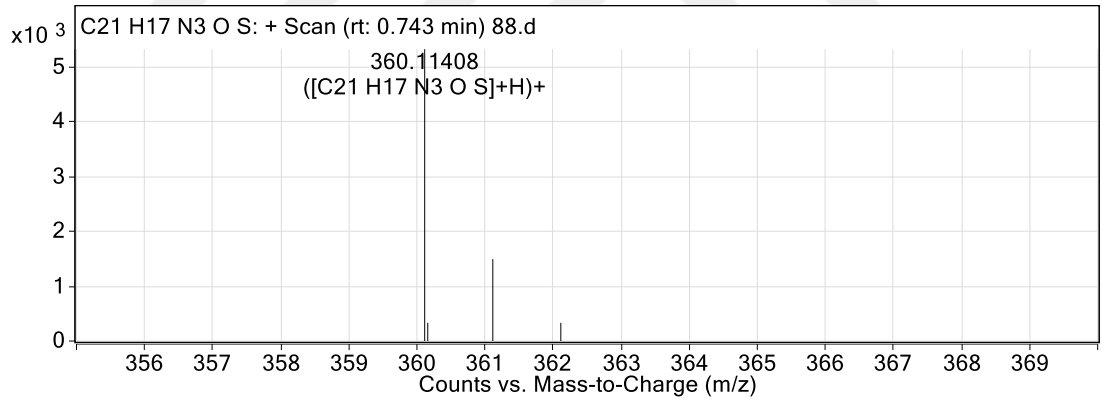
(a)



(b)



(c)

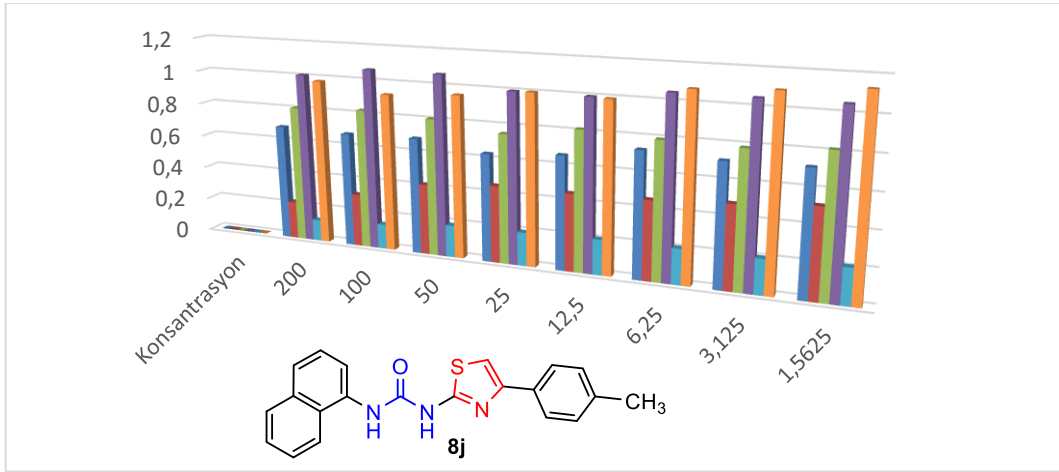


d)

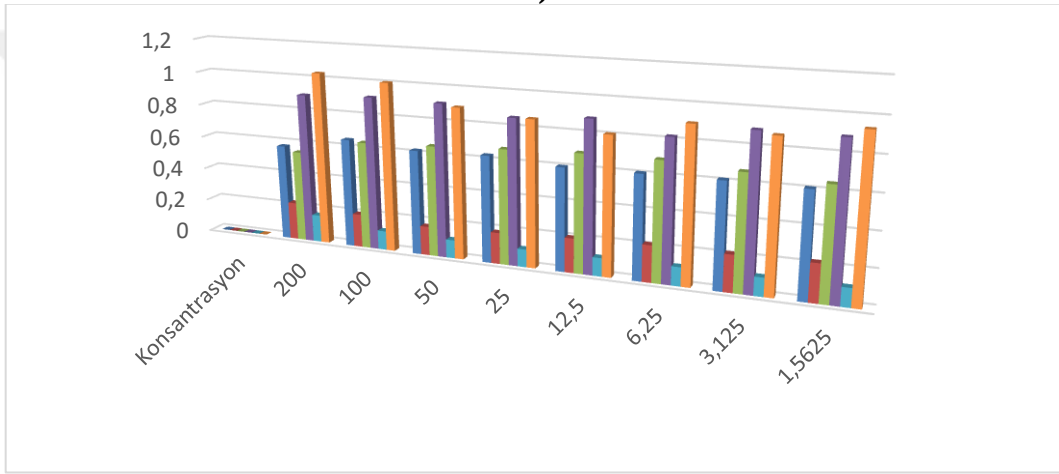
Şekil 7.34. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8j**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

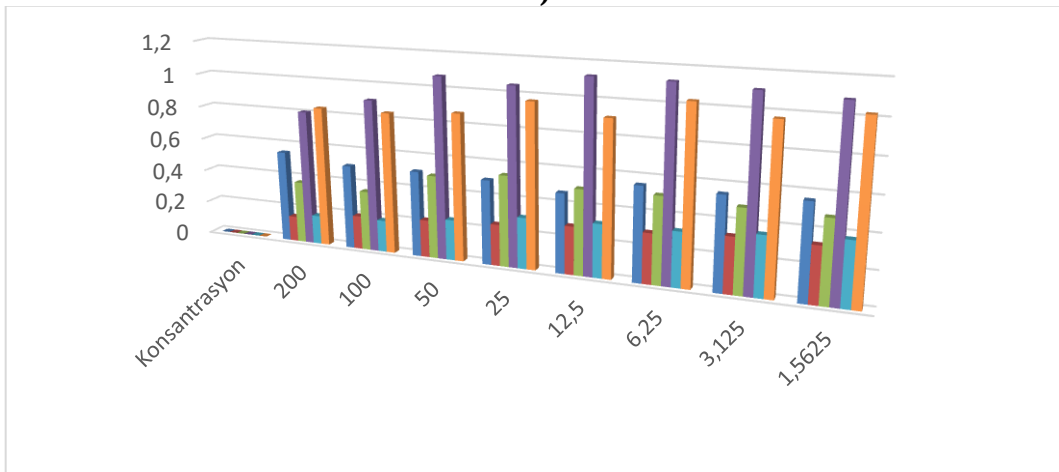
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

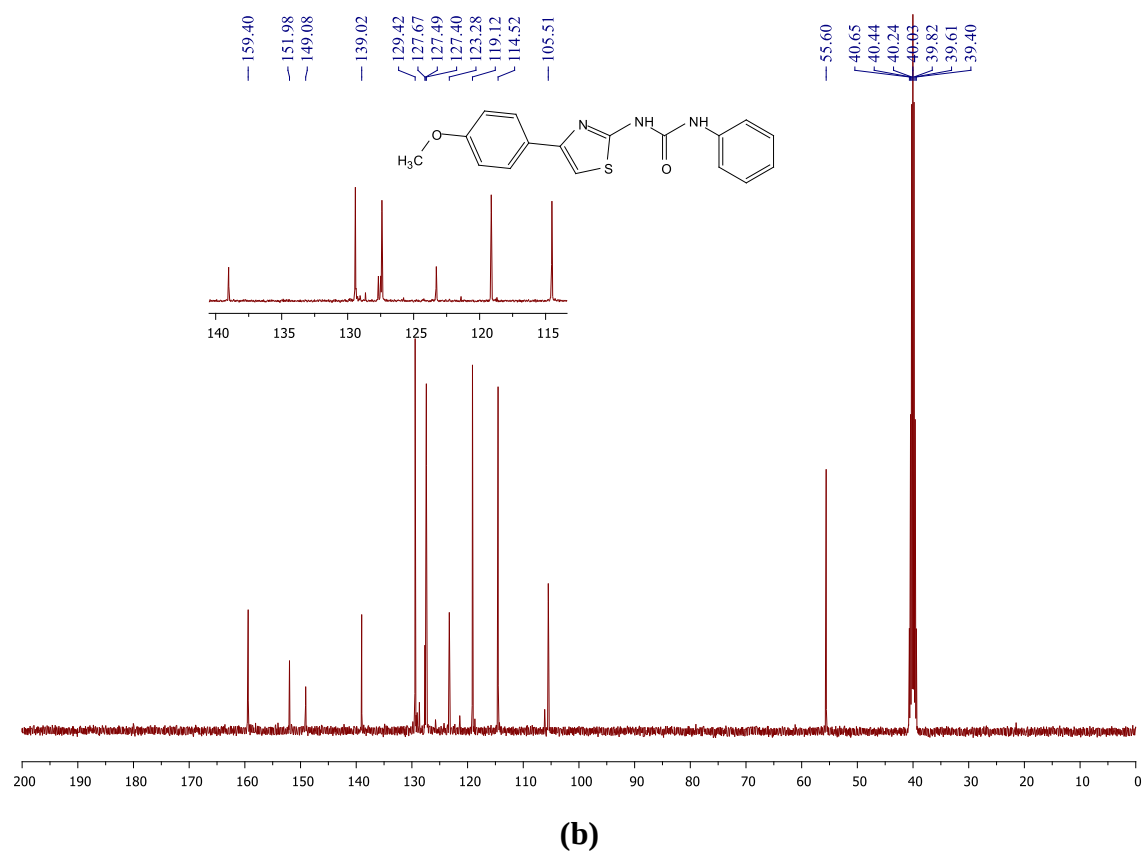
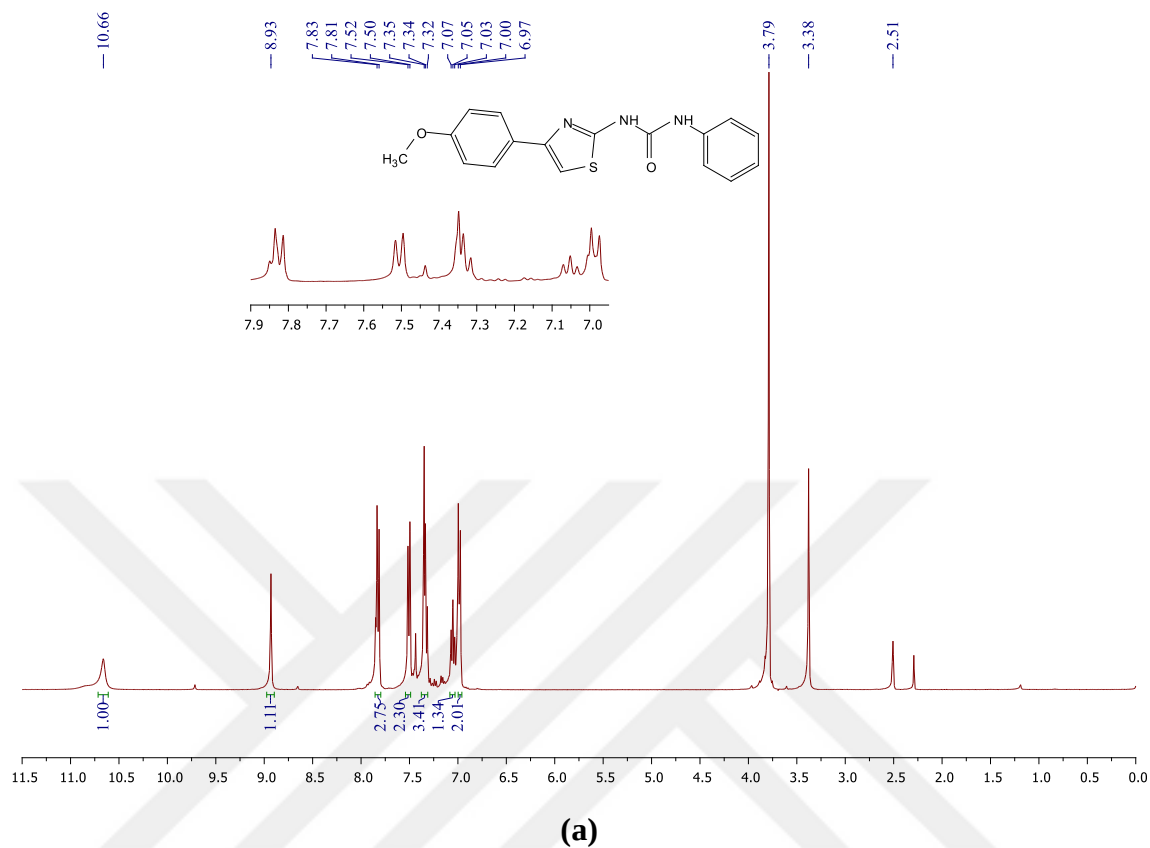


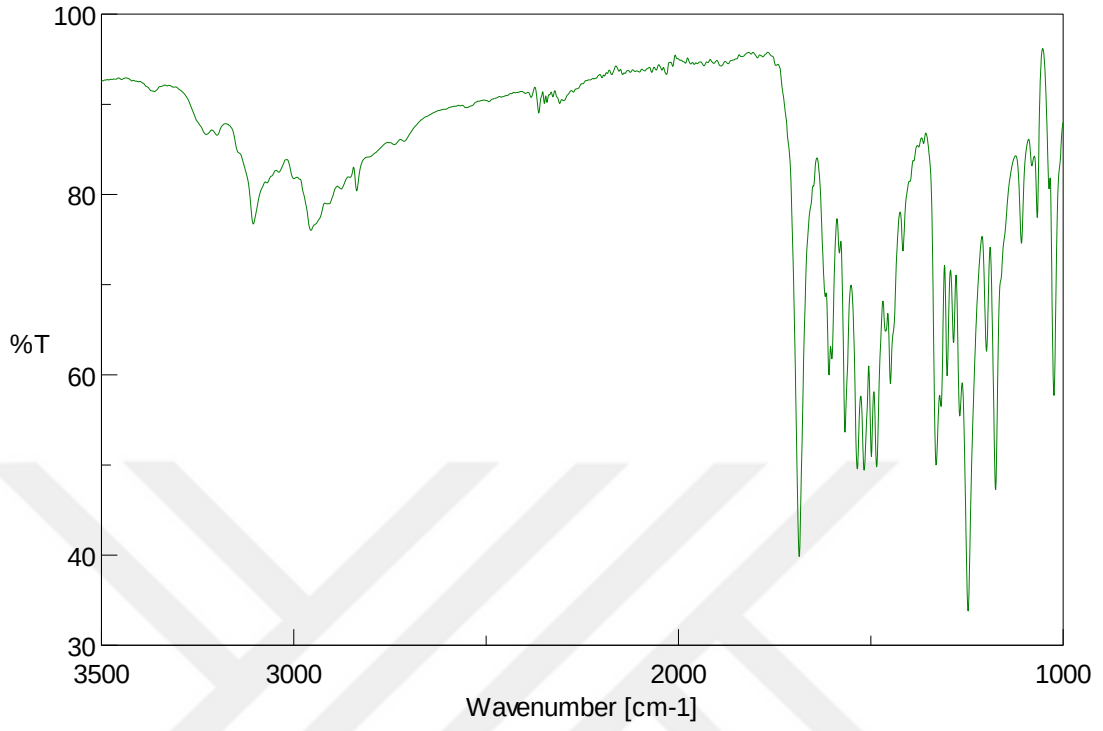
b)



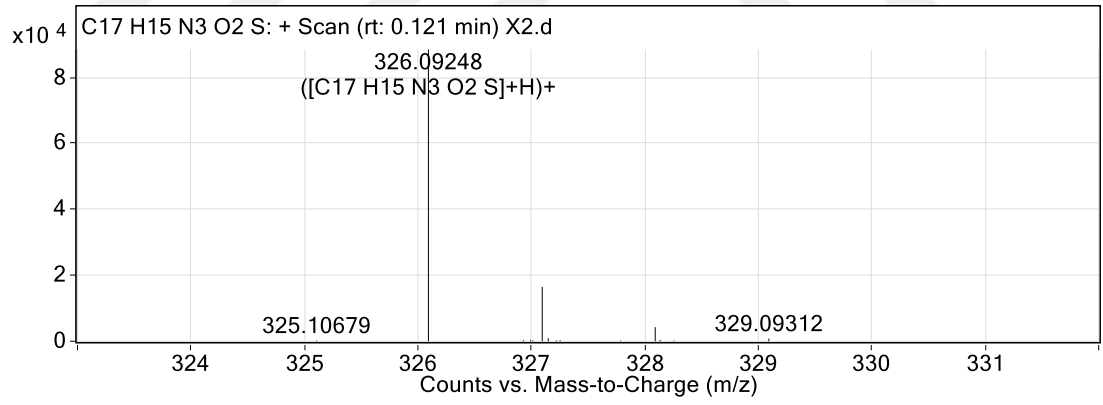
c)

Şekil 7.35. 1-(naftalen-1-il)-3-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)üre (**8j**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları





(c)

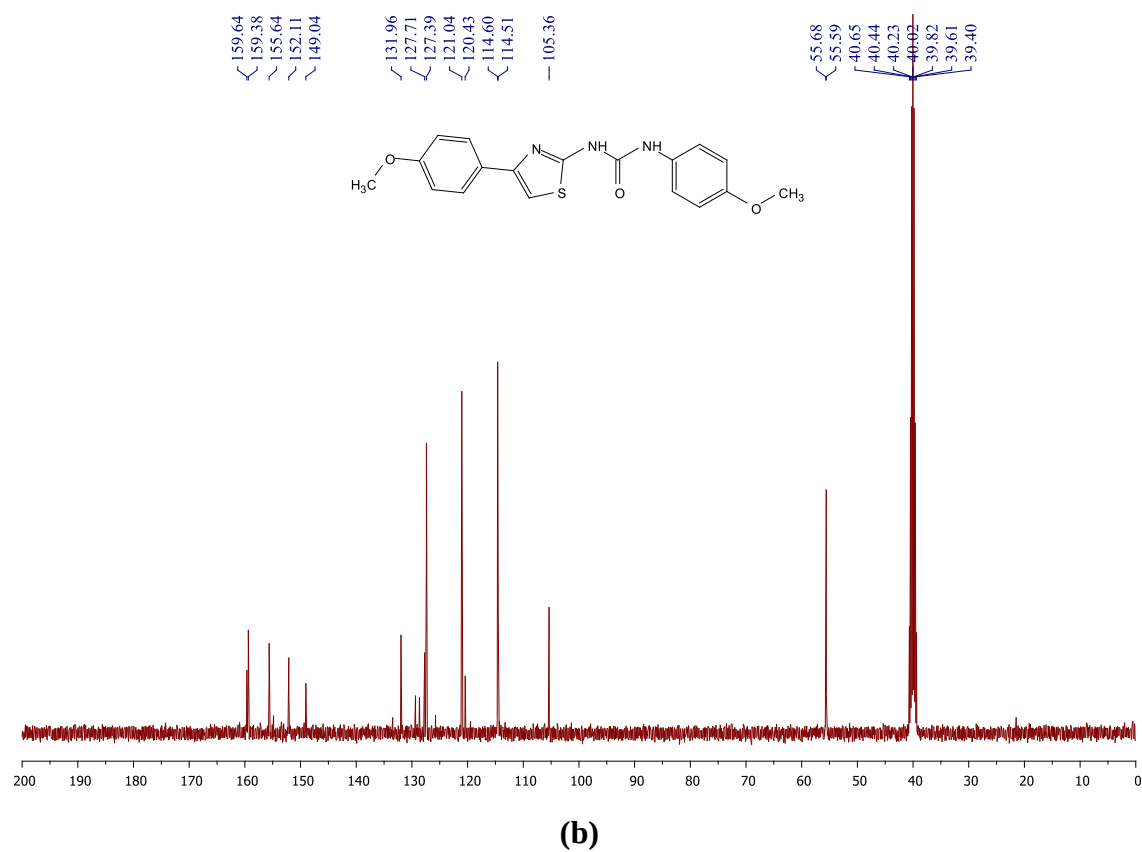
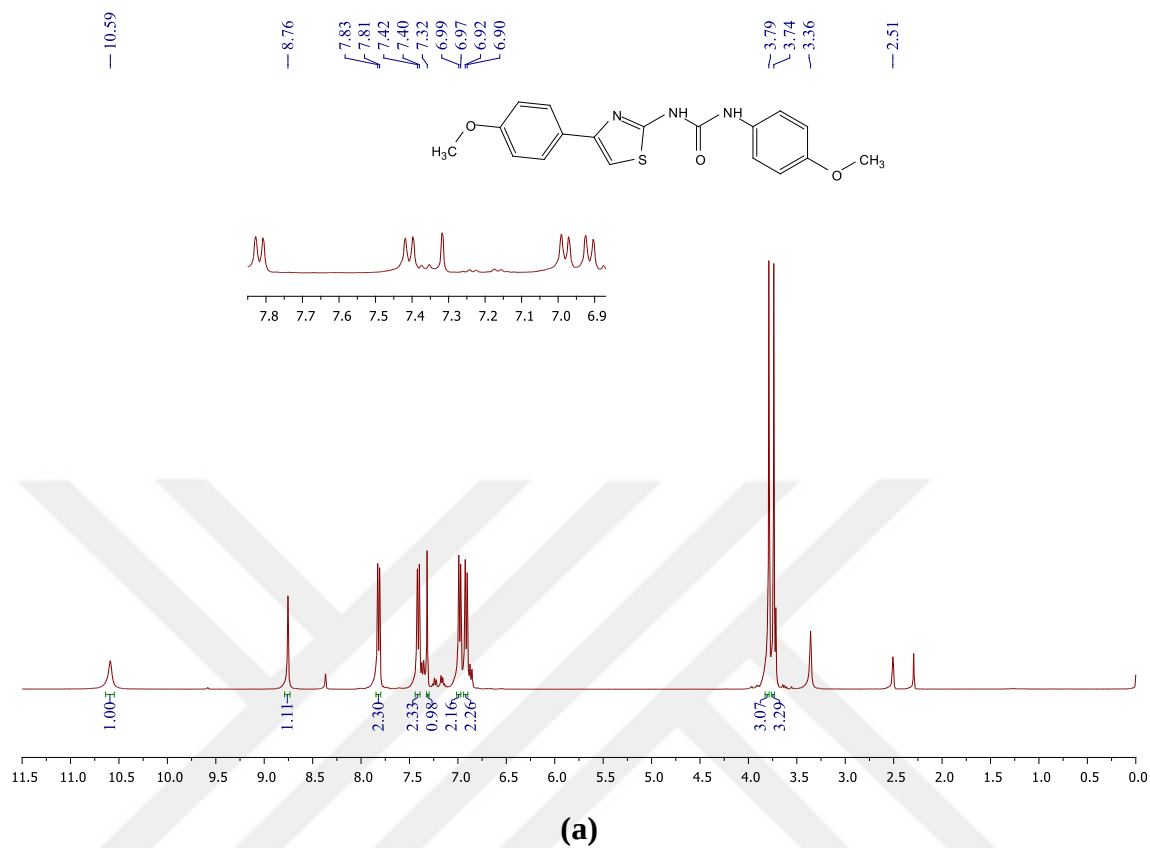


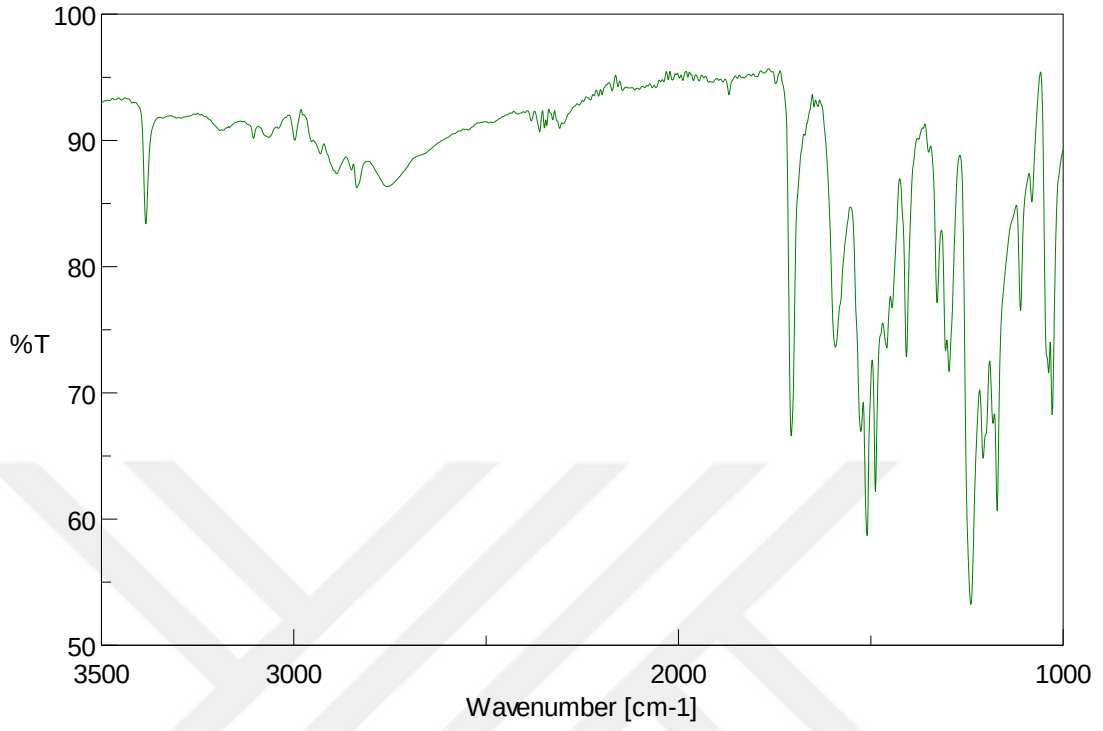
(d)

Şekil 7.36. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (**9a**) bileşiğine ait

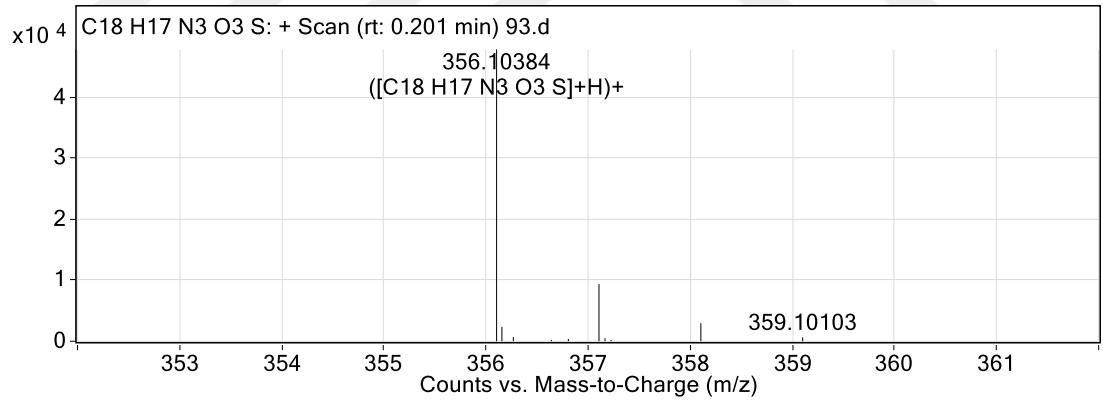
a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



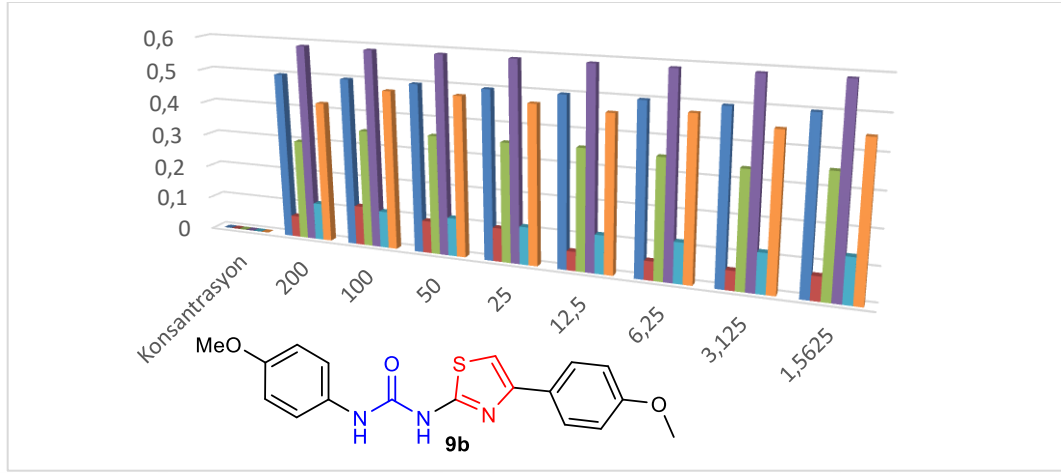


(c)

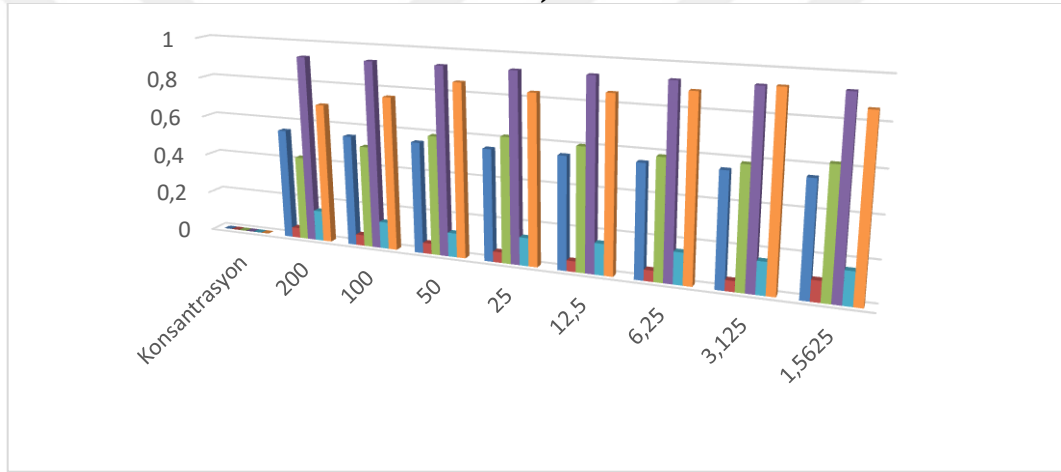


d)

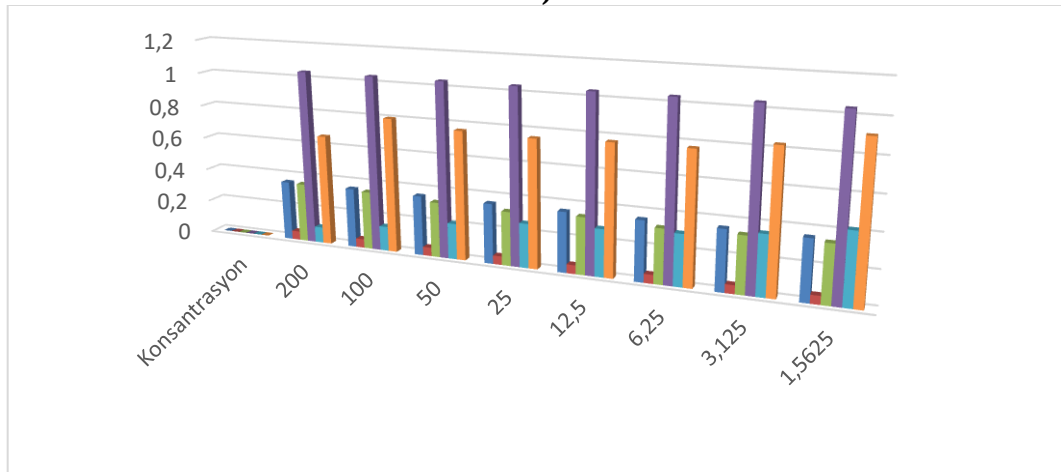
Şekil 7.37. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (**9b**) bileşiğine ait
a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

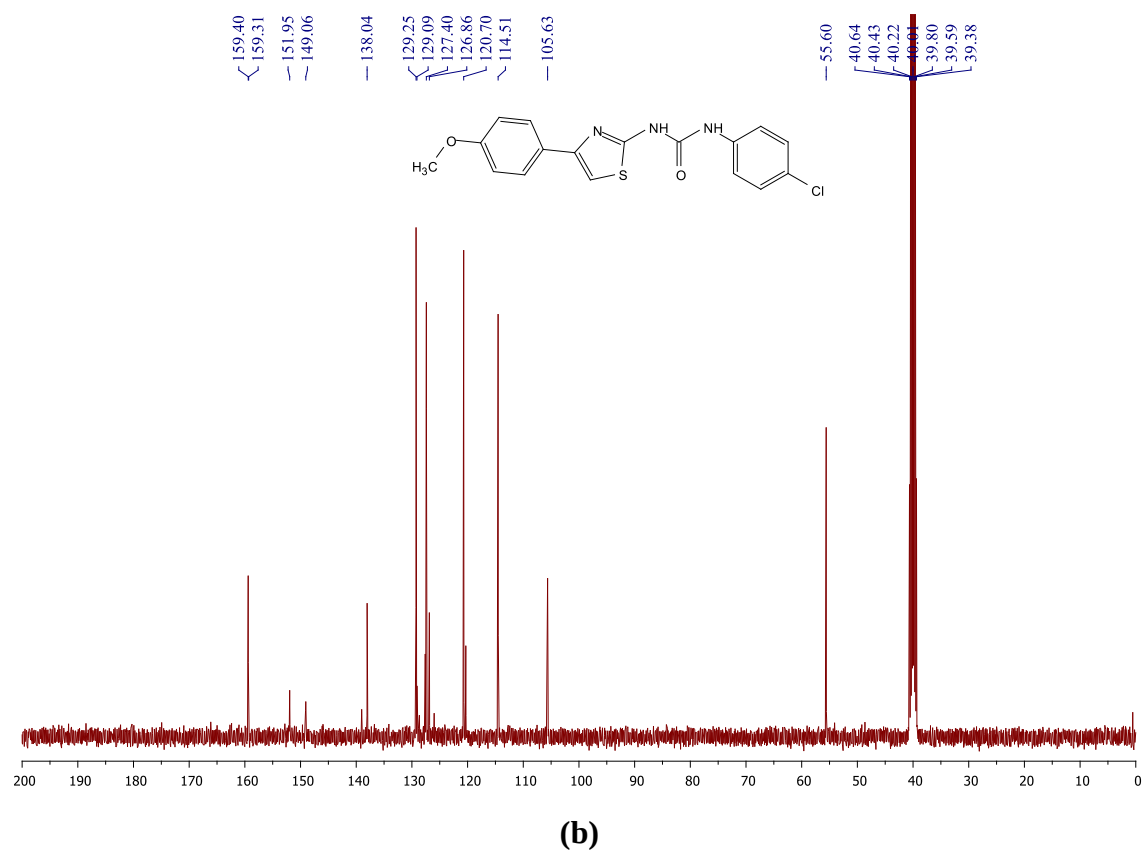
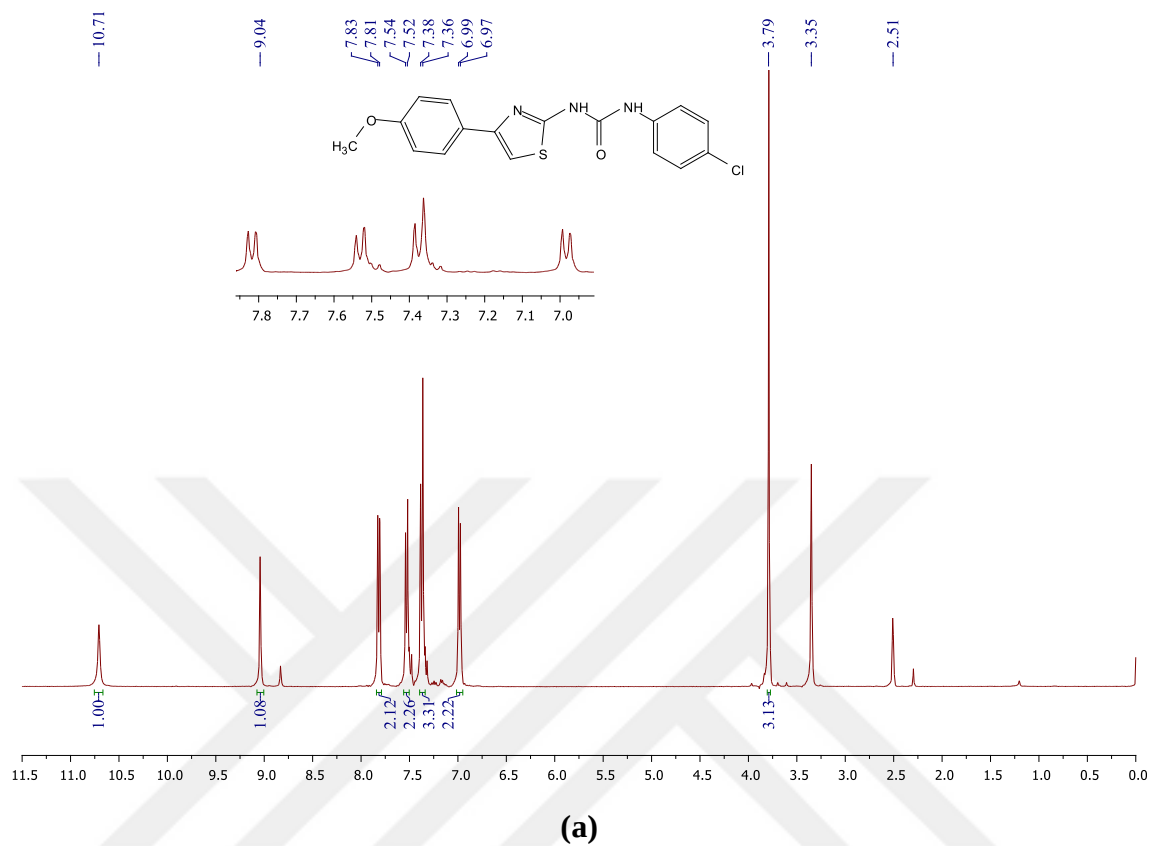


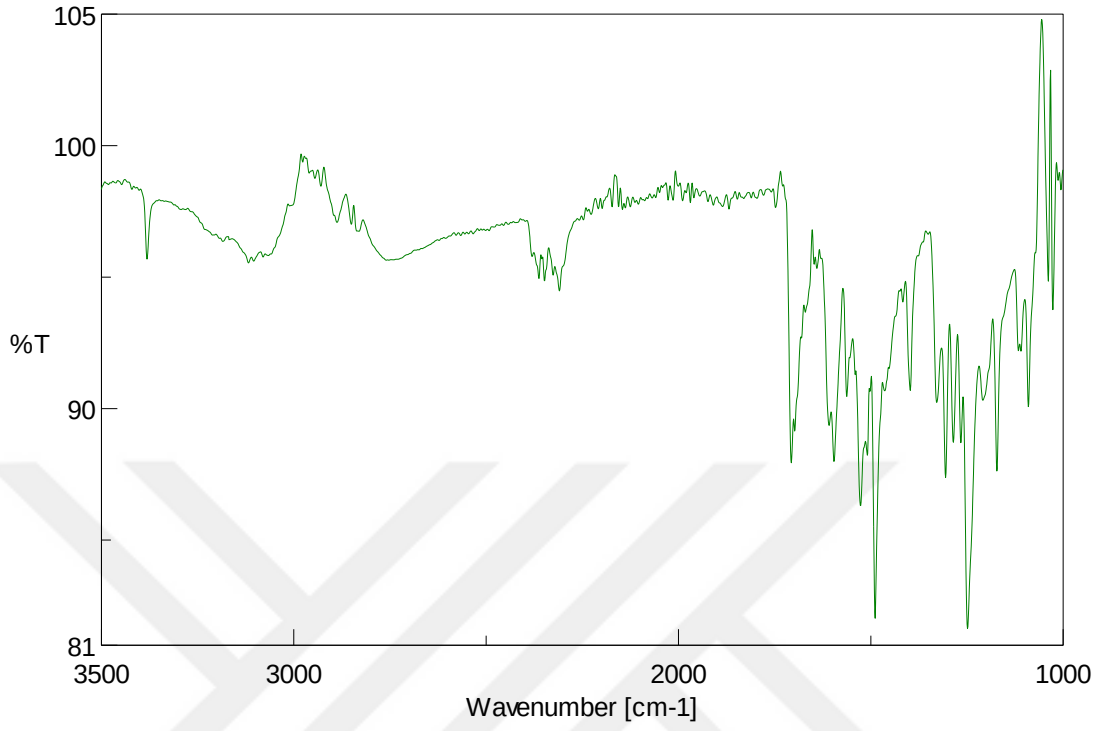
b)



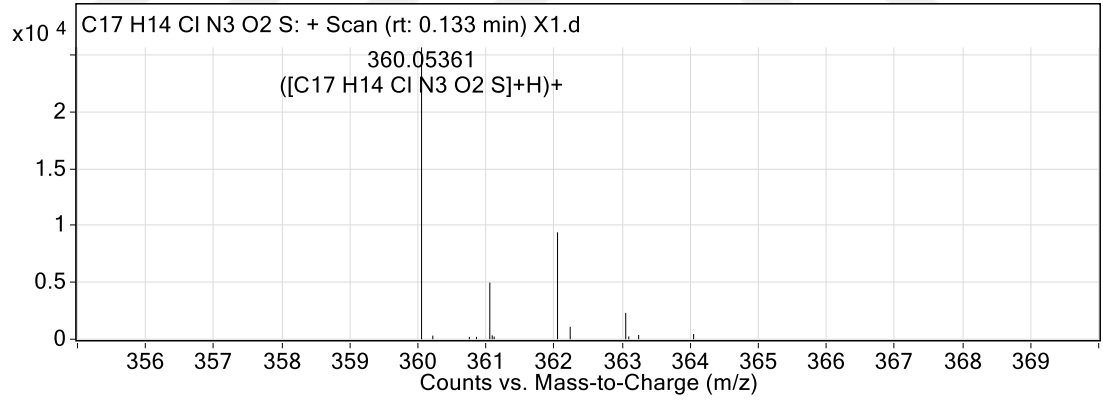
c)

Şekil 7.38. 1-(4-metoksifenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (**9b**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları





(c)

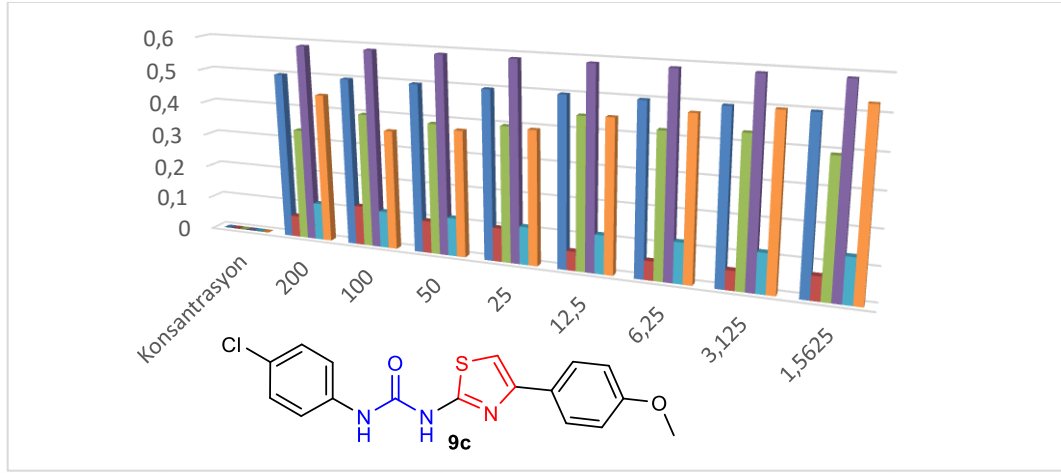


d)

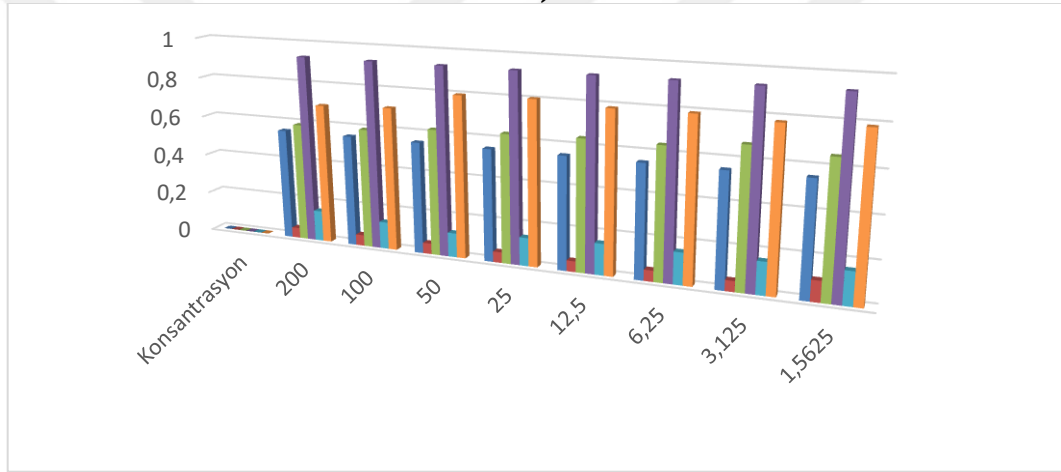
Şekil 7.39. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (**9c**) bileşiğine ait

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu

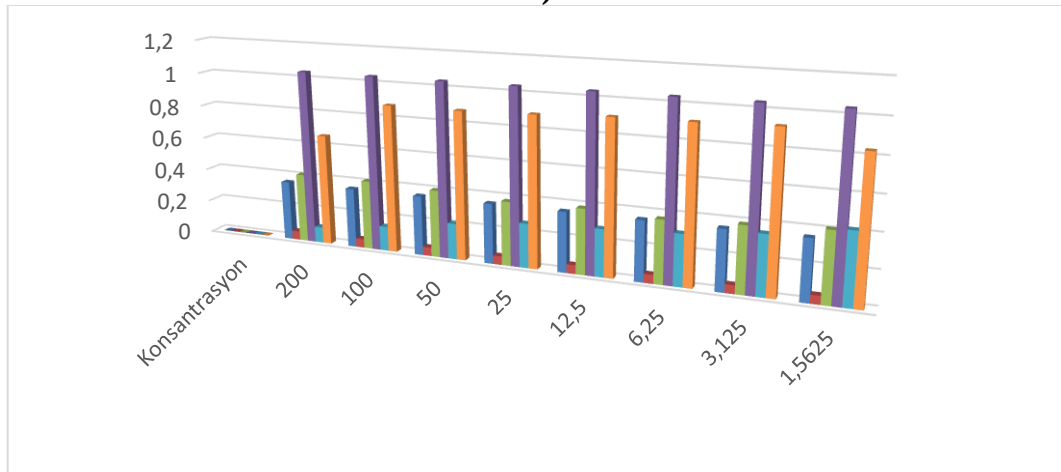
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

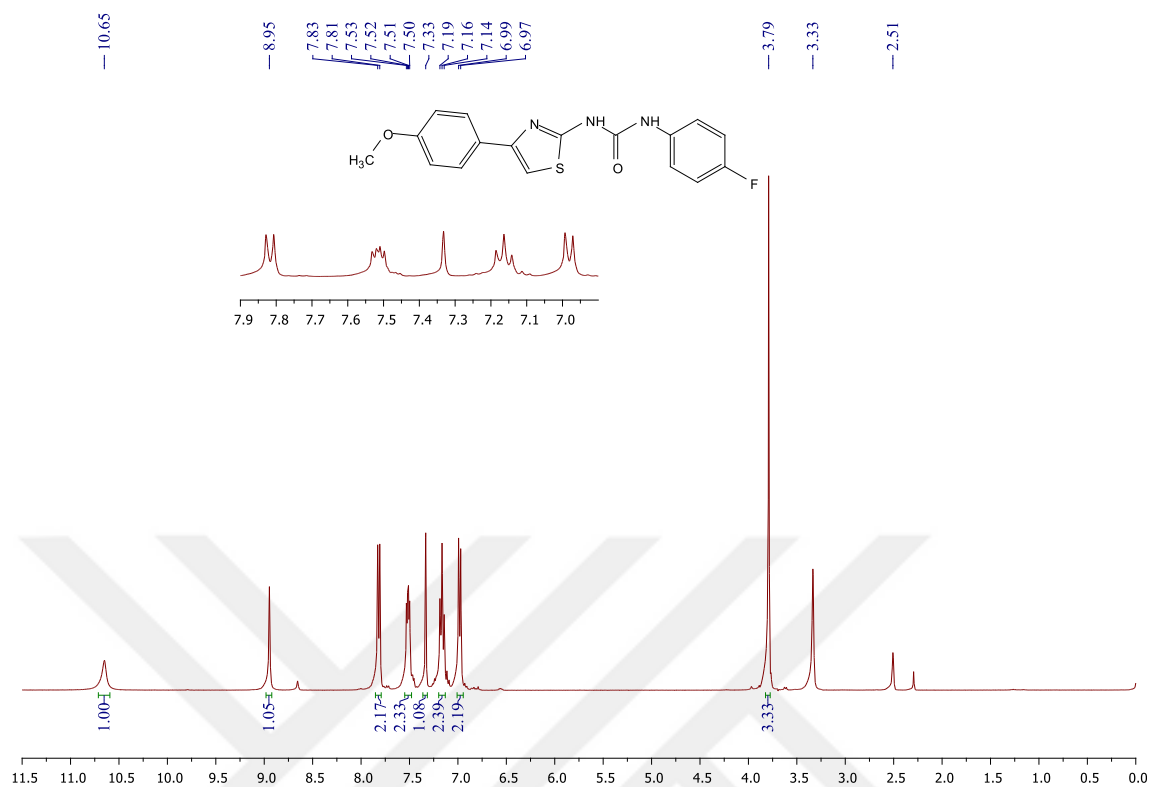


b)

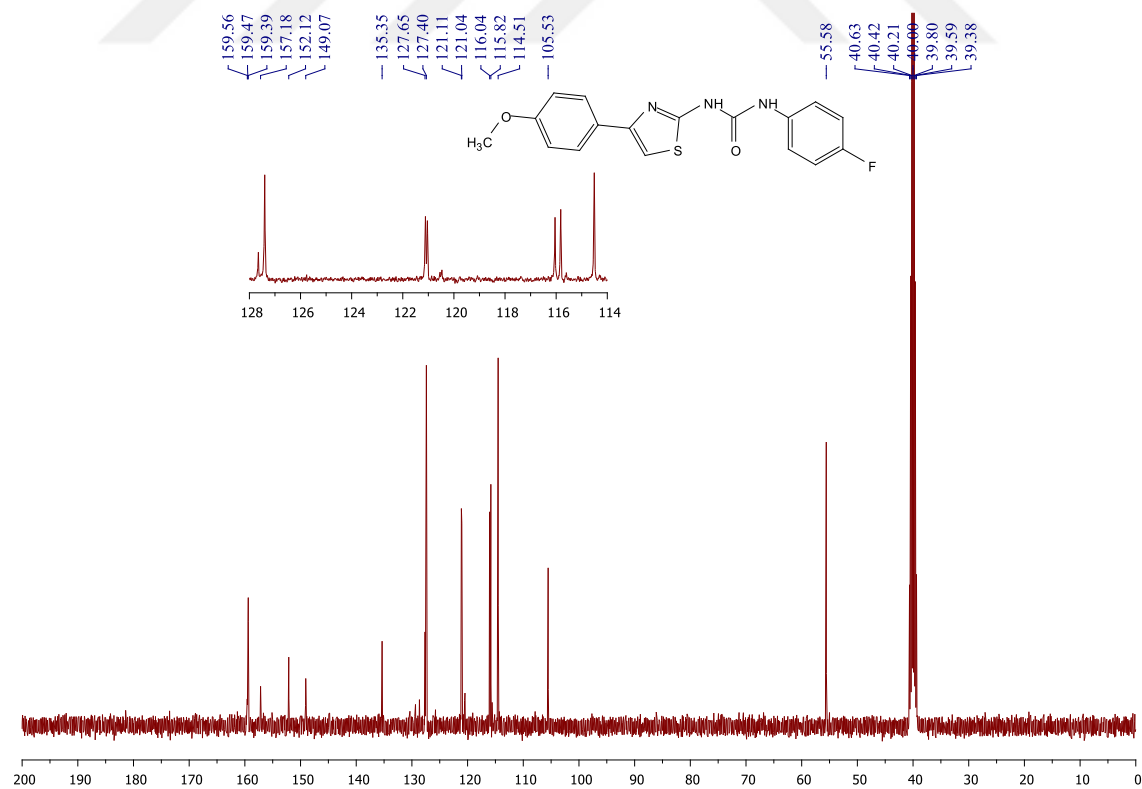


c)

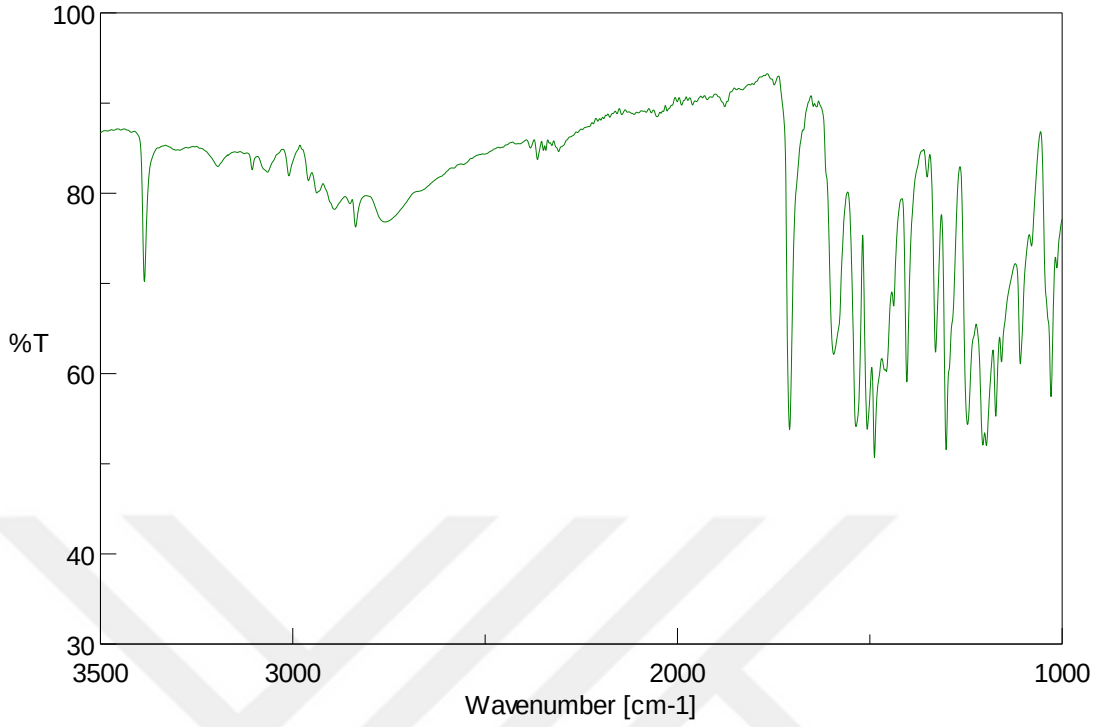
Şekil 7.40. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9c) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



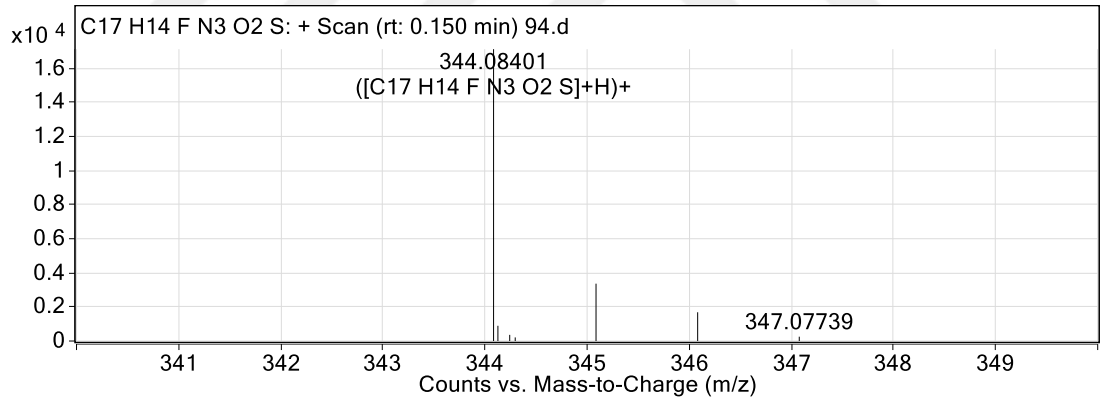
(a)



(b)



(c)

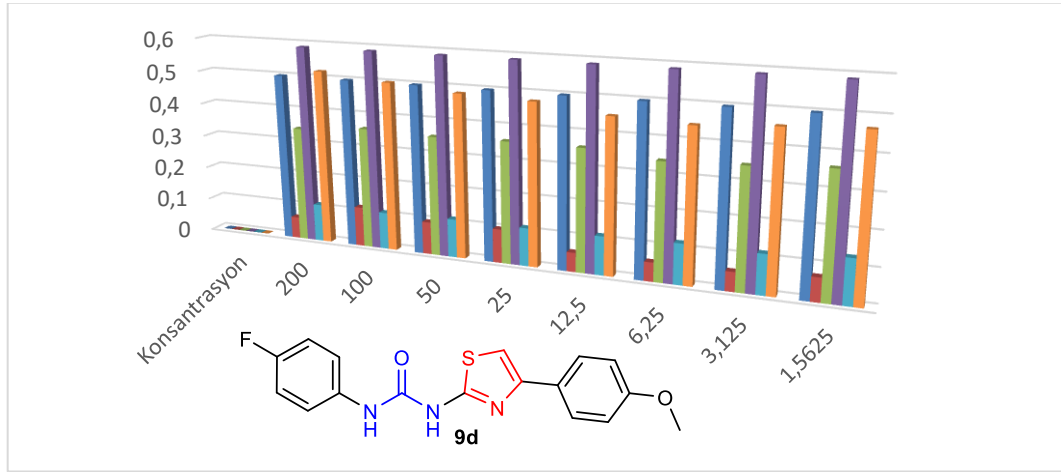


d)

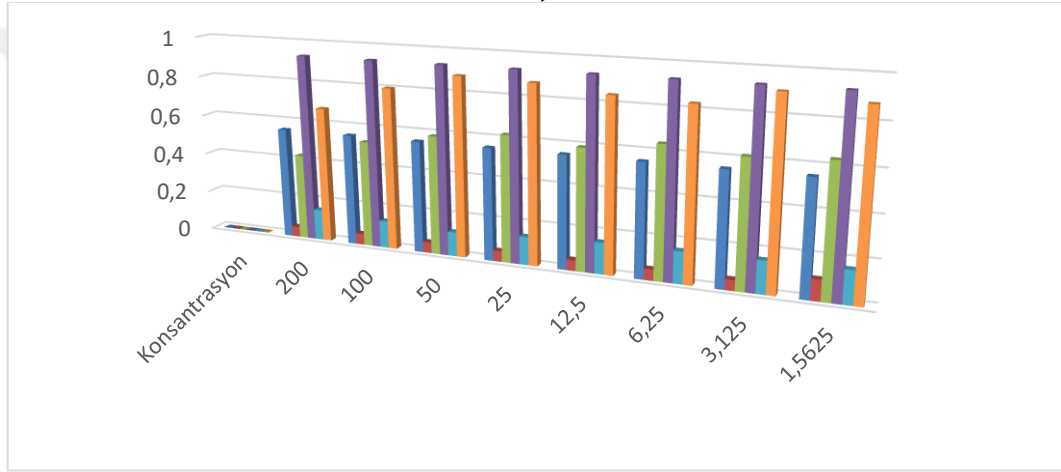
Şekil 7.41. 1-(4-florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (**9d**) bileşiğine ait

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu

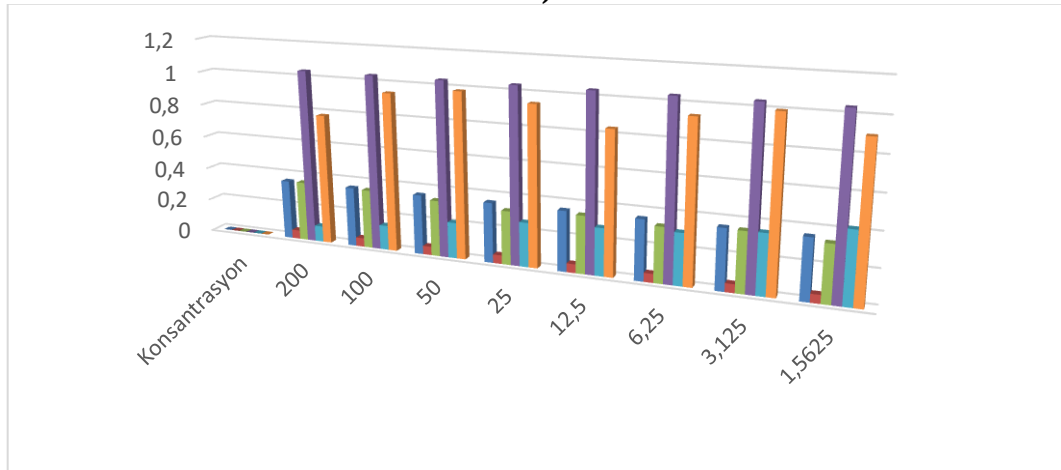
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

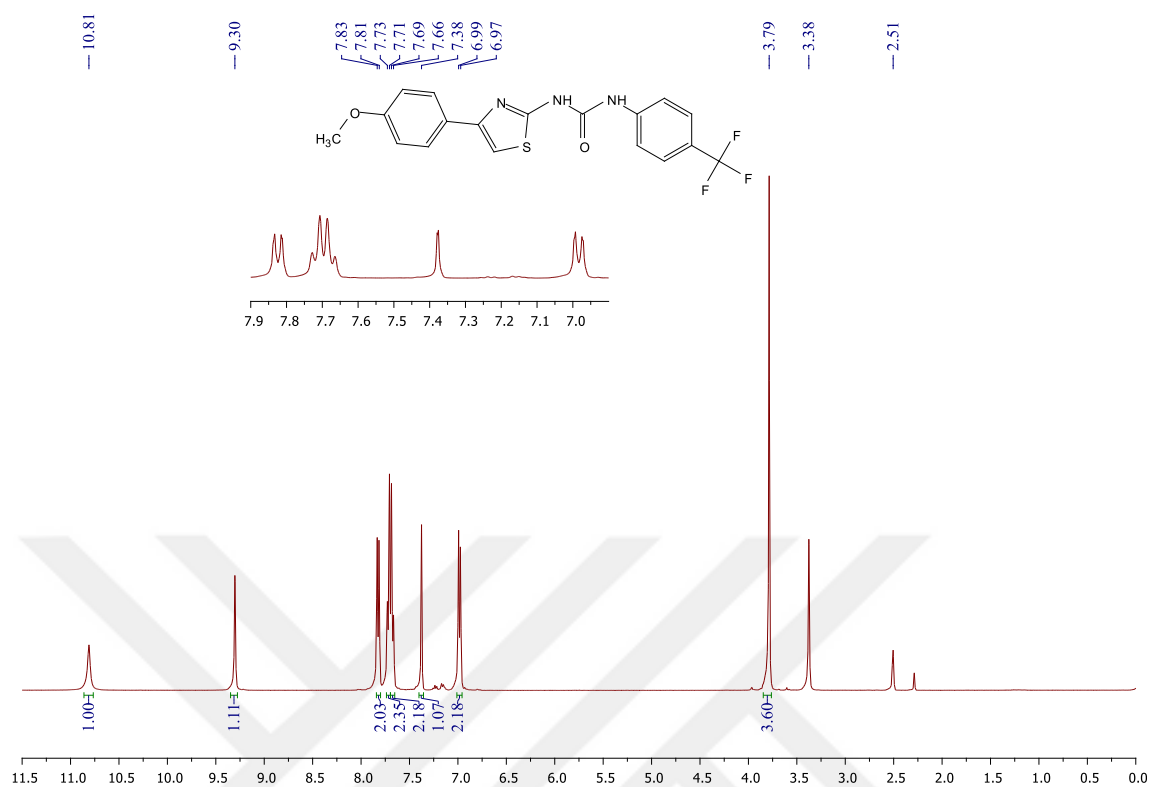


b)

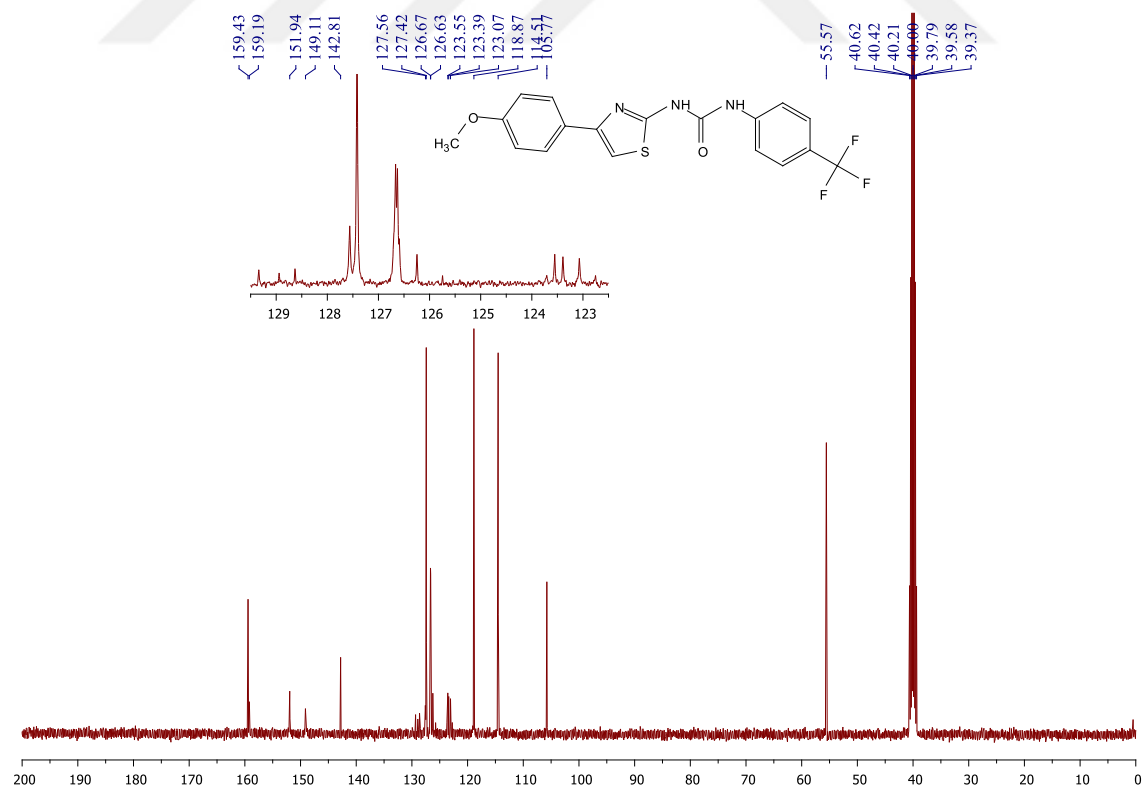


c)

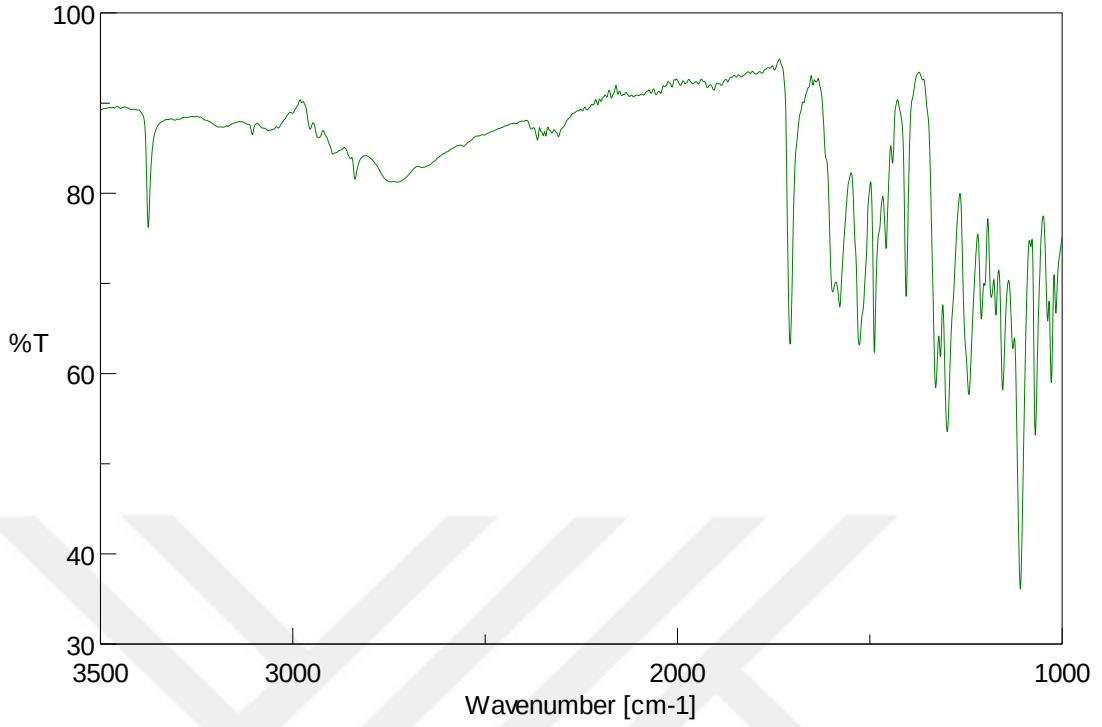
Şekil 7.42. 1-(4-florofenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (**9d**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



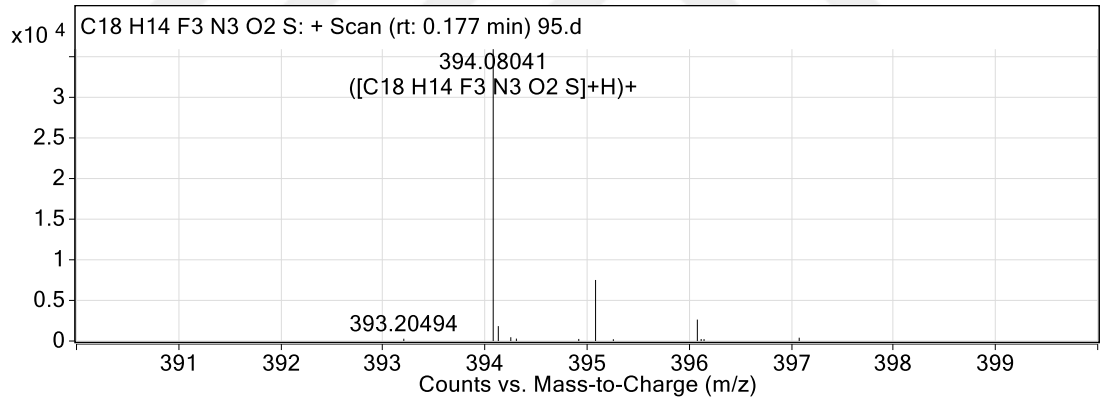
(a)



(b)



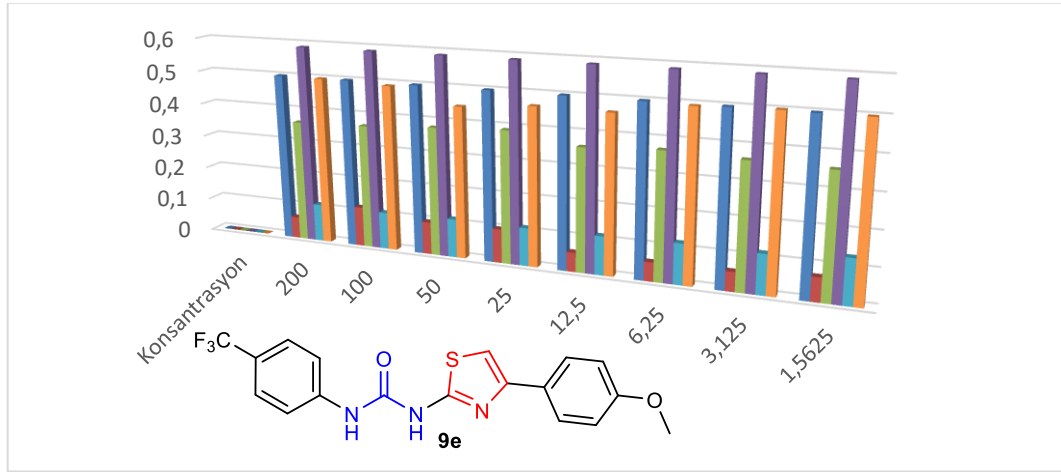
(c)



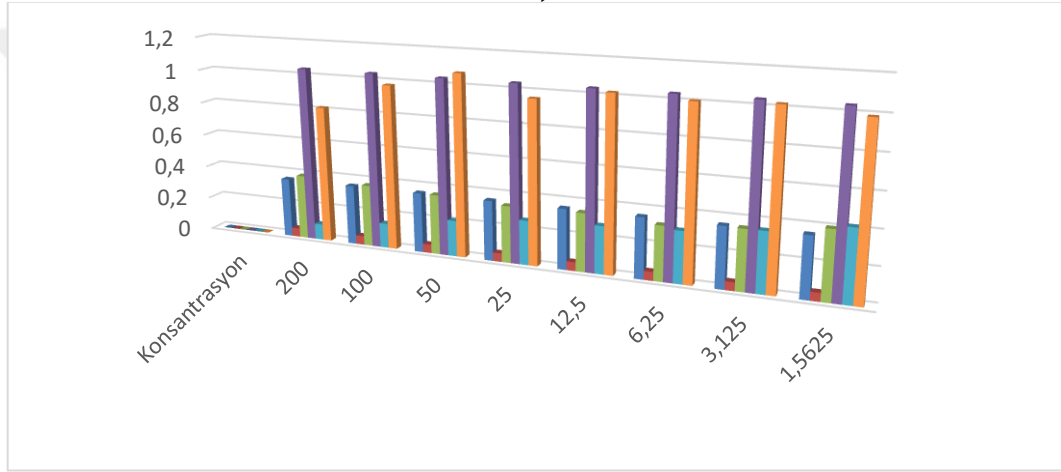
d)

Şekil 7.43. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (**9e**) bileşiğine ait

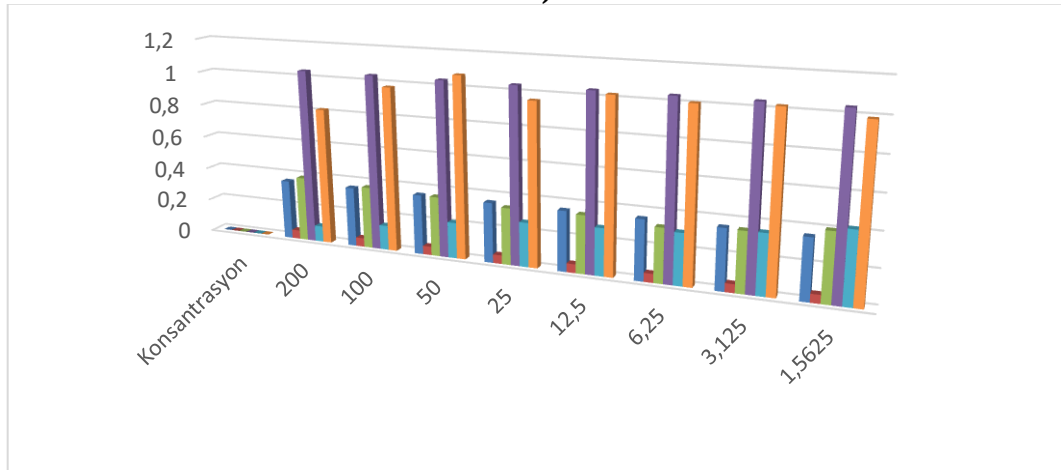
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

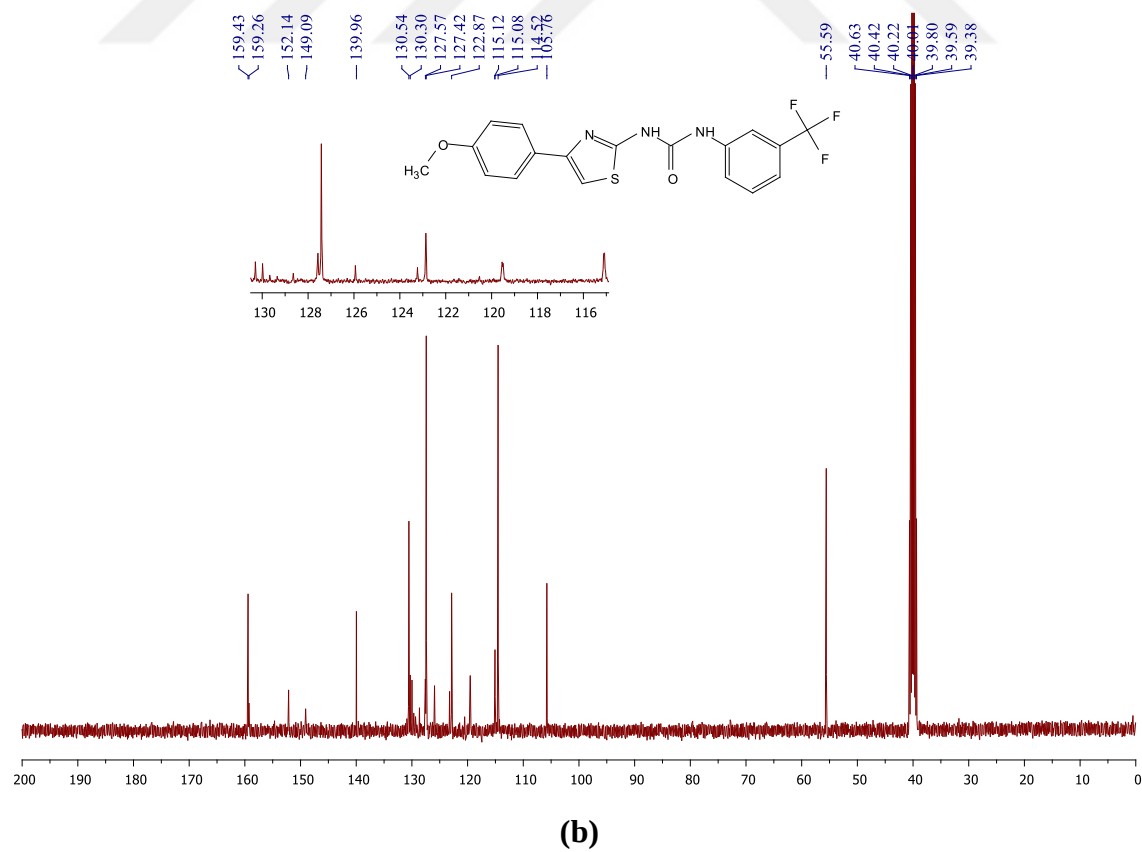
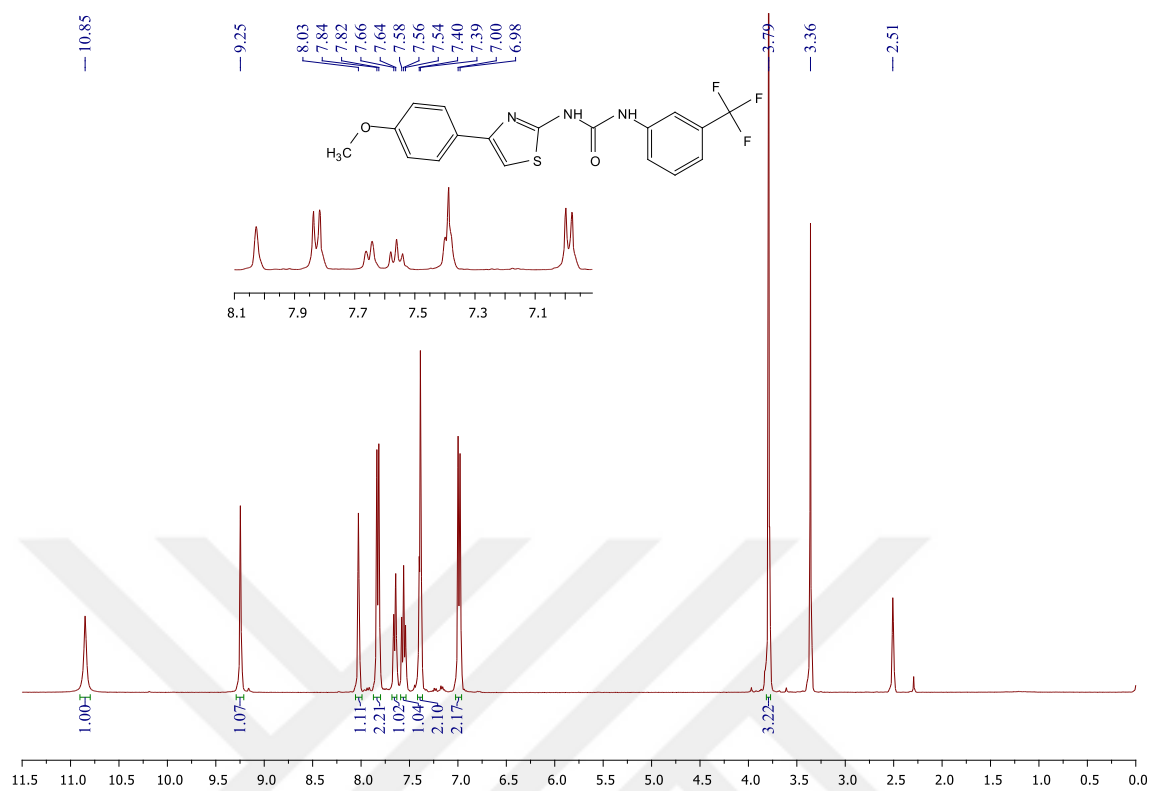


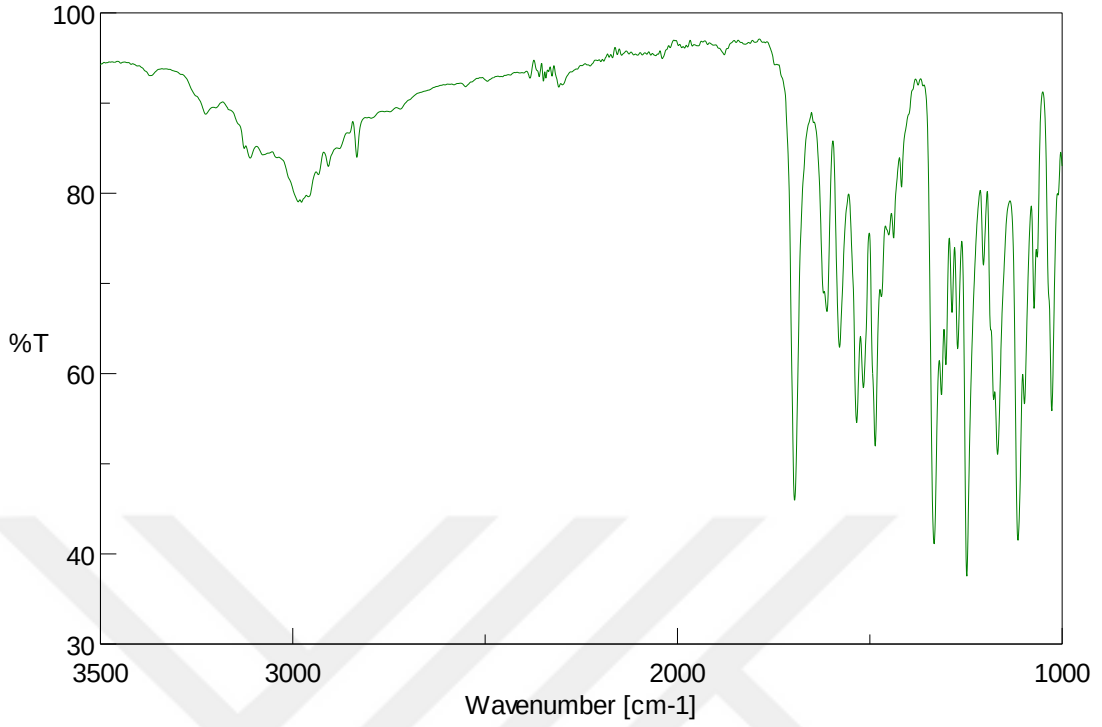
c)

Şekil 7.44. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (9e) bileşiğine ait

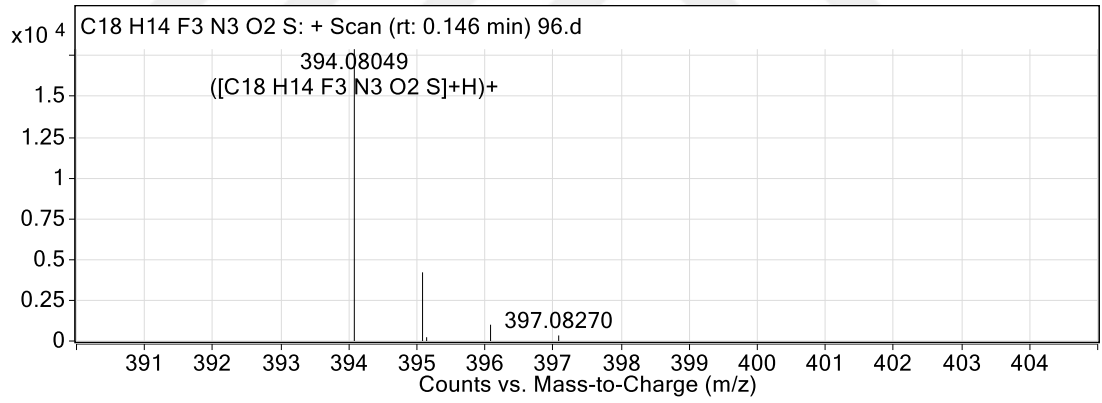
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

c) **HT29** aktivite test sonuçları





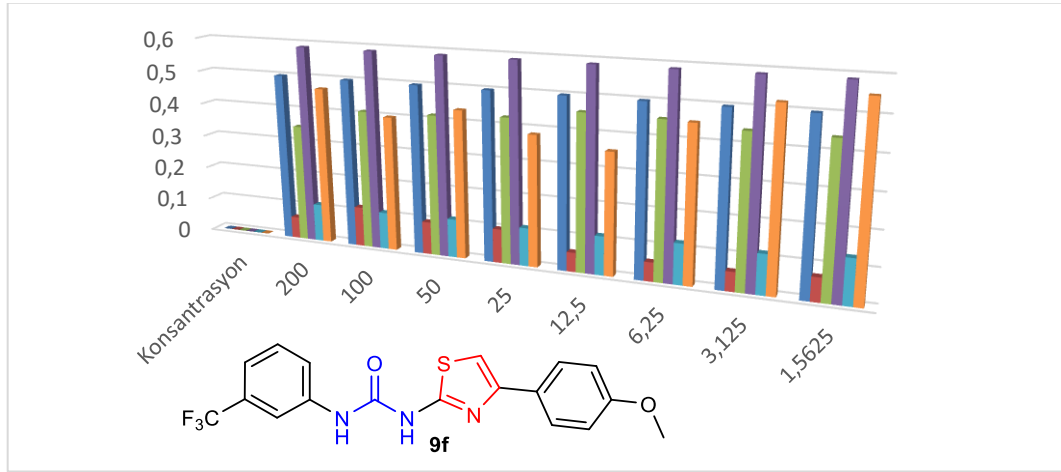
(c)



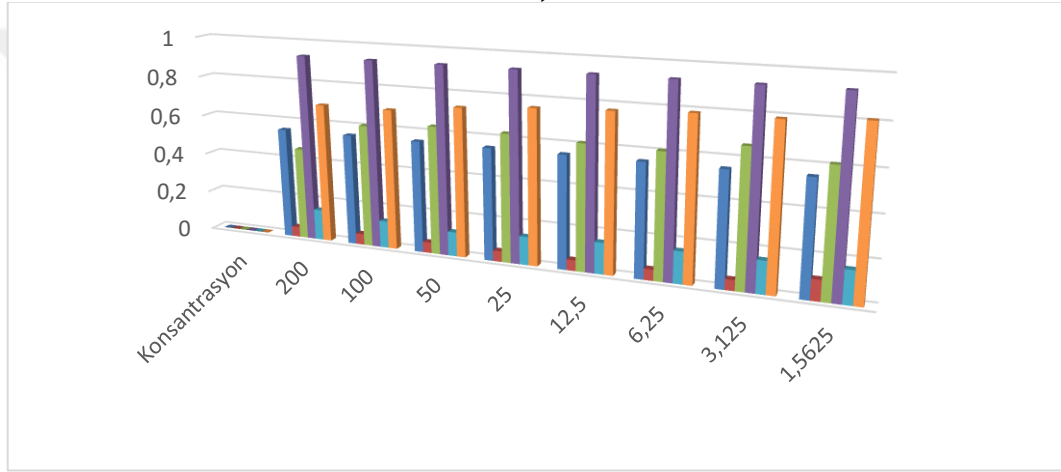
d)

Şekil 7.45. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (**9f**) bileşiğine ait

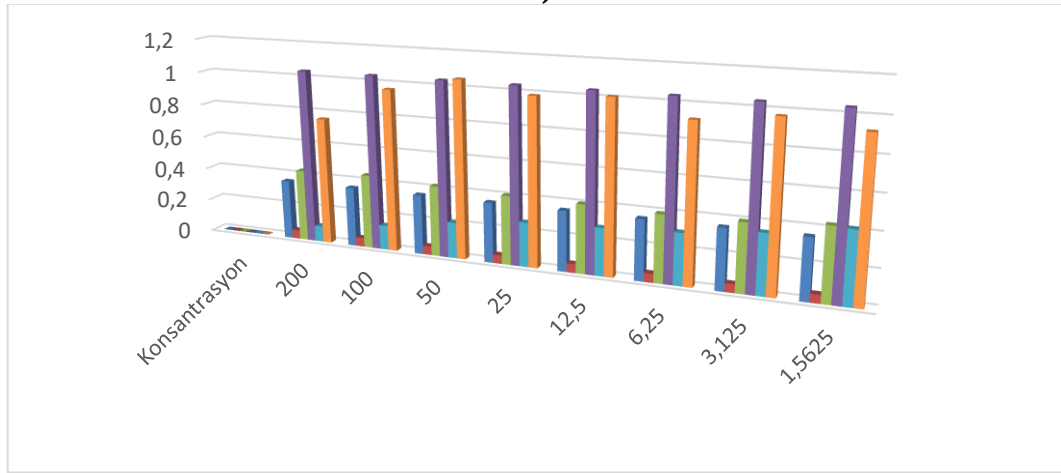
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

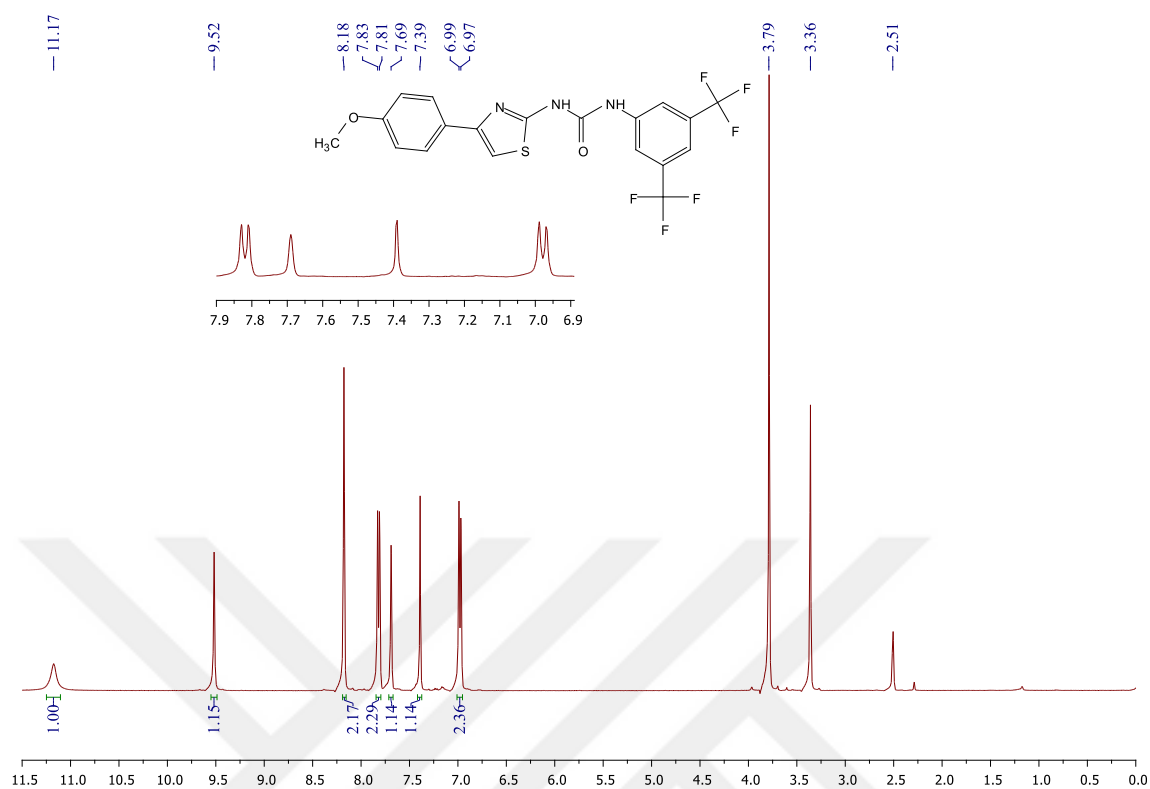


c)

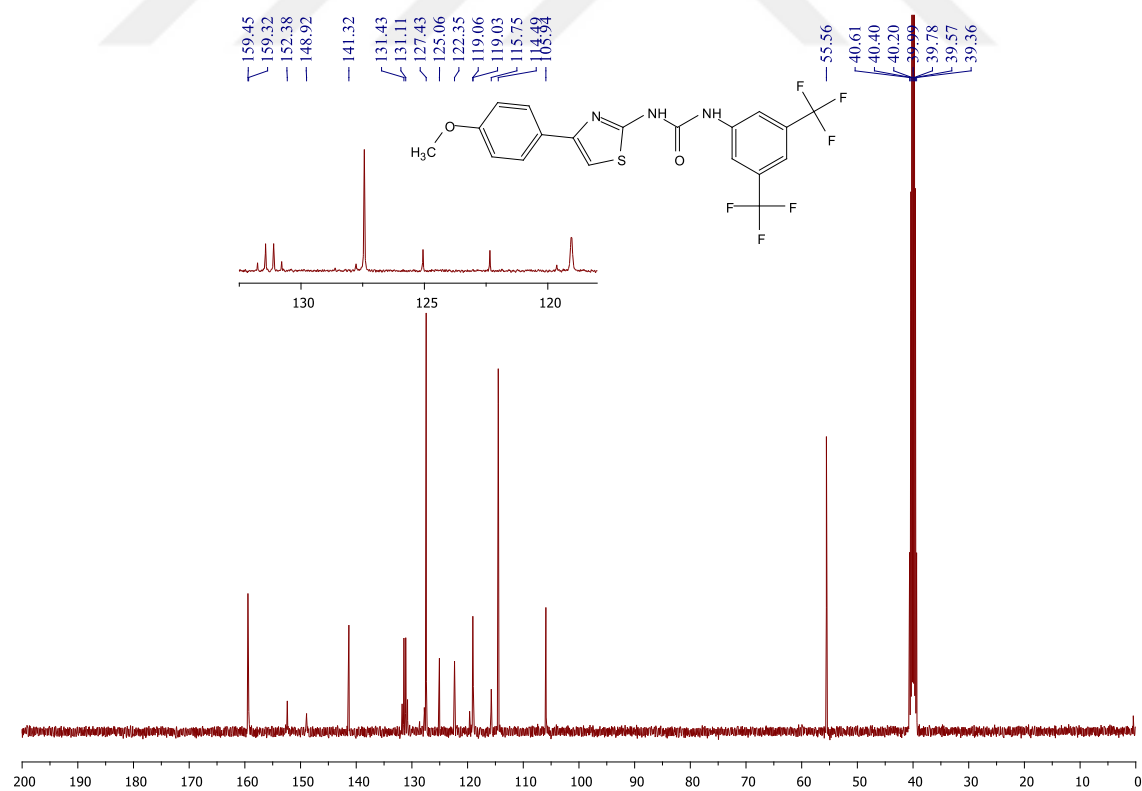
Şekil 7.46. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (9f) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

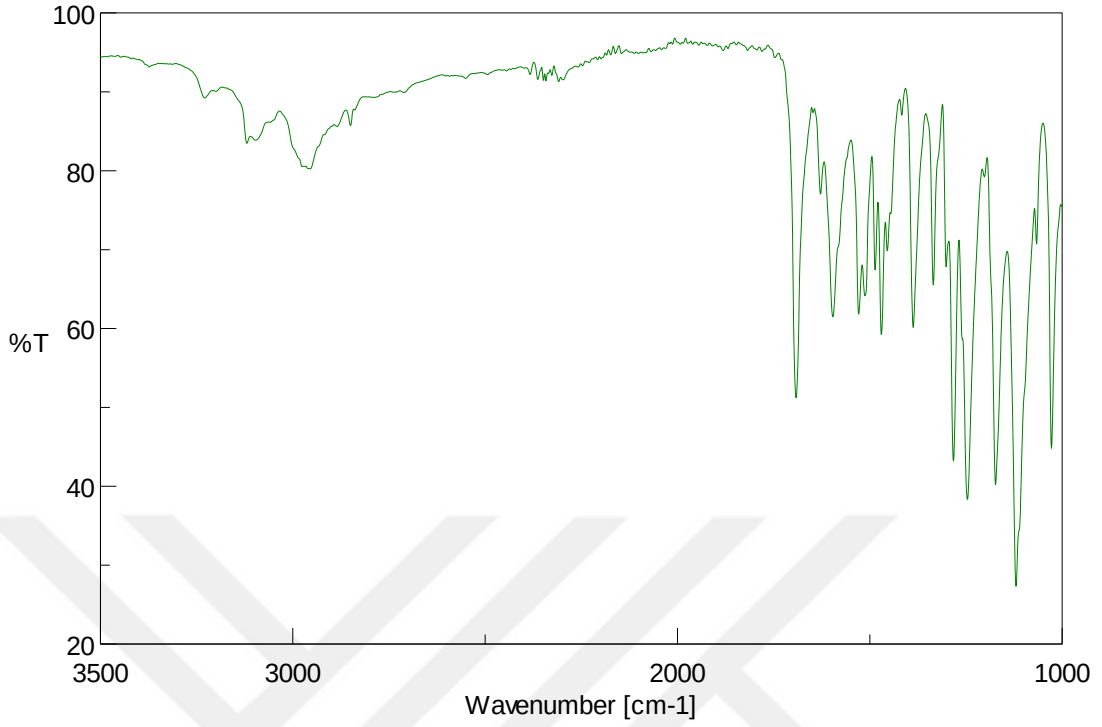
c) **HT29** aktivite test sonuçları



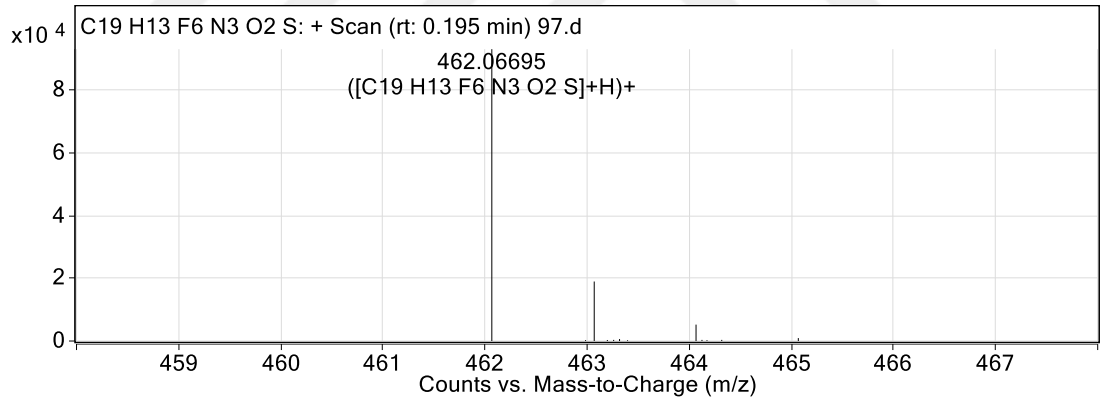
(a)



(b)



(c)

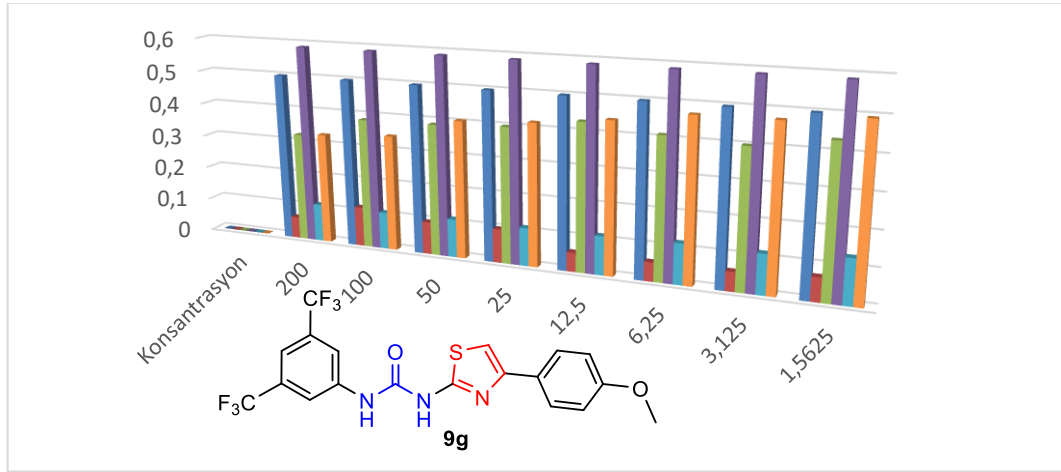


d)

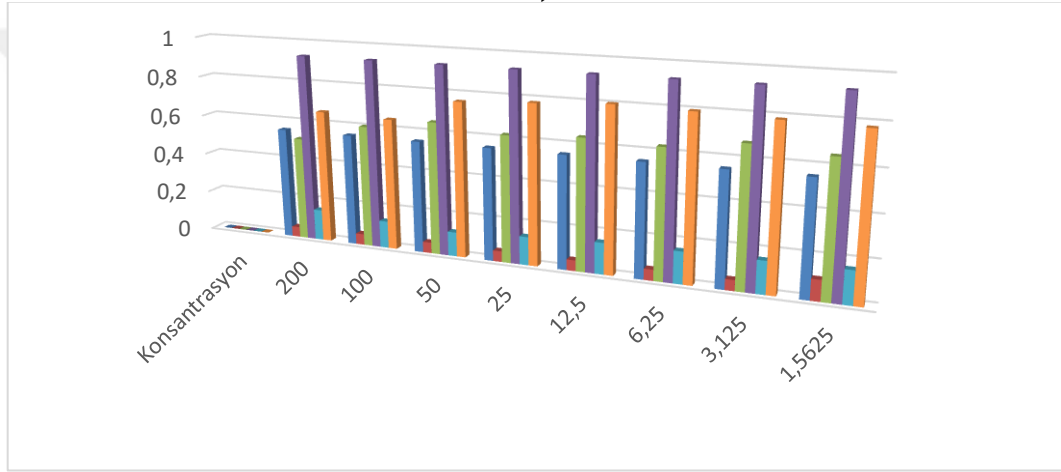
Şekil 7.47. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

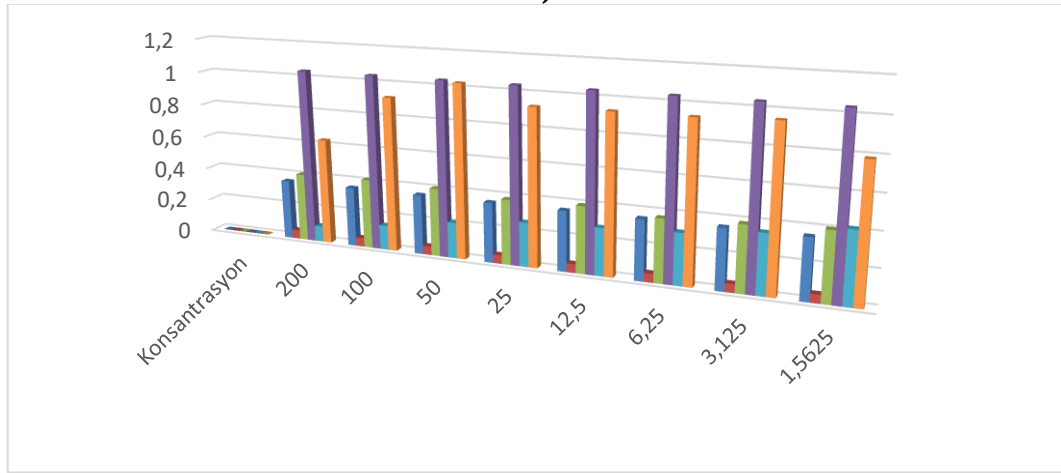
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

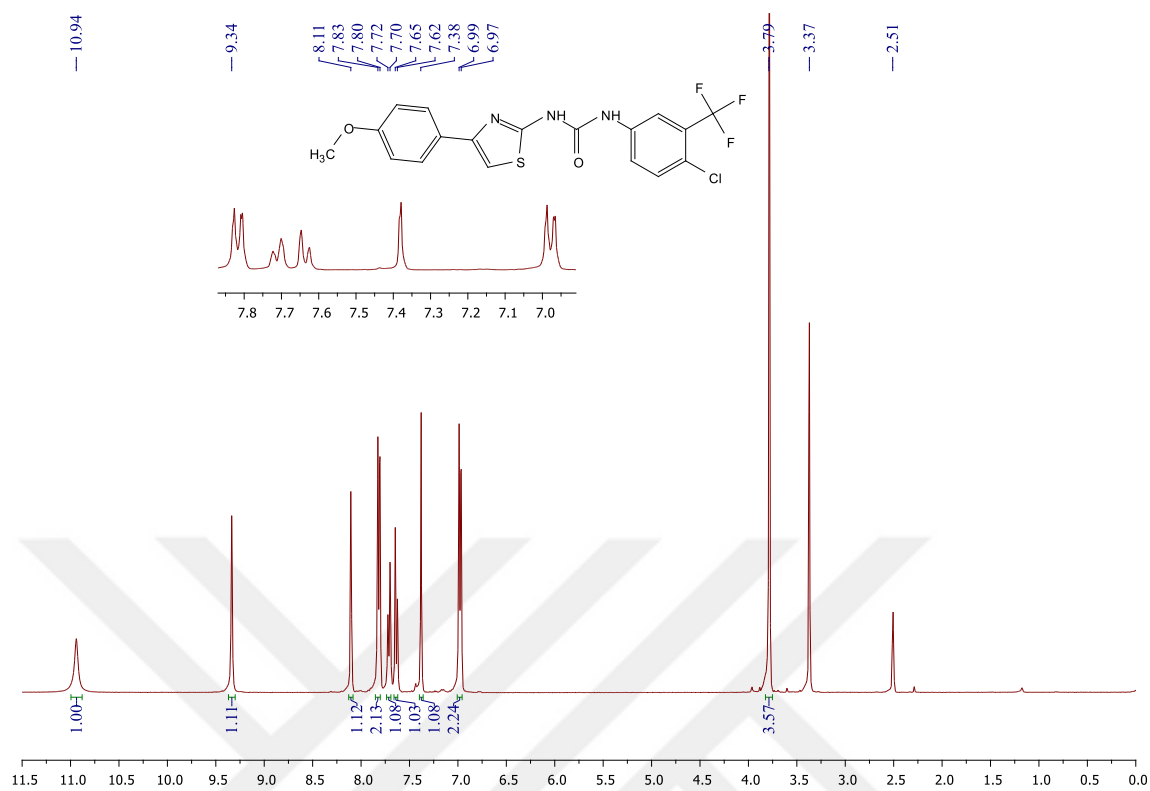


c)

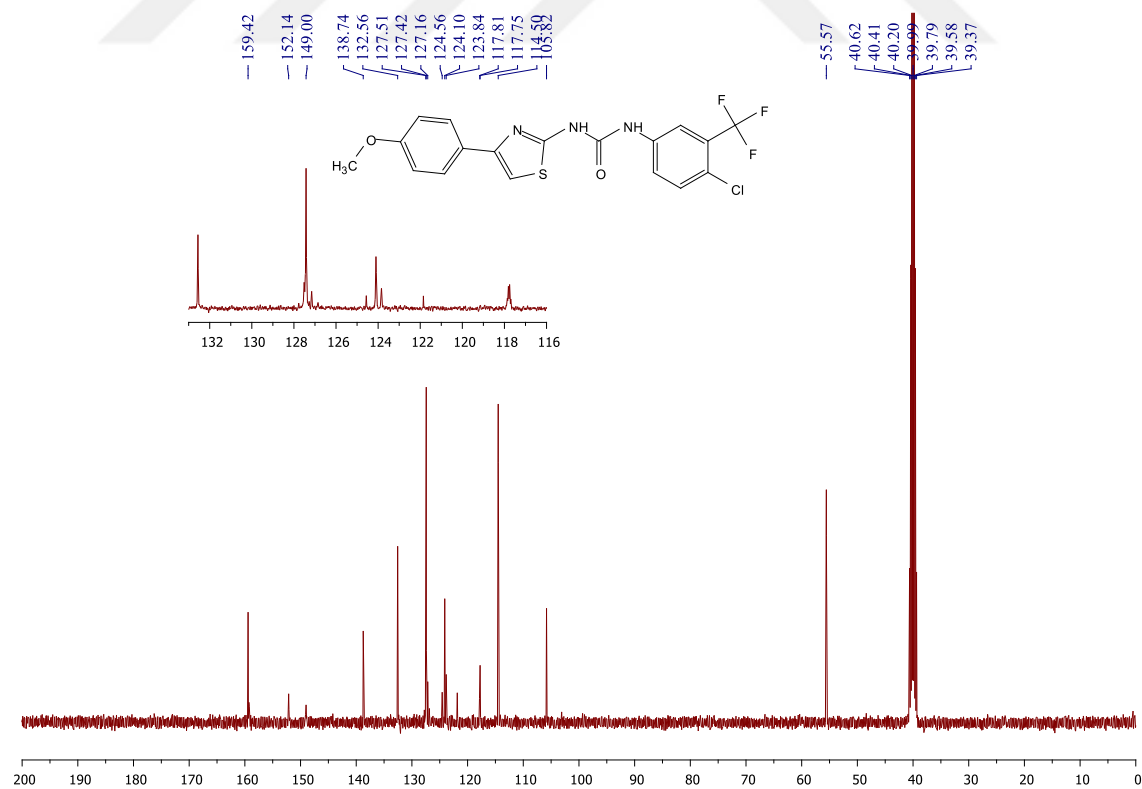
Şekil 7.48. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9g) bileşiğine ait

a) PC3 aktivite test sonuçları b) MCF7 aktivite test sonuçları

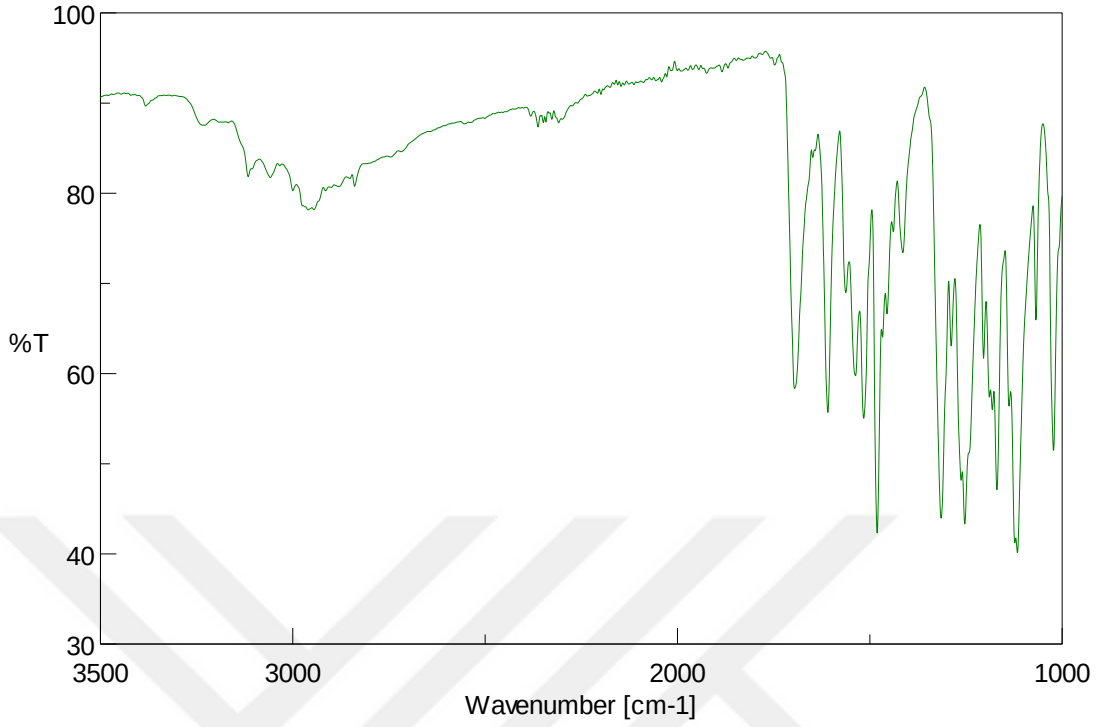
c) HT29 aktivite test sonuçları



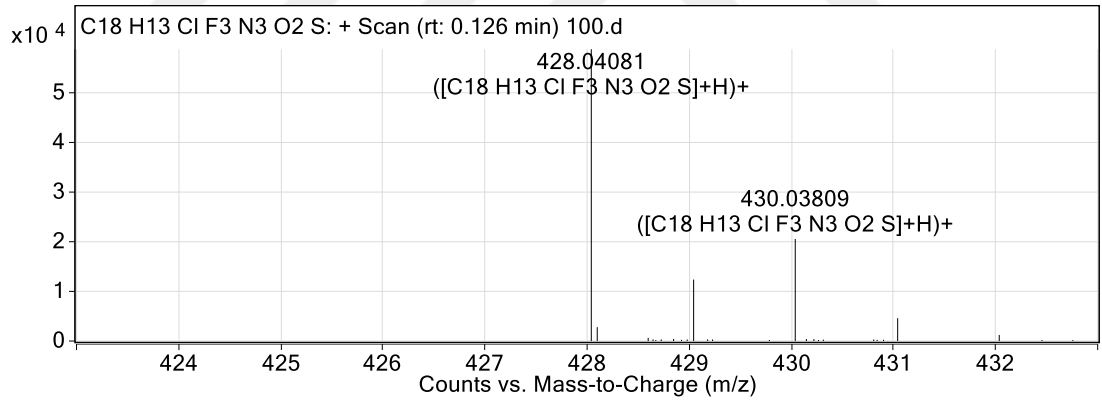
(a)



(b)



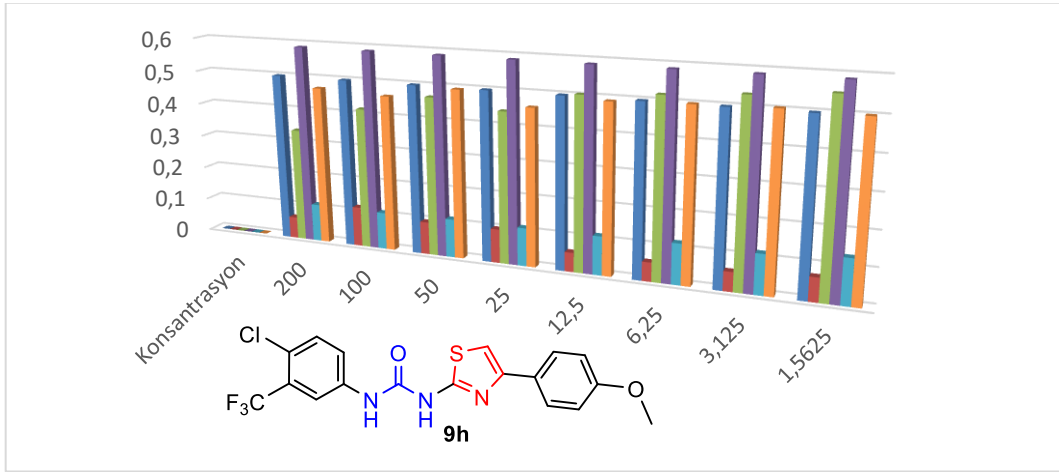
(c)



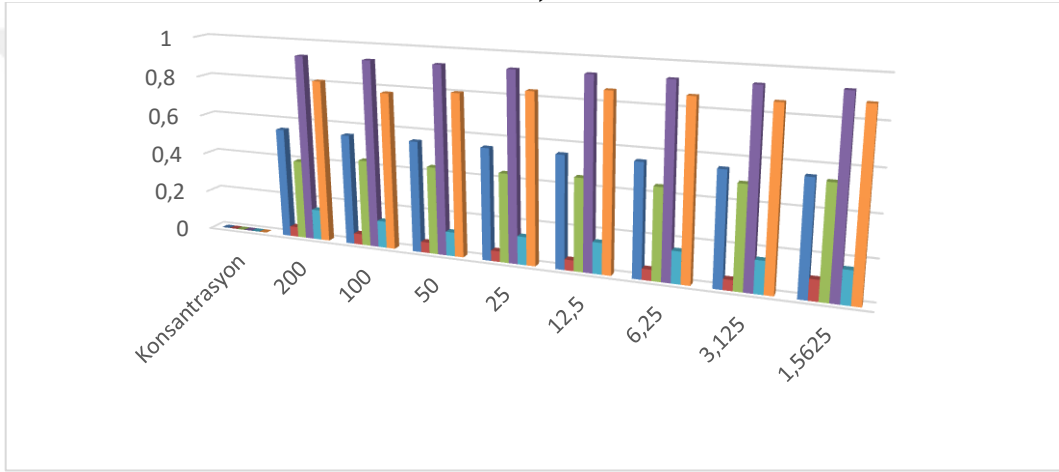
d)

Şekil 7.49. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (**9h**) bileşiğine ait

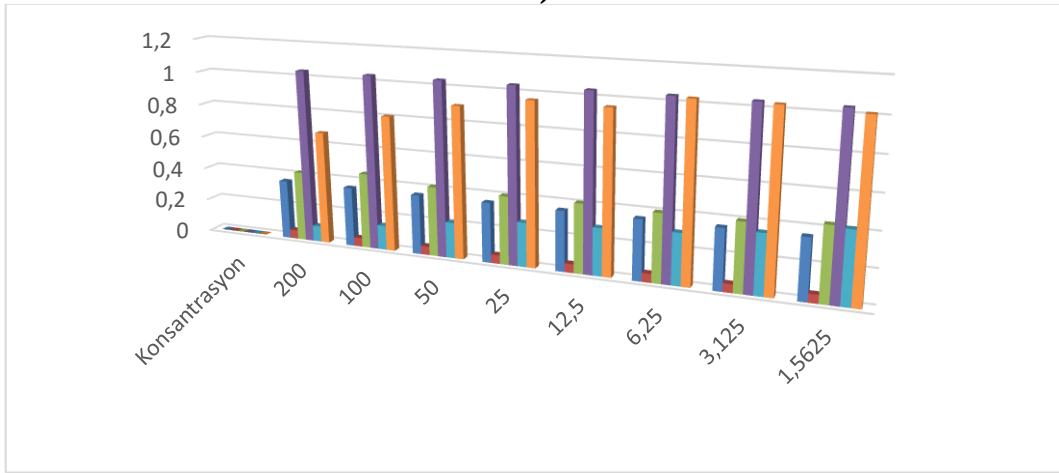
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

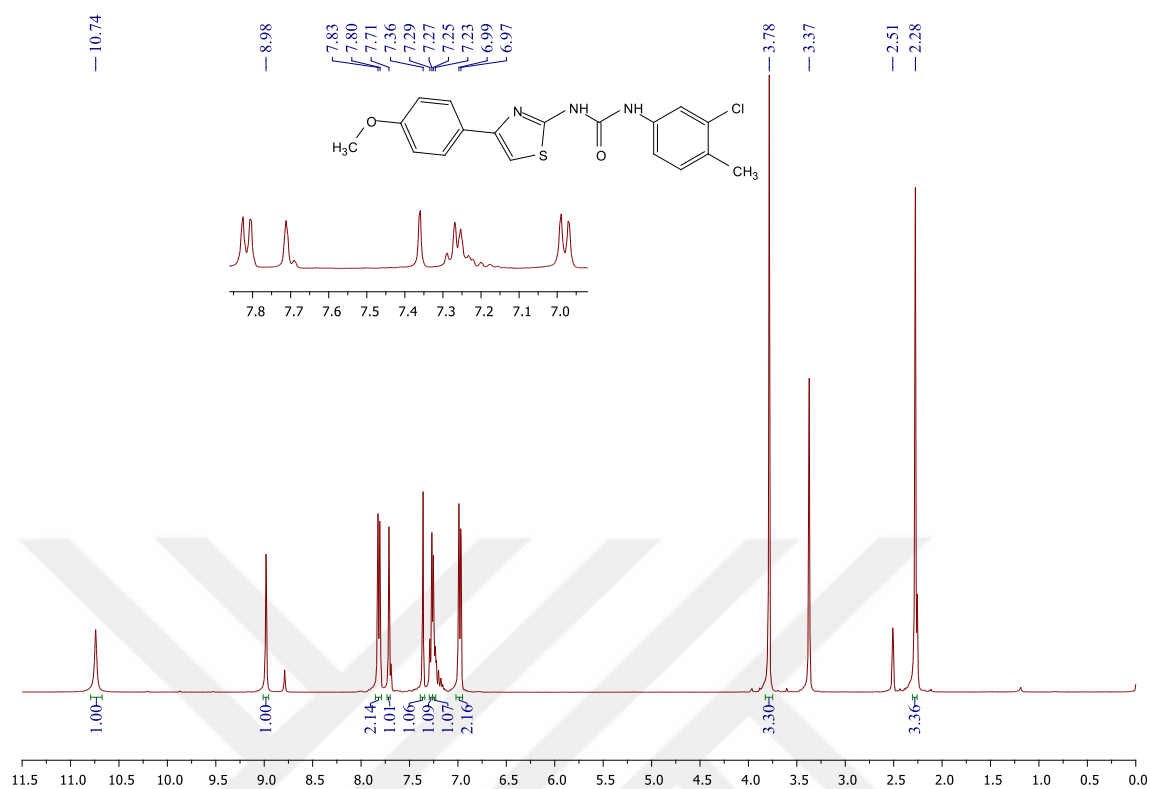


c)

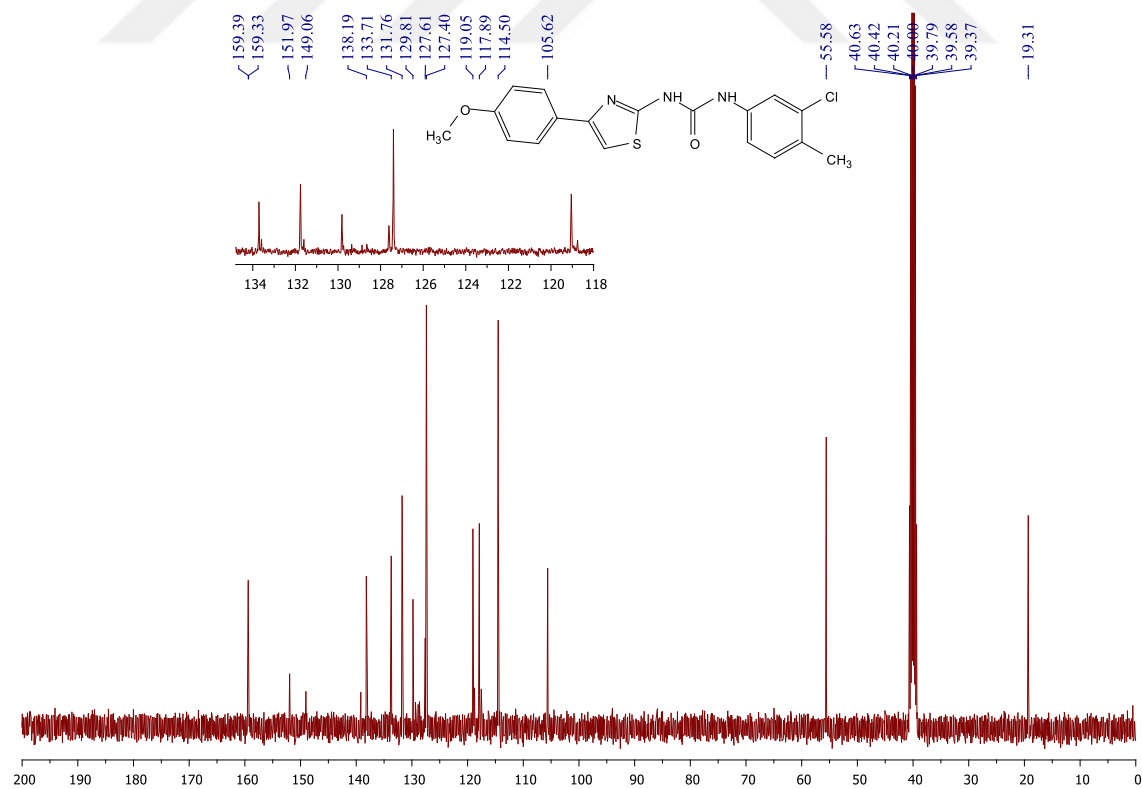
Şekil 7.50. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (9h) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

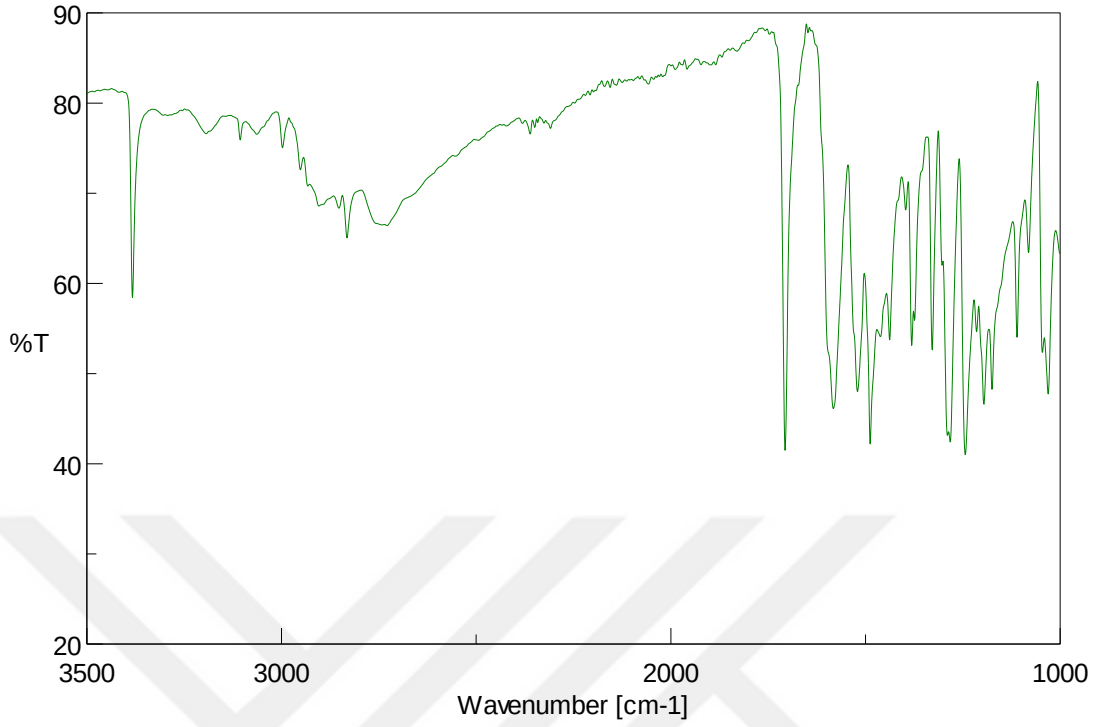
c) **HT29** aktivite test sonuçları



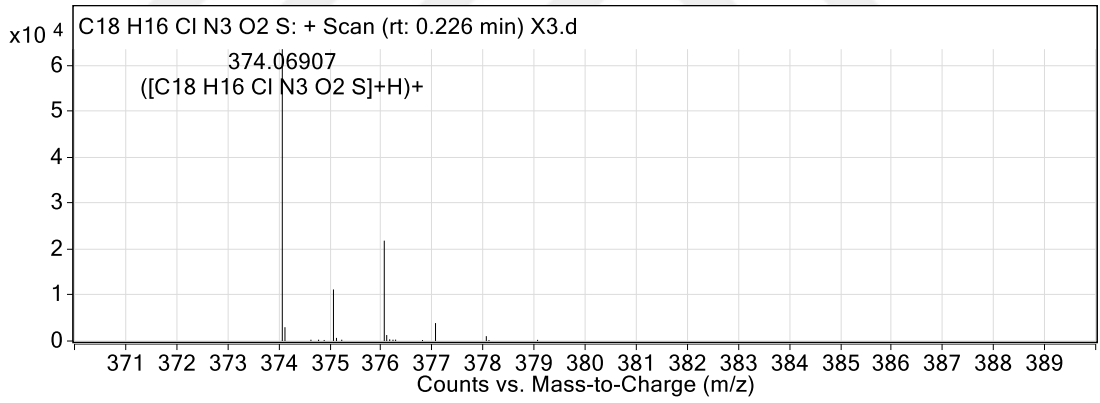
(a)



(b)



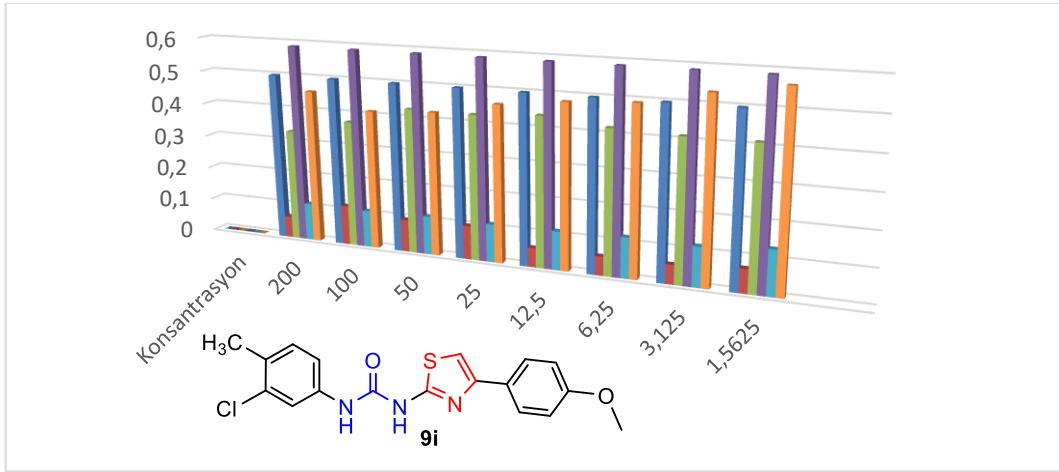
(c)



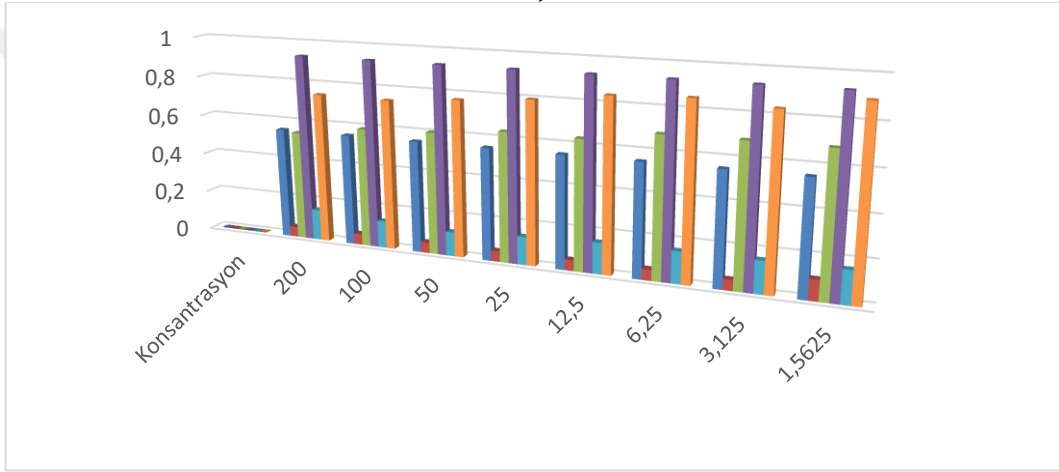
d)

Şekil 7.51. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (**9i**) bileşiğine ait

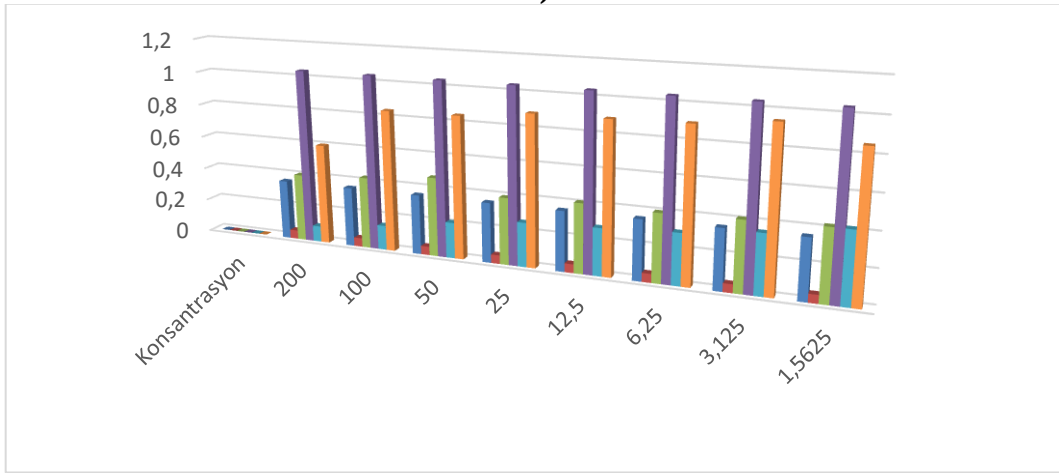
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

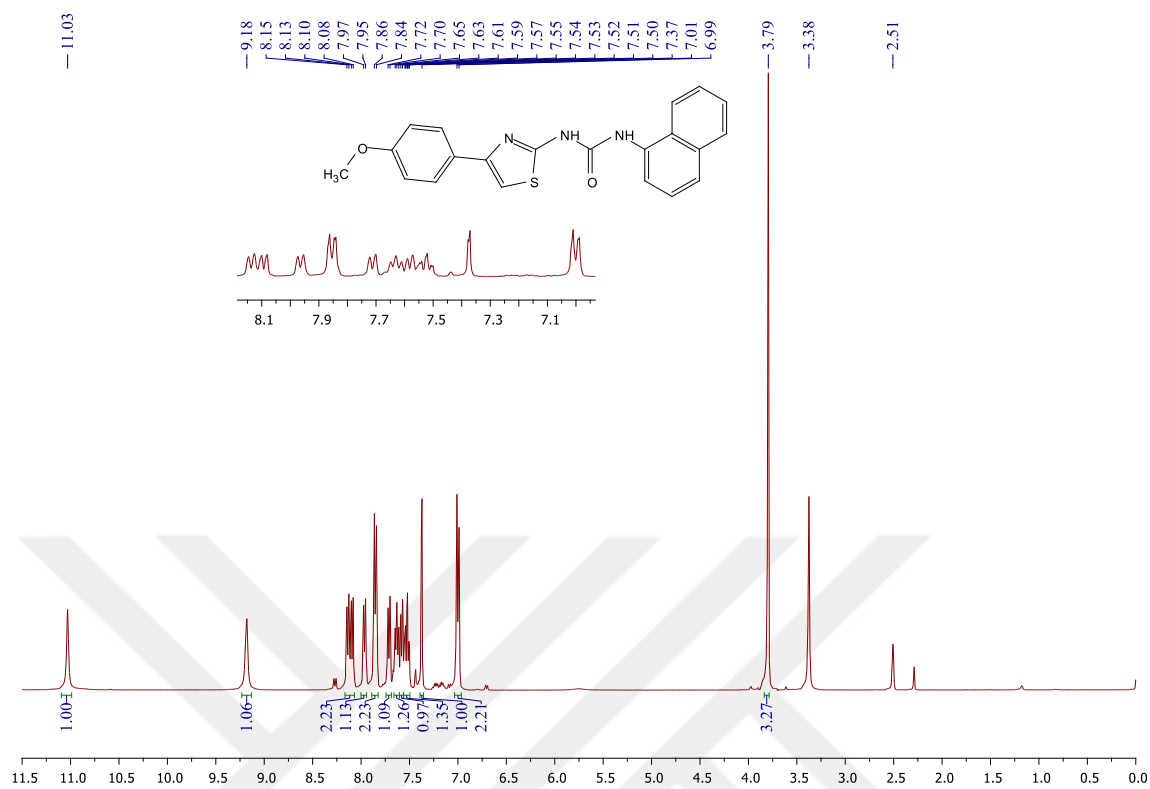


c)

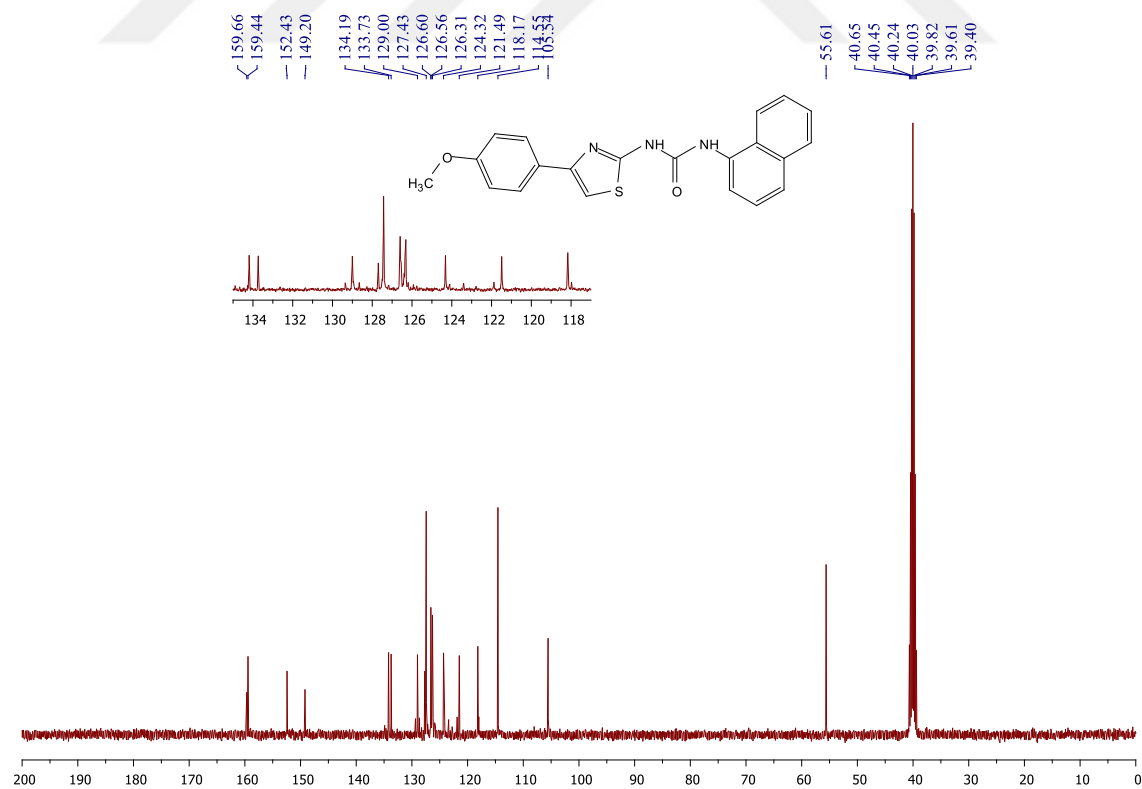
Şekil 7.52. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)üre (**9i**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

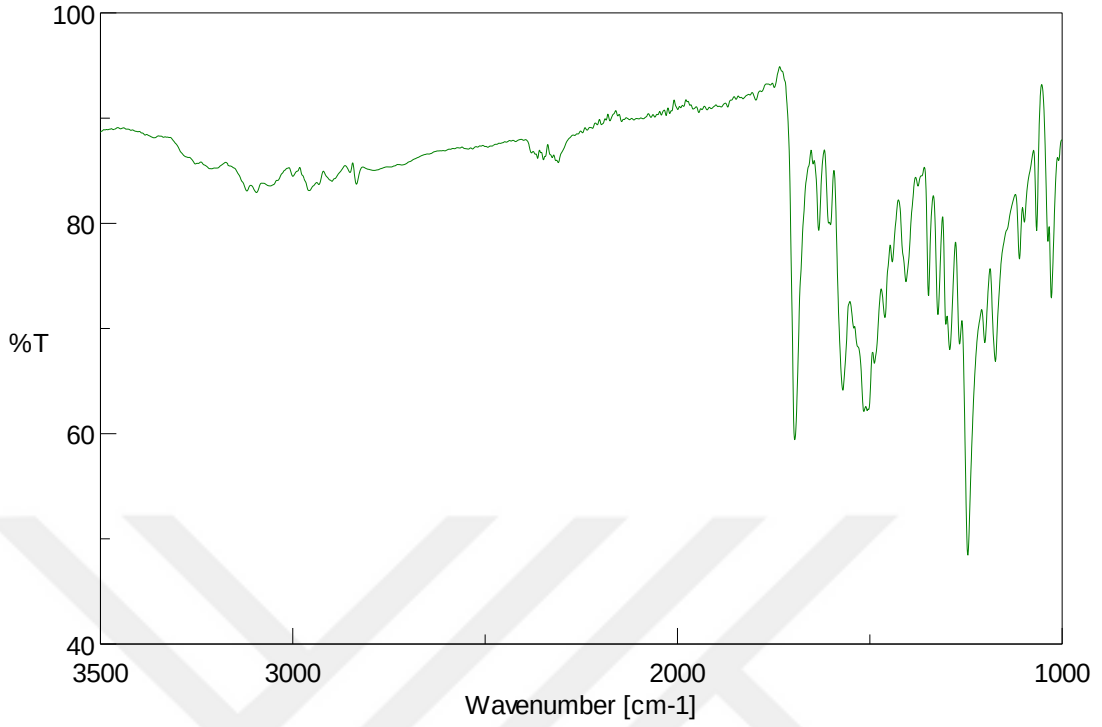
c) **HT29** aktivite test sonuçları



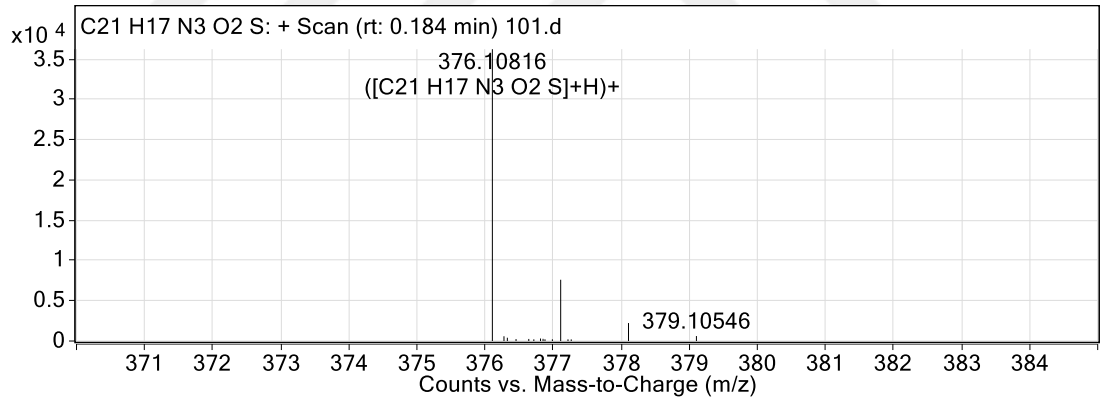
(a)



(b)



(c)

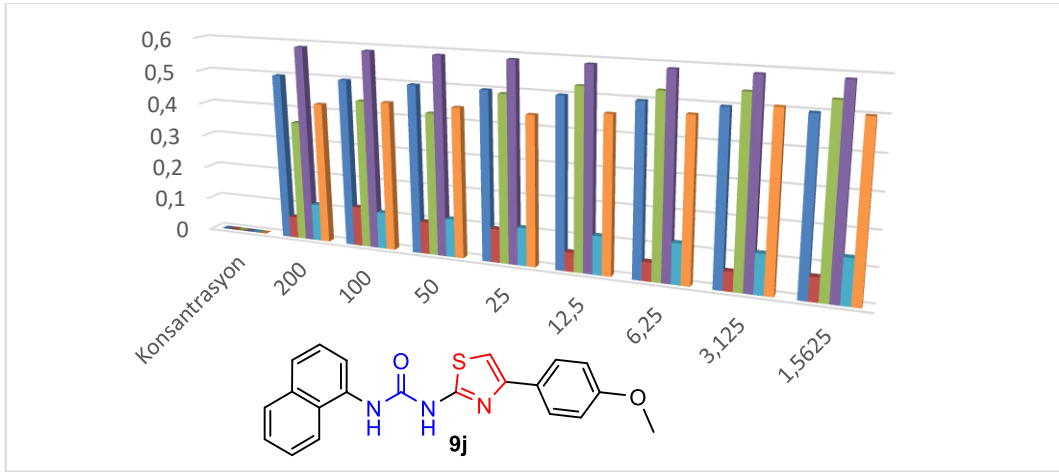


d)

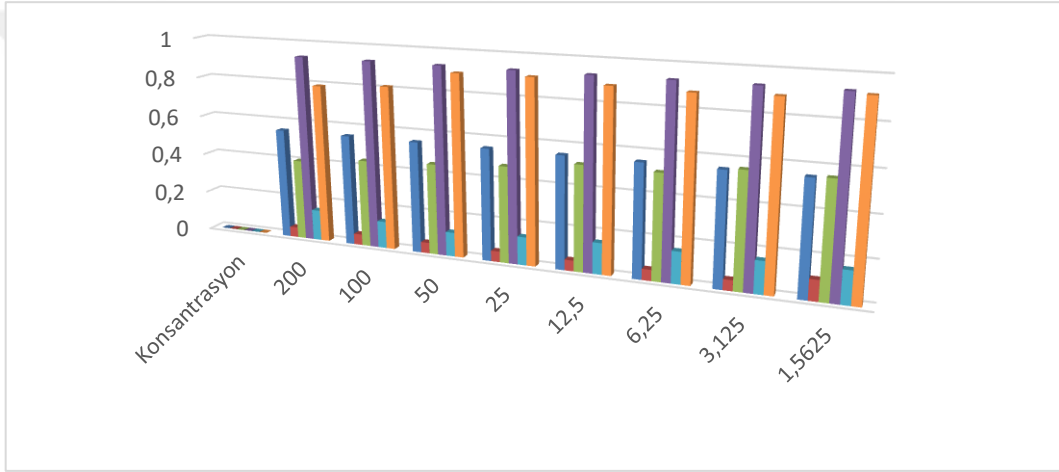
Şekil 7.53. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (**9j**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

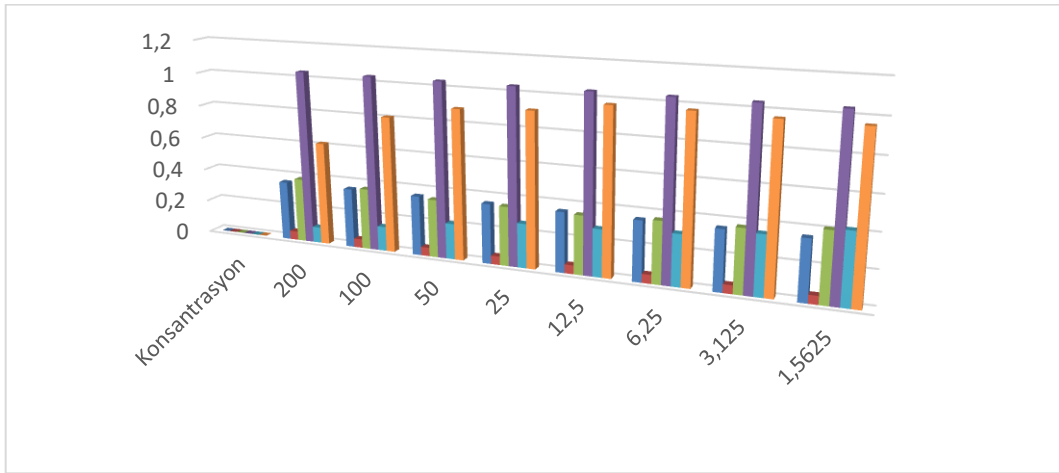
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

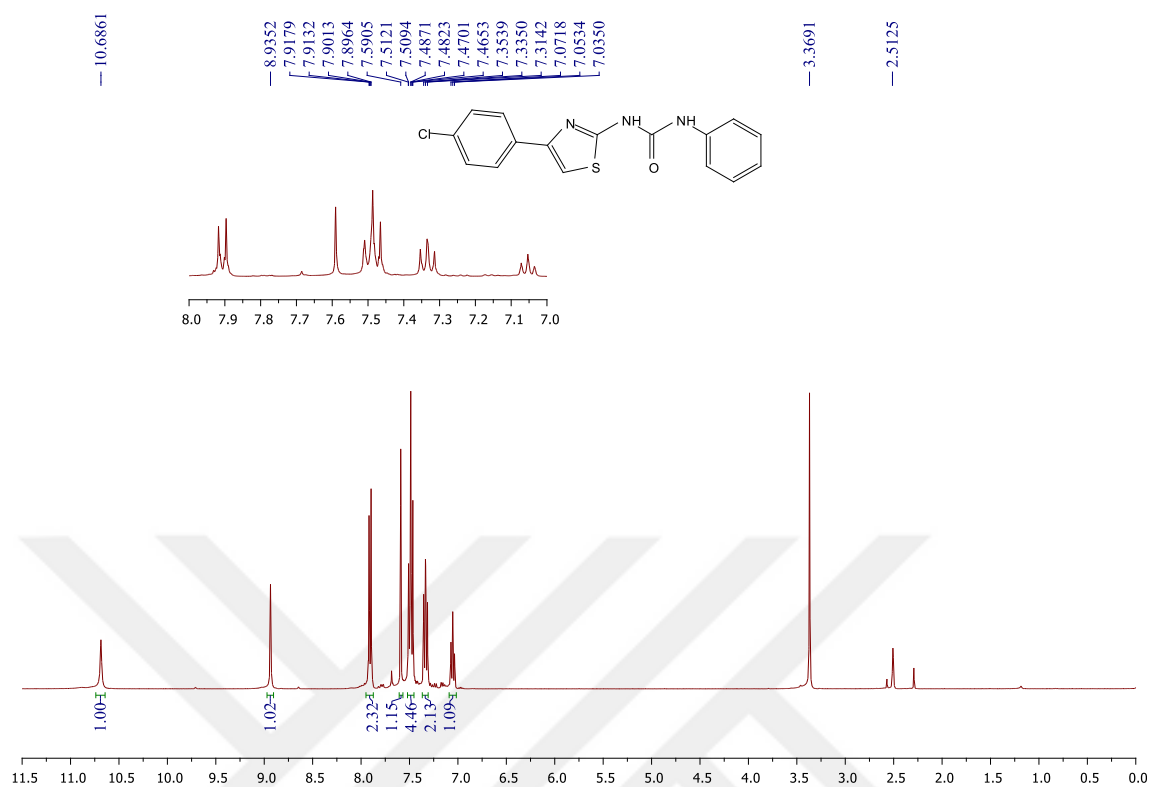


b)

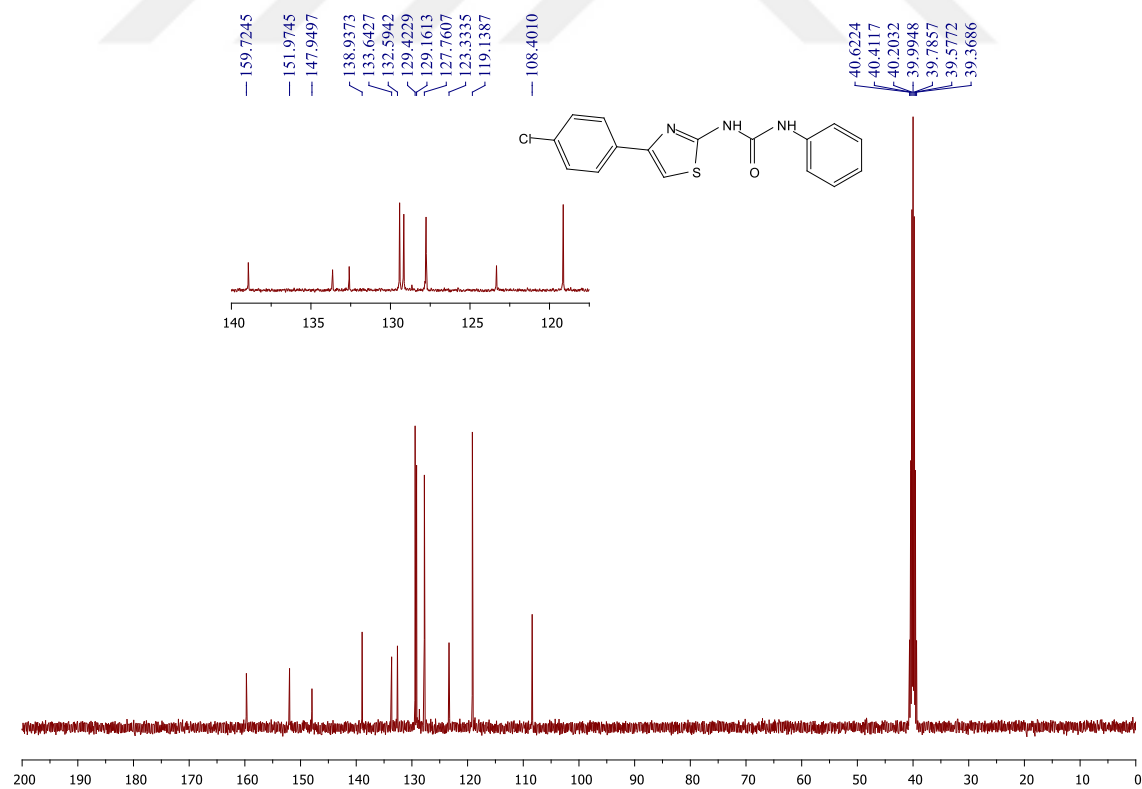


c)

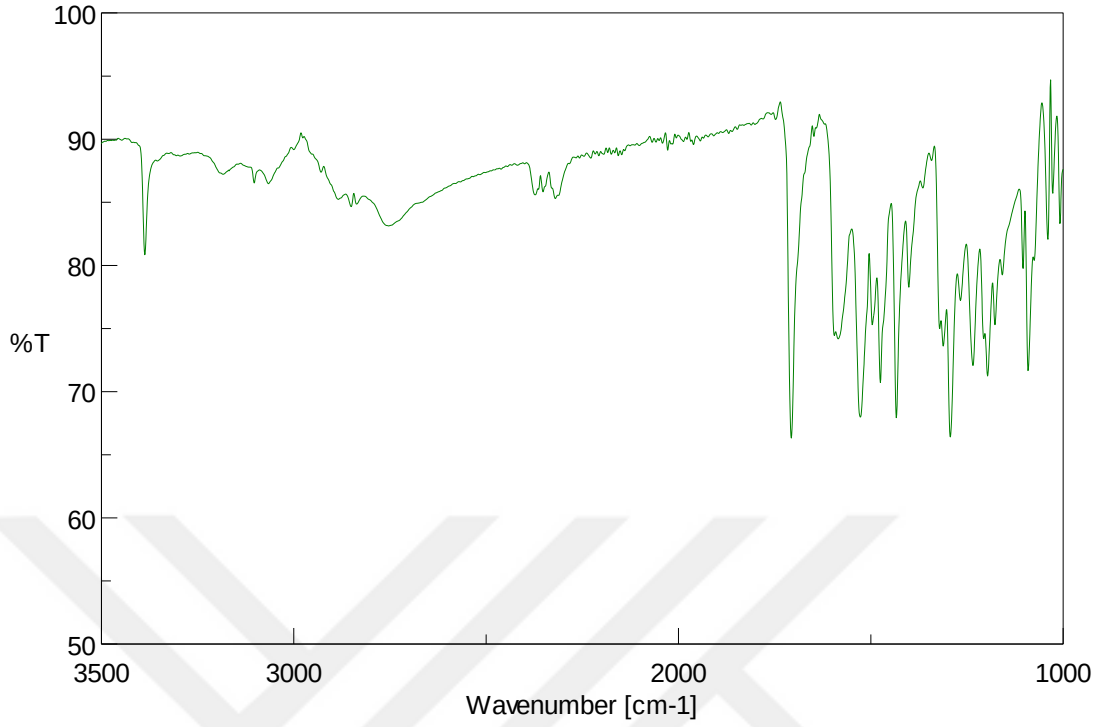
Şekil 7.54. 1-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (**9j**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



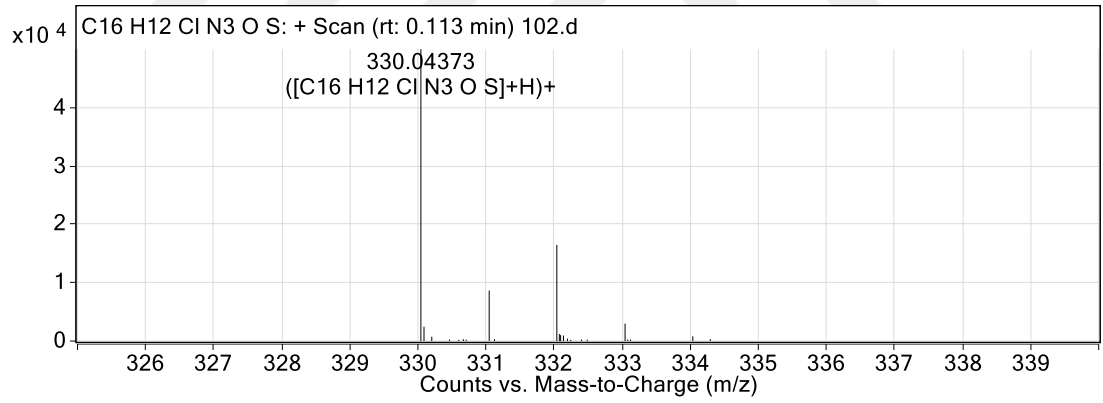
(a)



(b)



(c)

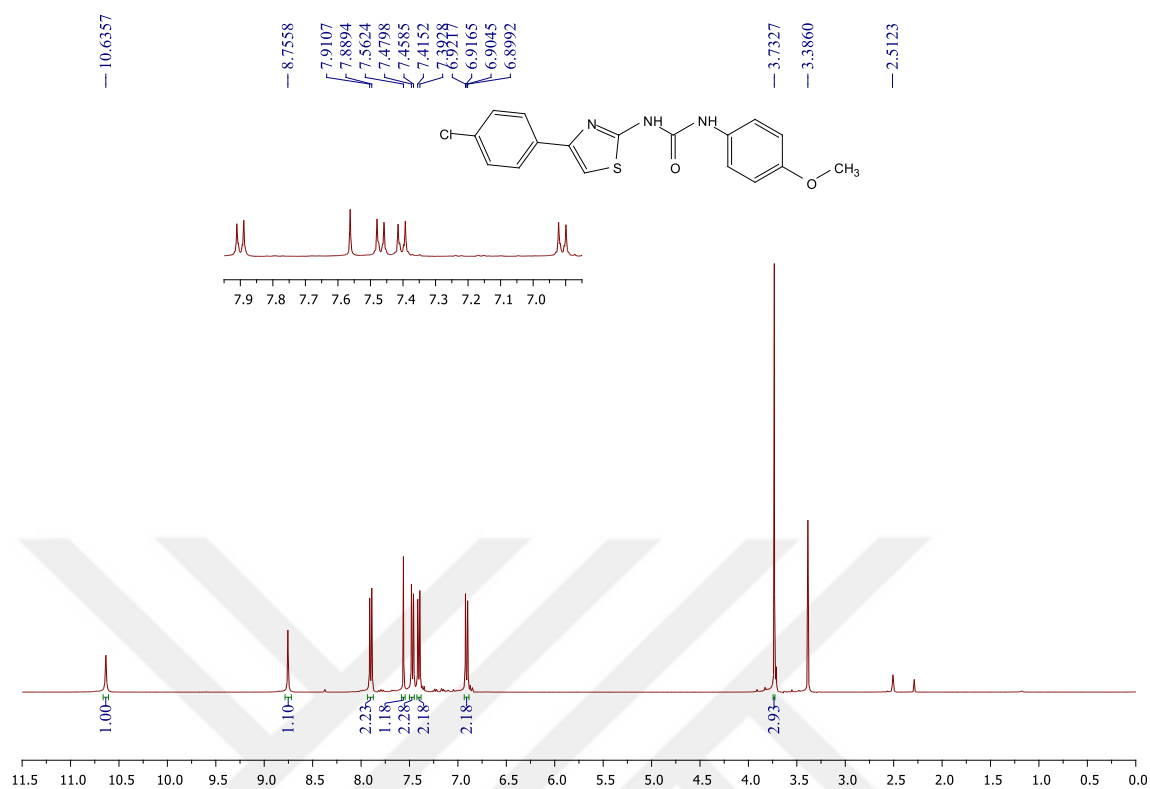


d)

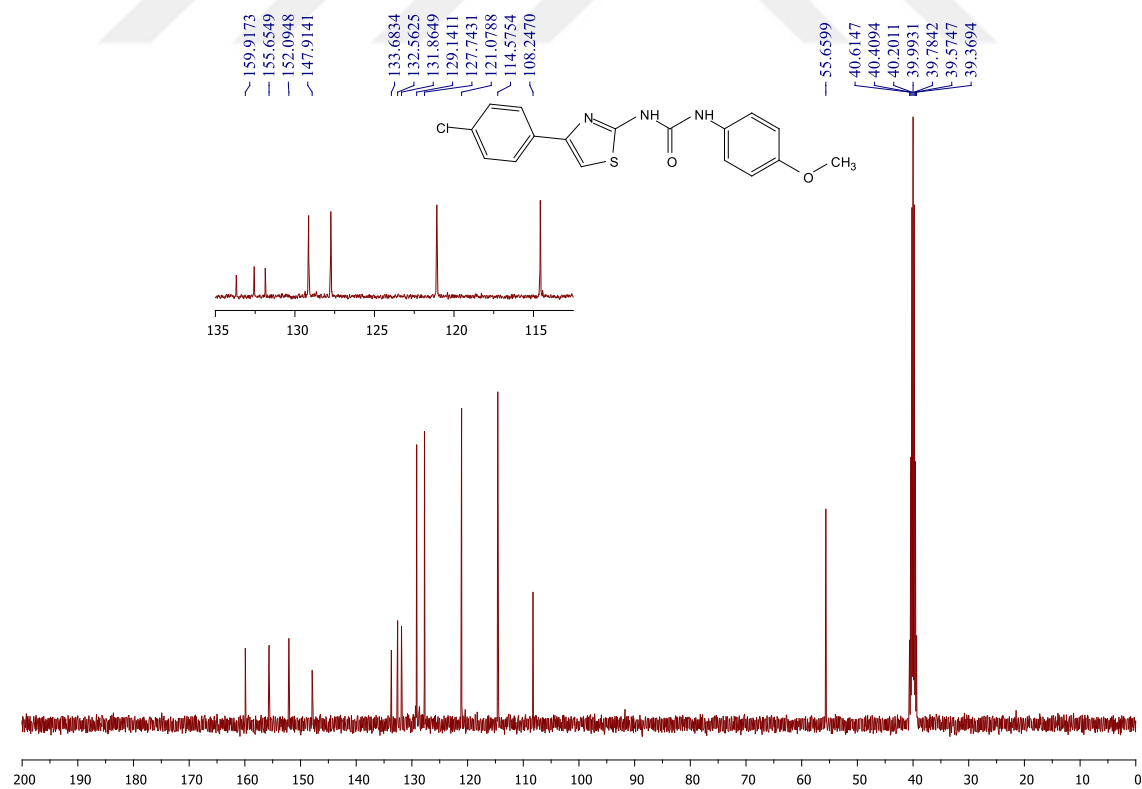
Şekil 7.55. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (**10a**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

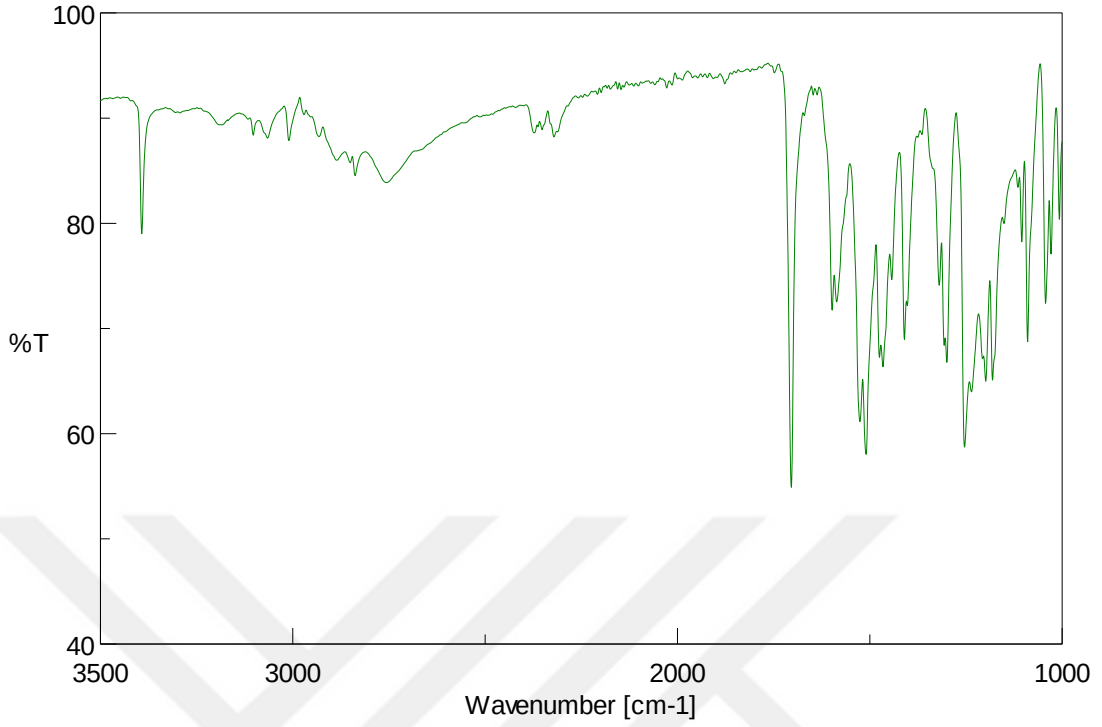
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



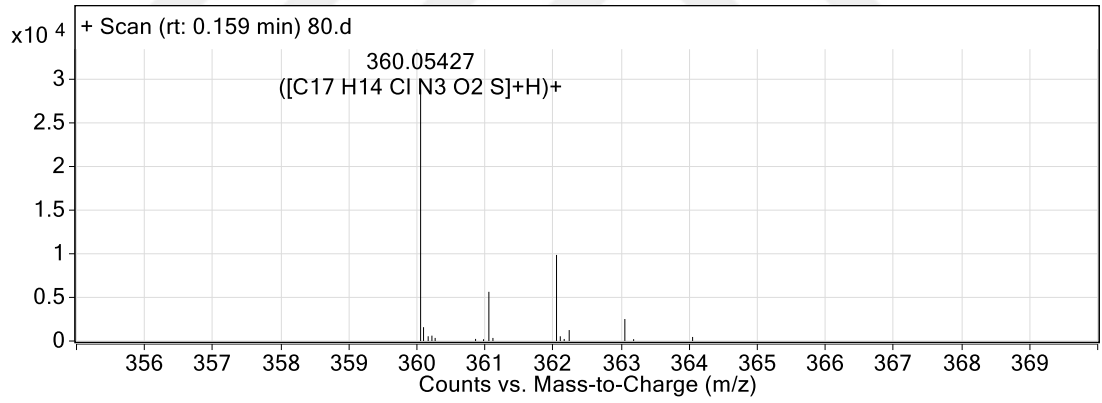
(a)



(b)

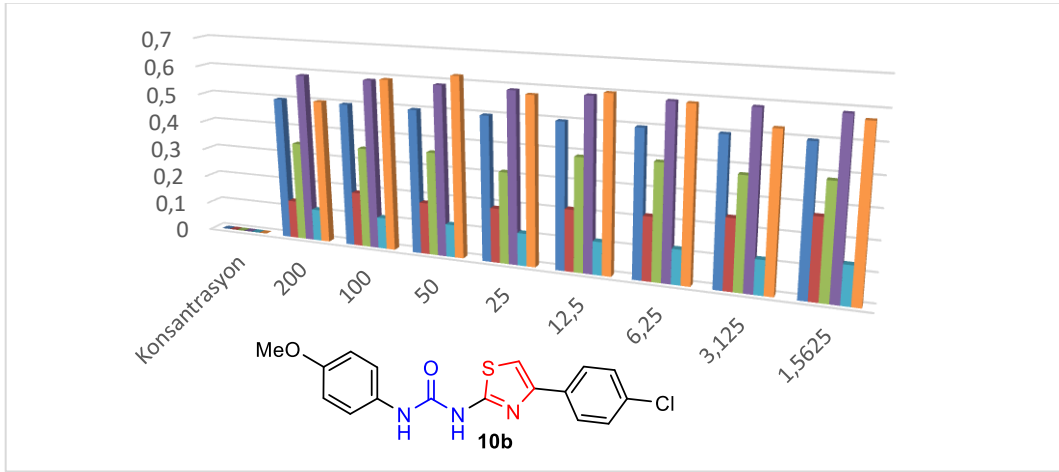


(c)

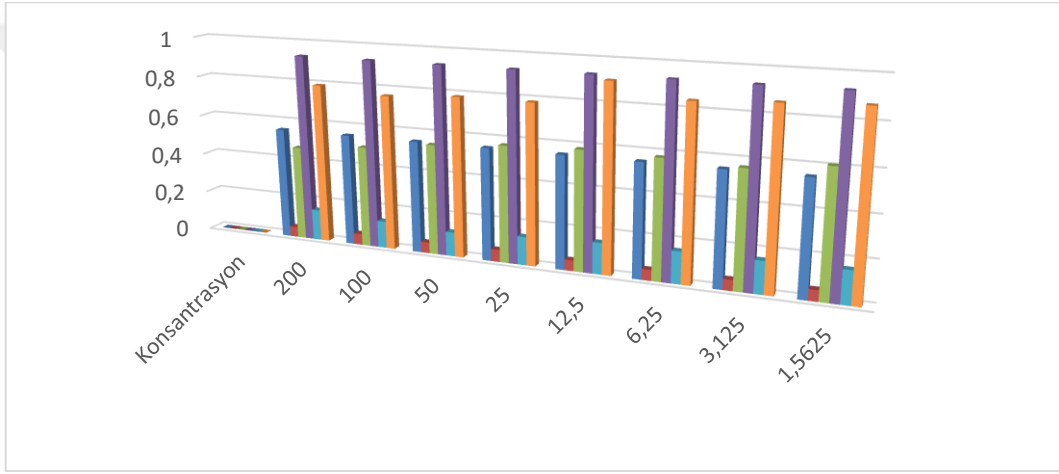


d)

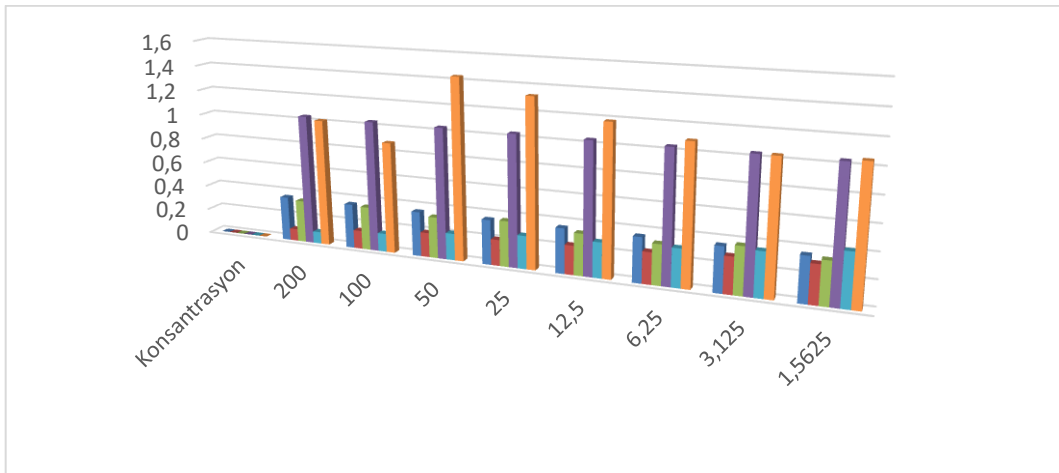
Şekil 7.56. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (**10b**) bileşiğine ait
a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

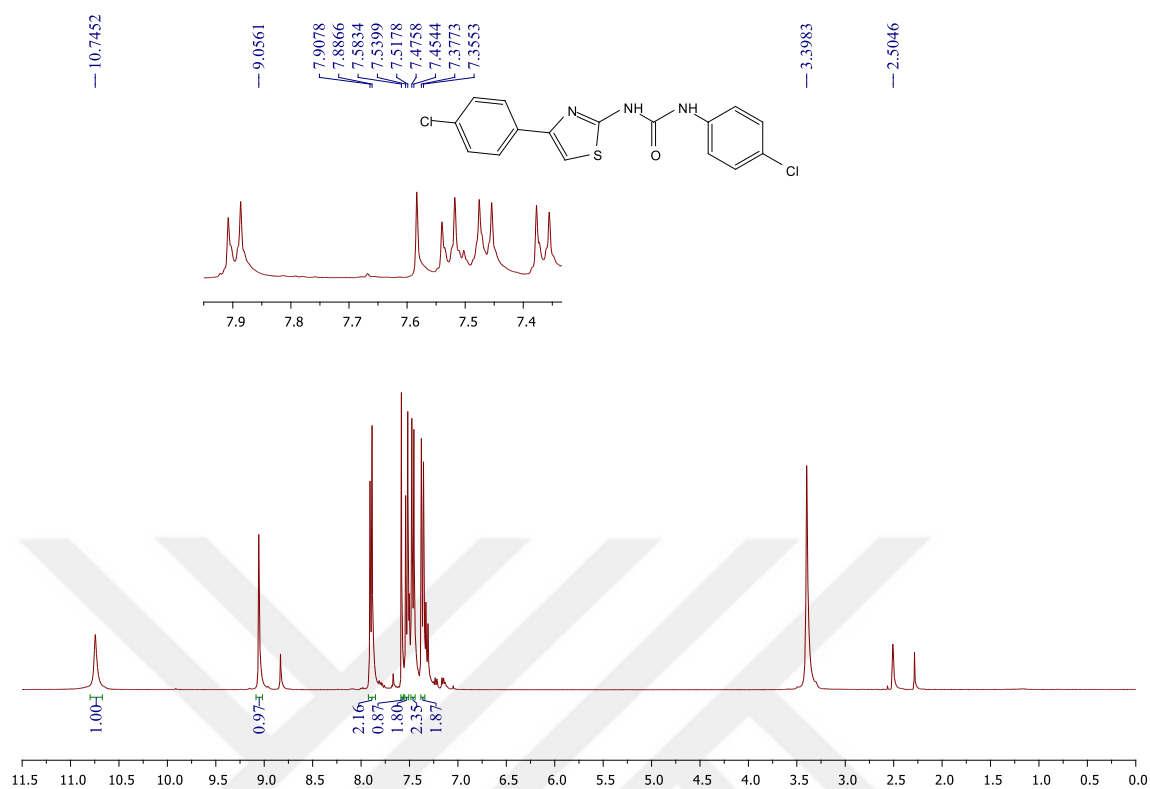


b)

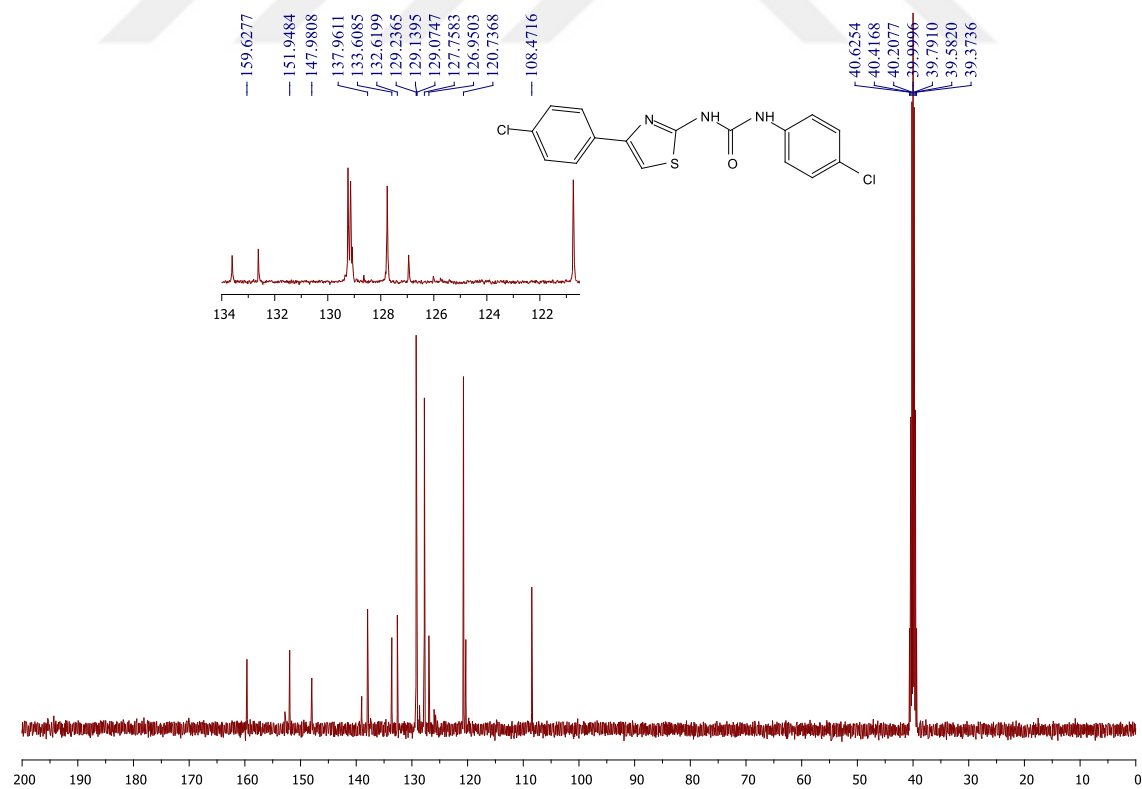


c)

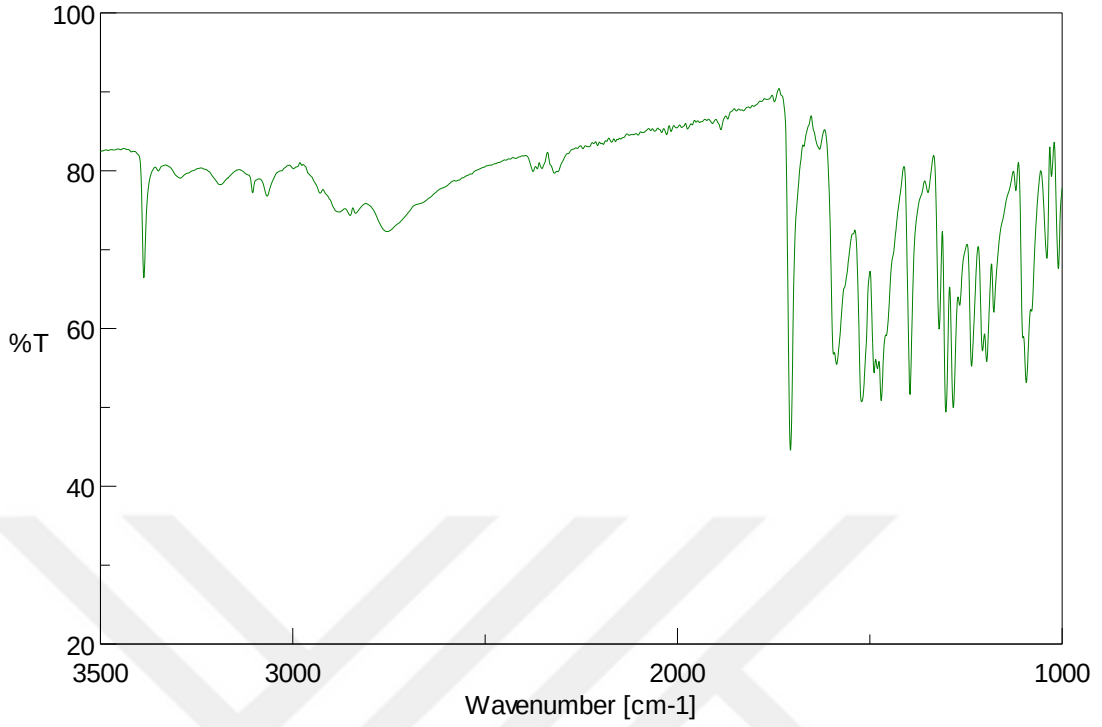
Şekil 7.57. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (**10b**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



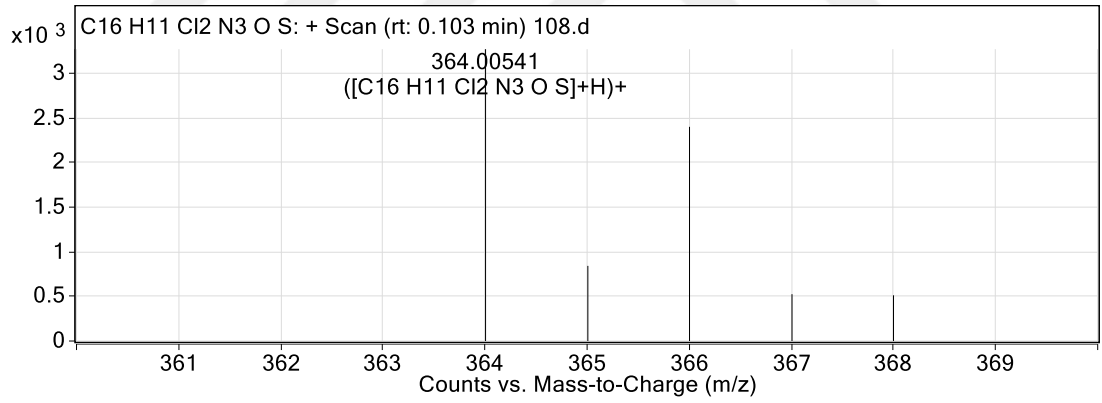
(a)



(b)



(c)

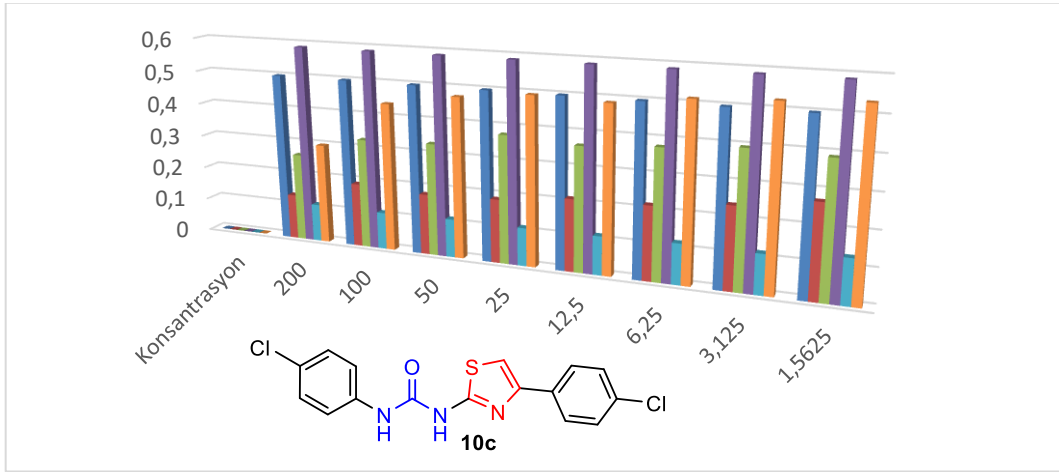


d)

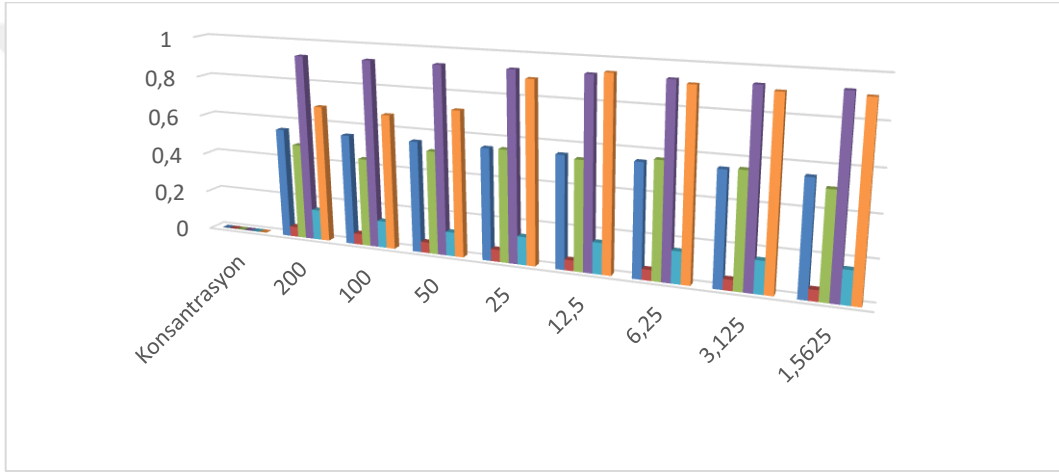
Şekil 7.58. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (**10c**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

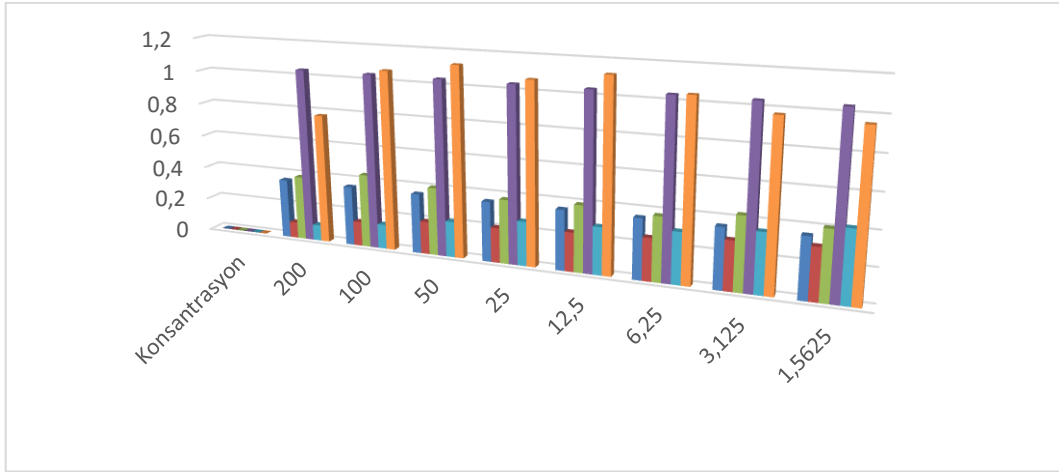
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

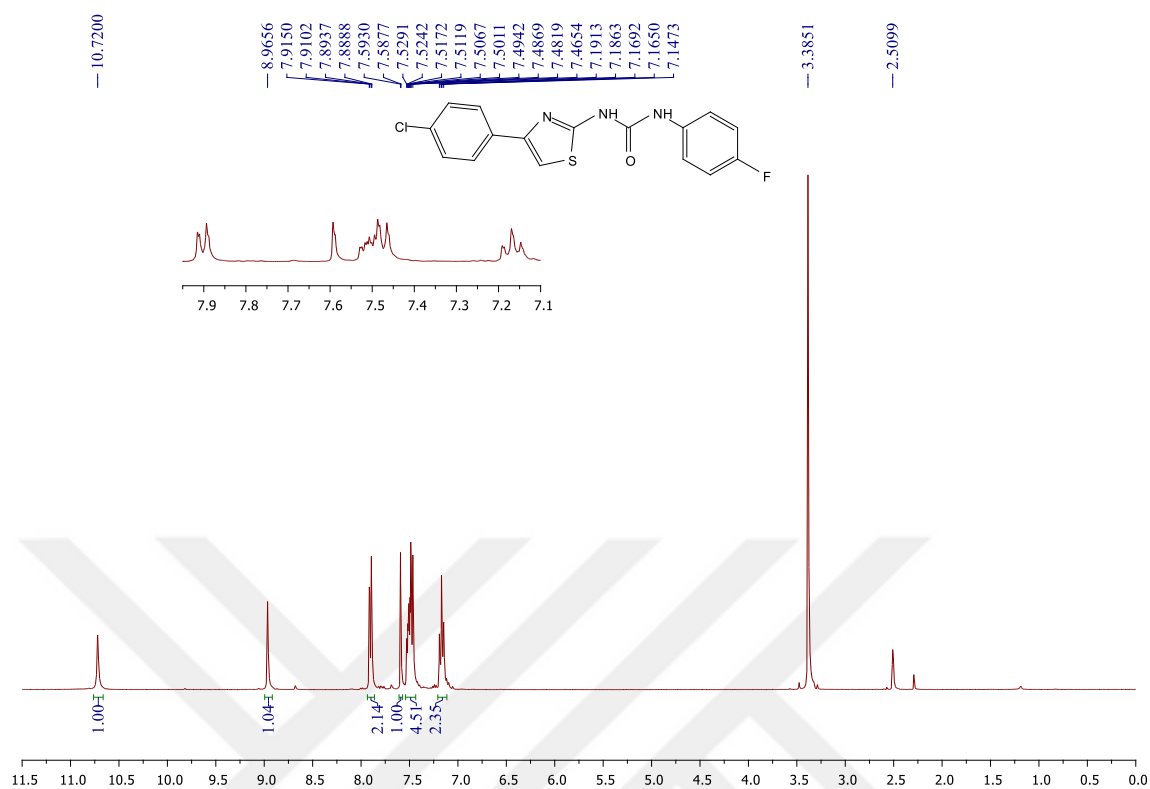


b)

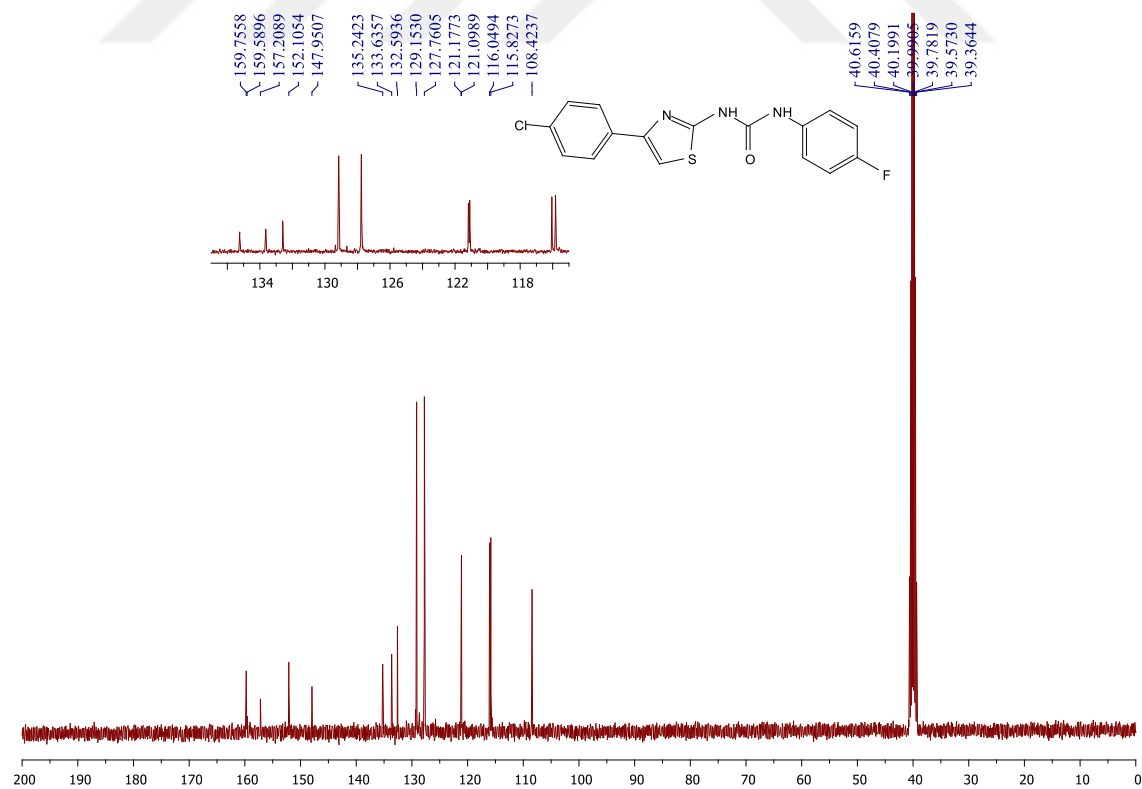


c)

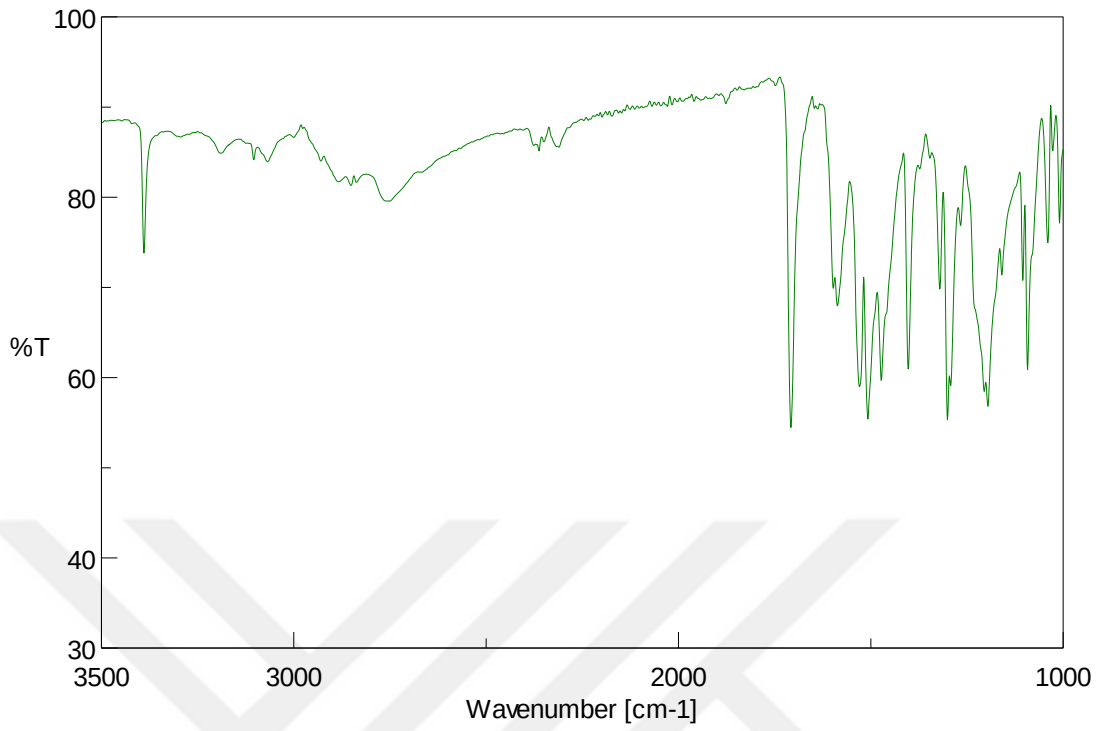
Şekil 7.59. 1-(4-klorofenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10c) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



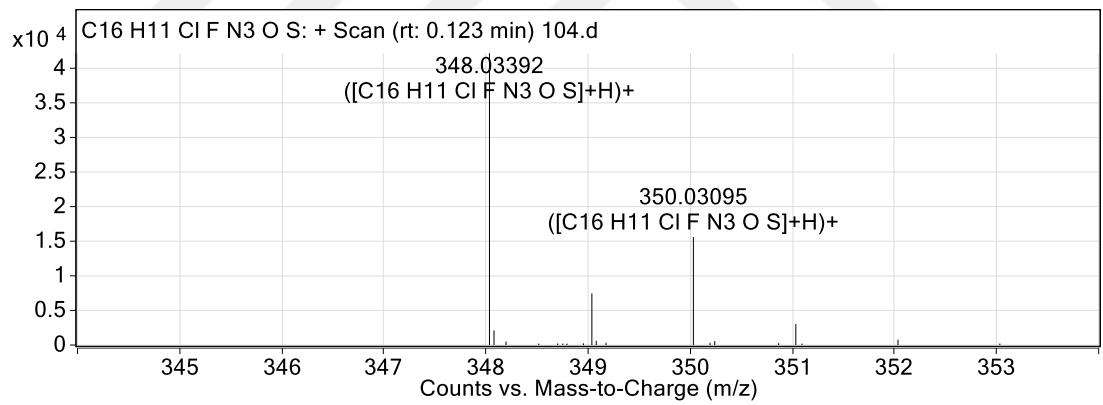
(a)



(b)



(c)

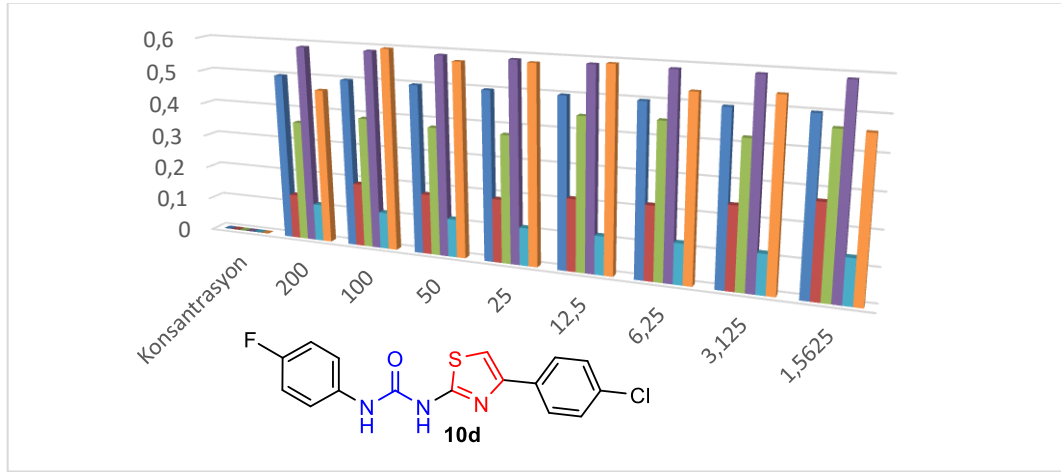


d)

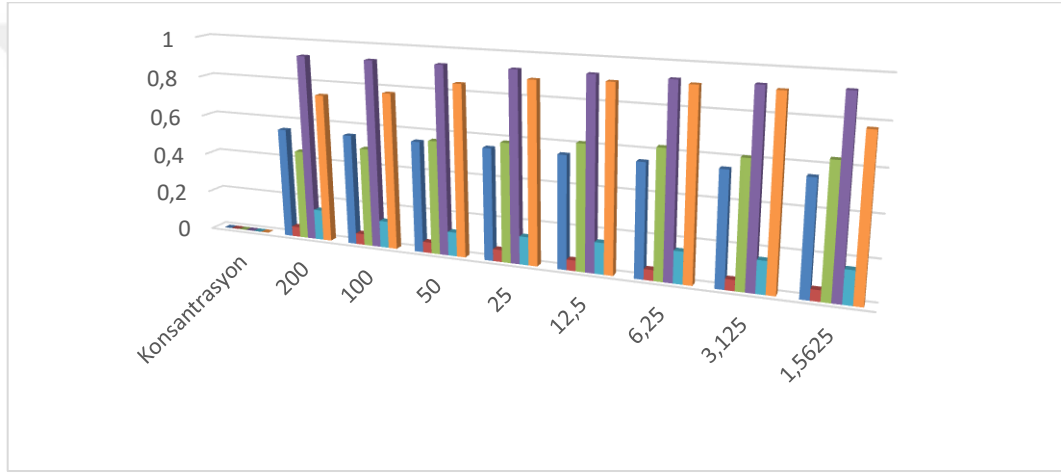
Şekil 7.60. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (**10d**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

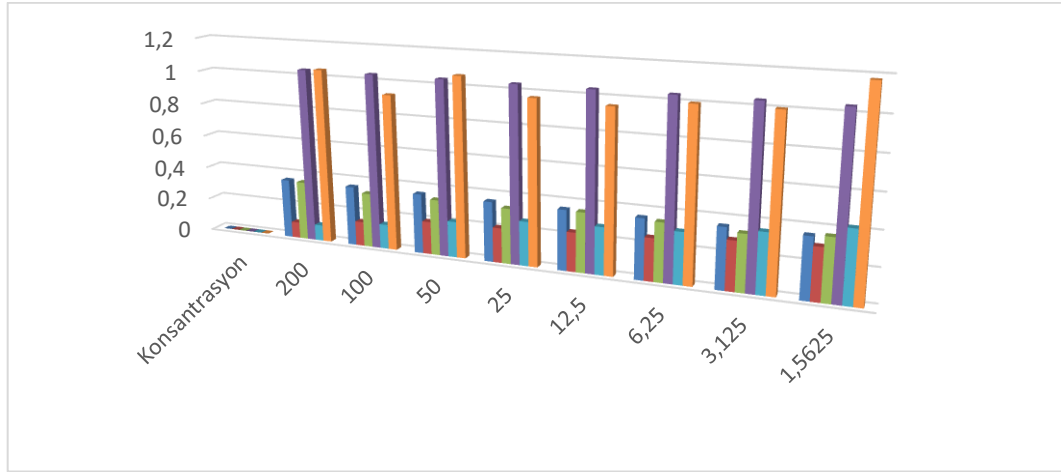
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

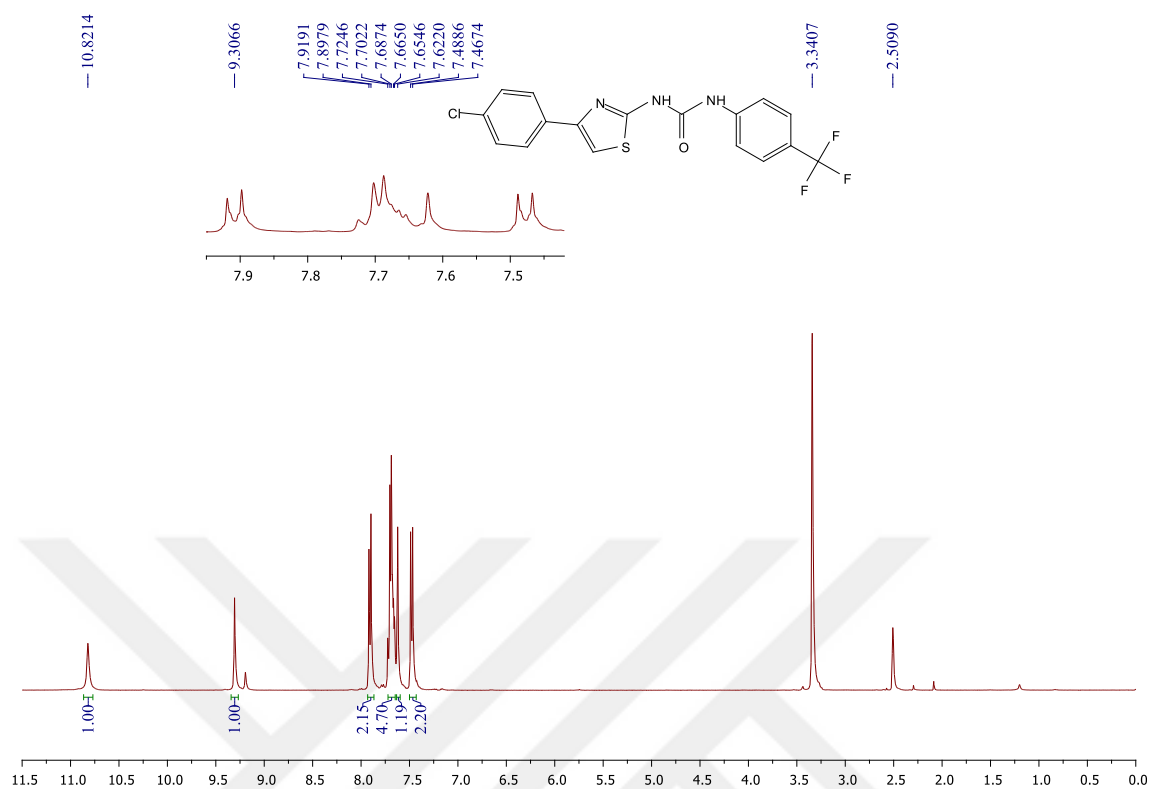


b)

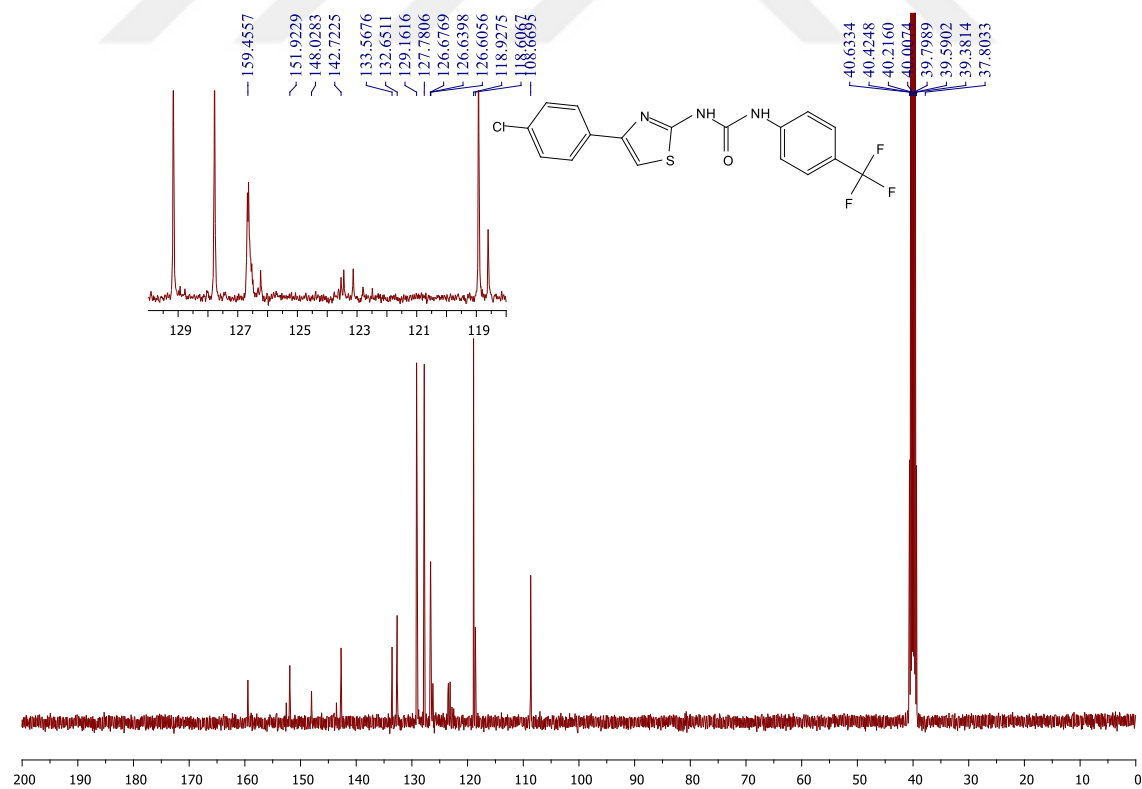


c)

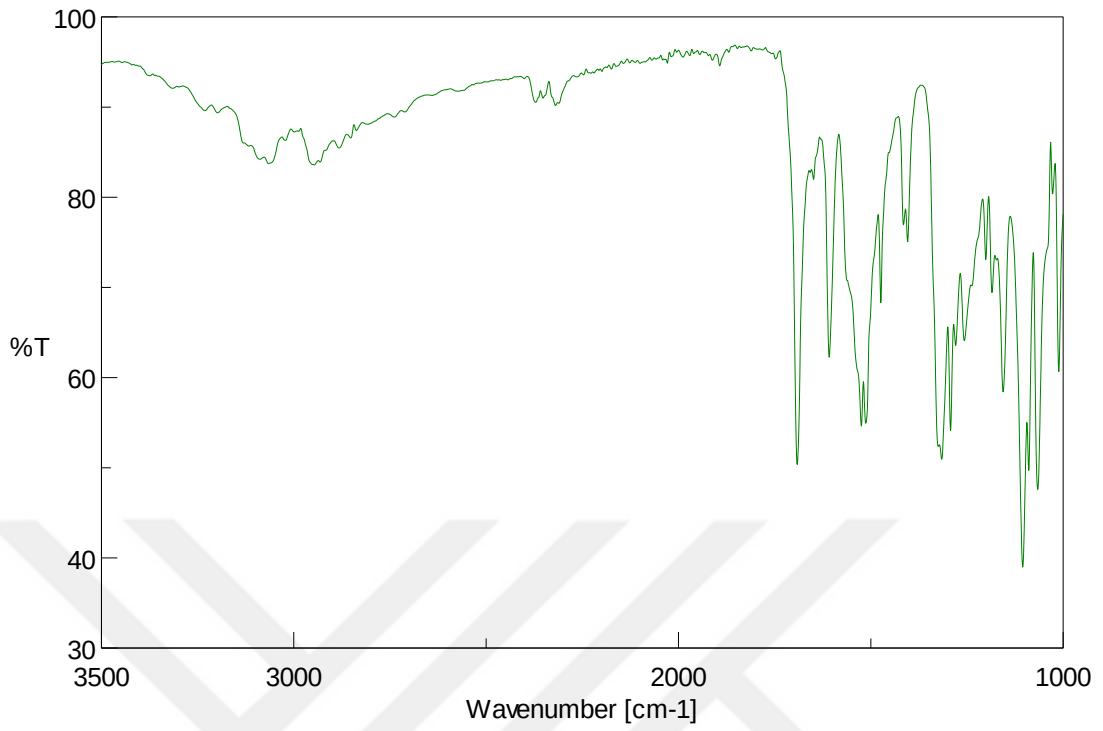
Şekil 7.61. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (**10d**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



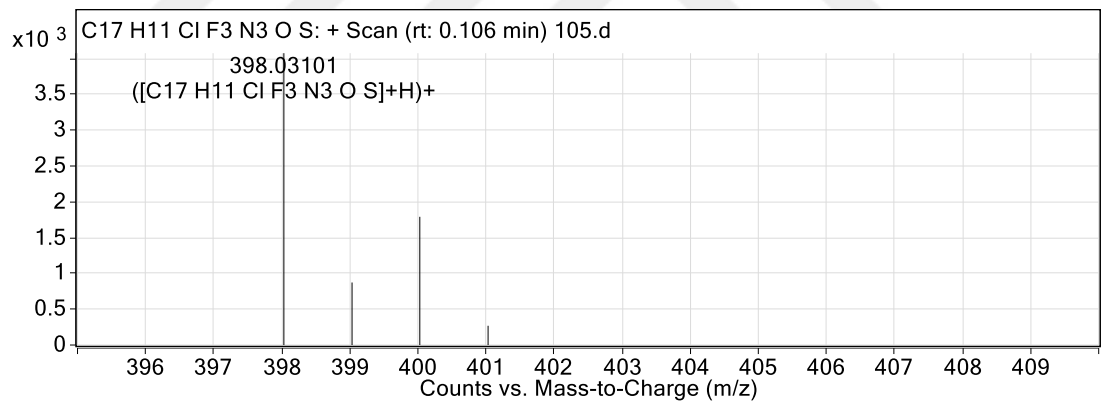
(a)



(b)



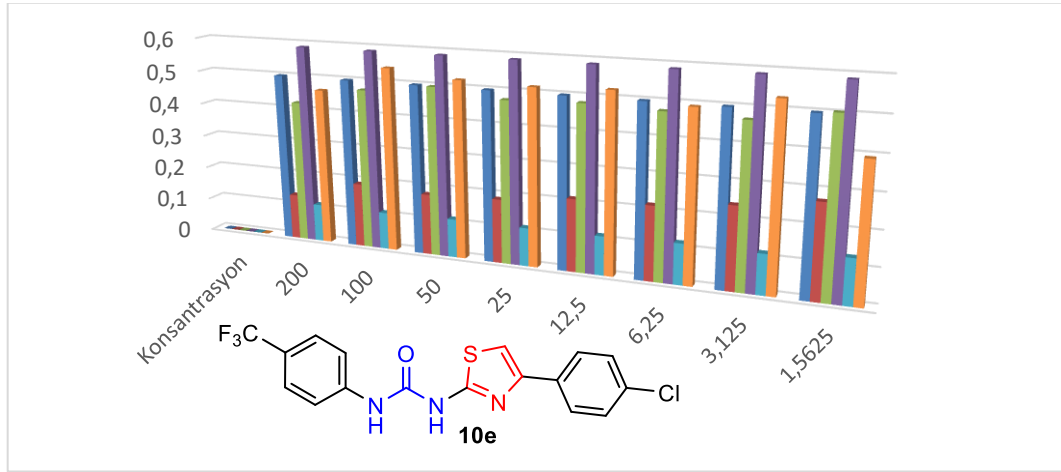
(c)



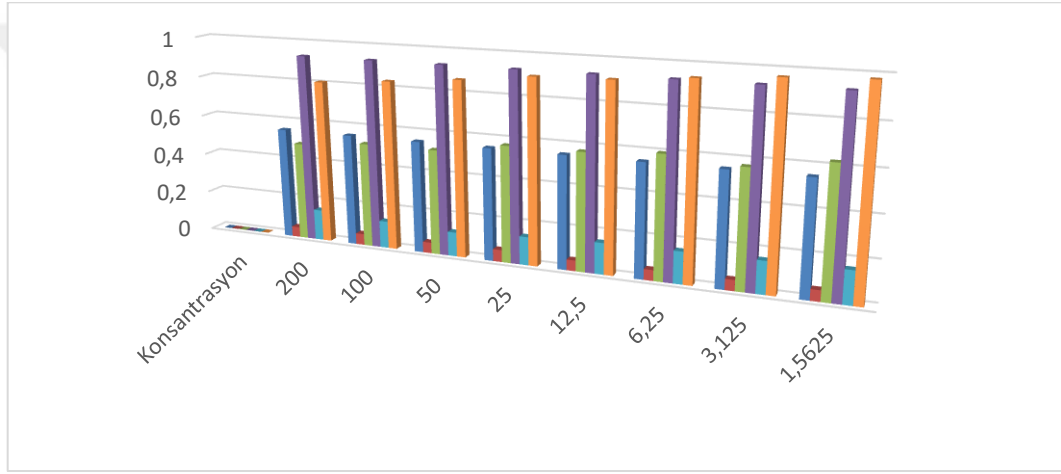
d)

Şekil 7.62. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (**10e**) bileşiğine ait

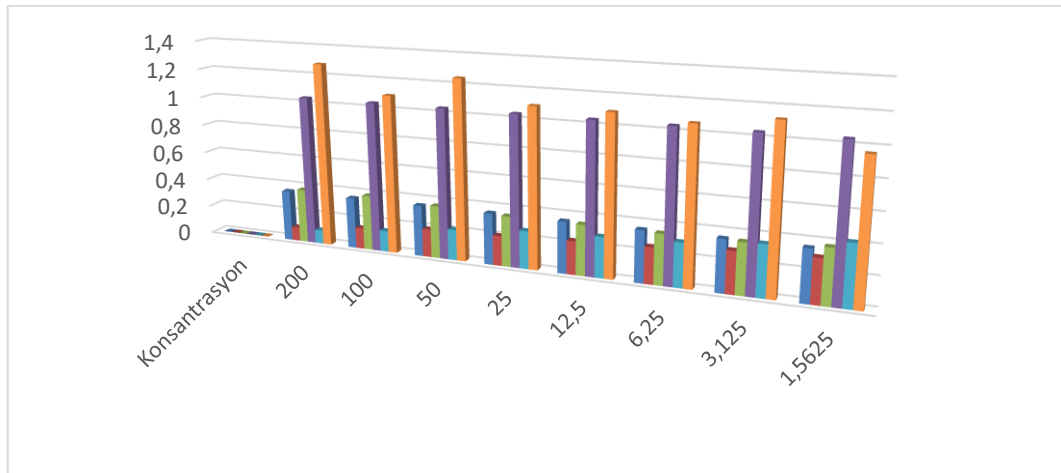
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

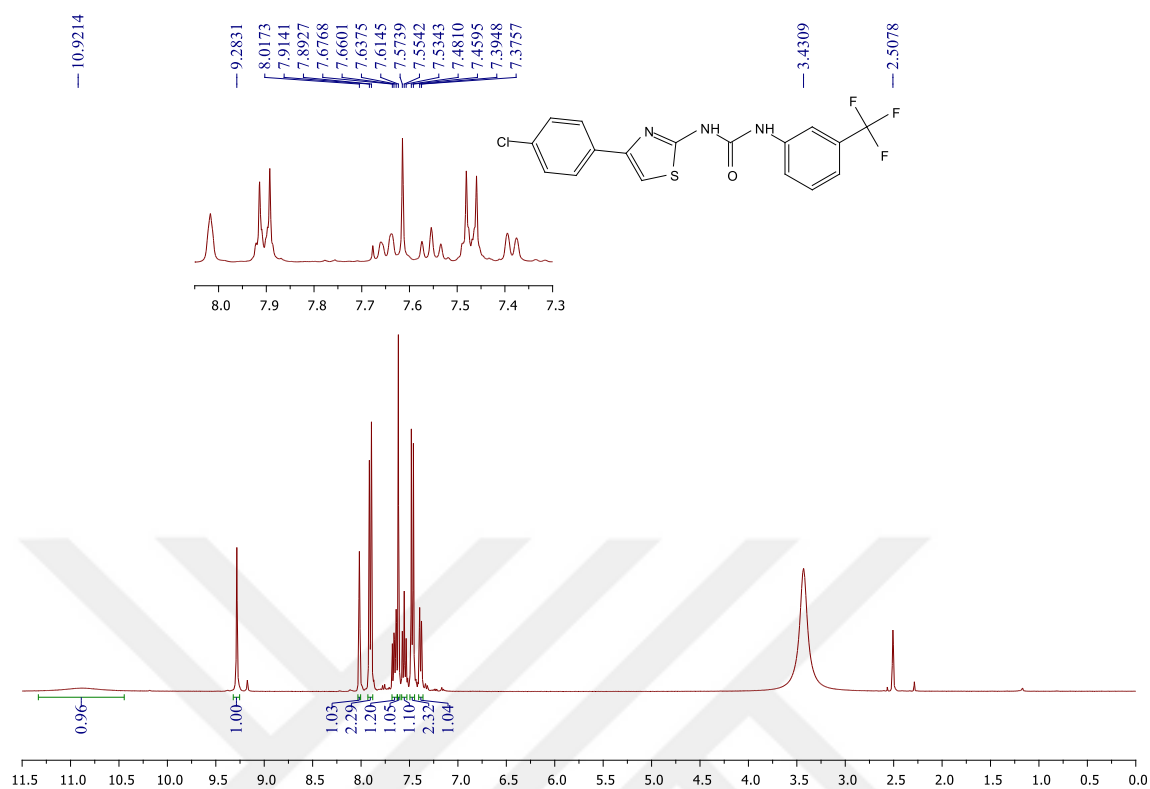


c)

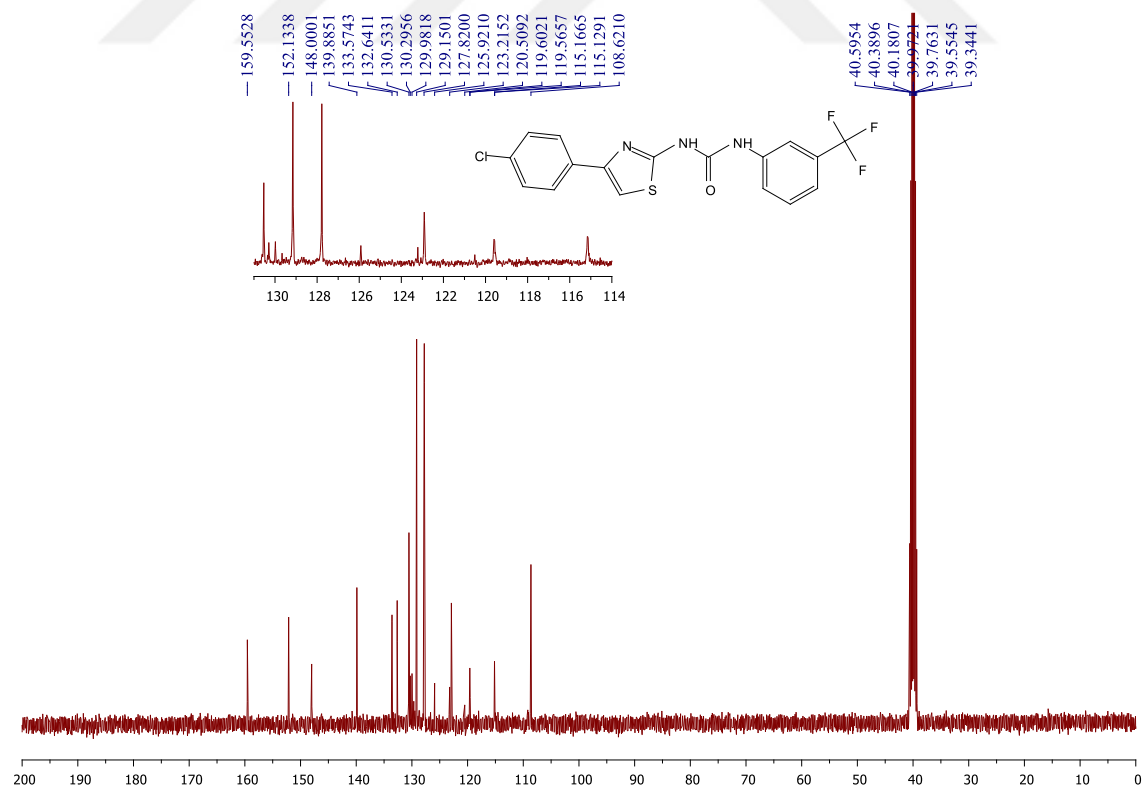
Şekil 7.63. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (10e) bileşiğine ait

a) PC3 aktivite test sonuçları b) MCF7 aktivite test sonuçları

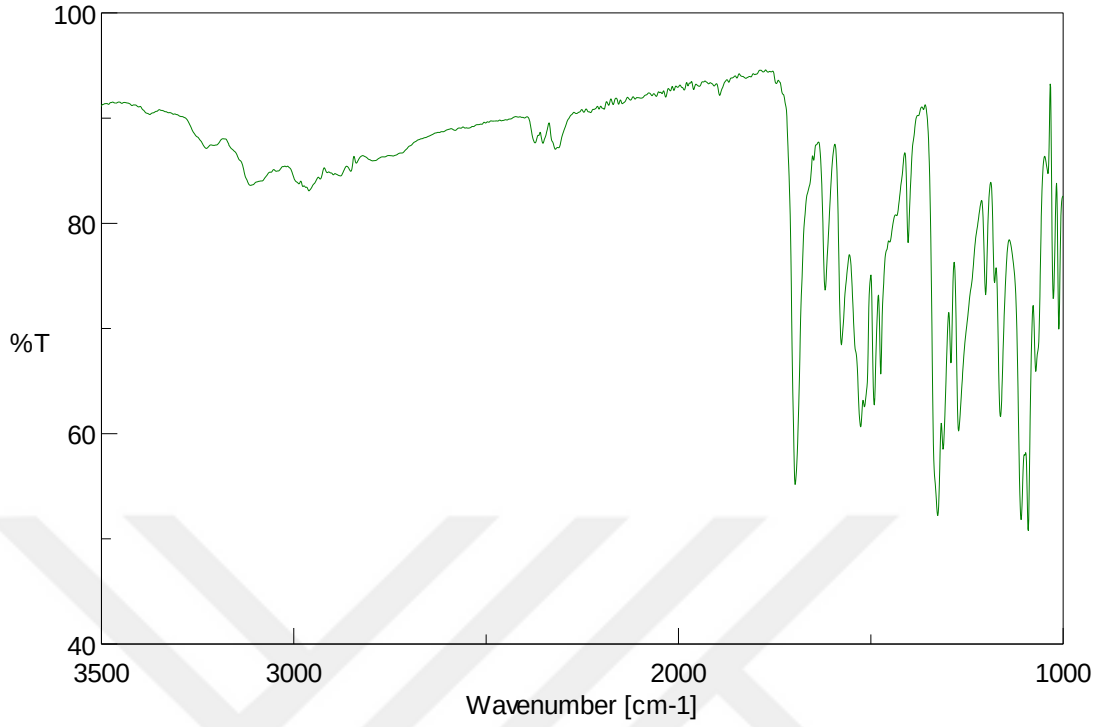
c) HT29 aktivite test sonuçları



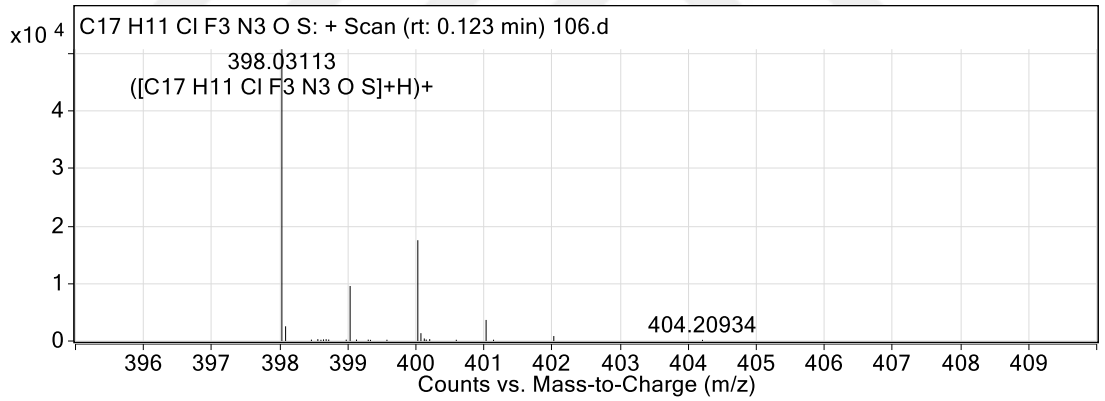
(a)



(b)



(c)

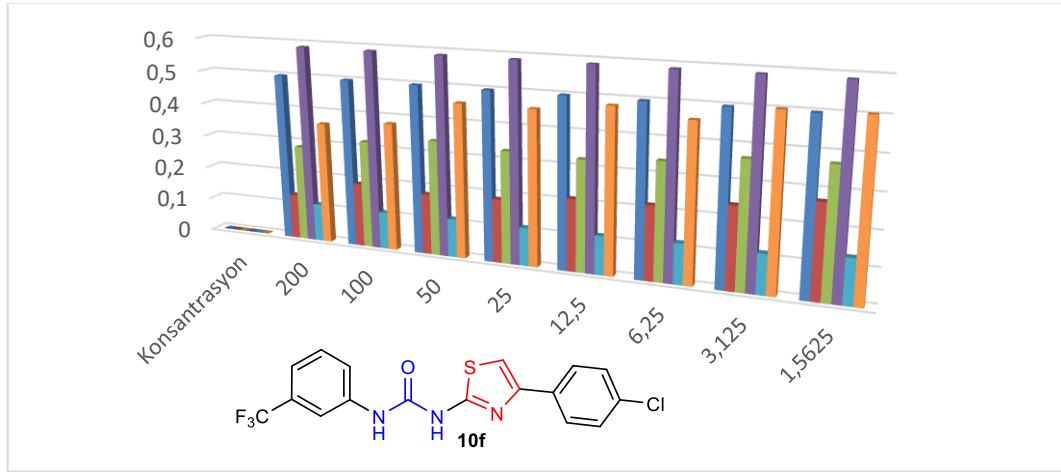


d)

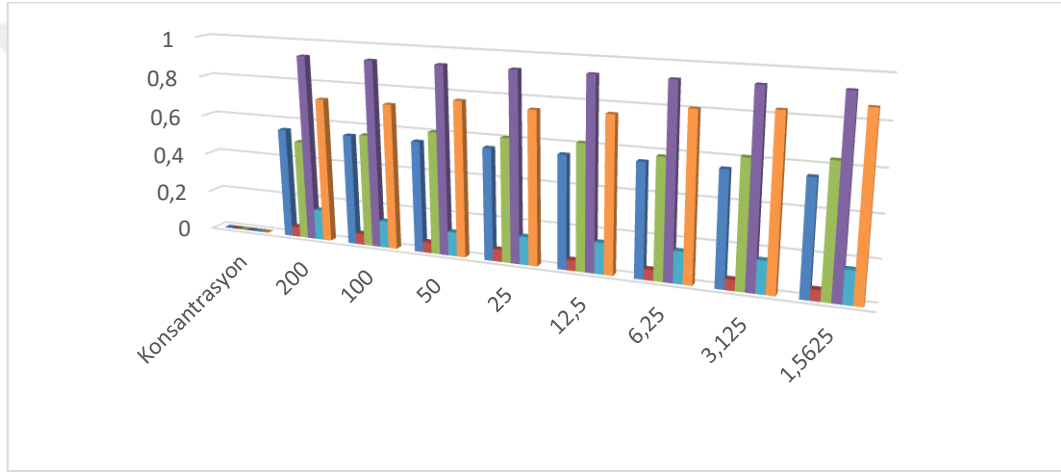
Şekil 7.64. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (**10f**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

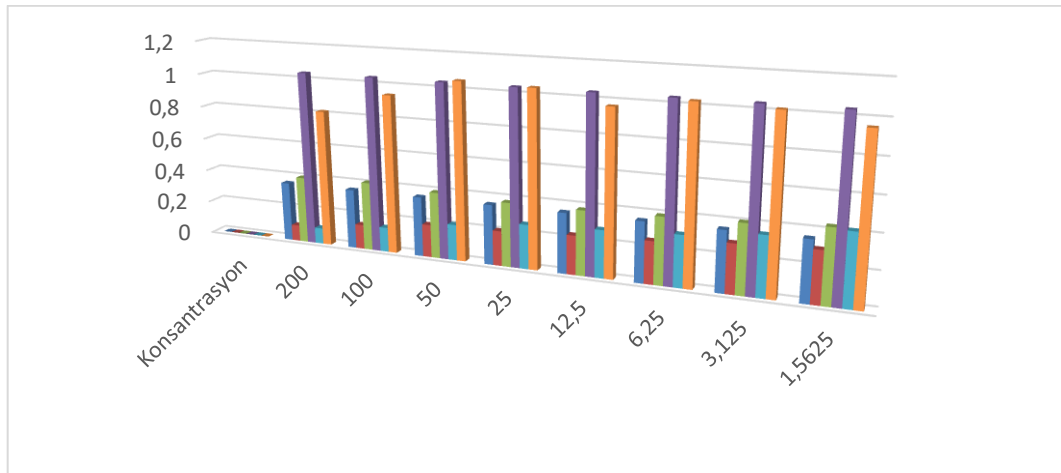
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

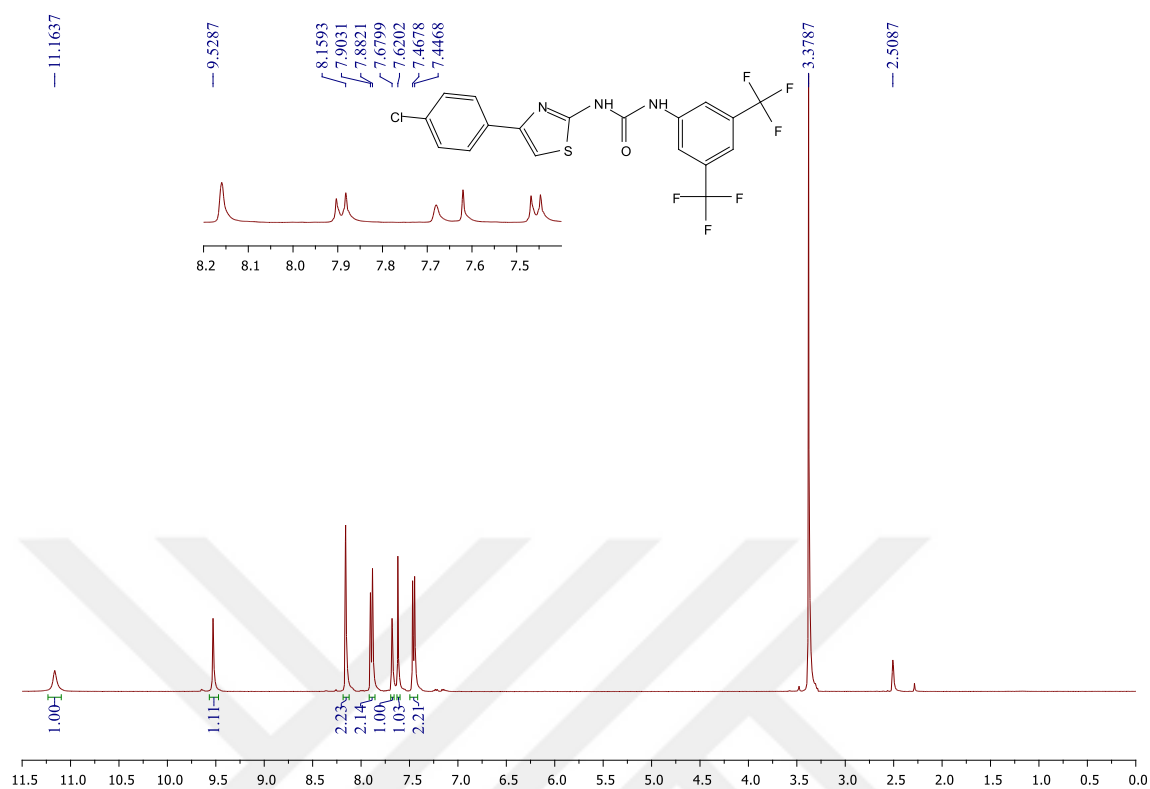


c)

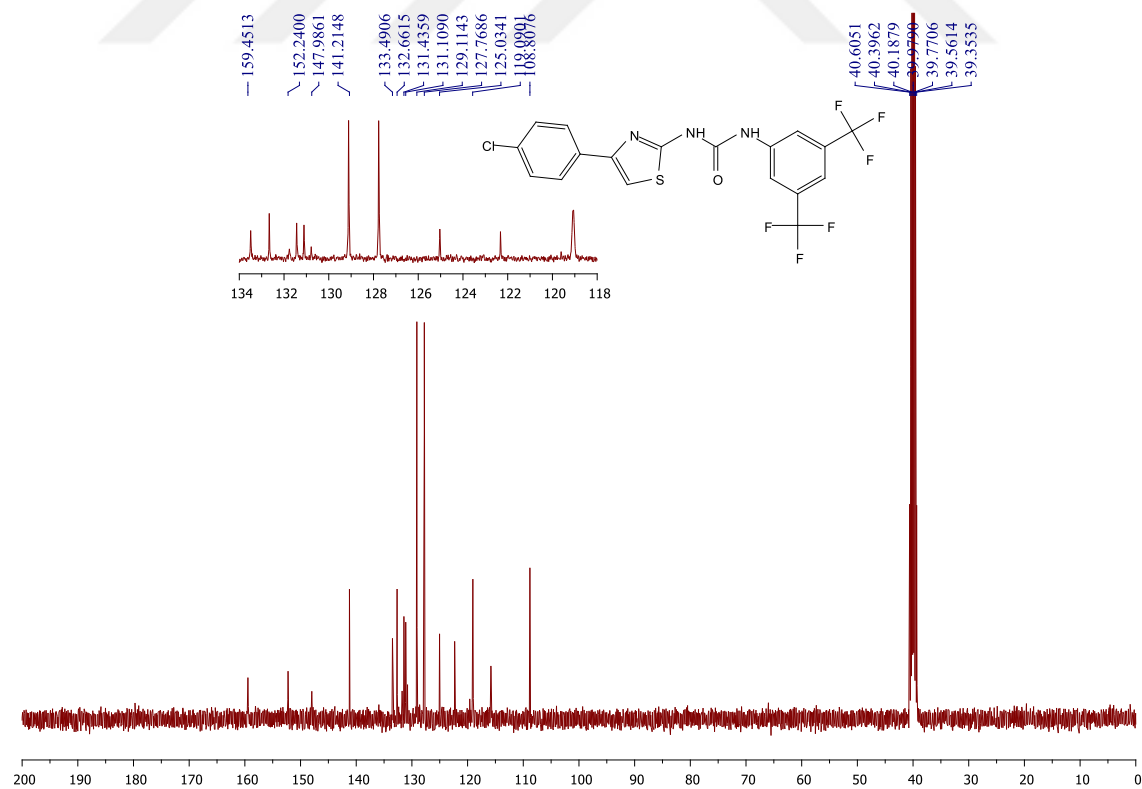
Şekil 7.65. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (**10f**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

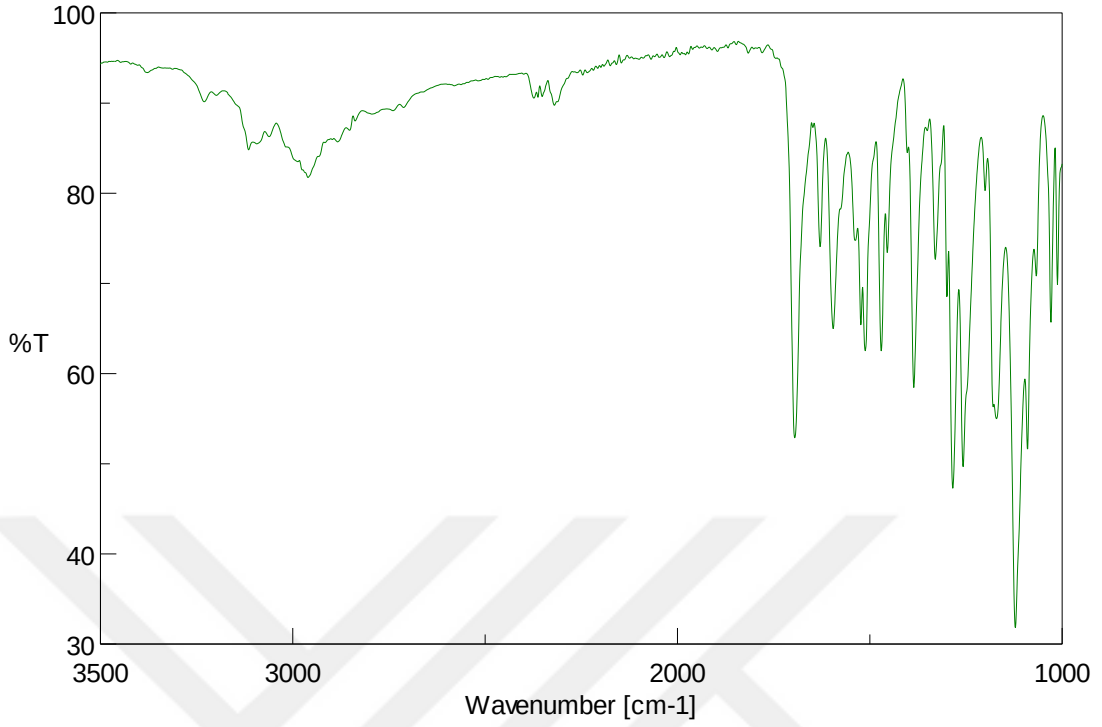
c) **HT29** aktivite test sonuçları



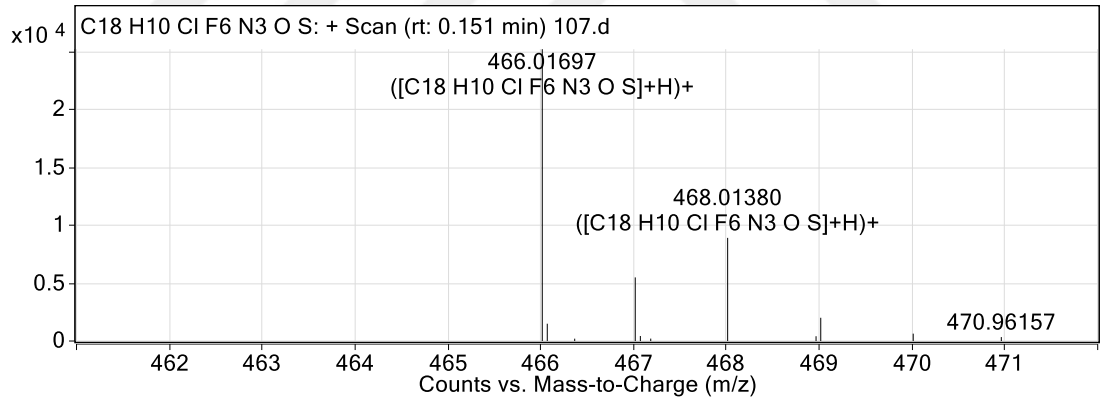
(a)



(b)



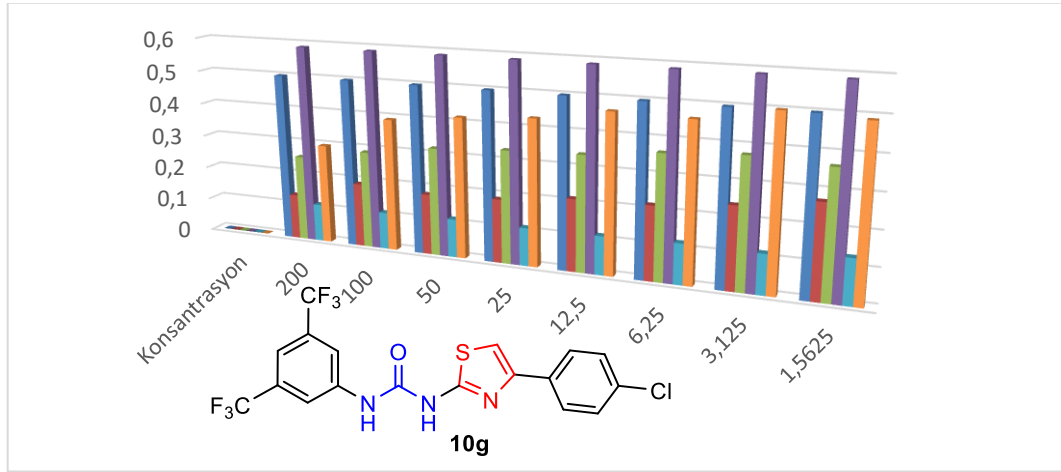
(c)



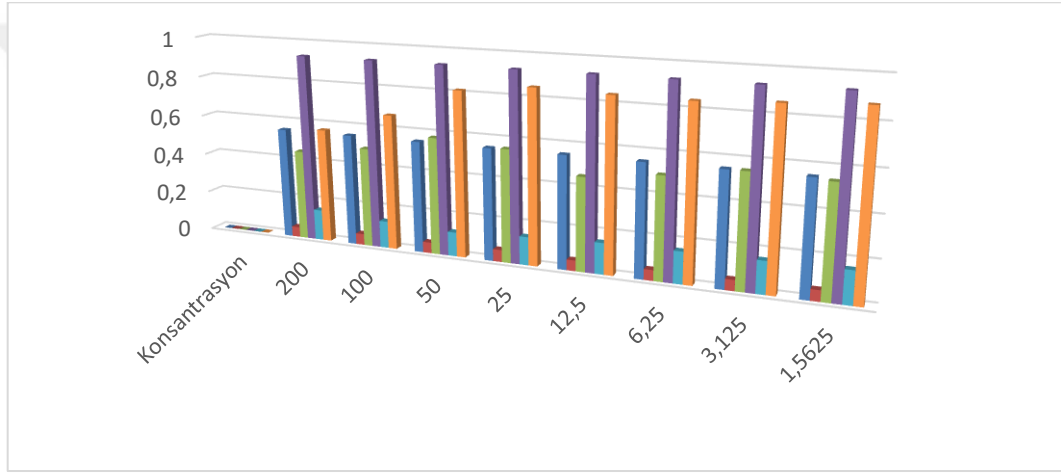
d)

Şekil 7.66. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre **(10g)** bileşiğine ait

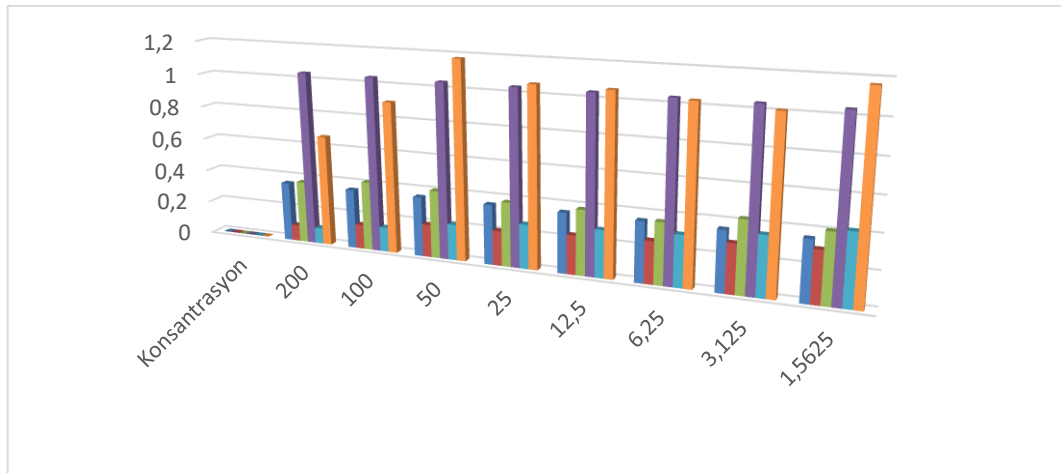
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

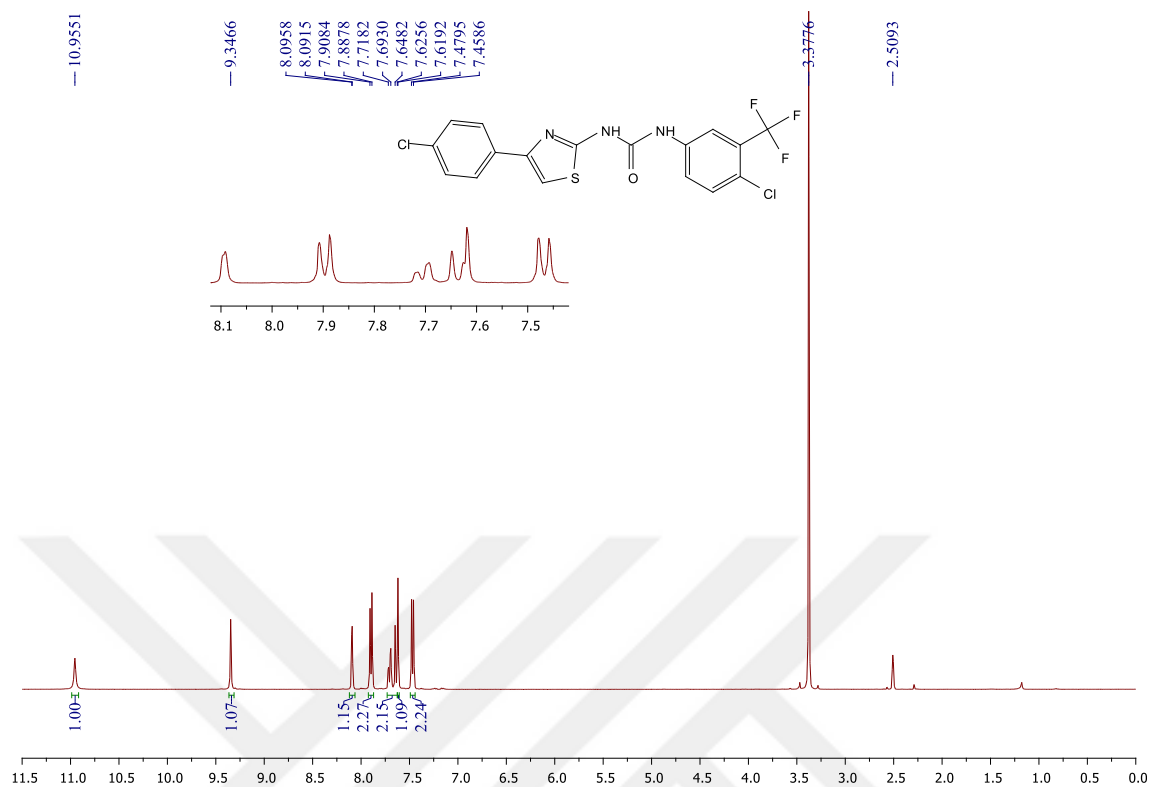


c)

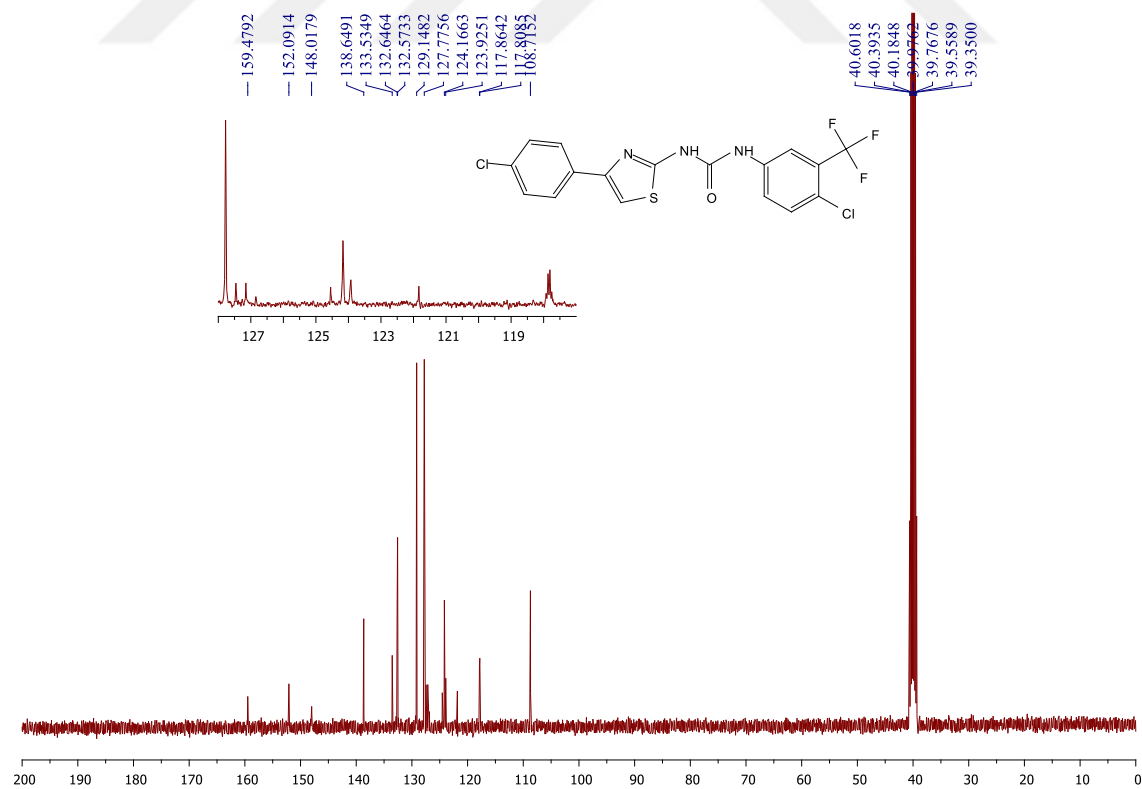
Şekil 7.67. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (**10g**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

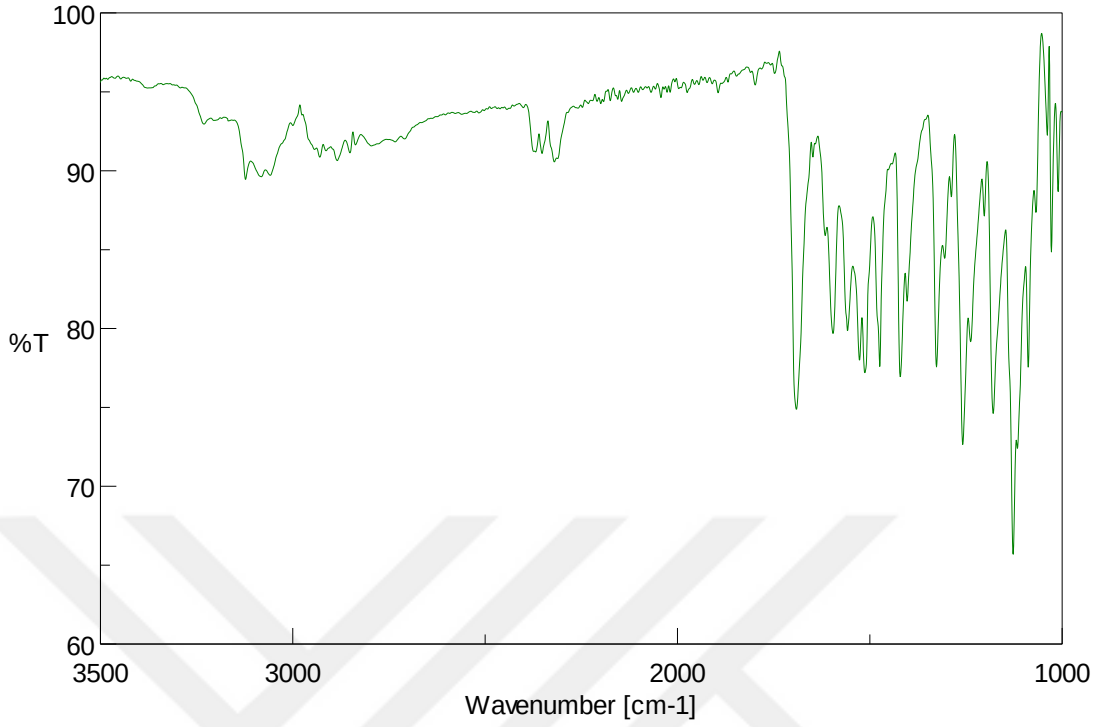
c) **HT29** aktivite test sonuçları



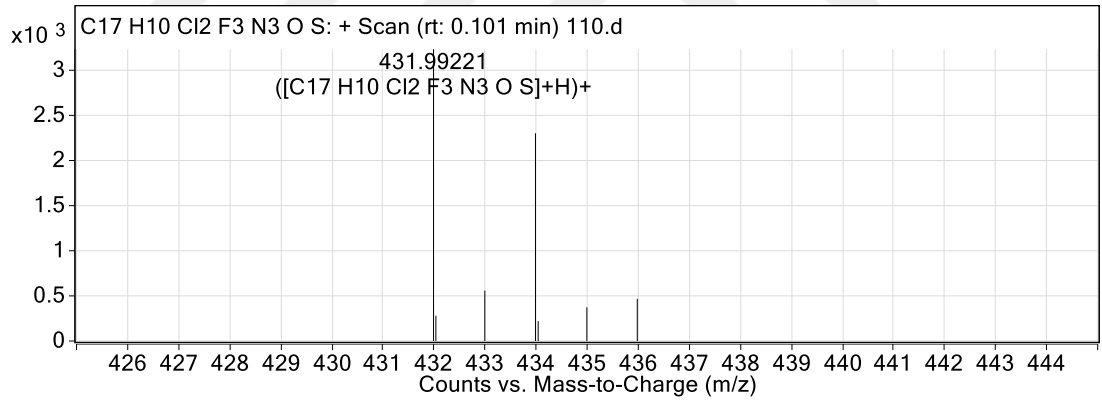
(a)



(b)



(c)

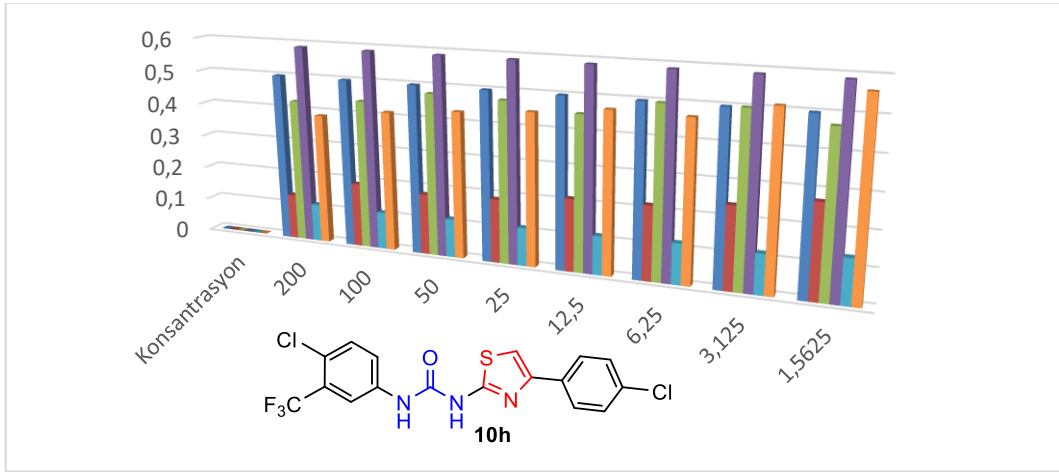


d)

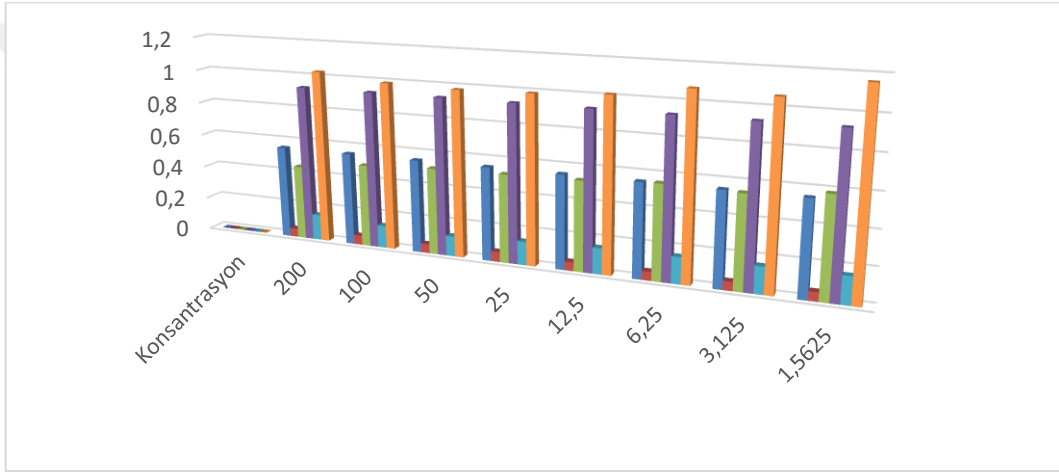
Şekil 7.68. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (**10h**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

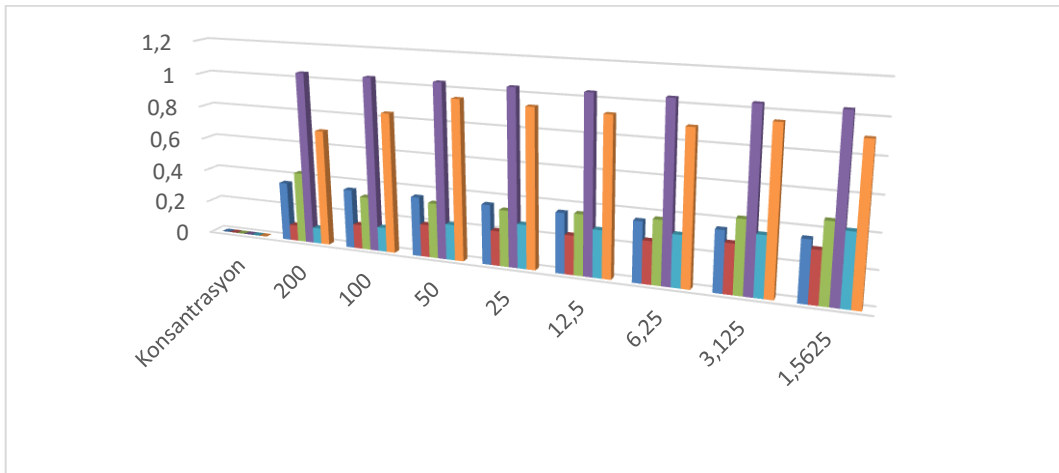
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

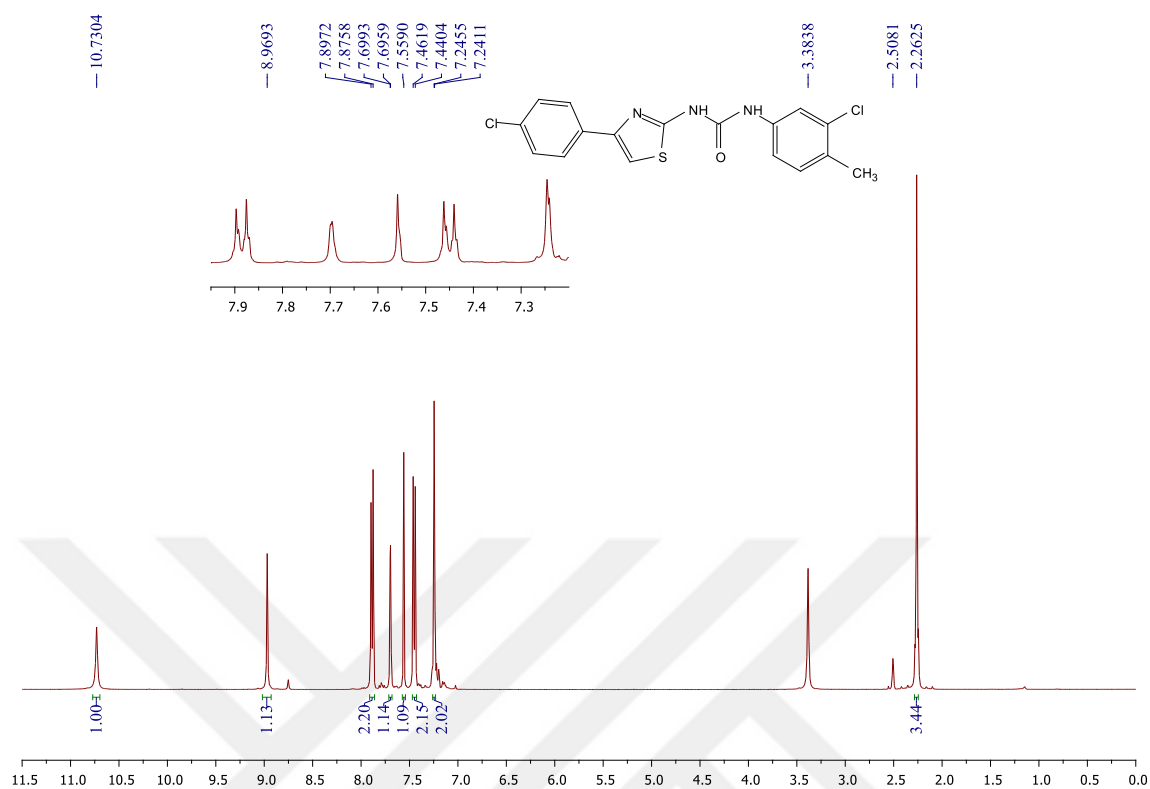


c)

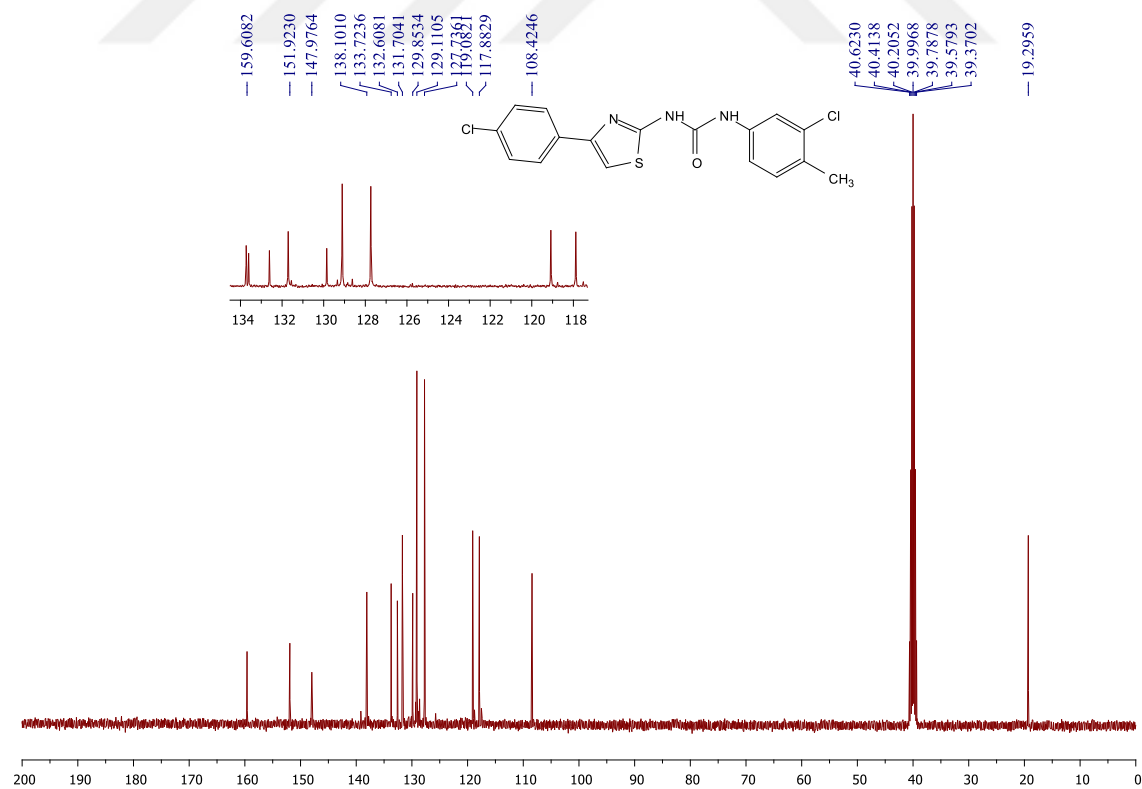
Şekil 7.69. 1-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10h) bileşiğine ait

a) PC3 aktivite test sonuçları b) MCF7 aktivite test sonuçları

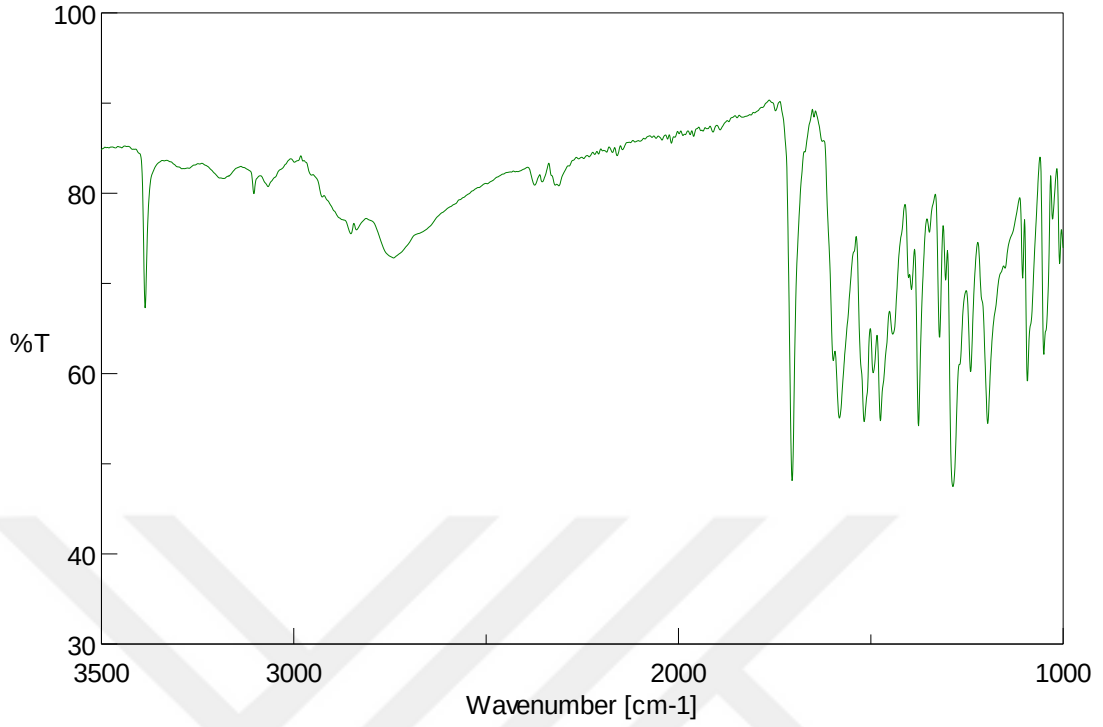
c) HT29 aktivite test sonuçları



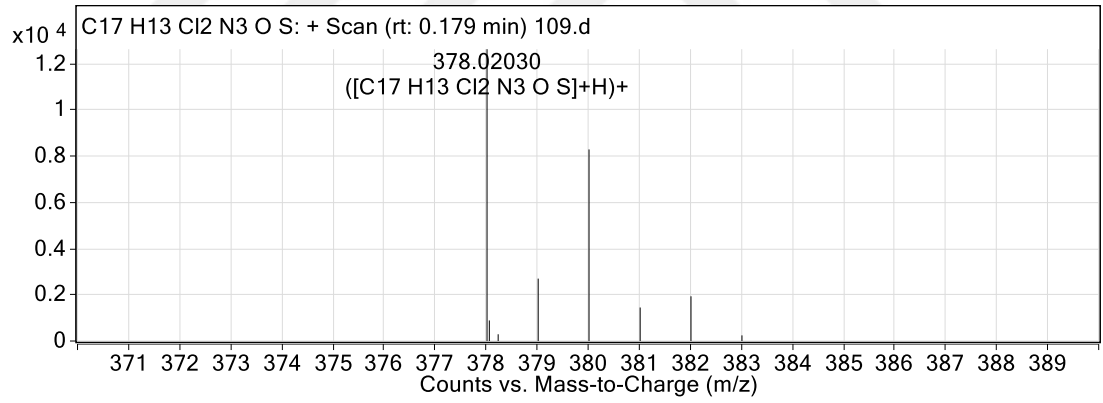
(a)



(b)



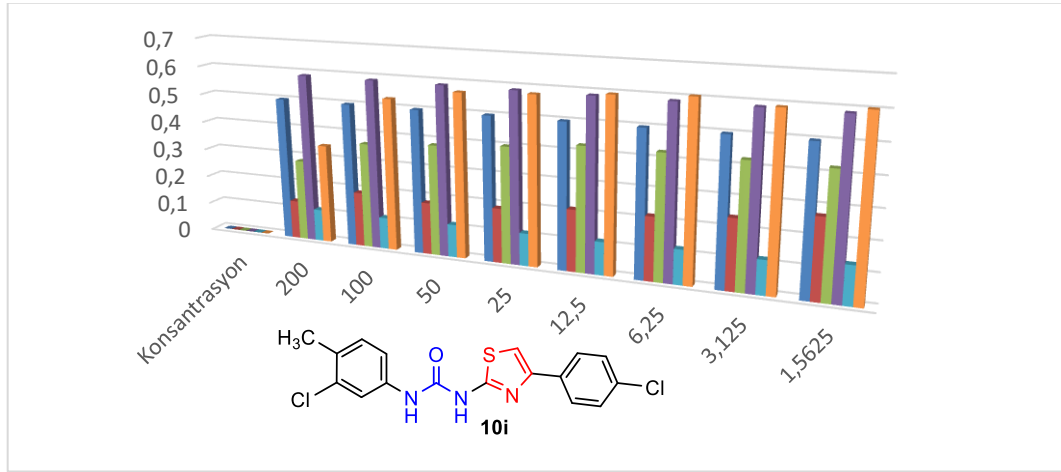
(c)



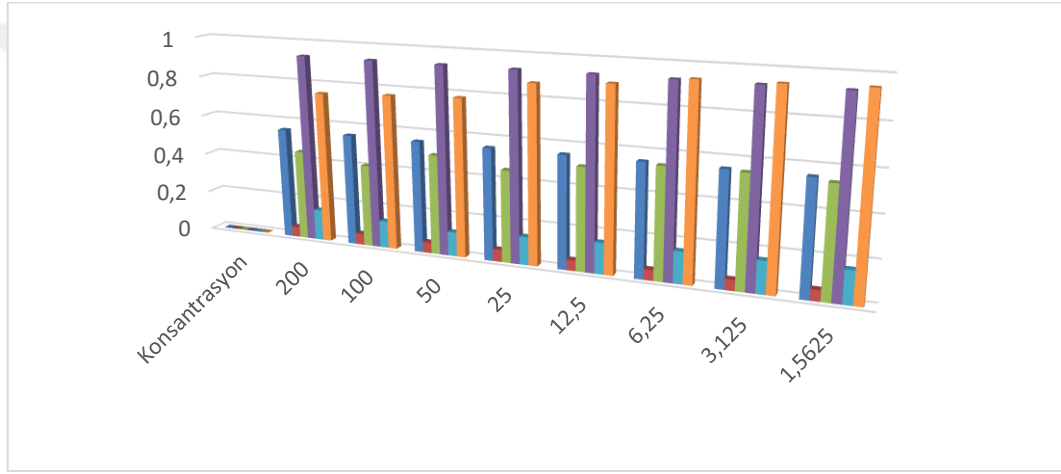
d)

Şekil 7.70. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (**10i**) bileşiğine ait

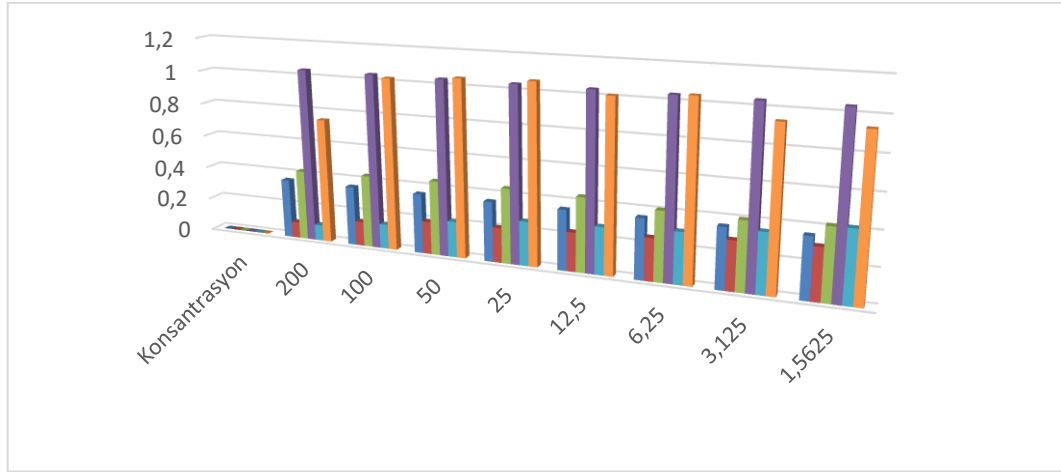
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

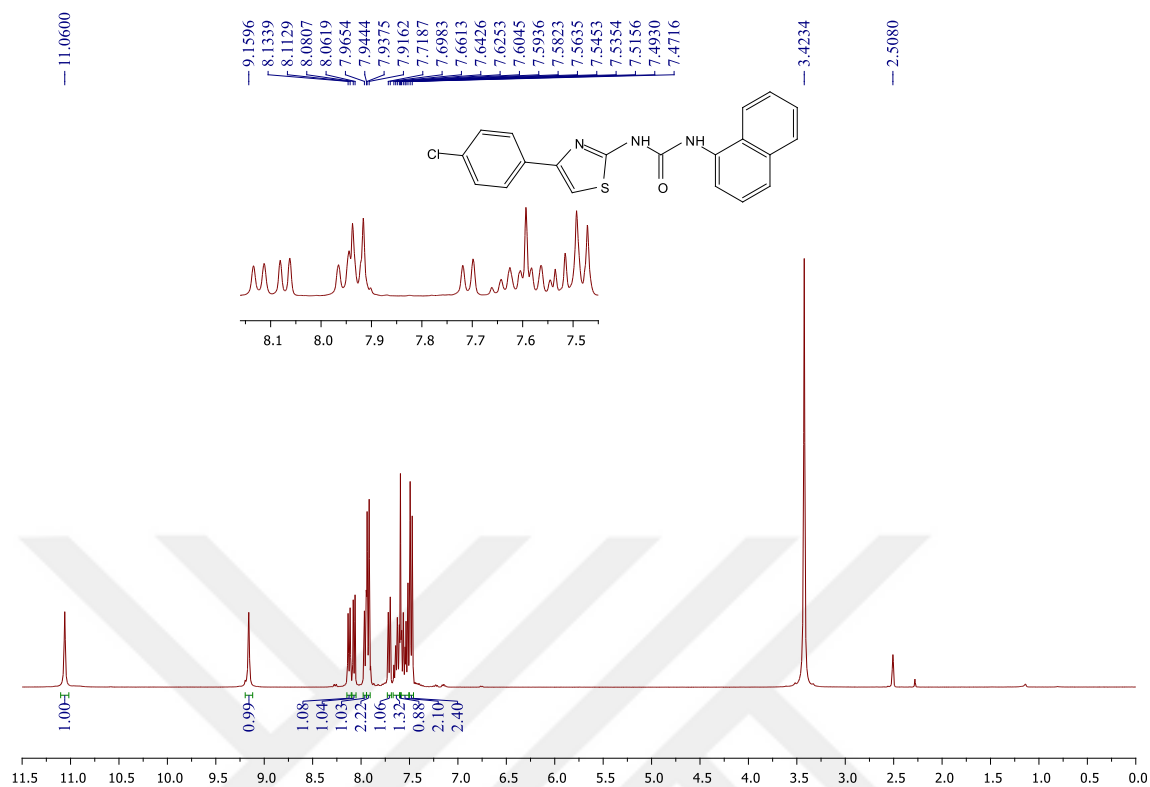


c)

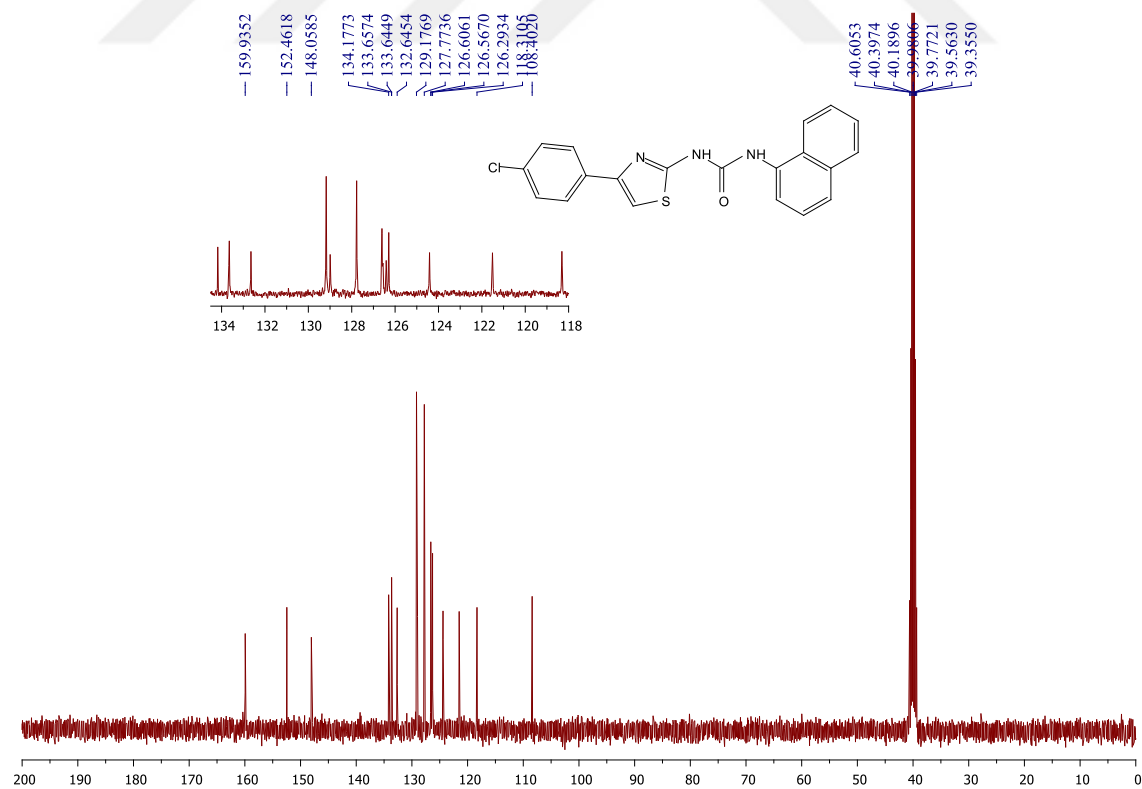
Şekil 7.71. 1-(3-kloro-4-metilfenil)-3-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)üre (10i) bileşiğine ait

a) PC3 aktivite test sonuçları b) MCF7 aktivite test sonuçları

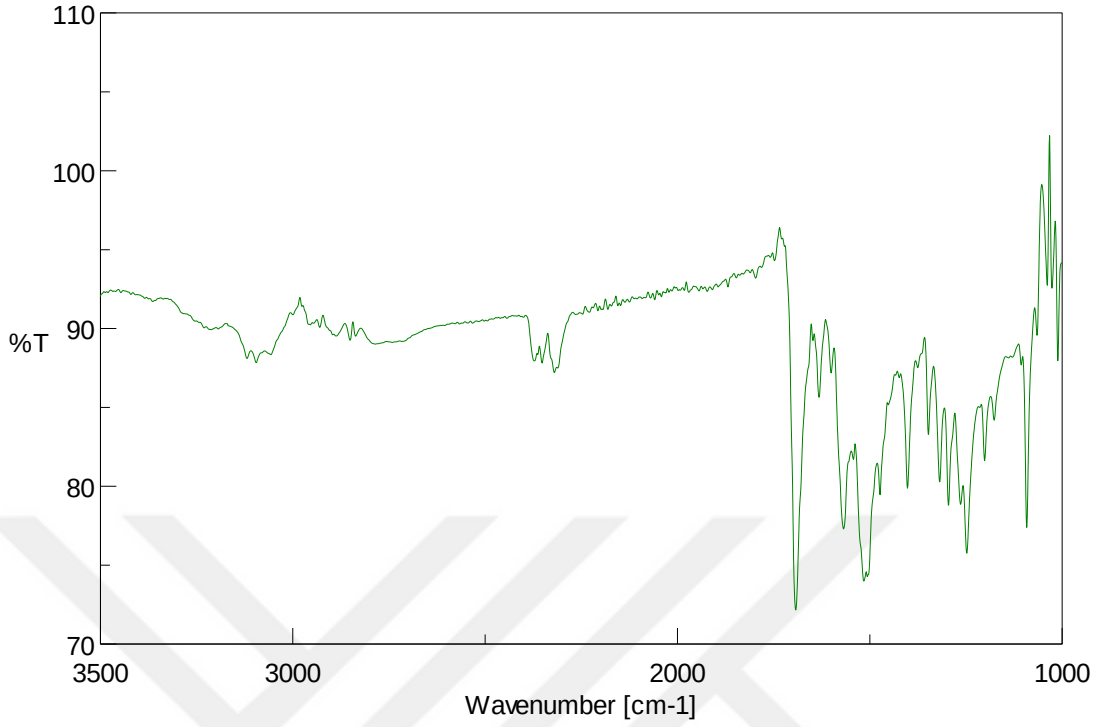
c) HT29 aktivite test sonuçları



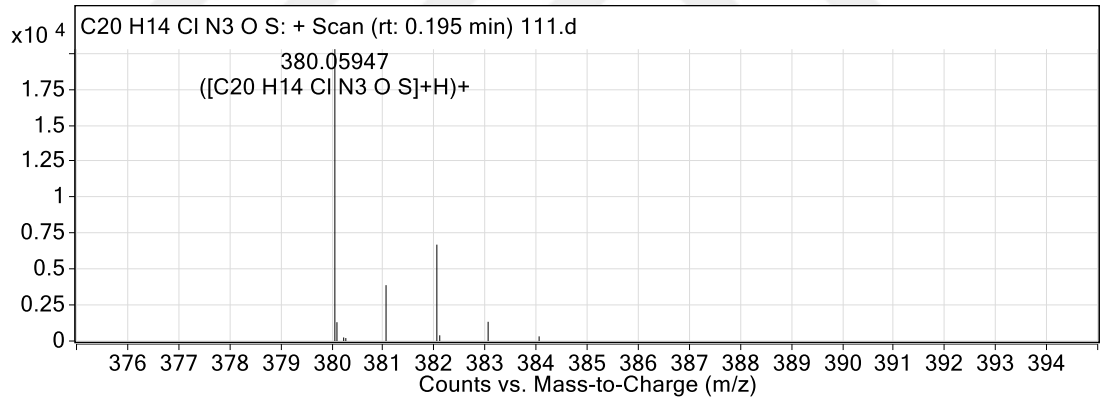
(a)



(b)



(c)

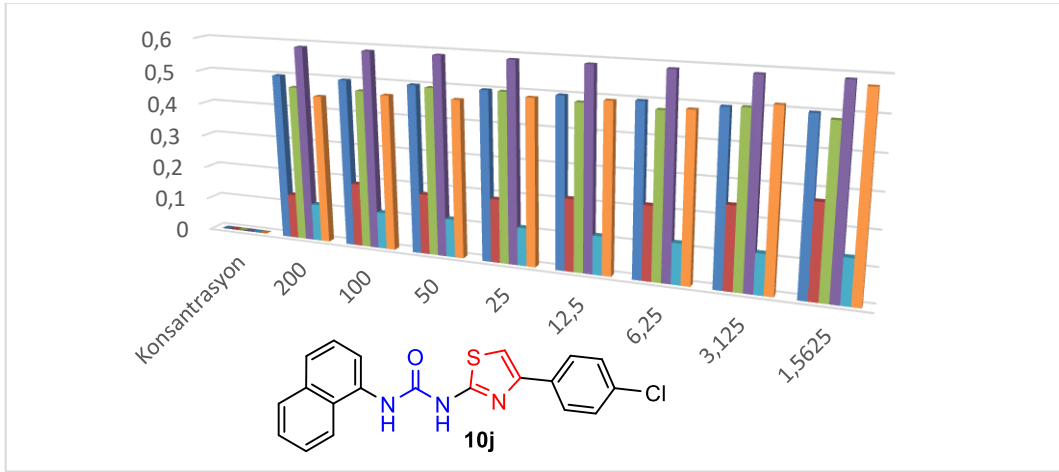


d)

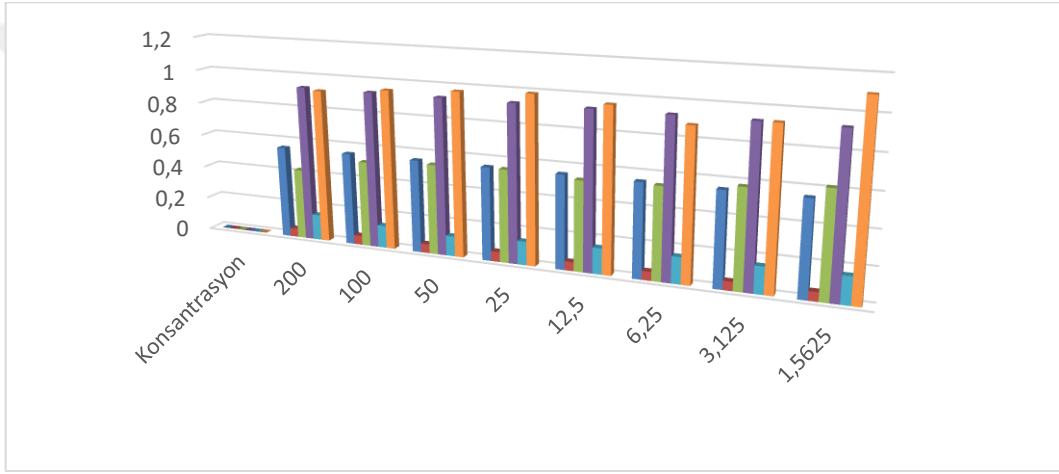
Şekil 7.72. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (**10j**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

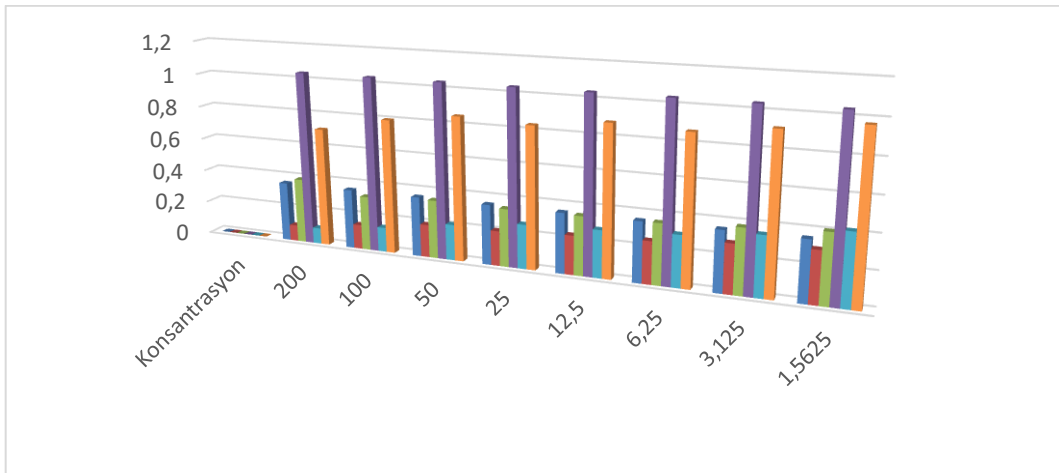
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

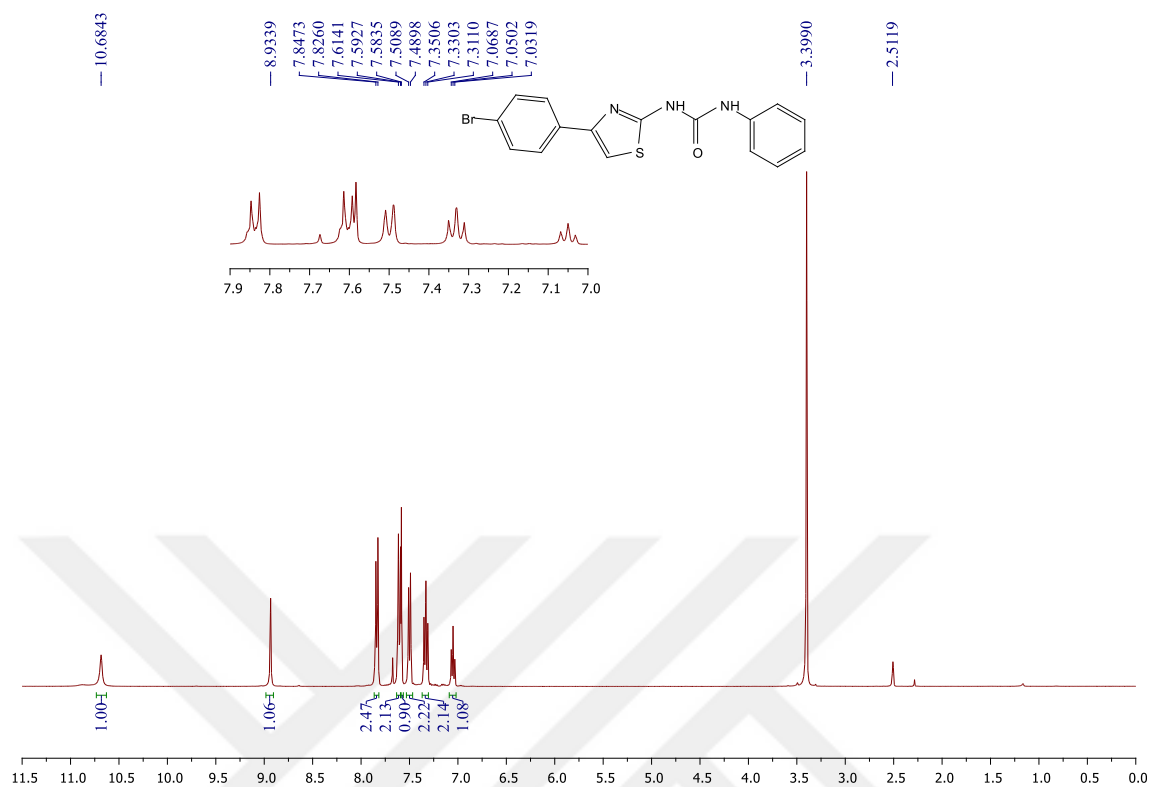


b)

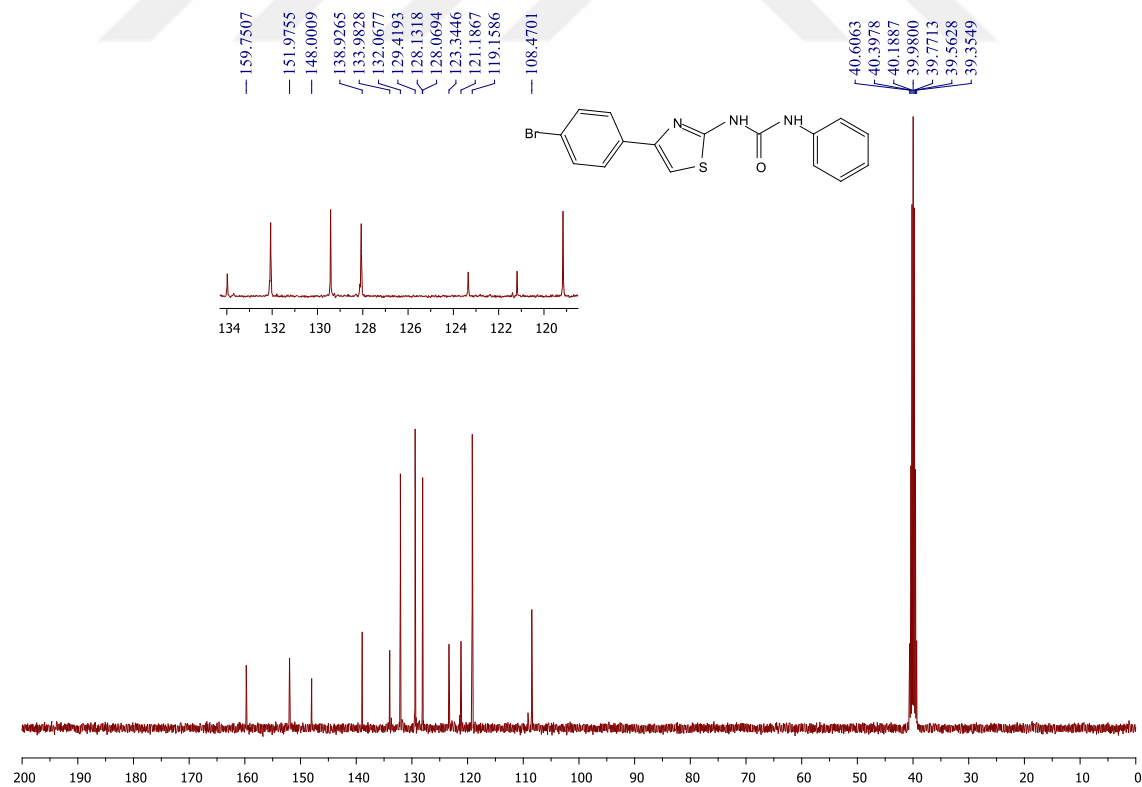


c)

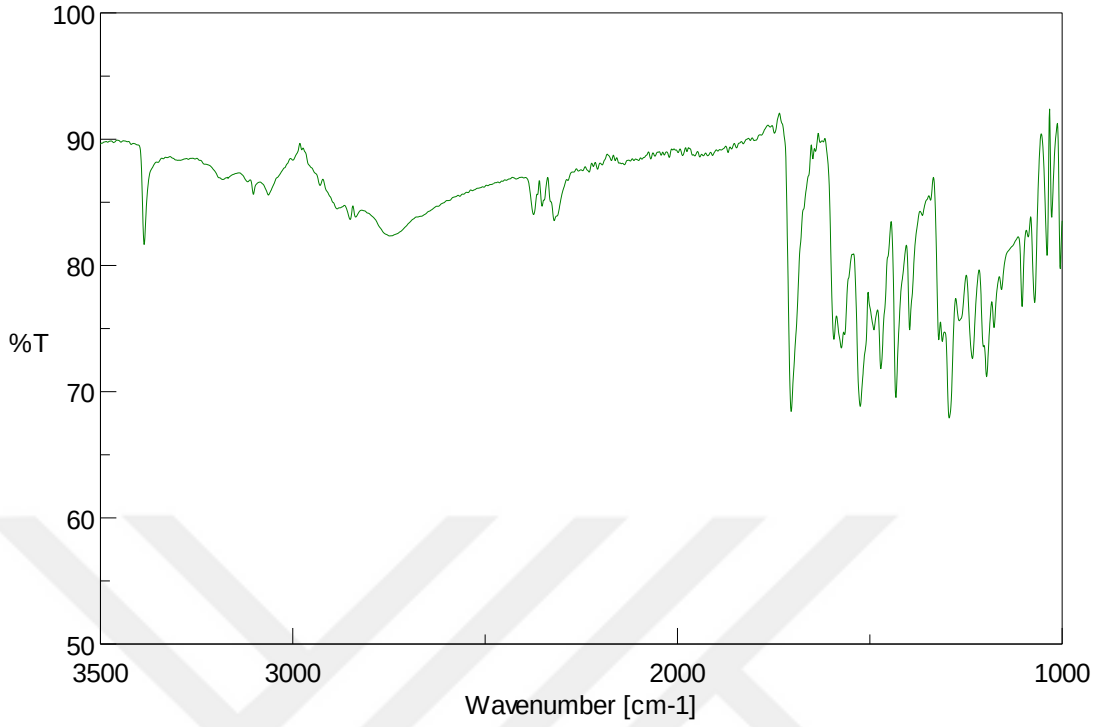
Şekil 7.73. 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (**10j**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



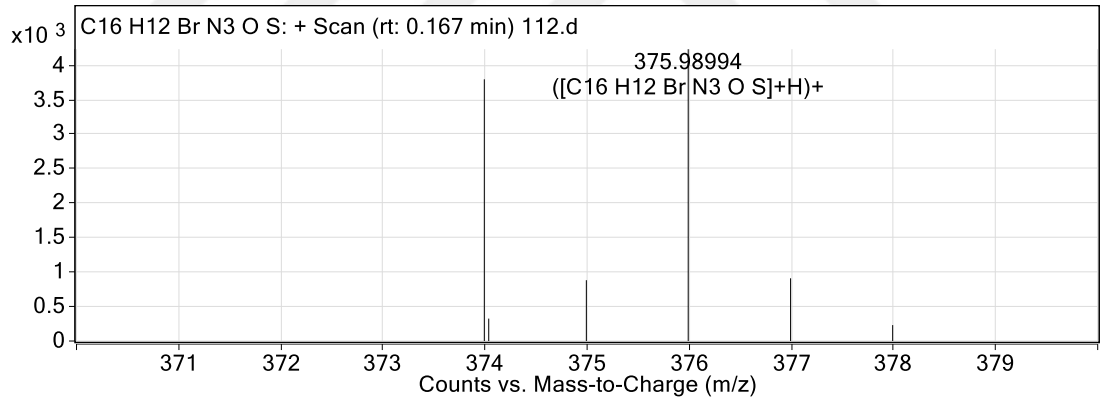
(a)



(b)



(c)

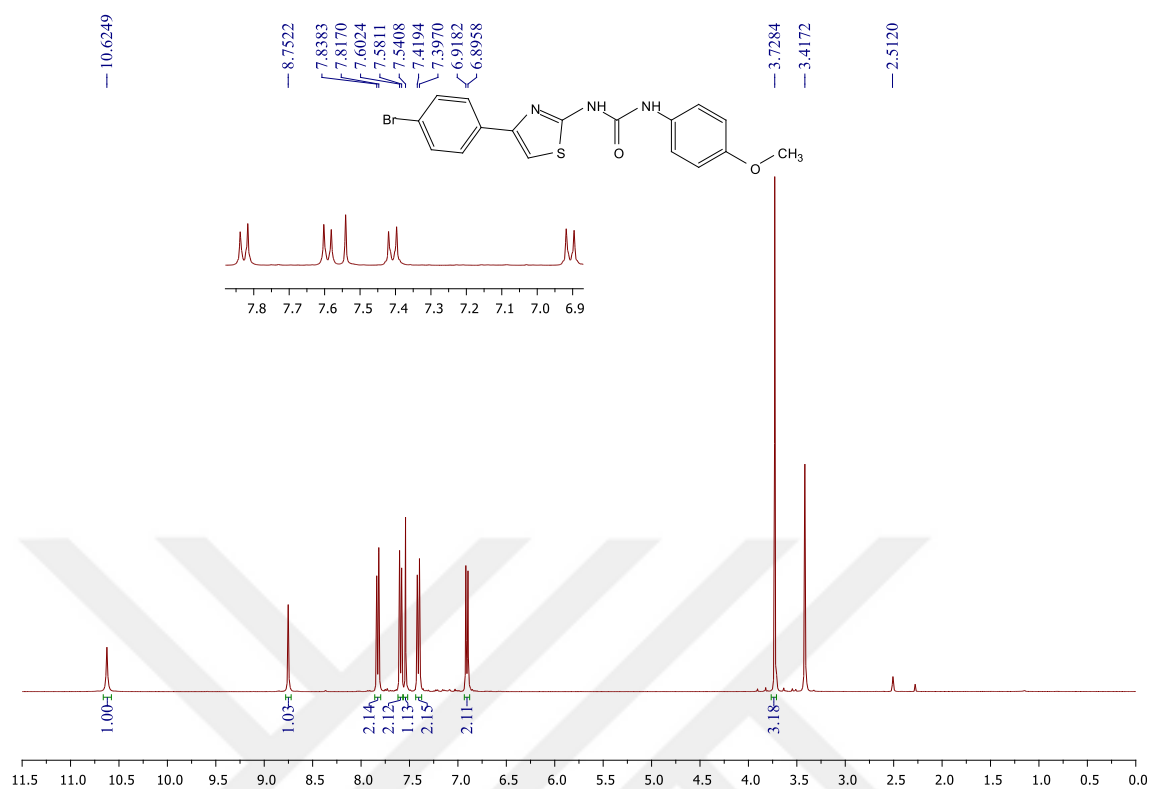


d)

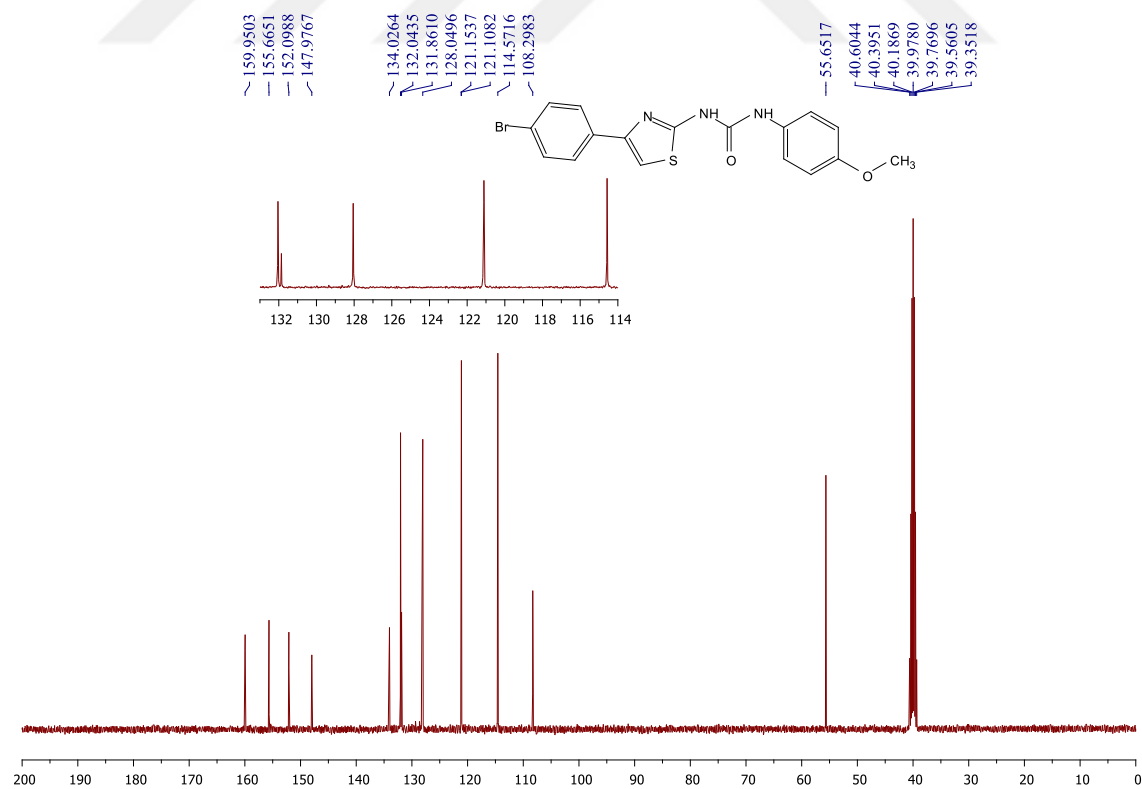
Şekil 7.74. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (**11a**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

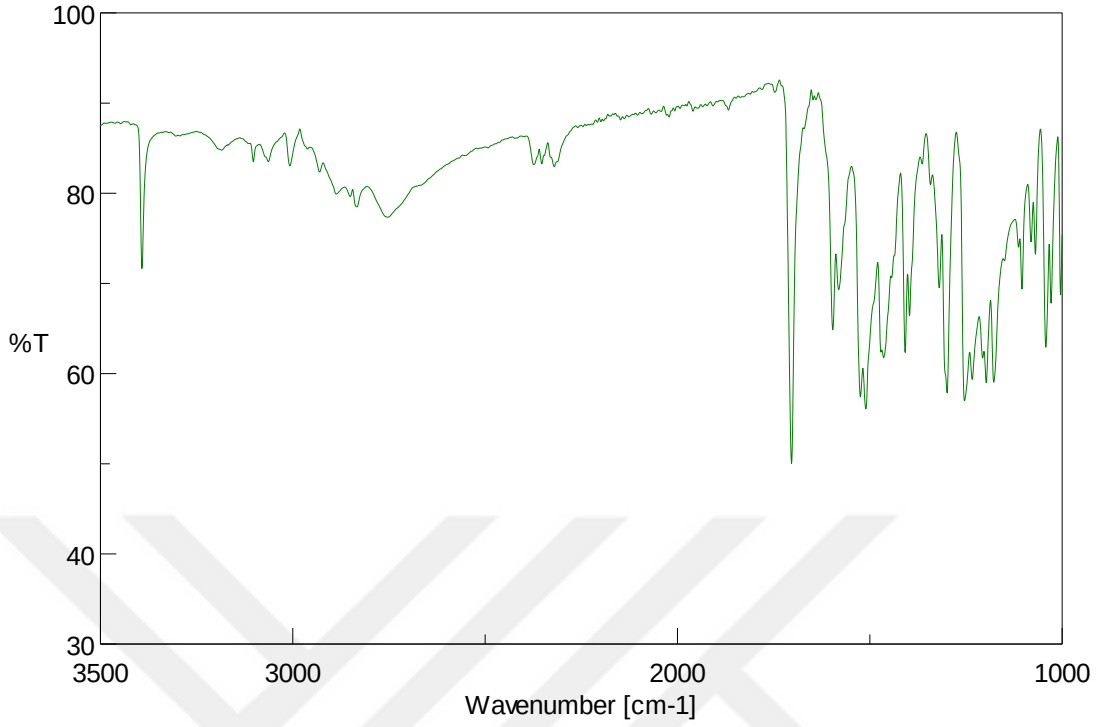
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



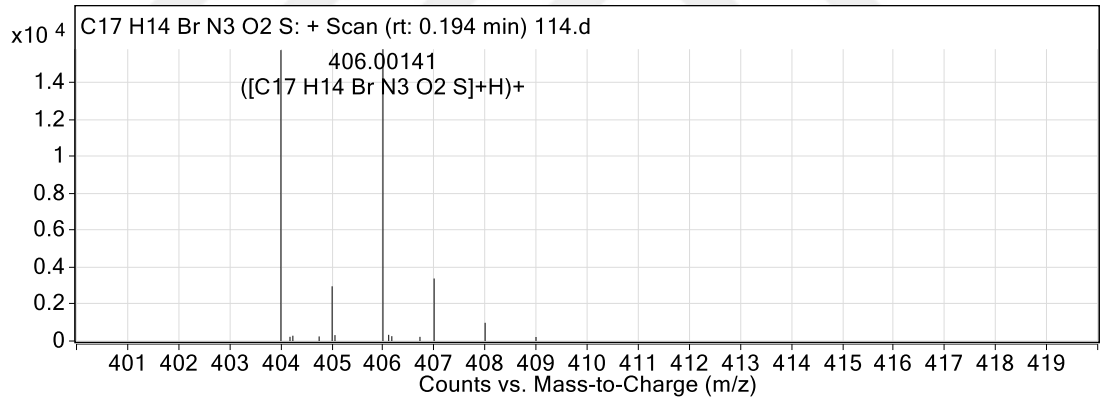
(a)



(b)

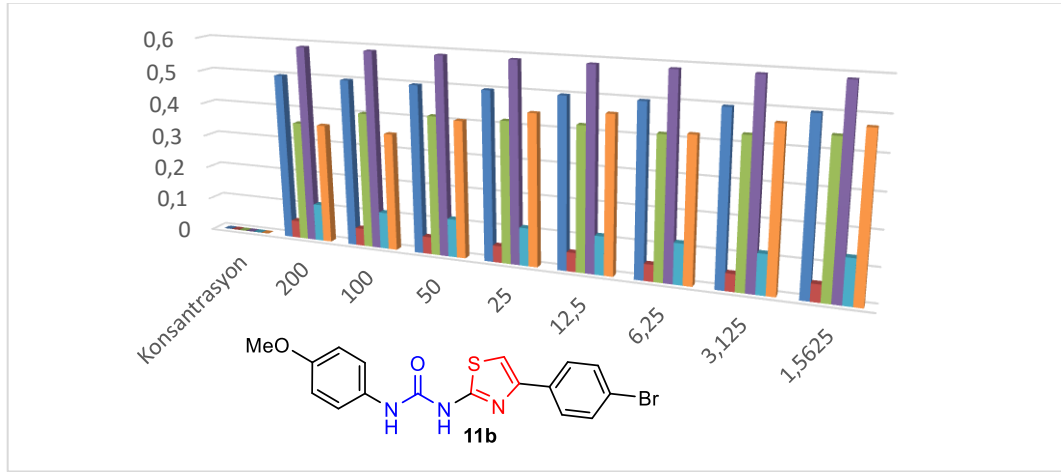


(c)

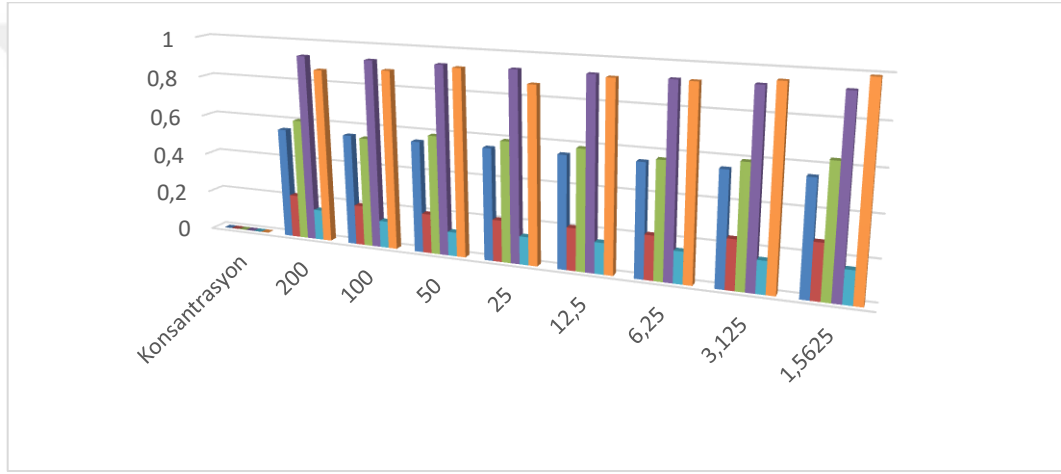


d)

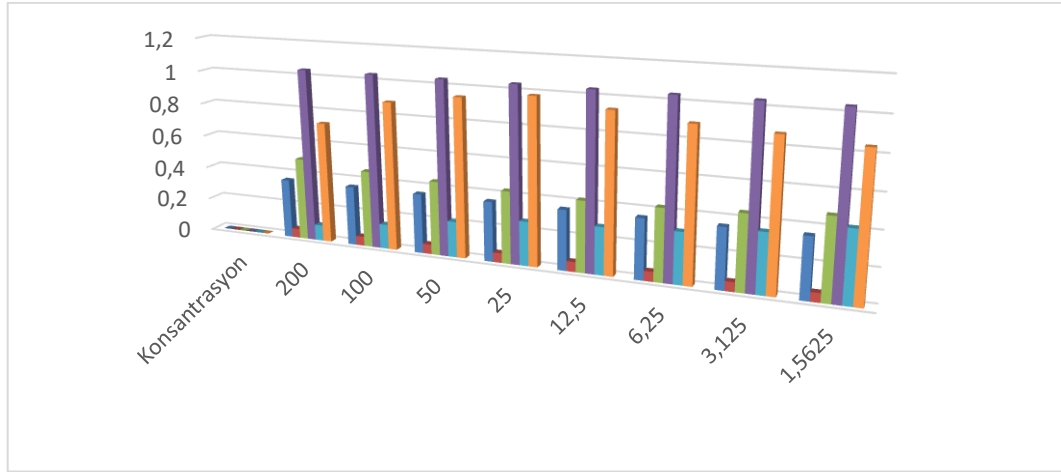
Şekil 7.75. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (**11b**) bileşiğine ait
a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

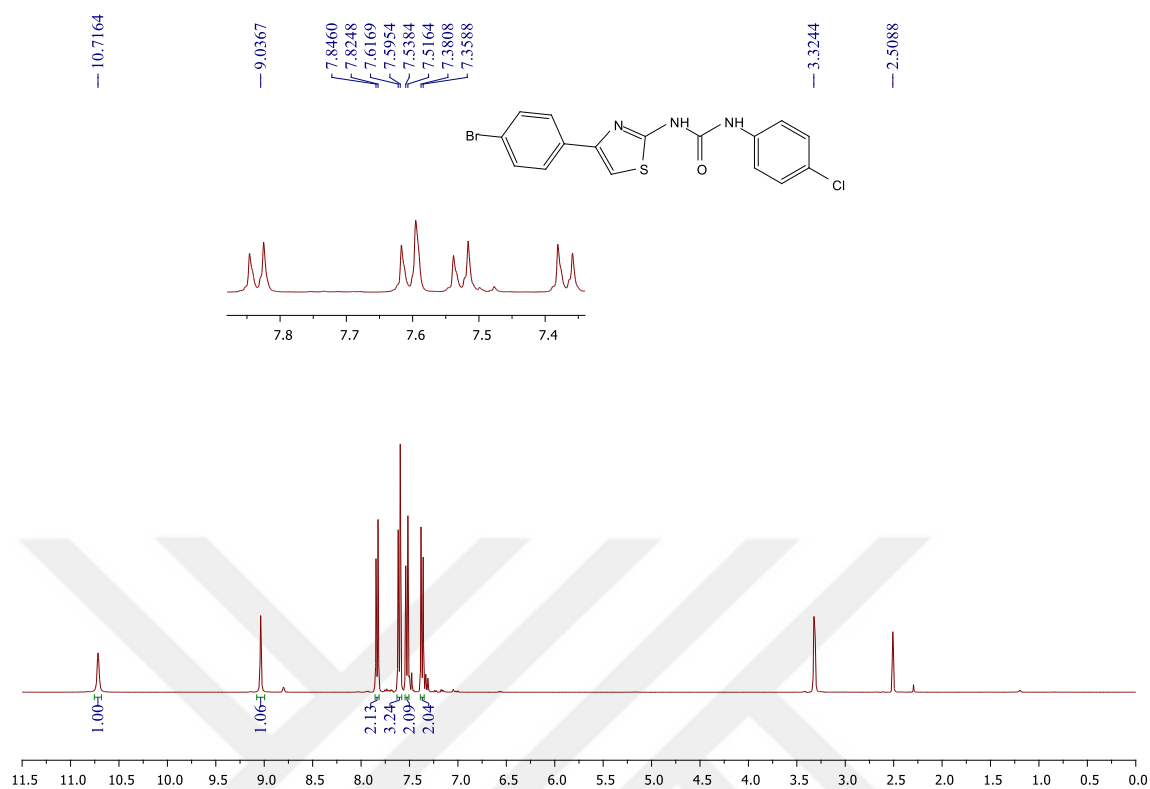


b)

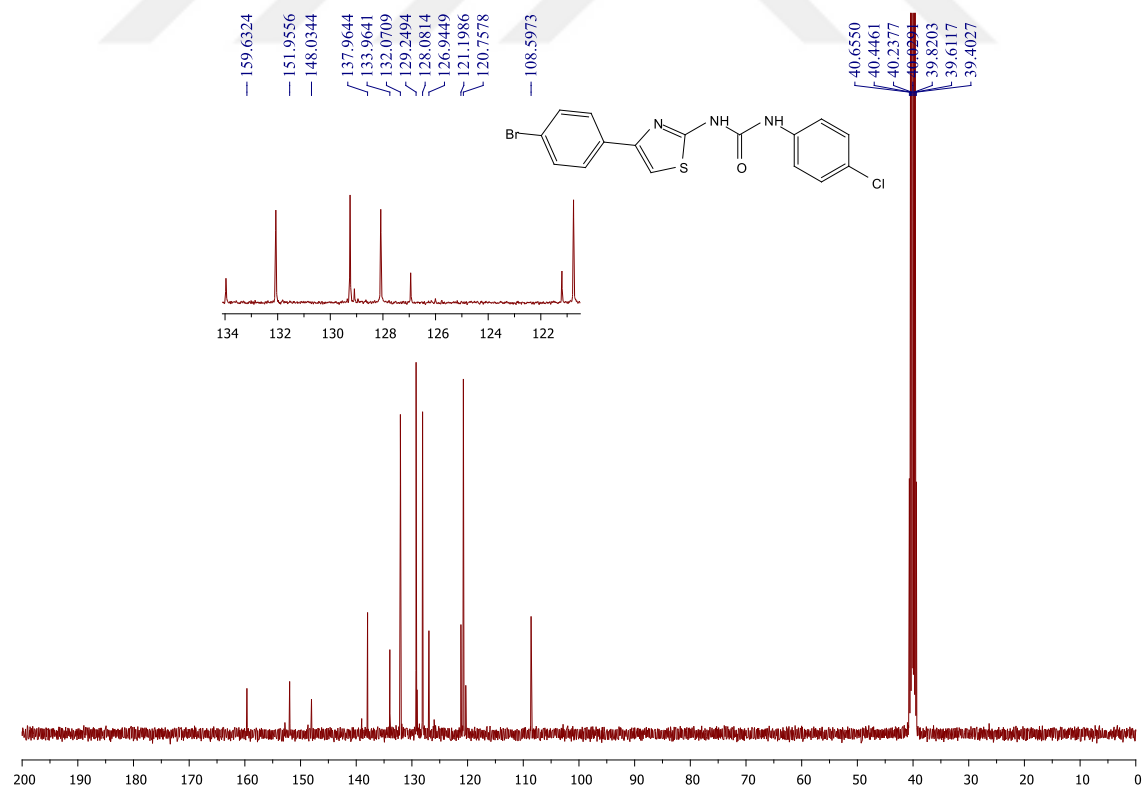


c)

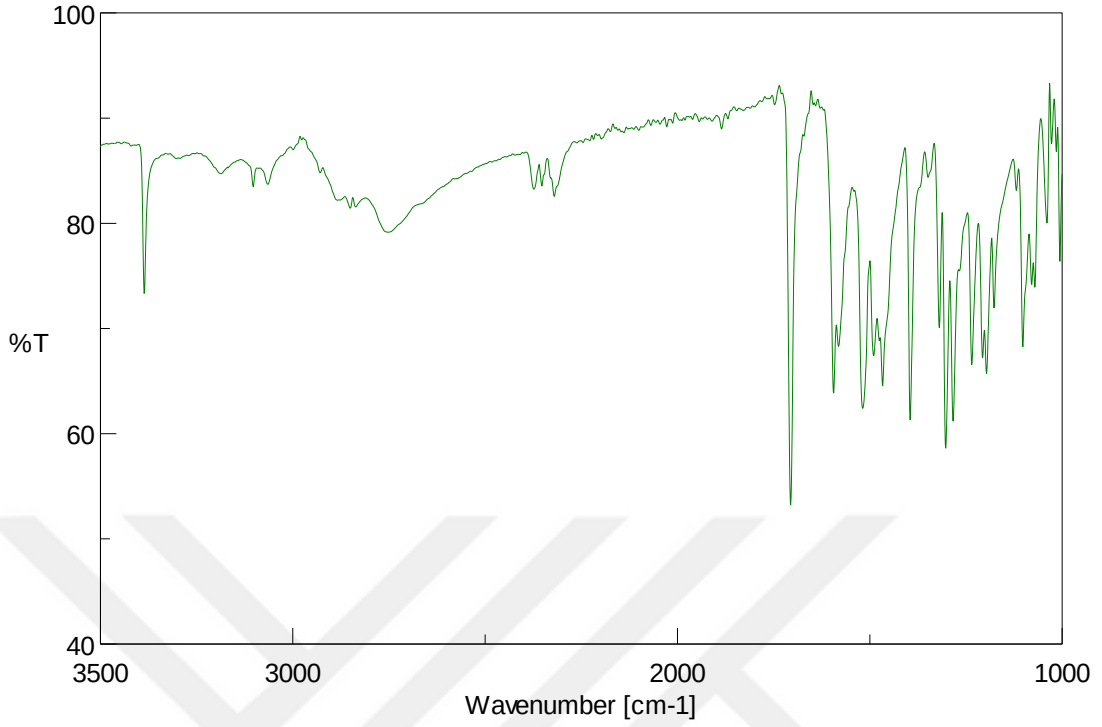
Şekil 7.76. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (**11b**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



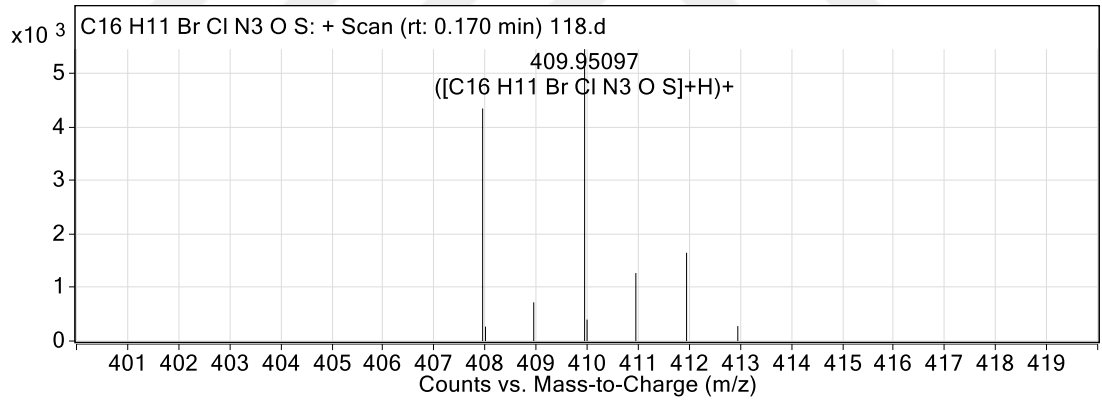
(a)



(b)



(c)

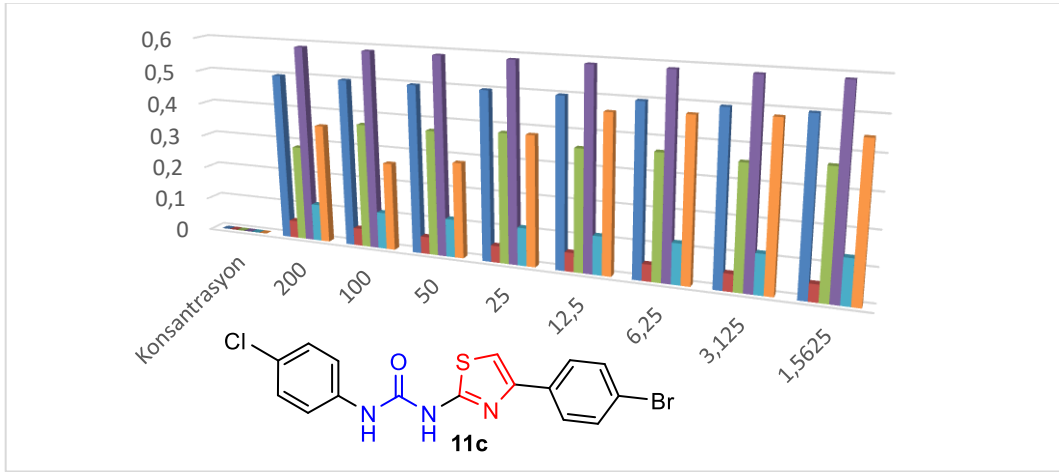


d)

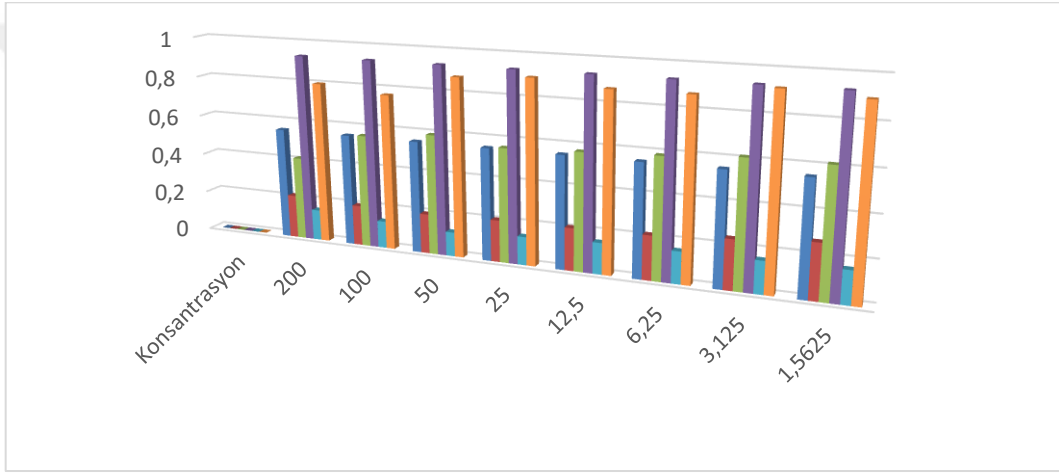
Şekil 7.77. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (**11c**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

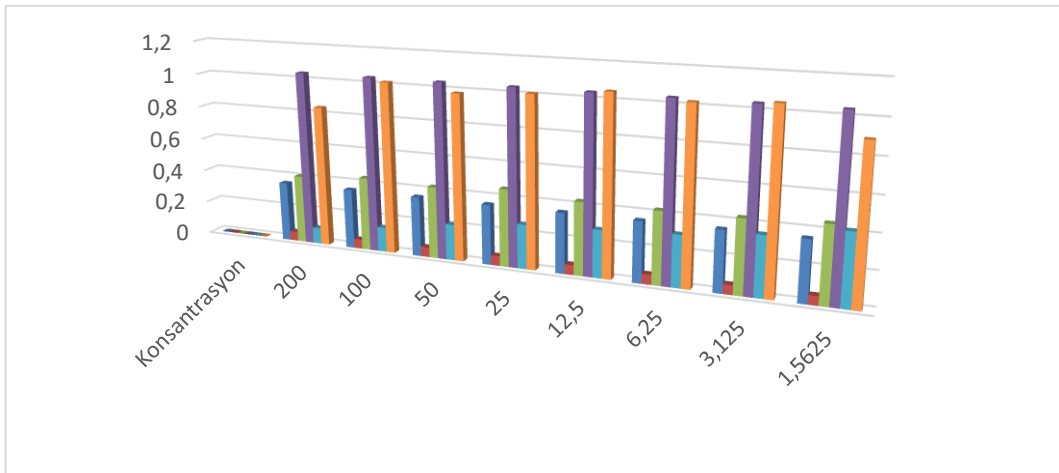
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

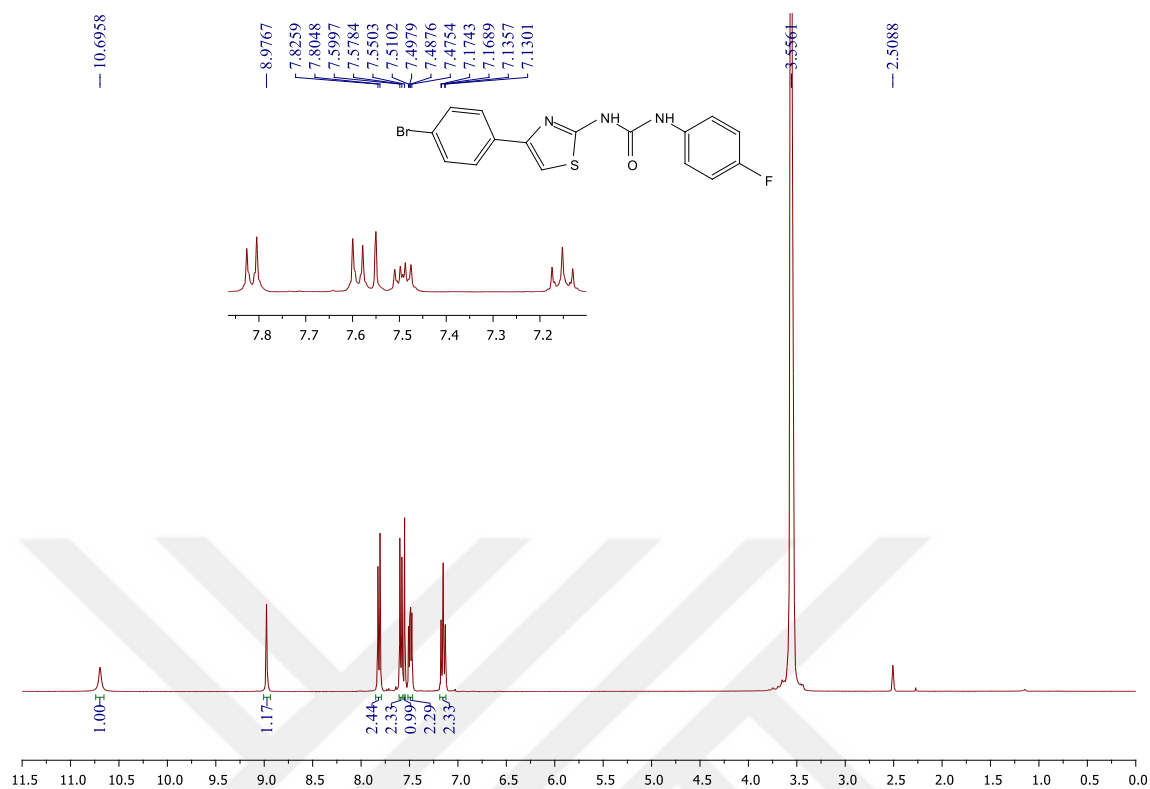


b)

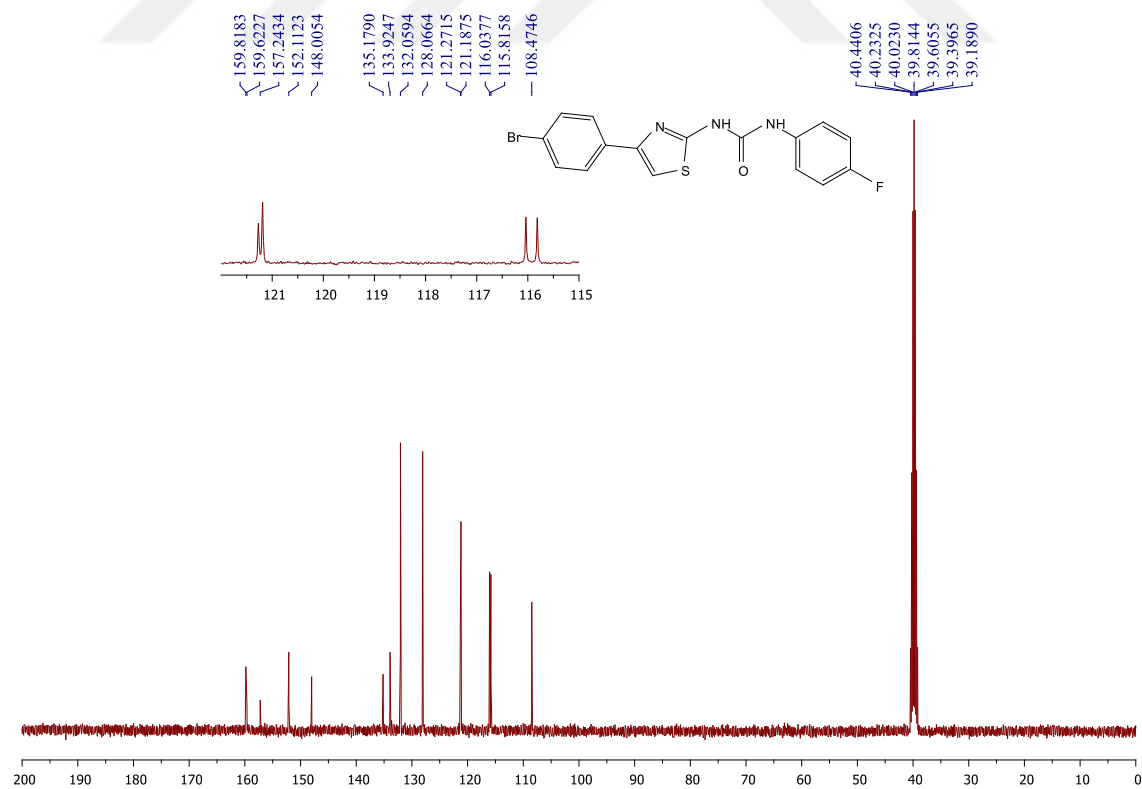


c)

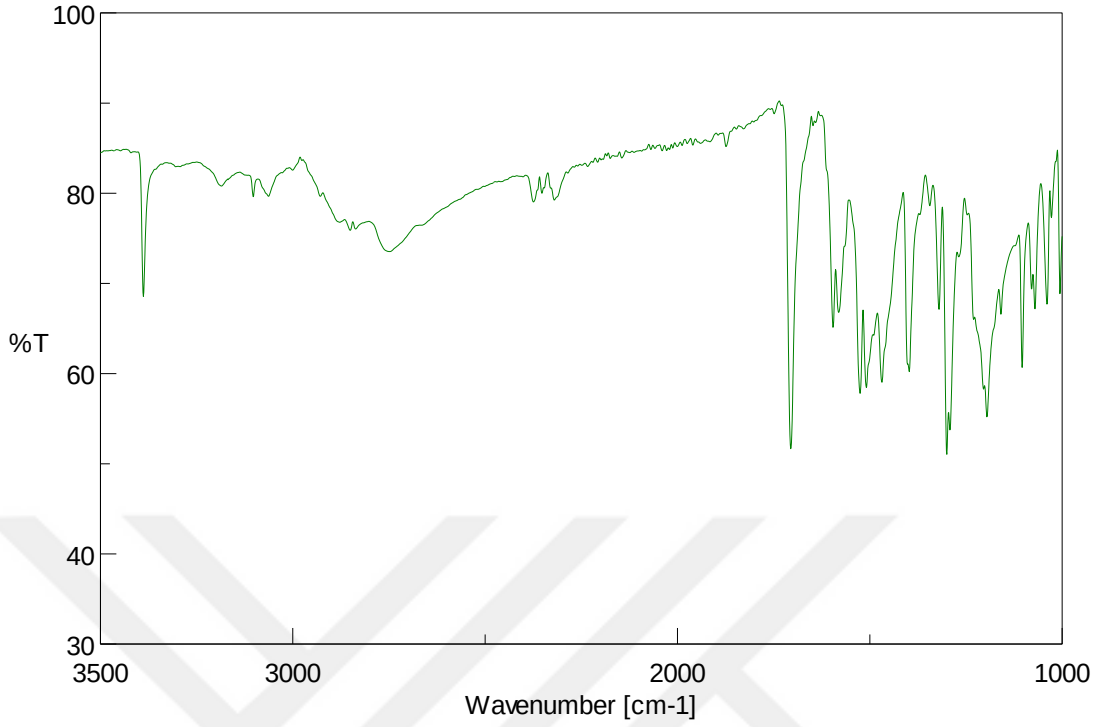
Şekil 7.78. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (11c) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



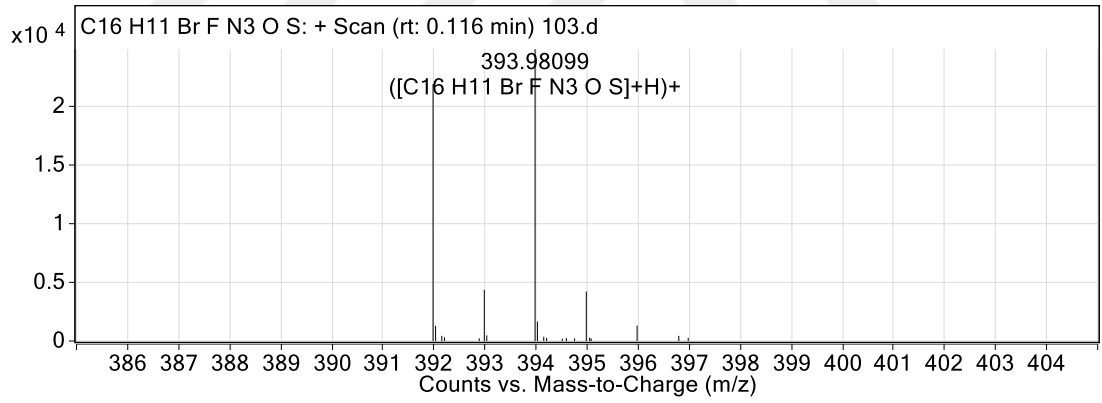
(a)



(b)



(c)

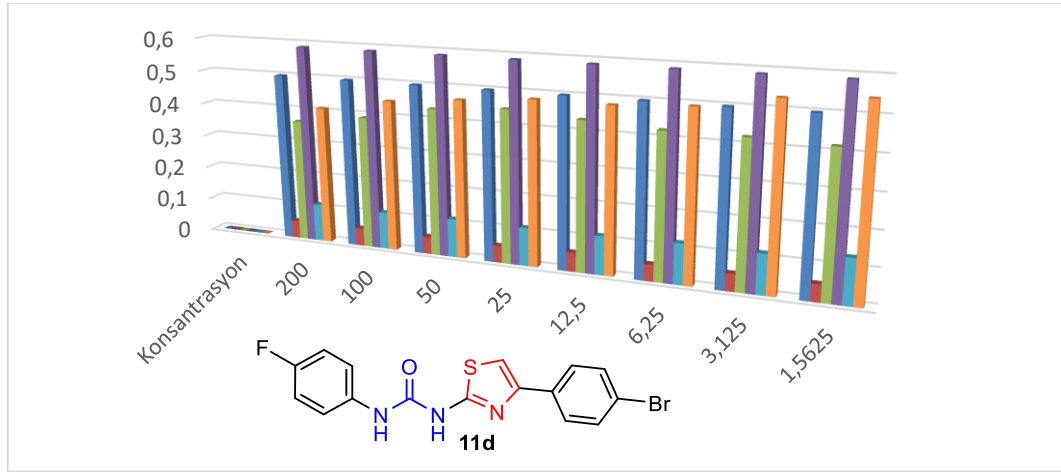


d)

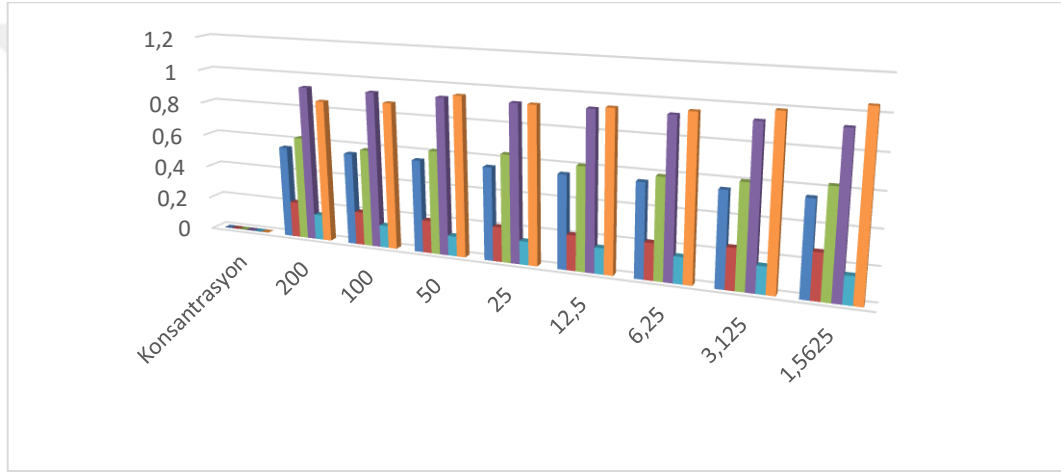
Şekil 7.79. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (**11d**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

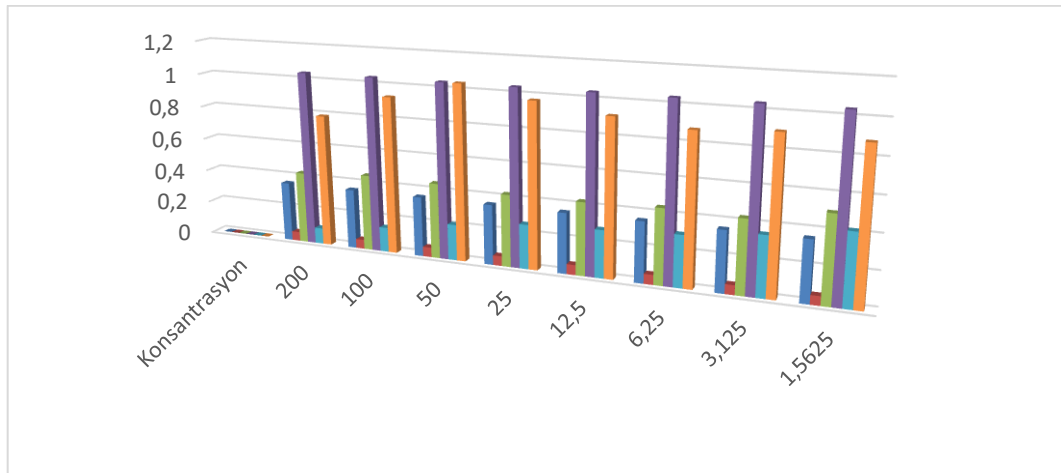
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)

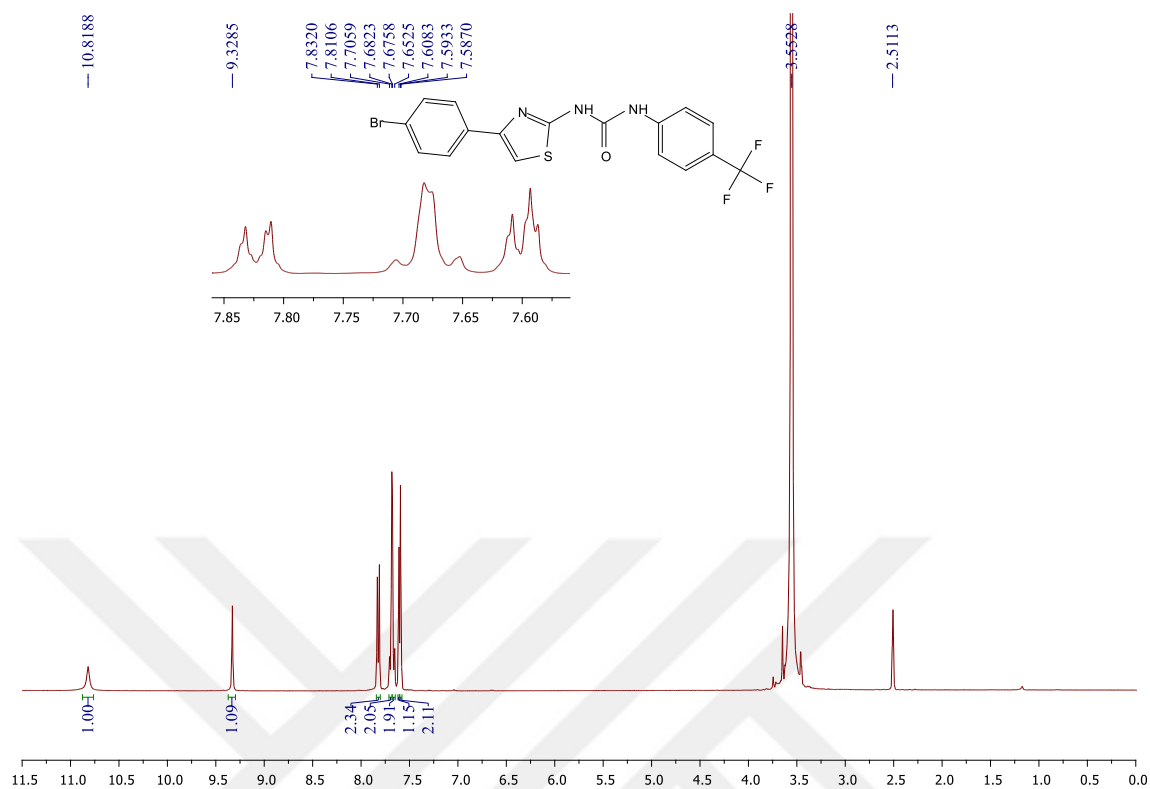


b)

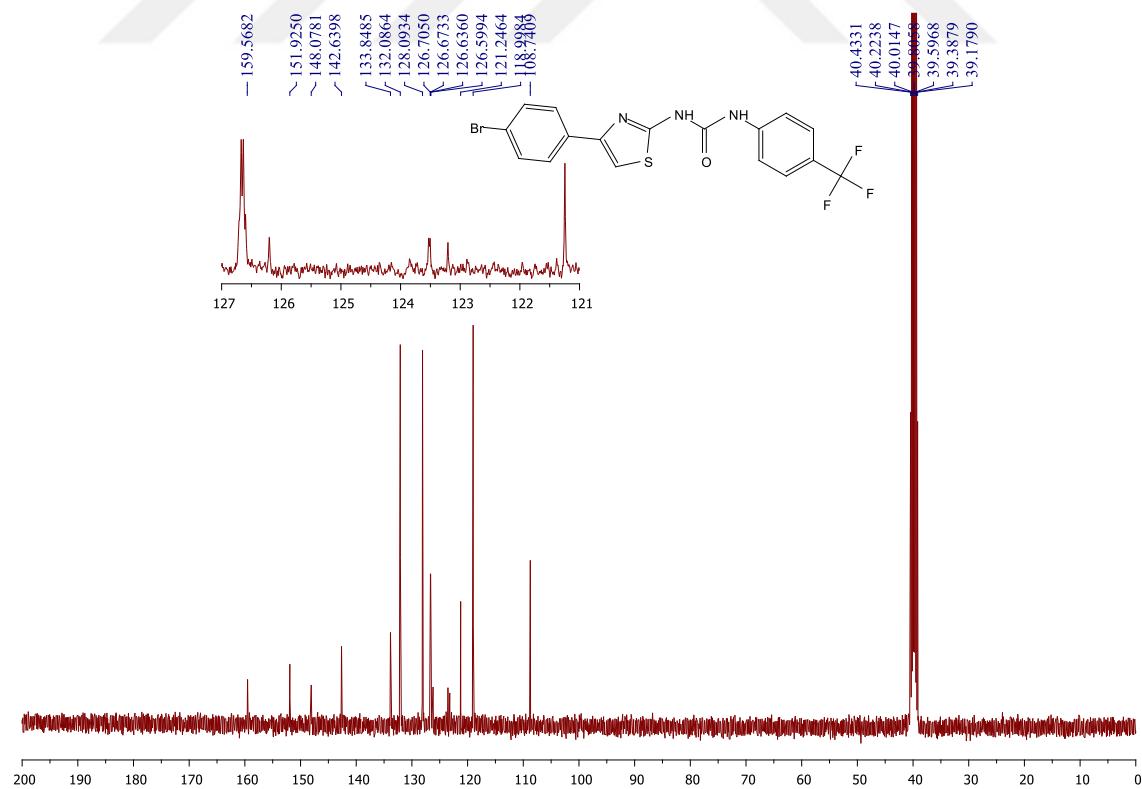


c)

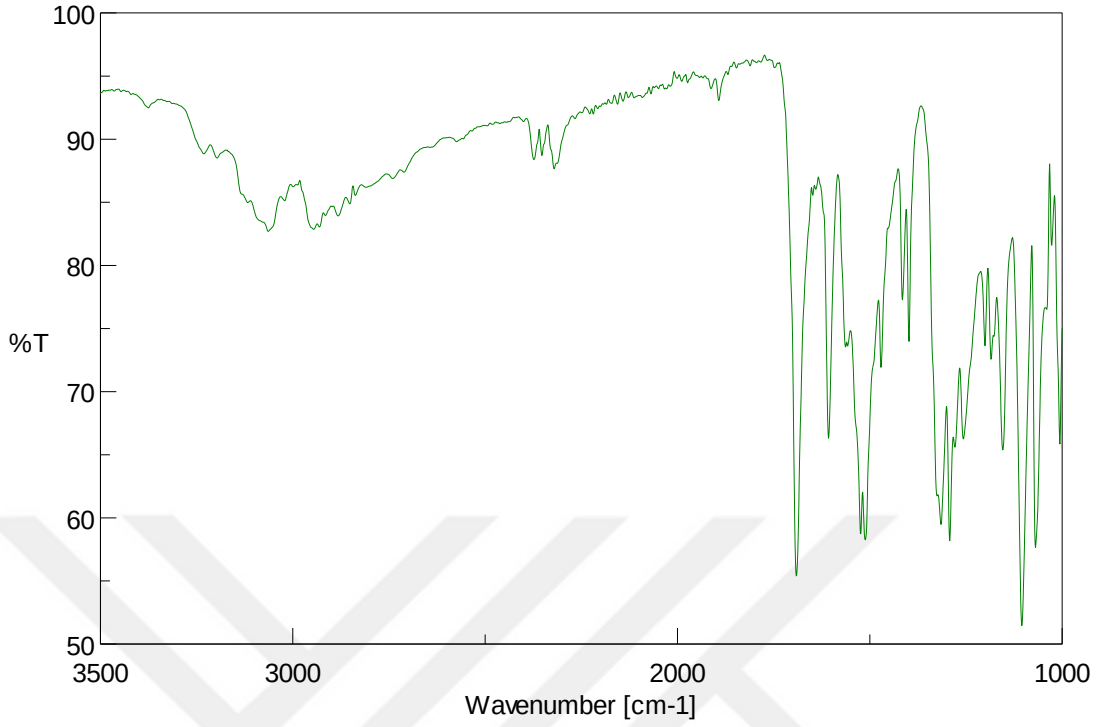
Şekil 7.80. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (**11d**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları



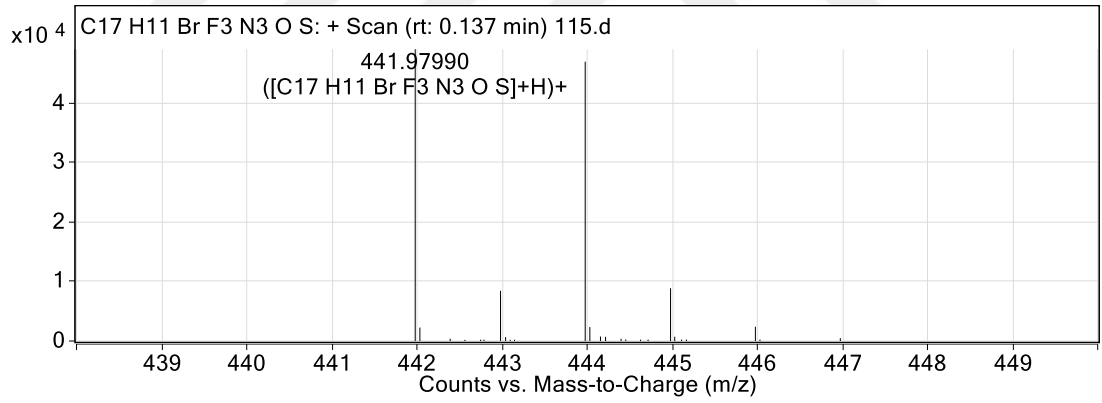
(a)



(b)



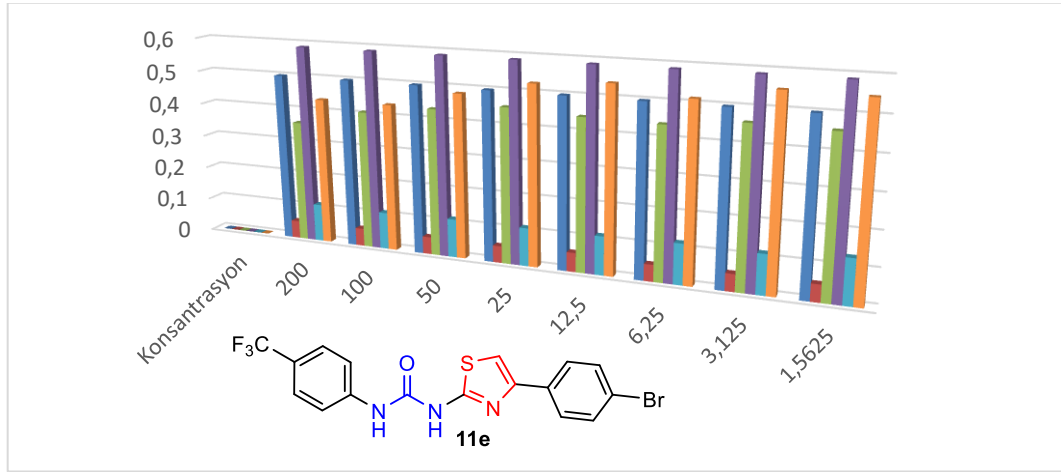
(c)



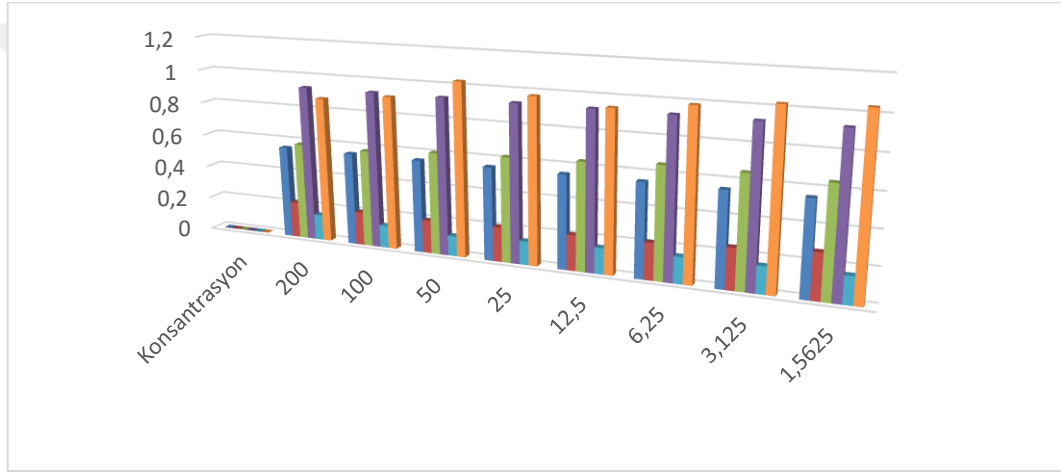
d)

Şekil 7.81. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (**11e**) bileşiğine ait

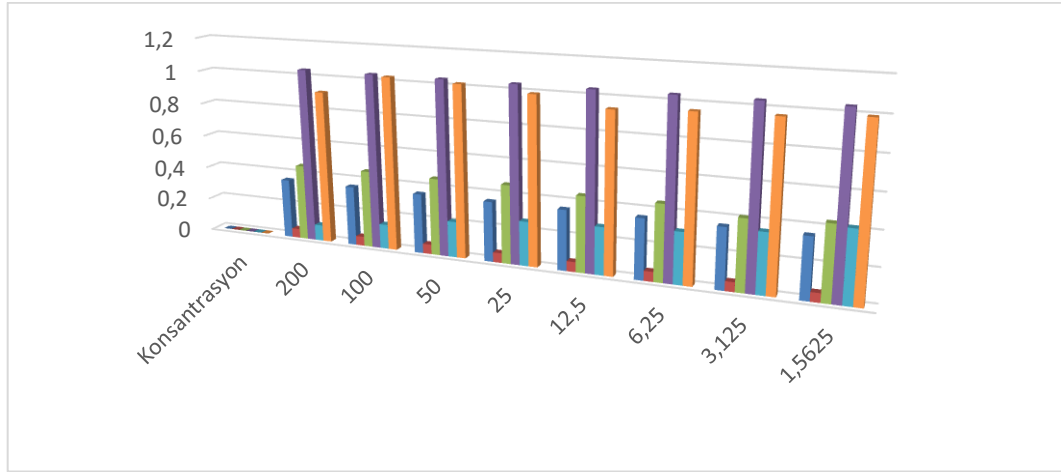
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

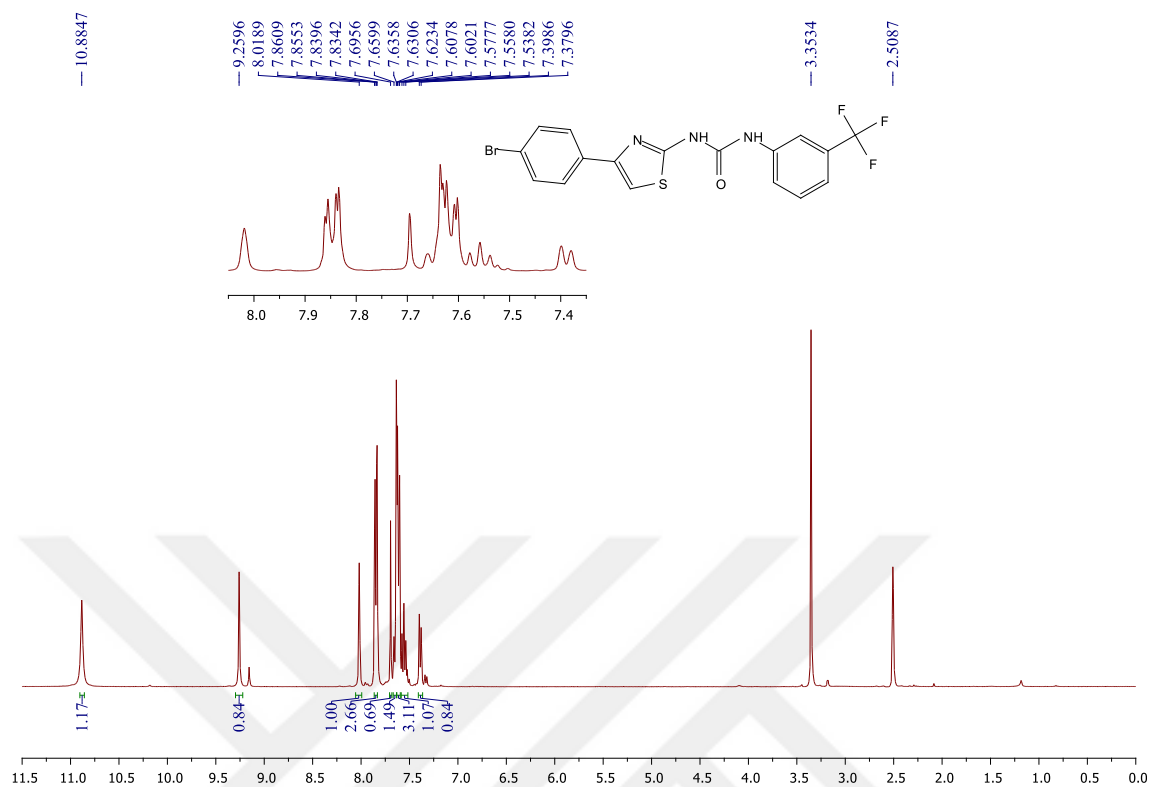


c)

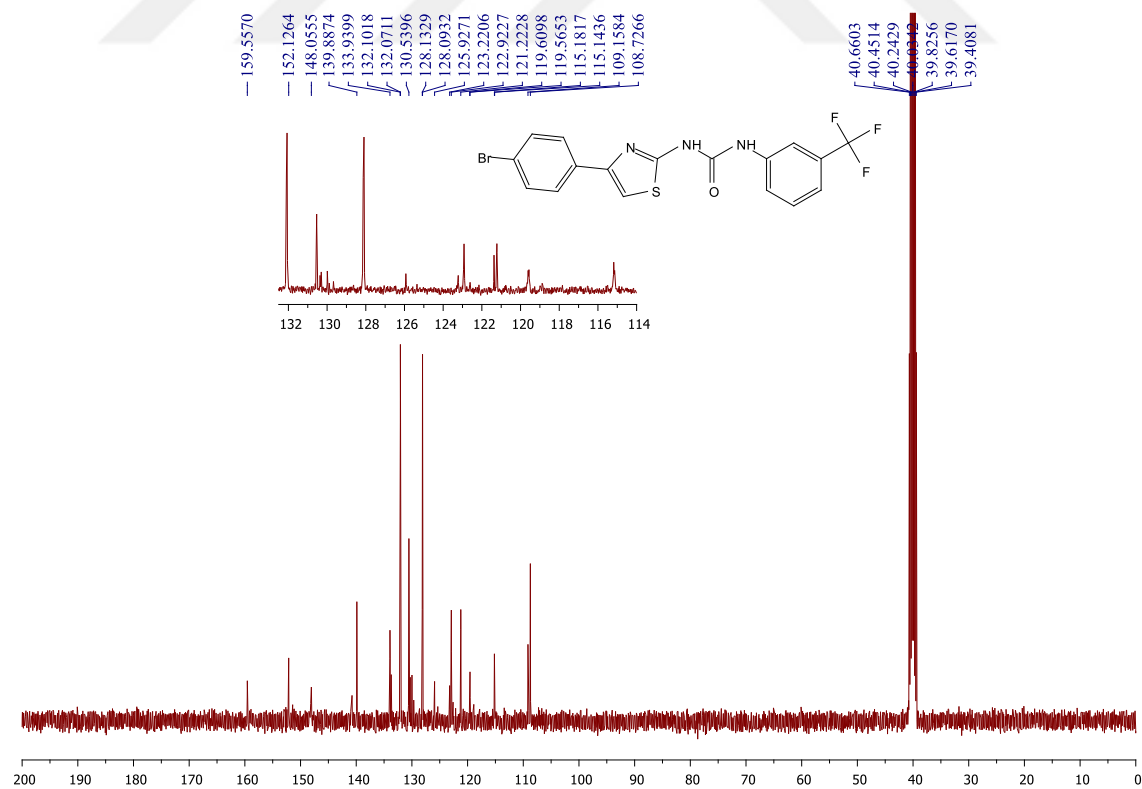
Şekil 7.82. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (**11e**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

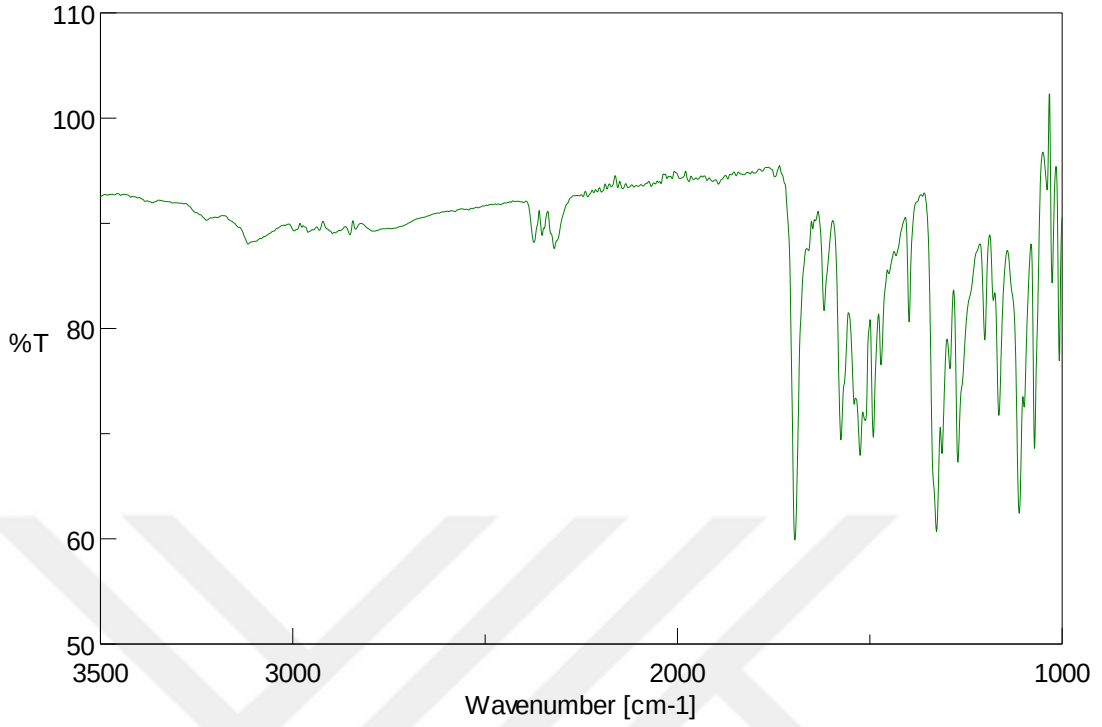
c) **HT29** aktivite test sonuçları



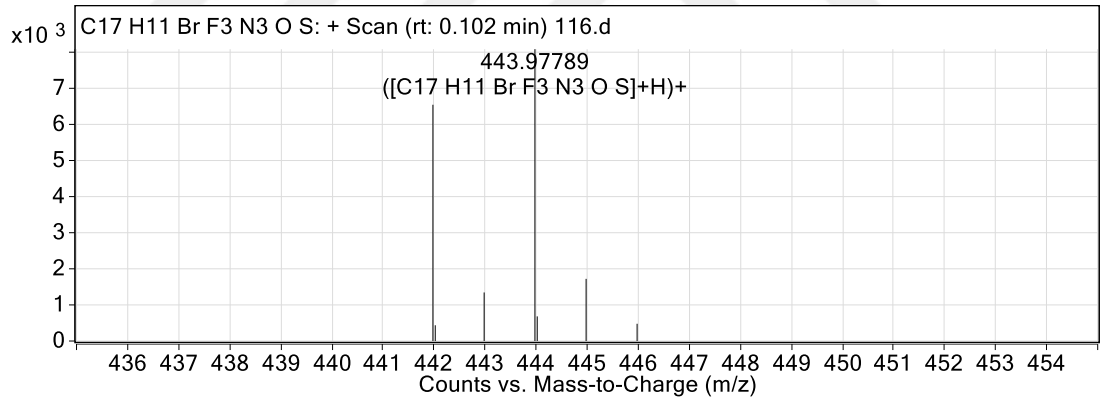
(a)



(b)



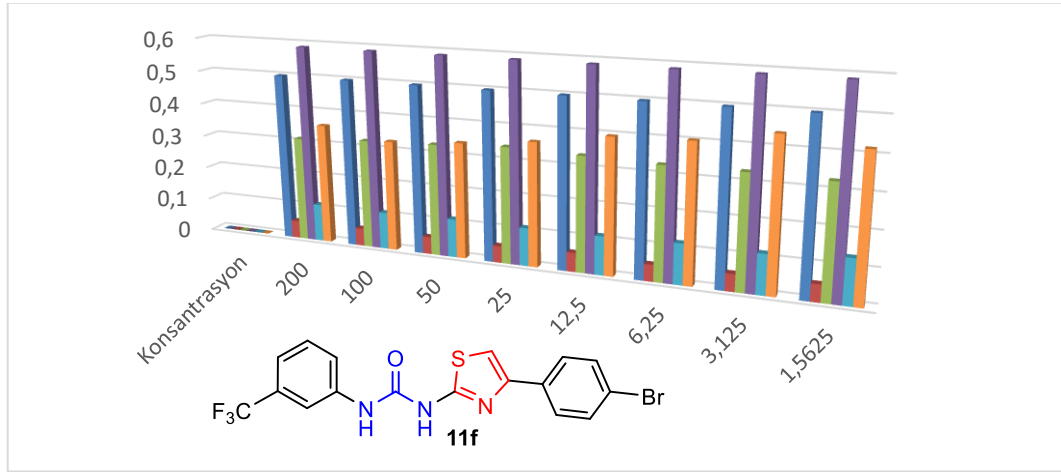
(c)



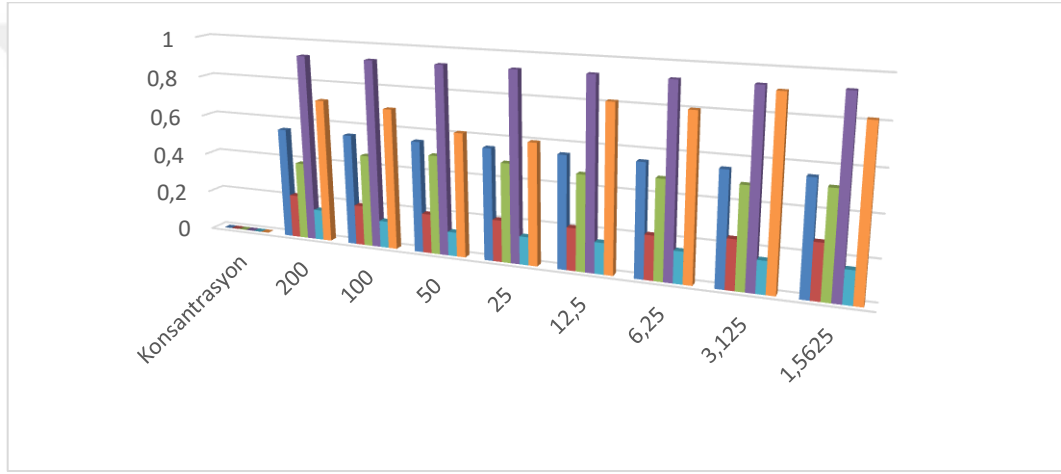
d)

Şekil 7.83. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (**11f**) bileşiğine ait

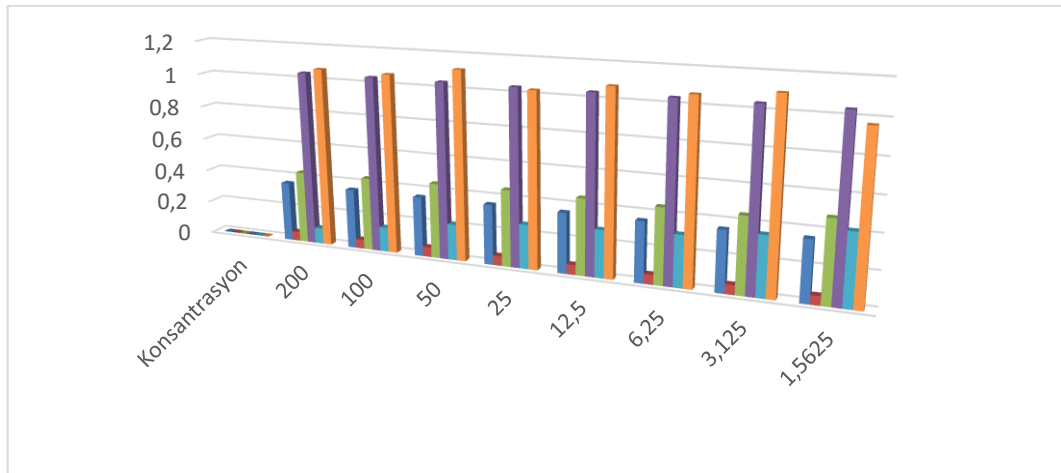
a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

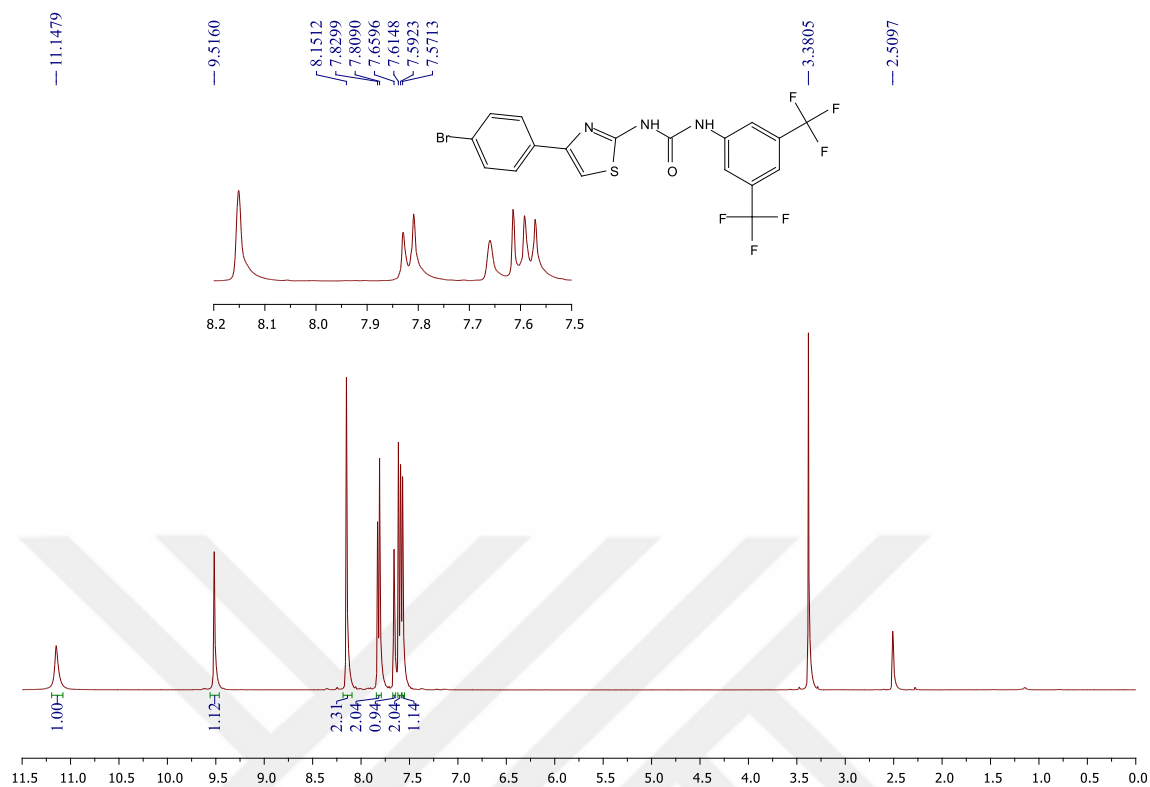


c)

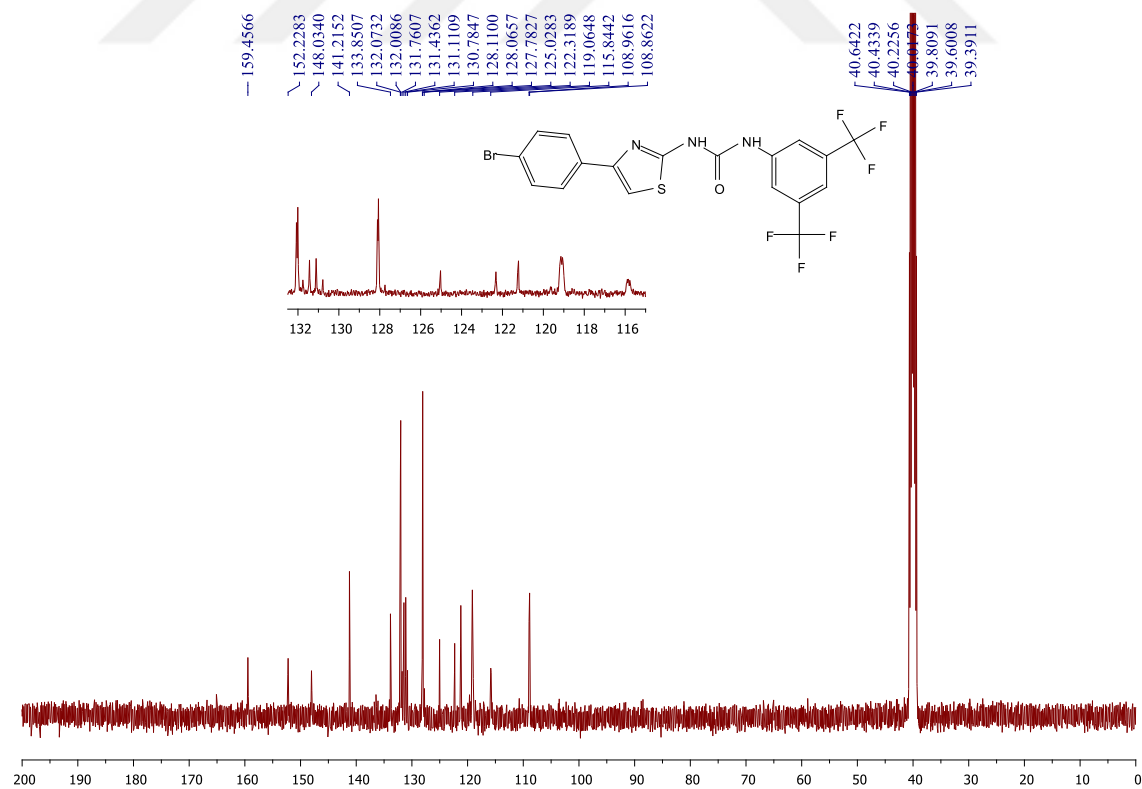
Şekil 7.84. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)üre (**11f**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

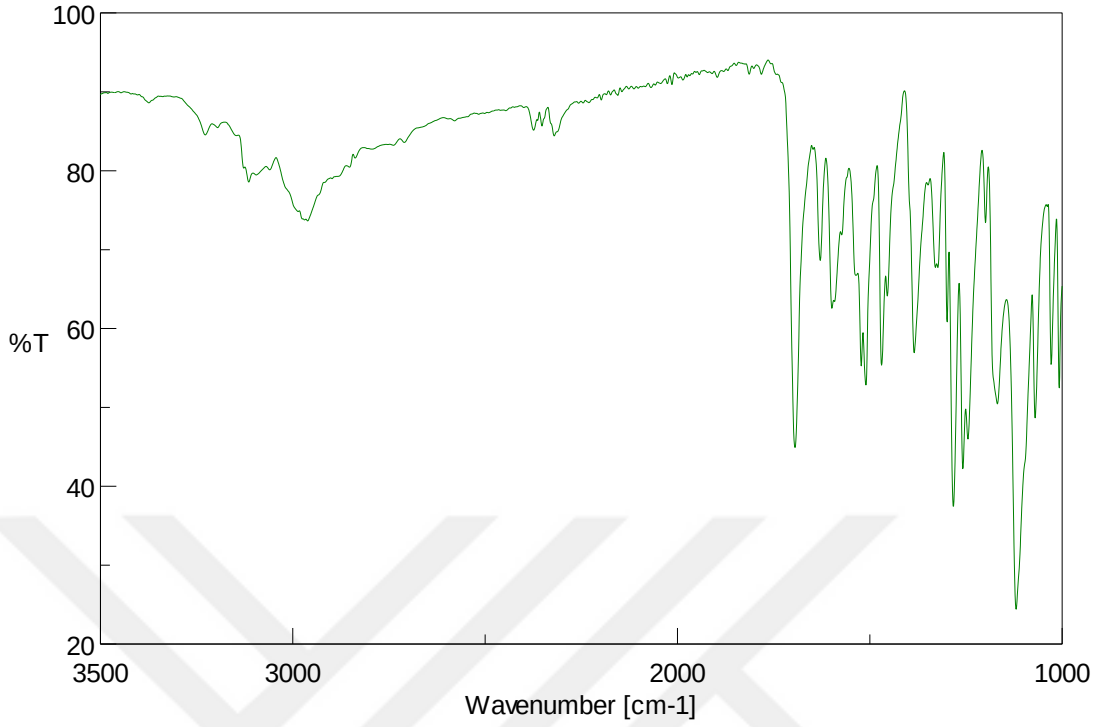
c) **HT29** aktivite test sonuçları



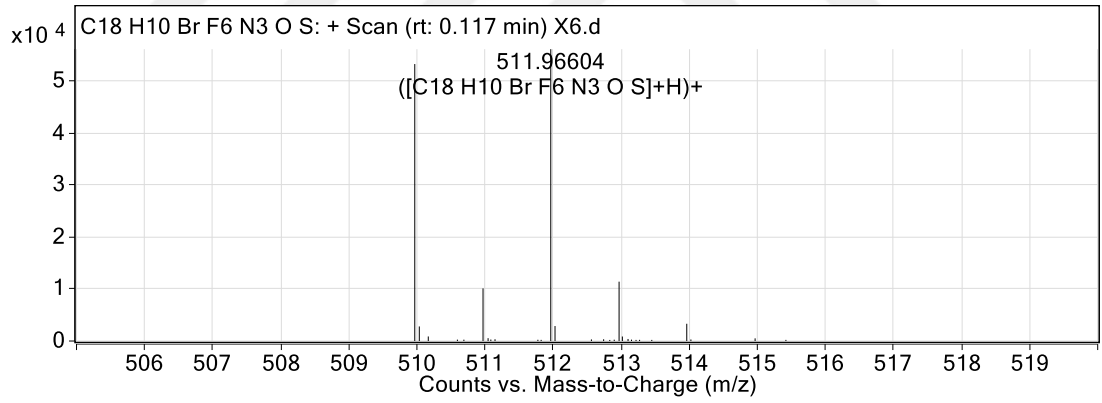
(a)



(b)



(c)

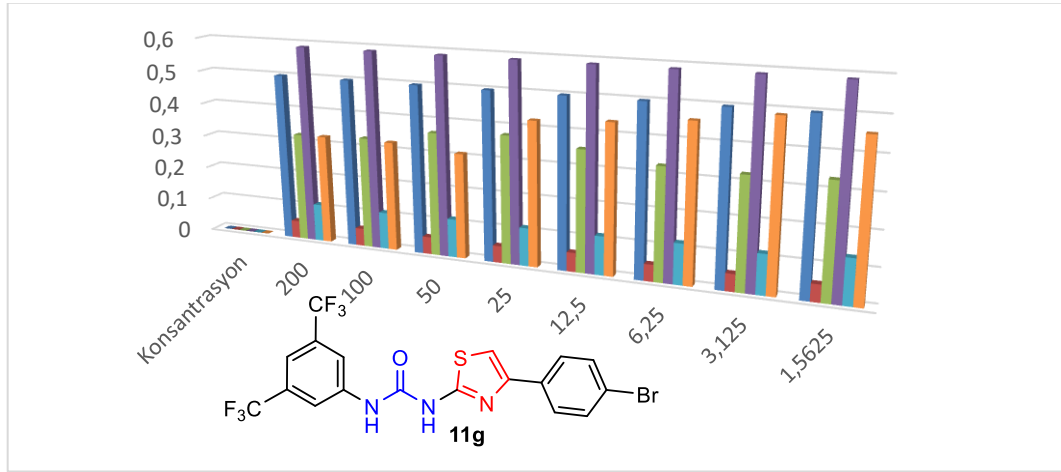


d)

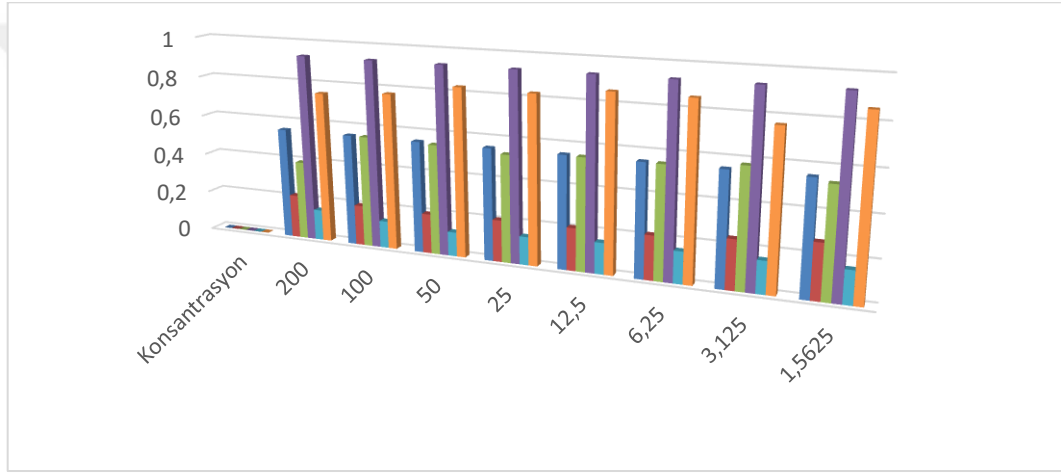
Şekil 7.85. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (**11g**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

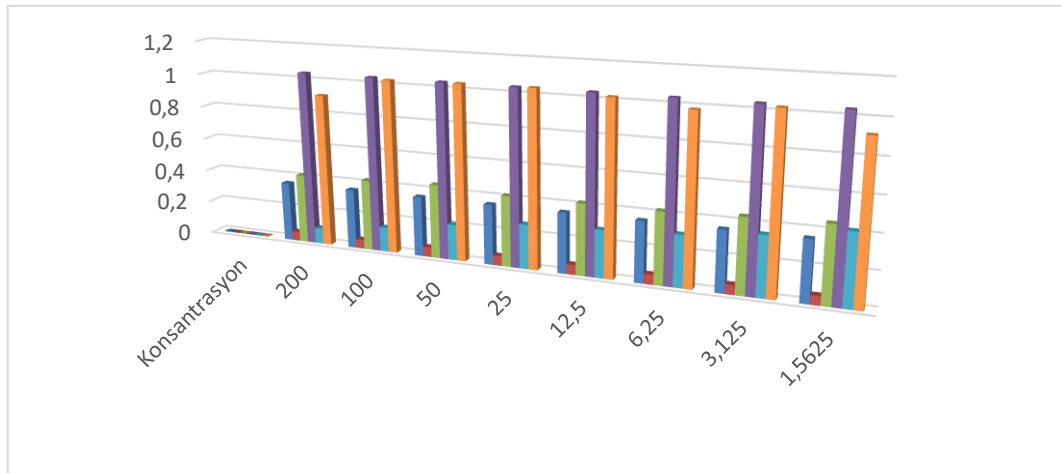
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

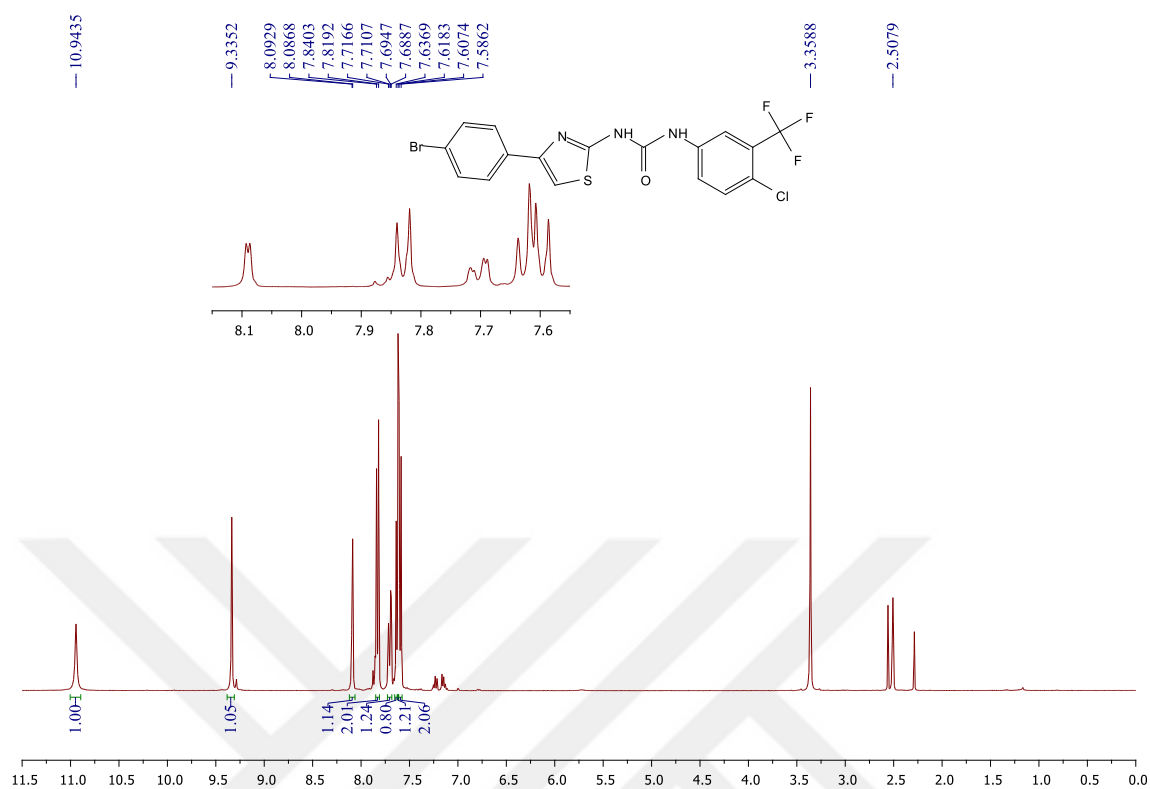


c)

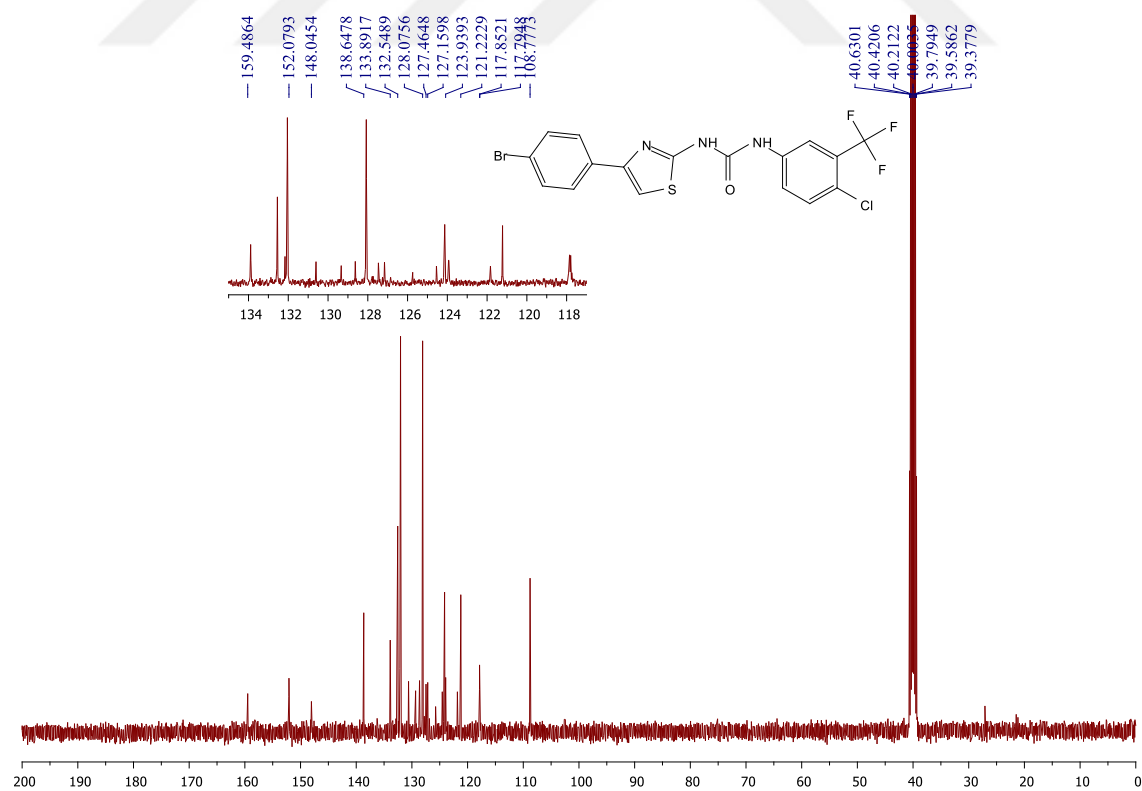
Şekil 7.86. 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)üre (11g) bileşiğine ait

a) PC3 aktivite test sonuçları b) MCF7 aktivite test sonuçları

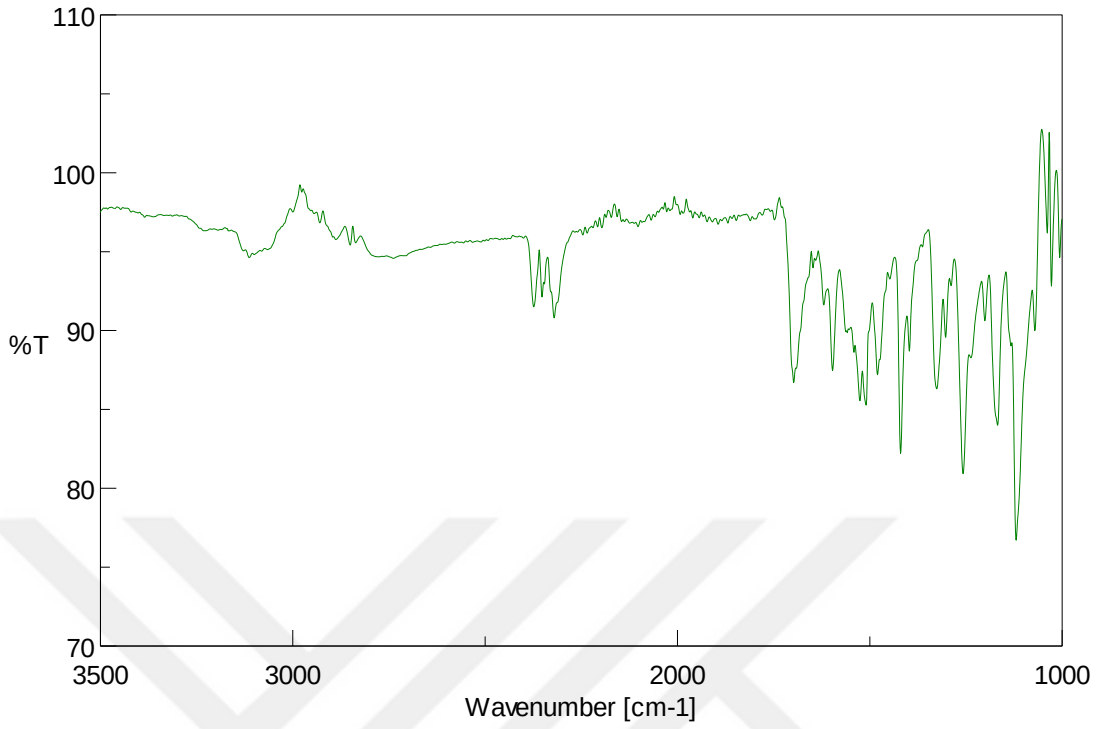
c) HT29 aktivite test sonuçları



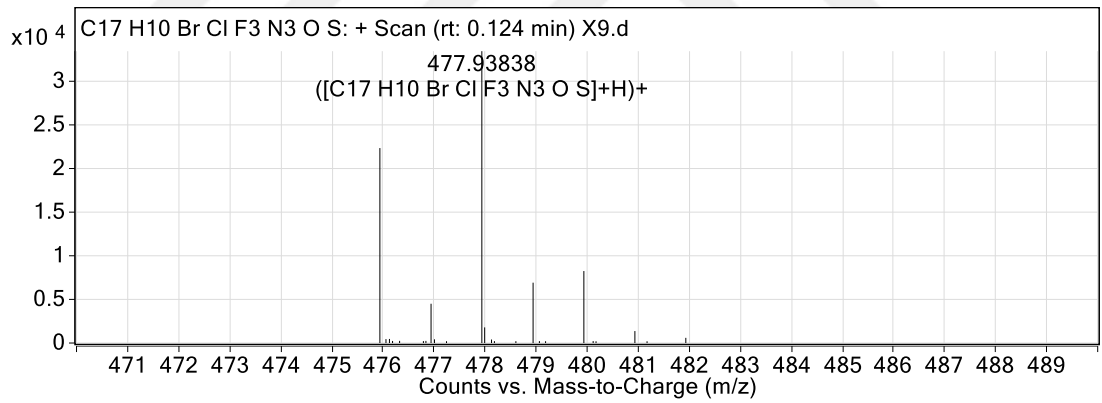
(a)



(b)



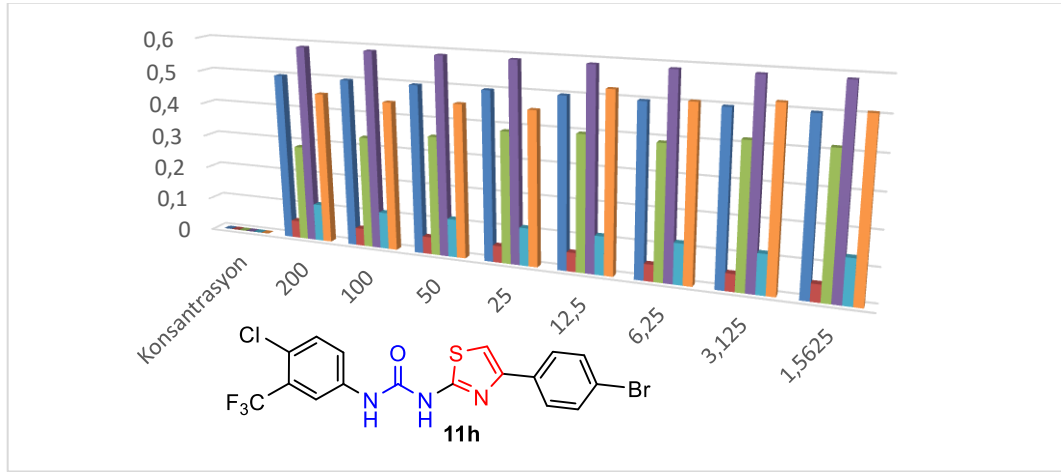
(c)



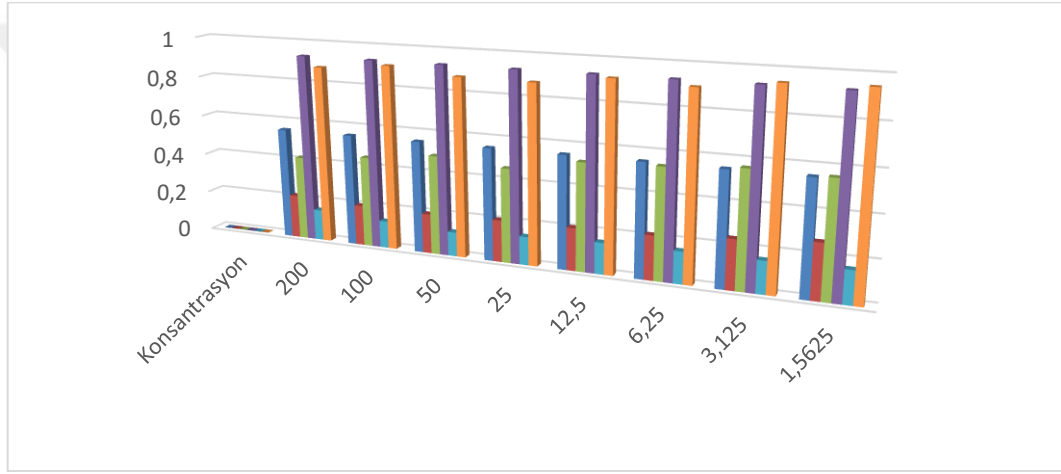
d)

Şekil 7.87. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)üre (**11h**) bileşiğine ait

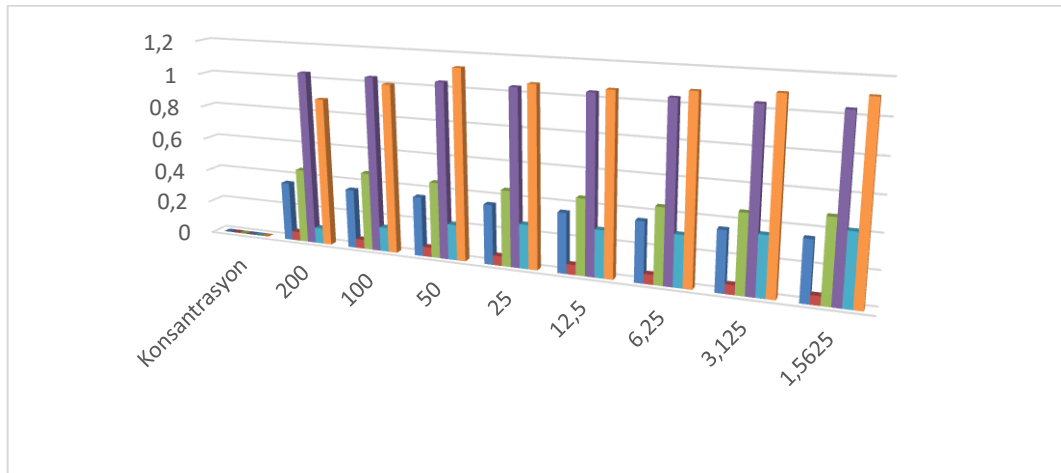
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

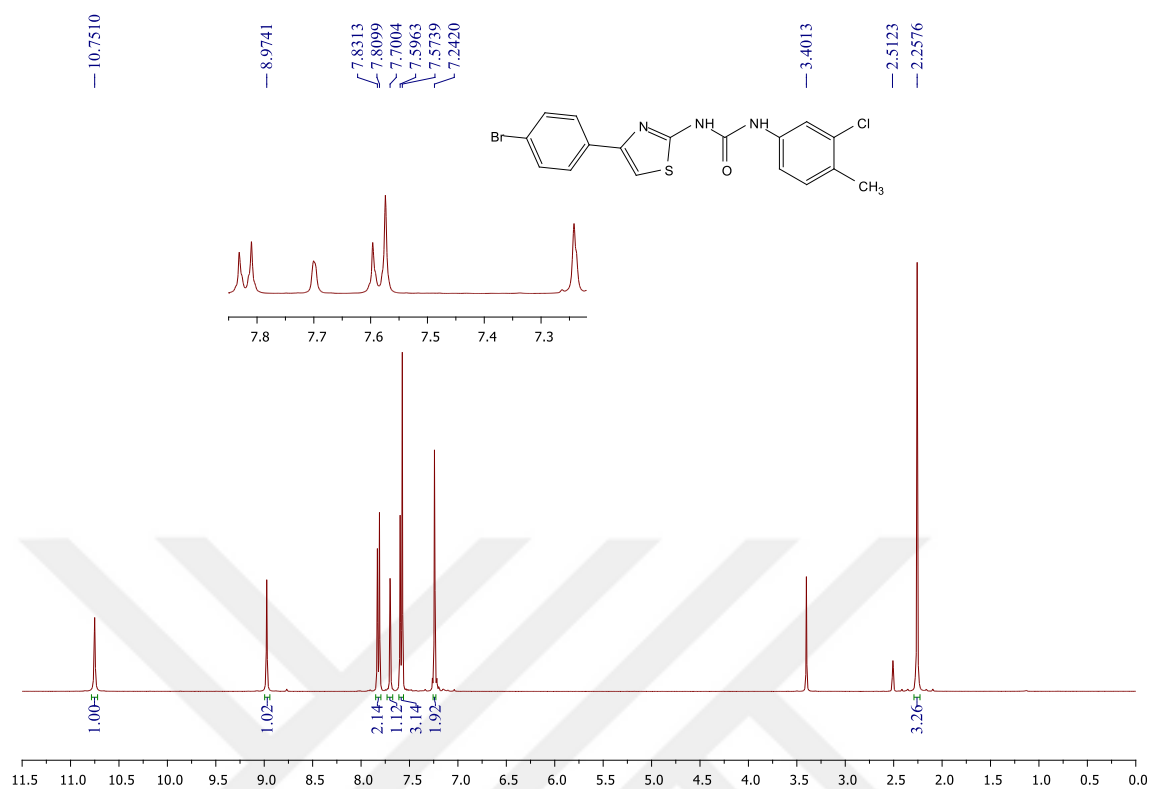


c)

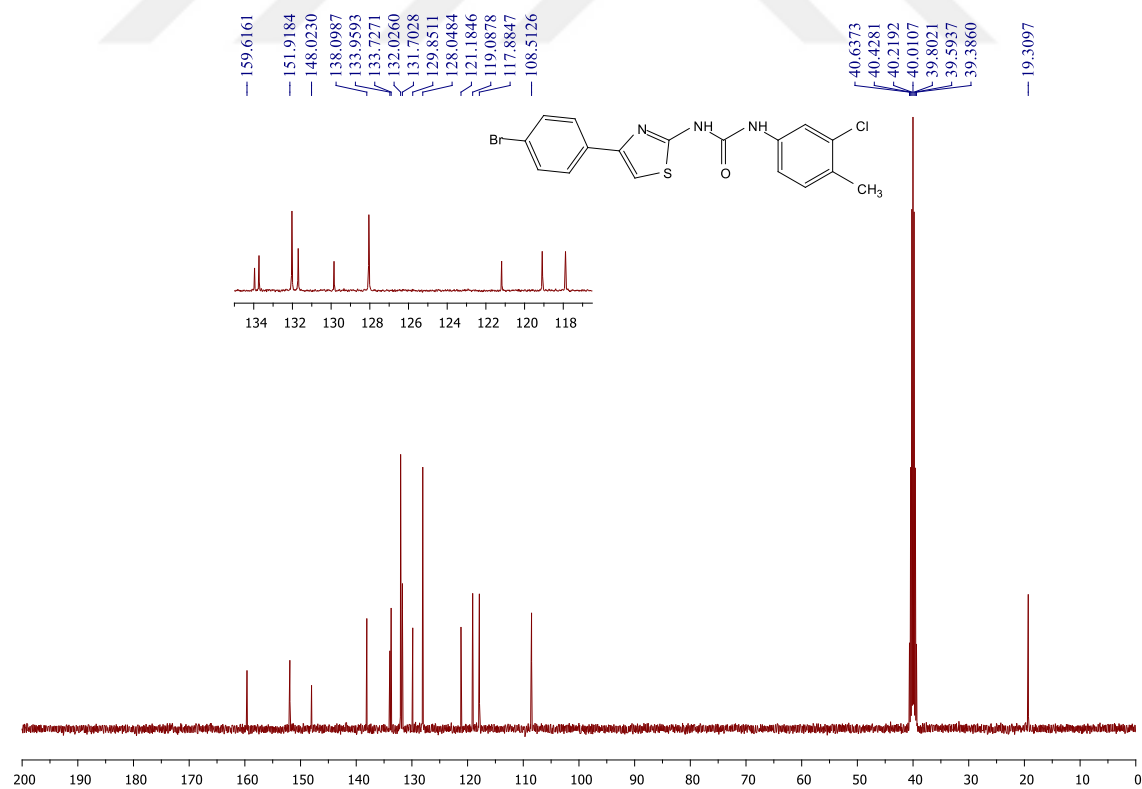
Şekil 7.88. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)üre (**11h**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

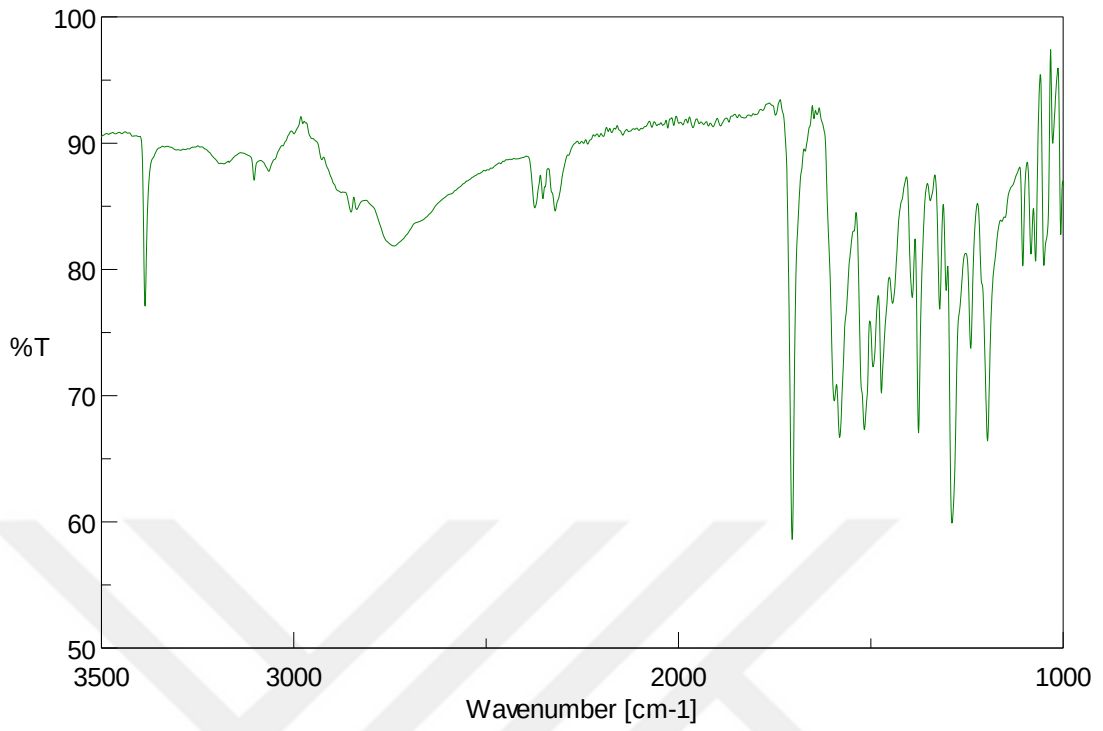
c) **HT29** aktivite test sonuçları



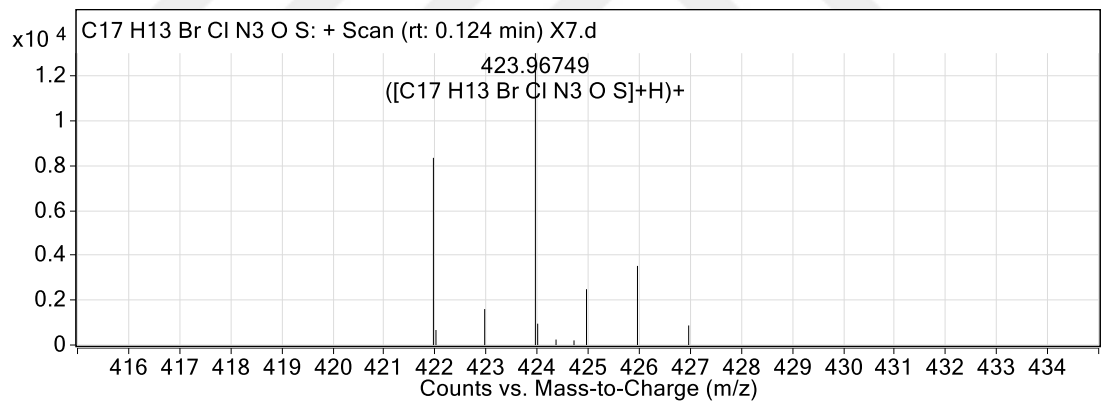
(a)



(b)



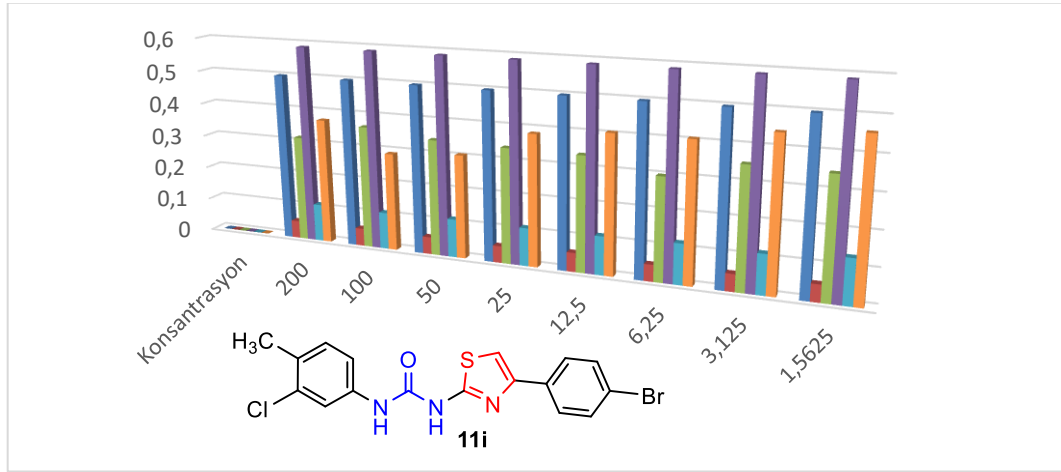
(c)



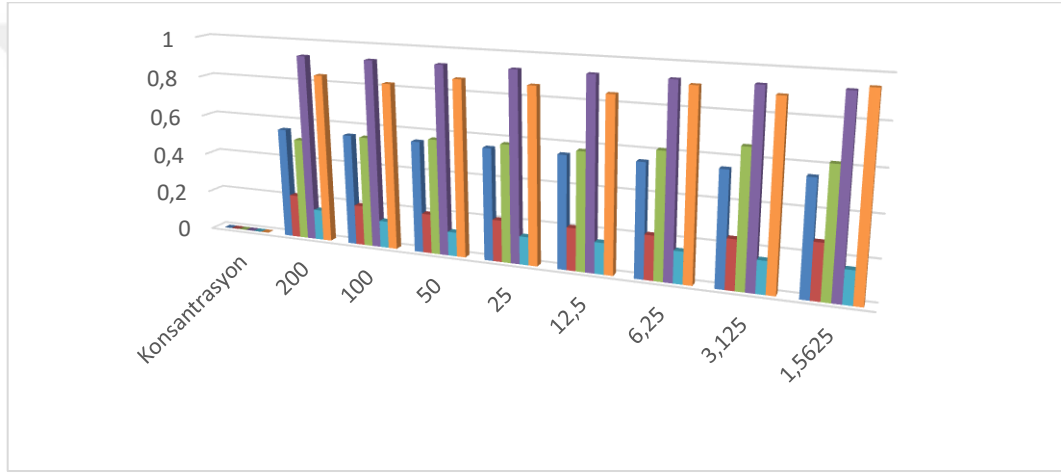
d)

Şekil 7.89. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (**11i**) bileşiğine ait

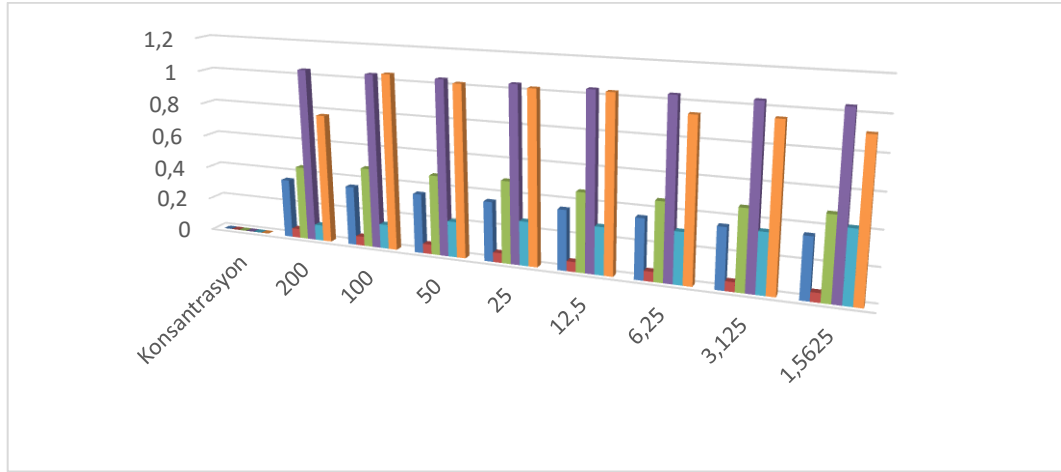
- a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)

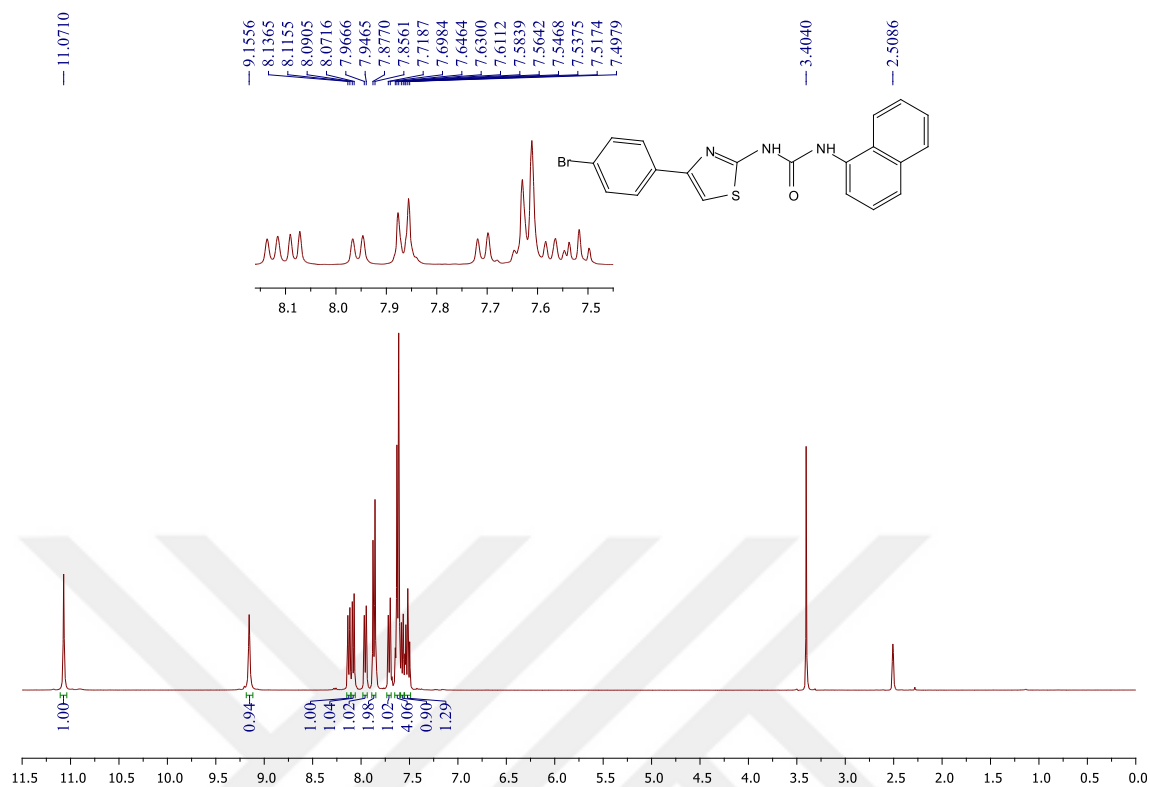


c)

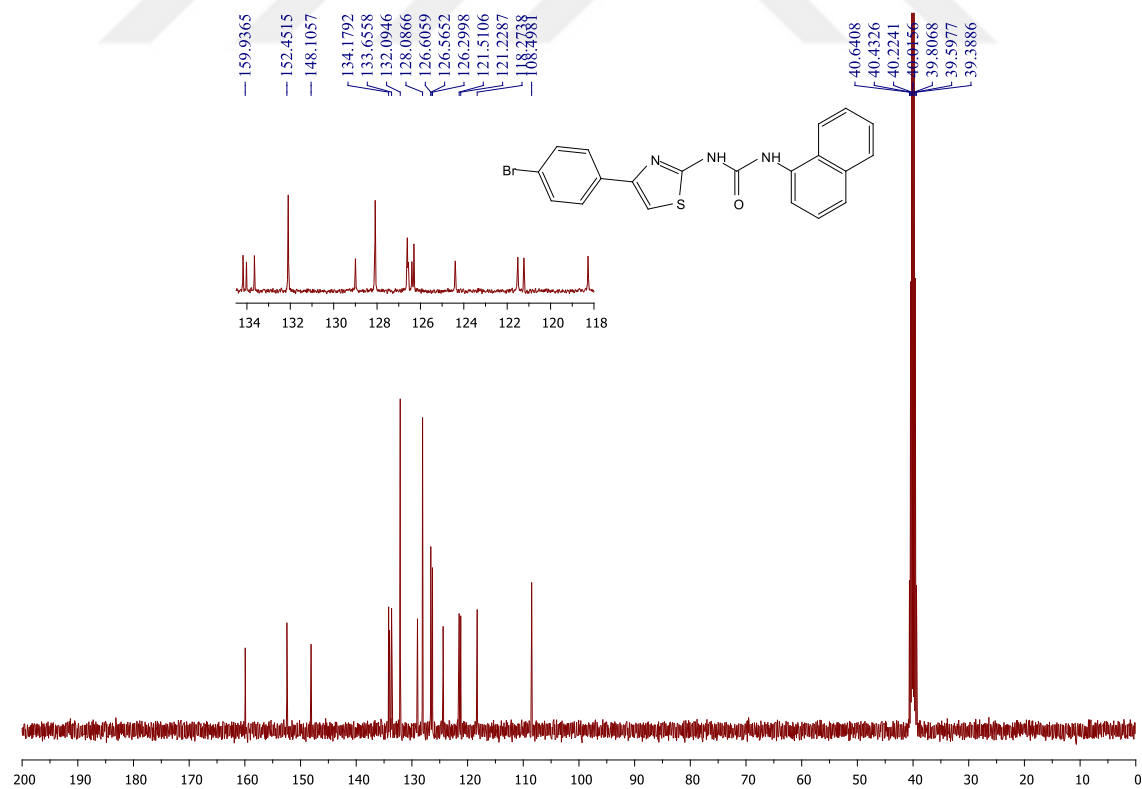
Şekil 7.90. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(3-kloro-4-metilfenil)üre (**11i**) bileşiğine ait

a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları

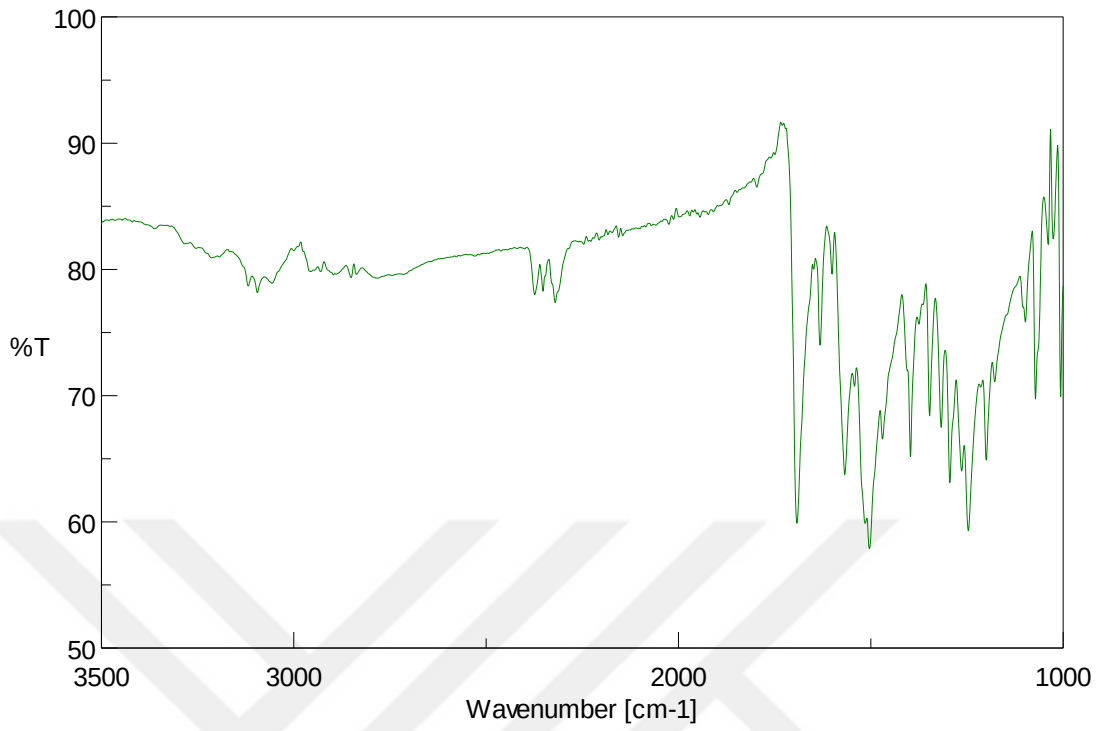
c) **HT29** aktivite test sonuçları



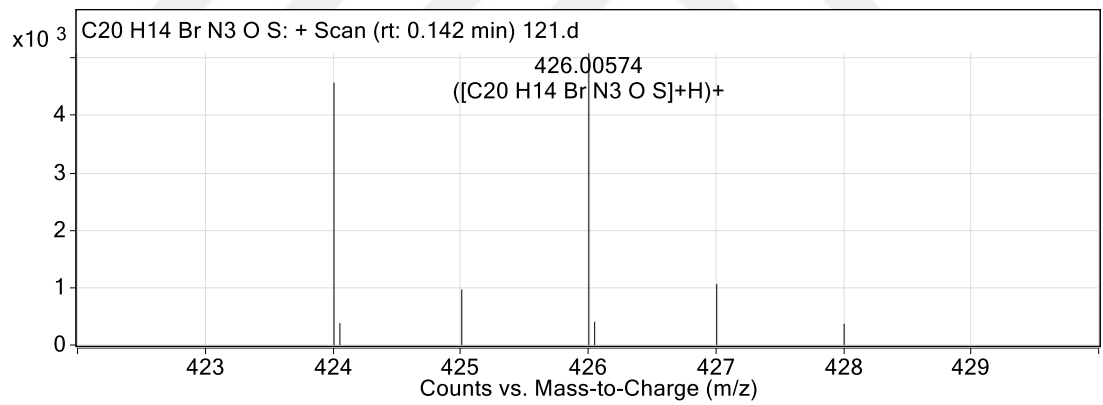
(a)



(b)



(c)

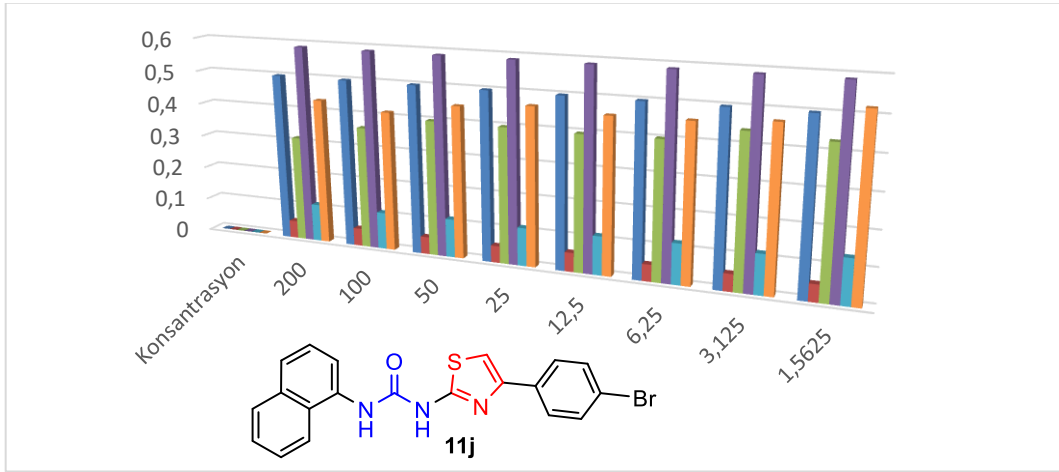


d)

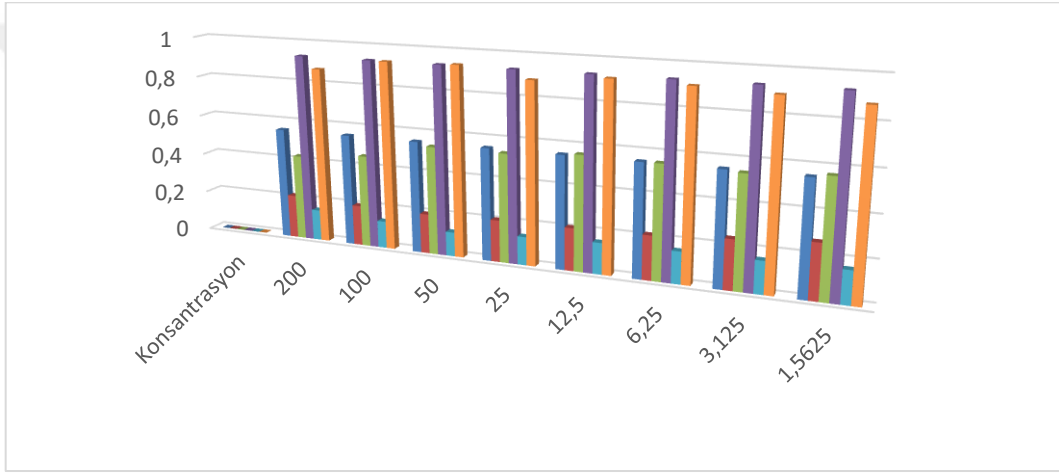
Şekil 7.91. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (**11j**) bileşiğine ait

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu

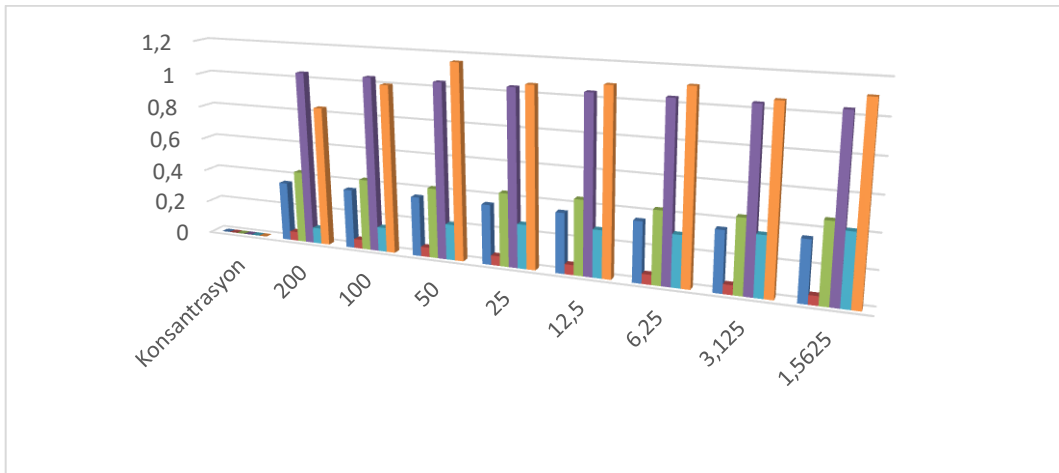
c) IR Spektrumu d) HRMS (ESI-TOF) Spektrumu



a)



b)



c)

Şekil 7.92. 1-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3-(naftalen-1-il)üre (**11j**) bileşiğine ait
a) **PC3** aktivite test sonuçları b) **MCF7** aktivite test sonuçları
c) **HT29** aktivite test sonuçları

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Osman Nuri ASLAN

Doğum Tarihi ve Yeri: 30.04.1987 / TRABZON

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

Telefon: 0533 510 27 61

E-mail: hidroksit61@gmail.com / onaslan@atauni.edu.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Yılı
Doktora	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya- Organik Kimya Anabilim Dalı - TOKAT	2014-2020
Yüksek Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya- Organik Kimya Anabilim Dalı - TOKAT	2011- 2013
Lisans	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü - ERZURUM	2005-2009
Lise	Akçaabat Lisesi - TRABZON	2001-2004

Yayınlar

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. ÖZBEK OĞUZ, USTA NECİBE CANAN, GÜRDERE MELİHA BURCU, ASLAN OSMAN NURİ, BUDAK YAKUP, CEYLAN MUSTAFA (2017). Synthesis and antibacterial screening of novel 2-(4-(aryl) thiazol-2-yl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-ethanoisindole-1,3(2H)-dione derivatives. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 192(10), 1153-1157. Doi: 10.1080/10426507.2017.1354209 (Yayın No: 3586462).
2. KOÇYİĞİT ÜMİT MUHAMMET, ASLAN OSMAN NURİ, GÜLÇİN İLHAMİ, TEMEL YUSUF, CEYLAN MUSTAFA (2016). Synthesis and Carbonic Anhydrase Inhibition of Novel 2-(4-Aryl thiazole-2-yl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3(2H)-dione Derivatives. ARCHIV DER PHARMAZIE, 349(12), 955-963., Doi: 10.1002/ardp.201600092 (Yayın No: 2916682).
3. GÜRDERE MELİHA BURCU, emeç ali cema, ASLAN OSMAN NURİ, BUDAK YAKUP, CEYLAN MUSTAFA (2016). Triethylamin mediated addition of 2-aminoethanethiol hydrochloride to chalcones Synthesis of 3-(2-aminoethylthio)-1-aryl-3-thiophen-2-yl-propan-1-ones and 5,7-diaryl-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-thiazepines. Synthetic Communications, 46(6), 536-545., Doi: 10.1080/00397911.2016.1152585 (Yayın No: 2691963).

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler

1. KOÇYİĞİT ÜMİT MUHAMMET, CEYLAN MUSTAFA, BUDAK YAKUP, GÜRDERE MELİHA BURCU, ÖZBEK Oğuz, ASLAN OSMAN NURİ, TEMEL YUSUF, TAYSI MEHMET REŞİT, GÜLÇİN İLHAMİ (2018). Glutasyon S-Transferaz Enziminin Bildircin Karaciğer Dokusundan Saflaştırılması ve (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-((E)-3-(Aryl)akriloil)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4205799)

2. **ASLAN OSMAN NURİ,ÖZBEK Oğuz,GÜRDERE MELİHA BURCU,BUDAK YAKUP,CEYLAN MUSTAFA** (2018). ÜRE TEMELLİ YENİ HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4205808)
3. **GÜRDERE MELİHA BURCU,KOÇYİĞİT ÜMİT MUHAMMET,BUDAK YAKUP,ÖZBEK Oğuz,ASLAN OSMAN NURİ,TASLİMİ Parham,GÜLÇİN İLHAMİ,CEYLAN MUSTAFA** (2018). 4-Amino Kalkon Türevlerinin Karbonik Anhidraz ve Asetilkolinesteraz Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkileri. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4205790)
4. **CEYLAN MUSTAFA,GÜRDERE MELİHA BURCU,ÖZBEK Oğuz,ASLAN OSMAN NURİ,BUDAK YAKUP** (2018). Aluminum Chloride–catalyzed Addition of Indole to Bis-chalcone Derivatives. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4205843)
5. **BUDAK YAKUP,GÜRDERE MELİHA BURCU,ÖZBEK Oğuz,ASLAN OSMAN NURİ,CEYLAN MUSTAFA** (2018). Aluminum Chloride–catalyzed Addition of Pyrrole to Bis-chalcone Derivatives. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4205802)
6. **GÜRDERE MELİHA BURCU,ÖZBEK Oğuz,ASLAN OSMAN NURİ,GEZEĞEN HAYREDDİN,Dinçer Ayşegül,BUDAK YAKUP,CEYLAN MUSTAFA** (2018). FENİLÜRE İÇEREN SİYANOPİRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4205840)
7. **BUDAK YAKUP,KOÇYİĞİT ÜMİT MUHAMMET,GÜRDERE MELİHA BURCU,ÖZBEK Oğuz,ELİGÜZEL FİKRET,GÜLÇİN İLHAMİ,CEYLAN MUSTAFA,ASLAN OSMAN NURİ** (2017). 5,6-Dibromo-2-(4-(2,3-Dibromo-3-(Aryl) Propanoic) Fenil) Heksahidro-1H-4,7-Metanoizindol-1,3 (2H)-Dion Türevlerinin

Karbonik Anhidraz Aktiviteleri. 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3464752)

8. GÜRDERE MELİHA BURCU,ÖZBEK Oğuz,YENCİLEK Belkız,AYDIN Ali,ERTÜRK FATİH,BUDAK YAKUP,CEYLAN MUSTAFA,**ASLAN OSMAN NURİ** (2017). Lakton ve Kalkon Birimi İçeren Enamin Türevlerinin Antikanser Aktiviteleri. 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3464678)

9. CEYLAN MUSTAFA,ŞAHİN YAĞLIOĞLU AYŞE,Keçeci Sarıkaya Meryem,GÜRDERE MELİHA BURCU,BUDAK YAKUP,**ASLAN OSMAN NURİ**,ÖZBEK Oğuz (2017). 4-Arilidentrisiklo [4.2.1.02,5] Nonan-3-On Türevlerinin Sentezi ve Antiproliferatif Aktiviteleri. 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3464730)

10. BUDAK YAKUP,GÜRDERE MELİHA BURCU,KOÇYİĞİT ÜMİT MUHAMMET,ERTÜRK FATİH,**ASLAN OSMAN NURİ**,ÖZBEK Oğuz,GÜLÇİN İLHAMİ,CEYLAN MUSTAFA (2017). Yeni 2-(4-((E)-3-(3-Aril) Akrilol) Fenil-3A,4,7,7A-Tatrahidro-1H-4,7-Metanoizoindol-1,3(2H)-Dion Türevlerinin Karbonik Anhidraz İnhibisyonu. 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3464718)

11. CEYLAN MUSTAFA,ŞAHİN YAĞLIOĞLU AYŞE,Keçeci Sarıkaya Meryem,GÜRDERE MELİHA BURCU,BUDAK YAKUP,**ASLAN OSMAN NURİ**,ÖZBEK Oğuz (2017). 4-Arilidinetrisiklo [4.2.1.02,5] Non-7- En-3-On Türevlerinin Sentezi ve Antiproliferatif Aktiviteleri. 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3464725)

12. KOÇYİĞİT ÜMİT MUHAMMET,BUDAK YAKUP,**ASLAN OSMAN NURİ**,GÜRDERE MELİHA BURCU,CEYLAN MUSTAFA,ÖZBEK Oğuz,DÜRÜ Neşe,GÜLÇİN İLHAMİ,Taslimi Parham (2017). INVESTIGATION OF CARBONIC ANHYDRASE AND ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITIES OF NOVEL HYBRID HYDRAZINE DERIVATIVES. 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3464699)

13. GÜRDERE MELİHA BURCU,BUDAK YAKUP,KOÇYİĞİT ÜMİT MUHAMMET,ÖZBEK Oğuz,ÖZCAN Kezban,Taslimi Parham,GÜLÇİN İLHAMİ,CEYLAN MUSTAFA,ASLAN OSMAN NURİ (2017). Yeni Pirazolil-Tiyazol Türevlerinin Karbonik Anhidraz ve Asetilkolinesteraz Aktiviteleri. 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3464743)
14. ASLAN OSMAN NURİ,CEYLAN MUSTAFA,GÜRDERE MELİHA BURCU,BUDAK YAKUP,KOÇYİĞİT ÜMİT MUHAMMET,GÜLÇİN İLHAMİ,TEMEL YUSUF (2016). Synthesis and carbonic anhydrase inhibition of novel 2 isoindole 4 aryl thiazole derivatives. Anatolian Conference onSynthetic Organic Chemistry II (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:2610234)
15. ASLAN OSMAN NURİ,GÜRDERE MELİHA BURCU,CEYLAN MUSTAFA,BUDAK YAKUP,EMEÇ Ali Cemal (2016). Triethylamine catalyzed addition of 2 aminoethanethiolhydrochloride to chalcones. Anatolian Conference onSynthetic Organic Chemistry II (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:2610216)
16. DÜRÜ Neşe,ERGÜNTÜRK Dursun,CEYLAN MUSTAFA,BUDAK YAKUP,GÜRDERE MELİHA BURCU,ASLAN OSMAN NURİ (2015). THE NEW SPIRO BENZOFURAN DERIVATIVES SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION. Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry 8 (/)(Yayın No:1663890)
17. ASLAN OSMAN NURİ,CEYLAN MUSTAFA,FINDIK ESRA,GÜRBÜZLÜ BELMA,ESEN ZEYNEP (2015). SYNTHESIS OF NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS BASED ON TETRALONE. Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry 8 (/)(Yayın No:1663888)
18. ÖZBEK Oğuz,CEYLAN MUSTAFA,KEÇECİ SARIKAYA Meryem,ASLAN OSMAN NURİ (2015). INVESTIGATION OF A NEW CLASS 2 SUBSTITUTED BENZOTHAZOLE OF THE SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY. Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry 8 (/)(Yayın No:1663892)
19. GENÇLER Ela,CEYLAN MUSTAFA,ASLAN OSMAN NURİ,BUDAK YAKUP,GÜRDERE MELİHA BURCU,ÖZTÜRK ŞAHİN (2015). PYRIDINE 3 CARBONITRILE DERIVATIVES K₂CO₃ CATALYZED SYNTHESIS AND BIOLOGICAL INVESTIGATION OF THE ACTIVITY. Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry 8 (/)(Yayın No:1663891)

20. GÜRDERE MELİHA BURCU,ASLAN OSMAN NURİ,CEYLAN MUSTAFA,BUDAK YAKUP,ERTÜRK Fatih,ÖZBEK Oğuz (2015). The Synthesis of New Thiazole Isoindole Derivatives and Biological Activity Studies. Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry (/)(Yayın No:1368099)
21. GÜRDERE MELİHA BURCU,ASLAN OSMAN NURİ,CEYLAN MUSTAFA,BUDAK YAKUP,ÖZBEK Oğuz (2015). The Synthesis of New Thiazole Isoindole Derivatives and Characterization. Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry (/)(Yayın No:1368105)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1. GÜRDERE MELİHA BURCU,ASLAN OSMAN NURİ,ÖZBEK Oğuz,YENCİLEK Belkız,AYDIN Ali,ERTÜRK FATİH,BUDAK YAKUP,CEYLAN MUSTAFA (2017). LAKTON VE KALKON BİRİMİ İÇEREN ENAMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ. 29. Ulusal Kimya Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3586425)
2. ASLAN OSMAN NURİ,GÜRDERE MELİHA BURCU,CEYLAN MUSTAFA,BUDAK YAKUP,Emeç Ali Cemal (2016). Michael Addition of 2 Aminoethanethiol Hydrochloride to Chalcones With Triethylamine Catalyzed. 28. Ulusal Kimya Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:2962377)
3. ASLAN OSMAN NURİ,GÜRDERE MELİHA BURCU,BUDAK YAKUP,CEYLAN MUSTAFA,ERTÜRK FATİH,ÖZBEK Oğuz,Kezban ÖZCAN (2015). Yeni Tiyazol Pirazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları. 27. Ulusal Kimya Kongresi (/)(Yayın No:1555162)
4. GÜRDERE MELİHA BURCU,ASLAN OSMAN NURİ,BUDAK YAKUP,CEYLAN MUSTAFA,ERTÜRK Fatih,DÜRÜ Neşe,YENCİLEK Belkız (2015). Yeni Pirazol İsoindol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları. 3. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (/)(Yayın No:1368128)
5. ASLAN OSMAN NURİ,GÜRDERE MELİHA BURCU,USTA NECİBE CANAN,BUDAK YAKUP,CEYLAN MUSTAFA,ÖZBEK Oğuz (2015). Yeni Tiyazol İsoindol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları. 3. İlaç Kimyası: İlaç

Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi (/)(Yayın No:1368118)

6. ERGÜNTÜRK Dursun, CEYLAN Mustafa, GEZEĞEN Hayreddin, **ASLAN Osman Nuri**,SARIKAYA KEÇECİ Meryem,GÜRBÜZLÜ Belma,ŞAHİN Betül (2014). 6 6 Dimetil 3 aril 3 4 6 7 tetrahidro 1 H 3H spiro benzofuran 2 2 naftalen 1 4 5H dion Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi (/)(Yayın No:1022483)

7. GÜRDERE Meliha Burcu, CEYLAN Mustafa, BUDAK Yakup, **ASLAN Osman Nuri**,ÖZCAN Kezban,ÖZBEK Oğuz (2014). 3aR 4S 7R 7aS 2 4 sinnamoilfenil 3a 4 7 7a tetrahidro 1H 4 7 metanoisindol 1 3 2H dion Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi (/)(Yayın No:1022497)

8. ŞAHİN Betül, CEYLAN Mustafa, GEZEĞEN Hayreddin, **ASLAN Osman Nuri**,SARIKAYA KEÇECİ Meryem,ERGÜNTÜRK Dursun,ŞAHİN YAĞLIOĞLU Ayşe (2014). Antitümör Aktivite Gösterebilecek Yeni Bir Sınıf 2 Substitüe Benzotiyazolerin Sentezi ve Aktivitelerinin İncelenmesi. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi (/)(Yayın No:1022467)

9. **ASLAN Osman Nuri**, CEYLAN Mustafa, GEZEĞEN Hayreddin, SARIKAYA KEÇECİ Meryem,GÜRBÜZLÜ Belma,ŞAHİN Betül (2014). Yeni 2 İsoindol 4 Aril Tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi (/)(Yayın No:1022459)

10. ÖZCAN Kezban, CEYLAN Mustafa, BUDAK Yakup, GÜRDERE Meliha Burcu,**ASLAN Osman Nuri** (2014). Yeni Bir Tür Karbotiyoamit Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi (/)(Yayın No:1022489)

11. GÜRBÜZLÜ Belma, CEYLAN Mustafa, GEZEĞEN Hayreddin, **ASLAN Osman Nuri**, SARIKAYA KEÇECİ Meryem, ŞAHİN Betül,ERGÜNTÜRK Dursun (2014). Yeni 7 Aril 5 6 6a 7 tetrahidrobenzo b nafto 1 2 e 1 4 tiyoazepinlerin Sentezi ve Karakterizasyonu. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi (/)(Yayın No:1022474)

12. ÖZCAN Kezban, GÜRDERE Meliha Burcu, **ASLAN Osman Nuri**, CEYLAN Mustafa, BUDAK Yakup, ERTÜRK Fatih (2014). 3aS 4S 4aR 7aS 8S 8aS 6 4 1

asetil 5 fenil 4 5 dihidro 1H pirazol 3 il fenil 3 metil 4 4a 8 8a tetrahidro 3aH 4 8 metanoisoksazol 4 5 f isoindol 5 7 6H 7aH dion Türevlerinin Sentezi ve Anti kanser Aktivite Uygulamaları. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi (/)(Yayın No:1022505)

13. Belma GÜRBÜZLÜ, Mustafa CEYLAN, **Osman Nuri ASLAN**, Hayreddin GEZEĞEN, Meryem KEÇECİ SARIKAYA, Zeynep ESEN (2013). Bir Seri Piridon ve Siyanopiridin Türevlerinin Sentezi ve AntimikrobiyalAktivitelerinin incelenmesi. 1. İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi,Standardizasyonu (Yayın No:400926)

14. **Osman Nuri ASLAN**, Mustafa CEYLAN, Meliha Burcu GÜRDERE, Yakup BUDAK, Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU, Hüseyin ERDOĞAN, Erdoğan KAMO (2013). 3,3,1,4 Fenilen bis-1-arilprop-2-en-1-one Türevlerinin Sentezi veAntiprolifeatif Aktivitelerinin incelenmesi. 1.İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, (Yayın No:400343)

Akademik Görevler

2011-2019 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi - Araştırma Görevlisi

2019- Devam ediyor Atatürk Üniversitesi – Öğretim Görevlisi

Projelerde Yaptığı Görevler

1. Rasemik Asetal Hidroperoksitlerin Peroksidaz Katalizli Enantiyoseçici İndirgenmesi S Asetal Hidroperoksitlerin Sentezi ve Alilik Alkollerin Enonların ve Sülfidlerin Asimetrik Oksidasyonunda Kiral Oksidan Olarak Uygulamaları, TÜBİTAK PROJESİ, Bursiyer, 01/09/2011 - 31/12/2011 (ULUSAL)

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler

KİMYAGERLER DERNEĞİ, Üye

Ödüller

MANSİYON ÖDÜLÜ, Kimyagerler Derneği, 2017