



**YENİ TİYAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZLERİ VE İKİ BOYUTLU NMR
SPEKTROSKOPİSİ İLE YAPI TAYİNLERİ**

Yüksek Lisans Tezi

Meysa Zeynep AKDÜNE

Eskişehir 2025

**YENİ TİYAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ VE İKİ BOYUTLU
NMR SPEKTROSKOPİSİ İLE YAPI TAYİNLERİ**

Meysa Zeynep AKDÜNE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Tezli Yüksek Lisans Programı**

Danışman: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI

**Anadolu Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Haziran 2025
Eskişehir**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Meysa Zeynep AKDÜNE'nin “YENİ TİYAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ VE İKİ BOYUTLU NMR SPEKTROSKOPİSİ İLE YAPI TAYİNLERİ” başlıklı tezi 26/05/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Ana Bilim dalında Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Ünvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI	
Üye	: Doç. Dr. Derya OSMANİYE	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Betül KAYA	

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN
Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ TİYAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ VE İKİ BOYUTLU NMR SPEKTROSKOPİSİ İLE YAPI TAYİNLERİ

Meysa Zeynep AKDÜNE

Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

Tezli Yüksek Lisans Programı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ

Tiyazol halkası bir azot ve bir kükürt atomu içeren beş üyeli heterosiklik bir yapı olup çeşitli doğal ürünlerde ve farmasötik bileşiklerde yaygın olarak bulunmakta ve sahip olduğu biyolojik aktivite nedeniyle kanser tedavisinde öncü bileşiklerden biri olmasıyla beraber birçok alanda ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerinde büyük bir rol oynamaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında potansiyel biyolojik aktiviteye sahip yeni tiyazol türevi bileşiklerin sentezleri iki basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada 4-metoksifeniletılamin kullanılarak izotiyasiyanat ile tepkimeye sokulup tiyoüresi oluşturulmuş ve sonrasında 2-bromoasetofenonlarla halka kapama reaksiyonları meydana gelmiştir. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu için IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS gibi klasik spektral analizlerin kullanılmasının yanı sıra yapı tayininde yüksek doğruluk sağlayan iki boyutlu NMR (COSY, HSQC, HMBC, NOESY vb.) spektroskopisinden de yararlanılmıştır. Bu teknikler kullanılarak bileşiklerin atomik düzeyde konumlandırılması ve yapısal doğrulamaları yapılmıştır.

Çalışmanın sonuçları tiyazol çekirdeği taşıyan yeni türevlerin başarıyla sentezlenebildiğini ve bu yapıların 2D-NMR teknikleriyle detaylı şekilde aydınlatılabildiğini göstermektedir. Elde edilen veriler organik sentez ve yapısal karakterizasyon alanında literatüre katkı sağlayacak niteliktedir.

Anahtar Sözcükler: Tiyazol, 2D-NMR, HSQC, HMBC, NOESY.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW THIAZOLE DERIVATIVE COMPOUNDS AND STRUCTURE DETERMINATION BY TWO-DIMENSIONAL NMR SPECTROSCOPY

Meysa Zeynep AKDÜNE

Department of Pharmaceutical Chemistry
Programme in Master's Degree with Thesis
Graduate School of Anadolu University, June 2025
Supervisor: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ

The thiazole ring is a five-membered heterocyclic structure containing one nitrogen and one sulfur atom, commonly found in various natural products and pharmaceutical compounds. Due to its biological activity, it serves as a lead compound in cancer treatment and plays a significant role in drug discovery and development processes across many fields.

In this thesis, synthesis of new thiazole derivative compounds with potential biological activity was carried out in two steps. In the first step, 4-methoxyphenylethylamine was used to react with isothiocyanate to form thiourea, followed by ring closure reactions with 2-bromoacetophenones. For the characterization of the synthesized compounds, classical spectral analyses such as IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and HRMS were used as well as two-dimensional NMR spectroscopy (COSY, HSQC, HMBC, NOESY, etc.) which provides high accuracy in structure determination. Using these techniques, the compounds were positioned at the atomic level and structural verifications were performed.

The results of the study show that new derivatives bearing thiazole nuclei can be successfully synthesized and these structures can be elucidated in detail by 2D-NMR techniques. The data obtained will contribute to the literature in the field of organic synthesis and structural characterization.

Keywords: Thiazole, 2D-NMR, HSQC, HMBC, NOESY.

TEŞEKKÜR

Türkiye Cumhuriyeti bünyesinde hür ve kendine güvenen bir Türk genci olarak bilimin ışığında çağdaş bir eğitim alabildiysem ve hala aydınlık geleceğe emin adımlarla yürüyebilme inancını içimde taşıyabiliyorsam bunun için Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e,

Lisansüstü eğitim serüvenim boyunca bilgi birikimi, deneyimi ve tüm hassasiyetiyle bana yol gösteren, süreç boyunca yaşadığım tüm olumsuzluklarda anlayışıyla ve tatlı diliyle desteğini ve güvenini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleğine olan tutkusuna hayran olduğum danışman hocam Sayın Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI'ya,

Üniversite hayatımızın ilk gününden bugüne dek Anadolu Eczacılık koridorlarından geçen her bir bireyin hayatına bir şekilde dokunup kıymetli zamanını asla esirgmeden öğrencilerine olan babacan yaklaşımıyla, sorun çözme yeteneği, tecrübesi ve örnek kişiliğiyle eğitim hayatımda büyük yeri olan Sayın Hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a,

Lisans eğitimimle başlayarak lisansüstü eğitim serüvenimde de devam eden tanışıklığımızda güler yüzünü ve şefkatini bir an olsun esirgemedi her türlü sorunuma çözüm bulan, dinleyen, değer veren; bulunduğu konuma, mesleğe, eğitmeye ve öğretmeye en çok yakışan sevgili hocam, idolüm Doç. Dr. Derya OSMANİYE'ye,

Farmasötik Kimya ile tanıştığım ilk günden bu yana tecrübeleriyle, sıcakkanlı yaklaşımlarıyla bu bölümü ve mesleği bana sevdiren gerek derslerde gerek ders dışında her konuda desteklerini her daim hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Begüm Narpelin SAĞLIK'a ve Dr. Öğr. Üyesi Serkan LEVENT'e,

Tezimin her aşamasında gerek teorik gerek pratik anlamda her türlü desteği vererek sabırla bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, akademik hayatlarında bulundukları konuma çok yakışan başarıdan başarıya koşacaklarından emin olduğum sevgili meslektaşlarım ve değerli hocalarım Arş. Gör. Berkant KURBAN, Arş. Gör. Arzu HIDİR ve Arş. Gör. Abdüllatif KARAKAYA'ya,

Üniversitedeki eğitim sürecimin her anını daha yaşanılabilir ve değerli kılan dostluğu ve sonrasında başlayan kıymetli hayat arkadaşlığı için, bu süreçte desteğini her daim hissettiğim, düştüğümde elimden tutup daha güçlü kalkmamı sağlayan meslektaşım,

sevgili eşim Ecz. Kaan AKDÜNE'ye ve varlığını, inancını, sevgisini ruhen ve kalben her daim hissettiğim yüküme destek, heyecanıma ortak biricik kız kardeşim Bengisu ASLANTAŞ'a,

26 senelik hayatımda bana güç ve pusula olan, en yakın arkadaşım, babam Ahmet BAĞDATLI'ya ve üzerimden desteklerini ve sevgilerini hiç esirgemeyen, bu yolda bana ışık ve umut olan tüm aileme,

Lisans ve lisansüstü olmak üzere okuldaki ilk günümünden son günüme kadar verdikleri emekler için Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi idari, akademik ve hizmet bünyesinde çalışan tüm personellere,

tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Meysa Zeynep AKDÜNE

26.05.2025

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Meysa Zeynep AKDÜNE

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI.....	
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	14
2.1 NMR Spektroskopisi.....	14
2.1.1 İki boyutlu NMR teknikleri	14
2.1.1.1 <i>J</i> spektroskopisi	15
2.1.1.2 Homonükleer korelasyon.....	16
2.1.1.2.1 COSY (Proton-Proton)	16
2.1.1.2.2 2D- Inadequate (Karbon-Karbon)	16
2.1.1.2.3 NOESY.....	17
2.1.1.3 Heteronükleer korelasyon	18
2.1.1.3.1 Hetcor.....	18
2.1.1.3.2. HMQC.....	18
2.1.1.3.3 HMBC	19
2.1.1.3.4 HSQC	19
3 GEREÇLER.....	21
3.1 Kullanılan Maddeler	21
3.2 Kullanılan Cihazlar	22
4 YÖNTEMLER	23
4.1 Sentez Çalışmaları.....	23
4.1.1 .. 2-((Amino((4-metoksifenetil)amino)metil)tiyo)-1-feniletan-1-on türevleri (A) (Yöntem A).....	23
4.1.2 Hedef bileşiklerin sentezi (Yöntem B)	23
4.2 Analiz Çalışmaları.....	24
4.2.1 İTK çalışmaları ve Rf değerlerinin saptanması.....	24

4.2.2 Erime noktalarının tespiti.....	25
4.2.3 IR spektrumlarının eldesi	25
4.2.4 ¹ H-NMR spektrumlarının eldesi.....	25
4.2.5 ¹³ C-NMR spektrumlarının eldesi	26
4.2.6 2D NMR spektrumlarının alınması	26
4.2.6.1 <i>HSQC</i>	26
4.2.6.2 <i>HMBC</i>	26
4.2.6.3 <i>NOESY</i>	26
4.2.7 Kütle spektrumlarının alınması	26
4.3 Aktivite Çalışmaları	26
4.3.1 MTT yöntemi yardımıyla bileşiklerin sitotoksik etkilerinin araştırılması	27
4.3.1.1 Hücrelerin çoğaltılması	27
4.3.1.2 Hücrelerin plakalara ekilmesi.....	27
4.3.1.3 MTT sitotoksikite testinin gerçekleştirilmesi.....	27
4.3.1.4 Moleküler docking çalışmaları.....	28
5 BULGULAR VE TARTIŞMA	30
5.1 Sentez ve Yapı Aydınlatılması.....	30
5.1.1 4-(2-(Etilimino)-3-(4-metoksifenetil)-2,3-dihidrotiazol-4-il)benzonitril (A1, A4).....	30
5.1.2 N-Etil-3-(4-metoksifenetil)-4-(4-nitrofenil) tiyazol-2(3H)-imin (A3, A4). 39	
5.1.3 4-(2-(Benzilimino)-3-(4-metoksifenetil)-2,3-dihidrotiazol-4-il)benzonitril (E1, E4)	48
5.1.4 N-Benzil-3-(4-metoksifenetil)-4-(4-nitrofenil) tiyazol-2(3H)-imin (B3, B4)	57
5.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	66
5.2.1 IR spektrumlarının değerlendirilmesi	66
5.2.2 NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	66
5.2.2.1 ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	66
5.2.2.2 ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	68
5.2.2.3 2D-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	69
5.2.3 Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi.....	124

5.3 Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi	124
5.4 Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	124
6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	129



TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1	Tez Çalışmasında Kullanılan Maddeler.....	21
Tablo 3.2	Tez Çalışmasında Kullanılan Cihazlar.....	22
Tablo 5.1	Madde A1 ve Madde A2'ye Ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, J Değerleri.....	72
Tablo 5.2	Madde A3 ve Madde A4'e Ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, J Değerleri.....	85
Tablo 5.3	Madde B1 ve Madde B2'ye Ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, J Değerleri.....	98
Tablo 5.4	Madde B3 ve Madde B4'e Ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, J Değerleri.....	111

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 Tiyazol Molekülünün Gösterimi.....	8
Şekil 2.1 Oluşması Muhtemel Halka Sistemleri.....	13
Şekil 4.1 2-(4-Metoksifenil)etilamin (A) Sentezi İçin Reaksiyon Denklemi.....	23
Şekil 4.2 Hedef Bileşiklerin (A1-A4, B1-B4) Sentezi İçin Reaksiyon Denklemi....	24
Şekil 5.1 4-(2-(Etilimino)-3-(4-metoksifenetil)-2,3-dihidrotiazol-4-il) benzonitril (A1, A2) Molekülünün Kimyasal Yapısı	30
Şekil 5.2 IR Analizi (A1).....	31
Şekil 5.3 ¹ H-NMR Analizi (A1).....	32
Şekil 5.4 ¹³ C-NMR Analizi (A1).....	33
Şekil 5.5 HRMS Analizi (A1).....	34
Şekil 5.6 IR Analizi (A2).....	35
Şekil 5.7 ¹ H-NMR Analizi (A2).....	36
Şekil 5.8 ¹³ C-NMR Analizi (A2).....	37
Şekil 5.9 HRMS Analizi (A2).....	38
Şekil 5.10 N-Etil-3-(4-Metoksifenetil)-4-(4-Nitrofenil) Tiyazol-2(3H)-İmin (A3, A4) Moleküllerinin Kimyasal Yapısı.....	39
Şekil 5.11 IR Analizi (A3).....	40
Şekil 5.12 ¹ H-NMR Analizi (A3).....	41
Şekil 5.13 ¹³ C-NMR Analizi (A3).....	42

Şekil 5.14 HRMS Analizi (A3).....	43
Şekil 5.15 IR Analizi (A4).....	44
Şekil 5.16 ¹ H-NMR Analizi (A4).....	45
Şekil 5.17 ¹³ C-NMR Analizi (A4).....	46
Şekil 5.18 HRMS Analizi (A4).....	47
Şekil 5.19 4-(2-(Benzilimino)-3-(4-metoksifenetil)-2,3-dihidrotiazol-4-il) benzonitril (B1, B2) Moleküllerinin Kimyasal Yapısı.....	48
Şekil 5.20 IR Analizi (B1).....	49
Şekil 5.21 ¹ H-NMR Analizi (B1).....	50
Şekil 5.22 ¹³ C-NMR Analizi (B1).....	51
Şekil 5.23 HRMS Analizi (B1).....	52
Şekil 5.24 IR Analizi (B2).....	53
Şekil 5.25 ¹ H-NMR Analizi (B2).....	54
Şekil 5.26 ¹³ C-NMR Analizi (B2).....	55
Şekil 5.27 HRMS Analizi (B2).....	56
Şekil 5.28 N-Benzil-3-(4-metoksifenetil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol-2(3H)-imin (B3, B4) Moleküllerinin Kimyasal Yapısı.....	57
Şekil 5.29 IR Analizi (B3).....	58
Şekil 5.30 ¹ H-NMR Analizi (B3).....	59
Şekil 5.31 ¹³ C-NMR Analizi (B3).....	60
Şekil 5.32 HRMS Analizi (B3).....	61

Şekil 5.33 IR Analizi (B4).....	62
Şekil 5.34 ¹ H-NMR Analizi (B4).....	63
Şekil 5.35 ¹³ C-NMR Analizi (B4).....	64
Şekil 5.36 HRMS Analizi (B4).....	65
Şekil 5.37 Madde A1 ve Madde A2'ye Ait Olası Halka Kapanma Şekilleri.....	72
Şekil 5.38 Bileşik A1'e Ait HMBC Spektrumu.....	73
Şekil 5.39 Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	74
Şekil 5.40 Bileşik A1'e Ait HSQC Spektrumu.....	75
Şekil 5.41 Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	76
Şekil 5.42 Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	76
Şekil 5.43 Bileşik A1'e Ait NOESY Spektrumu.....	77
Şekil 5.44 Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	78
Şekil 5.45 Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	78
Şekil 5.46 Bileşik A2'ye Ait HMBC Spektrumu.....	79
Şekil 5.47 Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	80
Şekil 5.48 Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	80
Şekil 5.49 Bileşik A2'ye Ait HSQC Spektrumu.....	81
Şekil 5.50 Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	82
Şekil 5.51 Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	82
Şekil 5.52 Bileşik A2'ye Ait NOESY Spektrumu.....	83
Şekil 5.53 Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	84

Şekil 5.54 Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	84
Şekil 5.55 Madde A3 ve madde A4'e Ait Olası Halka Kapanma Şekilleri.....	85
Şekil 5.56 Bileşik A3'ye Ait HMBC Spektrumu.....	86
Şekil 5.57 Bileşik A3'ye Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	87
Şekil 5.58 Bileşik A3'ye Ait HSQC Spektrumu.....	88
Şekil 5.59 Bileşik A3'ye Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	89
Şekil 5.60 Bileşik A3'ye Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	89
Şekil 5.61 Bileşik A3'ye Ait NOESY Spektrumu.....	90
Şekil 5.62 Bileşik A3'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	91
Şekil 5.63 Bileşik A3'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	91
Şekil 5.64 Bileşik A3'e Ait HMBC Spektrumu.....	92
Şekil 5.65 Bileşik A3'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	93
Şekil 5.66 Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	93
Şekil 5.67 Bileşik A4'e Ait HSQC Spektrumu.....	94
Şekil 5.68 Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	95
Şekil 5.69 Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	95
Şekil 5.70 Bileşik A4'e Ait NOESY Spektrumu.....	96
Şekil 5.71 Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	97
Şekil 5.72 Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	97
Şekil 5.73 Madde B1 ve Madde B2'e Ait Olası Halka Kapanma Şekilleri.....	98
Şekil 5.74 Bileşik B1'e Ait HMBC Spektrumu.....	99

Şekil 5.75 Bileşik B1'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	100
Şekil 5.76 Bileşik B1'e Ait HSQC Spektrumu.....	101
Şekil 5.77 Bileşik B1'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	102
Şekil 5.78 Bileşik B1'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	102
Şekil 5.79 Bileşik B1'e Ait NOESY Spektrumu.....	103
Şekil 5.80 Bileşik B1'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	104
Şekil 5.81 Bileşik B1'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	104
Şekil 5.82 Bileşik B2'ye Ait HMBC Spektrumu.....	105
Şekil 5.83 Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	106
Şekil 5.84 Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	106
Şekil 5.85 Bileşik B2'ye Ait HSQC Spektrumu.....	107
Şekil 5.86 Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	108
Şekil 5.87 Bileşik B2'ye Ait NOESY Spektrumu.....	109
Şekil 5.88 Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	110
Şekil 5.89 Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	110
Şekil 5.90 Madde B3 ve Madde B4'e Ait Olası Halka Kapanma Şekilleri.....	111
Şekil 5.91 Bileşik B3'e Ait HMBC Spektrumu.....	112
Şekil 5.92 Bileşik B3'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	113
Şekil 5.93 Bileşik B3'e Ait HSQC Spektrumu.....	114
Şekil 5.94 Bileşik B3'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	115
Şekil 5.95 Bileşik B3'e Ait NOESY Spektrumu.....	116

Şekil 5.96 Bileşik B3'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	117
Şekil 5.97 Bileşik B3'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	117
Şekil 5.98 Bileşik B4'e Ait HMBC Spektrumu.....	118
Şekil 5.99 Bileşik B4'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu.....	119
Şekil 5.100 Bileşik B4'e Ait HSQC Spektrumu.....	120
Şekil 5.101 Bileşik B4'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu.....	121
Şekil 5.102 Bileşik B4'e Ait NOESY Spektrumu.....	122
Şekil 5.103 Bileşik B4'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	123
Şekil 5.104 Bileşik B4'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu.....	123

KISALTMALAR DİZİNİ

COSY	: Korelasyon spektroskopisi
DMSO	: Dimetilsülfoksit
E.N.	: Erime noktası
HETCOR	: Heteronükleer korelasyon spektroskopisi
HMBC	: Heteronükleer çok-bağ korelasyon spektroskopisi
HMQC	: Heteronükleer çoklu korelasyon spektroskopisi
HSQC	: Heteronükleer tek-kuantum korelasyon spektroskopisi
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
IC ₅₀	: %50 İnhibasyon konsantrasyonu
IR	: Infrared (Kızılötesi)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
MTT	: (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2-il)-2,5-dibenzenltetrazolyum bromür)
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NOESY	: Çekirdek overhauser etki spektroskopisi
RSC	: Royal Society of Chemistry
TMS	: Tetrametilsilan
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	: Vasküler endotelyal büyüme faktörünü
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer magnetik rezonans
¹ H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans

1 GİRİŞ

Kanser, organizmada yer alan hücrelerin normal büyüme, bölünme ve ölüm mekanizmalarından saparak kontrolsüz şekilde çoğalması, çevre dokulara yayılması (invazyon) ve uzak organlara metastaz yapmasıyla karakterize edilen, oldukça karmaşık ve genetik temelli bir hastalıktır (Asati vd., 2016; Çevik ve Bostancı, 2022; Diz Küçükkaya vd., 2018; Hanahan ve Weinberg, 2011; Siegel vd., 2023).

Sağlıklı bireylerde hücre çoğalması, farklılaşması ve ölümü; moleküler sinyal yolları aracılığıyla sıkı şekilde kontrol altında tutulmaktadır. Ancak bu yollarla meydana gelen genetik mutasyonlar ya da epigenetik değişiklikler sonucu hücreler, programlı hücre ölümü (apoptoz) mekanizmalarından kaçınarak sınırsız bölünme yeteneği kazanabilir. Bu durum, genellikle tümör olarak adlandırılan anormal hücre kitlelerinin gelişmesine neden olmaktadır (Greaves ve Maley, 2012; Gürkan Alp ve Bozca, 2018; Vogelstein ve Kinzler, 2004).

Yüksek morbidite ve mortalite oranları, uzun süren tedavi süreçleri, ekonomik yük, tedaviye bağlı yan etkiler ve yaygın görülme sıklığı gibi nedenlerle kanser, günümüzde en ciddi küresel sağlık sorunlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların ardından en sık ölüm nedeni olan kanser, özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır (Alıcı vd., 2006; Gürkan Alp ve Bozca, 2018). 2020’de yapılan araştırmalarda dünya genelinde tahmini 19,3 milyon vakanın ve 10 milyon kanser ölümünün gerçekleştiği görülmüştür (Sung vd., 2021).

Kanserin etiyolojisi çok sayıda faktörün etkileşimiyle şekillenmekte ve bu etkileşim genetik yatkınlık ile çevresel etmenlerin bir kombinasyonunu içermektedir. Genetik mutasyonlar, kanser gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu mutasyonlar, proto-onkogenlerin onkogenlere dönüşmesine veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna yol açarak hücre döngüsünün düzenlenmesini bozmaktadır. Somatik mutasyonlar yaşam boyunca edinilirken, bazı bireylerde germ hattı mutasyonları kalıtsal olarak taşınmakta ve belirli kanser türlerine yatkınlık oluşturmaktadır (Vogelstein ve Kinzler, 2004).

Çevresel faktörler arasında; kimyasal karsinogenler (örneğin tütün dumanı), fiziksel etkenler (örneğin iyonlaştırıcı radyasyon, ultraviyole ışınlar) ve biyolojik ajanlar (örneğin insan papilloma virüsü, Epstein-Barr virüsü) önemli yer tutmaktadır. Özellikle

tütün kullanımı başta akciğer kanseri olmak üzere birçok kanser türü ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (Yokuş ve Çakır, 2012; World Health Organization [WHO], 2025).

Araştırmalar, kanser vakalarının yaklaşık üçte birinin beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı faktörleriyle doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Modern yaşam biçimlerinin getirdiği değişiklikler doğrultusunda; sağlıksız beslenme, obezite, alkol kullanımı ve fiziksel hareketsizlik gibi etkenlerin özellikle meme, kolorektal ve karaciğer kanserleri başta olmak üzere çeşitli kanser türleri ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (Baykara, 2016; Colditz vd., 2012; Roy ve Saikia, 2016). Ne yazık ki, kanser kaynaklı ölümlerin yaklaşık %70'i düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde gerçekleşmektedir. Bu durumun başlıca nedenleri arasında, bu ülkelerde yeterli tanı ve tedavi altyapısının bulunmaması; uzman sağlık personeli, ileri tanı yöntemleri ve etkili tedavi imkânlarının kısıtlı olması yer almaktadır (Diz Küçükkaya vd., 2018).

Kanser tedavi yaklaşımları genel olarak lokal ve sistemik tedaviler olmak üzere iki şekilde değerlendirilmektedir. Lokal tedavi yöntemleri arasında radyoterapi ile birlikte çeşitli ablasyon teknikleri yer alırken sistemik tedaviler; kemoterapi, immünoterapi, hormonal tedaviler ve hedefe yönelik küçük molekülü ajanlar gibi biyolojik tedavi seçeneklerini kapsamaktadır (Sausville ve Longo, 2001).

Kanser tedavisinde ilk adım genellikle neoplastik hücrelerin sayısını azaltmak veya hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla cerrahi girişim ya da radyoterapi uygulamaktır. Bu lokal tedavi yöntemlerini sıklıkla sistemik tedaviler, özellikle kemoterapi ve immünoterapi takip etmektedir (Chabner ve Roberts, 2005; Çevik ve Bostancı, 2022).

Cerrahi yöntem kanser tedavisinde en eski ve en etkili yöntemlerden biri olup özellikle hastalığın lokalize olduğu erken evrelerde küratif amaçla uygulanmaktadır. Tümörlü dokunun tamamının sağlam sınırlarla birlikte çıkarılması ana hedeftir. Cerrahi tedavi, sadece tümör kitlesinin ortadan kaldırılmasıyla sınırlı kalmayıp aynı zamanda tanı koyma (biyopsi), evreleme (lenf nodu örnekleme) ve semptomların giderilmesi (palyatif cerrahi) gibi çeşitli amaçlarla da kullanılmaktadır (Cordes ve Shord, 2020; Sausville ve Longo, 2022).

İlk olarak 1800'lü yılların sonlarında kullanılmaya başlayan radyoterapi ise yüksek enerjili ışınlar kullanılarak kanserli hücrelerin DNA'sına zarar verilmesi esasına

dayanır ve hem primer tümörlerin kontrol altına alınmasında hem de palyatif amaçlarla sıklıkla kullanılmaktadır. Tek başına veya cerrahi ve sistemik tedavilerle birlikte kombine olarak uygulanabilirliği söz konusudur (Cordes ve Shord, 2020; Sausville ve Longo, 2022).

Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan sistemik bir yöntem olan kemoterapi, hızlı çoğalan hücreleri hedef alan sitotoksik ajanlar aracılığıyla tümör büyümesini baskılamaktadır. Kemoterapide kullanılan ilaçlar; DNA replikasyonu, mitoz bölünme ve hücre metabolizmasını etkileyerek kanser hücrelerinin ölümünü tetiklemektedir. Geleneksel kemoterapi ilaçları tümör hücrelerinin yanı sıra kemik iliği, gastrointestinal epitel ve saç folikülleri gibi normal hızlı bölünen hücreleri de etkilediğinden sıklıkla hematolojik, gastrointestinal ve dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir (Chabner ve Roberts, 2005; Ölgün ve Şentürk, 2021).

Kemoterapi uygulamaları, kanserin türüne ve evresine bağlı olarak farklı şekillerde planlanır. Neoadjuvan kemoterapi cerrahiden önce tümör boyutunu küçültmek için kullanılırken; adjuvan kemoterapi cerrahi sonrası olası mikroskobik metastazların ortadan kaldırılması amacıyla uygulanmaktadır. Palyatif kemoterapi ise ileri evre hastalarda yaşam kalitesini artırmak ve semptomları hafifletmek için tercih edilmektedir (National Cancer Institute, 2022).

Uzun yıllar boyunca cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kanser tedavisinin temel taşları olarak kabul edilmiştir (Zahreddine ve Borden, 2013). Ancak bu geleneksel yaklaşımlar normal dokular üzerinde de toksik etki oluşturmaları nedeniyle ciddi yan etkilere yol açmakta ve bu durum tedavi etkinliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle, daha seçici ve daha az yan etkili tedavi stratejilerine duyulan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır (Klebens vd., 2007).

Modern onkoloji uygulamalarında kemoterapi, sıklıkla hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi ile birlikte kombine edilmekte, bu sayede tedavi başarısı artırılmakta ve tümöre özgü yaklaşımlar geliştirilebilmektedir (Mutluay ve Kozacı, 2021; Sausville ve Longo, 2022). Günümüzde bu doğrultuda geliştirilen yeni nesil kemoterapötik ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler daha etkili ve güvenli seçenekler sunmaktadır (Çevik ve Bostancı, 2022).

Bahsi geçen "hedefe yönelik tedaviler" özellikle son dönemlerde ön plana çıkmaktadır. Bu yaklaşımlar kanser hücrelerinde belirli genetik mutasyonlara veya moleküler yapılara odaklanarak yalnızca hastalıklı hücreleri hedef almayı amaçlamaktadır. Küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler) bu alandaki en dikkat çekici gelişmelerden biridir (Druker vd., 2001; Wilhelm vd., 2006).

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler), kanser tedavisinde hedefe yönelik bir yaklaşım sunarak hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan tirozin kinaz enzimlerini doğrudan hedef alırlar. Bu enzimler normalde ATP'nin fosfat grubunu belirli proteinlere aktararak fosforilasyon işlemini gerçekleştirir ve böylece hücre bölünmesi, hücre içi iletişim, proliferasyon, farklılaşma, canlılık ve hareket gibi pek çok hayati işlevi düzenlerler (Paul ve Mukhopadhyay, 2004; Pawson, 2002; Zhang vd., 2009). Ancak bu enzimlerin yapısal bozulmalara uğraması ya da aşırı aktif hale gelmesi hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına ve metastaz yapmasına neden olabilmektedir (Gürkan Alp ve Bozca, 2018; Zhang vd., 2009).

İşte tam da bu noktada devreye giren TKİ'ler, kanserli hücrelerin hayatta kalmasını sağlayan sinyalleri kesintiye uğratarak tümör gelişimini durdurur. Bu ajanların en önemli avantajlarından biri geleneksel kemoterapiye kıyasla sağlıklı hücrelere daha az zarar vermeleridir. Örneğin; kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde kullanılan imatinib (Gleevec), EGFR mutasyonu bulunan akciğer kanseri hastalarında etkili olan erlotinib ve gefitinib ya da ALK pozitif küçük hücre dışı akciğer kanseri için tercih edilen crizotinib, klinikte başarılı sonuçlar vermiştir (Druker vd., 2001; Mendelsohn ve Baselga, 2006). Bununla birlikte, TKİ'lerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak bazı hastalarda direnç gelişmesi önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunu aşmak amacıyla geliştirilen ikinci ve üçüncü nesil TKİ'ler örneğin osimertinib ya da ponatinib özellikle dirençli mutasyonlara karşı etkili alternatifler sunarak tedavi seçeneklerini genişletmiştir (Pao ve Chmielecki, 2010).

Kanserin etyopatogenezi üzerine yapılan çalışmalar, her bir kanser türünün kendine özgü genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıktığını ve konağın immün yanıtına farklı şekillerde karşılık verebildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca bu hastalık zaman içerisinde çeşitli moleküler adaptasyonlar geliştirerek uygulanan antikanser tedavilere karşı direnç kazanabilmektedir (Folkman, 1995).

Tümörler, köken aldıkları dokuların fizyolojik yapısına aykırı olarak kontrolsüz hücre çoğalması gösterdiklerinden, var olan vasküler yapı tarafından sağlanan oksijen ve besin kaynakları, artan hücre kütlesini karşılamada yetersiz kalır. Bu durumda kanser hücreleri hayatta kalmak ve çoğalmaya devam edebilmek adına yeni damar oluşumunu tetiklemek zorundadır. Anjiyogenez adı verilen bu süreç var olan damarlardan yeni damarların oluşması için organizmada kullanılan metabolik bir yoldur ve tümör hücreleri genellikle düşük oksijenli şartlarda bulunduklarından anjiyogeneze normal hücrelerden çok daha fazla ihtiyaç duymaktadır (Folkman, 1995; Shirzad vd., 2023).

Anjiyogenez kavramı oldukça eski bir geçmişe sahiptir; bu terim ilk kez 1787 yılında Hunter tarafından, hayvan dokularında gözlemlenen genişlemelerin yeni damar oluşumunu zorunlu kıldığına dair gözlemlerine dayanarak ortaya atılmıştır (Ye, 2016). Bu alandaki bir diğer önemli gözlem ise 1907’de Goldmann tarafından yapılmış; tümörlerin gelişim sürecinde yeni damar oluşumunun gözlemlendiği ve bunun tümör kaynaklı bazı maddelerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak anjiyogenez ile tümör oluşumu arasındaki bağın bilimsel olarak net bir şekilde ortaya konması 1971 yılında Folkman’ın çalışmalarıyla mümkün olmuştur. Folkman, bir tümörün büyüebilmesi için yeterli kan damarına ihtiyaç duyduğunu ve eğer bu damar ağı oluşmazsa 2 mm³’ten daha büyük bir hacme ulaşamayacağını ortaya koymuştur. Bu tespitten yola çıkarak, anjiyogenezin engellenmesi durumunda tümörün büyümesinin de kontrol altına alınabileceği ve böylece kanserin yönetilebilir, kronik bir hastalık haline gelebileceği düşüncesini savunmuştur (Diz Küçükkaya vd., 2018; Folkman, 1971).

Anjiyogenez mekanizmasının moleküler düzeyde anlaşılması, kanser tedavisinde yepyeni kapılar aralamış ve bu süreci hedefleyen çeşitli ilaçların geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Özellikle bazı büyüme faktörleri bu sürecin merkezinde yer almaktadır. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Platelet-Türevli Büyüme Faktörü (PDGF) ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), yeni damar oluşumunun düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Bunlar arasında en dikkat çeken molekül ise VEGF’tir (Lee vd., 2007; Sezginer, 2022). VEGF, endotelial hücreler için çok spesifik bir mitojendir. Yeni oluşan ve olgunlaşmamış kan damarları için gerekli bir faktördür (Şalva, 2019). İnsan kanserlerinde oldukça belirgin bir şekilde etkili olan bu pro-anjiyogenik faktör, sadece tümör hücreleri tarafından değil, aynı zamanda mezenkimal ve stromal hücreler tarafından da salgılanmaktadır. VEGF hem anjiyogenezi hem de

tümör hücrelerinin çevre dokulara yayılmasını destekleyen invazyon sürecini kolaylaştırırken, aynı zamanda damar geçirgenliğini artırarak tümör mikroçevresini değiştirmektedir (Lee vd., 2007; Sezginer, 2022).

VEGF ailesi başta VEGF-A olmak üzere, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve Plasental Büyüme Faktörü (PlGF) gibi alt gruplardan oluşmaktadır (Ferrara vd., 2003). Bu büyüme faktörleri, özellikle hipoksi gibi çevresel stres koşullarında hücreler tarafından salınarak yeni damar oluşumunu başlatır ve destekler. VEGF'nin en iyi karakterize edilen formu olan VEGF-A, tümör hücreleri tarafından aşırı miktarda sentezlenerek anjiyogenezin uyarılmasına ve tümör progresyonuna katkıda bulunmaktadır (Carmeliet ve Jain, 2011).

VEGF'nin biyolojik işlevlerini gerçekleştirebilmesi, ancak belirli hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasıyla mümkün olmaktadır. Bu reseptörler, tirozin kinaz aktivitesine sahip olan ve hücre zarını geçen özel proteinlerdir. Üç temel VEGF reseptörü tanımlanmıştır: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) ve VEGFR-3 (Flt-4) (Ferrara ve Kerbel, 2005; Shibuya, 2011). VEGFR-1 (flt-1) ve VEGFR-2 (KDR/flk-1) vasküler endotelyumda, VEGFR-3 lenfatiklerde lokalizedir ve anjiogenez süresince upregüle olurlar. VEGFR-1, vasküler dallanma ve metastaza katkıda bulunmasına rağmen anjiogenez negatif olarak regüle edebildiğinden kompleks bir role sahiptir (Şalva, 2019).

Bu reseptörler arasında özellikle VEGFR-2, anjiyogenez sürecinin başlaması ve devam etmesi açısından belirleyici bir role sahiptir. Bu nedenle, VEGFR-2'nin etkinliğini durdurmak ya da azaltmak, tümörün yeni damarlar oluşturarak oksijen ve besin alımını engellemek açısından önemli bir strateji sunmaktadır. Böylece, tümör büyümesinin baskılanması da mümkün hale gelir (Diz Küçükkaya vd., 2018; Ferrara ve Kerbel, 2005; Shibuya, 2011).

VEGFR-2, yalnızca endotelial hücrelerde değil, aynı zamanda bu hücrelerin öncül formlarında ve bazı tümör hücrelerinde de ifade edilen bir tirozin kinaz reseptörüdür. Ancak, tümör hücrelerine kıyasla endotelial hücreler genetik açıdan çok daha stabildir ve ilaç direnci geliştirme eğilimleri düşüktür. Bu nedenle, doğrudan tümör hücrelerini hedefleyen tedavilere alternatif olarak, tümör damarlarını oluşturan endotelial hücreleri hedef alan anti-anjiyogenik terapötik yaklaşımlar daha etkili bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Kerbel, 2000).

Kanser tedavisinde VEGF/VEGFR sinyal yolunun aktive olması, yalnızca yeni damar oluşumunu tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda tümör hücrelerinin metastaz yeteneğini artıran mikrovasküler yapıları da desteklemektedir. Bu nedenle VEGF ve VEGFR'yi hedef alan anti-anjiyogenik tedaviler, modern onkolojide önemli bir yer edinmiştir (Ferrara ve Adamis, 2016).

Günümüzde birçok anti-anjiyogenik ilaç klinik kullanıma girmiştir. Bu ilaçlar, ya yeni damar oluşumunu engelleyen küçük moleküller (örneğin TNP-470, endostatin, angiostatin) ya da var olan damar yapılarına hasar veren ajanlar (örneğin combrestatin) şeklinde etki gösterirler (Folkman, 2007). Ayrıca tirozin kinaz inhibitörleri olan sunitinib, pazopanib, vandetanib, axitinib, regorafenib, cabozantinib ve lenvatinib, VEGFR'yi hedef alarak tümör anjiyogenezini baskılayan ve FDA tarafından onaylanmış tedavi seçenekleridir (Ferrara ve Adamis, 2016).

Anti-anjiyogenik tedaviler arasında, monoklonal antikorların da önemli bir yeri vardır. Bevacizumab (Avastin), VEGF-A'yı hedefleyen ve kolorektal kanser gibi solid tümörlerde kullanılan bir antikordur. Ramucirumab, VEGFR-2'ye bağlanarak ligand etkileşimini engellerken, aflibercept ise VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörü (PlGF)'ye karşı etkili olan rekombinant bir füzyon proteinidir (Carmeliet ve Jain, 2011).

Bununla birlikte, anti-anjiyogenik ajanların bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Sistemik uygulandıklarında zayıf biyodağılıma sahip olmaları, hedeflenen tümör damarlarına etkin şekilde ulaşamama, yan etkiler, düşük farmakokinetik özellikler ve sık tekrar edilen dozlar sonucu toksisite gelişimi gibi sorunlar, bu tedavilerin etkinliğini sınırlamaktadır. Ayrıca zamanla ilaç direnci gelişebilmektedir (Kerbel, 2000). Bu nedenle alternatif stratejiler, örneğin pegaptanib gibi VEGF'ye yüksek afinite ile bağlanan RNA aptamerleri, araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yer almaya başlamıştır (Ng vd., 2006).

Kanserin moleküler temellerine ilişkin bilgilerin artması, özellikle hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu bağlamda hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiyogenez gibi süreçleri etkileyen biyolojik hedeflere yönelik yeni kimyasal bileşiklerin tasarımı, güncel farmasötik araştırmaların odak noktasını oluşturmaktadır.

Son yıllarda, tiyazol halkası içeren bileşiklerin antikanser potansiyeli taşıdığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Tiyazol çekirdeği; biyolojik olarak aktif birçok doğal ürün ve sentetik ajanın yapısında yer almakta, sitotoksik, antiproliferatif ve anti-anjiyogenik etkiler göstermektedir (Al-Omar, 2010; Refaat vd., 2017).

Tiyazol türevlerinin, kinaz inhibitörleri, DNA interkalanları veya mikrotübül inhibitörleri gibi çeşitli mekanizmalarla kanser hücrelerini hedefleyebildiği gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında, yeni tiyazol türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, kanser tedavisine katkı sağlayabilecek potansiyel ajanların geliştirilmesine yönelik önemli bir adımdır.

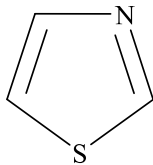
Bu bağlamda tiyazol halka sisteminden bahsedilecek olunursa genel formülü C_3H_3NS şeklinde olan bu molekül yapısı birinci konumunda tiyofen örneğindeki gibi elektron veren kükürt (-S), üçüncü konumda ise piridin benzeri elektron çeken bir gruba (C=N) sahip olan kararlı, beş üyeli heterosiklik bir yapıdır (Hasanah & Ngah, 2021; Karademir, 2021).

Bu halka sistemi üzerine yapılan çalışmalar 19.yy'ın sonlarında başlamış olmakla birlikte ilk kez 1887'de Hantzsch ve Weber tarafından "Tiyofen serilerinin piridini" olarak tanımlanmıştır (Baytekin Yurdaer, 2022; Karademir, 2021; Uğurlu Gürbüz, 2019). Kimyasal ve fiziksel özellikleri bakımından piridin ve pirimidin ile benzerlik göstermektedir. Bazı türevleri ise tiyofen ve furan benzeri davranışlar sergilemektedir (Moradi vd., 2012).

Tiyazoller için farklı adlandırmalar mevcut olsa da doğru numaralandırma "The Ring Index" ve "Chemical Abstract" tarafından önerildiği şekilde olmaktadır. Şekil 1.1 de de görüldüğü üzere kükürt atomu 1 numaralı atom olarak baz alındığında yapı 1,3-tiyazol şeklinde sistematik olarak adlandırılmıştır (Uğurlu Gürbüz, 2019).

Şekil 1.1

Tiyazol Molekülünün Gösterimi



Kaynak: Uğurlu Gürbüz, 2019

Isıya karşı dayanıklı, 530°C’de bozunan, renksiz ve piridine benzer bir kokuya sahip olan tiyazollerin kaynama noktası 116-118 derece aralığındadır. Şeffaf, soluk sarı bir sıvıdır. Eter ve alkolde tamamen çözünürken H₂O’da az çözünürler (Cenik, 2022; Karademir, 2021; Uğurlu Gürbüz, 2019). Piridin halkasına benzetilmesine rağmen piridinden daha az bazik özellik göstermekte ve birçok metal tuzu ile kompleks oluşturabilmektedirler (Hasanah ve Ngah, 2021; Uğurlu Gürbüz, 2019).

Tiyazol halkasının farklı bölgelerinde çeşitli değişiklikler yapılarak antioksidan, antibakteriyel, antifungal, diüretik, kanser karşıtı ve anti-inflamatuar etkiler gibi geniş terapötik potansiyel taşıyan yeni bileşiklerin eldesi sağlanmıştır (Arshad vd., 2022).

Günümüzde klinik kullanımda olan bu halka sistemi farklı sentetik ilaçlarda ve klinik kullanımı yüksek peptit alkaloitler ve siklopeptitler gibi önemli birçok doğal molekülün yapısında bulunmaktadır (Uğurlu Gürbüz, 2019). Bunlara suda iyi çözünen doğal bileşiklerden olan B1 vitamini olarak da bilinen tiyamin ve penisilin grubu antibiyotikler örnek verilebilmektedir (Abdalla, 2022; Baş, 2022; Cenik, 2022; Orujova, 2022).

Eczacılıkta ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçların sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan aminotiyazoller antiviral, antibakteriyel ve antimikrobiyal özelliklerinden dolayı da birçok araştırmada yer almaktadır (Uğurlu Gürbüz, 2019).

2,4-disüstitüe tiyazollerle yapılan çalışmalarda ise osteoporoz ve meme kanserinin tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir. Bu da bizlere sentetik ve doğal maddelerin yapısında rahatlıkla bulunabilen tiyazollerin kanser tedavisinde de önemli bir yer tutabileceğini göstermektedir (Cenik, 2022).

Tiyazolün bazı türevlerinin, fungusit, pestisit ve bakteriyosit olarak kullanım alanları da bulunmaktadır. Yüksek termal kararlılığından ötürü, tiyazol halkası içeren birçok polimer sentezlenmiştir (Karademir, 2021). Tarımsal haşerelerle mücadelede kullanılan trisiklazol, tiyabendazol ve tifluzamit ilaçlarının yapısında da tiyazol halkası mevcuttur.

Heterosiklik bir yapı olan tiyazol halkası aromatik yapısı sayesinde hem fiziksel hem kimyasal olarak oldukça kararlı bir bileşiktir. En dikkat çekici

özelliklerinden biri de türevlerin basit bir sentez yöntemi kullanılarak başlangıç maddesinden iyi bir verimle sentezlenebilmesidir (Hasanah ve Ngah, 2021; Joule, 2020).

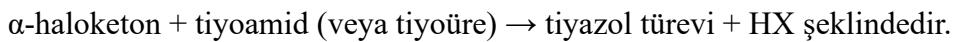
Bu halkanın oluşumunda genellikle siklizasyon (halka kapanması) reaksiyonlarından yararlanılır ve bu reaksiyonlar çeşitli yöntemlerle uygulanabilmektedir. Bu yöntemler, kullanılacak başlangıç maddelerine ve hedef moleküle bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir (Çevik vd., 2023; Joule, 2020).

Tiyazol türevlerinin biyolojik öneminin fazla olması nedeniyle sentez yöntemlerinin geliştirilmesiyle alakalı çalışmalar oldukça fazladır. Özellikle yapılan araştırmalarda hidrazin bileşiklerinin yapısına tiyazol halkası eklenmesiyle biyoaktif özelliklerinin daha da güçlendirilebileceği öngörülmektedir. Bu nedenle tiyoüre dışında tiyoamid, ditiyokarbamat, tiyosemikarbazon türevleri gibi diğer tiyoketon türevleri de α -haloketonlarla kondense edilerek tiyazol sentezlenmesine gidilmiştir (Shahin vd., 2022).

Tiyazol sentezinde kullanılan geleneksel yöntemlerin başında Hantzsch sentezi gelmektedir. Bununla birlikte Robinson-Gabriel tiyazol sentezi ve Cook-Heilborn gibi çeşitli sentetik yöntemler de mevcuttur (Gabriel, 1910; Masood ve Iqbal, 2024).

1887 yılında Arthur Rudolf Hantzsch adlı bir alman kimyager tarafından icat edilmiş olan Hantzsch yöntemi tiyazol türevlerinin sentezinde en verimli yöntemlerden biri olarak bilinmektedir. Basit ve ekonomik bir reaksiyon olması, geniş substrat yelpazesine uyum sağlaması, farmasötik önemi olan çok sayıda tiyazol türevinin sentezinde kullanılması yöntemin avantajlarından. Dezavantajları ise çoğunlukla toksik çözücülerin kullanılması, pahalı katalizörlerin tercih edilmesi ve sert reaksiyon koşulları gerektirmesidir (Masood ve Iqbal, 2024; Shahin vd., 2022).

Yöntemde bir α -haloketon ile bir tiyoamid veya tiyoüre reaksiyona sokularak tiyazol halkası oluşturulur (Çevik vd., 2023; Hasanah ve Ngah, 2021; Katritzky ve Rees, 1984). Reaksiyon mekanizmasından bahsedilecek olunursa ilk olarak tiyoamid molekülündeki azot, α -haloketona nükleofilik saldırı yapar. Bu adımı, sülfür atomunun karbonil grubuna saldırısı izler. Halka kapanmasıyla birlikte tiyazol halkası oluşur ve yan ürün olarak HX (genellikle HCl veya HBr) açığa çıkar (Çevik vd., 2023; Hasanah ve Ngah, 2021; Katritzky ve Rees, 1984). Genel reaksiyon denklemi;



Bu sentez, genellikle etil alkol, asetonitril gibi çözücüler kullanılarak ve baz (örneğin NaOH veya K_2CO_3) eşliğinde ısıtılarak gerçekleştirilmektedir.

1963 yılında Cook ve Heilbron tarafından geliştirilen Cook-Heilbron sentezi, özellikle asetilen türevleri kullanılarak heterosiklik halka sistemlerinin oluşturulmasında önemli bir sentetik yaklaşımdır. Bu yöntem, terminal alkinlerin elde edilmesinde, alkil halojenürlerin (çoğunlukla birincil halojenürlerin) sodyum asetilür ($NaC\equiv CH$) gibi asetilür tuzlarıyla reaksiyona sokulması esasına dayanır. Bu yaklaşım, özellikle antibakteriyel ve antifungal etkiler taşıyan tiyazol türevlerinin elde edilmesinde sıkça tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (Abdullah Ripain ve Ngah, 2022; Joule, 2020).

Geleneksel tiyazol sentez yaklaşımlarından üçüncüsü olan Gabriel sentezi, 2,5-disüstitüe tiyazol türevlerinin elde edilmesine olanak sağlayan etkili bir yöntemdir. Bu reaksiyon, açilamino-keton bileşiklerinin fosfor pentasülfür (P_2S_5) ile tepkimeye sokulmasıyla gerçekleşir ve bu sayede tiyazol halkasının kapanışı sağlanır. Hedef bileşiklerin belirli konumlarına uygun grupların eklenebilmesine olanak tanıyan bu yöntem, tiyazol türevlerinin kontrollü ve spesifik sentezi açısından literatürde yaygın bir uygulama alanına sahiptir (Abdullah Ripain ve Ngah, 2022).

Yukarıda bahsi geçen geleneksel olarak değerlendirilen tiyazol sentez yöntemleri olan Hantzsch, Cook-Heilborn ve Gabriel reaksiyonları genellikle uzun reaksiyon süreleri, düşük ürün verimi ve operasyonel zorluklar gibi sınırlamalara sahiptir. Bu kısıtlamalar söz konusu yöntemlerin endüstriyel ve çevresel açıdan etkinliğini azaltmaktadır. Bu nedenle son yıllarda daha sürdürülebilir, verimli ve çevreye duyarlı sentez stratejilerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar ön plana çıkmaktadır (Hasanah ve Ngah, 2021).

Bu bağlamda, tiyazol halkasının tiyoüre ve türevlerinden türetilmesine yönelik alternatif yöntemler literatürde giderek daha fazla yer bulmaktadır. Nitekim Chen ve arkadaşlarının 2010 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada; etil- β -etoksiakrilat bileşiğinin tiyoüre ile N-bromosüksinimid (NBS) varlığında reaksiyona sokularak etil 2-aminotiyazol-5-karboksilatın başarılı bir şekilde sentezlendiği rapor edilmiştir (Chen vd., 2010; Shahin vd., 2022). Alternatif bir yaklaşımda ise, alışılmadık öncül bileşiklerden biri olan propargilamin kullanılarak öncelikle N-propinil-N'-benzoiltiyoüre sentezlenmiş, ardından bu ara ürün potasyum hidroksit ve dimetilsülfoksit (DMSO) ile işlem görerek tiyazolat türevi elde edilmiştir (Gomez vd., 2016; Shahin vd., 2022).

Tiyoamid türevlerinden tiyazol halkası sentezine örnek teşkil eden bir çalışmada ise, Miller ve arkadaşları uygun bir tiyoamid ile bromoasetaldehit dietil asetali kaynatarak ve az miktarda 4M HCl/dioksan katalizörü kullanarak 2-süstitüe tiyazol türevi elde etmişlerdir. Ayrıca, 2012 yılında bir grup araştırmacı, 1-kloro-4-(trimetilsilil) but-3-in-2-on bileşiğini tiyoasetamid ile dimetilformamid (DMF) çözeltisinde oda sıcaklığında tepkimeye sokarak 2-Metil-4-[(trimetilsilil)etininil]tiyazol üretmeyi başarmıştır (Miller vd., 2002; Shahin vd., 2022).

Bir diğer yöntem de tiyosemikarbazonlardan tiyazol halkası eldesidir. Makam ve arkadaşlarının 2013 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, tiyosemikarbazon türevleri alifatik α -kloroketonlarla etanol ortamında reaksiyona sokularak hidrazinil tiyazol türevleri başarıyla sentezlenmiştir (Makam vd., 2013; Shahin vd., 2022).

Geleneksel tiyazol sentez yöntemlerinin dezavantajları göz önünde bulundurulduğunda daha kısa sürede, daha az enerji kullanılarak daha az toksik atıkla ve daha yüksek verimle daha çevreci yaklaşımlar kullanılarak geliştirilen yeni sentetik tiyazol sentez yollarına başvurulmaktadır. Bu yöntemler arasında; çözücü kullanılmaksızın reaktanların doğrudan karıştırılarak ısı veya mikrodalga ışıınımlı ile reaksiyona sokulduğu solventsiz sentez yaklaşımları (Patel ve Patel, 2012), mikrodalga enerjisi ile kısa sürede yüksek verim sağlayan mikrodalga destekli sentez yöntemleri (Tiwari vd., 2010), çevre dostu çözücüler arasında yer alan suyun kullanıldığı su bazlı sentez protokolleri, ve enzimler ile birlikte ZnO veya CuFe₂O₄ gibi geri dönüştürülebilir metal nanoparçacıklarının katalizör olarak kullanıldığı yeşil katalizörlü sentez yöntemleri öne çıkmaktadır (Nasrollahzadeh vd., 2019).

Yapılan literatür taramaları sonucunda, tiyazol halkasının bir tiyoüre kalıntısı aracılığıyla farklı yöntemlerle sentezlenebileceği bilinmektedir ve bu doğrultuda, 2023 yılında Royal Society of Chemistry (RSC) tarafından yayımlanan “Synthesis of novel thiazol-2(3H)-imine derivatives as ergosterol biosynthesis inhibitors, and elucidation of their structures using a 2D NMR technique” başlıklı çalışmada, N-Süstitüe tiyosemikarbazid ve 2-bromoasetofenon kullanılarak tiyazol halka sistemi başarıyla kapatılmış ve bu kapatma yöntemleri 2 boyutlu NMR teknikleri ile tayin edilmiştir (Osmaniye vd., 2023).

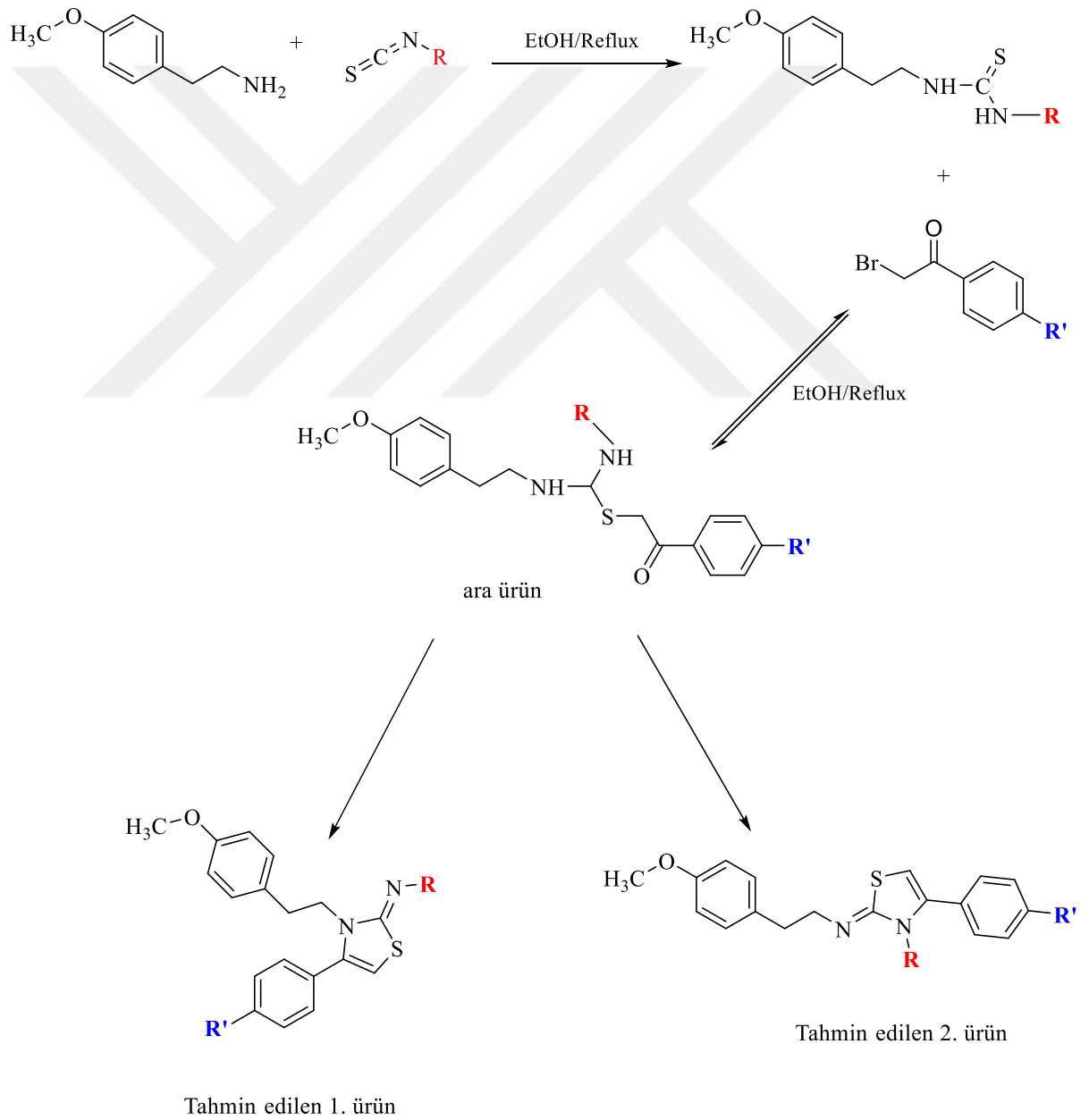
Bu çalışmadan esinlenerek hazırlanan bu tez çalışması kapsamında reflux ve mikrodalga yöntemlerinden yararlanılarak iki farklı şekilde tiyazol halka sistemi

kapatılmış ve oluşan bileşiklerin hangi halka kapanış konformasyonunu tercih ettiğini anlamak üzere de iki boyutlu NMR analizlerinden yararlanılmıştır.

Şekil 2.1 de meydana gelebilecek iki farklı reaksiyon mekanizması ve oluşması tahmin edilen ürünler gösterilmektedir.

Şekil 2.1

Oluşması Muhtemel Halka Sistemleri (R: Etil/Benzil; R':CN/NO₂)



2 GENEL BİLGİLER

2.1 NMR Spektroskopisi

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi, ilk olarak 1945 yılında birbirinden bağımsız olarak çalışan fizikçiler Felix Bloch ve Edward Purcell tarafından keşfedilmiş ve bu öncü çalışmaları nedeniyle 1952 yılında Nobel Fizik Ödülü'ne layık görülmüşlerdir (Bloch, 1946; Nobel Prize, 1952; Purcell vd., 1946). Bu teknik, zamanla özellikle organik ve biyolojik moleküllerin yapısal aydınlatılmasında vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir (Balcı, 2000).

NMR spektroskopisi, kuvvetli bir manyetik alan içerisinde bulunan belirli çekirdeklerin (çoğunlukla ^1H ve ^{13}C gibi) radyo frekansındaki elektromanyetik ışımayı absorplaması prensibine dayanmaktadır. Bu absorpsiyon, çekirdeğin çevresindeki elektronik ortamdan etkilenir ve böylece atomların kimyasal çevresi hakkında ayrıntılı bilgi elde edilir (Claridge, 2016; Keeler, 2010). Bu yöntemle yalnızca proton sayısı değil, protonların birbirleriyle ve komşu atomlarla olan spin-spin etkileşimleri de analiz edilebilmektedir (Balcı, 2000).

Bu yapı aydınlatma yönteminde absorpsiyon bantları "pik", absorpsiyon sonucu oluşan piklere karşı frekansların işaretlenmesi ile elde edilen grafik ise "NMR spektrumu" olarak adlandırılmaktadır (Balcı, 2000).

Günümüzde özellikle yüksek çözünürlüklü 1D ve 2D NMR teknikleri (örneğin COSY, HSQC, HMBC, NOESY) kullanılarak karmaşık organik bileşiklerin stereokimyasal yapıları detaylı bir şekilde aydınlatılabilmektedir (Kupče ve Freeman, 2007). Bu yönüyle NMR hem yapısal analizde hem de ilaç keşfi ve metabolik profil çıkarımı gibi biyomedikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Edison vd., 2021).

2.1.1 İki boyutlu NMR teknikleri

Yapı tayini için gerekli olan ve NMR spektrumlarından elde edilen kimyasal kayma ve spin-spin etkileşmesi parametreleri kompleks bileşiklere ait spektrumlarda her zaman rahatlıkla gözlemlenememektedir. Bu durum da tek boyutlu ^1H -NMR spektroskopisi ve ^{13}C -NMR spektroskopisinin yeterli olmadığı karmaşık numunelerde yapılan yapı analizlerinde daha ayrıntılı bilgi sağlayan iki boyutlu NMR tekniklerinin kullanımının önemini vurgulamaktadır (Balcı, 2000; Yalçın, 2023).

İlk kez 1971’de Jeener ve arkadaşları tarafından fikir olarak ortaya atılmış olan iki boyutlu NMR tekniklerinin uygulamaları 1991 yılında Nobel ödülünü kazanan Ernest ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Akgün, 1996; Balcı, 2000).

İki boyutlu NMR tekniklerinde spektrumlar uzaysal olup üç eksen üzerine çizilmiştir. Yatay düzlemdeki x ve y ekseni ppm olarak verilen frekans eksenlerini, z ekseni ise sinyal şiddetini temsil etmektedir. Z ekseninin ifade ettiği sinyal şiddeti değiştirildiği zaman kimyasal kayma ve etkileşme sabitlerinde herhangi bir değişme söz konusu olmadığından dolayı bu eksen dikkate alınmaz ve bu spektrumlar iki boyutlu spektrum olarak adlandırılır. Sinyal şiddeti eksenine üstten bakılarak görülen spektruma “kontur spektrumu” adı verilmektedir. İki boyutlu NMR spektroskopisine aynı zamanda korelasyon spektroskopisi de denilmektedir (Balcı, 2000; Kocaokutgen, 2016).

İki boyutlu NMR teknikleri atomlar arasındaki korelasyonları ortaya koyarak daha karmaşık moleküllerin ayrıntılı yapısal analizine imkân sağlamakta ve özellikle halkalı bileşiklerde atomlar arası bağlantıların tayininde kritik rol oynamaktadır. Örneğin tiyazol halkası gibi heterosiklik sistemlerde halkaların nasıl kapandığını ve hangi atomların bağlandığını doğrulamada kullanılabilmektedirler (Claridge, 2016). Günümüzde kullanılan iki boyutlu H-C NMR spektrumları üç grupta incelenebilmektedir.

2.1.1.1 *J* spektroskopisi

İki boyutlu *J*-spektroskopisinde kimyasal kayma etkileşme sabiti ile modüle edildiği için spektrumları *J*-module spektrum olarak ifade edilmekte, heteronükleer ve homonükleer *J*-modüle spektrum olarak da ikiye ayrılmaktadır. Her iki spektrumda da kimyasal kayma ve etkileşme sabiti parametreleri iki farklı eksen üzerinde gözlenmektedir (Balcı, 2000).

Heteronükleer *J*-module spektrumunda x ekseni kimyasal kaymayı y ekseni ise $J(C, H)$ değerlerini gösterirken homonükleer *J*-module spektrumunda ise farklı olarak y ekseni $J(H, H)$ verilerini göstermektedir (Balcı, 2000).

Steroidler, peptitler veya polisakkaritler gibi karmaşık moleküllerin 1H NMR spektrumlarının analizi birçok pikin üst üste gelmesinden veya çakışmasından dolayı tam olarak mümkün olmadığından iki parametrenin tamamen ayrılması ve ayrı eksenlerde izlenmesi noktasında *J*- spektroskopisinin kullanımı kolaylık sağlamaktadır (Balcı, 2000).

2.1.1.2 Homonükleer korelasyon

2.1.1.2.1 COSY (Proton-Proton)

Bir bileşikte protonlar arasındaki spin-spin etkileşmesi çift rezonans deneyleri ile anlaşılmaktadır ancak özellikle karmaşık yapılı moleküllerde çift rezonans deneylerinden sonuç almak oldukça zor olduğundan moleküldeki hangi protonların birbiriyle bağlantılı (yakın komşu veya aynı spin sistemi içinde) olduğunu ve iki proton arasında herhangi bir etkileşim olup olmadığını belirlemek için homonükleer korelasyon yönteminden (COSY) yararlanılmaktadır (Balcı, 2000; Keeler, 2011; Kocaokutgen, 2016).

^1H - ^1H COSY olarak da bilinen bu yöntemde x ve y eksenlerinde ^1H -NMR spektrumları yer almakta ve bu spektrumlar bize molekülde protonlar (homonükleer) arasındaki spin-spin etkileşmelerini göstermektedir. Başka bir deyimle bir spektrumda tüm protonların tek tek ışınlandırılarak kaydedilmesi sonucunda elde edilen bilgilerin tamamı, COSY spektrumlarında mevcuttur. COSY spektrumunda her iki eksen de frekans eksenini olup, bileşiğin ^1H NMR spektrumunu içermektedir (Kocaokutgen, 2016; Yalçın, 2023).

2.1.1.2.2 2D- Inadequate (Karbon-Karbon)

Organik bileşiklerin karbon iskeleti çoğu kez proton NMR aracılığı ile belirlenirken karbon NMR yapıyı daha çok destekleyici niteliktedir. Proton NMR ile yapı tayini çoğu zaman mümkün olsa da yalnızca karbon spektrum analizi ile yapı tayini mümkün değildir. 2D-Inadequate ölçüm tekniği ile bugün bir molekülün proton NMR spektrumun kaydetmeden, komşu iki C çekirdeği arasındaki yarıлма sabiti yani karbonlar arasındaki bağlantı kesin olarak belirlenebilmekte ve iskeleti oluşturan karbon atomlarına bağlı proton sayıları da karbon NMR aracılığıyla ortaya konulabilmektedir. (Akgün, 1996; Balcı, 2000).

2D-Inadequate spektrumlarında COSY’de olduğu gibi iki eksen bulunmaktadır ve her iki eksen de karbon spektrumu kaydedilmektedir. Spektrumda diyagonal pikler ve bunların yanı sıra çapraz pikler mevcuttur. Burada da çapraz pikler bulunarak hangi karbonun hangi karbon atomu ile etkileştiği yani hangi karbon atomuna bağlı olduğu doğrudan bulunmuş olunur (Balcı, 2000).

Inadequate spektrumu ile proton NMR almadan bir bileşiğin yapısının çıkarılması mümkün kılınmaktadır. Bu ölçüm tekniği ile yapı belirlemede en fazla bilgiye sahip olunabilse de ölçümün zorluğundan kaynaklı bu yöntem rutin olarak kullanılamamaktadır (Balcı, 2000).

2.1.1.2.3 NOESY

NOESY (Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy); protonlar arasındaki yakınlık derecesini saptayarak incelenen bileşiğin stereokimyası hakkında daha fazla bilgi edinilmesi amacıyla kullanılan ve membranlardaki küçük moleküllerin lokalizasyonunu ve dağılımını ölçmeye olanak tanıyan yüksek çözünürlüklü bir H katı hal NMR yöntemidir (Akgün, 1996; Gökbaş, 2014; Scheidt ve Huster, 2008;).

NOESY spektrumları, protonların rezonansa girmesiyle birlikte komşu protonlar üzerinde ortaya çıkan sinyal değişimlerine, yani Nükleer Overhauser Etkisi (NOE)'ne dayanır. Bu etki, doğrudan bağlanmamış fakat üç boyutlu uzayda birbirine yakın olan proton çiftleri arasında gözlemlenir ve bu yönüyle klasik spin-spin etkileşimlerinden farklıdır (Keeler, 2010; Friebolin, 2011). 2D-NOESY tekniği ile molekül içindeki tüm protonlar arasındaki NOE etkilerini incelemek mümkündür (Akgün, 1996; Scheidt ve Huster, 2008).

COSY spektrumlarında olduğu gibi pikler iki boyutlu bir spektruma dağıldığından pik çalışmaları minimuma inmektedir. NOESY spektrumlarında hem diyagonal pikler hem de çapraz pikler bulunmaktadır. Protonlar arasındaki NOE ilişkisi bu çapraz piklerin analizi ile ortaya konulmaktadır (Balcı, 2000).

NOESY metodunda molekülün içerdiği tüm protonlar arasındaki pik şiddetinin artırılması temel alınır. Bu amaçla tüm çekirdekler ışınlar ile rezonans haline getirilir. Rezonans halindeki bir çekirdek hem kendisine bağlı bulunan çekirdeklerin hem de kendisine komşu olan çekirdeklerin pik şiddetlerinde değişme meydana getirir (Balcı, 2000).

NOESY, diğer yöntemlerde görülen doğrudan bağ etkileşimlerinden ziyade molekül içindeki boşluk içi etkileşimleri göstermektedir (Yalçın, 2023). COSY'den farklı olarak bağ yoluyla değil mesafe yoluyla korelasyon verir (Friebolin, 2011). Bu yöntem özellikle halka sistemleri, peptitler ve büyük organik moleküllerde stereo-konfigürasyon tayini için oldukça kullanışlı bir yöntemdir (Friebolin, 2011; Yalçın, 2023).

2.1.1.3 Heteronükleer korelasyon

Karbon çekirdeklerinin ölçümü protona göre daha uzun zaman almakta ve daha çok maddeye ihtiyaç duyulmaktadır. Karbon piklerinin belirlenmesi selektif ışınlanma ile yapılır. Ancak bu yöntem her bir karbon atomuna ayrı ayrı uygulandığından çok zaman alıcı olabilmektedir. Çift boyutlu NMR’da uygulanan heteronükleer korelasyon teknikleri (HETCOR, HMQC, HMBC) ile protonlarla karbonlar arasındaki ilişki doğrudan belirlenebilmekte ve karbon spektrumunun analizi kolayca yapılabilmektedir (Balcı, 2000).

2.1.1.3.1 Hetcor

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin birlikte verilerek hangi hidrojenin tek bağ üzerinden hangi karbonlara ait olduğunu gösteren iki boyutlu heteronükleer NMR yöntemidir. Bu yöntemde ^{13}C - ^1H -NMR spektrumları çizilir ve bu spektrumlarda farklı iki çekirdek arasındaki etkileşim gösterilmektedir (Kocaokutgen, 2016).

COSY’ye benzer şekilde her iki ekseninde de kimyasal kayma değerlerini içerir fakat COSY spektrumu protonlar arasındaki etkileşmeyi gösterirken Hetcor spektrumu farklı çekirdekler arasındaki etkileşmeyi gösterdiğinden COSY yönteminde olduğu gibi simetrik pikler bulunmamaktadır. Bu durum çizilen her iki eksenin farklı elemente ait olmasından kaynaklanmaktadır. Hetcor spektrumları COSY spektrumlarına göre çok daha kolay yorumlanabilmektedir (Akgün, 1996; Balcı, 2000).

Bu yöntemde frekans eksenlerinden birine proton NMR spektrumu kaydedilirken, diğer eksene ise karbon NMR spektrumu kaydedilmekte ve doğrudan etkileşen karbon ve proton sinyallerinin kesiştiği noktalarda kontur sinyalleri bulunmaktadır. Bu sinyallerden hareketle de hangi protonun hangi karbon ile etkileştiği belirlenebilmektedir. Bunun için önce proton NMR spektrumunda bulunan tüm sinyallerin tam olarak analiz edilmesi gerekmektedir. Daha sonra Hetcor spektrumunda yapılan korelasyon ile protonların doğrudan bağlı oldukları karbon atomları kesin olarak belirlenebilmektedir (Balcı, 2000).

2.1.1.3.2. HMQC

HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence); bir molekülde tek bağ üzerinden karbon atomuna bağlı proton-karbon (^1H - ^{13}C) eşleşmesini vererek molekül

içindeki heteronükleer spin sistemlerinin ortaya çıkarılmasını sağlayan iki boyutlu ileri NMR tekniklerinden biridir (Balcı, 2000; Gökbaş, 2014).

HMQC spektrumlarında F1 eksenini boyunca ^1H -NMR spektrumu yer alırken, F2 eksenini boyunca ^{13}C -NMR spektrumu yer almaktadır (Gökbaş, 2014).

Küçük ve orta boydaki moleküller için uygun bir yöntemdir. Hetcor'dan daha yüksek duyarlılıkta olmasının yanı sıra spektrumları benzer şekilde değerlendirilmektedir. HMQC, daha çok biyolojik moleküller için uygun bir yöntem olan HSQC ile de aynı bilgileri veren farklı bir yöntemdir (Kocaokutgen, 2016).

2.1.1.3.3 HMBC

Özellikle kompleks bileşiklerin analizinde önemli bilgiler veren ve farklı atomlar arası çoklu bağ etkileşimi anlamına gelen HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) yöntemi; bir molekülde iki, üç ve bazen de gerilimli ve konjuge sistemlerde dört bağ üzerinden proton-karbon (^1H - ^{13}C) eşleşmesini veren ve molekül içindeki heteronükleer spin sistemlerinin ortaya çıkarılmasını sağlayan iki boyutlu ileri NMR tekniklerinden en önemlisidir (Balcı, 2000; Gökbaş, 2014; Yalçın, 2023).

HMBC spektrumlarında uzak mesafe proton-karbon eşleşmeleri, HMQC spektrumlarında olduğu gibi yukarıdan aşağıya ve sağdan sola doğru dikmelerle diyagonal piklerin olmadığı çapraz piklerle yapılmakta ve HMQC spektrumlarında olduğu gibi F1 eksenini boyunca ^1H -NMR spektrumu yer alırken, F2 eksenini boyunca ^{13}C -NMR spektrumu yer almaktadır (Gökbaş, 2014).

Bu yöntemle elde edilen spektrum bizlere yapı hakkında önemli bilgiler vermekte ve doğrudan olmasa da böyle bir spektrum aracılığıyla bir molekülde bulunan karbon-karbon ilişkileri ortaya konulmaktadır. HMBC spektrumları özellikle yapıları kompleks olan bileşiklerin analizinde son yıllarda oldukça uygulanan önemli ölçüm tekniklerinden biridir (Balcı, 2000).

2.1.1.3.4 HSQC

HSQC, bir proton (^1H) ile doğrudan bağlı olduğu karbon (^{13}C) atomu arasındaki tekli kuantum korelasyonunu tespit etmeye yarayan bir iki boyutlu NMR spektroskopisi tekniğidir. Bu yöntem, özellikle küçük ve orta büyüklükteki organik moleküllerde, her bir protonun hangi karbon atomuna bağlı olduğunu belirlemek için kullanılmaktadır (Claridge, 2016; Keeler, 2010).

HSQC spektrumları, bir ekseninde ^1H -NMR, diğ er ekseninde ise ^{13}C -NMR kimyasal kaymalarını g osterir ve doğrudan korelasyonlara ait çapraz pikler içermektedir. Bu sayede spektrumda yer alan her bir proton sinyali, bağlı olduğu karbonla e le tirilebilir (Kenar, 2019; Yalçın, 2023).

HSQC yöntemi, klasik HETCOR tekniğine göre daha kısa deney süreleri ve daha yüksek sinyal-gürültü oranı sunmaktadır. Bu avantajları nedeniyle, özellikle çok sayıda proton-karbon çiftinin bulunduğu moleküllerin analizinde tercih edilmektedir. Ayrıca HSQC, uzun menzilli bağ korelasyonlarını inceleyen HMBC ile birlikte kullanıldığında, molekülün karbon iskeletinin net bir şekilde ortaya konmasına olanak tanımaktadır. Organik kimyada yapı aydınlatma çalışmalarının yanı sıra biyolojik moleküllerin konformasyon analizlerinde de yaygın olarak uygulanmaktadır (Friebolin, 2011).

3 GEREÇLER

3.1 Kullanılan Maddeler

Tablo 3.1.

Tez Çalışmasında Kullanılan Maddeler

Bileşik	Firma, Ülke
2-Bromo-4-nitroasetofenon	Abcr GmbH, Almanya
2-Bromo-4-siyanoasetofenon	Acros, Belçika
4-Metoksifenetilamin	Sigma-Aldrich, Almanya
Asetonitril	Carlo Erba, Almanya
Benzil izotiyasiyanat	Thermo Scientific, ABD
DMEM	Fluka, Almanya
DMSO-d6	Merck, Almanya
Etanol	Tekim, Türkiye
Etil Asetat	Sigma-Aldrich, Almanya
Etil izotiyasiyanat	TCI, Japonya
Fetal Bovine Serum	Capricorn, Güney Amerika
İTK Plağı (Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum)	Merck, Almanya
MTT Boyası	Sigma, Almanya
NIH3T3 Hücre Hattı	ATCC, ABD
PBS	Gibco, İngiltere
Petrol Eteri	Merck, Almanya
RPMI	Sigma, Almanya
Trypsin	Sigma, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

Tablo 3.2

Tez Çalışmasında Kullanılan Cihazlar

Cihaz	Firma/Model, Ülke
Elektronik terazi	Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Flow sitometri	BD Biosciences, ABD
Infrared spektrofotometresi	Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
İnkübatör	Heraeus, Almanya
Kütle spektrometresi	Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	Heidolph, MR 3003, Almanya
Mikroplate okuyucu	BioTek-Synergy H1 ABD
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Robotik pipetleme tablası	BioTek-Preccision XS ABD
Steril Kabin	Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Kore
Ultraviyole lambası	Camag, Cabinet, İsviçre
Vortex	Wisemix, Kore

4 YÖNTEMLER

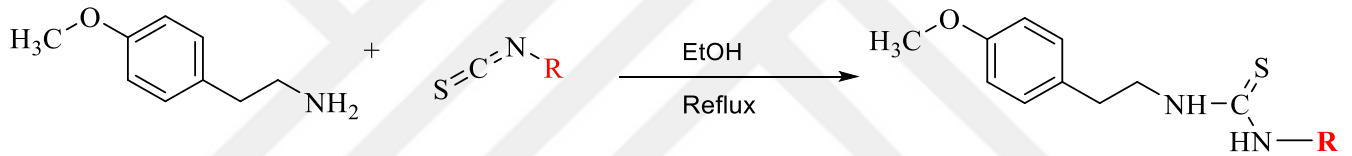
4.1 Sentez Çalışmaları

4.1.1 2-((Amino((4-metoksifenetil)amino)metil)tiyo)-1-feniletan-1-on türevleri (A) (Yöntem A)

4-Metoksifeniletilamin (0.006 mol) etanol (20 ml) içerisinde çözündürülmüştür. Sübstitüe izotiyosiyanatlar (0.006 mol) reaksiyon kabı içerisine ilave edilmiştir. Reaksiyon içeriği 10 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Süre bitiminde İTK uygulaması ile reaksiyon bitimine karar verilmiştir. Reaksiyon içeriği soğutulmuş ve çöken bakiye süzülerek alınmıştır.

Şekil 4.1

2-(4-Metoksifenil)etilamin (A) Sentezi İçin Reaksiyon Denklemi

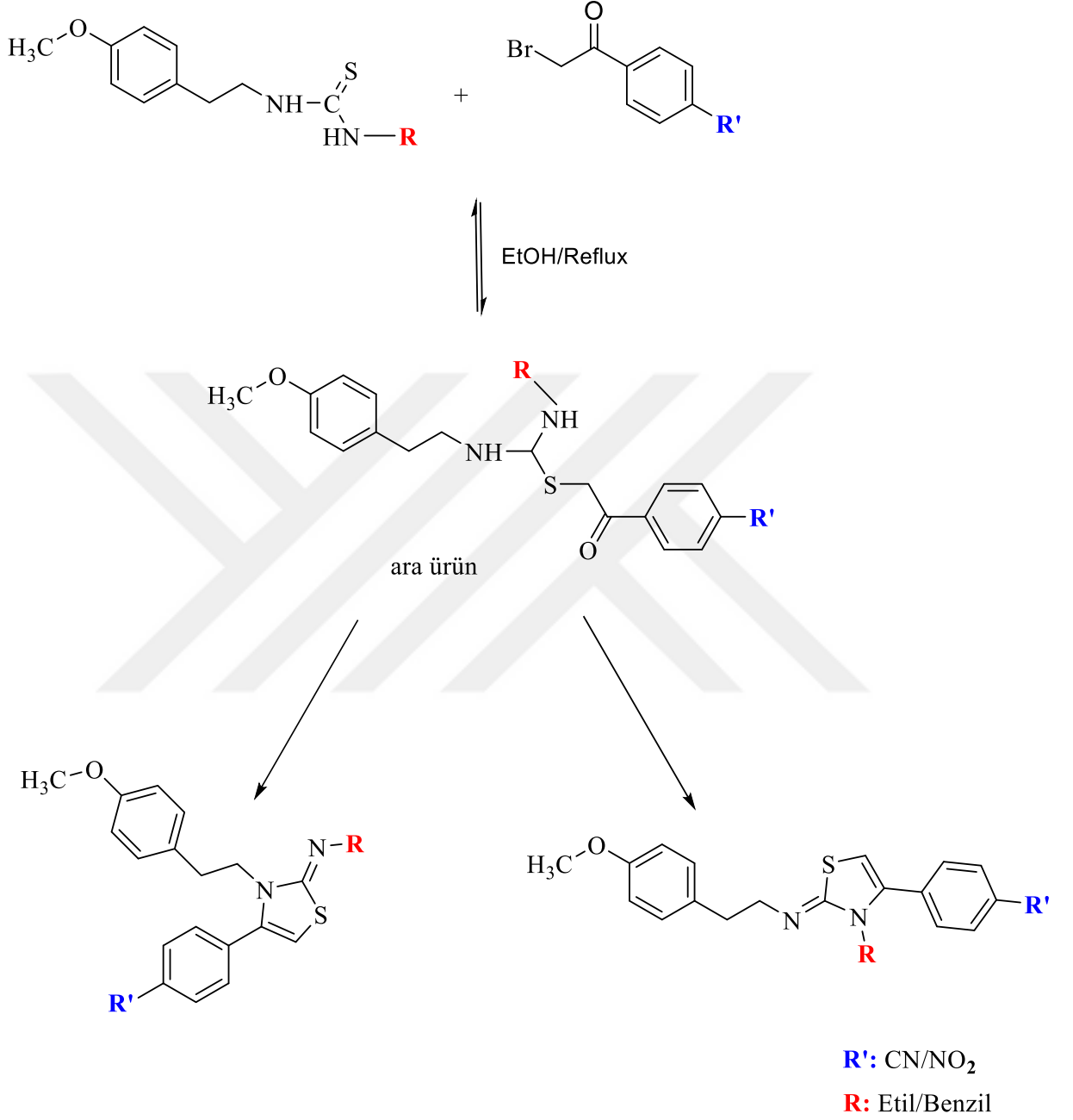


4.1.2 Hedef bileşiklerin sentezi (Yöntem B)

Uygun 2-((Amino((4-metoksifenetil)amino)metil)tiyo)-1-feniletan-1-on (0.001 mol) türevi etanol (10 ml) içerisinde çözündürülmüştür. Reaksiyon ortamına uygun 2-bromoasetofenon (0.001 mol) türevi ilave edilmiş ve reaksiyon içeriği 6 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında ya da 15 dk süreyle mikrodalgada kaynatılmıştır. Süre bitiminde İTK uygulaması ile reaksiyon bitimine karar verilmiş, reaksiyon içeriği soğutularak ve çöken bakiye süzülerek alınmıştır.

Şekil 4.2.

Hedef Bileşiklerin (A1-A4, B1-B4) Sentezi İçin Reaksiyon Denklemi



4.2 Analiz Çalışmaları

4.2.1 İTK çalışmaları ve R_f değerlerinin saptanması

Tez sürecinde gerçekleştirilen tüm sentez reaksiyonlarının bitip bitmediğini kontrol edebilmek için İTK uygulamaları yapılmıştır. Reaksiyon ortamından, reaksiyon başladıktan bir süre sonra belirli aralıklarla örnekler alınmıştır. Sonrasında reaksiyonun başlangıç maddeleri ile reaksiyon ortamından alınan örnekler etanolde çözündürülerek

sabit faz olan silikajel 60 F254 kaplı alüminyum plakalara kılcal borular yardımı ile uygulanmış ve beraberinde hareketli faz doldurulmuş tanklara alınmıştır. Hareketli faz seçiminde farklı çözücülerin karışımlarından meydana gelen çözücü sistemleri denenmiş duruma göre daha apolar/polar sistemlere geçilmiştir. Yöntem A ve B için en uygun çözücü sisteminin 1:1 oranında petrol eteri: etil asetat olduğuna karar verilmiştir. Başlangıç maddelerinin ve ürünlerin hareketli faz içerisindeki plaka üzerinde sürüklenmesi sağlanmıştır. UV kabin içerisinde plakalar 254 nm ve 366 nm dalga boylarında UV ışınlar kullanılarak incelenmiş ve lekelerin tayini yapılmıştır. İTK incelemeleri sonucunda reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığına karar verilerek reaksiyonların uygun şekillerde sonlandırılması aşamasına geçilmiştir.

4.2.2 Erime noktalarının tespiti

Tez çalışması kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklere ait erime noktalarının tayininde “Mettler Toledo MP90 Melting Point System” isimli cihazdan yararlanılmıştır. İlk olarak iki ucu açık olan kapiller boruların renksiz kısımları kapatılmış ve az miktarda bileşik ile doldurularak maddeler dörder dörder cihaz içerisine yerleştirilmiştir. Her tur için işleme başlanılan saati not edilmiş ve işlemler tamamlandığında kayıt altına alınan videolardan yararlanılarak erime noktalarının tayini yapılmıştır.

4.2.3 IR spektrumlarının eldesi

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, “Shimadzu IR Affinity-1S” model cihazın ATR (Attenuated Total Reflectance) ünitesi kullanılarak elde edilmiştir. Numuneler doğrudan ATR kristali üzerine uygulanmış ve karakteristik IR spektrumları kaydedilmiştir.

4.2.4 ¹H-NMR spektrumlarının eldesi

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları Bruker 300 MHz’lik NMR cihazı kullanılarak tespit edilmiş, bileşikler dimetilsülfoksit-d6 (DMSO-d₆) içerisinde çözüldükten sonra tetrametilsilan (TMS) referans bileşiği ile ilgili spektrometreye uygulanmıştır.

4.2.5 ¹³C-NMR spektrumlarının eldesi

¹³C-NMR spektrumlarının eldesinde Bruker 300 MHz'lik NMR cihazı kullanılmıştır. Elde edilen bileşikler DMSO-d₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilan (TMS) referans bileşiği ile ilgili spektrometreye uygulanmıştır.

4.2.6 2D NMR spektrumlarının alınması

4.2.6.1 HSQC

Numune DMSO-d₆ içinde çözelti haline getirilmiştir. 64 scan'de çekilmiştir.

4.2.6.2 HMBC

DMSO-d₆ içinde çözelti haline getirilen numune 128 scan'de çekilmiştir.

4.2.6.3 NOESY

Numune DMSO-d₆ içinde çözelti haline getirilmiştir. 64 scan'de çekilmiştir.

4.2.7 Kütle spektrumlarının alınması

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumlarının elde edilmesi amacıyla öncelikle bu bileşikler yaklaşık 1mg olacak şekilde vial içerisine alınmış ve 1,5 ml asetonitril içerisinde çözülmüştür. Ardından hazırlanan çözeltiler "LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya)" cihazına enjeksiyon yöntemiyle uygulanmış ve elektron sprey iyonizasyon (ESI) tekniği kullanılarak hem negatif hem de pozitif modda spektrumlar kaydedilmiştir.

4.3 Aktivite Çalışmaları

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin karaciğer kanser hücre hattı (HEPG2) üzerindeki antikanser etkileri MTT metodu kullanılarak araştırılmıştır. Bir kanser ilacının kanser hücresi üzerinde aktivite göstermesi kadar sağlıklı hücreye zarar vermemesi de önemlidir. Bu amaçla bileşiklerin sağlıklı hücre hattı (NIH3T3) üzerindeki sitotoksik etkileri de aynı yöntem kullanılarak incelenmiştir. Hem HEPG2 hem de NIH3T3 hücrelerini büyütmek için besiyeri olarak ise DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) tercih edilmiştir. Deneyler dört tekrarlı şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçların IC₅₀ değerlerini hesaplamak için excel programı kullanılmıştır. Standart sapmalarıyla birlikte aktivite tablosunda sunulmuştur. Deneyin ayrıntılı prosedürü aşağıda açıklanmıştır.

4.3.1 MTT yöntemi yardımıyla bileşiklerin sitotoksik etkilerinin araştırılması

4.3.1.1 Hücrelerin çoğaltılması

Aktivite çalışmaları için kullanılacak hücre hatlarının çoğaltılması ve deneylere uygun hale getirilmesi amacıyla, her 2-3 günde bir düzenli olarak pasajlama işlemi yapılmıştır. İlk adımda, hücre kültürü şişesi inkübatörden çıkarılmış ve ölü hücrelerin besiyerine geçmesini sağlayarak, canlı hücrelerden ayrılması için hafifçe çalkalanmıştır. Ardından, steril bir pipet ile besiyeri dikkatlice uzaklaştırılmıştır. Hücreleri yıkamak için şişeye 5 mL fosfat tampon çözeltisi (PBS) eklenmiş, bu tampon ile yıkama işlemi tamamlanıp ortamdan uzaklaştırılmıştır. Sonrasında, 75 cm²'lik hücre kültürü şişelerine 3–5 mL, 25 cm²'lik şişelere ise 1–3 mL 1X konsantrasyonunda tripsin-EDTA çözeltisi ilave edilerek şişeler nazikçe çalkalanmıştır. Bu işlemden sonra, şişeler %5 CO₂ ve %95 nem oranına sahip, 37 °C sıcaklıkta inkübatöre konmuş ve yaklaşık 5 dakika bekletilmiştir. Ardından, her kültür şişesine 20–25 mL taze besiyeri eklenmiş, böylece hücrelerin süspansiyon halinde olması sağlanmıştır. Elde edilen hücre süspansiyonu, 1:2 veya 1:3 oranında bölünerek yeni kültür şişelerine aktarılmıştır. Son olarak, şişeler tekrar %5 CO₂ ve %95 nem oranına sahip 37 °C sıcaklıktaki inkübatöre yerleştirilmiştir.

4.3.1.2 Hücrelerin plakalara ekilmesi

İnkübatörden çıkarılan hücre kültürü şişesi, canlı ve ölü hücrelerin ayrışmasını kolaylaştırmak amacıyla hafifçe çalkalanmıştır. Ardından, steril bir pipet kullanılarak eski besiyeri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Her biri 25 cm² veya 75 cm² hacme sahip kültür şişelerine sırasıyla 1–3 mL ve 3–5 mL aralığında 1X konsantrasyonunda tripsin-EDTA çözeltisi eklenmiştir. Şişeler nazikçe çalkalanarak, %5 CO₂ ve %95 nem içeren 37 °C'lik inkübatöre yerleştirilmiş ve yaklaşık 5 dakika bekletilmiştir. İnkübasyonun ardından, uygulanan tripsin-EDTA miktarının yaklaşık iki katı kadar taze besiyeri eklenmiş ve oluşan hücre süspansiyonu steril pipet yardımıyla santrifüj tüplerine aktarılmıştır. Süspansiyon homojen hale getirildikten sonra 10 mL'lik bir örnek alınarak otomatik hücre sayım cihazıyla hücre konsantrasyonu belirlenmiştir. Elde edilen hücre süspansiyonu, her bir kuyucuğa 2 mL ve 25×10⁴ hücre/100 µL olacak şekilde 6 kuyucuklu kültür plakasına dağıtılmıştır. Plakalar tekrar inkübatöre konularak 24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır.

4.3.1.3 MTT sitotoksisite testinin gerçekleştirilmesi

Plakalar, 24 saatlik inkübasyon süresi tamamlandıktan sonra ters çevrilip, içerdikleri besiyerleri ortamdan dikkatlice uzaklaştırılmıştır. Çalışmada kullanılacak bileşiklerin DMSO içinde hazırlanmış stok çözeltilerinden, 0.0000316 mM ile 1 mM arasında değişen 10 farklı konsantrasyon hazırlanarak, pozitif kontrol gruplarıyla birlikte hücre kültür plakalarına uygulanmıştır. Uygulamanın ardından, plakalar %5 CO₂ ve %95 nem oranına sahip, 37 °C sıcaklıkta inkübatöre konulmuş ve 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında, hücrelerin üzerindeki ortam plakalar ters çevrilerek uzaklaştırılmış, ardından hücreleri yıkamak için fosfat tamponu (PBS) kullanılmıştır. Yıkama çözeltisi ortamdan çıkarıldıktan sonra, hücreler test işlemine geçmek üzere hazırlanmıştır. Bu aşamada, 5 mg/mL konsantrasyonundaki MTT çözeltisi, besiyeri ile 1:10 oranında karıştırılmış ve karışım, her bir kuyucuğa 100 µL olacak şekilde uygulanmıştır. Plakalar, %5 CO₂ ve %95 nem koşullarında, 37 °C sıcaklıkta 3 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon tamamlandıktan sonra, hücrelerin üzerindeki ortam yine plakalar ters çevrilerek uzaklaştırılmıştır. Her bir kuyucuğa 100 µL DMSO ilave edilerek çözünme sağlanmış ve ardından 540 nm dalga boyunda kuyucukların optik yoğunluğu (OD) ELISA cihazı ile ölçülmüştür. Test edilen her bir bileşik konsantrasyonu için inhibisyon oranları hesaplanmış, bu veriler doğrultusunda non-lineer regresyon analizi uygulanarak sentezlenen bileşiklerin yarı maksimal inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) değerleri belirlenmiştir. Bu değerler kullanılarak bileşiklerin sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir (Altıntop vd., 2014; Altıntop vd., 2015; Demir Özkay vd., 2016; Sağlık vd., 2016).

4.3.1.4 Moleküler docking çalışmaları

Sentezlenen bileşikler arasında en yüksek antikanser aktivitesi gösteren A1 ve A3 kodlu bileşiklerin, ilgili enzim gerçekleştirebilecekleri olası etkileşimlerin ve kimyasal bağların belirlenebilmesi amacıyla yapı temelli *in-silico* docking yöntemi uygulanmıştır. Bu kapsamda, VEGFR-2 enzimi için PDB:4ASD enzim kristali kullanılmıştır (Osmaniye vd., 2024). Protein-ligand etkileşim analizleri, Schrödinger Suite 2020 Update 2 Maestro (Wang vd., 2010) programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

İlk aşamada, kristal yapı Protein Preparation Wizard protokolü yardımıyla docking çalışmalarına uygun hale getirilmiştir. Bu süreçte, OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak bağ uzunluklarının optimizasyonu sağlanmış ve yüklü aminoasitlerin

üzerinde yer alan atomların sahip olabileceği muhtemel yük durumları, ortam koşulları dikkate alınarak otomatik olarak belirlenmiştir.

Docking çalışmaları için bileşiklerin hazırlanmasında LigPrep 3.8 (Schrödinger, LLC, 2020a) modülünden yararlanılmış ve bileşikler bu sayede uygun hale getirilmiştir. Sonrasında Glide 7.1 (Schrödinger, LLC, 2020b) modülü kullanılarak hedef protein üzerinde grid tanımlaması yapılmış, ardından "single precision" ile docking işlemleri gerçekleştirilerek moleküler modelleme süreci tamamlanmıştır.



5 BULGULAR VE TARTIŞMA

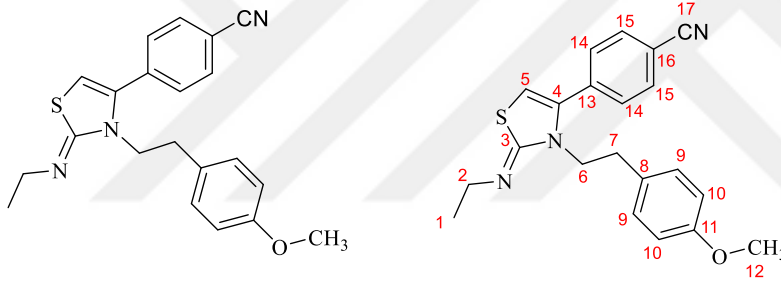
5.1 Sentez ve Yapı Aydınlatılması

Bu çalışmada 4-metoksifeniletilamin kullanılarak önce izotiyosiyanat ile tepkimeye sokulup tiyoüresi oluşturulmuş ve sonrasında 2-bromoasetofenonlarla halka kapanma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Oluşan bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR teknikleri ve HRMS analizi kullanılarak aydınlatılmış ve halkanın hangi şekilde kapanmış olduğu 2 boyutlu NMR teknikleri ile belirlenmiştir.

5.1.1 4-(2-(Etilimino)-3-(4-metoksifenetil)-2,3-dihidrotiazol-4-il) benzonitril (A1, A2)

Şekil 5.1

4-(2-(Etilimino)-3-(4-metoksifenetil)-2,3-dihidrotiazol-4-il) benzonitril (A1, A2) Molekülünün Kimyasal Yapısı



Deneyisel E.N.: 221.6-224.1 (A1), 199.8-209.9 °C (A2) **Verim: %81**

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 2974 (ar. C-H yapısına ait gerilim bandı), 2931 (al. C-H yapısına ait gerilim bandı), 2227 (C≡N yapısına ait gerilim bandı), 1604 (C=N yapısına ait gerilim bandı)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01 (3H, t, J = 7,11 Hz, -CH₃), 2.97 (2H, t, J = 7.01 Hz, -CH₂), 3.61 (2H, y.s, -CH₂), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.90 (2H, q, J = 7.01 Hz, -CH₂), 6.89 (2H, d, J = 8.67 Hz, disüstitüebenzen), 7.22 (1H, s, -tiyazol-H), 7.25 (2H, d, J = 8.67 Hz, disüstitüebenzen) 7.75 (2H, d, J =8.47 Hz, disüstitüebenzen), 8.06 (2H, d, J =8.46 Hz, disüstitüebenzen),

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.0, 32.8, 42.4, 50.0, 55.6, 107.2, 113.5, 114.4, 118.6, 130.2, 130.4, 131.3, 133.4, 133.5, 140.2, 158.6, 168.3

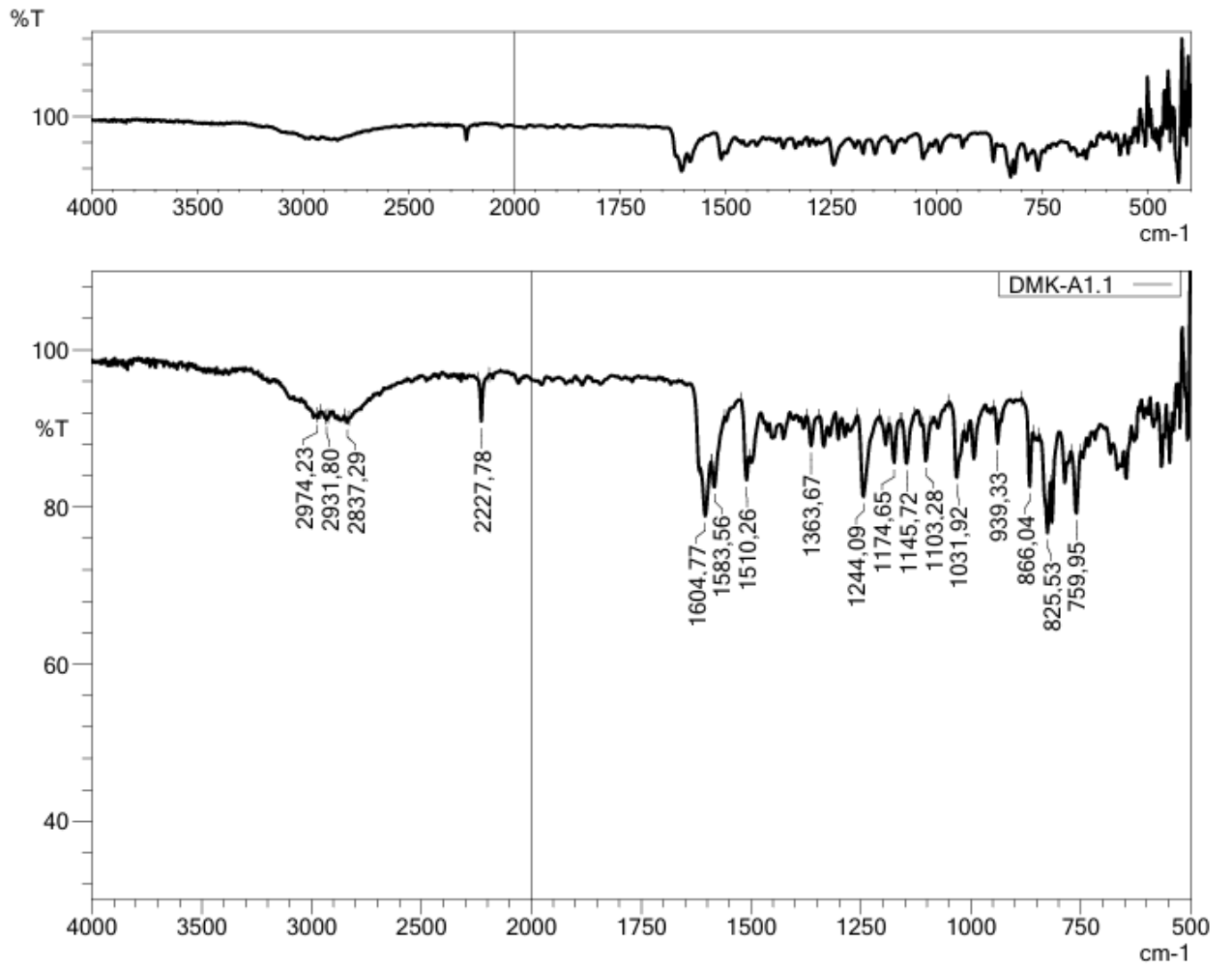
HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺: C₂₁H₂₁N₃OS için hesaplanan: 364.1478, bulunan: 364.1494

Şekil 5.2

IR Analizi (A1)

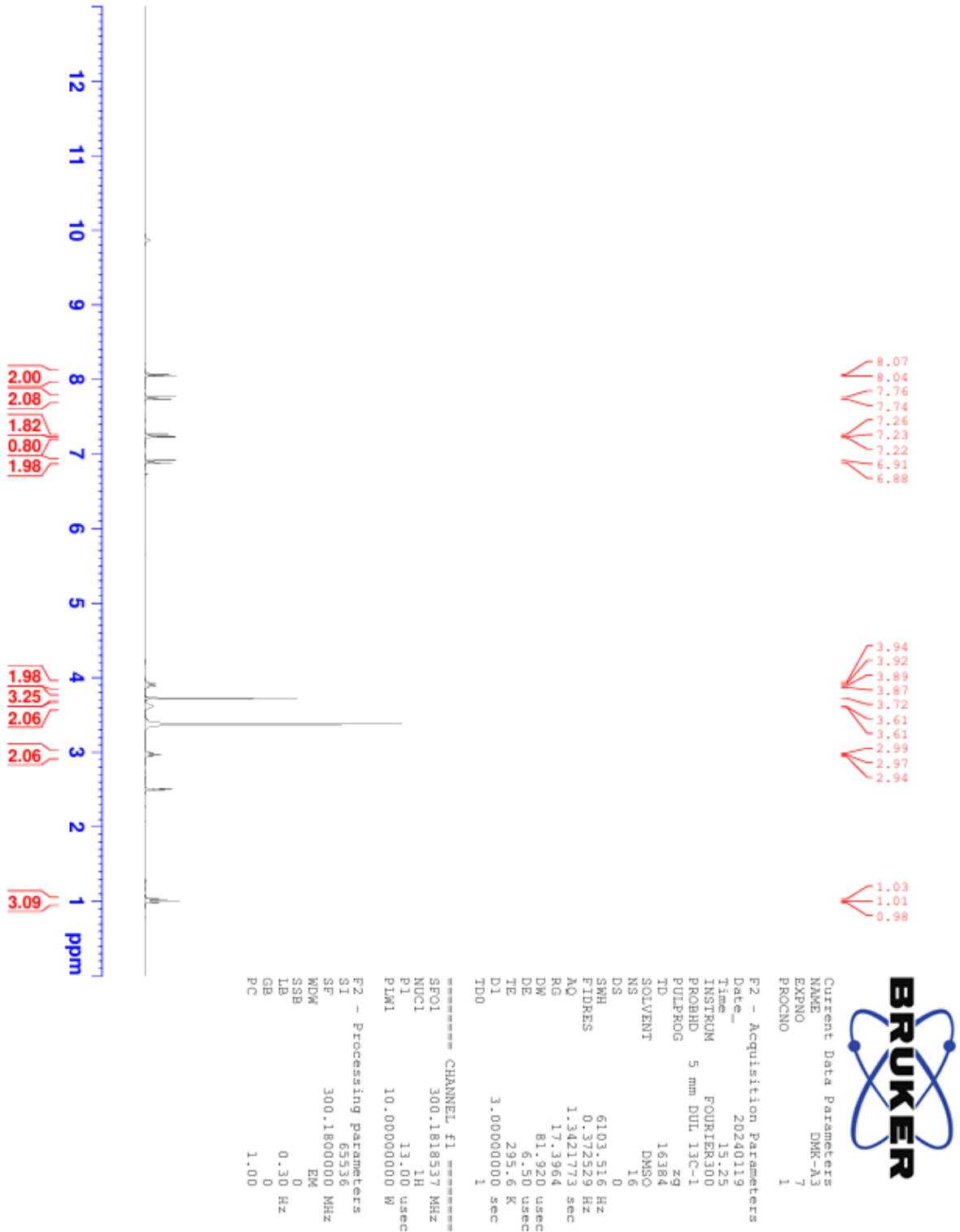
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.04.2025 15:05:28
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\ARZU HIDİR\DMK\DMK-A1.1.ispd
Spectrum name	DMK-A1.1
Sample name	DMK-A1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



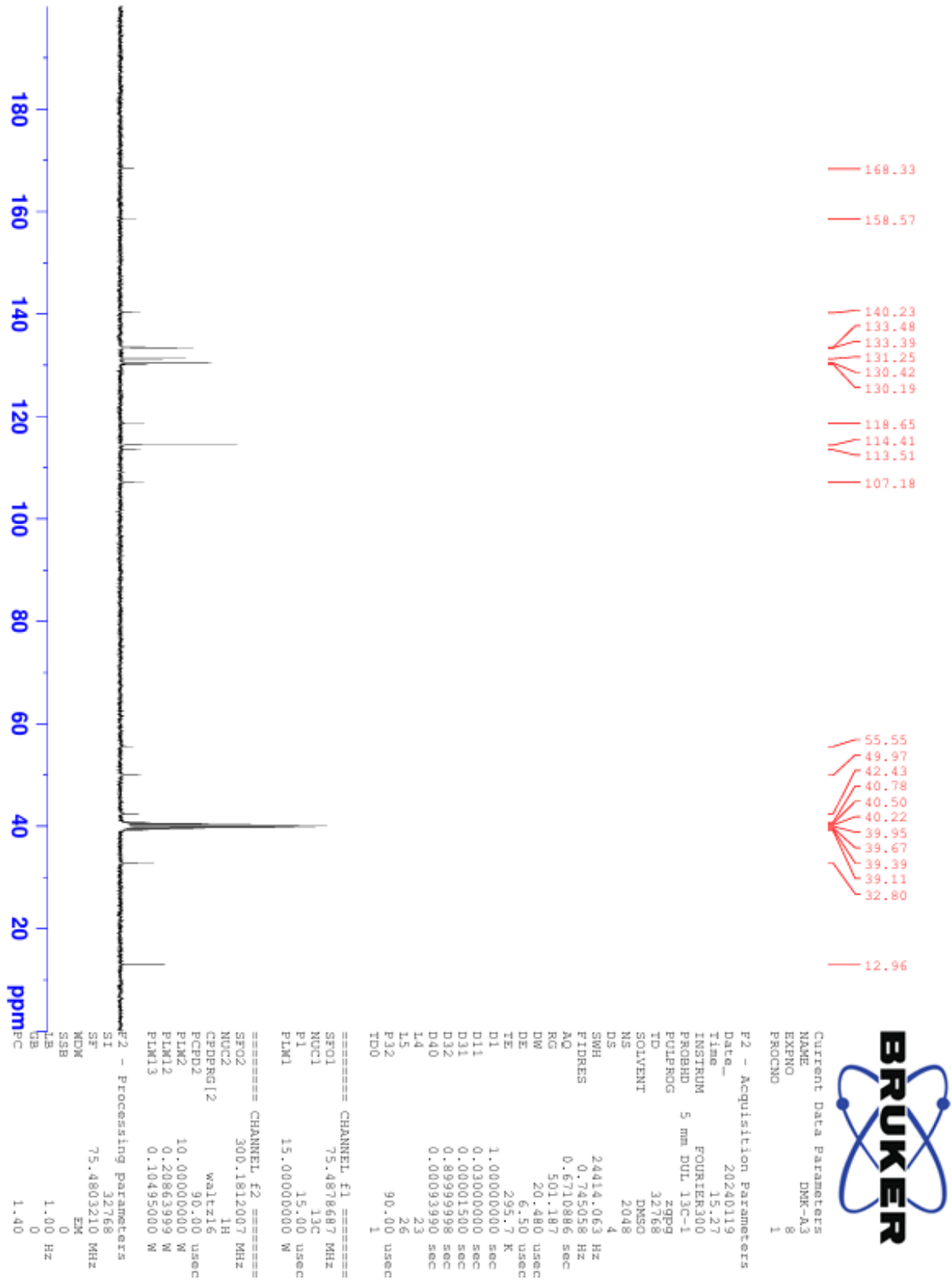
¹H-NMR Analizi (A1)

¹H-NMR Analizi (A1)



Şekil 5.4

^{13}C -NMR Analizi (A1)



Şekil 5.5

HRMS Analizi (A1)

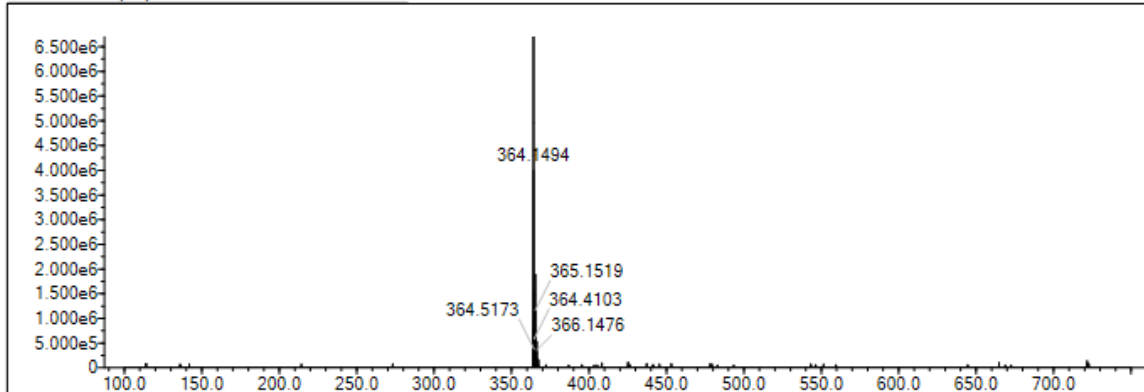
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

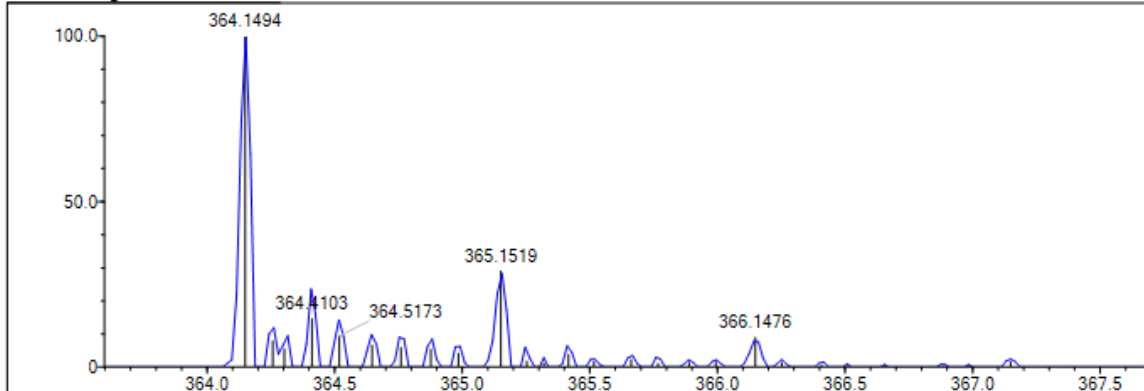
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

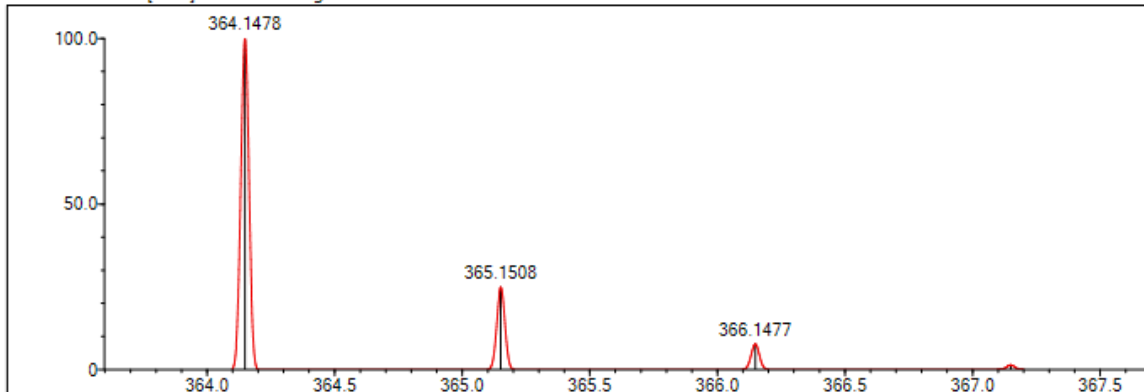
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.787 Scan#: 419



Measured region for 364.1494 m/z



C21 H21 N3 O S [M+H]⁺ : Predicted region for 364.1478 m/z



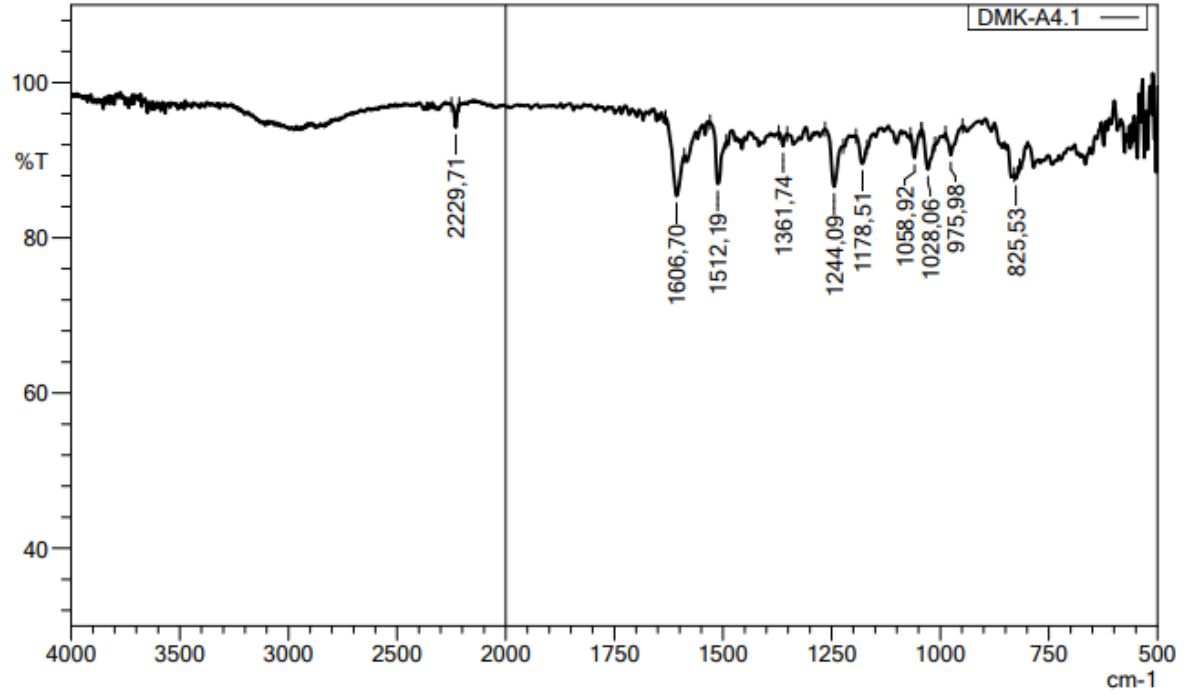
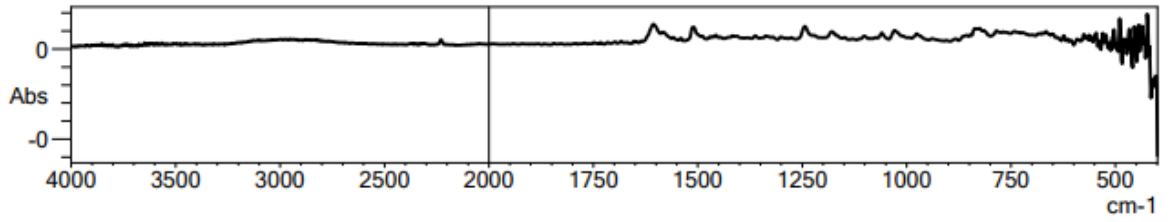
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	84.80	C21 H21 N3 O S	[M+H] ⁺	364.1494	364.1478	1.6	4.39	92.66	13.0

Şekil 5.6

IR Analizi (A2)

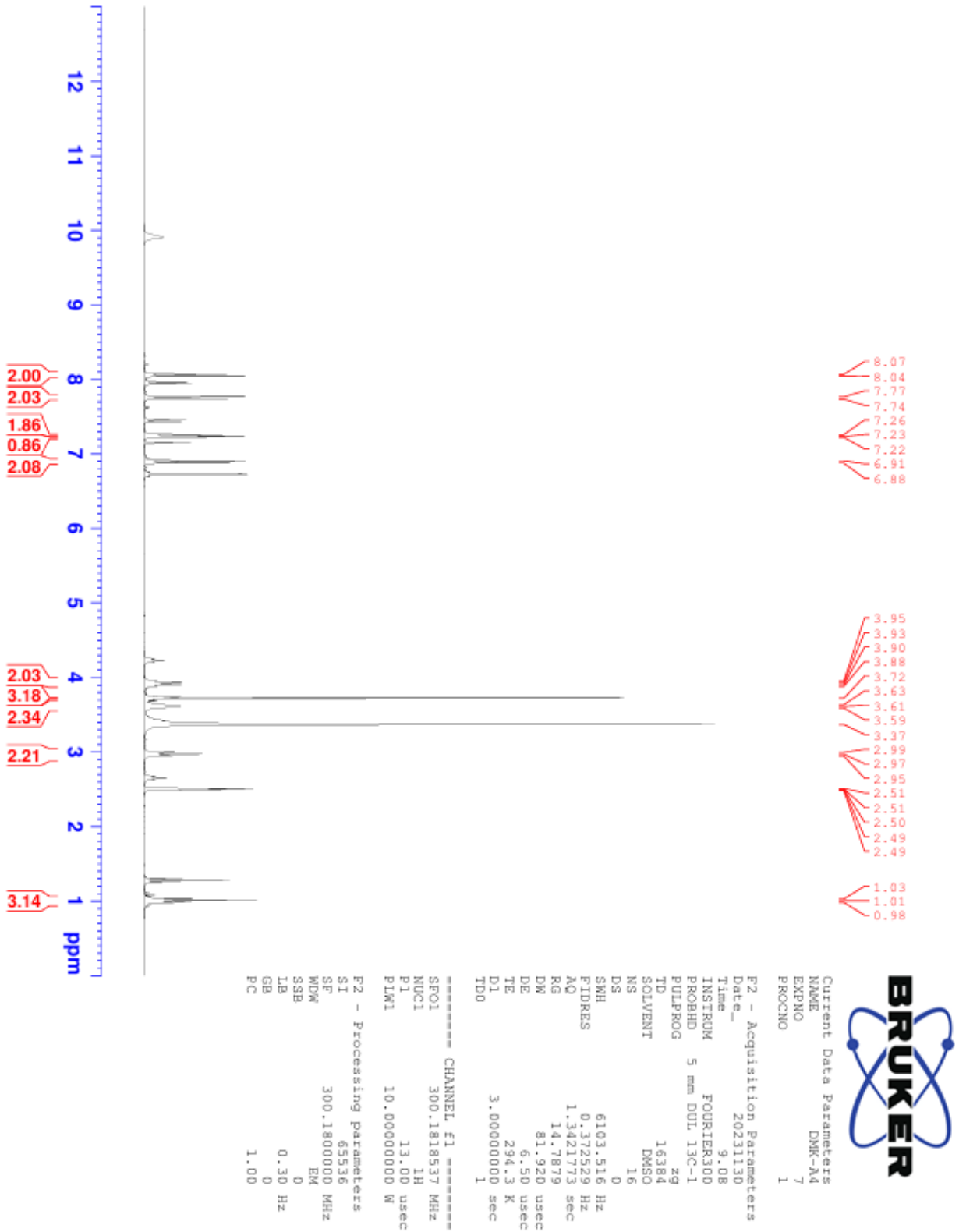
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	25.04.2025 14:31:33
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜARZU HIDIR\DMK\DMK-A4.1.ispd
Spectrum name	DMK-A4.1
Sample name	DMK-A4
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



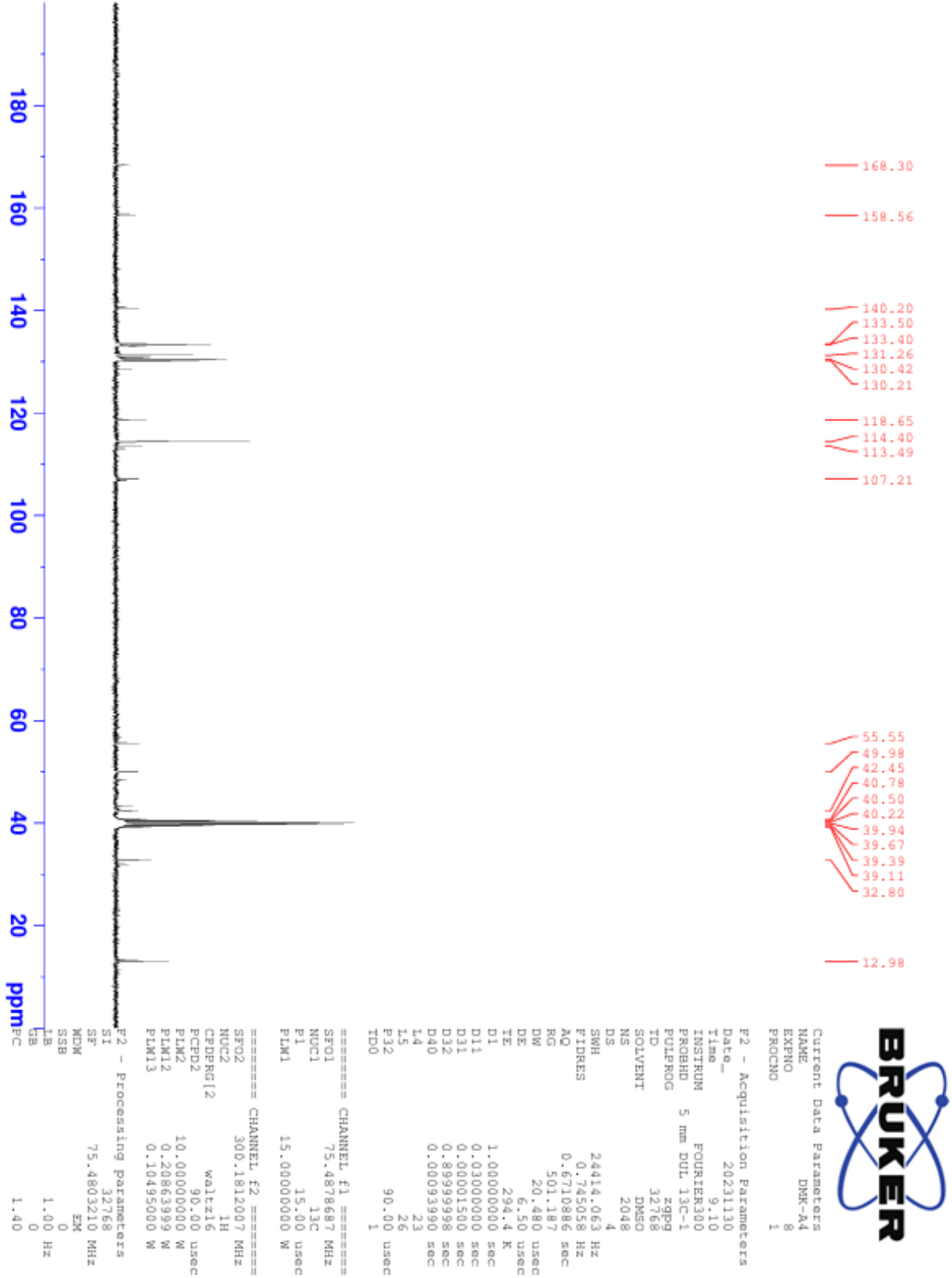
Şekil 5.7

^1H -NMR Analizi (A2)



Şekil 5.8

^{13}C -NMR Analizi (A2)



Şekil 5.9

HRMS Analizi (A2)

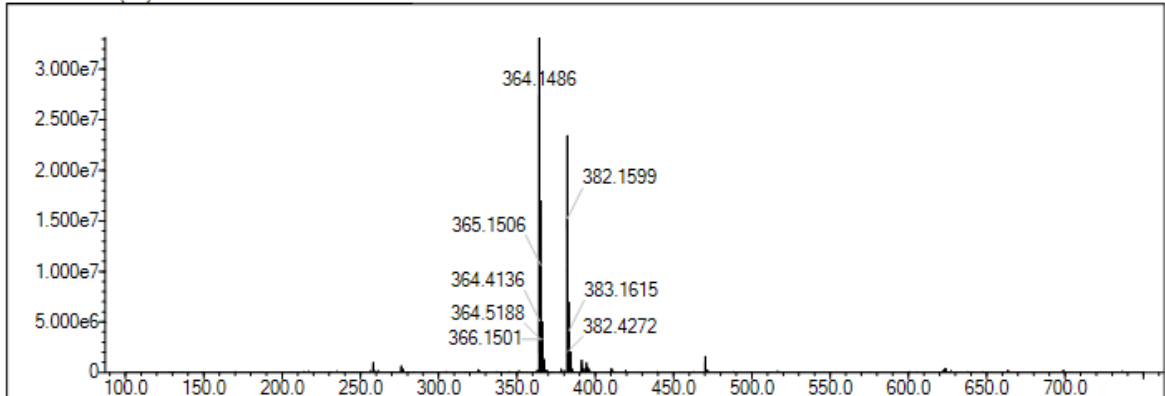
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

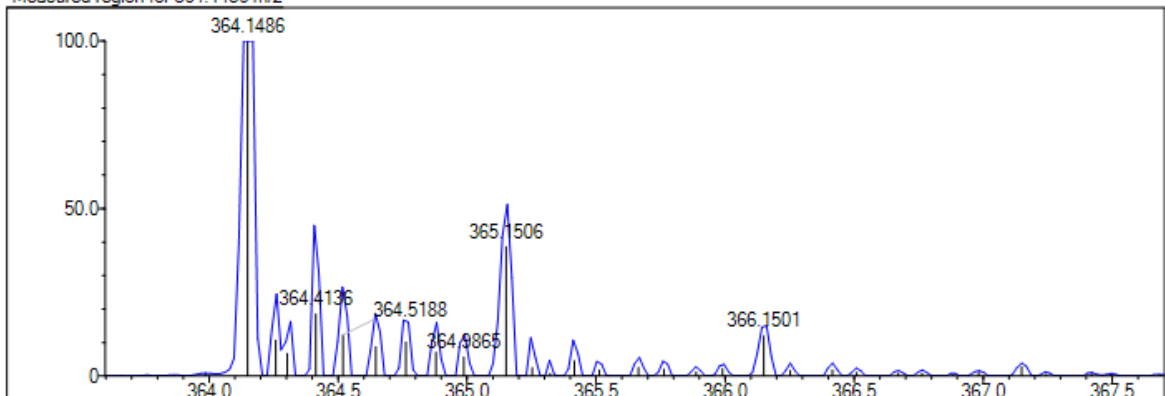
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

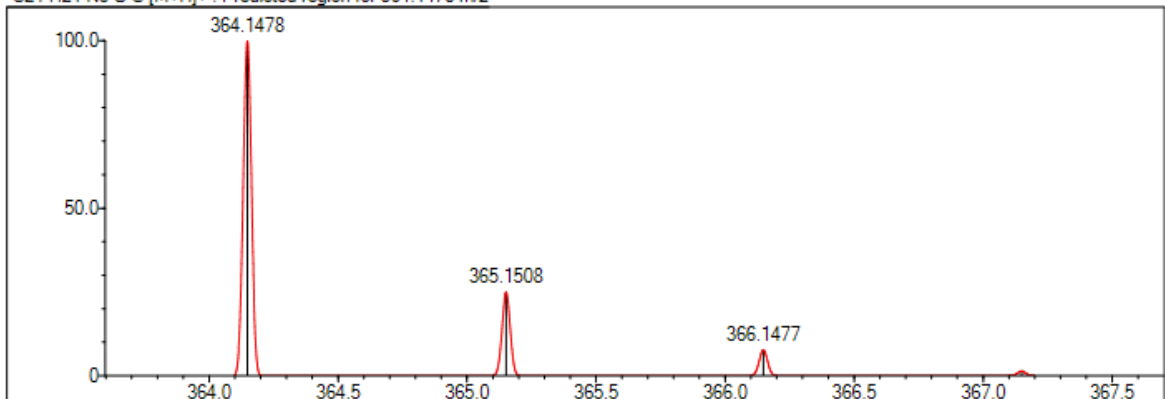
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.413 Scan#: 363



Measured region for 364.1486 m/z



C21 H21 N3 O S [M+H]⁺ : Predicted region for 364.1478 m/z

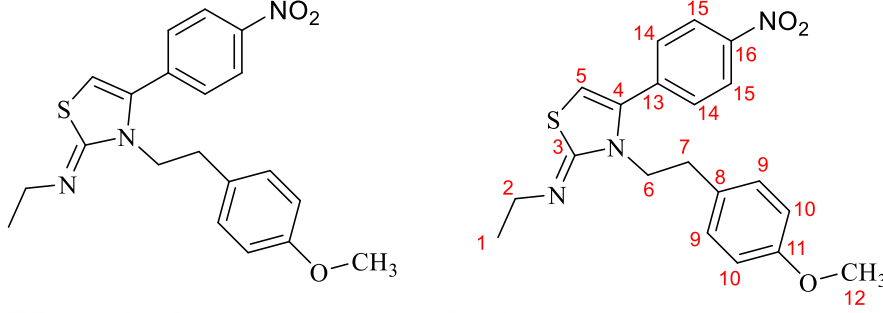


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	58.84	C21 H21 N3 O S	[M+H] ⁺	364.1486	364.1478	0.8	2.20	60.66	13.0

5.1.2 *N*-Etil-3-(4-metoksifenetil)-4-(4-nitrofenil) tiyazol-2(3*H*)-imin (A3, A4)

Şekil 5.10

N-Etil-3-(4-metoksifenetil)-4-(4-nitrofenil) tiyazol-2(3*H*)-imin (A3, A4) Moleküllerinin Kimyasal Yapısı



DeneySEL E.N.: 204.2-207.1 (A3), 206.7-209 °C (A4) **Verim:** % 77

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 3008-3010 (ar. C-H yapısına ait gerilim bandı), 2968 (al. C-H yapısına ait gerilim bandı), 1612 (C=N yapısına ait gerilim bandı), 1510 ve 1350 (NO₂ yapısına ait iki belirgin pik)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J = 6.89 Hz, -CH₃), 2.99 (2H, t, J = 6.97 Hz, -CH₂), 3.62 (2H, t, J = 6.87 Hz, -CH₂), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.97 (2H, q, J = 6.99 Hz, -CH₂), 6.89 (2H, d, J = 8.64 Hz, disüstitüebenzen), 7.25 (2H, d, J = 8.66 Hz disüstitüebenzen), 7.28 (1H, s, -tiyazol-H), 7.84 (2H, d, J =8.73 Hz, disüstitüebenzen), 8.37 (2H, d, J =8.81 Hz, disüstitüebenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.0, 32.8, 42.5, 50.0, 55.6, 107.6, 114.4, 124.5, 130.2, 130.4, 131.8, 135.2, 139.8, 148.9, 158.5, 168.3

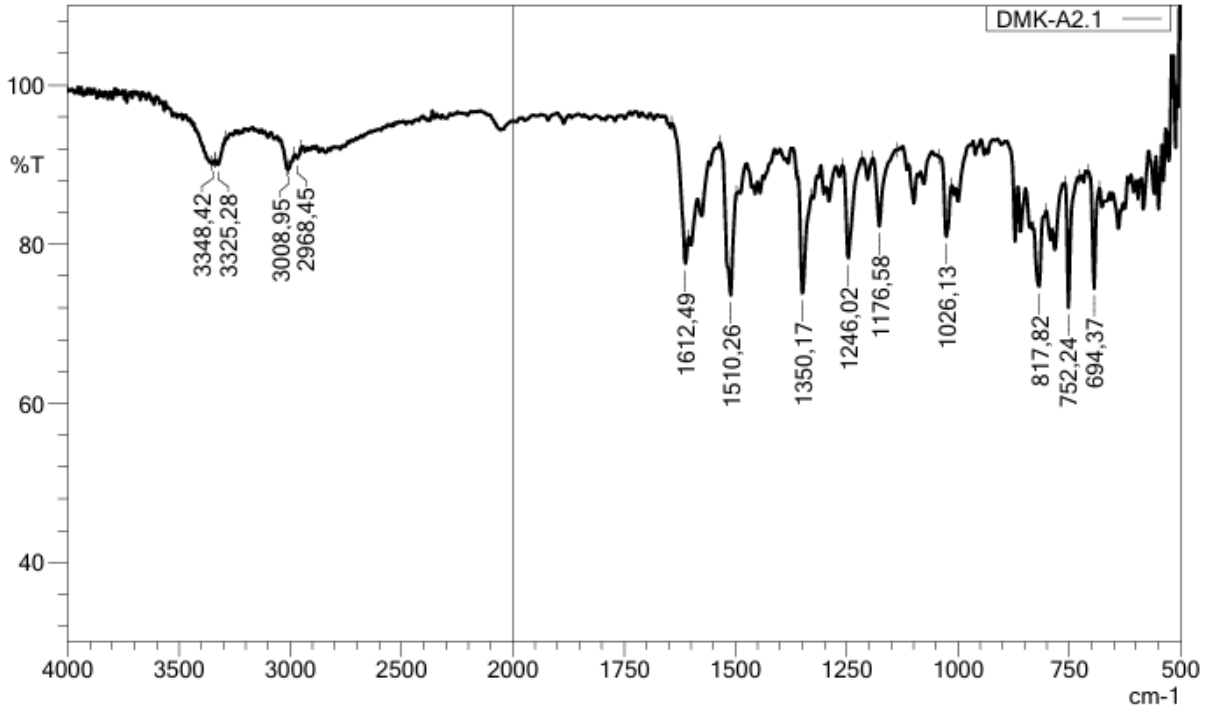
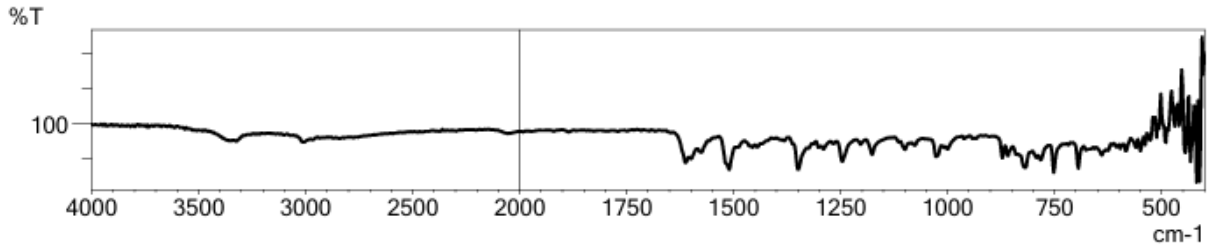
HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₂₀H₂₁N₃O₃S için hesaplanan: 384.1376, bulunan: 384.1390

Şekil 5.11

IR Analizi (A3)

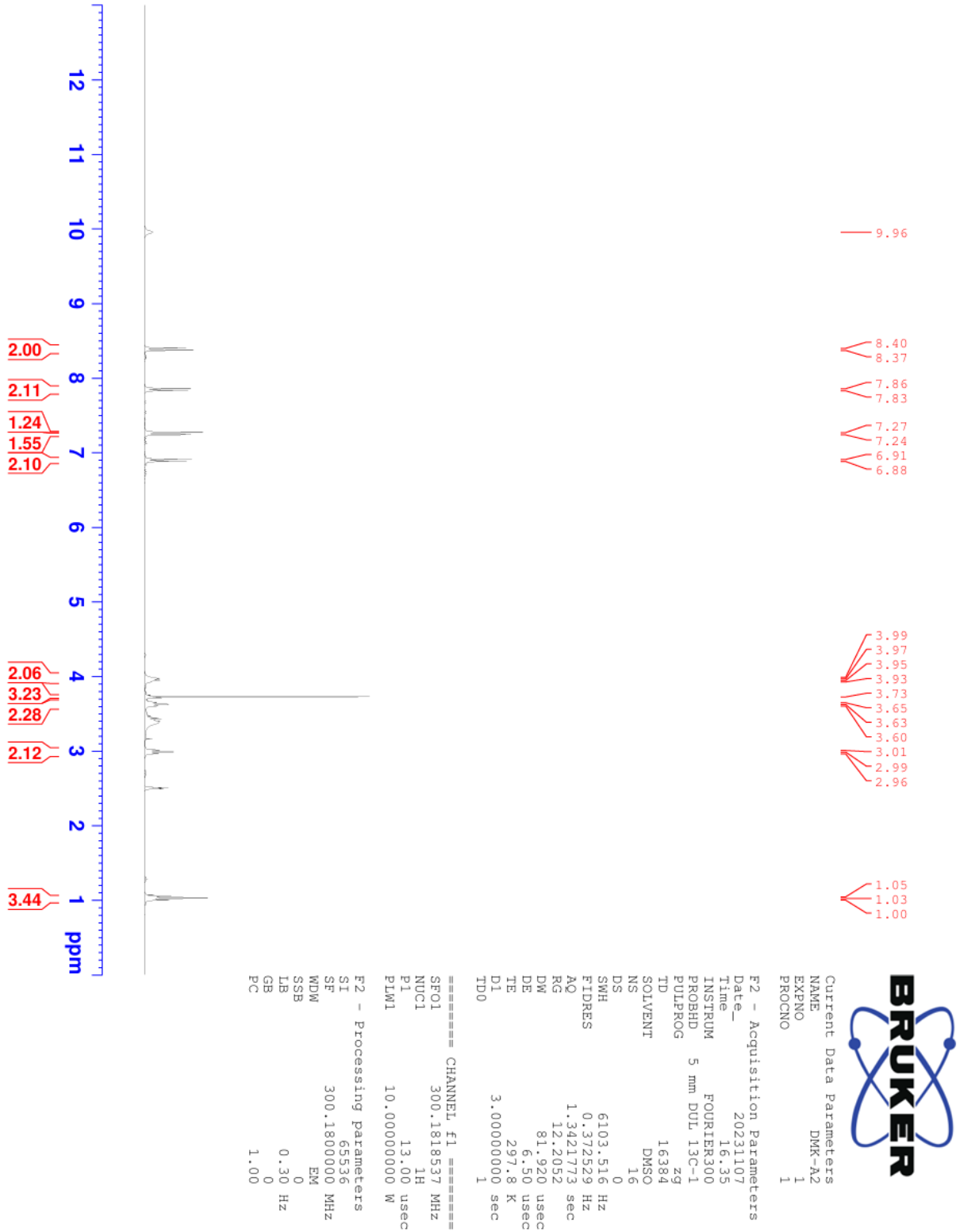
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.04.2025 15:07:52
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\ARZU HIDİR\DMK\DMK-A2.1.ispd
Spectrum name	DMK-A2.1
Sample name	DMK-A2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



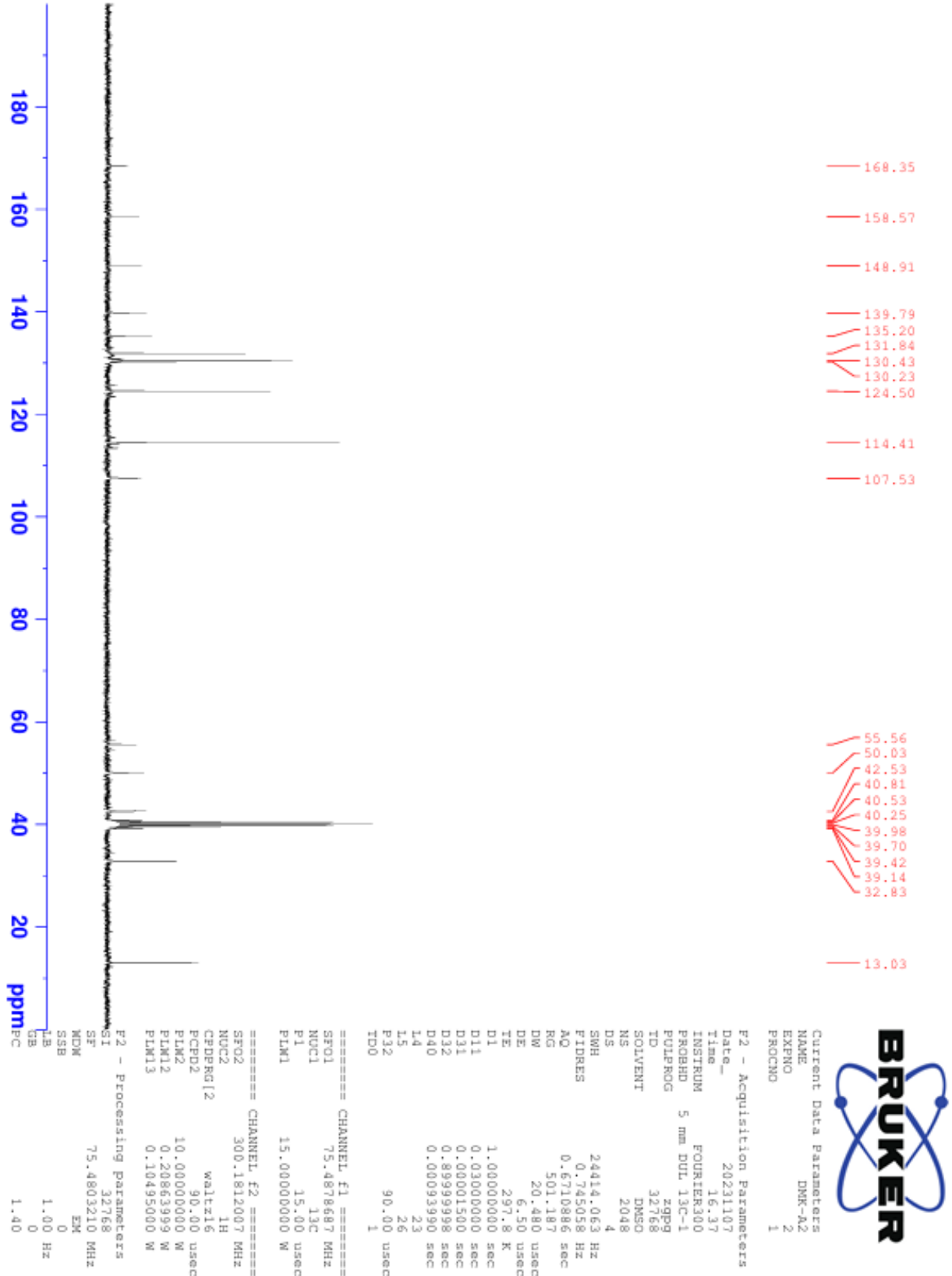
Şekil 5.12

^1H -NMR Analizi (A3)



Şekil 5.13

^{13}C -NMR Analizi (A3)



Şekil 5.14

HRMS Analizi (A3)

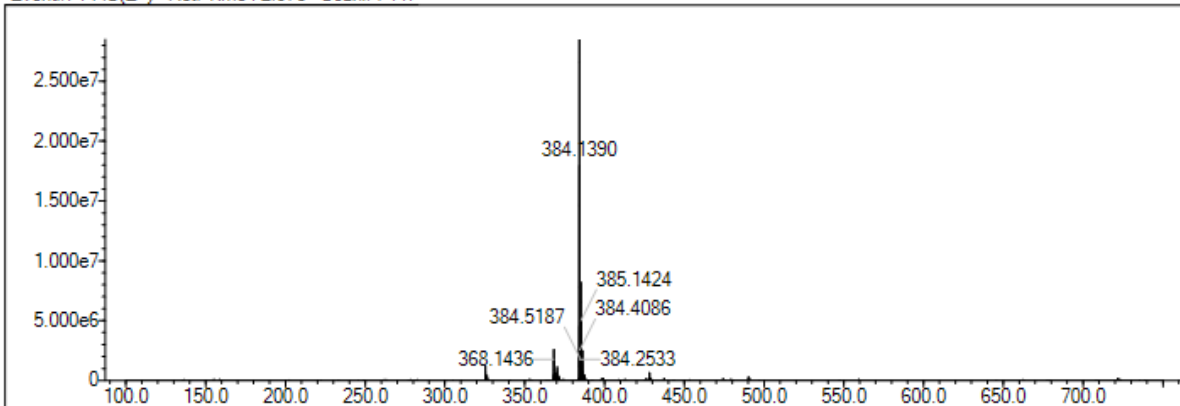
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

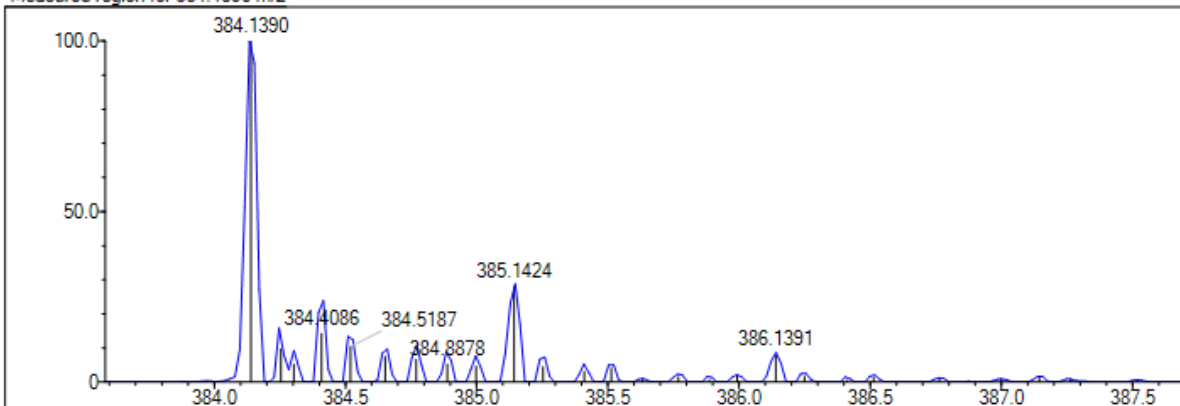
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

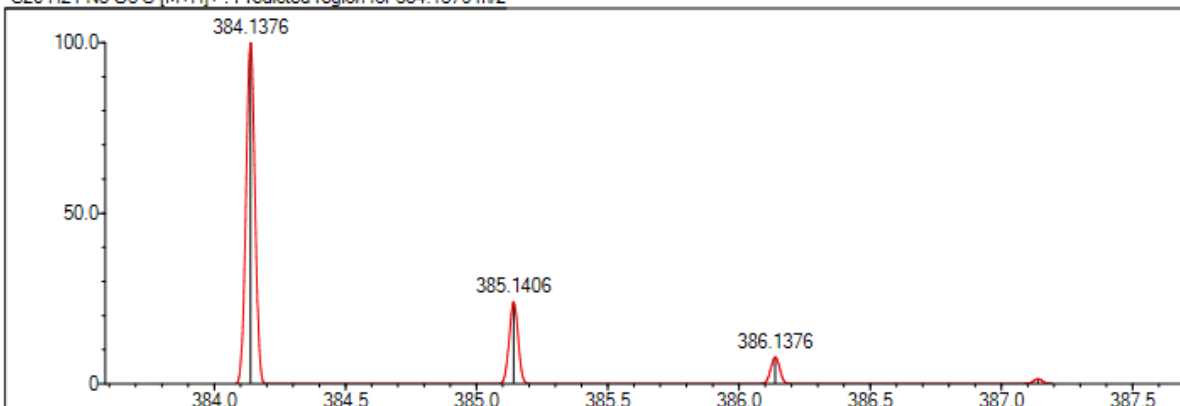
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.973 Scan#: 447



Measured region for 384.1390 m/z



C20 H21 N3 O3 S [M+H]⁺ : Predicted region for 384.1376 m/z



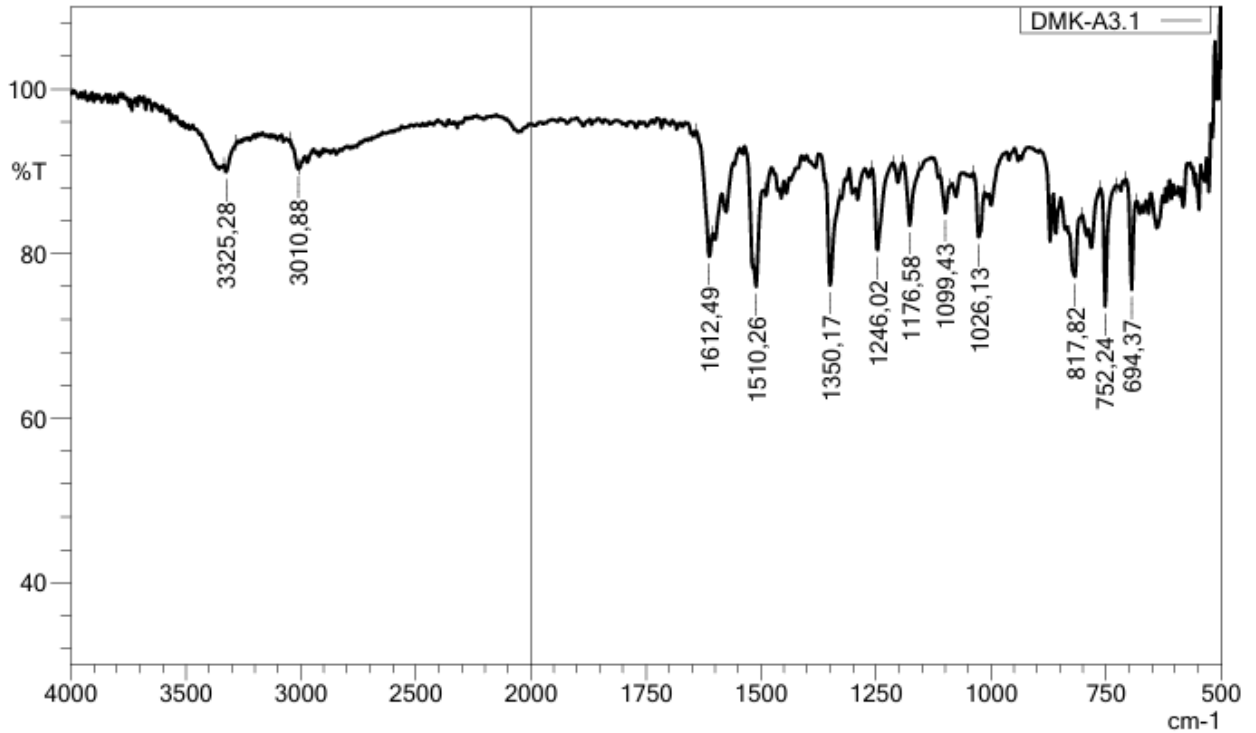
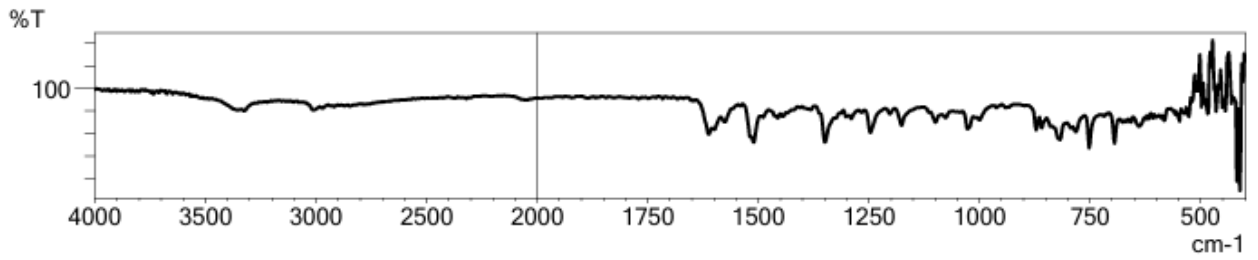
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	83.88	C20 H21 N3 O3 S	[M+H] ⁺	384.1390	384.1376	1.4	3.64	89.81	12.0

Şekil 5.15

IR Analizi (A4)

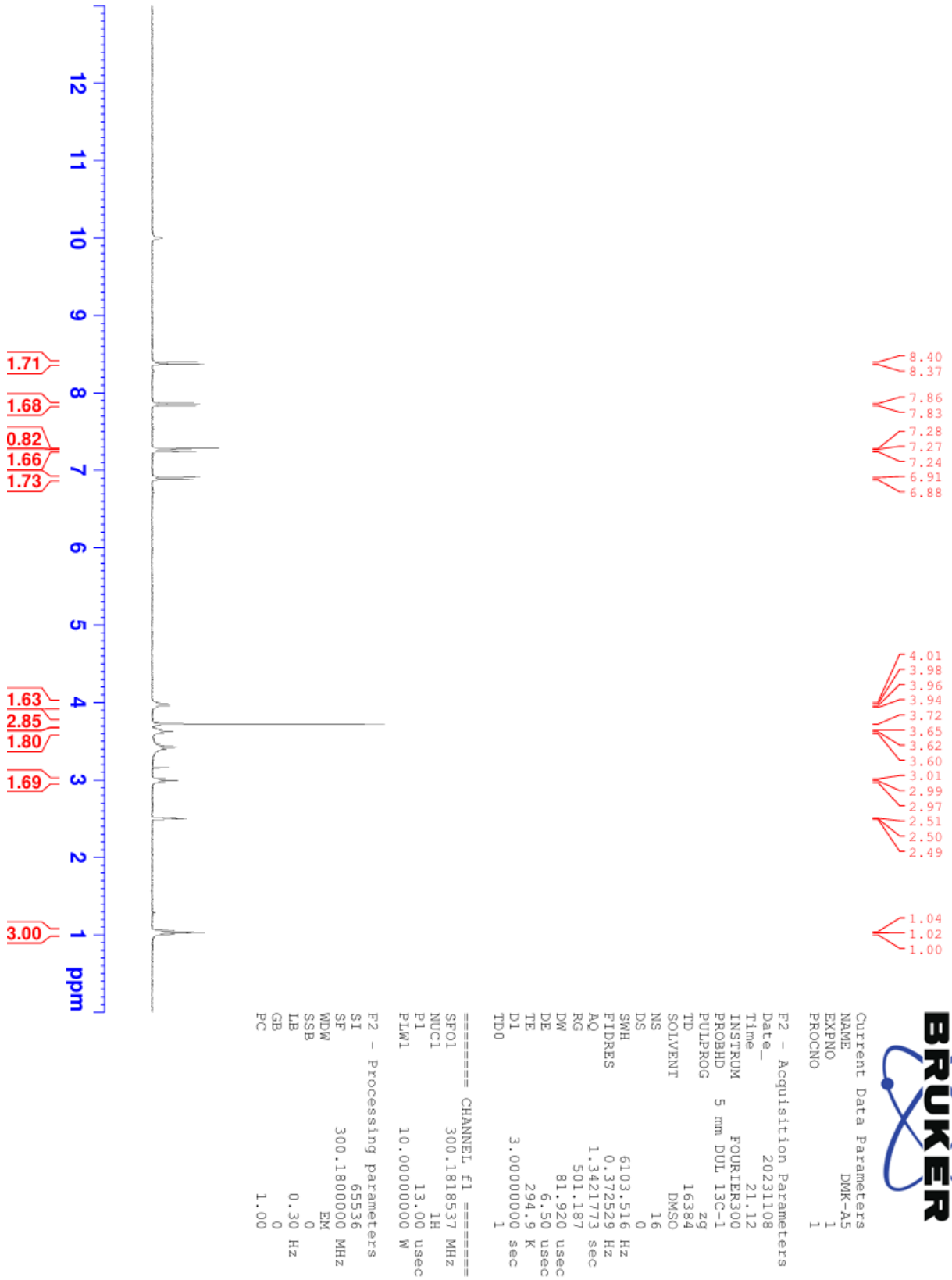
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.04.2025 15:10:03
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\ARZU HIDİR\DMK\DMK-A3.1.ispd
Spectrum name	DMK-A3.1
Sample name	DMK-A3
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



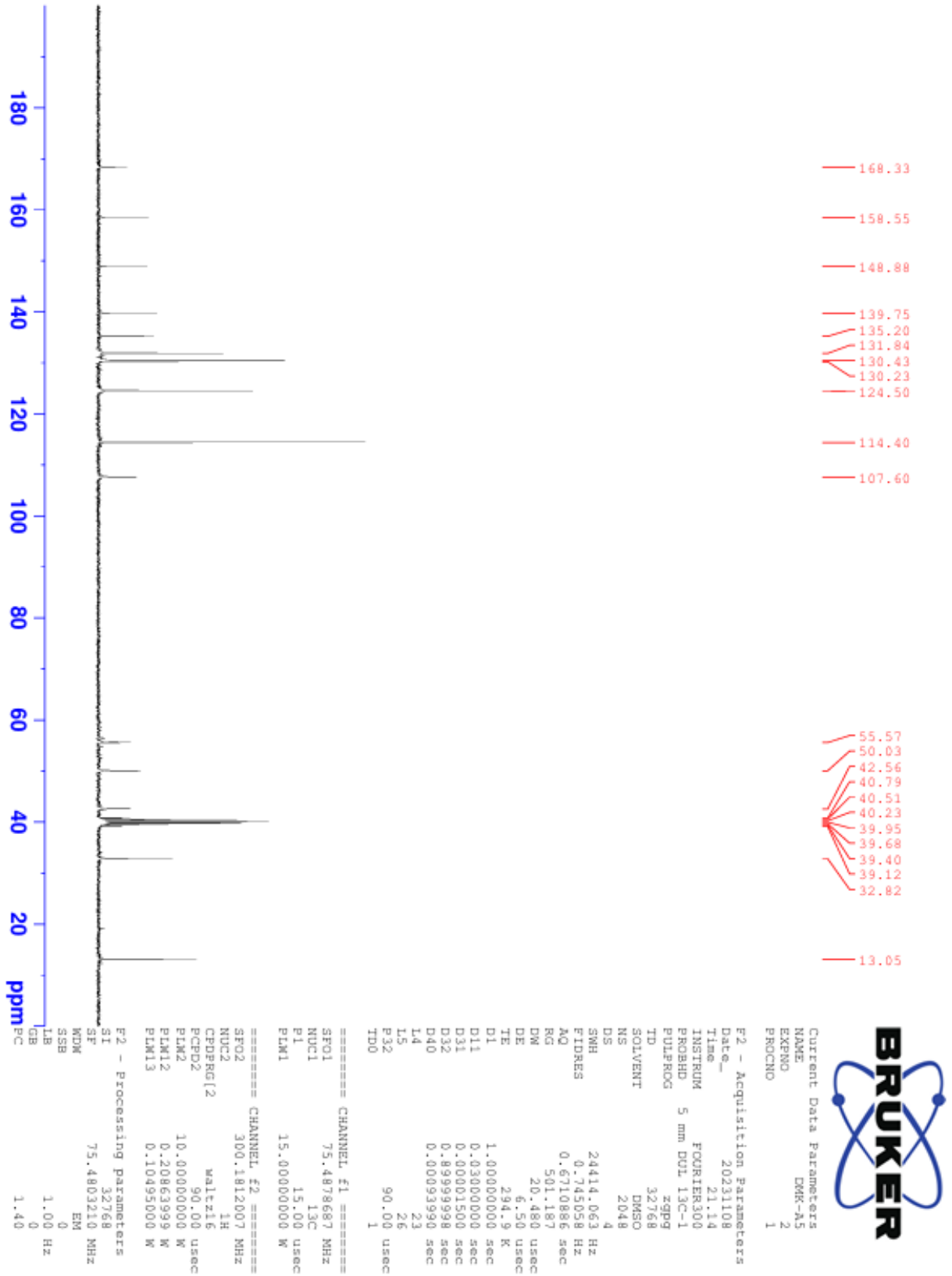
Şekil 5.16

^1H -NMR Analizi (A4)



Şekil 5.17

^{13}C -NMR Analizi (A4)



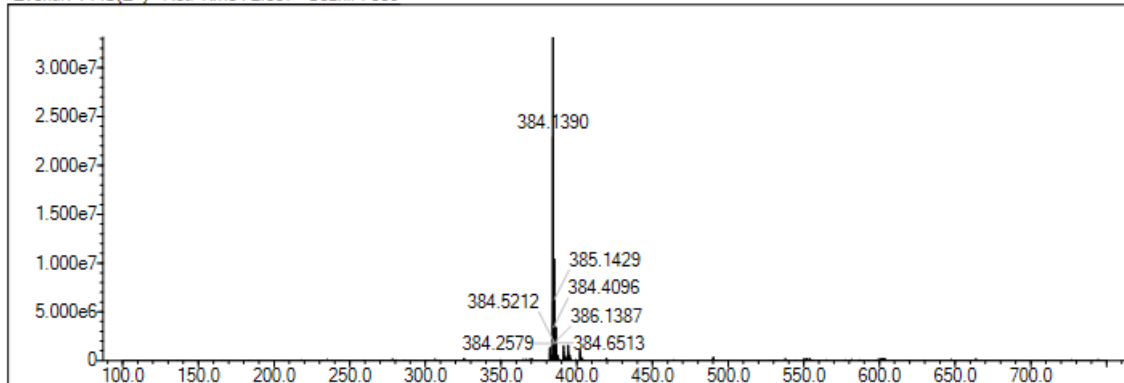
Şekil 5.18

HRMS Analizi (A4)

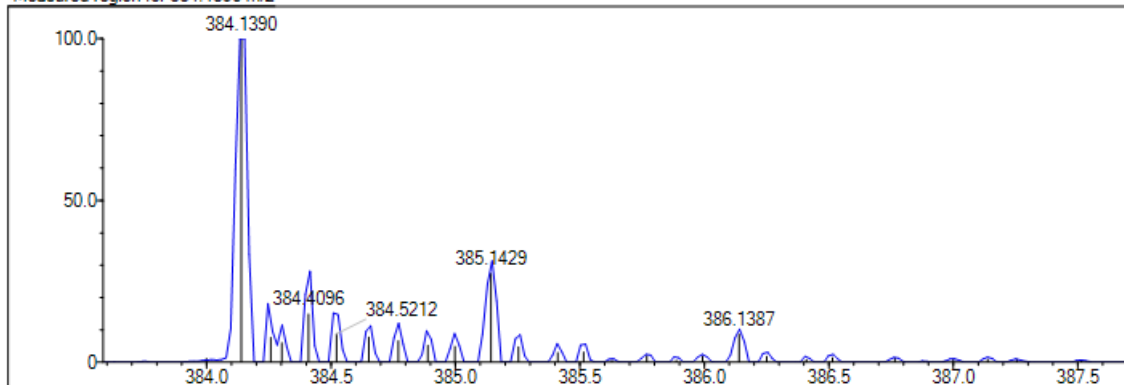
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5 DBE Range: not fixed Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited Apply N Rule: no Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3 Isotope RI (%): 1.00 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00 MSn Logic Mode: AND Max Results: 50

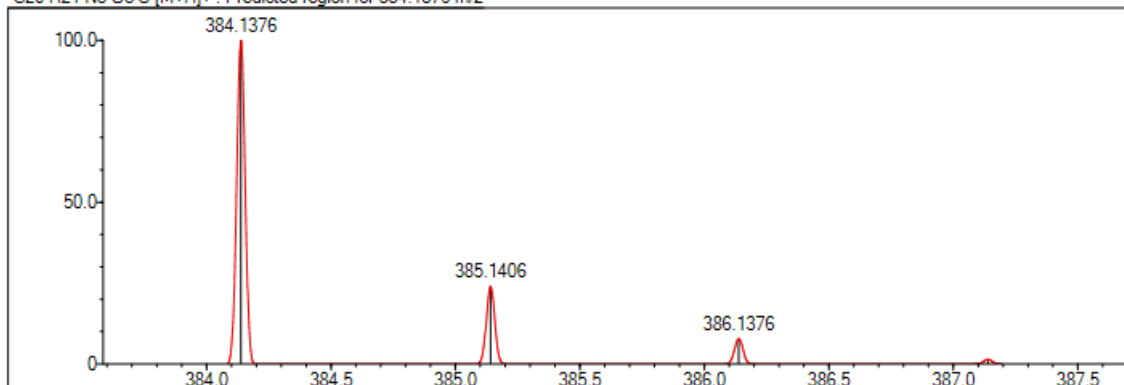
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.387 Scan#: 359



Measured region for 384.1390 m/z



C20 H21 N3 O3 S [M+H]⁺ : Predicted region for 384.1376 m/z

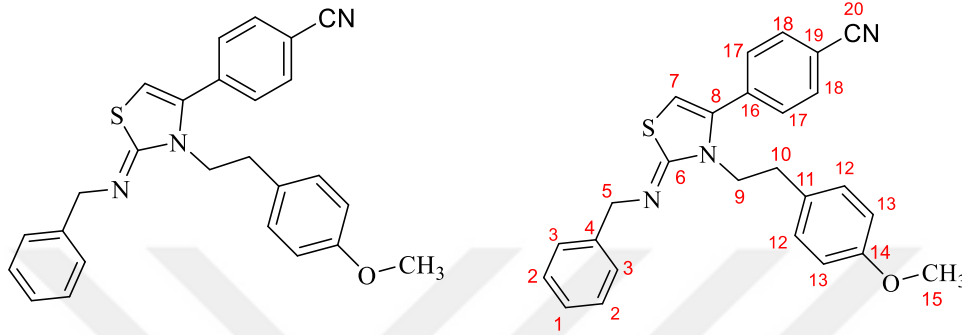


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	87.03	C20 H21 N3 O3 S	[M+H] ⁺	384.1390	384.1376	1.4	3.64	93.18	12.0

5.1.3 4-(2-(Benzilimino)-3-(4-metoksifenetil)-2,3-dihidrotiazol-4-il)benzonitril (B1, B2)

Şekil 5.19

4-(2-(Benzilimino)-3-(4-metoksifenetil)-2,3-dihidrotiazol-4-il) benzonitril (B1, B2) Moleküllerinin Kimyasal Yapısı



DeneySEL E.N.: 262.5 - 265.2 °C (B1), 252.3- 257.2 °C (B2) **Verim: % 78**

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 2999-3062 (ar. C-H yapısına ait gerilim bandı), 2879-2881 (al. C-H yapısına ait gerilim bandı), 2229 ($\text{C}\equiv\text{N}$ yapısına ait gerilim bandı)

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.72 (2H, t, $J= 6.52$ Hz, $-\text{CH}_2$), 3.72 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.28 (2H, t, $J= 6.50$ Hz, $-\text{CH}_2$), 4.69 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 6.70 (4H, y.s, Ar-H), 7.07 (1H, s, -tiyazol-H), 7.41-7.45 (7H, m, Ar-H), 7.94 (2H, d, $J= 8.46$ Hz, disüstitübenzen).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 31.9, 48.6, 50.5, 55.5, 107.2, 113.1, 114.4, 118.7, 128.4, 128.5, 128.7, 129.3, 130.1, 130.8, 133.1, 133.3, 135.1, 140.7, 158.7, 168.7.

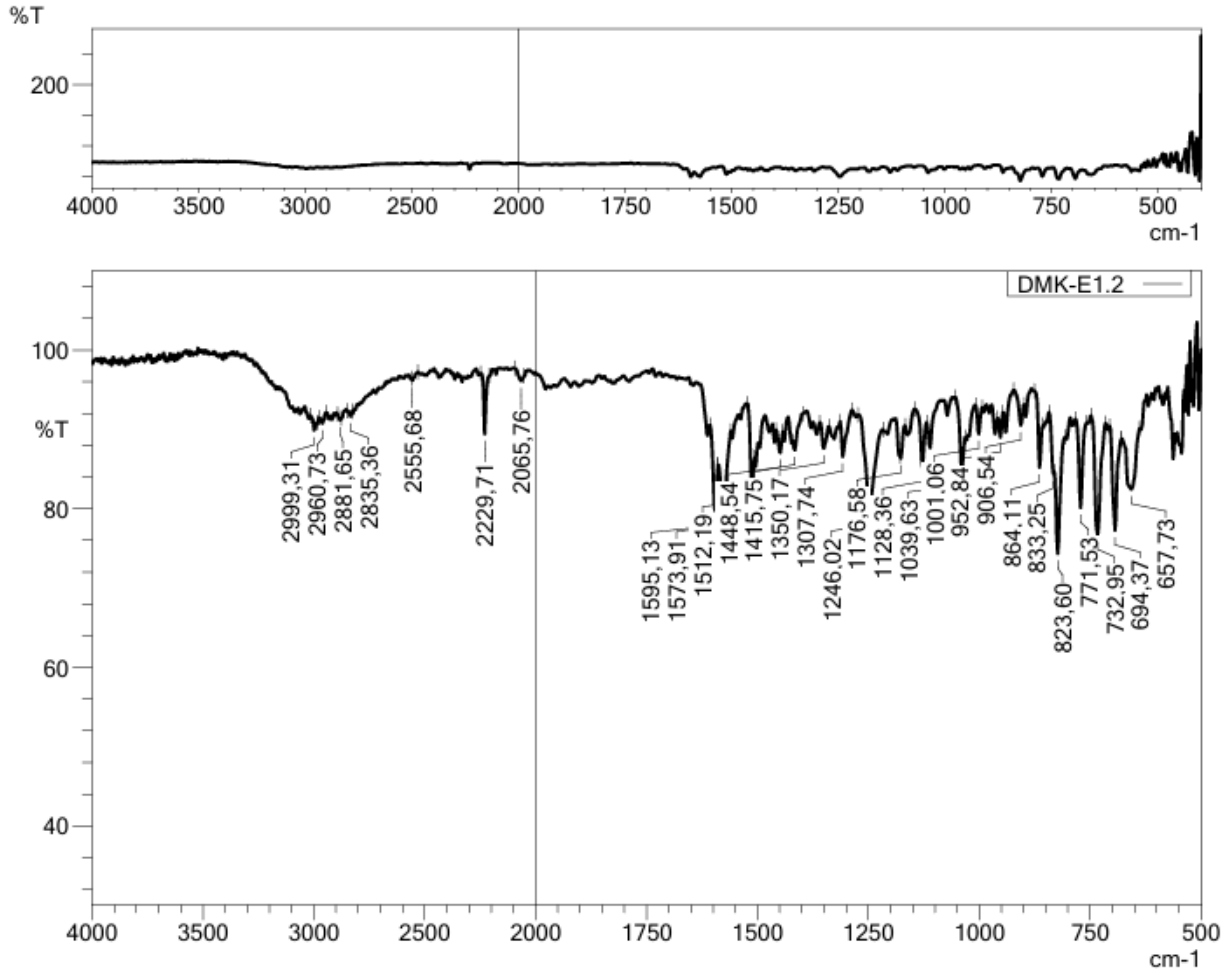
HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$ için hesaplanan: 426.1635, bulunan: 426.1654

Şekil 5.20

IR Analizi (B1)

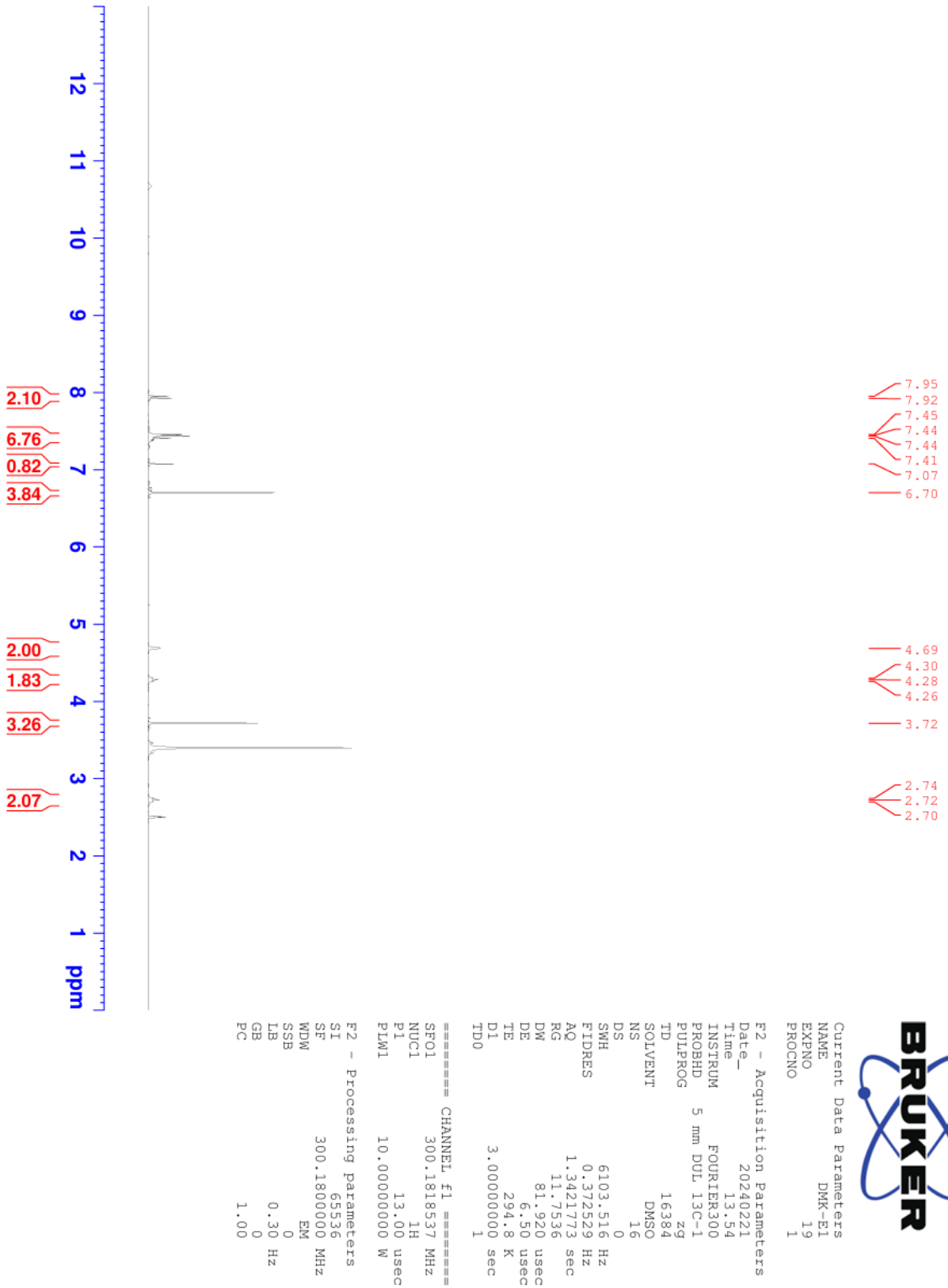
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.04.2025 16:00:35
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\ARZU HIDİR\DMK\DMK-E1.2.ispd
Spectrum name	DMK-E1.2
Sample name	DMK-E1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



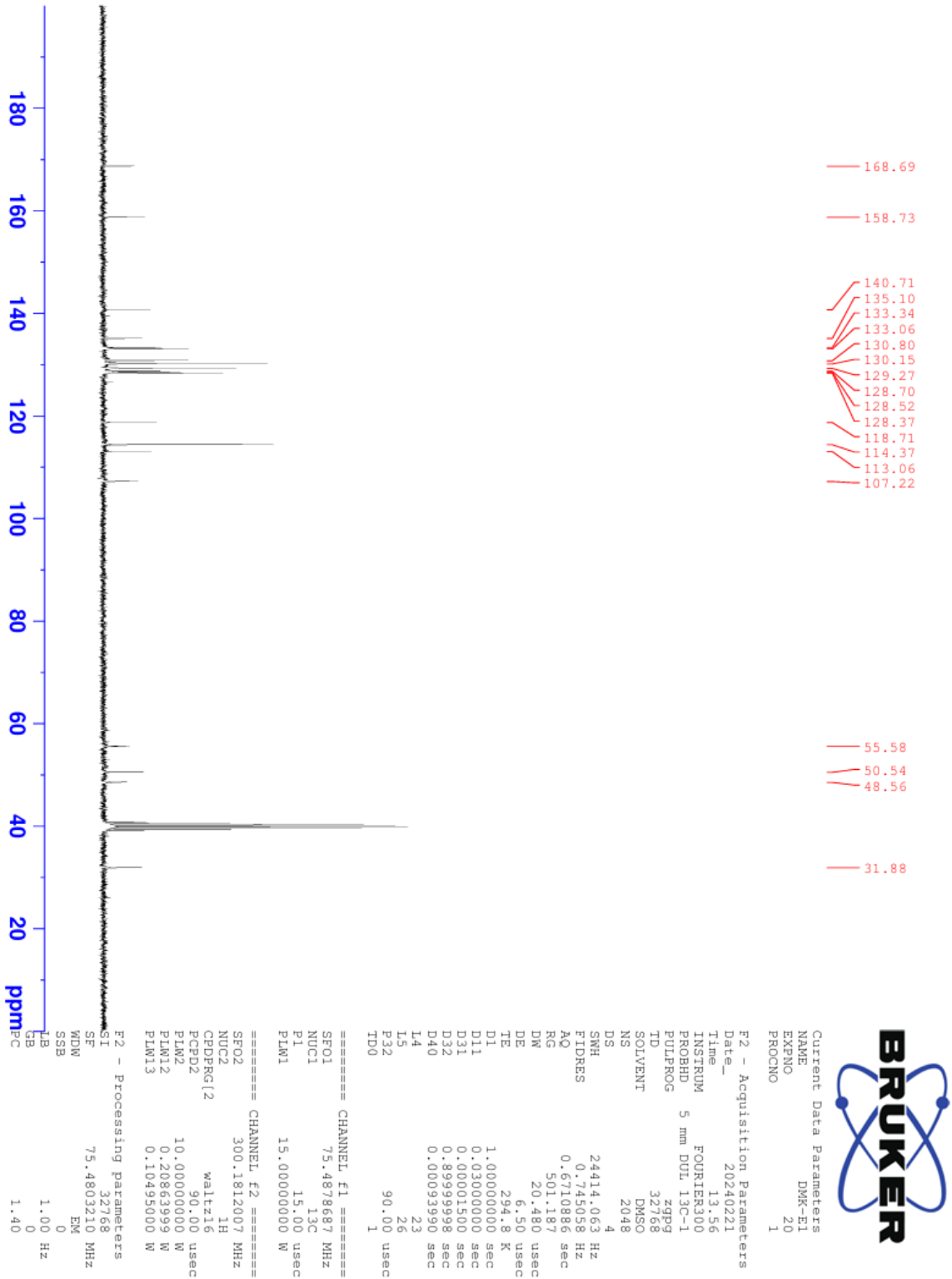
Şekil 5.21

^1H -NMR Analizi (B1)



Şekil 5.22

^{13}C -NMR Analizi (B1)



Şekil 5.23

HRMS Analizi (B1)

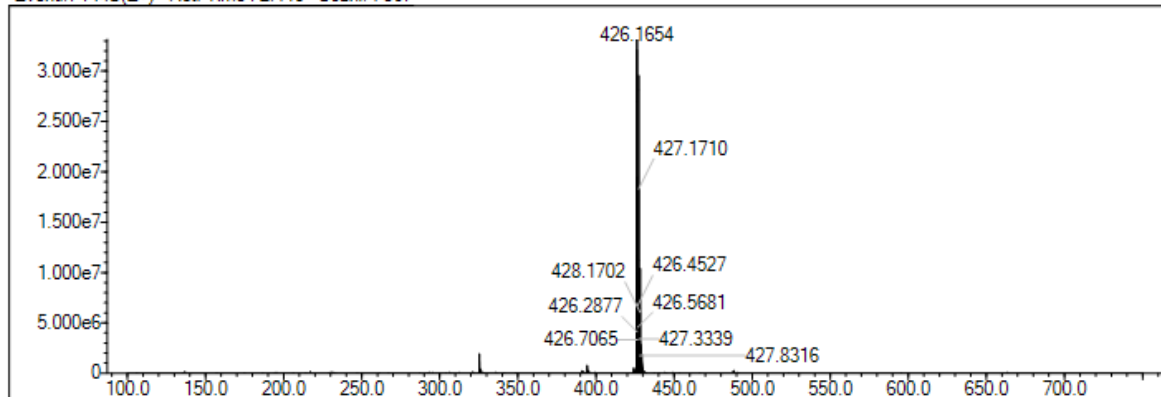
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	26	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	26	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

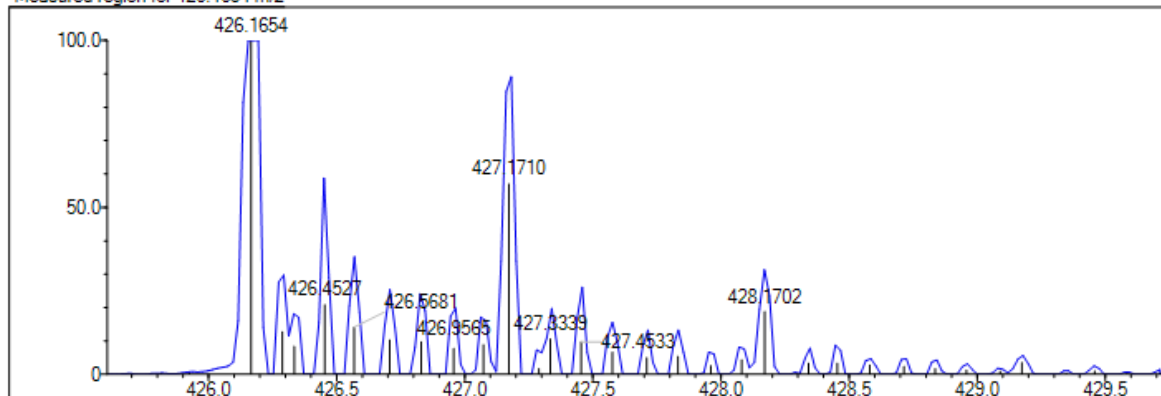
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

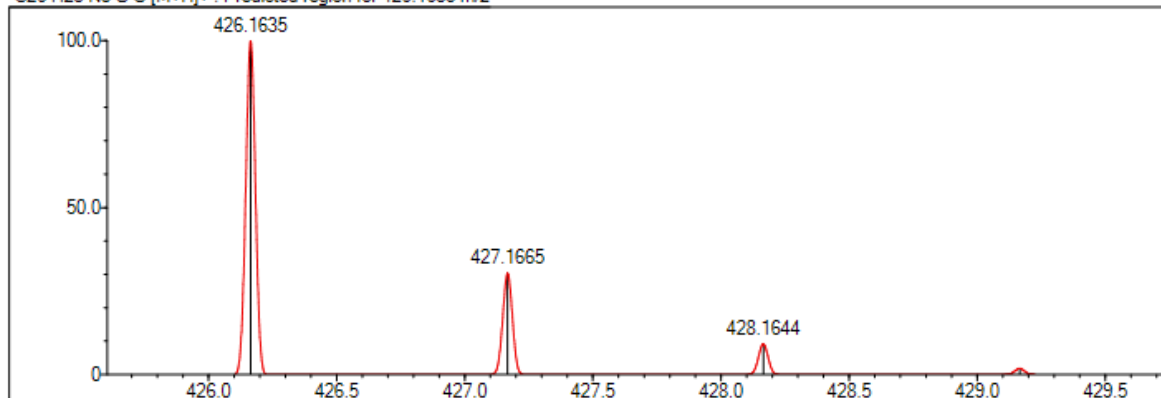
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 2.440 Scan#: 367



Measured region for 426.1654 m/z



C26 H23 N3 O S [M+H]⁺ : Predicted region for 426.1635 m/z



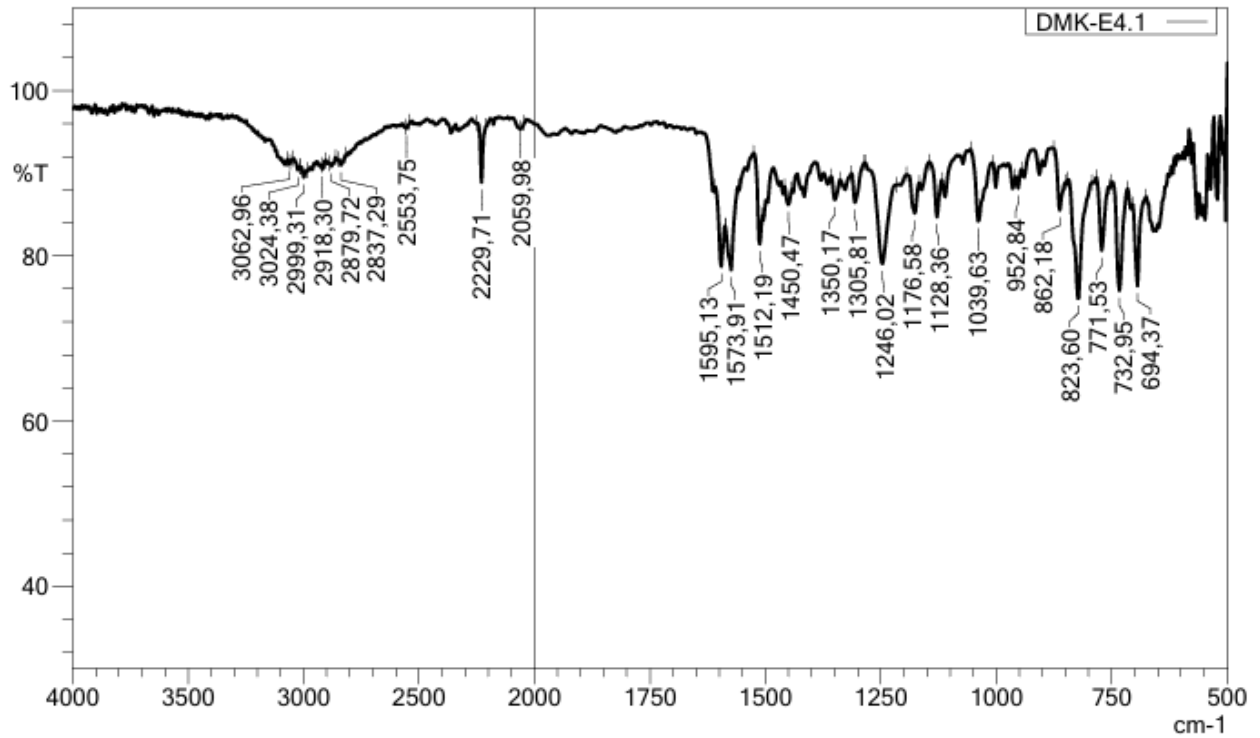
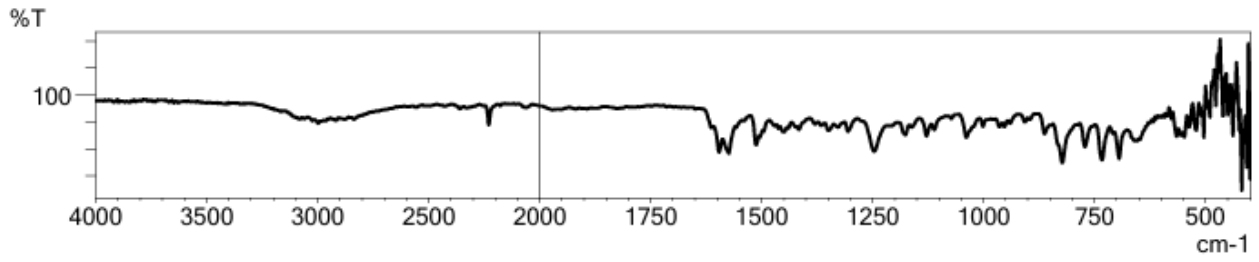
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	30.87	C26 H23 N3 O S	[M+H] ⁺	426.1654	426.1635	1.9	4.46	33.79	17.0

Şekil 5.24

IR Analizi (B2)

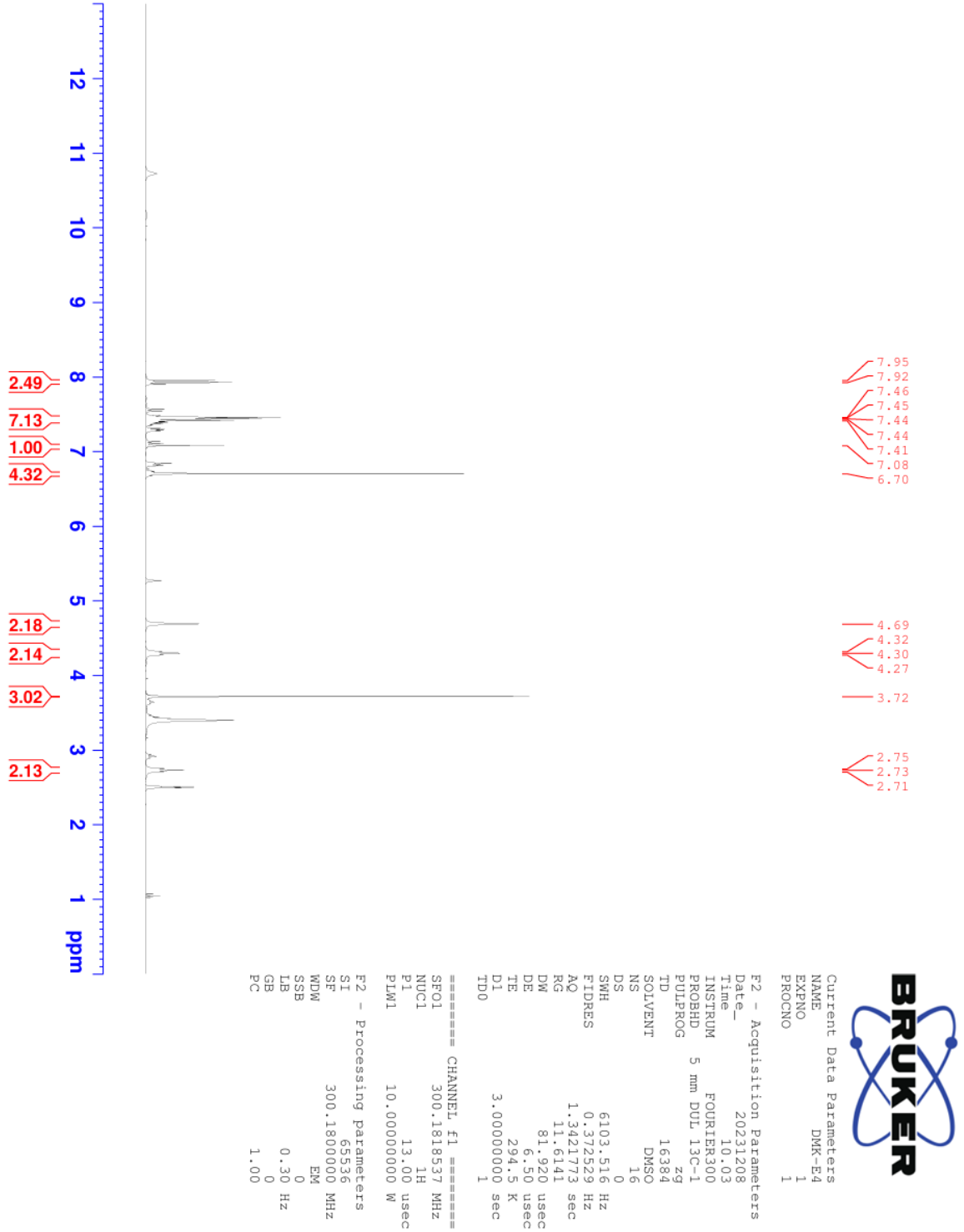
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.04.2025 16:10:05
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\ARZU HIDİR\DMK\DMK-E4.1.ispd
Spectrum name	DMK-E4.1
Sample name	DMK-E4
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



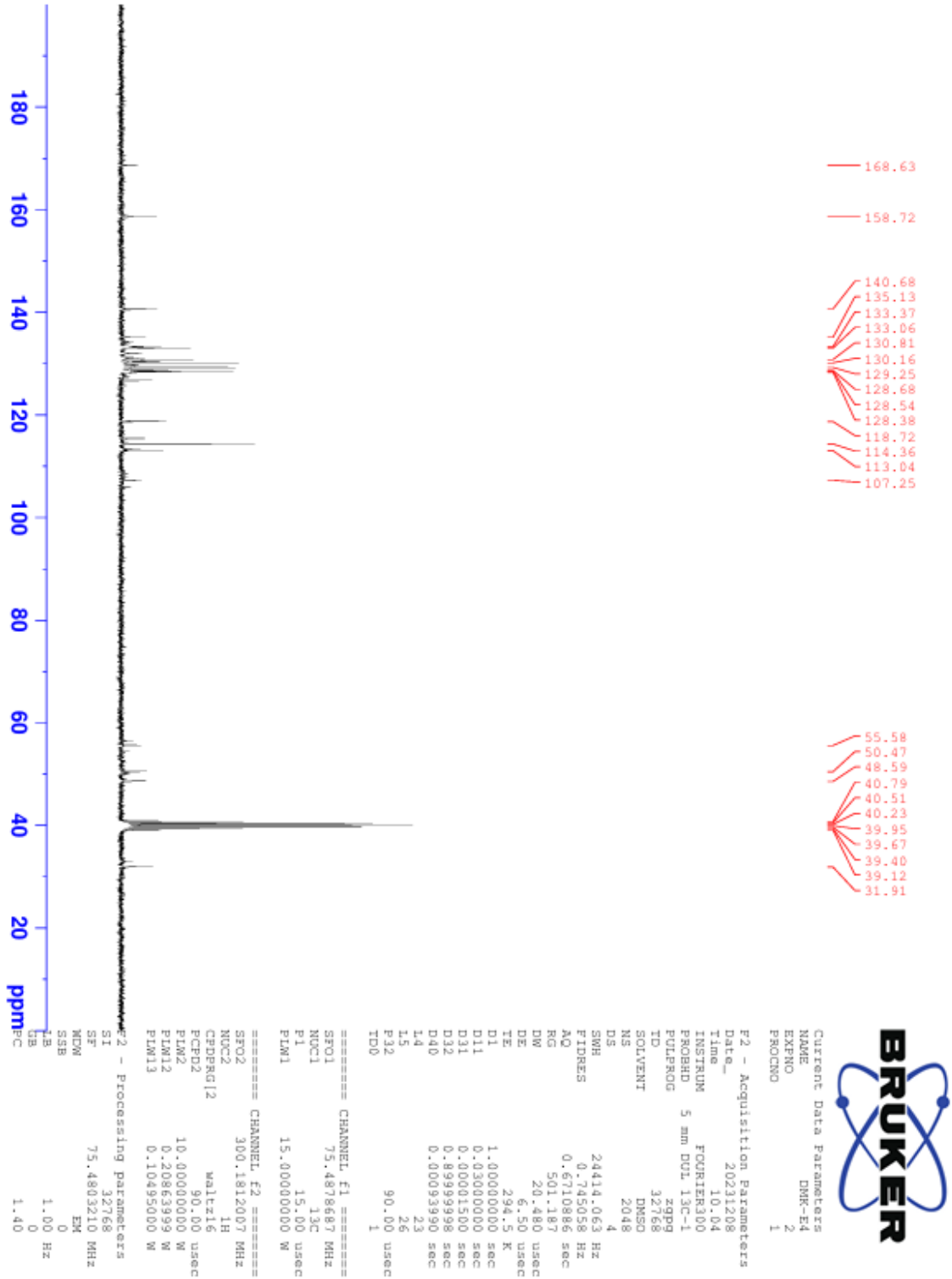
Şekil 5.25

^1H -NMR Analizi (B2)



Şekil 5.26

^{13}C -NMR Analizi (B2)



Şekil 5.27

HRMS Analizi (B2)

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	26	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	26	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: not fixed

Apply N Rule: no

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

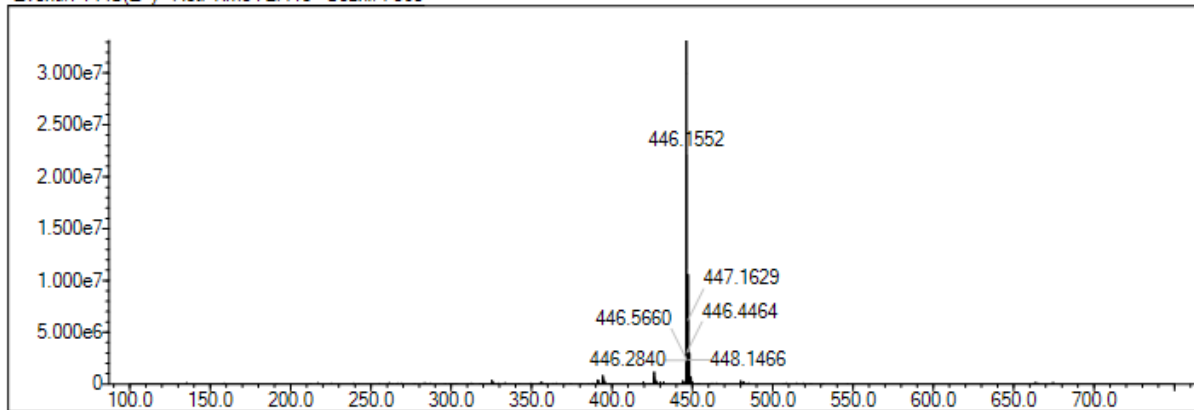
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

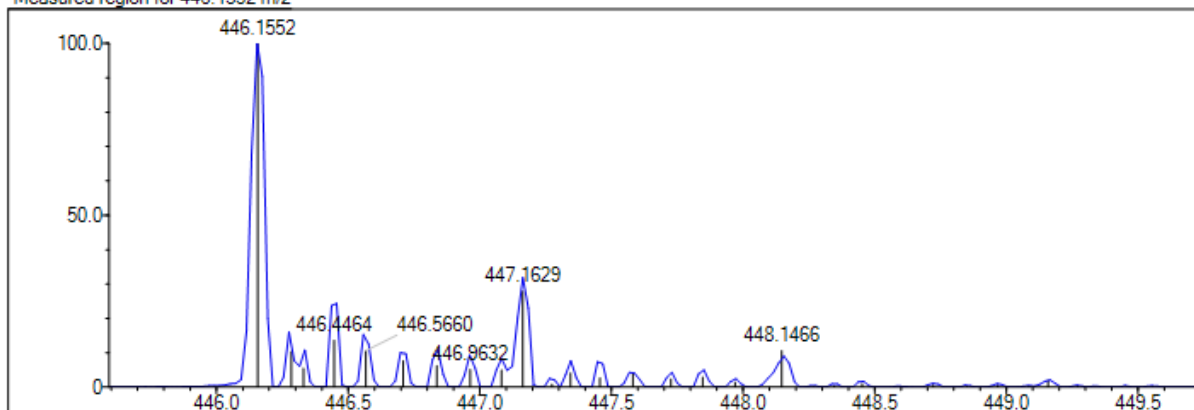
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

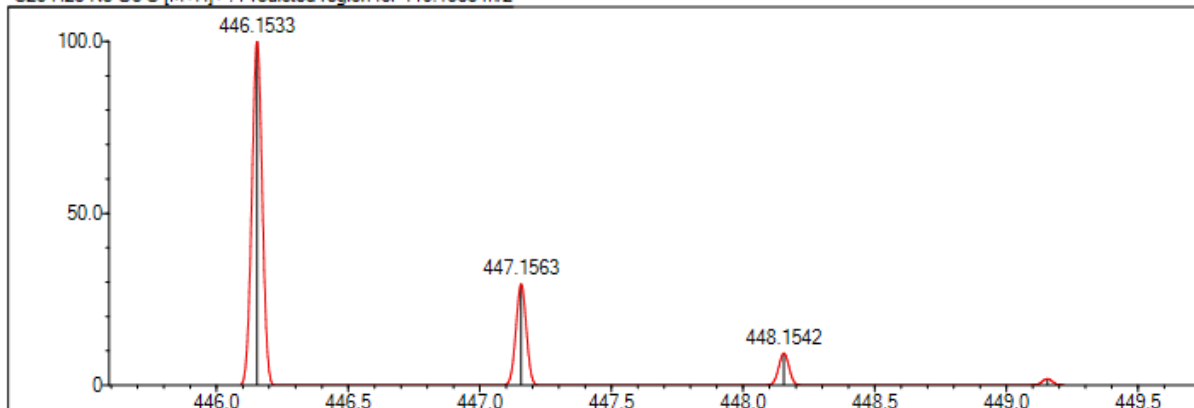
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.413 Scan#: 363



Measured region for 446.1552 m/z



C25 H23 N3 O3 S [M+H]⁺ : Predicted region for 446.1533 m/z

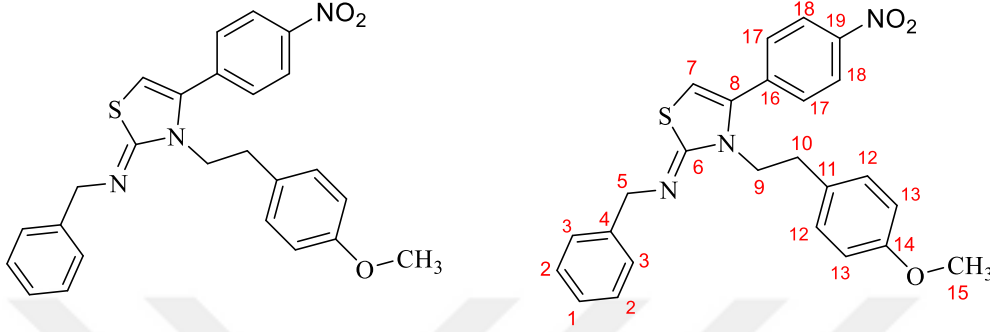


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	73.04	C25 H23 N3 O3 S	[M+H] ⁺	446.1552	446.1533	1.9	4.26	79.52	16.0

5.1.4 *N*-Benzil-3-(4-metoksifenetil)-4-(4-nitrofenil) tiyazol-2(3*H*)-imin (B3, B4)

Şekil 5.28

N-Benzil-3-(4-metoksifenetil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol-2(3*H*)-imin (B3,B4) Moleküllerinin Kimyasal Yapısı



Deneyisel E.N.: 263.4-265.5 (B3), 246.6-252.3 (B4) **Verim:** % 81

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3070-3074 (ar. C-H yapısına ait gerilim bandı), 2900-2926 (al. C-H yapısına ait gerilim bandı), 1612 (C=N yapısına ait gerilim bandı), 1514-1517 ve 1346 (NO_2 yapısına ait belirgin iki pik)

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.74 (2H, t, J = 6.39 Hz, $-\text{CH}_2$), 3.71 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.33 (2H, t, J = 6.36 Hz, $-\text{CH}_2$), 4.70 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 6.70 (4H, d, J =7.70 Hz, disüstitüebenzen), 7.11 (1H, s, -tiyazol-H), 7.37-7.46 (5H, m, disüstitüebenzen), 7.51 (2H, d, J = 8.85 Hz, Ar-H), 8.26 (2H, d, J =8.83 Hz, Ar-H).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.0, 48.6, 50.5, 55.5, 107.6, 114.4, 124.1, 128.4, 128.5, 128.7, 129.3, 130.2, 131.3, 135.1, 135.2, 140.3, 148.5, 158.7, 168.7

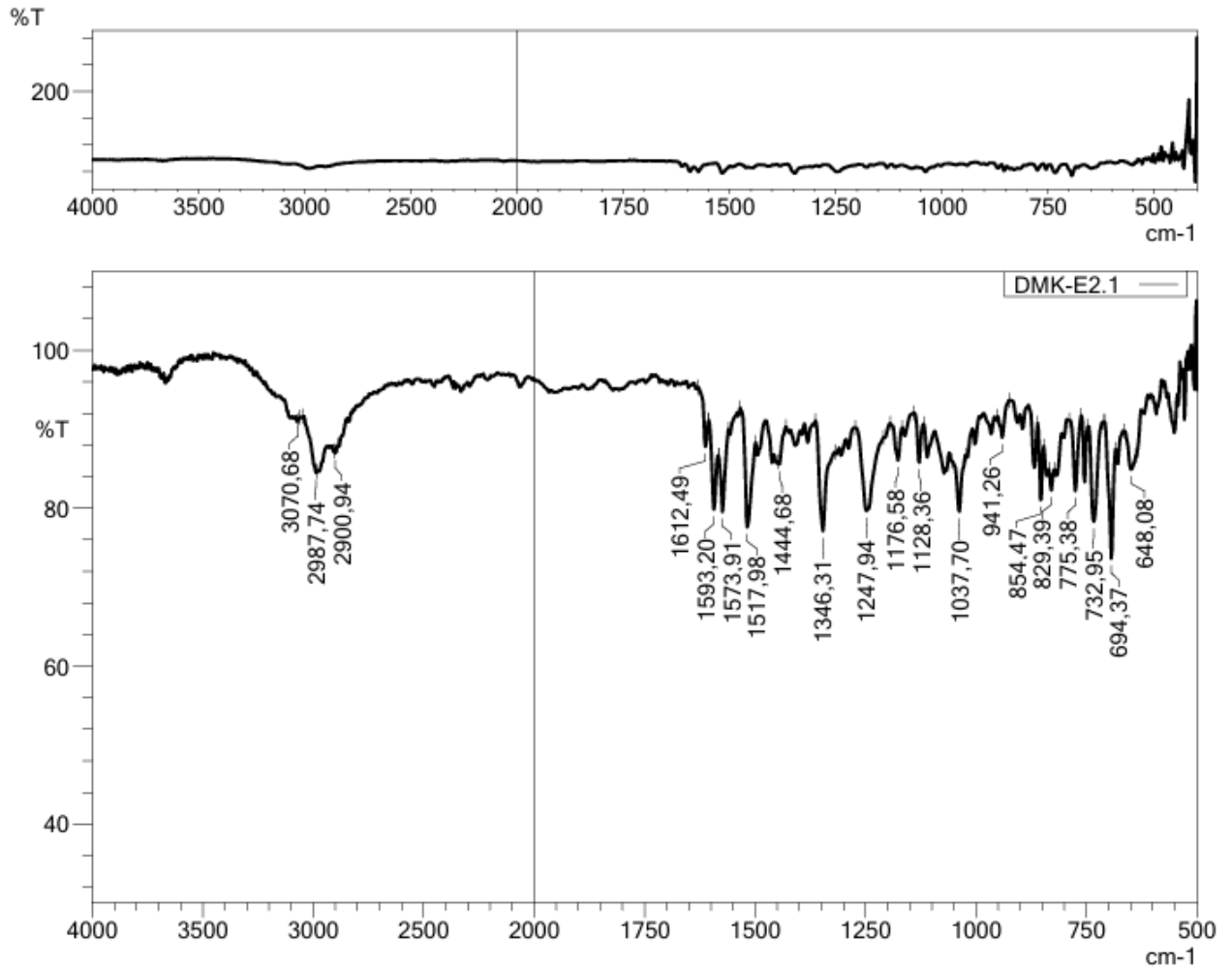
HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan: 446.1533, bulunan: 446.1552

Şekil 5.29

IR Analizi (B3)

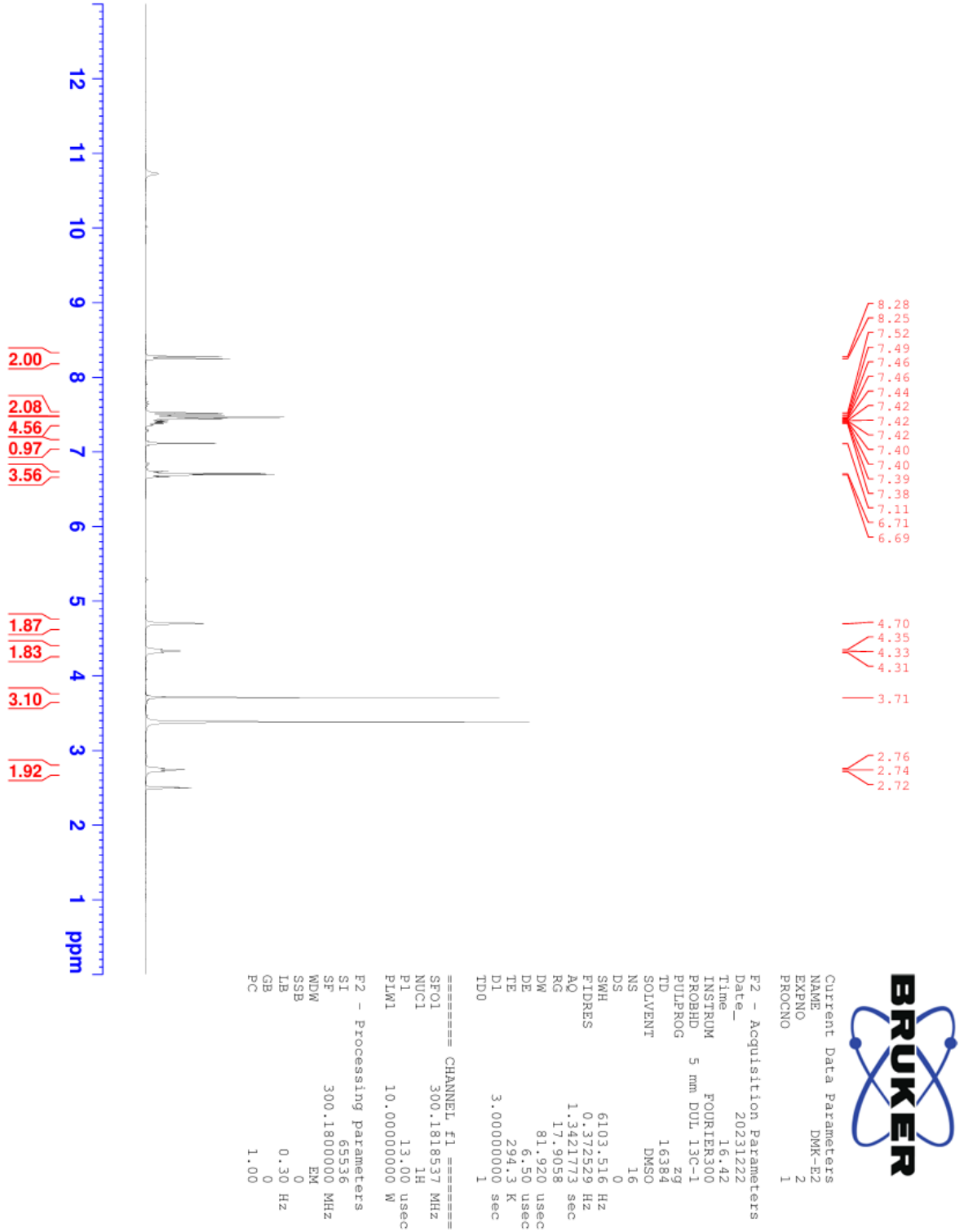
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.04.2025 16:05:04
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\ARZU HİDİR\DMK\DMK-E2.1.ispd
Spectrum name	DMK-E2.1
Sample name	DMK-E2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



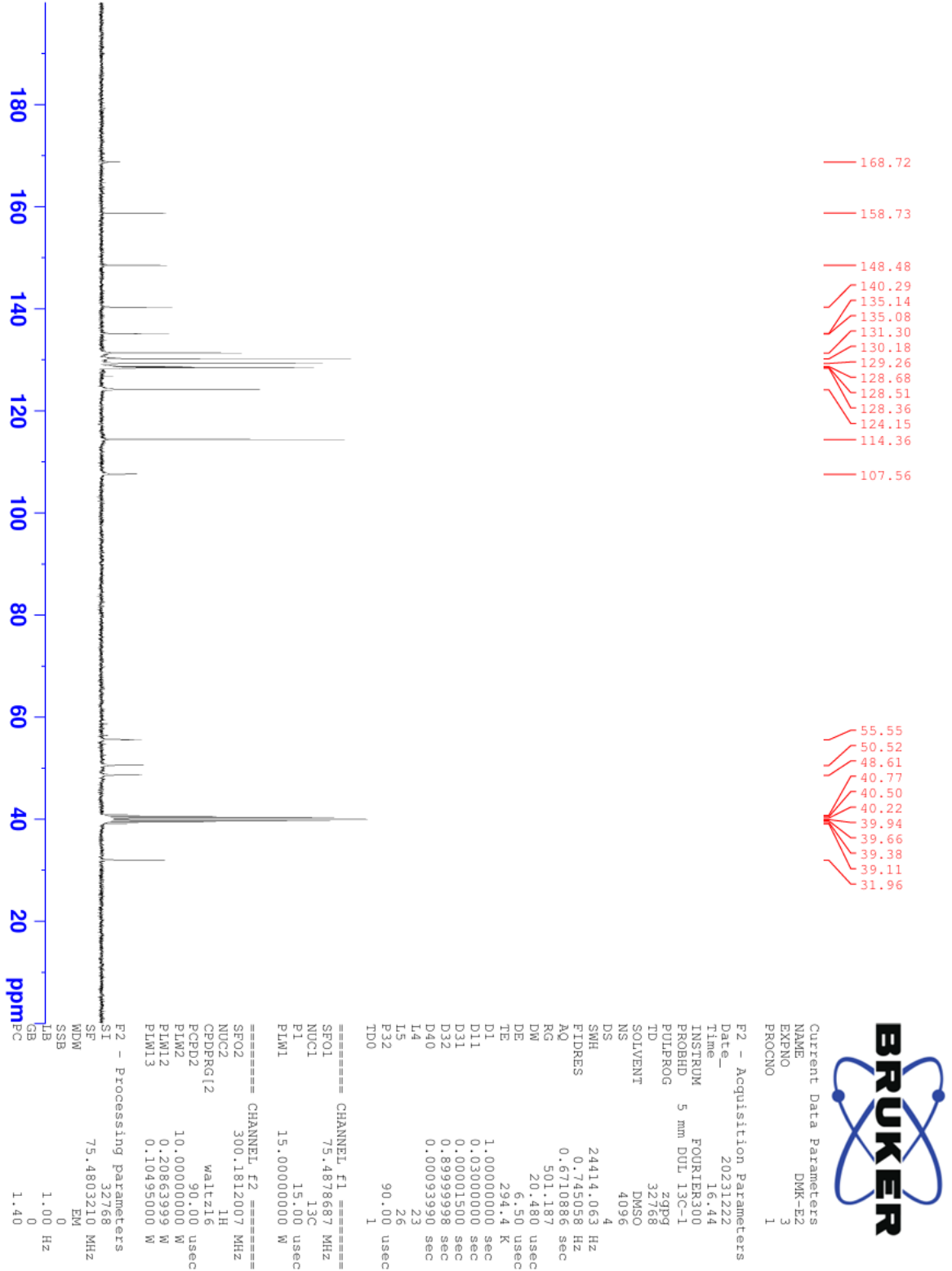
Şekil 5.30

^1H -NMR Analizi (B3)



Şekil 5.31

^{13}C -NMR Analizi (B3)



Şekil 5.32

HRMS Analizi (B3)

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	26	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	26	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: not fixed

Apply N Rule: no

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

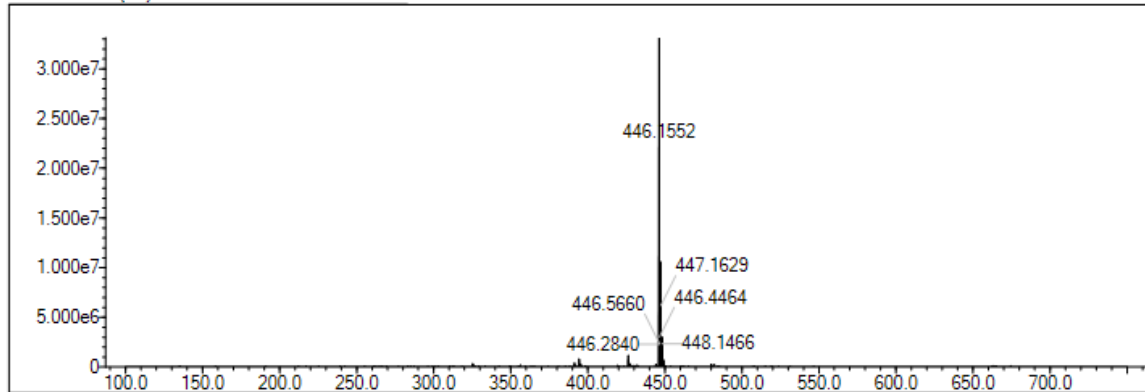
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

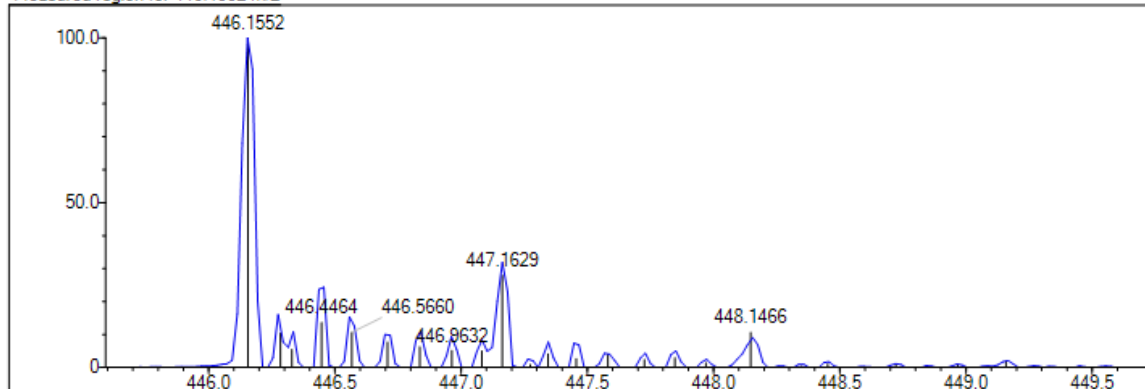
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

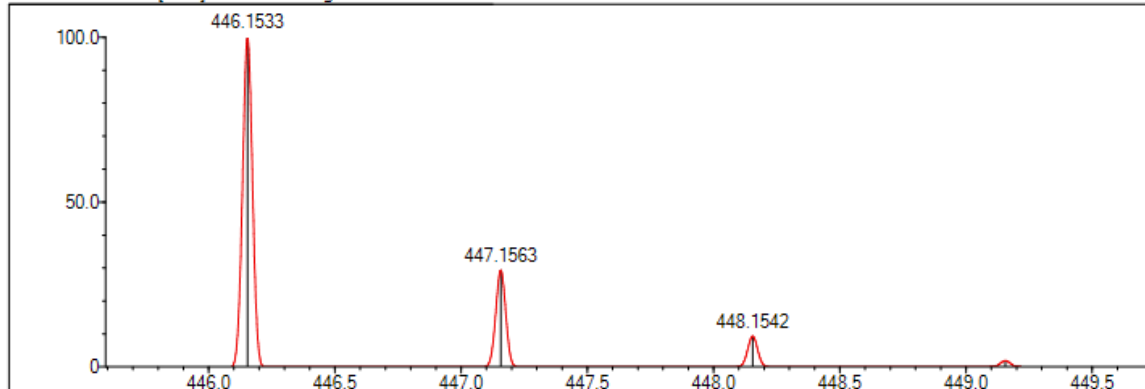
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.413 Scan# : 363



Measured region for 446.1552 m/z



C25 H23 N3 O3 S [M+H]⁺ : Predicted region for 446.1533 m/z



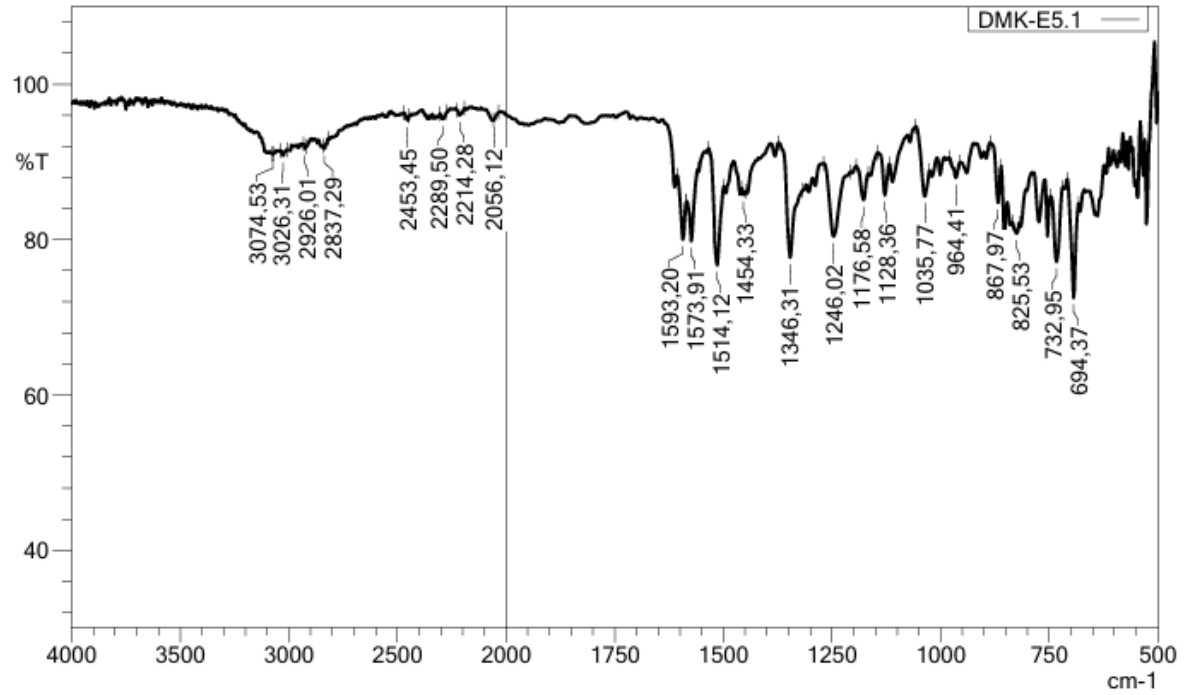
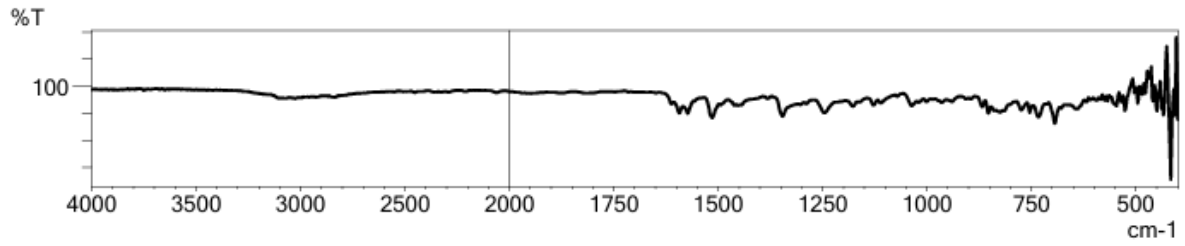
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	73.04	C25 H23 N3 O3 S	[M+H] ⁺	446.1552	446.1533	1.9	4.26	79.52	16.0

Şekil 5.33

IR Analizi (B4)

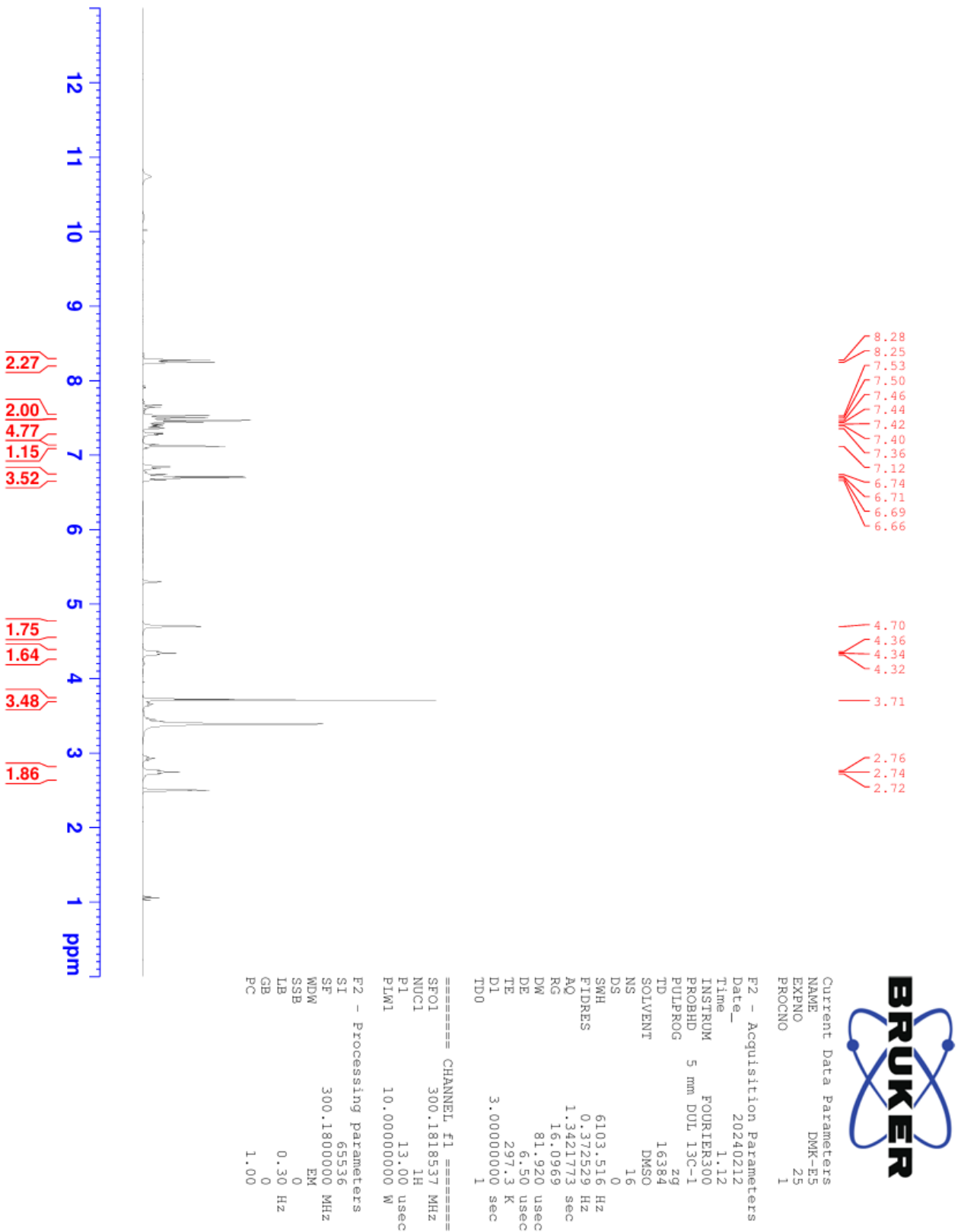
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.04.2025 16:12:16
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜARZU HIDİR\DMK\DMK-E5.1.ispd
Spectrum name	DMK-E5.1
Sample name	DMK-E5
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel

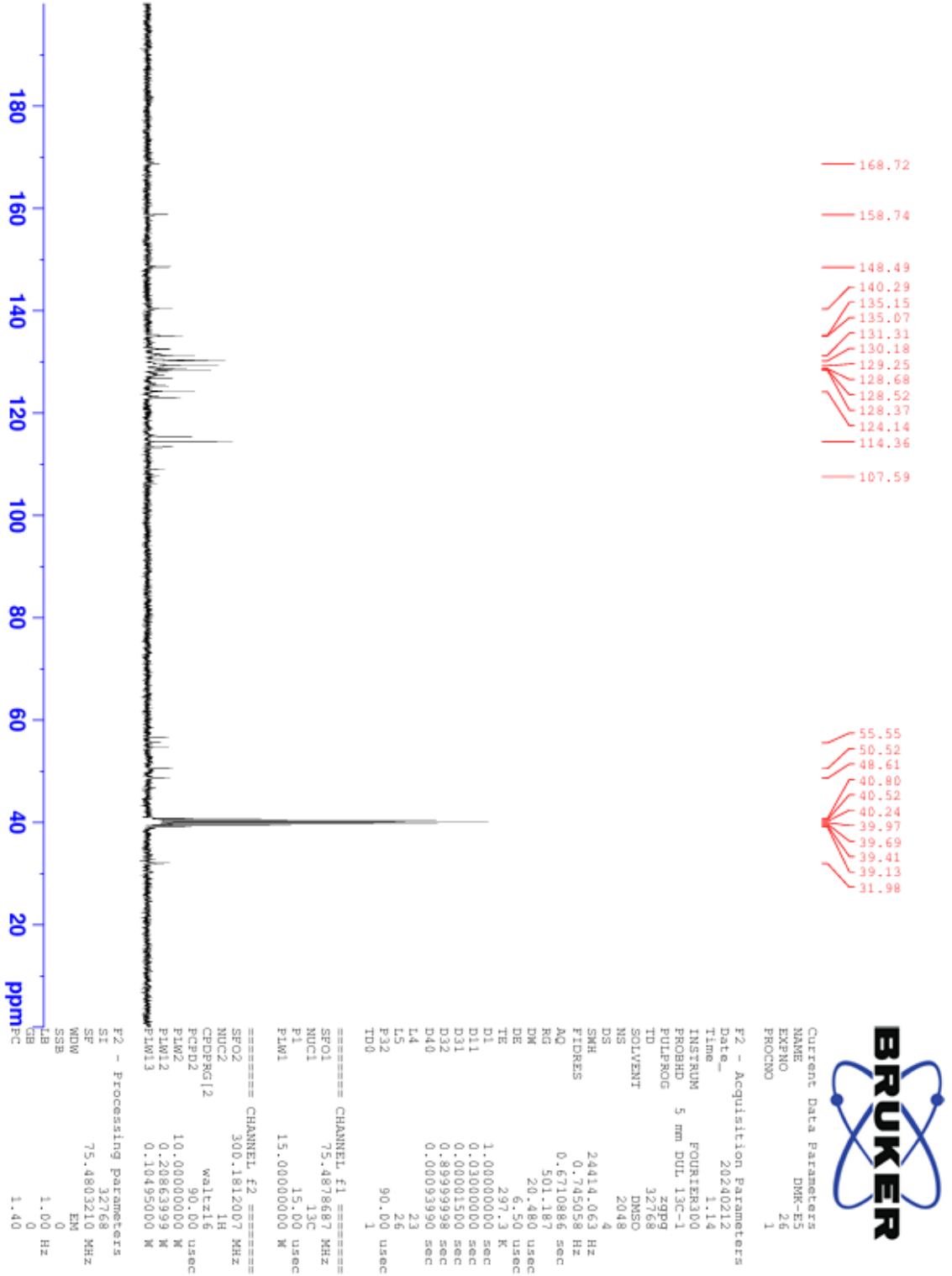


Şekil 5.34

^1H -NMR spektrumu (B4)



Şekil 5.35
 ^{13}C -NMR Analizi (B4)



Şekil 5.36

HRMS Analizi (B4)

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	35	O	2	1	1	S	2	0	4	Ru	2	0	0	H
C	4	9	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	3	3	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 50

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 13.0 - 19.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

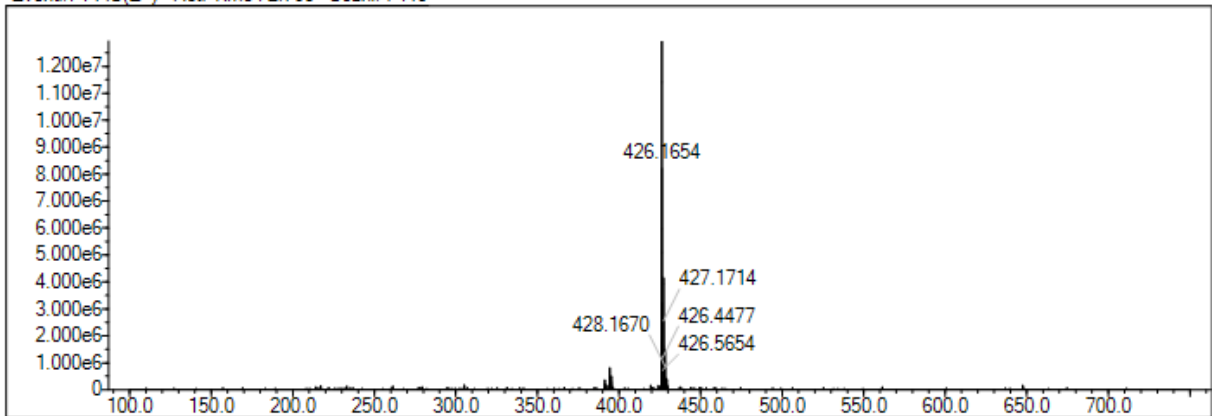
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

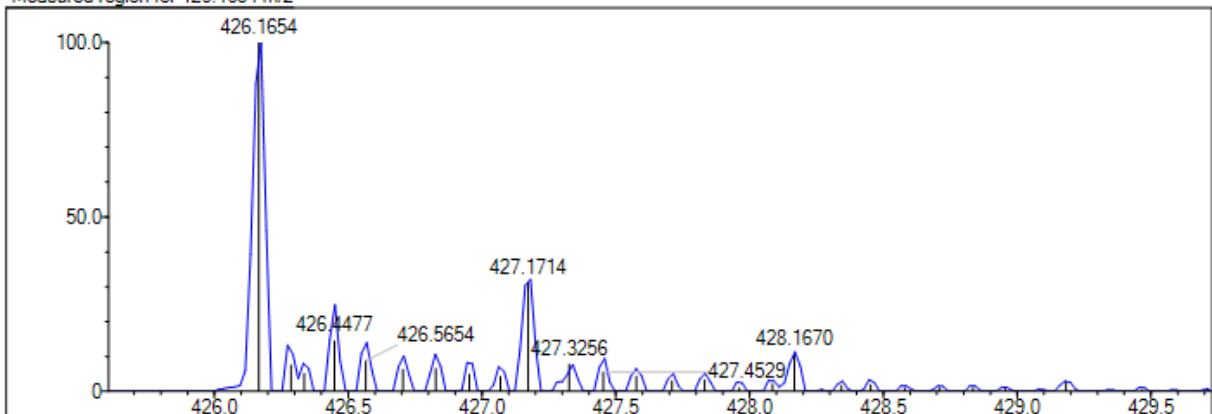
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

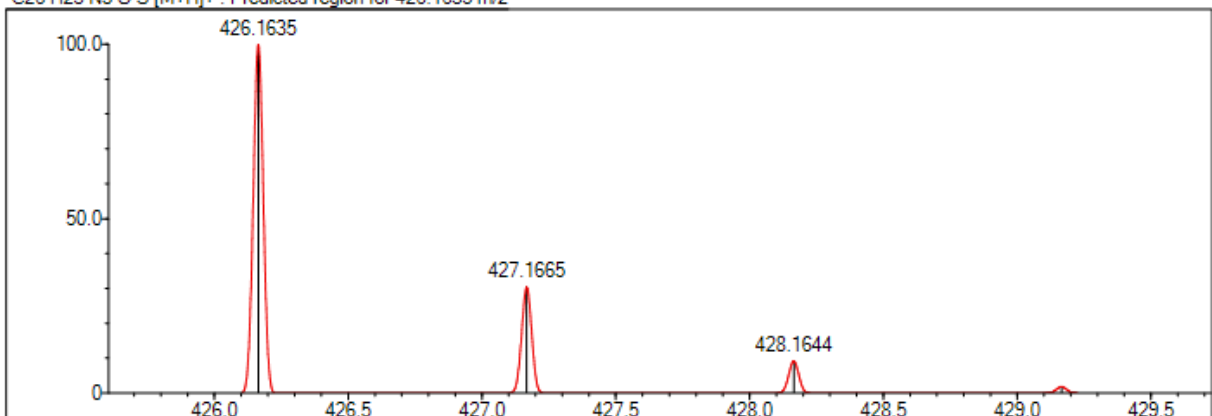
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 2.760 Scan#: 415



Measured region for 426.1654 m/z



C26 H23 N3 O S [M+H]⁺ : Predicted region for 426.1635 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	55.03	C26 H23 N3 O S	[M+H] ⁺	426.1654	426.1635	1.9	4.46	60.24	17.0

5.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Bu tez çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen orijinal bileşiklerin yapıları IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, 2D-NMR ve Kütle Spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Elde edilen spektral verilerin değerlendirmelerinden alt başlıklarda bahsedilmiştir.

5.2.1 IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin yapılarına bakıldığında sekiz maddede de ortak olarak aromatik C-H gerilim bantları $3000\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ aralığında, alifatik C-H'lar ise $2800\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir. -CN yapısı içeren 1 ve 2 numaralı maddelerde bu yapıya ait gerilim bandı $2227\text{--}2229\text{ cm}^{-1}$ civarında; -NO₂ yapısı içeren 3 ve 4 numaralı maddelerde ise bu yapı, azot ve oksijen atomları arasındaki asimetrik ve simetrik gerilme titreşimlerinden kaynaklanan karakteristik iki güçlü absorpsiyon bandı şeklinde $1510\text{--}1560\text{ cm}^{-1}$ (asimetrik gerilme) ve $1330\text{--}1380\text{ cm}^{-1}$ (simetrik gerilme) olarak görülmüştür.

5.2.2 NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

5.2.2.1 ^1H -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

A1 için değerlendirme yapıldığında iki farklı şekilde kapanabildiği ancak hangi şekilde kapanırsa kapansın proton NMR'larına bakıldığında ikisinin de benzer şekilde pik verdiği görülmüştür.

A1 maddesinin ^1H NMR'ı incelendiğinde; etil zincirine ait ($\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--}$) metil protonları 1.01 ppm'de J değeri 7.11 Hz olarak ölçülmüş ve triplet sinyal vermiştir. Komşu olan CH_2 ise 3.90 ppm'de quartet olarak $J=7.01\text{ Hz}$ şeklinde karşımıza çıkmıştır. Normal şartlarda teorikte bu iki J değerinin eşit çıkması gerekmektedir ancak pikler biraz yayvan olup düzgün gelmediğinden dolayı böyle farklılıklar söz konusu olabilmektedir. 12 numaralı metoksiye ait pik 3.72'de singlet olarak karşımıza çıkmıştır. $\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$ yapısındaki 6 ve 7 numaralı protonlar 2.97 ve 3.61 olarak ölçülmüş, hangi değerin hangi CH_2 'ye ait olduğuna ise iki boyutlu NMR yöntemlerinden biri olan HMBC ile A4'ün incelenmesinde tespit edilebilmiştir. Bu yöntemle 6 numaralı --CH_2 3.61 ppm, 7 numaralı --CH_2 ise $J=7.01\text{ Hz}$ olacak şekilde 2.97 ppm olarak belirlenmiştir.

A1 için aromatik bölgeye bakıldığında iki tane dublet tipik bir 1,4 disüstitüe benzen halkasına ait pik görülmüştür. Bir diğer dublet pik 5 numaralı singlet pik ile birlikte gelmiştir. Hemen yakınında da yine 2H'lik bir dublet pik görülmüştür. Aynı

aromatik halka üzerinde olacak şekilde iki farklı aromatik halkaya ait iki tane dublet ikilisi gelmiştir. Bunların ikili olarak J değerleri birbirinin aynısı veya yakın olacaktır. Ancak hangisinin hangi aromatik yapı üzerinde olduğu $^1\text{H-NMR}$ ile henüz belirlenememiştir. Yalnızca aromatik bölgeye bakılarak 5 numaralı singlet pik 7.22 ppm olarak belirlenebilmiştir.

Diğer aromatik halkalara ait ppm değerleri ve J değerleri belirlenmiş ancak hangilerinin metoksiye bağlı olan aromatik halkada hangilerininse siyanoya bağlı olan aromatik halka üzerinde bulunduğu tam olarak iki boyutlu NMR tekniklerinden yararlanılarak belirlenmiştir.

İki boyutlu NMR analizi sonucunda siyanoya bağlı olan aromatik halka üzerinde 14. konumdaki proton 7.75 ppm'de $J= 8.47$ Hz, 15. konumdaki proton 8.06 Hz ppm'de $J= 8.46$ Hz. olarak; metoksiye bağlı olan aromatik halkadaki 9. konumdaki proton 6.89 ppm'de $J= 8.67$ Hz dublet, 10. konumdaki proton ise 7.25 ppm'de yine dublet $J=8.67$ Hz olacak şekilde tespit edilmiştir.

Aynı molekül yapısına sahip A2 için de A1 verilerinden ve benzer J değerlerinden faydalanılarak iki boyutlu NMR analizleri aracılığıyla proton NMR değerleri belirlenmiştir. Yalnızca kullanılan ısıtma yöntemi değiştiğinden mikrodalga yöntemi kullanılarak sentezlenen A2 maddesi reflux kullanılarak sentezlenen A1 maddesi ile oldukça benzer sonuçlar göstermiştir.

A3 ve A4 maddelerine bakıldığında tüm sentezlenen bileşiklerde ortak olarak bulunan yapılardan tiyazol yapısındaki 5 numaralı proton singlet olarak 7.28 ppm'de, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ yapısındaki 6 ve 7 numaralı karbonlar triplet olarak sırasıyla 3.62 ppm $J=6.87$ Hz., 2.99 ppm $J=6.97$ Hz.; metoksiye bağlı olan aromatik halkadaki 9. konumdaki proton dublet şekilde 6.89 ppm'de $J= 8.64$ Hz, 10.konumdaki proton dublet şekilde 7.25 ppm'de $J= 8.66$ Hz ve metoksiye bağlı olan 12 numaralı karbon ise singlet olarak 3.72 ppm olacak şekilde diğer maddelerin proton analizlerinden de esinlenerek belirlenmiştir. Geriye kalan A maddesine özgü etil zincirindeki 1 numaralı proton triplet şekilde 1.03 ppm $J=6.89$ Hz, 2 numaralı proton ise quartet olarak 3.95-3.97 ppm'de $J=6.99$ Hz olarak tespit edilmiştir. Son olarak NO_2 'nin bağlı olduğu aromatik halkadaki 14 ve 15 numaralı protonlar da dublet şekilde sırasıyla 7.84 ppm $J=8.73$ Hz., 8.37 ppm $J=8.81$ Hz şeklinde bulunmuştur.

B maddesine geçildiğinde yapıda etil zinciri yerini benzil halkasına bırakmıştır. B1 ve B2'de bu yapı üzerindeki 1, 2 ve 3 numaralı protonlar ile $-\text{CN}$ bağlı olan aromatik yapıdaki 17 numaralı proton birlikte 7.41-7.45 ppm değerleri arasında 7H

multiplet olarak, 18. konumdaki proton ise ayrı olarak 7.94 ppm'de dublet şekilde $J= 8.46$ Hz olarak görülmüştür. $-NO_2$ grubu içeren B3 ve B4 maddelerinde ise benzil halkası üzerindeki 1, 2 ve 3 numaralı protonlar birlikte 7.37-7.46 ppm aralığında 5H multiplet şeklinde, 17. konumdaki proton dublet olarak 7.51 ppm'de J değeri 8.85 Hz olacak şekilde ve 18 numaralı proton ise ayrı olarak 8.26 ppm'de dublet şekilde $J= 8.83$ Hz olarak karşımıza çıkmıştır. 5 numaralı proton 4.69-4.70 ppm civarında singlet, tiyazol yapısında bulunan 7 numaralı proton da yine aynı şekilde singlet olarak B1 ve B2'de 7.07 ppm, B3 ve B4 'te ise 7.11 ppm değerlerinde gözlenmiştir. CH_2-CH_2 yapısında bulunan 9. konumdaki proton triplet şekilde B1 ve B2'de 4.28 ppm, $J= 6.50$ Hz., B3 ve B4'te ise 4.33 ppm'de $J= 6.36$ Hz değerinde görülmüştür. Aynı yapıdaki 10. konumdaki proton ise B1 ve B2'de 2.72 ppm, $J= 6.52$ Hz., B3 ve B4'te ise 2.74 ppm'de $J= 6.39$ Hz olarak belirlenmiştir. Metoksiye ait 15. konumdaki proton 3H singlet olarak 3.71-3.72 ppm değerlerinde singlet olarak belirlenmiştir.

5.2.2.2 ^{13}C -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

A maddelerinin (A1/2/3/4) ^{13}C -NMR'ını incelediğimizde çok fazla bilgiye sahip olamamakla birlikte alifatik protonların 13.0-55.6 ppm arasında; aromatiklerin ise 107.2-168.3 ppm arasında geldiği görülmüştür ve beklenen karbon sayısı kadar proton tespit edilebilmiştir. Karbonların hangi kimyasal kayma değerine sahip olduğunu tespit edebilmek için öncelikle doğrudan bir karbon üzerinde proton var ise korelasyon görebileceğimiz bir teknik olan HSQC analizinden yararlanılmıştır.

A maddelerinin aromatik bölgedeki eşleşmelerini incelediğimizde 107.2-107.6 aralığında hafif bir korelasyon olduğu gözlenmiş ve 1H -NMR verileri de göz önünde bulundurularak bunun 5 numaralı C'a ait olduğu tahmin edilmiştir. 7.25-7.27 ppm değeri ile çakışan 130.4 ppm değerinde ise daha yoğun bir korelasyon tespit edilmiş, karbonun boyuna bakılarak da 2C'luk 1,4-disüstitüe benzen halkalarından birine ait olduğu belirlenmiştir. Bağlı olduğu üçlü bağdan ötürü aromatik bölgede pik verecek olan ve A1 ile A2 yapısında bulunan CN grubuna ait 12 numaralı C'nun değeri de yine aromatik bölgede gözlenen korelasyonlara bakılarak 55.6 ppm olarak belirlenebilmiştir. Böylece 1,2,5 ve 12 numaralı C'lara ait kimyasal kayma değerleri tam olarak tespit edilebilirken 6 ve 7 numaralı C'ların alifatik bölgede 9,10,13 ve 15 numaralı C'ların da aromatik bölgede incelenmesiyle birtakım değerler bulunmuş ancak hangi değerlerin hangisine ait olduğu tam olarak belirlenememiş yalnızca aralıkları tespit edilebilmiştir.

Bulunamayan değerler için net olarak HSQC analizinden yararlanılarak eşleştirmeler yapılabilmiştir.

B maddelerinin karbon spektrumları incelendiğinde genel olarak beklenildiği gibi pikler gözlenmiştir. Yapıda -NO₂ grubu içeren B3 ve B4 maddelerine ait alifatik karbonlar 32.0-55.5 ppm, aromatikler 107.6-168.7 ppm arasında gelmiştir. Yapıda -CN grubu içeren B1 ve B2 maddelerinde de gözlenen değerler alifatik bölge için 31.9-55.5 ppm, aromatik bölge için 107.2-168.7 ppm arasında olacak şekildedir.

Sentezlemiş olduğumuz bileşiklerin yapılarında flor olmadığından karbonların hepsi singlet yarılmış dolayısıyla *J* değerleri belirlenememiştir.

5.2.2.3 2D-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin hangi halka kapanma şeklini tercih ettiklerini tam anlamıyla tespit edebilmek için iki boyutlu NMR analizlerinden yararlanılmıştır. Bu kapsamda HSQC, HMBC ve NOESY teknikleri ile çalışılmıştır.

HMBC analizinde daha önceki karbon ve proton analizlerinden elde ettiğimiz veriler ışığında üzerinde H olan yapılar yerine bunlara komşu olan iki veya üç bağ uzaklıktaki yapılar tespit edilmeye çalışılmıştır.

Molekül yapısı aynı olan A1 ve A2 maddeleri için metoksiye (12 numara) bakıldığında 3.72'nin bir tane etkileşim gösterdiği, yoğun bir korelasyon olduğu bunun da 11 numaraya ait olabileceği görülmüş ve 158.6 ppm olarak belirlenmiştir. Bununla beraber 11 numaralı C ile 6.89 ve 7.25'teki protonlar arasında etkileşim gözlenmiş bu şekilde 9 ve 10 numaralı C'ların metoksiye bağlı olan yapıda bulunduğu geri kalan önceden tespit edilmiş değerlerin ise CN'ya bağlı olan yapıya ait olduğu ortaya çıkartılmıştır. 6 ve 7 numaralı C'lar için birtakım değerler bulunmuş ancak hangisinin hangisine ait olduğu tam olarak tespit edilememiştir. 2.97 ile 130.2 arasında tek protonluk bir etkileşim olduğu görülmüş ve 7 nolu karbonun 8 numaralı karbonla etkileşimi olacağı bilindiğinden bu değer (2.97) 7 numara ile eşleştirilmiştir. 6 ve 7 numaralı C arasından azota bağlı olanın daha yüksek ppm'de gelebileceği teorik bilgisi de bu durumu destekler niteliktedir. Bu bilgiler ışığında 2.97 ppm'de gelen 7 numaranın karbonu 32.8 olarak, 3.61 ppm ile eşleştirilen 6 numaranın karbonu da 50.0 ppm olarak belirlenmiştir. 8 numara ise aradaki korelasyondan dolayı 130.2 olarak tespit edilmiştir.

Yine A1 maddesinde aromatik bölgeye geçildiğinde 5 numaralı proton 7.22'de işaretlendiğinde iki farklı yerde korelasyon gösterdiği belirlenmiş ve yapıya bakıldığında bunların 3 ve 4 olabileceği tahmin edilmiş, devamında 3 numaralı karbon 168.3 ve 4 numaralı karbon ise 140.2 ppm şeklinde karşımıza çıkmıştır. 5 numaralı protonun 13 numaralı karbon ile de etkileşim gösterme ihtimali söz konusu olmasına rağmen mevcut şartlarda elde edilen sonuçlarda bu etkileşimi göremiyor olmamızın birtakım sebepleri olabilmektedir. Bunlara madde miktarının az gelmiş olma ihtimali veya 300 megahertzlik cihazımızın gücünün yetersiz kalmış olma ihtimali örnek verilebilir. A1/A2 maddelerinin daha önceki analizlerinde bulunan 7.75 ve 8.06 değerleri siyanoya bağlı olan aromatik halka üzerindeki protonlarla tam olarak eşleştirilememiştir. 4 numara yani 140.2 değeri ile 7.75 arasında çok belirgin olmasa da bir etkileşim olduğunun gözlenmesiyle birlikte 7.75 değeri 14 numara ile 8.06 değeri de 15 numara ile eşleştirilmiştir.

Öncesinde yapılmış A4 analizinde 2 numaralı H ile 3 numaralı karbon (168.3 ppm) arasında bir etkileşim tespit edilmiş böylece 3 numaranın yeri belirlenmiştir. 2 ve 3 arasında görülen etkileşimin haricinde 3 numaranın 5 numara ile de etkileşimi beklendiğinden ve bu etkileşim gözlemlenebildiğinden aynı zamanda 3 numaralı karbonun etrafında iki tane azot bir tane kükürt atomu bulunduğundan 4 numaralı karbona göre daha yüksek ppm'de değer vereceği de bilindiğinden tüm bu bilgilere dayanarak geriye kalan değer 4 numaraya ait olduğu tespit edilmiş ve bu şekilde de 3 ve 4 numaralı karbonlar tam olarak belirlenebilmiştir. Yine A3 ve A4 analizlerinden yararlanılarak nitroya bağlı olan aromatik halka üzerindeki 13 ve 16 numaralı karbon değerleri tespit edilebilmiştir. Diğer maddelerin analizlerinde de bu bilgilerden yararlanılmıştır.

A4'ün HMBC analizinde 2 numaralı protonun 1 ve 3 numaralı karbonlarla etkileşimi, 5 numaralı protonun 3, 4 ve 13 numaralı karbonlarla etkileşimi, 8 numaralı karbonun 7 ve 14 numaralı protonlarla yaptığı etkileşimler ve 12 numaralı protonun yakınında yer alan 9, 10 ve 11 numaralı karbonlarla yaptığı tüm etkileşimler rahatlıkla belirlenebilmiştir. Aynı molekül yapısına sahip A3 maddesine ait HMBC analizinde de aynı etkileşimler gözlenebilmiştir.

A1'e ait HSQC analizinde; etil yapısında bulunan metile ait 1 numaralı H'nin karbonunun kimyasal kayma değeri 13.0 ppm olarak, (1.01 ppm ile çakışan değer) metile bağlı olan CH₂'nin 2 numaralı H'ne bağlı olan karbonu ise 42.4 ppm olarak karşımıza çıkmıştır. Metoksiye ait karbon ise 55.6'da gözlenmiştir. Yine ¹³C-NMR'da yerleri tespit

edilemeyen protonların eşleşmiş olduğu karbonların kimyasal kayma değerleri de HSQC analizinden tespit edilmiştir.

B4 için iki protonun üç boyutlu duruşlarıyla etkileşim gösterebileceği NOESY analiziyle birlikte daha önceki proton ve karbon NMR analizlerinden, HMBC, HSQC tekniklerinden tespit edebildiğimiz bilgilerden de yararlanarak nitro ve motoksinin etkileşim gösterip göstermediği incelenmiş ve böylece yapının hangi şekilde kapandığı yorumlanabilmiştir.

B3 maddesine ait yapılan NOESY analizinde nitroya yakın konumda olan 8.26 ppm değerindeki 18 numaralı karbonun protonuna ait iki etkileşim gözlenmiştir. Bunlardan biri metoksiye yakın olan 6.70 değerindeki 12 numaralı karbona ait protonlar bir diğeri de 7.51 ppm değerindeki 17 numaralı karbona ait protonlardır.

A4 'e ait NOESY analizinde ise nitronun bağlı olduğu aromatik yapı üzerindeki 14 numaralı protona ait üç ayrı etkileşim gözlenmiştir. Bunlar; aynı halka üzerindeki 15 numaralı proton, metoksinin bağlı olduğu halka üzerindeki 6.89 ppm değerindeki 9 numaralı proton ve 7.25 ppm değerindeki 10 numaralı protonudur. Yapılan analizlere dayanarak da siyano ile metoksi arasında bir etkileşim olduğu gözlenmiş böylece hem A hem B maddeleri için sentezlenen bileşiklerin yapılarının tahmin edildiği şekilde kapandığı teyit edilmiştir.

NOESY'de ölçüm süresi 12-13 saati bulduğundan dolayı madde konsantrasyonundan da kaynaklı olarak her zaman düzgün etkileşimler görülememiş ancak gruplarda yer değişiklikleri olduğunda örneğin benzil grubu yerini etil grubu veya -CN grubu yerini -NO₂ aldığında madde yapısındaki değişikliklerin yapılan analizlerde hem proton hem karbondan ppm cinsinden ciddi farklılıklara sebep olmadığı saptanmıştır. Bu da bize önceki madde analizlerinde tahmin edilen kapanma şeklinin aynı şekilde gerçekleşmiş olduğunu göstermiştir.

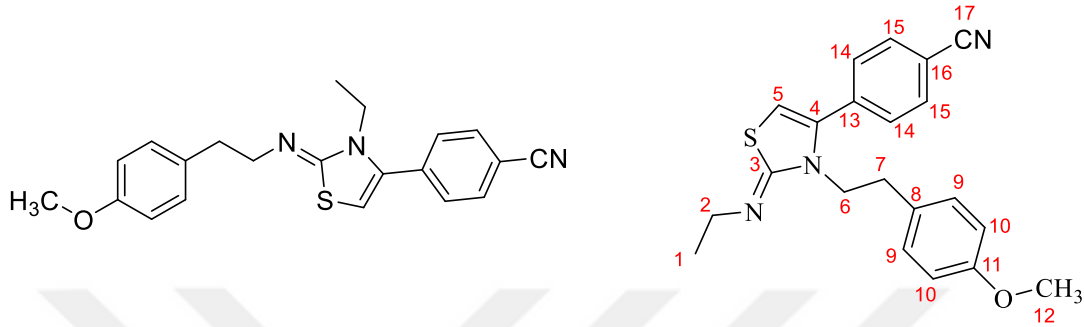
Mikrodalga yöntemi ile yapılan analizlerde kısmen ekstra pikler gözlemlenmiş fakat bu pikler iki boyutlu olarak tam olarak tanımlanamıyor olduğundan ve korelasyonlar baskılanabildiğinden diğer kapanma şeklinin olabileceğinden de şüphelenilmiştir ancak reflux yönteminin kullanıldığı maddelerde bariz bir şekilde kapanma şekli tespit edilebilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen 8 ayrı bileşiğin yapı tayininin tam olarak yapılabilmesi adına iki boyutlu NMR analizleri yapılmış, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR bulguları

ile desteklenmiş ve olası halka kapanma formları ve konumlara göre pik değerleri aşağıda verilen şekillerde ve tablolarda sunulmuştur.

Şekil 5.37

Madde A1 ve Madde A2'ye Ait Olası Halka Kapanma Şekilleri



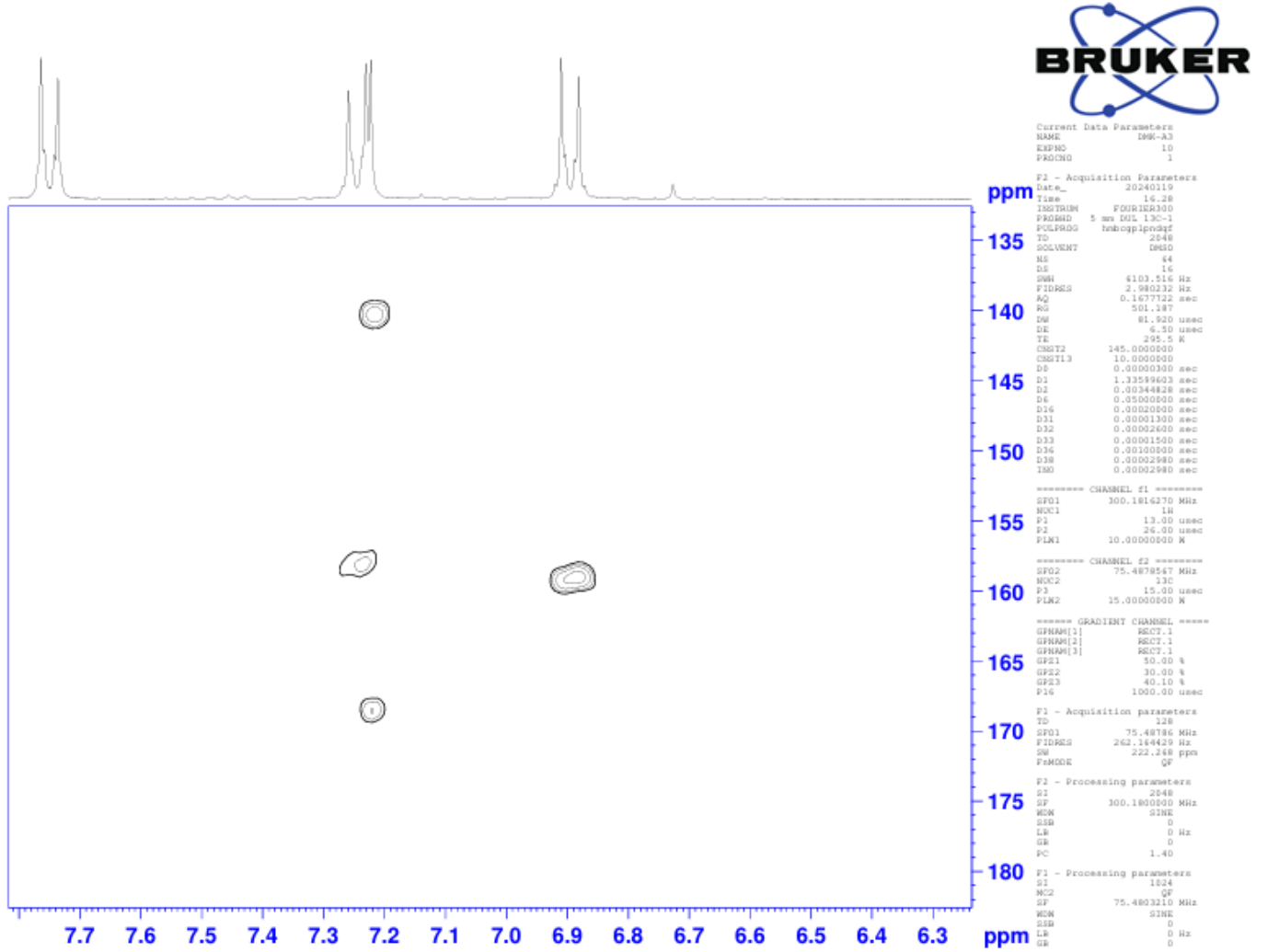
Tablo 5.1

Madde A1 ve Madde A2'ye Ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, J Değerleri

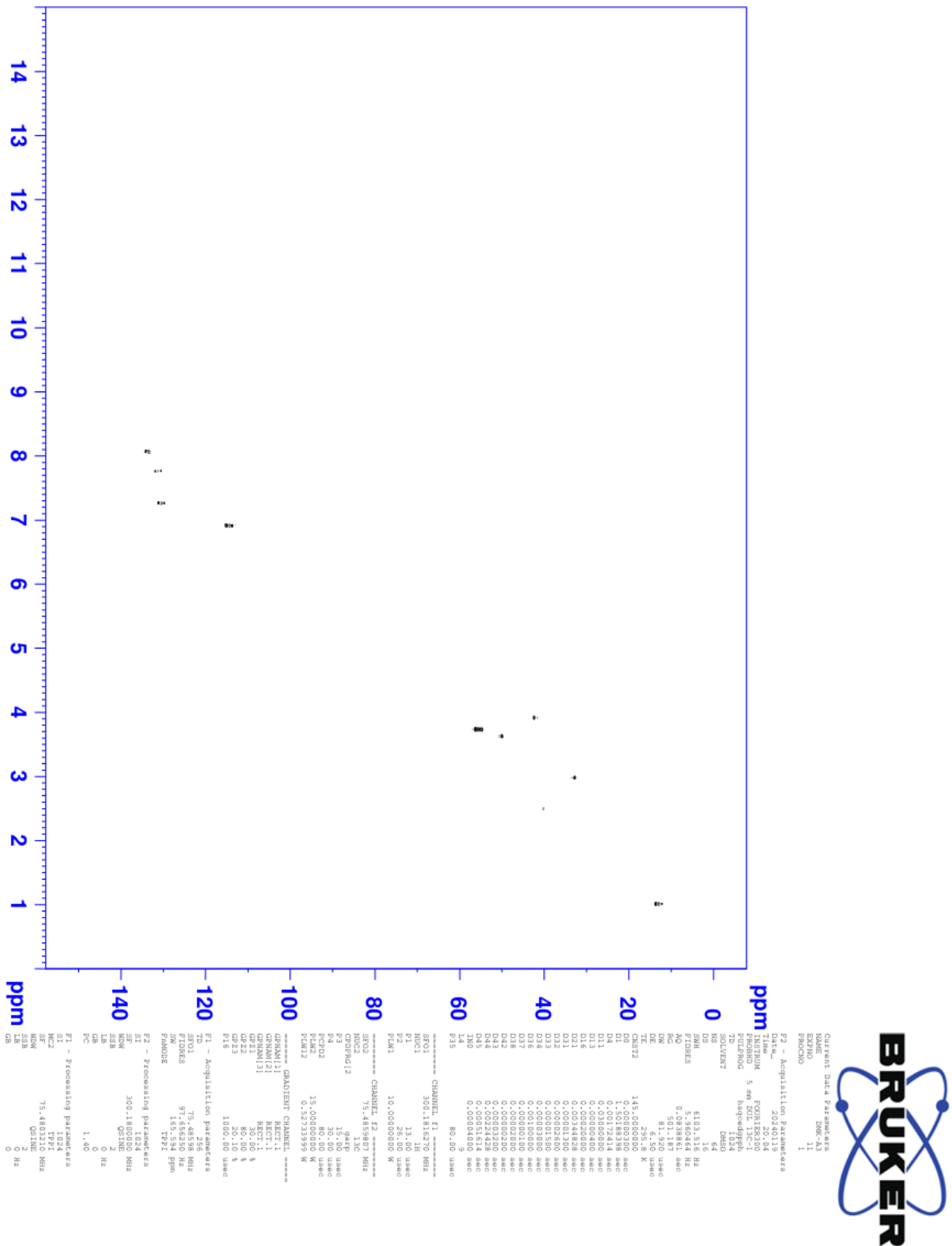
H (Proton)			C (Karbon)
1	$J= 7.11$	1.01 ppm, triplet	13.0
2	$J= 7.01$	3.90 ppm, quartet	42.4
3		-	168.3
4		-	140.2
5		7.22 ppm, singlet	107.2
6		3.61 ppm, yayvan singlet	50.0
7	$J= 7.01$	2.97 ppm, triplet	32.8
8		-	130.2
9	$J= 8.67$	6.89 ppm, dublet	114.4
10	$J= 8.67$	7.25 ppm, dublet	130.4
11		-	158.6
12		3.72 ppm, singlet	55.6
13		-	113.5
14	$J= 8.47$	7.75 ppm, dublet	131.3
15	$J= 8.46$	8.06 ppm, dublet	133.4
16		-	133.5
17		-	118.6

Şekil 5.39

Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu

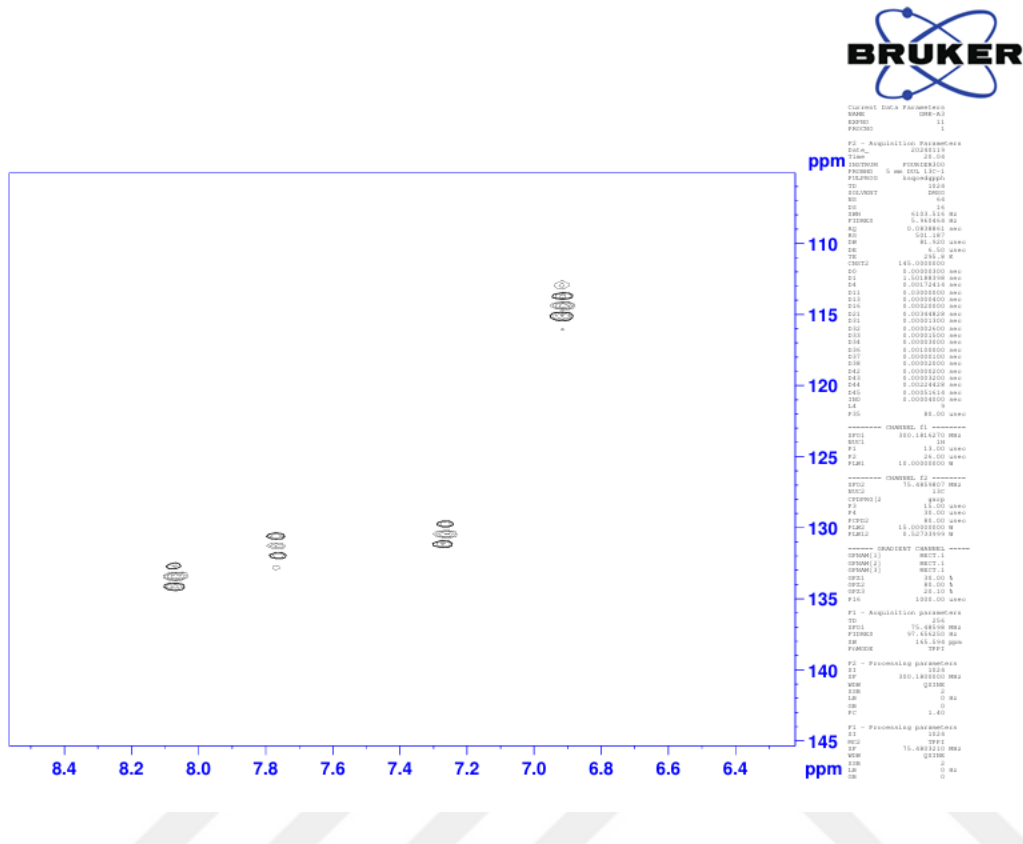


Bileşik A1'e Ait HSQC Spektrumu



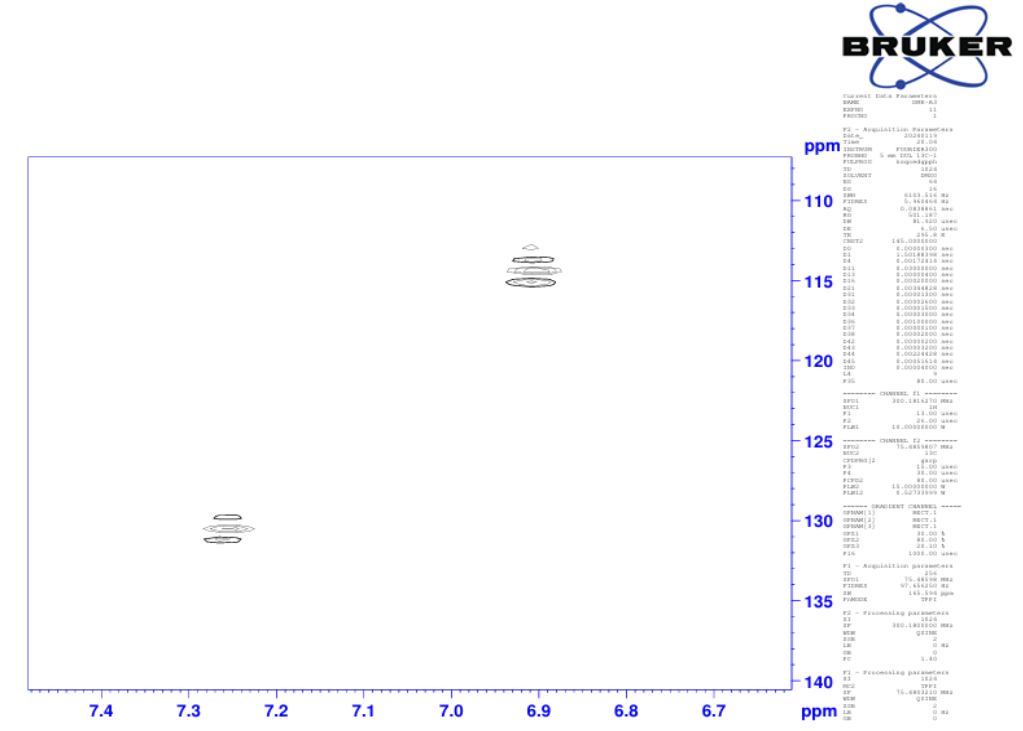
Şekil 5.41

Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



Şekil 5.42

Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu





Current Data Parameters
NAME DMK-A3
EXPNO 12
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20240120
Time 3.25
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG noesyph
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 64
DS 4
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 2.980232 Hz
AQ 0.1677722 sec
RG 28.0548
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 295.6 K
D0 0.00006535 sec
D1 2.00376797 sec
D8 0.30000001 sec
D33 0.00008190 sec
INO 0.00016380 sec

===== CHANNEL f1 =====

SFO1 300.1816270 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLM1 10.00000000 W

F1 - Acquisition parameters

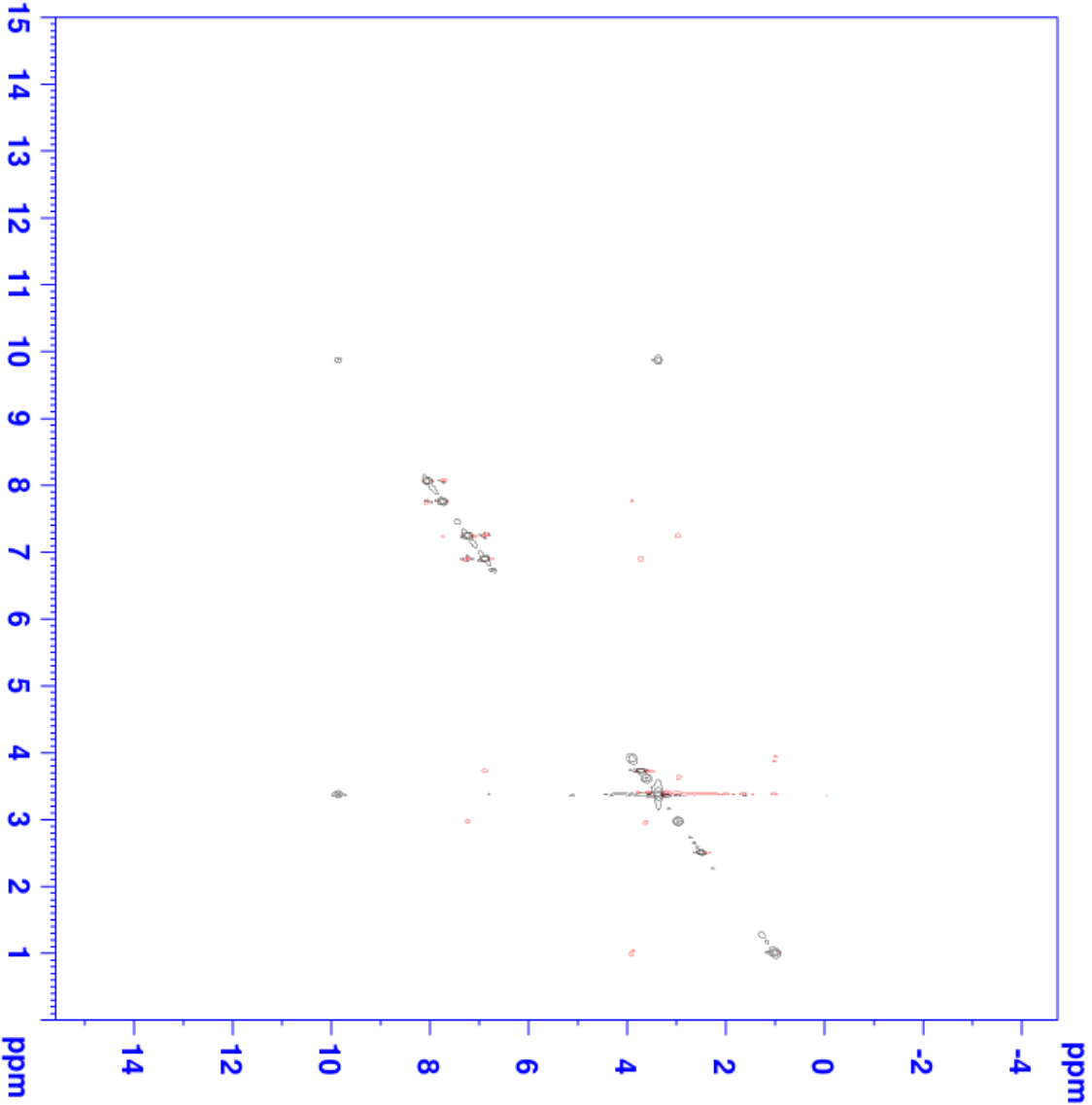
TD 256
SFO1 300.1816 MHz
FIDRES 47.695362 Hz
SW 20.338 ppm
FMODE TPPI

F2 - Processing parameters

SI 1024
SF 300.1800000 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters

SI 1024
WC2 TPPI
SF 300.1800000 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0

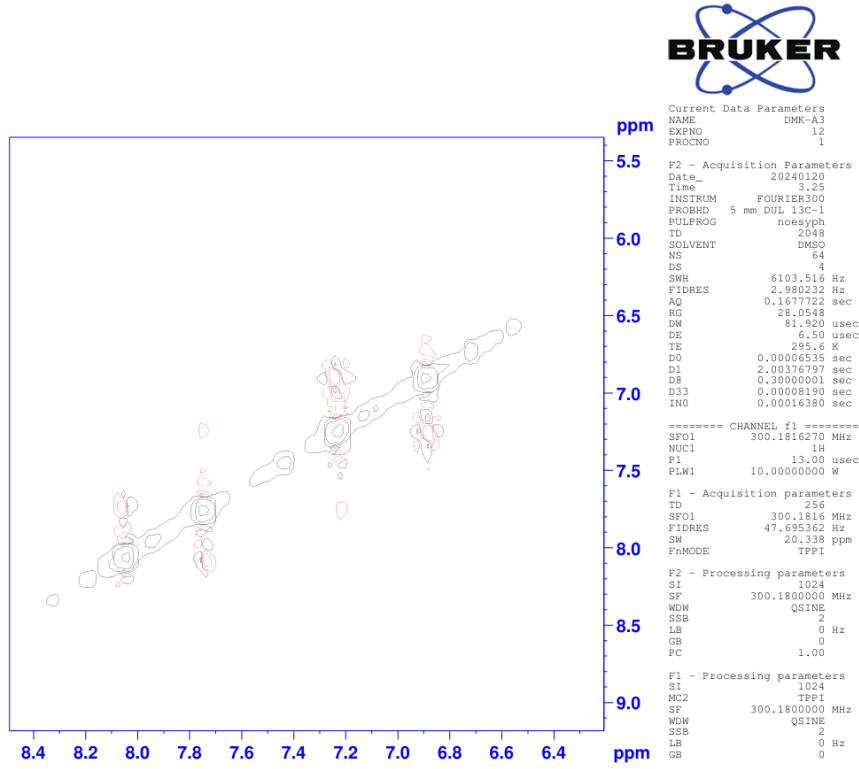


Şekil 5.43

Bileşik A1'e Ait NOESY Spektrumu

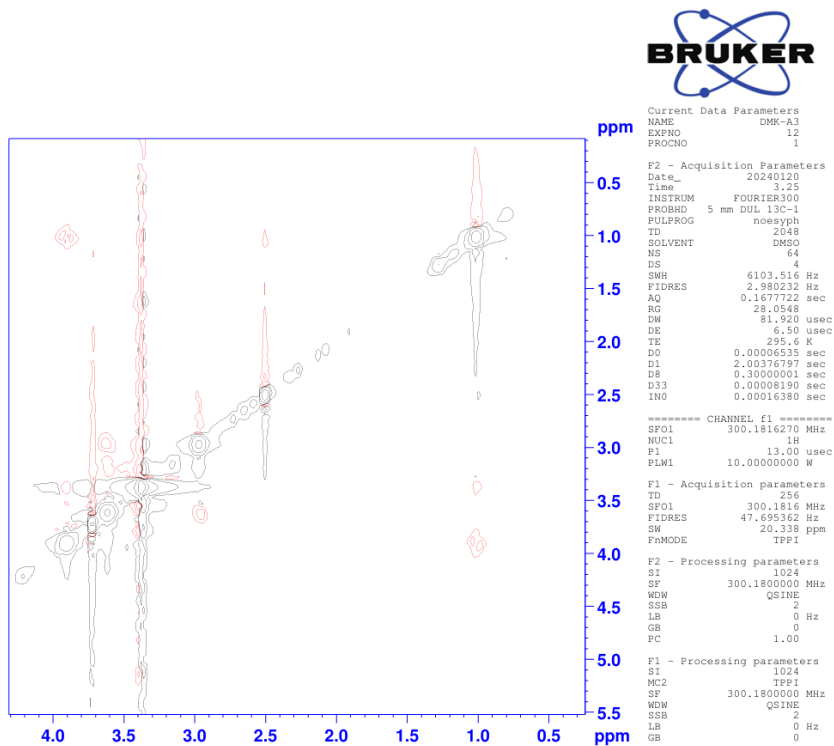
Şekil 5.44

Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



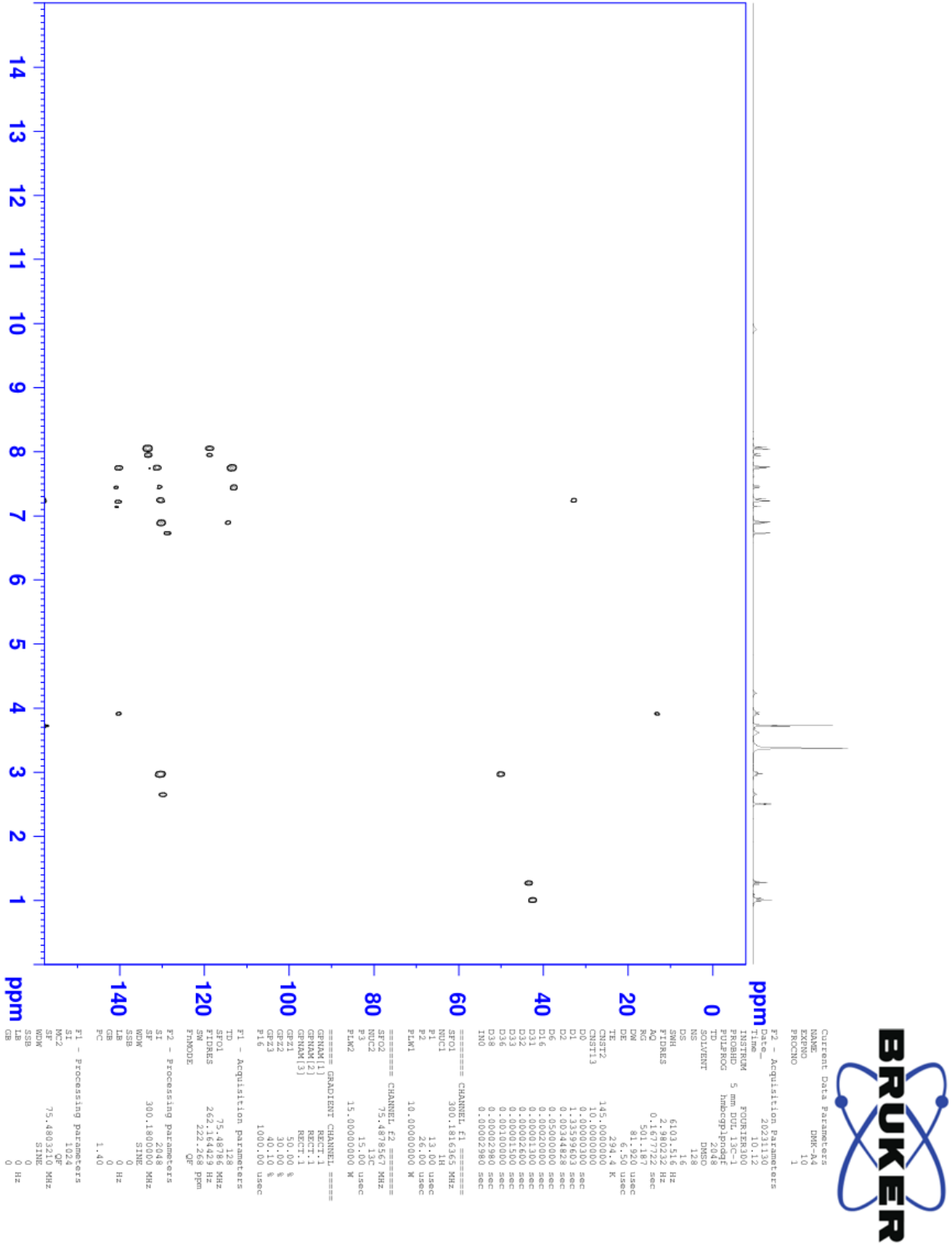
Şekil 5.45

Bileşik A1'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



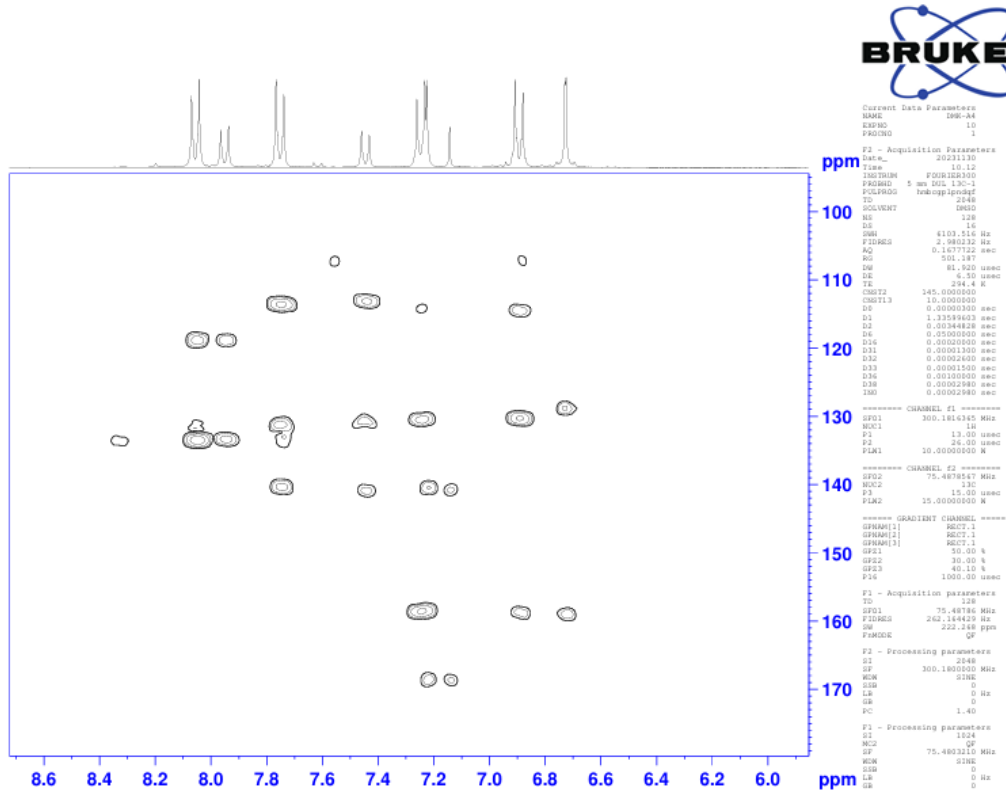
Şekil 5.46

Bileşik A2'ye Ait HMBC Spektrumu



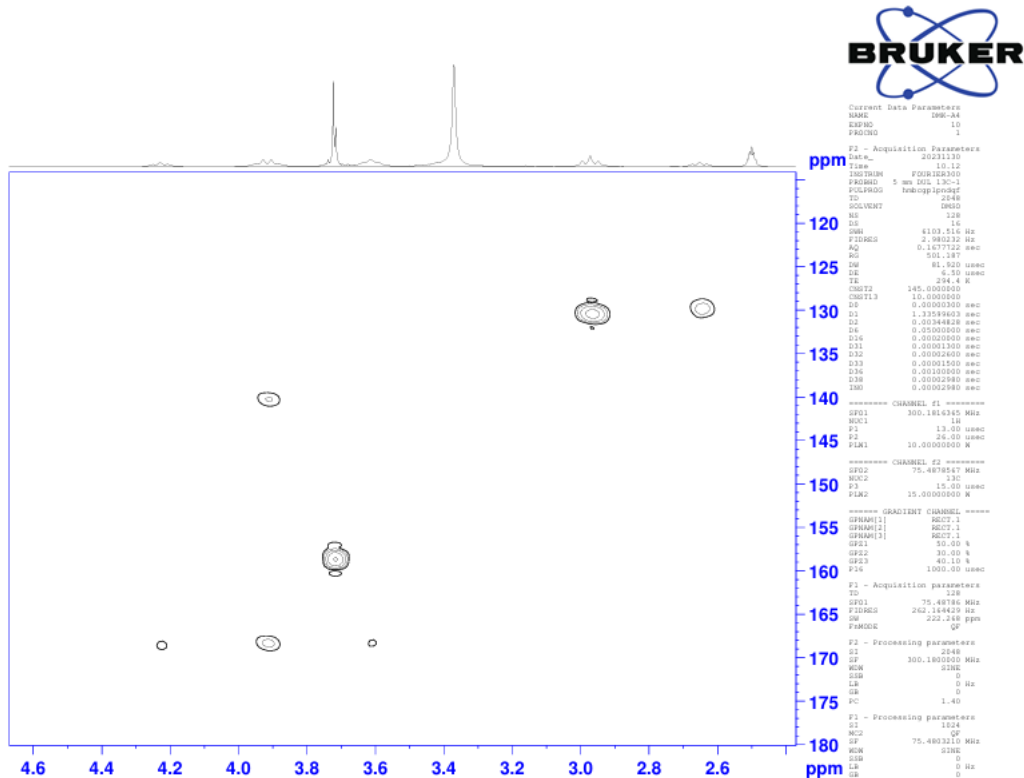
Şekil 5.47

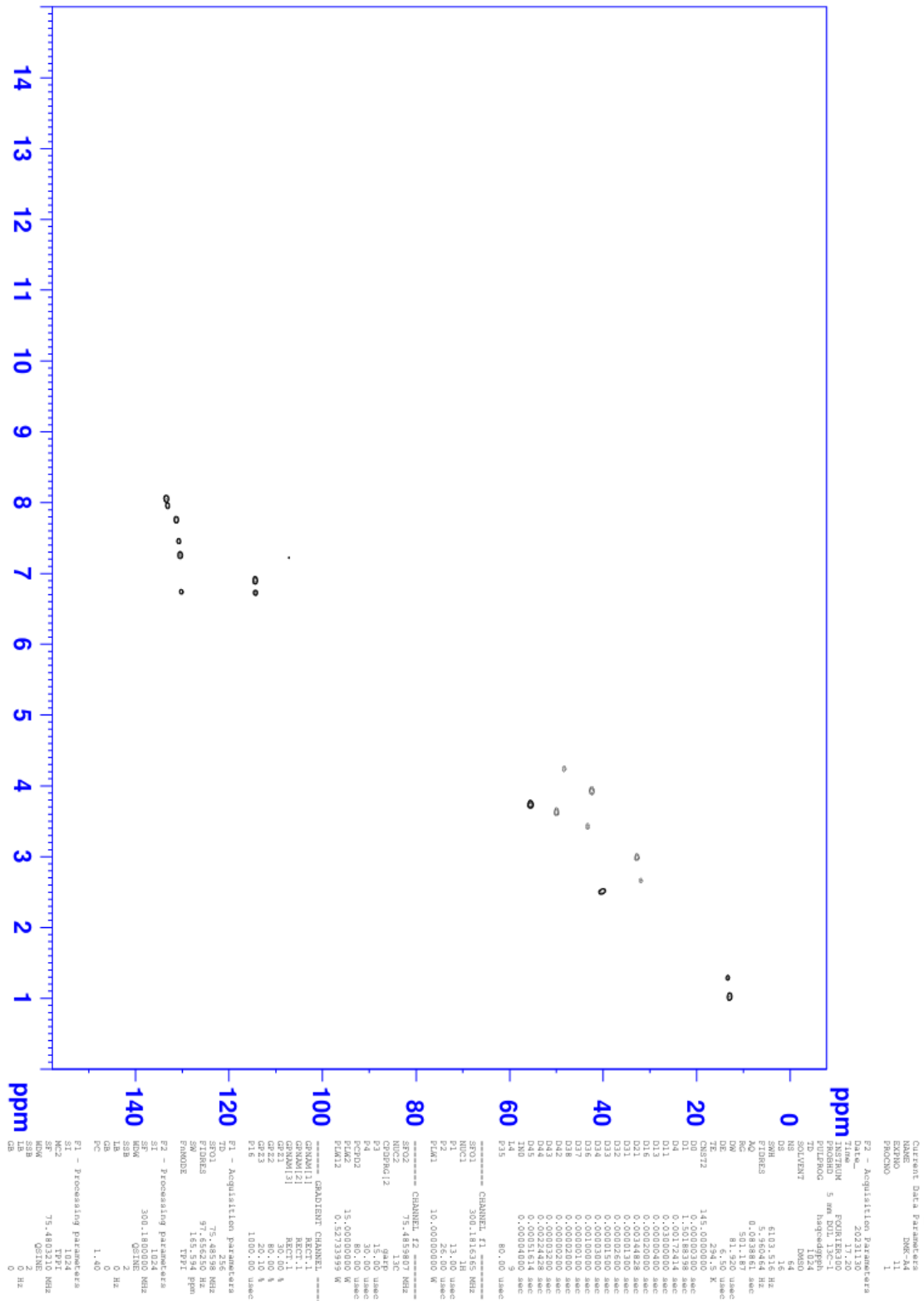
Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu



Şekil 5.48

Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu





Bileşik A2'ye Ait HSQC Spektrumu

Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



Current Data Parameters
NAME DMK-A4
EXPNO 12
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20231201

Time 0.41

INSTRUM FOURIER300

PROBHD 5 mm DUL 13C-1

PULPROG noesyph

TD 2048

SOLVENT DMSO

NS 64

DS 4

SWH 6103.516 Hz

FIDRES 2.980232 Hz

AQ 0.1677722 sec

RG 22.2609

DW 81.920 usec

DE 6.50 usec

TE 294.0 K

D0 0.00006535 sec

D1 2.00376797 sec

D8 0.30000001 sec

D33 0.00008190 sec

INO 0.00016380 sec

===== CHANNEL f1 =====

SFO1 300.1816365 MHz

NUC1 1H

P1 13.00 usec

PLWL 10.00000000 W

F1 - Acquisition parameters

TD 256

SFO1 300.1816 MHz

FIDRES 47.695362 Hz

SW 20.338 ppm

FMODE TPPI

F2 - Processing parameters

SI 1024

SF 300.1800000 MHz

WDW QSI

SSB 2

LB 0 Hz

GB 0

PC 1.00

F1 - Processing parameters

SI 1024

MC2 TPPI

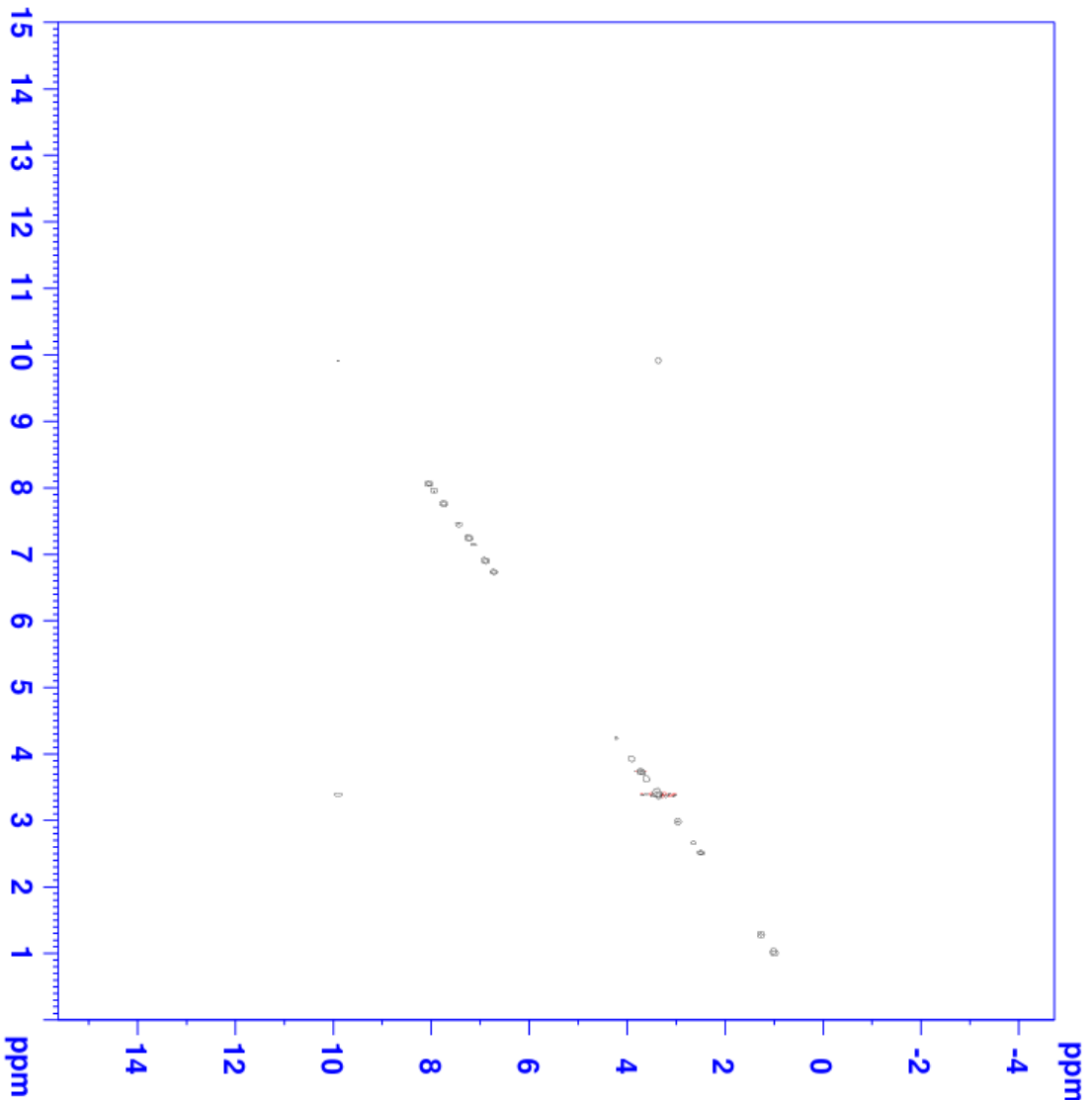
SF 300.1800000 MHz

WDW QSI

SSB 2

LB 0 Hz

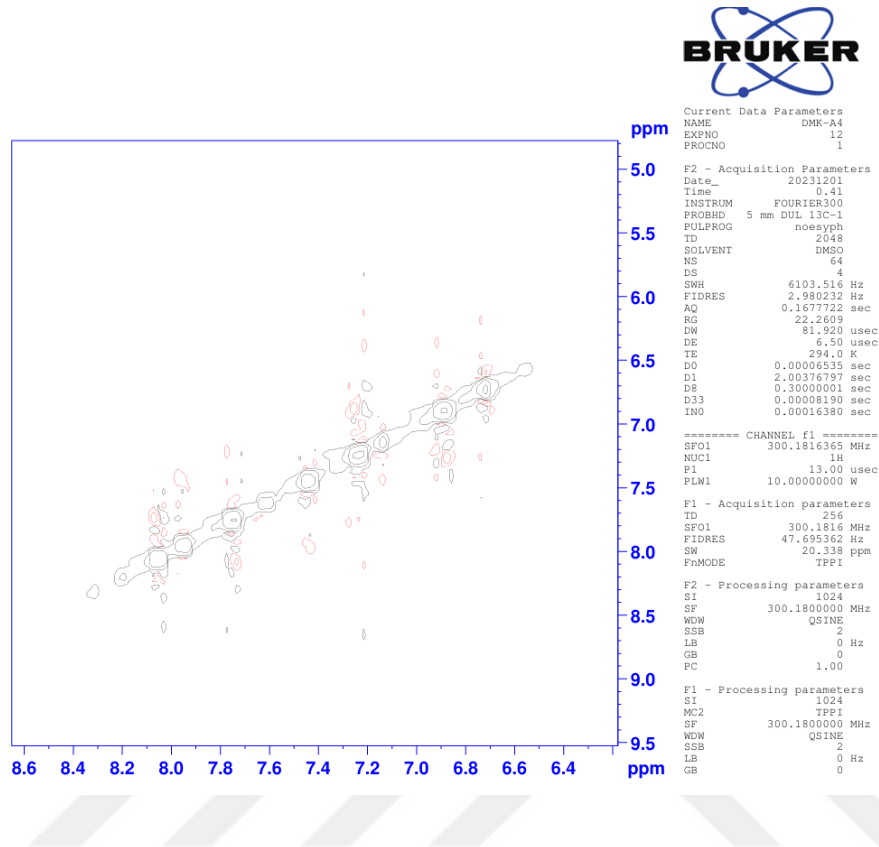
GB 0



Şekil 5.52
Bileşik A2'ye Ait NOESY Spektrumu

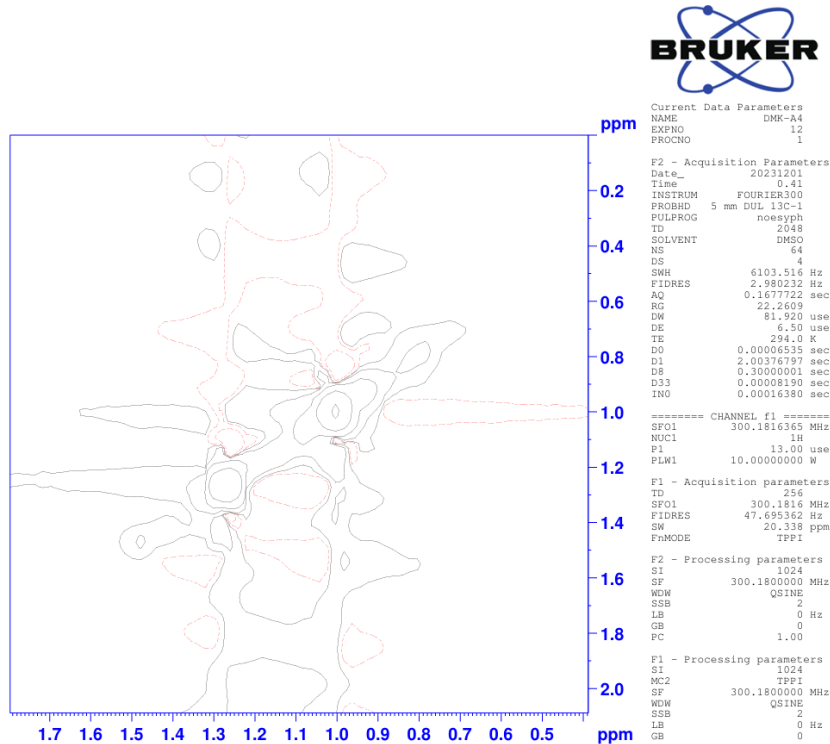
Şekil 5.53

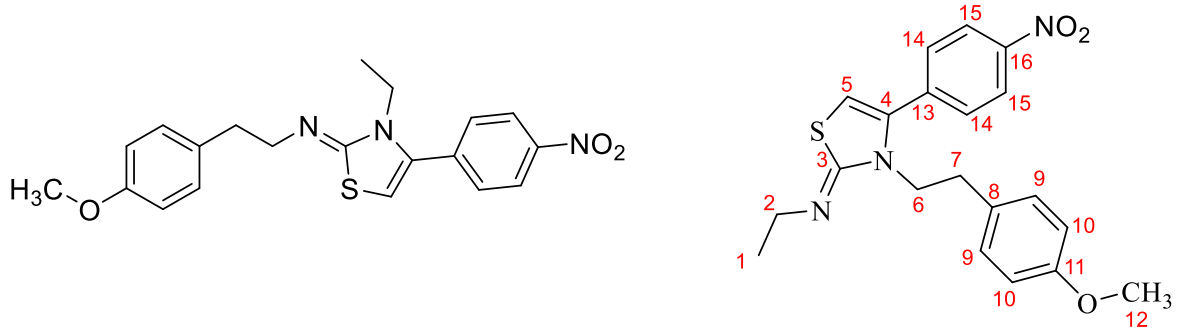
Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



Şekil 5.54

Bileşik A2'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu

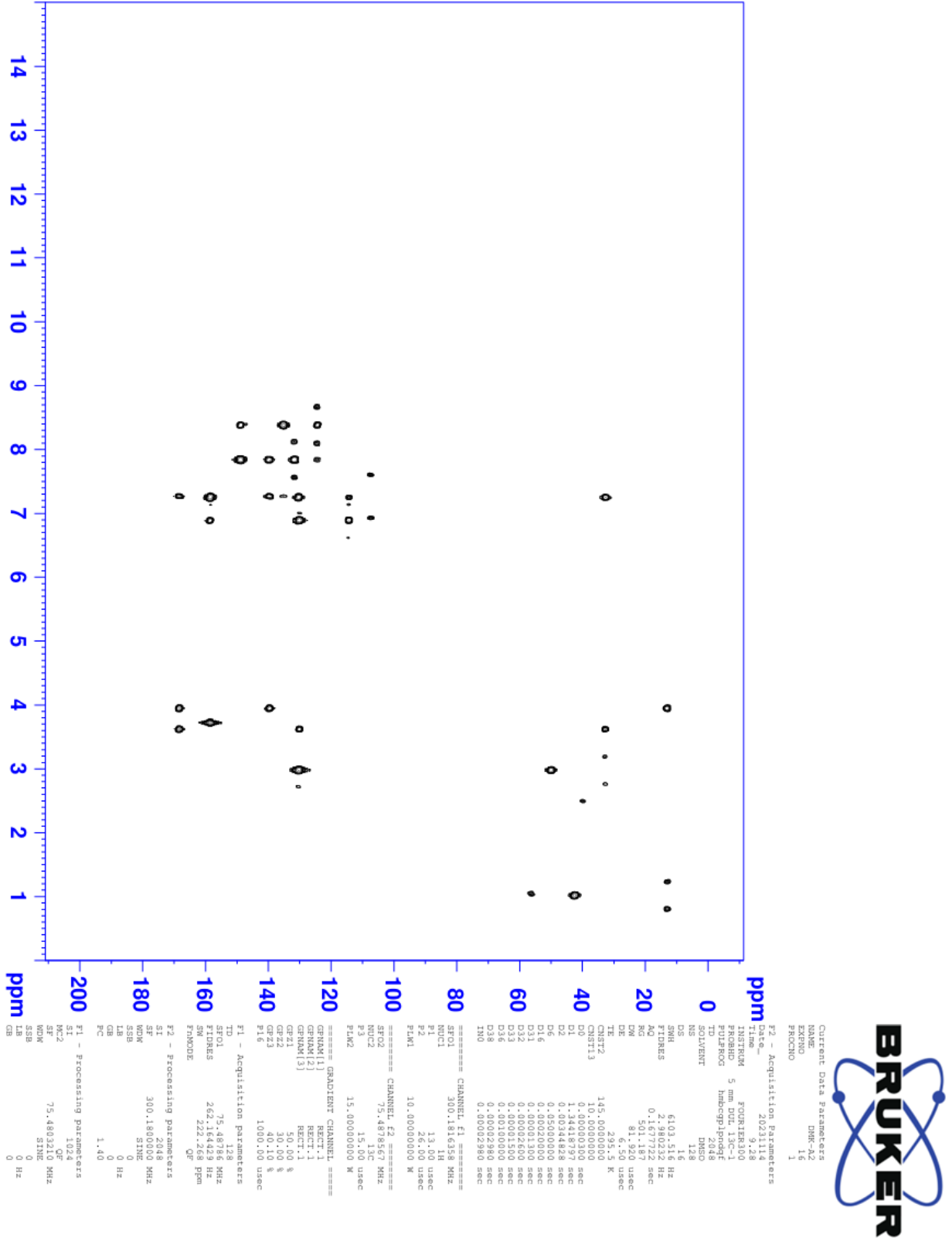


Şekil 5.55*Madde A3 ve madde A4'e Ait Olası Halka Kapanma Şekilleri***Tablo 5.2***Madde A3 ve Madde A4'e Ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, J Değerleri*

		H (Proton)	C (Karbon)
1	$J= 6.89$ Hz	1.03 ppm, triplet	13.0
2	$J= 6.99$ Hz	3.97 ppm, quartet	42.5
3		-	168.3
4		-	139.8
5		7.28 ppm, singlet	107.6
6	$J= 6.87$ Hz	3.62 ppm, triplet	50.0
7	$J= 6.97$ Hz	2.99 ppm, triplet	32.8
8		-	130.2
9	$J= 8.64$ Hz	6.89 ppm, dublet	114.4
10	$J= 8.66$ Hz	7.25 ppm, dublet	130.4
11		-	158.5
12		3.73 ppm, singlet	55.6
13		-	135.2
14	$J= 8.73$ Hz	7.84 ppm, dublet	131.8
15	$J= 8.81$ Hz	8.37 ppm, dublet	124.5
16		-	148.9

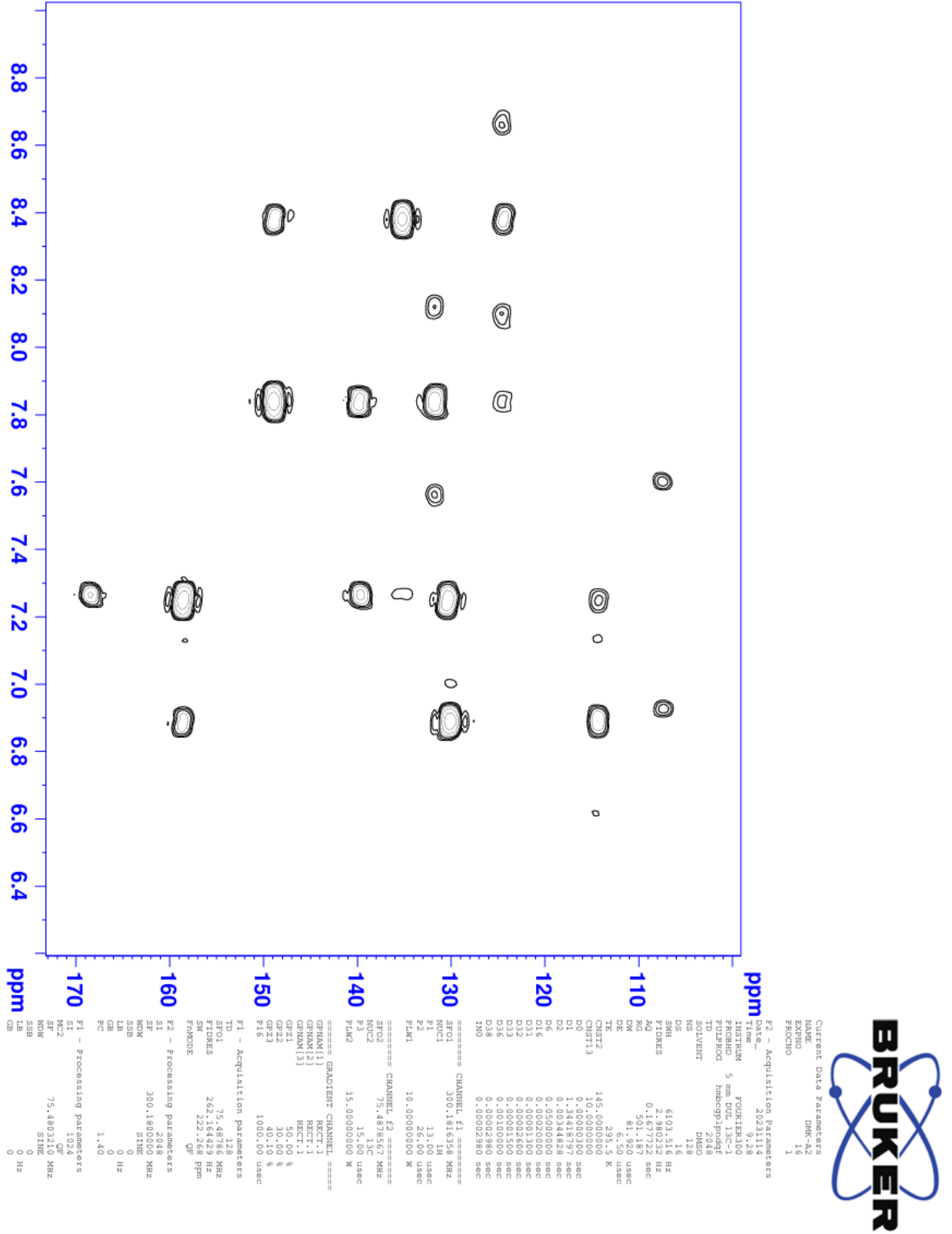
Şekil 5.56

Bileşik A3'e Ait HMBC Spektrumu

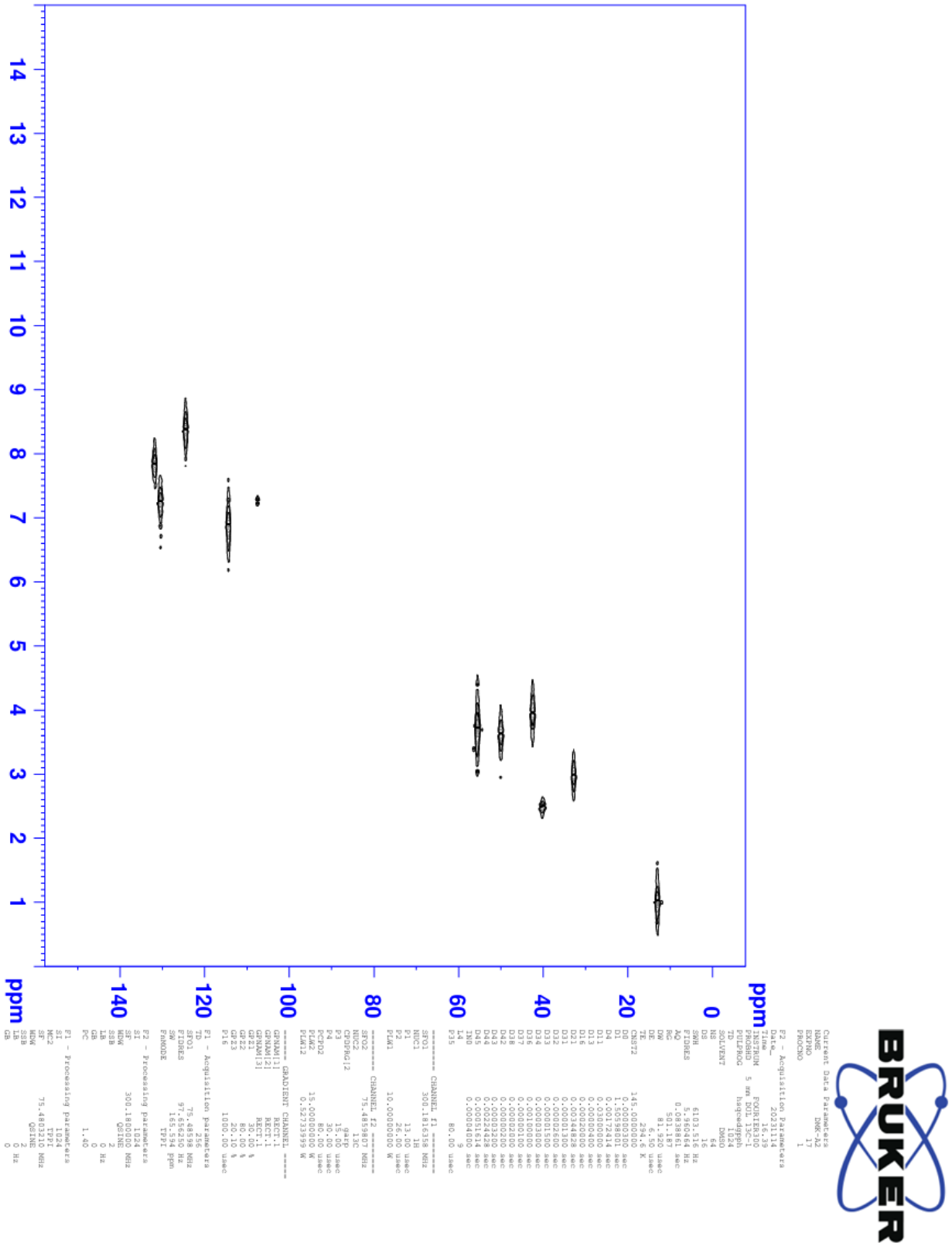


Şekil 5.57

Bileşik A3'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu



Bileşik A3'e Ait HSQC Spektrumu



Bileşik A3'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



Bileşik A3'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



Current Data Parameters
NAME DMK-A2
EXPNO 18
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20231115
Time 0.01

INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG noesyph

TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 64

DS 4
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 2.980232 Hz

AQ 0.1677722 sec
RG 16.2755

DW 81.920
DE 6.50 usec
TE 295.1 K

D0 0.00006535 sec
D1 2.01196003 sec
D8 0.30000001 sec

D33 0.00008190 sec
IN0 0.00016380 sec

===== CHANNEL f1 =====
SF01 300.1816358 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

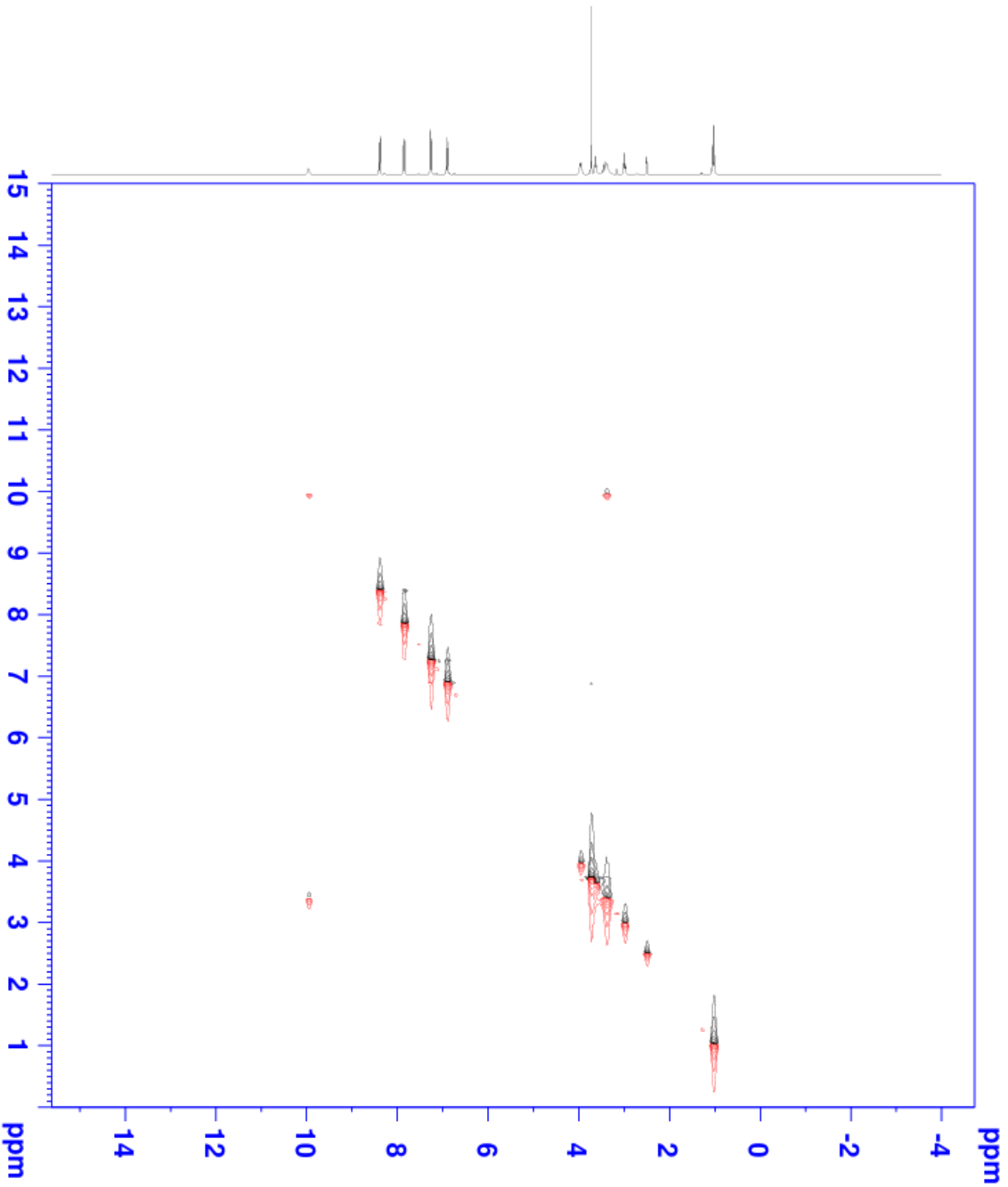
F1 - Acquisition parameters
TD 256
SF01 300.1816 MHz
FIDRES 47.695362 Hz

SW 20.338 ppm
FMODE TPPI

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 300.1800000 MHz
WDW QSIINE
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 TPPI
SF 300.1800000 MHz
WDW QSIINE
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

GB 0

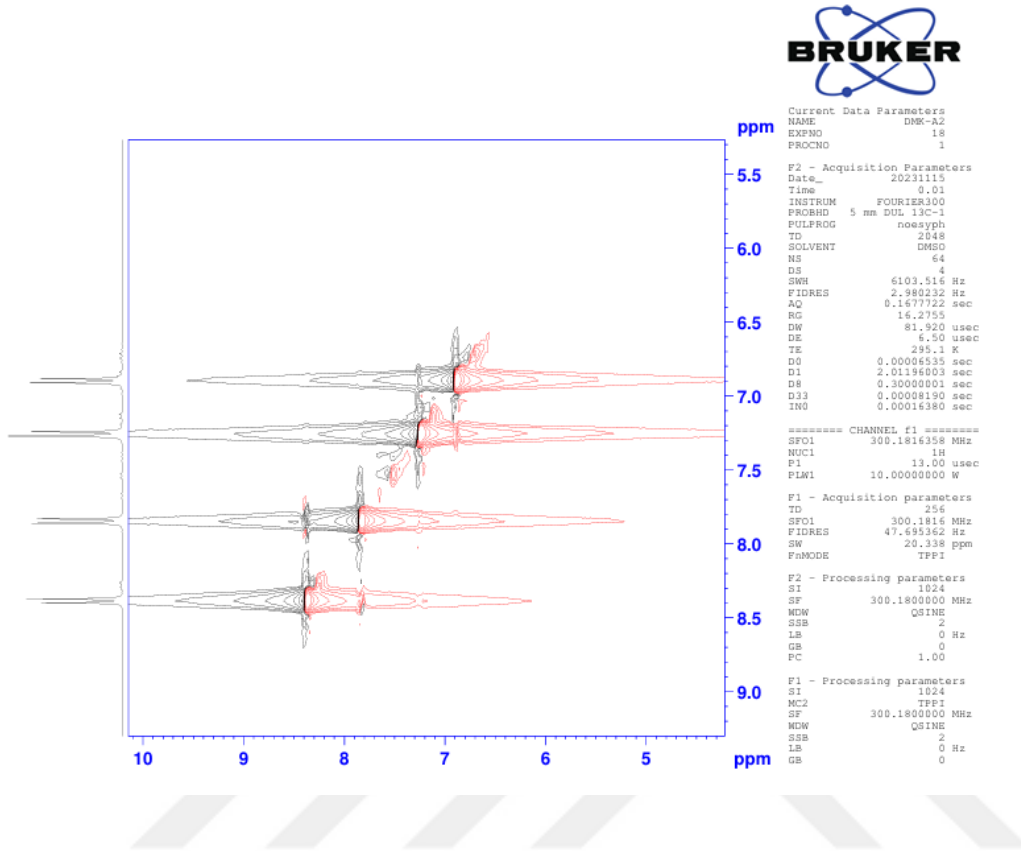


Şekil 5.61

Bileşik A3'e Ait NOESY Spektrumu

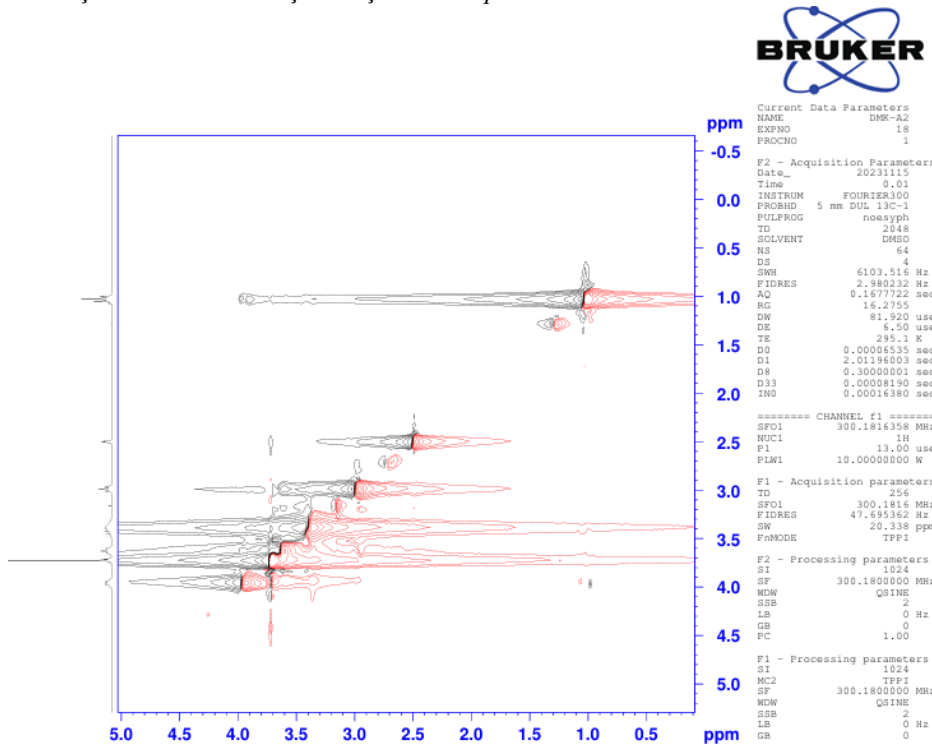
Şekil 5.62

Bileşik A3'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



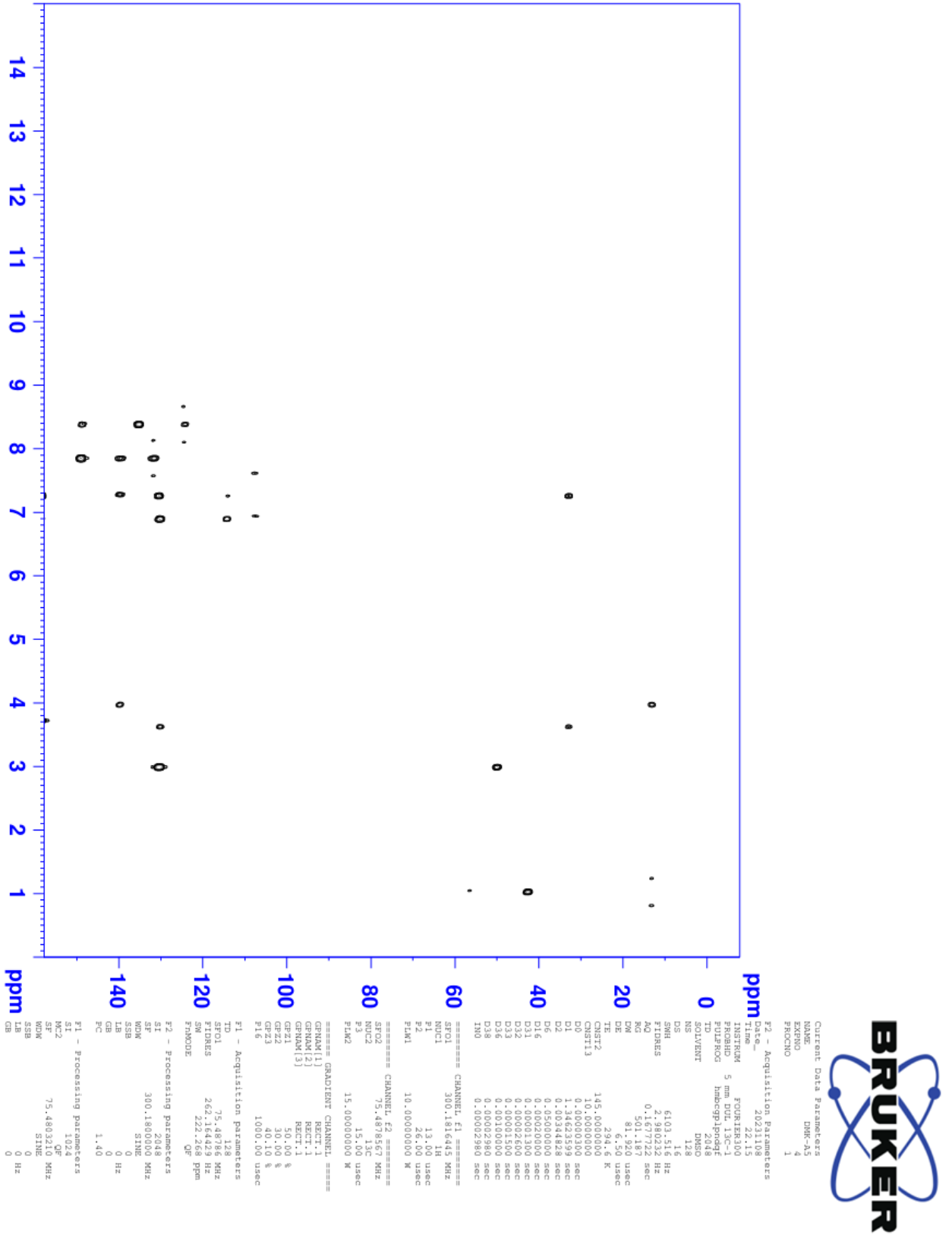
Şekil 5.63

Bileşik A3'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



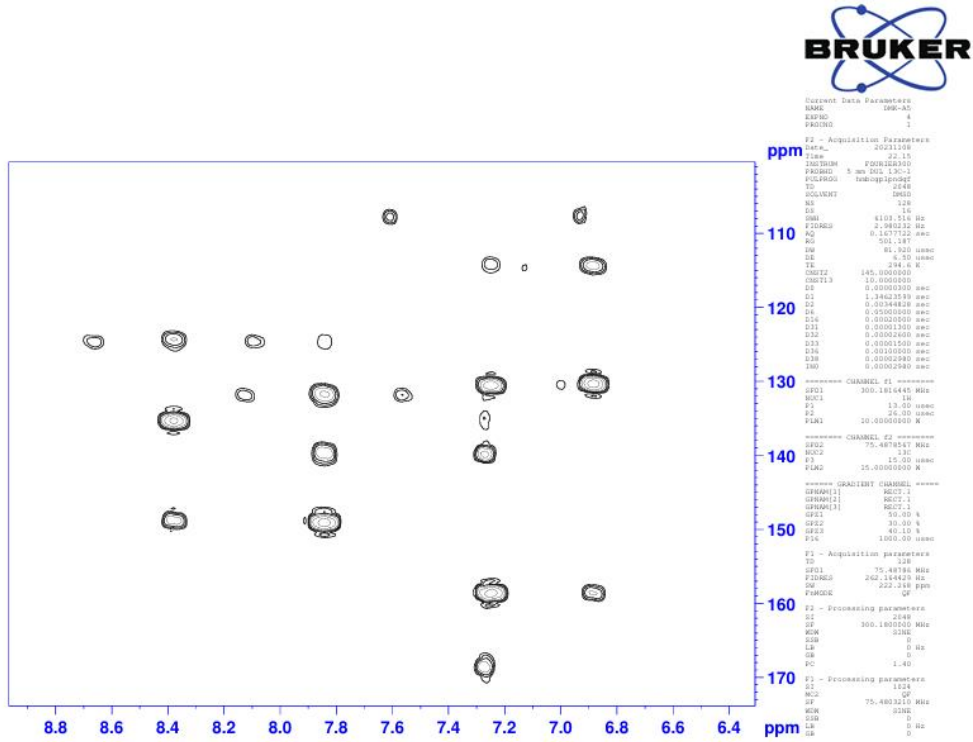
Şekil 5.64

Bileşik A4'e ait HMBC spektrumu



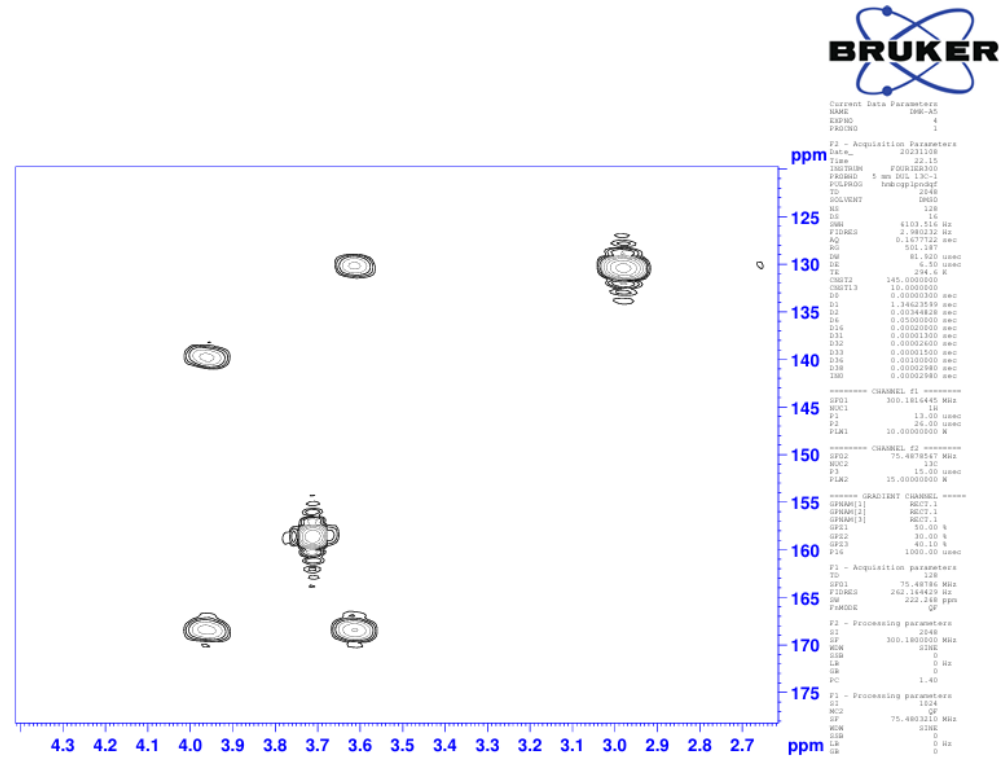
Şekil 5.65

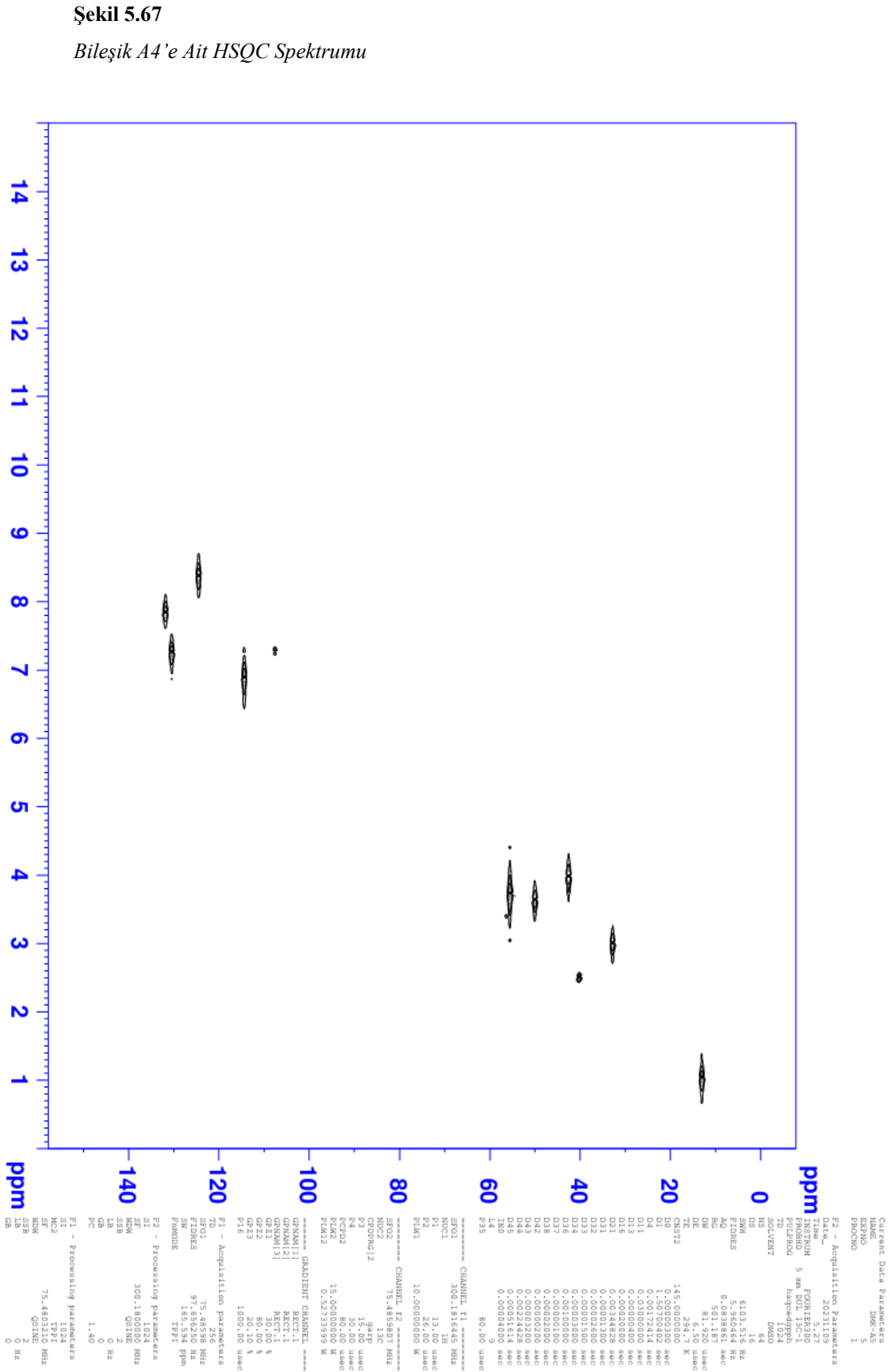
Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu



Şekil 5. 66

Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu



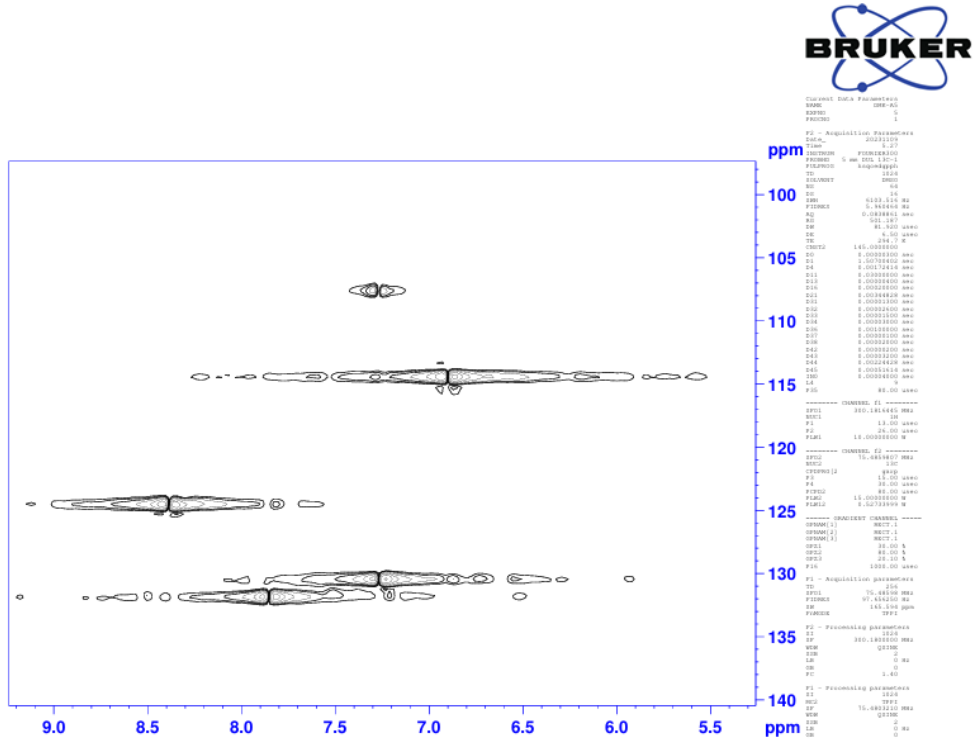


Şekil 5.67

Bileşik A4'e Ait HSQC Spektrumu

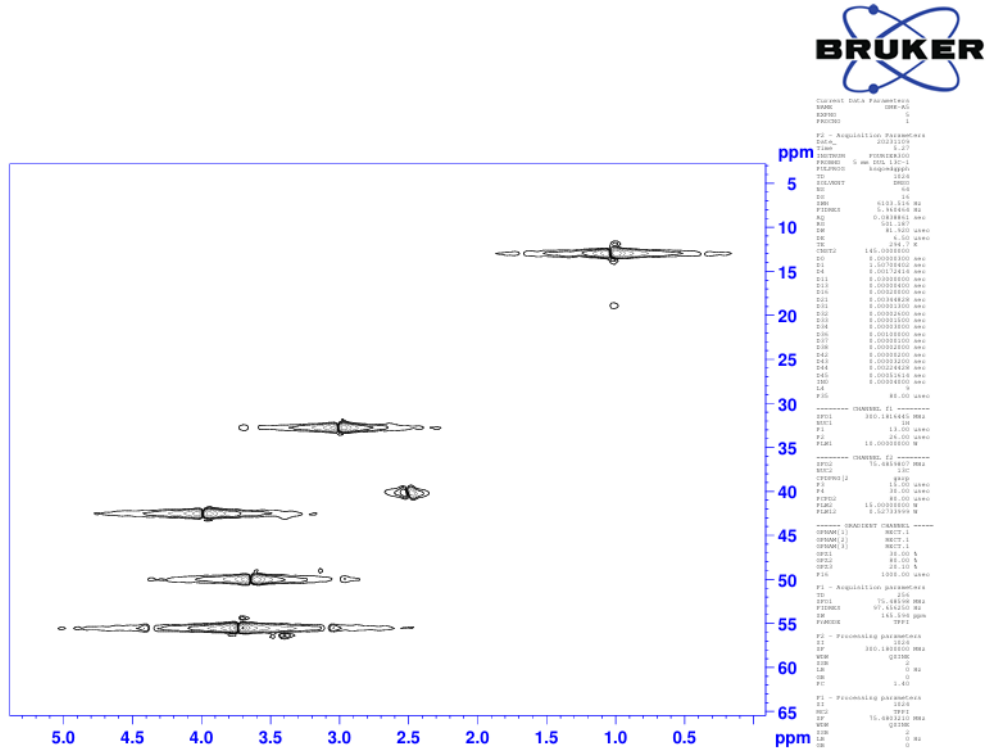
Şekil 5.68

Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



Şekil 5.69

Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu





Current Data Parameters
NAME DMK-A5
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20231109
Time 12.49

INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL-13C-1
PULPROG noesyph
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 64

DS 4
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 2.980232 Hz
AQ 0.1677722 sec
RG 11.0703
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 295.5 K

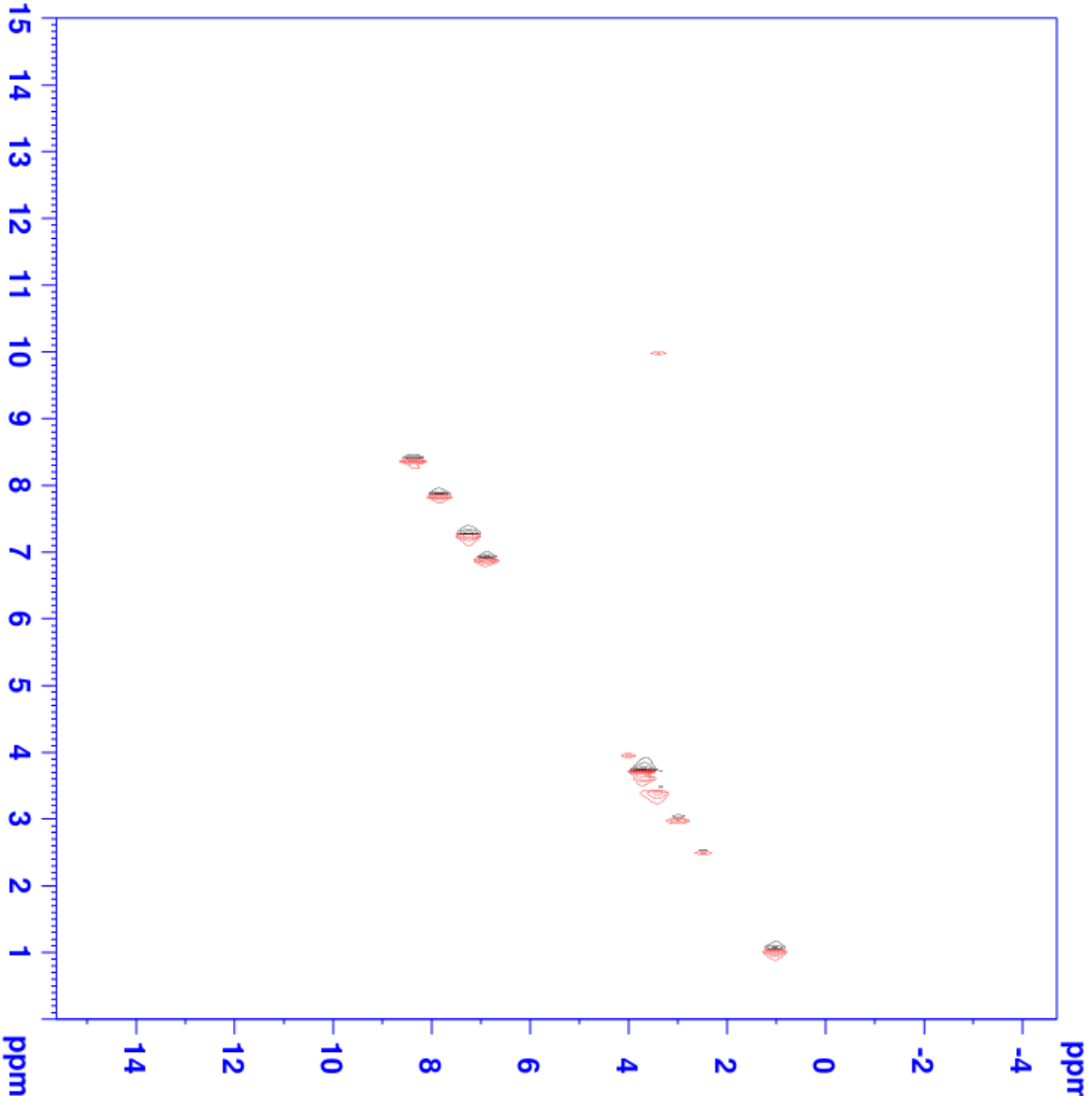
D0 0.0006535 sec
D1 2.01400805 sec
D8 0.3000001 sec
D33 0.0008190 sec
INO 0.00016380 sec

===== CHANNEL f1 =====
SF01 300.1816446 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F1 - Acquisition parameters
TD 256
SF01 300.1816 MHz
FIDRES 47.695362 Hz
SW 20.338 ppm
FMODE TPPI

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 300.1800000 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

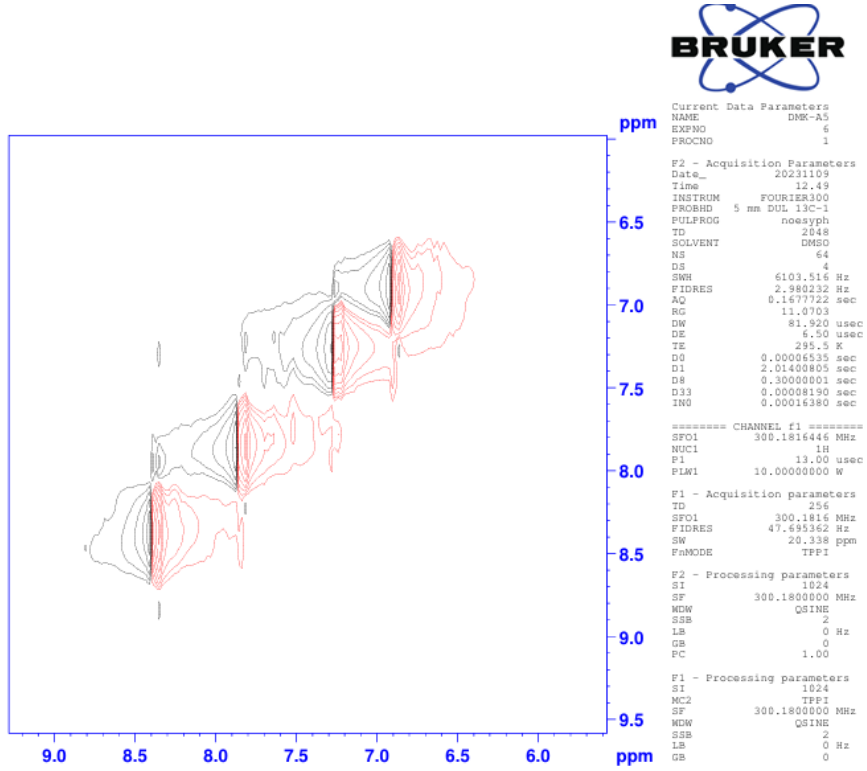
F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 TPPI
SF 300.1800000 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0



Şekil 5.70
Bileşik A4'e Ait NOESY Spektrumu

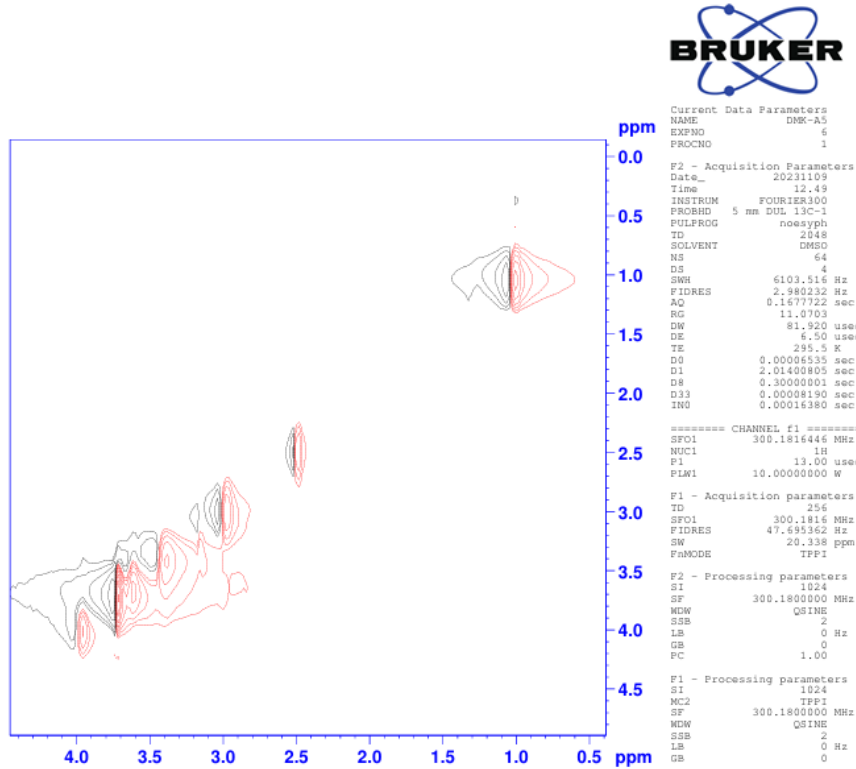
Şekil 5.71

Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



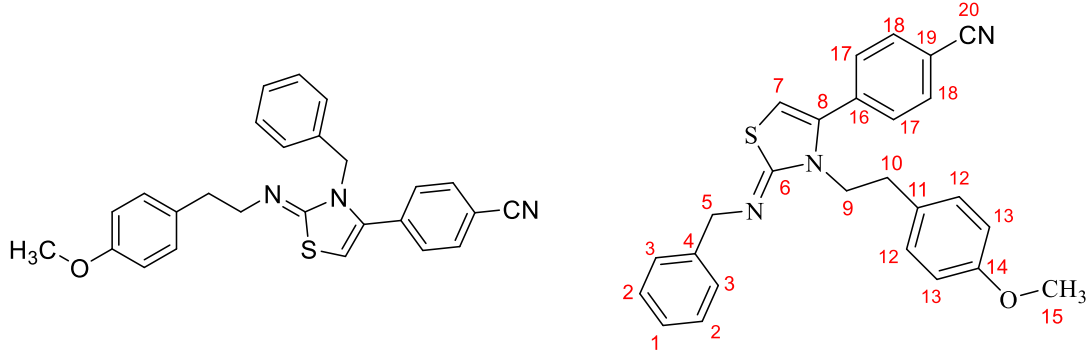
Şekil 5.72

Bileşik A4'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



Şekil 5.73

Madde B1 ve Madde B2'ye Ait Olası Halka Kapanma Şekilleri

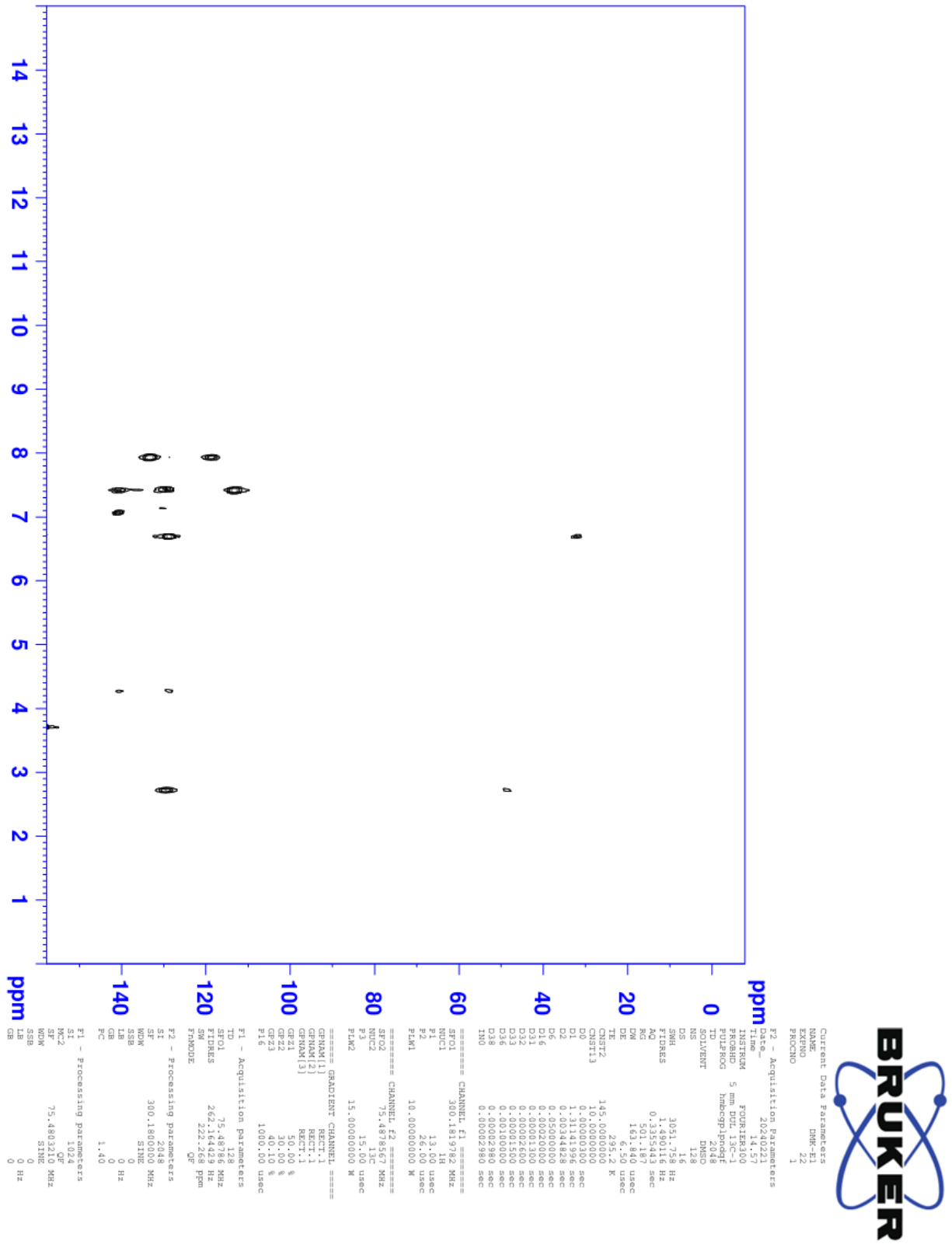


Tablo 5.3

Madde B1 ve Madde B2'ye Ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, J Değerleri

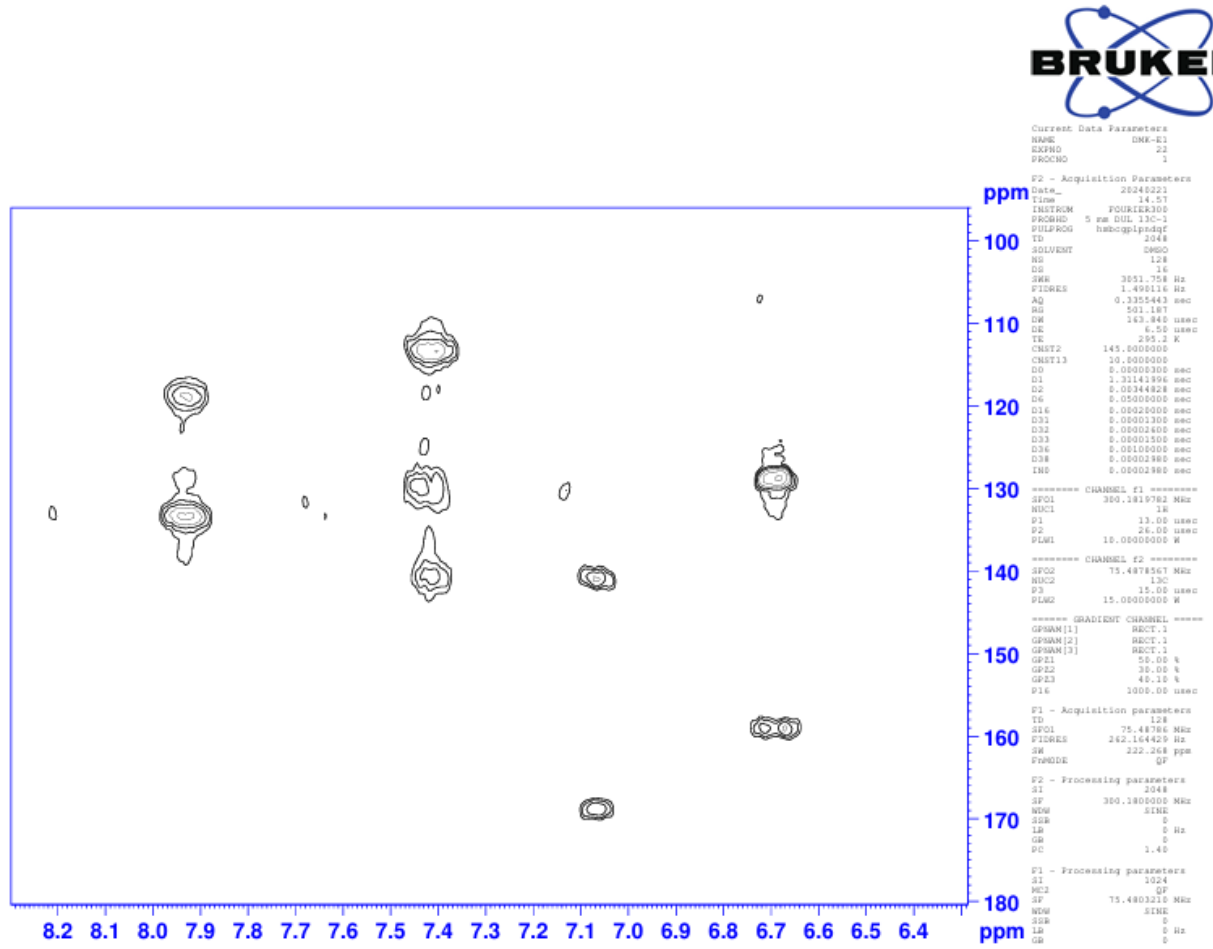
H (Proton)		C (Karbon)	
1	7,41-7,45 ppm, multiplet	128.5	
2	7,41-7,45 ppm, multiplet	128.4	
3	7,41-7,45 ppm, multiplet	129.3	
4	-	135.1	
5	4.69 ppm, singlet	50.5	
6	-	168.7	
7	7.07 ppm, singlet	107.2	
8	-	140.7	
9	$J= 6.50$ Hz	4.28 ppm, triplet	48.6
10	$J= 6.52$ Hz	2,72 ppm, triplet	31.9
11	-	128.7	
12	6.70 ppm, multiplet	130.1	
13	6.70 ppm, multiplet	114.4	
14	-	158.7	
15	3.72 ppm, singlet	55.5	
16	-	113.1	
17	7.41-7.45 ppm, multiplet	130.8	
18	$J= 8.46$ Hz	7.94 ppm, dublet	133.1
19	-	133.3	
20	-	118.7	

Bileşik B1'e Ait HMBC Spektrumu



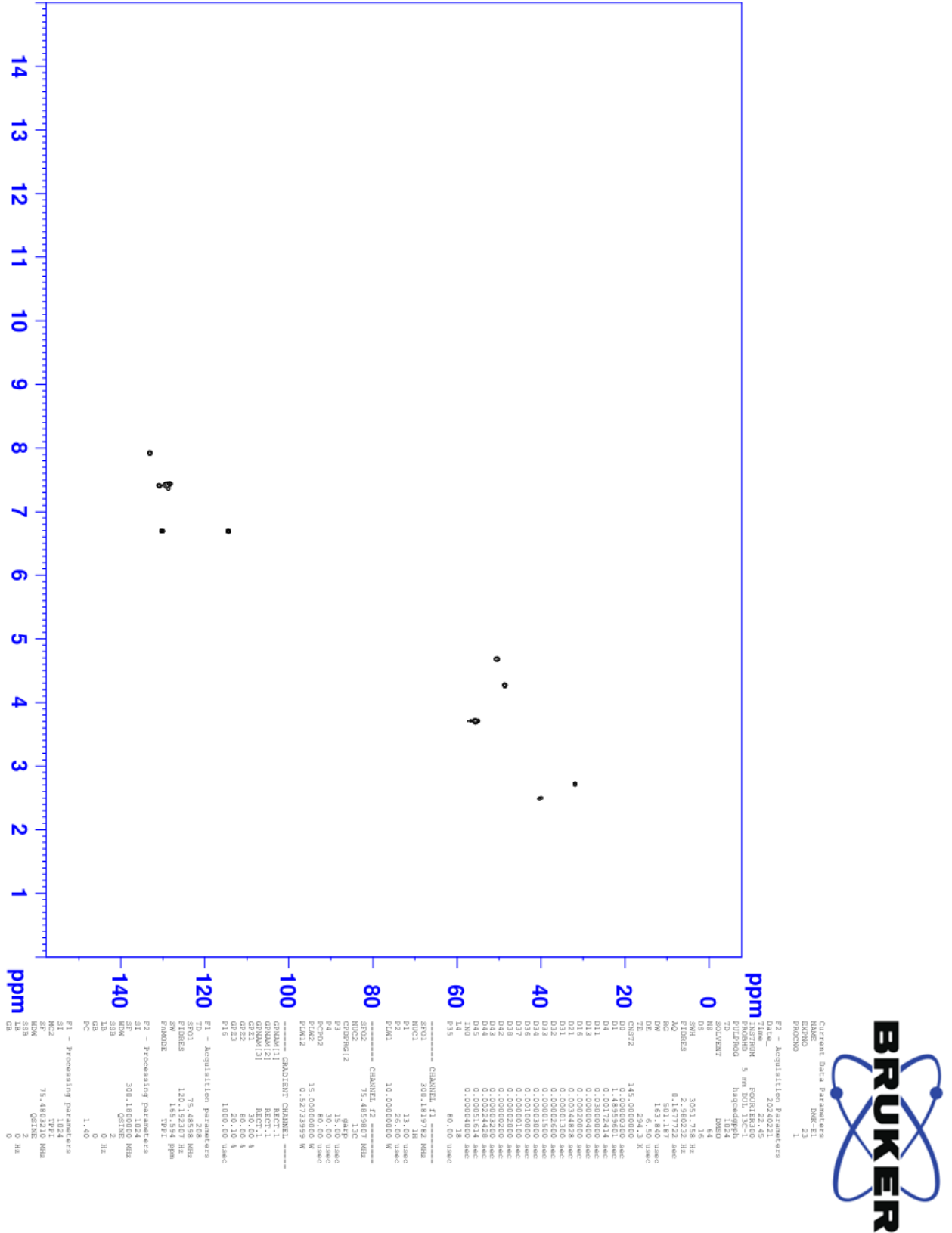
Şekil 5.75

Bileşik B1'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu



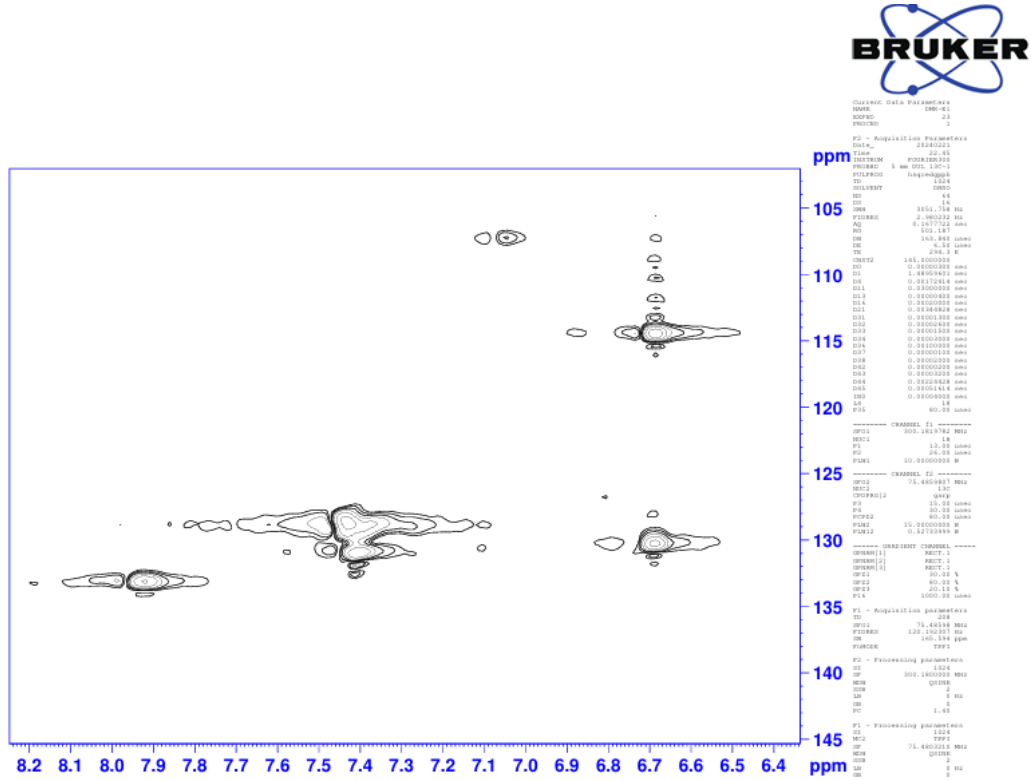
Şekil 5.76

Bileşik B1'e Ait HSQC Spektrumu



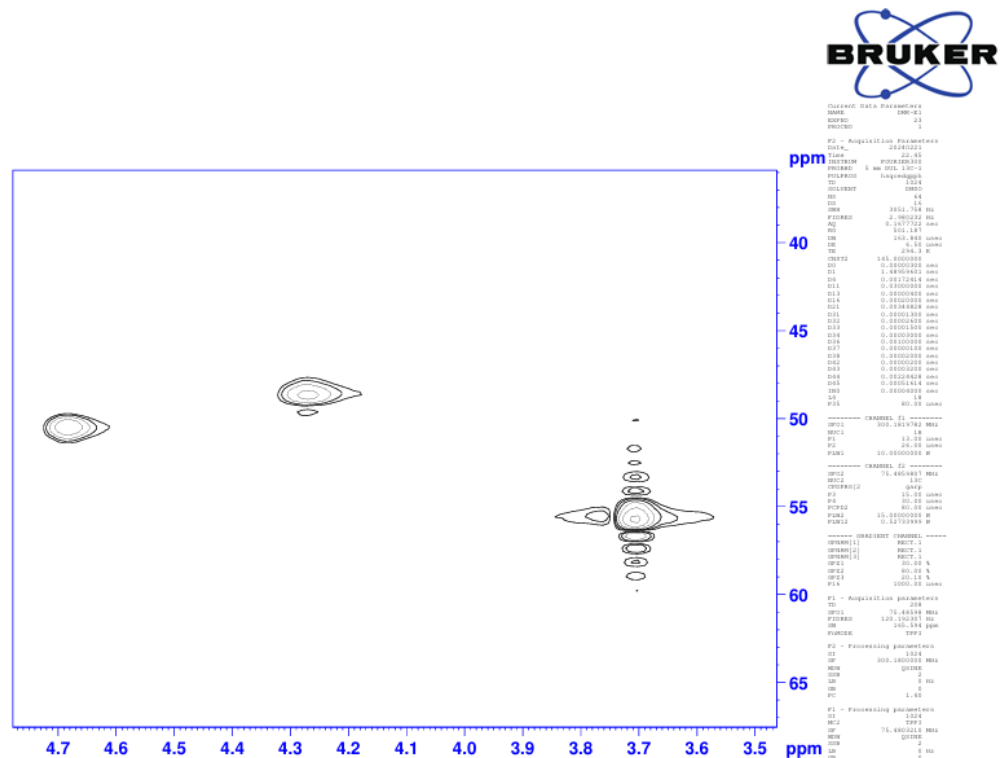
Şekil 5.77

Bileşik B1'e ait yakınlaştırılmış HSQC spektrumu



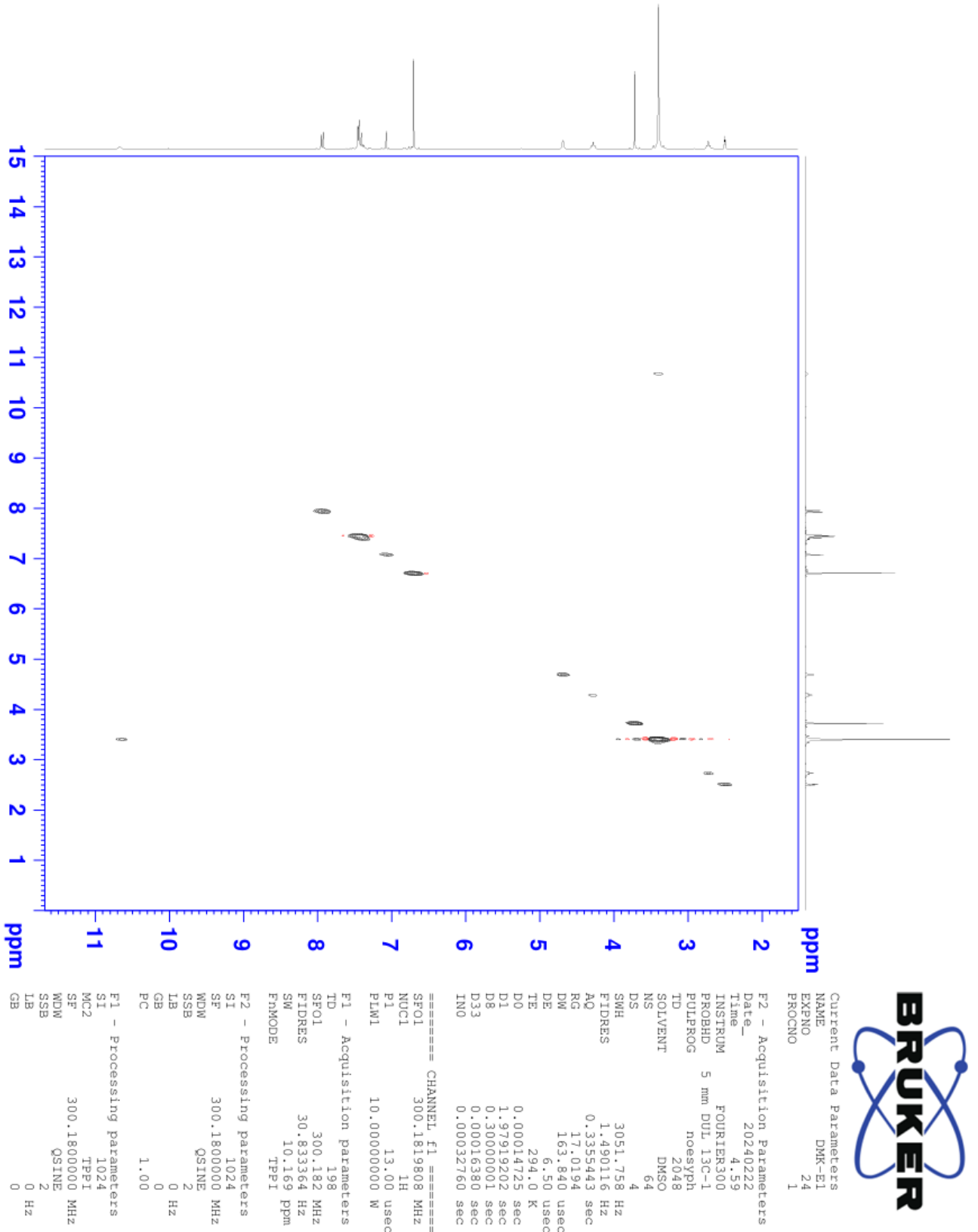
Şekil 5.78

Bileşik B1'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



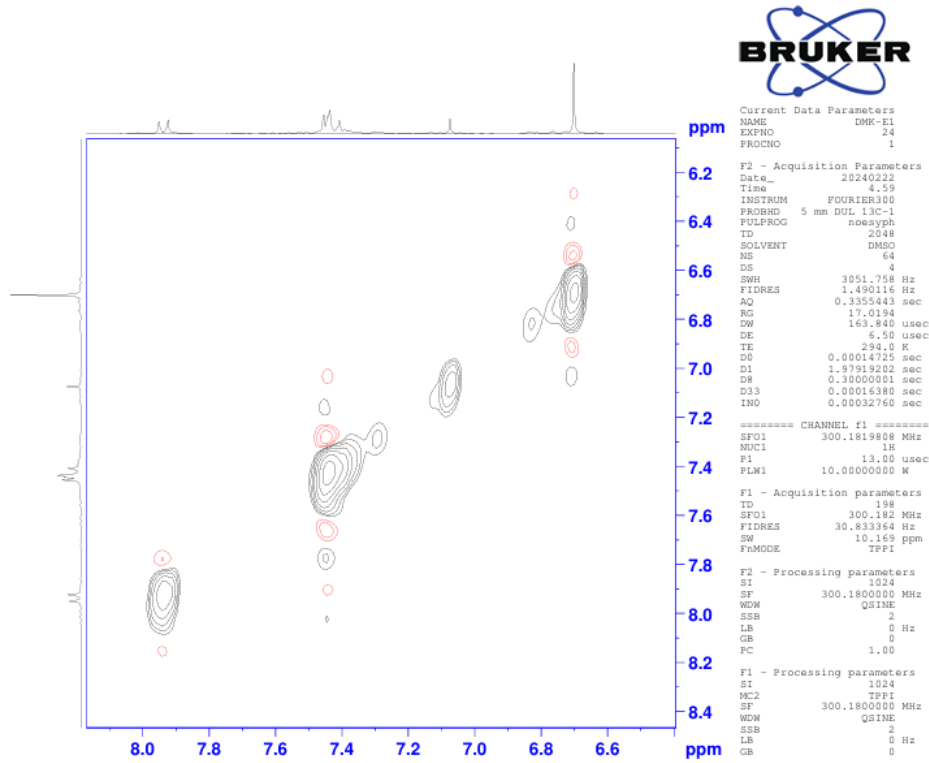
Şekil 5.79

Bileşik B1'e Ait NOESY Spektrumu



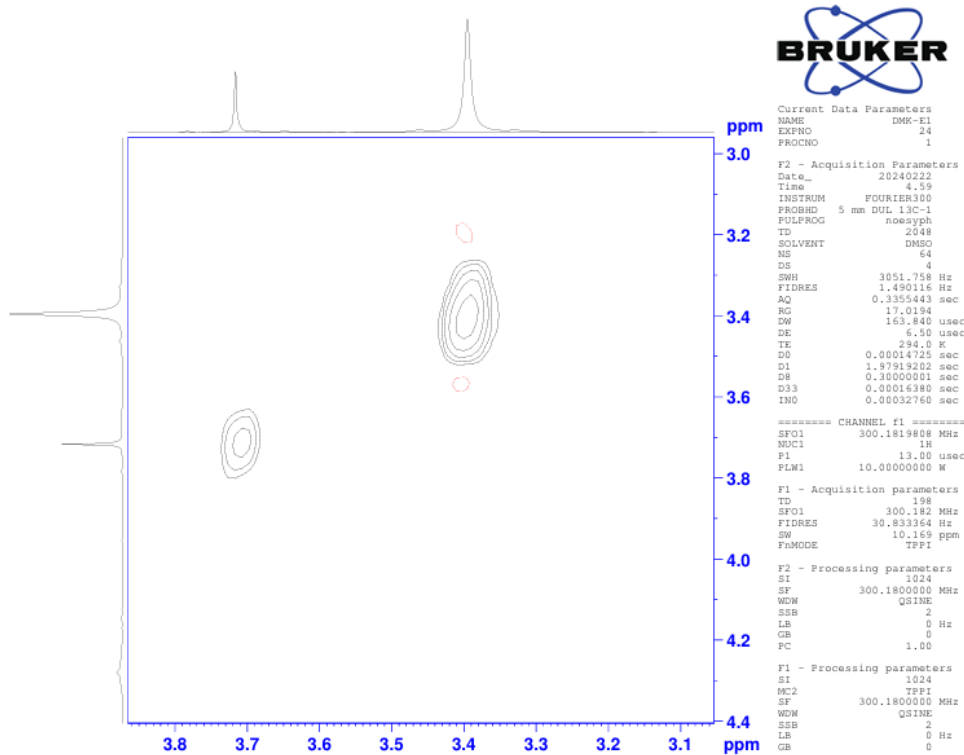
Şekil 5.80

Bileşik B1'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu

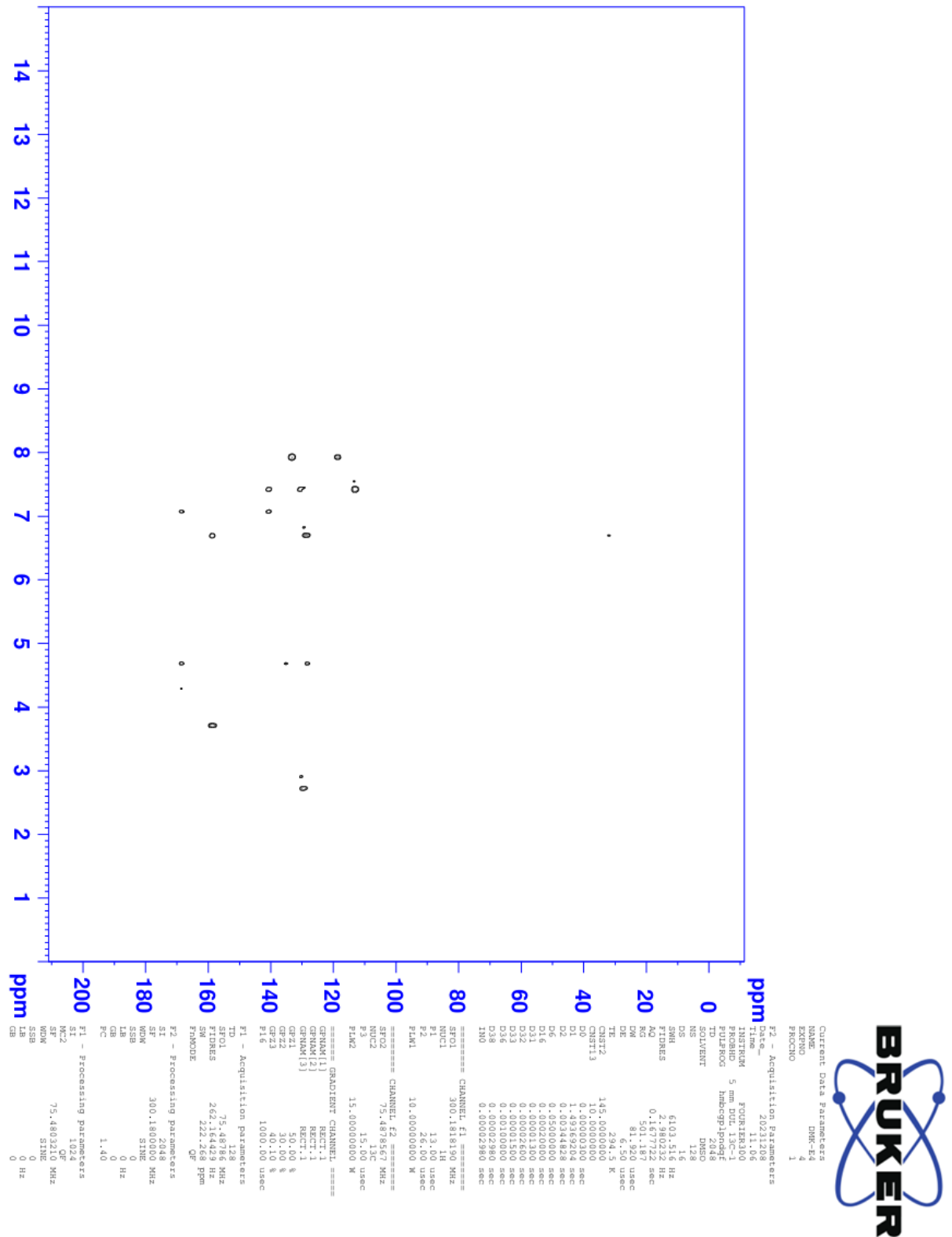


Şekil 5.81

Bileşik B1'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu

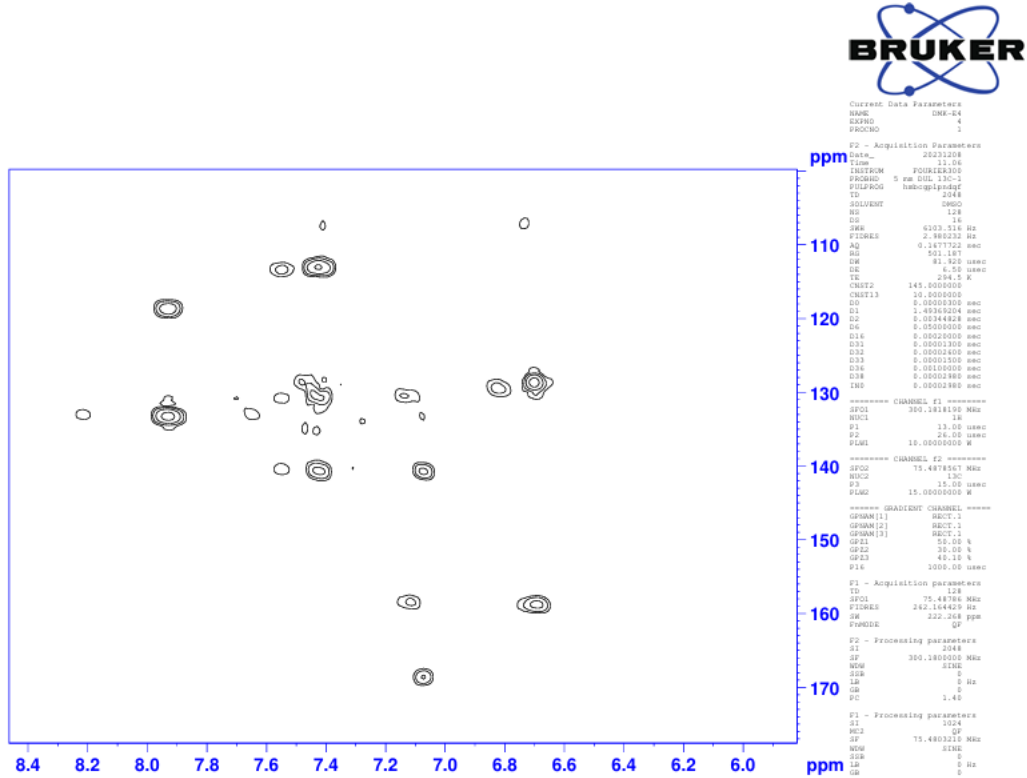


Bileşik B2'ye Ait HMBC Spektrumu



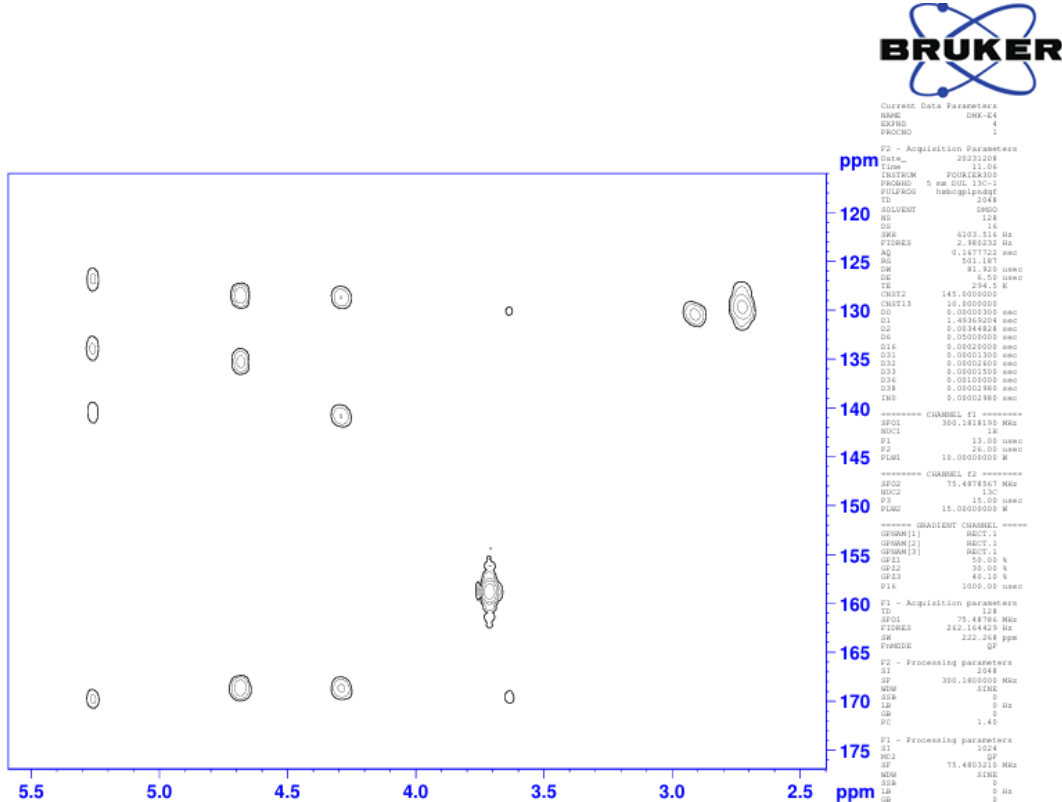
Şekil 5.83

Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu



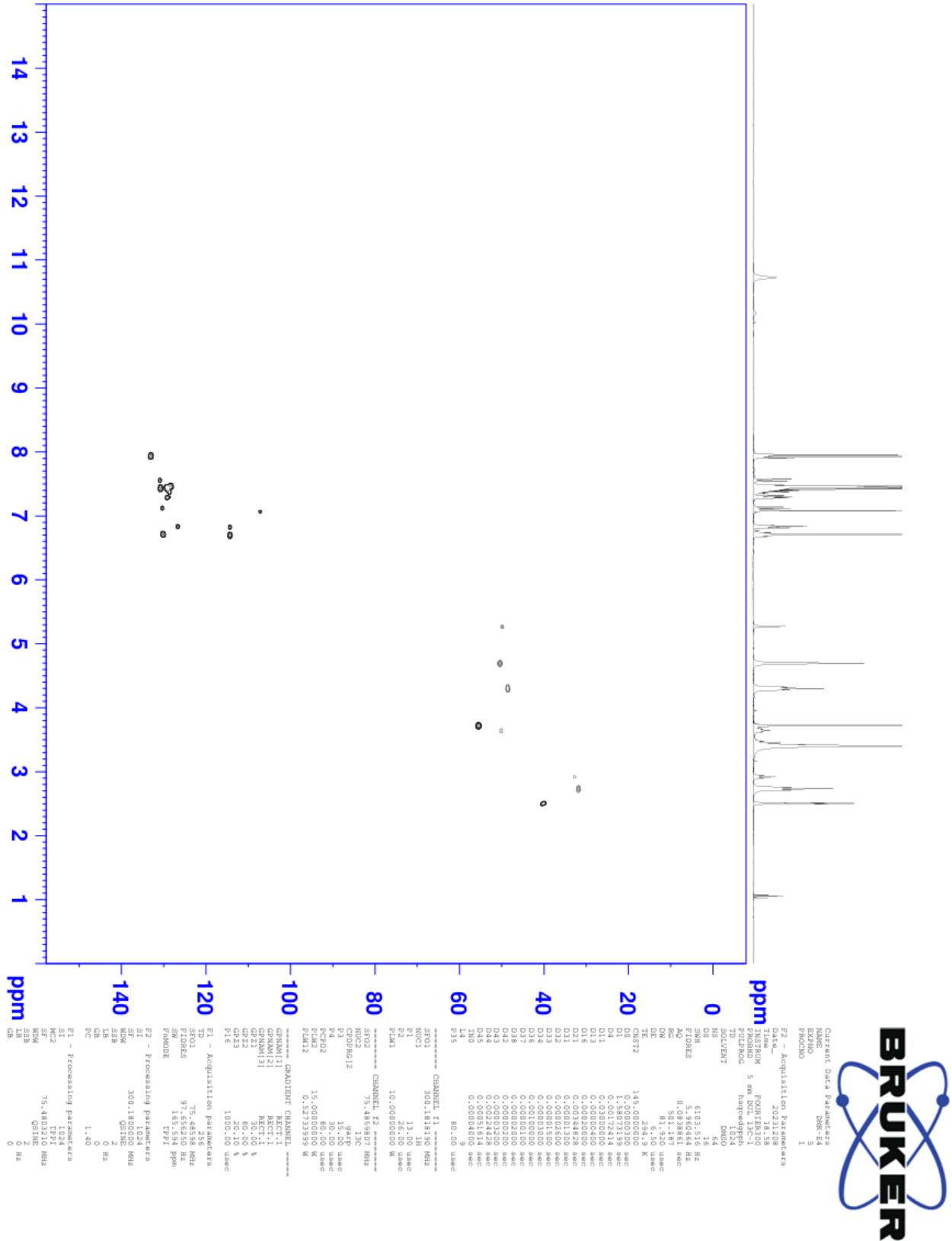
Şekil 5.84

Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu



Şekil 5.85

Bileşik B2'ye Ait HSQC Spektrumu

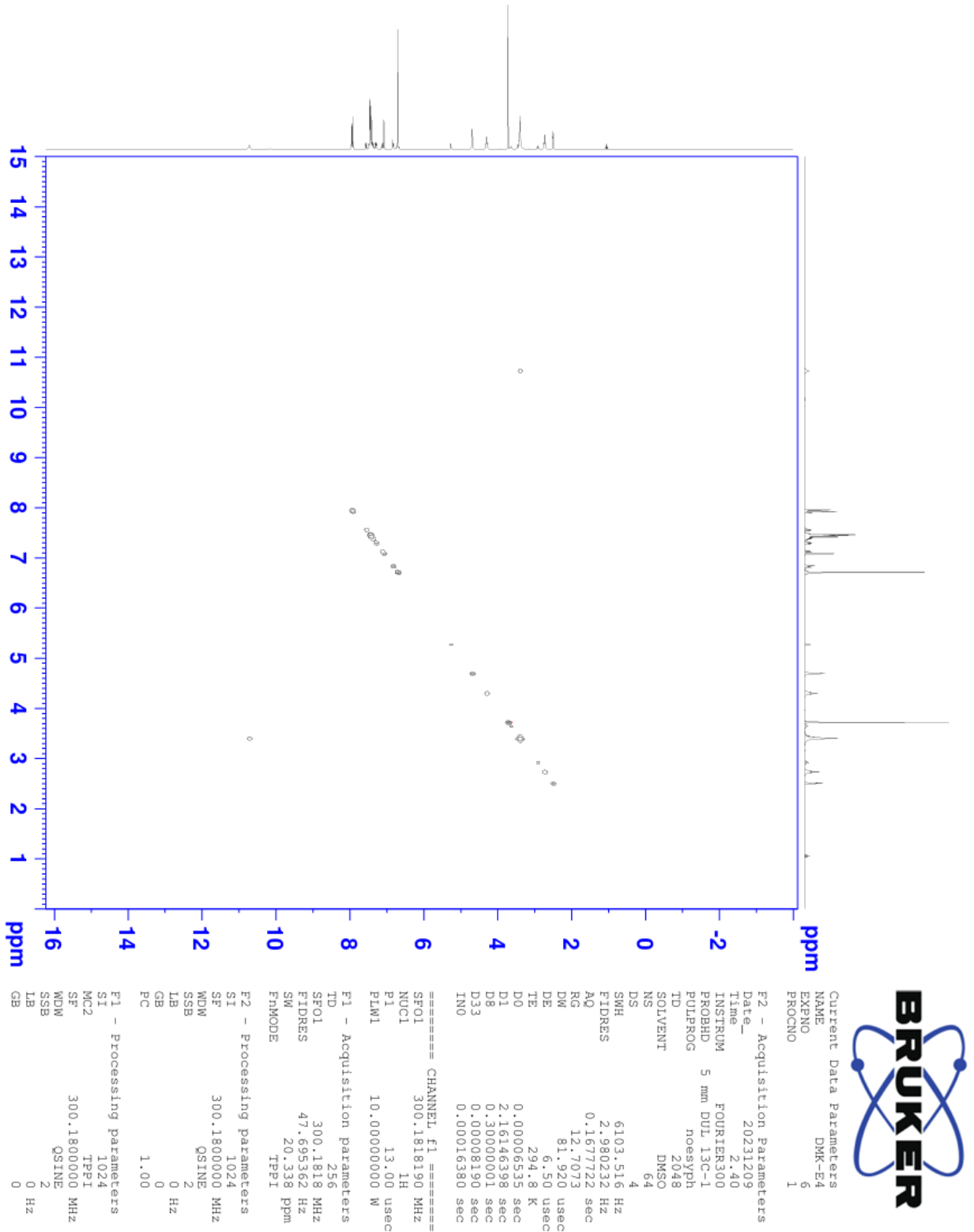


Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



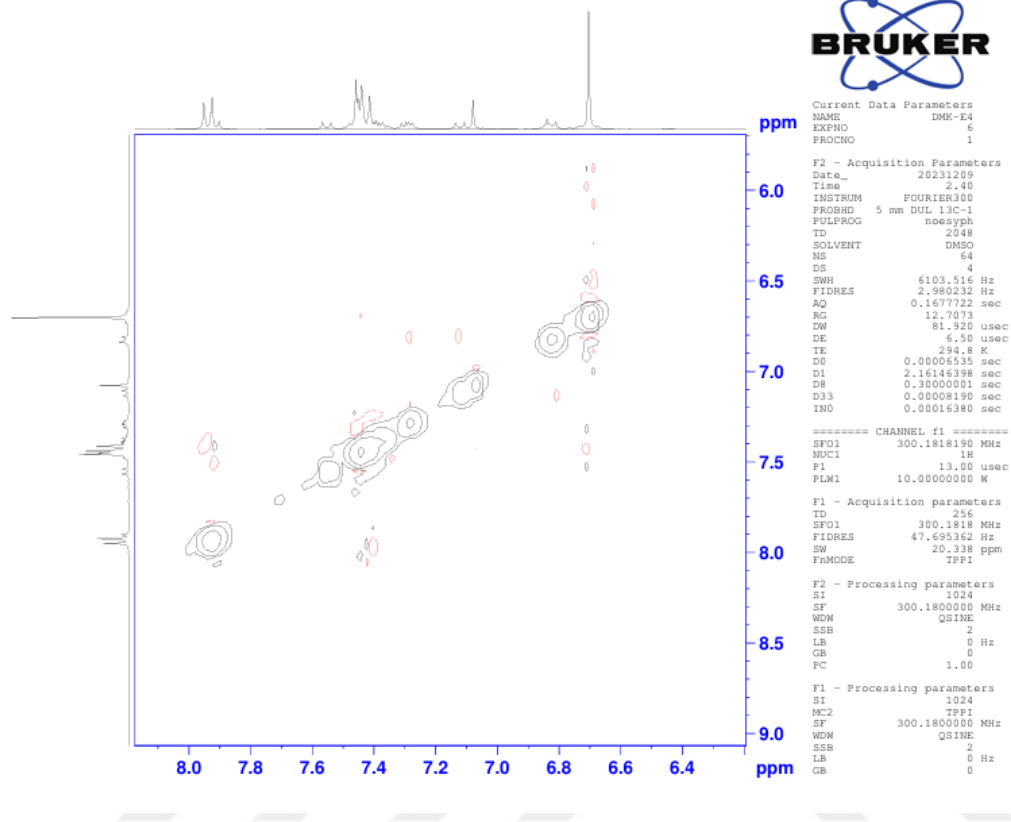
Şekil 5.87

Bileşik B2'ye Ait NOESY Spektrumu



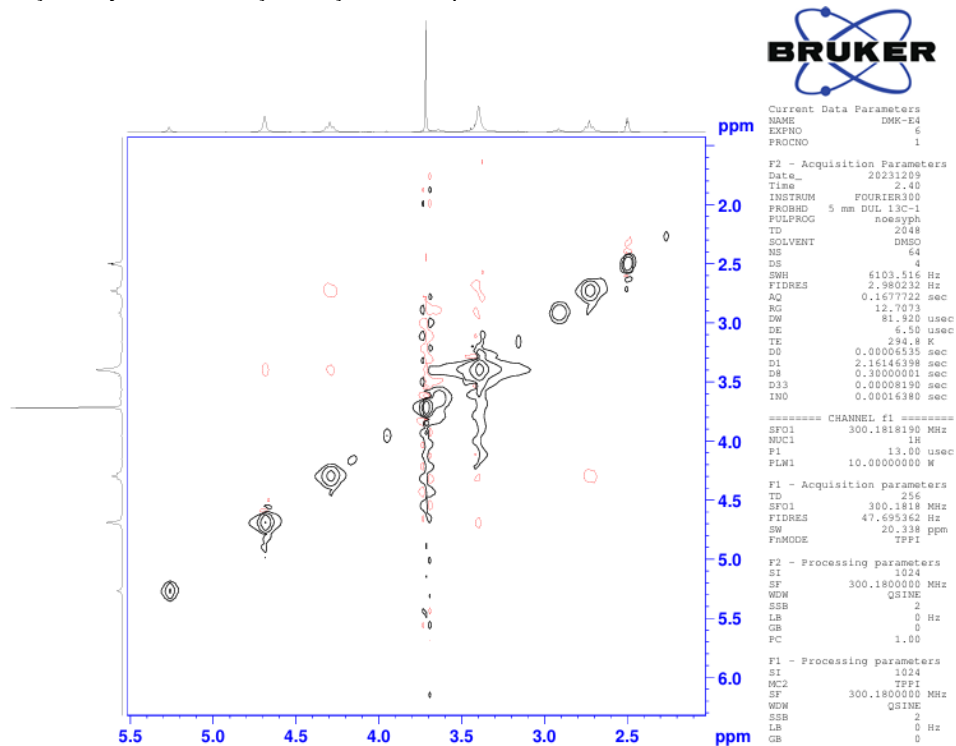
Şekil 5.88

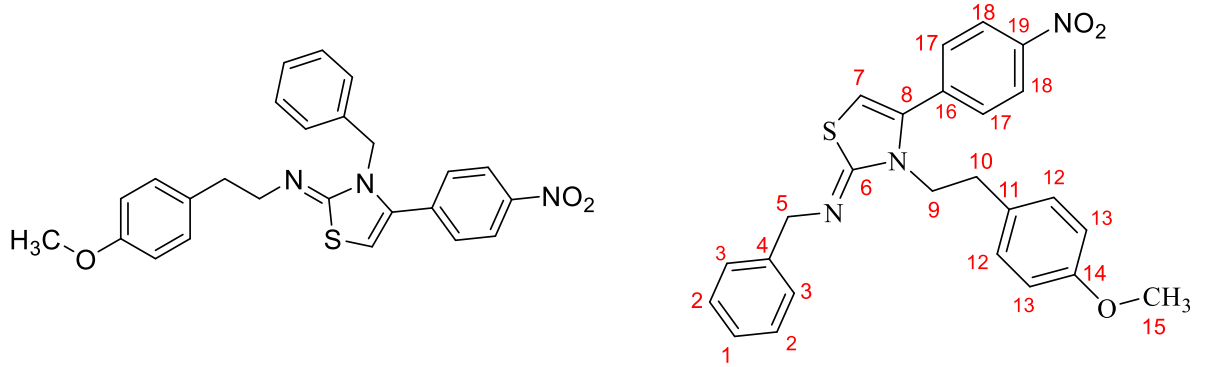
Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



Şekil 5.89

Bileşik B2'ye Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu

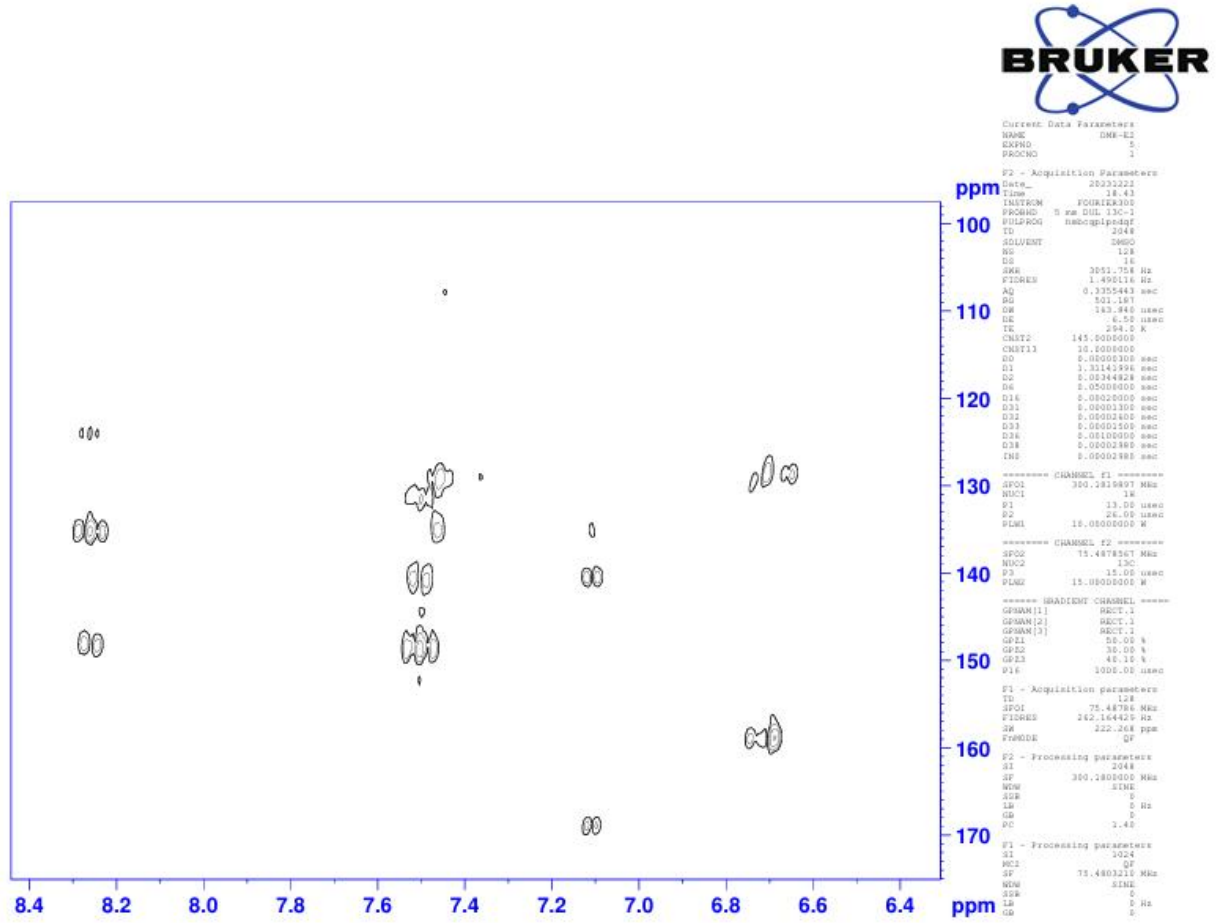


Şekil 5.90*Madde B3 ve Madde B4'e Ait Olası Halka Kapanma Şekilleri***Tablo 5.4***Madde B3 ve Madde B4'e Ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR, J Değerleri*

		H (Proton)	C (Karbon)
1		7.37-7.46 ppm, multiplet	128.5
2		7.37-7.46 ppm, multiplet	128.4
3		7.37-7.46 ppm, multiplet	129.3
4		-	135.1
5		4.70 ppm, singlet	50.5
6		-	168.7
7		7.11 ppm, singlet	107.6
8		-	140.3
9	J= 6.36 Hz	4.33 ppm, triplet	48.6
10	J= 6.39 Hz	2.74 ppm, triplet	32.0
11		-	128.7
12	J= 7.70 Hz	6.70 ppm, dublet	130.2
13	J= 7.70 Hz	6.70 ppm, dublet	114.4
14		-	158.7
15		3.71 ppm, singlet	55.5
16		-	135.1
17	J= 8.85 Hz	7.51 ppm, dublet	124.1
18	J= 8.83 Hz	8.26 ppm, dublet	131.3
19		-	148.5

Şekil 5.92

Bileşik B3'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu



Bileşik B3'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



Current Data Parameters
NAME DMK-E2
EXPNO 7
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20231223
Time_ 10.14
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG noesyph
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 64
DS 4
SWH 3051.758 Hz
FIDRES 1.490116 Hz
AQ 0.3355443 sec
RG 18.3677
DM 163.840 usec
DE 6.50 usec
TE 294.4 K
D0 0.00014725 sec
D1 1.97919202 sec
D8 0.30000001 sec
D33 0.00016380 sec
INO 0.00032760 sec

===== CHANNEL f1 =====

SFO1 300.1819897 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F1 - Acquisition Parameters

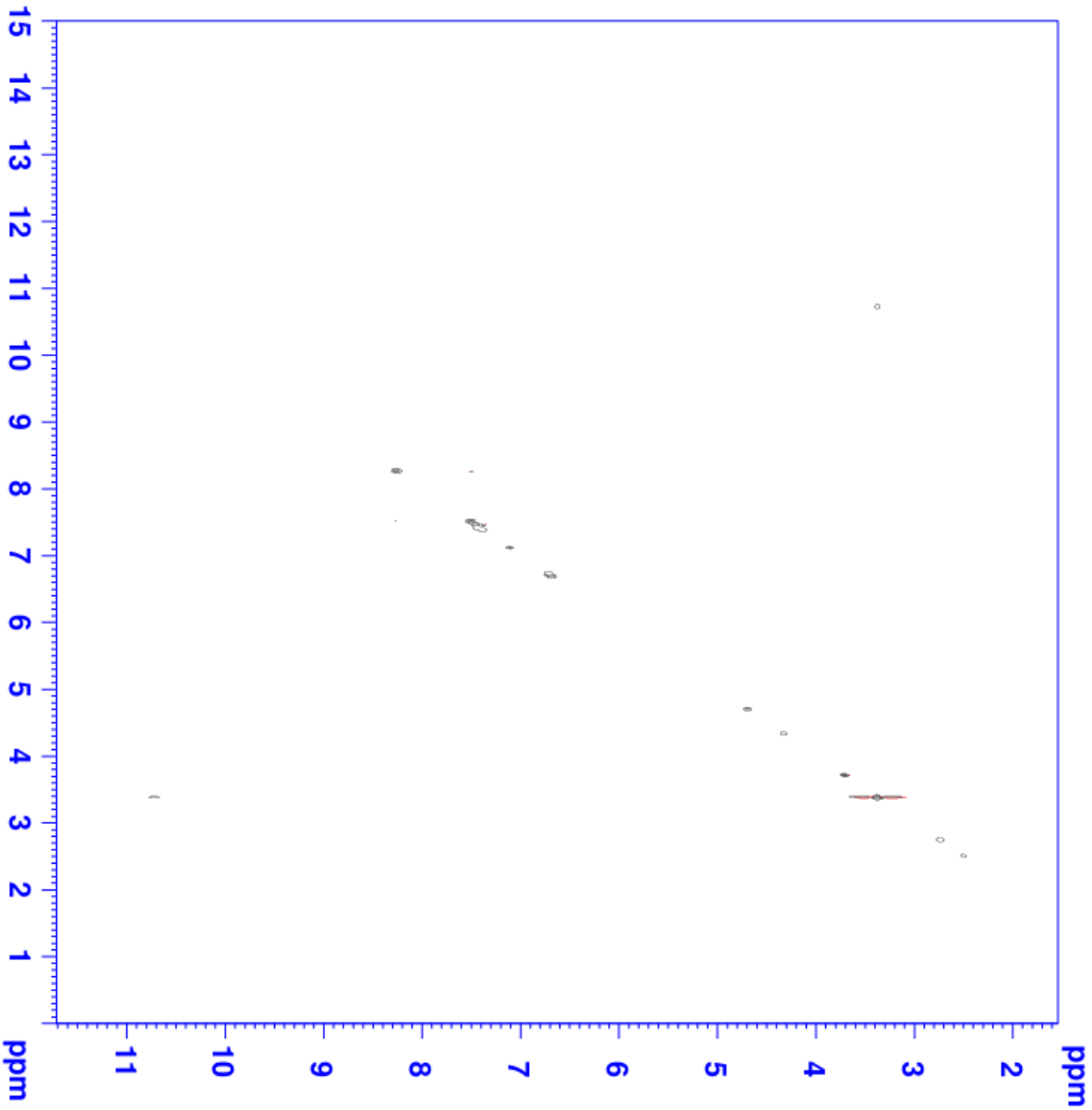
TD 256
SFO1 300.182 MHz
FIDRES 23.847681 Hz
SW 10.169 ppm
FMODE TPPI

F2 - Processing Parameters

SI 1024
SF 300.1800000 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing Parameters

SI 1024
MCP TPPI
SF 300.1800000 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0

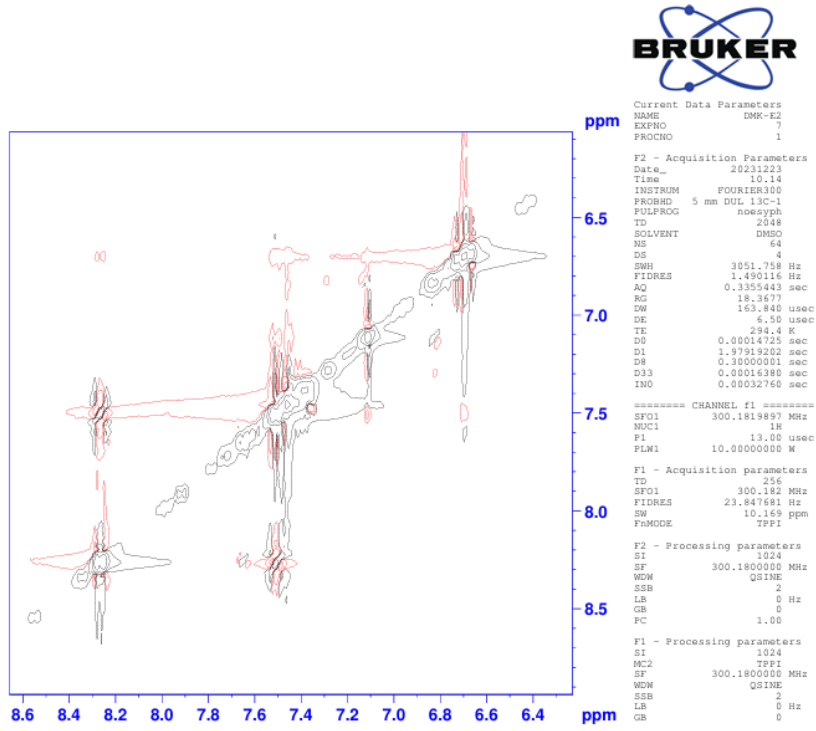


Şekil 5.95

Bileşik B3'e Ait NOESY Spektrumu

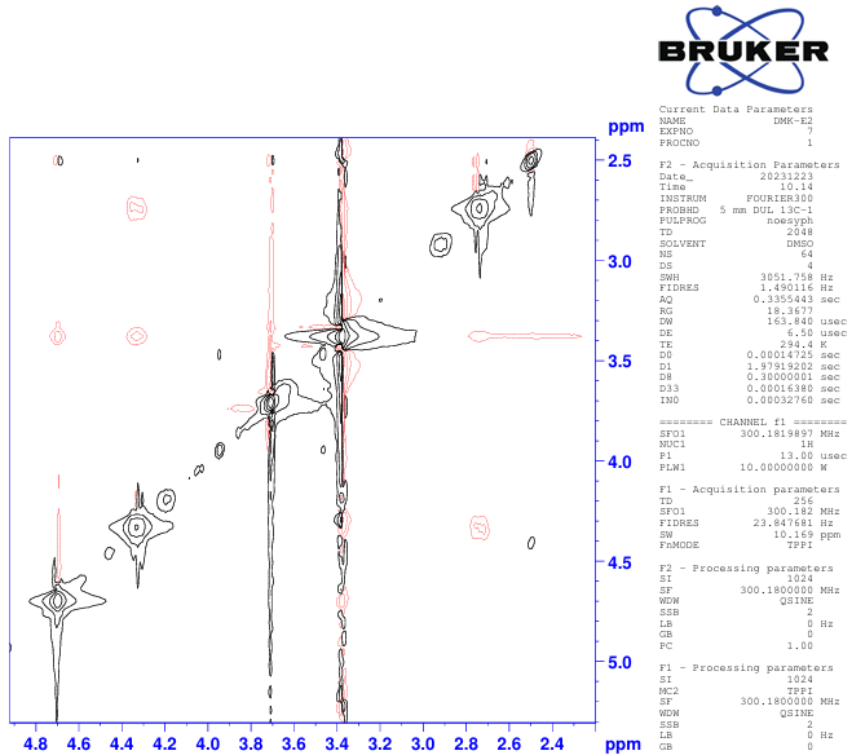
Şekil 5.96

Bileşik B3'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



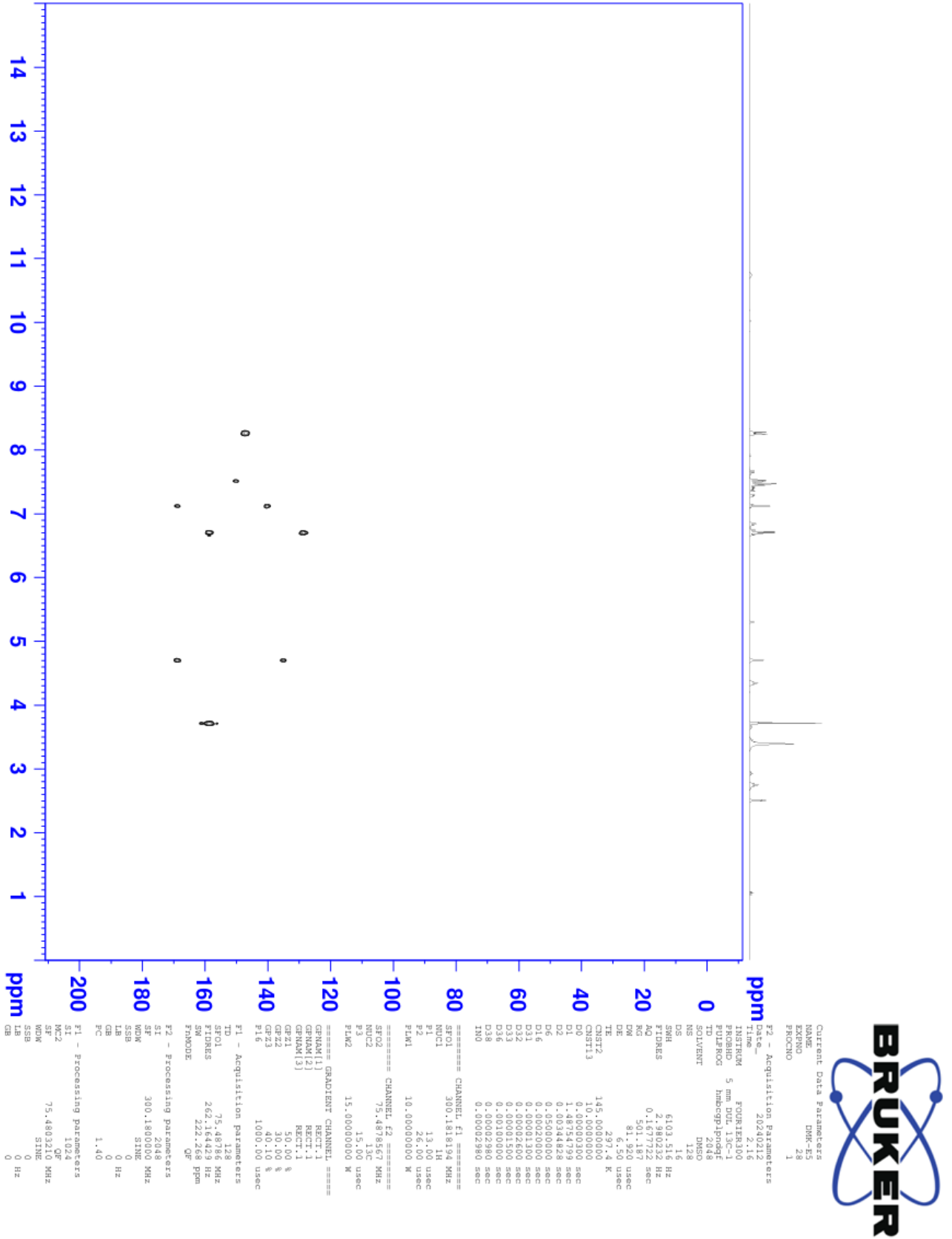
Şekil 5.97

Bileşik B3'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



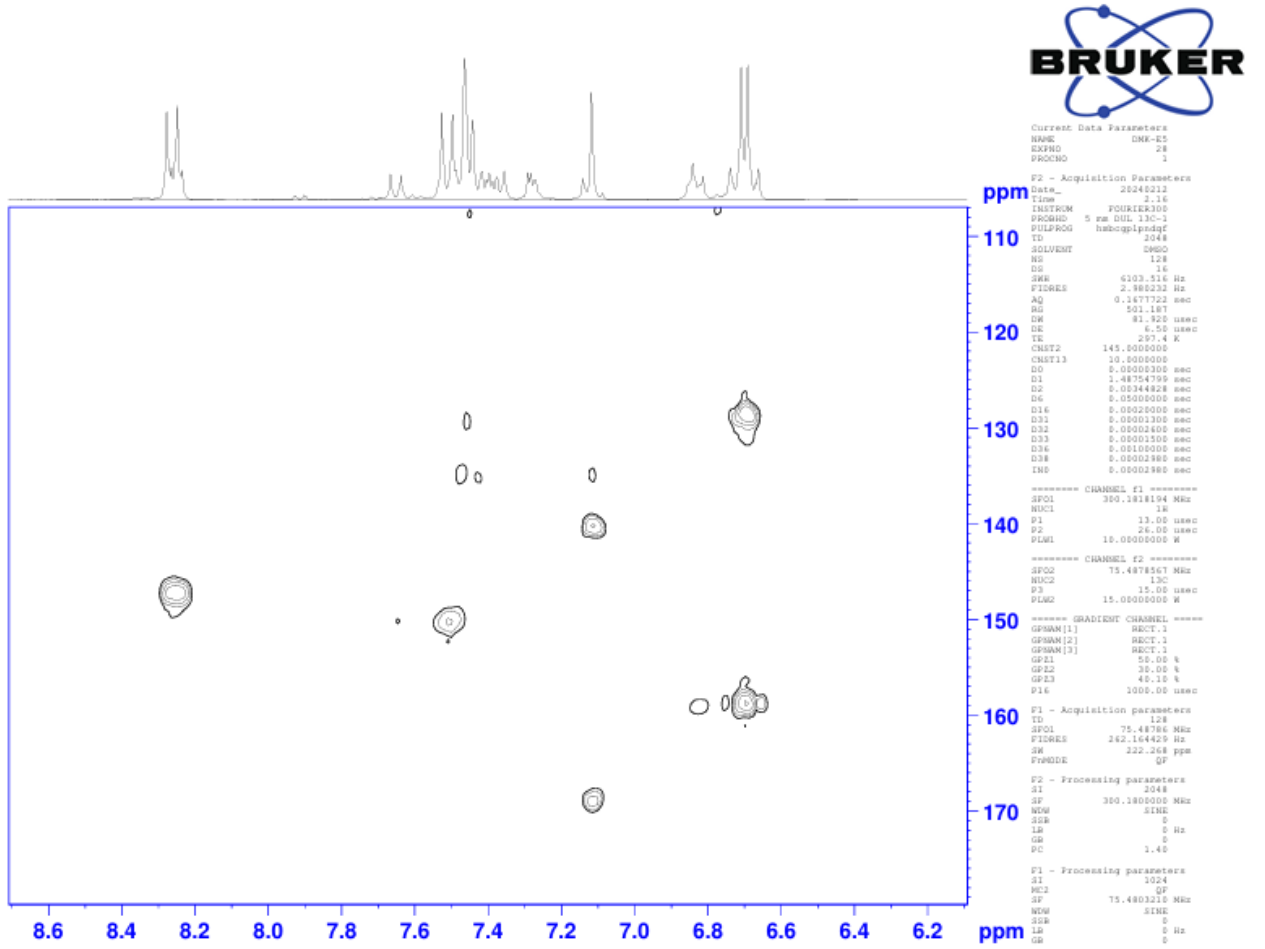
Şekil 5.98

Bileşik B4'e Ait HMBC Spektrumu



Şekil 5.99

Bileşik B4'e Ait Yakınlaştırılmış HMBC Spektrumu

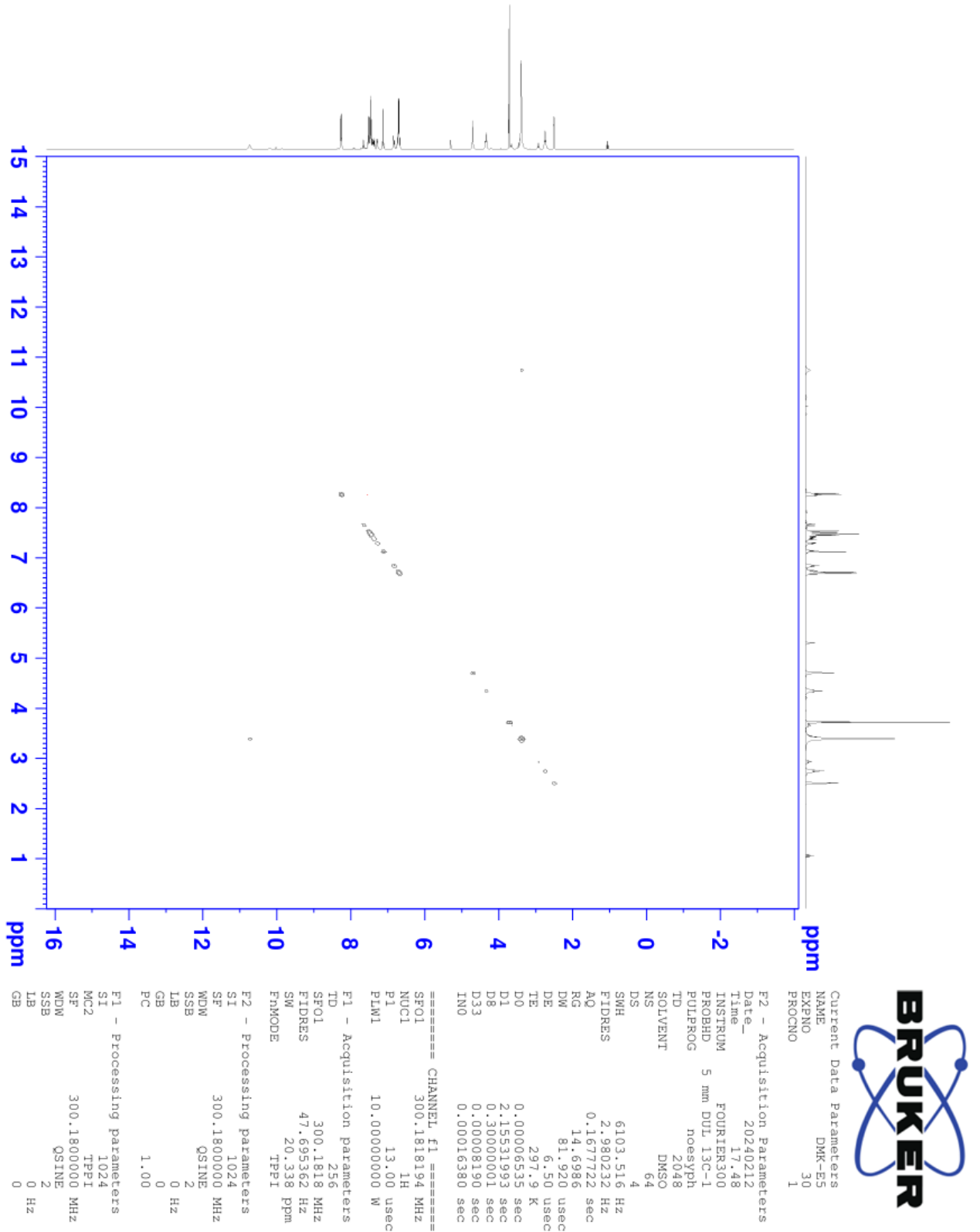


Bileşik B4'e Ait Yakınlaştırılmış HSQC Spektrumu



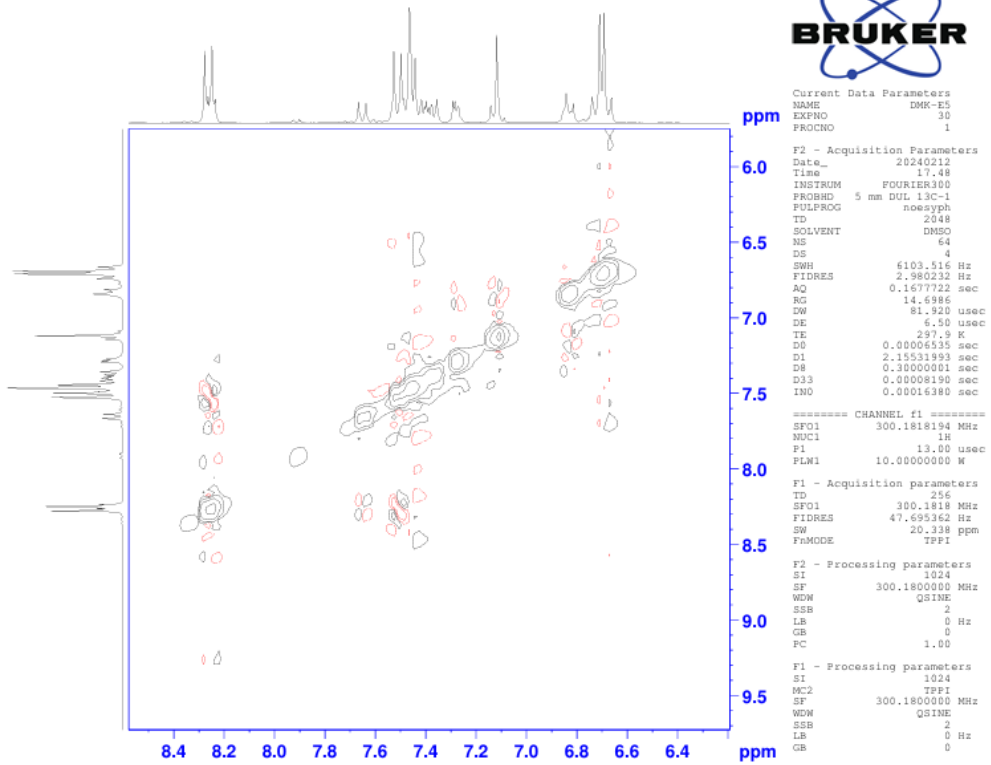
Şekil 5.102

Bileşik B4'e Ait NOESY Spektrumu



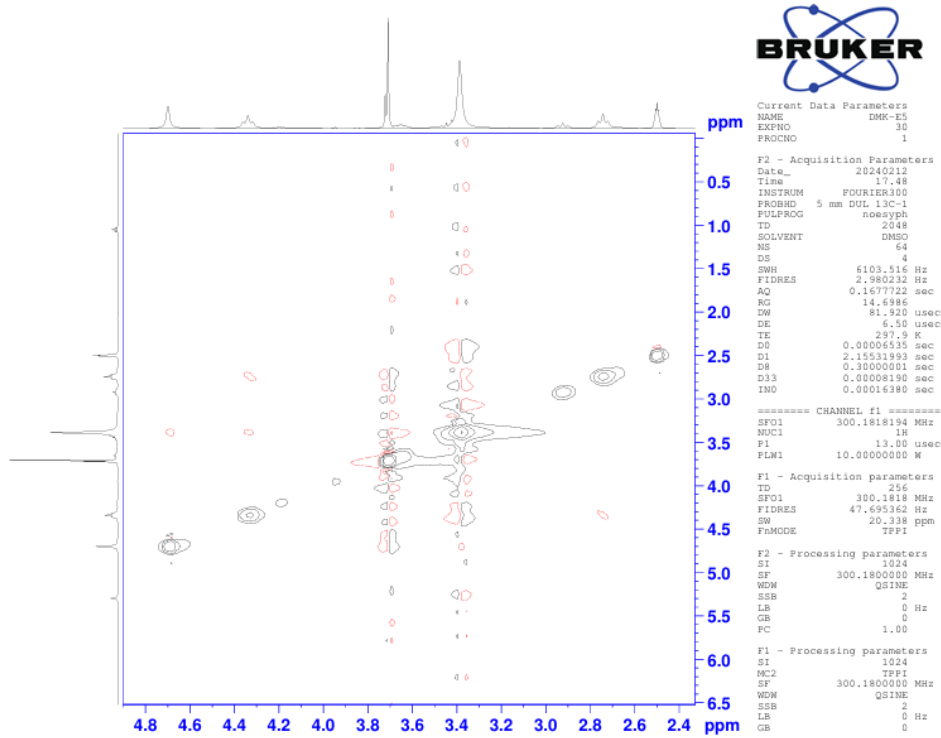
Şekil 5.103

Bileşik B4'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



Şekil 5.104

Bileşik B4'e Ait Yakınlaştırılmış NOESY Spektrumu



5.2.3 Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşiklerin kütle spektrumları, elektron sprey iyonlaştırma (ESI) modunda gerçekleştirilen yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi (HRMS) analizi ile elde edilmiştir.

Elde edilen spektrumlarda, moleküler ağırlıklardan ziyade oluşan yüklü atom veya molekül gruplarının kütle/yük (m/z) oranlarına karşılık gelen bağıl bollukları esas alınarak grafiksel veriler oluşturulmuştur.

Molekül iyonunun ve oluşan molekül parçacıklarının +1 yüklü olduğunun tespit edilmesiyle birlikte gözlenen kütle değerlerinin teorik molekül kütlesinden bir birim fazla olması beklenmektedir. Bu doğrultuda spektral verilerin incelenmesiyle tüm bileşiklerde karakteristik M+1 piki gözlemlenmiştir.

5.3 Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

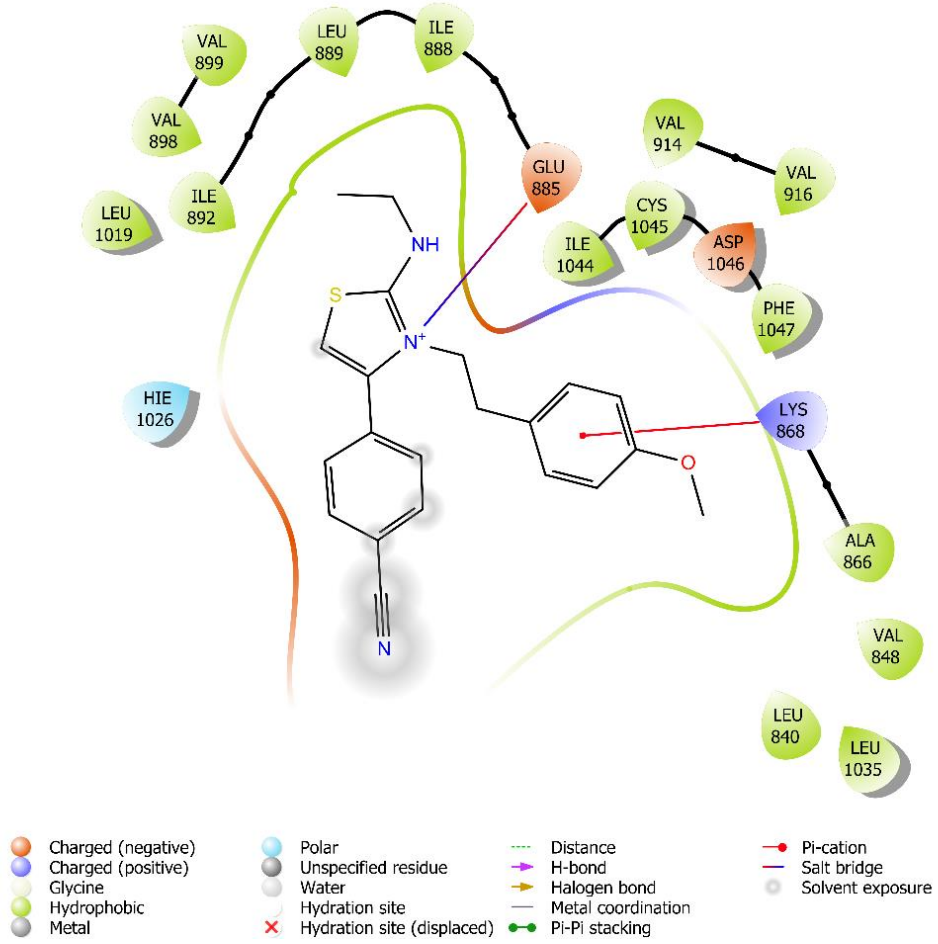
Bileşiklerin (A1-A4 ve B1-B4) analiz çalışmaları sonucunda bileşiklerin aynı yönde bir halka kapanma reaksiyonuna uğradıkları ve aynı bileşik oldukları görülmüştür. Bu sebeple aktivite çalışmalarında her grup için tek bileşik seçilerek devam edilmiştir. Bileşikler A1, A3, B1 ve B3 aktivite çalışmalarına tabi tutulmuştur. HepG2 hücre hattı için A1 bileşiği $IC_{50}=20.283\pm0.987 \mu M$; A3 bileşiği $IC_{50}=14.195\pm0.701 \mu M$; B1 bileşiği $IC_{50}=55.348\pm1.022 \mu M$; B3 bileşiği $IC_{50}=28.729\pm0.817 \mu M$ olarak hesaplanmıştır. NIH3T3 hücre hattı için A1 bileşiği $IC_{50}=547.543\pm2.981 \mu M$; A3 bileşiği $IC_{50}=186.455\pm3.013 \mu M$; B1 bileşiği $IC_{50}=240.830\pm2.899 \mu M$; B3 bileşiği $IC_{50}=474.732\pm3.123 \mu M$ olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar yorumlandığında bileşiklerin hiçbirinin sitotoksosite göstermediği görülmektedir. A1 ve A3 bileşikleri ise karaciğer kanseri karşısında potansiyel etkili bileşikler olarak ön plana çıkmaktadır. Bu bileşiklerin B1 ve B3 bileşiklerinden farkları tiyazol halkası üzerinde etil grubu içermesidir. B1 ve B3 bileşikleri ise aynı konumda benzil grubu içermektedir. Etil gibi alifatik küçük zincirli bir grubun aktiviteye pozitif katkı sağladığı görülmektedir.

5.4 Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Moleküler modelleme çalışmaları VEGFR-2 enziminin kristali (PDB ID:4ASD) kullanılarak yapılmıştır. Bileşikler A1 ve A3 enzim aktif bölgesine yerleşim göstermiş ve önemli etkileşimleri sergilemiştir. İlgili pozlar Şekil 5.105-Şekil 5.108 arasında sunulmuştur.

Şekil 5.105

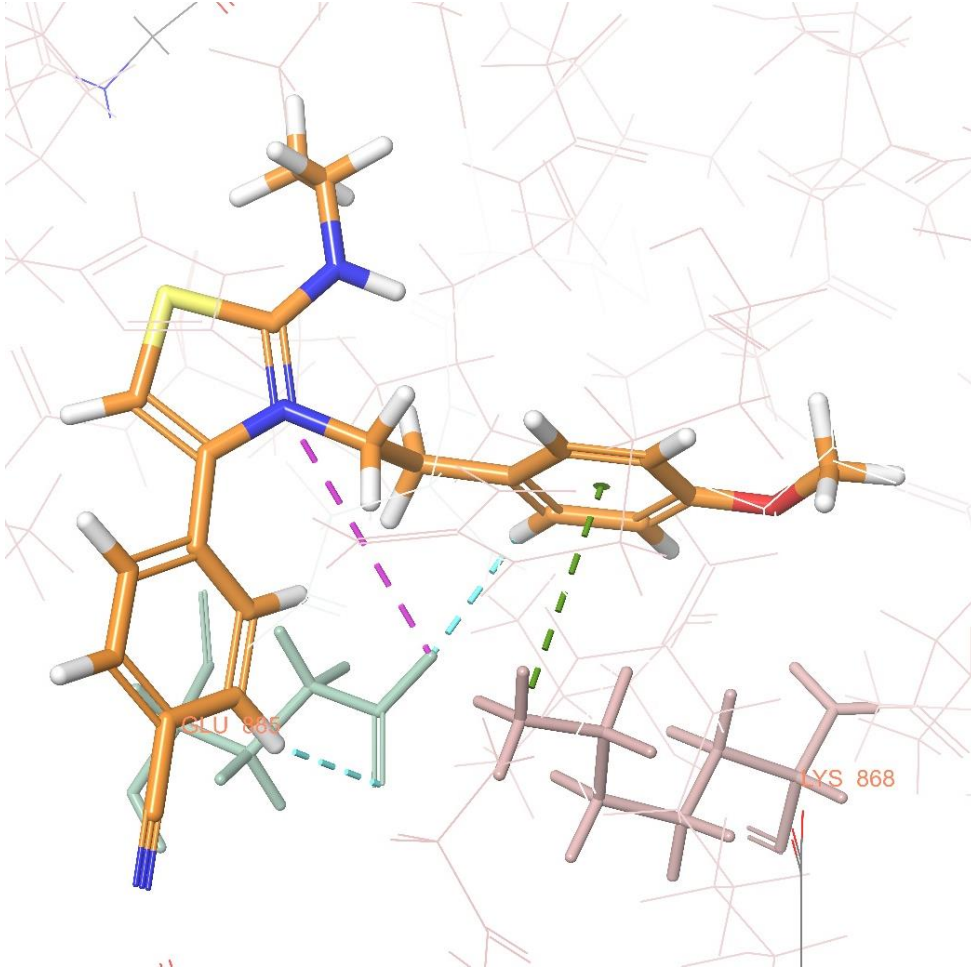
Bileşik A1'in VEGFR-2 enzim aktif bölgesi etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Bileşik A1'in tiyazol halkası içerisindeki azot ile Glu885 arasında bir tuz köprüsü oluşmaktadır. Bu etkileşime ek olarak metoksinin bağlı olduğu aromatik halka ile Lys868 aminoasidi arasında bir katyon-pi etkileşimi görülmektedir.

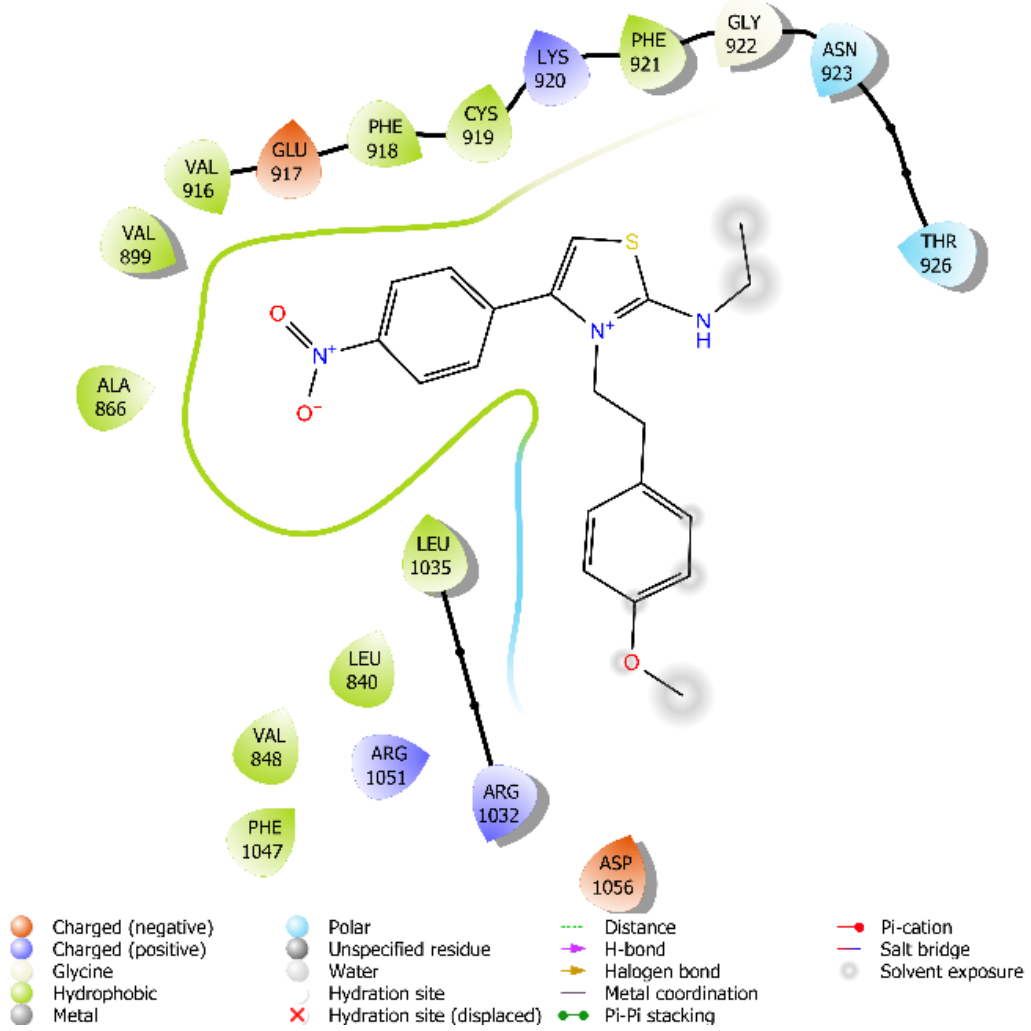
Şekil 5.106

Bileşik A1'in VEGFR-2 enzim aktif bölgesi etkileşiminin üç boyutlu görünümü



Şekil 5.107

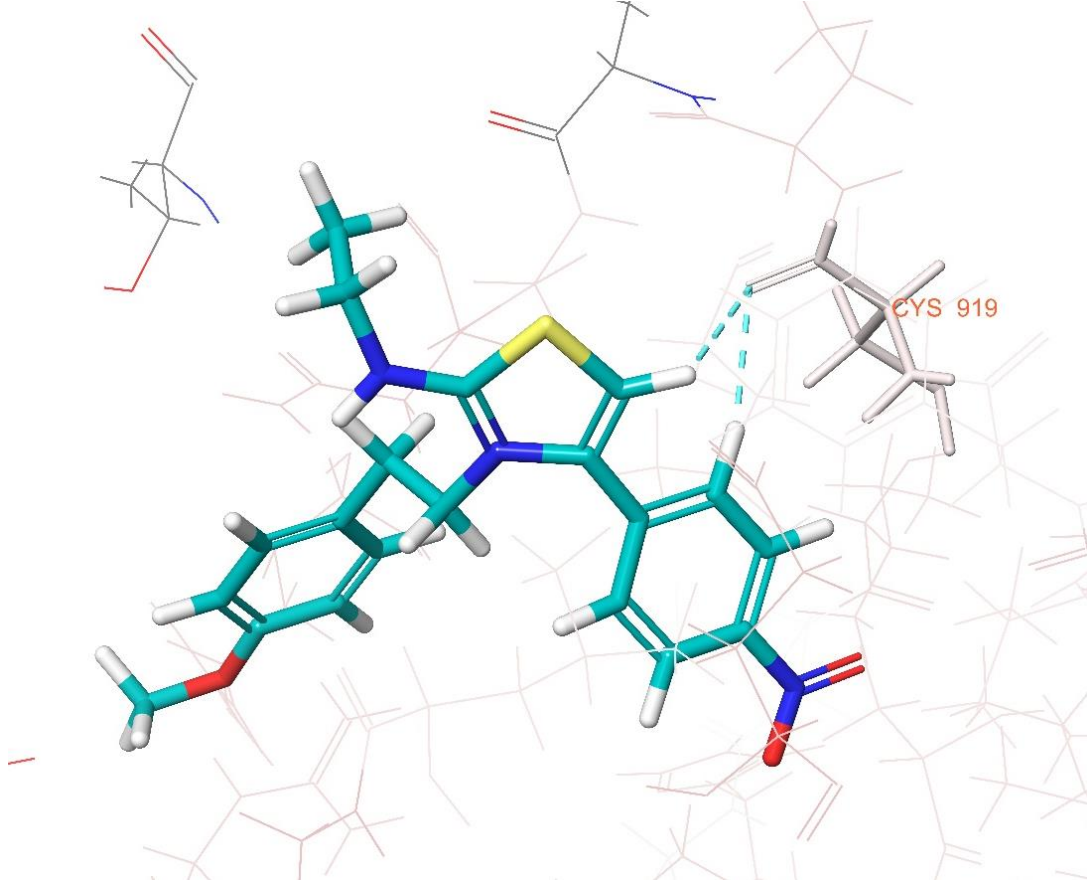
Bileşik A3'ün VEGFR-2 enzim aktif bölgesi etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Bileşik A3 VEGFR-2 enzimi için çok önemli olan Cys919 ile hidrojen bağı oluşturmuştur.

Şekil 5.108

Bileşik A3'ün VEGFR-2 enzim aktif bölgesi etkileşiminin üç boyutlu görünümü



6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında farklı halka kapanma şekillerini gözlemleyebilmek adına yeni tiyazol türevleri sentezlenmiş, tasarlanan ve sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılmış ve aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin tasarımı ve sentezi esnasında güncel literatür bilgilerinden yararlanılmıştır. Oluşan bileşiklerin hangi halka kapanış konformasyonunu tercih ettiğini anlamak üzere de iki boyutlu NMR teknikleri kullanılmıştır.

Söz konusu bileşiklerin sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk olarak 4-metoksifeniletılamin kullanılarak önce izotiyasiyanat ile tepkimeye sokulup tiyoüresi oluşturulmuş ve sonrasında 2-bromoasetofenonlarla halka kapanma reaksiyonları meydana gelmiştir. Etil izotiyasiyanatın kullanılmasıyla oluşan maddeler A maddesi, benzil izotiyasiyanatın kullanılmasıyla oluşan maddeler ise B maddesi olarak belirlenmiştir. A ve B madde sentezinin ikinci basamağında 4-siyanobenzoil bromür kullanılmasıyla sentezlenen maddelere de 1 ve 2, 4-nitrobenzoil bromür kullanıldığı durumlarda oluşan maddelere ise 3 ve 4 numaraları verilmiş, sentezlenen türevlerden mikrodalga yöntemi kullanılarak halka kapaması gerçekleştirenler 2 ve 4; reflux yöntemiyle kapananlar ise 1 ve 3 numaralar olarak belirlenmiştir. Böylece dört farklı A, dört farklı B maddesi olmak üzere bu tez çalışması kapsamında 8 farklı madde sentezlenmiştir.

Bu bağlamda iki boyutlu NMR tekniklerinden yararlanarak; HSQC tekniği ile A maddesinin yapısında bulunan etil zincirinin ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) protonları ve karbonları, B maddesinin yapısında bulunan benzil halkası üzerindeki karbonlar ve protonlar, A ve B maddesinin yapısında ortak olarak bulunan tiyazolidin halkası üzerindeki protonlar ve metoksi grubunun proton ve karbonları; HMBC tekniği ile ise üzerinde hidrojen olmayan ve hidrojenli karbona komşu olan karbonlar tespit edilmeye çalışılmıştır. Son olarak ise asıl halkanın hangi şekilde kapandığının NOESY ile tespit edilebileceği düşünülerek bu teknikten yararlanılmıştır.

KAYNAKÇA

- Abdalla, A. A. A. (2023). Synthesis of Novel Thiazolinone Derivatives and Investigation of Their Effects on Aromatase Enzyme (Yayın Numarası:743010) [Yüksek Lisans tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.
- Acar Çevik, U., Işık, A., Çelik, İ., & Erçetin, T. Yeni tiyazol-hidrazinil türevlerinin sentezi, karakterizasyonu, moleküler doking ve kolinesteraz inhibisyon çalışmaları. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 25(2), 516-525. <https://doi.org/10.25092/baunfbed.1113229>
- Akgün, H. (1996). NMR Spektroskopisine Toplu Bir Bakış. Türkiye Kimya Dergisi, 20(2), 97–107.
- Alıcı, S., İzmirli, M., ve Doğan, E. (2006). Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 21(2), 87–97.
- Altıntop, M. D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgın, S., Atlı, Ö., Demirci, F., & Kaplancıklı, Z. A. (2014). Synthesis and in vitro evaluation of new nitro-substituted thiazolyl hydrazone derivatives as anticandidal and anticancer agents. *Molecules*, 19(9), 14809-14820.
- Altıntop, M. D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgın, S., Atlı, Ö., Demirel, R., & Kaplancıklı, Z. A. (2015). A novel series of thiazolyl–pyrazoline derivatives: Synthesis and evaluation of antifungal activity, cytotoxicity and genotoxicity. *European journal of medicinal chemistry*, 92, 342-352.
- Arshad, M. F., Alam, A., Alshammari, A. A., Alhazza, M. B., Alzimam, I. M., Alam, M. A., ... & Jomah, S. (2022). Thiazole: A versatile standalone moiety contributing to the development of various drugs and biologically active agents. *Molecules*, 27(13), 3994.
- Asati, V., Mahapatra, D. K., ve Bharti, S. K. (2016). Thiazole: A valuable scaffold in the development of anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 109, 314–345. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.035>
- Balcı, M. (2020). Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi. Eğitim Yayınevi.
- Baş, S. (2022). İndol Halkası Taşıyan Yeni Tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücreleri Üzerine Hedefe Yönelik Antikanser

- Etkilerinin Değerlendirilmesi (Yayın Numarası:740910) [Yüksek Lisans tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.
- Baykara O. (2016). Current Modalities in Treatment of Cancer. *Balıkesir Health Sciences Journal*, 5, 154–165.
- Bloch, F. (1946). Nuclear Induction. *Physical Review*, 70(7–8), 460–474. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.70.460>
- BPS Bioscience. (2024). *EGFR kinase assay kit* [Product information]. BPS Bioscience. <https://bpsbioscience.com/egfr-kinase-assay-kit> (Erişim: 15 Şubat 2024)
- Carmeliet, P., ve Jain, R. K. (2011). Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 473(7347), 298-307.
- Cenik, Y. (2022). Bazı Schiff Bazı-Tiyazol Türevlerinin Sentezi, Antimikrobiyal ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi (Yayın Numarası:750168) [Yüksek Lisans tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.
- Chabner, B. A., & Roberts Jr, T. G. (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*, 5(1), 65-72.
- Chen, B. C., Zhao, R., Wang, B., Droghini, R., Lajeunesse, J., Sirard, P., ... & Barrish, J. C. (2010). A new and efficient preparation of 2-aminothiazole-5-carbamides: applications to the synthesis of the anti-cancer drug dasatinib. *Arkivoc*, 6, 32-38.
- Claridge, T. D. W. (2016). High-resolution NMR techniques in organic chemistry (3rd ed.). Elsevier.
- Colditz, G. A., Wolin, K. Y., ve Gehlert, S. (2012). Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Science translational medicine*, 4(127), 127rv4. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003218>
- Cordes, L. M., & Shord, S. S. (2020). Cancer treatment and chemotherapy. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. New York: Mc Graw Hill.
- Delice Karademir, N. (2021). Tiyazolo [5, 4-d] tiyazol türevi yeni ligandların ve metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu (Yayın Numarası:710313) [Yüksek Lisans tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.

- Diz Küçükkaya, R., Göksever Çelik, H. ve Alkaç, İ.M., (2018). Kanser ve endotel hücreleri. *Lösemi Lenfoma Miyelom (LLM) Dergisi*, 2(2), 27-33. <https://doi.org/10.5578/llm.67089>
- Druker, B. J., Talpaz, M., Resta, D. J., Peng, B., Buchdunger, E., Ford, J. M., ... & Sawyers, C. L. (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 344(14), 1031-1037.
- Edison, A. S., Colgan, T. J., & Zhao, L. (2021). NMR Metabolomics: Current Status and Future Directions. *Analytical Chemistry*, 93(1), 70–79. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04178>
- Ferrara, N., & Adamis, A. P. (2016). Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature reviews Drug discovery*, 15(6), 385-403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
- Ferrara, N., Gerber, H. P., ve LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*, 9(6), 669-676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
- Ferrara, N., ve Kerbel, R. S. (2005). Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 438(7070), 967-974.
- Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl j Med*, 285(21), 1182-1186.
- Folkman, J. (1995). Clinical applications of research on angiogenesis. *New England Journal of Medicine*, 333(26), 1757-1763.
- Friebolin, H. (2010). Basic one-and two-dimensional NMR spectroscopy. John Wiley & Sons.
- Gabriel, S. (1910). Eine synthese von oxazolen und thiazolen. I. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 43(1), 134-138.
- Gökbaş, H. (2014). *2D NMR Teknikleri ile Organik Bileşiklerin Yapı Aydınlatılması*. [Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi].
- Greaves, M., ve Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. *Nature*, 481(7381), 306–313
- Gürbüz, Ç. U., & Olgun, U. (2019). Tiyazolo-tiyazol, schiff baz türevi bileşiklerin sentezi, optik özellikleri ve güneş pillerinde kullanımı (Yayın Numarası:557472)

- [Yüksek Lisans tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.
- Gürkan-Alp, A. S., & Bozca, F. (2019). Tirozin kinaz enzim inhibitörü yeni bileşikler ve yapı-aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(1), 65-78.
- Halimehjani, A. Z., Hasani, L., Alaei, M. A., & Saidi, M. R. (2016). Dithiocarbamates as an efficient intermediate for the synthesis of 2-(alkylsulfanyl) thiazoles in water. *Tetrahedron Letters*, 57(8), 883-886.
- Hamdan, I. I., ve Afifi, F. U. (2010). Capillary electrophoresis as a screening tool for alpha amylase inhibitors in plant extracts. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(2), 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2010.02.004>
- Hanahan, D., ve Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Joule, J. A. (2020). Heterocyclic chemistry. CRC Press.
- Katritzky, A. R., & Rees, C. W. (Eds.). (1984). Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Pergamon Press.
- Keeler, J. (2011). Understanding NMR spectroscopy. John Wiley & Sons.
- Kenar, A. (2019). Echinops microcephalus sm. bitkisinden tiyofen bileşiklerinin izolasyonu ve biyoaktif özelliklerinin incelenmesi (Yayın Numarası:579898) [Yüksek Lisans tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.
- Kerbel, R. S. (2000). Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis*, 21(3), 505-515. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.505>
- Klevens, R. M., Morrison, M. A., Nadle, J., Petit, S., Gershman, K., Ray, S., ... & Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. (2007). Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the United States. *Jama*, 298(15), 1763-1771.
- Kocaokutgen, H. (2016). Organik Kimya. 19 Mayıs Üniversitesi Yayınları.
- Kupče, Ě., & Freeman, R. (2007). Two-dimensional NMR spectroscopy: A perspective on evolution and applications. *Journal of Magnetic Resonance*, 187(2), 258–266.

- Lee, T. H., Seng, S., Sekine, M., Hinton, C., Fu, Y., Avraham, H. K., ve Avraham, S. (2007). Vascular endothelial growth factor mediates intracrine survival in human breast carcinoma cells through internally expressed VEGFR1/FLT1. *PLoS medicine*, 4(6), e186.
- Makam, P., Kankanala, R., Prakash, A., & Kannan, T. (2013). 2-(2-Hydrazinyl) thiazole derivatives: Design, synthesis and in vitro antimycobacterial studies. *European journal of medicinal chemistry*, 69, 564-576. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.054>
- Masood, M. M., & Iqbal, A. (2024). Environmentally benign synthetic approaches for the synthesis of thiazole derivatives: A review. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, 13(2), 69–84. <https://doi.org/10.22271/bep.2024.v13.i2p69>
- Mendelsohn, J., ve Baselga, J. (2006). Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Seminars in Oncology*, 33(4), 369–385.
- Miller, T. J., Farquar, H. D., Sheybani, A., Tallini, C. E., Saurage, A. S., Fronczek, F. R., & Hammer, R. P. (2002). Synthesis of oligonucleotides containing thiazole and thiazole N-oxide nucleobases. *Organic letters*, 4(6), 877-880.
- Moradi, A. V., Peyghan, A. A., Hashemian, S., & Baei, M. T. (2012). Theoretical study of thiazole adsorption on the (6, 0) zigzag single-walled boron nitride nanotube. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 33(10), 3285-3292.
- Mutluay, S. U., & Kozacı, L. D. (2021). Hücre İçi Sinyal Yolaklarını Hedefleyen Kemoterapötik Ajanlar. *Black Sea Journal of Health Science*, 4(2), 175-184.
- Nasrollahzadeh, M., et al. (2019). Recent advances in green synthesis of heterocycles via heterogeneous catalysis. *Green Chemistry*, 21(11), 3481–3561. <https://doi.org/10.1039/C9GC01710A>
- National Cancer Institute. (2022, Ağustos). *Chemotherapy to Treat Cancer*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>
- Ng, E. W., Shima, D. T., Calias, P., Cunningham Jr, E. T., Guyer, D. R., & Adamis, A. P. (2006). Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nature reviews drug discovery*, 5(2), 123-132. <https://doi.org/10.1038/nrd1955>

- Nobel Prize. (1952). *The Nobel Prize in Physics 1952*. Retrieved from <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1952/summary/>
- Orujova, T., Ece, A., Akalın Çiftçi, G., Özdemir, A., & Altıntop, M. D. (2023). A new series of thiazole-hydrazone hybrids for Akt-targeted therapy of non-small cell lung cancer. *Drug Development Research*, 84(2), 185-199. <https://doi.org/10.1002/ddr.22022>
- Osmaniye, D., Ali, S. J. H., Çelikateş, B. K., Ilgın, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2024). Investigation of anticancer effects of novel piperidine-oxadiazole and piperidine-triazole derivatives as VEGFR inhibitors and evaluation of their molecular docking-dynamic studies. *Journal of Molecular Structure*, 1316, 139012. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.139012>
- Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B. N., Görgülü, Ş., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2023). Synthesis of novel thiazol-2 (3 H)-imine derivatives as ergosterol biosynthesis inhibitors, and elucidation of their structures using a 2D NMR technique. *New Journal of Chemistry*, 47(37), 17558-17566. <https://doi.org/10.1039/d3nj02883f>
- Ölgen, S., ve Şentürk, A. M. (2021). Tirozin kinaz inhibitörü bileşiklerin tasarımı ve antikanser etki mekanizmaları. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(2), 159- 178.
- Özkay, Ü. D., Can, Ö. D., Sağlık, B. N., Çevik, U. A., Levent, S., Özkay, Y., ... & Atlı, Ö. (2016). Design, synthesis, and AChE inhibitory activity of new benzothiazole–piperazines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(22), 5387-5394. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.10.041>
- Pao, W., ve Chmielecki, J. (2010). Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(11), 760-774.
- Patel, R. M., & Patel, M. M. (2012). Solvent-free synthesis of thiazoles and their biological activities. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 5(2), 153–159. <https://doi.org/10.1177/204020661200500203>
- Paul, M. K., & Mukhopadhyay, A. K. (2004). Tyrosine kinase–role and significance in cancer. *International journal of medical sciences*, 1(2), 101.

- Pawson, T. (2002). Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *European journal of cancer*, 38, S3-S10.
- Purcell, E. M., Torrey, H. C., & Pound, R. V. (1946). Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69(1-2), 37-38. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.37>
- Refaat, H. M., Abdelrahman, M. H., & Gobran, M. R. (2017). Synthesis and anticancer activity of some new thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 127, 810-819. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.060>
- Ripain, I. H. A., & Ngah, N. (2021). A brief review on the thiazole derivatives: Synthesis methods and biological activities. *Malays. J. Anal. Sci*, 25, 257-267.
- Roy, P. S., ve Saikia, B. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian journal of cancer*, 53(3), 441-442.
- Sağlık, B. N., Ilgin, S., & Özkay, Y. (2016). Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 1026-1040. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.042>
- Sausville, E. A., ve Longo, D. L. (2001). Principles of cancer treatment. *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 1, 530-546.
- Scheidt, H. A., & Huster, D. (2008). The interaction of small molecules with phospholipid membranes studied by ¹H NOESY NMR under magic-angle spinning. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(1), 35-49. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00726.x>.
- Schrödinger, LLC. (2020a). *Maestro* (Version 10.6) [Computer software]. Schrödinger, LLC.
- Schrödinger, LLC. (2020b). *LigPrep* (Version 3.8) [Computer software]. Schrödinger, LLC.
- Sezginer O. (2022). Berrak Hücreli Renal Hücre Karsinomunda VEGFR Sinyal Yolağının Aktivasyonunda ST6GAL1 Ekspresyonunun Rolünün Hesaplamalı Yöntemlerle Belirlenmesi (Yayın Numarası:716612) [Yüksek Lisans tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.

- Shahin, I. G., Mohamed, K. O., Taher, A. T., Mayhoub, A. S., & Kassab, A. E. (2022). Recent advances in the synthesis of thiazole ring: Mini review. *Current Organic Synthesis*, 19(2), 188–204. <https://doi.org/10.2174/1570179419666220216122637>
- Shirzad, M. M., Kulabaş, N., Erdoğan, Ö., Çevik, Ö., Dere, D., Yelekçi, K., ... & Küçükgülzel, İ. (2023). Novel azole-urea hybrids as VEGFR-2 inhibitors: Synthesis, in vitro antiproliferative evaluation and in silico studies. *Journal of Molecular Structure*, 1294, 136448. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136448>
- Shibuya, M. (2011). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti-and pro-angiogenic therapies. *Genes & cancer*, 2(12), 1097-1105. <https://doi.org/10.1177/1947601911423031>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., ve Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Sung, H., & Siegel, R. L. (2021). Küresel Kanser İstatistikleri 2020: GLOBOCAN 185 Ülkede 36 kanser için Dünya Çapında İnsidans ve Ölüm Tahminleri. *CA Kanser j Clin*, 71, 209.
- Şalva E. (2019). İki Farklı Gene (VEGF-A VE VEGFR-2) Özgü shRNA İçeren Vektör Tasarımı ve Bunun Meme Kanseri Gen Susturma Etkinliğinin Araştırılması (Yayın Numarası: 557367) [Yüksek Lisans tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.
- Vogelstein, B., ve Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine*, 10(8), 789–799. <https://doi.org/10.1038/nm1087>
- Yalçın, A. E. (2023). Göl aktinomisetlerinden yeni antimikrobiyal ve antiproliferatif bileşiklerin araştırılması (Yayın Numarası:789415) [Yüksek Lisans tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.
- Ye, W. (2016). The complexity of translating anti-angiogenesis therapy from basic science to the clinic. *Developmental cell*, 37(2), 114-125.
- Yokuş, B., ve Çakır, D. Ü. (2012). Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 7-18.

- Yurdaer, G. B. (2022). Yeni Tiyazol Türevlerinin Sentezi Ve Antikanser Etki Mekanizmalarının Araştırılması (Yayın Numarası:708827) [Yüksek Lisans tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. Ulusal Tez Merkezi.
- Zahreddine, H., ve Borden, K. L. (2013). Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Frontiers in pharmacology*, 4, 28. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00028>
- Zhang, J., Yang, P. L., ve Gray, N. S. (2009). Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature reviews cancer*, 9(1), 28-39.
- Wang, J. L., Limburg, D., Graneto, M. J., Springer, J., Hamper, J. R. B., Liao, S., ... & Carter, J. (2010). The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: The second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(23), 7159-7163.
- Wilhelm, S. M., Adnane, L., Newell, P., Villanueva, A., Llovet, J. M., & Lynch, M. (2008). Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Molecular cancer therapeutics*, 7(10), 3129-3140.
- World Health Organization (WHO). (2025, Şubat). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Meysa Zeynep AKDÜNE

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Geçmişi:

- Lisans: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2017-2022)
- Lise: Nilüfer İMKB Fen Lisesi (2013-2017)
- İlk Öğretim-Orta Öğretim: Özel Çakır Koleji (2004-2013)

Mesleki Geçmiş:

- Kamu Eczacısı: Aydın Germencik Devlet Hastanesi (2023-devam etmekte)
- Yardımcı Eczacı: Bursa Başak Eczanesi (2021-2023)
- Stajyer: İstanbul Eczanesi, Petek Eczanesi, Özel Bursa Anadolu Hastanesi, Nehir Eczanesi (2019-2021)