

**BAZI SÜBSTİTÜE TİYAZOLİL SÜLFONAMİT  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Emre Fatih BÜLBÜL**

**Eskişehir 2017**

**BAZI SÜBSTİTÜE TİYAZOLİL SÜLFONAMİT  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Emre Fatih BÜLBÜL**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman:Doç.Dr.Leyla YURTTAŞ**

**(İkinci Danışman:Prof.Dr.Şeref DEMİRAYAK)**

**Eskişehir**

**Anadolu Üniversitesi**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Aralık2017**

*Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1610S659 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.*

## ÖZET

### BAZI SÜBSTİTÜE TİYAZOLİL SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Emre Fatih BÜLBÜL

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aralık 2017

Danışman: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ  
(İkinci Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK)

Sülfonamit türevlerinin son yıllarda antikanser etkisi üzerine yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir. Aynı şekilde tiyazol türevlerinin de farklı farmakolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Sülfonamit ve tiyazol halkalarının azot köprüsü ile bağlı olduğu sentez ürünlerinde antikanser etkisi araştırılmıştır. Bunun için sülfonamit tiyoüre türevleri, 1-(benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon veya 2-bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon maddeleri ile Hantzsch tiyazol sentezine göre reaksiyona sokularak on adet 4-[(4-sübstitüetiyazol-2-il)amino]-*N*-arilbensülfonamit türevi elde edilmiştir (Bileşik 1-10). Sentezlenen bu bileşikler sıçan beyin, insan meme ve insan akciğerkanser hücrelerine karşı sitotoksikite testi ve akım sitometrisi yöntemiyle test edilmiştir. Ayrıca bütün bileşiklerin DNA giraz enzim aktivitesi jel elektroforez yöntemi ile incelenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:**Sülfonamit, Tiyazol, Antikanser

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Emre Fatih BÜLBÜL'ün "Bazı Sübstitüe Tiyazolil Sülfonamit Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi 29/12/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvanı-Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ	
Üye	: Prof.Dr. Kadriye BENKLİ	
Üye	: Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN	

Enstitü Müdürü  
Prof. Dr. Nalan GUNDOĞDU-KARABURUN  
Müdür

## FINAL APPROVAL FOR THESIS

This thesis titled “Synthesis of Some Substituted Thiazolyl Sulfonamide Derivatives and Investigation of Their Anticancer Effect” has been prepared and submitted by Emre Fatih Blbl in partial fulfillment of the requirements in “Anadolu University Directive on Graduate Education and Examination” for the Degree of Master of Science in Pharmaceutical Chemistry Department has been examined and approved on 29.12./2017

	<b>Committee Members</b>	<b>Signature</b>
Member (Supervisor) :	Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ	
Member	: Prof. Dr. Kadriye BENKLİ	
Member	: Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN	

Director  
Graduate School of Healthy Sciences  
Prof. Dr. Nalan GUNDOGDU-KARABURUN  
Mdr



## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF SOME SUBSTITUTED THIAZOLYL SULFONAMIDE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTICANCER EFFECTS

Emre Fatih BULBUL

Department of Pharmaceutical Chemistry  
Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, December 2017

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Leyla YURTTAS  
(Co-Supervisor: Prof. Dr. Seref DEMIRAYAK)

The placement of the sulfonamide derivatives on the anticancer effect in recent years has positive results. It is also known that thiazole derivatives have different pharmacological activities. We searched for the anticancer effect in synthesized compounds where the sulfonamide and thiazole rings are linked by the nitrogen bridge. 1-(Benzothiazol-2-yl)-2-bromoethanone or 2-bromo-1-(1-methylbenzimidazol-2-yl) ethanones were reacted according to the procedure of Hantzsch to synthesize 4-[(4-substituted thiazol-2-yl)amino]-*N*-arylbenzenesulfonamide. These compounds (Compounds 1-10) were tested against glioma cell, human breast and human lung cancer cells by cytotoxicity assay and cytometry methods. Enzyme activity in DNA was examined by gel electrophoresis.

**Keywords:** Sulfonamide, Thiazole, Anticancer

## 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 intihal 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.

Emre Fatih BÜLBÜL

## **STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES**

I hereby truthfully declare that this thesis is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “scientific plagiarism detection program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Emre Fatih BULBUL



## ÖNSÖZ

Tezi hazırlarken her zaman maddi ve manevi destekleriyle kendisini yanımda hissettiğim, hem lisansta hem yüksek lisansta danışmanım olmasından dolayı sevinç, onur, kıvanç, gurur ve mutluluk duyduğum, çok sevdiğim ve değer verdiğim Doç. Dr. Leyla Yurttaş hocama,

Kendisinden Farmasötik Kimya'ya dair bir çok bilgi öğrendiğim, kendisinin asistanı olmakla kendimi şanslı hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Şeref Demirayak hocama,

Desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, sahip olduğu geniş Farmasötik Kimya bilgi ve birikimiyle bu meşakkatli yolda önümü açan değerli hocam Doç. Dr. Barkın Berk hocama,

Değerli çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Zafer Şahin, Arş. Gör. Merve Ertaş, Arş. Gör. Ceysu Bender, Arş. Gör. Vildan Yozgatlı'ya gösterdikleri sabır ve destekleri için,

Bileşiklerin DNA giraz enzim aktivitesine bakan, değerli arkadaşım Arş. Gör. Sevede Nur Biltekin'e gösterdiği sabır ve desteği için,

Engin bilgisayar bilgisine sahip olan Öğr. Gör. Ümit Can Erim hocama,

Bileşiklerin aktivite testlerini yapan Doç. Dr. Gülşen Akalın Çiftçi hocama,

Bileşiklerin analizlerini yapan UzmanSerkan Levent'e

Eğitim-öğretim ve çalışma hayatım boyunca hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan, en iyi eğitimleri almamı sağlayan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, canım anneme, kıymetli babama ve biricik kardeşime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
FINAL APPROVAL FOR THESIS .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....	vi
STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES .....	vii
ÖNSÖZ .....	viii
İÇİNDEKİLER .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiviv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xviivii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
1.1. Kanser Kemoterapi Türleri ve Hücre Siklus Döngüsü .....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ .....	5
2.1. Sülfonamidler .....	5
2.1.1. Sülfonamidler hakkında genel bilgi .....	5
2.1.2. Etki mekanizmaları.....	5
2.1.3. Yapı-aktivite ilişkileri .....	6
2.1.4. Genel sentez yöntemleri.....	7
2.1.5. Sülfonamid yapısı taşıyan bileşikler.....	9
2.2. Tiyazoller .....	11
2.2.1. Tiyazoller hakkında genel bilgi.....	11
2.2.2. Tiyazol halkasının genel sentez yöntemleri .....	13

	<u>Sayfa</u>
2.2.3. Tiyazol içeren bileşikler .....	14
<b>3. GEREÇLER .....</b>	<b>17</b>
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	17
3.2. Kullanılan Aletler .....	17
<b>4. YÖNTEMLER .....</b>	<b>18</b>
4.1. Genel Sentez Yöntemleri .....	18
4.1.1. Başlangıç maddelerinin elde edilmesi .....	18
4.1.1.1. Sülfonamid tiyoürelerin sentezi (YÖNTEM A) .....	18
4.1.1.2. 2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzimidazol sentezi (YÖNTEM B).....	18
4.1.1.3. 2-Asetilbenzimidazol sentezi (YÖNTEM C) .....	19
4.1.1.4. 2-Asetil-1-metilbenzimidazol sentezi (YÖNTEM D).....	19
4.1.1.5. 1-metilbenzimidazolil bromometil keton sentezi (YÖNTEM E) .....	20
4.1.1.6. 2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzotiyazol sentezi (YÖNTEM F) .....	20
4.1.1.7. 2-Benzotiyazolil metil keton sentezi (YÖNTEM G) .....	21
4.1.1.8. 2-Benzotiyazolil bromometil keton sentezi (YÖNTEM H).....	21
4.1.2. Sonuç bileşiklerinin eldesi .....	21
4.1.2.1. 4-[(4-Süstitüe tiyazol-2-il)amino]-N-arilbensülfonamid türevlerinin sentezi (YÖNTEM I).....	21
4.2. Antikanser Etki Araştırmaları .....	22
4.2.1. Hücre kültürlerinin hazırlanması (YÖNTEM J).....	22
4.2.2. Sitotoksosite (MTT) deneyi (YÖNTEM K) .....	22
4.2.3. Akım sitometrisi ile apoptozun belirlenmesi (YÖNTEM L).....	23
4.2.4. DNA giraz enzim aktivitesinin belirlenmesi (YÖNTEM M).....	23
4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi.....	24
4.3.1. Erime noktası tayini.....	24
4.3.2. Kromatografikanalizler.....	24
4.3.3. IR spektrumlarının alınması.....	24
4.3.4. <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarının alınması.....	24
4.3.5. <sup>13</sup> C-NMR spektrumlarının alınması.....	24

<u>Sayfa</u>	
4.3.6. Kütle spektrumlarının (MS) alınması.....	24
<b>5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>25</b>
5.1. Başlangıç Maddelerinin Eldesi .....	25
5.1.1. <i>N</i> -Süstitüe-4-tiyöürebensülfonamit türevlerinin eldesi .....	25
5.1.2. 1-(Benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon/2-Bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon eldesi.....	25
5.2. Sonuç Bileşiklerin Eldesi.....	26
5.2.1. 4-[(4-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]bensensülfonamit (Bileşik 1).....	26
5.2.2. 4-[(4-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -(5-metilizoksazol-3-il)bensensülfonamit (Bileşik 2).....	27
5.2.3. 4-[(4-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)bensensülfonamit (Bileşik 3).....	28
5.2.4. 4-[(4-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -(pirimidin-2-il)bensensülfonamit (Bileşik 4) .....	29
5.2.5. 4-[(4-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -(4,6-dimetilpirimidin-2-il)bensensülfonamit (Bileşik 5).....	30
5.2.6. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]bensensülfonamit (Bileşik 6) .....	31
5.2.7. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -(5-metilizoksazol-3-il)bensensülfonamit (Bileşik 7).....	32
5.2.8. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)bensensülfonamit (Bileşik 8).....	33
5.2.9. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -(pirimidin-2-il)bensensülfonamit (Bileşik 9) .....	34
5.2.10. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -(4,6-dimetilpirimidin-2-il)bensensülfonamit (Bileşik 10) .....	35
5.3. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi .....	36
5.4. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	37
5.4.1. FT-IR bulguları.....	37
5.4.2. NMR bulguları .....	37

	<u>Sayfa</u>
5.4.3. Mass spektral verilerin deęerlendirmesi.....	39
5.5. Antikanser Etki Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	39
5.5.1. MTT sonuçlarının değerlendirmesi.....	40
5.5.2. Akım sitometrisi ile apoptoz sonuçlarının değerlendirilmesi .....	44
5.6. DNA Giraz İnhibitörü Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	56
KAYNAKÇA.....	57
EKLER	
ÖZGEÇMİŐ	

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 5.1.</b> <i>N</i> -Süstitüe 4-tiyöürebenzensülfonamit türevleri.....	25
<b>Tablo 5.2.</b> Bileşiklerin ve standart ilaçların IC <sub>50</sub> değerleri.....	44
<b>Tablo 5.3.</b> Bileşiklerin C6 hücreleri üzerindeki akım sitometri sonuçları .....	48
<b>Tablo 5.4.</b> Bileşiklerin A549 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları .....	51
<b>Tablo 5.5.</b> Bileşiklerin MCF-7 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları .....	54

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Hücre siklus döngüsü .....	2
Şekil 2.1. Prontosil molekülünün yapısı.....	5
Şekil 2.2. Sülfonamid molekülün yapısı.....	5
Şekil 2.3. Sülfonamidin numaralandırılması .....	6
Şekil 2.4. 4-(Sülfamoilfenil)asetamid molekülü .....	6
Şekil 2.5. Sülfonamidlerin aminlerden hareketle sentez yöntemleri.....	7
Şekil 2.6. Sülfonamidlerin H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /SOCl <sub>2</sub> ile sentez yöntemleri.....	7
Şekil 2.7. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -SOCl <sub>2</sub> reaktifleriyle klorlama mekanizması .....	8
Şekil 2.8. Sülfonilamidlerin NCS ile sentez yöntemi.....	8
Şekil 2.9. Mikrodalga ile sülfonilamid sentez yöntemi .....	8
Şekil 2.10. Asetazolamid molekül yapısı .....	9
Şekil 2.11. Furosemid molekül yapısı .....	9
Şekil 2.12. Sülfatiazol molekül yapısı .....	9
Şekil 2.13. Glibenklamid molekül yapısı .....	9
Şekil 2.14. E7010/7070 molekül sentezi için ana yapı.....	10
Şekil 2.15. E7010 molekülü .....	10
Şekil 2.16. ER-34410 molekülü .....	10
Şekil 2.17. E7070 molekülü .....	11
Şekil 2.18. 1,3-Tiyazol ve 1,2-Tiyazol .....	11
Şekil 2.19. Tiyazol halka numaralandırılması .....	12
Şekil 2.20. Tiyazol halkasının rezonansı .....	12
Şekil 2.21. Tiyazol halkasının protonlanması .....	12
Şekil 2.22. Tiyazolün tautomerik yapısı.....	12
Şekil 2.23. Tiyazol halkasındaki elektron hareketliliği .....	13
Şekil 2.24. Hantzsch sentez metodu .....	13
Şekil 2.25. Gabriel sentez metodu .....	14
Şekil 2.26. Cook-Heilbron metodu.....	14
Şekil 2.27. Ritonavir molekülü.....	15
Şekil 2.28. Nizatidin molekülü .....	15
Şekil 2.29. Nitozoksanit molekülü .....	15
Şekil 2.30. Ravukonazol molekülü.....	15

<b>Şekil 2.31.</b> Fanetizol ve Fentiazak molekülü.....	16
<b>Şekil 2.32.</b> Tiyametoksam molekülü .....	16
<b>Şekil 2.33.</b> Vitamin B1 (tiyamin) molekülü .....	16
<b>Şekil 2.34.</b> Sülfatiazol molekülü.....	16
<b>Şekil 4.1.</b> Sülfonamid tiyoüre eldesi.....	18
<b>Şekil 4.2.</b> 2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzimidazol sentezi.....	18
<b>Şekil 4.3.</b> 2-Asetilbenzimidazol sentezi .....	19
<b>Şekil 4.4.</b> 2-Asetil-1-metilbenzimidazol sentezi.....	19
<b>Şekil 4.5.</b> 2-Asetil-1-metilbenzimidazolil bromometil keton sentezi.....	20
<b>Şekil 4.6.</b> 2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzotiyazol sentezi .....	20
<b>Şekil 4.7.</b> 2-Benzotiyazolil metil keton sentezi .....	21
<b>Şekil 4.8.</b> 2-Benzotiyazolil bromometilketon sentezi.....	21
<b>Şekil 4.9.</b> 4-[(4-Süstitüetiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -arilbenzensülfonamid sentezi .....	22
<b>Şekil 5.1.</b> <i>N</i> -Süstitüe-4-tiyoürebenezsülfonamid türevleri .....	25
<b>Şekil 5.2.</b> 1-(Benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon / 2-Bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon sentezi .....	25
<b>Şekil 5.3.</b> Bileşik 1.....	26
<b>Şekil 5.4.</b> Bileşik 2.....	27
<b>Şekil 5.5.</b> Bileşik 3.....	28
<b>Şekil 5.6.</b> Bileşik 4.....	29
<b>Şekil 5.7.</b> Bileşik 5.....	30
<b>Şekil 5.8.</b> Bileşik 6.....	31
<b>Şekil 5.9.</b> Bileşik 7.....	32
<b>Şekil 5.10.</b> Bileşik 8.....	33
<b>Şekil 5.11.</b> Bileşik 9.....	34
<b>Şekil 5.12.</b> Bileşik 10.....	35
<b>Şekil 5.13.</b> 4-[(4-Süstitüe tiyazol-2-il)amino]- <i>N</i> -arilbenzensülfonamid türevlerine (Bileşik 1-10) ait sentez şeması.....	36
<b>Şekil 5.14.</b> Mitoksantron ve Cisplatin molekülleri.....	39
<b>Şekil 5.15.</b> C6 Gliomakanser hücrelerine karşı bileşiklerin IC <sub>50</sub> dozları .....	40
<b>Şekil 5.16.</b> MCF-7 Meme kanseri hücrelerine karşı bileşiklerin IC <sub>50</sub> dozları .....	41
<b>Şekil 5.17.</b> A549 Akciğer kanser hücrelerine karşı bileşiklerin IC <sub>50</sub> dozları .....	42



**Sayfa**

<b>Şekil 5.18.</b> Kontrol, bileşik 2 ve bileşik 3'ün C6 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları.....	45
<b>Şekil 5.19.</b> Bileşiklerin C6 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları .....	46
<b>Şekil 5.20.</b> Bileşik 10, mitoksantron ve cisplatin akım sitometrisi sonuçları.....	47
<b>Şekil 5.21.</b> Kontrol ve bazı bileşiklerin A549 hücrelerine karşı akım sitometrisi sonuçları.....	49
<b>Şekil 5.22.</b> Bileşiklerin A549 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları.....	50
<b>Şekil 5.23.</b> Bileşiklerin MCF-7 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları .....	52
<b>Şekil 5.24.</b> Bileşik 9, bileşik 10 ve standart ilaçların MCF-7 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları.....	53
<b>Şekil 5.25.</b> DNA giraz enzim aktivitesi sonuçları .....	55

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<sup>13</sup> C-NMR	:Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
<sup>1</sup> H-NMR	: Hidrojen nükleer magnetik rezonans
A549	: İnsan akciğer karsinoma hücreleri
CDK	: Özel sikline bağımlı kinazlar
DMEM	: Dulbecco's modified eagle's medium
DMF	: Dimetilformamit
DMSO-d6	:Hekzadötoro dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
ESI	: Elektron sprej yöntemi
FBS	:Fetal sıgır serum
FT-IR	: Fourier transform infra-red
HCl	: Hidroklorik asit
HRMS	: High resolution mass spectrometry
IC <sub>50</sub>	:İnhibisyon konsantrasyonu
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
MCF-7	: İnsan meme karsinoma hücreleri
MTT	:3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MS	: Kütle spektroskopisi
NCS	: N-klorosüksinimit
PABA	: p-Aminobenzoik asit
PBS	: Fosfat tuz tamponu
PI	: Propidyum iyodür
PPM	: Parts per million
PS	: Fosfotidilserin
RNA	: Ribonükleik asit
RPMI	: Roswell park memorial institute medium
STEB	: Stop buffer
TMS	: Tetrametilsilan
U:	: Unite
UV	: Ultraviyole spektroskopisi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser yaşamı tehdit eden, pandemik boyutlara ulaşmış ve dünyada en çok ölüme neden olan ikinci hastalıktır [1].Deoksiribonükleik asitte (DNA) meydana gelen hasardan dolayı hücrelerin anormal şekilde büyümesi ve diğer organ ve dokulara yayılması sonucu oluşmaktadır.Kanser terimi yerine malign tümörler ve neoplazma terimlerinde yaygın kullanılmaktadır. Kanser vakaları günden güne artmaktadır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre kanser 2012 yılında 8.2 milyon kişinin ölümüne sebep olurken 2015 yılında 8.8 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur[2]. 2030 yılında dünyada 21 milyon kanser hastasının olacağı tahmin edilmektedir [3]. Dünya sağlık örgütü verilerine göre en fazla ölümler sırasıyla akciğer, karaciğer, mide, kolorektal, meme kanserlerinde gerçekleşmektedir.

Kanser hastalıklarının oluşumunda genetik faktörlerin yanında yaş, ırk ve çevresel etkenlere maruziyet de önemlidir. Radyasyona maruz kalma ya da sigara dumanına maruz kalma kansere sebep olan çevresel etkenler arasında gösterilebilir. Ayrıca virüslerin sebep olduğu kanser hastalıklarında bulunmaktadır. Hücresel genler RNA virüs ailesinden olan retrovirüslerdeki dönüştürücü genlerin homoloğu sayılmaktadır. Onkogenler olarak bilinen hücresel genler büyüme faktörleriyle ilgili reseptörleri daha aktif hale getirebilir ya da mutasyona uğrayabilir. Bu iki durumdada malign hücreler ekspresyona uğrarlar[4].

Tümör süpresör genler(baskılayıcı genler) yok edilebilir veya mutasyona uğrayabilir. p53 geni aktivasyonu tedavide önemlidir. Bütün tümör çeşitlerinin %50'sinde p53 geni mutasyona uğramıştır[5].

### 1.1. Kanser Kemoterapi Türleri ve Hücre Siklus Döngüsü

Günümüzde kanserin kesin olarak tedavi şekli yoktur. Ancak üç tip kemoterapi hastalarda kullanılmaktadır[4].

- 1- Primer indüksiyon kemoterapisi: Hastalığı ilerlemiş hastalarda yaşam kalitesini arttırmak, tümör gelişimini azaltmak amacıyla yapılan kemoterapi uygulamasıdır.
- 2- Neoadjuvan kemoterapi: Metastaz yapmamış ve lokal bölgede oluşan tümörlerde cerrahi operasyonların etkili olmaması durumunda başvurulmuş bir yöntemdir.
- 3- Adjuvan kemoterapi: Kanser tedavisindeki cerrahi operasyon ve radyoterapi ile yapılan kemoterapi çeşididir.

Kanserli hastadaki ağrıyı azaltmak, yaşam süresini ve kalitesini artırmak amacıyla cerrahi müdahaleler ve ışın tedavileri uygulanmaktadır[6-8]. Kanser tedavisinde sağlıklı hücelere zarar vermeden kanser hücrelerinin üreme ve gelişmesini durdurmak, boyutunu ve hacmini küçültmek, kanser hücrelerini yok etmek ve onların yayılımını engellemek amaçlanmaktadır[9]. Ayrıca kanser tedavisindeki en büyük eksiklik kemoterapötiklerin kanserli hücreye karşı seçici olmaması ve tümör hücrelerinin gösterdiği ilaç rezistansıdır[10]. Bu yüzden kanser tedavisi için yapılan araştırmalarda seçici bir şekilde sadece kanser hücrelerinin yok edilmesini beklenmektedir. Kullanılan ilaçların büyük bir kısmı bölünen hücelere etki eden sitotoksik ajanlardır. Doz aşımı gibi durumlarda antikanser ilaçlar sağlıklı hücrelerde sitotoksik etki oluşturabilmektedir. Ayrıca kanser ilaçlarının terapötik indeksleri dardır. Bu yüzden kanser ilaçlarında yarar/zarar oranı hesaplanarak kullanıma geçilmelidir[8]. Kanser ilaçlarının kullanımı genişlemesine rağmen dar terapötik indekse sahip olmaları ve yan etki profillerinin geniş olmasından dolayı daha az yan etkili, toksik etkisi az ve daha etkili yeni antikanser ilaç bulmak için yapılan araştırmalara ihtiyaç vardır.

Antikanser ilaçların kanserli hücrelerde hücre siklusuna etki ettiği yerler antikanser ilaç kullanımında çok önemlidir. Kanserli bir hücrenin hücre siklusu Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Hücre siklus döngüsü[4]

Kanser hücre döngüsü kanser ilaçlarının kullanımı için önemli bir faktördür. Hücre siklusu sırasında tüm hücreler benzer özellikler gösterirler. Normal ve kanserli olan bölünebilen tüm hücreler hücre bölünmesinden önce ve bölünme sırasında G1, S, G2, M ve G0 fazlarından geçmektedirler[11]. G1 fazı, mitoz ve DNA sentezinin başlamasından önceki fazdır. Bu fazda DNA sentezine hazırlık yapılır. S fazı, DNA

sentez fazıdır. G2 fazı,DNA sentezi sonrası ve mitoz öncesi fazıdır. Bu fazda mitoz fazı için gerekli hazırlıklar yapılır. M mitoz fazıdır.G0 fazı ise hücrelerin tekrar bölünme fazına girmek için dinlendikleri fazıdır. G0 fazında hücreler bölünme fonksiyonu olmayan non-proliferatif hücrelere dönüşürler.Antikanser ilaçların çoğu hücre siklusuna spesifik olarak etki eder ve bu ilaçlar hücre bölünmesine spesifik ilaçlar olarak bilinirler. Hücre döngüsüne spesifik olmayan ilaçlar aktif olarak döngü içerisinde ve G0 dinlenme fazında tümör hücrelerine etki ederler[12].

Hücre siklusları arasındaki bütün geçişler siklin adı verilen küçük düzenleyici proteinler tarafından aktif edilen özel sikline bağımlı kinazların(CDK) aktiviteleri ile kontrol edilir[13]. CDK aktivitesinin artışı tümör hücrelerinin sayısının artmasına sebep olacaktır. CDK'lar bu yönleriyle yeni antikanser ilaç geliştirmede moleküler hedef haline gelmişlerdir[14].Hücre siklusunu ve tümör hücresi büyümesi yeni tedavi şekillerinin geliştirilmesinde ve yeni antikanser ilaç geliştirme için çok önemlidir.Antikanser ilaçlardan en etkili olanları DNA hasarı oluşturarak sitotoksik etki gösterirler.

## **1.2. Tümör Gelişiminde Anjiogenez ve Çeşitli Faktörlerin Önemi**

Tümör hücreleri hücre içinde bazik pH'da ve hücre dışında asidik pH'da hızlı büyürler ve hızlı proliferasyon için vücudun uzak bölgelerine metastaz yaparlar. Hücre dışının asidik olması tümör hücrelerinde bazik antikanser ilaçlara karşı kemorezistans direnci gelişmesine neden olmaktadır[15]. İyon değiştirici ve taşıyıcı proteinler gibi çeşitli proteinler hücre içinde bazik ortamı ve hücre dışında asidik ortamı korumak için kullanılırlar[16].

Antikanser ilaç araştırmalarında karbonik anhidraz enzimleride önemli bir metalloenzimdir. Karbonik anhidraz enzimi enzimatik reaksiyon için gerekli olan protein olmayan ko-faktörlerden metal iyonları ile birleşir.Bu enzimler karbondioksidin bikarbonatlara reversibl dönüşümünü sağlamaktadır[15]. Ayrıca çeşitli doku ve organlarda elektrolit sekresyonu ve lipogenez, glukogenez gibi çeşitli biyosentetik reaksiyonlarda gerçekleşen fizyolojik süreçlerde rol alan önemli bir enzimdir. Karbonik anhidraz enzimi hedef alınarak farmakolojik etkileri farklı olan bir çok ilaç geliştirilmiştir. Antikanser ilaçlar karbonik anhidraz IX ve XII'yi inhibe ederek etki göstermektedir[17].

Tümör gelişiminde anjiogenez rolü çok büyüktür. Anjiogenez doğum, organ gelişimi, menstrüal siklus gibi vücutta gerçekleşen fizyolojik olaylarda meydana gelen yeni kan damarlarının oluşumu ve gelişimi sürecidir[18]. Sağlıklı hücrelerde anjiogenez süreci olduğu gibi tümör hücreleride anjiogenez yapmaktadır. Bu süreçte tümör hücreleri anjiogenezle proliferasyonu, diğer organ ve dokulara yayılmayı ve metastazı hedeflemektedir. Tümör hücrelerinin de normal hücreler gibi oksijen ve besin ihtiyacı vardır[19]. Bu ihtiyaçlar oluşturdukları yeni damarlar sayesinde karşılanmaktadır. Tümör anjiogenezin inhibisyonu hedeflenerek hücrenin beslenmesi ve yayılımının engellenmesi amacıyla yeni ilaç geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Tümör hücrelerinde anjiogenez için birçok sinyal yolağı bulunmaktadır. Bu sinyal yollarından sadece birinin inhibe edilmesi tümör hücrelerinin kolay rezistans geliştirmesine sebep olup tedaviyi başarısız yapmaktadır. Bu yüzden multi-protein kinazlar hedeflenerek anjiogenezin inhibe edilmesi amaçlanmaktadır[20-26]. Anjiogenez inhibitörleri ile birlikte geleneksel sitotoksik ajanların kullanılması kanser kemoterapisinde başarı şansını artırmaktadır.

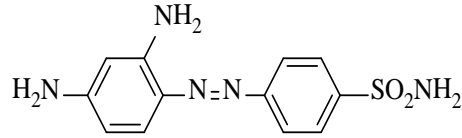
Tirozin kinaz protein fosforilasyonu yapan protein kinaz ailesine mensup bir enzimdir. Epidermal büyüme faktör reseptörü(EGFR) tirozin kinazın bir türevidir[27]. Tirozin kinaz enzimleri hücre hayatı için önemli olmasından dolayı yeni antikanser ilaç geliştirmede hedef alınan bir protein kinazdır. EGFR hücre proliferasyonu, hücrenin ölümü ve farklılaşmasıyla ilgilenen bir reseptördür. Tümör hücrelerinin oluşumunda ve gelişiminde bu faktörün önemli bir rolü vardır. EGFR'nin aşırı ekspresyonu tümörlerin %60'ında gözlenmiştir[28].

## 2.KAYNAK BİLGİSİ

### 2.1.Sülfonamidler

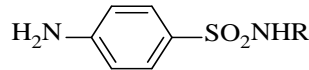
#### 2.1.1. Sülfonamidler hakkında genel bilgi

1932 yılında Bayer laboratuvarlarında antimikrobiyal olarak düşünülen azo boyaların sentezi başlamıştır. Gerhard Domagk isimli bilim adamı kırmızı renkli ve ‘‘prontosil’’ olarak isimlendirilen bir boya üzerine çalışmıştır[29]. Prontosil molekülü Şekil 2.1.’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1.Prontosil molekülünün yapısı

Gerhard Domagk hayvan deneyleri sırasında bu boyanın fareler üzerinde streptokok enfeksiyonlarında etkili olduğunu keşfetmiştir. Ancak bu molekülün bakteriler üzerinde inaktif olduğunu tespit etmiştir. Sonuç olarak prontosil bileşiğinin *in vitro* çalışmalarda inaktif ama *in vivo* çalışmalarda aktif olduğu gözlenmiştir. 1936 yılında araştırmacılar prontosil bileşiğinin yapı-etki ilişkisini araştırmıştır ve N=N bağının biyotransformasyon yoluyla parçalanarak sülfonamid molekülünü oluşturduğunu bulmuşlardır[25, 30]. Sülfonamid molekülünün yapısı Şekil 2.2.’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2.Sülfonamid molekülün yapısı

#### 2.1.2. Etki mekanizmaları

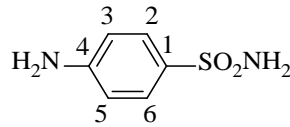
Folat koenzimleri insanda bulunan folik asitten hareketle sentezlenmektedir. Folat koenzimleri nükleik asitlerin oluşmasını sağlar. Bakteriler konakçıda bulunan folik asidi kullanamazlar. Bu nedenle p-aminobenzoik asit’ten(PABA) hareketle folat koenzimlerini sentezlemek zorundadır. PABA’yı dışardan alırlar ve folik asiti sentezlerler. Bakteride folat koenzimlerinin sentezini inhibe eden bir ilaç molekülü hücre büyümesini ve üremesini durdurabilir[32]. Sülfonamidlerin hedefi dihidropteroat sentaz enzimidir. Sülfonamidler PABA’nın antimetabolitleridirler[33]. PABA yerine

sülfonamid kullanılırsa folik asit sentezlenemez. Pürin bazlarının yeterince sentezlenememesi ile DNA ve RNA sentezide bozulur.

Sülfonamidlerin sık kullanımı direnç gelişimine sebep olmaktadır. Ayrıca direnç gelişimine PABA'nın hücrede fazla sentezlenmeside neden olmaktadır. Bir sülfonamid türevine karşı direnç kazanan birey bütün sülfonamid türevlerine karşıda dirençlidir.

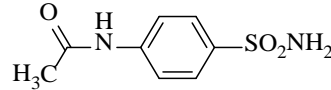
### 2.1.3. Yapı-aktivite ilişkileri

- ✓ Aktivite görülebilmesi için benzen halkası üzerindeki amino ve sülfonil gruplarının birbirine göre para konumunda olması gerekmektedir. Şekil 2.3.'de sülfonamid yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.3.Sülfonamidin numaralandırılması

- ✓ Sülfonamidlerin aktivite gösterebilmesi için 4 nolu konumdaki –NH<sub>2</sub> grubunun serbest halde olması ya da vücuda girdiğinde serbest hale dönebileceği bir başka molekülle süstitüe olması gerekmektedir(örneğin asetil grubu ile) (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4.4-(Sülfamoilfenil)asetamid molekülü

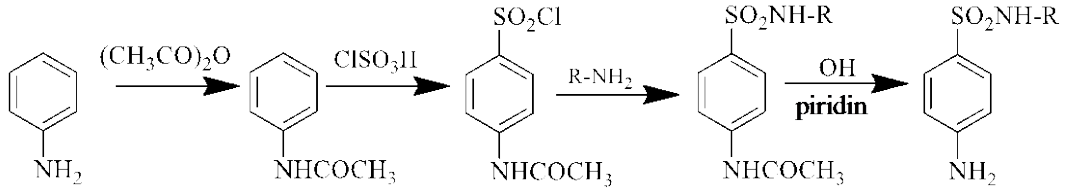
- ✓ Sülfonamidlerde para konumundaki –NH<sub>2</sub> grubu yerine –NO<sub>2</sub>, –NHOH ve –N=N- grupları gelebilir. Bu gruplar vücuda girdiklerinde kolayca serbest amino grubu haline dönüşebilirler.
- ✓ Başka halkanın benzen halkası yerine kullanılması ya da benzen halkası üzerinde diğer süstitüsyonların varlığı aktiviteyi azaltır veya yok eder.
- ✓ 1.konumdaki –NH grubunun monosüstitüsyonu ile aktif bileşikler gözlenirken disüstitüsyonundainaktif bileşikler oluşur. 1. konumdaki –SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubunun bir hidrojeninin heterosiklik halkalarla yer değiştirmesi ile en iyi terapötik sonuçlar elde edilmiştir



- ✓ 1.konumdaki N grubunun lipofilitesinin molekülün proteine bağlanmasında çok önemli rolü vardır[34].

#### 2.1.4. Genel sentez yöntemleri

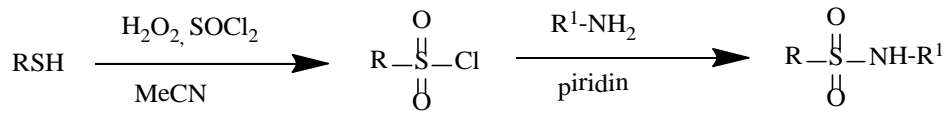
Sülfonamitlerin sentezleri, geniş biyolojik aktivitelere sahip olmasından dolayı bilim adamları tarafından büyük ilgi görmüştür. Bir çok sentez yöntemi bulunmuştur. Sülfonamitlerin genel sentez yöntemleri Şekil 2.5.'te belirtilmiştir.



Şekil 2.5. Sülfonamitlerin aminlerden hareketle sentez yöntemleri

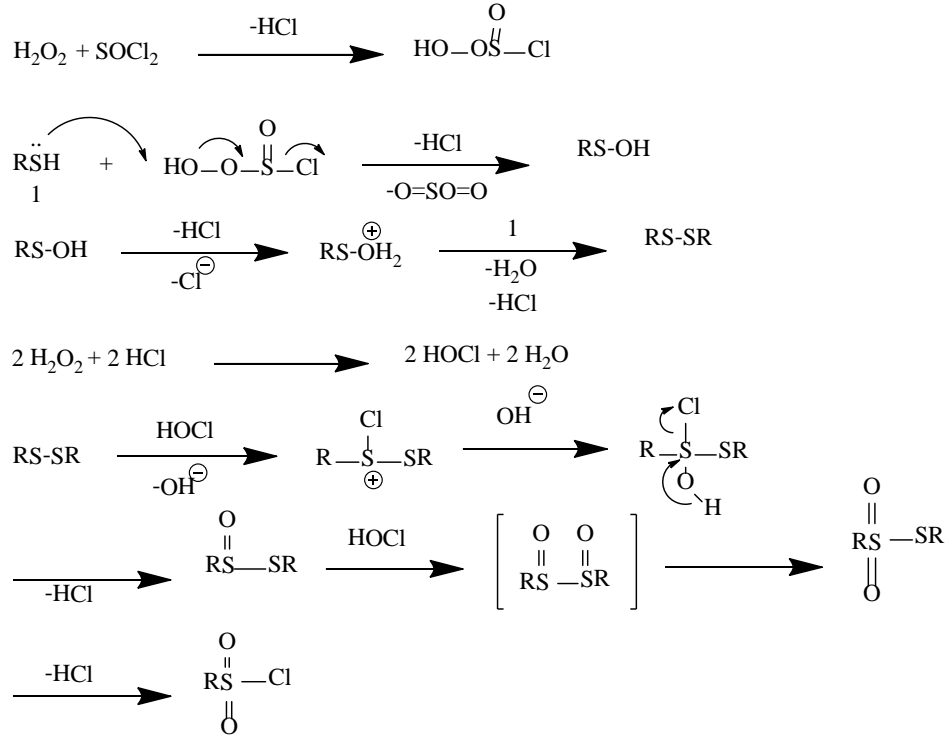
Klorlayıcı ajanlarla aminlerin sülfonlanması en yaygın kullanılan metottur. Bir bazın varlığında sülfonil klorürlerle birlikte amonyak, primer veya sekonder aminlerin nükleofilik atak gerçekleştirilmesi ile sülfonilamitler elde edilir.

Sülfonil klorürler bir çok farklı metot kullanılarak tiyollerden elde edilebilmektedir. Son yıllarda sülfonil klorürler  $H_2O_2$  ve  $SOCl_2$  varlığında tiyollerin oksitlenmesi ile elde edilebilmektedir[34,35]. Şekil 2.6.'da gösterilmiştir.



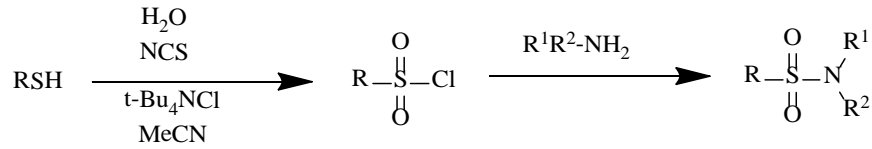
Şekil 2.6. Sülfonamitlerin  $H_2O_2/SOCl_2$  ile sentez yöntemleri

Sülfonil klorürün oksitlenme mekanizması Şekil 2.7.'de gösterilmiştir.



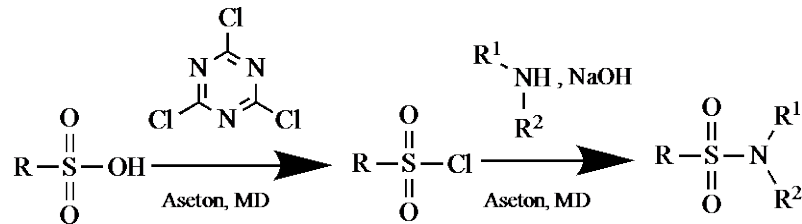
Şekil 2.7.  $\text{H}_2\text{O}_2$ - $\text{SOCl}_2$  reaktifleriyle klorlama mekanizması [35]

Ayrıca bazı çalışmalarda asetonitril içerisinde *N*-klorosüksinimit (NCS) ve tetrabutylamonyum klorür-su varlığında tiyollerden sülfoniklorürler elde edilmiştir [36]. Şekil 2.8.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Sülfonilamidlerin NCS ile sentez yöntemi

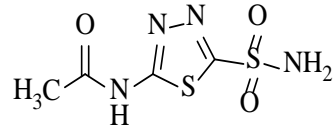
Sülfonil klorürler tiyoller dışında sülfonik asitlerden de meydana gelmektedir. Bu yöntemle kolay bir şekilde mikrodalga kullanılarak yüksek verimle reaksiyon gerçekleştirilebilmektedir [37]. Şekil 2.9.'da gösterilmiştir.



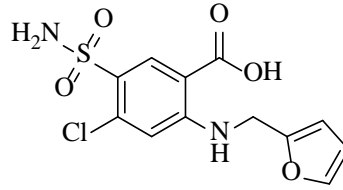
Şekil 2.9. Mikrodalga ile sülfonilamid sentez yöntemi

### 2.1.5. Sülfonamit yapısı taşıyan bileşikler

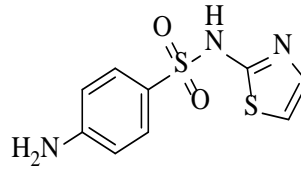
Sülfonamit yapısı, ilaç yapılarında önemli farmakolojik etkilere sahiptir. Antibakteriyel[38], antitümör[39], anti-karbonhidraz[40], diüretik[41-42], hipoglisemik[43], antitiroit[41], proteaz inhibitörü[44] etkileri bugün literatürde bulunan etkileridir. Günümüzde kullanılan ve sülfanilamid yapısı içeren farklı farmakolojik aktiviteye sahip bir çok ilaç vardır. Örneğin asetazolamid yapısı (Şekil 2.10.) karbonik anhidraz inhibitörü olarak, furosemid (Şekil 2.11.) diüretik olarak, sülfatiazol (Şekil 2.12.) antibakteriyel olarak, glibenklamid (Şekil 2.13.) hipoglisemik olarak kullanılmaktadır.



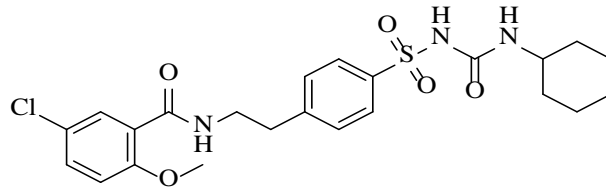
Şekil 2.10. Asetazolamid molekül yapısı



Şekil 2.11. Furosemid molekül yapısı



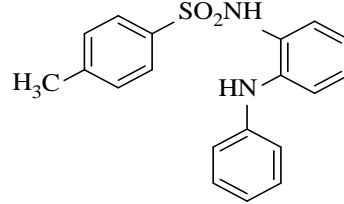
Şekil 2.12. Sülfatiazol molekül yapısı



Şekil 2.13. Glibenklamid molekül yapısı

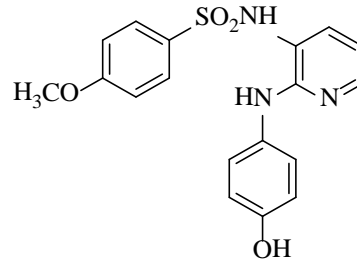
Ayrıca 1992 yılında sülfonamitlerin antitümör etkileriyle alakalı çalışmalar başlamıştır[45]. Ana yapı olarak 4-metil-N-[2-(fenilamino)fenil]benzensülfonamit yapısı

(Şekil 2.14.) seçilmiştir ve antimitotik ve kanser hücre büyümesini inhibe eden yeni türevler sentezlenmiştir. Bu ana yapıdan hareketle sentezlenen moleküllerden E7010 ve E7070 moleküllerinin tümör hücreleri üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Sülfanilamid yapısı 2 aromatik halkaya bağlı ve -NH grubu orto konumundan bağlı olduğu durumlarda antitümör aktivite gözlenmektedir[45-47].



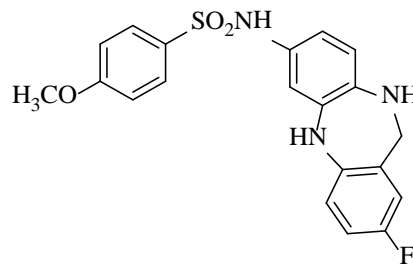
Şekil 2.14.E7010/7070 molekül sentezi için ana yapı

E7010 molekülü (Şekil 2.15.) bir tübülün polimeraz inhibitörüdür. E7010 molekülü ile yapılan denemelerde bu molekülün yirmi altı insan tümör hücresine karşı etkili olduğu tespit edilmiştir[47]. E7010 molekülü farelerde %60-99 oranında tümör büyümesini durdurmuştur[41].



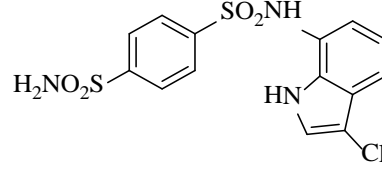
Şekil 2.15.E7010 molekülü

İkinci jenerasyon antimitotik sülfonamidlerden ER-34410 molekülü (Şekil 2.16.) insan tümör hücrelerine karşı E7010 molekülünden 2-3 kat daha etkilidir[41, 46].



Şekil 2.16.ER-34410 molekülü

E7070(indisulam)(Şekil 2.17.) molekülü hem *in vitro* hem de *in vivo* denemelerde farklı insan tümör hücrelerine karşı önemli antitümör aktiviteye sahiptir. E7070 molekülünde G1/S ve G2/M geçişlerini engelleyerek antikanser aktivite gösterir[48]. E7070 molekülünün serbest haldeki  $-SO_2NH_2$  yapısı güçlü karbonik anhidraz inhibisyonu etki göstermektedir[41].



Şekil 2.17.E7070 molekülü

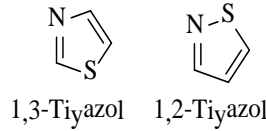
## 2.2.Tiyazoller

### 2.2.1. Tiyazoller hakkında genel bilgi

Tiyazollermedisinal ve farmasötik kimya için çok önemli olan organik maddelerdir. Hantzsch ve Weber tarafından 1887 yılında tiyofen serisinin piridini olarak tanımlanmıştır[49].Tiyazoller yapılarında N ve S içeren 5 üyeli heterosiklik yapılarıdır. Kapalı formülleri  $(CH)_3NS$  olan halkalı yapılarıdır.Tiyazollerin kaynama noktaları 116-118 °C 'dir. Suda biraz çözünürler, eter ve alkolde iyi çözünürler[50].

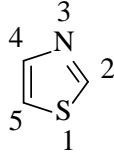
Tiyazol halkasının Huckel'inaromatiklik şartlarını sağlayabilmesi için 6 tane $\pi$  elektronuna sahip olması gerekir. Bunun için S atomunun eşleşmemiş elektronlarını halka içinde kullanarak bu şartı sağlar[51].

İki izomerik formu vardır. Bunlar tiyazol olarak adlandırılan 1,3-tiyazoller(Şekil 2.18.) ve izotiyazoller olarak adlandırılan 1,2-tiyazollerdir(Şekil 2.18.).



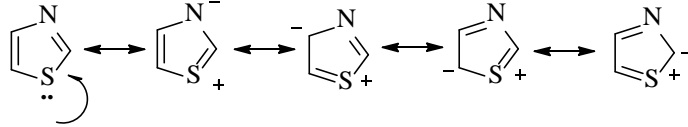
Şekil 2.18.1,3-Tiyazol ve 1,2-Tiyazol

Tiyazollerin farklı numaralandırmaları yapılmıştır. Doğru olan numaralandırma sistemi S atomuna 1 ve N atomuna 3 numarasının verildiği numaralandırma sistemidir[52]. Şekil 2.19.'da gösterilmiştir.



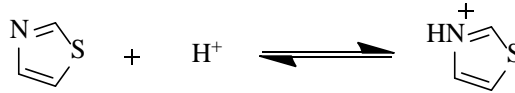
Şekil 2.19.Tiyazol halka numaralandırılması

Tiyazollerin rezonans yapıları şekil 2.20’de gösterilmiştir[50].



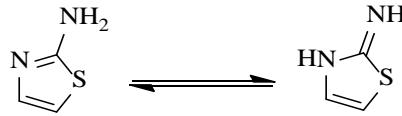
Şekil 2.20.Tiyazol halkasının rezonansı[50]

Tiyazoller asidik koşullar altında N atomundan protonlanır(Şekil 2.21.) [50,53].



Şekil 2.21.Tiyazol halkasının protonlanması[50]

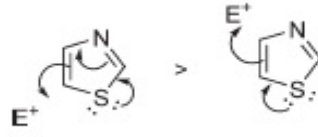
2-Aminotiyazollertautomerik yapıdan dolayı imin gibi davranabilirler. Şekil 2.22.’de gösterilmiştir.



Şekil 2.22.Tiyazolün tautomerik yapısı

Tiyazol halkasının, piridin halkasının 3. ve 4. konumundaki C atomlarının S atomuyla yer değiştirmesi sonucu 5’li bir halka sistemi oluşturduğu düşünülmektedir. Bu sebeple tiyazoller aktivite bakımından piridin ile benzer özellikler göstermektedir.

Elektrofilik atak tercihen 5.konumdaki C atomundan gerçekleşir. 4. konumdaki C atomundan da elektrofilik atak bazen gerçekleşebilir.Nükleofilik atak N ve S atomu arasındaki C’den gerçekleşir. Güçlü bir bazın varlığında 2. pozisyondan deprotonizasyon işlemi gerçekleşmektedir[54]. Şekil 2.23.’te tiyazol halkasındaki elektron hareketliliği gösterilmiştir.



Şekil 2.23.Tiyazol halkasındaki elektron hareketliliği[54]

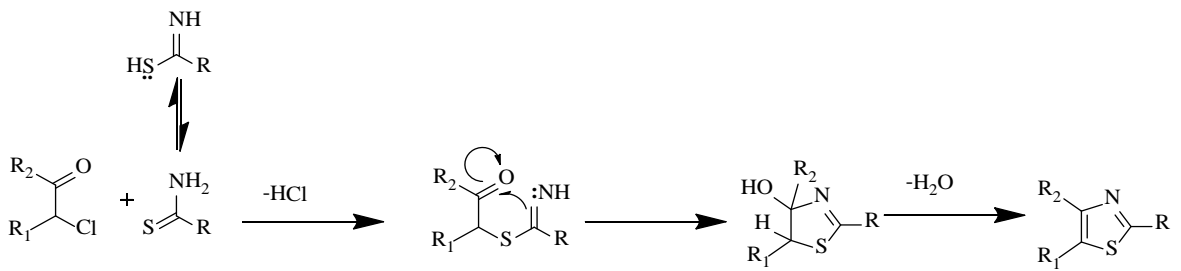
Tiyazoller pozitif yükün aromatik stabilizasyonundaki azlığından dolayı düşük bazik özellik gösterir.Halkadan elektron çeken sübstitüentlerin varlığı tiyazollerin aktivitesini artırır. <sup>1</sup>H-NMR’ında tiyazolün hidrojenleri 7.27 ile 8.77 ppm arasında hesaplanmaktadır. Ayrıca tiyazol halkasının 5. konumundaki C elektrofili sübstitüsyonlar için ve 2. konumundaki C ise nükleofilik reaksiyonlar için uygundur.

Tiyazol halkasındaki bazlık yada asitlik halkaya farklı pozisyonlardan bağlanan moleküllerin özellikleriyle ilgilidir. Halkaya elektron veren gruplar (-CH<sub>3</sub> gibi) halkanın nükleofilliğini ve bazlık gücünü artırır. Halkadan elektron çeken gruplar (-NO<sub>2</sub> gibi) halkanın nükleofilliğini ve bazlık gücünü azaltır[50,54].

### 2.2.2. Tiyazol halkasının genel sentez yöntemleri

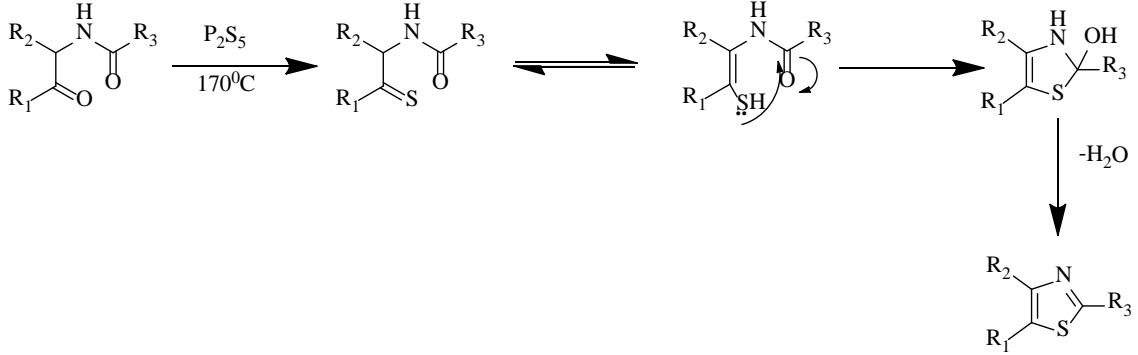
Tiyazol halkasının ilk sentezleri 19.yüzyılın sonlarına doğru yapılmaya başlandı. Bu sentezler Hantzsch, Hubacher, Traumann, Miolatti, Tcherniac, Gabriel gibi bilim adamları tarafından farklı metotlarla gerçekleştirildi[54].

**1. Hantzsch sentez metodu:** Bu metot tiyazol sentezinde en çok kullanılan metottur.  $\alpha$ -haloketonlar tiyoamitlerle reaksiyona girerek tiyazollerini oluşturur. Tiyoamitin sülfür atomu  $\alpha$ -haloketon’un  $\alpha$ -karbon atomuna nükleofilik atak gerçekleştirir. Önce  $\alpha$ -tiyoketon ve sonra dehidrasyon ile tiyazol halkası oluşur[49].Şekil 2.24.’te gösterilmiştir.



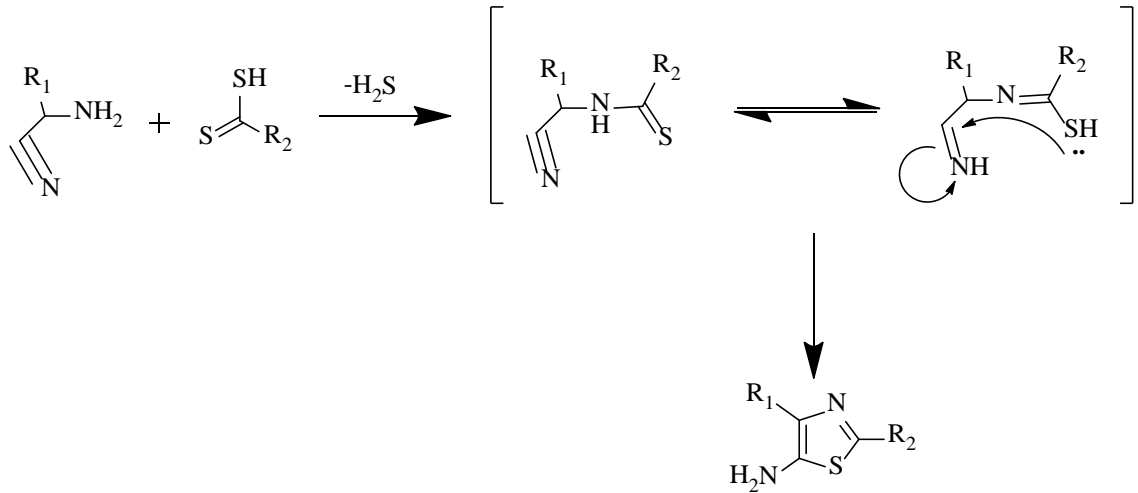
Şekil 2.24.Hantzsch sentezmetodu

**2. Gabriel sentez metodu:** 2. konum, 5. konum ya da hem 2 hem 5. konumda aril, alkil ya da alkoksi taşıyan tiyazol halkaları sentezlemek için kullanılan bir metottur.  $\alpha$ -açilamino ketonlar  $P_2S_5$  ile reaksiyona girerek tiyazolleri oluşturur[55].Şekil 2.25'te gösterilmiştir.



Şekil 2.25.Gabrielsentezmetodu

**3. Cook-Heilbron sentez metodu:**Süstitüe aminotiyazol sentezlemek için kullanılan yaygın bir metottur.  $\alpha$ -Aminonitriller ditiyoasitler, esterler, karbon disülfür, karbonil disülfür ve izotiyosiyanatlar ile reaksiyona girerek 5-aminotiyazolleri oluşturur[53]. Şekil 2.26.'da gösterilmiştir.



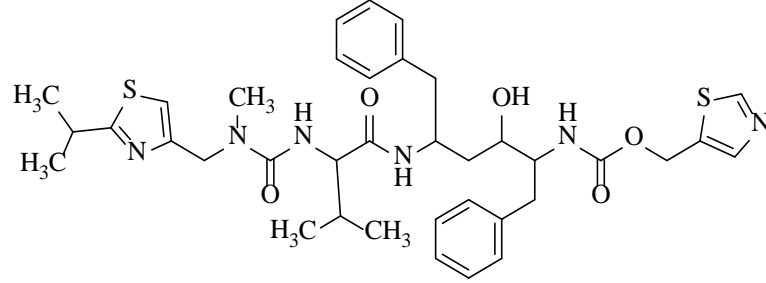
Şekil 2.26.Cook-Heilbron metodu

### 2.2.3. Tiyazol içeren bileşikler

Tiyazoller heterosiklik kimyada, ilaç keşfi ve dizaynında çok önemli bir iskelettir. Farklı farmakolojik aktivitelere sahip bir çok aktif molekülün yapısında tiyazol halkası bulunur. Son yıllarda bir çok tiyazol türevi sentezlenmiş ve farklı biyolojik aktiviteler bulunmuştur[50].

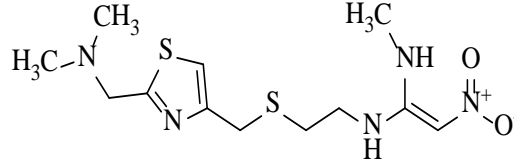


Tiyazol halkası içeren birçok ilaç günümüzde farklı alanlarda kullanılmaktadır[56].Ritonavir(Şekil 2.27.) molekülüanti-HIV olarak kullanılmaktadır[57].



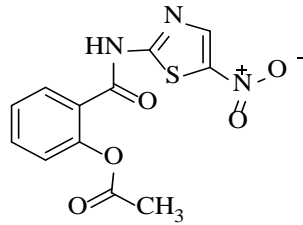
Şekil 2.27.Ritonavir molekülü

Nizatidin(Şekil 2.28.) molekülü antiülser olarak kullanılmaktadır [58].



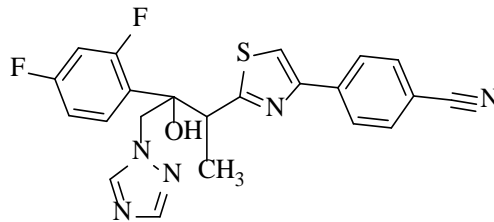
Şekil 2.28.Nizatidin molekülü

Nitrozksanit(Şekil 2.29.) molekülü antiparazitik ajan olarak etki göstermektedir [59]. Şekil 2.29’da gösterilmiştir.



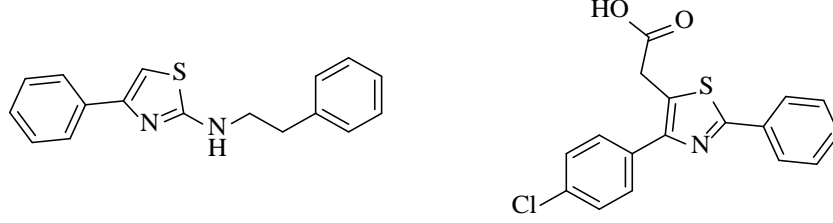
Şekil 2.29.Nitrozksanit molekülü

Ravukonazol (Şekil 2.30.) molekülü antifungal ajan olarak kullanılmaktadır[60].



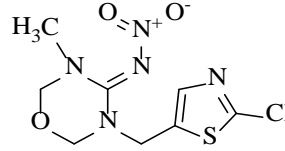
Şekil 2.30.Ravukonazol molekülü

Fanetizolve Fentiazakmolekülleri (Şekil 2.31.) antiinflamatuvar ajan olarak kullanılmaktadır[61,62].



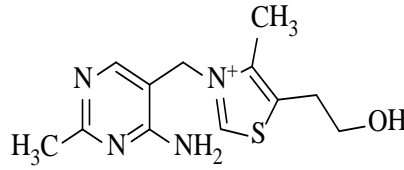
Şekil 2.31.Fanetizol ve Fentiazak molekülü

Tiyametoksam(Şekil 2.32.) molekülü insektisit olarak kullanılmaktadır[63].



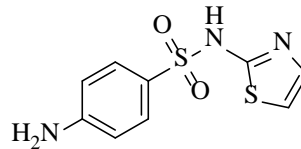
Şekil 2.32.Tiyametoksam molekülü

Vitamin B1(tiyamin)(Şekil 2.33.) molekülü tiyazol içeren bir moleküldür[64].Tiyamin suda çözünen bir vitamindir. Vitamin B1 molekülü metabolizma sırasında karbonhidratlardan vücuda enerji verilmesine yardımcı olur. Ayrıca asetilkolin gibi nörotransmitterlerin sentezinde rol alarak sinir sisteminin normal fonksiyonlarını yerine getirmesine yardım eder[51].



Şekil 2.33.Vitamin B1(tiyamin) molekülü

Sülfatiazol(Şekil 2.34.) molekülü antibakteriyel olarak etki göstermektedir[65,66].



Şekil 2.34.Sülfatiazol molekülü

### 3.GEREÇLER

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Amonyak	: Sigma-Aldrich
Amonyum tiyosiyanat	:Sigma-Aldrich
Aseton	: Sigma-Aldrich
Benzen	: Sigma-Aldrich
Benzoilklorür	: Sigma-Aldrich
Brom	: Sigma-Aldrich
Glasiyel asetik asit	: Sigma-Aldrich
Hidroklorik asit	: Sigma-Aldrich
Kloroform	: Sigma-Aldrich
Krom III oksit	: Sigma-Aldrich
Ksilen	: Sigma-Aldrich
Laktik asit	: Sigma-Aldrich
Metilsülfat	: Sigma-Aldrich
o-Aminotiyofenol	: Sigma-Aldrich
o-Fenilendiamin	: Sigma-Aldrich
Pirivaldehit	: Sigma-Aldrich
Potasyum dikromat	: Sigma-Aldrich
Sodyum asetat	: Sigma-Aldrich
Sodyum hidroksit	: Sigma-Aldrich
Sodyum metabisülfat	: Sigma-Aldrich
Dimetilformamit	: Merck
Etanol	: Merck

#### 3.2. Kullanılan Aletler

**Erime Derecesi Aleti:**MP90 digital melting point apparatus (Mettler Toledo, Columbus)

**<sup>1</sup>H-NMR:**Bruker 300 MHz FT-NMR Spektrometre (Bruker Bioscience, Billerica, MA)

**<sup>13</sup>C-NMR:**Bruker 75 MHz FT-NMR Spektrometre (Bruker Bioscience, Billerica, MA)

**İnfrared Spektrometresi:** Shimadzu, IR Affinity-1 S (Shimadzu, Japan)

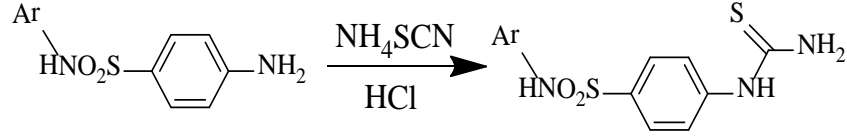
**Kütle Spektrometresi (MS):**Shimadzu LCMS-IT-TOF system (Shimadzu,Tokyo, Japan).

## 4.YÖNTEMLER

### 4.1. Genel Sentez Yöntemleri

#### 4.1.1. Başlangıç maddelerinin elde edilmesi

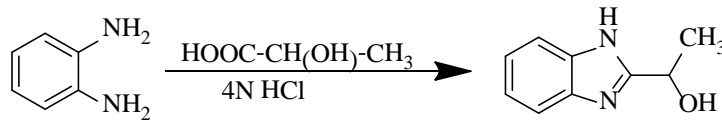
##### 4.1.1.1. Sülfonamit tiyoürelerin sentezi (YÖNTEM A)



Şekil 4.1.Sülfonamit tiyoüre eldesi

Amonyum tiyosiyanat (0.06 mol) oda sıcaklığında aseton içerisinde çözüldü ve çözeltiye damla damla benzoil klorür(0.06 mol) eklendi. 1 saat kadar karıştıktan sonra karışım 10 dk kaynatıldı ve üzerine 0.05 mol sülfonamit türevi hızlıca ilave edildi. Bir süre daha kaynatıldıktan sonra reaksiyonun bitimi ince tabaka kromatografisi(İTK) ile kontrol edilerek buzlu suya döküldü ve çökmesi beklendi. Çöken madde tiyoüreninbenzoilli halidir. Süzülerek alınıp etanolle yıkanıp kurutuldu. İlk basamakta oluşan ara madde %10 NaOH çözeltisi ile 15 dk kaynatılarak hidroliz edildi. Soğutuldu. Üzerine derişik HCl eklediğimizde ortamda benzoik asit ve sülfonamittiyoüre bileşikleri çökecektir. Amonyak ilavesiyle ise oluşan amonyum benzoat çözünür ve ortamda benzoik asit ve sülfonamittiyoüre bileşikleričökelti halinde kalacaktır. Bu maddeler süzülerek alındı ve benzoik asit alkolde iyi çözüldüğü için alkolle yıkanarak temizlendi.

##### 4.1.1.2.2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzimidazol sentezi (YÖNTEM B)



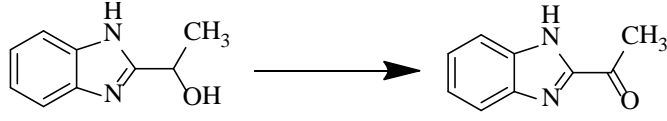
Şekil 4.2. 2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzimidazol sentezi

o-Fenilendiamin(0.02 mol), laktik asid(0.03 mol) ve 20ml 4N hidroklorik asit 30-40 dk geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Amonyakla nötrale edildi. Elde edilen bileşik süzülerek alındı [67].

Verim: % 70

Erime derecesi:178-179 °C

#### 4.1.1.3.2-Asetilbenzimidazol sentezi (YÖNTEM C)



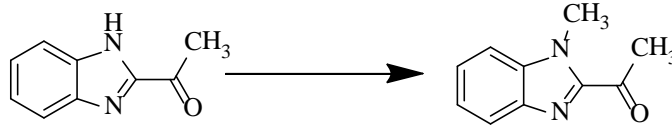
Şekil 4.3. 2-Asetilbenzimidazol sentezi

2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzimidazol(3.24 g, 0.02 mol) üzerine asetik asit(15 ml) eklendi. Balon 90°C'ye kadar ısıtıldı. Damlatma hunisi kullanılarak su(5 ml) ile çözülmüş krom III oksit(1.5 g, 0.015 mol) damla damla balona eklendi. 100°C'ye kadar ısıtıldı. Üzerine su(yaklaşık 200 ml) eklendi. Oluşan çökelek ortamdan uzaklaştırıldı. Süzüntü kloroformla ekstraksiyona tabi tutuldu. Sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü uçuruldu. Benzenden kristallendirildi[67].

Verim: %63

Erime derecesi: 188-189°C

#### 4.1.1.4.2-Asetil-1-metilbenzimidazol sentezi (YÖNTEM D)



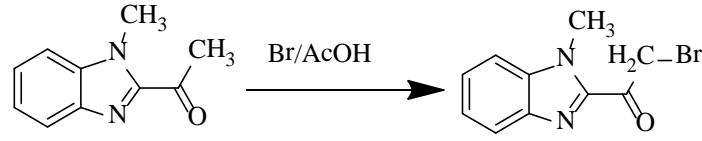
Şekil 4.4.2-Asetil-1-metilbenzimidazol sentezi

2-Asetilbenzimidazol(1.6 g, 0.01 mol) ve 2N sodyum hidroksit(15 ml) balona ilave edildi.Bir miktar suda çözüldü. Üzerine 1 mol dimetilsülfat(0.013 mol, 1.26 ml) eklendi. Şiddetli bir şekilde elde karıştırıldı. Meydana gelen tepkime sonucunda sıcaklık arttı. Soğuyana kadar karıştırmaya devam edildi. Çökelekler oluşuktan sonra süzüldü. Bazikliği gidene kadar suyla yıkandı. Oluşan katılar kurutmaya bırakıldı.Metanoldenkristallendirildi [67].

Verim:%52

Erime derecesi:74-75°C

#### 4.1.1.5.1-metilbenzimidazolil bromometil keton sentezi (YÖNTEM E)



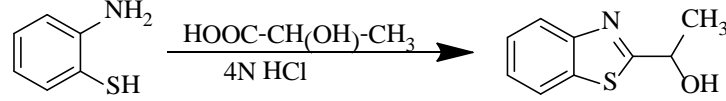
Şekil 4.5. 2-Asetil-1-metilbenzimidazolil bromometil keton sentezi

2-Asetil-1-metilbenzimidazol (0.01 mol, 2.53 g) asetik asit içerisinde 100 °C'ye kadar ısıtıldı. Üzerine asetik asit içerisinde brom (0.012 mol, 1.92 g) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 100 °C'de 3 saat karıştırıldı. 3 saat sonunda karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve katı çökmesi beklendi. Çöken katılar süzüldü. Asetik asit ile yıkandı. Kurutuldu. Katı madde suya eklendi. NaHCO<sub>3</sub> ile nötrale edildi. Süzüldü. Hekzan ile kristallendirildi [68].

Verim: % 70

Erime derecesi:123-125 °C

#### 4.1.1.6.2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzotiyazol sentezi (YÖNTEM F)



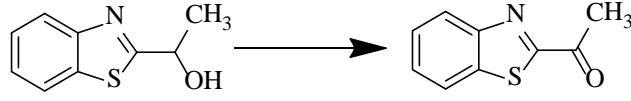
Şekil 4.6.2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzotiyazol sentezi

o-Aminotiyofenol(25g, 0.2 mol) ve laktik asit(25g, 0.28 mol) ksilen(200ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında yaklaşık 8 saat kaynatıldı. Ksilen evaporatör ile uzaklaştırıldı. Oluşan maddeye konsantrehidroklorik asit(60 ml) ve distile su(180 ml) ilave edildi. Çözelti eter ile karıştırıldı. Daha sonra karışım soğutuldu ve %20 NaOH çözeltisi ile bazikleştirildi. Maddeler çöktü ve kurutuldu. Benzen-petrol eterinden kristallendirme işlemi yapıldı [69].

Verim: % 70

Erime derecesi: 63-64 °C

#### 4.1.1.7.2-Benzotiyazolil metil keton sentezi (YÖNTEM G)



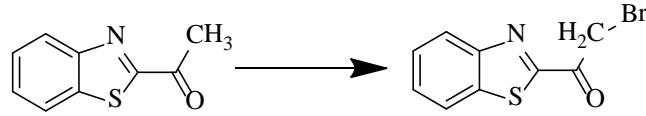
Şekil 4.7.2-Benzotiyazolil metil keton sentezi

Bir balona 2-( $\alpha$ -hidroksietil)benzotiyazol (35.8 g, 0.2 mol) üzerine glasiyel asetik asit(200ml) eklendi. Bir başka beherde potasyum dikromatın(29.5g, 0.1mol) üzerine su(75 ml) eklendi. Potasyum dikromat çözeltisi balonun içine eklendi. Yaklaşık 1 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Soğuttuktan sonra reaksiyon karışımının üzerine bir miktar su eklendi. Süzüldü. Etanolden kristallendirildi [69].

Verim: %79

Erime derecesi: 111-112°C

#### 4.1.1.8.2-Benzotiyazolil bromometil keton sentezi (YÖNTEM H)



Şekil 4.8.2-Benzotiyazolil bromometilketon sentezi

Bir balona 2-benzotiyazolil metil keton üzerine(26.6 g, 0.15 mol) kloroform eklendi (50ml). Damlatma hunisine brom(7.69 ml, 0.15 mol) ve kloroform(100 ml) eklendi. Damlatma hunisinden oda sıcaklığında damla damla balona maddeler eklendi. Sarı sarı katılar çökemeye başlar. Brom eklendikten sonra bütün madde çözünene kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Hidrobromik asit çıkışı sağlandı. Kloroform ortamdan uzaklaştırıldı. Katı çökelek petrol eterinden kristallendirildi [69].

Verim: %61

Erime derecesi: 89-90°C

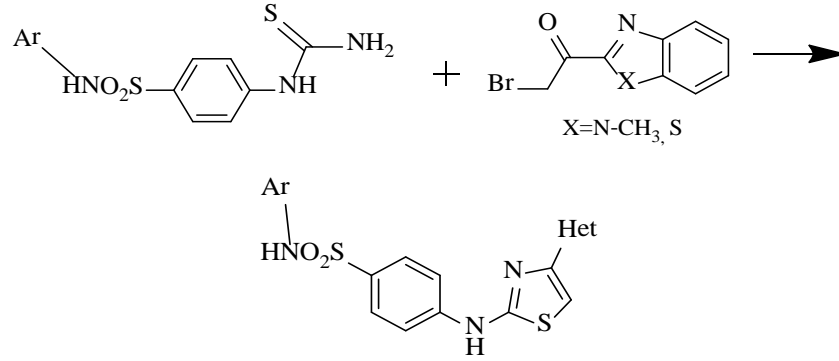
### 4.1.2. Sonuç bileşiklerinin eldesi

#### 4.1.2.1. 4-[(4-Sübstitüetiyazol-2-il)amino]-N-arilbenzensülfonamit türevlerinin sentezi (YÖNTEM I)

Eşdeğer oranda alınan 4-tiyouresülfonamit türevleri 2-bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon veya 2-bromo-1-(benzotiyazol-2-il)etanon türevleriyle etanol

içerisinde 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 1 saat kaynatıldı. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı kaynatma işlemi bittikten sonra çökme tamamlanana kadar oda sıcaklığında bekletildi. Çökelek bir behere su ile aktarılarak sodyum asetat ile tampon oluşturuldu ve süzüldü. Kurutuldu. Kristallendirildi.

**Kristallendirme işlemi:** Maddenin tamamını çözecek kadar dimetilformamit(DMF) eklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.



Şekil 4.9.4-[4-Sübstüetiyyazol-2-il)amino]-N-arilbenzensülfonamit sentezi

## 4.2. Antikanser Etki Araştırmaları

### 4.2.1. Hücre kültürlerinin hazırlanması (YÖNTEM J)

C6 hücreleri (siçanglioma hücreleri), %10 fetal bovineserum (FBS), 0.2 mM glutamin, 100 IU/ml penisilin ve % 1 g/ml streptomisiniçeren Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) besiyeri kullanılarak 25 cm<sup>2</sup>'lik flasklarda% 90'dan fazla bağıl nem ve % 5 CO<sub>2</sub>sağlayan 37°C'lik etüvde inkübe edilerek hazırlandı.

MCF-7 hücreleri (insan meme karsinoma hücreleri) % 10 fetal bovine serum, 1 mM sodyum pürivat, 10 µg/ml insan insülini ve % 90 Roswell Park Memorial Institute medium (RPMI) içeren besi yerlerinin bulunduğu 25 cm<sup>2</sup>'lik flasklarda % 90'dan fazla bağıl nem ve% 5 CO<sub>2</sub>'li gaz ortamda 37 °C'de inkübe edilerek hazırlandı.

A549 (insan akciğer karsinoma hücreleri);%10 fetal sığır serum,1 mM sodyum pürivat, 2 mM L-glutamin içeren RPMI besiyerleri kullanılarak 25 cm<sup>2</sup>'lik flasklarda% 90'dan fazla bağıl nem ve% 5 CO<sub>2</sub>içeren ortamda 37 °C'de inkübe edilerek hazırlandı.

### 4.2.2. Sitotoksisite (MTT) deneyi (YÖNTEM K)

Hemositometre (Neubauer lamı) ile yüzeyin % 80'ininikaplamışhücreler % 0.25 tripsin/EDTA solüsyonu kullanılarak sayıldı. Hücreler



$2 \times 10^4$  hücre/ml konsantrasyonunda süspansiyon haline getirildi. Test bileşiklerinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler hücre süspansiyonlarıyla birleştirildi. Her bir konsantrasyon 3 kuyucuğa eklenecek şekilde 200 µl hücre süspansiyonundan alınarak 96'lık plate'lere ekimleri yapıldı. Hücreler 24 saatlik zaman aralığında 37 °C'de inkübe edildi. Sonrasında, hücrelere 20 µl MTT boyası (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) eklenerek 37 °C de 2 saat daha inkübe edildi. Bu sürenin sonunda hücreler tarafından alınan MTT boyası DMSO içinde çözülerek ELISA spektrometre ile 540 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Deney üç tekrarlı şekilde gerçekleştirildi [71,72].

#### **4.2.3. Akım sitometrisi ile apoptozun belirlenmesi (YÖNTEM L)**

Hücreler, MTT metodu sonunda  $IC_{50}$  dozları hesaplanan bileşikler ve pozitif kontrol (cisplatin) ile 24 saat inkübe edildi. Annexin V boyama protokolü uygulandı. İlk olarak, hücreler soğuk fosfat tuz tamponu (PBS) ile yıkandı ve yaklaşık  $1 \times 10^6$  hücre/ml konsantrasyonda olacak şekilde bağlayıcı tampon çözeltisi ile süspansiyon edildi. Bu çözeltilerden yaklaşık  $1 \times 10^5$  hücre olacak şekilde 100 µl alındı ve 5 ml'lik test tüplerine aktarıldı. 5 µl Annexin V ve Propidyum İyodür (PI) ilave edildi. Hücreler 15 dakika boyuncakaranlıkta oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyonun ardından  $1 \times 10^6$  hücre/ml bağlayıcı tampon çözeltisinden her tüpe 400 µl ilave edilerek hücreler akım (flow) sitometresi ile analiz edildi [73].

#### **4.2.4. DNA giraz enzim aktivitesinin belirlenmesi (YÖNTEM M)**

DNA giraz enzim aktivitesi "Staphylococcus aureus Gyrase Supercoiling Assay" (Inspiralis, Norwich, İngiltere) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda test edilmiştir. Test ile DNA jel elektroforez yöntemi kullanılarak pBR322 plasmidinin süper sarmal hale dönüşümü ölçümlenmektedir. 1 ünite (U) DNA giraz enzimi 5 katı hacimdeki giraz tamponunda çözüldü ve test tamponuna (35 mM Tris HCl (pH 7.5)), 24 mM KCl, 4 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 1.8 mM Spermidine, 1 mM ATP, % 6.5 (w/v) gliserol ve 0.1 mg/ml BSA, 0.5 µg pBR322 plasmidi eklenerek 37 °C sıcaklıkta 30 dk inkübe edildi. Süreç sonunda reaksiyon 30 µl kloroform/iso-amil alkol (24/1) ve 30 µl Stopbuffer (STEB: 40% sukroz, 100 mM Tris.HCl (pH 7.5), 1 mM EDTA, 0.5 mg/ml bromophenol blue) eklenerek sonlandırıldı. Jel, 90 dakika 70V akımda sürüklendi ve etidium bromür çözeltisinde 25 dakika işlem sonrası boyamaya tabi tutuldu. Jel

dökümantasyon sistemi (BIORAD Chemi Doc) yardımıyla görüntülendi. Bileşiklerin çözeltileri test sonuçlarını etkilemeyecek şekilde minimum DMSO içerisinde çözüldü.

### **4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi**

#### **4.3.1. Erime noktası tayini**

Bütün maddeler bir ucu kapalı kapiller boruların içersine 0.5 cm yüksekliğine kadar toz halinde eklendi ve MP90 dijital erime derecesi tayini cihazında maddelerin erime noktaları tespit edildi.

#### **4.3.2. Kromatografik analizler**

İTK kullanılarak tüm bileşiklerin analizleri yapıldı. 20\*20 ebatlı, silikajel F<sub>254</sub> kaplı alüminyum plaklar kullanılarak 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV lambalar altında İTK ile tüm bileşiklerin analizleri yapıldı.

#### **4.3.3. IR spektrumlarının alınması**

Agat havanda toz haline getirilen bileşikler etüvde kurutuldu. Shimadzu, IR Affinity-1 S (Shimadzu, Tokyo, Japan) cihazı kullanılarak IR spektrumları alındı.

#### **4.3.4. <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarının alınması**

Her bileşikten alınan 20-30 mg maddenin heksadötorodimetilsülfoksit (DMSO-d<sub>6</sub>) içerisinde Bruker 300 MHz FT-NMR Spektrometre cihazı kullanılarak NMR spektrumları alındı.

#### **4.3.5. <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarının alınması**

Bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumları, Bruker 75 MHz UltraShield NMR spektrometre cihazı kullanılarak alındı.

#### **4.3.6. Kütle spektrumlarının (MS) alınması**

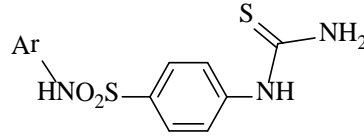
Bileşiklerin kütle spektrumları, Shimadzu LCMS-IT-TOF system (Shimadzu, Tokyo, Japan) cihazı kullanılarak elektron sprey yöntemiyle (ESI) alındı.

## 5.BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada 2-bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon ve 1-(benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon bileşikleri ile *N*-aril-4-tiyörebenzensülfonamid türevleri ve 4-tiyörebenzensülfonamid bileşikleri reaksiyona sokularak yeni türevler sentezlenmiştir.

### 5.1. Başlangıç Maddelerinin Eldesi

#### 5.1.1. *N*-Süstitüe-4-tiyörebenzensülfonamid türevlerinin eldesi



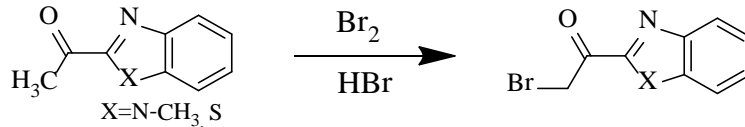
Şekil 5.1. *N*-Süstitüe-4-tiyörebenzensülfonamid türevleri

Tablo 5.1. *N*-Süstitüe-4-tiyörebenzensülfonamid türevleri

Ar	Bileşik Adı	Yöntem
-H	4-Tiyörebenzensülfonamid	Yöntem A
	<i>N</i> -(5-Metilizoksazol-3-il)-4-tiyörebenzensülfonamid	Yöntem A
	<i>N</i> -(Tiyazol-2-il)4-tiyörebenzensülfonamid	Yöntem A
	<i>N</i> -(Pirimidin-2-il)-4-tiyörebenzensülfonamid	Yöntem A
	<i>N</i> -(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)-4-tiyörebenzensülfonamid	Yöntem A

#### 5.1.2. 1-(Benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon/2-Bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon eldesi

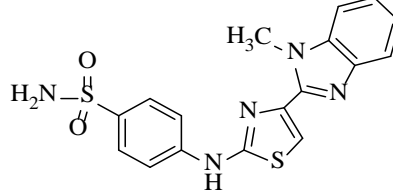
2-Bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon YÖNTEM E ve 1-(Benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon YÖNTEM H kullanılarak sentezlendi.



Şekil 5.2. 1-(Benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon/2-Bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon sentezi

## 5.2. Sonuç Bileşiklerin Eldesi

### 5.2.1. 4-[(4-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]benzensülfonamid (Bileşik 1)



Şekil 5.3. Bileşik 1

4-Tiyöübenzensülfonamid (0.0014 mol, 0.5g) ve eşdeğer molde 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etanon alınarak YÖNTEM I'ya göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMF eklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül ağırlığı: 385.46

Verim: % 73

Erime noktası: 285°C

#### Elemental analiz (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>)

Hesaplanan: C: 52.99 H: 3.93 N: 18.19

Bulunan: C: 52.97 H: 3.92 N: 18.17

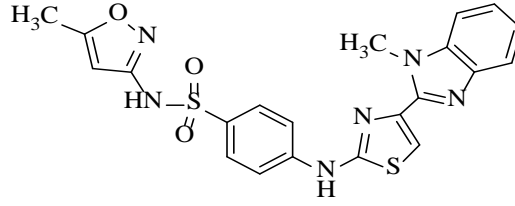
IR  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ : 3277-3226 (NH), 1683-1519 (C=C, C=N), 1151 (C-N).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  4.26 (s, 3H, benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 7.24 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7.39-7.44 (m, 2H, benzimidazol C<sub>5</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 7.72-7.89 (m, 6H, benzimidazol C<sub>4</sub>-H ve C<sub>7</sub>-H, sülfonamid-H), 7.98 (s, 1H, tiyazol C<sub>5</sub>-H), 11.00 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  33.02 (benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 111.93, 115.60, 116.98, 117.46, 124.29, 124.36, 127.65, 135.60, 137.05, 138.14, 139.22, 143.74, 146.06, 163.62

HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan 385.46; bulunan 386.07.

**5.2.2. 4-[(4-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]-*N*-(5-metilizoksazol-3-il)benzensülfonamit (Bileşik 2)**



Şekil 5.4. Bileşik 2

*N*-(5-Metilizoksazol-3-il)-4-tiyöürebensensülfonamit (0.0016 mol, 0.5 g) ve eşdeğer molde 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etanon alınarak YÖNTEM I'ya göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMF eklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül ağırlığı: 466.53

Verim: % 70

Erime noktası: 197°C

**Elemental analiz (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>)**

Hesaplanan: C: 54.07 H: 3.90 N: 18.03

Bulunan: C: 54.06 H: 3.89 N: 18.01

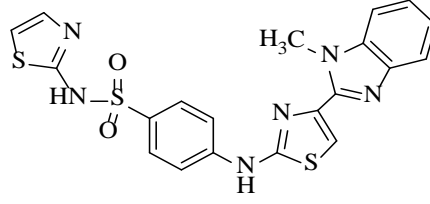
**IR**  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ : 3296 (NH), 1683-1521 (C=C, C=N), 1253 (C-O), 1151 (C-N).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**  $\delta$  2.30 (s, 3H, izoksazol C<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.25 (s, 3H, benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 6.14 (d, J: 0.87 Hz, 1H, izoksazol C<sub>4</sub>-H), 7.42-7.47 (m, 2H, benzimidazol C<sub>5</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 7.75 (d, J: 7.92 Hz, 1H, benzimidazol-H), 7.80-7.92 (m, 5H, benzimidazol-H, sülfonamit-H), 8.03 (s, 1H, tiyazol C<sub>5</sub>-H), 11.11 (s, 1H, NH), 11.31 (yayvan, 1H, SO<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**  $\delta$  12.52 (izoksazol C<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 33.09 (benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 95.88 (izoksazol C<sub>4</sub>), 112.04, 116.32, 117.16, 117.29, 124.47, 124.57, 129.01, 131.69, 135.47, 144.98, 145.87, 158.08, 163.39, 170.69 (izoksazol C<sub>3</sub>).

**HRMS (m/z):** [M+H]<sup>+</sup>C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>için hesaplanan 466.53; bulunan 467.09.

**5.2.3. 4-[(4-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]-*N*-(tiyazol-2-il)benzensülfonamit (Bileşik 3)**



**Şekil 5.5.***Bileşik 3*

*N*-(Tiyazol-2-il)-4-tiyürebensülfonamit (0.0015 mol, 0.5 g) ve eşdeğer molde 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etanon alınarak YÖNTEM I'ya göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMFeklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül ağırlığı: 468.57

Verim: % 70

Erime noktası: 243°C

**Elemental analiz (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)**

Hesaplanan: C:51.28 H: 3.45 N: 17.96

Bulunan: C: 51.27 H: 3.44 N: 17.94

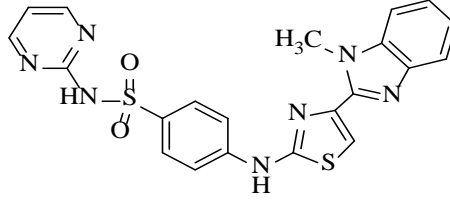
**IR**  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ :3292(NH), 1597-1519 (C=C, C=N), 1132 (C-N).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**δ 4.23 (s, 3H, benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 6.82 (d, J=4.59 Hz, 1H, tiyazol C<sub>5</sub>-H), 7.25 (d, J:4.59 Hz,1H, tiyazol C<sub>4</sub>-H), 7.32-7.38 (m, 2H, benzimidazol C<sub>5</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 7.70 (d, J:8.46 Hz, 2H, benzimidazol C<sub>4</sub>-H ve C<sub>7</sub>-H), 7.78-7.87 (m, 5H, sülfonamit-H ve tiyazol C<sub>5</sub>-H), 10.93 (s, 1H, NH), 12.66 (yayvan, 1H, SO<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**δ32.78(benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 95.88, 108.47, 111.40, 114.20, 116.84, 118.33, 123.48, 123.62, 124.86, 127.89, 134.94, 136.16, 140.43, 140.70, 144.10, 146.79, 163.38, 169.03(tiyazol C<sub>2</sub>).

**HRMS (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>içinhesaplanan468.57; bulunan 469.06.

**5.2.4. 4-[(4-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]-*N*-(pirimidin-2-il)]benzensülfonamit (Bileşik 4)**



*Şekil 5.6. Bileşik 4*

*N*-(Pirimidin-2-il)-4-tiyöübenzensülfonamit (0.0016 mol, 0.5 g) ve eşdeğer molde 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etanon alınarak YÖNTEM I'ya göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMF konur. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül ağırlığı:463.53

Verim: % 70

Erime noktası: 193°C

**Elemental analiz (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>)**

Hesaplanan: C: 54.42 H: 3.71 N: 21.16

Bulunan: C: 54.41 H: 3.70 N: 21.15

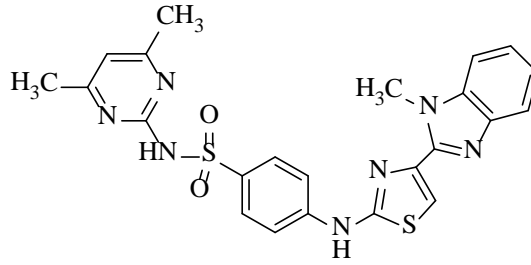
**IR**  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ :3325(NH), 1577-1519 (C=C, C=N), 1151 (C-N).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**  $\delta$  4.21 (s, 3H, benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 7.04 (t, J:4.86 Hz, 1H, pirimidin C<sub>5</sub>-H), 7.28-7.39 (m,2H, benzimidazol C<sub>5</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 7.68 (d, J:8.85 Hz, 2H, benzimidazol C<sub>4</sub>-H ve C<sub>7</sub>-H),7.86 (d, J:9.15 Hz, 3H,sülfonamitC<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H ve tiyazol C<sub>5</sub>-H), 7.98 (d, J:8.94 Hz, 2H, sülfonamit C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 8.50 (d, J=4.86 Hz, 2H, pirimidin C<sub>4</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 10.99 (s, 1H, NH), 11.67 (yayvan, 1H, SO<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**  $\delta$ 32.74(benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 111.32, 114.32, 116.24, 116.57, 118.44, 123.41, 123.57, 129.87, 132.40(pirimidin C<sub>4</sub> ve C<sub>6</sub>), 140.63, 140.86, 144.82, 146.84, 157.46, 158.82, 163.24

**HRMS (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>için hesaplanan463.53; bulunan 464.10.

**5.2.5. 4-[(4-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]-*N*-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)benzensülfonamit (Bileşik 5)**



**Şekil 5.7.**Bileşik 5

*N*-(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)-4-tiyöirebenzensülfonamit (0.0014 mol, 0.5 g) ve eşdeğer molde 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etanon alınarak YÖNTEM I'ya göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMFeklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül ağırlığı: 491.59

Verim: % 70

Erime noktası: 289°C

**Elemental analiz (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>)**

Hesaplanan: C: 56.22 H: 4.32 N: 19.97

Bulunan: C: 56.20 H: 4.31 N: 19.95

**IR**  $\nu_{maks}(cm^{-1})$ :3265(NH), 1589-1523 (C=C, C=N), 1151 (C-N).

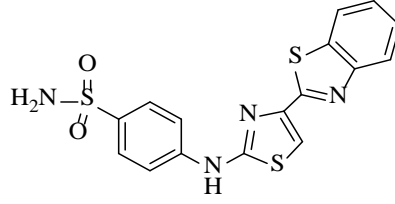
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**δ 2.25 (s, 6H, pirimidin C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>ve C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.20 (s, 3H, benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 6.74 (s, 1H, Pirimidin C<sub>5</sub>-H), 7.21-7.32 (m, 2H, benzimidazol C<sub>5</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 7.59-7.63 (m, 2H, benzimidazol C<sub>4</sub>-H ve C<sub>7</sub>-H), 7.78 (s, 1H, tiyazol C<sub>5</sub>-H), 7.83 (d, J: 8.91, 2H, sülfonamit C<sub>3</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H), 8.00 (d, J: 8.91, 2H, sülfonamit C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 10.89 (s, 1H, NH), 11.53 (yayvan, 1H, SO<sub>2</sub>NH)

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**δ23.40(pirimidin C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>ve C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 32.44 (benzimidazol N-CH<sub>3</sub>), 110.93, 112.98,114.13, 116.14, 119.20, 122.64, 122.96, 130.37, 132.61(pirimidin C), 136.71(pirimidin C),142.21, 142.66, 144.68, 147.46, 156.77, 163.16, 167.91

**HRMS (m/z):** [M+H]<sup>+</sup>C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>için hesaplanan491.59; bulunan 492.13.



### 5.2.6. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]benzensülfonamid (Bileşik 6)



Şekil 5.8.Bileşik 6

4-Tiyöürebensülfonamid (0.0021 mol, 0.5 g) ve eşdeğer molde 1-(benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon alınarak YÖNTEM I'ya göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMFeklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül ağırlığı:388.49

Verim: %72

Erime noktası: 309°C

#### Elemental analiz (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)

Hesaplanan: C: 49.48 H: 3.12 N: 14.43

Bulunan: C: 49.47 H: 3.11 N: 14.42

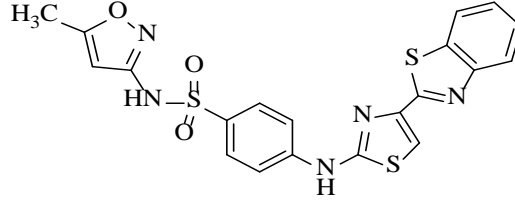
IR  $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>):3319-3277(NH), 1597-1519 (C=C, C=N), 1151 (C-N).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)δ 7.26 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7.42-7.48 (m, 1H, benzotiyazol C<sub>6</sub>-H), 7.51-7.57 (m, 1H, benzotiyazol-C<sub>5</sub>-H), 7.81-7.89 (m, 5H, benzimidazol-H, sülfonamid C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H ve tiyazol C<sub>5</sub>-H), 8.03 (d, J=7.77 Hz, 1H, benzotiyazol C<sub>7</sub>-H), 8.15 (d, J=7.92 Hz, 1H, benzotiyazol-C<sub>4</sub>- H), 10.96 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)δ110.33, 116.88(sülfonamid C<sub>3</sub> ve C<sub>5</sub>), 122.95, 123.11, 125.74, 127.05, 127.58, 135.13, 137.08, 143.85, 144.48, 154.17, 162.76, 163.45

HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>içinhesaplanan 388.49; bulunan 389.02.

**5.2.7. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino)-N-(5-metilizoksazol-3-il)]benzensülfonamit (Bileşik 7)**



Şekil 5.9.Bileşik 7

*N*-(5-Metilizoksazol-3-il)-4-tiyöübenzensülfonamit (0.0016 mol, 0.5 g) ve eşdeğer molde 1-(benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon alınarak YÖNTEM I'ya göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMFeklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül ağırlığı:469.56

Verim:% 68

Erime noktası: 261°C

**Elemental analiz (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>)**

Hesaplanan: C: 51.18 H: 3.23 N: 14.92

Bulunan: C: 51.16 H: 3.22 N: 14.91

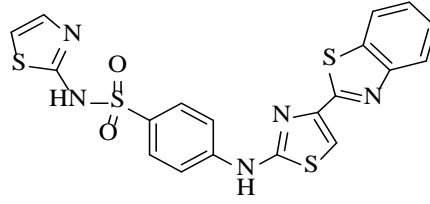
**IR**  $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>):3275(NH), 1608-1519 (C=C, C=N), 1259 (C-O),1155, C-N).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**δ 2.30 (s, 3H, izoksazol C<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.16 (s, 1H, izoksazol C<sub>4</sub>-H), 7.42-7.45 (m, 1H, benzotiyazol C<sub>6</sub>-H), 7.51-7.57 (m, 1H, benzotiyazolC<sub>5</sub>-H), 7.83-7.91 (m,5H, sülfonamit C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H,sülfonamit C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H, tiyazol C<sub>5</sub>-H), 8.02(d, J=7.77 Hz, 1H, benzotiyazol C<sub>7</sub>-H), 8.14 (d, J=7.98 Hz, 1H, benzotiyazolC<sub>4</sub>- H), 11.05 (s, 1H, NH), 11.32 (yayvan, 1H, SO<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**δ12.54 (izoksazol C<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 19.02, 56.49, 95.83(izoksazol C<sub>4</sub>), 110.76, 117.00, 122.93, 123.12, 125.77, 127.05, 128.93, 131.66, 135.12, 144.50, 145.10, 154.16, 158.11, 162.67, 163.19, 170.72(izoksazol C<sub>3</sub>)

**HRMS (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub> için hesaplanan469.56; bulunan 470.04.

**5.2.8. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino]-N-(tiyazol-2-il)benzensülfonamit (Bileşik 8)**



Şekil 5.10.Bileşik 8

*N*-(Tiyazol-2-il)-4-tiyürebensülfonamit (0.0015 mol, 0.5 g) ve eşdeğer molde 1-(benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon alınarak YÖNTEM I'ya göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMFeklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül Ağırlığı:471.60

Verim:% 72

Erime noktası: 250°C

**Elemental analiz (C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>)**

Hesaplanan: C: 48.40 H: 2.79 N:14.87

Bulunan: C: 48.39 H:2.78 N:14.85

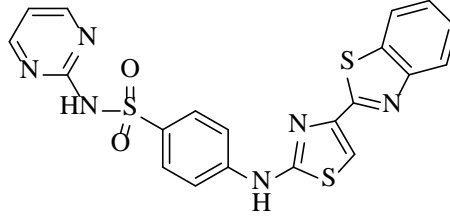
**IR**  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ : 3277(NH), 1624-1517 (C=C, C=N), 1141 (C-N).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**  $\delta$  6.82 (d, J=4.62 Hz, 1H, tiyazol C<sub>5</sub>-H), 7.25 (d, J=4.59 Hz, 1H, tiyazol C<sub>4</sub>-H), 7.42-7.47 (m, 1H, benzotiyazol C<sub>6</sub>-H), 7.51-7.56 (m, 1H, benzotiyazol C<sub>5</sub>-H), 7.78-7.94 (m, 5H, sülfonamit C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, sülfonamit C<sub>3</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H, tiyazol C<sub>5</sub>-H), 8.01-8.03 (d, J=8.13 Hz, 1H, benzotiyazolC<sub>7</sub>-H),8.12-8.15 (d, J=7.83 Hz, 1H, benzotiyazol C<sub>4</sub>-H), 10.94 (s, 1H, NH), 12.67 (yayvan, 1H, SO<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**  $\delta$ 108.49, 110.36, 116.85, 122.93, 123.09, 124.84, 125.74, 127.03, 127.80, 135.09, 135.15, 144.09, 144.49, 154.17, 162.77, 163.36, 169.15(tiyazol C<sub>2</sub>).

**HRMS (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>için hesaplanan471.60; bulunan 472.00.

**5.2.9. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino)-N-(pirimidin-2-il)]benzensülfonamit (Bileşik 9)**



**Şekil 5.11.**Bileşik 9

*N*-(Pirimidin-2-il)-4-tiyöurebenzensülfonamit (0.0016 mol, 0.5 g) ve eşdeğer molde 1-(benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon alınarak YÖNTEM C'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMFeklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül ağırlığı: 466.56

Verim: % 67

Erime noktası:282°C

**Elemental analiz (C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)**

Hesaplanan: C: 51.50 H: 3.03 N: 18.03

Bulunan: C: 51.49 H: 3.02 N: 18.01

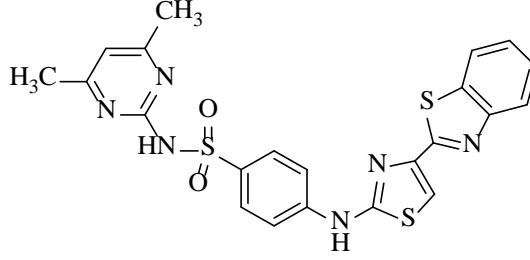
**IR**  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ : 3188(NH), 1616-1521 (C=C, C=N), 1157 (C-N).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**δ 7.04 (m, 1H, pirimidin C<sub>5</sub>-H), 7.42-7.48 (m, 1H, benzotiyazol C<sub>6</sub>-H), 7.51-7.56 (m, 1H, benzotiyazol C<sub>5</sub>-H), 7.85-8.01 (m, 6H, sülfonamit-H, tiyazol C<sub>5</sub>-H, benzotiyazol C-H), 8.12-8.15 (d, J=8.04 Hz, 1H, benzotiyazol C<sub>4</sub>-H), 8.52 (d, J=4.65 Hz, 2H, pirimidin C<sub>4</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 11.00 (s, 1H, NH), 11.68 (yayvan, 1H, SO<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**δ110.63, 116.27, 116.59, 122.91, 123.11, 125.76, 127.04, 129.76, 132.59(pirimidin C<sub>4</sub> ve C<sub>6</sub>), 135.14, 144.49, 144.78, 154.16, 157.47, 158.86, 162.71, 163.24.

**HRMS (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>işinhesaplanan466.56; bulunan 467.04.

**5.2.10. 4-[(4-(Benzotiyazol-2-il)tiyazol-2-il)amino)-N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)]benzensülfonamit (Bileşik 10)**



Şekil 5.12.Bileşik 10

*N*-(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)-4-tiyöirebenzensülfonamit (0.0014mol, 0.5 g) ve eşdeğer molde 1-(benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon alınarak YÖNTEM I'ya göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar DMFeklendi. Madde çözüldükten sonra DMF'in yaklaşık 2 katı kadar kaynar su eklendi. Soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller alındı.

Molekül Ağırlığı:494.61

Verim:% 69

Erime Noktası:263°C

**Elemental analiz (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)**

Hesaplanan: C: 53.43 H: 3.68 N: 17.00

Bulunan: C: 53.42 H: 3.67 N: 16.99

**IR**  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ :3236(NH), 1595-1519 (C=C, C=N), 1143 (C-N).

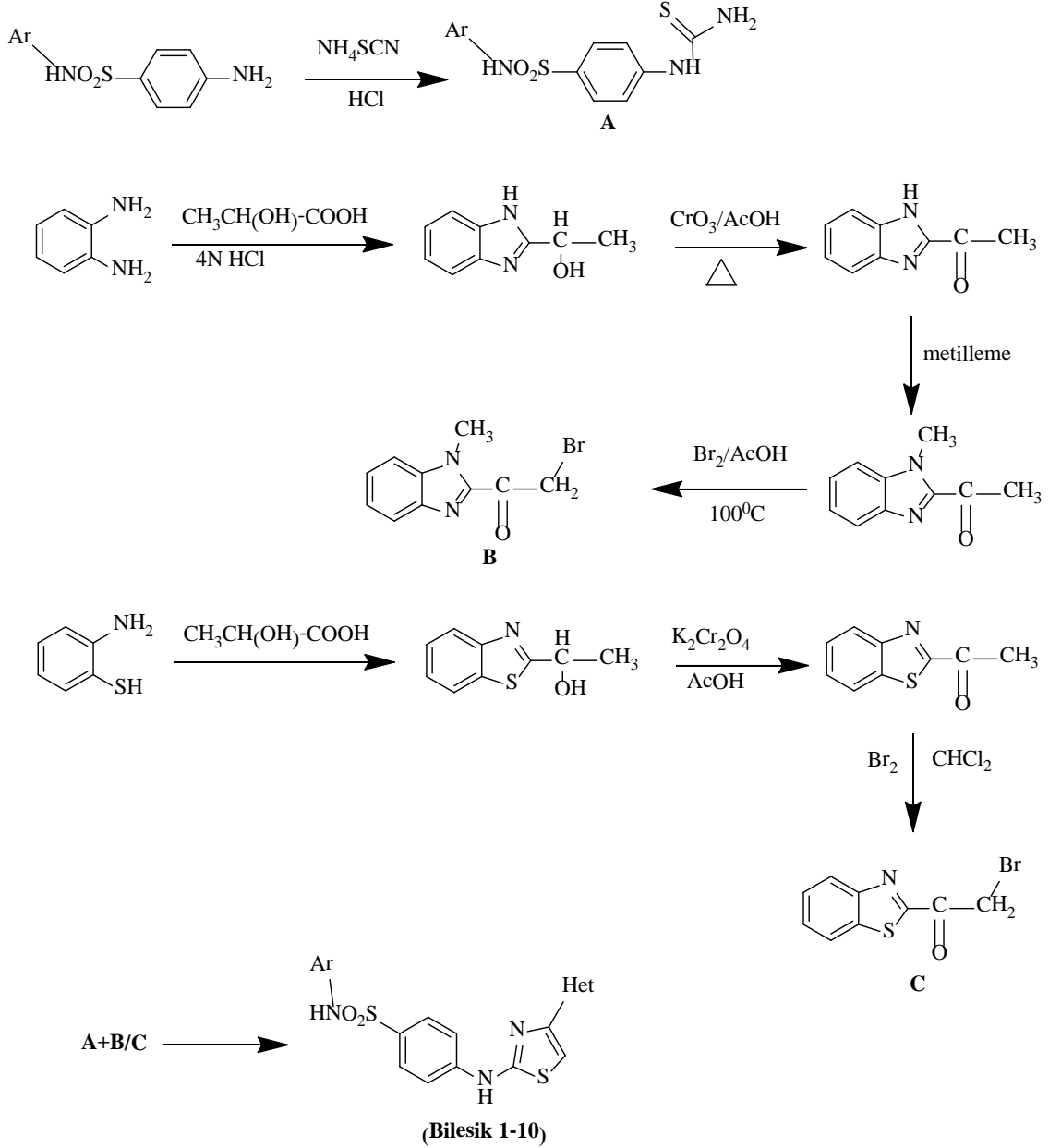
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**  $\delta$  2.26 (s, 6H, pirimidin C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>ve C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.76 (s, 1H, pirimidin C<sub>5</sub>-H), 7.42-7.48 (m, 1H, benzotiyazol C<sub>6</sub>-H), 7.51-7.57 (m,1H, benzotiyazol C<sub>5</sub>-H), 7.82-7.85 (d, J=8.91 Hz, 2H, sülfonamit C<sub>3</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H), 7.90 (s, 1H, tiyazol C<sub>5</sub>-H), 7.97-8.03 (m, 3H, benzotiyazol C<sub>7</sub>-H, sülfonamit C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H), 8.12-8.15(d, J=7.98 Hz, 1H, benzotiyazol C<sub>4</sub>-H), 10.96 (s, 1H, NH), 11.52 (yayvan, 1H, SO<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**  $\delta$  110.54, 116.32, 122.92, 123.11, 125.76, 127.04, 130.17, 135.13(pirimidin C<sub>4</sub> ve C<sub>6</sub>), 144.46, 144.54, 154.16, 156.77, 162.73, 163.33

**HRMS (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>içinhesaplanan494.61; bulunan 495.07.

### 5.3. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

4-[(4-Süstitüetiiazol-2-il)amino]-*N*-arilbenzensülfonamid türevleri(Bileşik 1-10) bileşiklerinin sentezinde izlenen sentezprosedürüŞekil5.13.'te belirtilmiştir.



Şekil 5.13.4-[(4-Süstitüetiiazol-2-il)amino]-*N*-arilbenzensülfonamid türevlerine(Bileşik 1-10) ait sentez şeması

Başlangıç olarak sülfonamid yapısındaki primeraminogrubundan tiyazol halkası elde etmek için tiyoüre haline getirilerek molekülün diğer maddeyle kolayca reaksiyona girmesi amaçlanmıştır. Diğer taraftan benzimidazol ve benzotiyazolhalkaları önce asetillenmiştir. Asetillenme işleminden sonra bromlanarak1-(benzotiyazol-2-il)-2-

bromoetanon ve 2-bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon sentezi gerçekleştirilmiştir. Bromlamamızdaki amaç halkada bağlanması gereken taraftaki elektron hareketliliğini artırarak reaksiyonun brom bağlanan kısımdan gerçekleşmesini sağlamaktır. Sülfonamit tiyoüreler ile 1-(benzotiyazol-2-il)-2-bromoetanon ve 2-bromo-1-(1-metil-benzimidazol-2-il)etanon etanol içerisinde Hantzsch yöntemine göre reaksiyona sokularak 10 tane orijinal 4-[(4-süstitüetiyazol-2-il)amino]-*N*-arilbensülfonamit türevleri elde edilmiştir.

## 5.4. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

### 5.4.1. FT-IR bulguları

4-[(4-Süstitüetiyazol-2-il)amino]-*N*-arilbensülfonamit türevleri olarak sentezlenen bütün bileşiklerin IR değerlerine bakıldığında bileşik 1 ve bileşik 6'da –SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubundaki primer amin varlığından dolayı N-H gerilim bandlarının dublet olarak 3319-3226 cm<sup>-1</sup> arasında geldiği gözlenmiştir. Diğer tüm bileşiklerde de yine N-H gerilim bandı singlet olarak 3325-3236 cm<sup>-1</sup> arasında görülmüştür. Bütün bileşiklerde ortak olarak 1683-1517 cm<sup>-1</sup> arasında C=C ve C=N gerilim bandları tespit edilmiştir. 1157-1132 cm<sup>-1</sup> arasında C-N gerilim bandı orta şiddette bir band olarak gözlenmiştir. Parmak izi bölgesinde birden fazla aromatik halkanın varlığından dolayı spesifik olarak bir band gözlenmemiştir.

### 5.4.2. NMR bulguları

Sonuç bileşikleri olan 4-[(4-süstitüetiyazol-2-il)amino]-*N*-arilbensülfonamit türevlerinin <sup>1</sup>H-NMR analizlerinde maddelerdeki bütün protonlar gözlenmiştir.

Benzimidazol kalıntısı içeren 1,2,3,4 ve 5 numaralı bileşiklerde benzimidazol halkasının 1. konumundaki azota bağlı metil (-CH<sub>3</sub>) grubu 4.20-4.26 ppm arasında singlet olarak pik vermiştir. Benzimidazol halkasının azotları arasındaki tautomerik dengeden dolayı azota yakın olan C<sub>4</sub> ve C<sub>7</sub>'ye bağlı protonlar ve C<sub>5</sub> ve C<sub>6</sub>'ya bağlı protonlar birbirlerine yakın ppm'ler arasında görülmüştür. C<sub>4</sub> ve C<sub>7</sub>'ye bağlı protonlar 7.63-7.76 ppm aralığında belirlenmiştir. C<sub>5</sub> ve C<sub>6</sub>'ya bağlı protonlar multipler olarak 7.21-7.47 ppm aralığında gözlenmiştir.

Benzotiyazol kalıntısı içeren 6,7,8,9 ve 10 numaralı bileşiklerde benzotiyazolün hidrojen içeren 4 karbonu farklı yerlerde pik vermiştir. C=N'in elektron verici etkisinden

dolayı C<sub>4</sub> karbonu 8.12-8.16 ppm aralığındadublet olarak vekükürte yakın olan C<sub>7</sub>'ye bağlı proton pikleri 8.01-8.04 ppm aralığında dublet şekilde tespit edilmiştir. Azot'a yakın C<sub>5</sub> ve kükürt'e yakın C<sub>6</sub> karbonuna bağlı proton pikleri multipler olarak 7.42-7.57 ppm'ler arasında gelir.

Bütün bileşiklerde bulunan ana iskelet yapıda sülfonamit ve tiyazol halkası arasındaki azot köprüsünün protonları 10.93-11.11 ppm arasında pik vermiştir.

1. ve 6. Bileşiklerde bulunan sülfonamit grubunun –SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubundaki protonları 7.24 ve 7.26 ppm'lerinde singlet olarak pik vermiştir.

2. ve 7. Bileşiklerde bulunan izoksazol grubunun 4. konumundaki protonlar 6.14 ve 6.16 ppm aralığındagözlenmiştir.

3. ve 8. Bileşiklerde bulunan tiyazol halkasının protonları N ve S'ün indüktif etkilerinden dolayı farklı yerlerde pik vermiştir. Kükürt'e yakın olan C<sub>5</sub>'deki proton 7.24-7.26 ppm arasında dublet olarak pik vermiştir. C<sub>4</sub>'e bağlı proton ise 6.81-6.83 ppm arasında dublet şekilde gözlenmiştir.

4. ve 9. Bileşiklerde pirimidin halkasında bulunan protonlar iki farklı alanda gözlenmiştir. Pirimidin halkasının C<sub>4</sub> ve C<sub>6</sub>'ya bağlı protonları azotun elektron çekici etkisinden dolayı paramagnetik kaymaya uğrayarak düşük alanda 8.49-8.52 ppm'leri arasında dublet olarak gözlenmiştir. C<sub>5</sub>'teki proton ise iki azotunda gölgeleme etkisinden dolayı triplet olarak 7.02-7.05 arasında gözlenmiştir.

5. ve 10. Bileşiklerde bulunan 4,6-dimetilpirimidin halkasında C<sub>5</sub>'teki proton, C<sub>4</sub> ve C<sub>6</sub>'daki metil grupları ve pirimidin azotlarının elektron çekici etkisiyle singlet olarak 6.74-7.75 ppm'de gelmiştir. C<sub>4</sub> ve C<sub>6</sub>'da bulunan metil grupları ise 2.25 ve 2.26 ppm'lerinde gelmiştir.

<sup>13</sup>C-NMR verileri incelendiğinde bütün bileşiklerin sayılan karbon sayıları ile NMR sonucu elde edilen karbon sayıları tutmaktadır. Benzimidazol halkasında azota bağlı metil grubu yüksek alanda 32.44-33.10 ppm'ler arasında gözlenmiştir.

2. ve 7. Bileşiklerde izoksazol halkasının karbonları 170 ppm'in hemen üstünde ve 95 ppm civarında gözlenmiştir. İzoksazol halkasına bağlı metil grubu 12.52 ve 12.54 ppm'lerde gözlenmiştir.

3. ve 8. Bileşiklerde tiyazol halkasının karbonlarının 169 ppm civarında geldiği gözlenmiştir.

4. ve 9. Bileşiklerde pirimidin halkasına ait karbon piklerinin 132.40 ve 132.59 ppm değerlerinde olduğu saptanmıştır.



5. ve 10.Bileşiklerde bulunan pirimidin halkasına bağlı metiller 23.40 ve 23.42 ppm’lerde gelmiştir. Pirimidin halkasının karbonları ise 135.16-136.71 ppm aralığında gözlenmiştir.

#### 5.4.3. Mass spektral verilerin değerlendirilmesi

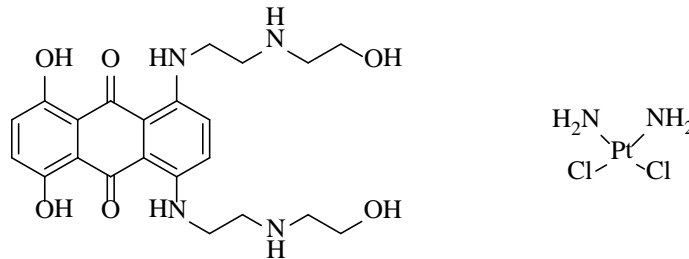
Kütle spektrometresi, organik moleküllerin iyonlaştırılması ve bu iyonların kütle/yük değerlerine göre kaydedilmesi işlemidir. İyonlaştırma işlemi organik molekülün gaz fazında yüksek enerjili elektronlarla bombardıman edilerek elektron çarpması yöntemiyle molekül iyonu oluşturmasına dayanır. Molekül iyonu molekülden bir elektron çiftinin elektron çarpması ile kopmasına neden olur. Oluşan iyonun  $M^+$  iyonu denir [74].

Elde edilen sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları elektrosprey yöntemi (ESI) kullanılarak iyonlaştırma tekniği ile analiz edilmiştir. Mass spektrumları incelendiğinde bütün bileşiklerde  $M+1$  pikleri tespit edilmiştir.

#### 5.5. Antikanser Etki Sonuçlarının Değerlendirilmesi

MTT deneyi yapılarak sentezlenen bileşiklerin C6, A549, MCF7 hücreleri üzerindeki toksik etkileri gözlenmiştir. Hücreler  $2 \times 10^4$  hücre/ml’den sonra belirlenen aralıktaki konsantrasyonlarda test bileşikleriyle 24 saat inkübe edilerek bırakılmıştır. Deney sonucunda elde edilen  $IC_{50}$  değerleri Tablo 5.2.’de verilmiştir.

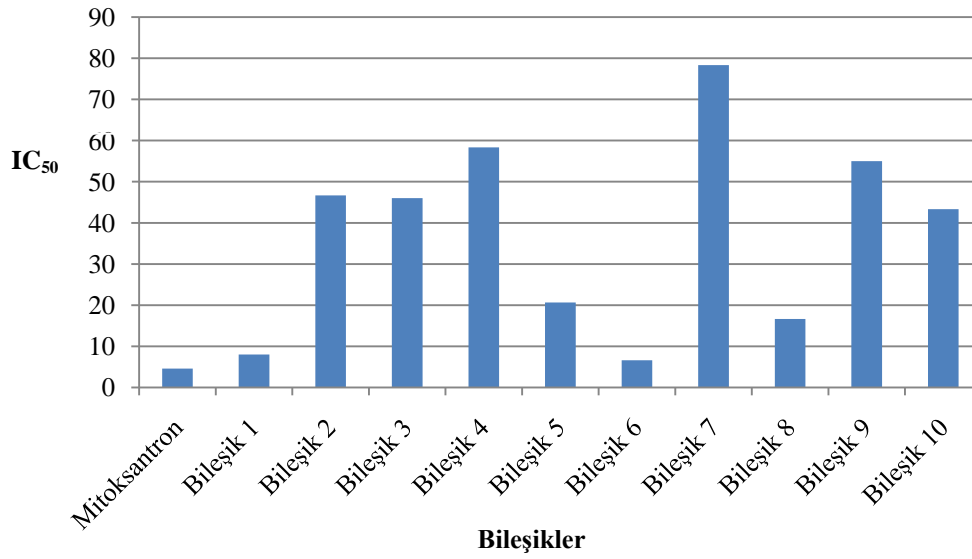
Sentezlenen 4-[(4-sübstitüetiyazol-2-il)amino]-*N*-arilbenzensülfonamit türevlerinin C6, MCF-7 ve A549 kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerine bakılmıştır ve hücre ölüm mekanizmalarıyla ilgili çalışmalar akım sitometrisi yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bütün maddeler için DNA giraz enzim aktivitesi etkileri elektroforez yöntemiyle araştırılmıştır. C6 ve A549 kanser hücreleriyle yapılan testlerde standart ilaç olarak sadece mitoksantron, MCF-7 hücreleriyle yapılan testte standart ilaç olarak mitoksantron ve cisplatin (Şekil 5.14.) kullanılmıştır. Bütün testler 3 kez tekrarlanmıştır.



Şekil 5.14. Mitoksantron ve Cisplatin molekülleri

### 5.5.1. MTT sonuçlarının değerlendirilmesi

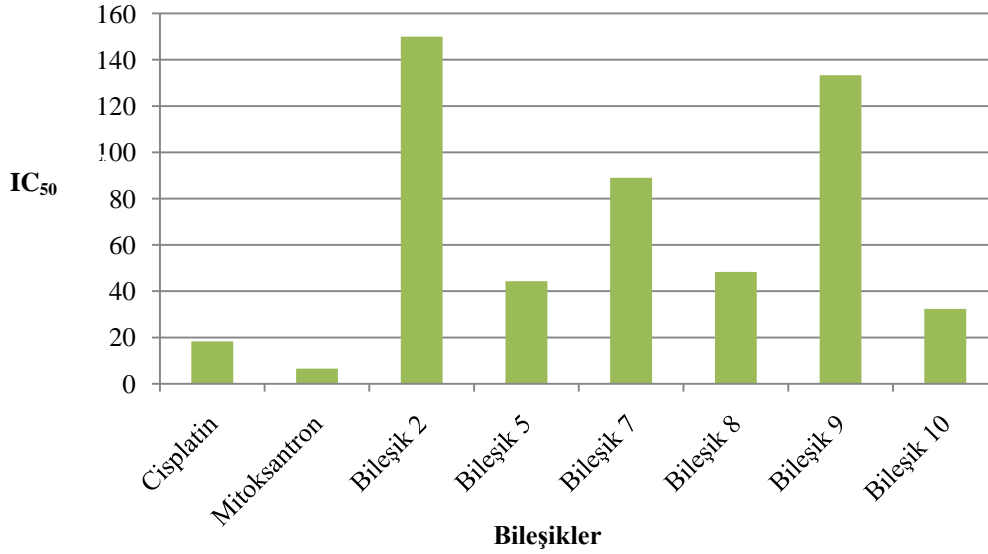
Sentezlenen 4-[(4-süstitüetiyazol-2-il)amino]-N-arilbenzensülfonamit türevlerinin C6, MCF-7 ve A549 hücreleri üzerine toksik etkileri MTT yöntemiyle belirlenmiştir. Hücreler  $2 \times 10^4$  hücre/ml kildikten 24 saat sonra belirlenen aralıktaki konsantrasyonlarda test bileşikleriyle 24 saat inkübe edilmiştir. Deney sonuçları Şekil 5.15., Şekil 5.16. ve Şekil 5.17.'deki grafiklerde belirtilmiştir. Grafiklerdeki her maddenin  $IC_{50}$  değerleri Tablo 5.2.'de verilmiştir. Her bir değer üç testin ortalaması olarak verilmiştir.



Şekil 5.15. C6 Gliomakanser hücrelerine karşı bileşiklerin  $IC_{50}$  dozları

C6 glioma kanser hücrelerine karşı yapılan çalışmalarda standart ilaç mitoksantronun  $IC_{50}$  değeri  $4.6 \mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur. Standart ilaç ile karşılaştırdığımızda bileşik 6'nın  $IC_{50}$  değeri  $6.66 \mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur. Bu değer mitoksantronun  $IC_{50}$  değerine en yakın değerdir. Bileşik 6 süstitüent olarak benzotiyazol halkasını ve  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubunu içermektedir. Yine süstitüent olarak 1-metilbenzimidazol ve  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  kalıntısı içeren bileşik 1'in  $IC_{50}$  değeri  $8 \mu\text{g/ml}$  ile standart ilaca en yakın ikinci değerdir. Bileşik 1 ve bileşik 6'nın molekül yapılarına bakıldığında  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubunun C6 hücrelerine karşı bileşiklerin iyi etki gösterebilmesi için gerekli olduğu gözlenmiştir. 4,6-Dimetilpirimidin halkası içeren bileşik 5'den farklı olarak pirimidin halkası üzerinde  $-\text{CH}_3$  grupları olmayan bileşik 4'ün  $IC_{50}$  değeri standart ilaç ile karşılaştırıldığında bileşik 5'in tersine çok yüksektir.

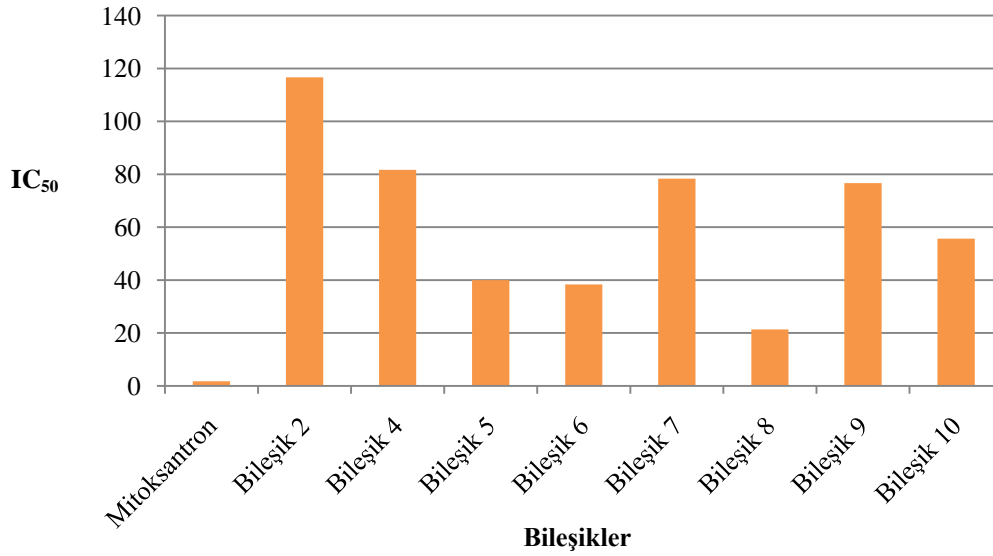
Yine pirimidin halkası içeren bileşik 9 ile 4,6-dimetilpirimidin halkası içeren bileşik 10 karşılaştırıldığında bileşik 10'un daha etkili çıktığı gözlenmiştir. Bileşik 4 ve bileşik 5 arasında bileşik 5'in, bileşik 9 ve bileşik 10 arasında bileşik 10'un daha düşük IC<sub>50</sub> dozuna sahip olması -CH<sub>3</sub> gibi halkaya elektron veren grupların aktiviteyi artırdığını göstermektedir.



Şekil 5.16. MCF-7 Meme kanseri hücrelerine karşı bileşiklerin IC<sub>50</sub> dozları

MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı yapılan bu MTT deneyinde standart ilaç olarak mitoksantron ve cisplatin kullanılmıştır. 1., 3., 4. ve 6. bileşiklerinin IC<sub>50</sub> değerleri 500 µg/ml'den yüksek çıkmıştır. Bu bileşiklerin çok yüksek dozlarda dahi hücrelerin %50'sini öldüremediği gözlenmiştir. Bu yüzden grafikte gösterilmemiştir. Mitoksantron molekülünün IC<sub>50</sub> değeri 6.60 µg/ml ve cisplatin molekülünün IC<sub>50</sub> değeri 18.33 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu değerlere en yakın IC<sub>50</sub> değerleri bileşik 5, bileşik 8 ve bileşik 10'a aittir. Bu iyi etkili olduğu düşünülen bileşiklerin molekül yapıları incelendiğinde bileşik 5 ve bileşik 10'un yapılarında ortak olarak 4,6-dimetilpirimidin halkası içerdiği ve bileşik 5'in 1-metilbenzimidazol, bileşik 10'un benzotiyazol halkası içerdiği tespit edilmiştir. Benzotiyazol halkası içeren bileşik 10'un bileşik 5'e göre MCF-7 hücrelerine karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bileşik 2 ve bileşik 7'nin yapıları karşılaştırıldığında ortak olarak 5-metilizoksazol içerdikleri ve bileşik 2'nin 1-metilbenzimidazol, bileşik 7'nin benzotiyazol içerdiği gözlenmiştir. Bileşik 7'nin bileşik 2'ye göre IC<sub>50</sub> değerinin standart ilaçlara daha yakın olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak benzotiyazol halkasının MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi 1-metilbenzimidazol halkasına göre daha iyidir.



Şekil 5.17.A549 Akciğer kanser hücrelerine karşı bileşiklerin IC<sub>50</sub>dozları

A549 akciğer kanser hücreleri ile yapılan MTT sitotoksikite testinde standart ilaç olan mitoksantron molekülünün IC<sub>50</sub>değeri 1.73 µg/ml olarak bulunmuştur. Bileşik 1 ve bileşik 3, 500 µg/ml'den daha yüksek dozlarda dahi hücrelerin %50'sini öldürememiştir. Sitotoksik etkileri bu yüzden grafikte gösterilmemiştir. Mitoksantron bileşiği ile karşılaştırıldığında bileşik 5, bileşik 6 ve bileşik 8 moleküllerinin sitotoksik etkisinin diğer bileşiklere göre iyi olduğu tespit edilmiştir. Bileşik 5 molekülünde 4,6-dimetilpirimidin ve 1-metilbenzimidazol halkalarını süstitüent olarak içermektedir. Bileşik 5 ile ortak olarak 4,6-dimetilpirimidin grubunu içeren ve ayrıca benzotiyazol halkası içeren bileşik 10 molekülünün sitotoksik etkisi bileşik 5 ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Bileşik 4 ve bileşik 5 ile bileşik 9 ve bileşik 10 molekülleri ikili olarak kendi aralarında yapılarına bakılarak karşılaştırıldığında halkaya elektron veren –CH<sub>3</sub> grubu içeren bileşik 5, bileşik 4'e göre ve bileşik 10'da bileşik 9'a göre daha iyi sitotoksik etkili bileşiklerdir. –CH<sub>3</sub> gibi halkaya elektron veren grupların varlığı IC<sub>50</sub> değerini düşürmektedir. Bileşik 6 molekülünde ise –SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubu ve benzotiyazol halkası süstitüent olarak bulunmaktadır. –SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubu içeren diğer bileşik 1'in etkisi ise çok düşük olduğu için hesaplanmamıştır. Bu yüzden –SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubunun A549 hücreleri üzerinde etkisinin olmadığı yorumu yapılmıştır.

Sentezlenen 4-[(4-sübstitüetiyazol-2-il)amino]-*N*-arilbenzensülfonamit türevlerinin C6, MCF-7 ve A549 hücrelerine karşı sitotoksik etkinin ana iskelet yapısında sülfonamit tarafından bağlı olduğu sübstitüsyon ve tiyazol halkası tarafındaki sübstitüsyonlara göre değişiklik yaptığı saptanmıştır.

Bileşiklerden C6 glioma kanser hücrelerine karşı diğerlerine göre sitotoksik etkisi iyi olan moleküllerbileşik 1 ve bileşik 6 'dır. MCF-7 meme kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi diğerlerine göre iyi olan bileşik 5, bileşik 8 ve bileşik 10'dur. A549 kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkisi iyi olan bileşik 5, bileşik 6 ve bileşik 8'dir.

Sübstitüent olarak 4,6-dimetilpirimidin ve 1-metilbenzimidazol halkası içeren bileşik 5'in test yapılan bütün kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkisinin olduğu ve MCF-7 ve A549 hücrelerine karşı diğer bileşiklerden daha iyi sitotoksik etkiye sahip olduğu görülmüştür.

-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubu ve benzotiyazol halkasının sübstitüent olarak bulunduğu bileşik 6'nın MCF-7 hücrelerine karşı sitotoksik etkisi çok düşüktür. Fakat C6 ve A549 hücrelerine karşı sitotoksik etkisi standart bileşiklere göre düşük olmasına rağmen diğer bileşiklere göre iyidir.

-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubu içeren bileşik 1 ve 6'ya bakıldığında MCF-7 hücrelerine karşı hiçbir etkisinin olmadığı fakat C6 hücrelerine karşı en yüksek sitotoksik etkiye sahip oldukları gözlenmiştir.Bileşik 6 'nın ayrıca A549 hücrelerine karşı da etkisi vardır. Bu yüzden -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> yapısının C6 hücrelerine karşı etki göstermek için gerekli olduğu yorumu yapılabilir.

5-Metilizoksazol grubu ve 1-metilbenzimidazol halkası içeren bileşik 2'nin IC<sub>50</sub> değerleri incelendiğinde C6 hücrelerine karşı bileşiğin etkisinin MCF-7 ve A549 hücrelerine karşı olan etkiden daha iyi olduğu gözlenmiştir.Bileşik 2'den farklı olarak benzimidazol yerine benzotiyazol halkası içeren bileşik 7'nin sitotoksik etkisi MCF-7 ve A549 hücrelerinde bileşik 2 ye göre daha iyidir.

Tiyazol ve 1-metilbenzimidazol sübstitüentlerini içeren bileşik 3sadece C6 hücreleri üzerinde etkilidir. 1-metilbenzimidazol yerine benzotiyazol içeren bileşik 8 ise bütün hücreler üzerinde etkili ve hatta MCF-7 ve A549 hücreleri üzerinde diğer bileşiklerden daha etkili bileşikler arasındadır.

Pirimidin ve 1-metilbenzimidazol halkası içeren bileşik 4 C6 ve A549 hücreleri üzerinde etkilidir. Ancak standart bileşik ile karşılaştırıldığında sitotoksik etkisinin çok iyi olduğu söylenemez. Benzotiyazol içeren diğer pirimidinli molekül bileşik 9 ise

bütün hücrelere karşı etkilidir ancak etkisinin standartla karşılaştırıldığında iyi olduğu söylenemez.

4,6-Dimetilpirimidin ve 1-metilbenzimidazol halkası içeren bileşik 5beyin, meme ve akciğer kanser hücrelerine karşı etkilidir. Benzotiyazol içeren diğer bileşik 10'da her 3 kanser hücresine karşı etkilidir. MCF-7 hücrelerine karşı bileşik 10, bileşik 5'ten daha etkili iken C6 ve A549 hücrelerinde ise bileşik 5, bileşik 10'dan daha etkili çıkmıştır.

Süstitüent yorumu yapılırsa  $-SO_2NH_2$  grubu C6 hücrelerine karşı etki göstermek için gereklidir. Pirimidin molekülü üzerinde elektron veren  $-CH_3$  gruplarının varlığı  $IC_{50}$  değerlerini düşürmüştür. Tiyazol halkasının 3 hücre üzerindeki etkisi diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında daha etkili olduğu söylenebilir.

**Tablo 5.2.** Bileşiklerin ve standart ilaçların  $IC_{50}$  değerleri

Bileşikler	Hücreler		
	C6	MCF-7	A549
Bileşik 1	8.00 ± 3.46	> 500	> 500
Bileşik 2	46.66 ± 2.88	150 ± 26.45	116.66 ± 5.77
Bileşik 3	46.00 ± 1.73	> 500	> 500
Bileşik 4	68.33 ± 18.92	> 500	81.66 ± 7.63
Bileşik 5	20.66 ± 1.52	44.33 ± 5.131	40.00 ± 13.22
Bileşik 6	6.66 ± 1.15	> 500	38.33 ± 2.88
Bileşik 7	78.33 ± 2.88	89.0 ± 7.93	78.33 ± 2.88
Bileşik 8	16.66 ± 1.52	48.33 ± 2.88	21.33 ± 1.52
Bileşik 9	55.00 ± 5.00	133.33 ± 2.88	76.66 ± 5.77
Bileşik 10	43.33 ± 4.16	32.33 ± 2.51	55.66 ± 3.78
Mitoksantron	4.60 ± 1.21	6.60 ± 3.14	1.73 ± 0.05
Cisplatin	---	18.33 ± 5.77	---

---:Test edilmedi

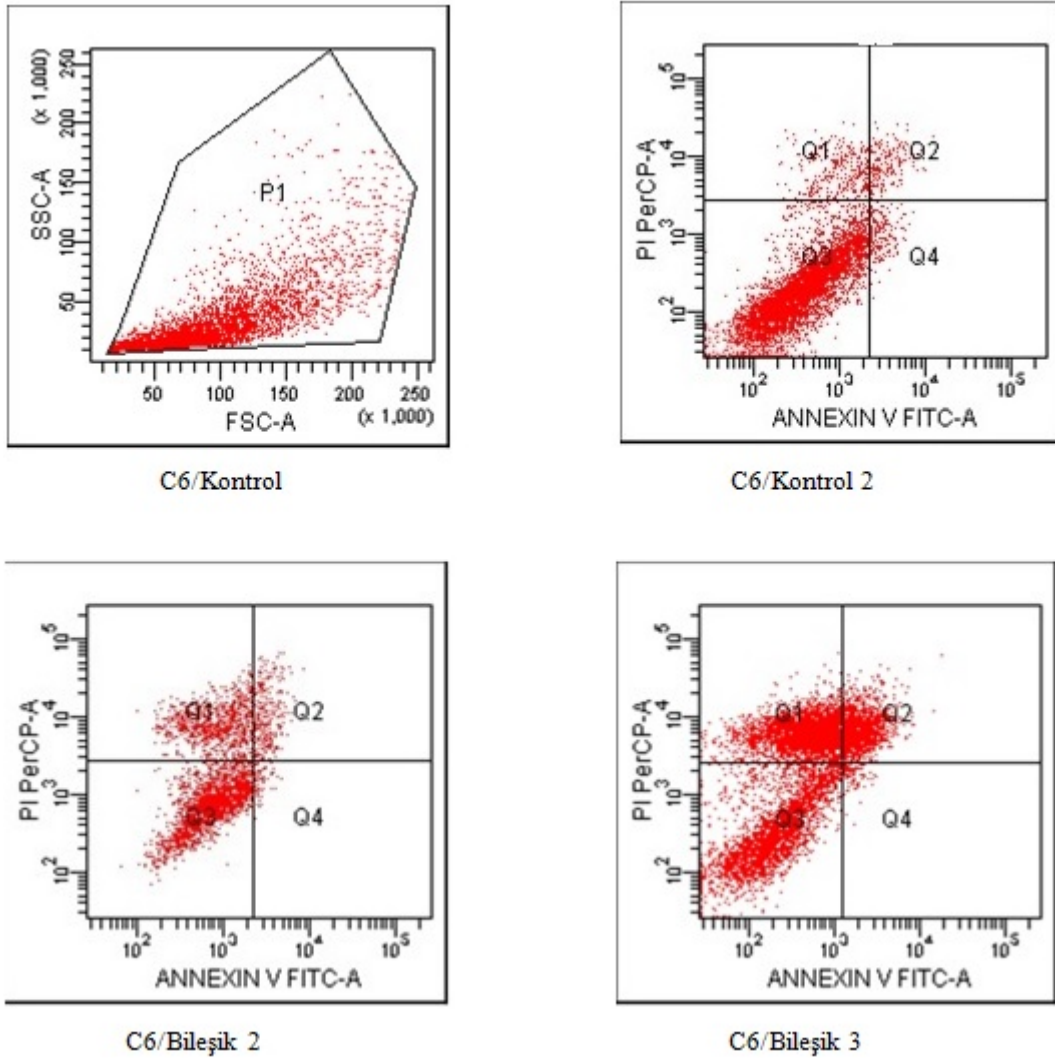
### 5.5.2. Akım sitometrisi ile apoptoz sonuçlarının değerlendirilmesi

MTT deneyi sonucunda elde edilen sonuçlara göre sentezlenen 4-[(4-süstitüetiyazol-2-il)amino]-N-arilbensülfonamid türevlerinin C6 hücreleri üzerinde MCF-7 ve A549 hücrelerine göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

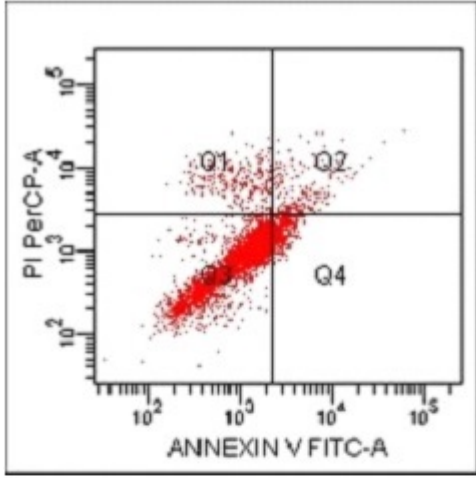
Sentezlenen bileşiklerin  $IC_{50}$  değerlerindeki dozların C6, MCF-7 ve A549 hücreleri ile 24 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra floresans veren Annexin V ve PI gibi boyalar ile canlı hücre, erken apoptotik, geç apoptotik, nekrotik hücre değerleri ölçülerek akım sitometrisi ile apoptotik DNA yüzdesi bulunmaktadır. Normal hücre

zarları sitoplazmik yüzünde bulunan fosfatidilserin (PS) molekülü apoptoz olma sürecine giren hücrelerde hücre zarının dış yüzüne geçer. Hücre zarının dış yüzüne PS Anneksin V kullanılarak görünür hale gelir. Ölü hücrelerde oluşna floresans ölçülerek apoptotik hücre oranı tespit edilir. Membran bütünlüğü bozulan ölü hücrelerin verdiği floresansın PI ile ölçülmesi sonucu nekroz ölçümü yapılır[70]. Kontrol gruplarının canlılık oranlarının yüksek olması testin güvenilirliğinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir.

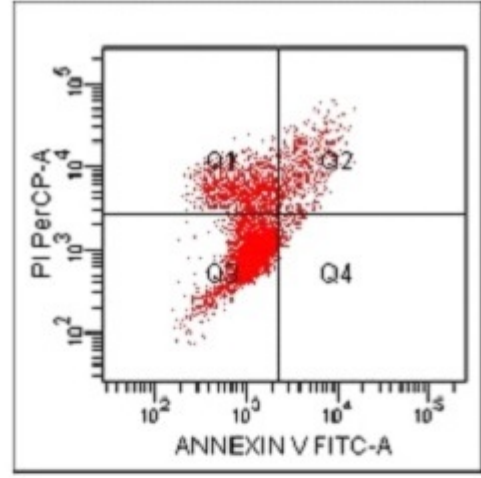
C6 hücrelerine karşı akım sitometrisi sonuçları Şekil 5.18., Şekil 5.19. ve Şekil 5.20.'da gösterilmiştir.



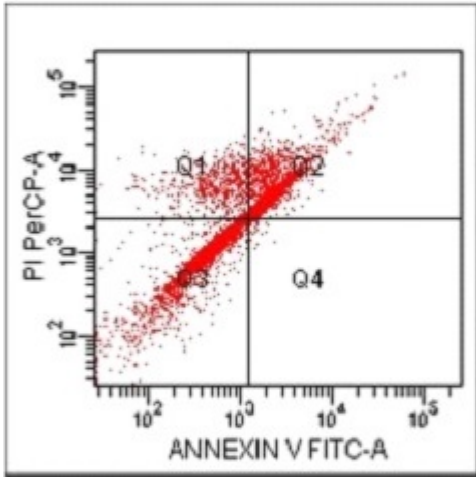
Şekil 5.18.Kontrol, bileşik 2 ve bileşik 3 'ün C6 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları



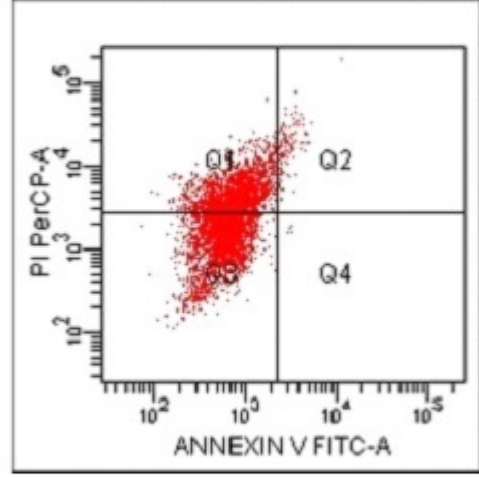
C6/ Bileşik 4



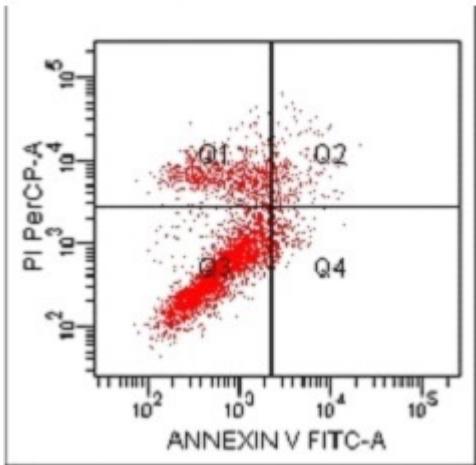
C6/Bileşik 5



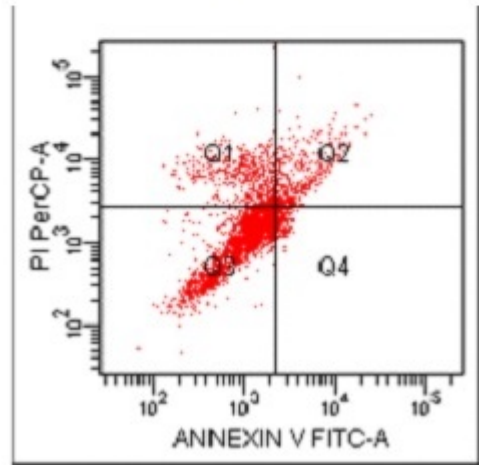
C6/Bileşik 6



C6/Bileşik 7



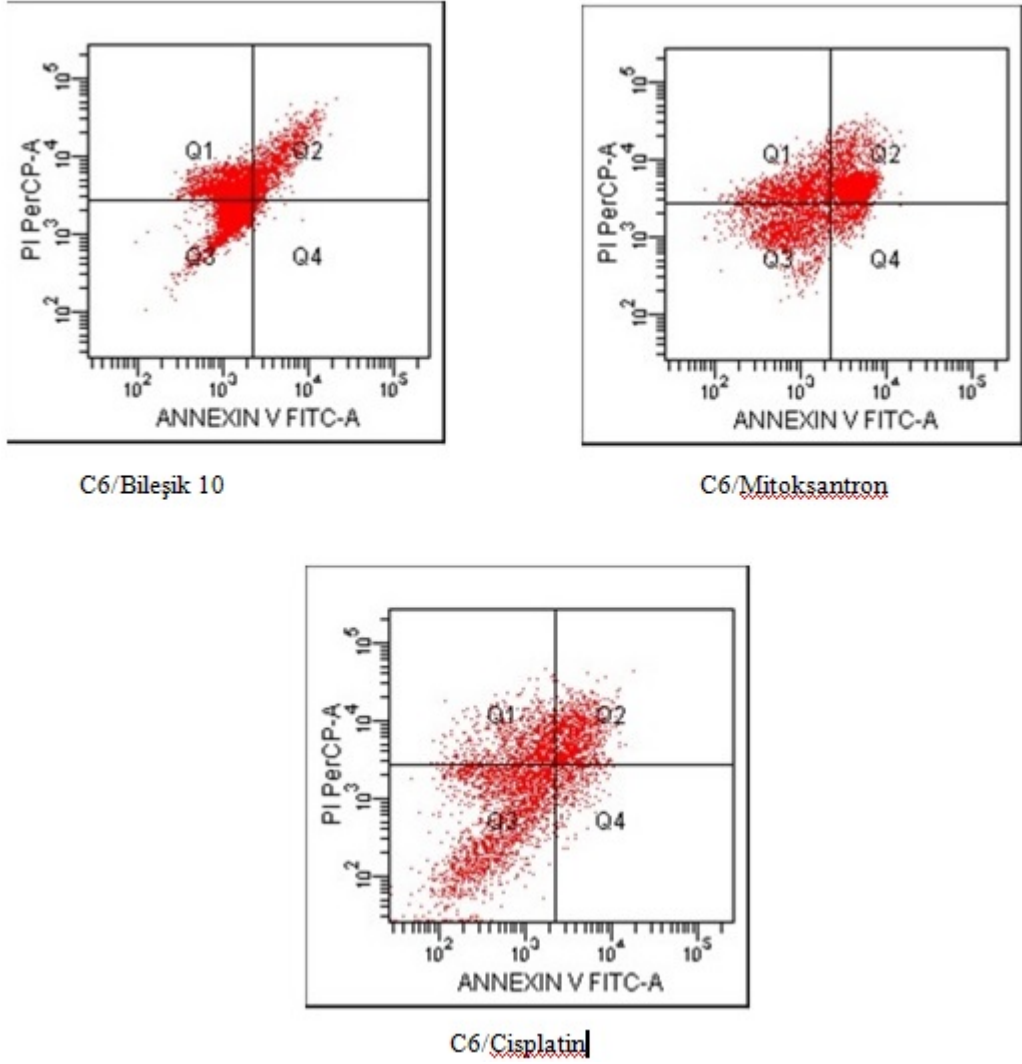
C6/ Bileşik 8



C6/Bileşik 9

Şekil 5.19. Bileşiklerin C6 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları





Şekil 5.20. Bileşik 10, mitoksantron ve cisplatin akım sitometrisi sonuçları

C6 hücrelerinin akım sitometrisi testinde standart ilaç olarak mitoksantron bileşiği kullanılmıştır. Mitoksantron bileşiği ile iki defa test yapılmıştır ve her iki testte de apoptotik mekanizma ile C6 hücrelerini öldürdüğü gözlenmiştir.

C6 hücrelerinin akım sitometrisi sonuçları (Şekil 5.18, Şekil 5.19 ve Şekil 5.20) incelendiğinde 2, 3, 5, 7, 8, 10 bileşiklerinin nekrotik hücre ölüm yüzdeleri sırasıyla %28.70, %43.10, %23.90, %42.30, % 20.80 ve %40.50 olarak ölçülmüştür.

Bileşik 4'ün % 14.30, bileşik 6'nın ise % 32.10 oranla apoptotik hücre ölümü ile apoptotik ölüm mekanizmasını tetikleyerek etki gösterdiği gözlenmiştir. Bileşik 9'un apoptotik hücre ölümü %15.40 ve nekrotik hücre ölümü % 15.30 olarak ölçülmüştür.

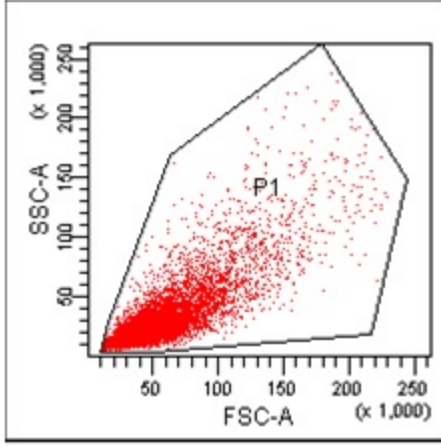
Bileşik 9'un hem apoptotik hem de nekrotik ölüm mekanizması ile hücre ölümüne sebep olduğu tespit edilmiştir.

Bileşik 3 tüm bileşikler arasında C6 hücreleri üzerinde en çok ölüme neden olan bileşiktir. Nekrotik yoldan hücreleri öldürür. Bileşik 3 % 38.00 canlı hücre oranı ile mitoksantron kadar hücre ölümüne sebep olmuştur. Bileşik 10 % 41.70 canlı hücre oranı ile mitoksantrona yakın ikinci bileşiktir.

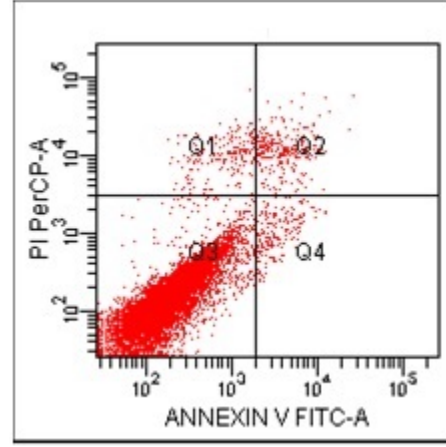
**Tablo 5.3.***Bileşiklerin C6 hücreleri üzerindeki akım sitometri sonuçları*

<b>Bileşikler</b>	<b>%Canlı</b>	<b>% Erken Apoptotik</b>	<b>% Geç Apoptotik</b>	<b>% Nekrotik</b>
<b>Kontrol 1</b>	88.10	3.10	3.10	5.70
<b>Kontrol 2</b>	85.00	3.30	3.00	8.70
<b>Bileşik 2</b>	61.40	7.80	2.20	28.70
<b>Bileşik 3</b>	38.00	17.70	1.10	43.10
<b>Bileşik 4</b>	77.80	5.10	9.20	7.90
<b>Bileşik 5</b>	63.00	11.70	2.50	23.90
<b>Bileşik 6</b>	52.00	31.50	0.60	15.90
<b>Bileşik 7</b>	55.20	2.40	0.10	42.30
<b>Bileşik 8</b>	69.90	5.10	4.30	20.80
<b>Bileşik 9</b>	69.20	10.20	5.20	15.30
<b>Bileşik 10</b>	41.70	16.30	1.50	40.50
<b>Mitoksantron 1</b>	30.00	36.60	8.20	25.20
<b>Mitoksantron 2</b>	38.50	31.40	6.80	23.30
<b>Cisplatin</b>	51.90	20.90	7.00	20.20

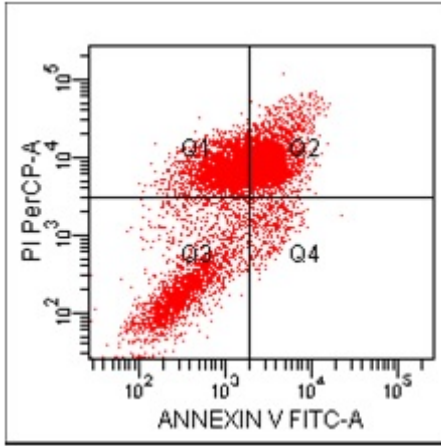
A549 hücrelerine karşı akım sitometrisi sonuçları Şekil 5.21., Şekil 5.22.'de gösterilmiştir.



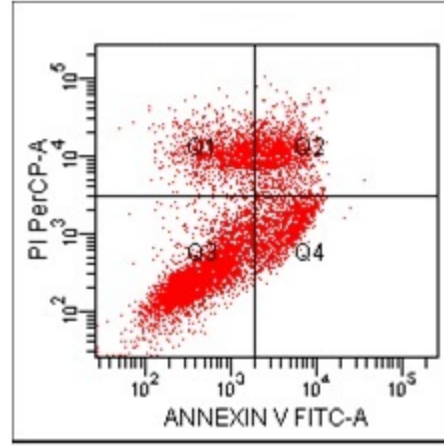
A549/Kontrol



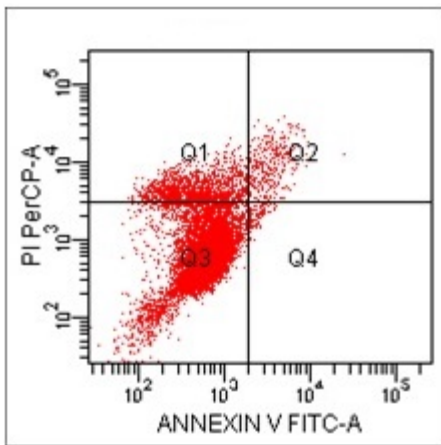
A549/Kontrol 2



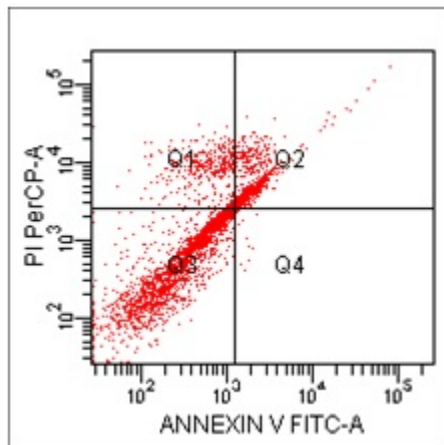
A549/Bileşik 2



A549/Bileşik 4

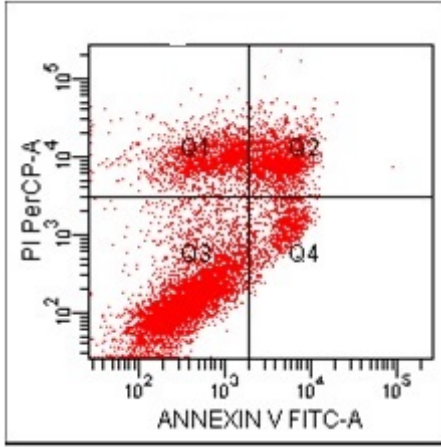


A549/ Bileşik 5

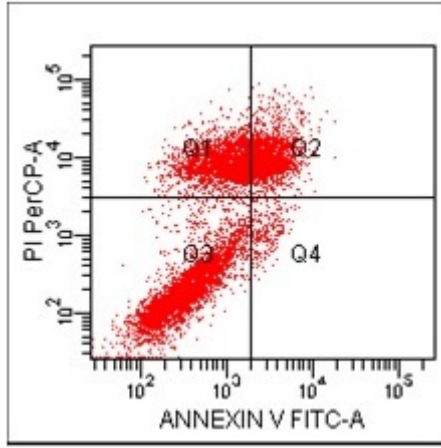


A549/Bileşik 6

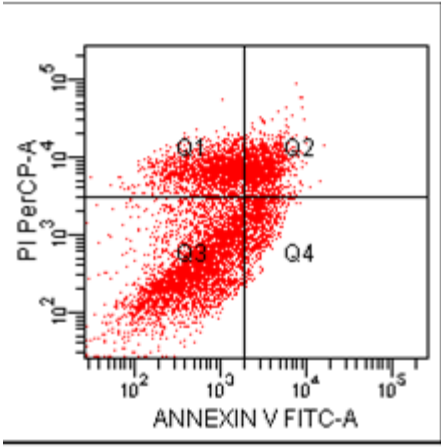
Şekil 5.21. Kontrol ve bazı bileşiklerin A549 hücrelerine karşı akım sitometrisi sonuçları



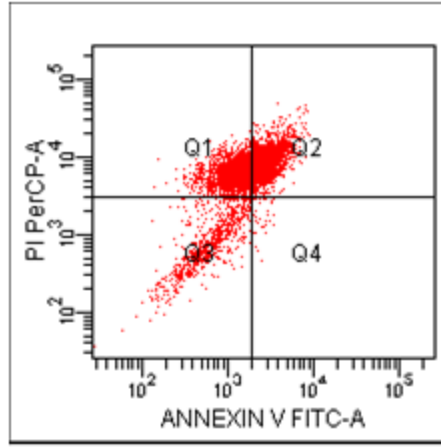
A549/Bileşik 7



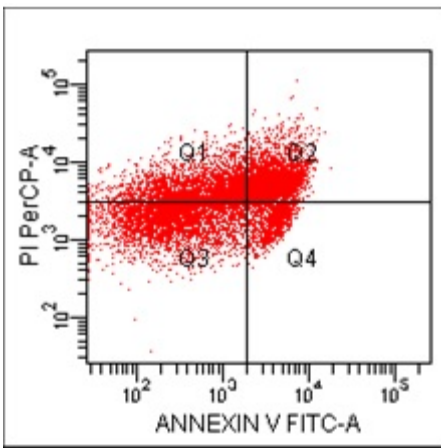
A549/Bileşik 8



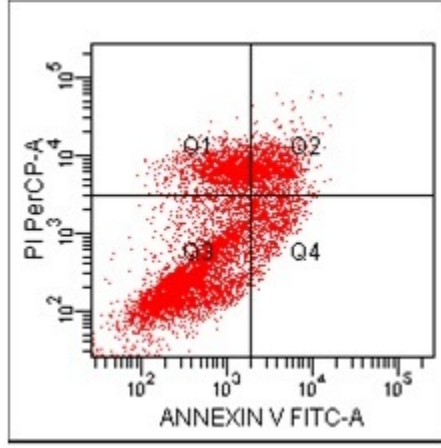
A549/Bileşik 9



A549/Bileşik 10



A549/Mitoksantron



A549/Cisplatin

Şekil 5.22. Bileşiklerin A549 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları

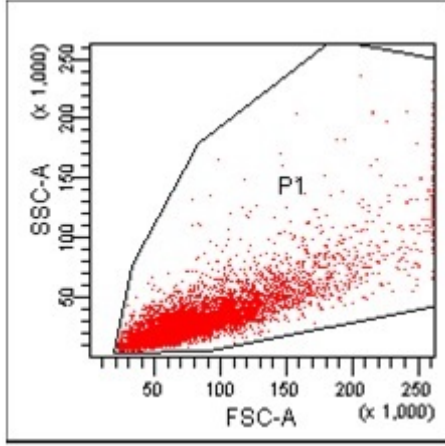
A549 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları (Şekil 5.21, Şekil 5.22) incelendiğinde standart ilaç olarak mitoksantron ve cisplatin molekülleri kullanılmıştır.

Her iki standart ilaçla iki defa test yapılmıştır. Kontrol grubunun canlılık oranının yüksek olması testin güvenilirliğinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Bileşikler incelendiğinde A549 hücrelerine karşı 2., 4., 6., 7., 8., 9. ve 10. bileşiklerinin apoptotik mekanizmayla hücre ölümlerine sebep olduğu ve bileşik 5'in nekrotik yoldan hücre ölümüne sebep olduğu gözlenmiştir. Bileşik 10'un % 90.40 ile standart etken maddelerden daha çok hücre ölümüne sebep olduğu gözlenmiştir. Standart ilaçlar mitoksantron ve cisplatin'in apoptotik yüzdelerinin nekrotik yüzdelerinden fazla olduğu ve bu sebeple apoptotik mekanizmayla A549 hücrelerini öldürdüğü tespit edilmiştir.

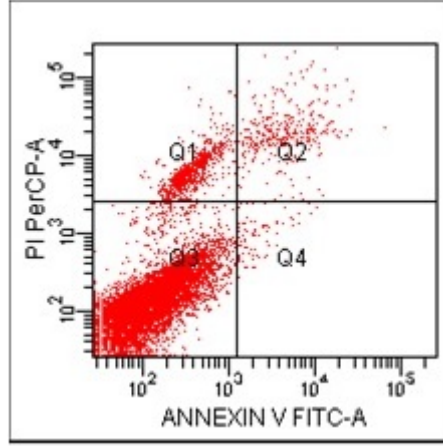
**Tablo 5.4.** Bileşiklerin A549 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları

Bileşikler	% Canlı	% Erken Apoptotik	% Geç Apoptotik	% Nekrotik
<b>Kontrol 1</b>	93.00	2.80	2.00	2.20
<b>Bileşik 2</b>	23.20	36.20	4.00	36.60
<b>Bileşik 4</b>	51.30	16.80	16.10	15.80
<b>Bileşik 5</b>	81.70	3.50	1.10	13.70
<b>Bileşik 6</b>	61.80	23.20	0.50	14.60
<b>Bileşik 7</b>	56.20	18.80	8.30	16.70
<b>Bileşik 8</b>	42.20	27.90	2.40	27.40
<b>Bileşik 9</b>	49.60	18.50	9.60	22.30
<b>Bileşik 10</b>	9.60	46.80	0.40	43.20
<b>Mitoksantron 1</b>	35.00	27.70	10.30	27.00
<b>Mitoksantron 2</b>	24.50	43.70	16.00	15.80
<b>Cisplatin 1</b>	56.70	14.90	9.40	18.90
<b>Cisplatin 2</b>	85.30	6.40	3.60	4.70

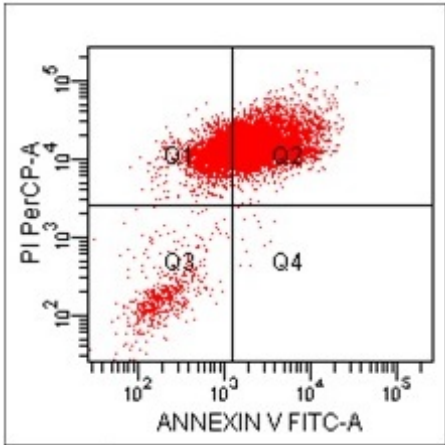
MCF-7 hücrelerine karşı bileşiklerin akım sitometrisi sonuçları Şekil 5.23. ve Şekil 5.24.'te gösterilmiştir.



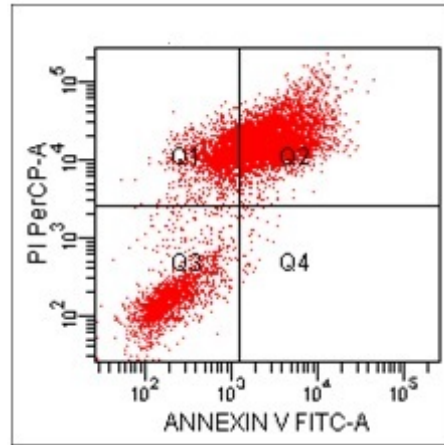
MCF-7/Kontrol



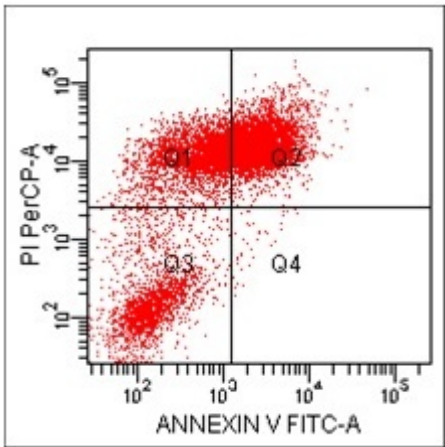
MCF-7/Kontrol 2



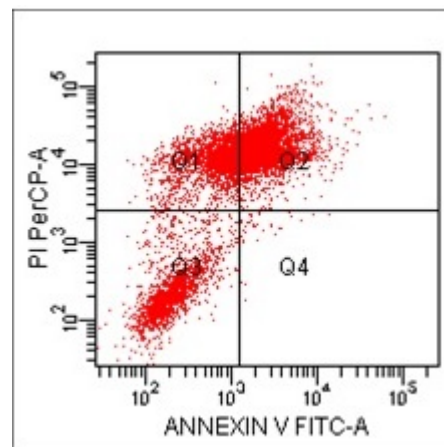
MCF-7/Bileşik 2



MCF-7/Bileşik 5

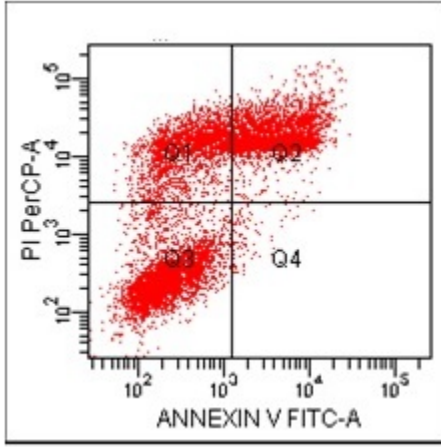


MCF-7/Bileşik 7

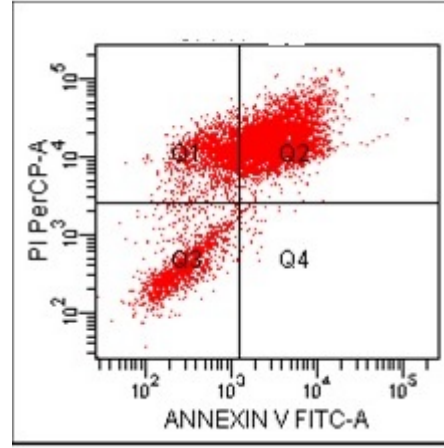


MCF-7/Bileşik 8

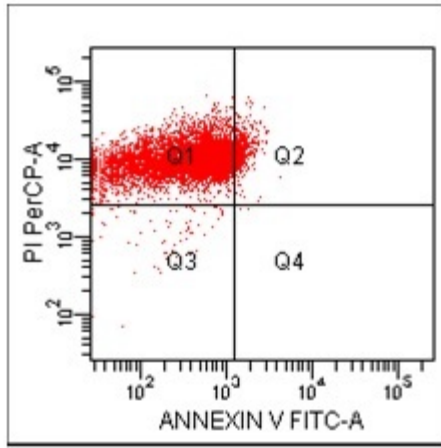
Şekil 5.23. Bileşiklerin MCF-7 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları



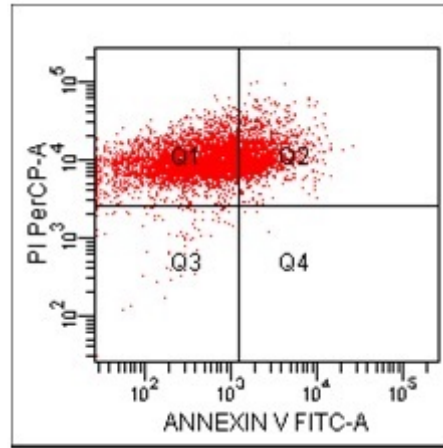
MCF-7/Bileşik 9



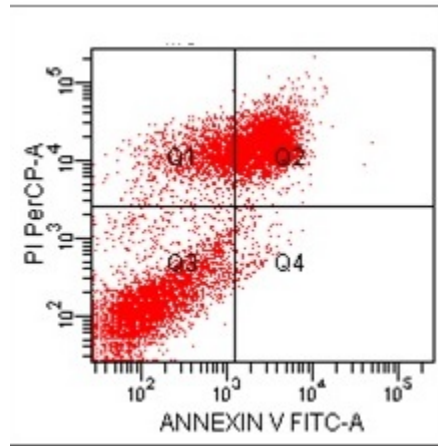
MCF-7/Bileşik 10



MCF-7/Mitoksantron 1



MCF-7/Mitoksantron 2



MCF-7/Cisplatin

*Şekil 5.24. Bileşik 9, bileşik 10 ve standart ilaçların MCF-7 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları*

MCF-7 hücrelerinin akım sitometrisi sonuçları incelendiğinde standart ilaç olarak mitoksantron ve cisplatin kullanılmıştır. Kontrol grubunun yüksek çıkması testin

güvenilirliğinin yüksek olduğu anlamına gelir. Mitoksantron bileşiği birinci denemede % 92.90 oranla ve ikinci denemede % 77.20 oranla nekrotik yoldan hücre ölümlerine sebep olmaktadır. Diğer standart madde cisplatin ise % 37.80 oranla apoptotik mekanizmayı kullanarak hücre ölümlerine sebep olmaktadır. Mitoksantron MCF-7 hücrelerine karşı Cisplatin'den daha etkili olmuştur. 2., 5., 7., 8., 9. ve 10. bileşiklerin hepsi apoptotik mekanizmayla hücre ölümlerine sebep olmaktadır. Bileşik 2 hücre ölümü bakımından % 94.70 oranla mitoksantron bileşiğinin yaptığı ölüm oranına en yakın bileşiktir. Bütün bileşikler MCF-7 bileşiğine karşı cisplatin'den daha çok hücre ölümüne sebep olmuştur.

**Tablo 5.5.** Bileşiklerin MCF-7 hücreleri üzerinde akım sitometrisi sonuçları

Bileşikler	%Canlı	% Erken	% Geç	% Nekrotik
		Apoptotik	Apoptotik	
<b>Kontrol 1</b>	88.20	3.30	0.80	7.80
<b>Bileşik 2</b>	5.30	60.30	0.10	34.30
<b>Bileşik 5</b>	18.40	58.10	0.40	23.00
<b>Bileşik 7</b>	19.90	44.80	0.40	34.90
<b>Bileşik 8</b>	18.90	48.20	0.40	32.60
<b>Bileşik 9</b>	44.10	31.40	0.90	23.70
<b>Bileşik 10</b>	16.40	63.10	0.40	20.00
<b>Mitoksantron 1</b>	1.10	5.90	0.00	92.90
<b>Mitoksantron 2</b>	1.40	26.30	0.10	77.20
<b>Cisplatin</b>	46.00	36.40	1.40	16.20

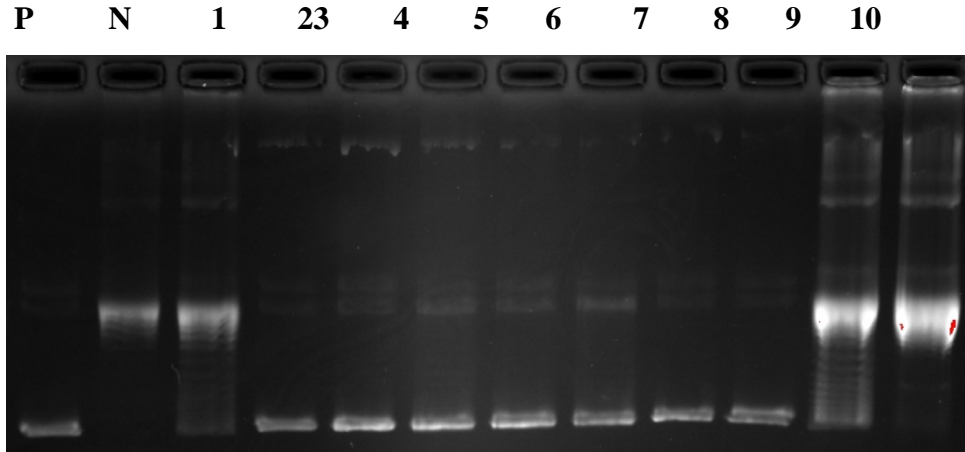
## 5.6. DNA Giraz İnhibitörü Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen 10 bileşiğin DNA giraz enzim aktivitesi, bileşiklerin 10 µM konsantrasyonlarında “*Staphylococcus aureus* Gyrase Supercoiling Assay” (Inspiralis, Norwich, İngiltere) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda test edilmiştir. Test, serbest plasmidin DNA giraz enzimi ile sarmal hale gelip jelde yürümesinin jel elektroforez yöntemiyle ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Jel yaklaşık 90 dk ve 70 V akımda sürüklenmiştir ve etidyum bromür çözeltisi ile 25 dakika kadar boyanmıştır. Jel elektroforez sonuçları dökümantasyon sistemi (BIORAD Chemi Doc) yardımıyla görüntülenmiştir.



Test sonuçlarında (Şekil 5.25.) pozitif kontrol içerisinde plasmid ve *Staphylococcus aureus*(S. aureus)'un DNA giraz enzimi birlikte supercoil olarak jel sonuna kadar yürümüştür. Negatif kontrolde ise enzim olmadığı için pozitif kontrole göre daha yavaş yürüme gerçekleşmiştir. Bu deney sonucunda maddelerin, plasmid ve DNA giraz enziminin supercoil edip yürümesini engellemesi ve negatif kontroldeki gibi bir görüntü oluşturması beklenmektedir.

Bütün bu bilgiler yardımıyla deney sonuçları incelendiğinde bileşik 1, bileşik 9 ve bileşik 10'un DNA giraz enzimini inhibe ettiği gözlenmiştir. Diğer moleküller DNA giraz enzimini inhibe edemedikleri için pozitif kontroldeki gibi bir görüntü vermişlerdir. Bileşik 1  $-SO_2NH_2$  grubu ve 1-metilbenzimidazol halkası içermektedir. Bileşik 9 ve bileşik 10, ortak olarak benzotiyazol halkası ve sırasıyla pirimidin ve 4,6-dimetilpirimidin süstitüentleini içermektedir.



Şekil 5.25. DNA giraz enzim aktivitesi sonuçları

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma sonunda 10 tane orijinal 4-[(4-sübstitüe tiyazol-2-il)amino]-*N*-arilbensülfonamit türevi Hantzsch reaksiyonu ile sentezlenmiştir ve bileşiklerin antikanser etkileri gözlenmiştir. <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, Maas, IR spektrumları ve elemental analiz verileri kullanılarak sentezlenen ürünlerin yapıları aydınlatılmıştır.

Bileşiklerin sıçan beyin, insan meme ve akciğer kanser hücrelerine karşı antikanser etkileri gözlenmiştir. Akım sitometrisi yöntemi kullanılarak apoptotik ve nekrotik ölüm mekanizması ile hücre ölümüne neden olma yüzdeleri ve canlılık oranları hesaplanmıştır.

Tiyazol ve benzimidazol sübstitüentlerini içeren bileşik 3 beyin hücrelerine karşı standart ilaç mitoksantron kadar ölüme sebep olmuştur. C6 glioma hücrelerine karşı IC<sub>50</sub>'si en düşük olan molekül ise 6.66 µg/ml ile bileşik 6'dır. Sadece benzotiyazol sübstitüentini içeren bileşik 6 bu IC<sub>50</sub> dozu ile C6 kanser hücreleri üzerinde denendiğinde hücrelerin % 48'inin ölümüne sebep olmuştur.

Meme kanser hücreleri üzerinde 2., 5., 7., 8., 9., 10. bileşikler cisplatinden daha çok ölüme neden olmuştur. Bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerlerine bakıldığında 32.33 µg/ml ile bileşik 10 diğer moleküller ile karşılaştırıldığında standart ilaçlara en yakın dozdur.

Akciğer kanser hücreleri üzerinde 4,6-dimetilpirimidin ve benzotiyazol sübstitüentlerini içeren bileşik 10 standart ilaçlardan da daha çok ölüme sebep olmuştur. IC<sub>50</sub> değerlerine bakıldığında 10. bileşik 55.66 µg/ml dozda etki göstermektedir. En düşük IC<sub>50</sub> dozu 21.33 µg/ml ile 8. bileşiğe aittir. Tiyazol ve benzotiyazol gruplarını içeren bileşik 8 akciğer hücrelerine karşı cisplatinden daha çok akciğer kanserli hücre ölümüne sebep olmuştur.

Bu sonuçlara bakıldığında sülfonamit ve tiyazol gruplarını içeren bileşiklerin kanser hücreleri üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Özellikle benzotiyazol grubu içeren bileşikler benzimidazol grubu içeren bileşiklerle karşılaştırıldığında IC<sub>50</sub> dozlarının daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışma ile 4-[(4-sübstitüetiyazol-2-il)amino]-*N*-arilbensülfonamit türevi bileşiklerin antikanser etkilerinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İleriki çalışmalarda IC<sub>50</sub> dozu düşük ve kanserli hücre öldürme oranı yüksek olabileceği tahmin edilen yeni moleküllerin sentezlenmesi düşünülmektedir.

## KAYNAKÇA

- [1] Ghorab M.M., Ceruso M., Alsaid M.S, Nissan Y.M., Arafa R.K., Supuran C.T. (2014). Novel sulfonamides bearing pyrrole and pyrrolopyrimidine moieties as carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis, cytotoxic activity and molecular modeling. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 87, 186-196.
- [2] Reddy N.D., Shoja M.H., Biswas S., Nayak P.G., Kumar N, Rao C.M. (2016). An appraisal of cinnamyl sulfonamide hydroxamate derivatives (HDAC inhibitors) for anti-cancer, anti-angiogenic and anti-metastatic activities in human cancer cells. *Chemico-Biological Interactions*, 253, 112-124.
- [3] Zitouni-Turan G., Altıntop M.D. Özdemir A.,Kaplancıklı Z., Çiftçi G. Temel H.E. (2016). Synthesis and evaluation of bis-thiazole derivatives as new anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 107, 288-294.
- [4] Chu E, Sartorelli AC. (2016). Kanser Kemoterapisi. B.G. Katzung (editör), A. G. Akkan (Çeviri Editörü),*Temel ve Klinik Farmakoloji* içinde(949-975).İstanbul Nobel-Tıp yayınları.
- [5] Allred D.C, Clark G.M., Elledge R., Fuqua S.A. W., Brown R.W., Chamness G.C., Osborne C.K., McGuire W.L. (1993) Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *Journal of National Cancer Institute*, 85, 200–206.
- [6] Ghorab M.M., Ragab F.A., Heiba H.I., El-Gazzar M.G., Zahran S.S. (2015). Synthesis, anticancer and radiosensitizing evaluation of some novel sulfonamide derivatives.*European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 682-692.
- [7] Ghorab M.M., Ragab F.A., Heiba H.I., Arafa R.K., El-Hossary E.M. (2011). Docking study, in vitro anticancer screening and radiosensitizing evaluation of some new fluorine-containing quinoline and pyrimidoquinoline derivatives bearing a sulfonamide moiety.*Medicinal Chemistry Research*, 20(3), 388-400.
- [8] Ertan M. (2004). Antikanser ilaçlar. *Farmasötik Kimya* içinde (s.1213-1258).Ankara: Hacettepe Üniversitesi yayınları.
- [9] Heffeter P., Jakupec M.A., Körner W., Wild S., von Keyserling N.G., Elbing L., Zorbas H., Korynevskaya A., Knasmüller S., Sutterlüty H., Micksche M., Keppler B.K., Berger W. (2006) Anticancer activity of the lanthanum compound [tris(1,10-phenanthroline)lanthanum(III)]trithiocyanate (KP772; FFC24). *Biochemical Pharmacology*, 71 (4), 426–440

- [10] Chabner B.A., Roberts T.G. (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Review Cancer*, 5 (1), 65-72.
- [11] Meeran S.M, Katiyar S.K. (2008). Cell cycle control as a basis for cancer chemoprevention through dietary agents. *Frontiers in Bioscience*, 13, 2191-2202.
- [12] Massague J. (2004). G1 cell-cycle control and cancer. *Nature*, 432 (7015), 298-306
- [13] Evan G.I., Vousden K.H. (2001). Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 411 (6835), 342-348
- [14] Chabner B.A., Amrein P.C., Michaelson M.D., Mitsiades C.S., Goss P.E., Ryan D.P., Ramachandra S., Richardson P.G., Supko J.G., Wilson H.W. (2009). *Neoplastik hastalıkların kemoterapisi*. L.L Brunton (Editör). *Goodman and Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli* içinde (1315-1403). İstanbul: Nobel yayımları
- [15] Winum J.Y., Rami M., Scozzafava A., Montero J.L., Supuran C.T. (2008). Carbonic anhydrase IX: A new druggable target for the design of antitumor agents. *Medicinal Research Review*, 28(3), 445-463.
- [16] Chandak N, Ceruso M, Supuran C. T., Sharma P. K. (2016). Novel sulfonamide bearing coumarin scaffolds as selective inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 24(13), 2882-2886.
- [17] Supuran C.T., Scozzafava A. (2000). Carbonic anhydrase inhibitors and their therapeutic potential. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 10(5), 575-600.
- [18] Xu F., Xu H., Wang X, Zang L., Wen Q., Zhang Y., Xu W. (2014). Discovery of N-(3-((7H-purin-6-yl)thio)-4-hydroxynaphthalen-1-yl)-sulfonamide derivatives as novel protein kinase and angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer: Synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 22 (4), 1487-1495.
- [19] Folkman J. (2007). Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery. *Nature Review Drug Discovery*, 6, 273-286
- [20] Madhusudan S., Ganesan T.S. (2004). Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Clinical Biochemistry*, 37, 618-635.
- [21] Liekens S., De Clercq E., Neyts J. (2001). Angiogenesis: Regulators and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*, 61(3), 253-270.

- [22] Hanahan D., Weinberg A.R. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.
- [23] Folkman J. (1985). Tumor angiogenesis. *Advances in Cancer Research*, 43, 175-203.
- [24] Kerbel R.S. (2000). Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis*, 21(3), 505-515.
- [25] Gasparini G. (1999). The rationale and future potential of angiogenesis inhibitors in neoplasia. *Drugs*, 58(1), 17-38.
- [26] Kerbel R. S. (2006). Antiangiogenic therapy: A universal chemosensitization strategy for cancer. *Science*, 312(5777), 1171-1175.
- [27] Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., Mcguire W.L. (1987). Human Breast Cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235 (4785), 177-181
- [28] Luo Y., Li Y., Qiu K.M, Lu X., Fu J., Zhu H.L. (2011). Metronidazole acid acyl sulfonamide: A novel class of anticancer agents and potential EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 19(20), 6069-6076.
- [29] Iyer H.V. (2008). History Revisited-Prontosil Red. *The Journal of Emergency Medicine*, 35 (2), 209-210
- [30] Balkan A. (2004). Sülfonamitler, *Farmasötik Kimyâiçinde* (1067-1079). Ankara: Hacettepe Üniversitesi yayınları
- [31] Domagk G. (1935). A contribution to the chemotherapy of bacterial infections. *Chemotherapy*, 195-199.
- [32] Bano S, Javed K, Ahmad S, Rathish I.G, Singh S, Alam M.S., (2011). Synthesis and biological evaluation of some new 2-pyrazolines bearing benzene sulfonamide moiety as potential anti-inflammatory and anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(12), 5763-5768.
- [33] Sköld O. (2000). Sülfonamide resistance: Mechanisms and trends. *Drug Resistance Updates*, 155-160.
- [34] Kołaczek A., Fusiarcz I., Ławecka J., Branowska D. (2014). Sulfonamides I. Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: A brief review. *Chemik*, (7), 625-628.
- [35] Bahrami K, Khodaei MM, Soheilzad M. (2009). Direct Conversion of Thiols to Sulfonyl Chlorides and Sulfonamides. *Journal of Organic Chemistry*, 74, 9287-9291.

- [36] Maleki B., Hemmati S., Tayebee R., Salemi S., Farokhzad Y., baghayeri M., Zonoz F.M., Akbarzadeh E., Moradi R., Entezari A., Abdi M.R., Ashrafi S.S., Taimazi F., Hashemi M. (2013). One-Pot synthesis of sulfonamides and sulfonyl azides from thiols using chloramine-T. *Helvetica Chimica Acta*, 96, 2147-2151.
- [37] De Luca L., Giacomelli G. (2008). An Easy Microwave-Assisted Synthesis of Sulfonamides Directly from Sulfonic Acids. *Journal of Organic Chemistry*, 73, 3967-3969.
- [38] Mondal S, Mandal S.M., Mondal T.K., Sinha C. (2017). Spectroscopic characterization, antimicrobial activity, DFT computation and docking studies of sulfonamide Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1127, 557-567.
- [39] Supuran C.T., Briganti F., Tilli S., Chegwidan W., Scozzafava A. (2001). Carbonic anhydrase inhibitors: Sulfonamides as antitumor agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 9(3), 703-714.
- [40] Supuran C.T., Scozzafava A. (2001) Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*, 1, 61-97.
- [41] Scozzafava A., Owa T., Mastrolorenzo A., Supuran C.T. (2003). Anticancer and antiviral sulfonamides. *Current Medicinal Chemistry*, 10, 925-953.
- [42] Casini A., Scozzafava A., Mastrolorenzo A., Supuran C.T. (2002). Sulfonamides and sulfonylated derivatives as anticancer agents. *Current Cancer Drug Targets*, 2, 55-75.
- [43] Vaughan M. (1956) In vitro Studies on the Action of Sulfonamide hypoglycemic agents. *Science*, 123, 885-886
- [44] Supuran C.T., Casini A., Scozzafava A. (2003). Protease inhibitors of the sulfonamide type: Anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Medicinal Research Reviews*, 23 (5), 535-558.
- [45] Yoshino, H., Ueda N., Nijima J., Sugumi H., Kotako Y., Koyanagi N., Yoshimatsu K., Asada M., Watanabe T., Nagasu T., Taukshare K., Lijima A., Kitoh K. (1992). Novel sulfonamides as potential, systemically active antitumor agents. *Journal Medicinal Chemistry*, 35, 2496-2497.
- [46] Owa T, Nagasu T. (2000). Novel sulphonamide derivatives for the treatment of cancer. *Expert Opinonon Therapeutic Patents*, 10 (11), 1725-1740.
- [47] Yoshimatsu K., Yamaguchi A., Yoshino H., Koyagani N., Kitoh K. (1997) Mechanism of action of E7010, an orally active sulfonamide antitumor agent :

- Inhibition of mitosis by binding to the colchicine site of tubulin. *Cancer Research*, 57 (15), 3208-3213.
- [48] Fukuoka K, Usuda J, Iwamoto Y, Fukumoto H, Nakamura T, Yoneda T, Narita N, Saijo N., Nishio K. (2001). Mechanisms of action of the novel sulfonamide anticancer agent E7070 on cell cycle progression in human non-small cell lung cancer cells. *Invest New Drugs*, 19(3), 219-227.
- [49] Hantzsch A., Weber J. H. (2006). Über Verbindungen des thiazoles (pyridine der thiophenreihe). *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20 (2), 3118-3130.
- [50] Ayati A, Emami S, Asadipour A, Sha A, Foroumadi A. (2015). Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 699-718.
- [51] Kashyap J.S., Vipin K.G., Sharma K.P., Kumar N., Dudhe R., Gupta K.J. (2012). Thiazoles: Having diverse biological activities. *Medicinal Chemistry Research*, 21, 2123-2132.
- [52] Metzger J., Vincent J.E. (1979). Properties and reactions of thiazole, A. Weissberger ve E.C.Taylor (Editörler), *Thiazole and Its Derivatives* içinde (s. 7-8). USA: John Wiley&Sons
- [53] Eicher T., Hauptmann S., Speicher A. (2012). *The Chemistry of Heterocycles: Structure, reactions, synthesis and applications*. (3. Baskı) Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH.
- [54] Chen B, Heal W. (2008). Thiazoles. A.R. Katritzky, C.A. Ramsden (Editörler), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* içinde (s. 635-754) Elsevier.
- [55] Koppireddi S, Chilaka K.R., Avula S., Komsani R.J., Kotamraju S., Yadla R. (2014). Synthesis and anticancer evaluation of 3-aryl-6-phenylimidazo[2,1-b]thiazoles. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 24(23), 5428-5431.
- [56] Maienfisch P., Edmunds A.J.F. (2017). Thiazole and Isothiazole Ring-Containing Compounds in Crop Protection. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 121, 35-88.
- [57] Lee C.G.L., Gottesman M.M., Cardarelli C.O., Ramachandra M., Jeang K., Ambudkar S.V., Pastan I., Dey S. (1998). HIV-1 Protease inhibitors are substrates for the MDR 1 multidrug transporter. *Biochemistry*, 37, 3594-3601.
- [58] Callaghan J.T., Bergstrom R.F., Rubin A., Chernisch R.C., Knadler M.P.,

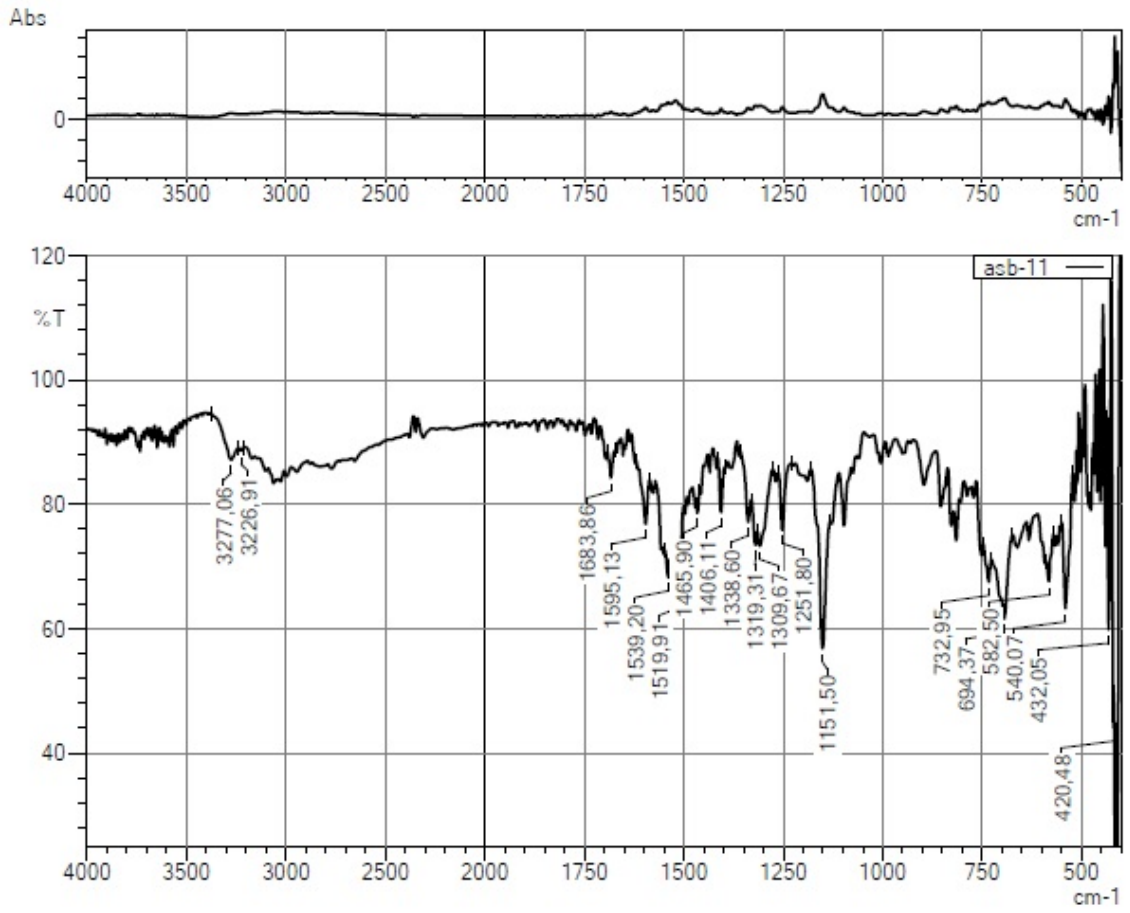
- Obermeyer B., Offen W.W., Schneck W.D., Aronoff G., Lasseter K.C. (1987). A Pharmacokinetic profile of nizatidine in man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 22, 9-17.
- [59] Fox L.M., Saravolatz L.D. (2005). Nitazoxanide : A new thiazolide antiparasitic agent. *Clinical Infectious Diseases*, 40 (8), 1173–1180.
- [60] Pasqualotto A.C., Thiele K.O., Goldani L.Z. (2010). Novel triazole antifungal drugs : Focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 11(2), 165-174
- [61] Marmo E. (1979) Experimental and clinical pharmacology of fentiazac , a new , non-steroidal anti-inflammatory agent. *Current Medical Research and Opinion*, 6, 53-63.
- [62] Potewar T.M, Ingale S.A, Srinivasan K.V. (2007). Efficient synthesis of 2 , 4-disubstituted thiazoles using ionic liquid under ambient conditions : a practical approach towards the synthesis of Fanetizole. *Tetrahedron*, 63 (45), 11066–11069.
- [63] Nauen R., Ebbinghaus-kintscher U., Salgado V.L., Kausmann M. (2003). Thiamethoxam is a neonicotinoid precursor converted to clothianidin in insects and plants. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 76 (2), 55–69.
- [64] Park J., Dorrestein P.C., Zhai H., Kinsland C., McLafferty F.W., Begley T.P. (2003). Biosynthesis of the thiazole moiety of thiamin pyrophosphate (Vitamin B1). *Biochemistry*, 42, 12430-12438.
- [65] Borisenko VE, Koll A, Kolmakov EE, Rjasnyi AG. (2006). Hydrogen bonds of 2-aminothiazoles in intermolecular complexes (1:1 and 1:2) with proton acceptors in solutions. *Journal of Molecular Structure*, 783, 101–115.
- [66] Bharti S.K., Nath G., Tilak R., Singh S.K. (2010). Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2, 4-disubstituted thiazole ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 651-660.
- [67] Cheeseman G.W.H. (1964). 2-Acetylbenzimidazole. *Journal of the Chemical Society*. 4645-4646.
- [68] Ramaiah K., Dubey P.K., Ramanatham J: (1999). An unusual resistance to  $\alpha$ -bromination by arylacetyl compound: Studies on bromination of 2-acetylbenzimidazoles and their subsequent reactions with sulphur nucleophiles-synthesis of novel  $\beta$ -ketosulphone derivatives of benzimidazoles. *Indian Journal*



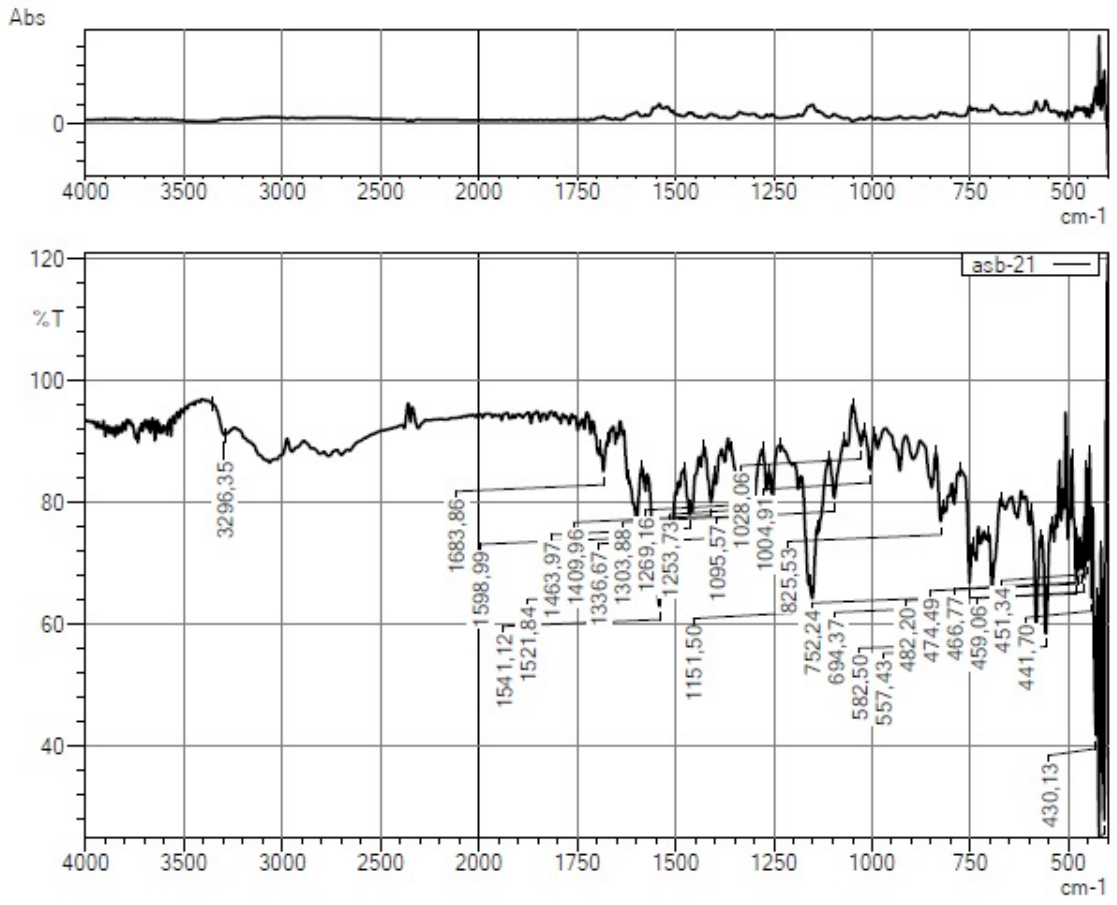
- of Chemistry*,38, 302-307.
- [69] Sawhney S.N., Singh J. (1970). Benzothiazole derivatives: Part I- Synthesis of 2-(4-thiazolyl)- &6-(4-thiazolyl)-benzothiazoles & Their derivatives as potential anthelmintics.*Indian Journal of Chemistry*, 8, 882-884.
- [70] [http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozis\\_ders\\_notu.pdf](http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozis_ders_notu.pdf).  
(Erişim Tarihi: 22.06.2017)
- [71] Mosmann T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays.*Journal of Immunological Methods*, 65, 55-63.
- [72] Keiser K., Johnson C. C., Tipton D. A. (2000). Cytotoxicity of mineral trioxide aggregate using human periodontal ligament fibroblasts.*Journal of Endodontics*, 26 (5), 288-291, 2000.
- [73] Carbonari M., Tedesco T., Fiorilli M. (2001). A unified procedure for conservative (morphology) and integral (DNA and immunophenotype) cell staining for flow cytometry. *Cytometry*, 44, 120-125.
- [74] Erdik, E. (2015).*Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*(6.baskı). Ankara: Gazi Kitabevi.

## EKLER

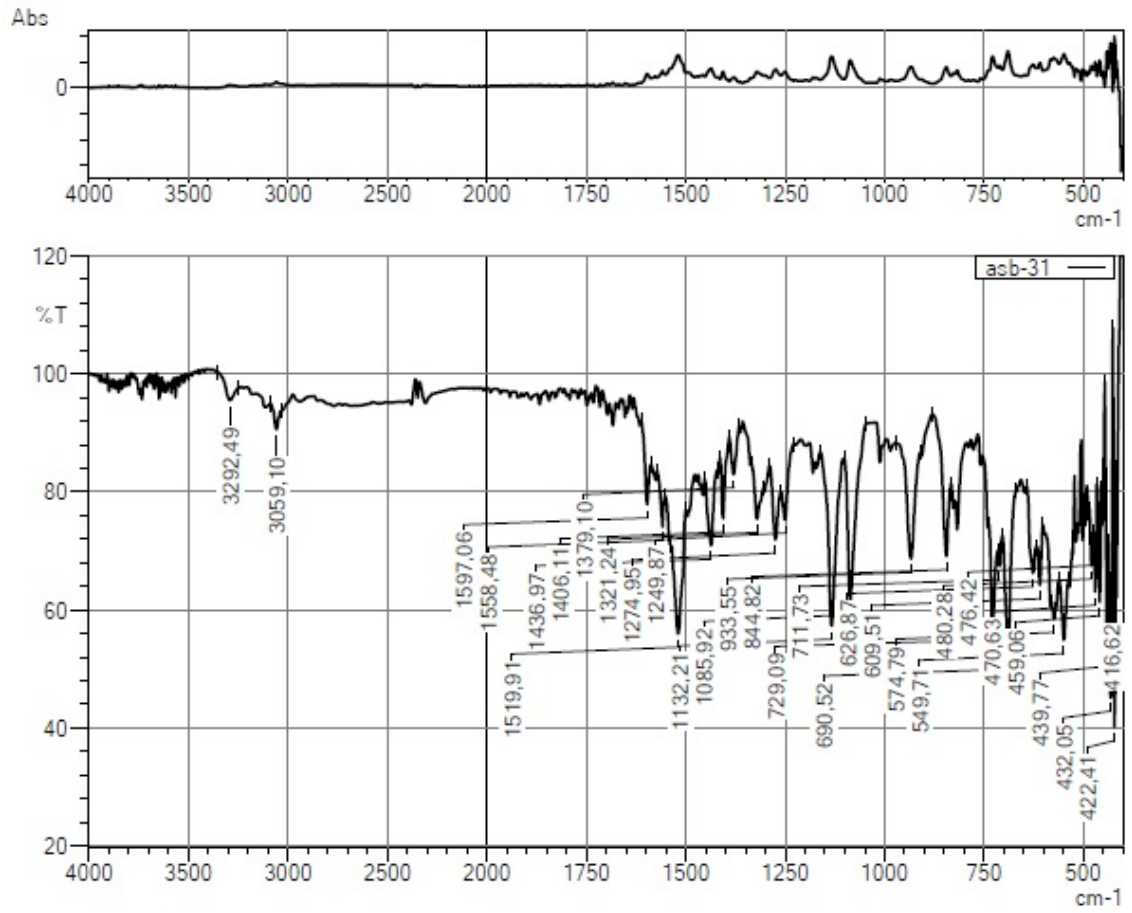
### Ek-1 Bileşik1'e ait IR spektrumu



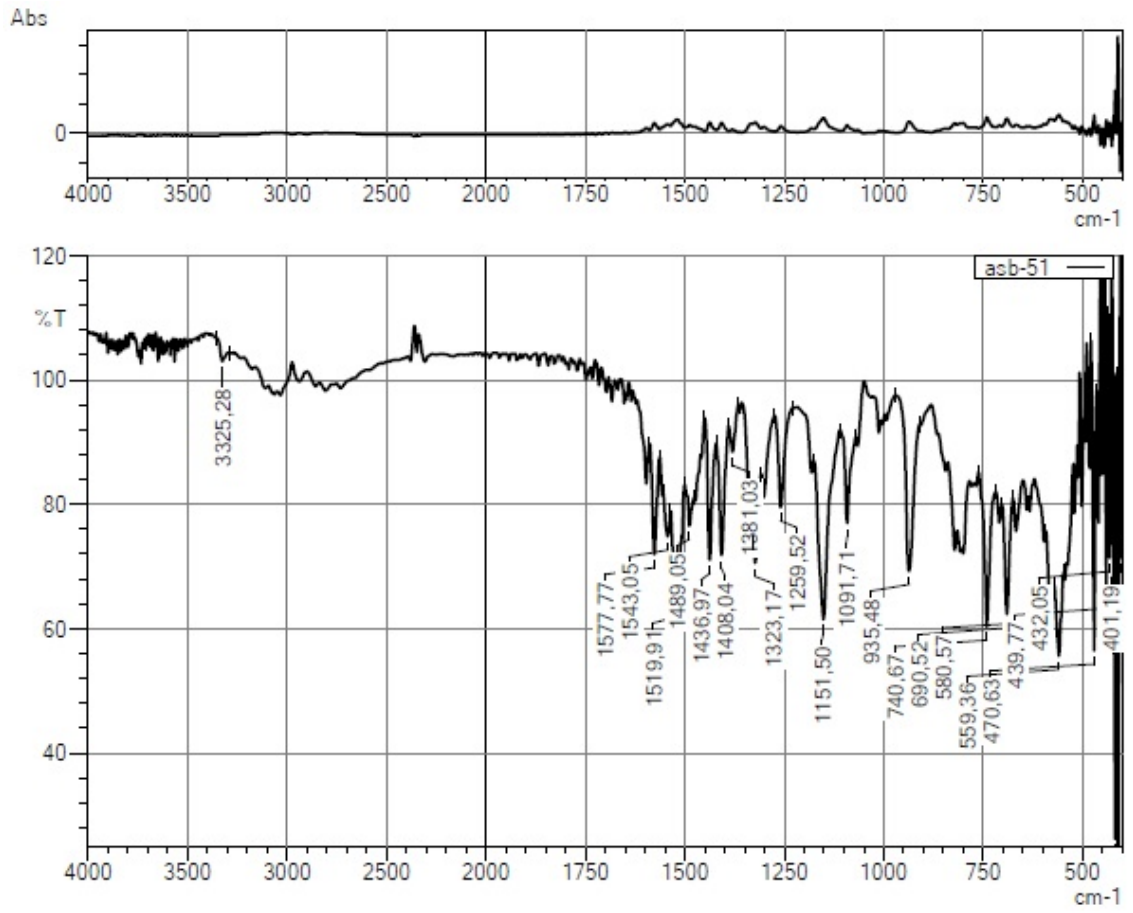
## Ek-2 Bileşik2'ye ait IR spektrumu



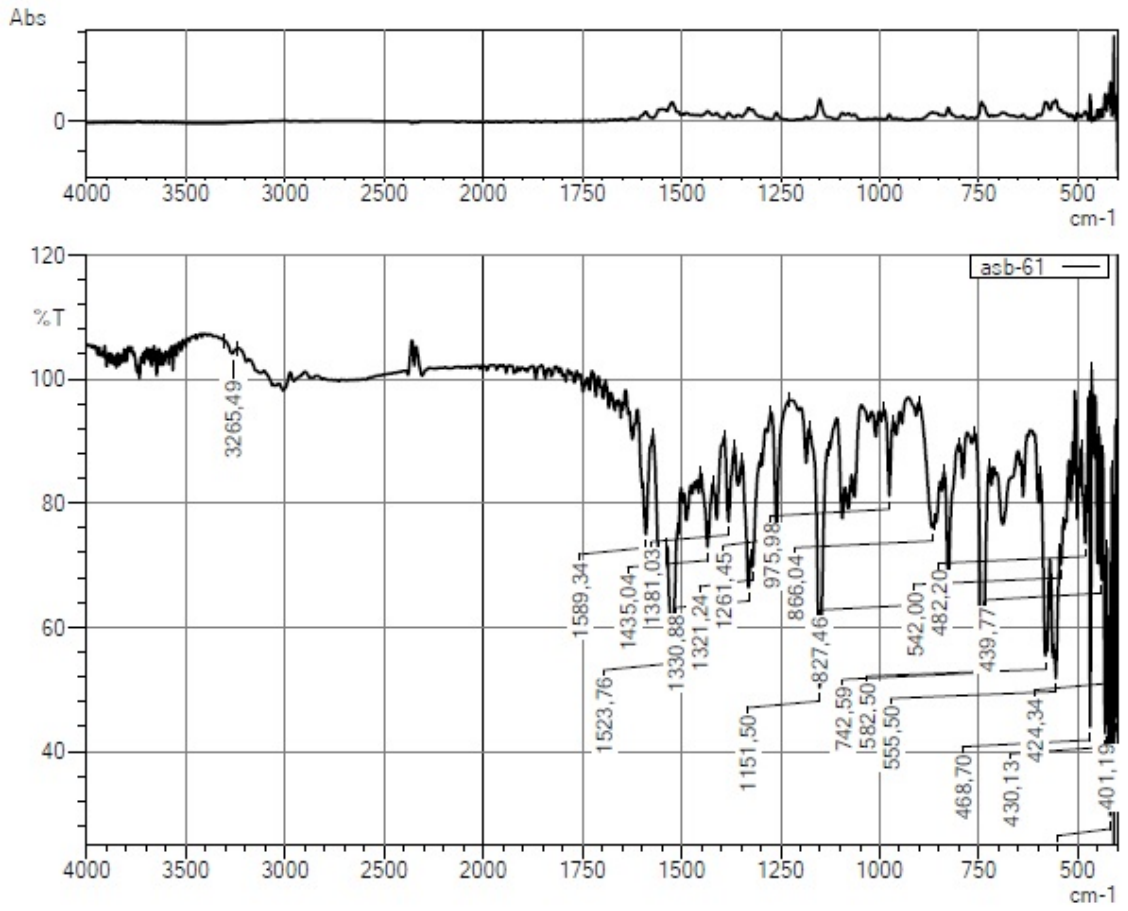
### Ek-3 Bileşik3'e ait IR spektrumu



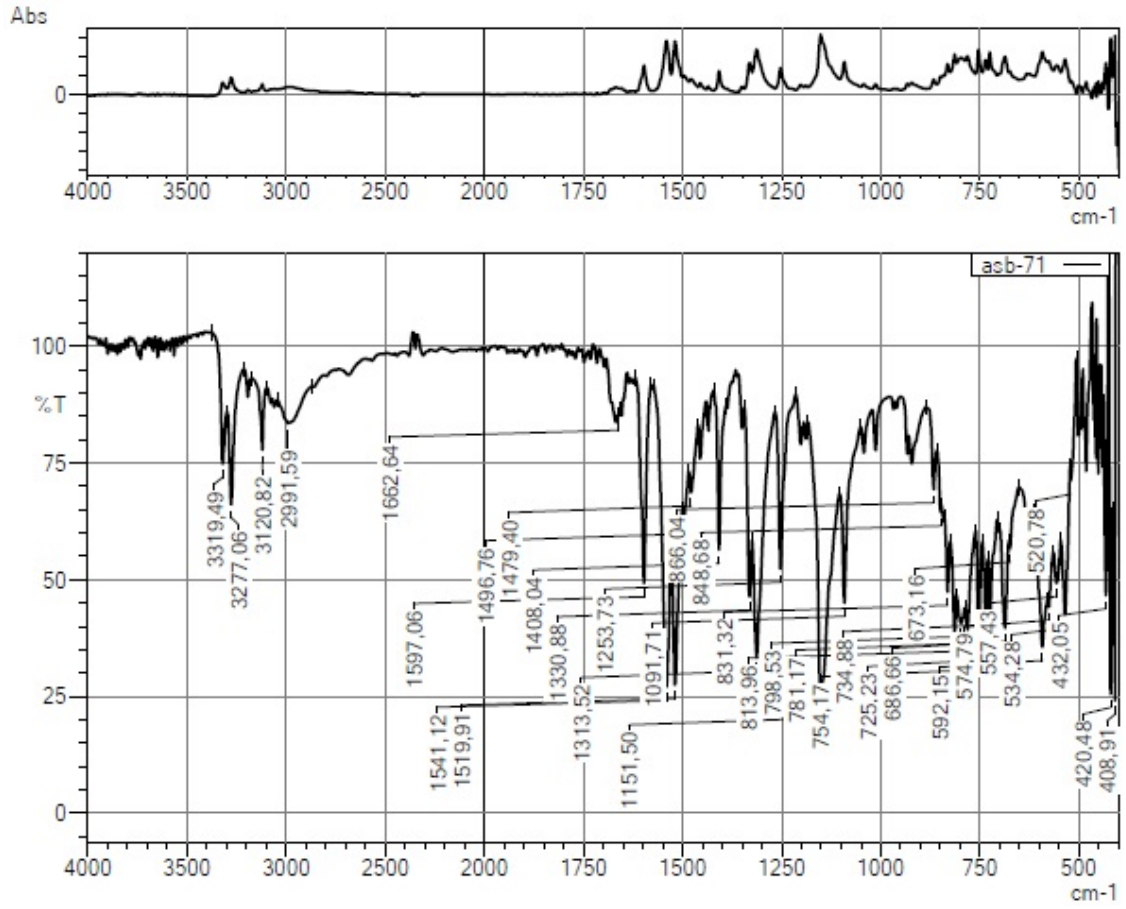
## Ek-4 Bileşik4'e ait IR spektrumu



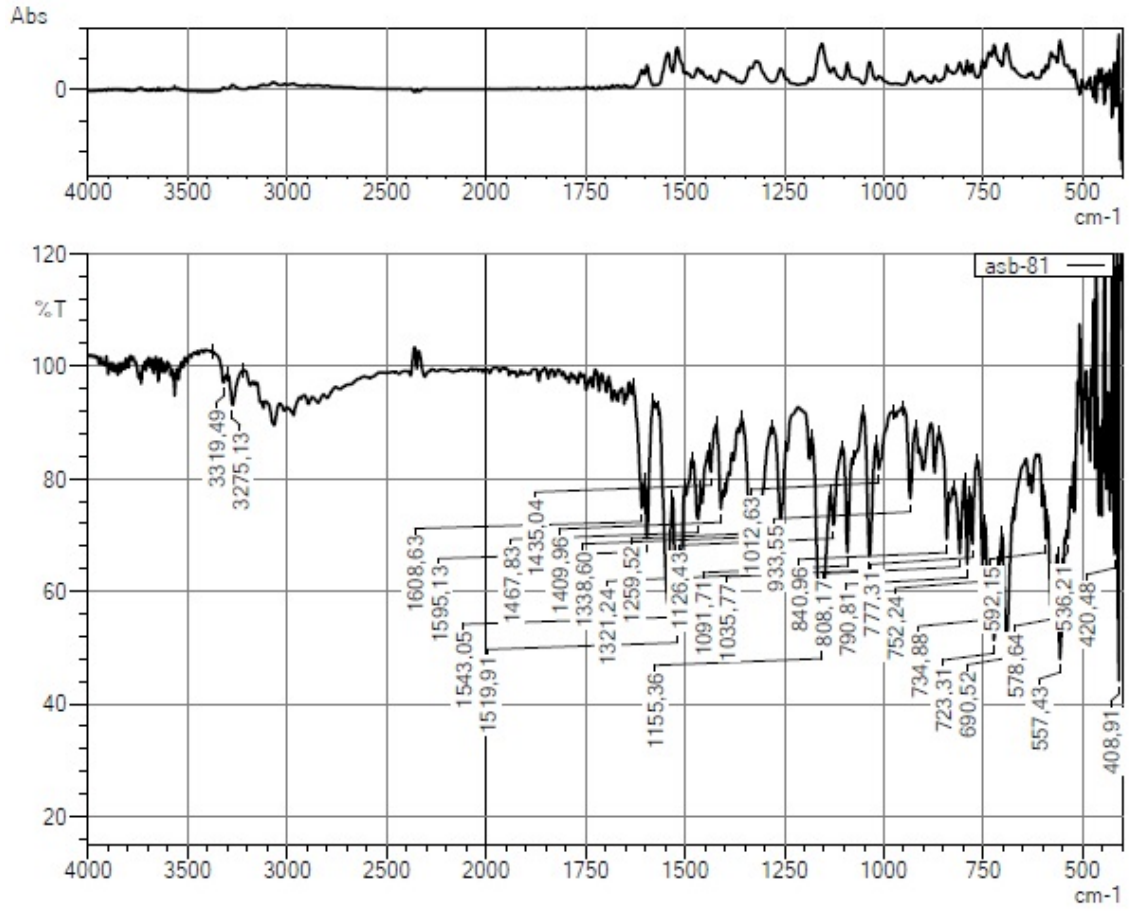
## Ek-5 Bileşik5'e ait IR spektrumu



## Ek-6 Bileşik6'ya ait IR spektrumu

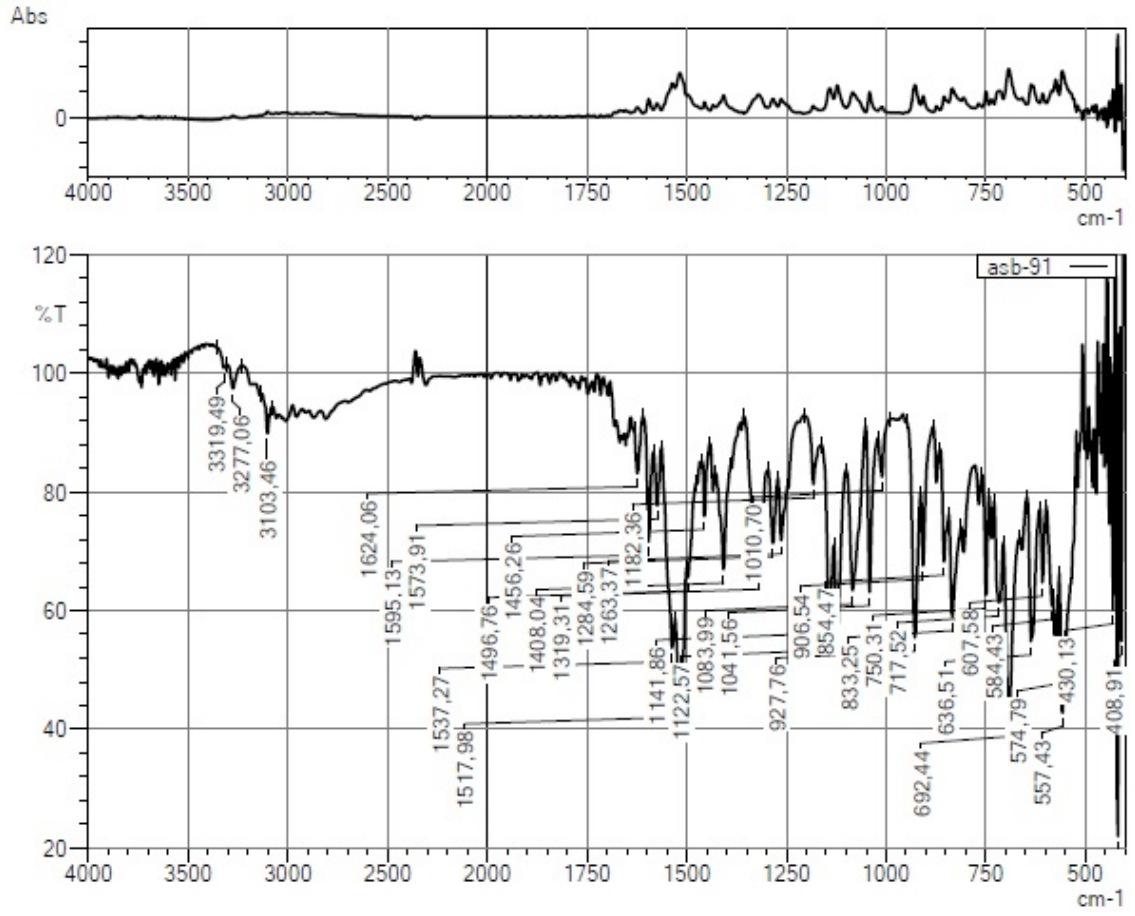


## Ek-7 Bileşik7'ye ait IR spektrumu

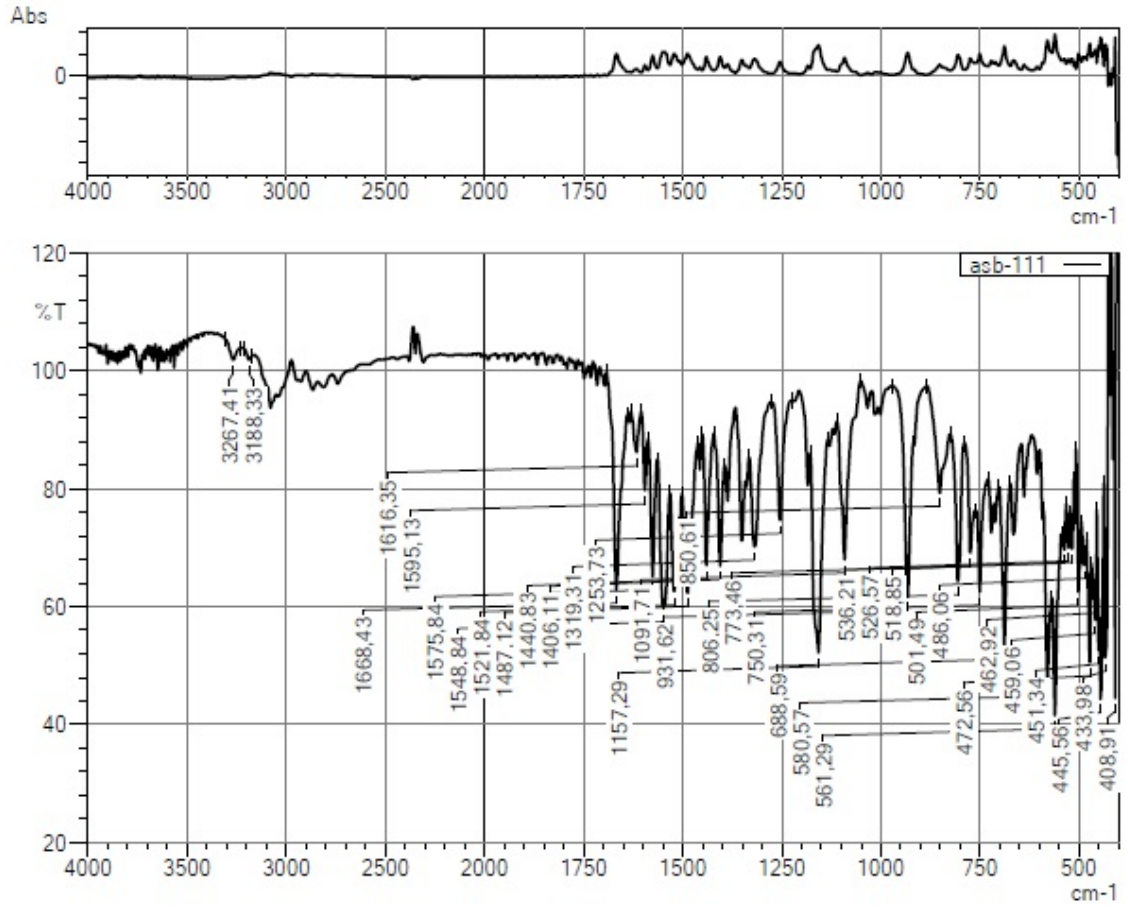




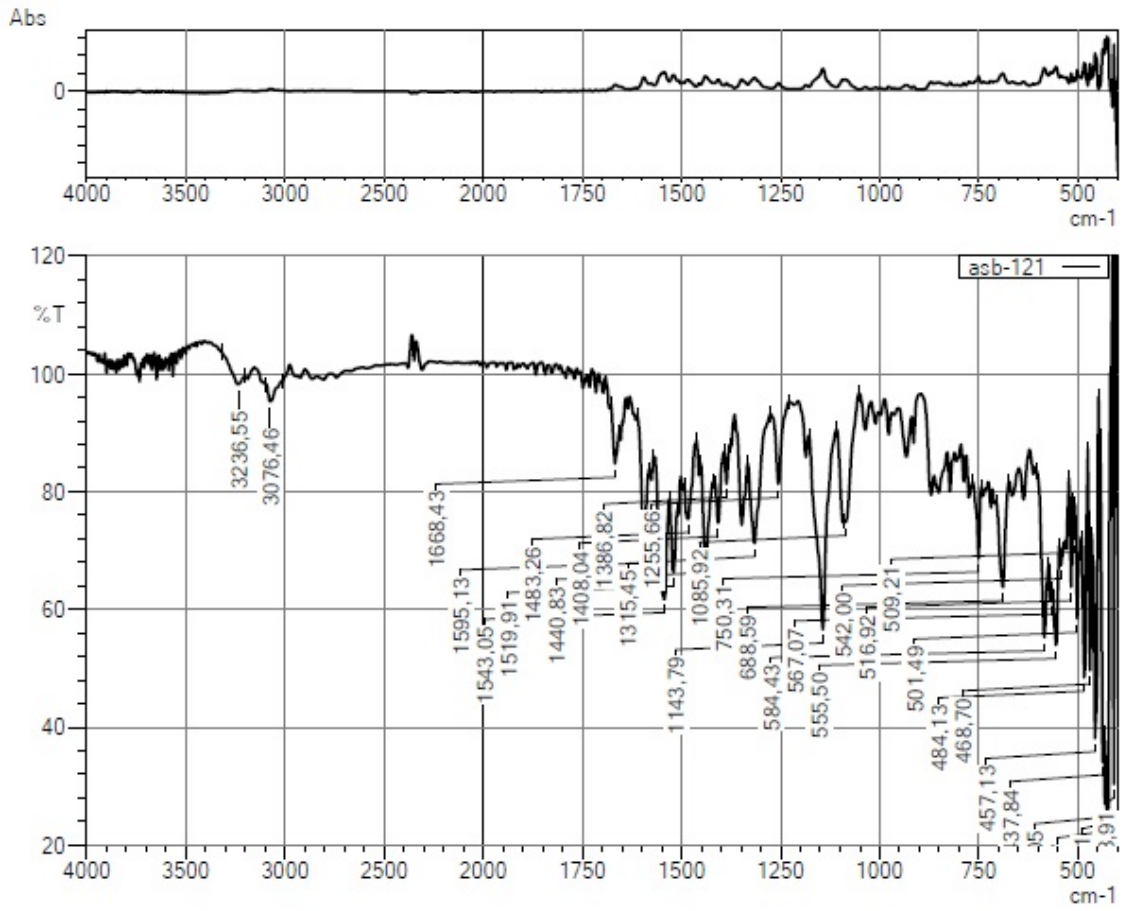
## Ek-8 Bileşik8'e ait IR spektrumu



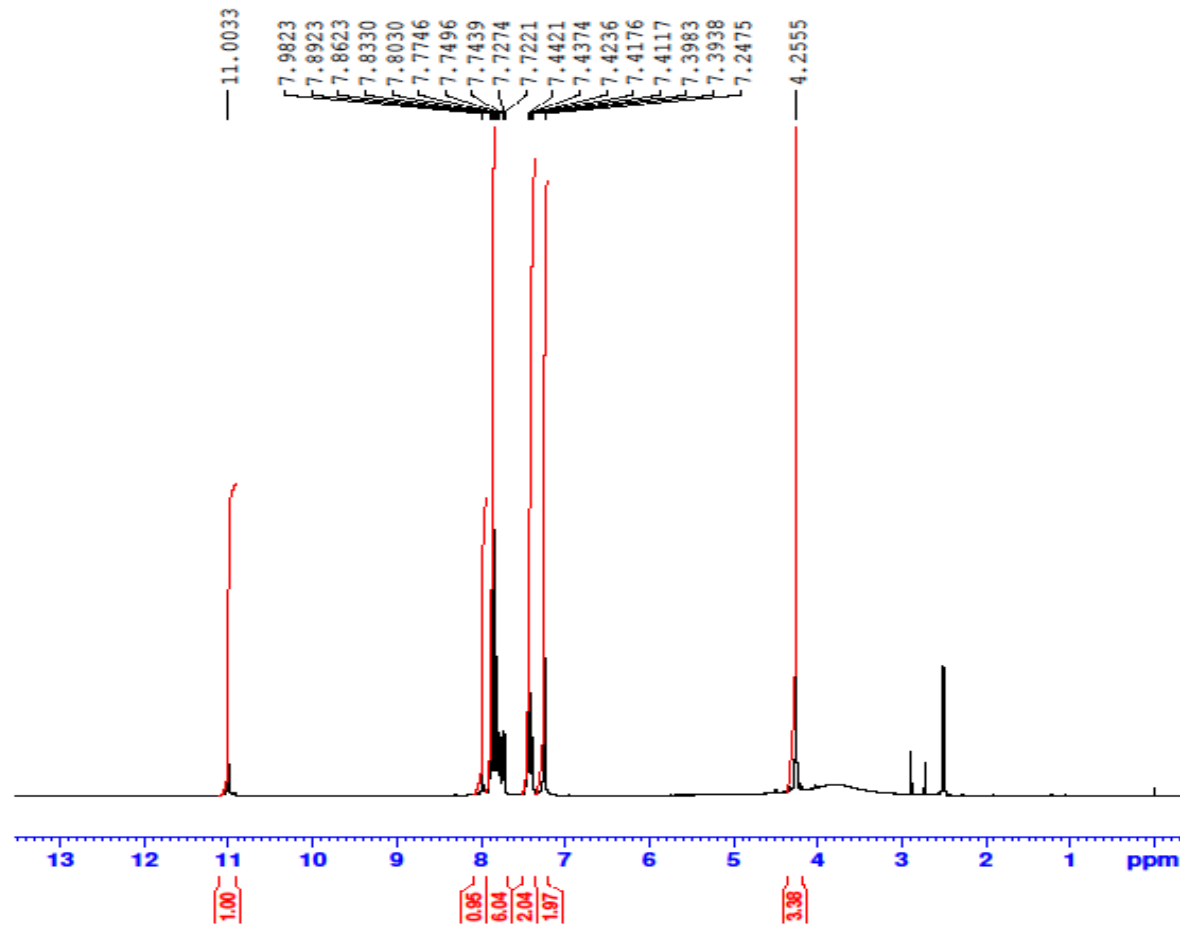
## Ek-9 Bileşik 9'a ait IR spektrumu



## Ek-10 Bileşik10'ait IR spektrumu



Ek-11 Bileşik 1'e ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



```

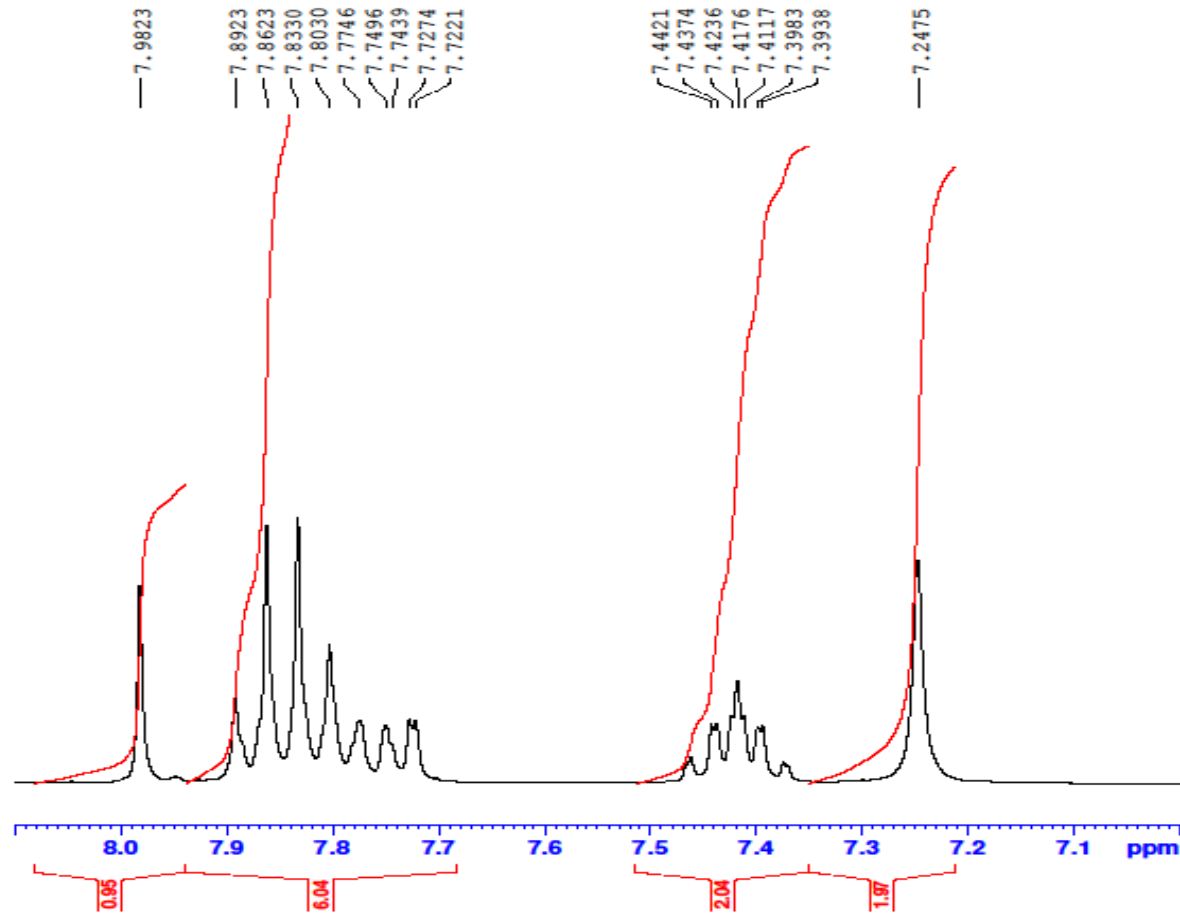
Current Data Parameters
NAME          ASB-4
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          22.52
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            22.8698
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

Ek-12 Bileşik 1'e ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ayrıntılı



```

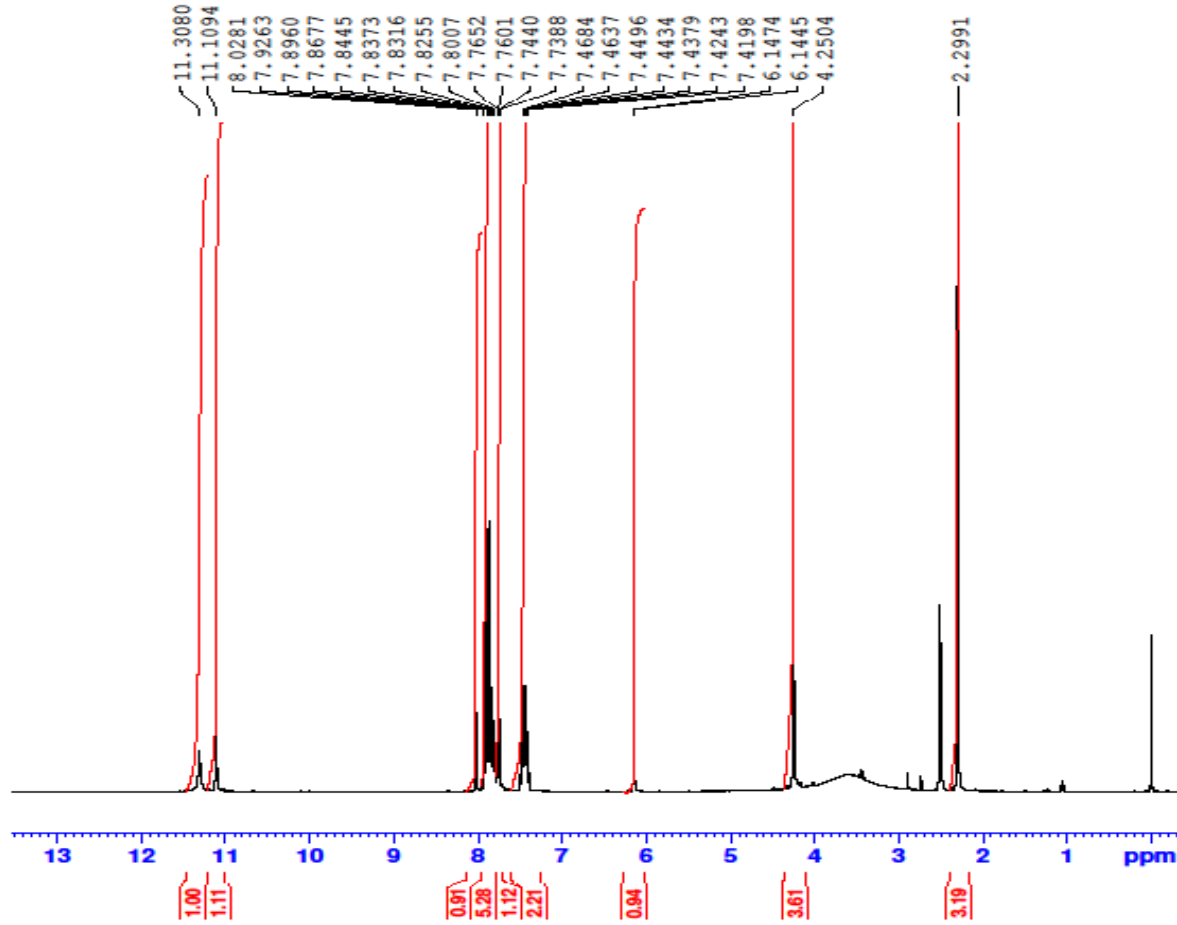
Current Data Parameters
NAME          ASB-4
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          22.52
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            22.8698
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

Ek-13 Bileşik 2'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

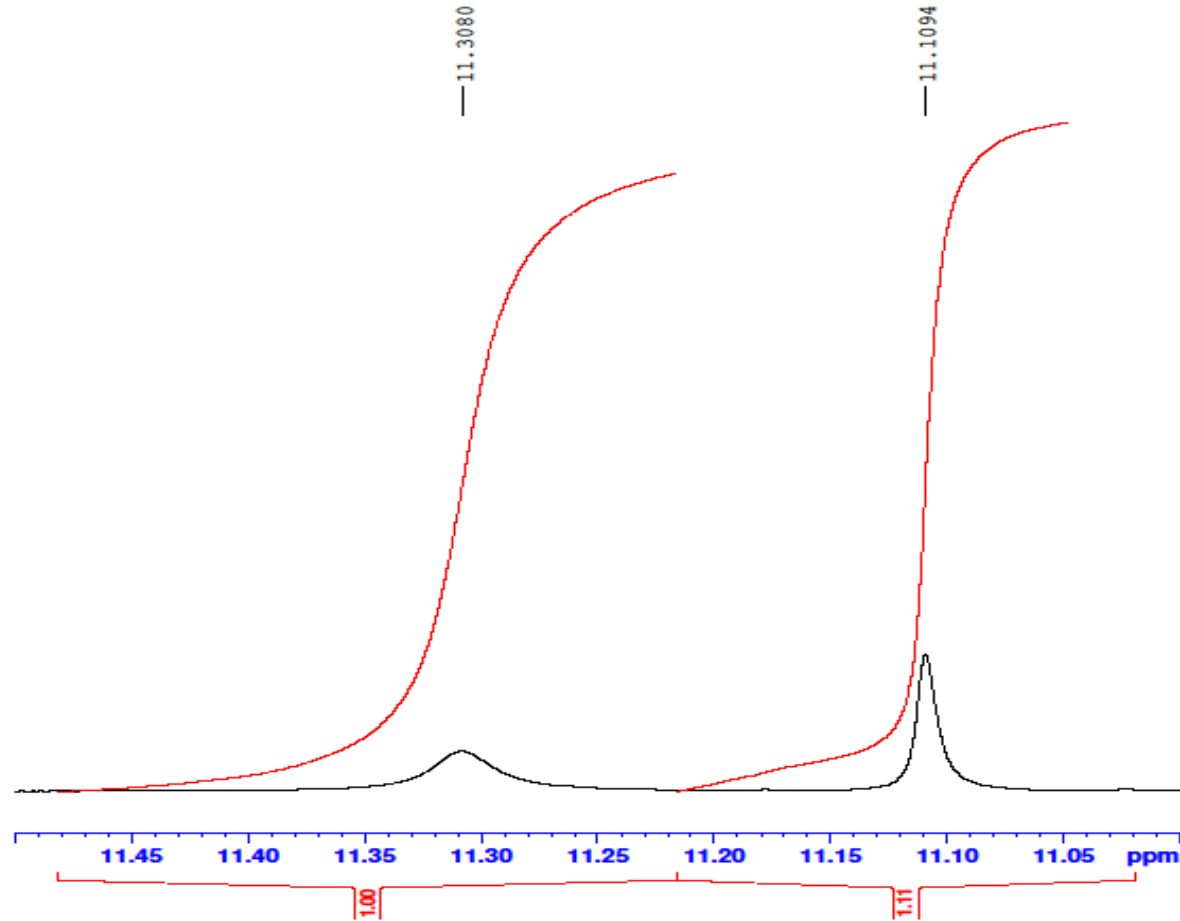
Current Data Parameters
NAME          ASB-2
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          20.49
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            33.9006
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.00000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1799984 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

# Ek-14 Bileşik 2'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 1



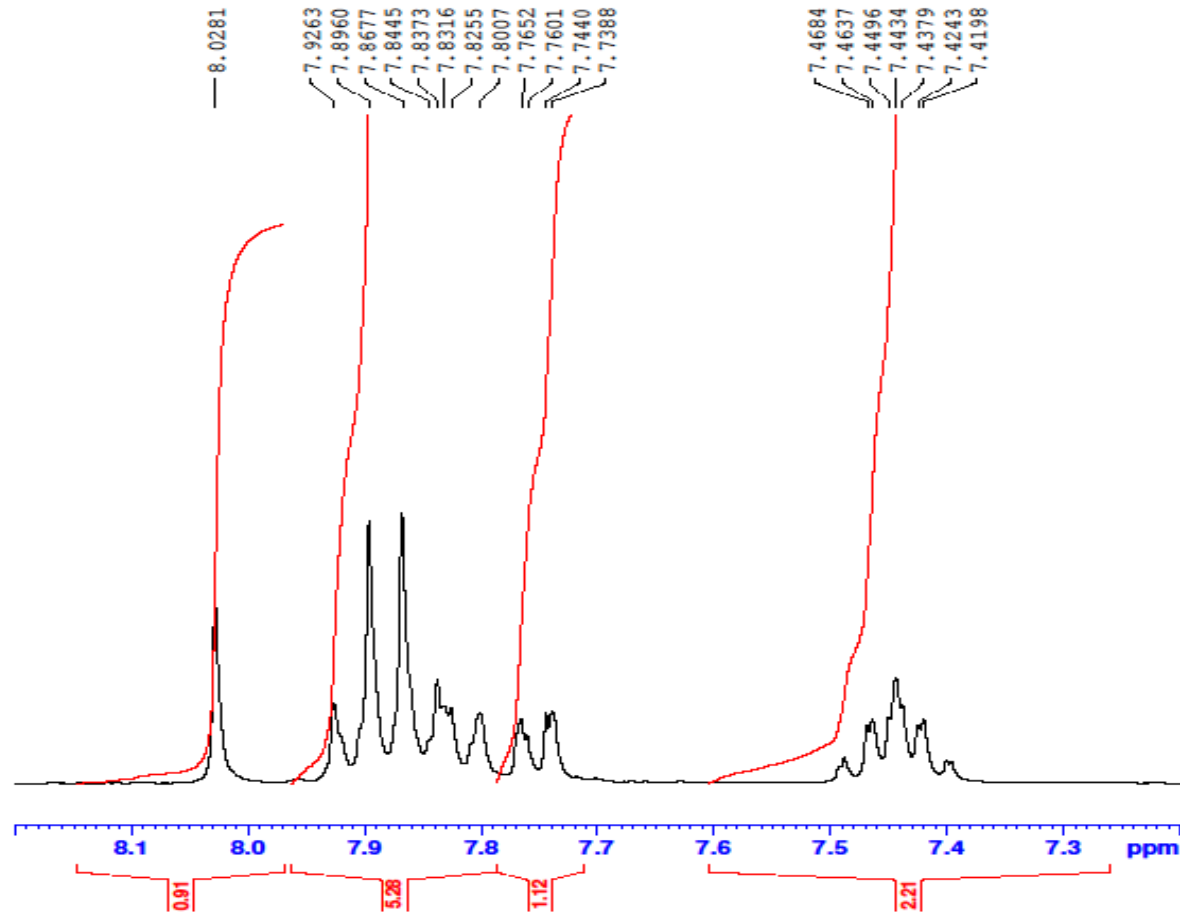
Current Data Parameters  
NAME ASB-2  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20160628  
Time 20.49  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 33.9006  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.0 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1799984 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Ek-15Bileşik 2'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 2



```

Current Data Parameters
NAME          ASB-2
EXPNO         1
PROCNO        1

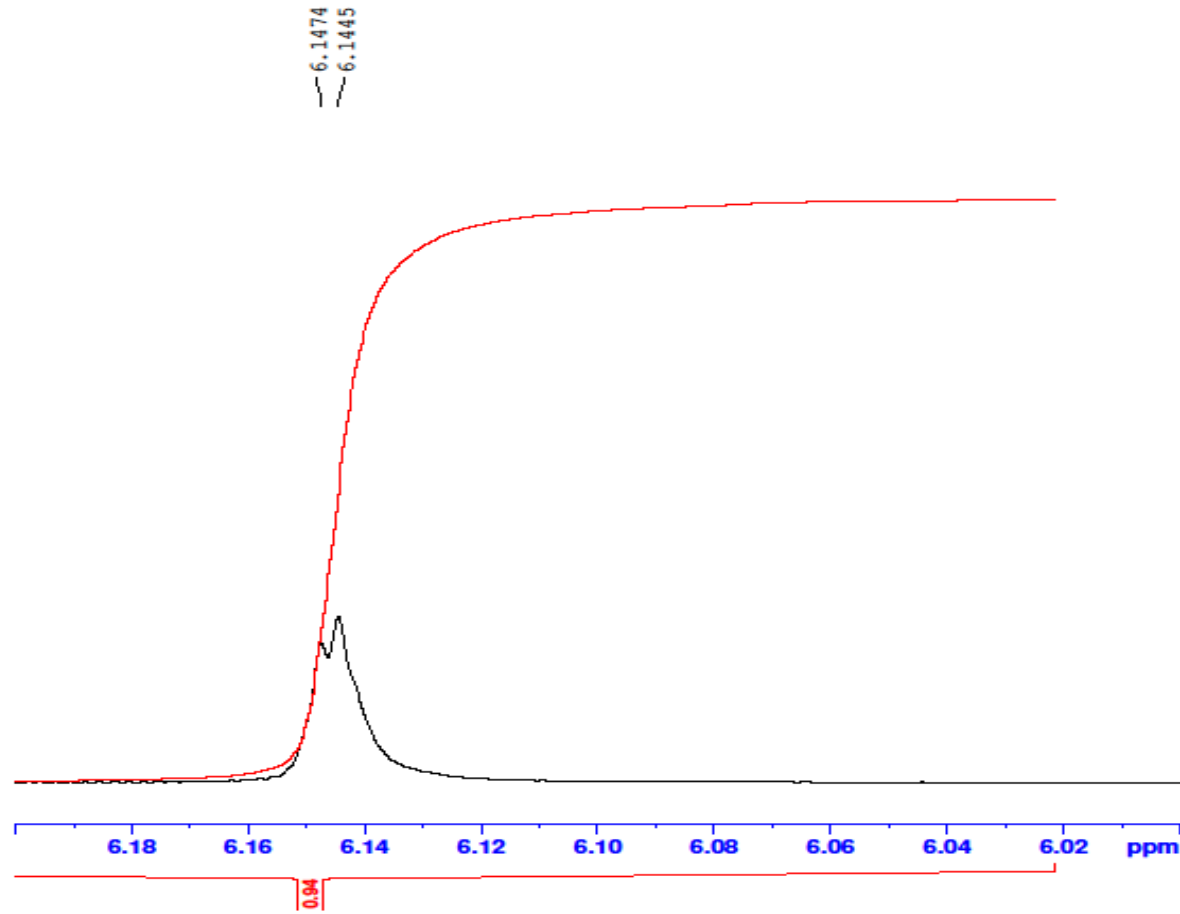
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          20.49
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            33.9006
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1799984 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```



### Ek-16 Bileşik 2'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 3



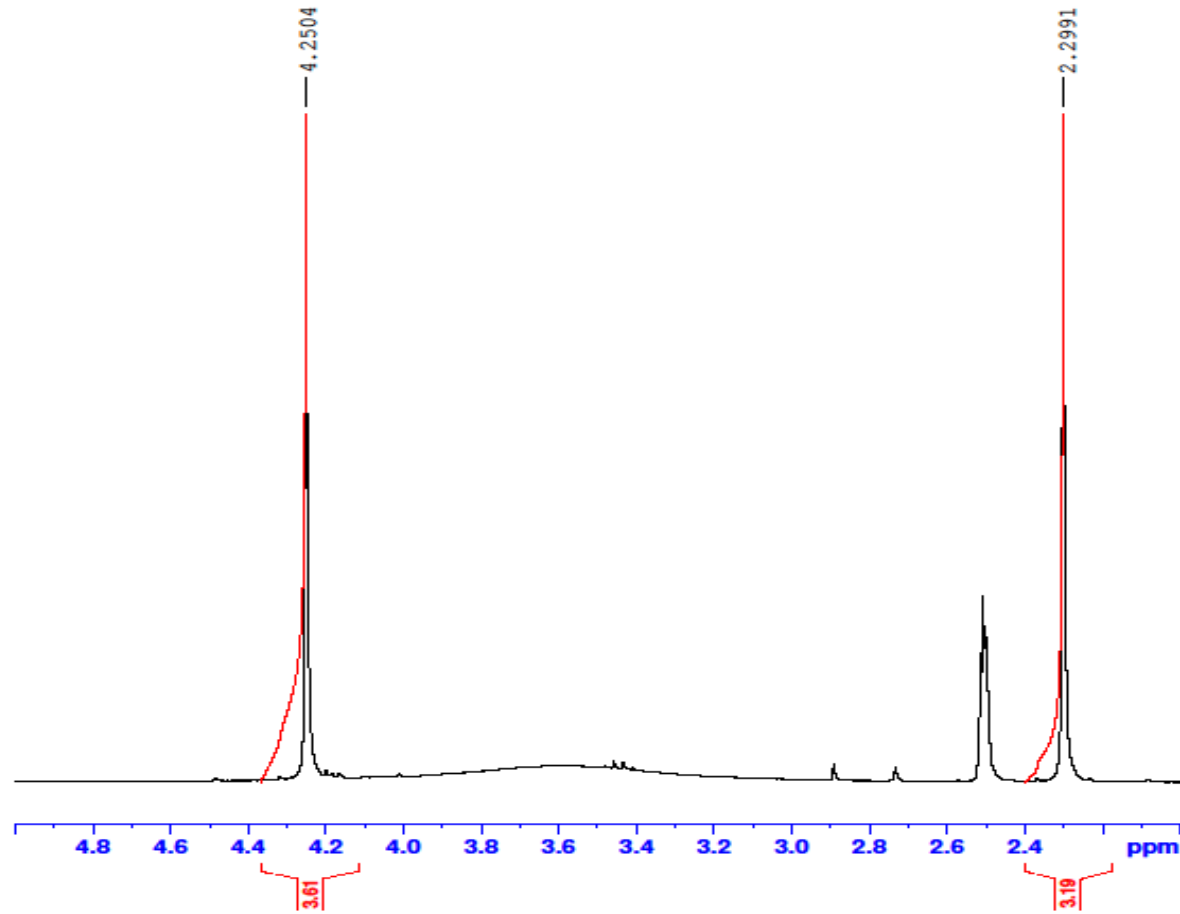
```
Current Data Parameters
NAME          ASB-2
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          20.49
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            33.9006
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1799984 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
```

### Ek-17 Bileşik 2'ye ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 4



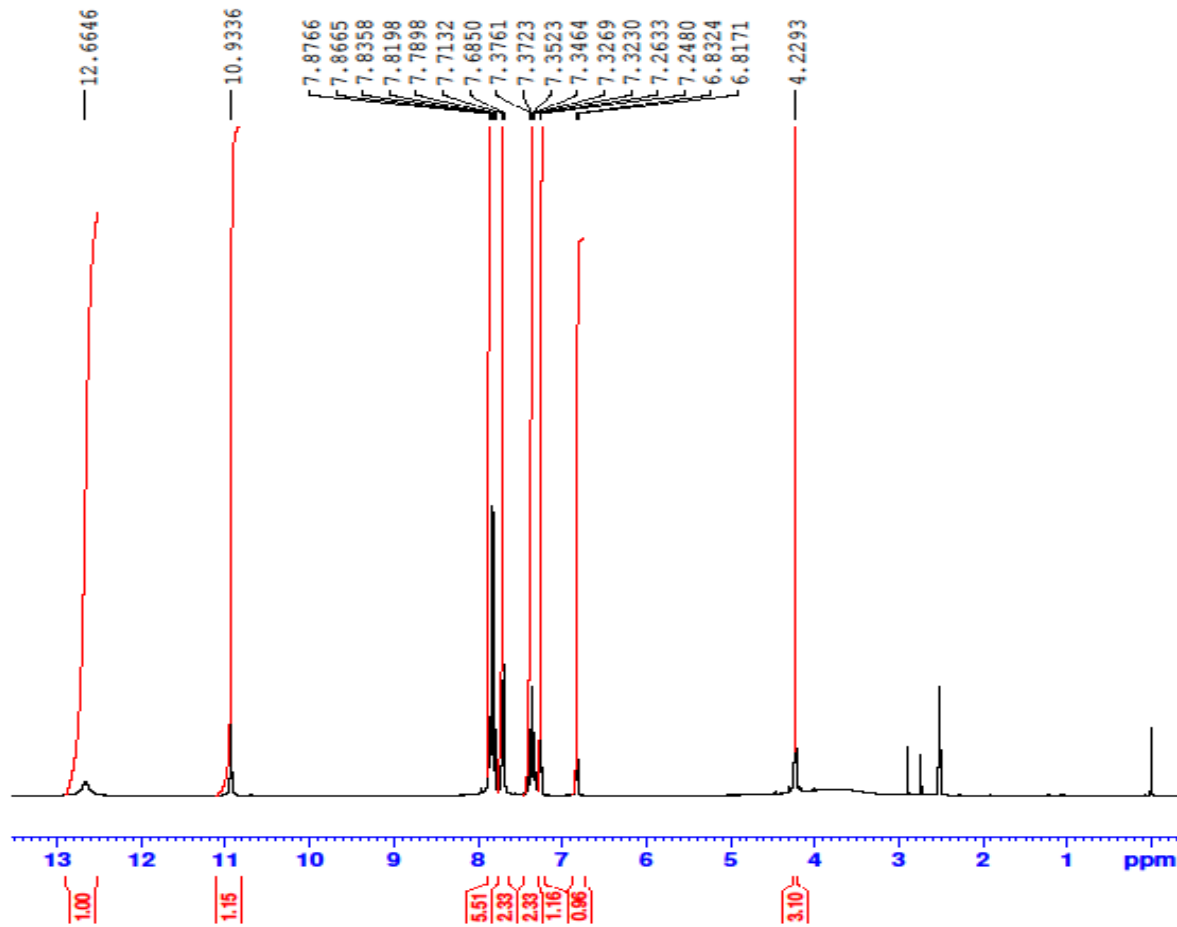
Current Data Parameters  
NAME ASB-2  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20160628  
Time 20.49  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 33.9006  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.0 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1799984 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Ek-18 Bileşik 3'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

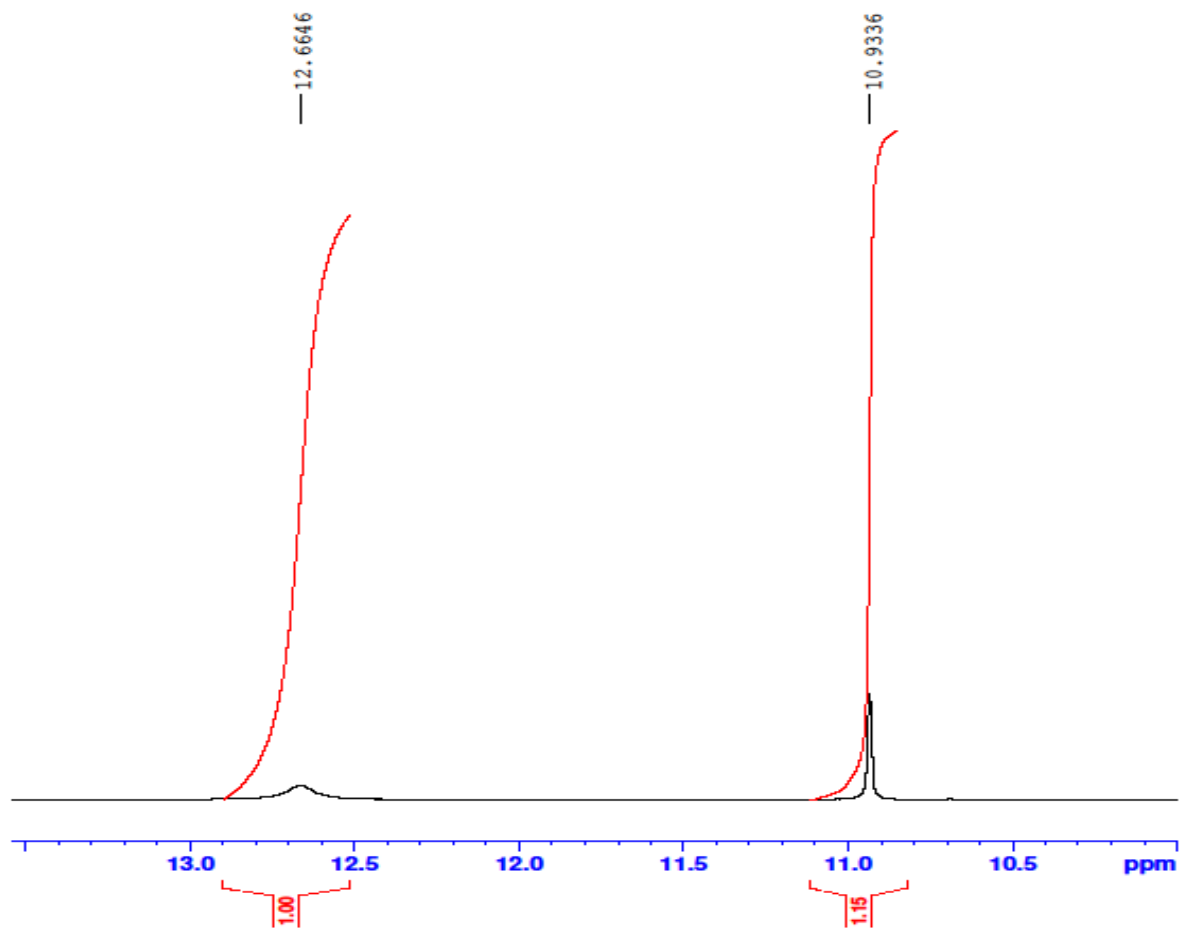
Current Data Parameters
NAME          ASB-3
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          21.51
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            20.0897
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1799969 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

# Ek-19 Bileşik 3'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 1



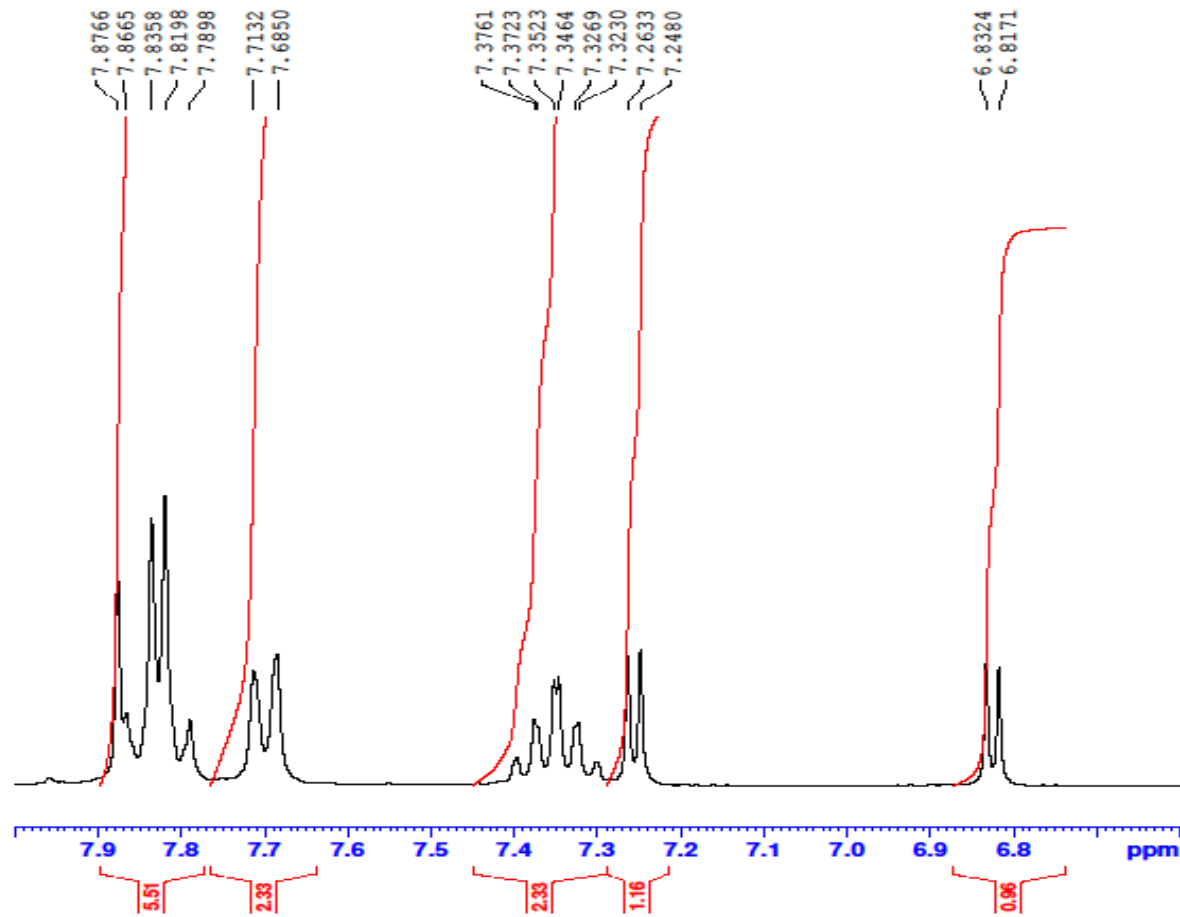
```
Current Data Parameters
NAME          ASB-3
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          21.51
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            20.0897
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.00000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1799969 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
```

Ek-20 Bileşik 3'e ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ayrıntılı 2



```

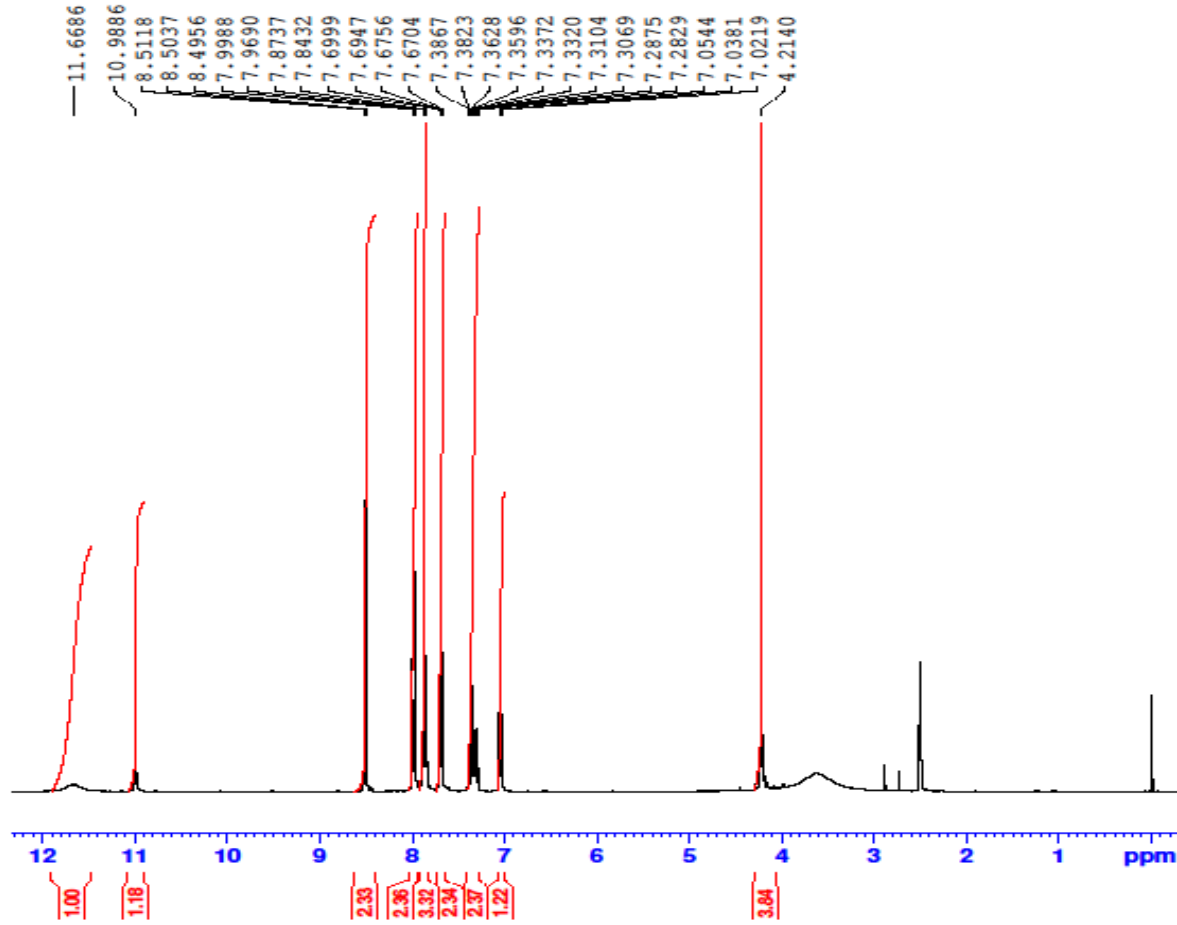
Current Data Parameters
NAME          ASB-3
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          21.51
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            20.0897
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.00000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1799969 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

Ek-21 Bileşik 4'e ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



```

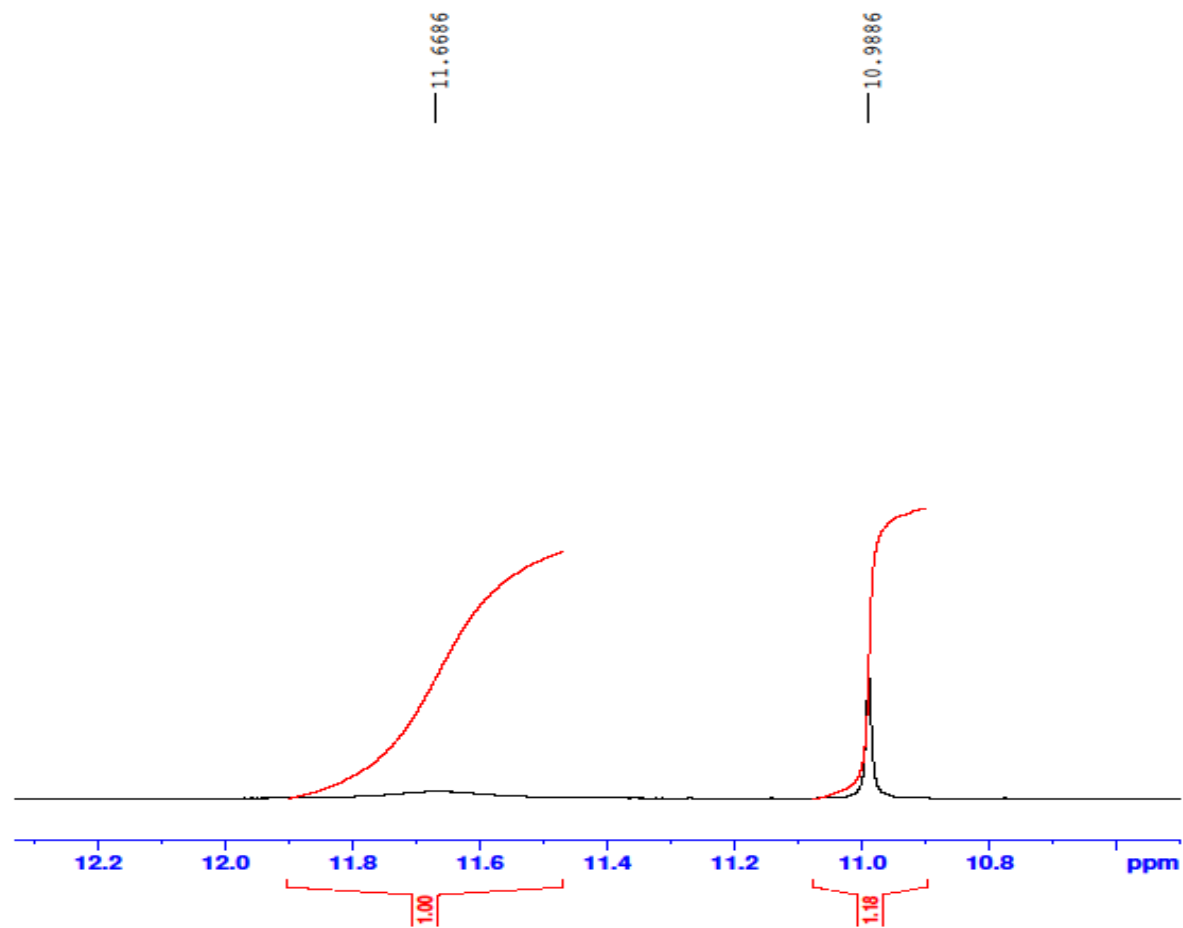
Current Data Parameters
NAME          ASB-5
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          23.54
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            20.4167
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

# Ek-22 Bileşik 4'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 1



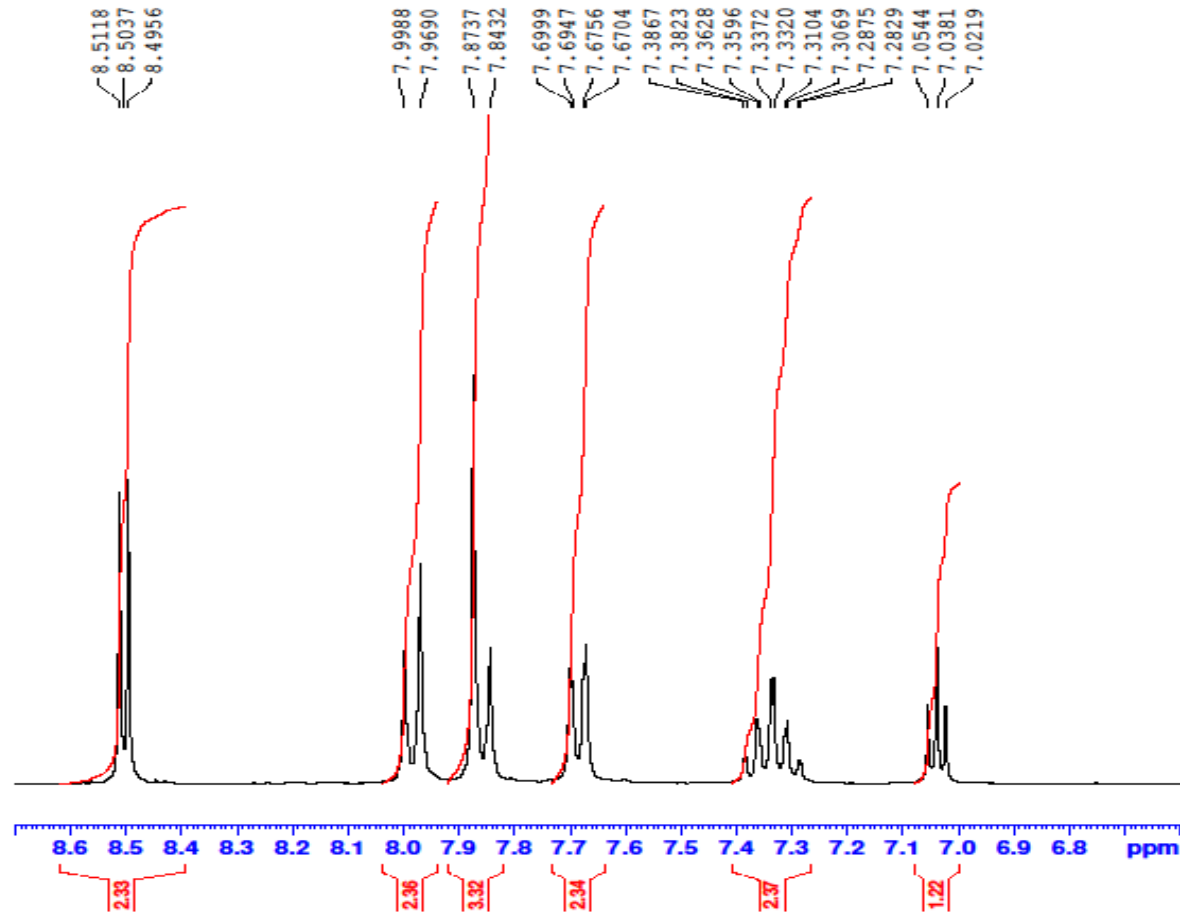
Current Data Parameters  
NAME ASB-5  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20160628  
Time 23.54  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 20.4167  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.0 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Ek-23 Bileşik 4'e ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ayrıntılı 2



```

Current Data Parameters
NAME          ASB-5
EXPNO         1
PROCNO        1

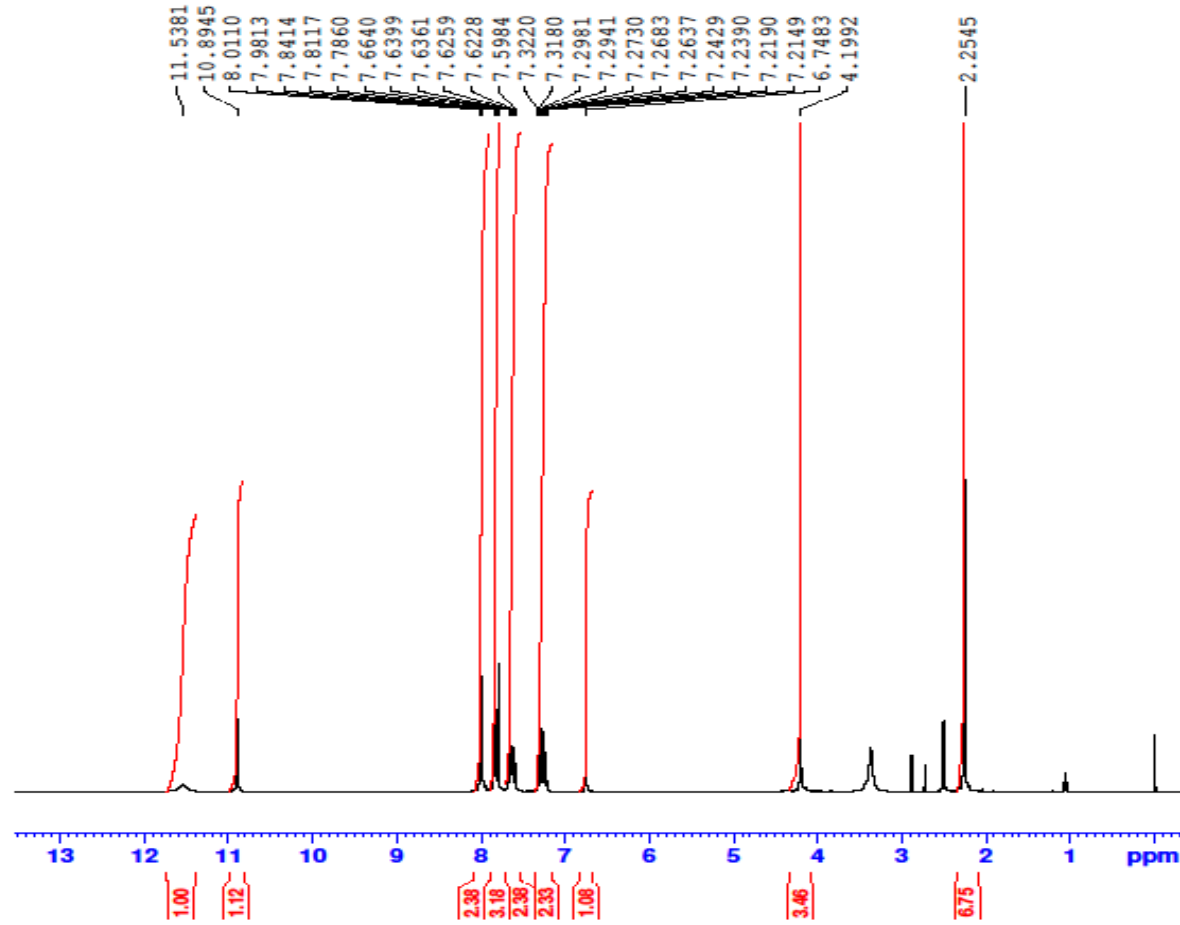
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          23.54
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            20.4167
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```



Ek-24 Bileşik 5'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

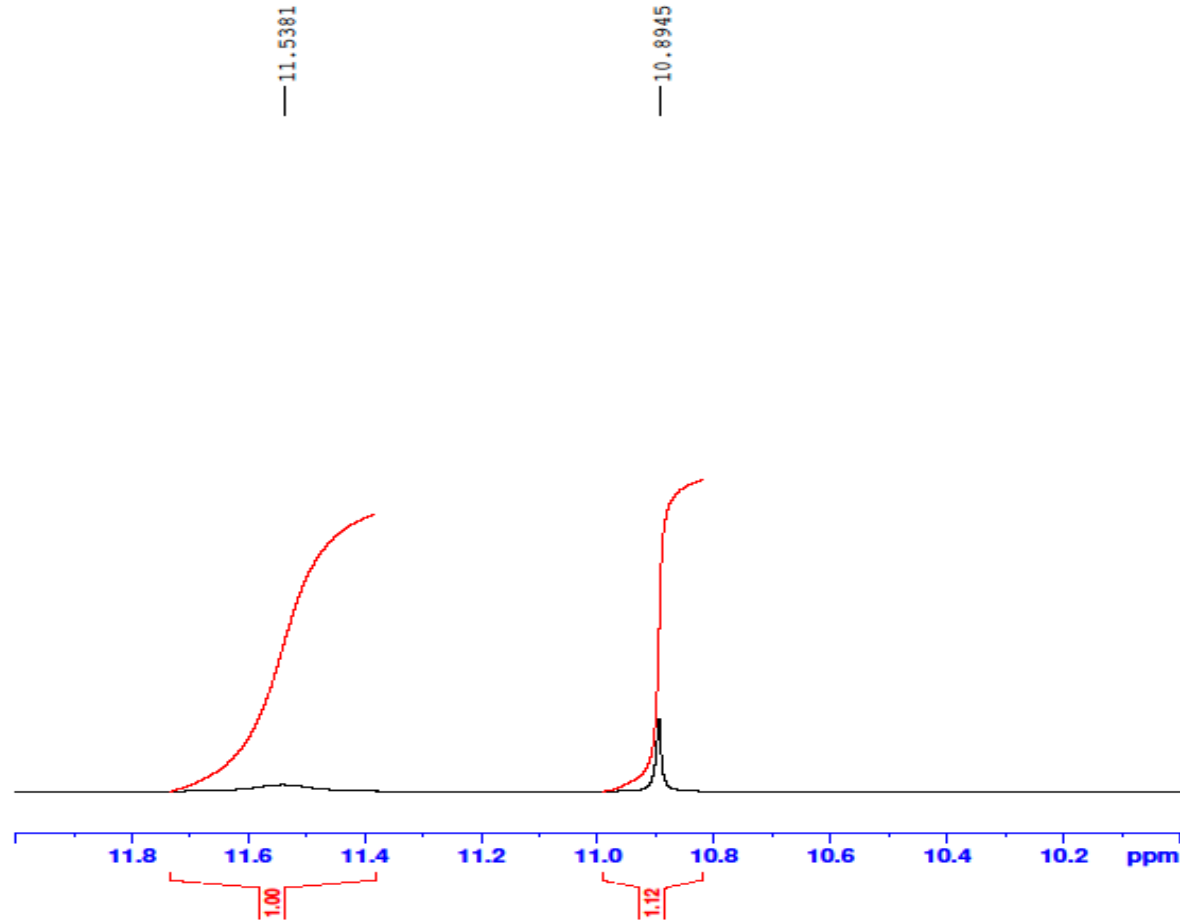
Current Data Parameters
NAME          ASB-6
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          0.56
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            20.0897
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

# Ek-25 Bileşik 5'e ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ayrıntılı 1



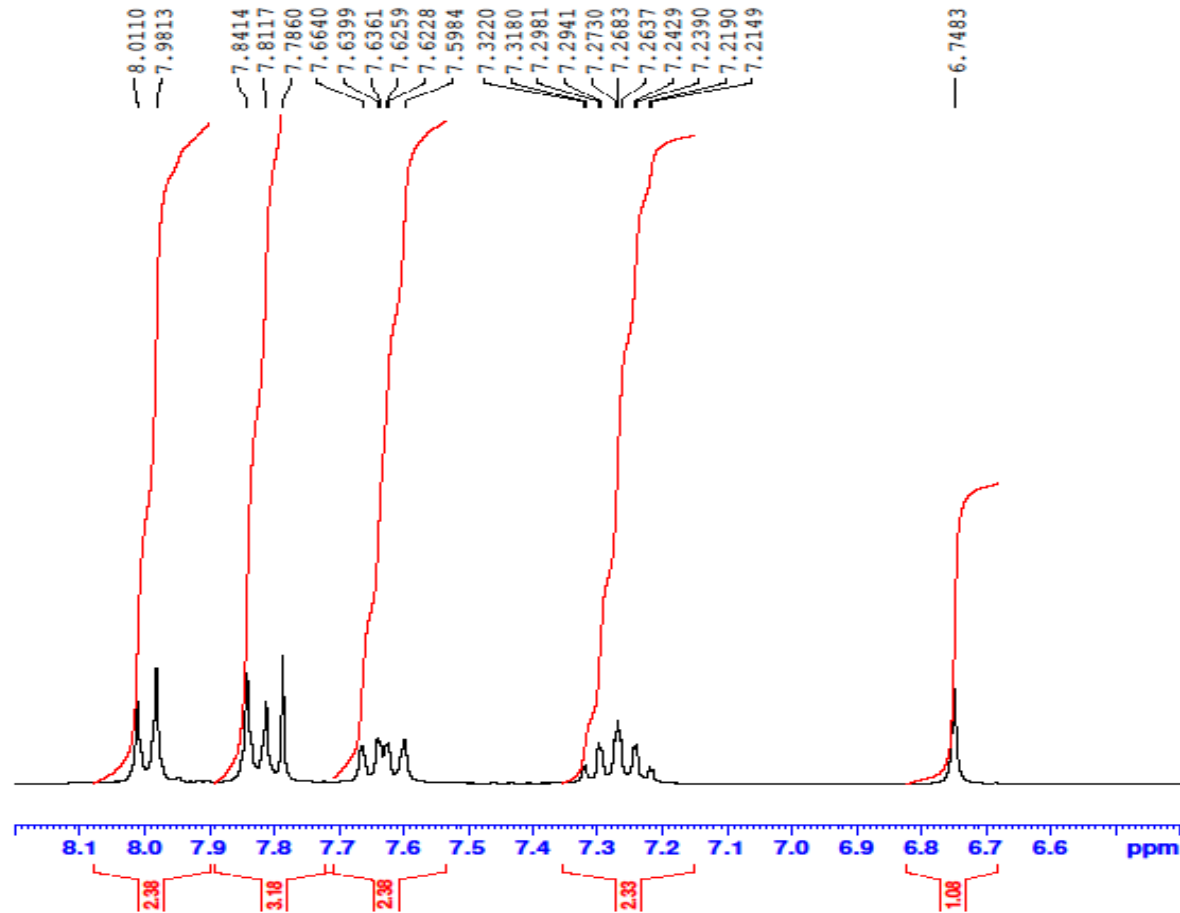
```
Current Data Parameters
NAME          ASB-6
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          0.56
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            20.0897
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
```

Ek-26 Bileşik 5'e ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ayrıntılı 2



```

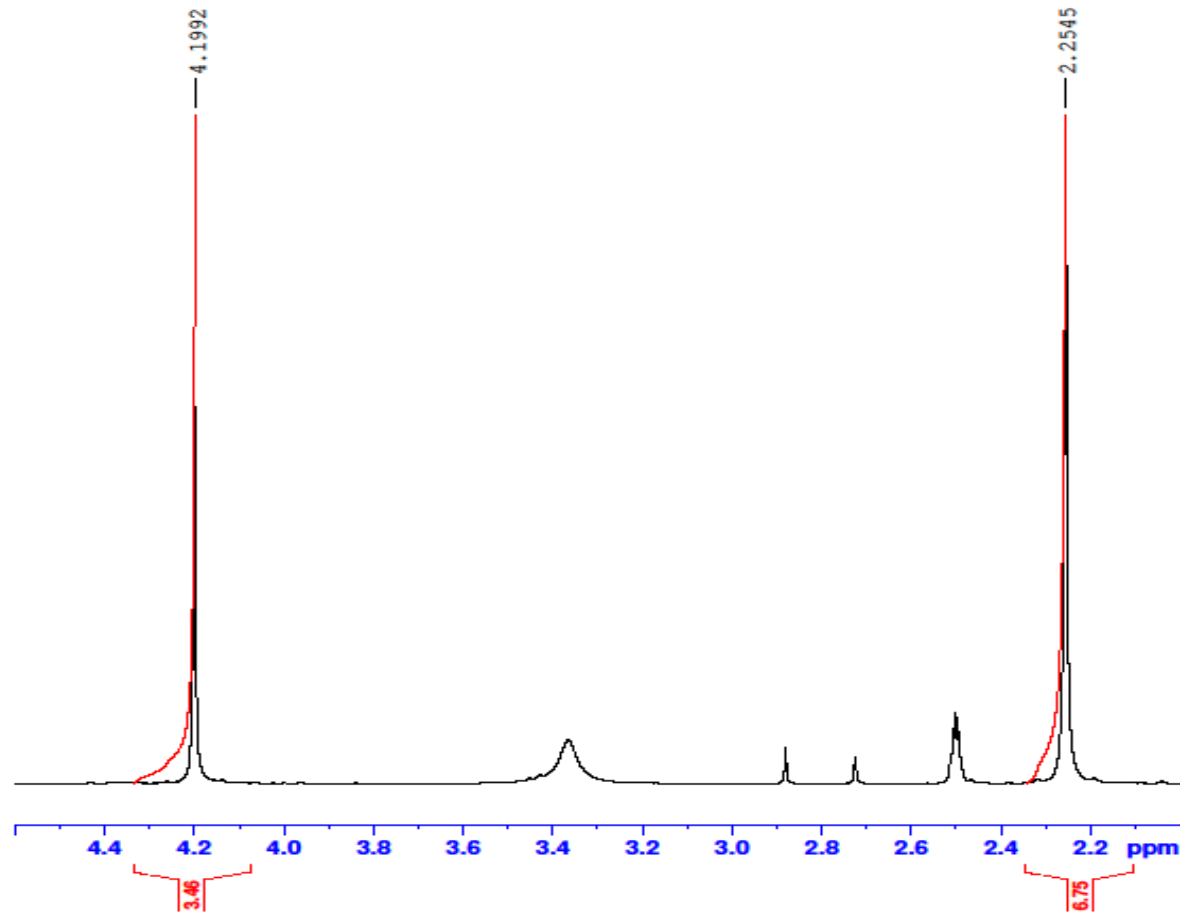
Current Data Parameters
NAME          ASB-6
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          0.56
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            20.0897
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

Ek-27 Bileşik 5'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 3



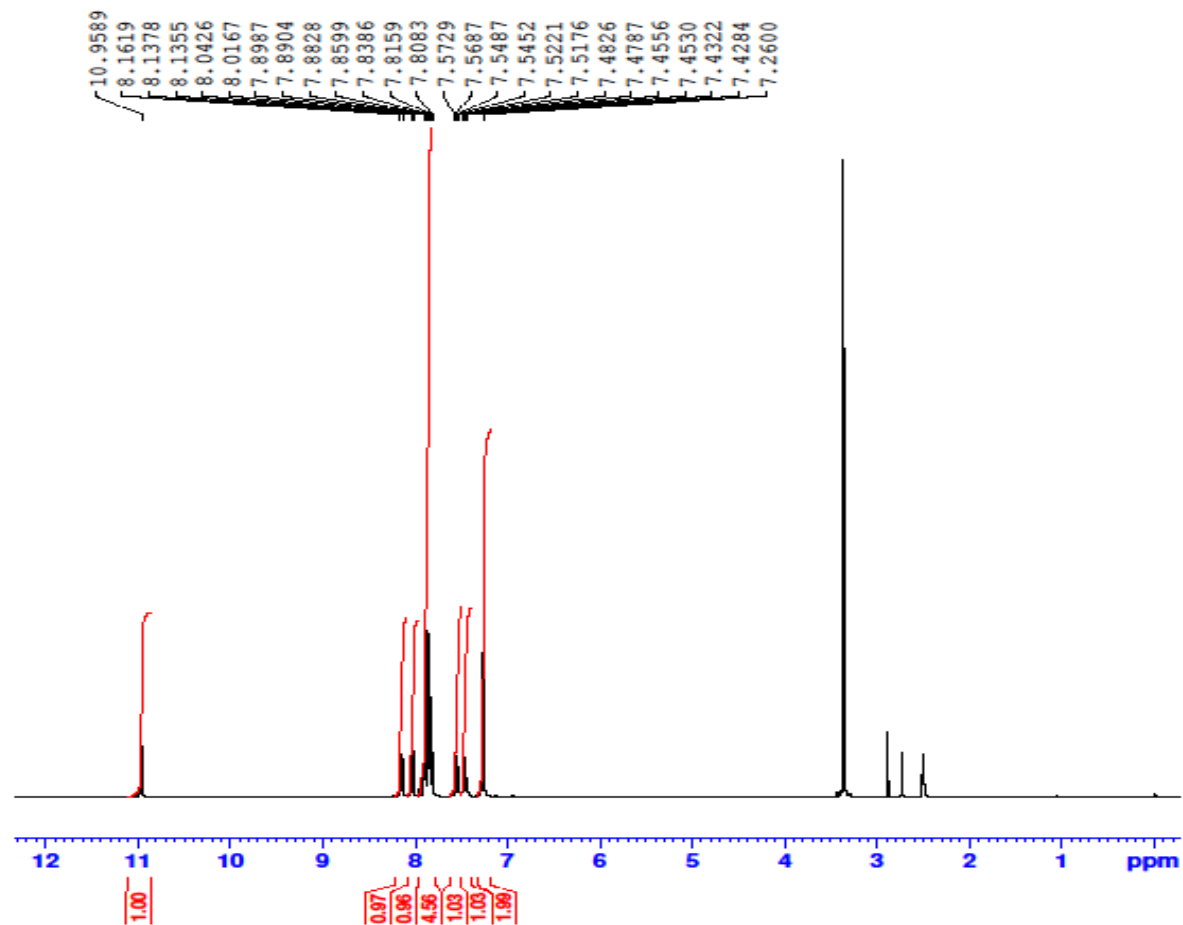
```
Current Data Parameters
NAME          ASB-6
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          0.56
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            20.0897
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
```

# Ek-28 Bileşik 6'aaıt <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

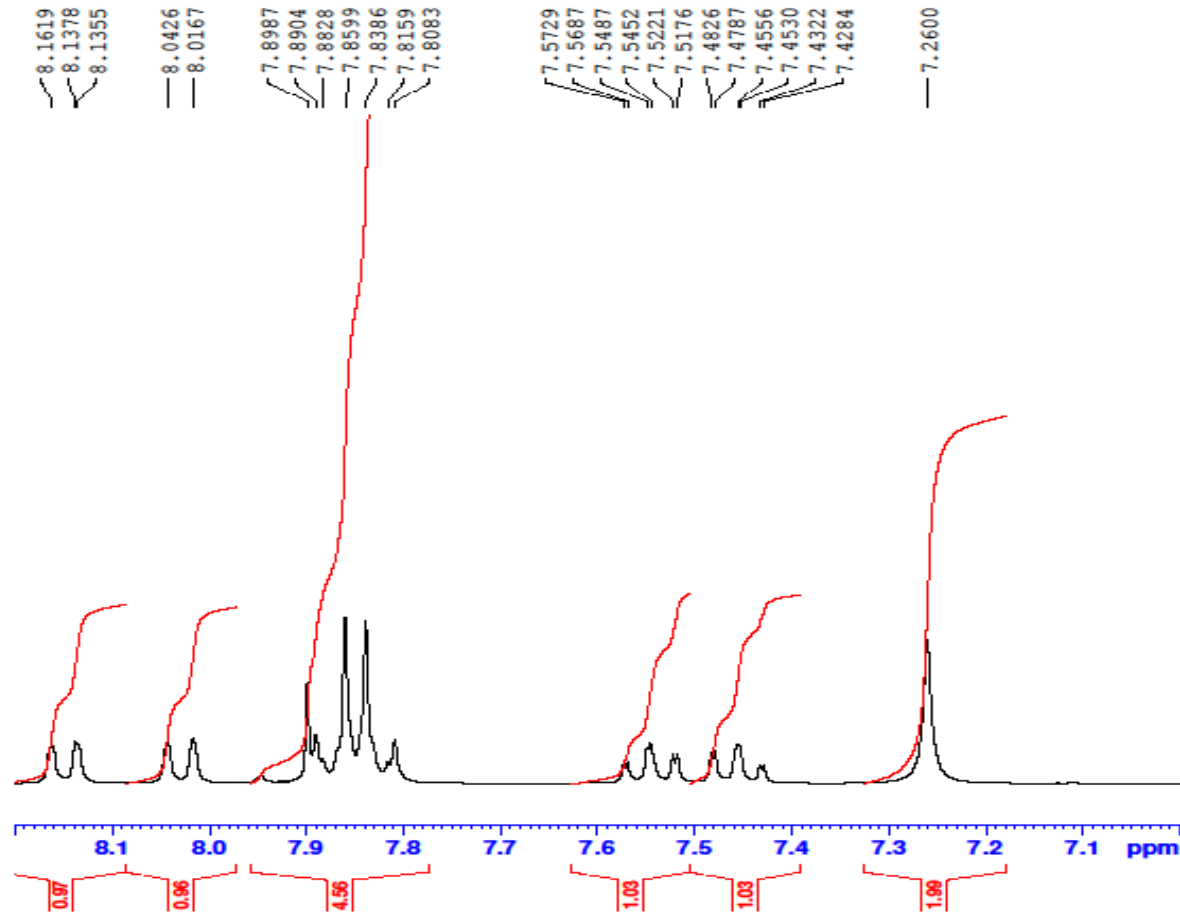
Current Data Parameters
NAME          ASB-7
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          1.58
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            15.8723
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

Ek-29 Bileşik 6'a ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ayrıntılı



```

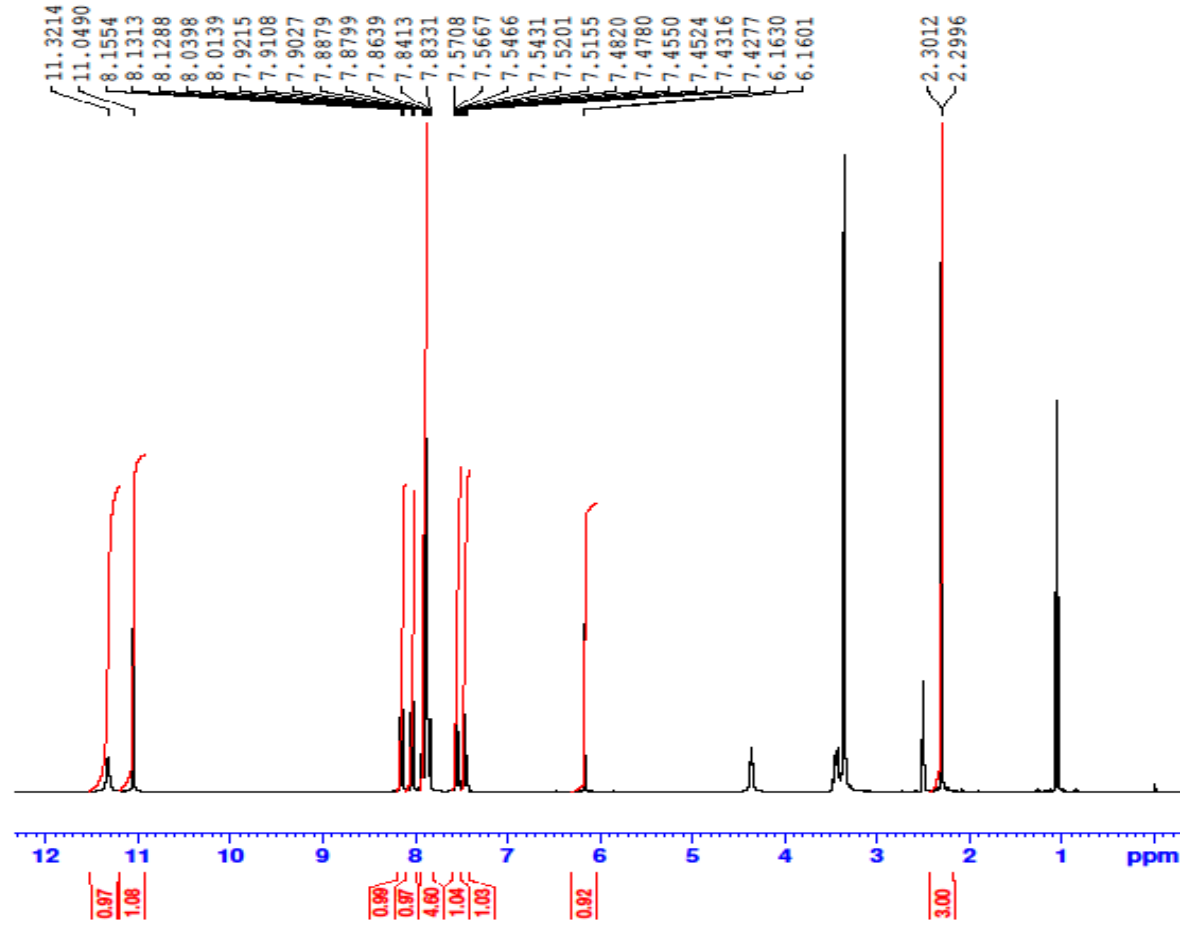
Current Data Parameters
NAME          ASB-7
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          1.58
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            15.8723
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            3.00000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

### Ek-30 Bileşik 7'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

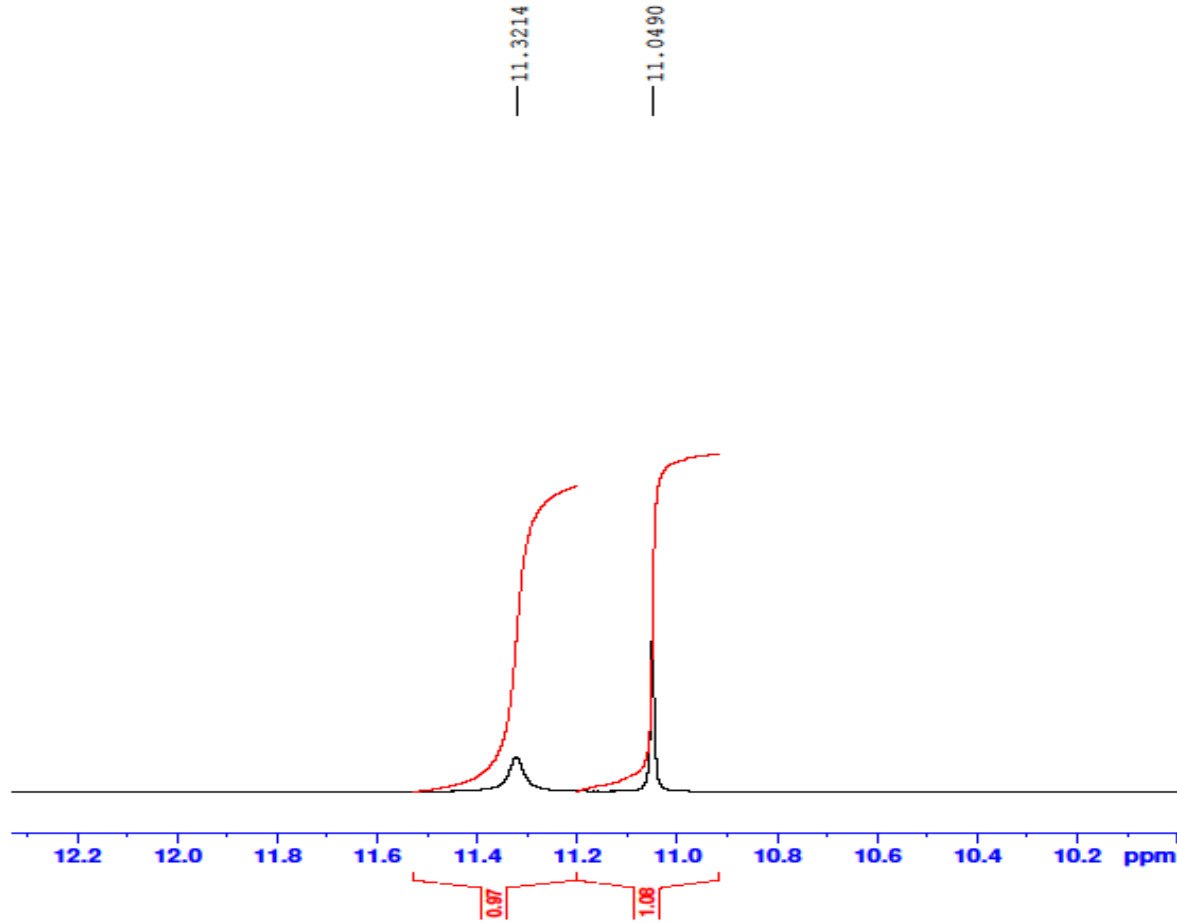
Current Data Parameters
NAME          ASB-B
EXPNO         1
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          3.00
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zg
TD           16384
SOLVENT      DMSO
NS           16
DS           0
SWH          6103.516 Hz
FIDRES       0.372529 Hz
AQ           1.3421773 sec
RG           19.0864
DW           81.920 usec
DE           6.50 usec
TE           297.9 K
D1           3.00000000 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         300.1818537 MHz
NUC1         1H
P1           13.00 usec
PLW1         10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI           65536
SF           300.1800000 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           0.30 Hz
GB           0
PC           1.00
    
```

# Ek-31 Bileşik 7'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 1



```
Current Data Parameters
NAME          ASB-B
EXPNO         1
PROCNO        1

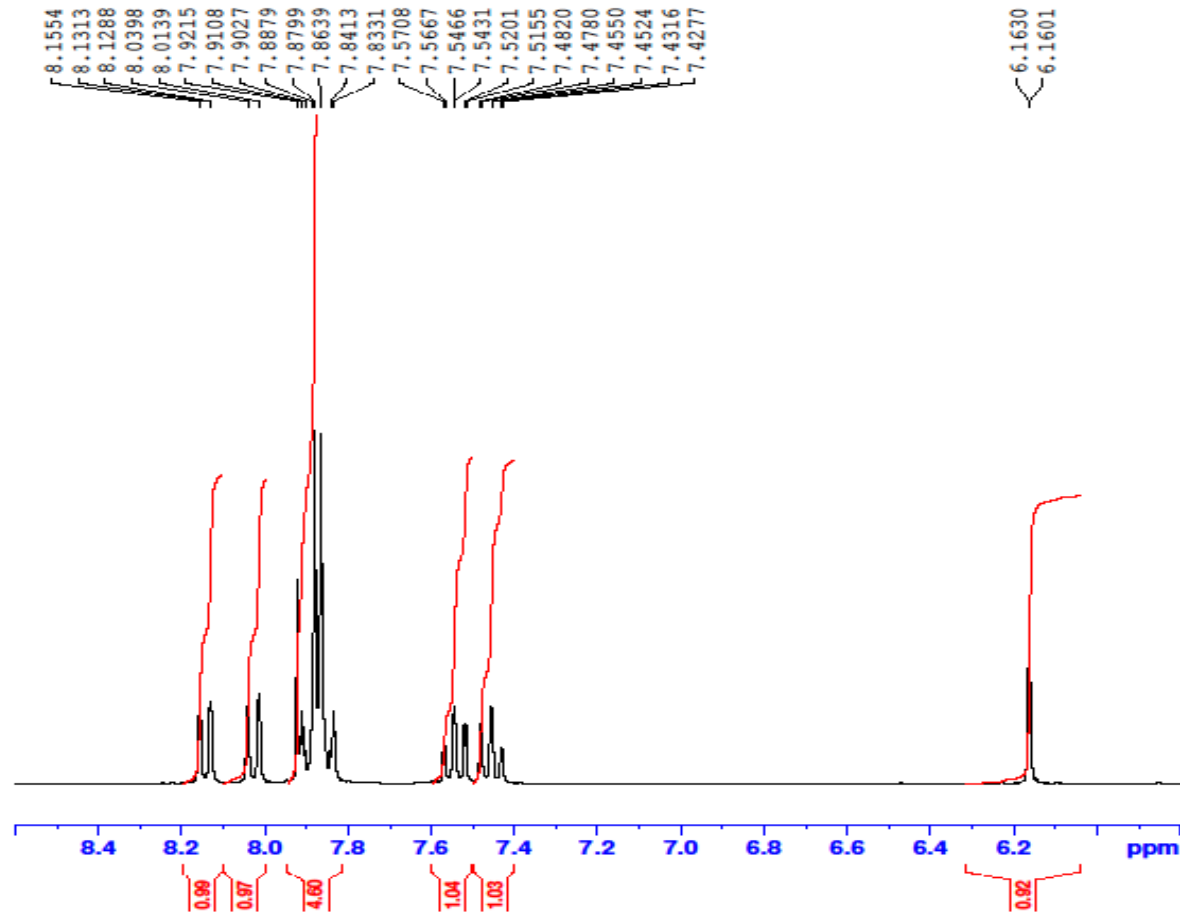
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          3.00
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            19.0864
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
```



Ek-32 Bileşik 7'e ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ayrıntılı 2



```

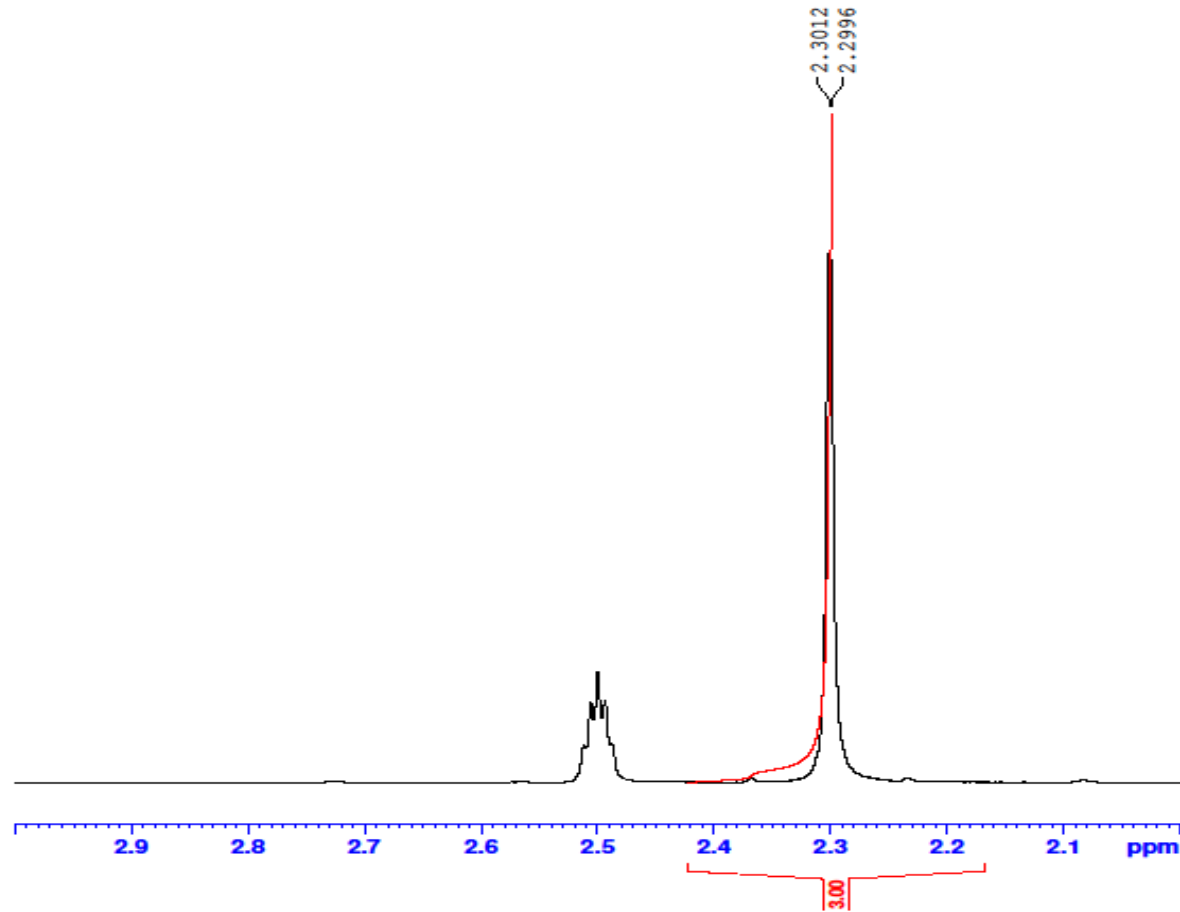
Current Data Parameters
NAME          ASB-B
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          3.00
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            19.0864
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

### Ek 33 Bileşik 7'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 3



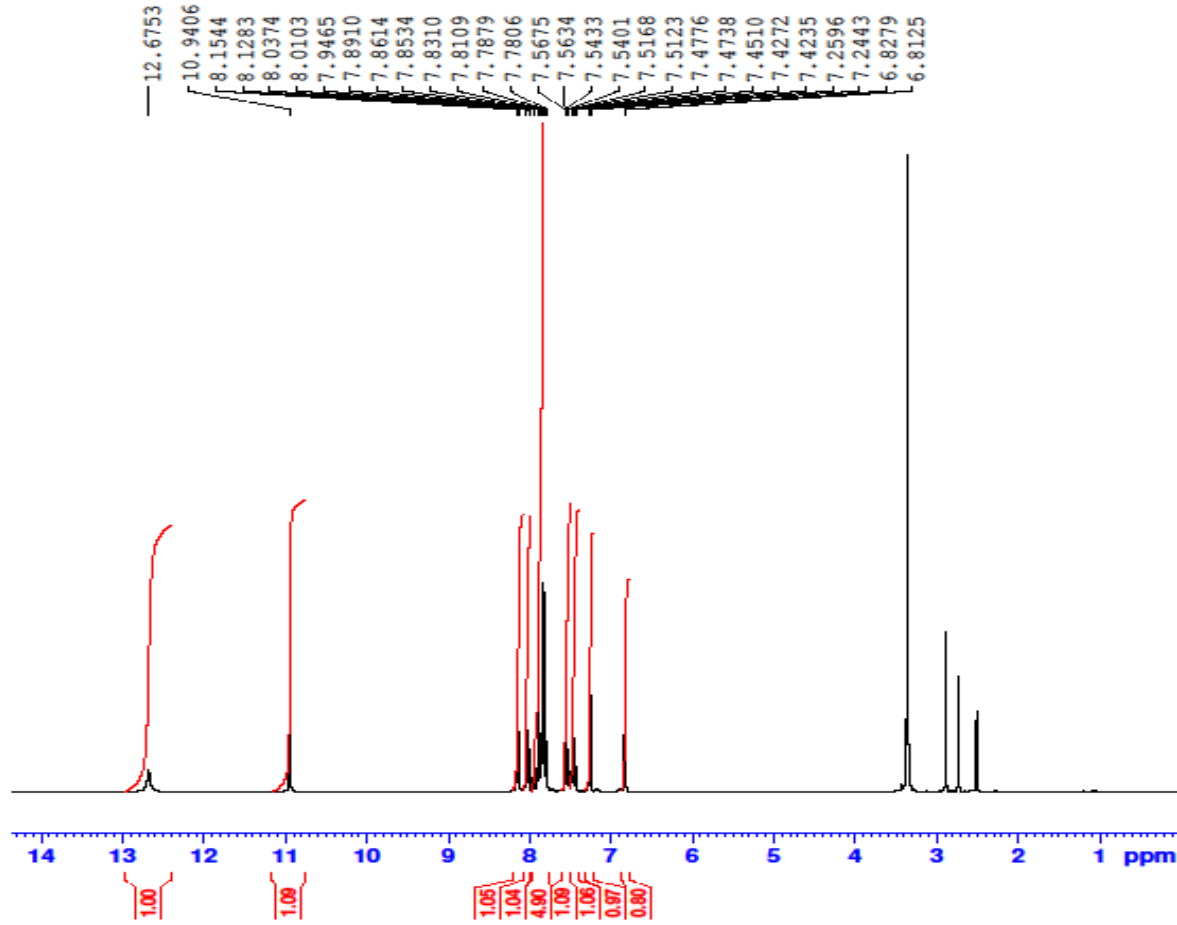
Current Data Parameters  
NAME ASB-B  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20160629  
Time 3.00  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 19.0864  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 297.9 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Ek-34 Bileşik 8'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

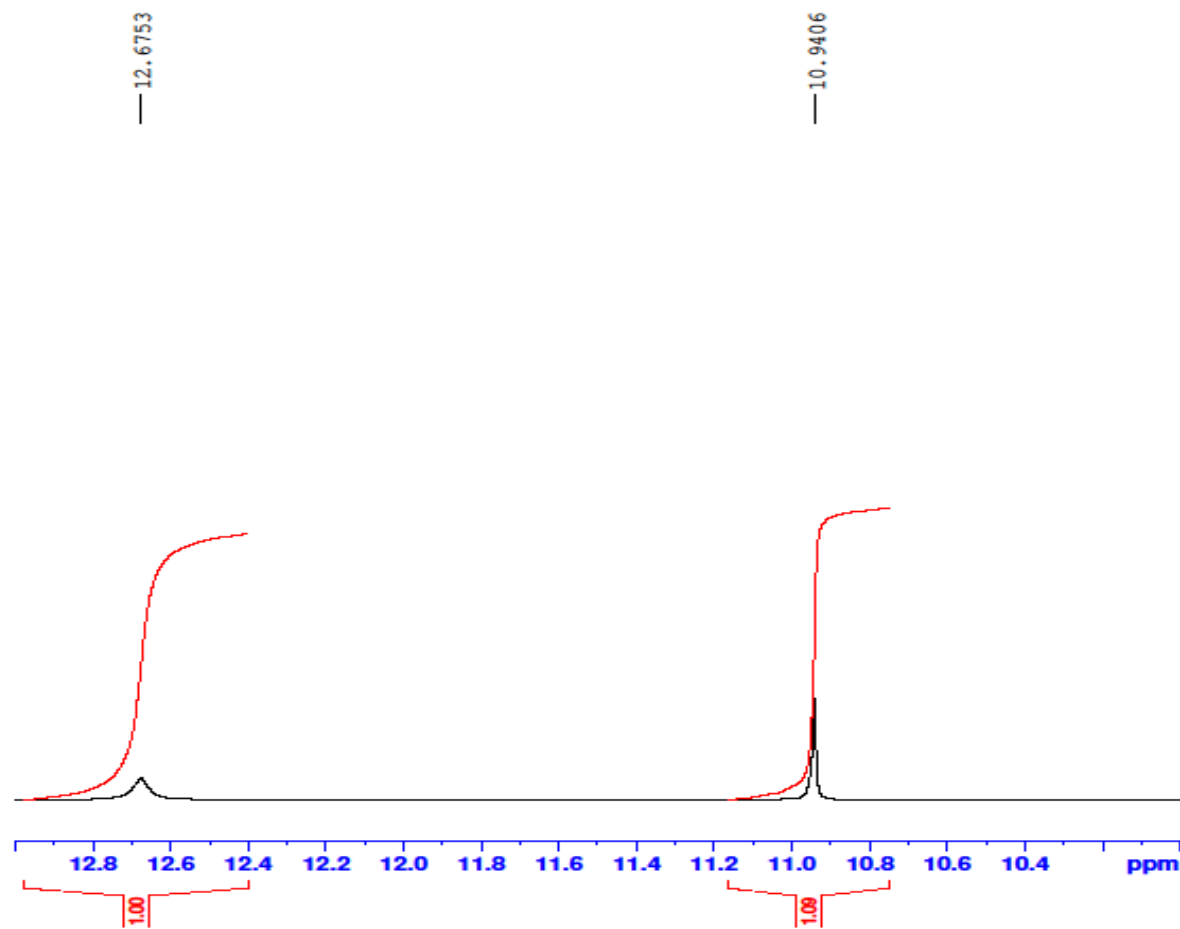
Current Data Parameters
NAME          ASB-10
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          5.03
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            18.2396
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.8 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

# Ek-35 Bileşik 8'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 1



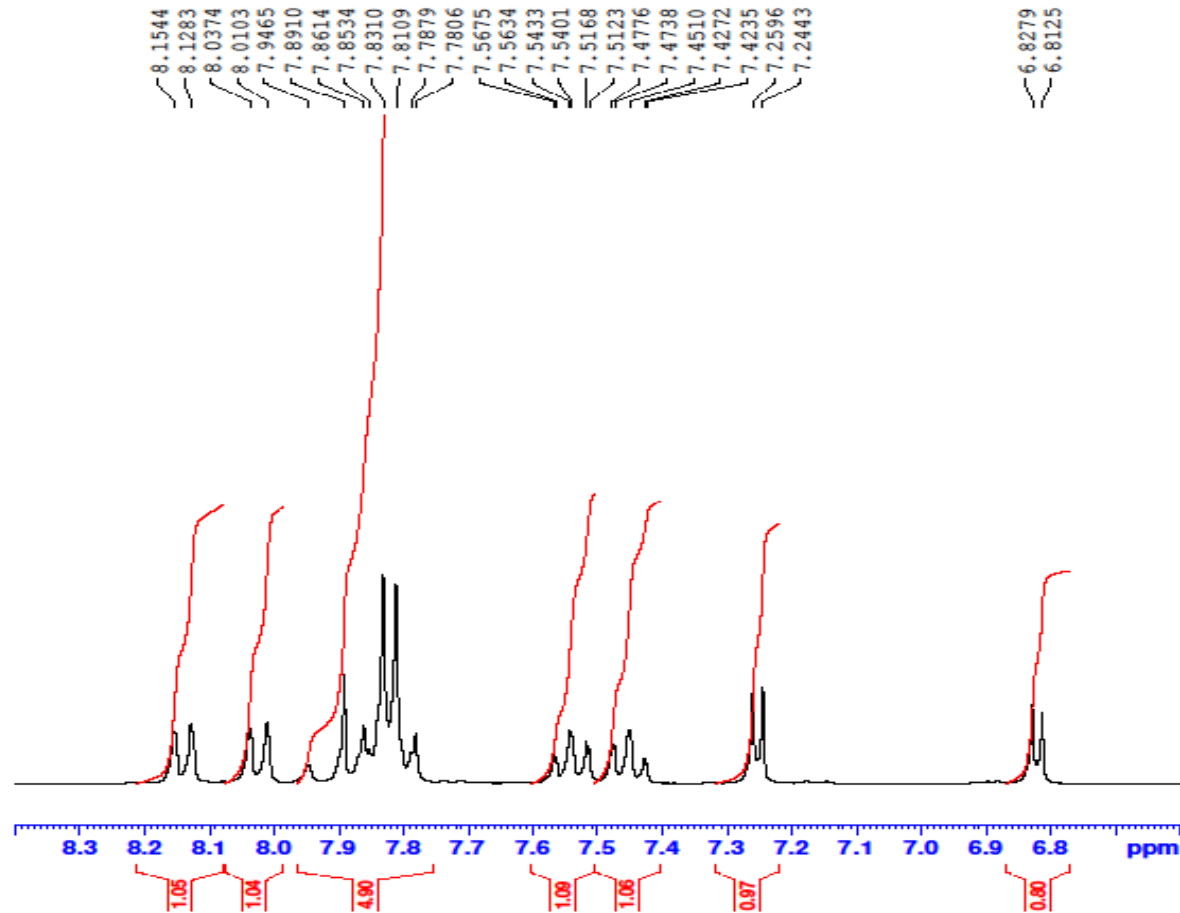
Current Data Parameters  
NAME ASB-10  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20160629  
Time 5.03  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 18.2396  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 297.8 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Ek-36 Bileşik 8'e ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 2



```

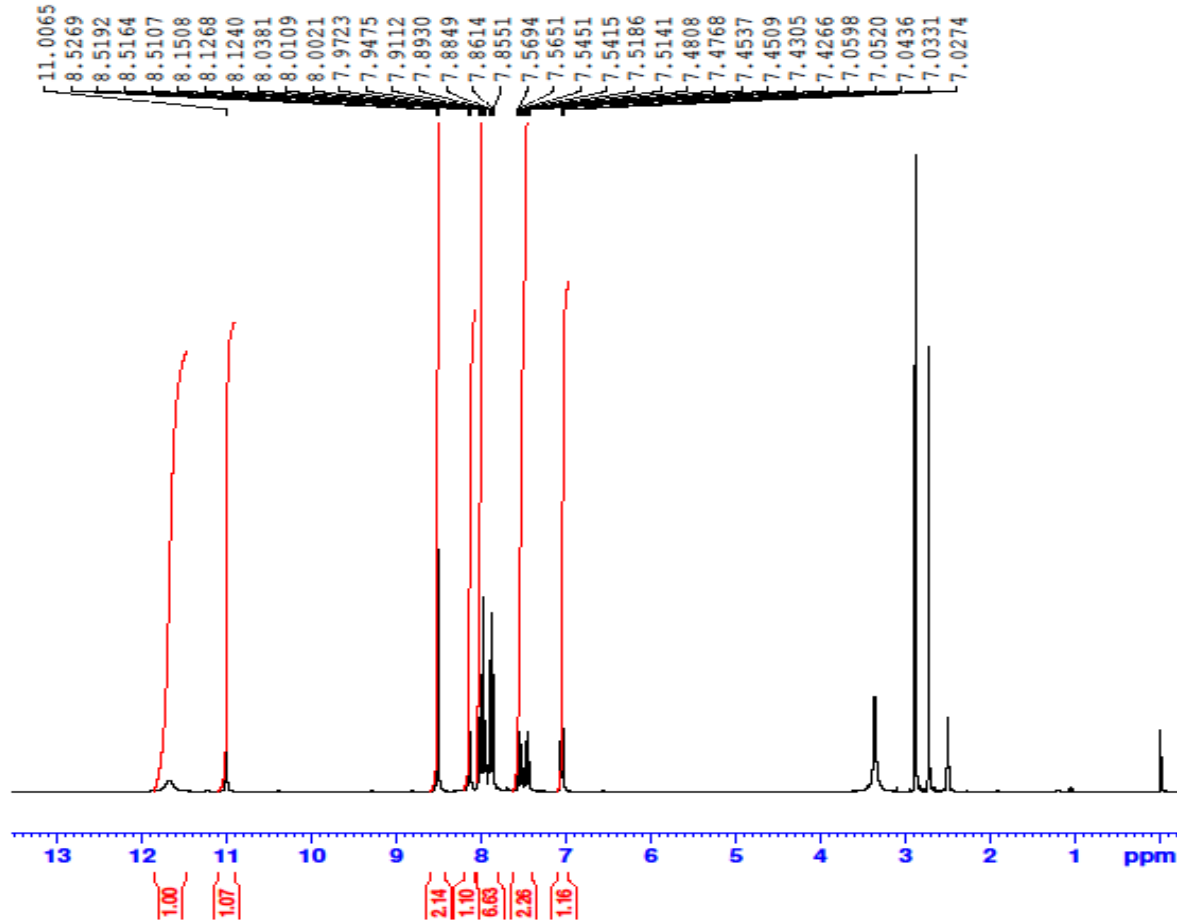
Current Data Parameters
NAME      ASB-10
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20160629
Time     5.03
INSTRUM  FOURIER300
PROBHD   5 mm DUL 13C-1
PULPROG  zg
TD       16384
SOLVENT  DMSO
NS       16
DS       0
SWH      6103.516 Hz
FIDRES   0.372529 Hz
AQ       1.3421773 sec
RG       18.2396
DW       81.920 usec
DE       6.50 usec
TE       297.8 K
D1       3.0000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1    300.1818537 MHz
NUC1     1H
P1      13.00 usec
PLW1    10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      300.1800000 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00
    
```

Ek-37 Bileşik 9'a ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

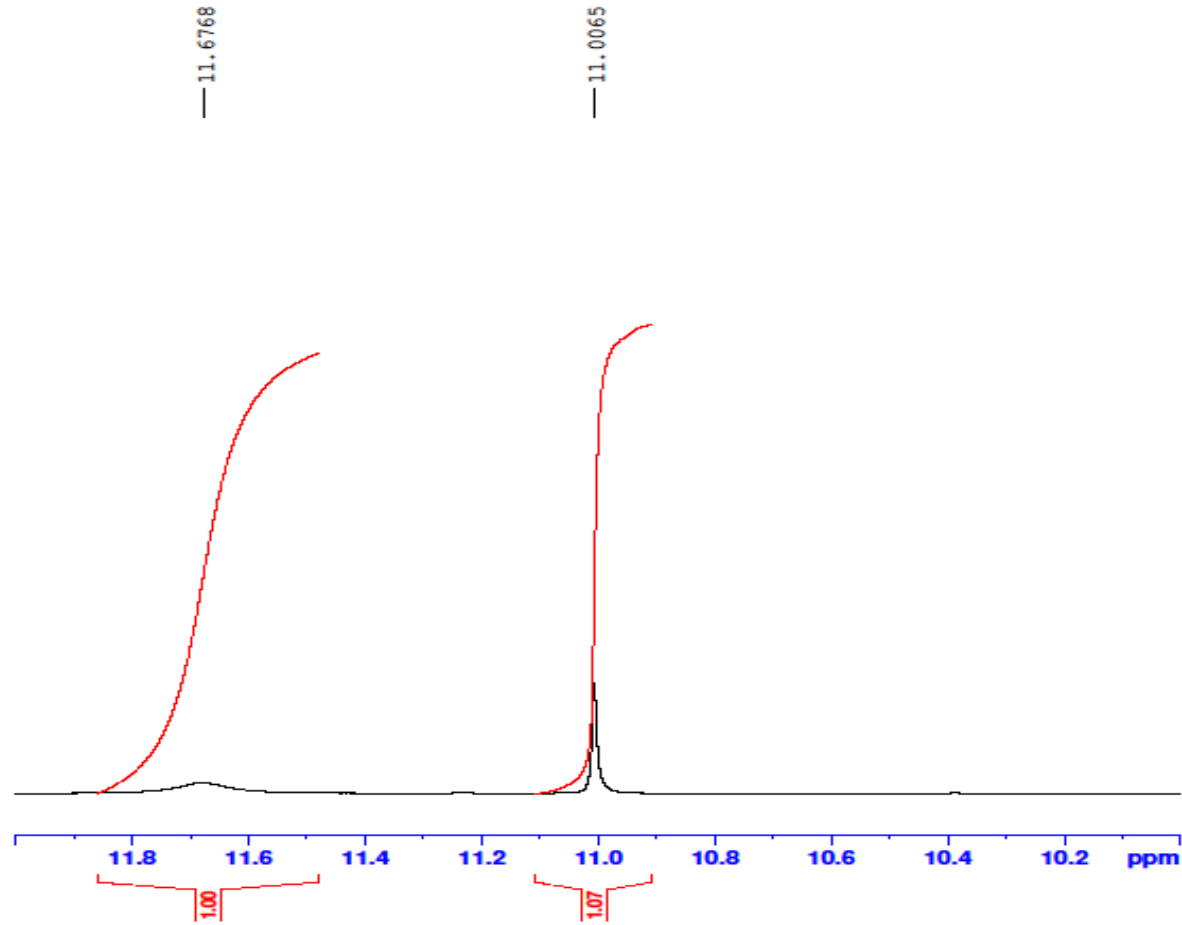
Current Data Parameters
NAME          ASB-11
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          6.05
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            14.3498
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

### Ek-38 Bileşik 9'a ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 1



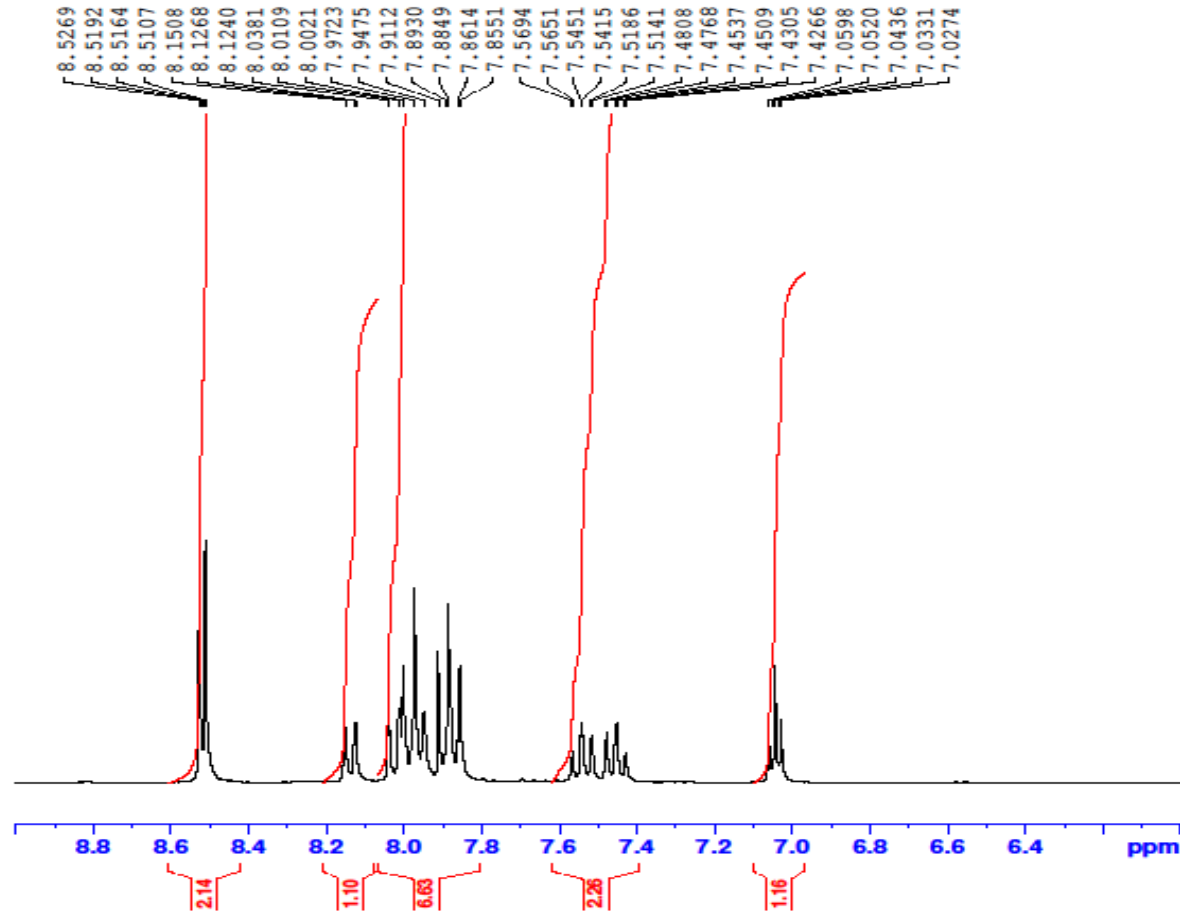
```
Current Data Parameters
NAME      ASB-11
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20160629
Time      6.05
INSTRUM   FOURIER300
PROBHD    5 mm DUL 13C-1
PULPROG   zg
TD         16384
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         0
SWH        6103.516 Hz
FIDRES     0.372529 Hz
AQ         1.3421773 sec
RG         14.3498
DW         81.920 usec
DE         6.50 usec
TE         297.9 K
D1         3.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      300.1818537 MHz
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PLW1       10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         300.1800000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
```

Ek-39 Bileşik 9'a ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ayrıntılı 2



```

Current Data Parameters
NAME          ASB-11
EXPNO         1
PROCNO        1

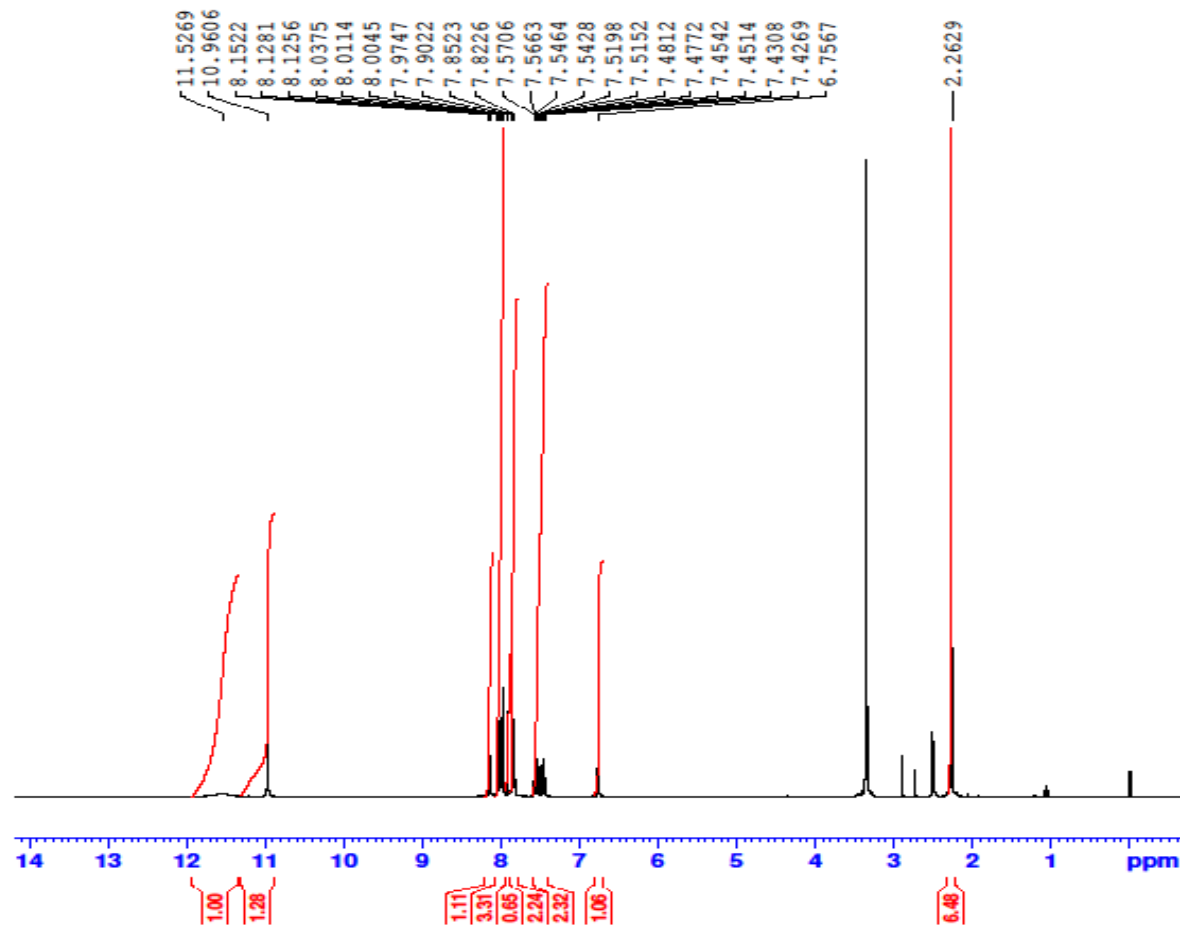
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160629
Time          6.05
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            14.3498
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1           1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```



# Ek-40 Bileşik 10'aait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

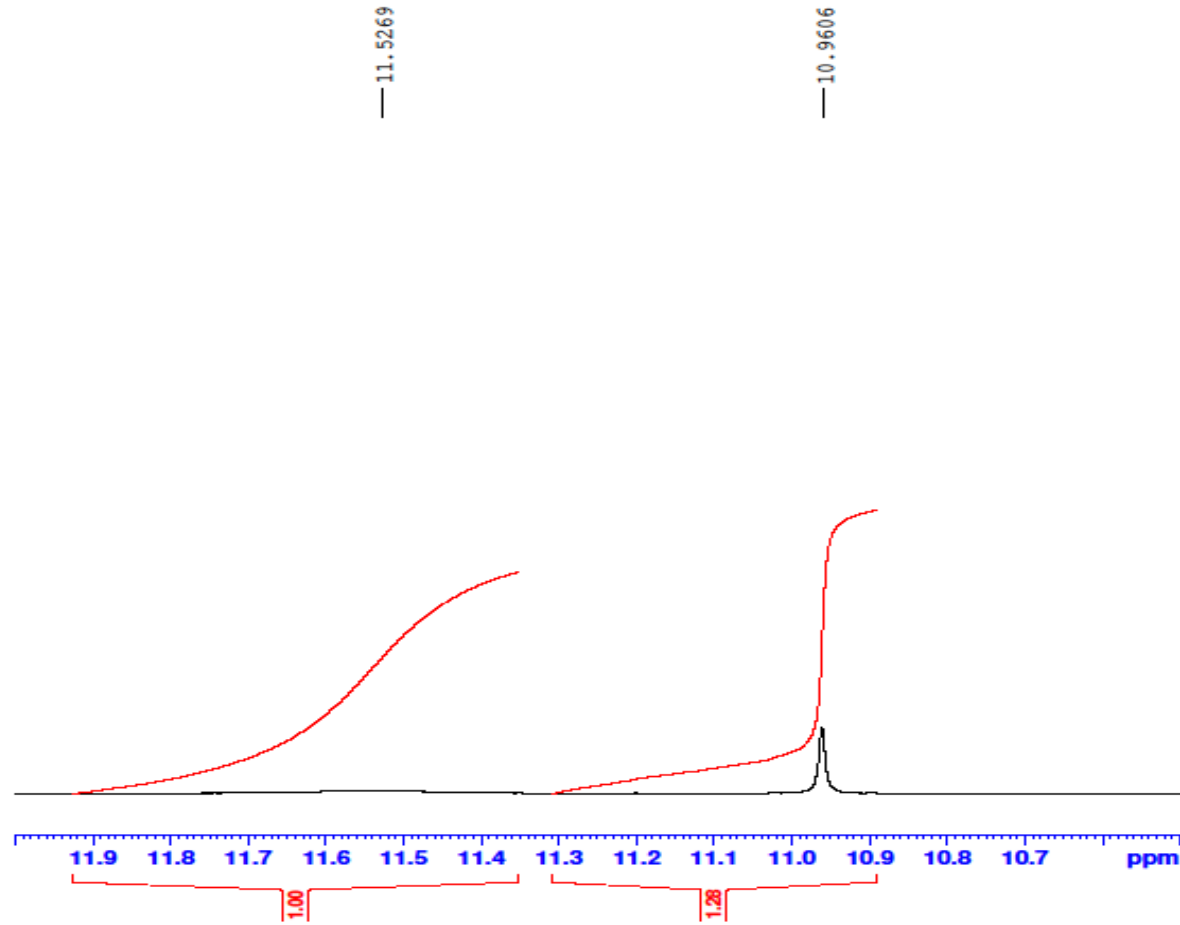
Current Data Parameters
NAME      ASB-12
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20160628
Time      15.20
INSTRUM   FOURIER300
PROBHD    5 mm DUL 13C-1
PULPROG   zg
TD         16384
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         0
SWH        6103.516 Hz
FIDRES     0.372529 Hz
AQ         1.3421773 sec
RG         21.3711
DW         81.920 usec
DE         6.50 usec
TE         297.9 K
D1         3.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      300.1818537 MHz
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PLW1       10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         300.1800000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

# Ek-41 Bileşik 10'a ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 1



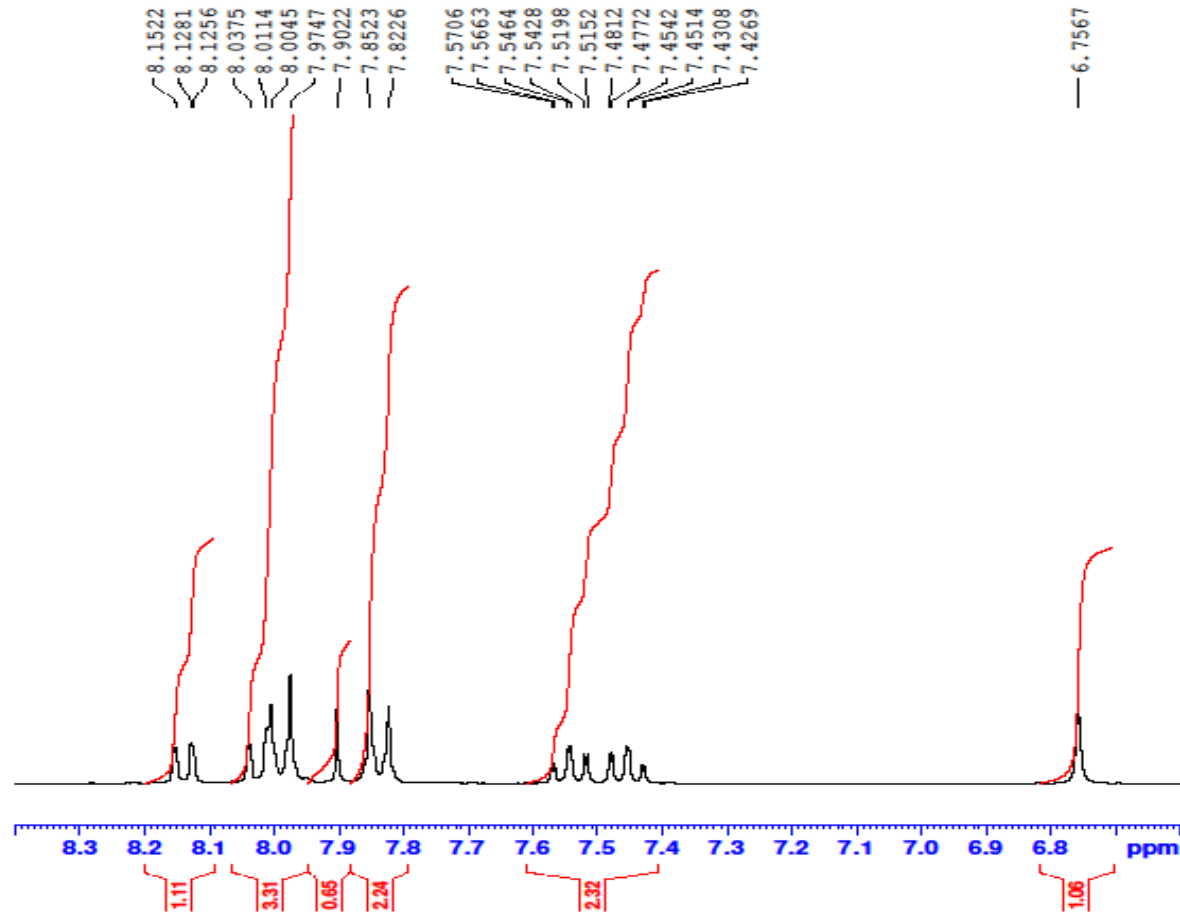
Current Data Parameters  
NAME ASB-12  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20160628  
Time 15.20  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 21.3711  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 297.9 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Ek-42 Bileşik 10'a ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ayrıntılı 2



```

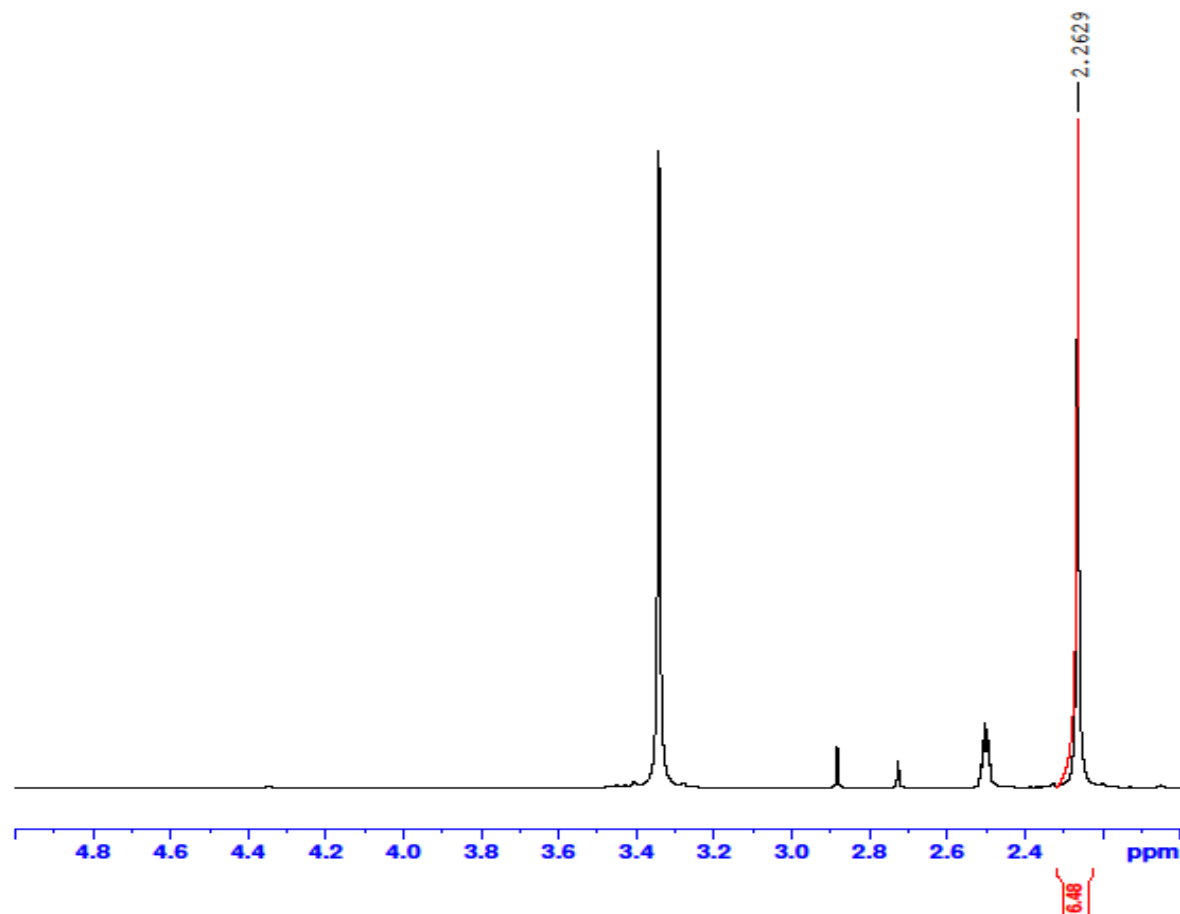
Current Data Parameters
NAME          ASB-12
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160628
Time          15.20
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            21.3711
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            297.9 K
D1            3.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1          10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

### Ek-43 Bileşik 10'a ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ayrıntılı 3



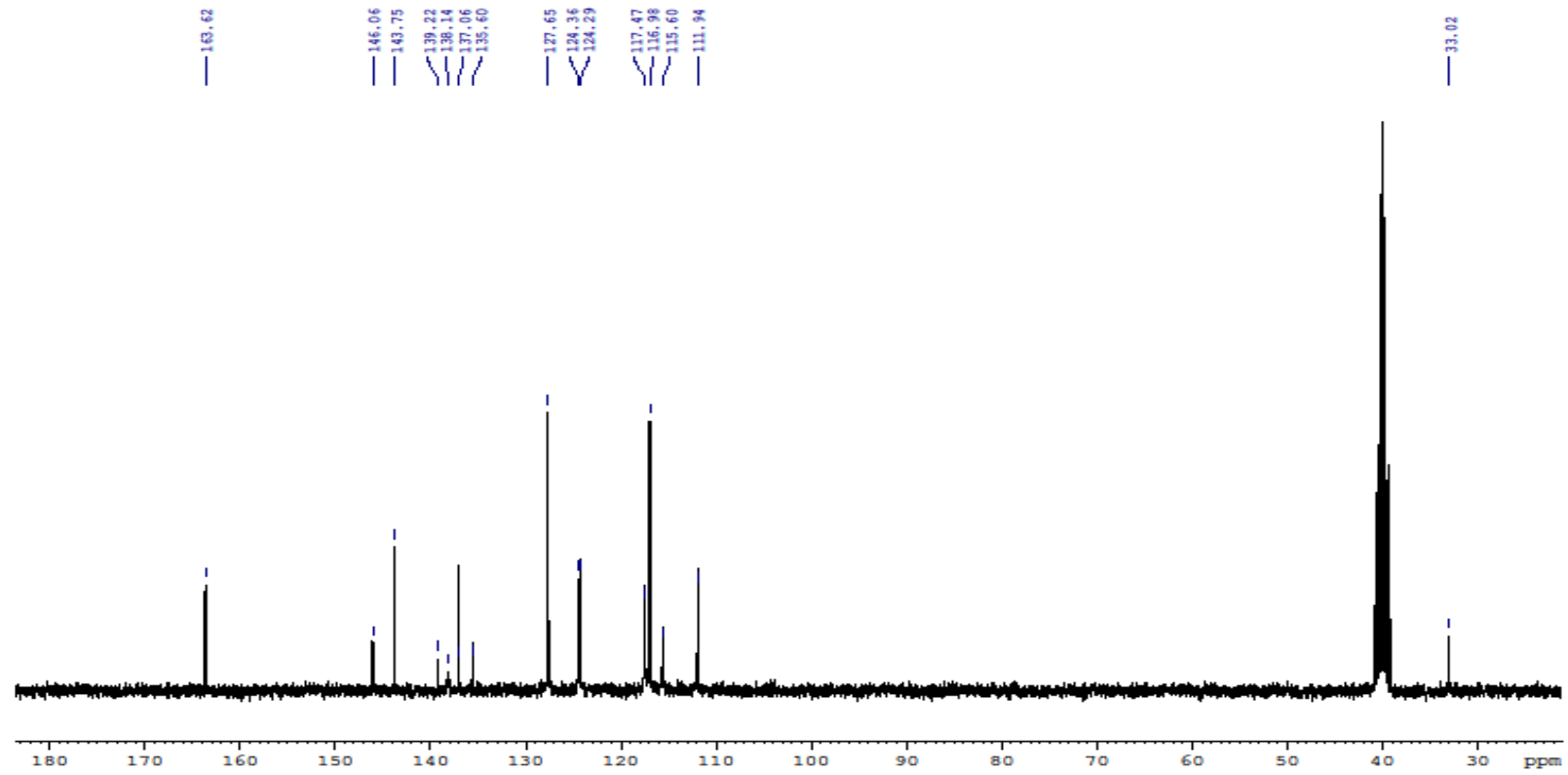
Current Data Parameters  
NAME ASB-12  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20160628  
Time 15.20  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 21.3711  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 297.9 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

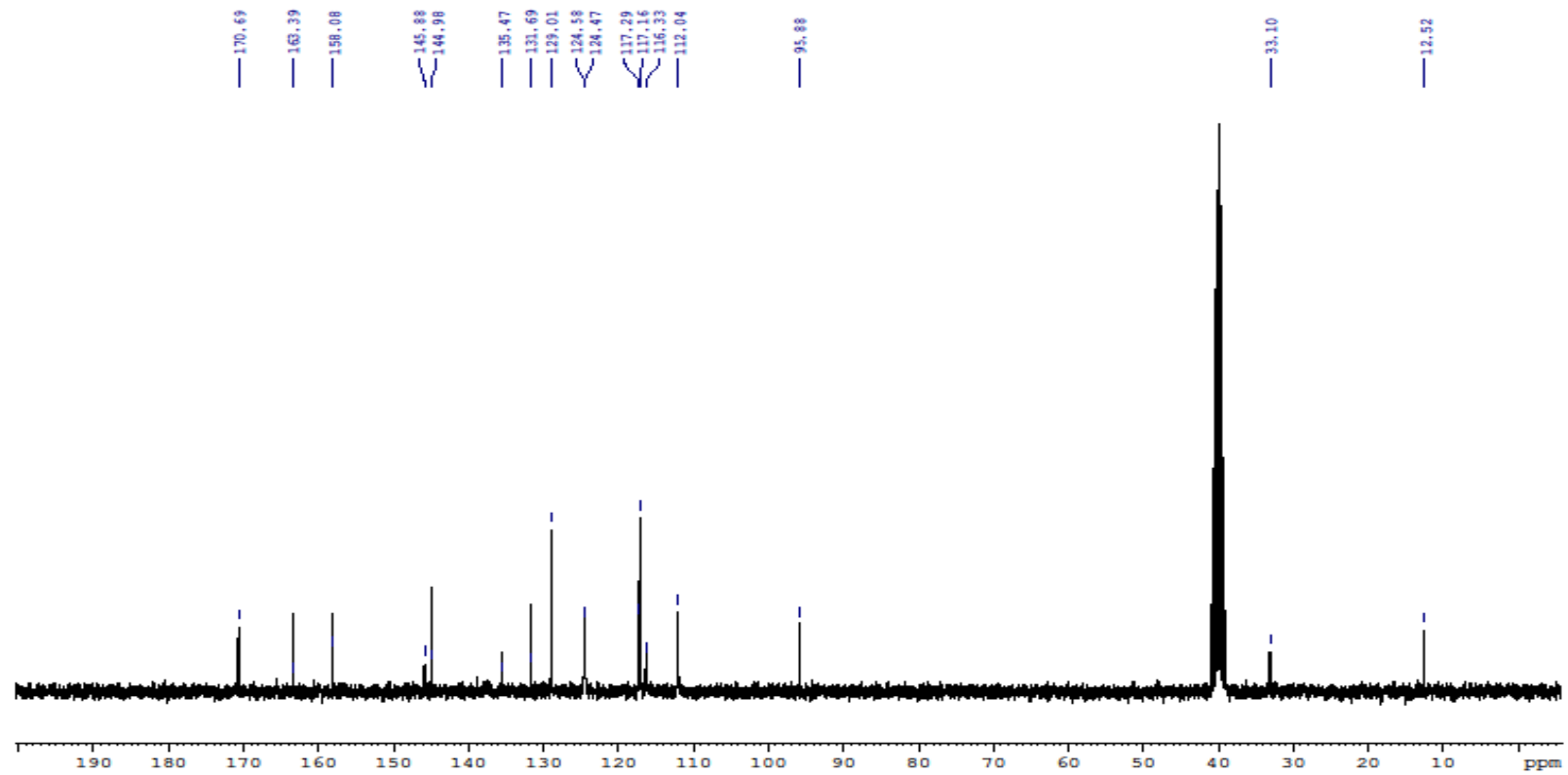
==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

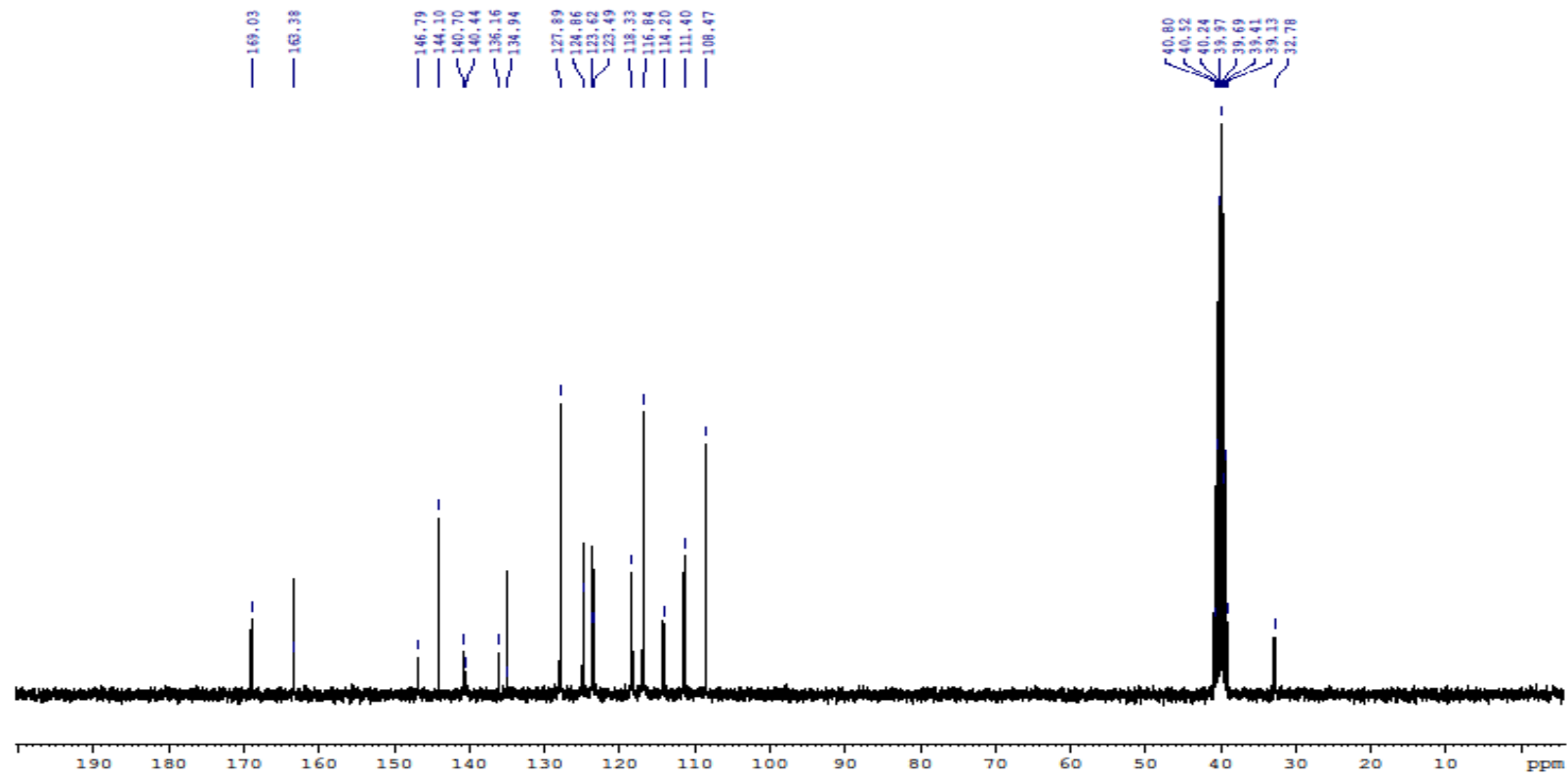
Ek-44 Bileşik 1'e ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



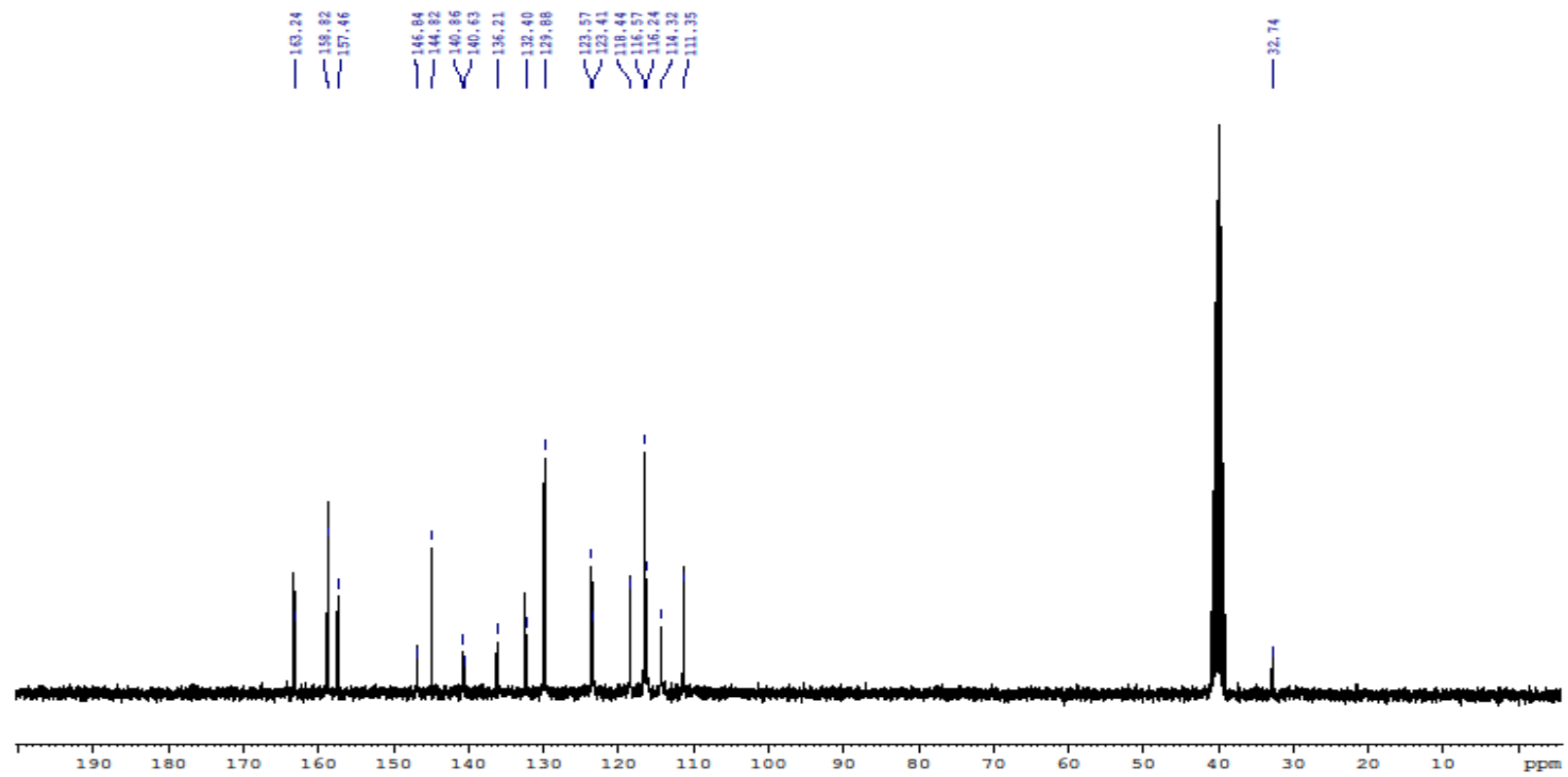
Ek-45 Bileşik 2'ye ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



### Ek-46 Bileşik 3'e ait $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

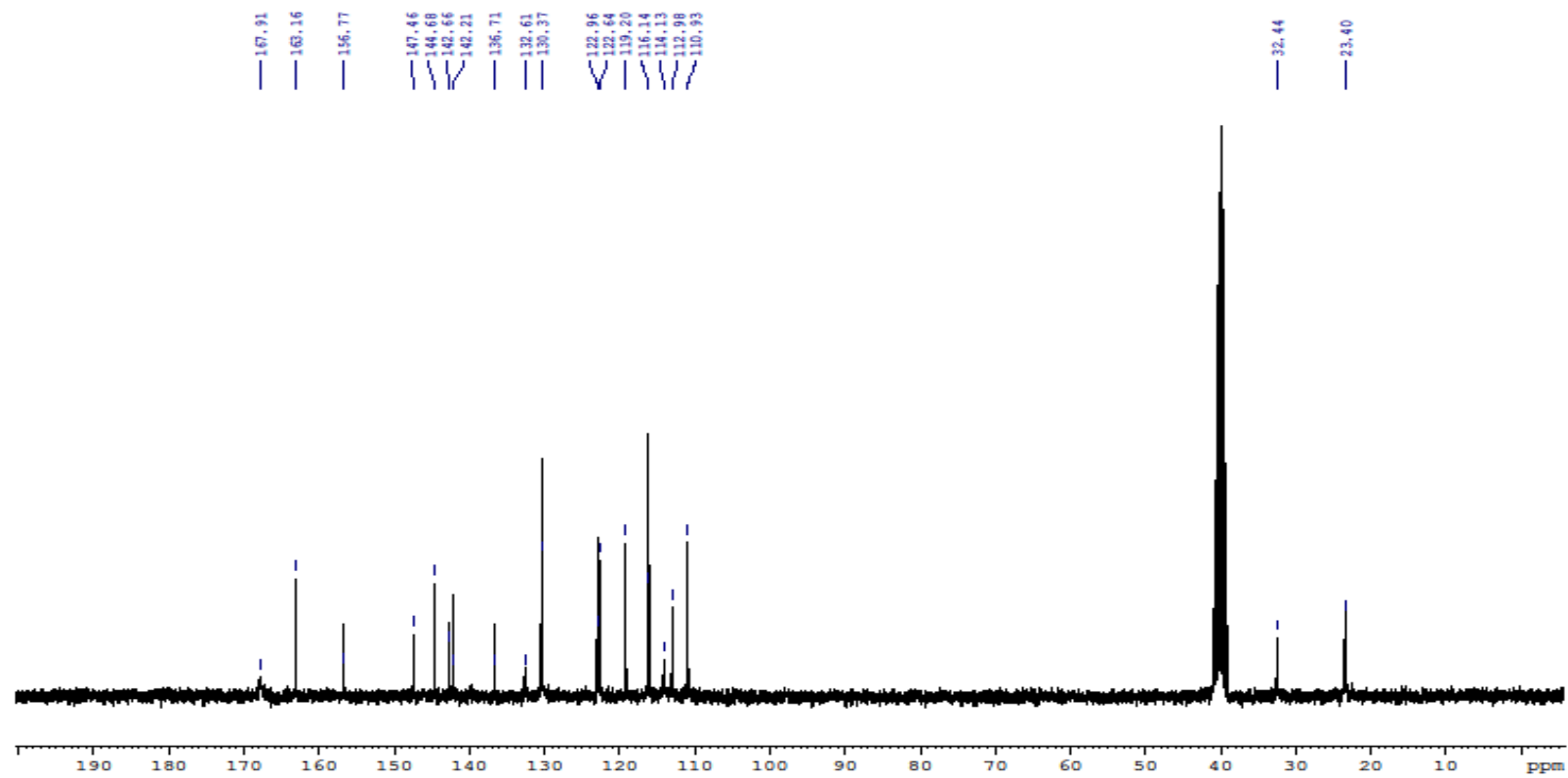


Ek-47 Bileşik 4'e ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

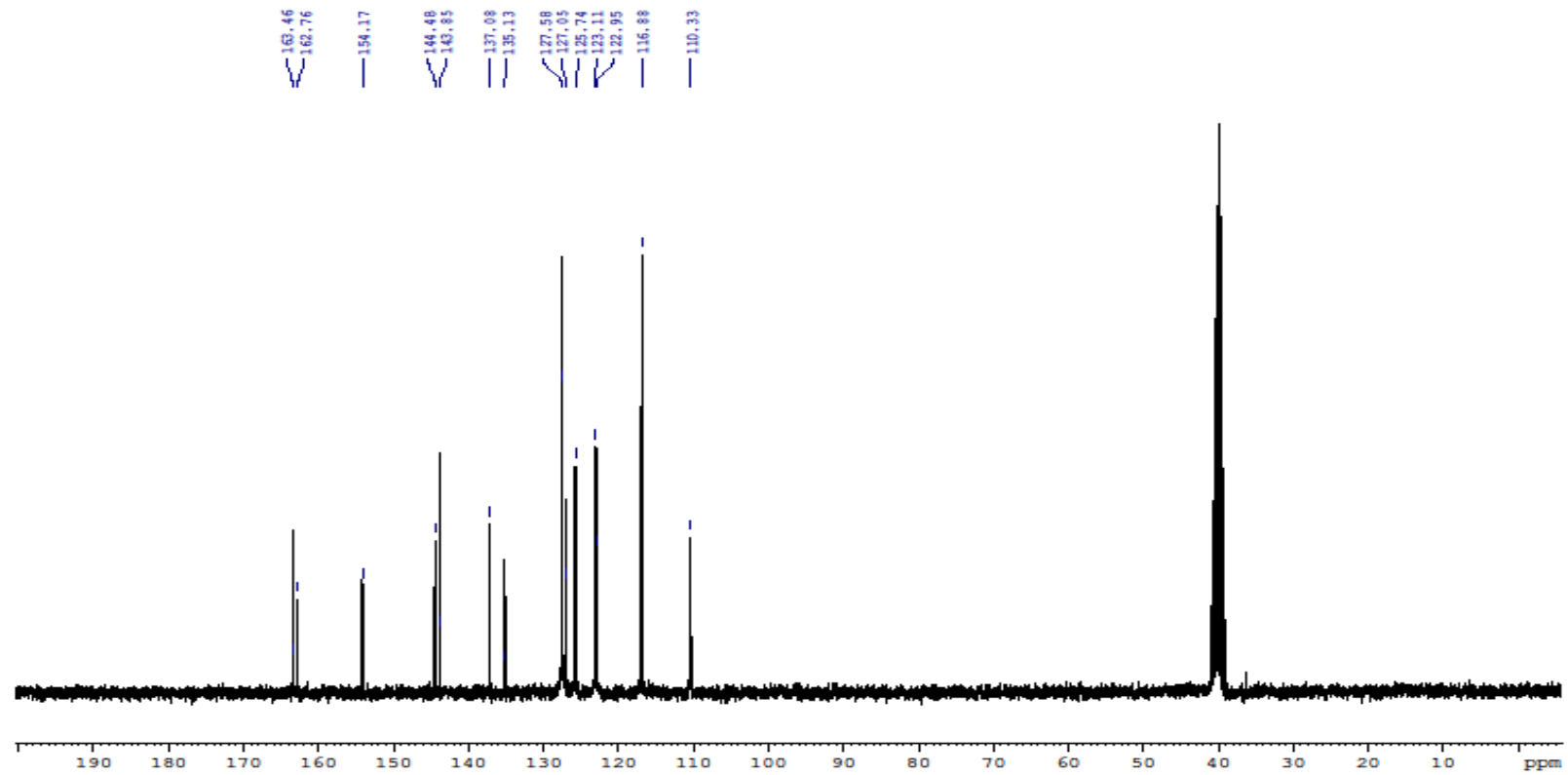




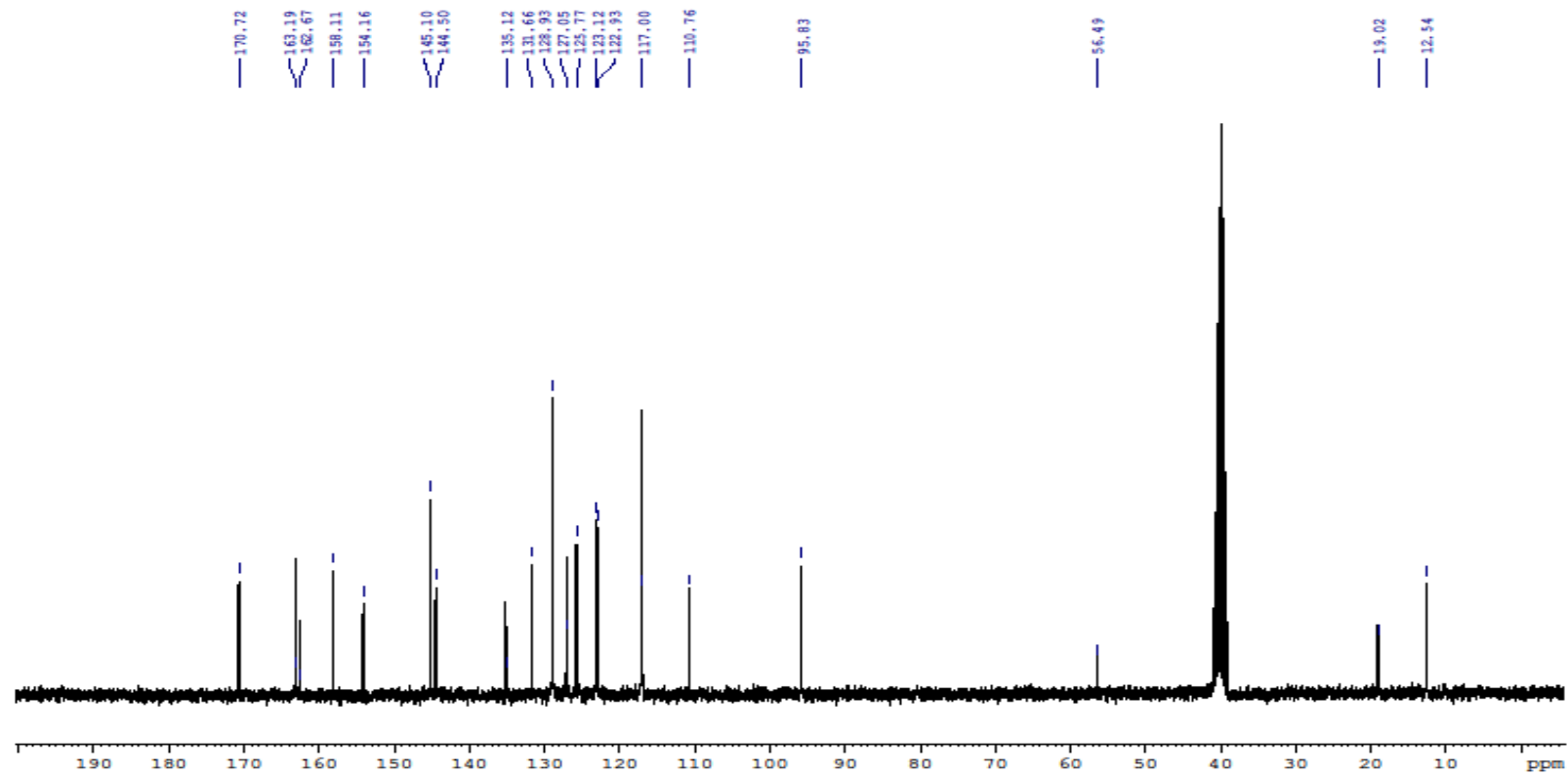
Ek-48 Bileşik 5'e ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



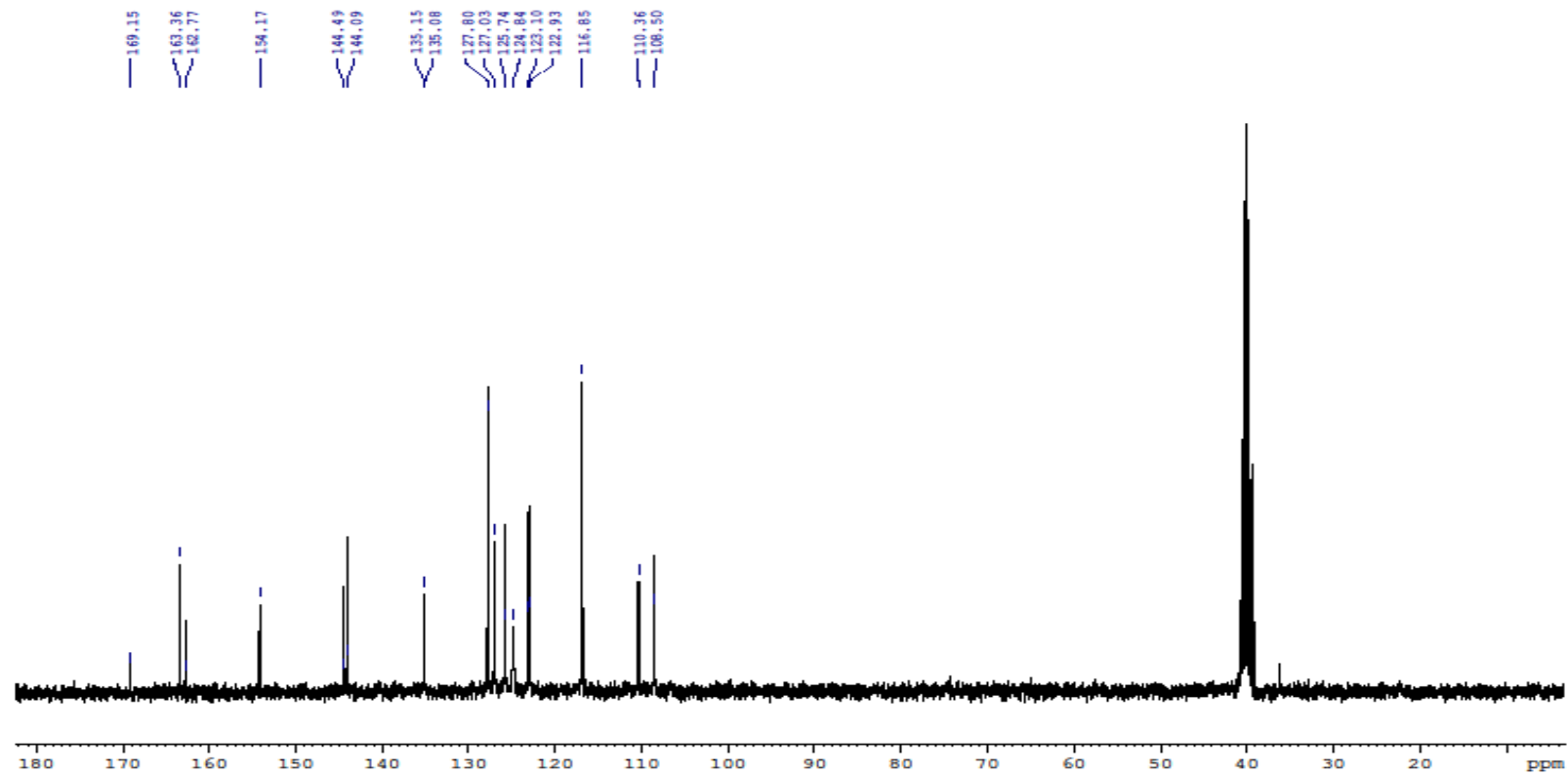
Ek-49 Bileşik 6'aait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



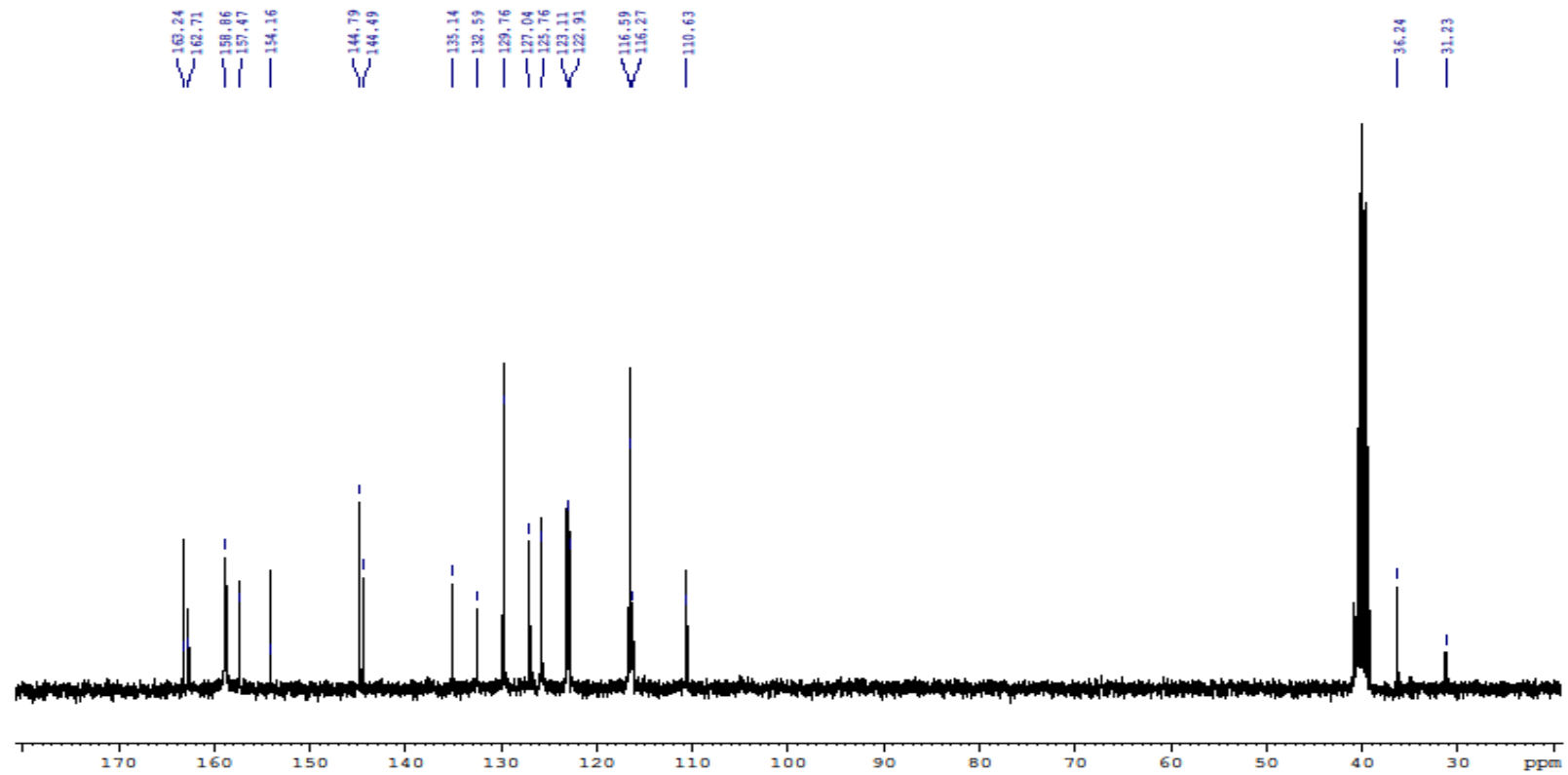
Ek-50 Bileşik 7'e ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



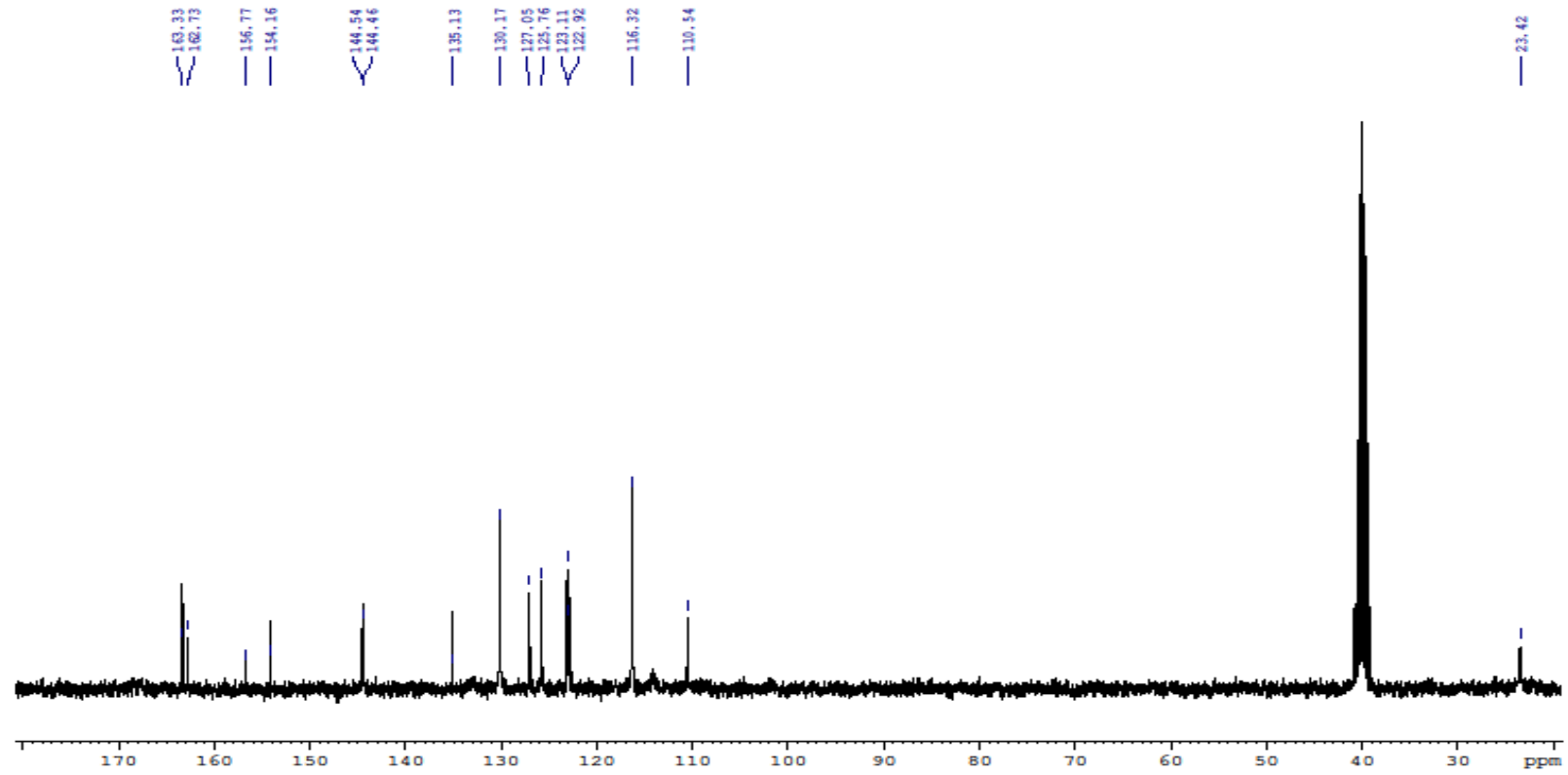
Ek-51 Bileşik 8'e ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Ek-52 Bileşik 9'a ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Ek-53 Bileşik 10'aait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



# Ek-54 Bileşik 1'e ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-4\_22.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-4\_22.lcd

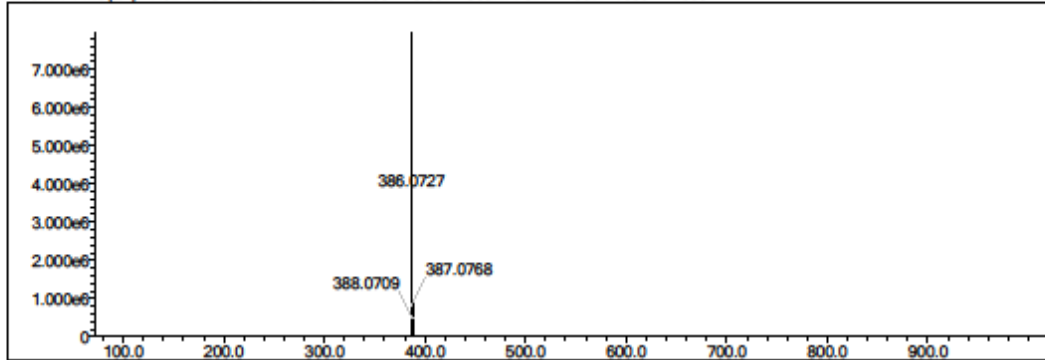
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	H	3	0	0	H
C	4	0	23	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	4	Ru	2	0	0					

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

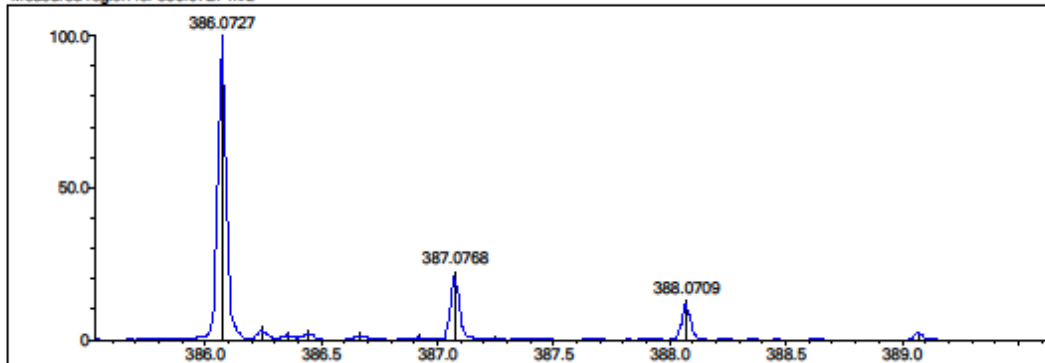
DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: no  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

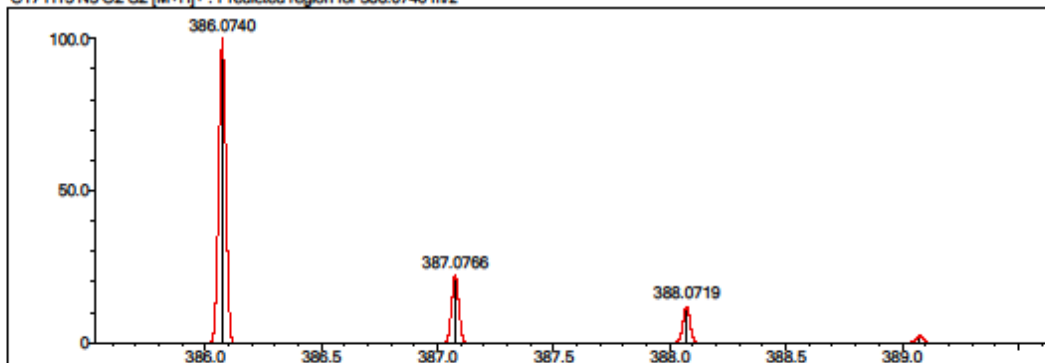
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.507 -> 4.640 - 7.253 -> 9.097 Scan#: 677 -> 697 - 1089 -> 1365



Measured region for 386.0727 m/z



C17 H15 N5 O2 S2 [M+H]+ : Predicted region for 386.0740 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	94.08	C17 H15 N5 O2 S2	[M+H]+	386.0727	386.0740	-1.3	-3.37	100.00	13.0

# Ek-55 Bileşik 2'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-2\_20.lcd

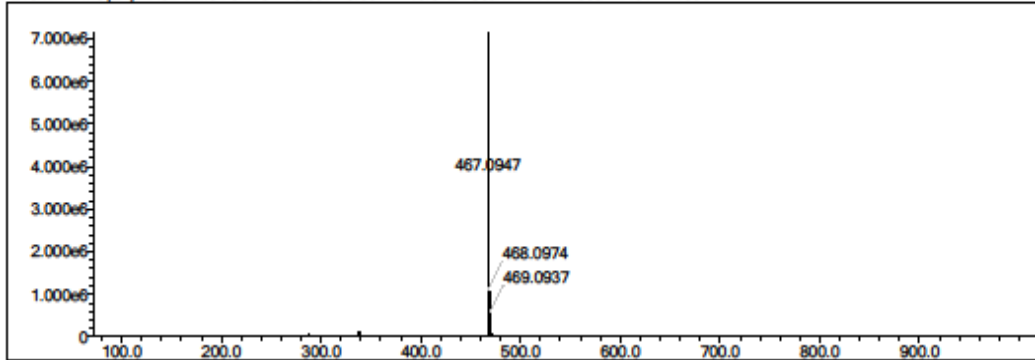
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-2\_20.lcd

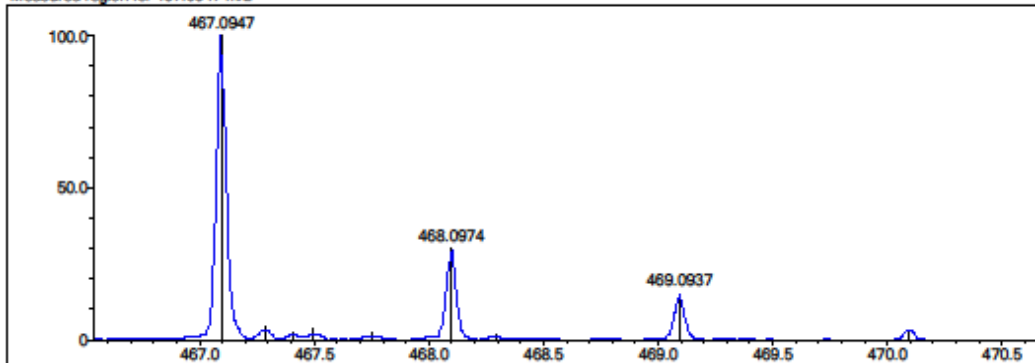
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	I	3	0	0	H
C	4	0	21	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	3	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5  
 DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Electron Ions: both  
 HC Ratio: unlimited  
 Apply N Rule: yes  
 Use MSn Info: no  
 Max Isotopes: 3  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Iso RI (%): 10.00  
 MSn Logic Mode: AND  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

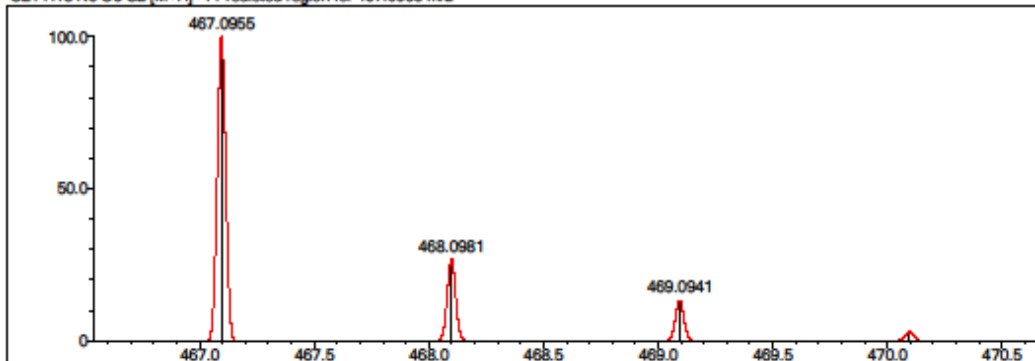
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.173 -> 5.387 - 9.667 -> 10.672 Scan#: 777 -> 809 - 1451 -> 1601



Measured region for 467.0947 m/z



C21 H18 N6 O3 S2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 467.0955 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	82.60	C21 H18 N6 O3 S2	[M+H] <sup>+</sup>	467.0947	467.0955	-0.8	-1.71	84.09	16.0



# Ek-56 Bileşik 3'e ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-3\_21.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-3\_21.lcd

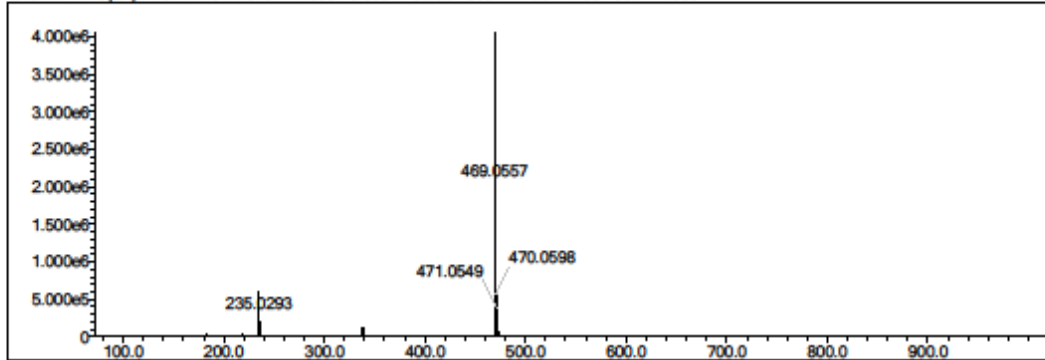
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	I	3	0	0	H
C	4	0	21	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	3	Ru	2	0	0					

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

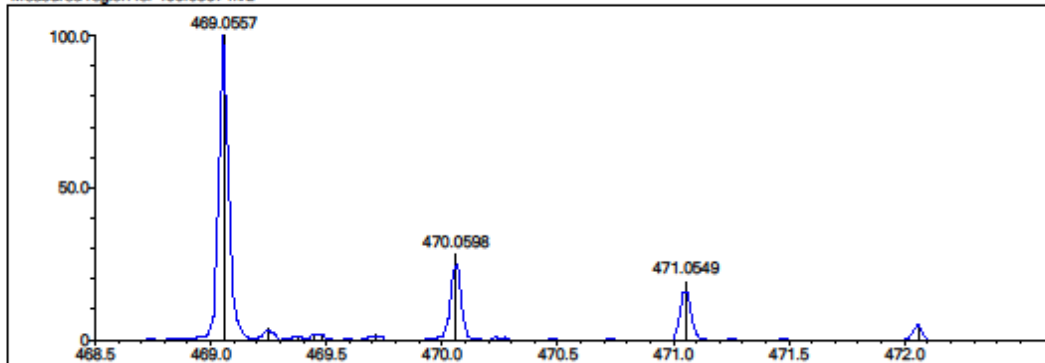
DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: no  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

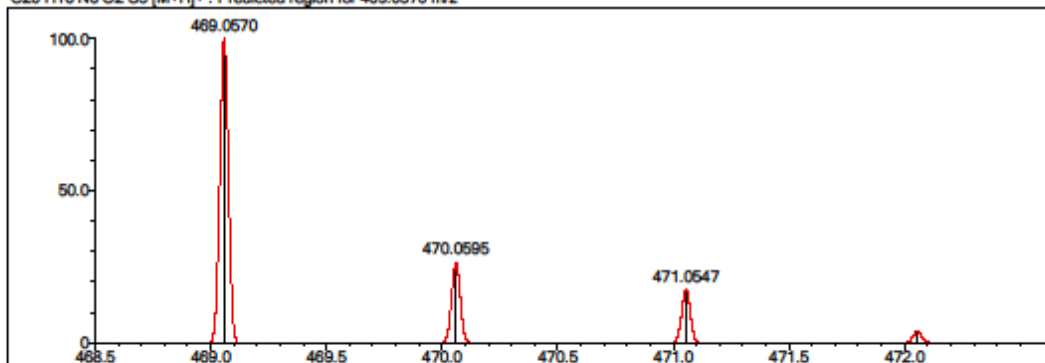
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.813 -> 4.893 - 6.333 -> 9.252 Scan#: 723 -> 735 - 951 -> 1389



Measured region for 469.0557 m/z



C20 H16 N6 O2 S3 [M+H]+ : Predicted region for 469.0570 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.92	C20 H16 N6 O2 S3	[M+H] <sup>+</sup>	469.0557	469.0570	-1.3	-2.77	85.71	16.0

# Ek-57 Bileşik 4'e ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-5\_23.lcd

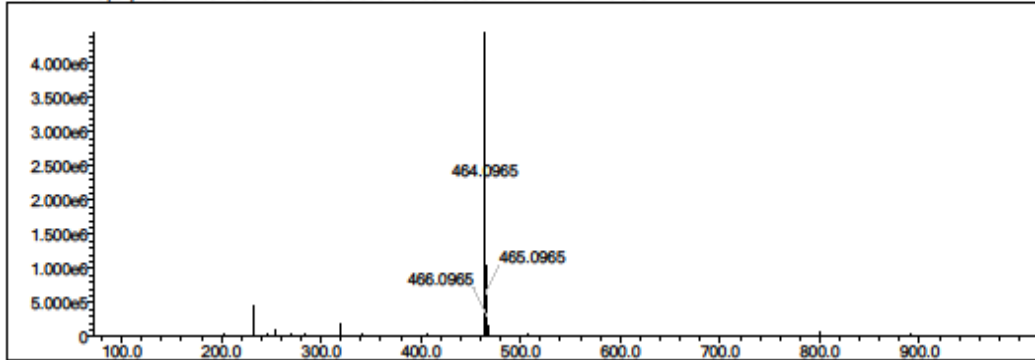
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-5\_23.lcd

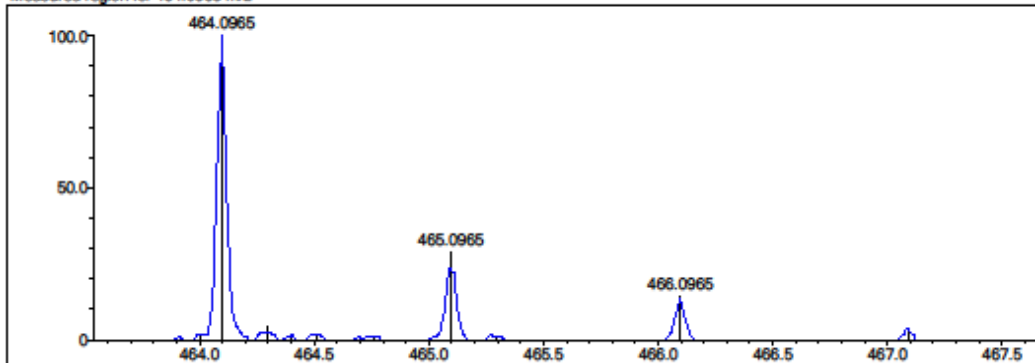
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	I	3	0	0	H
C	4	0	21	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	3	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5  
 DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Electron Ions: both  
 HC Ratio: unlimited  
 Apply N Rule: yes  
 Use MSn Info: no  
 Max Isotopes: 3  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Iso RI (%): 10.00  
 MSn Logic Mode: AND  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

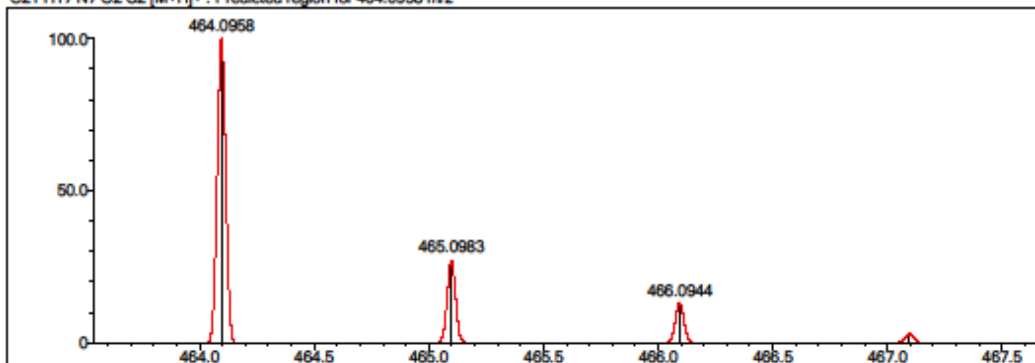
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.840 -> 4.840 - 0.013 -> 0.537 Scan#: 727 -> 727 - 3 -> 81



Measured region for 464.0965 m/z



C21 H17 N7 O2 S2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 464.0958 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	78.33	C21 H17 N7 O2 S2	[M+H] <sup>+</sup>	464.0965	464.0958	0.7	1.51	79.34	17.0

# Ek-58 Bileşik 5'e ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-6\_24.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-6\_24.lcd

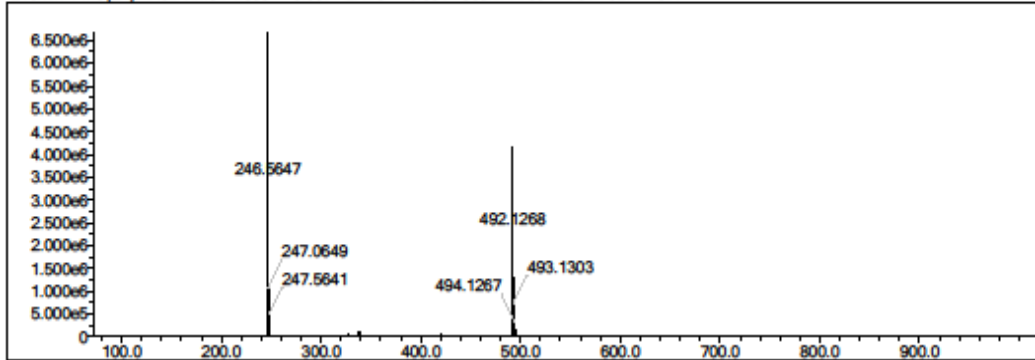
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	I	3	0	0	H
C	4	0	23	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	3	Ru	2	0	0					

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

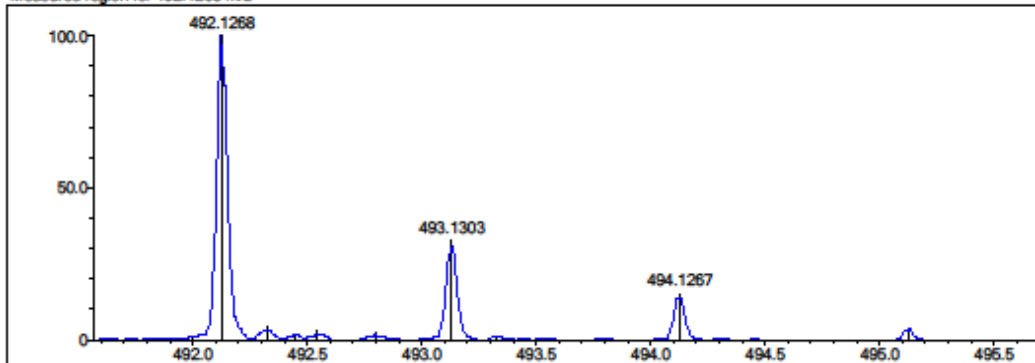
DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: no  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

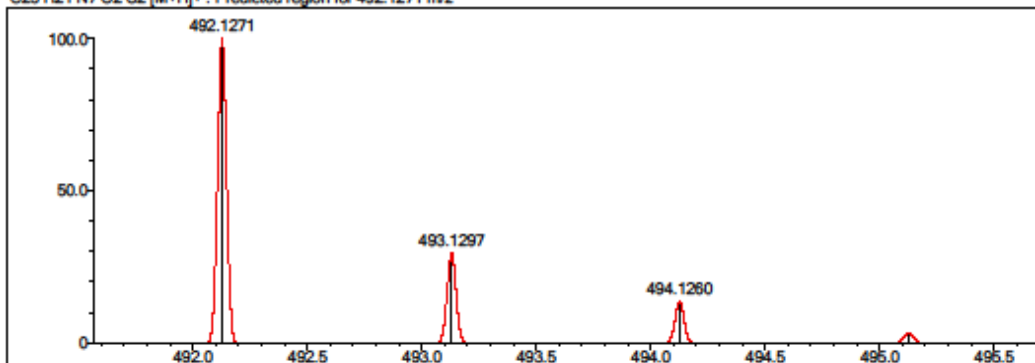
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.893 -> 5.067 - 2.173 -> 3.834 Scan#: 735 -> 761 - 327 -> 577



Measured region for 492.1268 m/z



C23 H21 N7 O2 S2 [M+H]+ : Predicted region for 492.1271 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.51	C23 H21 N7 O2 S2	[M+H] <sup>+</sup>	492.1268	492.1271	-0.3	-0.61	90.51	17.0

# Ek-59 Bileşik 6'ya ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-7\_25.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-7\_25.lcd

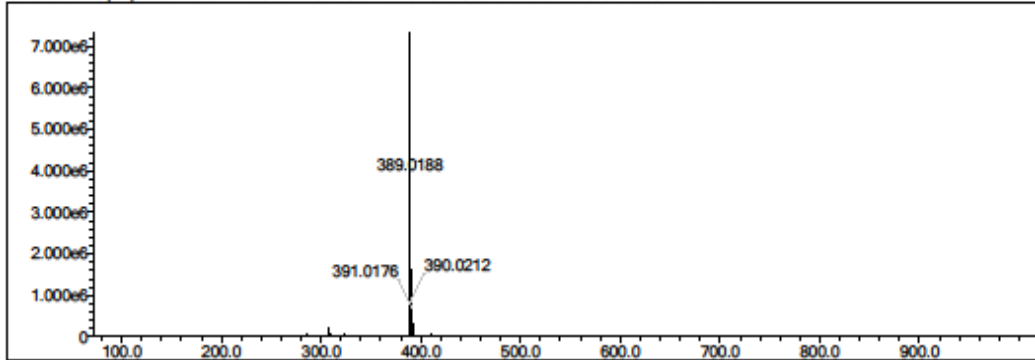
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	12	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	I	3	0	0	H
C	4	0	23	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	3	Ru	2	0	0					

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

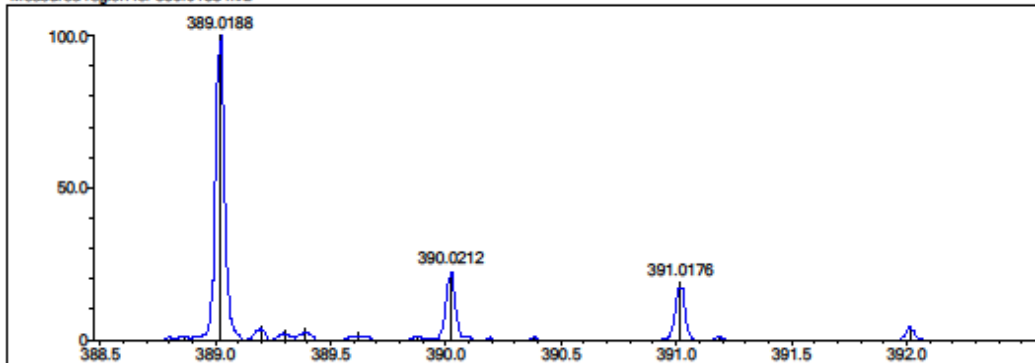
DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: no  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

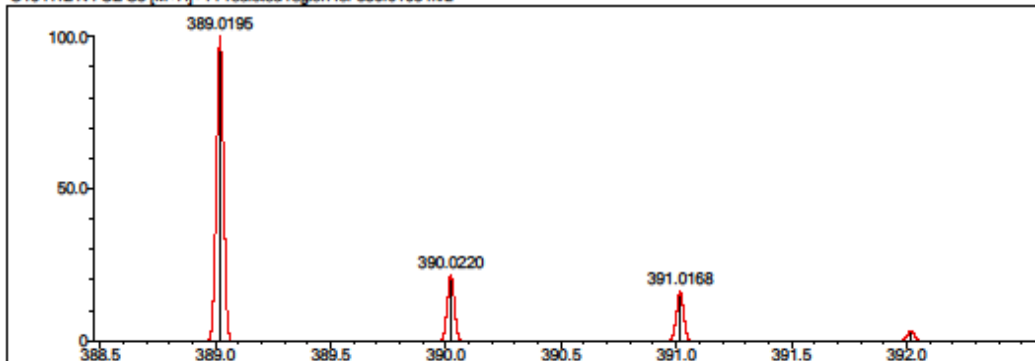
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.160 -> 7.160 - 8.547 -> 9.151 Scan#: 1075 -> 1075 - 1283 -> 1373



Measured region for 389.0188 m/z



C16 H12 N4 O2 S3 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 389.0195 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	93.99	C16 H12 N4 O2 S3	[M+H] <sup>+</sup>	389.0188	389.0195	-0.7	-1.80	95.91	13.0

# Ek-60 Bileşik 7'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-8\_26.lcd

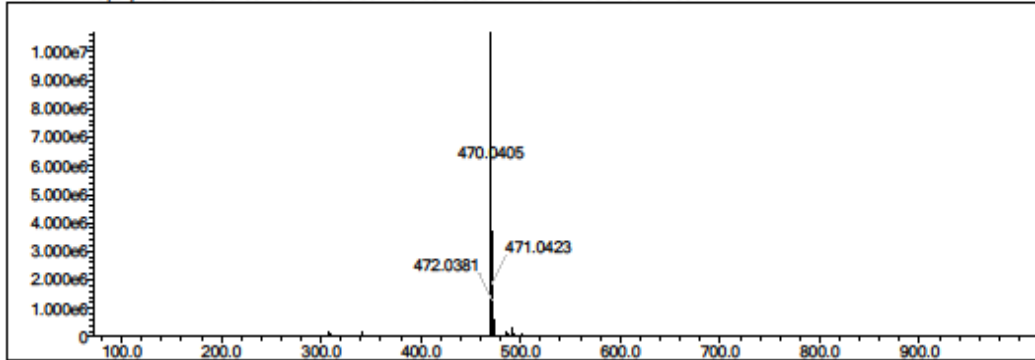
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-8\_26.lcd

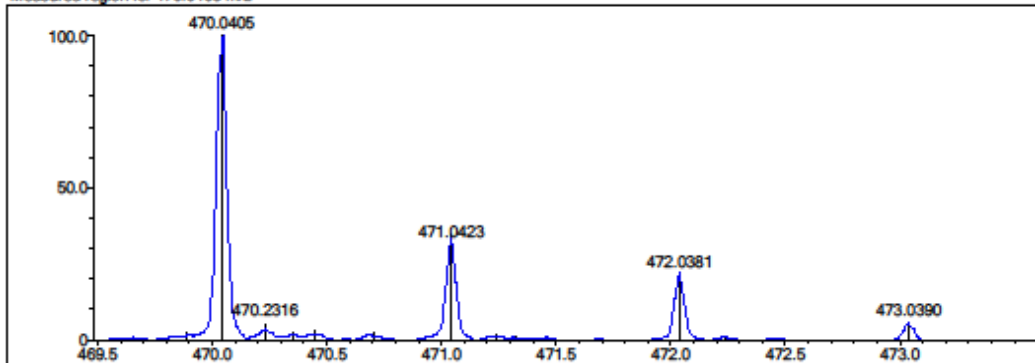
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	12	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	I	3	0	0	H
C	4	0	23	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	3	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5  
 DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Electron Ions: both  
 HC Ratio: unlimited  
 Apply N Rule: yes  
 Use MSn Info: no  
 Max Isotopes: 3  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Iso RI (%): 10.00  
 MSn Logic Mode: AND  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

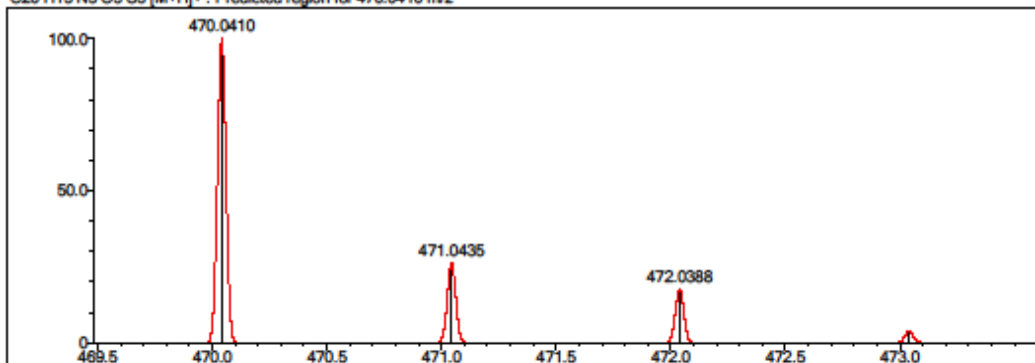
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.907 -> 7.907 - 5.667 -> 5.664 Scan#: 1187 -> 1187 - 851 -> 851



Measured region for 470.0405 m/z



C20 H15 N5 O3 S3 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 470.0410 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	80.64	C20 H15 N5 O3 S3	[M+H] <sup>+</sup>	470.0405	470.0410	-0.5	-1.06	80.76	16.0

# Ek-61 Bileşik 8'e ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-9\_1.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-9\_1.lcd

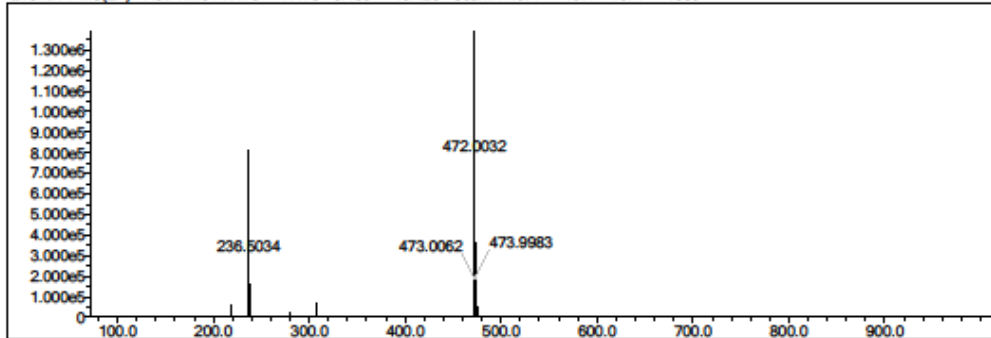
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	I	3	0	0	H
C	4	0	23	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	4	Ru	2	0	0					

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

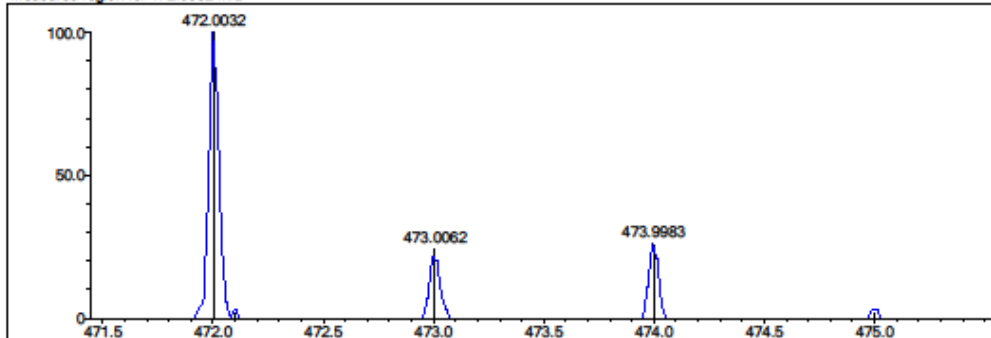
DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: no  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

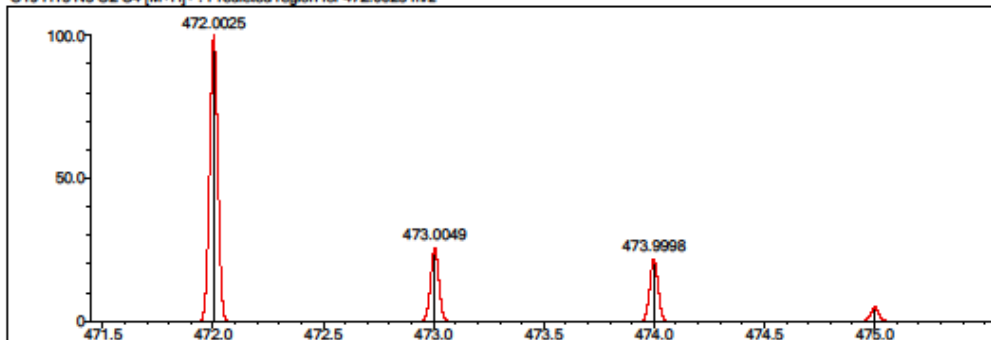
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.173 -> 7.173 - 9.133 -> 10.426 Scan#: 1077 -> 1077 - 1371 -> 1565



Measured region for 472.0032 m/z



C19 H13 N5 O2 S4 [M+H]<sup>+</sup>: Predicted region for 472.0025 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	83.58	C19 H13 N5 O2 S4	[M+H] <sup>+</sup>	472.0032	472.0025	0.7	1.48	84.59	16.0

# Ek-62 Bileşik 9'a ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-11\_3.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-11\_3.lcd

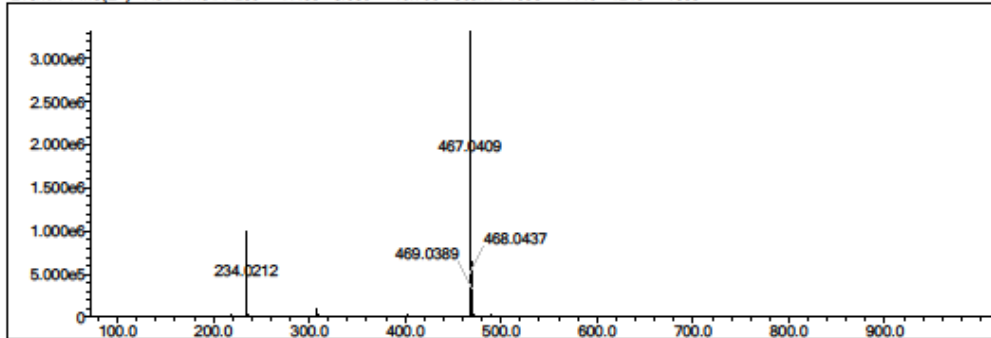
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	I	3	0	0	H
C	4	0	23	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	4	Ru	2	0	0					

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

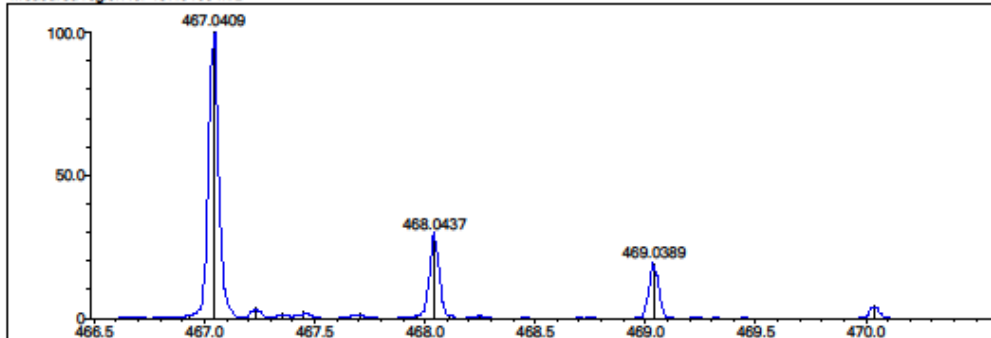
DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: no  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

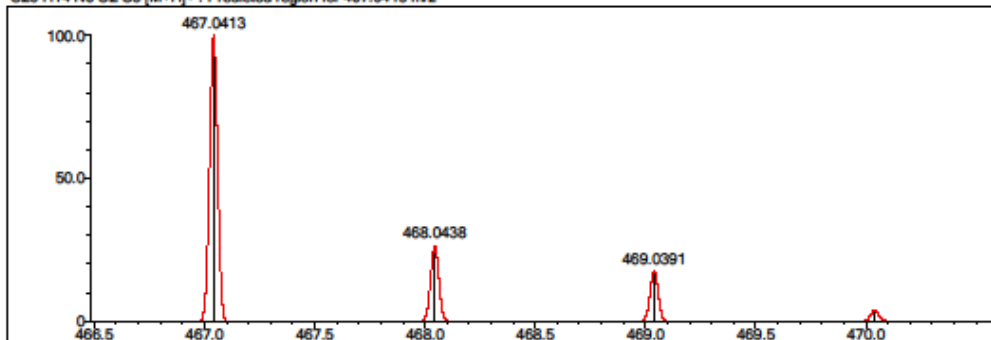
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.280 -> 7.453 - 8.080 -> 10.700 Scan#: 1093 -> 1119 - 1213 -> 1605



Measured region for 467.0409 m/z



C20 H14 N6 O2 S3 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 467.0413 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	97.46	C20 H14 N6 O2 S3	[M+H] <sup>+</sup>	467.0409	467.0413	-0.4	-0.86	97.46	17.0

# Ek-63 Bileşik 10'a ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ASB-12\_4.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ASB-12\_4.lcd

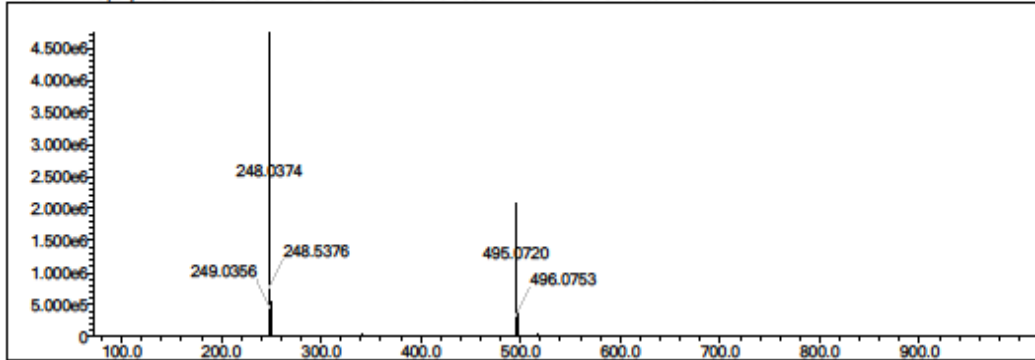
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	42	O	2	0	5	Cl	1	0	0	I	3	0	0	H
C	4	0	23	F	1	0	0	Br	1	0	0					
N	3	0	8	S	2	0	4	Ru	2	0	0					

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

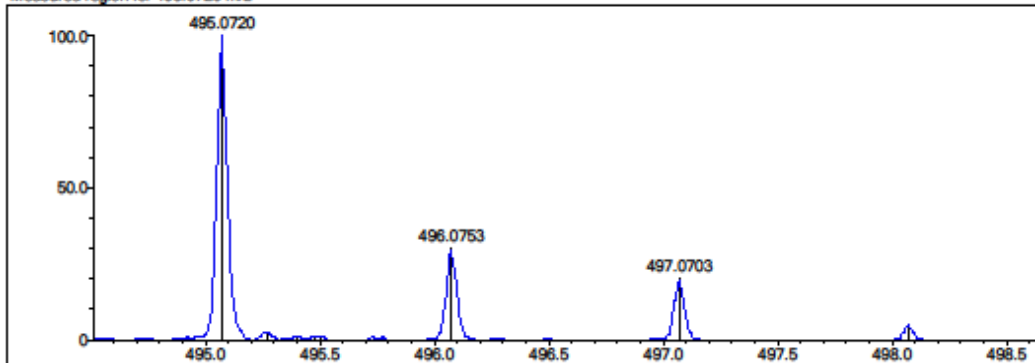
DBE Range: 9.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: no  
 Isotope Res: 10000  
 Max Results: 500

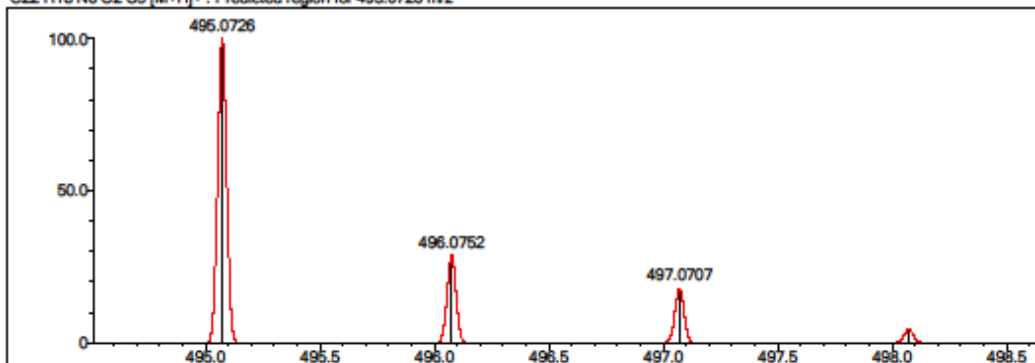
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.667 -> 7.813 - 8.160 -> 9.115 Scan#: 1151 -> 1173 - 1225 -> 1369



Measured region for 495.0720 m/z



C22 H18 N6 O2 S3 [M+H]+ : Predicted region for 495.0726 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	95.64	C22 H18 N6 O2 S3	[M+H] <sup>+</sup>	495.0720	495.0726	-0.6	-1.21	96.15	17.0