

**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI KİRAL TIYOÜRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTI-KANSER
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Bilge DOĞAN

Danışman: Doç. Dr. Mustafa ÇATIR

**KİMYA
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
2018**

Her Hakkı Saklıdır


Kabul ve Onay Sayfası

Doç. Dr. Mustafa ÇATIR danışmanlığında, Bilge DOĞAN tarafından hazırlanan bu çalışma 10.10.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Murat ÇAKICI

İmza: 

Üye : Doç. Dr. Mustafa ÇATIR

İmza: 

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ALTAY

İmza: 

Yukarıdaki sonuç Enstitü Yönetim Kurulunun 13 / 12 / 2018 tarih ve 45/5..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mustafa Fatih ERTUGAY
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, şekil ve tabloların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

“Bazı Kiral Tiyoüre Bileşiklerinin Sentezi Ve Anti-Kanser Etkilerinin İncelenmesi” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 10/10/2018.

B. 
Bilge DOĞAN



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI KİRAL TİYOÜRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTI-KANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Bilge DOĞAN

Erzincan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mustafa ÇATIR

Son yıllardaki kiral organokatalizörlerin etkileyici gelişmelerine paralel olarak, yeni organoligandların tasarımı, sentezi, yeni uygulama alanlarının belirlenmesi veya mevcut sonuçların daha çok geliştirilmesi günümüz araştırmacılarının en önemli araştırma alanlarından bir tanesidir. Organoligandların uygun pratik uygulamaları için, basit yollardan ve kolay ulaşılabilir başlangıç materyallerden hazırlanabilmeleri önemlidir. Bu çalışmada kolay temin edilebilen kiral aminoasitlerden yola çıkılarak kinazolin iskeletine sahip kiral tiyoüreler sentezlenmiştir. Elde edilen bu kiral tiyoüre bileşiklerinin kolon (HT-29) ve meme (MCF-7) kanser hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etkileri belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bu kiral katalizörlerin 1,3- dikarbonil bileşiklerinin nitrostirenlere asimetrik katılması reaksiyonlarındaki aktiviteleri de incelenmiştir.

2018, 71 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Antikanser, Asimetrik sentez, Biyoaktivite, HT-29, Kiral tiyoüre, Kuinazolin, Kuinazolinon, MCF-7, Organoligand

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF SOME RENTAL THIEF COMPONENTS AND INVESTIGATION OF ANTI-CANCER EFFECTS

Bilge DOĞAN

Erzincan University
Institute of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Dr. Mustafa ÇATIR

In parallel with the impressive development of chiral organocatalysts in recent years, the design, synthesis of new organoligands, the determination of new application areas or further development of the current results is one of the most important areas of researchers. For proper practical application of the organoligands it is important that they can be prepared from simple and easily accessible starting materials. In this work, chiral thioureas having a quinazoline skeleton were synthesized from readily available chiral amino acids. The antiproliferative activity of chiral thioureas on the colon (HT-29) and breast carcinoma (MCF-7) cancer cell lines were investigated. On the other hand, the catalytic activities of the chiral thioureas in enantioselective addition of 1,3-dicarbonyl compounds to N-phenyl maleimides were also investigated.

2018, 71 Pages

Keywords: Anticancer, Asymmetric synthesis, Bioactivity, Chiral thiourea, HT-29, MCF-7, Organoligand, Quinazoline, Quinazolinone

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında ve çalıőmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalandığım çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa ÇATIR'a derin minnet ve Őükranlarımı sunarım.

Tez çalıőmam boyunca emeğime olan inacından dolayı ablam Özge'ye, motivasyon kaynağım yeğenim Ela'ya ve hayatımın her anında desteklerini esirgemeyen değerli aileme en içten teőekkürlerimi sunarım.

Bilge DOğAN

Ekim, 2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	10
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	13
3.1. Materyaller.....	13
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	13
3.1.2. Kullanılan alet ve cihazlar	13
3.1.3. Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar.....	13
3.2. Yöntem	14
3.2.1. Optikçe saf kinazolin aminlerin sentezi.....	14
3.2.2. Hücre kültürü	19
3.2.2.1. Hücre kültürü koşulları.....	19
3.2.2.2. Hücrenin çözdürülmesi.....	19
3.2.2.3. Hücre pasajlanması.....	19
3.2.2.4. Hücrenin dondurulması	20
3.2.2.5. Hücre sayımı ve büyüme eğrisi	20
3.2.2.6. XTT testi ile hücre canlılığı ölçümü.....	21
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	24
4.1. (S)-2-(<i>tert</i> -Bütoksikarbonilamino)-3-metilbütanoik asit (2a)	24
4.2. (S)-2-(<i>tert</i> -Bütoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoik asit (2b).....	24
4.3. (S)- <i>tert</i> -Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan -2-ilkarbamat (3a).....	25
4.4. (S)- <i>tert</i> -Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan -2-ilkarbamat (3b).....	26
4.5. (S)- <i>tert</i> -Bütil 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il) propilkarbamat (4a)	27
4.6. (S)- <i>tert</i> -Bütil 1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletikarbamat (4b)	28

4.7. (S)- <i>tert</i> -Bütül 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbammat (5a)	28
4.8. (S)- <i>tert</i> -Bütül 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletikarbammat (5b)	29
4.9. (S)- <i>tert</i> -butil 2-metil-1-(naftalin-2-il) propilkarbammat (6a).....	30
4.10. (S)- <i>tert</i> -butil 1-(naftalin-2-il)-2-feniletikarbammat (6b).....	31
4.11. (S)-2-metil-1-(naftalin-2-il) propan-1-amin (7a).....	31
4.12. (S)-1-(naftalin-2-il)-2-feniletanamin (7b).....	32
4.13. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7a1).....	33
4.14. (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7b1).....	33
4.15. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyoüre (7a2).....	34
4.16. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (7b2).....	35
4.17. Tiyoüre Türevlerinin Kolon Adenokarsinoma (HT-29) ve Göğüs Karsinoma (MCF-7) Hücre Hatları Üzerine Antiproliferatif Etkileri.....	36
5. SONUÇLAR	41
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	49
EK-1. ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	50
EK-2. Kiral hplc spektrumları	66
ÖZGEÇMİŞ	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Kiral bileşikler için örnek gösterim	1
Şekil 1.2. Kiral karvon molekülü	2
Şekil 1.3. Asimetrik sentezde kullanılan bazı tiyoüreler.....	4
Şekil 1.4. Onkogenler ve tümör baskılayıcı genler	5
Şekil 1.5. Kanserin kazanılmış yetenekleri	6
Şekil 1.6. Östrojenin meme kanseri tarafından kabul edilmesi ve geliştirilmesi.....	7
Şekil 1.7. MCF-7 hücre hattı.....	7
Şekil 2.1. Biyolojik aktif açıl tiyoüre türevleri	10
Şekil 2.2. Antikanser ajanlar	12
Şekil 3.1. Hedeflenen kinazolin temelli kiral amino kinazolin sisteminin sentez şeması.....	14
Şekil 3.2. Azotu korunmuş aminoasitlerin'in sentezi	15
Şekil 3.3. Etil kloroformat eşliğinde amidasyon reaksiyonu	15
Şekil 3.4. Kinazolinon bileşiklerinin sentezi	16
Şekil 3.5. Klorokinazolinlerin sentezi.....	16
Şekil 3.6. Klorokinazolinlerdeki Cl atomunun H atomu ile yer değiştirme reaksiyonu.....	17
Şekil 3.7. Kiral aminlerin sentezi.....	17
Şekil 3.8. Kiral tiyoürelerin sentezi	17
Şekil 3.9. Sentezlenen diğer kiral tiyoüreler	18
Şekil 3.10. Maleimidlere aldehitlerin katılması reaksiyonu	18
Şekil 3.11. Maleimidlere aldehitlerin katılması reaksiyonu.....	18
Şekil 3.12 1,3-dikarbonil bileşiklerinin nitrostirenlere asimetrik katılma reaksiyonu....	19
Şekil 3.13. Hemositometre ile canlı hücre sayımı.....	21
Şekil 3.14. XTT tetrazolyumun fenazinin meto sülfat varlığında mitokondriyal dehidrogenaz ile XTT formazana indirgenmesi	22
Şekil 3.15. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il)propil)-3-(2-(triflorometil)fenil) tiyoüre'nin XTT analizinin 96 kuyucuklu plaka gösterimi (7a1).....	22
Şekil 4.1. (S)-2-(<i>tert</i> -bütoksikarbonilamino)-3-metilbütanoik asit (2a)	24
Şekil 4.2. (S)-2-(<i>tert</i> -bütoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoik asit (2b).....	24
Şekil 4.3. (S)- <i>tert</i> -Bütül-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan-2-ilkarbamat (3a).....	25

Şekil 4.4. (S)- <i>tert</i> -Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan -2-ilkarbamat (3b).....	26
Şekil 4.5. (S)- <i>tert</i> -Bütil 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il) propilkarbamat (4a).....	27
Şekil 4.6. (S)- <i>tert</i> -Bütil 1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletikarbamat (4b).....	28
Şekil 4.7. (S)- <i>tert</i> -Bütil 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbamat (5a)	28
Şekil 4.8. (S)- <i>tert</i> -Bütil 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletikarbamat (5b)	29
Şekil 4.9. (S)- <i>tert</i> -butil 2-metil-1-(naftalin-2-il) propilkarbamat (6a)	30
Şekil 4.10. (S)- <i>tert</i> -butil 1-(naftalin-2-il)-2-feniletikarbamat (6b)	31
Şekil 4.11. (S)-2-metil-1-(naftalin-2-il) propan-1-amin (7a)	31
Şekil 4.12. (S)-1-(naftalin-2-il)-2-feniletanamin (7b).....	32
Şekil 4.13. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7a1).....	33
Şekil 4.14. (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7b1)	33
Şekil 4.15. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyoüre (7a2).....	34
Şekil 4.16. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (7b2)	35
Şekil 4.17. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7a1)'in HT-29 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi	36
Şekil 4.18. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyoüre (7a2)' nin HT-29 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi.....	36
Şekil 4.19. (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7b1)'in HT-29 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi.....	37
Şekil 4.20. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (7b2)' nin HT-29 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi.....	37
Şekil 4.21. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7a1)'in MCF-7 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi.....	38
Şekil 4.22. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyoüre (7a2)' nin MCF-7 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi.....	38
Şekil 4.23. (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7b1)' in MCF-7 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi.....	39
Şekil 4.24. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (7b2)' nin MCF-7 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi	39

Şekil 5.1. Kinazolin temelli kiral tiyoöreler	41
Şekil Ek-1.1. (S)-2-(tert-Bütoksikarbonilamino)-3-metilbütanoik asit'in (2a) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO-d ₆)	50
Şekil Ek -1.2. (S)-2-(tert-Bütoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoik asit'in (2b) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO-d ₆)	51
Şekil Ek-1.3. (S)-tert-Bütil 1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan-2- ilkarbammat'ın (3a) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO-d ₆)	52
Şekil Ek-1.4. (S)-tert-Bütil 1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2- ilkarbammat'ın (3b) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO-d ₆)	53
Şekil Ek-1.5. (S)-tert-Bütil 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2- il)propilkarbammat'ın (4a) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl ₃).....	54
Şekil Ek-1.6. (S)-tert-Bütil 1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2-il)- 2-feniletilkarbammat 'ın (4b) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl ₃).....	55
Şekil Ek-1.7. (S)-tert-Bütil 1-(4-klorokuinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbammat'ın (5a) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl ₃)	56
Şekil Ek-1.8. (S)-tert-Bütil 1-(4-klorokuinazolin-2-il)-2-feniletilkarbammat'ın (5b) ¹ H- NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl ₃)	57
Şekil Ek-1.9. (S)-tert-Bütil 2-metil-1-(kuinazolin-2-il)propilkarbammat'ın (6a) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl ₃).....	58
Şekil Ek-1.10. (S)-tert-Bütil 2-fenil-1-(kuinazolin-2-il)etilkarbammat'ın (6b) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl ₃).....	59
Şekil Ek-1.11. (S)-2-metil-1-(naftalin-2-il) propan-1-amin'nin (7a) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl ₃)	60
Şekil Ek-1.12. (S)-1-(naftalin-2-il)-2-feniletanamin'nin (7b) ¹ H-NMR (400 MHz) ve ¹³ C-NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl ₃)	61
Şekil Ek-2.1. (S)-tert-Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan-2- ilkarbammat'ın (3a) kiral HPLC spektrumu	66
Şekil Ek-2.2. (S)-tert-Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2- ilkarbammat'ın (3b) kiral HPLC spektrumu.....	66
Şekil Ek-2.3. (S)-tert-Bütil 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2- il)propilkarbammat'ın (4a) kiral HPLC spektrumu	67
Şekil Ek-2.4. (S)-tert-Bütil 1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2-il)-2-feniletilkarbammat 'ın (4b) kiral HPLC spektrumu.....	67
Şekil Ek-2.5. (S)-tert-butil 2-metil-1- (naftalen-2-il) propilkarbammat'ın (6a) kiral HPLC spektrumu	68
Şekil Ek-2.6. (S)-tert-butil 1-(naftalen-2-il)-2-feniletilkarbammat'ın (6b) kiral HPLC spektrumu	68

Şekil Ek-2.7. (S)-2-metil-1-(naftalen-2-il) propan-1-amin'in (7a) kiral HPLC spektrumu	69
Şekil Ek-2.8. (S)-1-(naftalen-2-il)-2-feniletanamin'in (7b) kiral HPLC spektrumu.....	69
Şekil Ek-2.9. (S)-1-(2-metil-1-(kuinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre'nin (7a1) kiral HPLC spektrumu.....	70
Şekil Ek-2.10. (S)-1-(2-fenil-1-(kuinazolin-2-il) etil)-3-(2- (triflorometil) fenil) tiyoüre'nin (7b1) kiral HPLC spektrumu	70
Şekil Ek-2.11. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kuinazolin-2-il) propil) tiyoüre'nin (7a2) kiral HPLC spektrumu.....	71
Şekil Ek-2.12. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kuinazolin-2-il) etil) tiyoüre'nin (7b2) kiral HPLC spektrumu	71



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Örneklerin hücre hatları üzerindeki IC ₅₀ (µM) değerleri.....	40
---	----



SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde Değer
°C	Santigrat Derece
δ	Kimyasal Kayma

Kısaltmalar

A	İşlenmiş hücreler ekstraktı
B	Hücresiz ortamda ekstrakte
(Boc) ₂ O	Di-tert-butil dikarbonat
C	İşlenmemiş hücreler
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
CH ₃ CN	Asetonitril
D	Hücresiz ortam
DF	Trypan Blue ile yapılan seyreltme faktörü
EtOAc	Etilasetat
EtOCOCl	Etil Kloroformat
EtOH	Etil Alkol
H ₂ SO ₄	Sülfürik Asit
HCl	Hidroklorik Asit
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HT29	Kolon Kanseri Hücre Hattı
MCF-7	Meme Kanseri Hücre Hattı
MeOH	Metil Alkol
Na ₂ CO ₃	Sodyum Karbonat
Na ₂ SO ₄	Sodyum Sülfat
NaBH ₄	Sodyum Borhidrür
NaHCO ₃	Sodyum Bikarbonat
NaOH	Sodyum Hidroksit
NEt ₃	Trietilamin
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

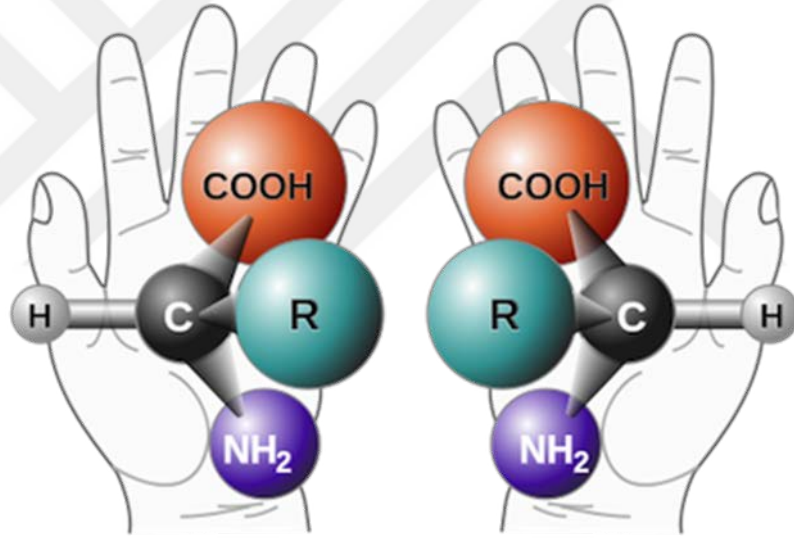
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Tetrakis (Trifenilfosfin) Paladyum (0)
POCl_3	Fosforil Klorür
TEMED	Tetrametiletildiamin
TFA	Trifloroasetik Asit
THF	Tetradrofulan



1. GİRİŞ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunulan bu eserde kiral aminoasitlerden yola çıkılarak kinazolin temelli kiral tiyoüre bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu kiral tiyoürelerin katalitik aktivitelerinin ve enantiyoseçiciliğinin olup olmadığı 1,3-dikarbonil bileşiklerinin nitrostirenlere asimetrik katılmaları reaksiyonlarında ve asimetrik aldol kondenzasyonu reaksiyonlarında katalizör olarak denenmiştir. Ayrıca sentezlenen bu kiral tiyoürelerin biyoaktif özellikleri incelenmiştir.

Kimyacılar tarafından uzun yıllardır kullanılan kiralite terimine basitçe üst üste çakışmazlık da denilebilir. Yani asimetrik atom içeren ve ayna görüntüleri üst üste getirildiğinde birbirleriyle çakışmayan bileşiklere kiral bileşikler denir.

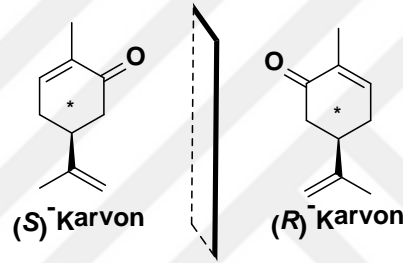


Şekil 1.1. Kiral bileşikler için örnek gösterim

Asimetri kavramı 1848-1853 yıllarında farklı fiziksel görünümlere sahip kristal tartarik asit tuzları karışımının Luis Pasteur tarafından ayrılmasından sonra 1874’de vant Hoff ve Le Bel tarafından geliştirildi. Pasteur, bu iki izomerden birinin polarize ışığı sağa, diğerinin sola olmak üzere farklı yönlerde çevirdiğini belirleyerek bunları asimetrik atom bulunduran optikçe aktif moleküller olarak adlandırdı.

Kimyacılar ilk zamanlarda enantiyomerleri genel olarak ayırmak için polarize ışığı çevirme yönlerini belirlediler. Sağa çeviren izomeri d izomer (dextrorotatory) ve sola çeviren izomeri l izomer (leavorotatory) olarak adlandırdılar. Daha sonra 1956 yılında

Cahn, Ingold ve Prelog CIP adlı sistem geliştirdiler. Bu sistem atoma bağlı grupların atom numaralarına göre büyükten ke dizilimlerine göre oluşturulan bir sistemdi. Bu sistemi kullanarak moleküllerin tam konfigürasyonunu belirlediler ve merkez atoma bağlı grupların saat yönünde sıralanmasına R (sağa) tersi yönde sıralanmasına da S (sola) simgelerini kullandılar. (R) ve (S) konfigürasyonlarına sahip bir molekülün bu konfigürasyonları birbirlerinin enantiyomeri olan stereoizomerleridir. Enantiyomerlerin fiziksel özellikleri ve akiral bileşiklere karşı kimyasal özellikleri aynıdır. Ancak polarize ışığı çevirme yönleri ve kiral bileşiklere karşı davranışları farklıdır. Ayrıca bazı enantiyomerlerde biri acı diğeri tatlı, bazılarında ise biri ilaç etkisi gösterirken diğeri inaktif veya toksik etki gösterebilmektedir.



şekil 1.2. Kiral karvon molekülü

Organik kimyanın en önemli sahalarından birisi olan enantiomerik saf bileşiklerin eldesi temel olarak; enantiomerik saf çıkış maddelerinden istenilen enantiomerin sentezi, rasem karışımların çeşitli yöntemler kullanılarak saf enantiomerlere ayrılması ve istenilen enantiomerin asimetrik sentezle elde edilmesi şeklinde üç farklı yol ile gerçekleştirilebilir.

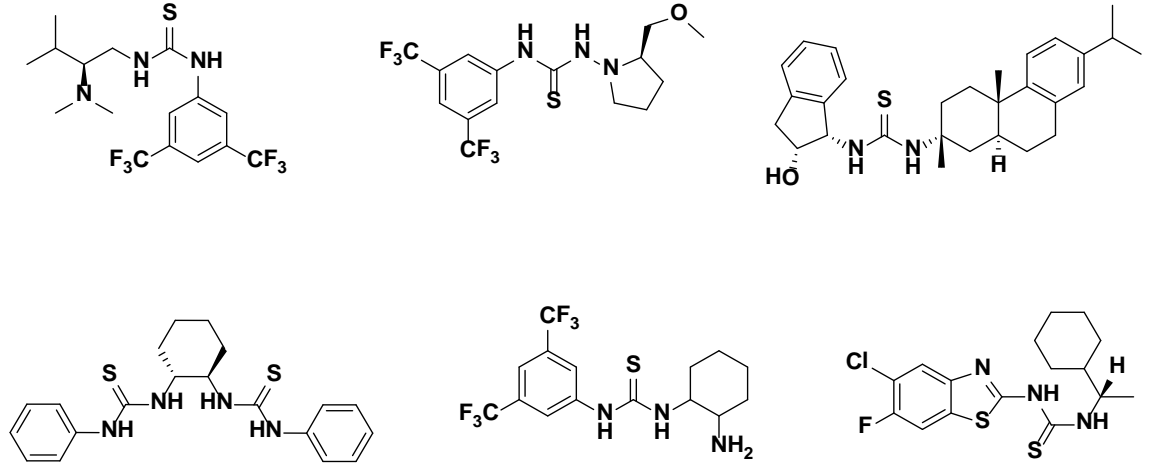
Asimetrik sentezin prensibi kiral bir reaktif veya katalizör eşliğinde yapılan reaksiyon sonrasında enantiomerlerden birinin seçici olarak oluşturulmasıdır. Bu seçiciliğe, reaksiyon esnasında enantiomerleri oluşturmak üzere meydana gelen diastereomerik geçiş komplekslerinden birinin tercihli olarak oluşması neden olmaktadır (Brunel, 2005).

Doğada bulunan biyolojik aktif moleküllerin birçoğunun ve kliniklerde tedavi amaçlı kullanılan ilaçların büyük bir kısmının enantiomerik olarak saf moleküller tarafından oluşturulması kiralitenin önemini oldukça arttırmaktadır (Simonyi, 1984). Bu nedenle asimetrik katalizörlerin kullanımıyla enantiomerik olarak zengin ürünlerin sentezi

farmasötik ve sentetik kimyada oldukça önemli sahalardan birisidi. Bu amaçla son yıllarda asimetrik sentezlerde kullanılmak üzere birçok kiral ligandin sentezi gerçekleştirilmiş ve başarıyla kullanılmıştır.

1980 yılında Sharples'ın dietiltartarat ve titanyum tetraizopropoksit ($Ti(OiPr)_4$) ile alilik alkollerin epoksidasyonunu gerçekleştirmiş ve asimetrik katalizli reaksiyonlar için bir kapı aralamıştır (Katsuki ve Sharpless, 1980). Sharples'ın yaptığı bu çalışmadan sonra asimetrik katalitik reaksiyonlar kimyacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Böylece hidrojenasyon, Diels-Alder reaksiyonu, C-C bağ oluşumu, epoksidasyon, aziridinyasyon, oksidasyon ve hemen hemen organik kimyanın tüm alanlarında reaksiyonların enantioseçici olarak katalizlenmesi için ligandlar tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Koca, 2012). Katalizör kullanımı ile gerçekleştirilen reaksiyonlardaki uygulamalarda metal katalizli ligandların (kompleks) yoğun bir şekilde kullanılması artarken, son zamanlarda daha çevreci ve metal atığı bulunmayan ligandların (organokatalizör) sentezi de gerçekleştirilerek kullanılmaya kapı aralanmıştır (Koca, 2012). Metal koordineli komplekslerin asimetrik katalizli reaksiyonlarda uygulamalarının yanı sıra yapısında metal bulunmayan organik bileşiklerin asimetrik içerikli benzer reaksiyonlardaki etkileri incelenmekte ve bu konuda yapılan çalışma sayısı artmaktadır. Asimetrik katalizli reaksiyonlar için kiral merkeze sahip optikçe saf organokatalizörlerin sentezi son zamanlarda hızla artarken, bu ligandların tepkime ortamında kullanımı fazlasıyla önem kazanmaktadır (Ghosh vd., 1998; Alexakis vd., 2000; Brunel vd., 2005; Koca vd., 2012).

Organokatalizörlerin veya metal bağlı ligandlardan elde edilen komplekslerin katalizör olarak kullanımında; katalitik miktarda kullanılması, doğal kaynaklardan ulaşılabilir olması, ekonomik olması, kolay sentezlenebilirliği, katalizörün geri kazanılabilirliği ve farklı reaksiyon türlerinde uygulanabilirliği reaksiyonun katalizlenmesindeki en önemli faktörlerdendir.



Şekil 1.3. Asimetrik sentezde kullanılan bazı tiyoüreler

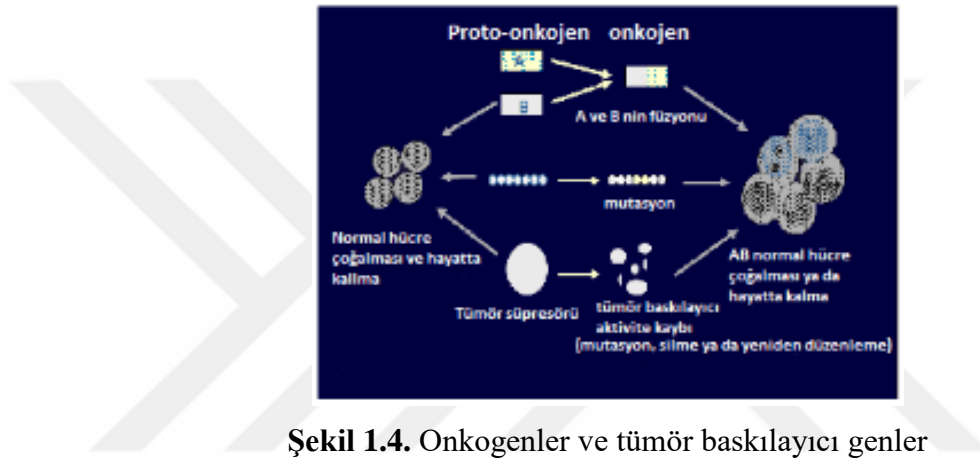
Tiyoüre katalizörü ağırlıklı olarak hidrojen bağı etkileşimiyle organik reaksiyonlarda hızlandırıcı ve stereokimya değiştirici rol oynar. Zayıf Lewis asit katalizörü gibi davranan tiyoüre türevlerinin basit Diels-Alder reaksiyonlarının oranında önemli artış ortaya çıkardığı görülmüştür.

Tiyoüre katalizörünün avantajları; çıkış bileşiği olan primer amin ve izotiyosiyanatların sentezi kolay ve fiyatları ucuzdur, kullanımı kolaydır ve oda sıcaklığında kararlıdır, kullanıldığı reaksiyonda geri kazanılabilir ve yeni bir reaksiyonda tekrar kullanılabilir, asit duyarlı yüzeyler tolere edilirse, neredeyse nötr koşullarda ve ılımlı koşullar altında kataliz yapabilir, diğer Lewis Asit katalizörleriyle karşılaştırılırsa, metal içermez ve toksik değildir, sulu ortamda bile katalitik etki gösterebilir, yapısında bulunan N atomlarına bağlı H atomları sayesinde hidrojen bağı yapabilir, çevreye zararsız, sürdürülebilir bir katalizör olmasıdır.

Tiyoüre bileşiklerinin bir başka önemli özelliği de kanser hücrelerine karşı gösterdiği etkili antiproliferasyon etkidir. Tiyoürelerin bu önemli etkisi kanser ile ilgili çalışma alanlarında anti-kanser ilaç olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Bu anlamda biyolojik aktivite ve organik bileşiklerin anti-kanser aktivitelerinin nasıl belirlendiğini hakkında bilgi vermek faydalı olacaktır.

Kanser, hücrelerin bölünme kontrolünü kaybettiği ve anormal hücre büyümesine yol açtığı çeşitli hastalık grupları için kullanılan bir terimdir. Bir hücrenin kanserli olmasının sebepleri, hücre bölünmesi ve hücre ölümünün düzenlenmesinden sorumlu

olan genetik değişikliklerdir. Onkogenler ve tümör supresör genler, kanserde önemli rol oynayan düzenleyici genlerdir. İnsan dahil birçok organizmada bulunan normal bir gen olan ve sinyal transdüksiyonunda yer alan ve mitotik sinyallerin uygulanmasında yer alan proto-onkojende bir mutasyon, onu onkogenlerin ve protein ürünlerinin ekspresyon seviyelerini yükselterek bir tümör uyarıcı ajan haline getirebilir (Todd ve Wong, 1999). Öte yandan, tümör baskılayıcı genler, bir hücrenin kansere ilerlemesini önleyen genlerdir. Hücre döngüsünü düzenleyen, DNA hasarını onaran veya apoptosisi teşvik eden proteinleri kodlarlar. Bu genlerdeki mutasyonlar kanser riskini artırır (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Onkogenler ve tümör baskılayıcı genler

KontROLSÜZ hücre bölünmelerinden oluşan doku kümesinin birikimi tümör oluşturur. İyi huylu tümörler kanser değildir, vücudun diğer bölgelerine yayılmaz ve çoğu zaman zarar görmeden çıkarılabilirler. Aksine malign tümörler kanserlidir; yakın dokuları istila ederler, kan dolaştırır ve diğer organlara metastaz yapar.

Karsinogenez denilen kanser gelişim süreci, başlatma, terfi etme ve ilerlemeyi içeren 3 aşamaya sahiptir. İnisiyasyon DNA, kromozom veya gen ekspresyonunu düzenleyen epigenoma zarar verir. Oksidatif stres, başlatmanın başlıca itici gücüdür. Promosyon, enflamasyonun yardım ettiği genomik olarak kararsız hücrelerin hücresel büyümesinin uzun vadeli bir aşamasını ifade eder. Progresyon aşamasında çoğalırken, hücreler genomlarına daha fazla zarar vererek kendilerini invaziv malign bir tümöre dönüştürler (Poirier, 1987).

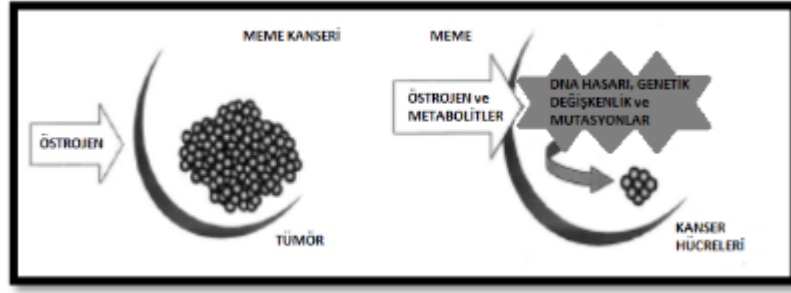
Farklı kanser türleri vardır, ancak hemen hemen hepsinin malign büyümeyi gösteren benzer anormal fizyolojisi vardır (Hanahan ve Weinberg, 2000). Büyüme

sinyallerindeki kendi kendine yeterlilik, anti-büyüme sinyallerine duyarsızlaşma, doku istilası ve metastazı, sınırsız replikasyon potansiyeli, devam eden anjiogenezis ve apoptozdan kaçınma, kanserin edinilmiş yetenekleridir (Şekil 1.5)



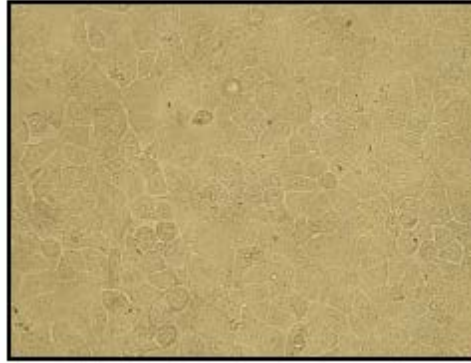
Şekil 1.5. Kanser kazanılmış yetenekleri

Kanser, dünya çapındaki diğer hastalıklar arasında ölüm nedeni olarak ikinci sıradadır. İnsidans hızlarına göre prostat kanseri ve göğüs kanseri iki önemli kanserdir. Türkiye'de 2011 yılında kaydedilen meme kanseri hastalarının sayısı yaklaşık 50.000 iken, her yıl bu sayının arttığı gözlenmektedir. Türk kadınlarında meme kanseri risk faktörleri yaş, geç menopoz, nulliparite ve aile öyküsüdür. Meme kanseri süt kanallarının iç astarından veya göğüs dokusunun lobüllerinden kaynaklanır. Hızlı kontrolsüz hücre bölünmesini, göğüsten lenf nodlarına veya diğer organlara yaymak izlemektedir. İnvaziv duktal karsinom, meme dokusunda neoplastik hücrelerin malign ve anormal proliferasyonudur. Duktal karsinoma in situ, süt giriş kanallarında noninvaziv ancak potansiyel malign kanser hücrelerinin çoğunun en sık görülen tipidir. Lobüler karsinom öncelikle bezin lobüllerini etkileyen bir tümör formudur. 17 β -estradiol (E2), göğüs dokusunda ana östrojen meme kanseri gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. E2'nin oksidasyon metabolitleri DNA hasarına neden olurken, E2'nin kendisi östrojen reseptörü aracılığıyla hücre proliferasyonunu ve gen ekspresyonunu uyarır (Şekil 1.6) (Parl vd., 2009).



Şekil 1.6. Östrojenin meme kanseri tarafından kabul edilmesi ve geliştirilmesi

MCF-7, 69 yaşındaki bir Kafkas kadından 1970 yılında izole edilen bir göğüs kanseri hücre çeşididir. Epitel hücreleri adenokarsinomadan izole edildi. MCF-7 hücre hattı, meme epiteline özgü bazı ideal karakteristik özelliklerini koruduğu için meme kanseri araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. En önemli özellik östrojen reseptörüne sahip olmaktır. MCF-7 hücre dizisinin bir diğer özelliği, hücrelerin sitokeratine duyarlı olmasıdır. *İn vitro* ortamda kültürlendiğinde, hücre hattı kubbeler oluşturur ve tek katlı tabakalarda büyür (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. MCF-7 hücre hattı

Kolon kanseri veya rektal kanser olarak da bilinen kolorektal kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Erkeklerde üçüncü en sık rastlanan malign hastalıktır ve kadınlarda ikinci sırada olup tüm vakaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (Winawer, 2007; Ku vd., 2012). Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın raporuna göre, kolorektal kanser, 2007-2008 yılları arasında kadın ve erkeklerde sırasıyla en sık teşhis edilen üçüncü kanserdir. Her yıl 1 milyon kolorektal kanser teşhisi konmakta ve 500.000 hasta hastalığa bağlı olarak ölmektedir (Winawer, 2007). Bununla birlikte, kolorektal kanserler, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzlarıyla son derece ilişkili

olduklarından kanserlerin en önlenebilir türlerinden biridir (Stracchi vd., 2014). *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar birçok bitkisel ürünün kimyasal önleyici etkileri olduğunu göstermiştir (Enayat vd., 2013).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan birçok ilacın, tedaviden kalkması, tıp ve biyolojik bilimlerdeki gelişmeler sonucu sebebi bilinmeyen hastalıkların oluş nedenlerinin açıklanabilmesi ve hastaları daha iyi tedavi etmek üzere yeni ilaç molekülleri tasarlanmakta ve geliştirilmektedir. İlaç tasarımıdaki amaç, tedavide kullanılan ilaçtan daha güçlü, daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş, yararlı terapötik bileşikler geliştirmektir. Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların hemen hemen hiçbiri ideal özelliklere sahip olmadığından, sürekli olarak ilaç olabileceği düşünülen yeni etken bileşiklerin sentezleri yapılmaya çalışılmaktadır. Son yıllarda oldukça çok sayıda aktif bileşiğin yapısında yer alan ve ilaç etken madde adayı birçok bileşiğin yapısını oluşturan, önemli bir fonksiyonel grup olan tiyoüre türevi bileşikler, taşıdıkları süstitüentlerin farklılığına göre antitüberküloz, antikanser, antikonvulsan, antihipertansif, anti-HIV, antibakteriyel ve antifungal gibi önemli farmakolojik aktiviteler göstermektedirler.

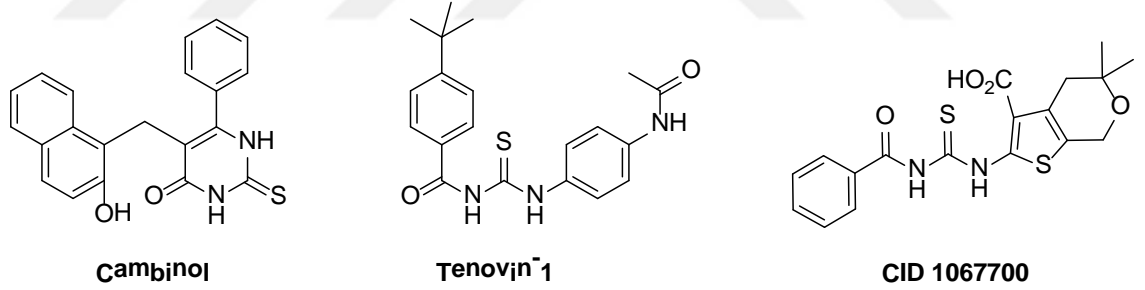
Kanser dünyada kritik halk sağlığı sorunlarından biridir ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedeni olarak görülmektedir (Kamel MM, 2014). Son yıllarda büyük ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, son teknoloji kanser tedavisinin geleneksel kemoterapötik ilaçların ciddi yan etkisi ve yüksek maliyet gibi hala birçok sınırlaması vardır (Wefel ve Schagen 2012; Vera-Badillo vd., 2013). Konvansiyonel kanser kemoterapileri, ciddi sistemik toksisiteler ve doz sınırlayıcı yan etkileri ile klinik uygulamalarını sınırlandırmaktadır (Peer vd., 2007). Bu nedenle, hastaların yaşam sürelerini ve yaşam kalitesini iyileştirmek için daha yüksek biyoaktiviteye ve daha düşük yan etkilere sahip ucuz kanser önleyici ajanlar olarak yeni bileşikler geliştirilmesi acil ve vazgeçilmezdir. Öte yandan, daha seçici olmak için hedefli tedaviler potansiyel olarak bu antikanser ajanlarının yan etkilerini en aza indirebilirler (Allen, 2002; Davis vd., 2008). Hedeflenen antikanser ilaçlarını geliştirme çabalarında, hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimler gibi moleküler biyolojinin birçok farklı yönünü dikkate almak gerekir (Hynes ve Lane, 2005; Sinha vd., 2006).

Son zamanlarda, bazı araştırma çalışmaları, bazı parazitler, virüsler ve bakterilerle oluşan enfeksiyonların, insanlarda çeşitli kanser türleri için risk faktörleri olduğunu göstermiştir. İnflamasyon, bir virüsün yol açtığı enfeksiyon ve kanser arasındaki ilişki, yeni antiviral ve anti-inflamatuvar ajanlar keşfetmeyi önemli hale getirdi. Birçok çalışma, tiyoürelerin antiviral Karakuş vd. (2009), antitüberküloz Küçükgül vd. (2008) ve Liav vd. (2008), antibakteriyel Vega-Pérez vd. (2012), antifungal Tatar vd. (2016), antimikrobakteriyel Küçükgül vd. (2001), anti-inflamatuvar Zhao vd. (2009), anti-kanser Ghorab vd. (2016), antitümör Manjula vd. (2009) ve antimalaryal Sunduru vd. (2009) gibi geniş bir biyolojik etki spektrumuna sahip olduğunu göstermiştir.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

Tiyöüre, sentez kimyası için çok yönlü bir reaktiftir ve heterosiklik bileşiklerin sentezinde önemli bir yapı taşıdır. Açıl tiyöüre türevleri, bu moleküllerin elektronik yapısı nedeniyle artan bir önem kazanmakta ve geniş biyolojik etki spektrumu ve biyolojik olarak aktif metal kompleksi ile sonuçlanmaktadır. Açıl tiyöüre bileşikleri, kambinol ve tenovin-1, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde hedeflerden biri olan protein deasetilazların NAD⁺ bağımlı ailesinin küçük molekül inhibitörleridir (McCarthy vd., 2012; Koca vd., 2013). Buna ek olarak, cilt kanserine karşı anti-tümöral etkilere sahip N-ikameli feniltiyöüreler bulunmuştur (Thanigaimalai vd., 2010, 2011). Heterosiklik halka sistemleri arasındaki 4-Tiazolidinon türevlerinin, antikanser Kaminsky vd. (2016), anti-inflamatuar Look vd. (1996) ve Zarghi vd. (2007), antibakteriyel Andres vd. (2000) ve Kocabalkanlı vd. (2001), antioksidan Sarıkanj vd. (2013), antikonvülsan Ergenç ve Çapan (1994), antiviral Tatar vd. (2012), antimikrobiyal Ateş vd. (2000) ve antifungal aktiviteleri Kunzler vd. (2013) görülmektedir.

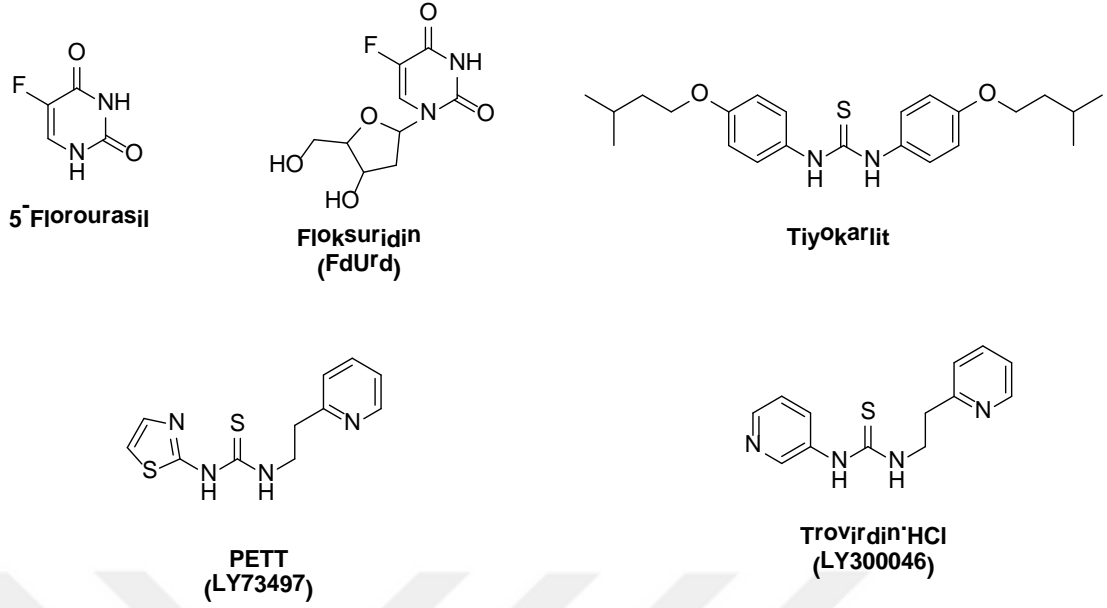


Şekil 2.1. Biyolojik aktif açıl tiyöüre türevleri

Protein tirozin kinazlar (PTK'lar), hücre membranlarındaki sayısız sinyal iletim yollarındaki önemli katkılar olarak tanımlanmıştır ve hücre çoğalması ile ilişkilendirilmiştir (Ullrich ve Schlessinger, 1990; Lynch vd., 2004). Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) kinaz, en önemli PTK'lardan biridir ve hücre proliferasyonu, metastaz ve anjiyogenez da dahil olmak üzere geniş biyolojik süreç çeşitliliğinde önemli bir rol oynamaktadır (Carpenter, 1987 ve Salomon vd., 1995). EGFR çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır ve bu haliyle tehlikeli olmayan dokularda eksprese edilirse de, bu tirozin kinazın, kolon, göğüs, yumurtalık, akciğer ve prostat kanseri gibi epitelyal

kökenli tümörlerde aşırı sentezlendiği gösterilmiştir (Herbst, 2004). Sonuç olarak, kanserli dokuda EGFR aşırı ekspresyonu, inhibe edici aktiviteye sahip bileşikler için çekici bir hedef oluşturmaktadır. Son yıllarda keşfedilen kanser önleyici ilaçlar arasında tiyöüre bileşikleri, tümör oluşumu sürecinde aktif olan reseptör tirozin kinazlara (RTK'lar), PTK'lere ve NADH oksidazına karşı güçlü inhibisyon aktiviteleri nedeniyle güçlü anti-kanser özellikleri göstermiştir (Saeed vd., 2010).

Florlu bileşikler, farmasötiklerin, zehir kimyasallarının ve materyallerin geliştirilmesi için ilgi çekmektedir ve bu nedenle, flor atomları veya floroalkil gruplarının organik moleküller içine sokulması için daha genel ve etkili yaklaşımlar geliştirmek için çok çaba sarf edildi (Böhm vd., 2004; Purser vd., 2008). Florlu organik moleküllerin; florun en yüksek elektronegatifliği, karbon-flor bağının kuvvetli olması, düşük vander-waals etkileşimi, artmış hidrofobiklik ve flor atomunun ikinci en küçük atom yarıçapı gibi kendine özgü özelliklerinden faydalanıldı. Bu faktörler, florlanmış moleküllerin farmakolojik özelliklerini etkilemek için tek başına veya bazen işbirliği içinde çalışırlar (Hu ve Zeng, 2015). Florlu ilaçların çoğu, flor, triflorometil, diflorometil, florometil, 2,2,2-trifloroetil ve pentafloroetil gruplarını içeren beş ve altı üyeli nitrojen heterosiklikleri tarafından oluşturulmaktadır (Petrov, 2009). Artık florlanmış antimikotik/antitümör ajanlar artan sayıda kanser tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. En çok kullanılan 5-floropirimidinlere, 5-florourasil (5-FU) ve 5-floro-2'-deoksiuridin (FdUrd) örnek gösterilmiştir (Isanbor ve O'Hagan, 2006; Kirk, 2006). Tiyöüre türevlerinin çeşitli lösemi ve katı tümörlere karşı geniş bir aktivite sergileyen en umut veren antikanser sınıflarından birini temsil ettiği gözlenmiştir (Li vd., 2006). Protein tirozin kinazlara (PTKs), (Xiong vd., 2008) insan sirtuin tipi protein 1 ve 2'ye (SIRT1 ve SIRT2), (Napper vd., 2005) topoizomeraz II'ye (Huang vd., 2010) ve DNA onarım sentezine karşı iyi inhibitör aktiviteleri nedeniyle antikanser ajanlar olarak önemli rol oynamaktadırlar. Tiyokarlit, tüberküloz tedavisinde terapötik bir madde olarak kullanılan farmakolojik açıdan önemli bir tiyöüre ilaçtır (Liav vd., 2008). Feniltiazoil tiyöüre (PETT) türevleri (LY73497 ve trovirdin HC1) (De Clercq, 2001) HIV tip 1'in potent inhibitörleri olarak keşfedilmiştir.



Şekil 2.2. Antikanser ajanlar

Doğal ürünler ve türevleri antikanser ajanların önemli bir kaynağıdır. Diterpenoidlerin ürettiği eşsiz metabolitler giderek daha çok antikanser ilaç keşfi için önemli bir hale gelmiştir. (Newman ve Cragg, 2007; Vasas vd., 2012). Tiyüre türevleri en çok topoizomeraz II, protein tirozin kinazlar ve insan sirtuin tipi protein 1 ve 2'ye karşı iyi inhibitör aktiviteye sahiptir (Manjula vd., 2009; Saeed vd., 2010). Hidroksiüre (Fujita vd., 1991), katı tümörlerin geniş bir aralığının tedavisinde klinik olarak yararlı bir ilaç olarak kullanılmıştır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyaller

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Tekkim ve Aldrich gibi firmalardan temin edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan alet ve cihazlar

Hassas Terazi (Shimadzu, ATX224), Manyetik Karıştırıcılar (MR Hei-Standart), Kompresör (Rocker 300 Modd), Evaporatör (He-i-Vap Advantage Heidolp), UV Lambası 254 nm–366 nm (Jupiter JE108), IR Spektrofotometresi (Thermo Nicolet 6700), ¹H- ve ¹³C-NMR (Bruker 400 MHz, 400 MHz Varian Mercury), Erime Noktası Tayini (Thermo Scientific 9200), HPLC (Thermo UltiMate 3000), BH-2 Araştırma Mikroskopu (Olympus, Japonya), Eppendorf Santrifüj 5810 R (Isolab), Laminer akış Sınıf II Emniyet Dolabı (Heraeus, Almanya), CO₂ inkübatör (Nüve, EC160), Olympus CKX41 Ters ters faz kontrast mikroskopu (Nikon Eclips Tİ-U) PH ölçer (Mettler Toledo, ABD), Spektrofotometre (Perkin Elmer Lambda 35) WiseMix Vortex (WisMix DaihanVM10) PCR -80 °C dondurucu (Haier, DW-86L628), -20 °C (Haier, DW-40L508), ELISA plaka okuyucusu (Multiskan™ GO- Thermo Scientific, ABD), Sarsıcı Su Banyosu (Nüve, ST30-22), Ultrasonik Temizleyici (Isolab), Laminer Akış ve Biyogüvenlik Kabinleri (Bilser BLF 200), Heracell 150 CO₂ inkübatör (Heraeus-Thermo Scientific, ABD), Alfa 1-4 LD Dondurma Kurutucu (Christ, Almanya), Multi pipet 20-200 µl (Eppendorf), Cryo.s (Eppendorf), Pasteur pipetleri (Eppendorf), Multi pipet 5-50 µl (Eppendorf). Bu çalışmada kullanılan ticari olarak temin edilebilen kitler, hücre çoğalma kiti XTT Tabanlı 1000 Rxn (Biological Industries, İsrail).

3.1.3. Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar

Kromatografik yöntemlerle yapılan fraksiyonlama, izolasyon ve saflaştırma çalışmalarında kullandığımız adsorbanlar şunlardır:

Kolon Kromatografisi için; Silika jel (Kieselgel 60, 70-230 mesh, Merck).

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK); Silikajel (Hazır plaka, Kieselgel 60 F254, 0,2 mm, Merck).

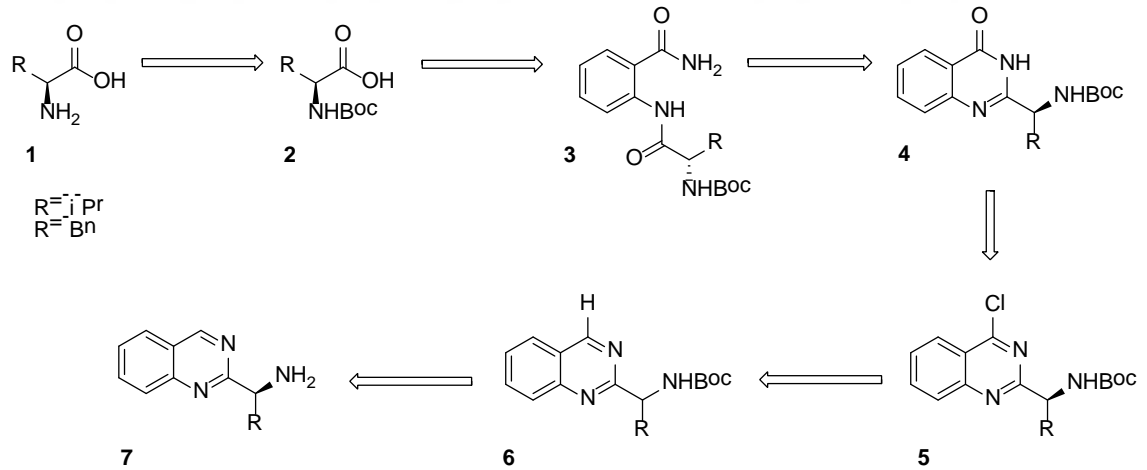
İTK da ayrılmış olan maddelere ait lekeler ayrıca UV-254 ile belirlendi.

3.2. Yöntem

Çalışmanın ilk bölümünde, kinazolin temelli kiral primer amin ligand sisteminin çeşitli süstitüe tiyoüre türevleri sentezlendi. Sentezlenen bu tiyoüreler bir dizi asimetrik sentez reaksiyonlarında katalizör olarak denendi ve ikinci bir çalışma olarak çeşitli kanser hücrelerinde incelendi. Optikçe saf olan bu tiyoürelerin sentezi için çıkış maddeleri olarak, ticari olarak kolayca elde edilebilen, oldukça ucuz doğal amino asitler L-valin ve L-fenil alanin kullanıldı.

3.2.1. Optikçe saf kinazolin aminlerin sentezi

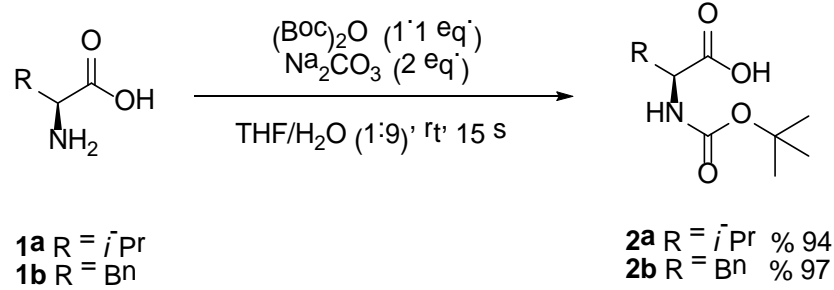
Hedeflenen optikçe saf kinazolin aminlerin (7) sentez şeması Şekil 3.1'de özetlenmiştir.



Şekil 3.1. Hedeflenen kinazolin temelli kiral amino kinazolin sisteminin sentez şeması

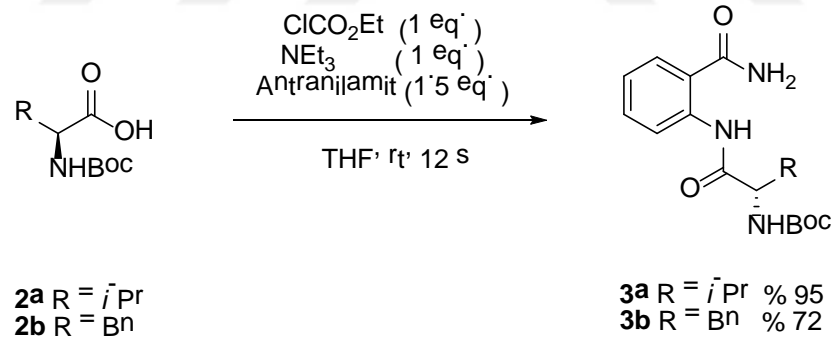
Kinazolinon aminlerin sentezi için ilk önce çıkış bileşikleri olan amino asitlerdeki amin fonksiyonel grubunun korunması gerekmektedir. Farklı yöntemler de incelenerek amino grubunun korunmasında, yine etkili bir yöntem olan (Boc)₂O kullanılmasına karar verildi. Bu amaçla seçilen aminoasitlerden çıkılarak (1)

literatürde bilinen yöntemle (Boc)₂O kullanılarak kantitatif verimle ilgili azotu korunmuş amino asit bileşiği (2)'ye çevrildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Azotu korunmuş aminoasitlerin'in sentezi

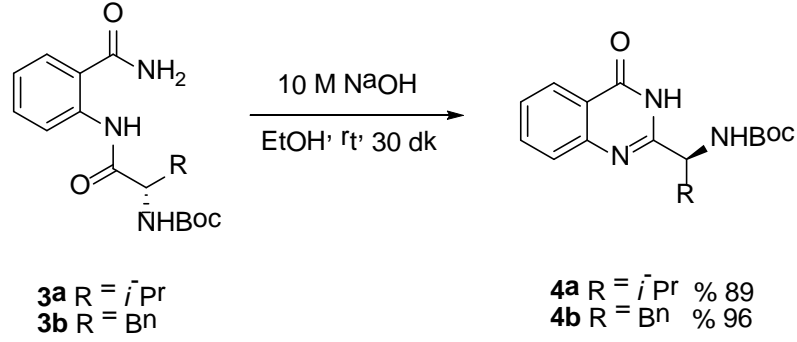
Yaptığımız literatür araştırmasında benzer reaksiyonların uygun bir baz eşliğinde kloroformat esterleri ile yapılabildiğini gördük (Rhyoo vd., 2001; Chen vd., 2008). Azotu korunmuş amino asitler (2) ile yaptığımız denemelerde, verimlerin ise bir önceki yöntemle göre nispeten daha iyi olduğunu ve bu yöntem ile basit bir ekstraksiyon işlemiyle bir sonraki basamağa geçebileceğimizi tespit ettik ve sentez çalışmamızı bu yönde ilerlettik (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Etil kloroformat eşliğinde amidasyon reaksiyonu

Belirlediğimiz bu optimum reaksiyon şartları altında seçtiğimiz bir diğer aminoasit olan L-fenil alanin için de reaksiyonu gerçekleştirerek ilgili amid türevi (3) sentezlendi. Yapılan kiral HPLC analizleri sonucunda bu iki aminoasitten çıkılarak sentezlenen amid türevlerinin herhangi bir rasemizasyona uğramadığı ve optikçe aktif olarak elde edildiği görüldü.

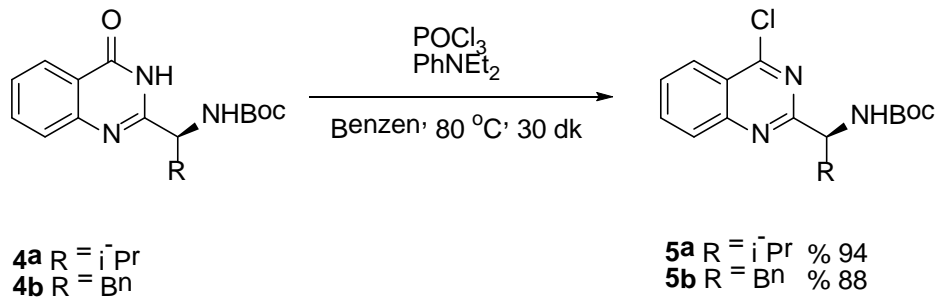
Elde edilen amid türevleri (3) sodyum hidroksitle halka kapatılması sonucunda ilgili kinazolinon bileşikleri (4)'nin sentezi gerçekleştirildi.



Şekil 3.4. Kinazolinon bileşiklerinin sentezi

Sentezin bu aşamasına kadar hiçbir kromatografik saflaştırma yöntemine ihtiyaç duyulmamıştır. Sadece ekstraksiyon ve süzme gibi basit işlemlerin ardından sonraki basamağa geçilmiştir. Elde edilen tüm ürünlerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları ile aydınlatılmış ve tüm spektral veriler yapı ile uyum içerisindedir. Sentezine devam edilen kinazolinon bileşiklerinin kiral HPLC analizlerinde herhangi bir rasemizasyon gözlenmemiştir ve elde edilen amino-kinazolinonlar (**4**) (*S*) konfigürasyonlarını korumaktadır.

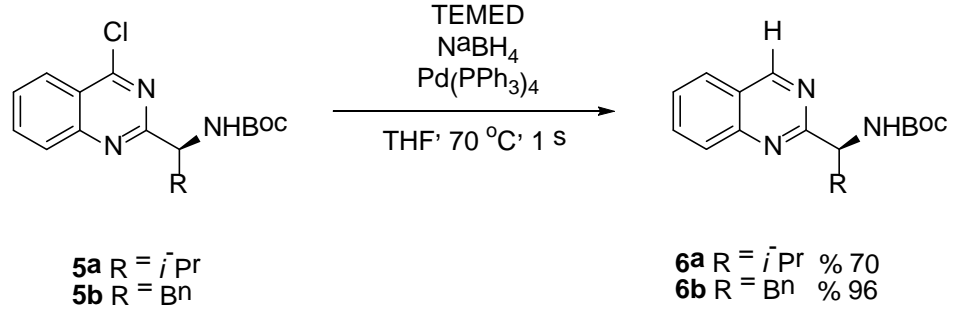
Optikçe aktif amino-kinazolinonların (**4**) sentezini tamamladıktan sonra kinazolin aminlerin sentezi için klorokinazolin türevleri (**5**) hazırlandı. Bunun için amino-kinazolinonlar (**4**) benzen içerisinde *N,N*-dietyl anilin ve POCl_3 ile kaynama sıcaklığında etkileştirilmesiyle klorokinazolinler (**5**) sentezlendi.



Şekil 3.5. Klorokinazolinlerin sentezi

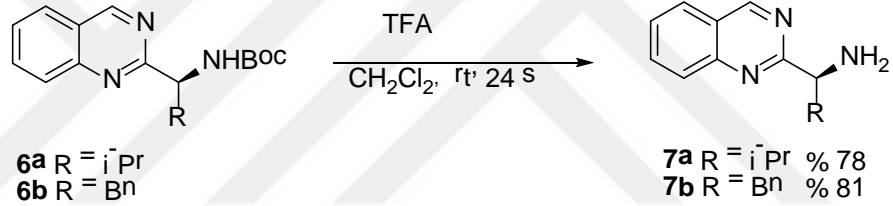
Klorokinazolinler (**5**) oda sıcaklığında kararlı olmamaları ve havadaki nemin etkisiyle dahi bozunarak bir önceki basamağa (**4**) dönüşmeleri nedeniyle saflaştırma yapılar yapılmaz bir sonraki basamakta kullanıldılar. Sentezlenen klorokinazolinlerdeki Cl

atomu ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), NaBH_4 ve TEMED ile reaksiyona sokularak H atomuyla yer değiştirmesi sonucu istenilen moleküller (**6**) sentezlendi.



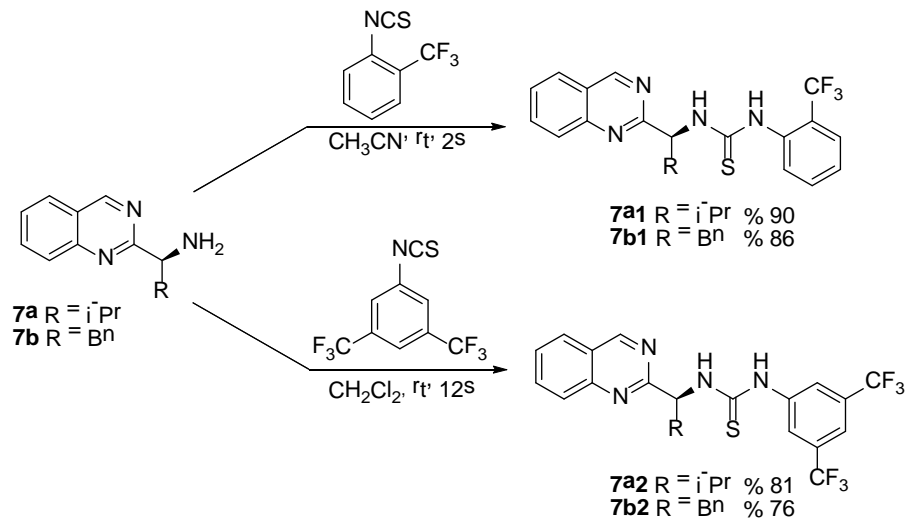
şekil 3.6. Klorokinazolinlerdeki Cl atomunun H atomu ile yer değiştirme reaksiyonu

Yapıdaki koruyucu grubu kırmak için bu kinazolin türevleri TFA ile reaksiyona sokularak kinazolin iskeletine sahip kiral aminler (**7**) sentezlendi.



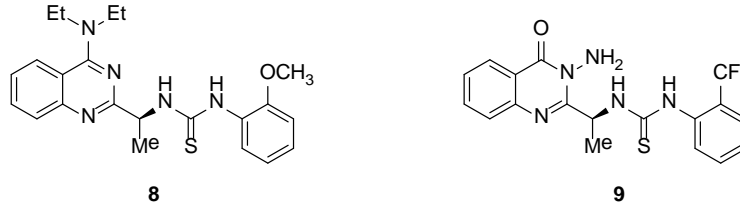
şekil 3.7. Kiral aminlerin sentezi

Bu kiral aminlerden çıkılarak seçilmiş isotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu istenilen tiyüerler sentezlendi.



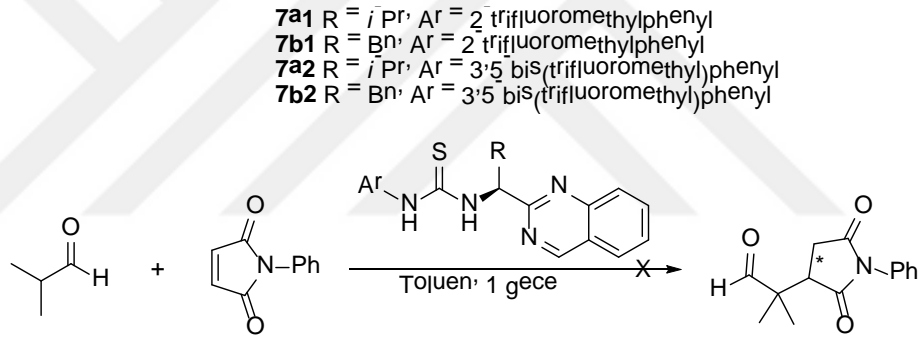
şekil 3.8. Kiral tiyüerlerin sentezi

Tiyöureler sentezlenirken iki farklı yöntem kullanıldı. Yöntemlerden birinde çözücü olarak CH₃CN kullanılırken diğesinde çözücü olarak DCM kullanıldı ve iki yöntem sonucunda da oluşan ürünlerde yüksek verimler gözlemlendi. Benzer yöntemler kullanılarak ek olarak farklı tiyöüre türevleri de sentezlendi.



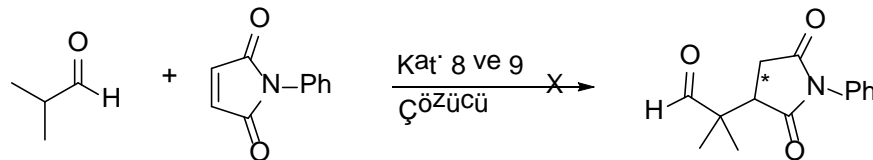
Şekil 3.9. Sentezlenen diğerkiral tiyöureler

Sentezlenen bu kiral ligandlar Michael katılma yöntemiyle tiyöüre katalizörlüğünde maleimidlere aldehyitlerin katılması reaksiyonlarında katalizör olarak kullanıldı.



Şekil 3.10. Maleimidlere aldehyitlerin katılması reaksiyonu

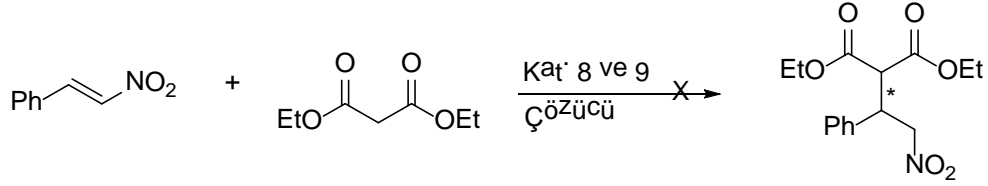
Michael katılma reaksiyonu sırasında literatürde seçilen yönteme göre (Song vd., 2014) N-fenilmaleimite izobutiraldehyit katılması hedeflendi. Reaksiyon sırasında katalizör olarak sentezlenen kiral tiyöüreler kullanıldı.



Şekil 3.11. Maleimidlere aldehyitlerin katılması reaksiyonu

Sentezlenen bu kiral tiyöürelerin tümünün seçilen asimetrik sentez reaksiyonunu katalizlemediği gözlemlendi. Literatürden yeni bir asimetrik sentez reaksiyonu seçildi

(Takemoto, 2010). Bu yeni yöntemle göre 1,3-dikarbonil bileşiklerinin nitrostirenlere asimetrik katılmaları hedeflendi.



Şekil 3.12 1,3-dikarbonil bileşiklerinin nitrostirenlere asimetrik katılma reaksiyonu

Sentezlenen kiral ligandların bu asimetrik sentez reaksiyonunu da katalizlemediği gözlemlendi.

3.2.2. Hücre kültürü

3.2.2.1. Hücre kültürü koşulları

HT-29 ve MCF-7 hücre hatları, %10 sığır fetusu serumu (FBS) ve %1 penisilin-streptomisin (Pen-Strep) çözeltisi içeren orta McCoy's'un 5A içinde yetiştirildi. Kültürler inkübatörde %5 karbon dioksit (CO₂) ve %95 nem ile 37 °C'de inkübe edildi. Hücre kültürü çalışmaları Metisafe Sınıf II Güvenlik Kabininde yapıldı. Kültür büyüme ortamları uygun büyüme koşullarını sabit tutmak için 2-3 gün içinde taze ortam ile yenilendi.

3.2.2.2. Hücrenin çözdürülmesi

Sıvı azottan alınan kriyotüpler 37 °C su banyosunda çözülmüş ve büyüme ortamı içeren T75 hücre kültürü şişesine aktarılmıştır. Kültür hücreleri 37 °C'de CO₂ inkübatöründe inkübe edildi. 24 saat sonra ortam, dimetilsülfoksit (DMSO) uzaklaştırmak için yenisi ile yenilenmiştir ve daha sonra CO₂ inkübatörüne yerleştirilmiştir.

3.2.2.3. Hücre pasajlanması

Hücreler %80 konfluent olduğunda, T75 şişesi içindeki ortam çıkarıldı ve hücreler, 10 mL fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. PBS, ektaki hücrelere herhangi bir dağılım yaratmaksızın balona pipetle konduktan sonra, 2 ml önceden ısıtılmış tripsin / EDTA

çözeltisi şişeye ilave edildi ve 5-10 dakika boyunca 37 °C'de CO₂ inkübatöre yerleştirildi. Tripsinin inaktivasyonu için şişeye 8 mL yeni gelişme ortamı ilave edildi. 2 mL hücre süspansiyon karışımı, yeni T75 şişelerine aktarıldı ve 7 ila 8 mL yeni gelişme ortamı ilave edildi ve bölünmüş hücre kültürleri, 37 °C, CO₂ inkübatörüne yerleştirildi. Bu işlem her hafta 3-4 kez tekrarlandı.

3.2.2.4. Hücrenin dondurulması

Hücreler %80 konfluent olduğunda, T75 şişesi içindeki ortam çıkarıldı ve hücreler, 10 mL fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. PBS, ektaki hücrelere herhangi bir dağılım yapmadan şişeden pipetle alındı, şişeye önceden 2 mL ısıtılan tripsin / EDTA solüsyonu ilave edildi ve 5-10 dakika boyunca 37 °C'de CO₂ inkübatöre yerleştirildi. Tüm hücrelerin ayrılması üzerine, tripsin'in inaktivasyonu için, şişeye 5 ila 6 mL taze gelişme ortamı ilave edildi. T75'deki hücre süspansiyonu, 15 mL'lik bir falcon tüpüne aktarıldı ve 1000 x g'da 37 °C'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra üst katman falcon borusundan çıkarıldı ve pelet, serum ile takviye edilmiş tam bir büyüme ortamında %10 DMSO içeren 3 mL dondurma ortamında yeniden süspansiyon edildi. Sonunda, hücre süspansiyonu kriyotüplere aktarıldı ve hemen -80 °C dondurucuya yerleştirildi. Bir hafta sonra, cryotubes yaklaşık -196 °C'de daha uzun süreli depolama için sıvı azot tankına aktarıldı.

3.2.2.5. Hücre sayımı ve büyüme eğrisi

Adenokarsinoma hücre hatlarından alınan HT-29 hücreleri 6 kuyucuklu plakalara 5x10⁵ hücre/kuyucuk yoğunluğunda ekildi ve 37 °C'de CO₂ inkübatöre yerleştirildi. 24 saat sonra, farklı iki kuyucuk ortamı çıkarıldı ve 1 mL PBS ile yıkandı. Hücreler 0,5 mL tripsin ile ayrıldıktan sonra, oyuklara 2 mL taze tam ortam ilave edildi. Ayrılmış hücre süspansiyonları ayrı eppendorflara aktarıldı ve %0,25 (w/v) tripan mavisi ile boyandı. Hücre sayımı, ışık mikroskopisi altında hemositometre kullanılarak gerçekleştirildi. Hücreler 30 gün boyunca sayılmış ve HT-29 hücre hattının grot eğrisi zamana karşı hücre sayısı ile çizilmiştir. Hücrelerin sayısına bağlı olarak hücre süspansiyonu ve tripan mavisi oranı değişti. 10 µl karışık hücre süspansiyonu, hemositometrenin 2

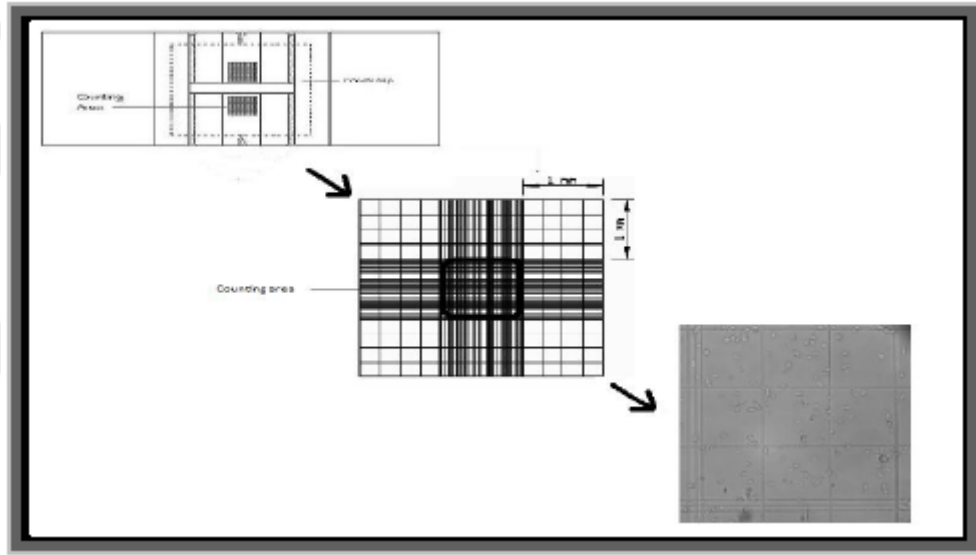
odacığına yerleştirildi. Hücreler sayıldıktan sonra, iki odacık ortalaması alınmış ve ml başına hücre sayısı aşağıdaki gibi hesaplanmıştır;

$$\text{Hücre sayısı/ml} = \text{İki odacıkların ortalama hücre sayısı} \times \text{DF} \times 10^4 \quad (3.1)$$

DF = Trypan Blue ile yapılan seyreltme faktörü

10^4 = Hemositometre boyutlarından hesaplanan faktör

Hemositometredeki her odanın boyutları 1 cm uzunluğunda, 1 cm eninde ve 0,1 cm yükseklikte ve hacim 0.1 cm^3 veya 10^{-4} mm^3 'dür (10^{-4} mL).

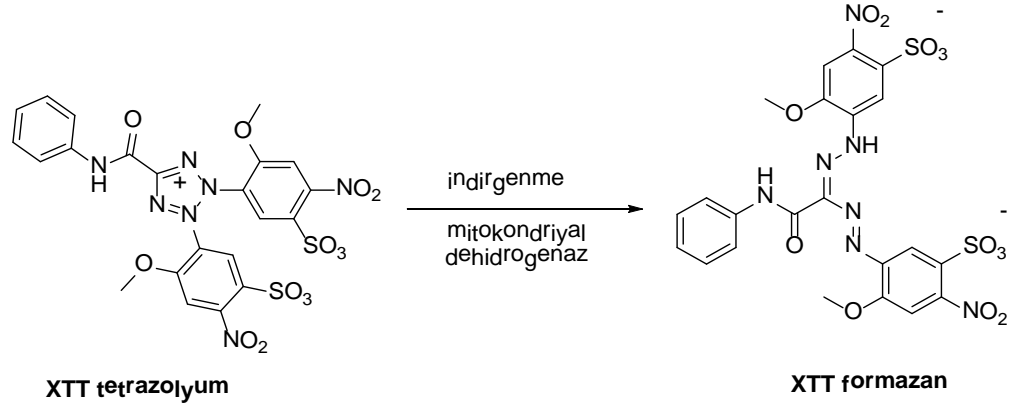


Şekil 3.13. Hemositometre ile canlı hücre sayımı

3.2.2.6. XTT testi ile hücre canlılığı ölçümü

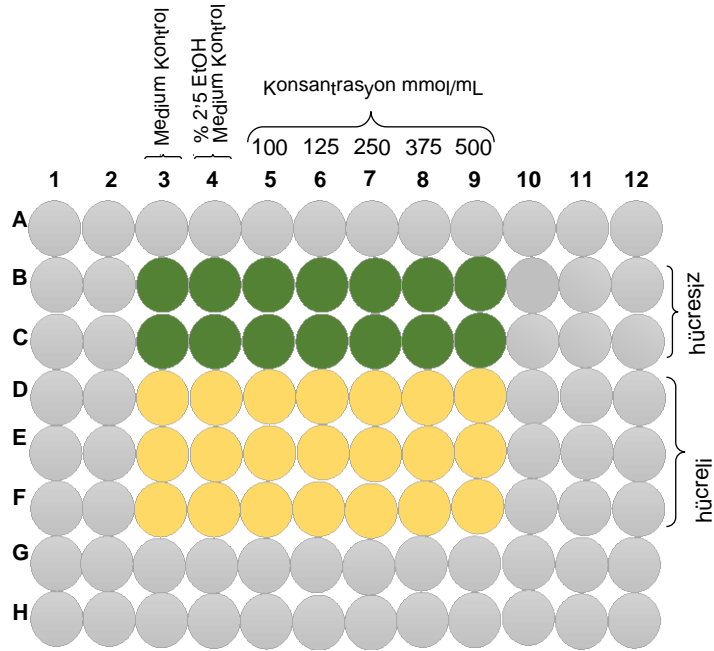
HT-29 ve MCF-7 hücrelerinde tiyürelerin antiproliferatif etkileri üretici talimatlarına göre Hücre Proliferasyon XTT Kit Biyolojik Endüstrileri kullanılarak araştırıldı (BI).

Metabolik aktif hücrelerde mitokondriyal enzim aktivitesi ile tetrazolyum tuzu XTT turuncu renkli formazan bileşiklerine indirgenmiştir. Oluşan ürün formazan suda çözünür, bu nedenle 415 nm'de ELISA okuyucu kullanılarak kolaylıkla nicelleştirilebilir.



Şekil 3.14. XTT tetrazolyumun fenazin meto sülfat varlığında mitokondriyal dehidrogenaz ile XTT formazana indirgenmesi

96 kuyucuklu plakalara 100 µl HT-29 ve MCF-7 hücreleri (100.000 hücre/mL) ekildi. CO₂ kabiniinde 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklardan mevcut besiyeri uzaklaştırıldı. Herbir kuyucuğa 50 şer µl yeni besiyeri eklendi ve üzerlerine 50 şer µl artan konsantrasyonlarda örnekler eklendi ve kör içinde 50 µl etanol (%2,5) konuldu ve 48 saat CO₂ kabiniinde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası her bir kuyucuk üzerine 50 şer µl XTT kiti ilave edildi ve tekrar CO₂ kabiniinde 6 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası plakalar elisa okuyucuda kolorimetrik olarak okundu. XTT tahlillerinin 96 kuyucuklu plakada gösterimi (**Şekil 3.15**).



Şekil 3.15. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il)propil)-3-(2-(triflorometil)fenil)tiyoüre'nin XTT analizinin 96 kuyucuklu plaka gösterimi (7a1)

A, G ve H kuyucukları boş bırakıldı, B3-B8 ve C3-C8 arasındaki kuyucuklar hücrelidir. D3-D8, E3-E8 ve F3-F8 arasındaki kuyucuklar hücrelidir. B3-F3 kuyucuklarına sadece 100 µl besiyeri eklendi. B4-F4 kuyucuklarında ise 50 µl besiyeri ve 50 µl %2,5 EtOH/besiyeri eklendi. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il)propil)-3-(2-(triflorometil)fenil) tiyoüre 0,1 mg/ml olacak şekilde konsantrasyonlar hazırlandı. Hazırlanan konsantrasyonlar 50 µl besiyeri ve 50 µl numune miktarları olarak B-F kuyucukları arasında 5 numaralı kuyucuklardan 8 numaralı kuyucuklara doğru artan konsantrasyonlar şeklinde eklendi. Benzer yöntem ile 7a2, 7b1, 7b2 numaralı diğer örnekler de HT-29 ve MCF-7 kanser hücre hatları için uygulandı.

İnkübasyondan sonra, 5 ml XTT reaktifine 100 µl aktivasyon reaktif maddesi ilave edilerek hazırlanan 50 µl tepkime karışımı her kuyuya ilave edildi. Plakalar 37 °C'de CO₂ inkübatöründe 48 saat süreyle XTT reaktif karışımı ile inkübe edildikten sonra absorbans, ELISA okuyucu ile 415 nm'de okundu. Hücrelerin olmadığı farklı konsantrasyonlarda yer alan boşluklar, hücrelerle birlikte numune çözeltilerinininkinden daha düşük çıkarıldı. % hücre canlılığı aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

Denklem :

$$\% \text{ hücre yaşayabilirliği} = [\text{Abs}_A - \text{Abs}_B] / [\text{Abs}_C - \text{Abs}_D] \times 100 \quad (3.2)$$

A = İşlenmiş hücreler ekstraktı

B = Hücresiz ortamda ekstrakte

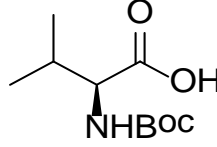
C = İşlenmemiş hücreler

D = Hücresiz ortam

Elde edilen sonuçlara göre, numunelerin hücre canlılığı ve nihai konsantrasyonu karşılaştırıldı ve IC₅₀ (canlılığı %50 azaltmak için gereken numune konsantrasyonları) değeri hesaplandı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. (S)-2-(*tert*-Bütoksikarbonilamino)-3-metilbütanoik asit (2a)

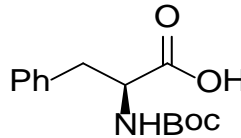


Şekil 4.1. (S)-2-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-3-metilbütanoik asit (2a)

250 mL'lik bir balonda 0 °C'de L-valin'in (**1a**) (7,42 g, 83,4 mmol) 100 mL su ve 10 mL THF içerisindeki çözeltisine önce Na₂CO₃ (17,68 g, 166,8 mmol) sonra (Boc)₂O (20,02 g, 91,8 mmol) ilave edildi. İlaveler tamamlandıktan sonra reaksiyon oda sıcaklığında 15 saat karıştırıldı ve bu sürenin sonunda buz banyosunda %10'luk HCl ile pH 2'ye ayarlandı. Daha sonra reaksiyon karışımı EtOAc (3x150 mL) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar (100 mL) tuzlu su ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve (S)-2-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-3-metilbütanoik asit (**2a**) (14,99 g, 79,3 mmol) %94 verimle elde edildi.

Beyaz katı, *en* 77-80 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12,45 (bs, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 3,76 (dd, *J* = 8,6; 6,1 Hz, 1H); 2,06-1,90 (m, 1H); 1,36 (s, 9H); 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 0,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 174,1; 156,4; 78,6; 59,7; 30,2; 28,8; 19,8; 18,8; IR (KBr, cm⁻¹) 3330, 2971, 2935, 1715, 1660, 1512, 1396, 1369, 1163; [α]_D = -6 (c 1, AcOH); *ee* %99.

4.2. (S)-2-(*tert*-Bütoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoik asit (2b)



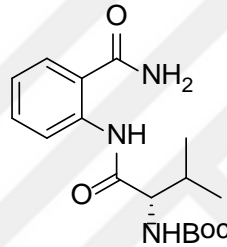
Şekil 4.2. (S)-2-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoik asit (2b)

4.1'deki prosedür takip edildi. L-fenilalanin'in (**1b**) (13,76 g, 83,4 mmol), Na₂CO₃ (17,68 g, 166,8 mmol) ve (Boc)₂O (20,02 g, 91,8 mmol) kullanıldı.

Reaksiyon sonrasında (*S*)-2-(*tert*-butoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoik asit (**2b**) (21,91 g, 82,6 mmol) %97 verimle elde edildi.

Beyaz katı, **en** 87-89 °C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12,59 (bs, 1H); 7,37- 7,14 (m, 5H); 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,07 (ddd, *J* = 10,4, 8,5, 4,5 Hz, 1H); 3,00 (dd, *J* = 13,8, 4,5 Hz, 1H); 2,80 (dd, *J* = 13,8, 10,4 Hz, 1H); 1,30 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 174,2; 156,1; 138,7; 129,7; 128,7; 126,9; 78,6; 55,8; 37,1; 28,8; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3419, 3332, 2979, 2930, 1717, 1648, 1499, 1404, 1369, 1165, 1056; [α]_D = +26 (c 1, EtOH); **ee** %99.

4.3. (*S*)-*tert*-Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan-2-ilkarbamat (**3a**)



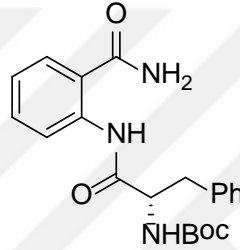
Şekil 4.3. (*S*)-*tert*-Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan-2-ilkarbamat (**3a**)

250 mL'lik bir balonda 100 mL THF içerisinde hazırlanan (*S*)-2-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-3-metilbütanoik asit (**2a**) (12,01 g, 63,5 mmol) çözeltisi 0 °C ye soğutuldu ve damla damla NEt₃ (6,43 g, 63,5 mmol) ilave edildi. Daha sonra 20 mL THF içerisindeki EtOCOCl (6,89 g, 63,5 mmol) yine damla damla eklendi ve 10 dakika karıştırıldı. Bu karışıma THF (80 mL) içerisindeki antranil amid (12,98 g, 95,3 mmol) ilave edildi ve 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım etil asetat fazına alınarak su, 3M HCl (2x100 mL) ve doygun tuz çözeltisiyle yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün olarak (*S*)-*tert*-bütil 1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan-2-ilkarbamat (**3a**) (16,96 g, 55,2 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/CH₂Cl₂ üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi, **en** 115-117 °C; **Rf** 0,28 (Hekzan/EtOAc = 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,92 (bs, 1H); 8,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 8,20 (bs, 1H); 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,59

(bs, 1H); 7,50-7,39 (m, 1H); 7,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,18-7,01 (m, 1H); 3,74 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,28-2,02 (m, 1H); 1,38 (s, 9H); 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 171,4; 171,0; 156,6; 139,9; 132,7; 129,2; 123,0; 120,7; 120,6; 78,9; 62,6; 30,2; 28,9; 19,8; 18,7; **IR** (KBr, cm^{-1}) 3410, 3341, 3214, 2965, 2933, 1673, 1624, 1521, 1452, 1392, 1282, 1240, 1172, 1044; $[\alpha]_D = -62,0$ (c 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 11.2 dk, Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1,0 mL/dk, 254 nm.

4.4. (S)-*tert*-Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (3b)



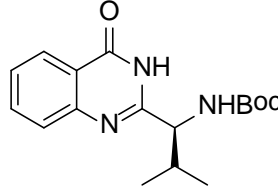
Şekil 4.4. (S)-*tert*-Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (3b)

4.3'deki prosedür takip edildi. (S)-2-(*tert*-butoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoik asit (**2b**) (17,03 g, 64,2 mmol), NEt_3 (6,50 g, 64,2 mmol), EtOCOCl (6,97 g, 4,2 mmol) ve antranil amid (13,12 g, 96,3 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonrasında (S)-*tert*-bütil-1-2-karbamoil fenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (**3b**) (18,71 g, 48,8 ol) %72 verimle elde edildi.

Hekzan/EtOAc üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi, **en** 174-175 °C; **Rf** 0,25 (Hekzan/EtOAc = 1:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12,07 (bs, 1H); 8,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 8,18 (bs, 1H); 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,59 (bs, 1H); 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,28-7,24 (m, 4H); 7,22-7,14 (m, 1H); 7,11 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 4,89-3,54 (m, 1H); 3,16 (dd, $J = 13,7; 4,0$ Hz, 1H); 2,86 (dd, $J = 13,7; 10,8$ Hz, 1H); 1,31 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 171,5; 171,0; 156,1; 139,9; 139,0; 132,7; 129,7; 129,2; 128,8; 126,9; 123,1; 120,7; 120,6; 79,0; 58,4; 37,3; 28,8; **IR** (KBr, cm^{-1}) 3420, 3347, 2980, 2930, 1699, 1628, 1589, 1503, 1449, 1389, 1297, 1251, 1159, 1048; $[\alpha]_D = -48,0$ (c 1, EtOH); **ee**

%99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 30,8 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1,0 mL/dk, 254 nm.

4.5. (S)-*tert*-Bütil 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propilkarbamat (4a)

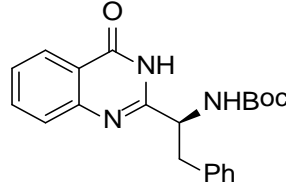


Şekil 4.5. (S)-*tert*-Bütil 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propilkarbamat (4a)

250 mL'lik bir balonda 100 mL etanol içerisinde çözülmüş (S)-*tert*-bütil 1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan-2-ilkarbamat (**3a**) (18,53 g, 60,3 mmol) üzerine 10 M NaOH (24,12 mL, 9,65 g, 24,2 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bu karışım 30 dakika karıştırıldı ve yapılan TLC analizinde reaksiyonun tamamlanmış olduğu gözlemlendi. Reaksiyon karışımı bir erlene alınarak buz banyosunda derişik HCl çözeltisi ile pH 7,2 olacak şekilde nötrleştirildi. Bu karışıma 100 mL su eklenerek ürünün tamamen çökmesi beklendi ve meydana gelen çökelek süzülerek (S)-*tert*-bütil 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propilkarbamat (**4a**) (16,40 g, 56,7 mmol) %89 verimle beyaz katı olarak elde edildi.

Hekzan/EtOAc üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi, **en** 145- 147 C; **Rf** 0,40 (Hekzan/EtOAc = 2:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11,90 (bs, 1H); 8,31 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 5,75 (bs, 1H); 4,65-4,56 (m, 1H); 2,38-2,28 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 163,8; 156,0; 155,9; 149,1; 134,9; 127,7; 126,8; 126,6; 121,0; 80,2; 59,7; 32,6; 28,5; 19,8; 18,0; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3379, 3177, 3132, 2975, 2929, 1689, 1613, 1512, 1469, 1366, 1334, 1236, 1167, 1087; $[\alpha]_D^{25}$ = -69,0 (c 1, EtOH); **ee** % 99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 6,5 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1,0 mL/dk, 254 nm.

4.6. (S)-tert-Bütil 1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletikarbamat (4b)

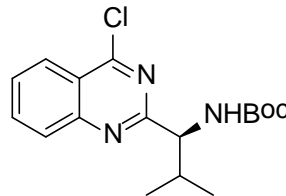


Şekil 4.6. (S)-tert-Bütil 1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletikarbamat (4b)

4.5'deki prosedür takip edildi. (S)-tert-bütil 1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (3b) (18,17 g, 47,4 mmol) ve 10 M NaOH (18,96 mL, 7,58 g, 189.6 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonrasında (S)-tert-bütil 1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletikarbamat (4b) (16,95 g, 46,4 mmol) %96 verimle beyaz katı olarak elde edildi.

Hekzan/EtOAc üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi, **en** 223- 225 °C; **Rf** 0,39 (Hekzan/EtOAc = 2:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11,22 (bs, 1H); 8,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,50 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,33-7,09 (m, 5H); 5,52 (bs, 1H); 5,05-4,82 (m, 1H); 3,35 (dd, *J* = 13,9, 5,6 Hz, 1H); 3,27-3,13 (m, 1H); 1,38 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 163,1; 155,5; 149,0; 136,3; 134,9; 129,5; 128,8; 127,7; 127,2; 127,0; 126,7; 121,3; 80,7; 55,4; 40,0; 28,4; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3360, 3175, 3029, 2980, 2918, 1702, 1685, 1611, 1519, 1468, 1366, 1337, 1243, 1170, 1048; [α]_D = -41,0 (c 1, CH₂Cl₂); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 22,3 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1,0 mL/dk, 254 nm.

4.7. (S)-tert-Bütil 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbamat (5a)



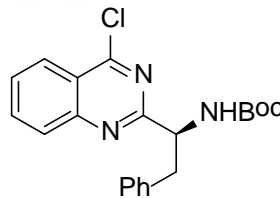
Şekil 4.7. (S)-tert-Bütil 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbamat (5a)

25 mL benzen içerisindeki (S)-tert-bütil 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propilkarbamat (4a) (1,50 g, 5,2 mmol) çözeltisine *N,N*-dietilanilin (1,55 g, 10,4

mmol) ve POCl₃ (2,39 g, 15,6 mmol) ilave edilerek yarım saat refluks edildi. Oda sıcaklığına soğutulan karışma 75 mL EtOAc ilave edilerek önce buzlu su (50 mL) daha sonra 1M HCl (2x50 mL) ve doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı ve Hekzan/EtOAc (4:1) ile ilk fraksiyonda (*S*)-*tert*-bütil 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbamat (**5a**) (1,52 g, 4,9 mmol) %94 verimle elde edildi.

Renksiz yağmsı, **Rf** 0,60 (Hekzan/EtOAc = 4:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 4,93 (dd, *J* = 8,9; 5,2 Hz, 1H); 2,48-2,21 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 Hz, CDCl₃, ppm) δ 165,1; 162,6; 156,0; 151,1; 135,0; 128,8; 128,6; 125,9; 122,6; 79,4; 61,3; 33,8; 28,6; 19,9; 17,5; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3439, 3365, 2967, 2931, 1714, 1616, 1571, 1499, 1482, 1390, 1366, 1303, 1250, 1171, [α]_D = -52,9 (c1,1; CH₂Cl₂).

4.8. (*S*)-*tert*-Bütil 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletilkarbamat (**5b**)



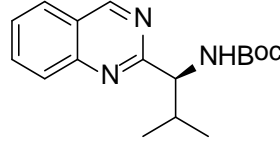
Şekil 4.8. (*S*)-*tert*-Bütil 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletilkarbamat (**5b**)

4.7'deki prosedür takip edildi. (*S*)-*tert*-bütil 1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2-il)-2-feniletilkarbamat (**4b**) (5,01 g, 13,7 mmol), *N,N*-dietilanilin (4,09 g, 27,4 mmol) ve POCl₃ (6,30 g, 41,1 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonrasında (*S*)-*tert*-bütil 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletilkarbamat (**5b**) (4,99 g, 13,0 mmol) %88 verimle elde edildi.

Renksiz yağmsı, **Rf** 0,56 (Hekzan/EtOAc = 4:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 8,02-7,86 (m, 2H); 7,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,24-7,08 (m, 3H); 7,03-6,97 (m, 2H); 5,71 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 5,37-5,30 (m, 1H); 3,44 (dd, *J* = 13,6; 5,2 Hz, 1H); 3,25 (dd, *J* = 13,6; 6,7 Hz, 1H); 1,43 (s, 9H); **¹³C NMR** (100

MHz, CDCl₃, ppm) δ 164,5; 162,9; 155,4; 151,1; 137,0; 135,1; 129,7; 128,7; 128,7; 128,3; 126,6; 126,0; 122,6; 79,6; 57,3; 41,1; 28,6; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3425, 3348, 3028, 2976, 2930, 1712, 1615, 1571, 1496, 1483, 1457, 1390, 1366, 1309, 1252, 1168, 1052; $[\alpha]_D = -46,5$ (c 1,3; CH₂Cl₂).

4.9. (S)-*tert*-butil 2-metil-1-(naftalin-2-il) propilkarbammat (6a)

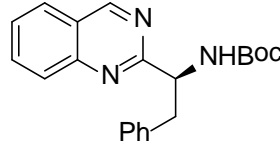


Şekil 4.9. (S)-*tert*-butil 2-metil-1-(naftalin-2-il) propilkarbammat (6a)

100 mL'lik yuvarlak dipli bir balona alınan (S)-*tert*-bütil 1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbammat (**5a**) (1,22 g, 3,63 mmol) 30 mL THF ile çözüldü. Oda sıcaklığında içerisine sırasıyla TEMED (0,717 g, 6,17 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,127 g, 0,11 mmol), NaBH₄ (0,233 g, 6,17 mmol) eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıca reaksiyon 1 saat boyunca 70 °C 'de reflux edildi. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın çözücüsü THF düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalan kısım 100 mL DCM ile seyreltildi ve (3x20 mL) su ile ve daha sonra da 50 mL doymun tuz çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı ve Hekzan/EtOAc (2:1) ile ilk fraksiyonda (S)-*tert*-butil 2-metil-1-(naftalin-2-il) propilkarbammat (**6a**) (0,766 g, 2,54 mmol) %70 verimle elde edildi.

Hekzan/EtOAc üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi, **Rf** 0,72 (Hekzan/EtOAc = 1:1) **en** 117-119 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,35 (s, 1H); 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,94-7,84 (m, 2H); 7,62 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,99 (dd, *J* = 8,4; 5,2 Hz, 1H); 2,42-2,27 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165,8; 160,3; 156,1; 150,0; 134,2; 128,4; 127,5; 127,2; 123,7; 79,2; 61,5; 34,2; 28,6; 19,9; 17,6; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3346, 2965, 2934, 1698, 1620, 1584, 1572, 1514, 1488, 1366, 1298, 1235, 1166, 1014. $[\alpha]_D = -0,73$ (c 1, CH₂Cl₂), **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 5,5 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (75:25)

4.10. (S)-*tert*-butil 1-(naftalin-2-il)-2-feniletikarbamat (6b)

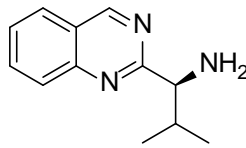


Şekil 4.10. (S)-*tert*-butil 1-(naftalin-2-il)-2-feniletikarbamat (6b)

4.9'deki prosedür takip edildi. (S)-*tert*-bütil-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletikarbamat (5b) (0,974 g, 2,54 mmol), TEMED (0,502 g, 4,318 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,088 g, 0,076 mmol), NaBH₄ (0,168 g, 4,318 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonrasında (S)-*tert*-butil 1-(naftalin-2-il)-2-feniletikarbamat (6b) (0,852 g, 2,44 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/EtOAc üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi, **Rf** 0,69 (Hekzan/EtOAc = 1:1); **en** 92-94 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,36 (s, 1H); 7,98-7,82 (m, 3H); 7,63 (t, *J* = 7,31 Hz, 1H); 7,25-7,07 (m, 3H); 6,94 (m, 2H); 5,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 5,42-5,37 (m, 1H); 3,47 (dd, *J* = 13,5; 5,4 Hz, 1H); 3,30 (dd, *J* = 13,5; 6,1 Hz, 1H); 1,44 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165,2; 160,6; 155,4; 150,0; 137,3; 134,4; 129,8; 128,3; 128,2; 127,7; 127,3; 126,5; 123,7; 79,4; 57,5; 41,3; 28,6; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3347, 3061, 3024, 2981, 2925, 1691, 1618, 1572, 1529, 1489, 1367, 1250, 1171, 1049, [α]_D = -0,42 (c 1, CH₂Cl₂), **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 8,8 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (75:25)

4.11. (S)-2-metil-1-(naftalin-2-il) propan-1-amin (7a)



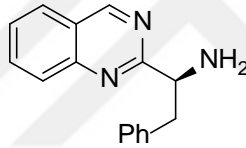
Şekil 4.11. (S)-2-metil-1-(naftalin-2-il) propan-1-amin (7a)

50 mL'lik yuvarlak dipli bir balona alınan (S)-*tert*-butil 2-metil-1-(naftalin-2-il) propilkarbamat (6a) (0,700 g, 2,323 mmol) 20 mL DCM ile çözüldü. Karışım 0 °C'ye soğutuldu. İçerisine TFA (2,65 g, 23,23 mmol) damla damla yavaş bir şekilde eklendi. Ekleme işlemi bittikten sonra oda sıcaklığına alınan karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım buzlu su ile soğutularak içerisine doygun NaHCO₃ damlatıldı ve pH=7'ye ayarlandı. Buradan alınan karışıma (3x50 mL) DCM

ile ardından da 50 mL doymun tuz çözeltilisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzöldü ve çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürüne DCM/MeOH (%5) ile kolon kromatografisi uygulandı ve (S)-2-metil-1-(naftalin-2-il) propan-1-amin (**7a**) (0,367 g, 1,82 mmol) %78 verimle elde edildi.

Rf 0,33 (DCM/MeOH = 4:1) ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9,38 (s, 1H); 8,03-8,01 (m, 1H); 7,92-7,89 (m, 2H); 7,64-7,60 (m, 1H); 4,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 2,46 (brs, NH_2 , 2H); 2,37-2,29 (m, 1H); 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,94 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 168,7; 160,3; 149,9; 134,1; 128,2; 127,2; 127,1; 123,5; 63,4; 34,2; 20,2; 17,3; **IR** (KBr, cm^{-1}) 1486, 1557, 1581, 1615, 2868, 2924, 2956, 3059, 3287; $[\alpha]_{\text{D}} = -0,27$ (c 1, CH_2Cl_2); **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 5,2 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (75:25)

4.12. (S)-1-(naftalin-2-il)-2-feniletanamin (**7b**)

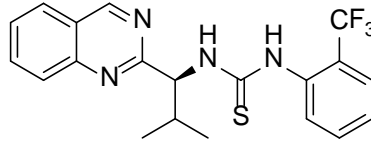


Şekil 4.12. (S)-1-(naftalin-2-il)-2-feniletanamin (**7b**)

4.11 'deki prosedür takip edildi. (S)-*tert*-butil 1-(naftalin-2-il)-2-feniletanamin (**6b**) (0,760 g, 2,175 mmol), TFA (2,48 g, 21,75 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonunda (S)-1-(naftalin-2-il)-2-feniletanamin (**7b**) (0,443 g, 1,78 mmol) %81 verimle elde edildi.

Rf 0,31 (DCM/MeOH = 4:1); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9,42 (s, 1H); 8,04-8,02 (m, 1H); 7,95-7,90 (m, 2H); 7,66-7,63 (m, 1H); 7,31-7,22 (m, 5H); 4,58 (dd, $J = 8,8; 4,8$ Hz, 1H); 3,45 (dd, $J = 13,4; 4,6$ Hz, 1H); 3,01 (dd, $J = 13,3; 9,1$ Hz, 1H); **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 168,5; 160,6; 150,2; 138,7; 134,2; 129,5; 128,4; 128,2; 127,4; 127,1; 126,4; 123,6; 59,5; 44,3; **IR** (KBr, cm^{-1}) 1485, 1557, 1586, 1616, 3023, 3054, 3271, 3360; $[\alpha]_{\text{D}} = -0,08$ (c 0,5, CH_2Cl_2); **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 16,8 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (75:25)

4.13. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7a1)

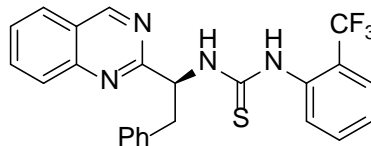


Şekil 4.13. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7a1)

25 mL'lik yuvarlak dipli bir balona alınan (S)-2-metil-1-(naftalin-2-il) propan-1-amin (**7a**) (0,300 g, 1,49 mmol) 10 mL CH₃CN ile çözüldü ve 0-5 °C arasına soğutuldu. N₂ atmosferi altında ortama 1-izotiyosiyanato-2-(triflorometil) benzen (0,371 g, 1,79 mmol) eklendi. Ekleme işleminden sonra reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda CH₃CN düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalan kısım saf hekzan ile hazırlanan kolona yüklendi ve %25 Hekzan/EtOAc karışımı ile kolondan alınarak (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (**7a1**) (0,544 g, 1,34 mmol) %90 verimle elde edildi.

Rf 0,38 (Hekzan/EtOAc = 1:1); **en** 70-72 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,33 (s, 1H); 7,93-7,89 (m, 2H); 7,83-7,81 (m, 1H); 7,73-7,60 (m, 3H); 7,53-7,47 (m, 2H); 5,86 (brs, 1H); 2,62-2,45 (m, 1H); 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 181,1; 164,4; 160,3; 149,6; 134,4; 133,2; 133,2; 129,3; 129,2; 129,2; 127,9; 127,7; 127,2; 124,6; 123,6; 121,9; 65,3; 33,8; 18,9; 18,2; **IR** (KBr, cm⁻¹) 868, 969, 1160, 1292, 1487, 1520, 1584, 1619, 2872, 2926, 2961, 3002, 3195; [α]_D = 1,12 (c 1, CH₂Cl₂); **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 11,4 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (75:25)

4.14. (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7b1)



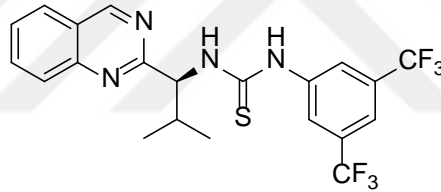
Şekil 4.14. (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7b1)

4.13'deki prosedür takip edildi. (S)-1-(naftalin-2-il)-2-feniletanamin (**7b**) (0,150 g, 0,601 mmol), 1-izotiyosiyanato-2-(triflorometil) benzen (0,149 g, 721 mmol)

kullanıldı. Reaksiyon sonunda (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (**7b1**) (0,234 g, 0,52 mmol) %86 verimle elde edildi.

Rf 0,38 (Hekzan/EtOAc = 1:1) **en** 76-78 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,36 (s,1H); 7,93-7,85 (m, 2H); 7,77-7,75 (m, 1H); 7,66-7,62 (m, 3H); 7,56-7,53 (m, 1H); 7,45-7,35 (m, 2H); 7,09-7,03 (m, 2H); 6,82-6,69 (m, 1H); 6,06 (brs, 1H); 3,86 (dd, $J = 13,7; 5,8$ Hz, 1H); 3,48 (dd, $J = 13,7; 4,4$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 179,8; 163,8; 160,7; 149,3; 136,3; 134,5; 133,1; 130,8; 129,6; 128,5; 128,4; 127,9; 127,8; 127,3; 127,1; 126,4; 125,9; 125,6; 123,5; 60,8; 39,3; **IR** (KBr, cm⁻¹) 668, 845, 944, 1160, 1278, 1488, 1508, 1584, 1618, 2847, 2923, 2951, 3027, 3062, 3212; $[\alpha]_D = -0,01$ (c 1, CH₂Cl₂), **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 19,0 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (75:25)

4.15. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyoüre (**7a2**)



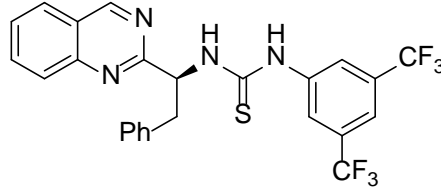
Şekil 4.15. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyoüre (**7a2**)

5 mL'lik yuvarlak dipli bir balona alınan (S)-2-metil-1-(naftalen-2-il) propan-1-amin (**7a**) (0,300 g, 1,49 mmol) 2 mL DCM ile çözüldü ve 0 °C'ye soğutuldu. N₂ atmosferi altında ortama 1-izotiyosiyano-3,5-bis (triflorometil) benzen (0,863 g, 1,79 mmol) eklendi. Reaksiyon bu şekilde oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım soğuk hekzan içerisine döküldü ve kristallendirme işlemi yapıldı. Kristallendirme sonunda (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyoüre (**7a2**) (0,571 g, 1,21 mmol) %81 verimle elde edildi.

Rf 0,61 (Hekzan/EtOAc = 1:1); **en** 74-76 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,36 (s, 1H); 8,54 (brs, 1H); 8,06-7,80 (m, 4H); 7,72-7,64 (m, 2H); 5,89 (brs, 1H); 2,57 (brs, 1H); 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 180,3; 164,4; 160,6; 149,9; 139,1; 134,8; 128,1; 127,5; 124,4; 123,8; 123,5; 121,7; 119,2; 65,6; 33,9;

19,1; 18,6; **IR** (KBr, cm^{-1}) 884, 961, 1170, 1274, 1488, 1520, 1620, 2866, 2965, 3005, 3027, 3240; $[\alpha]_{\text{D}} = 0,99$ (c 1, CH_2Cl_2), **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 6,8 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (75:25)

4.16. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (7b2)

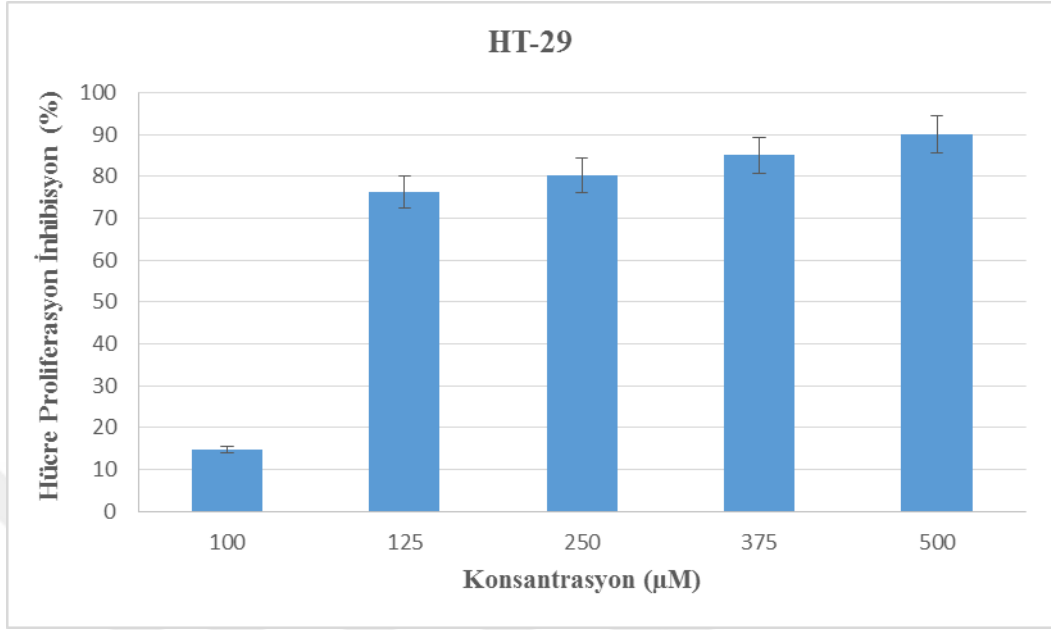


Şekil 4.16. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (7b2)

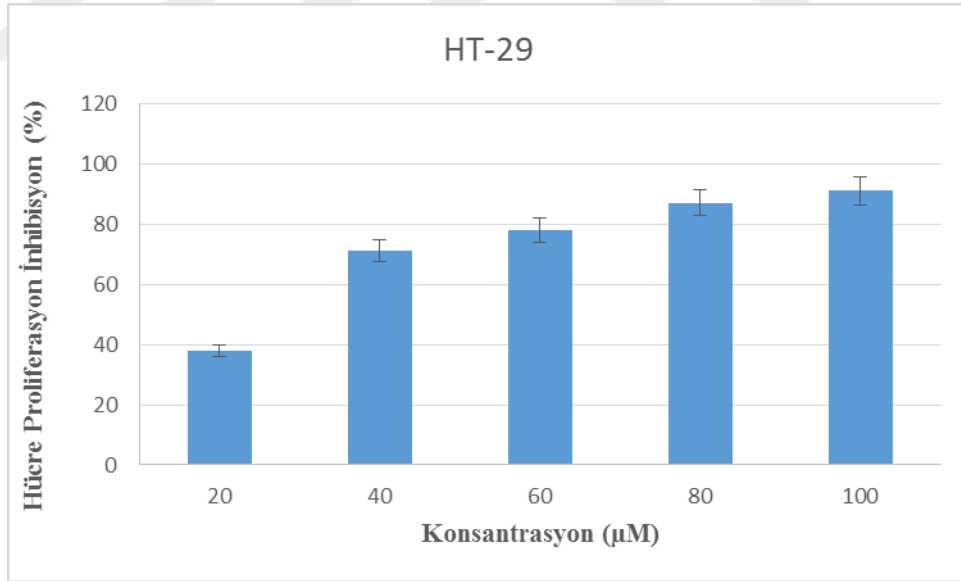
4.15'deki prosedür takip edildi. (S)-1-(naftalen-2-il)-2-feniletanamin (**7b**) (0,150 g, 0,601 mmol), 1-izotiyosiyano-3,5-bis (triflorometil) benzene (0,199 g, 0,72 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonunda (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (**7b2**) (0,238 g, 0,457 mmol) %76 verimle elde edildi.

Rf 0,65 (Hekzan/EtOAc = 1:1); **en** 76-78 °C **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9,37 (s, 1H); 8,58 (brs, 1H); 8,12-7,87 (m, 3H); 7,72-7,65 (m, 5H); 7,11-7,05 (m, 2H); 6,77 (brs, 1H); 6,12 (brs, 1H); 3,89 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H); 3,47 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 Hz, CDCl_3 , ppm) δ 179,3; 160,9; 149,5; 136,2; 134,9; 129,4; 128,3; 128,1; 128,0; 127,6; 127,4; 126,8; 124,2; 123,6; 123,3; 121,5; 118,8; 118,7; 39,5; **IR** (KBr, cm^{-1}) 680, 847, 967, 1169, 1274, 1489, 1516, 1619, 2980, 2989, 3027, 3259; $[\alpha]_{\text{D}} = -0,04$ (c 1, CH_2Cl_2), **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 9,9 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (75:25).

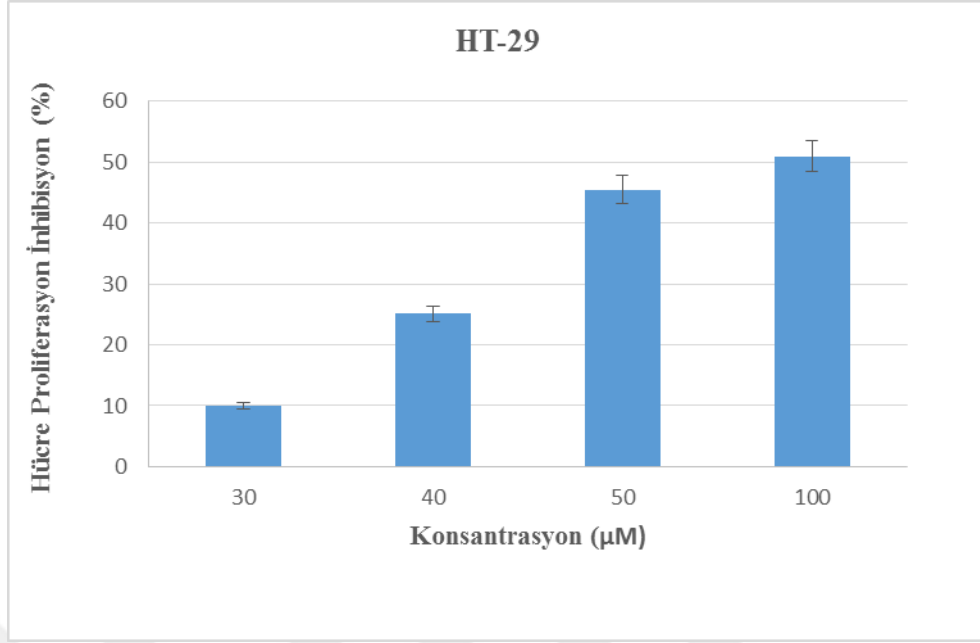
4.17. Tiyoüre Türevlerinin Kolon Adenokarsinoma (HT-29) ve Göğüs Karsinoma (MCF-7) Hücre Hatları Üzerine Antiproliferatif Etkileri



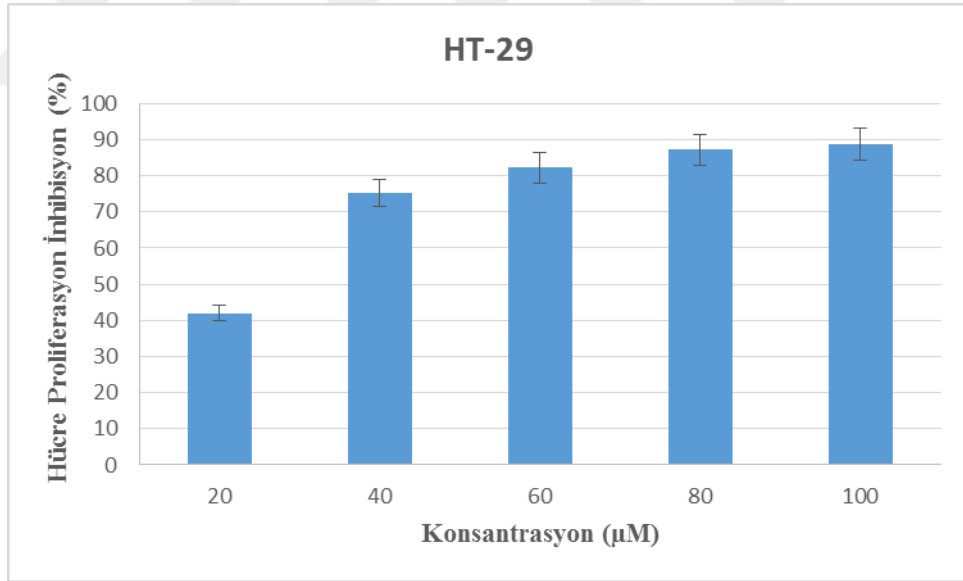
Şekil 4.17. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7a1)'in HT-29 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi



Şekil 4.18. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyoüre (7a2)' nin HT-29 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi

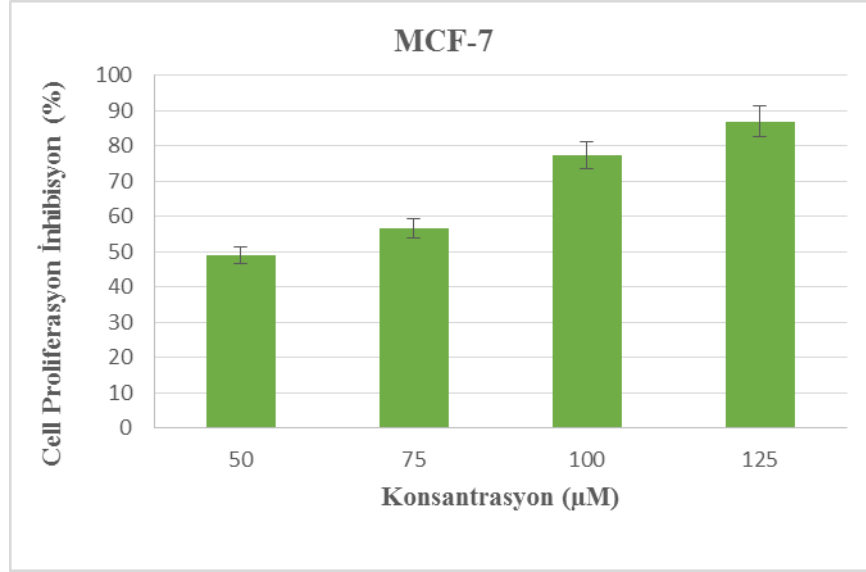


Şekil 4.19. (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7b1)'in HT-29 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi

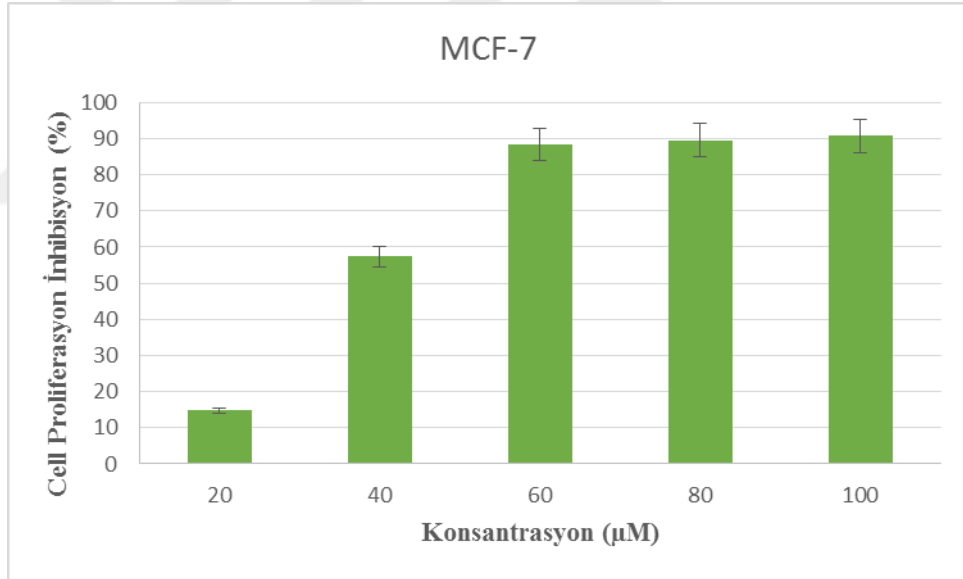


Şekil 4.20. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (7b2)' nin HT-29 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi

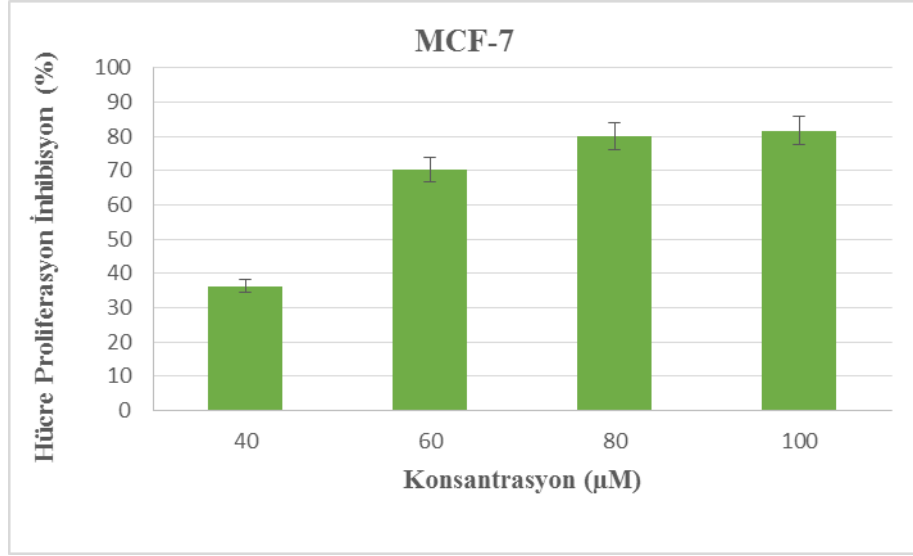
HT-29 hücre hatları üzerinde doz bağımlı olarak uygulanan **7a1**, **7b1**, **7a2** ve **7b2** kiral tiyoürelerin hücre hattında antiproliferasyon etki gösterdiği gözlemlendi.



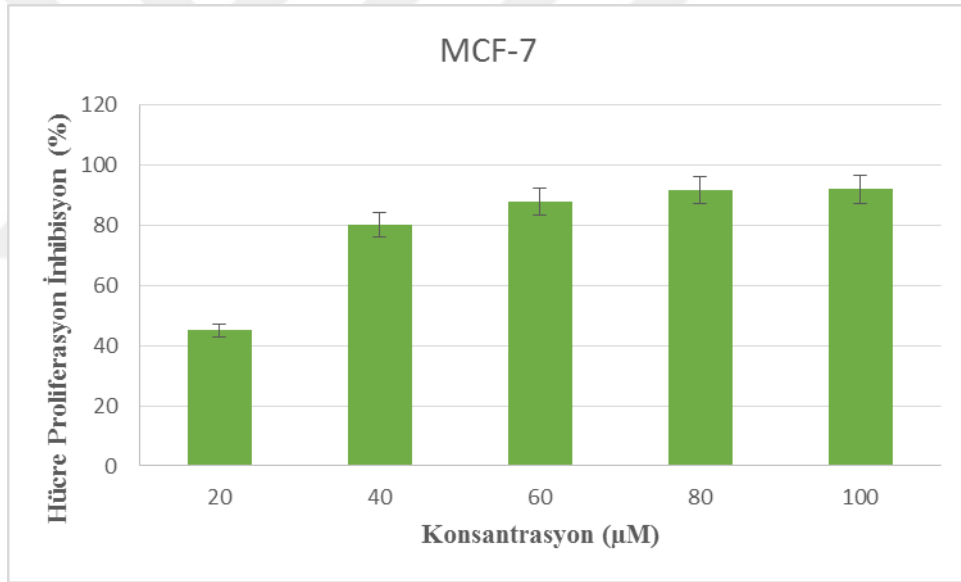
Şekil 4.21. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7a1)'in MCF-7 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi



Şekil 4.22. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyoüre (7a2)' nin MCF-7 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi



Şekil 4.23. (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7b1)' in MCF-7 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi



Şekil 4.24. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (7b2)' nin MCF-7 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi

MCF-7 hücre hatları üzerinde doz bağımlı olarak uygulanan **7a1**, **7b1**, **7a2** ve **7b2** kiral tiyoürelerin hücre hattında antiproliferasyon etki gösterdiği gözlemlendi.

Tablo 4.1. Örneklerin Hücre hatları üzerindeki IC₅₀ (µM) değerleri

Örnekler	HT-29	MCF-7
7a1	147,9	53,1
7a2	43,5	39,9
7b1	89,6	56,5
7b2	30,1	23,6

HT-29 hücre hattında denenen numunelerin IC₅₀ değerlerine bakıldığında en fazla antiproliferasyon etkiyi **7b2** numaralı örnek, en az antiproliferasyon etkiyi ise **7a1** numaralı örnek göstermiştir. HT-29 hücre hattı için IC₅₀ bakımından sıralama aşağıdaki gibidir.

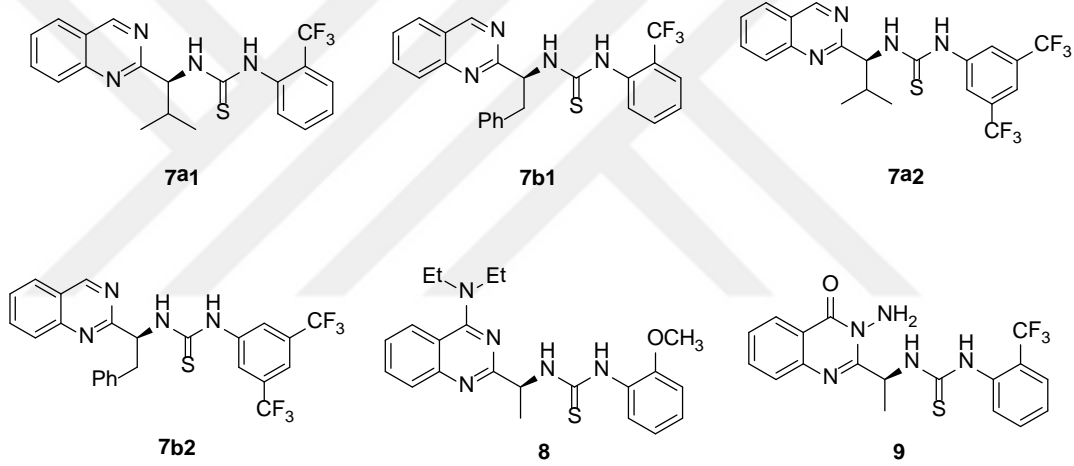
7b2>7a2>7b1>7a1

MCF-7 hücre hattında denenen numunelerin IC₅₀ değerlerine bakıldığında ise en fazla antiproliferasyon etkiyi **7b2** numaralı örnek, en az antiproliferasyon etkiyi de **7b1** numaralı örnek göstermiştir. MCF-7 hücre hattı için IC₅₀ bakımından sıralama aşağıdaki gibidir.

7b2>7a2>7a1>7b1

5. SONUÇLAR

Yaptığımız bu tez çalışmasında L- Alanin, L-Valin ve L-Fenilalanin doğal amino asitlerinden çıkılarak kinazolin temelli kiral ligandlar olan tiyoüreler sentezlendi. Sentezlenen ligandların yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR gibi spektroskopik yöntemler ile karakterize edildi. Ayrıca bu katalizörlerin erime noktaları ve optikçe çevirme açıları incelendi. Burada amaç çevreye zararı olmayan, ucuz yöntemlerle kiral ligandların sentezlenebileceğini gösteren bir altyapı oluşturmaktır. Sentezlenen bu ligandlar bazı asimetrik sentez reaksiyonlarında denendi. Ayrıca ligandlar arasından seçilen dört farklı ligandın HT-29 ve MCF-7 kanser hücre hatları üzerinde antiproliferatif etkileri incelendi.



Şekil 5.1. Kinazolin temelli kiral tiyoüreler

Sentezlenen bu kiral ligandlar 1,3- dikarbonil bileşiklerinin nitrostirenlere asimetrik katılması ve michael katılma yöntemiyle maleimidlere aldehitlerin katılması reaksiyonlarında katalizör olarak kullanıldı. Yapılan araştırmalarda sentezlenen bu kiral tiyoürelere yapıca benzer tiyoürelere bu asimetrik sentez reaksiyonlarında yüksek dönüşüm ve enantiyoseçimlilik elde edildiği gözlemlendi. Benzer yöntemler kullanılmasına rağmen sentezlediğimiz bu kiral tiyoürelere seçilen bu asimetrik sentez reaksiyonlarını benzer sonuçlarda katalizlemediği gözlemlendi.

İkinci bir çalışma olarak, sentezlenen bu kiral tiyoürelere birer kanser hücre hattı olan MCF-7 ve HT-29 hücre hatları üzerinde anti-kanser aktiviteleri incelendi. (S)-1-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyoüre (7b2)'nin her iki kanser

hücre hattı üzerinde artan dozlarda yüksek antiproliferatif etki gösterdiği gözlemlendi. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7a1) HT-29 kanser hücre hattında artan dozlarda uygulandığında en düşük antiproliferatif etkiyi gösterirken (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre (7b1) MCF-7 kanser hücre hattı üzerinde artan dozlarda en az antiproliferatif etkiyi gösterdi. Elde edilen bu sonuçlara bakıldığında HT-29 kanser hücre hattı üzerinde en düşük antiproliferasyon etkiyi (S)-valinden yola çıkılarak sentezlenen tiyoüre (7a1) gösterirken en yüksek antiproliferasyon etkiyi (S)-fenil alanından yola çıkılarak sentezlenen tiyoürenin (7b2) göstermesi aminoasit yapısından gelen yapıdaki benzen halkasının HT-29 kanser hücre hattı üzerindeki antiproliferasyon etkiyi artırmış olabileceğini gösterdi. Benzer şekilde MCF-7 kanser hücre hattı üzerinde en düşük antiproliferasyon etkiyi 1-izotiyosiyanato-2-(triflorometil) benzenden yola çıkılarak sentezlenen tiyoüre (7b1) gösterirken en yüksek antiproliferasyon etkiyi 1-izotiyosiyanato-3,5-bis (triflorometil) benzenden sentezlenen tiyoürenin (7b2) göstermesi yapıdaki benzen halkası ile birlikte bağlı 3 ve 5 pozisyonlarındaki CF₃ gruplarının bulunması MCF-7 kanser hücre hattı üzerinde antiproliferasyon etkiyi artırmış olabileceğini gösterdi. Yapılan bu kanser hücre çalışmaları sentezlenmiş olan dört farklı kiral tiyoürenin %91'e varan ölçülerde kanser hücrelerini yok ettiği gözlemlendi.

KAYNAKLAR

- Allen, T., M. (2002) "Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy", *Nature Reviews Cancer*, 2 (10), 750-763.
- Andres, C., J., Bronson, J., J., D'Andrea, S., V., Deshpande, M., S., Falk, P., J., Grant-Young, K., A., Harte, W., E., Ho, H., T., Misco, P., F., Robertson, J., G., Stock, D., Sun, Y. and Walsh, A., W. (2000) "4-Thiazolidinones: Novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB.", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 10, 715-7.
- Ateş, Ö., Altıntaş, H. and Ötük, G. (2000) "Synthesis and antimicrobial activity of 4-Carbethoxymethyl-2-[(α -haloacyl)amino]thiazoles and 5-Nonsubstituted/substituted 2-[(4-Carbethoxymethylthiazol-2-yl)imino]-4-thiazolidinones", *Arzneimittel -Forschung / Drug Research*, 50, 569-75.
- Böhm, H. J., Banner, D., Bendels, S., Kansy, M., Kuhn, B., Müller, K., Obst-Sander, U. and Stahl, M. (2004) "Fluorine in medicinal chemistry", *ChemBioChem*, 5, 637-643.
- Brunel, J., M., (2005) "BINOL: A versatile chiral reagent", *Chemical Reviews*, 105, 857-897.
- Carpenter, G. (1987) "Receptors for epidermal growth-factor and other polypeptide mitogens", *Annual Review of Biochemistry*, 56, 881-914.
- Chen, F., B., Huang, S., Zhang, H., Liu, F., Y. and Peng, Y., G. (2008) "Proline-based dipeptides with two amide units as organocatalyst for the asymmetric aldol reaction of cyclohexanone with aldehydes", *Tetrahedron*, 64, 9585-9591.
- Davis, M., E., Chen, Z. and Shin, D., M. (2008) "Nanoparticle therapeutics: An emerging treatment modality for cancer", *Nature Reviews Drug Discovery*, 7 (9), 771-782.
- De Clercq, E. (2001) "Hamao umezawa memorial award lecture: an odyssey in the viral chemotherapy field", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 18, 309-328.
- Enayat, S., Ceyhan, M., S., Basaran, A., A., Gürsel, M. and Banerjee, S. (2013) "Anticarcinogenic effects of the ethanolic extract of salix aegyptiaca in colon cancer cells: involvement of Akt/PKB and MAPK pathways", *Nutrition Cancer*, 65, 1045-1058.
- Ergenç, N. and Çapan, G. (1994) "Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidone and 4-thiazoline derivatives", *Farmaco*, 49, 133-5.
- Fujita, F., Fujita, M., Inaba, H., Sugimoto, T., Okuyama, Y. and Taguchi, T. (1991) "Combination chemotherapy of HO-221, a derivative of benzoylphenylurea with

various anticancer agents against human cancer xenografts in nude mice”, *Gan To Kagaku Ryoho*, 18, 2263–2270.

Ghorab, M., M., Alsaid, M., S., Al-Dosary, M., S., Nissan, Y., M., Attia, S., M. (2016) “Design, synthesis and anticancer activity of some novel thioureido-benzenesulfonamides incorporated biologically active moieties” *Chemistry Central Journal*, 10, 1-13.

Hanahan, D. and Weinberg, R., A. (2000) “The hallmarks of cancer”, *Cell*, 100, 57-70.

Herbst, R., S. (2004) “Review of epidermal growth factor receptor biology.”, *International Journal of Radiation Oncology , Biology , Physics*, 59 (2), 21-26.

Huang, H., Chen, Q., Ku, X., Meng, L., Lin, L., Wang, X., Zhu, C., Wang, Y., Chen, Z., Li, M., Jiang, H., Chen, K., Ding, J. and Liu, H. (2010) “A series of alpha-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase II alpha catalytic activity”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 3048–3064.

Hu, J. and Zeng, Y. (2015) “Recent advances in green fluorine chemistry”, *Reports in Organic Chemistry*, 5, 19–39.

Hynes, N., E. and Lane, H., A. (2005) “ErbB Receptors and Cancer: The complexity of targeted inhibitors”, *Nature Reviews Cancer*, 5 (5), 341-354.

Isanbor, C. and O’Hagan, D. (2006) “Fluorine in medicinal chemistry: a review of anti-cancer agents”, *Journal of Fluorine Chemistry*, 127, 303–319.

Kamel, M., M. and Megally, A., N., Y. (2014) “Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 75-80.

Kaminsky, D., Den Hartog, G., J., M., Wojtyra, M., Lelyukh, M., Gzella, A., Bast, A. and Lesky, R. (2016) “Antifibrotic and anticancer action of 5-ene amino/iminothiazolidinones”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112, 180-95.

Karakuş, S., Küçükgül, G., Ş., Küçükgül, İ., De Clercq, E., Pannecouque, C., Andrei, G., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Sahin, F. and Bayrak, O., F. (2009) “Synthesis, antiviral and anticancer activity of some novel thioureas derived from N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)-methanesulfonamide”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (9), 3591-5.

Katsuki, T., Sharpless, K., B., (1980) “The first practical method for asymmetric epoxidation”, *Journal of the American Chemical Society*, 102, 5974-5976.

Kirk, K., L. (2006) “Fluorine in medicinal chemistry: recent therapeutic applications of fluorinated small molecules”, *Journal of Fluorine Chemistry*, 127, 1013–1029.

Kocabalkanlı, A., Ateş, Ö. and Ötük, G. (2001) “Synthesis of Mannich Bases of some 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial

- activities”, *Archiv der Pharmazie-Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 334, 35-9.
- Koca, İ., Özgür, A., Açıkalın, C., K. and Tutar, Y. (2013) “Synthesis and anticancer activity of acyl thioureas bearing pyrazole moiety”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21, 3859-65.
- Ku, G., R., Tan, L., B., H., Yau, T., Boku, N., Laohavinij, S., Cheng, A., L., Kang, Y., K. and Lopes, G., L. (2012) “Management of colon cancer: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology”, *The Lancet Oncology*, 13, 470–481.
- Kunzler, A., Neuenfeldt, P., D., Neves, A., M., Pereira, C., M., P., Marques, H., G., Nascente, P., S., Fernandes, M., H., V., Hübner, S., O. and Cunico, W. (2013) “Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 74-80.
- Küçükgül, İ., Küçükgül, Ş., G., Rollas, S. and Kiraz, M. (2001) “Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 11, 1703-7.
- Küçükgül, İ., Tatar, E., Küçükgül, Ş., G., Rollas, S. and De Clercq, E. (2008) “Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 381-92.
- Liav, A., Angala, S., K., Brennan, P., J. and Jackson, M. (2008) “N-D-aldopentofuranosyl-N’-[p-(isoamyloxy)phenyl]-thiourea derivatives: Potential anti-TB therapeutic agents”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18, 2649-51.
- Liav, A., Angala, S., K., Brennan, P., J. and Jackson, M. (2008) “N-D-aldopentofuranosyl-N’-[p-(isoamyloxy)phenyl]-thiourea derivatives, potential anti-TB therapeutic agents”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18, 2649–2651.
- Li, J., Tan, J., Chen, L., Zhang, J., Shen, X., Mei, C., Fu, L., Lin, L., Ding, J., Xiong, B., Xiong, X., Liu, H., Luo, X. and Jiang, H. (2006) “Design, synthesis and antitumor evaluation of a new series of N-substituted-thiourea derivatives”, *Acta Pharmacologica Sinica*, 27, 1259–1271.
- Look, G., C., Schullek, J., R., Holmes, C., P., Chinn, J., P., Gordon, E., M. and Gallop, M., A. (1996) “The identification of cyclooxygenase-I inhibitors from 4-thiazolidinone combinatorial libraries”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 6, 707-12.
- Lynch, T., J., Bell, D., W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B., W., Harris, P. L., Haserlat, S. M., Supko, J. G., Haluska, F. G.,

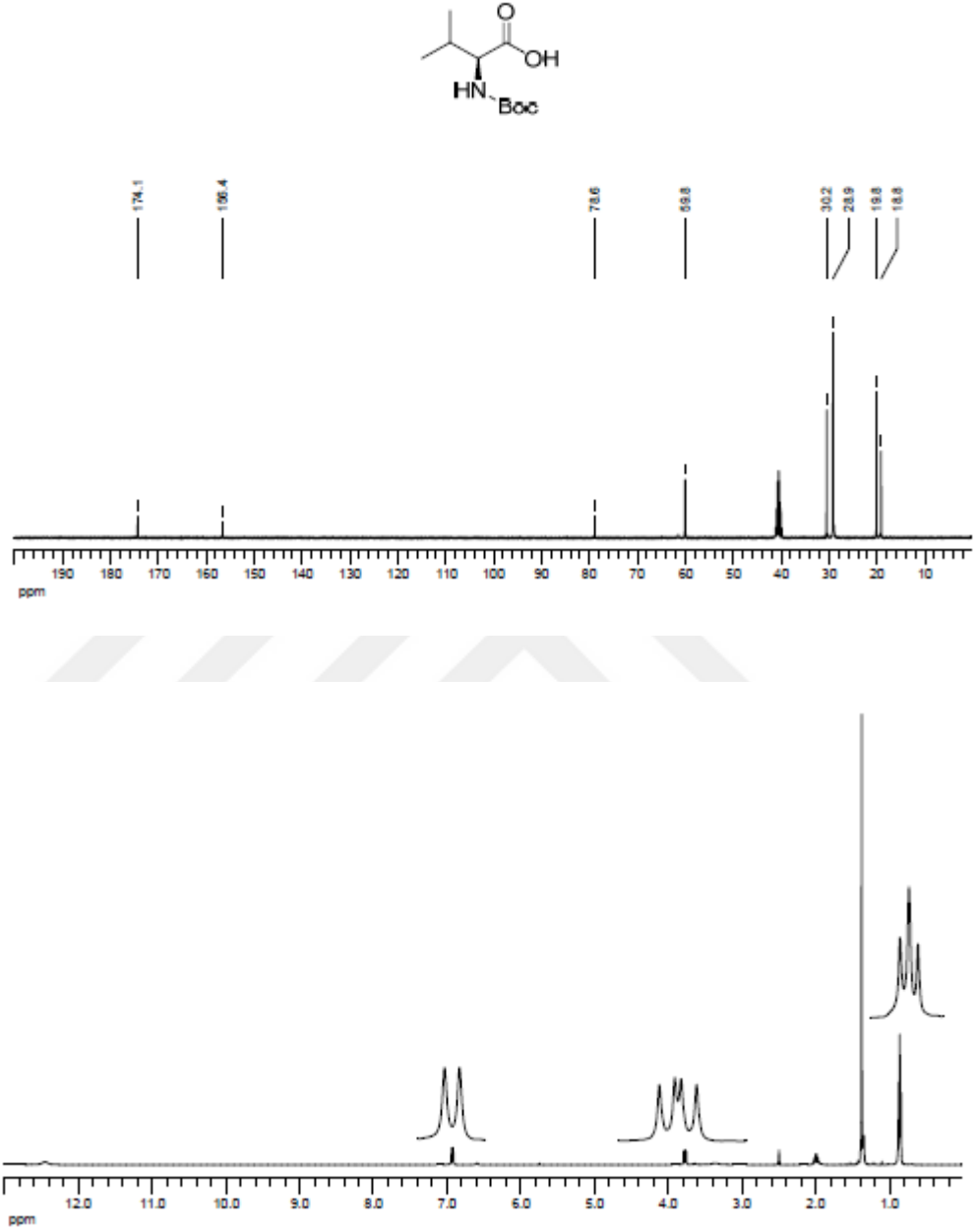
- Louis, D. N., Christiani, D. C., Settleman, J. and Haber, D. A. (2004) "Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib", *The New England Journal of Medicine*, 350 (21), 2129-2139.
- Manjula, S., N., Malleshappa Noolvi, N., Vipani Parihar, K., Manohara, Reddy, S., A., Ramani, V., Gadad, A., K., Singh, G., Gopalan Kutty, N. and Mallikarjuna Rao, C. (2009) "Synthesis and antitumor activity of optically active thiourea and their 2-aminobenzothiazole derivatives: A novel class of anticancer agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 2923-9.
- Manjula, S., N., Noolvi, N., M., Parihar, K., V., Reddy, S., A., M., Ramani, V., Gadad, A., K., Singh, G., Kutty, N., G. and Rao, C., M. (2009) "Synthesis and antitumor activity of optically active thiourea and their 2-aminobenzothiazole derivatives: A novel class of anticancer agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 2923-2929.
- McCarthy, A., R., Pirrie, L., Hollick, J., J., Ronseaux, S., Campbell, J., Higgins, M., Staples, O., D., Tran, F., Slawin A., M., Z., Lain, S. and Westwood, N., J. (2012) "Synthesis and biological characterisation of sirtuin inhibitors based on the tenovins", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20, 1779-93.
- Napper, A., D., Hixon, J., McDonagh, T., Keavey, K., Pons, J., F., Barker, J., Yau, W. T., Amouzegh, P., Flegg, A., Hamelin, E., Thomas, R., J., Kates, M., Jones, S., Navia, M., A., Saunders, J., O., DiStefano, P., S. and Curtis, R. (2005) "Discovery of indoles as potent and selective inhibitors of the deacetylase SIRT1.", *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 8045-8054.
- Newman, D., J. and Cragg, G., M. (2007) "Natural products as sources of new drugs over the last 25 years", *Journal of Natural Products*, 70, 461-477.
- Purser, S., Moore, P., R., Swallow, S. and Gouverneur, V. (2008) "Fluorine in medicinal chemistry", *Chemical Society Reviews*, 37, 320-330.
- Parl, F., F., Dawling, S., Roodi, N. and Crooke, P., S. (2009) "Estrogen metabolism and breast cancer: a risk model", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1155, 68-75.
- Peer, D., Karp, J., M., Hong, S., FaroKhazad, O., C., Margalit, R. and Langer, R. (2007) "Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy", *Nature Nanotechnology*, 2 (12), 751-760.
- Petrov, V. A. (2009) "Perfluorinated nonaromatic heterocycles", Petrov VA (ed) Fluorinated heterocyclic compounds: Synthesis, chemistry and applications. Wiley, New York, 0-432.
- Poirier, L., A. (1987) "Stages in carcinogenesis: alteration by diet", *The American Journal of Clinical Nutrition*, 45, 185-91.

- Rhyoo, H., Y., Yoon, Y., A., Park, H., J. and Chung, Y., K. (2001) "Use of amino amides derived from proline as chiral ligands in the ruthenium(II)-catalyzed transfer hydrogenation reaction of ketones", *Tetrahedron Letters*, 42, 5045-5048.
- Saeed, S., Rashid, N., Jones, P., G., Ali, M. and Hussain, R. (2010) "Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (4), 1323-1331.
- Salomon, D., S., Brandt, R., Ciardiello, F. and Normanno, N. (1995) "Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies", *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 19 (3), 183-232.
- Sarkanj, B., Molnar, M., Cacic, M. and Gille, L. (2013) "4-Methyl-7-hydroxycoumarin antifungal and antioxidant activity enhancement by substitution with thiosemicarbazide and thiazolidinone moieties", *Food Chemistry*, 139, 488-95.
- Simonyi M., (1984) "On Chiral Drug-Action", *Medicinal Research Reviews*, 4, 359-413.
- Sinha, R., Kim, G., J., Nie, S., M. and Shin, D., M. (2006) "Nanotechnology in cancer therapeutics: Bioconjugated nanoparticles for drug delivery", *Molecular Cancer Therapeutics*, 5 (8), 1909-1917.
- Sunduru, N., Srivastava, K., Rajakumar, S., Puri, S., K., Saxena, J., K. and Chauhan, P., M. (2009) "Synthesis of novel thiourea, thiazolidinedione and thioparabanic acid derivatives of 4-aminoquinoline as potent antimalarials", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19, 2570-3.
- Stracci, F., Zorzi, M. and Grazzini, G. (2014) "Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives", *Frontiers in Public Health*, 2, 210.
- Takemoto, Y. (2010) "Development of Chiral Thiourea Catalysts and Its Application to Asymmetric Catalytic Reactions", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58, 593-601.
- Tatar, E., Karakuş, S., Küçükgülzel, Ş., G., Öktem Okullu, S., Ünübol, N., Kocagöz, T., De Clercq, E., Andrei, G., Snoeck, R., Pannecouque, C., Kalaycı, S., Şahin, F., Sriram, D., Yogeeswari, P. and Küçükgülzel, İ. (2016) "Design, synthesis, and molecular docking studies of a conjugated thiadiazole-thiourea scaffold as antituberculosis agents", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39, 502-15.
- Tatar, E., Küçükgülzel, İ., De Clercq, E., Krishnan, R. and Kaushik-Basu, N. (2012) "Synthesis and characterization and antiviral evaluation of 1,3-thiazolidine-4-one derivatives bearing L-valine side chain", *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16, 181-93.
- Thanigaimalai, P., Lee, K., C., Sharma, V., K., Joo, C., Cho, W., J., Roh, E., Kim, Y. and Jung, S., H. (2011) "Structural requirement of phenylthiourea analogs for

- their inhibitory activity of melanogenesis and tyrosinase”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21, 6824-8.
- Thanigaimalai, P., Le Hoang, T., A., Lee, K., C., Bang, S., C., Sharma, V., K., Yun, C., Y., Roh, E., Hwang, B., Y., Kim, Y. and Jung, S., H. (2010) “Structural requirement(s) of N-phenylthioureas and benzaldehyde thiosemicarbazones as inhibitors of melanogenesis in melanoma B 16 cells”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20, 2991-3.
- Todd, R. and Wong, D., T. (1999) “Oncogenes”, *Anticancer Research*, 19, 4729-46.
- Ullrich, A. and Schlessinger, J. (1990) “Signal Transduction by Receptors with Tyrosine Kinase-Activity” *Cell*, 61 (2), 203-212.
- Vasas, A., Rédei, D., Csupor, D., Molnár, J. and Hohmann, J. (2012) “Diterpenes from european euphorbia species serving as prototypes for natural-product-based drug discovery”, *European Journal of Organic Chemistry*, 27, 5115–5130.
- Vera-Badillo, F., E., Al-Mubarak, M., Templeton, A., J. and Amir, E. (2013) “Benefit and harms of new anti-cancer drugs”, *Current Oncology Reports*, 15, 270–275.
- Vega-Pérez, J., M., Perriñán, I., Argandoña, M., Vega-Holm, M., Palo-Nieto, C., Burgos-Morón, E., López-Lázaro, M., Vargas, C., Nieto, J., J. and Iglesias-Guerra, F. (2012) “Isoprenyl-thiourea and urea derivatives as new farnesyl diphosphate analogues: Synthesis and in vitro antimicrobial and cytotoxic activities” *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 591-612.
- Zhao, F., Xiao, J., H., Wang, Y. and Li, S. (2009) “Synthesis of thiourea derivatives as CCR4 antagonists”, *Chinese Chemical Letters*, 20, 296-9.
- Zarghi, A., Najafnia, L., Daraee, B., Dadrass, O., G. and Hedeyati, M. (2007) “Synthesis of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidine-4-one derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17, 5634-7.
- Song, Z., T., Zhang, T., Du, H., L., Ma, Z., W., Zhang, C., H. and Tao, J., C. (2014) “Highly enantioselective michael addition promoted by a new diterpene-Derived bifunctional thiourea catalyst: A doubly stereocontrolled approach to chiral succinimide derivatives”, *Chirality*, 26, 121–127.
- Wefel, J., S. and Schagen, S., B. (2012) “Chemotherapy-related cognitive dysfunction”, *Curr Neurol Neurosci Reports*, 12, 267–275.
- Winawer S., J. (2007) “The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Colorectal cancer screening”, *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, 21(6), 1031-1048.
- Xiong, X., Liu, H., Fu, L., Li, L., Li, J., Luo, X. and Mei, C. (2008) “Antitumor activity of a new N-substituted thiourea derivative, an EGFR signaling-targeted inhibitor against a panel of human lung cancer cell lines”, *Chemotherapy*, 54, 463–474.

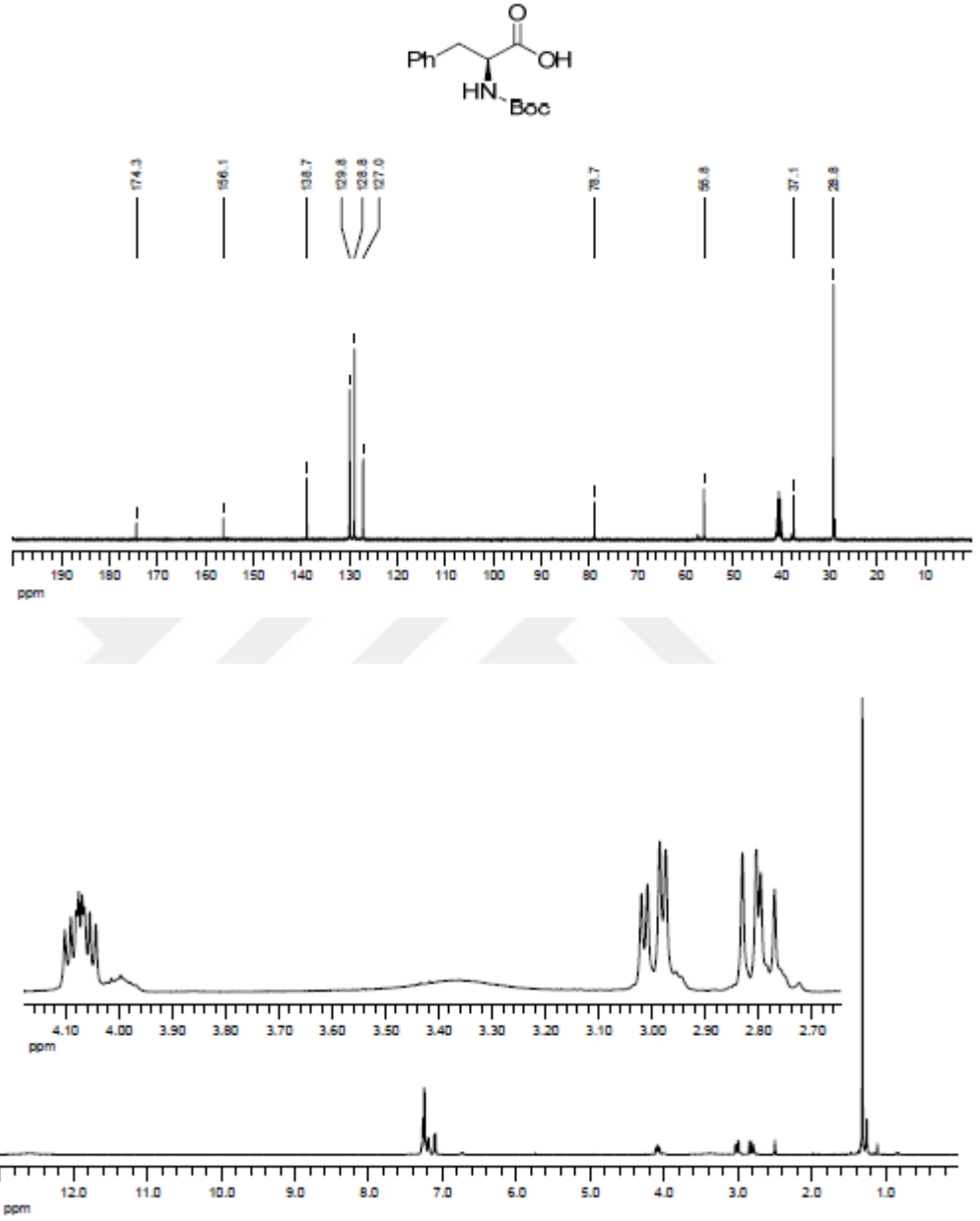


EK-1. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



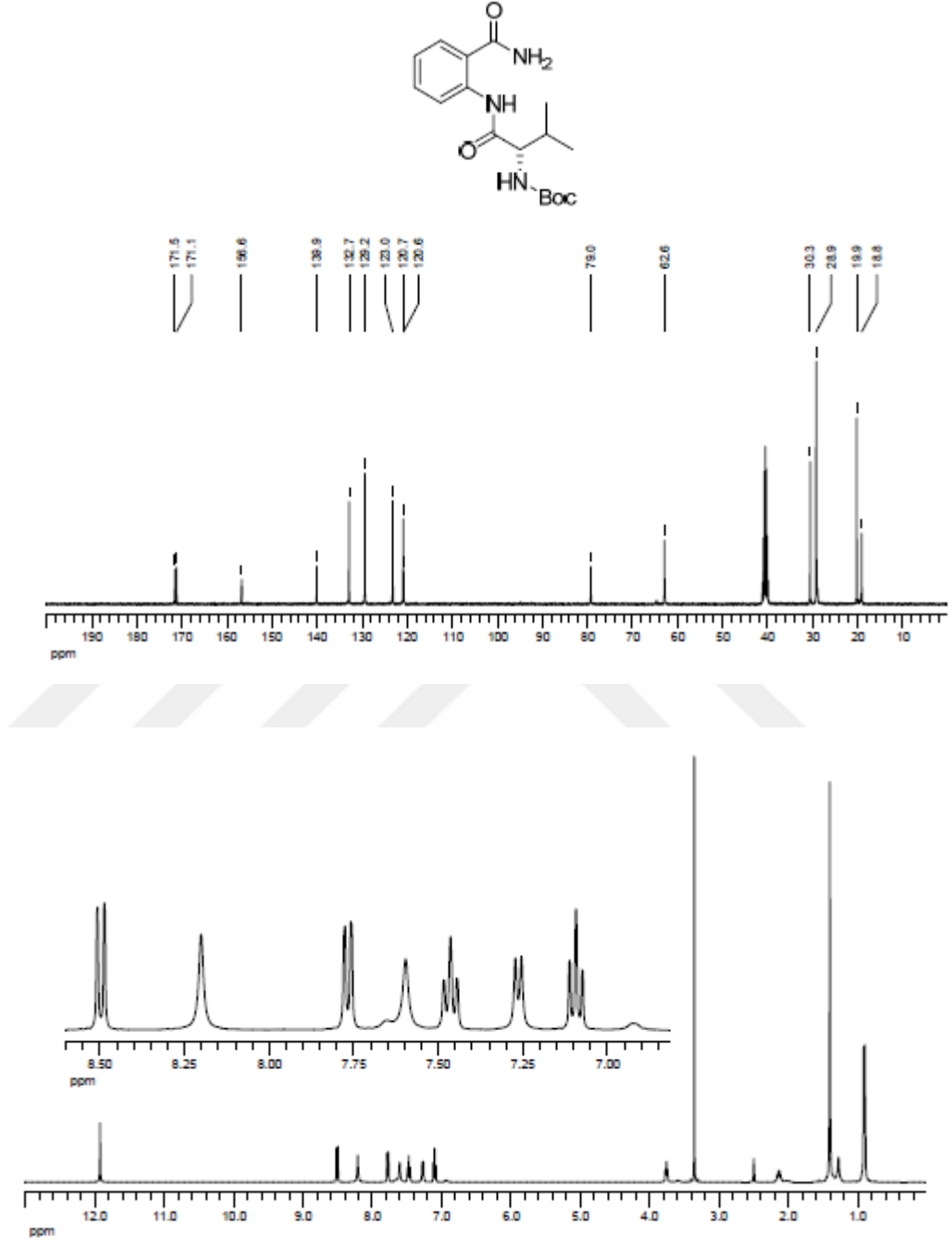
Şekil Ek-1.1. (S)-2-(tert-Bütoksikarbonilamino)-3-metilbütanoik asit'in (2a) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO- d_6)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



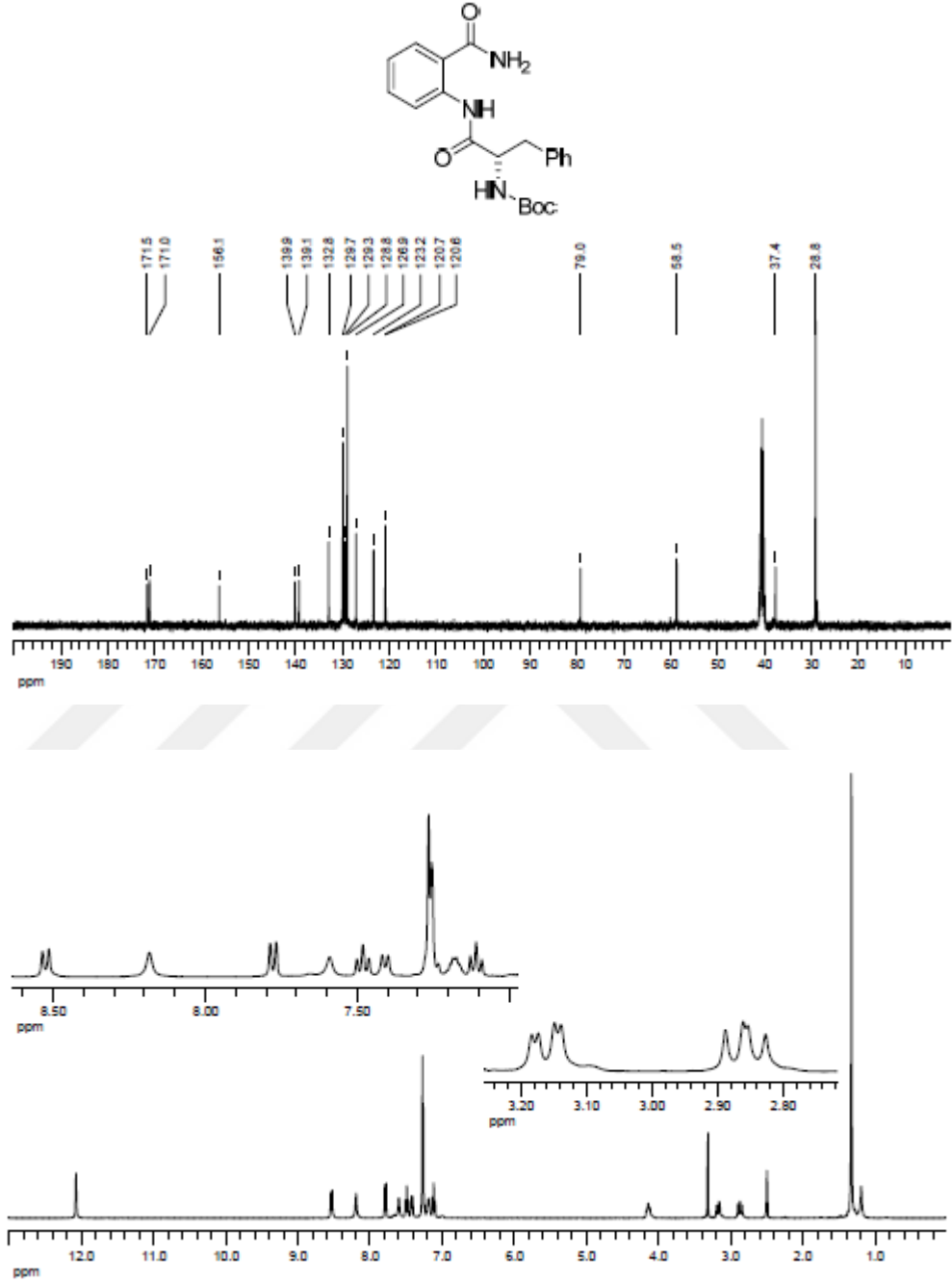
Şekil Ek -1.2. (S)-2-(tert-Bütoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoik asit'in (2b) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO- d_6)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



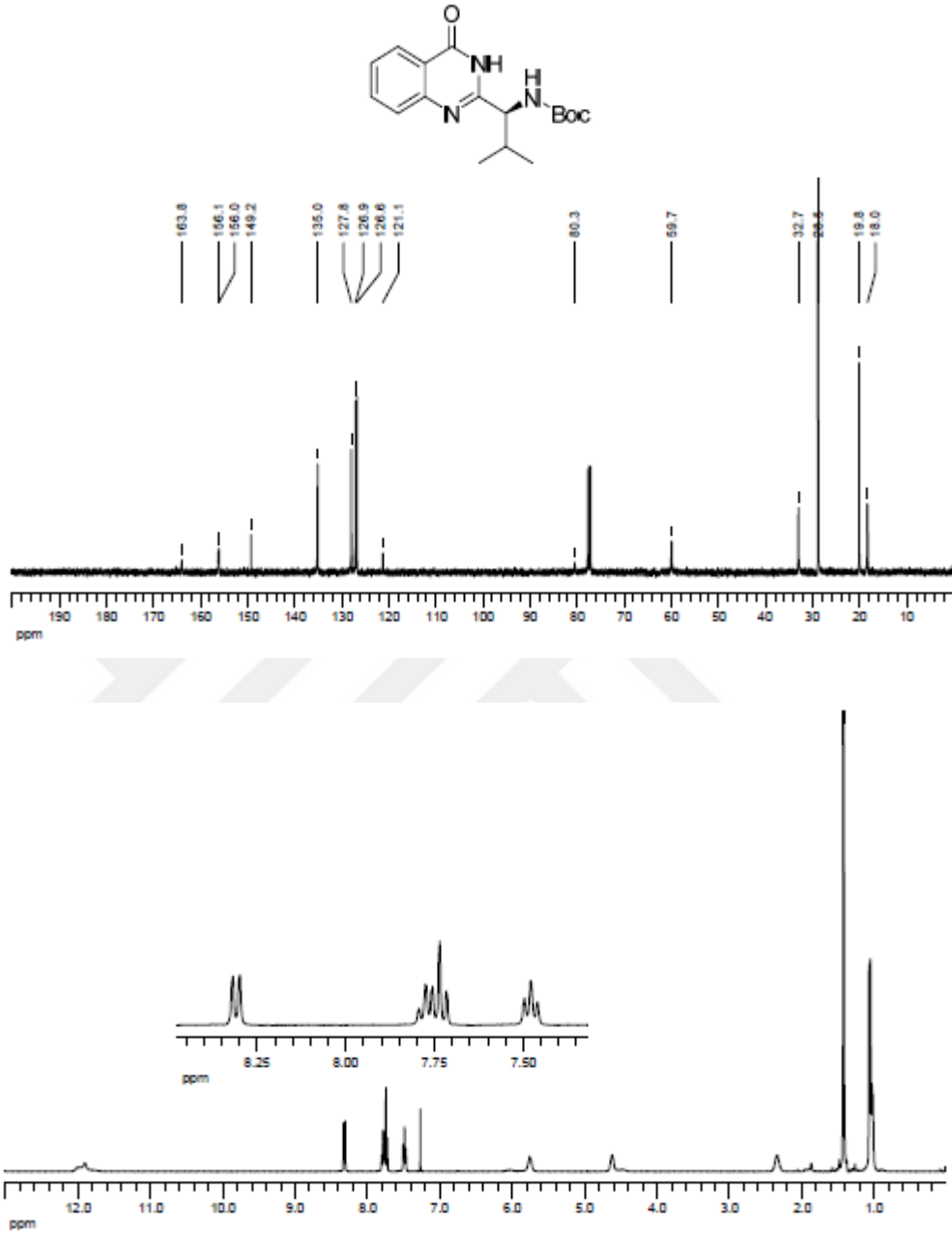
Şekil Ek-1.3. (S)-tert-Bütül 1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan-2-ilkarbat'ın (3a) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO- d_6)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



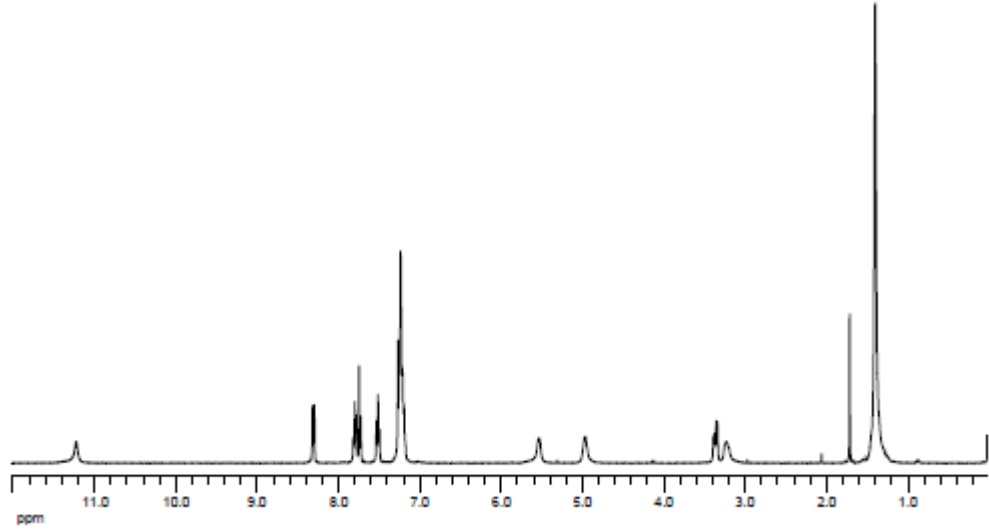
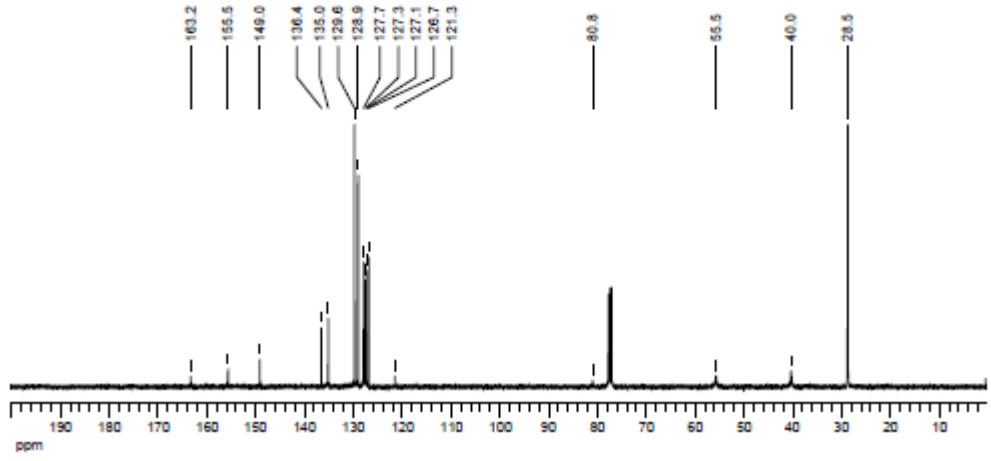
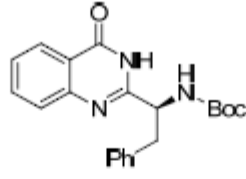
Şekil Ek-1.4. (S)-tert-Bütül 1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-ilkarbamat'ın (3b) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (DMSO- d_6)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



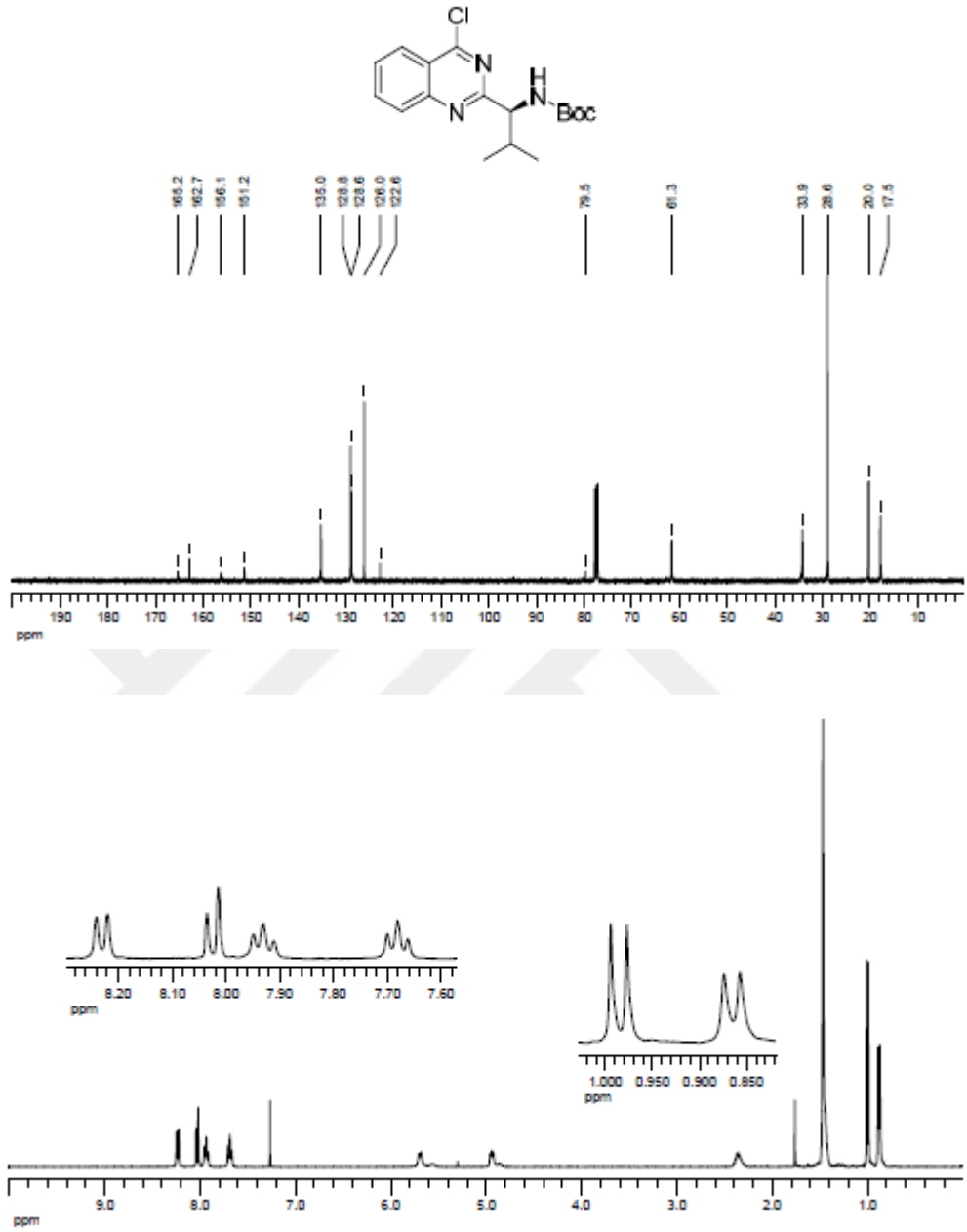
Şekil Ek-1.5. (S)-tert-Bütil 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2-il)propilkarbamat'ın (4a) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



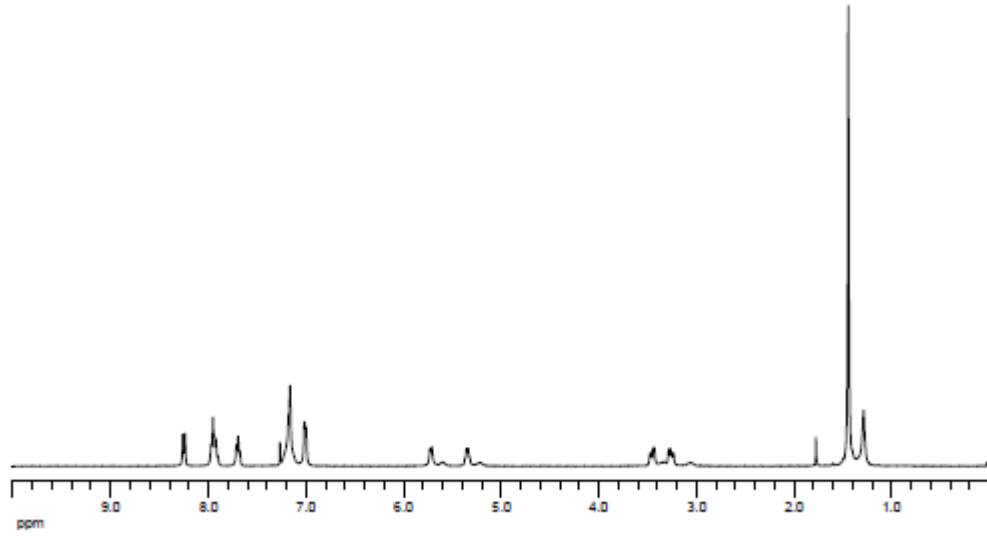
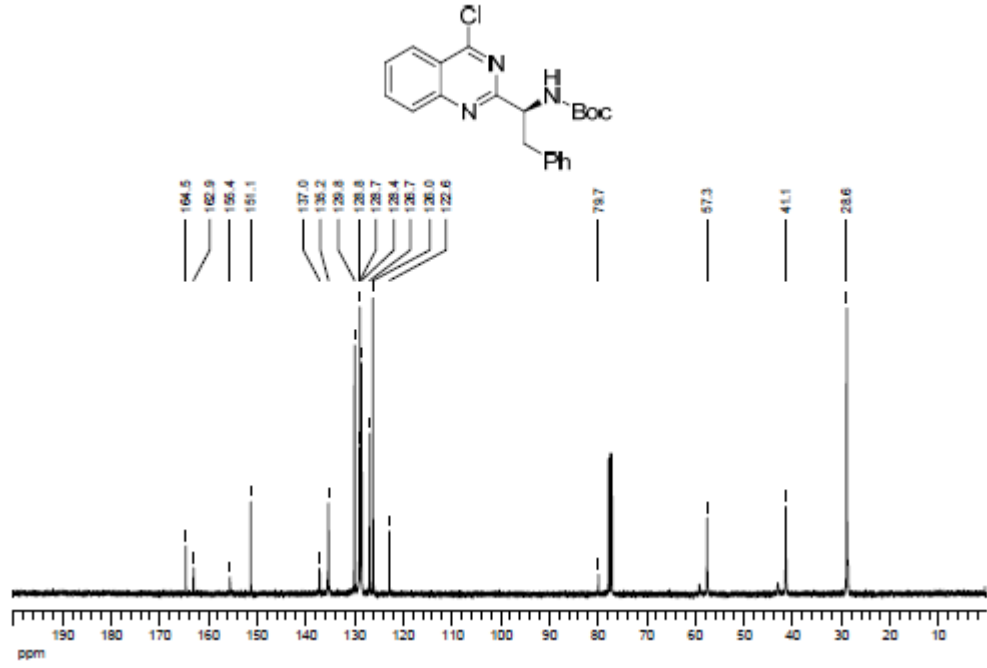
Şekil Ek-1.6. (S)-tert-Bütül 1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2-il)-2-feniletılkarbamat'ın (4b) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



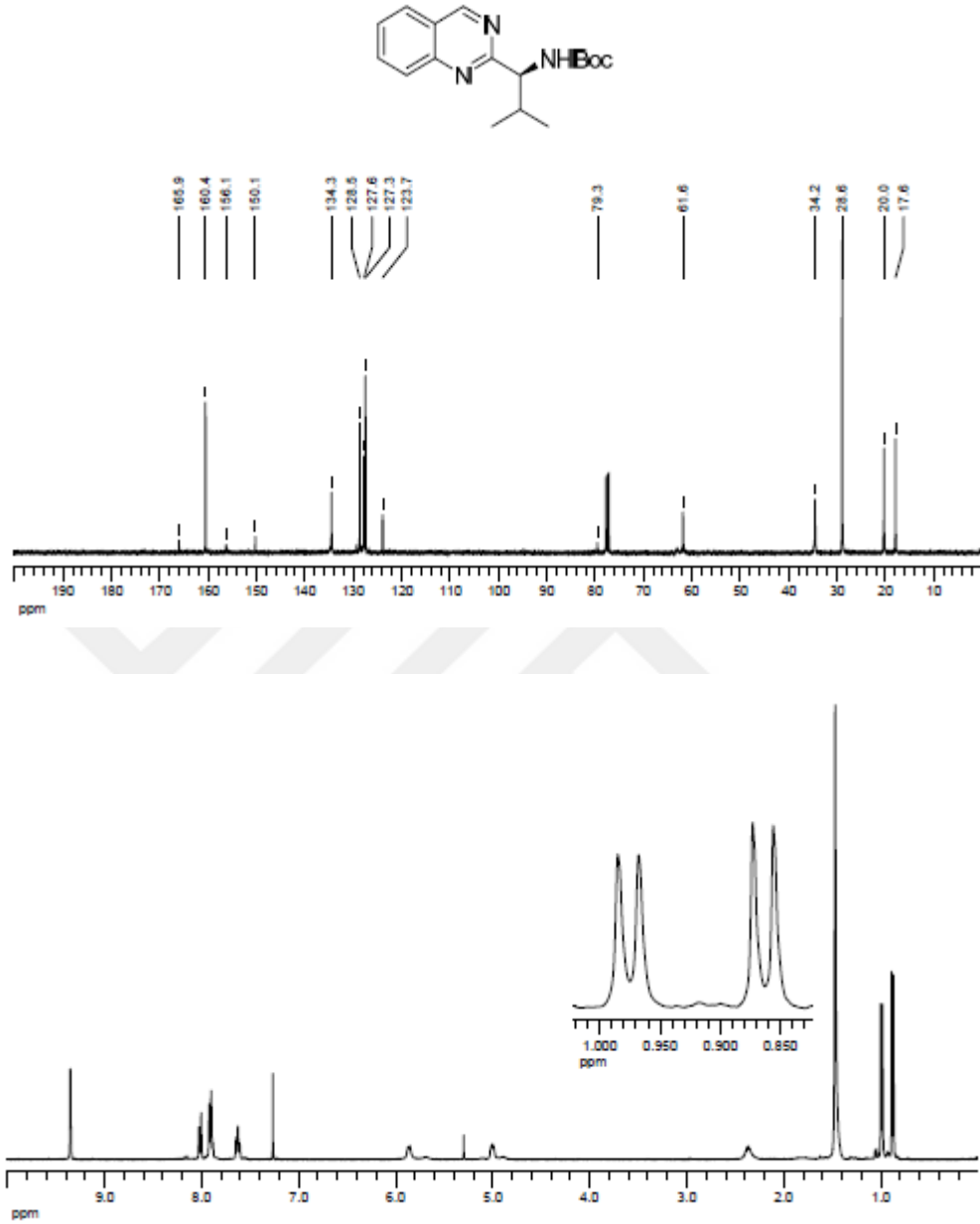
Şekil Ek-1.7. (S)-tert-Bütül 1-(4-klorokuinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbamat'ın (5a) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



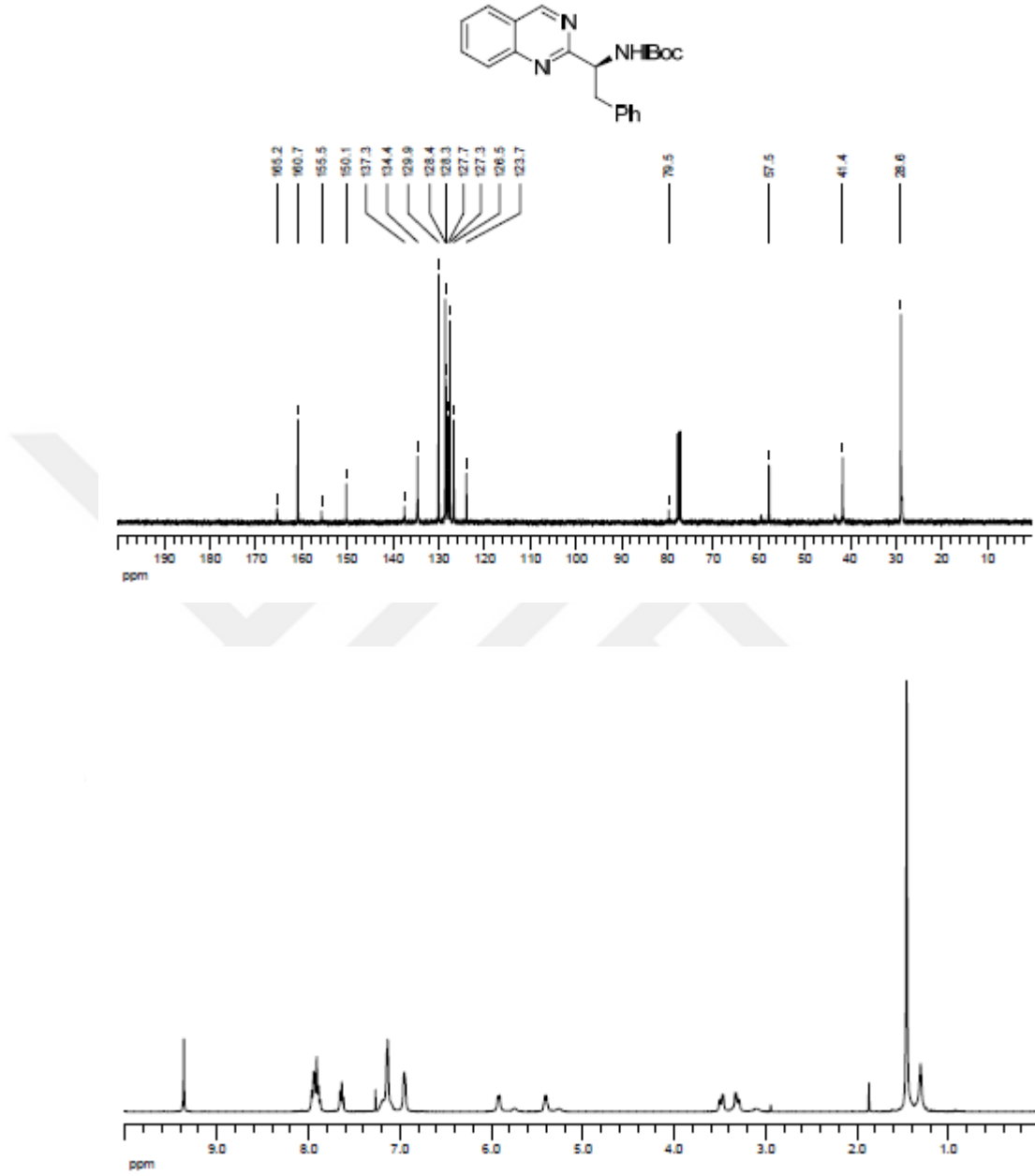
Şekil Ek-1.8. (S)-tert-Bütül 1-(4-klorokuinazolin-2-il)-2-feniletikarbamat'ın (5b) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



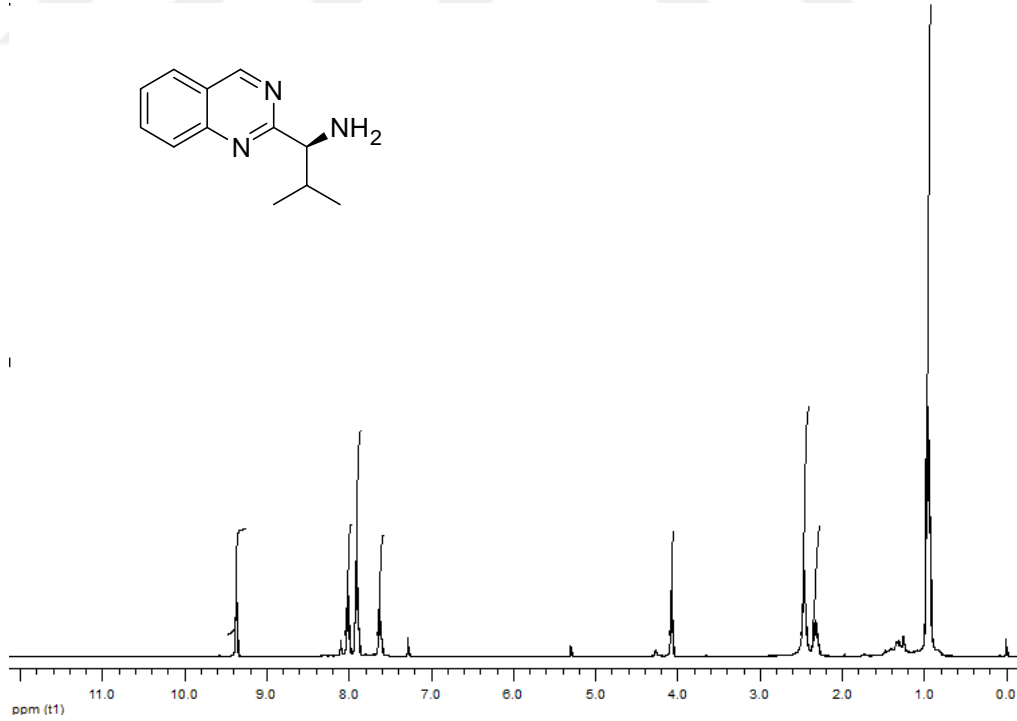
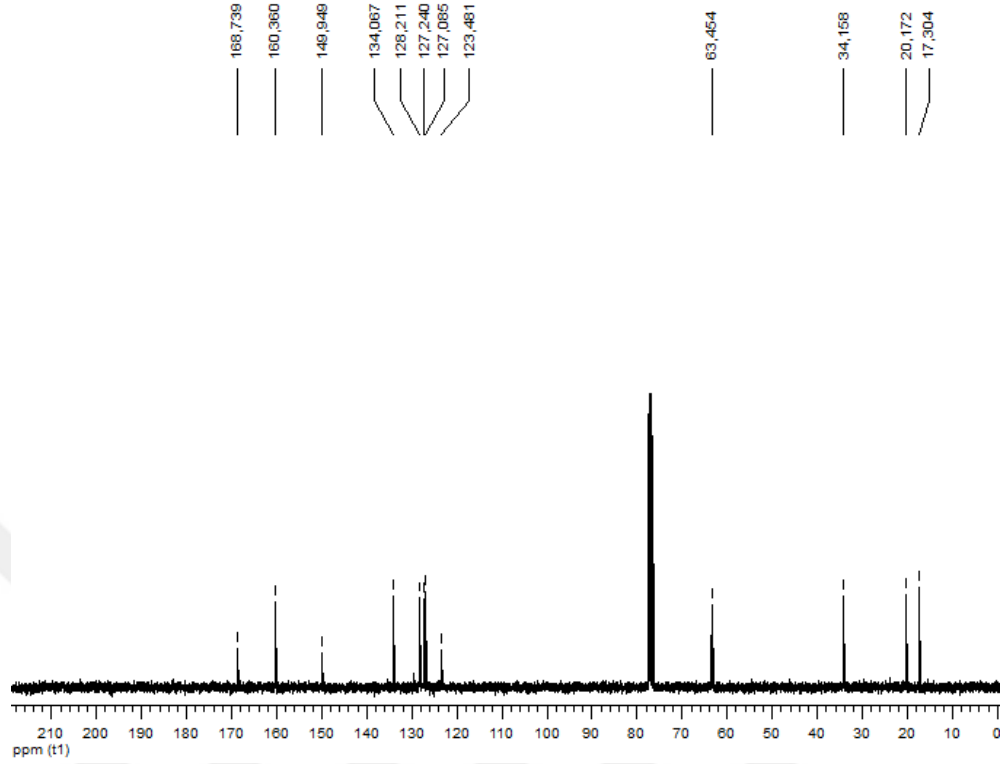
Şekil Ek-1.9. (S)-tert-Bütül 2-metil-1-(kuinazolin-2-il)propilkarbamat'ın (6a) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



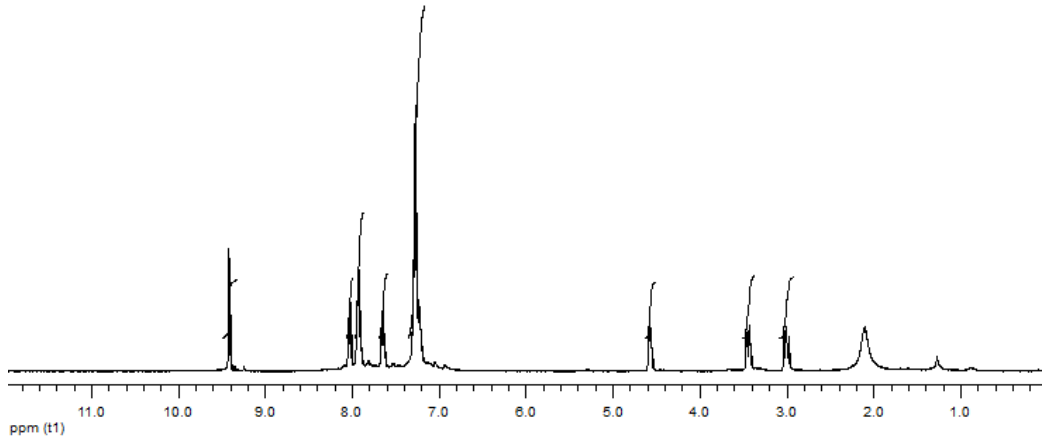
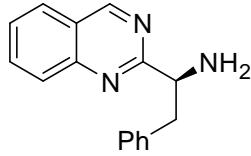
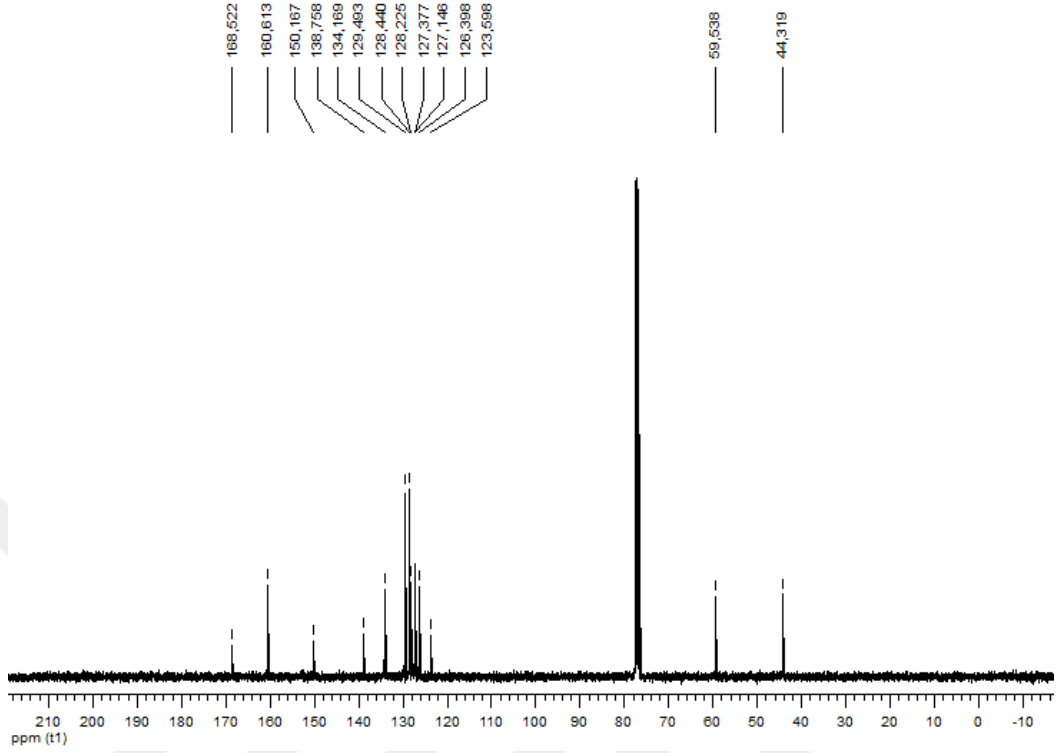
Şekil Ek-1.10. (S)-tert-Bütül 2-fenil-1-(kuinazolin-2-il)etilkarbamat'ın (6b) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



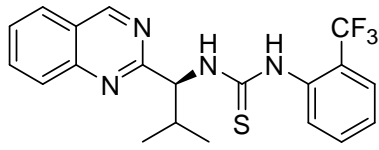
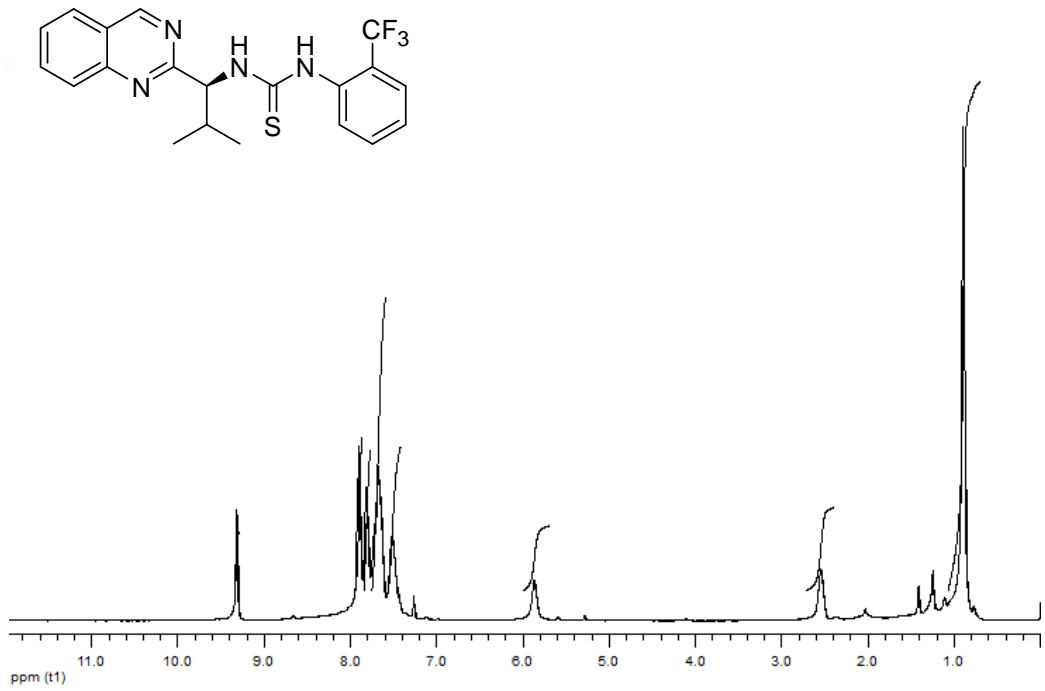
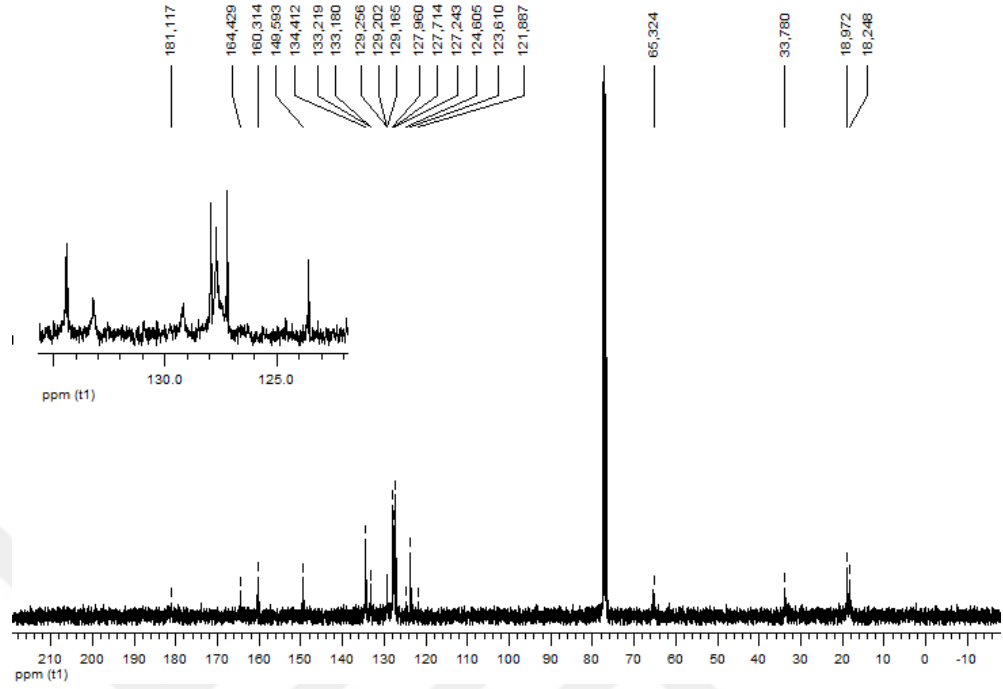
Şekil Ek-1.11. (S)-2-metil-1-(naftalin-2-il) propan-1-amin'in (7a) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



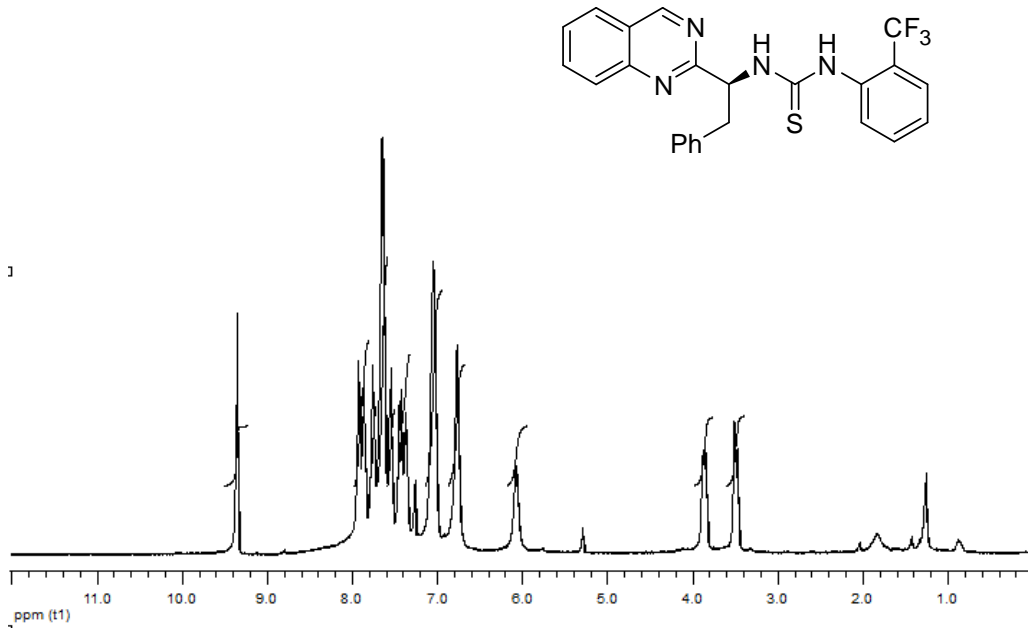
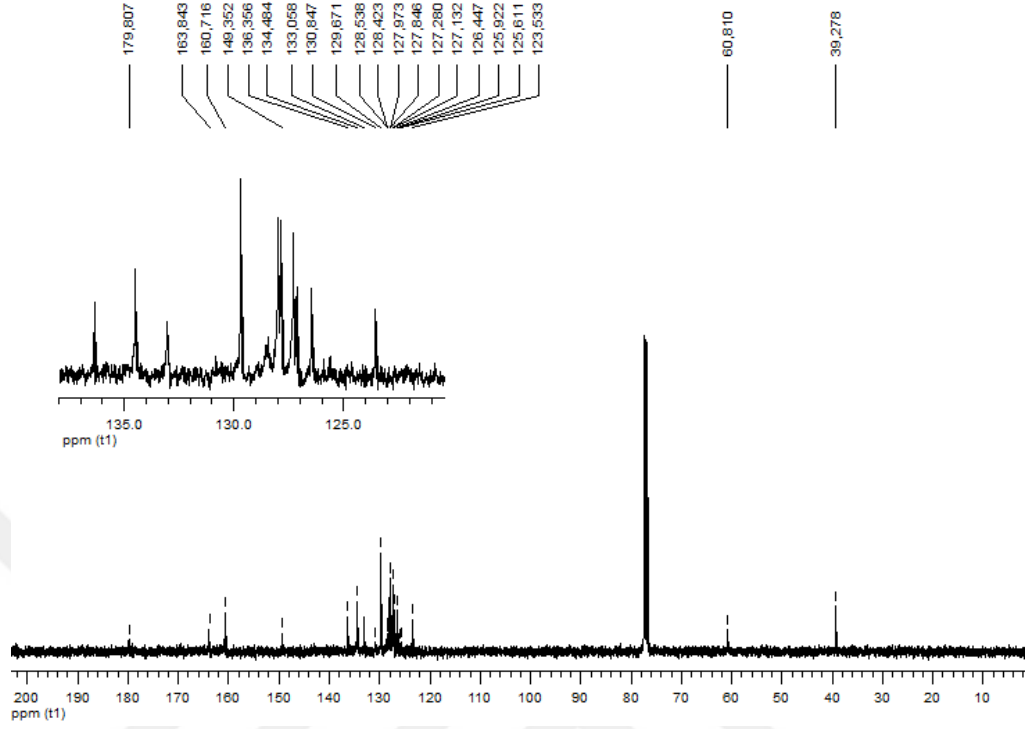
Şekil Ek-1.12. (S)-1-(naftalin-2-il)-2-feniletanamin'in (7b) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



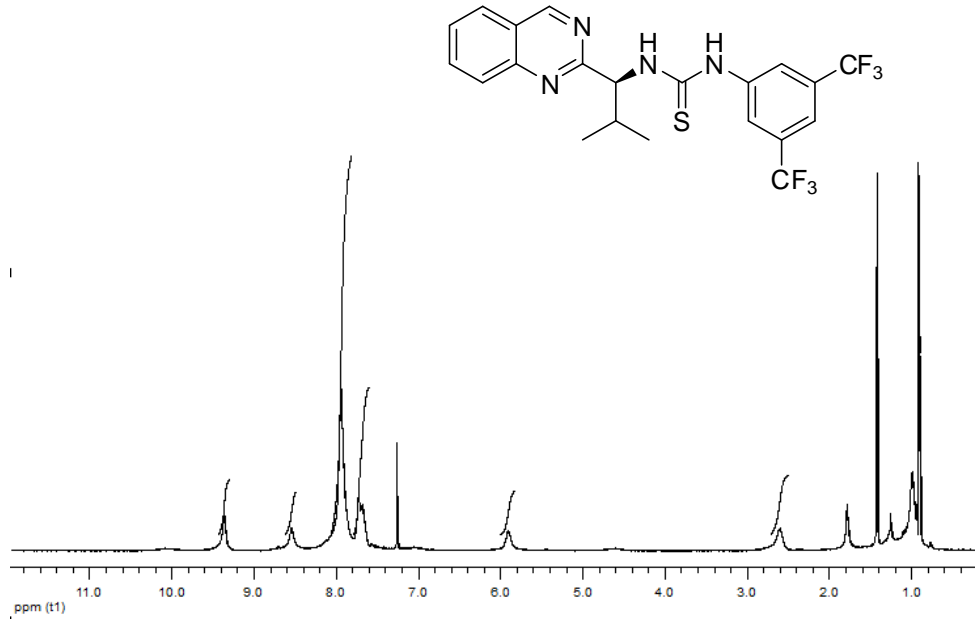
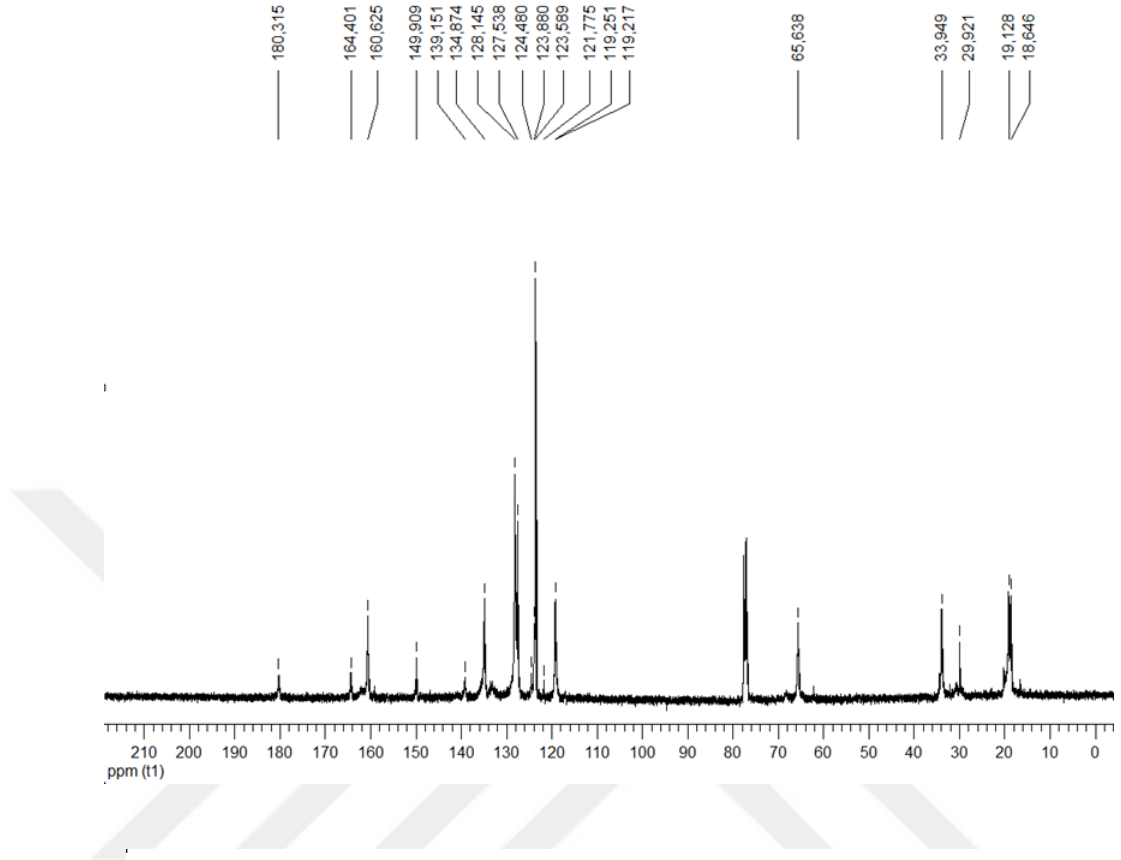
Şekil Ek-1.13. (S)-1-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyüre'nin (7a1) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



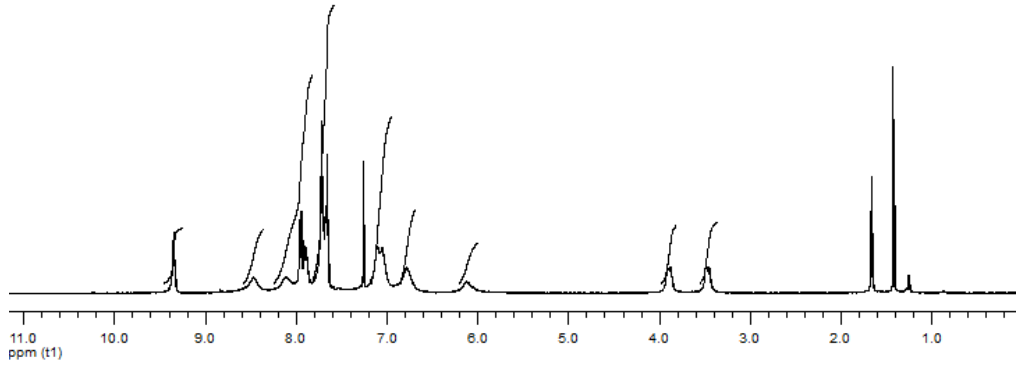
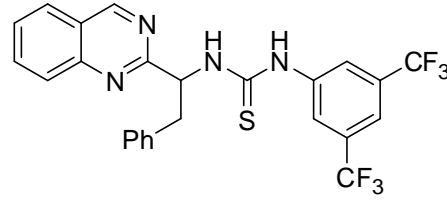
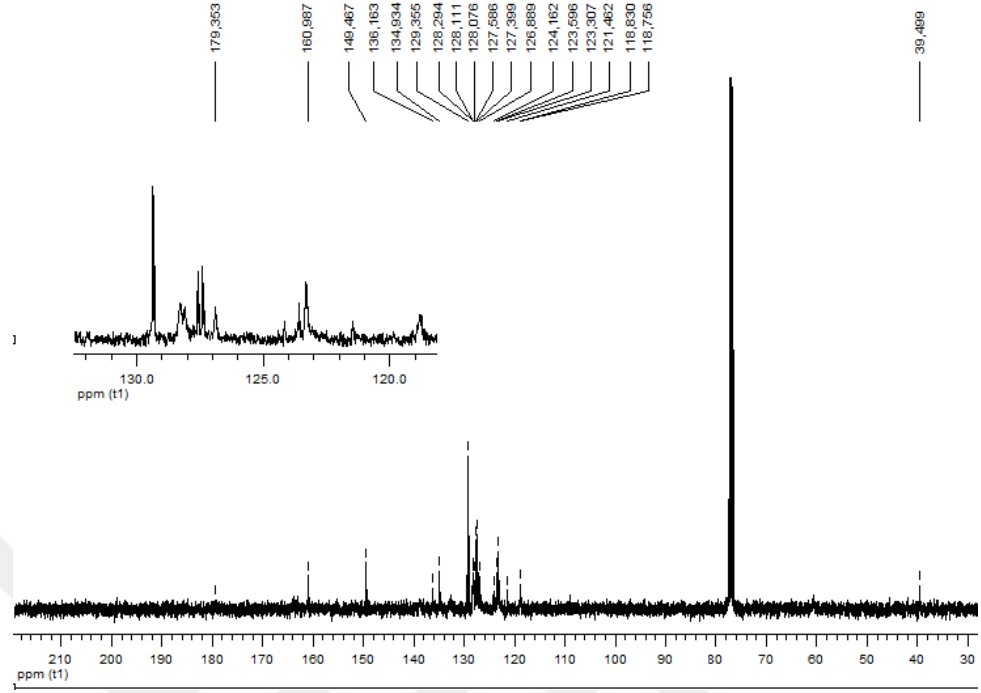
Şekil Ek-1.14. (S)-1-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyöüre'nin (7b1) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



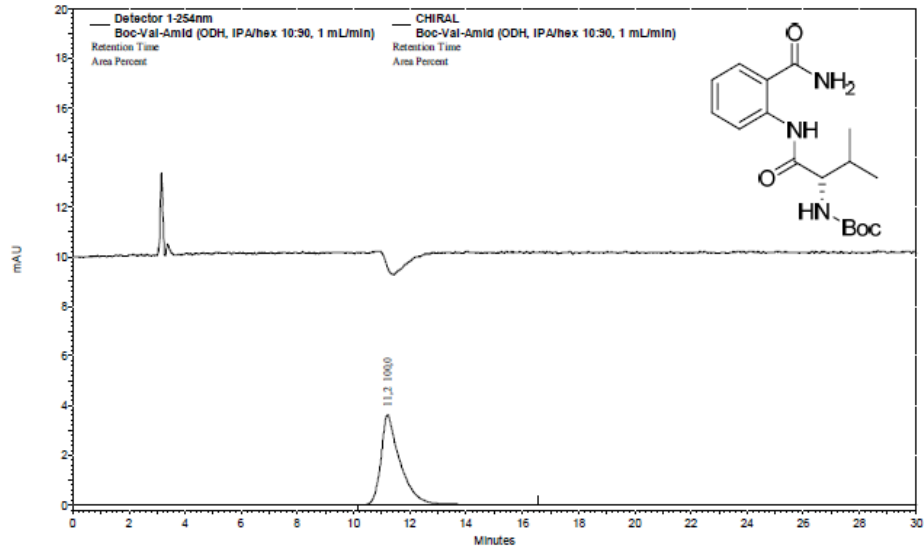
Şekil Ek-1.15. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kinazolin-2-il) propil) tiyöüre'nin (7a2) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-1. (Devam) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

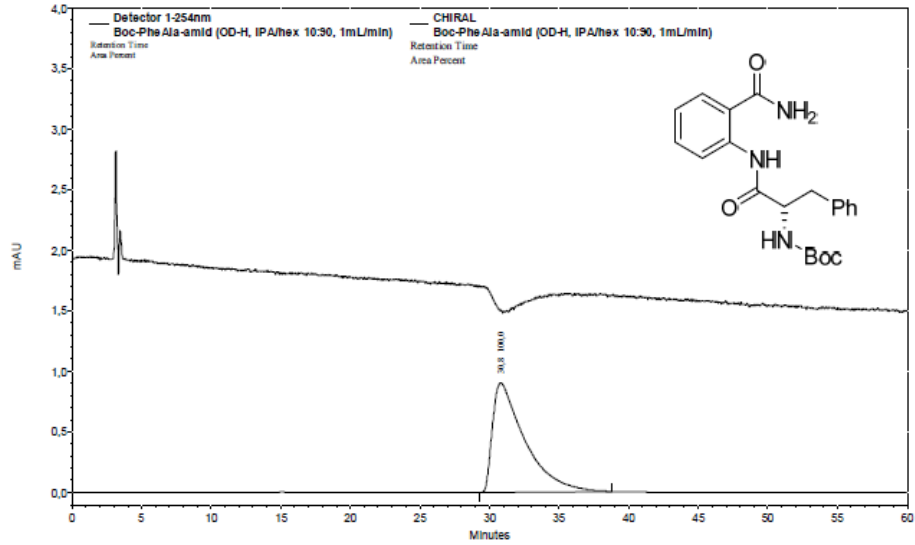


Şekil Ek-1.16. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kinazolin-2-il) etil) tiyüre'nin (7b2) ^1H -NMR (400 MHz) ve ^{13}C -NMR (100 MHz) spektrumları (CDCl_3)

EK-2. Kiral hplc spektrumları

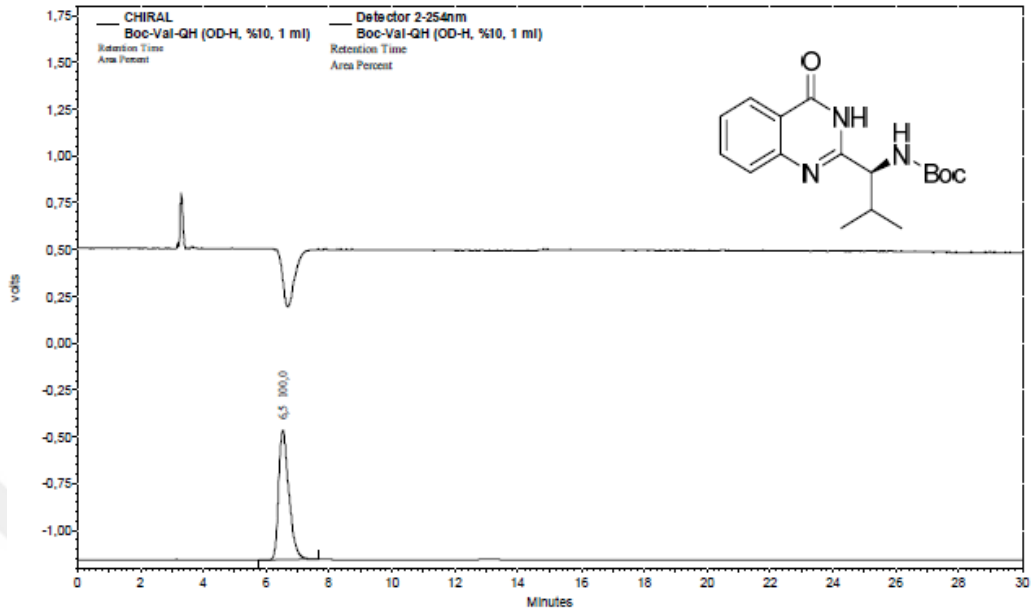


Şekil Ek-2.1. (S)-tert-Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobutan-2-ilkarbamat'ın (3a) kiral HPLC spektrumu

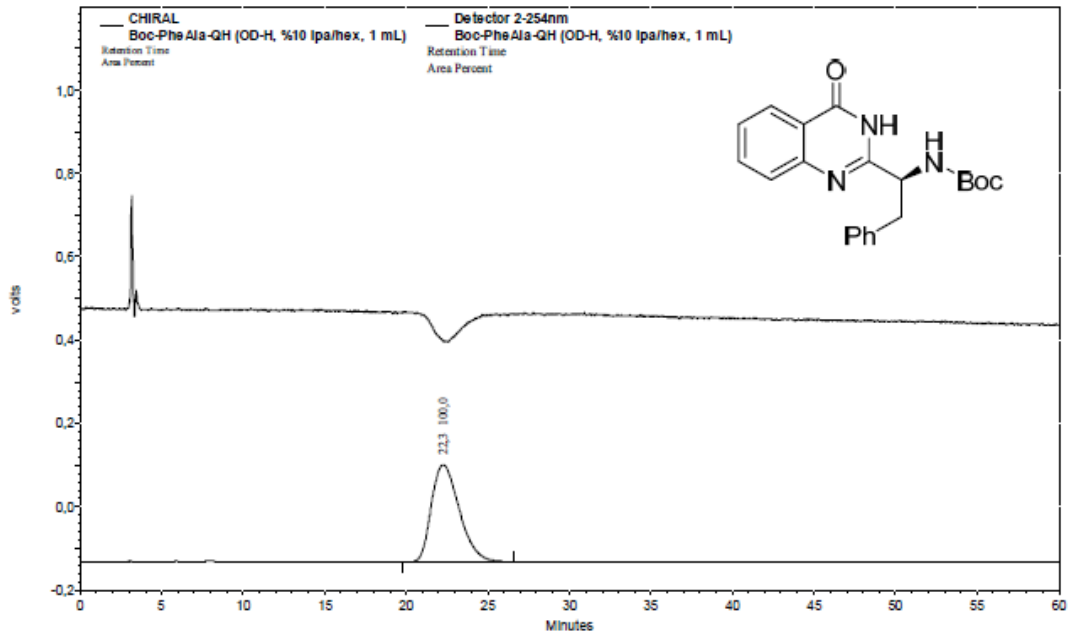


Şekil Ek-2.2. (S)-tert-Bütil-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-ilkarbamat'ın (3b) kiral HPLC spektrumu

EK-2. (Devam) Kiral hplc spektrumları

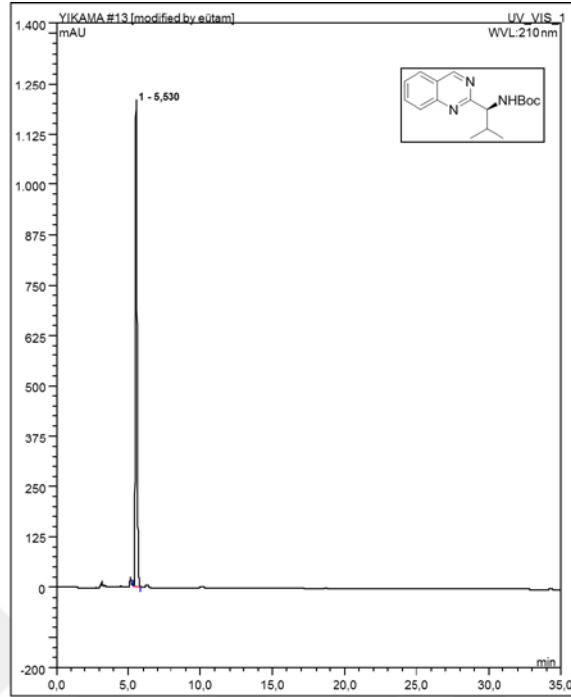


Şekil Ek-2.3. (S)-tert-Bütül 2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2-il)propilkarbammat'ın (4a) kiral HPLC spektrumu

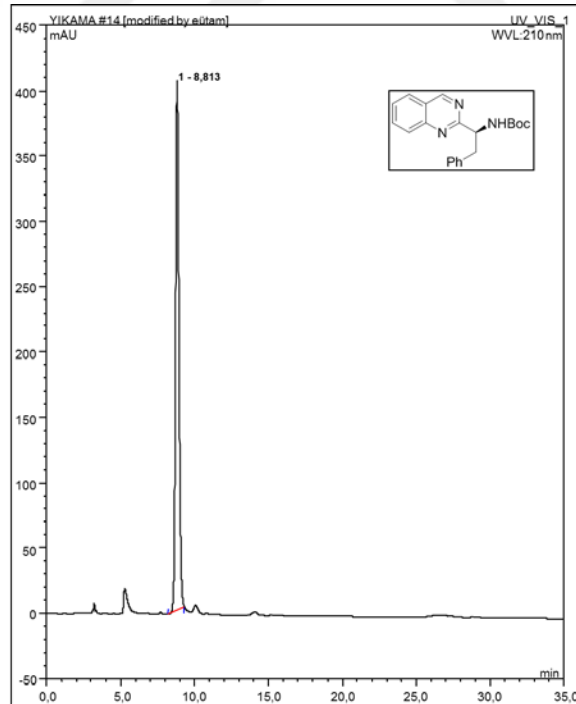


Şekil Ek-2.4. (S)-tert-Bütül 1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2-il)-2-feniletilkarbammat'ın (4b) kiral HPLC spektrumu

EK-2. (Devam) Kiral hplc spektrumları

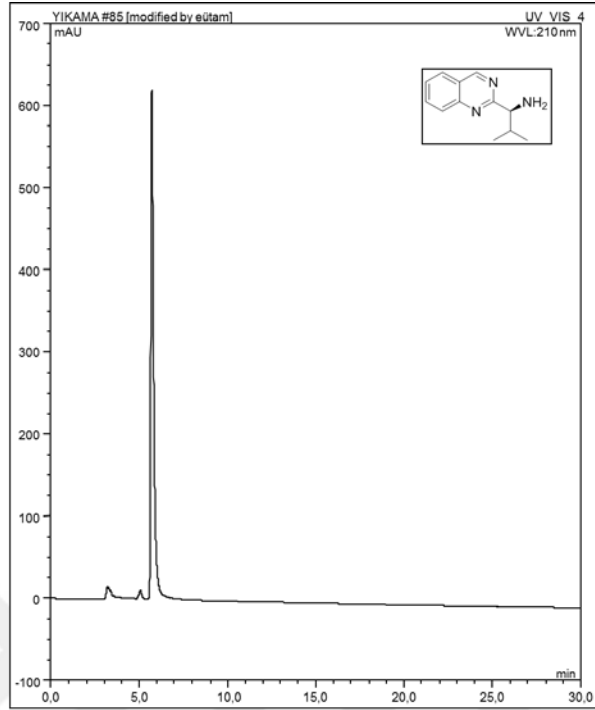


Şekil Ek-2.5. (S)-tert-butil 2-metil-1- (naftalen-2-il) propilkarbamat'ın (6a) kiral HPLC spektrumu

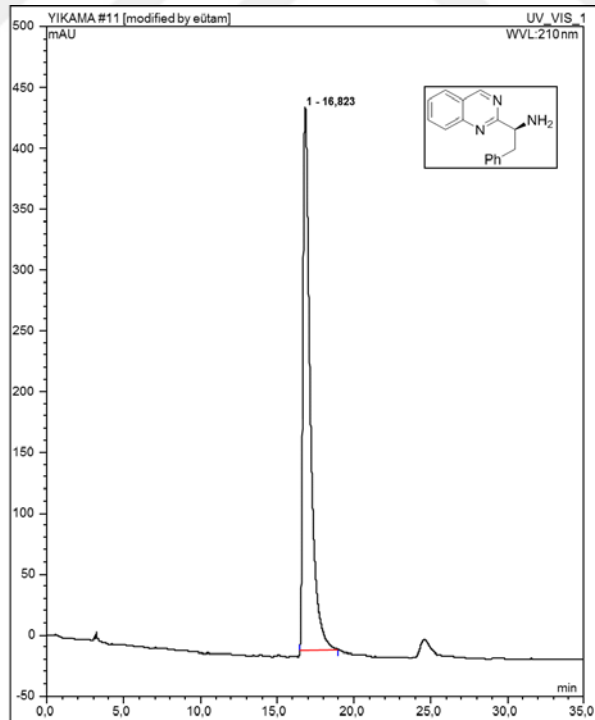


Şekil Ek-2.6. (S)-tert-butil 1-(naftalen-2-il)-2-feniletilkarbamat'ın (6b) kiral HPLC spektrumu

EK-2. (Devam) Kiral hplc spektrumları

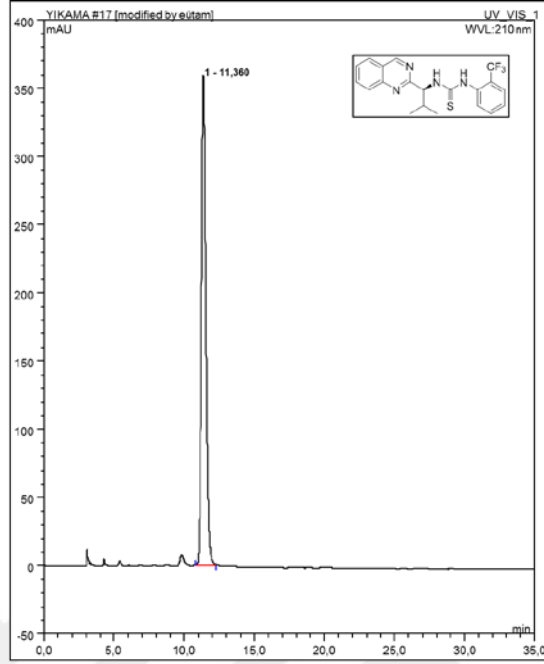


Şekil Ek-2.7. (S)-2-metil-1-(naftalen-2-il) propan-1-amin'in (7a) kiral HPLC spektrumu

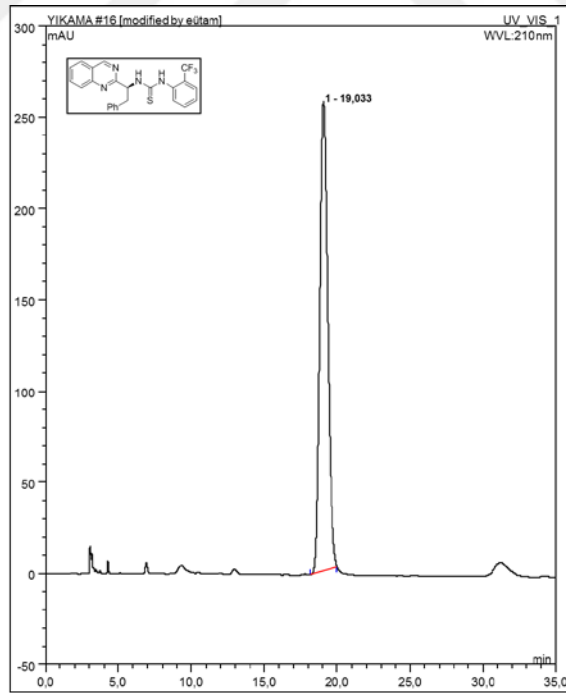


Şekil Ek-2.8. (S)-1-(naftalen-2-il)-2-feniletanamin'in (7b) kiral HPLC spektrumu

EK-2. (Devam) Kiral hplc spektrumları

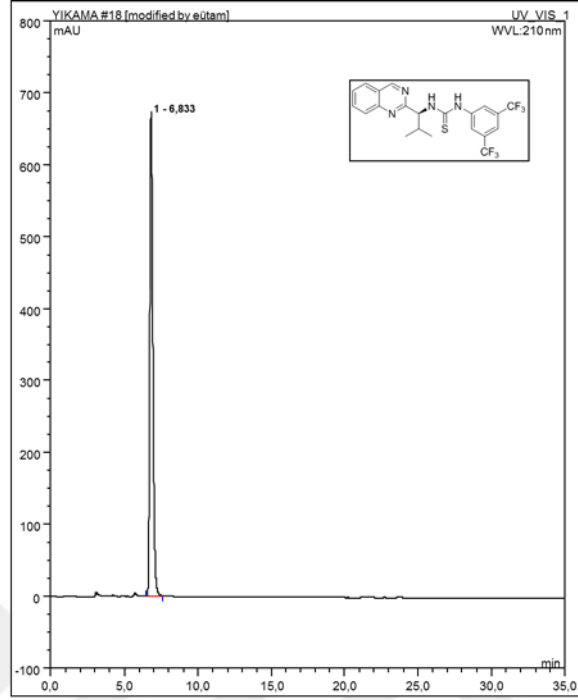


Şekil Ek-2.9. (S)-1-(2-metil-1-(kuinazolin-2-il) propil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre'nin (7a1) kiral HPLC spektrumu

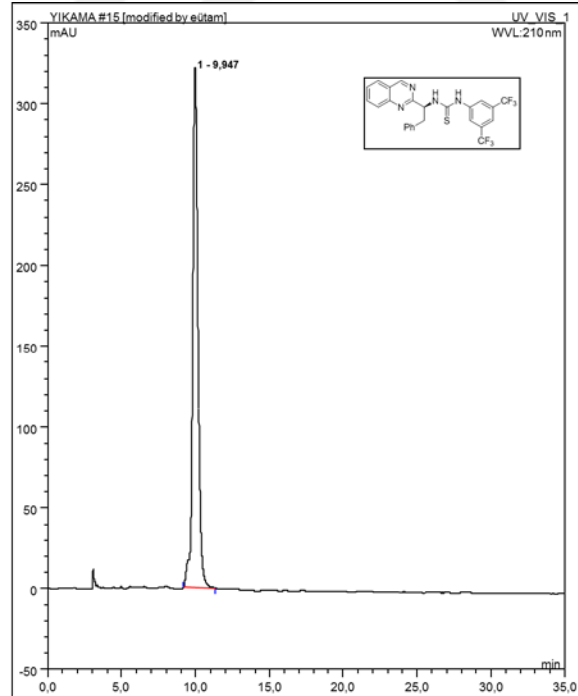


Şekil Ek-2.10. (S)-1-(2-fenil-1-(kuinazolin-2-il) etil)-3-(2-(triflorometil) fenil) tiyoüre'nin (7b1) kiral HPLC spektrumu

EK-2. (Devam) Kiral hplc spektrumları



Şekil Ek-2.11. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-metil-1-(kuinazolin-2-il) propil) tiyöüre'nin (7a2) kiral HPLC spektrumu



Şekil Ek-2.12. (S)-1-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-3-(2-fenil-1-(kuinazolin-2-il) etil) tiyöüre'nin (7b2) kiral HPLC spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Gümüşhane’de doğdu. İlköğrenim, orta ve lise öğrenimini Gümüşhane’de tamamladı. Erzincan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’nden 2013 yılında mezun oldu. 2014 yılında, Erzincan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı’nda Doç. Dr. Mustafa ÇATIR danışmanlığında yüksek lisans öğrenimine başladı.

