

**BAZI 2-PİRİDİL-4-SÜBSTİTÜE FENOL  
TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve  
AROMATAZ İNHİBİSYONU ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Merve Ertaş**

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI 2-PİRİDİL-4-SÜBSTİTÜE FENOL  
TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve  
AROMATAZ İNHİBİSYONU ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Merve Ertaş**

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Eskişehir, Haziran, 2015

**Tez Danışmanı :** Yard. Doç. Dr. Leyla Yurttaş

**İkinci Danışman :** Doç. Dr. Barkın Berk

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No. 1410S422).

## Jüri ve Enstitü Onayı

Merve Ertaş'ın "Bazı 2-piridil-4-sübstitüe fenol tiyazol türevlerinin sentezi ve aromataz inhibisyonu etkilerinin araştırılması" başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans tezi, 22.06.2015 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Yard. Doç. Dr. Leyla Yurttaş Anadolu Üniversitesi	..... 
Üye	Prof. Dr. Şeref Demirayak İstanbul Medipol Üniversitesi	..... 
Üye	Doç. Dr. Ahmet Çağrı Karaburun Anadolu Üniversitesi	..... 

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun  
26.05.2015 tarih ve ...../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Dilek AK



## ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Merve Ertaş  
Doğum tarihi ve yeri : 23.09.1989, Konya  
Uyruğu : T. C.  
Medeni durumu : Bekar  
İletişim adresleri  
(adres, tel, faks, e-posta) : Barbaros mah., Ihlamur sok., Uphill Court sitesi B4 blok no:37 Ataşehir/ İstanbul, mertas@medipol.edu.tr

### Eğitim Durumu

İlköğretim : Özel Diltaş İlköğretim Okulu  
Lise : Meram Anadolu Lisesi  
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi  
Yabancı dil : İngilizce

### Mesleki Deneyim

Staj : İ.E. Ulagay-Ruhsatlandırma  
Staj : GSK-Pazarlama  
Staj : Dumlupınar Eczanesi

### Bilimsel Etkinlikler

Projeler :  
Bazı 2-piridil-4-sübstitüe fenol tiyazol türevlerinin sentezi ve aromataz inhibisyonu etkilerinin araştırılması,  
Katılan kurslar ve eğitim programları :  
Deney Hayvanları Kullanımı Sertifika Programı, HPLC Kullanımı Sertifika Programı

## TEŞEKKÜR

Değerli fikir, eleőtiri ve yönlendirmeleriyle çalıőmamın gerçekleőmesini sağlayan, Prof. Dr. Şeref Demirayak'a, danıőmanım Yard. Doç. Dr. Leyla Yurttaş'a, yardımcı danıőmanım Doç. Dr. Barkın Berk'e,

Daima yakın ilgi ve destek gördüğüm, her türlü yardım ve fedakarlıklarını esirgemeyen aileme ve Arő. Gör. Zafer Őahin ve Arő. Gör. Emre Őefik aęlar'a sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

# BAZI 2-PİRİDİL-4-SÜBSTİTÜE FENOL TIYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve AROMATAZ İNHİBİSYONU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

## ÖZET

Araştırmalar, tiyazol türevi bileşiklerin, prostat kanserinde tedavi edici, *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> inhibitörü, glutatyon S-transferaz pi inhibitörü ve trombosit agregasyon inhibitörü olduğunu göstermektedir. Tiyazol halka sistemine sahip doğal kaynaklı bazı türev bileşiklerin aromataz enzim inhibisyonu göstermesi, bu grup bileşikler üzerine araştırmaları arttırmıştır.

Çalışma kapsamında, 2-hidroksiasetofenon türevleri, bakır(II)bromür ile etil asetat içerisinde reaksiyona sokularak 2-bromo-2'-hidroksiasetofenonun türevleri elde edilmiştir. Elde edilen asetofenon türevlerinin tiyopikolinamid, tiyonikotinamid veya tiyoizotikotinamid ile reaksiyona sokulmasıyla 2-piridil-4-(sübstütüefenol)tiyazol türevlerine ulaşılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin fiziksel özellikleri ince tabaka kromatografisi ve erime derecesi ile belirlenmiş, yapıları ise <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR, MS spektroskopik veriler ve elementel analiz sonuçları yardımıyla saptanmıştır.

Seçilen bileşiklerin, moleküler modelleme teknikleri ile aktif yöre etkileşimleri aydınlatılmaya çalışılmış, XTT metod kullanılarak antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşikler arasında 4-((2-hidroksi-5-metil)fenil)-2-(piridin-4-il)tiyazol (Bileşik 3) yapılı bileşik öne çıkan aktivite sonuçlarıyla ilgi çekicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiyazol, aromataz, moleküler modelleme, antikanser

# SYNTHESIS OF SOME 2-PYRIDYL-4-SUBSTITUTED PHENOL THIAZOLE DERIVATIVES and INVESTIGATION OF THEIR AROMATASE INHIBITORY EFFECTS

## ABSTRACT

At the end of our literature search, we have seen that thiazole derivative compounds have shown some specifications such as the ability of treating prostate cancer, inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>, Glutathione S-transferase pi and aggregation of platelets. The main reason why natural and synthetic compounds including thiazole rings are being taken into consideration is their activity of inhibiting aromatase enzymes.

In this study, derivatives of 2-hydroxyacetophenone and Copper(II)Bromide was reacted in solution of ethyl acetate in order to obtain derivatives of 2-bromo-2'-hydroxyacetophenone. Afterwards, derivatives of acetophenone was reacted with thiopicolineamide, thionicotineamide, thioisonicotineamide in order to obtain derivatives of 2-pyridyl-4-(substitutedphenol)thiazoles.

Physical specifications of all compounds obtained from reactions were determined by using the results of Thin Layer Chromatography and Melting Point, and chemical structures of all derivatives were determined by using the results of <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR and MS spectroscopic data and elemental analysis.

Selected compounds were clarified by using the techniques of molecular modeling and their anticancer activity was studied on. 4-((2-hidroksi-5-metil)fenil)-2-(piridin-4-il)tiyazol (Compound 3) is noticeable because of its activity.

**Keywords:** Thiazoles, aromatase, molecular modelling, anticancer

## İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	i
<b>TEŞEKKÜR</b>	ii
<b>ÖZET</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b>	v
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	viii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	ix
<b>SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ</b>	x
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>TİYAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİ</b>	2
<b>Tiyazollerin Kimyasal Yapısı</b>	2
<b>Tiyazollerin Genel Sentez Yöntemleri</b>	2
<i>Hantzsch Yöntemi</i>	2
<i>Cook-Heilbron Yöntemi</i>	2
<i><math>\alpha</math>-Açilaminokarbonil Türevlerinden Halka Kapanması Yöntemi</i>	3
<b>Tiyazollerle İlgili Kaynak Bilgisi</b>	3
<b>Tiyazollerin Farmasötik Önemi</b>	6
<b>MEME KANSERİ VE AROMATAZ ENZİMİ</b>	9
<b>Aromataz</b>	9
<i>Aromataz inhibitörleri</i>	10
<i>Birinci kuşak ilaçlar, prototip aromataz inhibitörleri</i>	11
<i>İkinci kuşak inhibitörler</i>	11
<i>Üçüncü kuşak inhibitörler</i>	12
<b>GEREÇLER</b>	15
<i>Kullanılan Kimyasal Maddeler</i>	15
<i>Kullanılan Elektronik Aletler</i>	15
<i>Elde Edilen Bileşiklerin Analizi</i>	15
<i>Erime derecesi tayini</i>	15
<i>İnce tabaka kromatografisi tayini</i>	15
<i>IR spektrumlarının alınması</i>	16
<i><sup>1</sup>H NMR spektrumlarının alınması</i>	16
<i><sup>13</sup>C NMR spektrumlarının alınması</i>	16



<i>MS spektrumlarının alınması</i>	16
<i>C, H, N Tayini</i>	16
<b>YÖNTEMLER</b>	16
<b>Başlangıç Maddelerinin Elde Edilmesi</b>	16
<i>2-Bromo-(2'-hidroksi-5'-süstitüe) asetofenon türevlerinin eldesi</i>	16
<i>Tiyopikolinamit eldesi</i>	17
<i>Asetofenon türevlerinin eldesi</i>	18
<b>Sonuç Bileşiklerinin Elde Edilmesi</b>	18
<i>2-(n-Piridil)-4-(süstitüefenol)-1,3-Tiyazol Türevlerinin Eldesi</i>	18
<b>XTT Çalışmaları</b>	27
<b>Moleküler Modelleme Çalışmaları</b>	27
<i>Metod</i>	27
<i>Kullanılacak ligand setin hazırlanması</i>	27
<i>Kullanılacak hedefin hazırlanması</i>	28
<i>Aktif yöreye ait GRID lerin hazırlanması</i>	28
<i>Docking ve skora</i>	28
<i>Etkileşim grafikleri ve şekillerin hazırlanması</i>	28
<b>BULGULAR ve TARTIŞMA</b>	29
<b>Bileşiklerin Eldesi</b>	29
<b>Spektral Verilerin Değerlendirilmesi</b>	29
<i>IR spektral bulgular</i>	29
<i><sup>1</sup>H-NMR spektral bulgular</i>	30
<i><sup>13</sup>C-NMR spektral bulgular</i>	30
<i>NMR spektrumlar bulgular</i>	30
<i>MS spectral bulgular</i>	31
<b>Sitotoksite Testlerinin Değerlendirilmesi</b>	31
<b>Moleküler Modelleme Çalışmaları</b>	32
<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	34
<b>KAYNAKLAR</b>	36
<b>EKLER</b>	43
<b>Ek 1</b>	43
<b>Ek 2</b>	44
<b>Ek 3</b>	45
<b>Ek 4</b>	46

<b>Ek 5</b>	47
<b>Ek 6</b>	48
<b>Ek 7</b>	49
<b>Ek 8</b>	50
<b>Ek 9</b>	51
<b>Ek 10</b>	52
<b>Ek 11</b>	53
<b>Ek 12</b>	54
<b>Ek 13</b>	55
<b>Ek 14</b>	56
<b>Ek 15</b>	57
<b>Ek 16</b>	58
<b>Ek 17</b>	59
<b>Ek 18</b>	60
<b>Ek 19</b>	61
<b>Ek 20</b>	62
<b>Ek 21</b>	63
<b>Ek 22</b>	64
<b>Ek 23</b>	65
<b>Ek 24</b>	66
<b>Ek 25</b>	67
<b>Ek 26</b>	68
<b>Ek 27</b>	69
<b>Ek 28</b>	70
<b>Ek 29</b>	71
<b>Ek 30</b>	72
<b>Ek 31</b>	73
<b>Ek 32</b>	74
<b>Ek 33</b>	75
<b>Ek 34</b>	76
<b>Ek 35</b>	77
<b>Ek 36</b>	78

## ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Bileşiklerin Aromataz Aktiviteleri	13
Çizelge 2 Bileşiklerin MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksisite aktiviteleri ( $\mu\text{g/ml}$ , $\mu\text{M}$ )	31
Çizelge 3 Bileşiklerin NIH 3T3 hücreleri üzerindeki sitotoksisite aktiviteleri ( $\mu\text{g/ml}$ , $\mu\text{M}$ )	32

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA	
Şekil 1	Sentezlenecek Bileşiklerin Genel Yapısı	1
Şekil 2	Tiyazol Halkası	2
Şekil 3	Tiyazol Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri	2
Şekil 4	Hantzsch Yöntemi	2
Şekil 5	2,5-disübstitüetiyazol türevleri eldesi	3
Şekil 6	Cook-Heilbron Sentezi	3
Şekil 7	Lawesson Reaktifi	3
Şekil 8	2-Amino-5-arilmetiltiyazol Türevlerinin Sentezi	4
Şekil 9	Resveratrolün Piridiltiyazol Analoglarının Sentezi	4
Şekil 10	4-Ariltiyazol-2-amino Türevi Bileşiklerin Sentezi	4
Şekil 11	Etakrinik asitten sentezlenen tiyazol türevi bileşikleri	5
Şekil 12	4-Sübstitüe Tiyazol Türevleri Sentezi	5
Şekil 13	Difeniltiyazol Türevlerinin Sentezi	6
Şekil 14	Arilpiperidin Türevlerinin Sentezi	6
Şekil 15	Tiyazol Halkası İçeren İlaç Aktif Maddeleri	7
Şekil 16	Östrojen Biyosentezi	9
Şekil 17	Farklı Gruplar Taşıyan Aromataz İnhibitörleri	10
Şekil 18	Resveratrol ve Türevleri	13
Şekil 19	2-Bromo-2'-hidroksiasetofenonun türevlerinin eldesi	16
Şekil 20	Pikolinonitrilden tiyopikolinamit eldesi	18
Şekil 21	2-Piridil-4-(sübstitüefenol)tiyazol türevlerinin eldesi	18
Şekil 22	Bileşik 3 (C: Açık Mavi , O: kırmızı, N: Mavi) ve 4-andosten -3-17-dion (C: Pembe, O: kırmızı, N: Mavi)	32
Şekil 23	4-((2-hidroksi-5-metil)fenil)-2-(piridin-4-il)tiyazol (Bileşik 3) yapısı ile 3EQM arasındaki hidrofobik etkileşmeler (C (ligand): mavi, C (aktif hidrofobik amino asitler); eflatun, N: mavi)	33
Şekil 24	2,4-arydisübstitüetiyadiazol ve türetilen yapılar	34
Şekil 25	Resveratrol ve türetilen yapılar	34

## SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADME	: Absorbsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon
COMFA	: Comparative molecular field analysis
CYP	: Sitokrom
<sup>13</sup> C-NMR	: Karbon-nükleer manyetik rezonans
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FTIR	: Fourier transform infrared spectroscopy
HTVS	: High throughput virtual screening
H <sub>2</sub> S	: Hidrojen sülfür
<sup>1</sup> H-NMR	: Hidrojen-nükleer manyetik rezonans
IC <sub>50</sub>	: The half maximal inhibitory concentration
IR	: Infrared
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
MAO-B	: Mono amin oksidaz B
MHz	: Megahertz
MS	: Mass spektrometresi
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NIH	: National institute of health
OPLS	: Optimized potentials for liquid stimulations
4-OHA	: 4-Hidroksiandrostendion
PDB	: Protein data bank
P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	: Fosfor penta sülfür
RCSB	: Research collaboratory for structural Bioinformatics
RPMI	: Roswell park memorial institue
TLC	: Thin layer chromatography
TMS	: Tetrametilsilan
QSAR	: Quantitative structure-activity relationship

## GİRİŞ ve AMAÇ

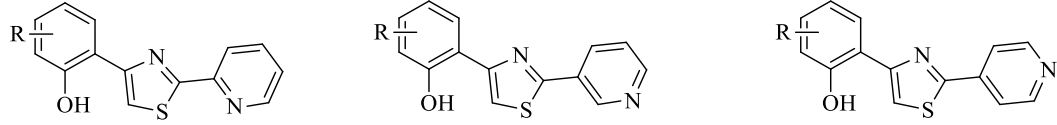
Farklı sebepler ve farklı biyokimyasal mekanizmalar sonucu oluşan kanser hastalığı için ilaç araştırma ve geliştirme çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir. Bu çalışmalardaki hedef, kanser hücrelerini yok etmek ve/veya kanserin ilerlemesine sebep olan biyokimyasal reaksiyonları engellemektir.

Kadınlarda en sık görülen kanser tipi meme kanseridir. Günümüzde yürütülen ilaçla tedavi yöntemi, östrojen biyosentezinin baskılanmasına yöneliktir. Bu baskılamada hedef, östrojenin siklizasyon ve yapılanmasından sorumlu aromataz enziminin inhibe edilmesidir (Miller, 1990). Anastrozol, letrozol, ve formestan gibi bir kaç ilaç molekülünün, aromataz enziminin inhibisyonunu sağladığı bilinmektedir (Plourde ve ark., 1994; Demers ve ark., 1993)

Doğal bileşiklerin ve ilaç moleküllerinin yapısında sıklıkla rastlanan tiyazol ve piridin halkalarına, antikanser çalışmalara konu olan aromataz inhibisyonunda da rastlanmıştır (Wardakhan ve ark., 2011; Farris,1983; Fisher ve ark., 1983; Krasavin ve ark., 2009).

Bu çalışmada piridin ve fenol yapılarını içeren antikanser etki göstereceğini düşündüğümüz yeni tiyazol türevi bileşiklerin sentezleri, yapılarının aydınlatılması yanısıra kanser ve sağlıklı hücreler üzerinde oluşturdukları etki profillerinin belirlenmesi, aromataz enzim aktif yoresi ile olası etkileşimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sentezlenecek bileşiklerin genel yapısı **Şekil 1**'de verilmiştir.



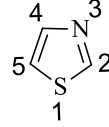
**Şekil 1. Sentezlenecek Bileşiklerin Genel Yapısı**

## TİYAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİ

### Tiyazollerin Kimyasal Yapısı

Tiyazol beş üyeli heterosiklik halkaların en temel üyelerinden biridir. Kaynama noktası, suda çözünürlüğü, kokusu, reaktivliği, bazik özelliği ve eşdeğerlilik olarak altı üyeli heterosiklik bileşiklerden piridin ve pirimidine benzerlik gösterirken, beş üyeli heterosiklik bileşiklerden tiyofen, furan, oksazol, glioksalin ve pirolden farklıdır.

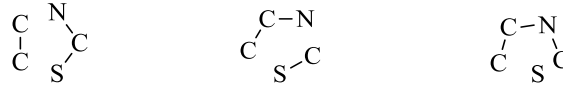
Tiyazol halkası ‘‘Chemical Abstract’’ yöntemine göre, kükürt 1 numarayı ve azot 3 numarayı alacak şekilde aşağıdaki gibi numaralandırılmaktadır (Metzger, 1979) (Şekil 2).



Şekil 2. Tiyazol Halkası

### Tiyazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Tiyazol bileşiklerinin genel sentez yöntemleri, kullanılan reaktiflere ve oluşturulan bağlara göre aşağıda şematize edilmiştir. (Şekil 3).

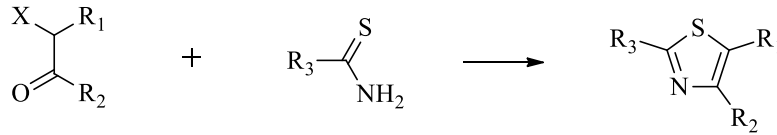


Hantzsch Yöntemi Cook-Heilbron yöntemi  $\alpha$ -Açilaminokarbonil yöntemi

Şekil 3. Tiyazol Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

### Hantzsch yöntemi

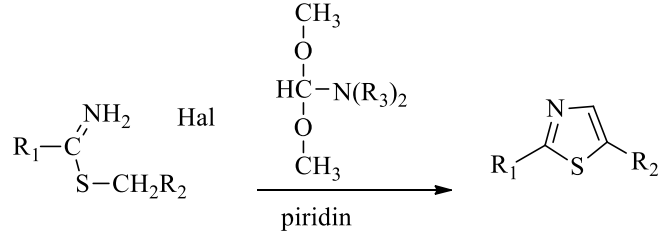
Tiyazol bileşiklerinin sentezi için çeşitli yöntemlerden, en çok uygulananı Hantzsch yöntemidir. Bu yöntemde  $\alpha$ -halokarbonil bileşikleri tiyoamit, tiyoüre, tiyosemikarbazit ve benzeri bileşiklerle kondenzasyona sokularak tiyazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Bilgin, 1981). (Şekil 4) Alifatik ketonların halojenlerle reaksiyonu sonucu monosüstitüe haloketonlar elde edilir.  $\alpha$ -Halokarbonil bileşikleri de, karbonil türevlerinin değişik yöntemlerle halojenlenmeleriyle elde edilirler (Erian ve ark., 2003).



R = Cl, Br

Şekil 4. Hantzsch Yöntemi

Tiyoamit bileşikleri, nitril veya amitlerin, fosforpentasülfür (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>), hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) veya Lawesson reaktifi gibi kükürt verici maddelerin kullanımıyla elde edilirler. Tiyoamitten hareketle elde edilen merkaptometileniminium tuzlarının, asetallerle reaksiyonu sonucu 2,5-disüstitüetiyazol türevleri oluşmaktadır (Jagodzinski, 2003) (Şekil 5).

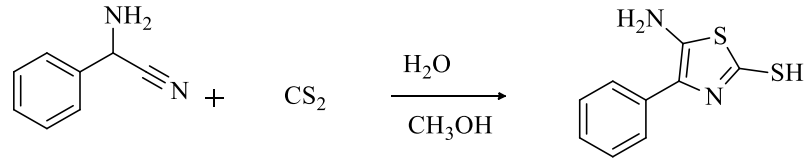


R<sup>1</sup>: 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>: 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-di-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>: Me, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

Şekil 5. 2,5-disübstitüetiyazol türevleri eldesi

### Cook-Heilbron yöntemi

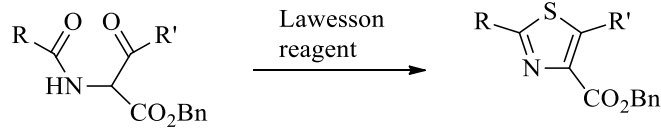
Yöntem ilk uygulayanların adıyla Cook-Heilbron sentezi olarak bilinir (Şekil 6).  $\alpha$ -Aminonitriller, ditiyoasitlerin esterleri, tuzları, karbon disülfid, karbon oksisülfid veya izotiyosiyanatlarla reaksiyona girerek 5-aminotiyazollerini oluştururlar (Li, 2005).



Şekil 6. Cook-Heilbron Sentezi

### $\alpha$ -Açilaminokarbonil türevlerinden halka kapanması yöntemi

$\alpha$ -Amino- $\beta$ -ketoasitlerin Lawesson reaktifi kullanımı ile reaksiyonu sonucu tiyazol türevi bileşikler elde edilmiştir (Sanz-Cervera ve ark., 2009) (Şekil 7).

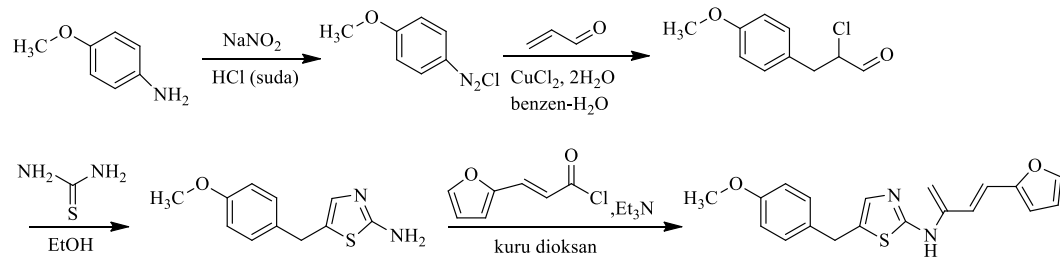


R, R': Aril, alkil

Şekil 7. Lawesson Reaktifi

### Tiyazollerle İlgili Kaynak Bilgisi

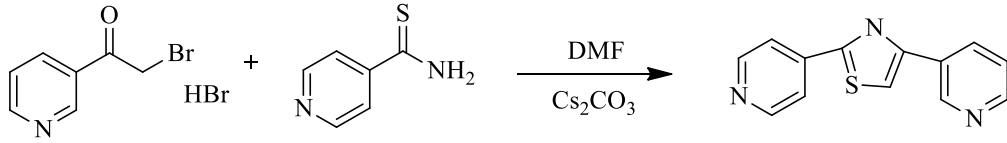
2-Amino-5-arilmetiltiyazol türevlerinin prostat kanserinde tedavi edici özelliği saptanmıştır (Krasavin ve ark., 2009) (Şekil 8).



Şekil 8. 2-Amino-5-arilmetiltiyazol Türevlerinin Sentezi

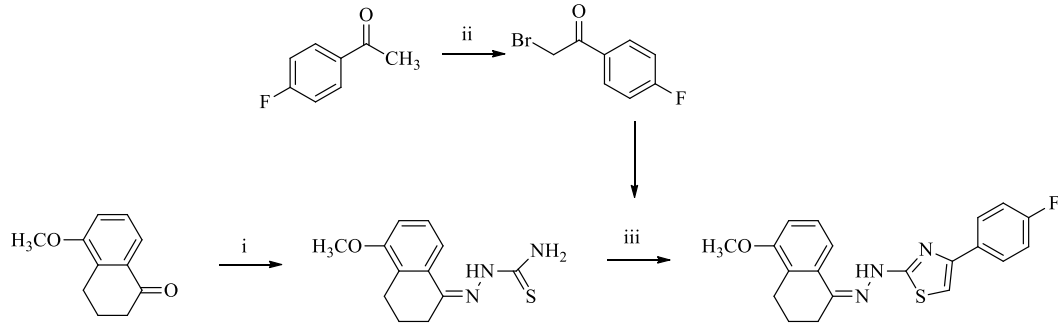


Tiyosmitlerin, bromoasetilpiridinhidrobromürlerle reaksiyonu sonucu elde edilen, resveratrolün piridiltiyazol analoglarının, aromataz enzim inhibisyon özelliği gösterdiği saptanmıştır (Abdelrahman ve ark., 2012) (**Şekil 9**).



**Şekil 9. Resveratrolün Piridiltiyazol Analoglarının Sentezi**

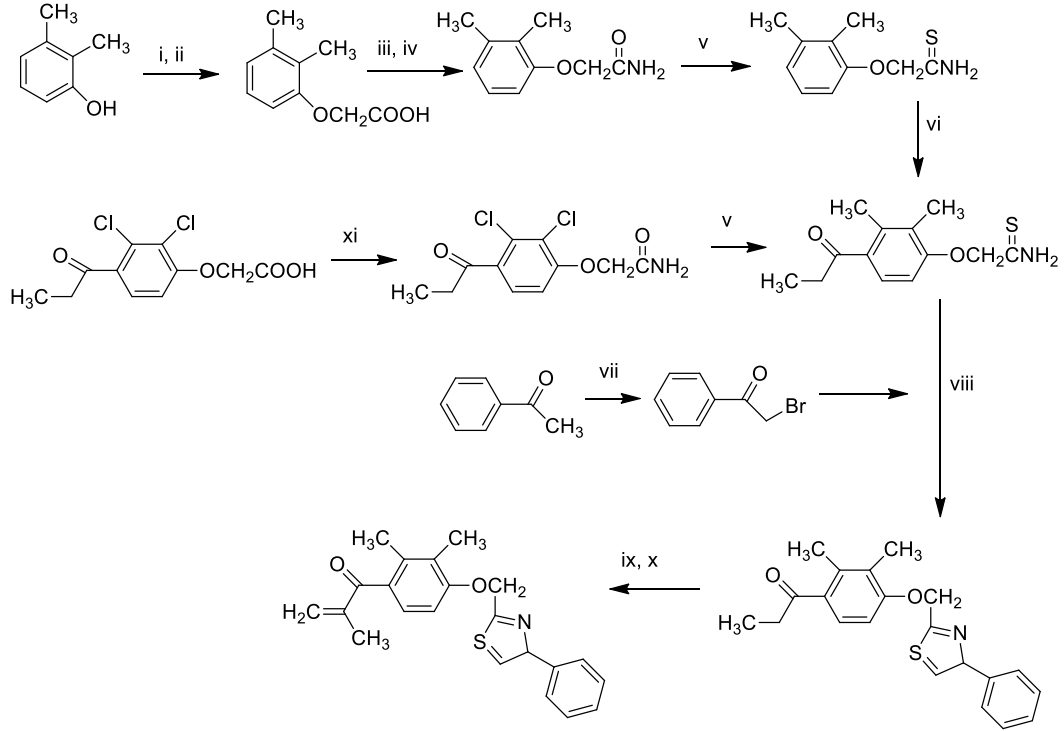
Keton ve tiyosemikarbazitin, asetik asit ve etanol varlığıyla elde edilen tiyosemikarbazonun, alüminyum klorür katalizörlüğüyle bromlanarak sentezlenen  $\alpha$ -bromoasetofenonla kondenzasyonu sonucu elde edilen 4-ariltiyazol-2-amino türevi bileşiklerin güçlü bir *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> inhibitörü olduğu saptanmıştır (Kuldeep ve ark., 2011) (**Şekil 10**).



i: Tiyosemikarbazit, AcOH, THF, ii: BR<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, THF, iii: THF

**Şekil 10. 4-Ariltiyazol-2-amino Türevi Bileşiklerin Sentezi**

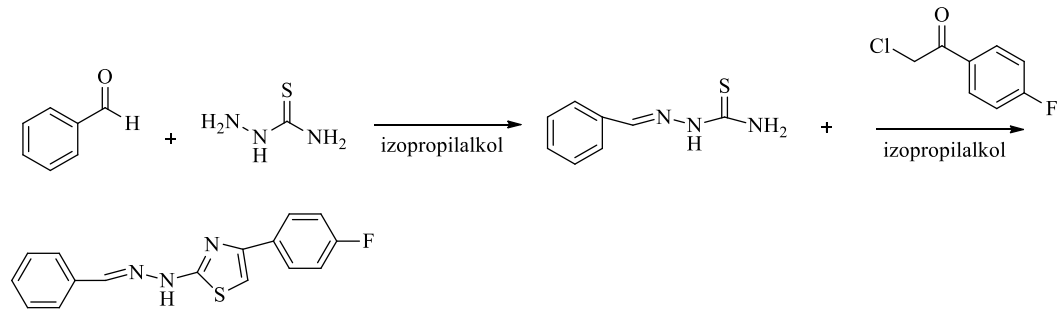
Etakrinik asitten sentezlenen tiyazol türevi bileşiklerin glutatyon S-transferaz pi inhibitörü olduğu gözlenmiştir (Ting Li ve ark., 2012) (**Şekil 11**).



i: NaOH, kloroasetik asit, ii: HCl, iii: SOCl<sub>2</sub>, iv: NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O, v: P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, THF, vi: propiyonil klorür veya bütiril klorür, AlCl<sub>3</sub>, CS<sub>2</sub>, HCl, vii: CuBr<sub>2</sub>, AcOEt, CHCl<sub>3</sub>, viii: CH<sub>3</sub>OH, ix: paraformaldehit, dimetilamin hidroklorür, x: 10% NaHCO<sub>3</sub>, HCl, xi: NH<sub>3(g)</sub>, DCC

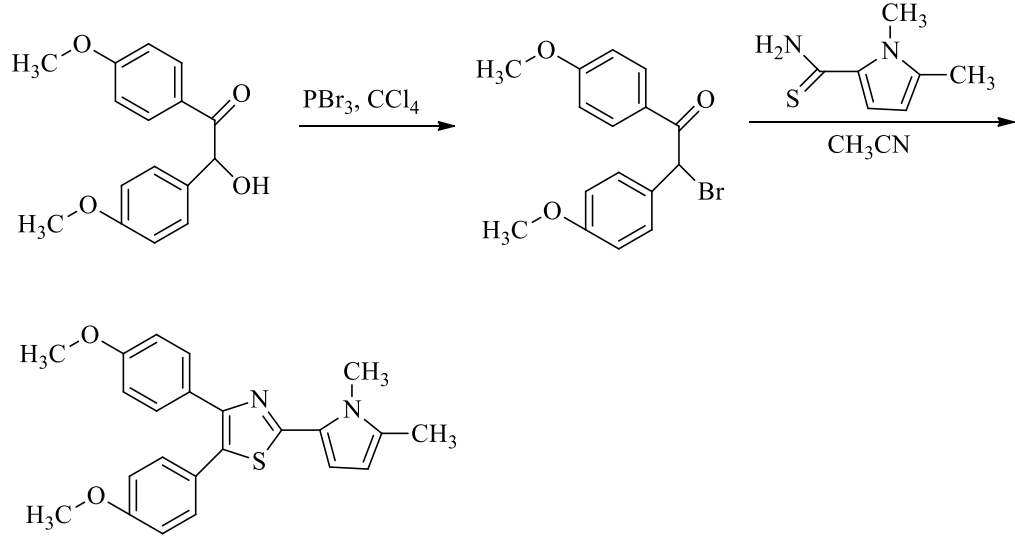
**Şekil 11. Etakrinik asitten sentezlenen tiyazol türevi bileşikleri**

İzopropil alkol varlığında, arilaldehitlerin tiyosemikarbazitle muamelesi sonucu tiyosemikarbazonlar elde edilmiş ve bunlarda 2-kloro-4'-floroasetofenonla reaksiyona sokularak, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli bir hedef olan, rekombinant mono amin oksidaz B (MaO-B) izoformlarına karşı mükemmel selektivite gösteren 4-süstitüe tiyazol türevleri elde edilmiştir (Distinto ve ark., 2012) (Şekil 12).



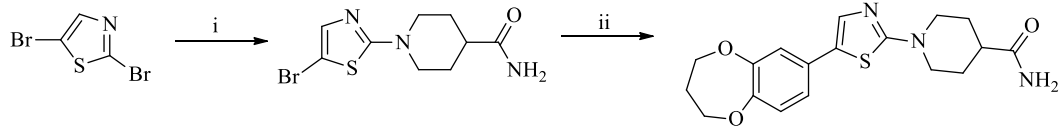
**Şekil 12. 4-Süstitüe Tiyazol Türevleri Sentezi**

Difeniltiyazol türevlerinin çok etkili, trombosit agregasyon inhibitörü olduğu gözlenmiştir, sentezi Şekil 13'de gösterilmiştir (Seko ve ark., 1991).



**Şekil 13. Difeniltiyazol Türevlerinin Sentezi**

2,4-Dibromotiyazol'den hareketle elde edilen arilpiperidin türevlerinin survival motor nöron modülatörü oldukları bulunmuştur (Xiao ve ark.,2011) (**Şekil 14**).



i: piperidin-4-karboksamit, trietilamin, 100° C, ii: arilboronik ait veya pinakol esteri, 2.0 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 100° C, iii: piperidin-4-karboksamit, *N,N*-diizopropiletilamin, 0° C.

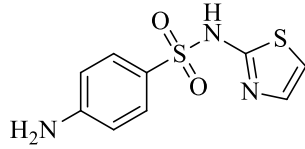
**Şekil 14. Arilpiperidin Türevlerinin Sentezi**

### Tiyazollerin Farmasötik Önemi

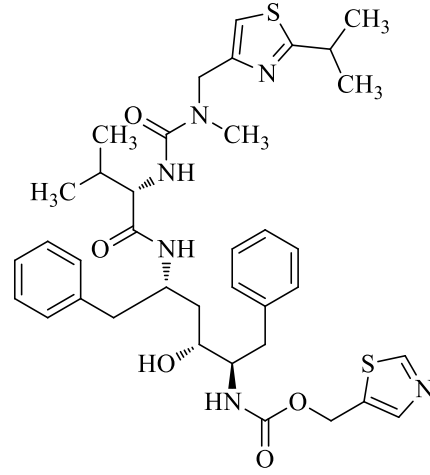
A. Hantzsch ve J. Weber tarafından "tiyofen serisinin piridini" olarak tanımlanan tiyazol halka sistemi, farmasötik alanda önemli bir konuma sahiptir (Metzger, 1979). Vitamin B1'in içinde bulunan tiyazol halkası, elektron tutucu olarak görev alırken, koenzim formu  $\alpha$ -keto asitlerin dekarboksilasyonuna yardımcı olmaktadır (Sondhi ve ark., 2005).

Farmasötik alanda, son 20 yılda, tiyazol türevlerinin antikonvülsan, anti-HIV, analjezik, diüretik, antiviral, antiprotozoal, antikanser, sitotoksik, antialerjik ve antitüberküloz gibi farmakolojik aktivitelerinden yararlanılmıştır (Gürsoy ve Terzioğlu, 2005; Rawal ve ark., 2007; Tenorio ve ark., 2005; Gududuru ve ark., 2005; Brantley ve ark., 2005; Hargrave ve ark., 1983).

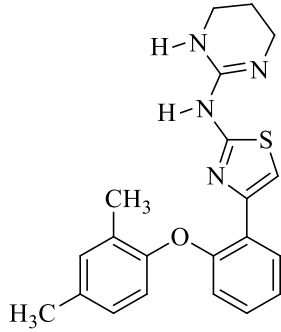
Bir çok ilaç aktif maddesinin tiyazol halkası içermekte olduğu bilinmektedir. Bunlardan bazıları, sülfatiyazol (antimikrobiyal), ritonavir (antiretroviral), abafungin (antifungal), seftriakson (antibakteriyel), tiyazofurin (antineoplastik) bileşikleridir (Rouf ve Tanyeli, 2014). (**Şekil 15**)



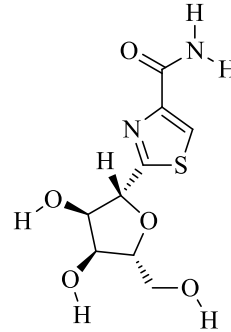
Sulfafiazol



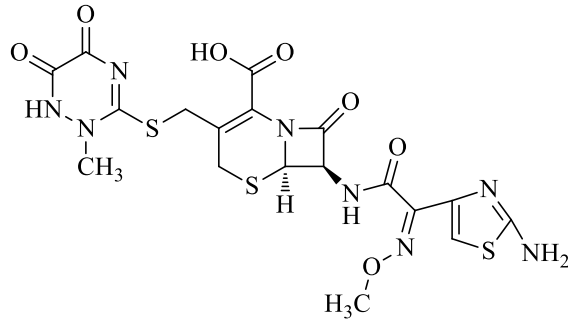
Ritonavir



Abafungin



Tiyazofurin



Seftriakson

### Şekil 15. Tiyazol Halkası İçeren İlaç Aktif Maddeleri

Sentetik heterosiklik bileşiklerin yanı sıra, tiyazol halka sistemini içeren doğal bileşikler de antifungal, antibakteriyel, antiinflamatuvar, aktivite göstermektedir (Vana ve ark., 2009).

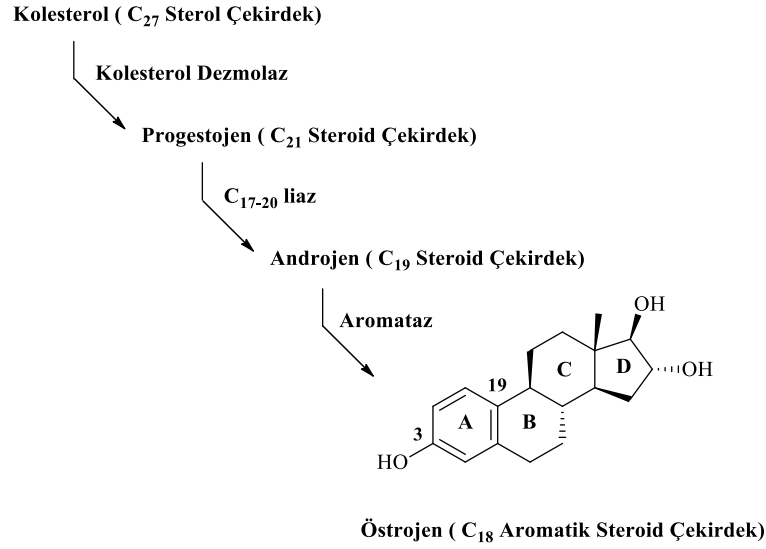
Yanısıra tarım alanında tiyazol halkası içeren bileşiklerin, pestisit ve herbisit gibi önemli etkileri bulunmaktadır. Dahası ve bazı boya ve renklendirici maddelerin de tiyazol halka sistemini içerdiği saptanmıştır (Wardakhan ve ark., 2011; Farris,1983; Fisher ve ark., 1983).

Tiyazol ve tiyazol türevi bileşikler son dönemlerde, ağrının tedavisinde, bakteriyel deoksiribonükleik asit (DNA) giraz inhibitörü olarak ve sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin gelişiminde kullanılmıştır (Kidwai ve ark, 2010).

## MEME KANSERİ VE AROMATAZ ENZİMİ

İlaçlarla östrojen sentezi ya da etkisinin geri dönüşümlü olarak engellenmesi meme kanserinin tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Östrojen biyosentezinin inhibe edilmesi açısından, östrojen sentezinin başlangıcı, menopozal duruma göre değişiklikler gösterir. Buna göre, premenopozal kadında östrojenin ana kaynağı ovaryumlar iken, postmenopozal kadınlarda asıl önemli olan yağ, kas ve tümör gibi periferel dokulardır (Miller, 1990a).

Östrojen biyosentezinin ilaçla inhibisyonu sırasında en ilgi çekici yaklaşım, aktif bölge ayırt etmeksizin seçici olarak östrojen üretimini baskılayan ajanları seçmektir. Mekanistik olarak bu işlem, en kolay şekilde, biyosentez sırasında steroid yapısında aromatik halkanın oluşturulduğu son basamağın engellenmesi yoluyla yapılır (Şekil 16).



Şekil 16. Östrojen Biyosentezi

Her ne kadar birinci kuşak inhibitörler hastalarda enzim inhibisyonu ile terapötik etkilerin sağlanabileceğini gösterse ve cerrahi/ radyoterapi ye alternatif oluştursa da, Miller (1989b), bu ilaçlar yeterince spesifik değildir ve östrojen baskılanmasından bağımsız yan etkiler oluşturmaktadır. Süreç içerisinde geliştirilmesi süren ikinci ve üçüncü kuşak ilaçlar dikkate değer seçici etki ve potansiyele sahiptir (Combs, 1995). Klinik çalışmaların ilk sonuçları, bu bileşiklerin yan etki düşüklükleri ve kolay absorpsiyona, dağılıma, metabolizmaya ve eliminasyona (ADME) uğrayan bileşikler olmaları sebebiyle alanın önemli dönüm noktalarına gebe olduğunu göstermektedir.

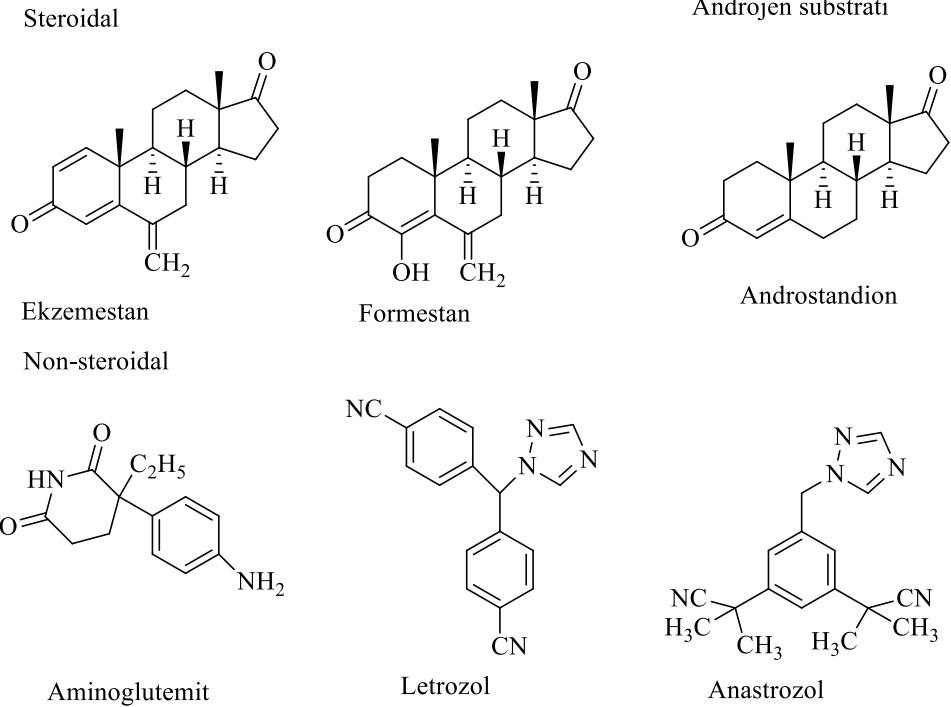
### Aromataz

Östrojenler, steroid transformasyonları sırasında oluşan son ürünlerdir. Her basamakta dönüşümleri katalizleyen enzimleri inhibe ederek östrojen sentezi azaltılabilmek mümkündür ancak en spesifik baskılanma androjenlerin östrojene çevrildiği son basamağın inhibisyonu ile sağlanır. Bu son basamakta 3 numaralı konumdaki keton grubu nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) yardımıyla 3-hidroksile dönüştürülür, Fishman ve arkadaşları (1981), 19 numaralı

pozisyonda bulunan metil grubu elimine edilir ve A halkasının aromatikleşmesi gerçekleşir. Bu işlemlerden bir sitokrom P450 türevi olan aromataz ve bağlantılı flavoproteinler sorumludur (Means ve ark., 1989). Aromatazın, östrojen biyosentezindeki bu anahtar rolü, endokrin kaynaklı tümörlerin tedavisinde kullanılabilecek ilaçların geliştirilebilmesinde enzimi hedef haline getirmektedir.

### ***Aromataz inhibitörleri***

Aromataz inhibitörleri, etki mekanizması ve kimyasal yapılarına göre iki alt sınıfa ayrılır. Genelde steroidal yapıya sahip Tip I inhibitörlerin enzimin substrat bağlanma bölgesine bağlanarak, Tip II inhibitörlerin ise sitokrom P450 parçasıyla etkileşerek inhibisyonu gerçekleştirdiği mekanizmalar bilimsel kabul görmektedir. Tip II inhibitörlerin büyük kısmını yapısal olarak azollerden oluşur ve non-steroidal aromataz inhibitörleri olarak da anılırlar. Bir kısım inhibitörlerin dual etkiye sahip oldukları da düşünülmektedir (**Şekil 17**).



**Şekil 17. Farklı Gruplar Taşıyan Aromataz İnhibitörleri**

Tip 1 inhibitörler genellikle tip 2 inhibitörlere göre daha spesifiktir. Formestan ve ekzemestan gibi bazı tip 1 inhibitörler, tek başına önemsenmeyecek bir inhibitör aktiviteye sahip olmalarına rağmen enzimin katalitik bölgesi ile etkileşime girdiklerinde oluşturdukları metabolizasyon ürünleri enzimin aktif bölgesine geri dönüşümsüz bağlanır ve böylece enzim aktivitesi sonucu kendi kendini geri dönüşümsüz bloke etmiş olur. Bu tip bileşikler ‘intihar inhibitörler’ olarak adlandırılırlar (Johnston, 1984). Bu tip ilaçlar vücuttan atıldıktan sonra bile enzim inaktive olduğu/rejenerasyon gerçekleşmediği için kullanım sonrası *in vivo* etkiler oluşabilir. Östrojen sentezinin sürdürülmesi yeni aromatazların sentezlenmelerine bağlıdır.

Tip 2 inhibitörler, Tip 1 inhibitörlerin aksine, enzime zarar vermezler, etkileri geri dönüşümlü ve inhibitörün devamlı olarak varlığına bağlıdır. Tip 2 inhibitörler, enzimin sitokrom P450 parçasına bağlanır ve heme grubuyla etkileşirler (Kao ve ark., 1996). Sitokrom P450 içeren sistemler, insan vücudunda yaygın kullanıma sahip ve farklı enzim sistemleri ile kombine sistemlerdir. Düşük seviyede seçici sitokrom P450 alt tipi, steroid hidroksilazlar gibi başka enzimler ile de eşleştigiinden tip 2 lerde görülen inhibisyonu ligand yapı bağımlı non-spesifik hale getirmektedir (Santen ve Misbin, 1981). Tip 2 inhibitörlerin bağlanmalarındaki seçicilik, aromatazın substrat bağlanma bölgesiyle olan uyumun kusursuzluğuna ve farklılıklarına bağlıdır çünkü, aromataza ait olan sitokrom P450 familyasının amino asit dizisi diğerlerine oranla ciddi farklılıklar göstermektedir (Vanden ve ark., 1994). Aromataz enziminde yapılan çalışmalar, bu farklılıklar göz önüne alınarak yapıldığında daha seçici etkili ve daha düşük yan etkili ilaçlar geliştirilebilir (Kao ve ark., 1996).

Aromataz inhibitörlerinin geliştirilmesinde, her 2 tipteki inhibitörler için çalışmalar süregelmektedir. Bu çalışmalarla, daha spesifik ve potansiyelli ilaçlar geliştirilmek istenmektedir.

#### *Birinci kuşak ilaçlar, prototip aromataz inhibitörleri*

İlk inhibitörlerden testololakton ve aminoglutetimid, anti-aromataz etkileri bilinmeden kullanılmıştır (Barone ve ark., 1979; Griffiths ve ark., 1973; Lipton ve Santen, 1974; Segaloff, 1982).

Meme kanserinde endokrin tedavi olarak aminoglutetimidin araştırılması, takip edecek çalışmalar için aydınlatıcı olmuştur. Başlangıçtaki araştırmalarda, antiepileptik etkileri incelenirken adrenal steroidojenezisi inhibe ettiğinin tespit edilmesi üzerine ilerlemiş meme kanserinde ön denemelere giren ilk ilaç aminoglutetimidir (Hughes, 1970) . Aminoglutetimidin kullanım esası, postmenopozal bayanlarda periferik dokularda, aromataz tarafından plazma östrojeninin sentezi için ana substratın adrenal androjen olmasıdır (Griffiths, 1973). Adrenal steroidin üretimini engellemek için yeterli dozda verilir ve adrenal yetersizlik problemlerinden sakınmak için kortikoidlerin yerine koyma terapisine ihtiyaç duyulur (Thompson ve ark., 1974).

Çalışmalar aminoglutetimidli aromataz inhibisyonun, post-menopozal hastaların ilerlemiş meme kanserinde, tedavi için uygulanabilir bir metod olduğunu göstermesine rağmen, aminoglutetimidin ideal ajandan uzak olduğu açıktır. İlaç sadece plazma östrojen seviyesini baskılamada etkilidir ve sürekli glukokortikoid replasman tedavisi gerektirir (Santen ve Misbin, 1981). En önemlisi, ilacın letharji, ataksi, bulantı ve kusma gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır (Hughes, 1970).

#### *İkinci kuşak inhibitörler*

Kliniğe ulaşan aromataz inhibitörlerinin bir sonraki kuşağı arasından, en önemlileri steroidal ilaçlardan formestan (4-hidroksiandrostendion (4-OHA)), ve non-steroidallerden imidazol, fadrozol (CGS16949A) dür.

4-OHA, Harry Brodie ve Angela Brodie tarafından, 1970'lerde aromataz inhibitörü olarak özellikle tasarlanmış yaklaşık 200 bileşikten biridir. Kompetitif olarak substrat androjene bağlanır, fakat buna ek olarak aromataz inhibitörü



tarafından, enzime geri dönüşümsüz bağlanan ve aromataz aktivitenin zamana bağlı inaktivasyonunu üreten, ara ürünlere dönüştürülür (Brodie ve ark., 1977; Schwarzel ve ark., 1973; Brodie ve ark., 1981). Plasental mikrozomlarda aromataz inhibitör olarak, aminoglutetimid den 60 kat daha etkilidir (Johnston,1984). Postmenopozal kadınlardaki farmakolojik ve endokrinolojik çalışmalarla etkisi onaylanmış fakat oral yolla verildiği zaman biyolojik aktivitesinin zayıf olduğu görülmüştür (Cunningham ve ark., 1987; Dowsett ve ark., 1989; MacNeill ve ark., 1995; Coombes ve ark., 1984).

Aminoglutetimidin imidazol türevi olan fadrozol, insan plasentasında ve kemirgen yumurtalığında, aminoglutetimidden 400-1000 kat daha etkili aromataz sistem inhibitörüdür (Bhatnagar, 1987). Hayvanlar üzerindeki çalışmalar, fadrozolün etkili bir antitumor ajanı olduğunu göstermiştir (Schieweck ve ark., 1988).

Fadrozol yüksek etkiliyken, yarı ömrü kısa olan bir bileşiktir (Lonning ve ark., 1991). Fadrozolün özgünlüğüyle ilgili şüpheler kortizol ve aldosteron sentezini baskılayabilmesinden kaynaklanmaktadır, Demers ve ark. (1990), Stein ve ark. (1991), ancak bu etkilerin klinik önemi olmayabilir (Dowsett ve ark., 1994).

#### *Üçüncü kuşak inhibitörler*

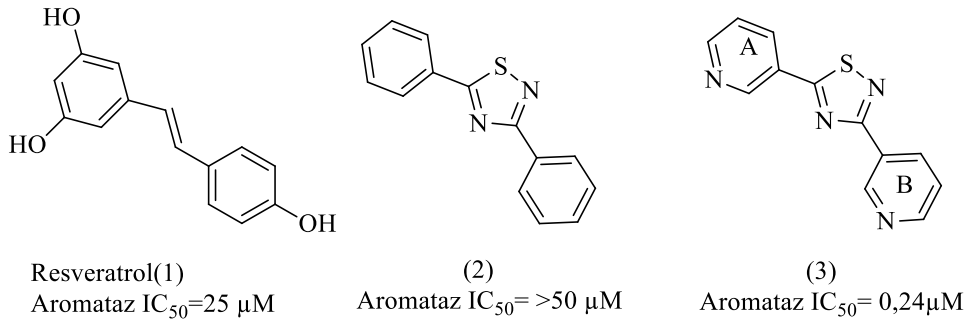
Anastrozol, Plourde ve ark. (1994), letrozol, Demers ve ark. (1993), Iveson ve ark. (1993), ve ekzemestan, Van der Wall ve ark. (1993), Wouters ve ark. (1994) üçüncü kuşak inhibitör örnekleridir. Letrozol ve anastrozol, enzimin substrata bağlanan kısmıyla iyi bir uyum sağlayan, düz aromatik halkaya sahip olan triazolollerdir. Buna ek olarak, aromataz heme grubunda bulunan demir ile koordine olan ve aromatisasyon için hidroksilleme reaksiyonlarını etkili bir şekilde engelleyen halka yapısının bir kısmı bulunmaktadır. Heme grubu ve aktif bölgeye bağlanan kombinasyon, yüksek etki ve hedefe daha iyi özgüllük sağlar. Ekzemestan, formestanla aynı yolla, aromatazı inaktive eden androjen analogudur.

Anastrozol, letrozol ve ekzemestan, *in vitro* aromataz aktivitenin engellenmesinde, aminoglutetimidden daha etkilidirler (**Çizelge 1**). İlaç konsantrasyonu aminoglutetimide mikromolarken, letrozol, anastrozol ve ekzemestan için nanomolardır. Üçüncü kuşak ilaçların üst farmakokinetik profilleri *in vivo* da daha etkilidir. Bu bağlamda, anastrozol, letrozol ve ekzemestanın günlük miligram dozu vücuttaki bütün aromatisasyonu engeller ve dolaşan östrojenin algılanabilir seviyesini düşürebilir (Lonning, 1996). Ancak uzun süreli kullanımda bu ajanların etkinlik ve toksisite profilleri henüz belirlenmemiştir. Süreç içerisinde daha etkili, daha spesifik ve daha az toksik ajanların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

**Çizelge 1. Bileşiklerin Aromataz Aktiviteleri**

	Plasental mikrozoimler		Meme kanseri homojenatları		Memeli fibroblast kültürleri	
	IC50 (nM)	Görelî kuvvet	IC50 (nM)	Görelî kuvvet	IC50 (nM)	Görelî kuvvet
Aminoglutemit	3000	1	4500	1	8000	1
Anastrozol	12	250	10	450	14	570
Letrozol	12	250	2,50	1800	0,8	10 000
Formestan	50	60	30	150	45	180
Ekzemestan	50	60	15	300	5	1600
	İnhibisyon (%)			Artık etki (%)		
Ekzemestan		97,9			2,1	
Formestan (i.m.)		91,9			8,1	
Aminoglutemit		90,6			9,4	
Anastrozol		96,7			3,3	
Letrozol		98,9			1,1	

Aromataz inhibitör etkisine sahip resveratrol bileşiğinin etilenik bağ yapısının yerine konulan tiyazol halka sisteminin literatürde etkinliği 100 kat arttırdığı ve A fenil halkası yerine pirimidin halka sistemi getirilerek eklenen süstitüentlerin aktif yörede bulunan Met374 ile etkileşim sonucu aktivitenin 6000 kat arttığı belirlenmiştir. B halkasında yapılan Thr310'nun hidroksil grubu ile etkileşebilecek hidrojen akseptör grupların konulması aktiviteyi arttırmamıştır (Demers ve ark., 1990) (**Şekil 18**).



**Şekil 18. Resveratrol ve Türevleri**

Bilgisayar yardımıyla ilaç tasarımında moleküler docking, quantitative structure-activity relationship (QSAR) ve high throughput virtual screening (HTVS) oldukça yaygın kullanıma sahiptir. Bu konuyla ilgili detaylı bilgi birçok değerli kitapta özetlenmiş ve örneklenmiştir (Iveson ve ark.,1993; Vanderwall ve ark., 1993; Wouters ve ark., 1994). Docking yazılımları ligand-protein veya protein-protein gibi yapıların birbirleriyle nasıl etkileşebileceklerinin belirlendiği “poz” oluşturan simulasyon algoritmaları ile bu pozların yine belirli matematiksel algoritmalarla skorlandığı iki temel öğeden oluşmaktadır. Bu her iki fonksiyon da yazılımdan yazılıma farklılık gösteren algoritmalara dayanmaktadır.

Genellikle yazılımların tümü, etkileşimden sorumlu pozları çok yüksek olasılıkla saptamaktadır.

2009 yılında Ghosh ve arkadaşlarının yapının X-ray kristallografi verilerini yayınladıktan, Simpson ve ark. (1994), sonra gerçekleştirilen aromataz inhibitörleri üzerine moleküler modelleme çalışmalarına ait örnekler aşağıda kısaca özetlenmektedir,

Awasthi ve arkadaşları östrojen bağlantılı meme kanserinde etkin olacağını düşündükleri 45 doğal flavonid birleşimini kullanarak Comparative Molecular Field Analysis (COMFA) tekniği ile yaptıkları QSAR çalışmasında flavonoid veri-tabanını tarayarak docking yöntemiyle belirledikleri bileşiklerde aromataz aktivitesi ölçümlemişlerdir. Bileşiklerden 7-hidroksiflavonon beta-D-glukopiranositde (the half maximal inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>): 1.09 µM) yüksek aktivite belirlemişlerdir (Awasthi ve ark., 2015) .

Ferlin ve arkadaşları sentezledikleri pirolo[2,3-h]kinolin ve pirolo[3,2-f]kinolin türevlerinin aromataz sitokrom (CYP) 17 ve 22 enzimlerini inhibe ederken letrazol standartına karşı CYP11B1 ve CYP17 enzimlerini inhibe etmediklerini belirlemişlerdir. Bu çalışmada docking yöntemi ile bileşiklerin enzimlerle interaksyonları incelenmiş ve aktif yörede hangi amino asitlerin etkileşimde rol oynadıklarını belirlemişlerdir (Ferlin ve ark., 2015)

Favia ve arkadaşları yaptıkları literatür tarama çalışmalarıyla günümüze kadar etken aromataz inhibitörlerinin tasarlanmasında kullanılan bilgisayarlı tasarım tekniklerini özetlemişlerdir (Favia ve ark., 2013).

Konuyla ilgili farklı çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Çalışmaların çoğu farklı QSAR bağlantılı docking çalışmalarını içermektedir (Narayana ve ark., 2012; Caporuscio ve ark., 2011; Dai ve ark., 2010).

## **GEREÇLER**

### **Kullanılan kimyasal maddeler**

Bakır (II) bromür	: Merck, ABD
Etil asetat	: Sigma Aldrich, Switzerland
Sodyum karbonat dekahidrat	: Sigma Aldrich, Switzerland
Tiyoizonikotinamit	: Alfa Aesar, China
Tiyonikotinamit	: Alfa Aesar, China
5-Kloro-2-hidroksi asetofenon	: Sigma Aldrich, Switzerland
5-Metil-2-hidroksi asetofenon	: Sigma Aldrich, Switzerland
5-Metoksi-2-hidroksi asetofenon	: Sigma Aldrich, Switzerland
Sodyum asetat trihidrat	: Sigma Aldrich, Switzerland
Etanol	: Merck, ABD
Petrol eteri	: J. T. Baker, US

### **Kullanılan elektronik aletler**

Erime Derecesi Aleti: Stuart Melting Point Apparatus SMP30

İnfrared Spektrofotometresi: Perkin Elmer Spektrum Two Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) Spectrometer

Hidrojen-Nükleik Magnetik Rezonans (<sup>1</sup>H-NMR) Spektrometresi: Bruker 500 Hertz (MHz) UltraShield NMR Spektrofotometre

Karbon-Nükleik Magnetik Rezonans (<sup>13</sup>C-NMR) Spektrometresi: Bruker 125 MHz UltraShield NMR Spektrofotometre

Kütle Spektrometresi: Agilent 1100 Serisi Kütle Spektrometresi

### **Elde edilen bileşiklerin analizi**

#### ***Erime derecesi tayini***

Elde edilen bileşiklerin erime derecelerinin tayini, Stuart Melting Point Apparatus SMP30 ile yapılmıştır. Madde toz haline getirilip, bir ucu açık kapiler borulara 0,5 cm yüksekliğine kadar doldurularak değerler bulunmuştur.

#### ***İnce tabaka kromatografisi tayini***

Elde edilen bileşiklerin İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) analizleri, etil asetat:petrol eteri (50:50) solvan sisteminde, Thin Layer Chromatography (TLC) Silica gel 60 F<sub>254</sub> plaklarına uygulanarak yapılmıştır.

### *IR spektrumlarının eldesi*

Bileşiklerin infrared (IR) spektrumları, maddeler toz haline getirildikten sonra Perkin Elmer Spektrum Two FTIR Spektrofotometresi yardımıyla elde edilmiştir.

### *<sup>1</sup>H NMR spektrumlarının eldesi*

Elde edilen bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektrumları, yaklaşık 10 mg kadar maddenin dimetilsülfoksit (DMSO)-*d*<sub>6</sub> içindeki çözeltisinde çözülmesi ve internal standard tetrametilsilan (TMS) eklenmesi ile Bruker 500 MHz UltraShield NMR Spektrofotometresi kullanılarak elde edilmiştir.

### *<sup>13</sup>C NMR spektrumlarının eldesi*

Bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR spektrumları Bruker 125 MHz UltraShield NMR Spektrofotometresi kullanılarak elde edilmiştir.

### *MS spektrumlarının eldesi*

Elde edilen bileşiklerin kütle, (mass spectrometry, MS) spektrumları, Agilent 1100 serisi kütle spektrometresi ile alınmıştır.

### *C, H, N tayini*

Elde edilen bileşiklerin C, H, N yüzde oranları analizi Leco CHNS elementel analiz cihazı kullanılarak yapılmıştır.

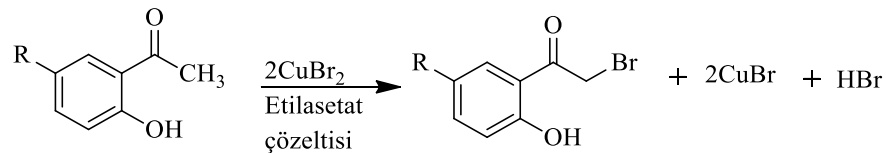
## **YÖNTEMLER**

### **Başlangıç Maddelerinin Elde Edilmesi**

#### ***2-Bromo-2'-hidroksi-5'-süstitüasetofenonun türevlerinin eldesi***

##### **Genel yöntem**

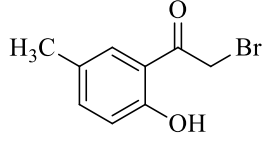
0.5 mol 5-süstitü-2-hidroksiasetofenon, 1 mol bakır (II) bromür ile etil asetat çözeltisi içerisinde 6-8 saat kaynatıldı. Bir gece bekledikten sonra, oluşan bakır (I) bromür süzülerek ayrıldı. Sıvı kısım su ile ekstre edilip, etil asetatlı faz sodyum karbonat ile ıslatılmış süzgeç kağıdından süzülür ve uçurularak **2-Bromo-2'-hidroksi-5'-süstitüasetofenonun türevleri** elde edilir. Klasik, etil asetat içerisinde asetofenon türevlerine yapılan bromlama reaksiyonu, bileşiklerimizin, fenolik bileşikler olmasından dolayı uygulanamamıştır.



R: CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl

**Şekil 19. 2-Bromo-2'-hidroksiasetofenonun türevlerinin eldesi**

### 2-Bromo-2'-hidroksi-5'-metilasetofenon

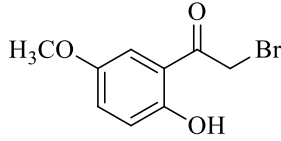


0.5 mol 5-metil-2-hidroksiasetofenon ve 1 mol bakır(II)bromür kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 30-32 °C

Lit. (Bouillot, 2008) orange oil

### 2-Bromo-2'-hidroksi-5'-metoksiasetofenon

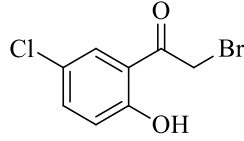


0.5 mol 5-metoksi-2-hidroksiasetofenon ve 1 mol bakır(II)bromür kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 52-53 °C

Lit. (Milton ve ark., 1955) E.n.: 54-58 °C

### 2-Bromo-2'-hidroksi-5'-kloroasetofenon



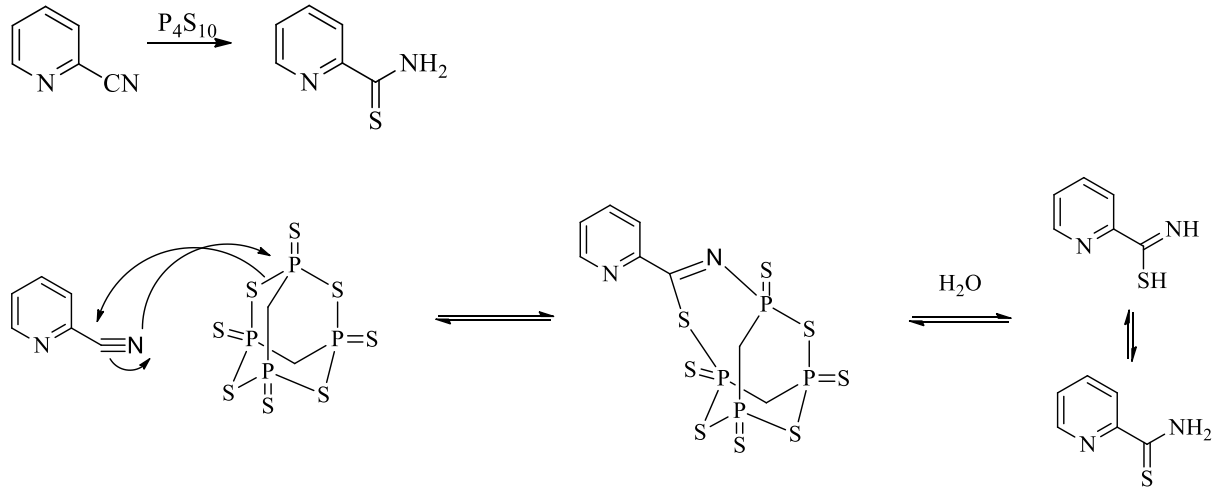
0.5 mol 5-kloro-2-hidroksiasetofenon ve 1 mol bakır(II)bromür kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 60-62 °C

Lit. (Sudhir ve ark., 2007) E.n.: 63-67 °C

### *Tiyopikolinamit eldesi*

Bu çalışmada tiyopikolinamit, tiyonikotinamit veya tiyoizonikotinamit ürevleri ile 2-bromo-2'-hidroksi-5'-metilasetofenon, 2-bromo-2'-hidroksi-5'-metoksiasetofenon, 2-bromo-2'-hidroksi-5'-kloroasetofenon türevleri reaksiyona sokulmuştur ve yeni bazı tiyazol türevleri elde edilmiştir. Pikolinonitrilin dioksan içerisinde fosforpentasülfür ile reaksiyonundan elde edilen tiyopikolinamit, reaksiyonun ileri basamaklarında kullanılmıştır (**Şekil 20**).



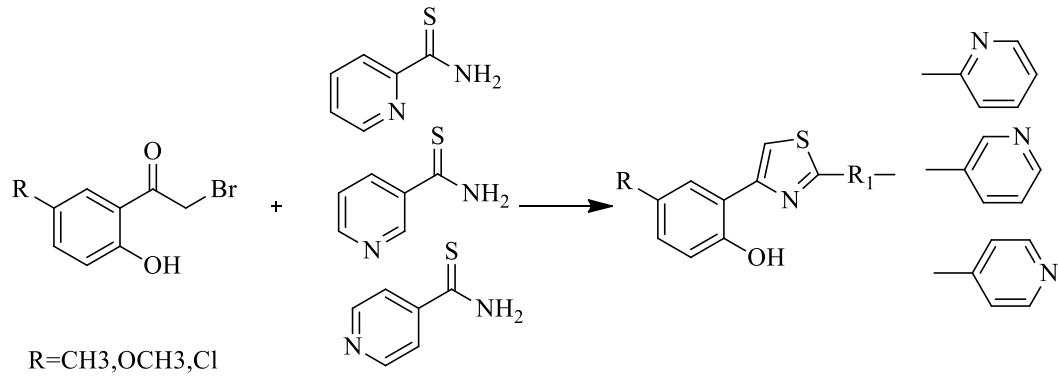
Şekil 20. Pikolinonitrilden tiyopikolinamid eldesi

## Sonuç Bileşiklerinin Elde Edilmesi

### 2-Piridil-4-(süstitüefenol)tiyazol türevlerinin eldesi

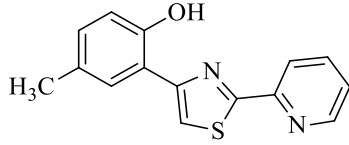
#### Genel Yöntem

2-Piridil-4-(süstitüefenol)tiyazol türevleri 50 ml etanol içerisinde tiyopikolinamid, tikoninamid veya tyoizoninamid ile önce oda sıcaklığında 30 dakika, sonra geri çeviren soğutucu altında 1 saat karıştırılarak kaynatıldı. Karışım soğumaya bırakıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı. Suyla muamele edilerek çözüldü. Doymuş sodyum asetat çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek alınır ve etanolden kristallendirildi (Şekil 22).



Şekil 21. 2-Piridil-4-(süstitüefenol)tiyazol türevlerinin eldesi

**Bileşik 1.** 4-((2-hidroksi-5-metil)fenil)-2-(piridin-2-il)tiyazol



5 mmol (1.34g) 5-metil-2-hidroksiasetofenonbromür ve 5 mmol (0.69g) tiyopikolinamit kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

Verim: %78.4

E.n.: 167 °C

Analiz

: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS

Hesaplanan

: C: 67.14    H: 4.51    N: 10.44

Bulunan

: C: 66.12    H:4.33    N: 9.99

**IR  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>)** : 3102-3048 (Aromatik C-H gerilim bandı) , 2987-2914 (Alifatik C-H gerilim bandı) , 1583-1525 (C=N, C=C gerilim bandı) , 1246 (C-O gerilim bandı)

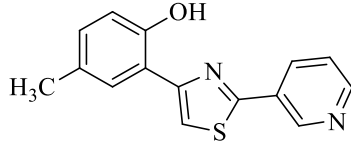
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 2.3 (3H, s, CH<sub>3</sub>) , 6.8 (1H, d, *J*: 8.1 Hz, fenil C<sub>3</sub>-H) , 7.0 (1H, dd, *j*: 2.0 Hz, *J*: 8.2 Hz, fenil C<sub>4</sub>-H) , 7.55-7.52 (1H, m, piridin C<sub>4</sub>-H) , 7.9 (1H, d, *J*: 1.7 Hz, fenil C<sub>6</sub>-H) , 8.0 (1H, td, *j*: 1.6 Hz, *J*: 7.7 Hz, piridin C<sub>5</sub>-H) , 8.2 (1H, d, *J*: 7.8 Hz, piridin C<sub>3</sub>-H) , 8.2 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub>-H) , 8.6 (1H, d, *J*: 4.1 Hz, piridin C<sub>6</sub>-H) , 10.2 (1H, s, OH)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 20.74 (CH<sub>3</sub>), 116.87 (tiyazol C<sub>5</sub>), 119.25(fenil C<sub>3</sub>), 119.78 (fenil C<sub>1</sub>), 119.82 (piridin C<sub>5</sub>), 125.70 (piridin C<sub>4</sub>) , 128.17(fenil C<sub>4</sub>) , 129.15(fenil C<sub>5</sub>) , 130.27 (fenil C<sub>6</sub>), 138.32 (piridin C<sub>3</sub>), 150.26 (piridin C<sub>2,6</sub>) , 150.71 (tiyazol C<sub>4</sub>) , 153.35 (tiyazol C<sub>2</sub>) , 167.24 (fenil C<sub>2</sub>)

**MS (ES) *m/z***: 269 (M+1)



**Bileşik 2.** 4-((2-hidroksi-5-metil)fenil)-2-(piridin-3-il)tiyazol



5 mmol (1.34g) 5-metil-2-hidroksiasetofenonbromür ve 5 mmol (0.69g) tiyoinikotinamid kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

Verim: %80.2

E.n.: 217 °C

Analiz

: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS

Hesaplanan

: C: 67.14    H: 4.51    N: 10.44

Bulunan

: C: 66.87    H: 4.13    N: 9.31

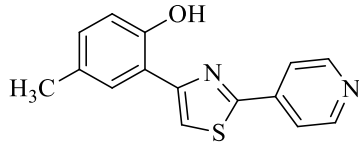
**IR  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  :** 3095, 3044, 3021 (Aromatik C-H gerilim bandı) , 2919 (Alifatik C-H gerilim bandı) , 1624-1552 (C=N, C=C gerilim bandı) , 1251-1238 (C-O gerilim bandı)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 2.3 (3H, s, CH<sub>3</sub>) , 6.9 (1H, d, *J*: 8.1 Hz, fenil C<sub>3</sub>-H) , 7.03 (1H, dd, *j*: 2.0 Hz, *J*: 8.1 Hz, fenil C<sub>4</sub>-H) , 7.76-7.73 (1H, m, piridin C<sub>5</sub>-H) , 8.0 (1H, d, *J*: 1.7 Hz, fenil C<sub>6</sub>-H) , 8.3 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub>-H) , 8.6 (1H, d, *J*: 6.4 Hz, piridin C<sub>4</sub>-H) , 8.7 (1H, d, *J*: 4.4 Hz, piridin C<sub>6</sub>-H) , 9.3 (1H, s, piridin C<sub>2</sub>-H) , 10.3 (1H, s, OH)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 20.72 (CH<sub>3</sub>) , 116.83 (tiyazol C<sub>5</sub>) , 118.54 (fenil C<sub>3</sub>) , 119.68 (fenil C<sub>1</sub>) , 125.65 (piridin C<sub>5</sub>) , 128.18 (fenil C<sub>4</sub>) , 129.45 (fenil C<sub>5</sub>) , 130.12 (piridin C<sub>3</sub>) , 130.41 (fenil C<sub>6</sub>) , 136.40 (piridin C<sub>4</sub>) , 145.64 (piridin C<sub>6</sub>) , 149.30 (piridin C<sub>2</sub>) , 153.24 (tiyazol C<sub>4</sub>) , 153.37 (tiyazol C<sub>2</sub>) , 161.94 (fenil C<sub>2</sub>)

**MS (ES) *m/z*:** 269 (M+1)

**Bileşik 3.** 4-((2-hidroksi-5-metil)fenil)-2-(piridin-4-il)tiyazol



5 mmol (1.34g) 5-metil-2-hidroksiasetofenonbromür ve 5 mmol (0.69g) tiyazonikotinamit kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

Verim: %79.3

E.n.: 184.5 °C

Analiz

: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS

Hesaplanan

: C: 67.14    H: 4.51    N: 10.44

Bulunan

: C: 66.31    H: 3.99    N: 10.31

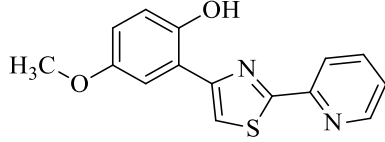
**IR  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>)** : 3106-3031 (Aromatik C-H gerilim bandı) , 2913 (Alifatik C-H gerilim bandı) , 1624-1594 (C=N, C=C gerilim bandı) , 1238 (C-O gerilim bandı)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 2.3 (3H, s, CH<sub>3</sub>) , 6.9 (1H, d, *J*: 8.2 Hz, fenil C<sub>3</sub>-H) , 7.0 (1H, dd, *j*: 1.8 Hz, *J*: 8.1 Hz, fenil C<sub>4</sub>-H) , 7.9 (2H, d, *J*: 6.0 Hz, piridin C<sub>3,5</sub>-H) , 8.0 (1H, d, *J*: 1.6 Hz, fenil C<sub>6</sub>-H) , 8.3 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub>-H) , 8.7 (2H, d, *J*: 6.0 Hz, piridin C<sub>2,6</sub>-H) , 10.3 (1H, s, OH)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 20.72 (CH<sub>3</sub>), 116.83 (tiyazol C<sub>5</sub>), 119.19 (fenil C<sub>3</sub>), 119.71 (fenil C<sub>1</sub>), 120.57 (piridin C<sub>3,5</sub>), 128.21 (fenil C<sub>4</sub>), 129.45 (fenil C<sub>5</sub>), 130.45 (fenil C<sub>6</sub>), 139.86 (piridin C<sub>4</sub>), 151.28 (piridin C<sub>2,6</sub>), 153.38 (tiyazol C<sub>4</sub>), 153.46 (tiyazol C<sub>2</sub>) , 163.23 (fenil C<sub>2</sub>)

**MS (ES) *m/z***: 269 (M+1)

**Bileşik 4.** 4-((2-hidroksi-5-metoksi)fenil)-2-(piridin-2-il)tiyazol



5 mmol (1.42g) 5-metoksi-2-hidroksiasetofenonbromür ve 5 mmol (0.69g) tiyopikolinamit kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %79.8

E.n.: 142.8 °C

Analiz

: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Hesaplanan

: C: 63.36 H: 4.25 N: 9.85

Bulunan

: C: 62.78 H: 3.83 N: 9.76

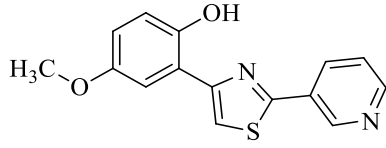
**IR  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>)** : 3076 (Aromatik C-H gerilim bandı) , 2981 (Alifatik C-H gerilim bandı) , 1626-1584 (C=N, C=C gerilim bandı) , 1222 (C-O gerilim bandı)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 3.8 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) , 6.8 (1H, dd, *j*: 3.1 Hz, *J*: 8.8 Hz, fenil C<sub>4</sub>-H) , 6.9 (1H, d, *J*: 8.8 Hz, fenil C<sub>3</sub>-H) , 7.54-7.52 (1H, m, piridin C<sub>4</sub>-H) , 7.7 (1H, d, *J*: 3.0 Hz, fenil C<sub>6</sub>-H) , 8.0 (1H, td, *j*: 1.7 Hz, *J*: 7.7 Hz, piridin C<sub>5</sub>-H) , 8.2 (1H, d, *J*: 7.8 Hz, piridin C<sub>3</sub>-H) , 8.3 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub>-H) , 8.6 (1H, d, *J*: 3.6 Hz, piridin C<sub>6</sub>-H) , 10.1 (1H, s, OH)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 55.99 (OCH<sub>3</sub>) , 113.52 (tiyazol C<sub>5</sub>) , 115.76(fenil C<sub>3</sub>) , 117.71 (fenil C<sub>1</sub>) , 119.79 (fenil C<sub>4</sub>) , 119.82 (piridin C<sub>5</sub>) , 120.43 (fenil C<sub>6</sub>) , 125.72 (piridin C<sub>4</sub>) , 138.31 (piridin C<sub>3</sub>) , 149.57 (piridin C<sub>5</sub>) , 150.24 (piridin C<sub>6</sub>) , 150.67 (piridin C<sub>2</sub>) , 152.70 (tiyazol C<sub>4</sub>) , 153.08 (tiyazol C<sub>2</sub>) , 167.28 (fenil C<sub>2</sub>)

**MS (ES) *m/z***: 285 (M+1)

**Bileşik 5.** 4-((2-hidroksi-5-metoksi)fenil)-2-(piridin-3-il)tiyazol



5 mmol (1.42g) 5-metoksi-2-hidroksiasetofenonbromür ve 5 mmol (0.69g) tiyonikotinamit kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

Verim: %81.3

E.n.: 167 °C

Analiz

: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Hesaplanan

: C: 63.36    H: 4.25    N: 9.85

Bulunan

: C: 63.05    H: 4.18    N: 9.70

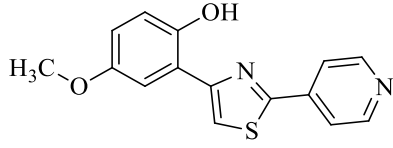
**IR  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>)** : 3063 (Aromatik C-H gerilim bandı) , 2944-2906 (Alifatik C-H gerilim bandı) , 1624-1573 (C=N, C=C gerilim bandı) , 1221 (C-O gerilim bandı)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 3.7 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) , 6.8 (1H, dd, *j*: 3.1 Hz, *J*: 8.8 Hz, fenil C<sub>4</sub>-H) , 6.9 (1H, d, *J*: 8.8 Hz, fenil C<sub>3</sub>-H) , 7.60-7.57 (1H, m, piridin C<sub>5</sub>-H) , 7.7 (1H, d, *J*: 3.11 Hz, fenil C<sub>6</sub>-H) , 8.3 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub>-H) , 8.4 (1H, d, *J*: 5.9 Hz, piridin C<sub>4</sub>-H) , 8.7 (1H, d, *J*: 3.3 Hz, piridin C<sub>6</sub>-H) , 9.2 (1H, s, piridin C<sub>2</sub>-H) , 10.1 (1H, s, OH)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 55.99 (OCH<sub>3</sub>) , 113.68 (tiyazol C<sub>5</sub>) , 115.89 (fenil C<sub>3</sub>) , 117.69 (fenil C<sub>1</sub>) , 118.40 (fenil C<sub>4</sub>) , 120.35 (fenil C<sub>6</sub>) , 124.77 (piridin C<sub>5</sub>) , 129.27 (piridin C<sub>3</sub>) , 134.17 (piridin C<sub>4</sub>) , 147.47 (piridin C<sub>6</sub>) , 149.57 (piridin C<sub>2</sub>) , 151.48 (fenil C<sub>5</sub>) , 152.69 (tiyazol C<sub>4</sub>) , 152.88 (tiyazol C<sub>2</sub>) , 163.17 (fenil C<sub>2</sub>)

**MS (ES) *m/z***: 285 (M+1)

**Bileşik 6.** 4-((2-hidroksi-5-metoksi)fenil)-2-(piridin-4-il)tiyazol



5 mmol (1.42g) 5-metoksi-2-hidroksiasetofenonbromür ve 5 mmol (0.69g) tiyozonikotinamit kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

Verim: %78.6

E.n.: 153.4 °C

Analiz

: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Hesaplanan

: C: 63.36    H: 4.25    N: 9.85

Bulunan

: C: 62.77    H: 3.9    N: 9.31

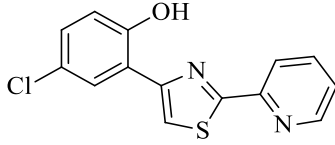
**IR**  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3124-3065 (Aromatik C-H gerilim bandı) , 2951 (Alifatik C-H gerilim bandı) , 1622-1595 (C=N, C=C gerilim bandı) , 1215 (C-O gerilim bandı)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.7 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.8 (1H, dd, *J*:3.1 Hz, *J*: 8.8 Hz, fenil C<sub>4</sub>-H) , 6.9 (1H, d, *J*: 8.8 Hz, fenil C<sub>3</sub>-H) , 7.7 (1H, d, *J*: 3.12 Hz, fenil C<sub>6</sub>-H) , 7.9 (2H, d, *J*: 6.0 Hz, piridin C<sub>3,5</sub>-H) , 8.4 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub>-H) , 8.7 (2H, d, *J*: 4.6 Hz, piridin C<sub>2,6</sub>-H) , 10.1 (1H, s, OH)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 55.99 (OCH<sub>3</sub>) , 113.78 (tiyazol C<sub>5</sub>) , 115.96 (fenil C<sub>3</sub>) , 117.70 (fenil C<sub>1</sub>), 119.69 (fenil C<sub>4</sub>) 120.34 (fenil C<sub>6</sub>), 120.57 (piridin C<sub>3,5</sub>), 139.81 (piridin C<sub>4</sub>), 149.60 (fenil C<sub>5</sub>), 151.28 (piridin C<sub>2,6</sub>), 152.70 (tiyazol C<sub>4</sub>), 153.20 (tiyazol C<sub>2</sub>), 163.29 (fenil C<sub>2</sub>)

**MS (ES) *m/z*:** 285 (M+1)

**Bileşik 7.** 4-((2-hidroksi-5-kloro)fenil)-2-(piridin-2-il)tiyazol



5 mmol (1.44g) 5-kloro-2-hidroksiasetofenonbromür ve 5 mmol (0.69g) tiyopikolinamit kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

Verim: %79.5

E.n.: 193.7 °C

Analiz

: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS

Hesaplanan

: C: 58.23    H: 3.14    N: 9.70

Bulunan

: C: 57.34    H: 2.90    N: 9.45

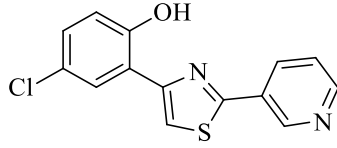
**IR  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>)** : 3105 (Aromatik C-H gerilim bandı) , 1581-1566 (C=N, C=C gerilim bandı) , 1247 (C-O gerilim bandı)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 7.0 (1H, d, *J*: 8.6 Hz, fenil C<sub>3</sub>-H) , 7.2 (1H, dd, *j*: 2.7 Hz, *J*: 8.6 Hz, fenil C<sub>4</sub>-H) , 7.54-7.52 (1H, m, piridin C<sub>4</sub>-H) , 8.0 (1H, td, *j*: 1.6 Hz, *J*: 7.6 Hz, piridin C<sub>5</sub>-H) , 8.2 (1H, d, *J*: 2.7 Hz, fenil C<sub>6</sub>-H) , 8.2 (1H, d, *J*: 7.8 Hz, piridin C<sub>3</sub>-H) , 8.3 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub>-H) , 8.6 (1H, d, *J*: 4.7 Hz, piridin C<sub>6</sub>-H) , 10.7 (1H, s, OH)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 118.61 (tiyazol C<sub>5</sub>), 119.94 (piridin C<sub>5</sub>), 120.91 (fenil C<sub>3</sub>), 122.10 (fenil C<sub>1</sub>), 123.41 (fenil C<sub>4</sub>), 125.77 (piridin C<sub>4</sub>), 128.30 (fenil C<sub>6</sub>), 129.07 (fenil C<sub>5</sub>), 138.30 (piridin C<sub>3</sub>), 150.22 (piridin C<sub>6</sub>), 150.64 (piridin C<sub>2</sub>), 151.47 (tiyazol C<sub>4</sub>), 154.40 (tiyazol C<sub>2</sub>), 167.51 (fenil C<sub>2</sub>)

**MS (ES) *m/z***: 289 (M+1)

**Bileşik 8.** 4-((2-hidroksi-5-kloro)fenil)-2-(piridin-3-il)tiyazol



5 mmol (1.44g) 5-kloro-2-hidroksiasetofenonbromür ve 5 mmol (0.69g) tiyonikotinamit kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

Verim: %80.3

E.n.: 179.3 °C

Analiz

: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS

Hesaplanan

: C: 58.23    H: 3.14    N: 9.70

Bulunan

: C: 57.78    H: 2.99    N: 9.21

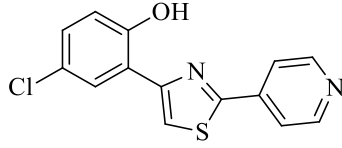
**IR  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>)** : 3094-3041 (Aromatik C-H gerilim bandı) , 1575-1518 (C=N, C=C gerilim bandı) , 1246 (C-O gerilim bandı)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 7.0 (1H, d, *J*: 8.67 Hz, fenil C<sub>3</sub>-H) , 7.2 (1H, dd, *j*: 2.7 Hz, *J*: 8.6 Hz, fenil C<sub>4</sub>-H) , 7.59-7.56 (1H, m, piridin C<sub>5</sub>-H) , 8.2 (1H, d, *J*: 2.6 Hz, fenil C<sub>6</sub>-H) , 8.3 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub>-H) , 8.4 (1H, d, *J*: 9.7 Hz, piridin C<sub>4</sub>-H) , 8.7 (1H, d, *J*: 4.7 Hz, piridin C<sub>6</sub>-H) , 9.2 (1H, s, piridin C<sub>2</sub>-H) , 10.7 (1H, s, OH)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 118.58 (tiyazol C<sub>5</sub>) , 119.50 (fenil C<sub>3</sub>) , 121.97 (fenil C<sub>1</sub>) , 123.41 (fenil C<sub>4</sub>) , 124.75 (piridin C<sub>5</sub>) , 128.51 (fenil C<sub>6</sub>) , 129.18 (piridin C<sub>3</sub>) , 129.22 (fenil C<sub>5</sub>) , 134.22 (piridin C<sub>4</sub>) , 147.53 (piridin C<sub>6</sub>) , 151.29 (tiyazol C<sub>4</sub>) , 151.53 (tiyazol C<sub>2</sub>) , 154.40 (piridin C<sub>2</sub>) , 163.17 (fenil C<sub>2</sub>)

**MS (ES) *m/z***: 289 (M+1)

**Bileşik 9.** 4-((2-hidroksi-5-kloro)fenil)-2-(piridin-4-il)tiyazol



5 mmol (1.44g) 5-kloro-2-hidroksiasetofenonbromür ve 5 mmol (0.69g) tiyazonikotinamit kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

Verim: %78.5

E.n.: 203.6 °C

Analiz

: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS

Hesaplanan

: C: 58.23    H: 3.14    N: 9.70

Bulunan

: C: 57.77    H: 2.95    N: 9.55

**IR**  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3032 (Aromatik C-H gerilim bandı) , 1596-1555 (C=N, C=C gerilim bandı) , 1254 (C-O gerilim bandı)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.0 (1H, d, *J*: 8.6 Hz, fenil C<sub>3</sub>-H) , 7.2 (1H, dd, *j*: 2.7 Hz, *J*: 8.6 Hz, fenil C<sub>4</sub>-H) , 7.9 (2H, d, *J*: 6.0 Hz, piridin C<sub>3,5</sub>-H) , 8.2 (1H, d, *J*: 2.7 Hz, fenil C<sub>6</sub>-H) , 8.4 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub>-H) , 8.7 (2H, d, *J*: 4.6 Hz, piridin C<sub>2,6</sub>-H) , 10.7 (1H, s, OH)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 118.60 (tiyazol C<sub>5</sub>), 120.66 (piridin C<sub>3</sub>), 120.88 (fenil C<sub>3</sub>), 121.95 (fenil C<sub>1</sub>), 123.42 (fenil C<sub>4</sub>), 128.55 (fenil C<sub>6</sub>), 129.30 (fenil C<sub>5</sub>), 139.75 (piridin C<sub>4</sub>), 151.29 (piridin C<sub>2,6</sub>), 151.60 (tiyazol C<sub>4</sub>), 154.43 (tiyazol C<sub>2</sub>), 163.58 (fenil C<sub>2</sub>)

**MS (ES) *m/z*:** 289 (M+1)



## **XTT Çalışmaları**

Tetrazolium tuzu XTT (2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil)-2H-tetrazolyum-5-karboksanilid) yaşayan hücrelerinin metabolik aktivitelerinin ölçülmesinde kullanılabilir. Tetrazolium tuzu canlı hücrelerde mitokondrial süksinat dehidrojenaz enzimi ile formazana dönebilir. Formazan fotometrik olarak hesaplanabilir ve bu değer canlı hücrelerin sayısı ile orantılıdır (Yurttas ve ark., 2014). Bu sitotoksite testinde National Institute of Health (NIH)/3T3 ve MCF-7 hücre hatları kullanıldı. Bu hücreler FBS, 100 IU/ml penisilin ve 100 mg/ml streptomisin içeren Roswell Park Memorial Institute (RPMI) medyumunda %5 CO<sub>2</sub> ve 37<sup>0</sup>C de inkübe edildi. NIH/3T3 ve MCF-7 hücreleri 96 kuyucuklu plate 2x10<sup>4</sup> hücre olacak şekilde ekildi. Hücreler 24 saat inkübe edildikten sonra, hücrenin medyumunu ortamdan alındı ve hücre medyumuna 3.9-500 µg/ml konsantrasyonda bileşik eklendi. 24 saat inkübe edildikten sonra, Cytotox-XTT 1 Parameter Cytotoxicity Kit ile NIH/3T3 ve MCF-7 hücrelerin mitokondrial aktivitelerini ölçmek için sitotoksite testi uygulandı. İlk olarak, hücreler PBS ile yıkandı ve her kuyucuğa 200 µl taze medyum eklendi. XTTI ve XTTII solüsyonları 1:100 oranında eklenerek karıştırıldı. Daha sonra, bu karışımdan 50 µl her kuyucuğa eklendi ve plak %5 CO<sub>2</sub> ve 37<sup>0</sup>C de 3 saat inkübe edildi. Daha sonra plakların OD değerleri 480 nm de, referans dalga boyu olarak 680 nm ile ölçüldü. Bileşiğin her bir konsantrasyonu için % inhibisyon hesaplandı. IC<sub>50</sub> değeri non-linear regresyon analizi ile tahmin edildi. Cisplatin (pozitif kontrol olarak kullanıldı. Bileşiklerin stok solüsyonu DMSO ile hazırlandı ve daha sonra taze medyum ile dilüe edildi. En son DMSO konsantrasyonu %0,1 in altındaydı. Bütün deneyler dublike yapıldı.

## **Moleküler Modelleme Çalışmaları**

Moleküler modelleme çalışmaları sırasında, X-ray kristal yapısı olarak, Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) protein veri bankası içeriğinde yer alan “Androstendion ile kompleks halde bulunan insan plasental aromataz sitokrom P450 kristal yapısı” (Pdb ID; 3EQM) na ait kristalografik veriler PDB formatında kaydedilmiş ve genel kullanıma sunulmuştur (Ghosh ve ark., 2009; Berman ve ark., 2000)

Protein yapısı, docking işlemlerinde kullanılan GRID dosyalarının hazırlanması ve çeşitli algoritmalarla gerçekleştirilen docking ve skoreleme işlemleri Maestro (Schrodinger Inc, ABD) yazılımı ve ilgili alt üniteleri ile gerçekleştirilmiştir. Etkileşimin doğasının ve olasılıklarının incelenmesine ait grafikler ve şekiller, MOE (Chemical Computing Group Inc., Kanada) yazılımına ait özel yazılım olan “Ligand-receptor contacts (visualization+scoring) SVL” yardımıyla sağlanmıştır. Bilgisayar gerektiren tüm işlemler, İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi bünyesindeki iş istasyonları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## **Metod**

### *Kullanılacak ligand setin hazırlanması*

Bileşilerin tümünün yapısı Maestro (Schrodinger Inc, ABD) program modülleri yardımıyla üç boyutlu olarak çizilmiştir. Yapılarının, ligprep modülü kullanılarak, enerjileri minimize edilmiş, pH 7 (+/-2) iyonize formları, tautomerleri hazırlanmış, tekrar eden ve tuz formunda olanlar ayıklanmıştır.

### *Kullanılacak hedefin hazırlanması*

Protein veri bankası içeriğinden “Androstendion ile kompleks halde bulunan insan plasental aromataz sitokrom P450 kristal yapısı” (Pdb ID; 3EQM) na ait kristalografik veriler Protein Data Bank (PDB) formatında indirilmiştir (36). Takiben Maestro (Schrodinger Inc, USA) programının altında bulunan “protein preparation wizard” yardımıyla yapının hidrojenleri eklenmiş ve bağ yapıları program yazılımına uygun olarak tekrar düzenlenmiştir. Rotasyona açık olan amino asitlerin uygun yan zincir pozisyonları ve olası protein içi H bağlar belirlendikten sonra tüm yapının hidrojenleri Optimized Potentials for Liquid Stimulations (OPLS) 2005 enerji parametreleri kullanılarak minimize edilmiştir.

### *Aktif yöreye ait GRID lerin hazırlanması*

Maestro (Schrodinger Inc, USA), Glide-Grid preparation modülü kullanılarak aktif yöreye ait çeşitli etkileşim haritaları hazırlanmıştır. Dosyanın hazırlanması sırasında orjinal ligand merkez noktası olarak alınmış, Van der Waals ölçümleme faktörleri yazılıma özgü değerler kullanılarak yapılmıştır.

### *Docking ve skora*

Daha önce hazırlanmış ligandların optimize edilmiş GRID dosyası yardımı ile Maestro (Schrodinger Inc), Glide-docking ara yüzü kullanılarak HTVS ve XP formunda dock edilmiştir. Her basamakta skora, maksimum docking ve maksimum e-model skorları ile ölçümlenmiş, artan sırada düzenlenmiş ve pozlar incelenmiştir. Son basamakta biyolojik aktivitesi belirlenmiş maddeye ait seçilen poz ve hazırlanmış protein yapısı pdb uzantısı ile kaydedilmiştir.

### *Etkileşim grafikleri ve şekillerin hazırlanması*

Docking işlemi sırasında kaydedilen pdb dosyaları MOE (Chemical Computing Group Inc., Kanada) yazılımı yardımıyla tekrar açılmış ve olası bozulmalara karşın kontrol edilmiştir. Daha sonra modül ile kullanılabilen bir özel yazılım olan “Ligand-receptor contacts (visualization+scoring) SVL” yardımıyla ligand-aktif yöre arası etkileşim olasılıkları ve mesafe hesapları yapılmış ve yorumlanmıştır. Hesaplamalar sonucunda oluşan grafikler ve etkileşimler, yüksek çözünürlüklü resim formatında kaydedilerek metin içeriğine yerleştirilmiştir.

## BULGULAR ve TARTIŞMA

Elde edilen dokuz bileşiğin ortak olan kısmı tiyazol kalıntısıdır. Tiyazol yapısının ikinci konumunda piridil kalıntıları, dördüncü konumunda ise süstitüe fenol kalıntıları yer almıştır. Fenolik OH grubu aril kalıntısının ikinci konumunda, süstitüentler ise beşinci konumunda yer almışlardır. MCF-7 hücrelerine karşı denenen antikanser etki testlerinde standart bileşikler olarak letrazol, anastrazol, ekzemestan ve formestan kullanılmıştır. Standart bileşikler içinde en yüksek etki değeri ile ekzemestan, en dikkat çekici bileşiktir. Standart bileşiklerin etki değerleri ile bileşiklerimizin etki değerleri kıyaslandığı zaman, tüm bileşiklerimizin oldukça etkili oldukları görülmektedir. Bileşik 3'ün yani 2-(2-piridil)-4-(2-hidroksi-5-metilfenil)tiyazolün en yüksek etki değerine sahip olduğu görülmüştür. Bu değer, (166.3 µg/ml) en etkili standart bileşiğin değerinden daha yüksektir (181.1 µg/ml). İkinci, üçüncü ve dördüncü en etkili bileşikler, sırasıyla Bileşik 9, 2-(4-piridil)-4-(2-hidroksi-5-klorofenil)tiyazol ve Bileşik 4, 2-(2-piridil)-4-(2-hidroksi-5-metoksifenil)tiyazol ve Bileşik 4, 2-(4-piridil)-4-(2-hidroksi-5-metoksifenil)tiyazol'dür. Bu bileşiklerden Bileşik 3, 6 ve 9'un ortak özelliği 4-piridil kalıntısı taşımaları, bileşik 4 ve 6'nın ortak özellikleri ise fenolik kalıntı üzerinde metoksi grubu taşımalarıdır. Bu durumda, etki üzerinde fenolik kalıntıdan ziyade 4-piridil kalıntısının daha etkin olduğu söylenebilir.

Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, yukarıda belirtilen yapı-etki ilişkileri göz önüne alınarak piridil kalıntısı, pirimidinil veya piridazinil kalıntılarıyla yer değiştirilerek elde edilecek bileşiklerin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

### Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

#### *IR spektral bulgular*

Bütün bileşiklerimizde ortak olan aromatik C-H gerilim bandı beklenen bir şekilde 3021-3124 cm<sup>-1</sup>'de gelmiştir. Bileşik<sub>1</sub>, Bileşik<sub>2</sub>, Bileşik<sub>3</sub>, Bileşik<sub>4</sub>, Bileşik<sub>5</sub> ve Bileşik<sub>6</sub>'daki süstitüe fenil ve metoksi gruplarındaki alifatik C-H gerilim bandı 2906-2987 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. Tüm bileşiklerimizde ortak olan C=N, C=C gerilim bandları 1518-1626 cm<sup>-1</sup>'de gelmişlerdir. C-O gerilim bandı aromatik halkayla rezonans olarak etkileşim içinde olmsından dolayı düşük frekansta 1215-1254 cm<sup>-1</sup>'de gelmişlerdir. Bileşiklerimizi karakterize etmede yardımcı olan bandlar, beklendiği şekilde gözlenmişlerdir.

#### *<sup>1</sup>H-NMR spektral bulgular*

Tüm bileşiklerimizin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları alınmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Tüm bileşiklerimiz için ortak olan tiyazol kalıntısının C<sub>5</sub>-H protonları singlet olarak rezonansa uğramışlar ve 8.2-8.4 ppm civarında gözlenmişlerdir. Süstitüe fenil yapısının C<sub>3</sub>-H protonları tüm bileşiklerimizde 6.8-7.0 ppm civarında dublet olarak rezonansa uğrarken, C<sub>4</sub>-H protonları 6.8-7.2 ppm civarında, allilik yapının da etkisiyle double dublet olarak rezonansa uğramışlardır. C<sub>6</sub>-H protonları ise 7.7-8.2 ppm civarında dublet olarak gözlenmişlerdir. Bileşik<sub>1</sub>, Bileşik<sub>2</sub> ve Bileşik<sub>3</sub>'de ortak olan CH<sub>3</sub> protonları 2.3 ppm'de singlet olarak görülürken, Bileşik<sub>4</sub>, Bileşik<sub>5</sub> ve Bileşik<sub>6</sub> için OCH<sub>3</sub> protonları 3.7-3.8 ppm civarında gözlenmiştir. Süstitüe piridin halkasının protonları azotun indüktif etkisinden de dolayı 7.5-9.3 ppm civarında rezonansa girmişlerdir. Bileşik<sub>1</sub>, Bileşik<sub>4</sub> ve Bileşik<sub>7</sub>'de piridin C<sub>5</sub>-H protonları, allilik yarılmanın da etkisiyle tripletin dubleti olarak rezonansa uğrarlarken, Bileşik<sub>2</sub>,

Bileşik<sub>5</sub> ve Bileşik<sub>8</sub>'deki piridin C<sub>5</sub>-H protonlarının rezonansları multiplet olarak gözlenmişlerdir. Tüm bileşiklerde ortak olan OH protonları 10.1-10.7 ppm arasında singlet olarak rezonansa girmiştir.

### ***<sup>13</sup>C-NMR spektral bulgular***

Tüm bileşiklerimizde ortak olan tiyazol halkasının 5. konumundaki karbonu 113.6-18.6 ppm civarında rezonans gösterirken, 2. konumdaki karbonu 113.6-154.4 ppm civarında rezonans göstermiştir. Değer aralığının bu kadar farklı olması, yapılarıdaki süstitüe atomların indüktif etkilerinden kaynaklanmaktadır. Tiyazolün 4. konumdaki karbonu 150.7-153.3 ppm civarında rezonansa girmiştir. Bileşik<sub>1</sub>, Bileşik<sub>2</sub> ve Bileşik<sub>3</sub>'deki süstitüe CH<sub>3</sub> üzerindeki karbon atomları gölgelenmenin çok olmasından dolayı 20.7 ppm civarında rezonans gösterirken, Bileşik<sub>4</sub>, Bileşik<sub>5</sub> ve Bileşik<sub>6</sub>'daki süstitüe OCH<sub>3</sub> üzerindeki karbon atomları da benzer şekilde yüksek alanda, 55.9 ppm'de rezonans göstermişlerdir.

### ***MS spektral bulgular***

Bileşikler 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 için alınan MS spektrumlarında, kullanılan yöntem gereği M+1 pikleri elde edilmiştir. Bütün bileşikler için elde edilen spektrumlarda M+1 pikleri aynı zamanda temel piklerdir.

### **Sitotoksite Testlerinin Değerlendirilmesi**

**Çizelge 2. Bileşiklerin MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksite aktiviteleri (µg/ml, µM)**

<b>Bileşik</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µg/ml)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>
1	295.3	1100.7
2	317.5	1183.4
3	166.3	619.8
4	244.0	858.1
5	287.3	1010.3
6	267.8	942.0
7	535.1	1853.3
8	345.0	1194.9
9	212.7	736.5
Letrazol	3369.3	11809.5
Eksemestan	181.1	610.8
Anastrazol	8685.0	29604.7
Formestan	1377.0	4553.5

Sonuçlara göre bütün bileşikler MCF-7 hücreleri üzerinde antiproliferatif etki göstermiştir. Bileşik 3, MCF-7 hücreleri üzerinde en yüksek sitotoksik aktiviteyi göstermiştir. Bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerleri Çizelge 2 de verilmiştir.

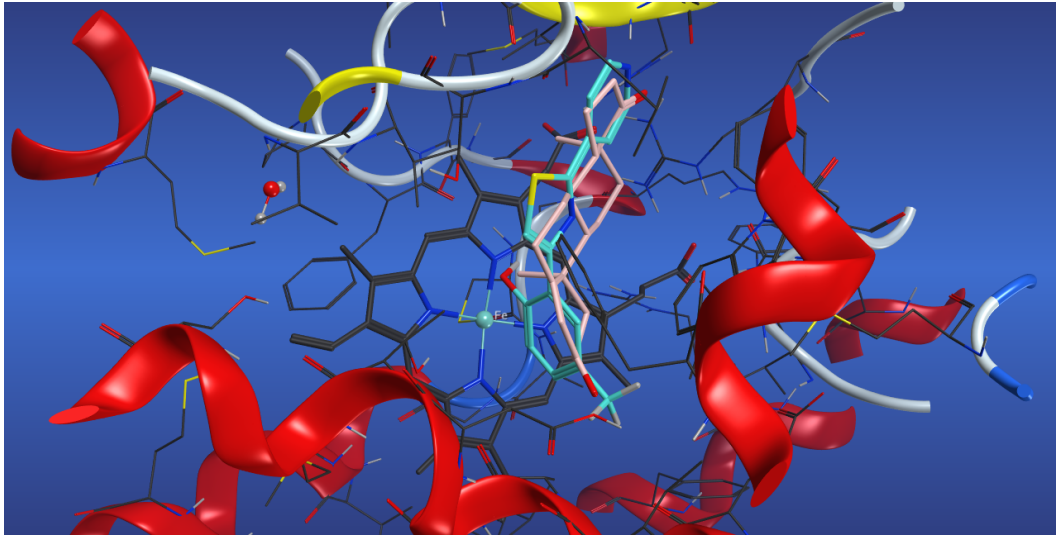
Ayrıca Bileşik 3 ü sitotoksik aktivite sonuçları NIH 3T3 ve MCF-7 hücreleri karşılaştırıldığında en yüksek seçiciliği gösterdiği görülmüştür. Bileşiklerin NIH 3T3 hücrelerine göre IC<sub>50</sub> değerleri Çizelge 3 de verilmiştir.

Çizelge 3. Bileşiklerin NIH 3T3 hücreleri üzerindeki sitotoksisite aktiviteleri ( $\mu\text{g/ml}$ ,  $\mu\text{M}$ )

Bileşik	IC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	IC50 ( $\mu\text{M}$ )
1	2.6	9.7
2	179.5	668.9
3	2900.8	10810.6
4	2215.0	7790.2
5	732.8	2577.2
6	16.2	56.8
7	353.6	1224.7
8	284.2	984.2
9	128.0	443.3
Letrazol	158.9	557.1
Eksemestan	291.7	984.2
Anastrazol	130.1	443.3
Formestane	2.9	9.7

### Moleküler Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tüm bileşiklere ait e-model skorları artan sırada sıralandığında, ölçümlenen biyolojik aktiviteler ile korelasyon gözlenmektedir. 3EQM X-ray kristal yapısı içeriğinde bulunan 4-andosten-3-17-dion yapısı ve en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan Bileşik 3'ün XP docking protokolü ile belirlenen pozunun aktif yöreye yerleşimleri aşağıda karşılaştırmalı verilmektedir (Şekil 22).

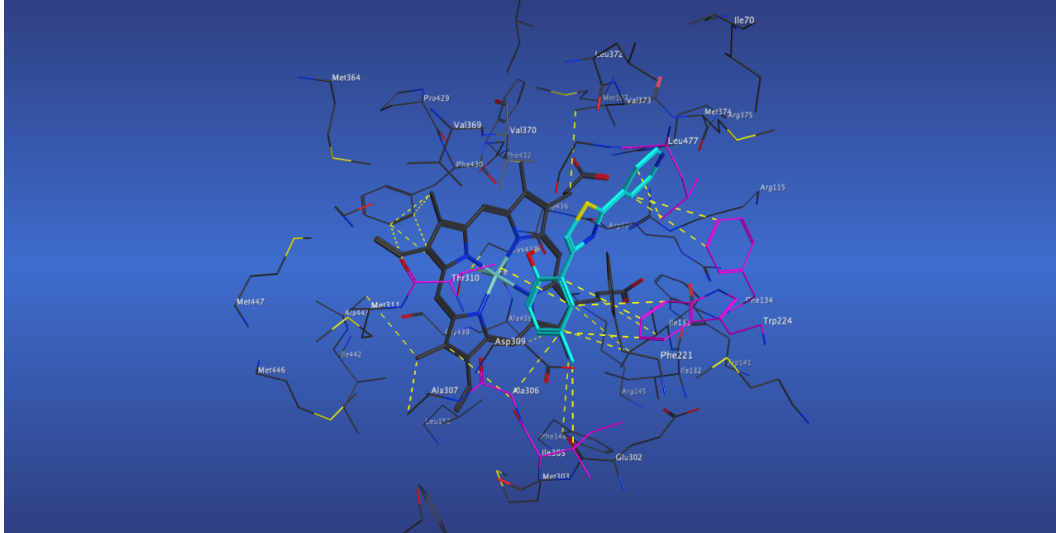


Şekil 22. Bileşik 3 (C: Açık Mavi , O: kırmızı, N: Mavi) ve 4-andosten-3-17-dion (C: Pembe, O: kırmızı, N: Mavi)

Bileşik 3'e ait HTVS ve XP protokolleri ile elde edilen e-model skorları sırasıyla -44,910 ve -40,700 dür. Bu bileşik her iki protokolle yapılan simülasyonda da en yüksek bağlanma skorunu almıştır.

Bileşik-aktif yöre arası etkileşim olasılıkları ve mesafe hesapları, “Ligand-receptor contacts (visualization+scoring) SVL” yardımıyla hesaplanmış ve

aşağıda verilmiştir. Bu hesaplamalar sonucunda bileşik ve aktif yöre amino asitleri arasında su molekülü kullanılarak veya kullanılmaksızın H-bağı, iyon-iyon ve iyon-dipol bazlı yük etkileşimleri olasılıklarına rastlanmamıştır. Bileşiğin aktif yöreye oturumunda hidrofobik etkileşmelerin etkinliği gözlemlenmiştir (**Şekil 23**). Etkileşimler filtre edilirken %90 olasılık üstünde olanlar seçilmiş ve ortalama mesafenin 4.4 Å olduğu belirlenmiştir.



**Şekil 23.** 4-((2-hidroksi-5-metil)fenil)-2-(piridin-4-il)tiyazol (Bileşik 3) yapısı ile 3EQM arasındaki hidrofobik etkileşmeler (C (ligand): mavi, C (aktif hidrofobik amino asitler); eflatun, N: mavi)

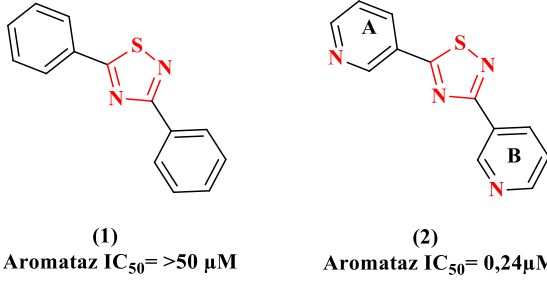
Bileşik 3 yapısında bulunan piridinil grubu Phe 134, Met 374 ve Leu 477 amino asitleri ile sınırlandırılan hidrofobik cep arasına yerleşmiştir, Met 374 ile belirlenen eşik değerinde etkileşim göstermemekle beraber Phe 134 ve Leu 477 ile hidrofobik etkileşimi vardır. Yapının diğer terminal halkası olan fenol ise, Ala 306, Thr310 ve Trp224 ile hidrofobik etkileşmeler içerisindedir. 5 numaralı konumdaki metil grubu ile İle 305 arasındada benzer etkileşim vardır. Merkez tiyazol halkası %90 ve üstü eşik değerinde kendisini çevreleyen amino asitler ile hidrofobik etkileşimde olamamakla beraber daha düşük eşik değerlerinde İle 133, Val 370 ve Leu 477 ilr benzer etkileşmeler gösterebilir (**Şekil 24**).

Daha düşük eşik değerlerinde, tiyazol halkasının S atomuna ait elektronların çevrel amino asitlere özellikle İle 133 amino asidine H-bağ akseptörü olarak davranabilme olasılığı bulunmaktadır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

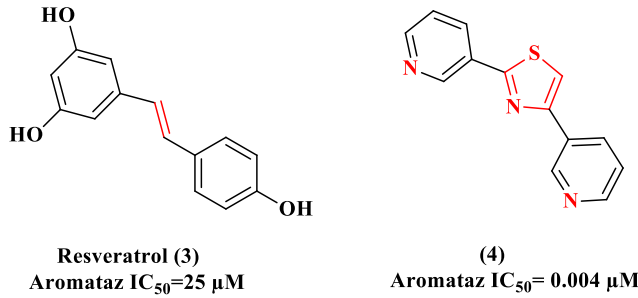
Modelleme çalışmaları açısından, Mayhaub ve arkadaşlarının iki çalışması elde ettiğimiz sonuçları destekleyici karakterdedir (Mayhoub ve ark., 2012; Mayhoub ve ark., 2012).

Bu çalışmaların ilkinde araştırmacılar tiyazol halka sistemini merkez halka sistemi olarak simetrik 2,4-arydisüstitüetiadiazol sistemlerini (1,2) geliştirerek yapıların aromataz aktivitelerini ölçümlemişlerdir. Bu ölçümlerlerde 3 ve 4 üncü pozisyonlarından ana yapıya bağlanmış piridin yapılarında 0.2-0.8  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlarda inhibitör aktivite saptanmıştır (Şekil 24) (Mayhoub ve ark., 2012).



Şekil 24. 2,4-arydisüstitüetiadiazol ve türetilen yapılar

Aynı grup bir diğer çalışmada, etkin anti-kanser bileşik olan ve aromataz inhibitör etkili resveratrol (3) bileşiğinin etilenik bağ yapısının yerine 1,3-tiyazol halka sistemini konumlandırmıştır. Bu değişikliğin, etkinliği 100 kat arttırdığı gözlemlenmiştir. Yapılan modifikasyonlarda, yapıya piridin halka sisteminin eklenmesinin aktif yörede bulunan Met374 ile daha etkin hidrofobik etkileşimler doğurduğu ve sonucun aktiviteyi 6000 kat arttırdığıda belirlenmiştir. Çalışmada, 2,4-di(piridin-3-il)tiyazol (4) yapısı ile inhibisyon konsantrasyonlarının nanomolar düzeye indiğide saptanmıştır (Şekil 25) (Mayhoub ve ark., 2012).



Şekil 25. Resveratrol ve türetilen yapılar

Çalışmalarımızın docking aşamasında 4-((2-hidroksi-5-metil)fenil)-2-(piridin-4-il)tiyazol (Bileşik 3) yapısının bir parçası olan piridin halka sisteminin yukarıda önerilen Met374 ile hidrofobik etkileşme olasılığı vardır. Yanısıra bu halka yapısı Phe 134 ve Met 374 ile de benzer etkileşmeler göstermektedir. Yapıda bulunan fenol halkasının 5 numaralı konumundaki metil grubunun İle 305 ile aynı tip etkileşimi dikkat çekicidir ve aktiviteye katkısının olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yapıların elde edilen pozları ve skorlar ile biyolojik aktivite sonuçlarının korelasyonları Mayhaub ve arkadaşlarının çalışmaları ile paralellik göstermektedir.

İlerki çalışmalarımızda, 2-pirimidinil yapısı ve farklı pozisyonlarda metil, metoksi, kloro grubu taşıyan fenolik yapıların, 1,3-tiyazol merkezi halka sistemine eklenmesi ile türev bileşikler elde edilmesi, bu çalışma kapsamında sentezlenmiş ve yukarıda bahsi geçen yapıların, hücresel boyutta XTT alternatif MTT ile karşılaştırılmalı ve enzimatik boyuta aktivite ölçümlerinin gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.



## KAYNAKLAR

Abdelrahman, S., Mayhoub, L.M., Tamara, K., Eun-Jung Park, Optimization of the aromatase inhibitory activities of pyridylthiazole analogues of resveratrol, *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 2427-34 (2012).

Anacona, J.R., Osorio, I., Synthesis and antibacterial activity of copper(II) complexes with sulphathiazole and cephalosporin ligands, *Transit. Metal. Chem.*, 33(4), 517-21 (2008).

Awasthi, M., Singh, S., Pandey, V.P., Dwivedi, U.N., Molecular docking and 3D-QSAR-based virtual screening of flavonoids as potential aromatase inhibitors against estrogen-dependent breast cancer, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 33(4), 804-19 (2015).

Barone, R.M., Shamonki, I.M., Siiteri, P.K., Judd, H.L., Inhibition of peripheral aromatization of androstenedione to estrone in postmenopausal women with breast cancer using delta 1-testololactone, *Jcem.*, 49(5), 672-6 (1979).

Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T.N., Weissig H., et al, The Protein Data Bank, *Nucleic Acids Research.*, 28(1), 235-42 (2000).

Bhatnagar, A.H., Fortschritte, A., in der Entwicklung neuer wirksamer und selektiver aromatasehemmer, *Aktuelle Onkologie*, 38, 23-8 (1987).

Bilgin, A., 2-piridil-4-feniltiyazoller, Ankara üniversitesi eczacılık fakültesi mecmuası,11 (1981).

Bouillot, A.M., Dodic, N., Preparation of thiazole compounds as activators of soluble guanylate cyclase, WO2010015652 (2008).

Brantley, E., Patel, V., Stinson, S.F., Trapani, V., Hose, C.D., Ciolino, H.P., et al, The antitumor drug candidate 2-(4-amino-3-methylphenyl)-5-fluorobenzothiazole induces NF-kappaB activity in drug-sensitive MCF-7 cells, *Anti-cancer Drugs*, 16(2), 137-43 (2005).

Brodie, A.M., Garrett, W.M., Hendrickson, J.R., Tsai-Morris, C.H., Marcotte, P.A., Robinson, C.H., Inactivation of aromatase in vitro by 4-hydroxy-4-androstene-3,17-dione and 4-acetoxy-4-androstene-3,17-dione and sustained effects in vivo. *Steroids*. 38(6), 693-702 (1981).

Brodie, A.M., Schwarzel, W.C., Shaikh, A.A., Brodie, H.J., The effect of an aromatase inhibitor, 4-hydroxy-4-androstene-3,17-dione, on estrogen-dependent processes in reproduction and breast cancer., *Endocrinology.*, 100(6), 1684-95 (1977).

Caporuscio, F., Rastelli, G., Imbriano, C., Del Rio, A., Structure-based design of potent aromatase inhibitors by high-throughput docking, *J. Med. Chem.*, 54(12), 4006-17 (2011).

Combs, D., Recent developments in aromatase inhibitors., *Exp. Opin. Ther. Patents.*, 5(5), 529-34 (1995).

Coombes, R.C., Goss, P., Dowsett, M., Gazet, J.C., Brodie, A., 4-Hydroxyandrostenedione in treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer, *Lancet*, 2(8414), 1237-9 (1984).

Cunningham, D., Powles, T.J., Dowsett, M., Hutchison, G., Brodie, A.M., Ford, H.T., et al, Oral 4-hydroxyandrostenedione, a new endocrine treatment for disseminated breast cancer, *Cancer Chemoth. Pharm.*, 20(3), 253-5 (1987).

Dai, Y., Wang, Q., Zhang, X., Jia, S., Zheng, H., Feng, D., et al. Molecular docking and QSAR study on steroidal compounds as aromatase inhibitors, *J. Med. Chem.*, 45(12), 5612-20 (2010).

Demers, L.M., Lipton, A., Harvey, H.A., Kambic, K.B., Grossberg, H., Brady, C., et al, The efficacy of CGS 20267 in suppressing estrogen biosynthesis in patients with advanced stage breast cancer, *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 44(4-6), 687-91 (1993).

Demers, L.M., Melby, J.C., Wilson, T.E., Lipton, A., Harvey, H.A., Santen, R.J., The effects of CGS 16949A, an aromatase inhibitor on adrenal mineralocorticoid biosynthesis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 70(4), 1162-6 (1990).

Distinto, S., Yanez, M., Alcaro, S., Cardia, M.C., Gaspari, M., Sanna, M.L., et al, Synthesis and biological assessment of novel 2-thiazolylhydrazones and computational analysis of their recognition by monoamine oxidase B, *Eur. J. Med. Chem.*, 48, 284-95 (2012).

Dowsett, M., Cunningham, D.C., Stein, R.C., Evans, S., Dehennin, L., Hedley, A., et al, Dose-related endocrine effects and pharmacokinetics of oral and intramuscular 4-hydroxyandrostenedione in postmenopausal breast cancer patients, *Cancer Research*, 49(5), 1306-12 (1989).

Dowsett, M., Smithers, D., Moore, J., Trunet, P.F., Coombes, R.C., Powles, T.J., et al, Endocrine changes with the aromatase inhibitor fadrozole hydrochloride in breast cancer, *Eur. J. Cancer*, 30A(10), 1453-8 (1994).

Erian, A.W., Sherif, S.M., Mohamed, N.R., Heterocyclic synthesis with activated nitriles: An expeditious synthetic approach to polyfunctionally substituted pyrroles, heterocyclopyrimidines and coumarins, *Synthetic Commun.*, 33(9), 1563-73 (2003).

Farris, R.E., In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology., 3rd, editor, New York, 918 p (1983).

Favia, A.D., Nicolotti, O., Stefanachi, A., Leonetti, F., Carotti, A., Computational methods for the design of potent aromatase inhibitors, *Expert. Opin. Drug Discov.*, 8(4), 395-409 (2013).

Ferlin, M.G., Carta, D., Bortolozzi, R., Ghodsi, R., Chimento, A., Pezzi, V., et al, Design, synthesis, and structure-activity relationships of azolylmethylpyrroloquinolines as nonsteroidal aromatase inhibitors, *J. Med. Chem.*, 56(19), 7536-51. (2013).

Fisher, J.G., Clark, G. T. In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd, editor, New York, 927 p, (1983).

Fishman, J., Goto, J., Mechanism of estrogen biosynthesis. Participation of multiple enzyme sites in placental aromatase hydroxylations, *J. Biol. Chem.*, 256(9), 4466-71 (1981).

Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., Pangborn, W., Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase, *Nature*, 457(7226), 219-23 (2009).

Griffiths, C.T., Hall, T.C., Saba, Z., Barlow, J.J., Nevinny, H.B., Preliminary trial of aminogluthetimide in breast cancer, *Cancer*, 32(1), 31-7 (1973).

Gududuru, V., Hurh, E., Dalton, J.T., Miller, D.D., Discovery of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides as a new class of cytotoxic agents for prostate cancer, *J. Med. Chem.*, 48(7), 2584-8 (2005).

Gursoy, A., Terzgioglu, N., Synthesis and isolation of new regioisomeric 4-thiazolidinones and their anticonvulsant activity, *Turk. J. Chem.*, 29(3), 247-54 (2005).

Hargrave, K.D., Hess, F.K., Oliver, J.T., N-(4-substituted-thiazolyl)oxamic acid derivatives, a new series of potent, orally active antiallergy agents, *J. Med. Chem.*, 26(8), 1158-63 (1983).

Hughes, S., Aminogluthetimide: a 'side effect' turned to therapeutic advantage, *Postgrad. Med. J.*, 46, 409-16 (1970).

Iveson, T.J., Smith, I.E., Ahern, J., Smithers, D.A., Trunet, P.F., Dowsett, M., Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer, *Cancer Research*, 53(2), 266-70 (1993).

Jagodzinski, T.S., Thioamides as useful synthons in the synthesis of heterocycles., *Chem. Revs.*, 103, 197-227 (2003).

Johnston, J., Aromatase: a target enzyme in breast cancer, *Novel Approaches Cancer Chemotherapy*, 307-28 (1984).

Kachhadia, V.V., Patel, M.R., Joshi, H.S., Heterocyclic systems containing S/N regioselective nucleophilic competition: facile synthesis, antitubercular and antimicrobial activity of thiohydantoins and iminothiazolidinones containing the benzo[b]thiophene moiety, *J. Serb. Chem. Soc.*, 70(2), 153-61 (2005).

Kao, Y.C., Cam, L.L., Laughton, C.A., Zhou, D., Chen, S., Binding characteristics of seven inhibitors of human aromatase: a site-directed mutagenesis study, *Cancer Research*, 56(15), 3451-60 (1996).

Kidwai, M., Jahan, A., Bhatnagar, D., Polyethylene glycol as an efficient and reusable solvent medium for the synthesis of thiohydantoins using  $K_2CO_3$  as catalyst, *J. Sulfur Chem.*, 31(3), 161-7 (2010).

Krasavin, M., Karapetian, R., Konstantinov, I., Gezentsvey, Y., Bukhryakov, K., Godovykh, E., et al, Discovery and potency optimization of 2-amino-5-arylmethyl-1,3-thiazole derivatives as potential therapeutic agents for prostate cancer, *Archiv. Pharmazie.*, 342(7), 420-7 (2009).

Kuldeep, K., Roy, S.S., Sandeep, K. Sharma, Srivastava, R., Chaturverdi, V., Anil, K. Saxena, Synthesis and biological evaluation of substituted 4-arylthiazol-2-amino derivatives as potent growth inhibitors of replicating *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 5589-93 (2011).

Li, J.J., *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Wiley India Pvt. Ltd., 275, (2005).

Lipton, A., Santen, R.J., Proceedings: Medical adrenalectomy using aminoglutethimide and dexamethasone in advanced breast cancer, *Cancer*, 33(2), 503-12 (1974).

Lonning, P.E., Jacobs, S., Jones, A., Haynes, B., Powles, T., Dowsett, M., The influence of CGS 16949A on peripheral aromatisation in breast cancer patients, *Br. J. Cancer*, 63(5), 789-93 (1991).

Lonning, P.E., Pharmacology of new aromatase inhibitors, *Breast*, 5, 196-201 (1996).

MacNeill, F.A., Jacobs, S., Dowsett, M., Lonning, P.E., Powles, T.J., The effects of oral 4-hydroxyandrostenedione on peripheral aromatisation in post-menopausal breast cancer patients, *Cancer Chemoth. Pharm.*, 36(3), 249-54 (1995).

Mayhoub, A.S., Marler, L., Kondratyuk, T.P., Park, E.J., Pezzuto, J.M., Cushman, M., Optimizing thiadiazole analogues of resveratrol versus three chemopreventive targets., *Bioorg. Med. Chem.*, 20(1), 510-20 (2012).

Mayhoub, A.S., Marler, L., Kondratyuk, T.P., Park, E.J., Pezzuto, J.M., Cushman, M., Optimization of the aromatase inhibitory activities of pyridylthiazole analogues of resveratrol., *Bioorg. Med. Chem.*, 20(7), 2427-34 (2012).

Means, G.D., Mahendroo, M.S., Corbin, C.J., Mathis, J.M., Powell, F.E., Mendelson, C.R., et al, Structural analysis of the gene encoding human aromatase cytochrome P-450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis, *J. Biol. Chem.*, 264(32), 19385-91 (1989).

Miller, W.R., Aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer, *Cancer Treat. Rev.*, 16(2), 83-93 (1989).

Miller, W.R., Endocrine treatment for breast cancers: biological rationale and current progress, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 37(4), 467-80 (1990).

Milton, C., Kloetzel, RPD, and B. Y. Abadir, Synthetic analogs of cortical hormones. I. homogenetic acid and alfa,2,5-trihydroxyacetophenone derivatives from 2,5-diacetoxy-alfa-diazoacetophenone, *J. Org. Chem.*, 20,38 (1955).

Narayana, B.L., Pran, Kishore, D., Balakumar, C., Rao, K.V., Kaur, R., Rao, A.R., et al, Molecular modeling evaluation of non-steroidal aromatase inhibitors, *Chem. Biol. Drug Des.*, 79(5), 674-82 (2012).

Plourde, P.V., Dyroff, M., Dukes, M., Arimidex: a potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor, *Breast Cancer Res. Treat.*, 30(1), 103-11 (1994).

Rawal, R.K., Tripathi, R., Katti, S.B., Pannecouque, C., De Clercq, E., Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 15(4), 1725-31 (2007).

Rouf, A., Tanyeli, C., Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, (2014).

Roy, P.P., Roy, K., Docking and 3D-QSAR studies of diverse classes of human aromatase (CYP19) inhibitors, *J. Mol. Model.*, 16(10),1597-616 (2010).

Santen, R.J., Misbin, R.I., Aminoglutethimide: review of pharmacology and clinical use, *Pharmacotherapy*, 1(2), 95-120 (1981).

Sanz-Cervera, J.F., Blasco, R., Piera, J., Cynamon, M., Ibanez, I., Murguia, M., et al, Solution versus Fluorous versus Solid-Phase Synthesis of 2,5-Disubstituted 1,3-Azoles. Preliminary Antibacterial Activity Studies, *J. Org. Chem.*, 74(23), 8988-96 (2009).

Schieweck, K., Bhatnagar, A.S., Matter, A., CGS 16949A, a new nonsteroidal aromatase inhibitor: effects on hormone-dependent and -independent tumors in vivo, *Cancer Research*, 48(4), 834-8 (1988).

Schwarzel, W.C., Kruggel, W.G., Brodie, H.J., Studies on the mechanism of estrogen biosynthesis. 8, The development of inhibitors of the enzyme system in human placenta, *Endocrinology*, 92(3), 866-80 (1973).

Segaloff, A., Delta 1-testololactone: clinical trials', *Cancer Research*, 42(8 Suppl), 3387s-8s. (1982).

Seko, N., Yoshino, K., Yokota, K., Tsukamoto, G., Synthesis and Platelet-Aggregation Inhibitory Activity of Diphenylazole Derivatives .1. Thiazole and Imidazole Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 39(3) 651-7 (1991).

Simpson, E.R. Mahendroo, M.S., Nichols, J.E., Bulun, S.E., Regulation of Aromatase Gene Expression - Relationship to Breast Cancer, *Int. Congr. Ser.*, 1064, 269-78 (1994).

Sondhi, S.M., Singh, N., Johar, M., Kumar, A., Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activities evaluation of some mono, bi and tricyclic pyrimidine derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, 13(22), 6158-66 (2005).

Stein, R.C., Dowsett, M., Davenport, J., Hedley, A., Ford, H.T., Gazet, J.C., et al, Preliminary study of the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women with the aromatase inhibitor CGS 16949A, *Cancer Research*, 50(5), 1381-4. (1990).

Sudhir, S. ,Arbuj, Suresh, B. Waghmode, Ramaswamy, A.V., Photochemical  $\alpha$ -bromination of ketones using *N*-bromosuccinimide: a simple, mild and efficient method, *Tetrahedron Lett.*, 48, 1411-1415 (2007).

Tenorio, R.P., Carvalho, C.S., Pessanha, C.S., de Lima, J.G., de Faria, A.R., Alves, A.J., et al, Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-Toxoplasma gondii activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(10), 2575-8. (2005).

Thompson, E.A., Jr., Siiteri, P.K., Utilization of oxygen and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate by human placental microsomes during aromatization of androstenedione, *J. Biol. Chem.*, 249(17), 5364-72. (1974).

Ting Li, G.L., Li, H., Yang, X., Jing, Y., Zhao, G., The synthesis of ethacrynic acid thiazole derivatives as glutathione S-transferase pi inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 2316-22 (2012).

Van der Wall, E., Donker, T.H., de Frankrijker, E., Nortier, H.W., Thijssen, J.H., Blankenstein, M.A., Inhibition of the in vivo conversion of androstenedione to estrone by the aromatase inhibitor vorozole in healthy postmenopausal women, *Cancer Research*, 53(19), 4563-6 (1993).

Vana, J., Hanusek, J., Ruzicka, A., Sedlak, M., Efficient Synthesis of 5-(2-Hydroxyethyl)-2-phenylimino-1,3-thiazolidin-4-ones and 5-(2-Hydroxyethyl)-2-phenylamino-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-ones, *J. Heterocyclic Chem.*, 46(4), 635-9 (2009).

Vanden Bossche, H.V., Moereels, H., Koymans, L.M., Aromatase inhibitors--mechanisms for non-steroidal inhibitors, *Breast Cancer Res. Treat.*, 30(1), 43-55 (1994).

Vanderwall, E., Donker, T.H., Defrankrijker, E., Nortier, H.W.R., Thijssen, J.H.H., Blankenstein, M.A., Inhibition of the in-Vivo Conversion of Androstenedione to Estrone by the Aromatase Inhibitor Vorozole in Healthy Postmenopausal Women, *Cancer Research*, 53(19), 4563-6 (1993).

Wardakhan, W.W., Ibrahim, D.A., Zaki, M.Y., Utility of 2-(4,5-dihydro-4-oxothiazol-2-yl)acetonitrile in the synthesis of fused heterocyclic derivatives with anti-tumor activities, *Heterocycl. Commun.*, 17(3-4), 155-60 (2011).

Weissberger, A., Taylor, E.C., Properties and reactions of thiazole, Part 1, in (Metzger J.V., Ed.) In: J.V M, editor. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, : Wiley, New York, 34 (1979).

Wouters, W., Snoeck, E., De Coster, R. Vorozole, a specific non-steroidal aromatase inhibitor, *Breast Cancer Res. Treat.*, 30(1), 89-94. (1994).

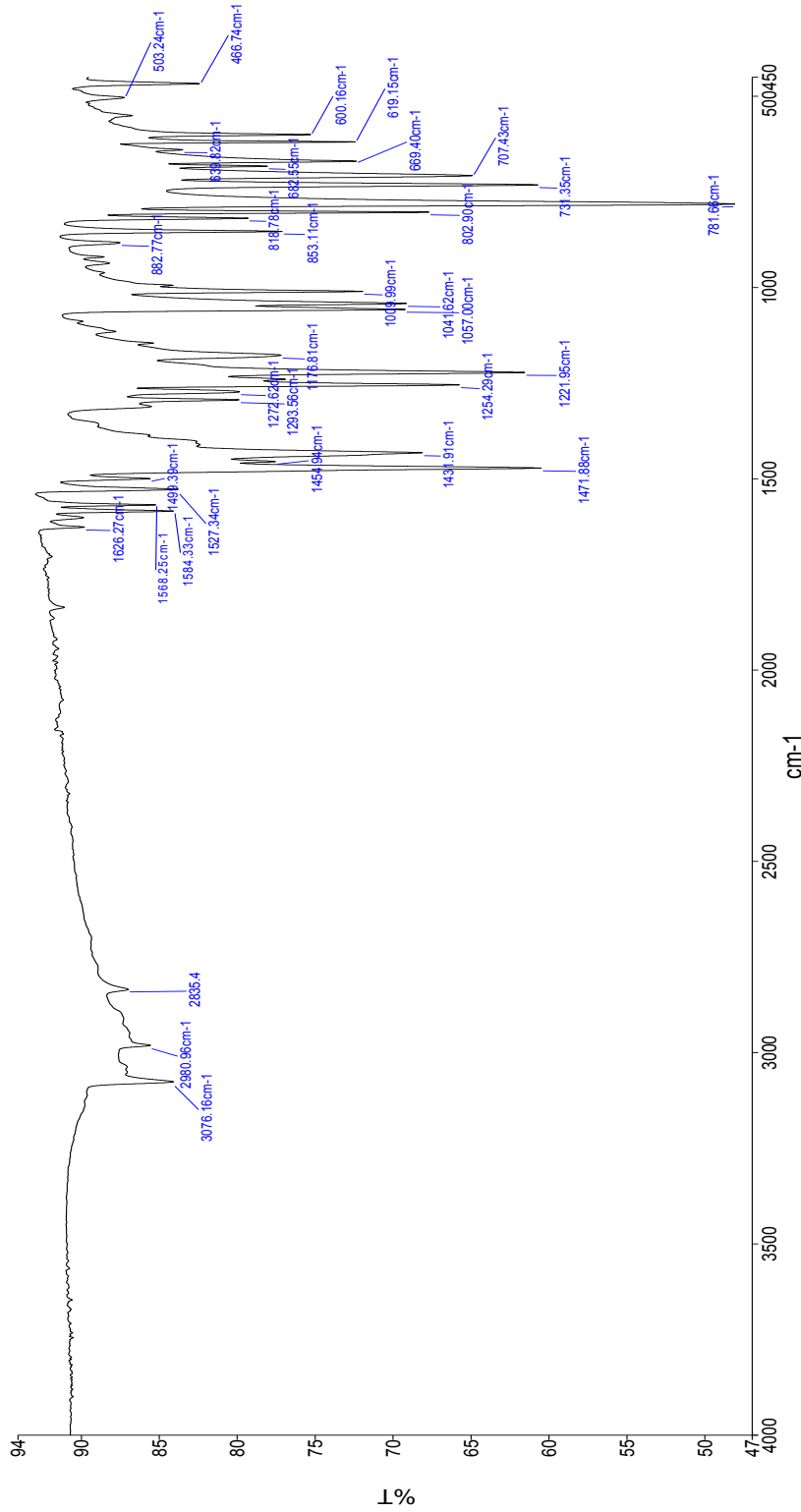
Wouters, W., Snoeck, E., Decoster, R. Vorozole, a Specific Nonsteroidal Aromatase Inhibitor, *Breast Cancer Res. Treat.*, 30(1), 89-94. (1994).

Xiao, J.B., Marugan, J.J., Zheng, W., Titus, S., Southall, N., Cherry, J.J., et al. Discovery, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel SMN Protein Modulators, *J. Med. Chem.*, 54(18), 6215-33 (2011).

Yurttas, L., Demirayak, S., Ilgin, S., Atli, O., In vitro antitumor activity evaluation of some 1,2,4-triazine derivatives bearing piperazine amide moiety against breast cancer cells, *Bioorg. Med. Chem.*, 22(22), 6313-23 (2014).

# EKLER

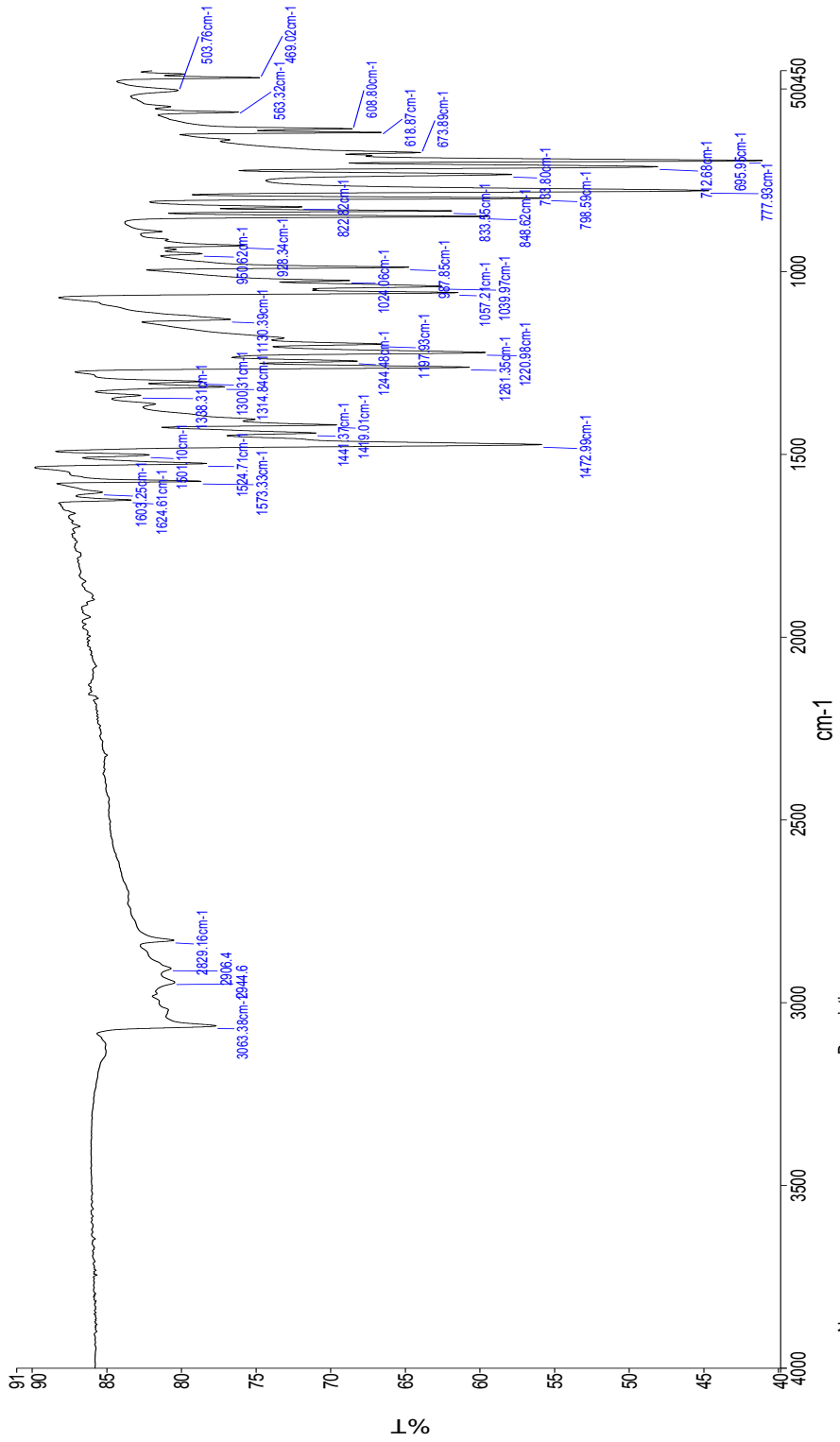
## Ek 1. Bileşik 1' e ait IR Spektrumu



Name: 5-MeO-pikolin  
Description: Sample 005 By Date PerkinElmer FT-IR C89671 Friday, July 18 2014

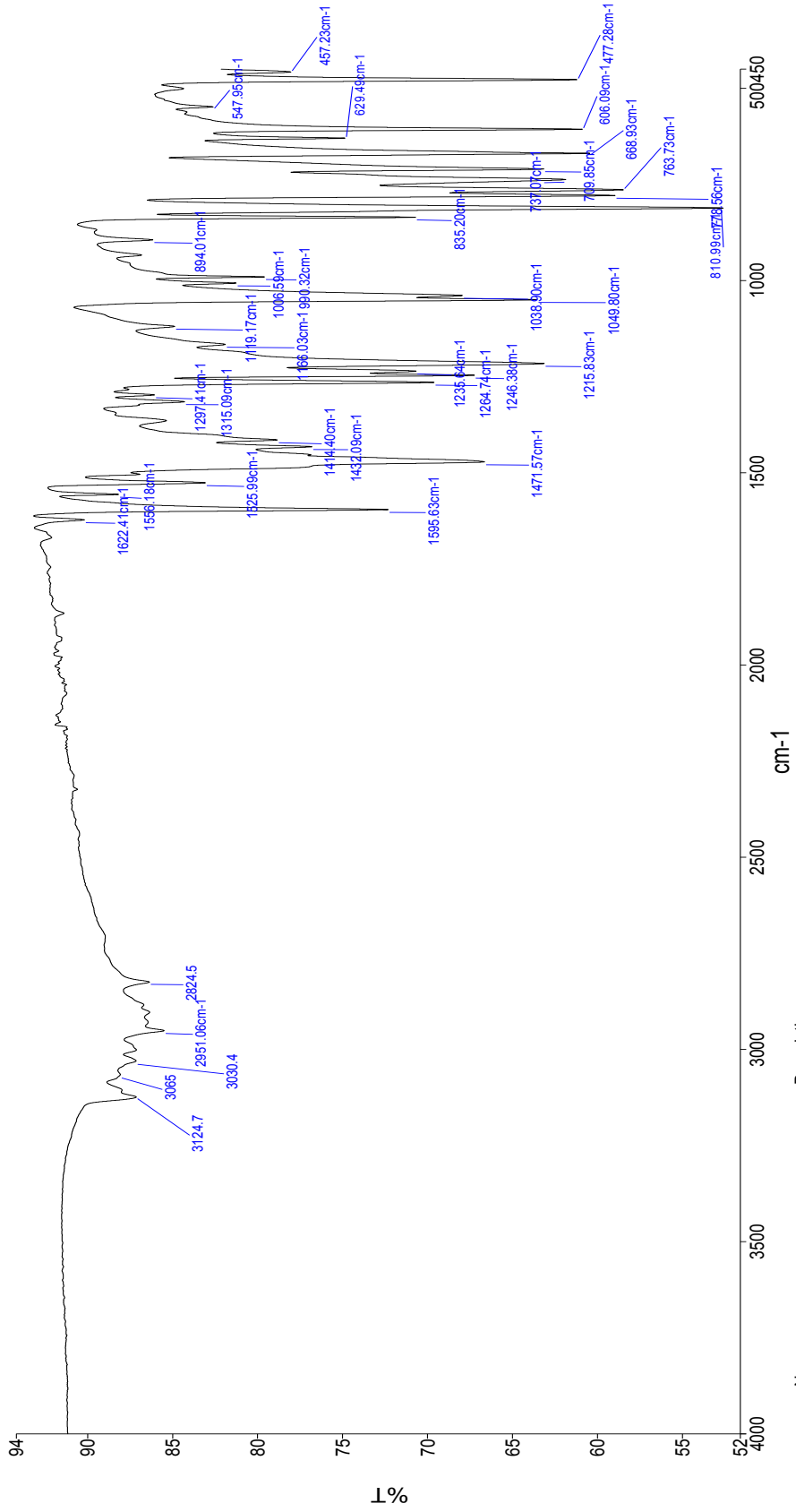


## Ek 2. Bileşik 2' ye ait IR Spektrumu



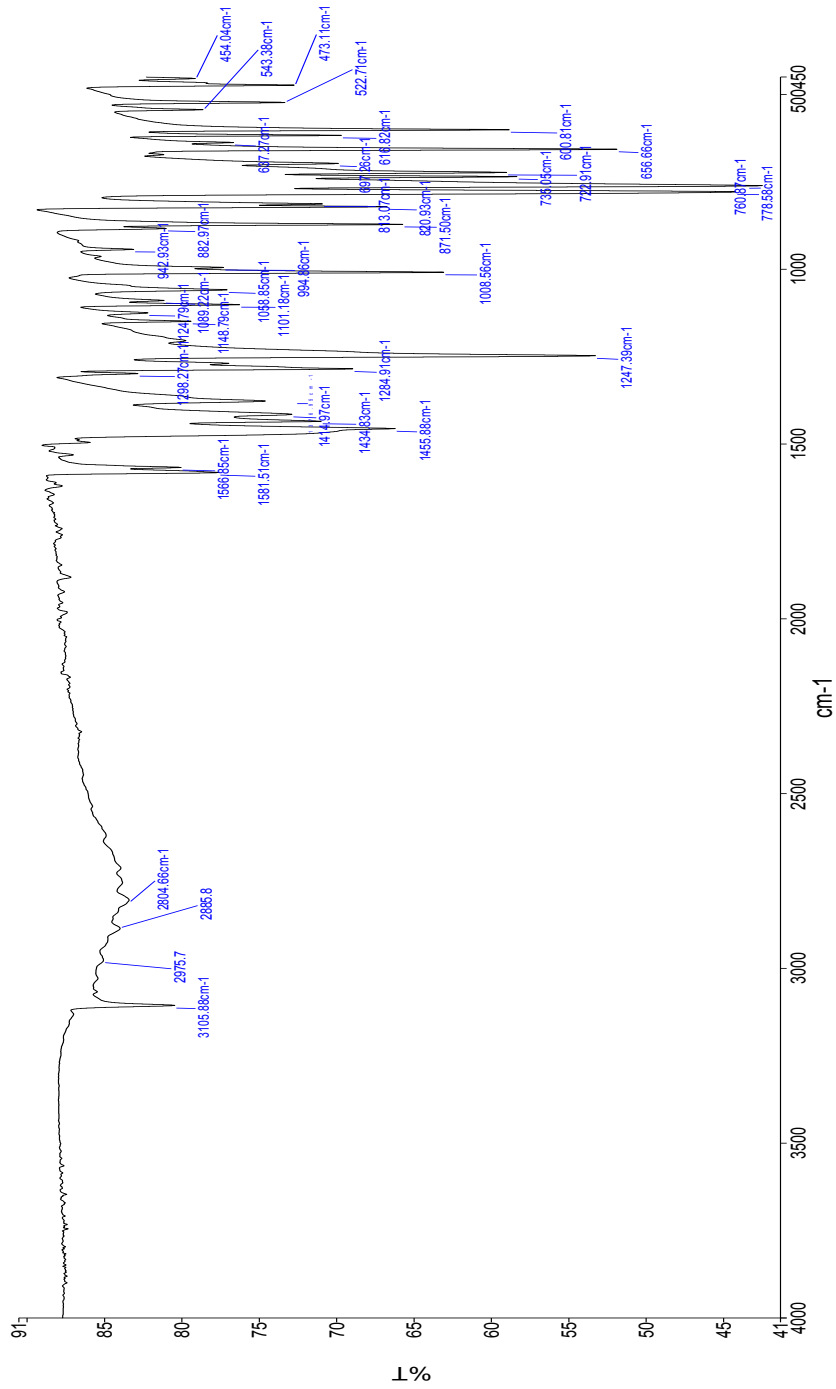
Name Description  
 5-MeO-nikotin Sample 004 By Date PerkinElmer FT-IR C89671Friday, July 18 2014

### Ek 3. Bileşik 3' e ait IR Spektrumu



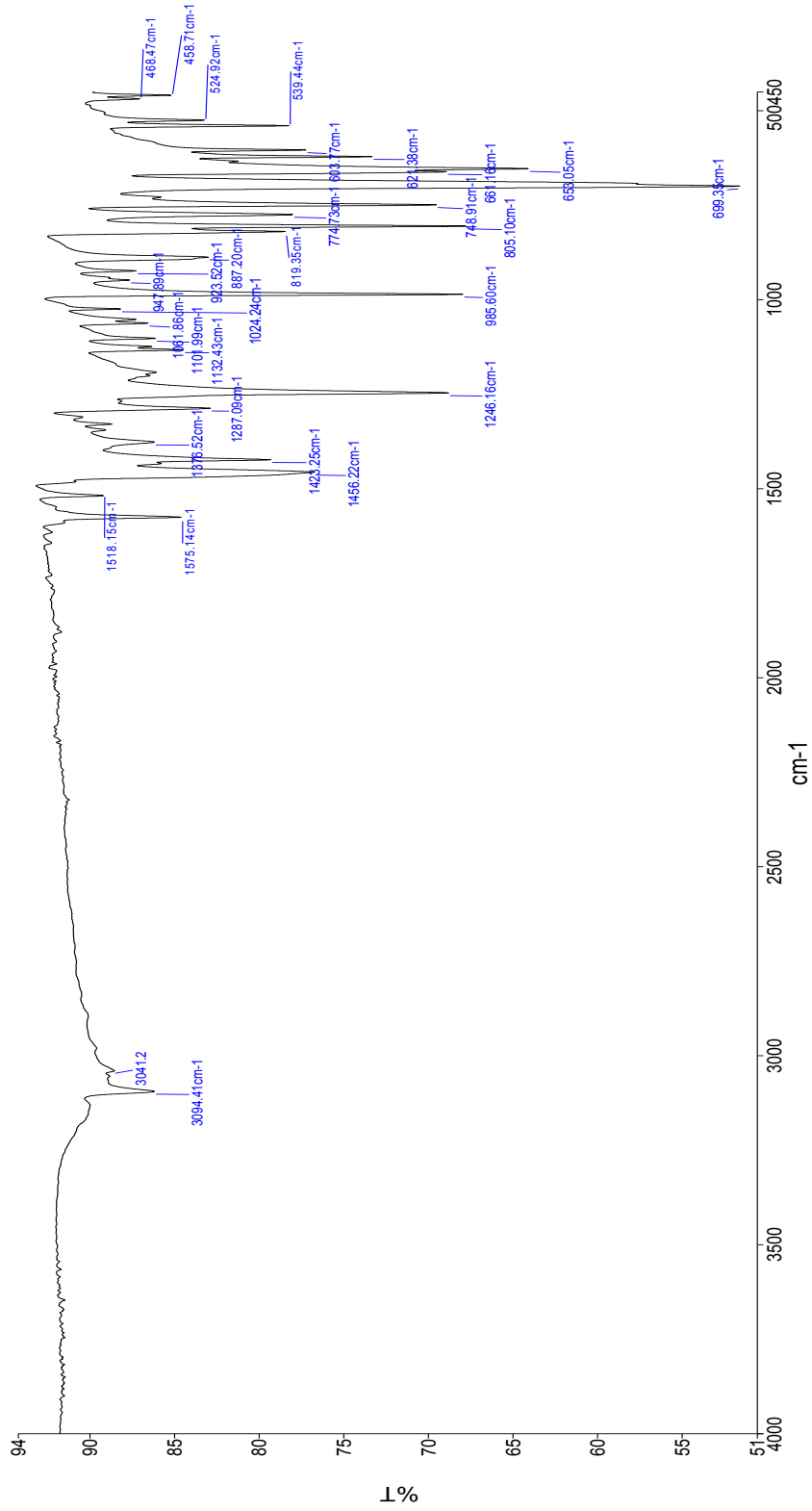
Name: 5-MeO-izonikotin  
 Description: Sample 003 By Date PerkinElmer FT-IR C89671Friday, July 18 2014

## Ek 4. Bileşik 4' e ait IR Spektrumu



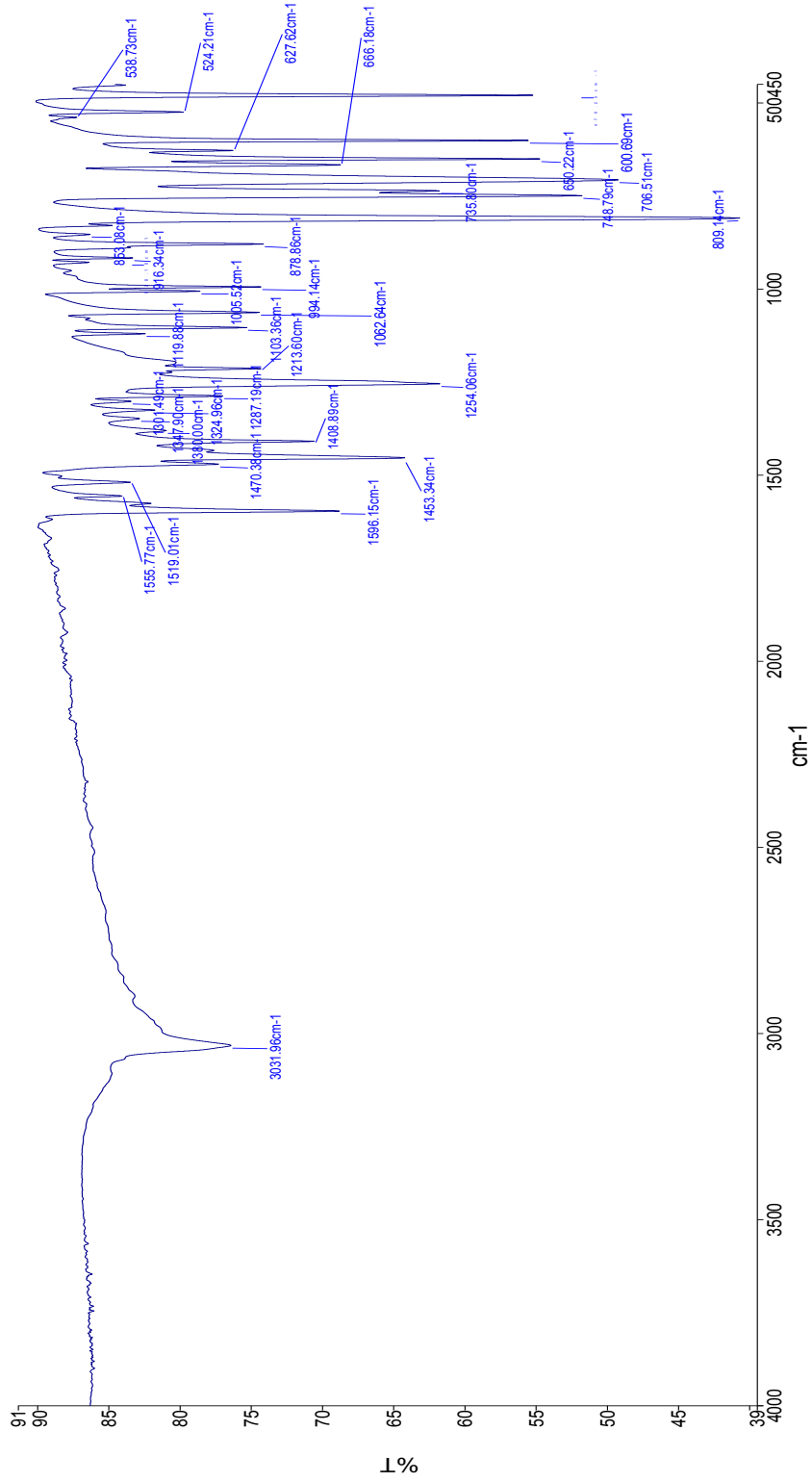
Name: 5-Ci-pikolin  
 Description: Sample 006 By Date PerkinElmer FT-IR C89671Friday, July 18 2014

## Ek 5. Bileşik 5' e ait IR Spektrumu



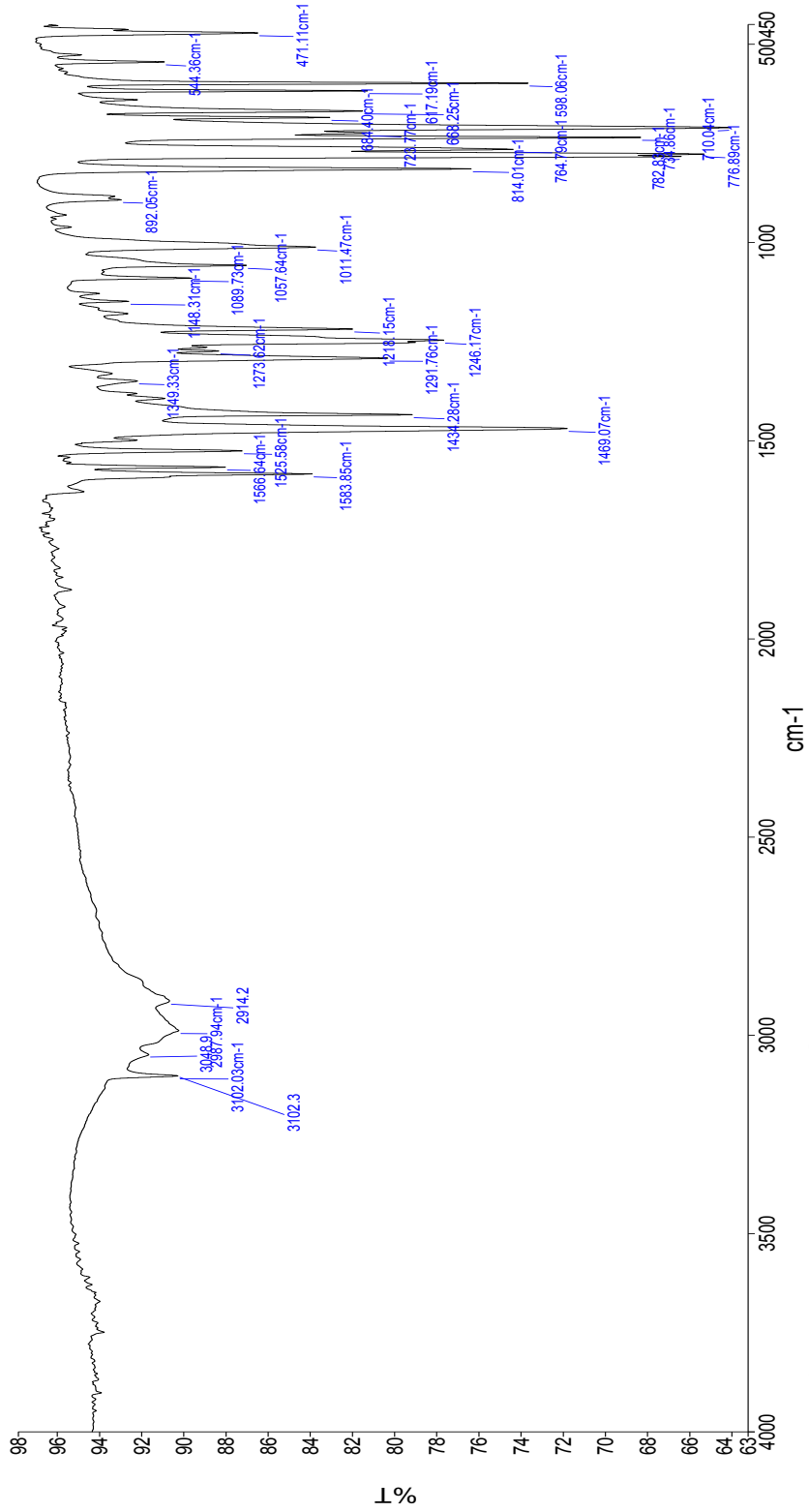
Name: 5-C-nikotin  
 Description: Sample 002 By Date PerkinElmer FT-IR C89671Friday, July 18 2014

## Ek 6. Bileşik 6' ya ait IR Spektrumu



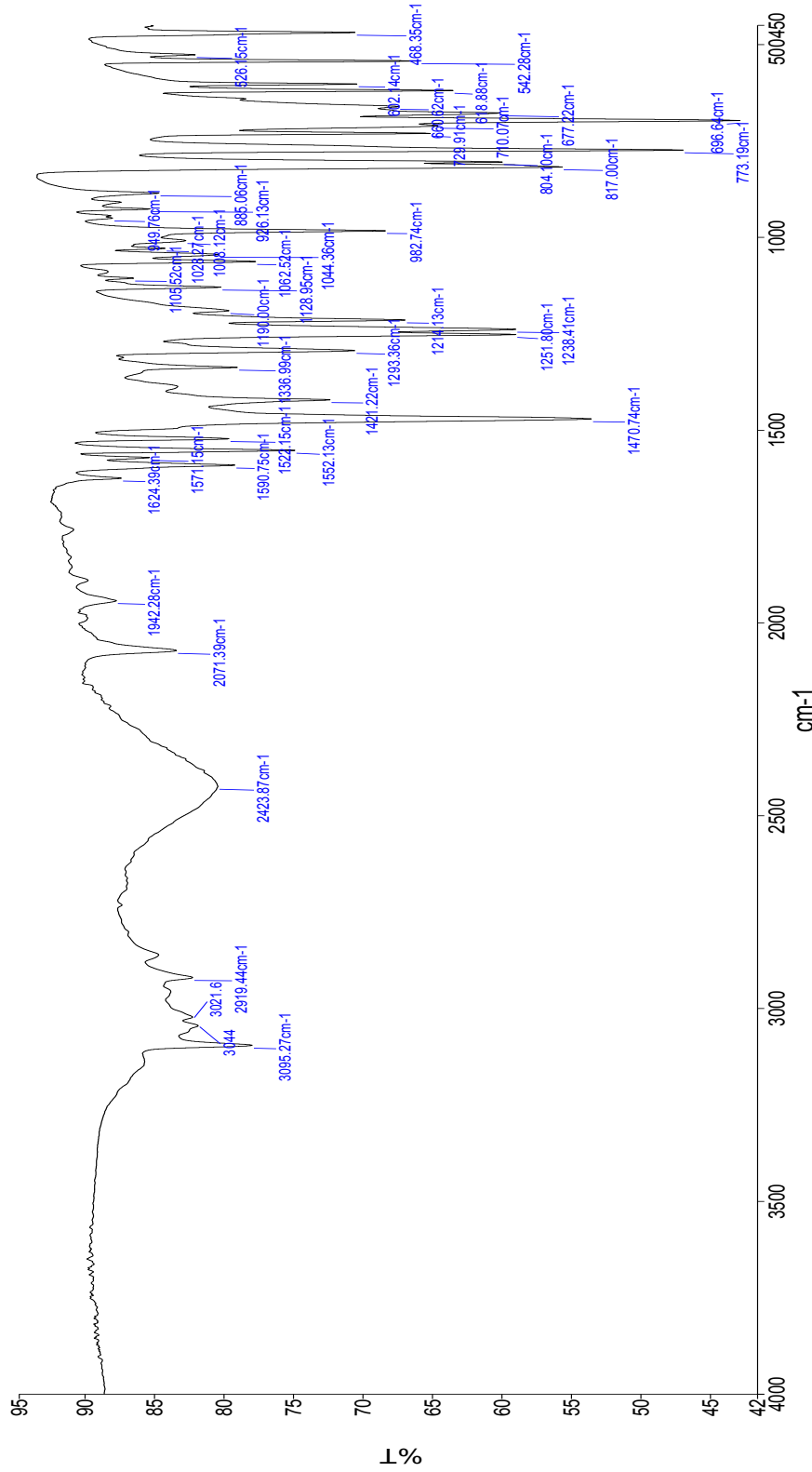
Name  
Description  
5-Cl-izonikotin Sample 001 By Date PerkinElmer FT-IR C89671Friday, July 18 2014

## Ek 7. Bileşik 7' ye ait IR Spektrumu



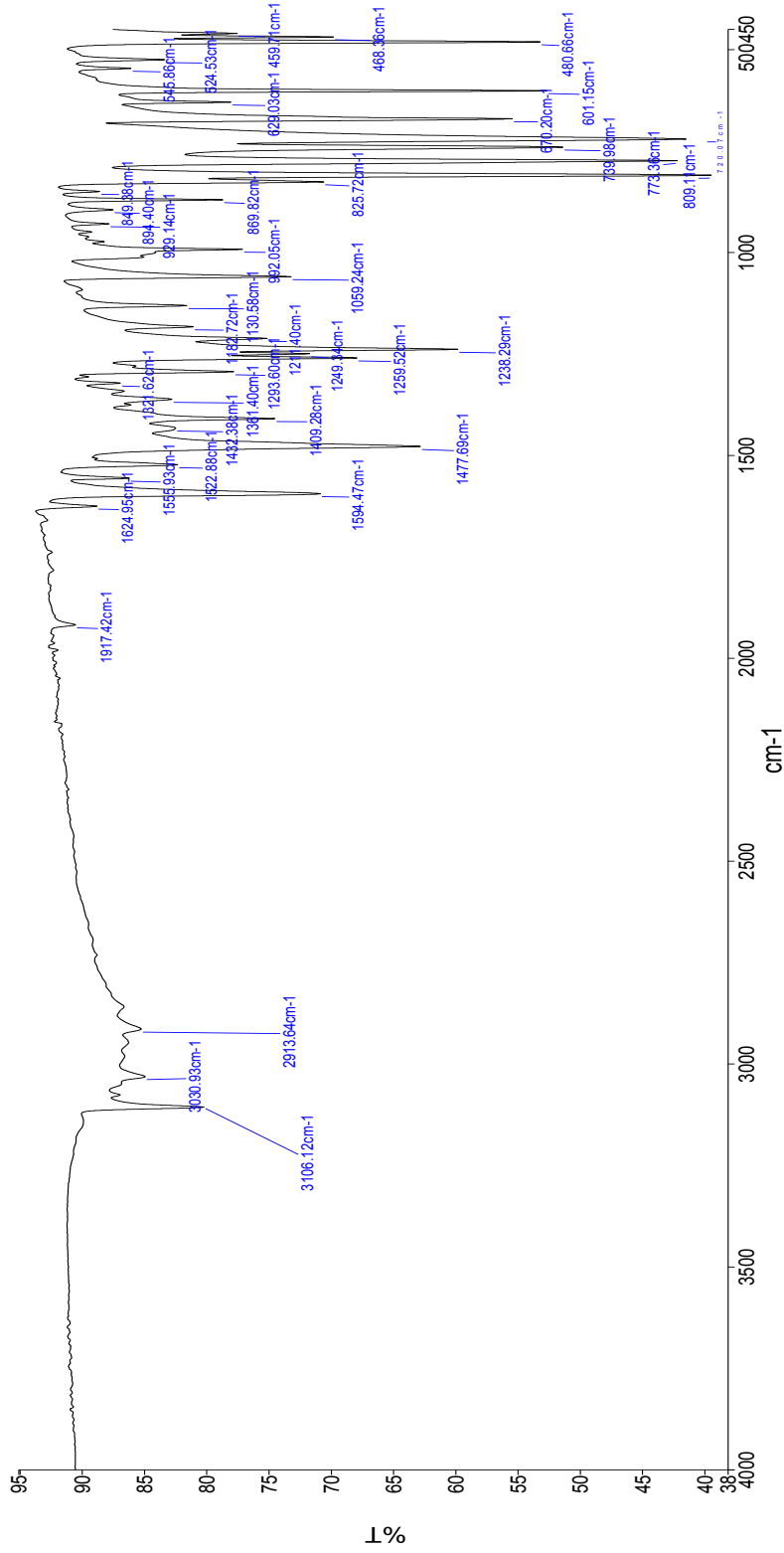
Name: 5-Me-2-OH-pikolin  
 Description: Sample 002 By Date PerkinElmer FT-IR C89671 Thursday, July 17 2014

## Ek 8. Bileşik 8' e ait IR Spektrumu



Name: 5-Me-2-OH nikotin  
 Description: Sample 001 By Date PerkinElmer FT-IR C89671 Thursday, July 17 2014

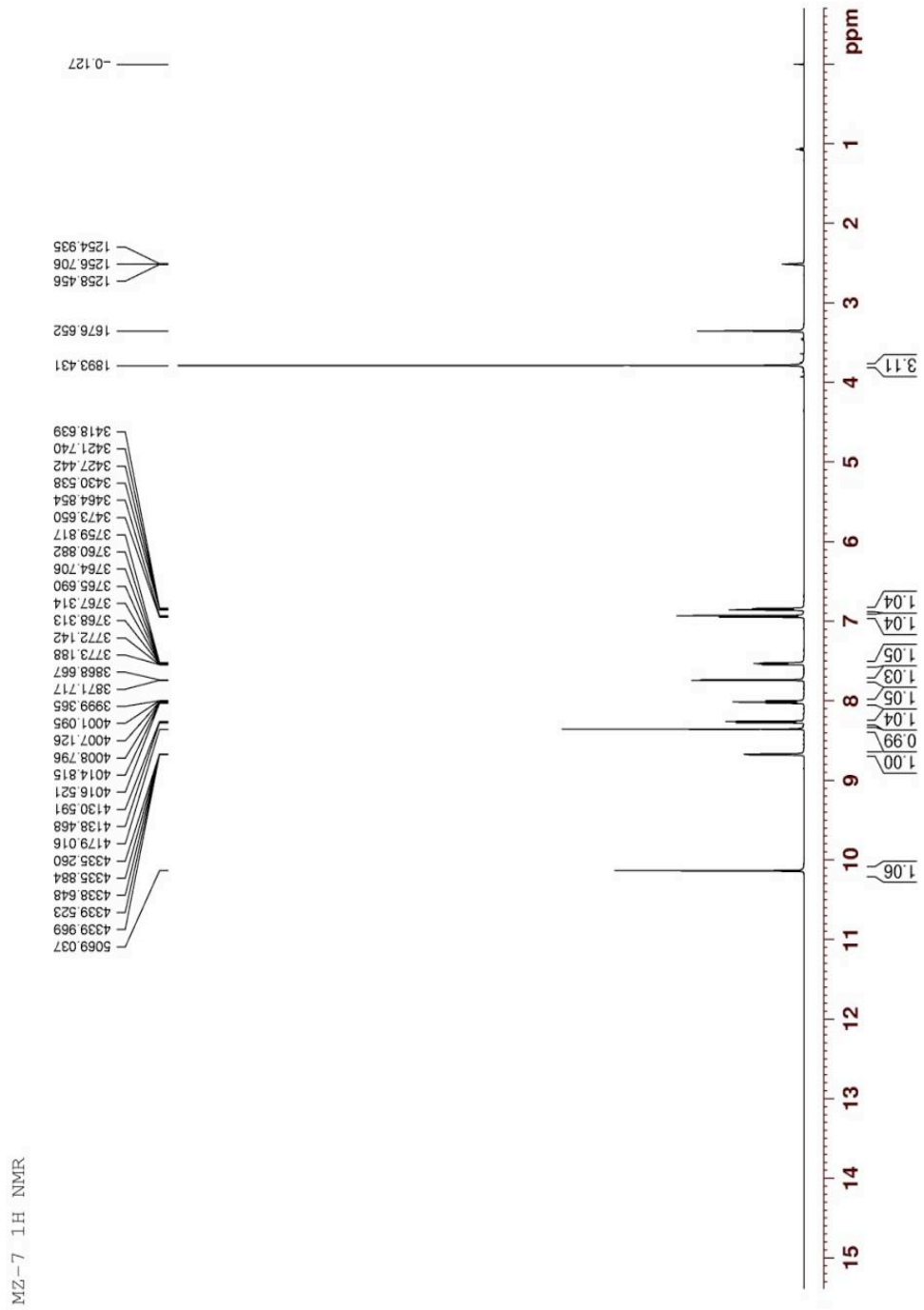
## Ek 9. Bileşik 9' a ait IR Spektrumu



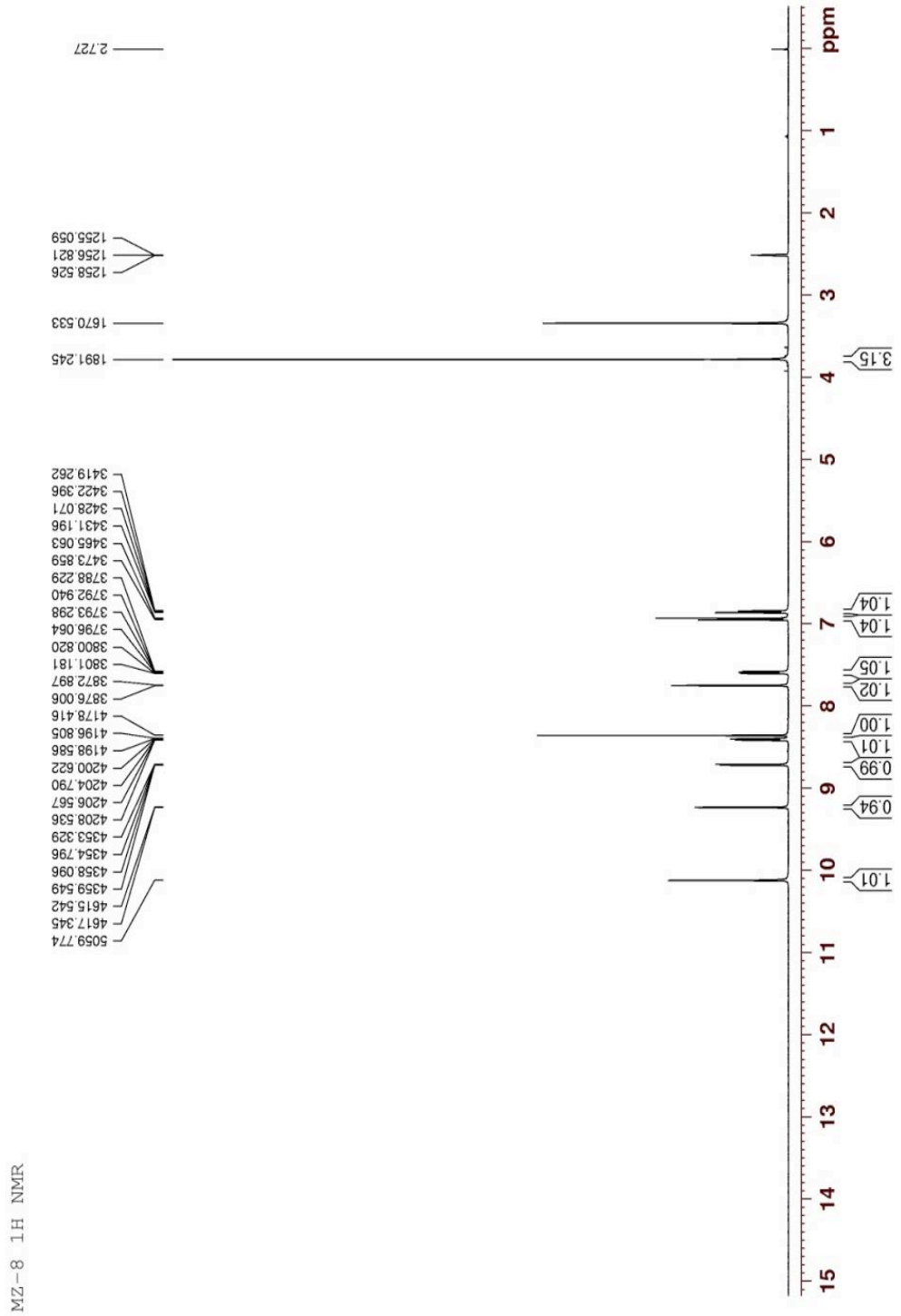
Name: 5Me-2-OH Izonikotin  
 Description: Sample 001 By Date PerkinElmer FT-IR C89671Thursday, July 17 2014



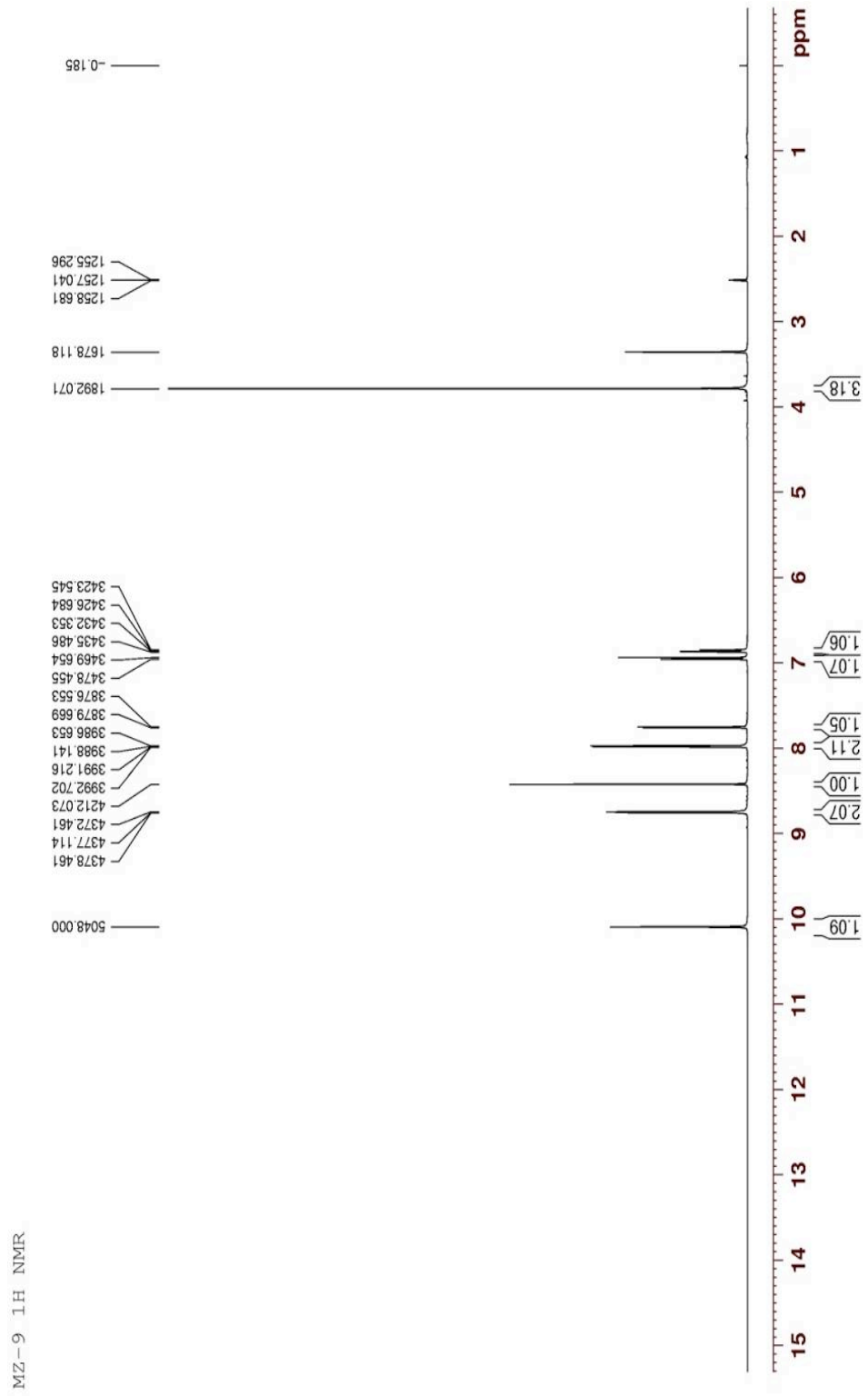
## Ek 10. Bileşik 1' e ait $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



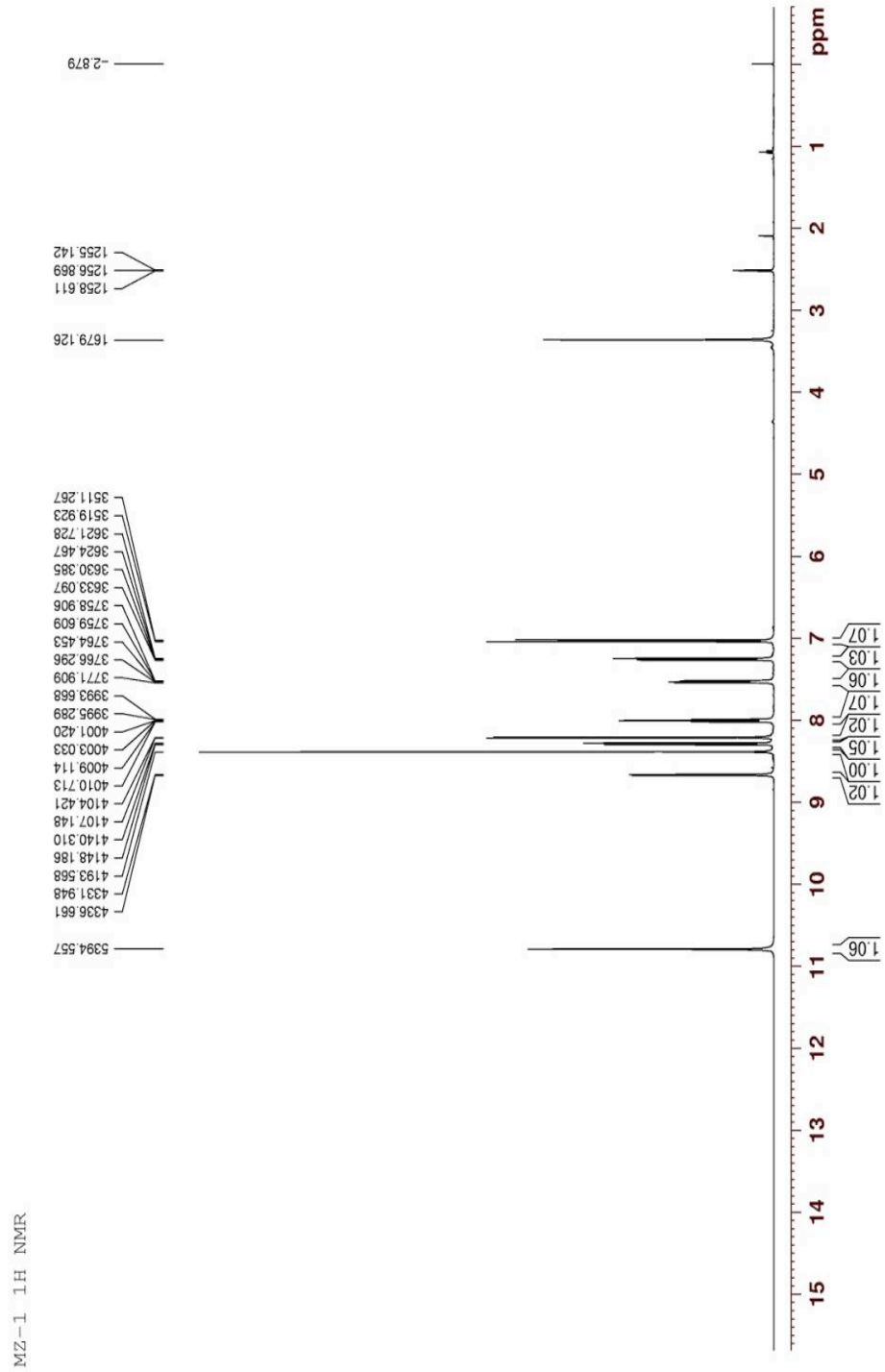
# Ek 11. Bileşik 2' ye ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



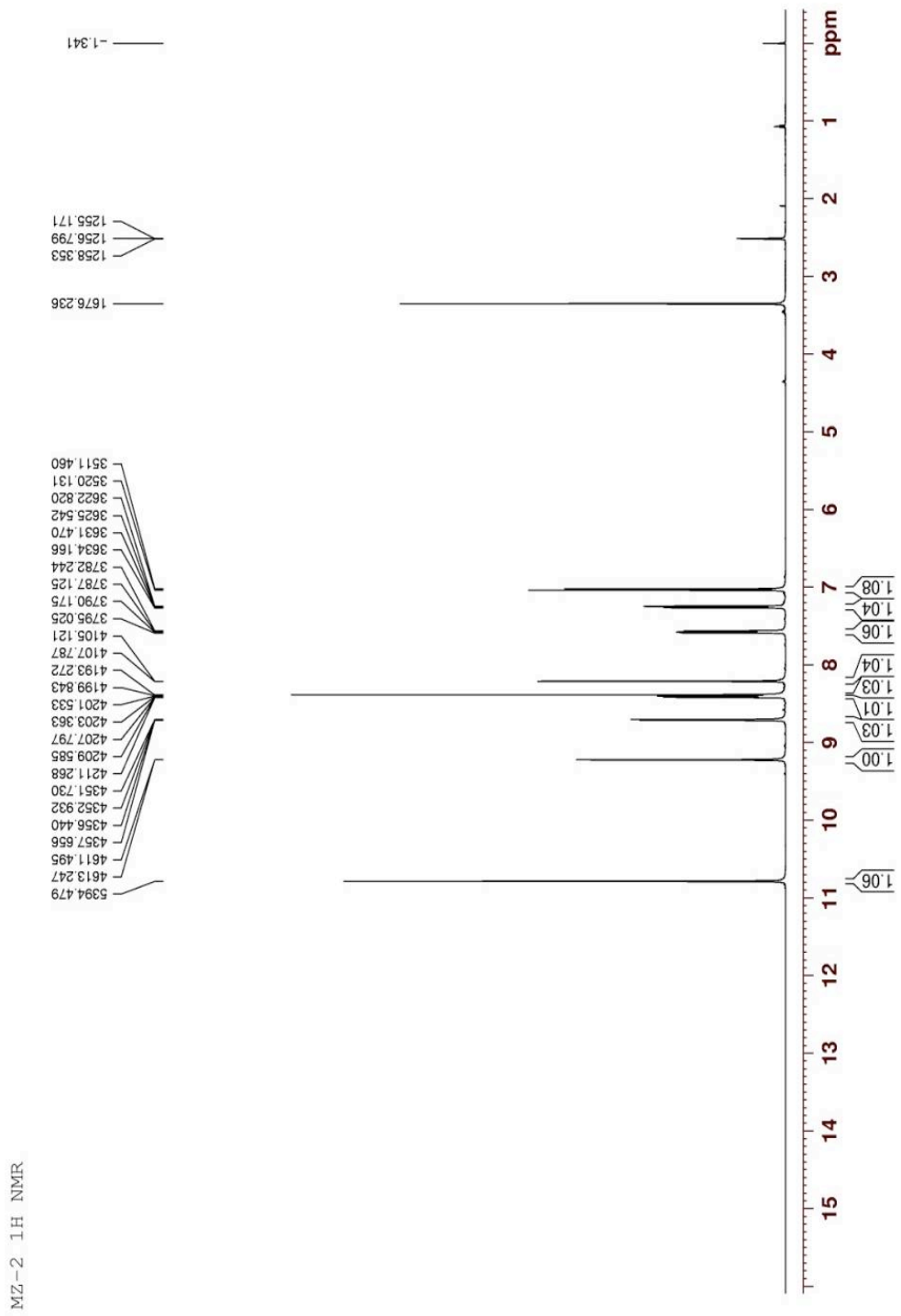
## Ek 12. Bileşik 3' e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



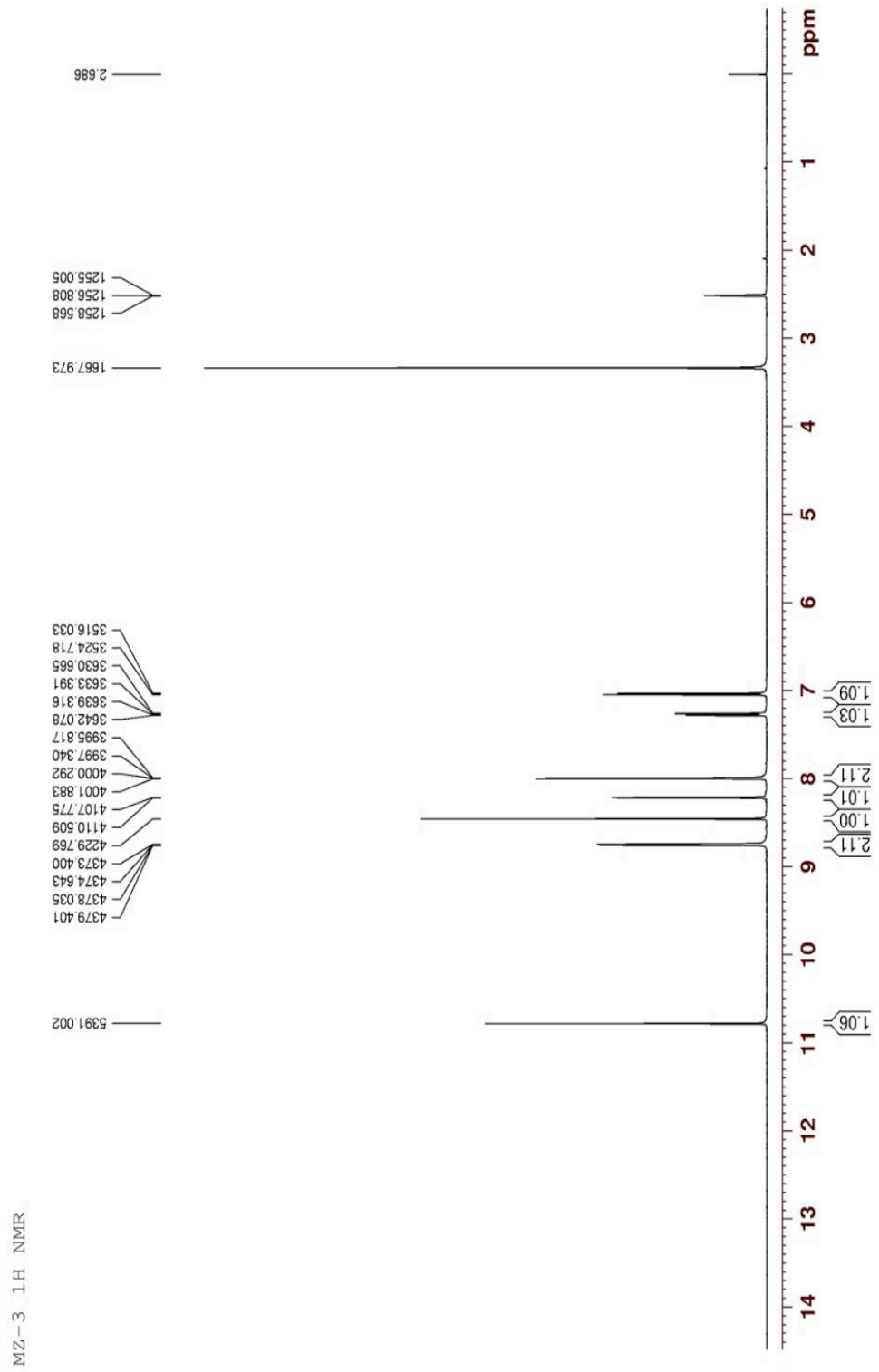
### Ek 13. Bileşik 4' e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



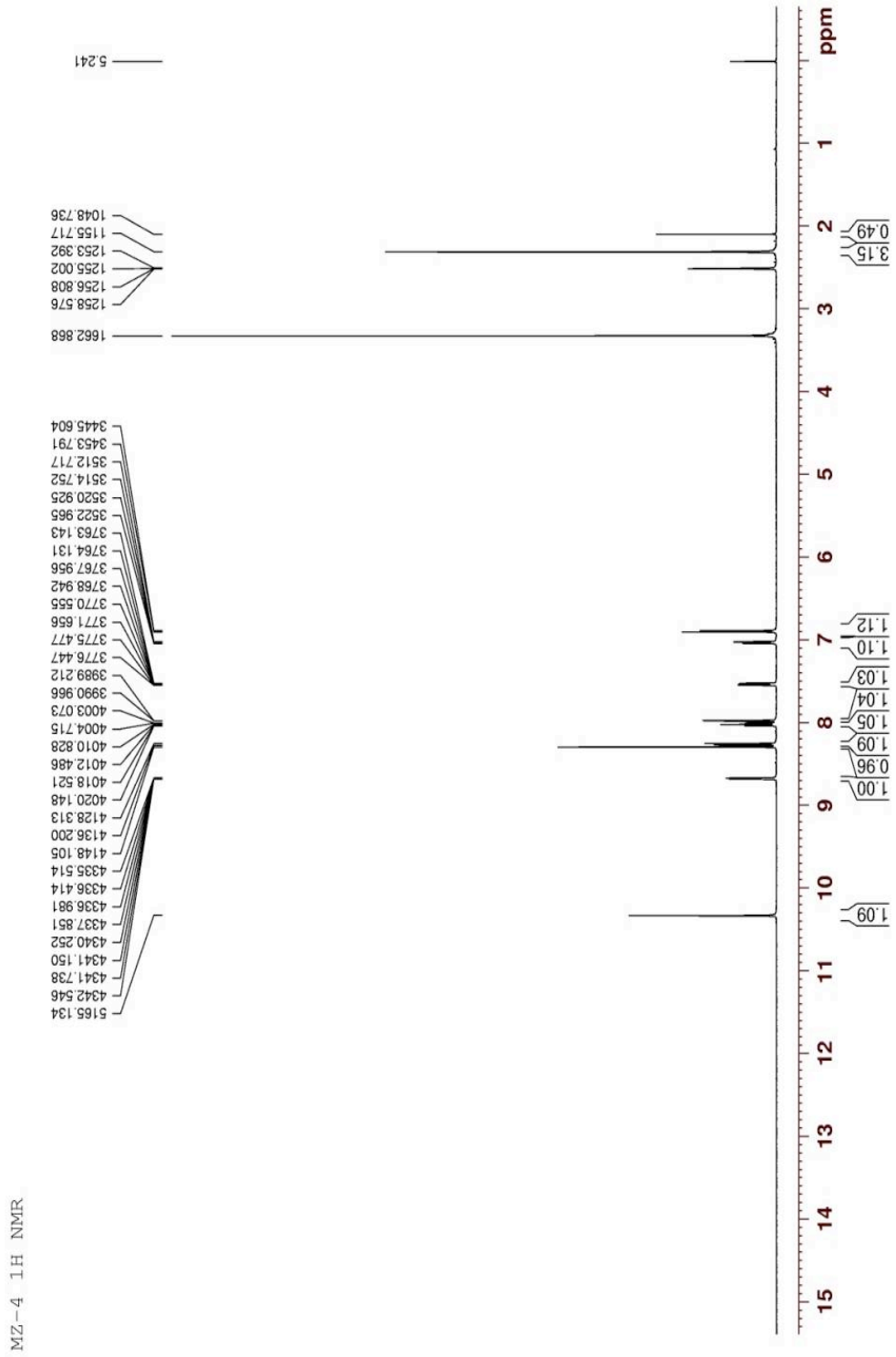
Ek 14. Bileşik 5' e ait  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



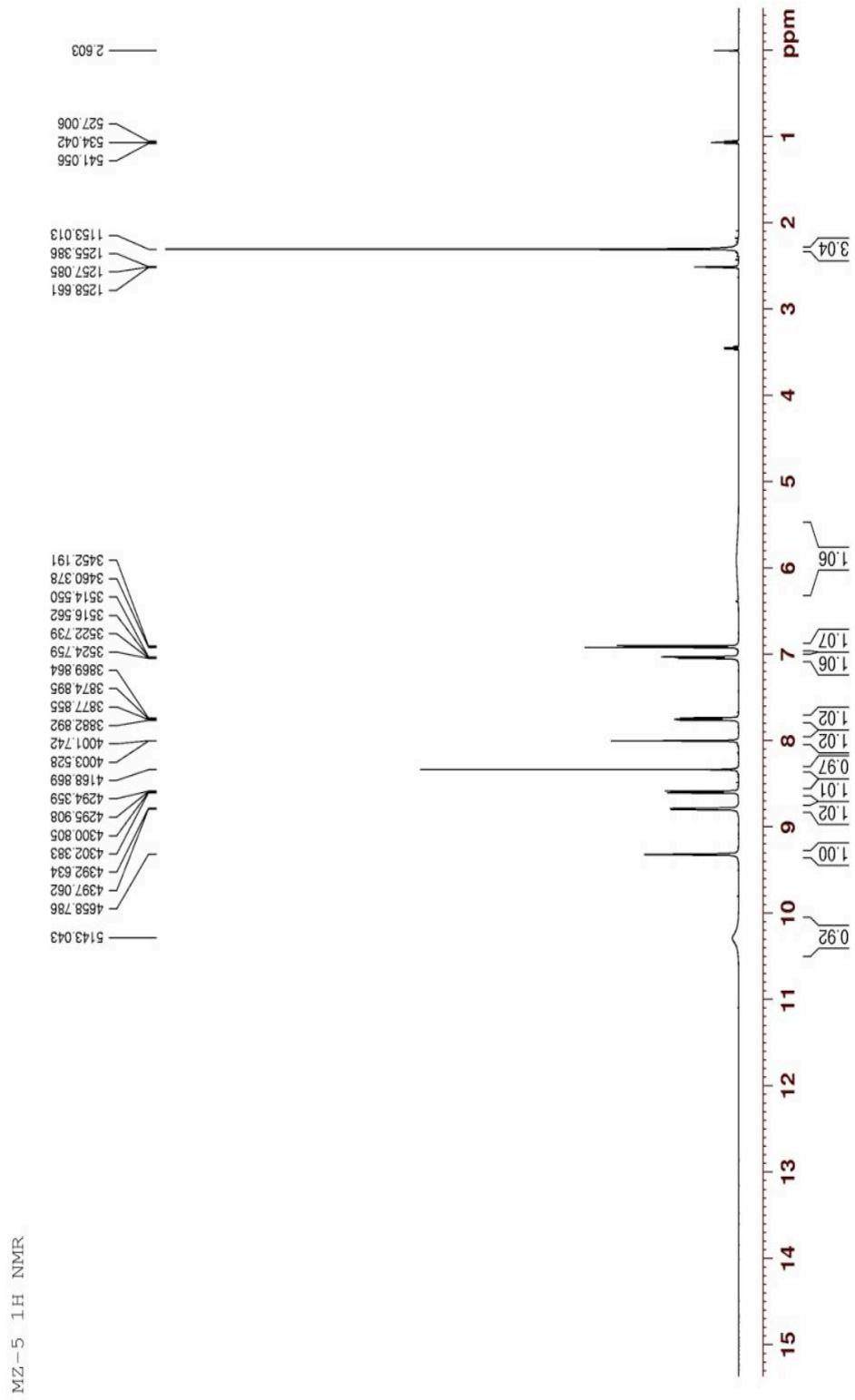
### Ek 15. Bileşik 6' ya ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



## Ek 16. Bileşik 7' ye ait $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

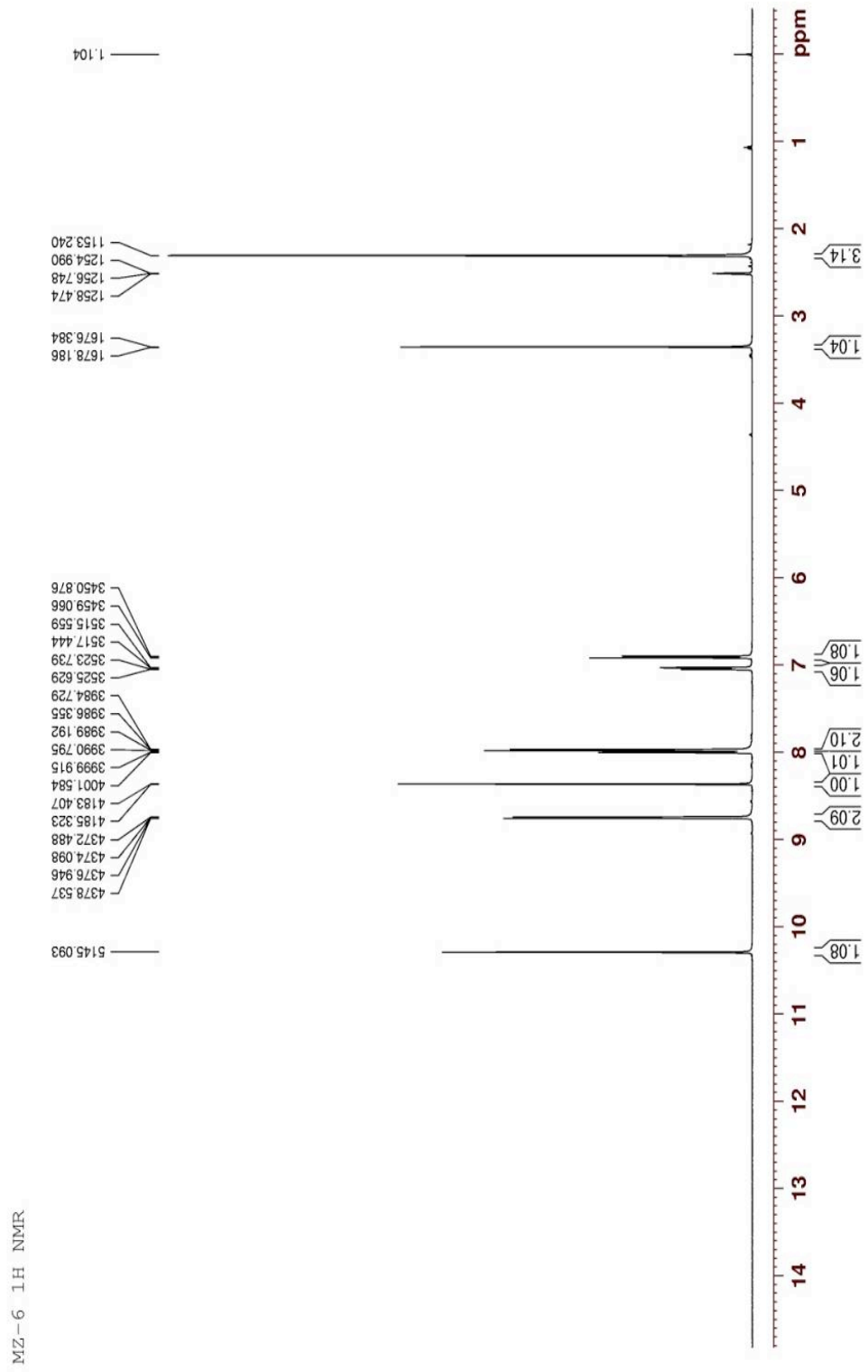


# Ek 17. Bileşik 8' e ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

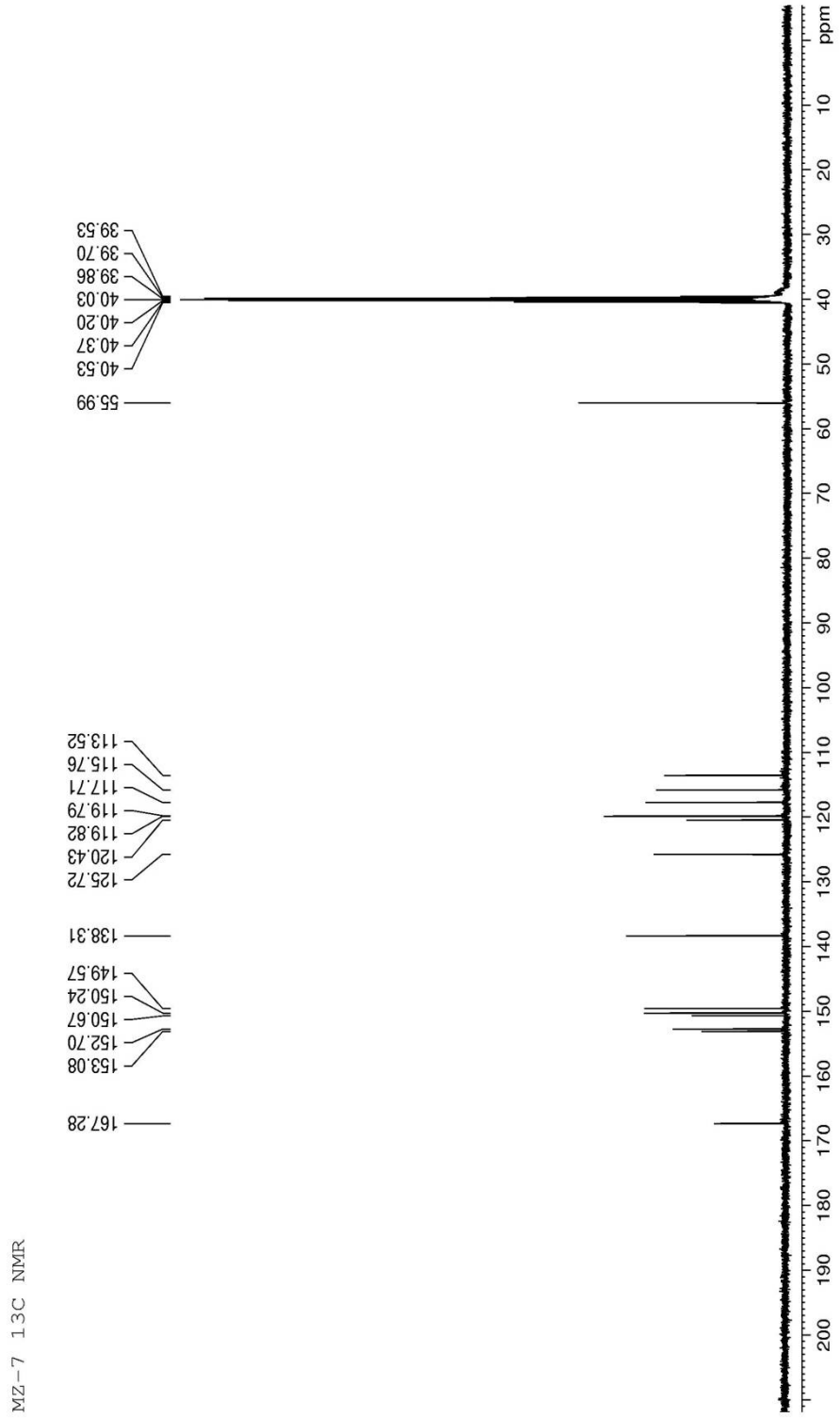




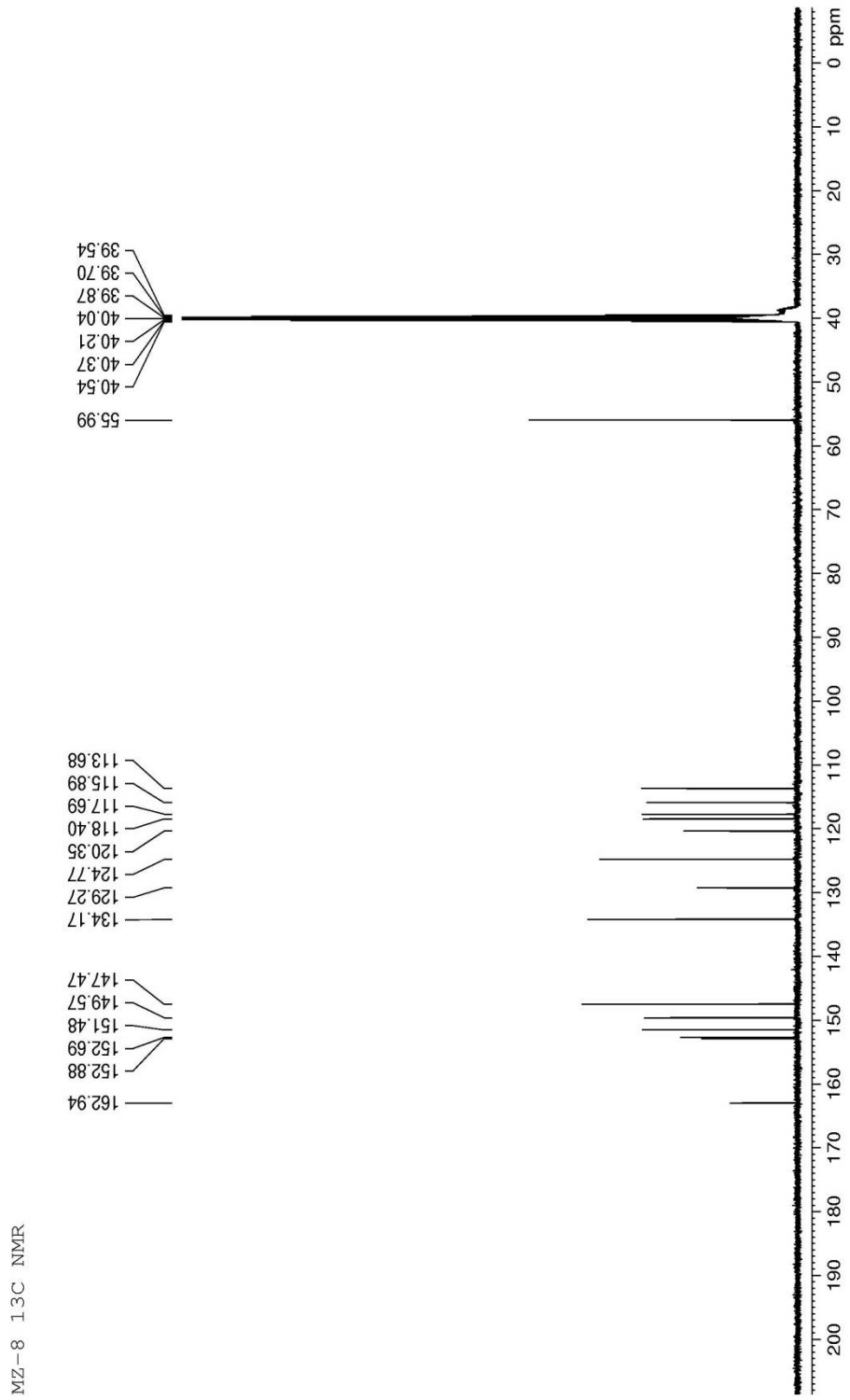
Ek 18. Bileşik 9' a ait  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



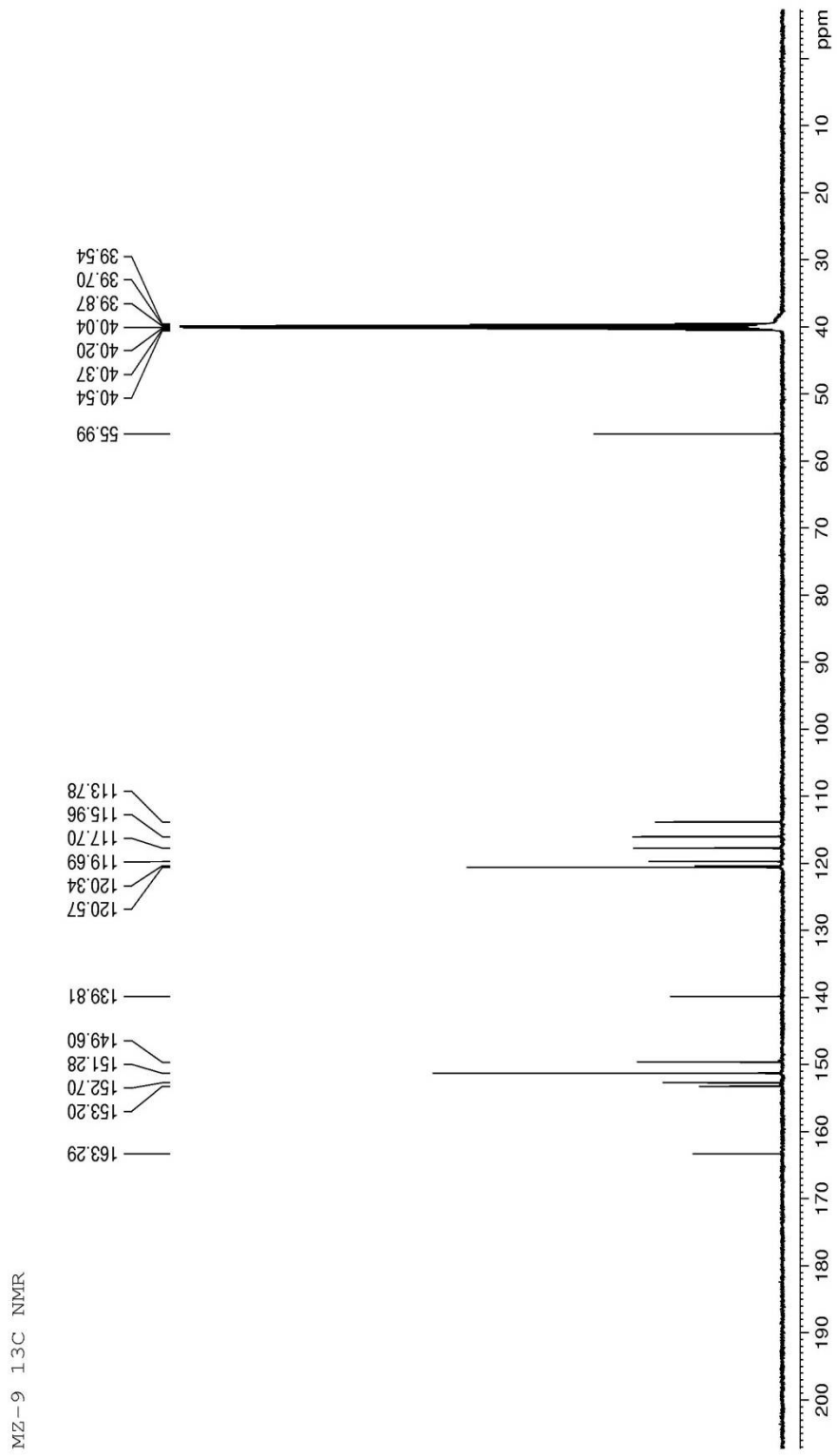
# Ek 19. Bileşik 1' e ait <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



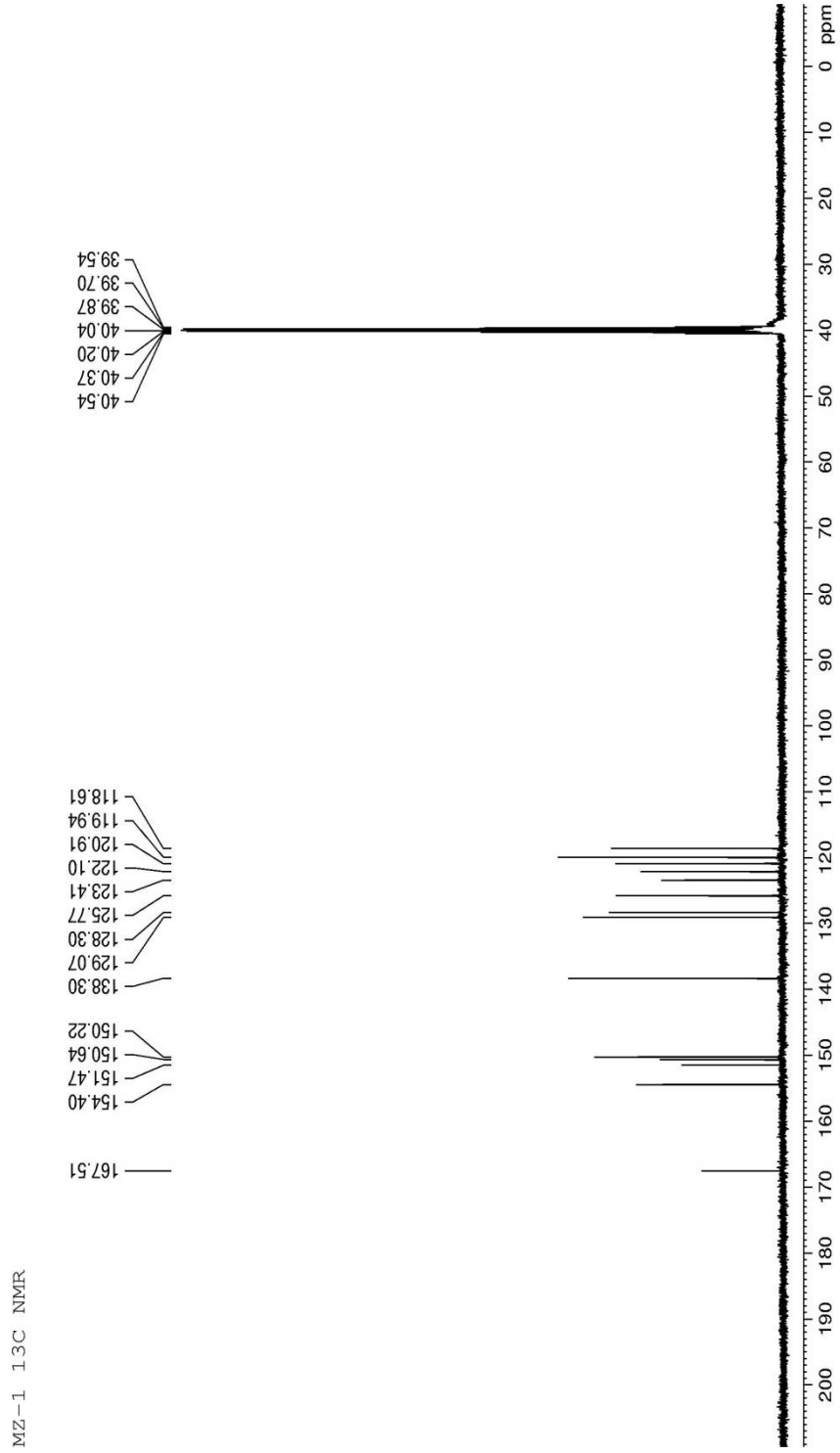
## Ek 20. Bileşik 2' ye ait $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



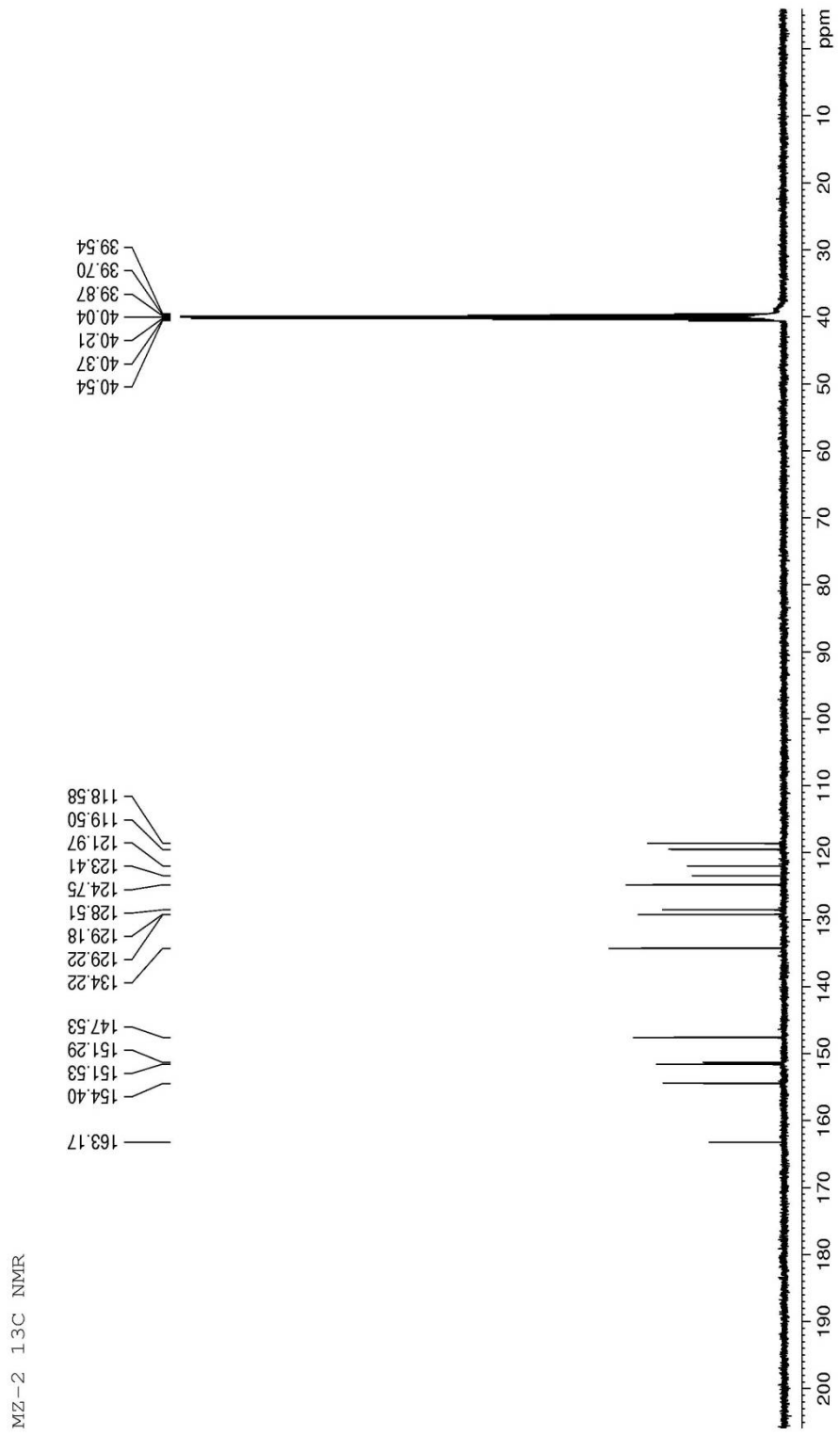
## Ek 21. Bileşik 3' e ait $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



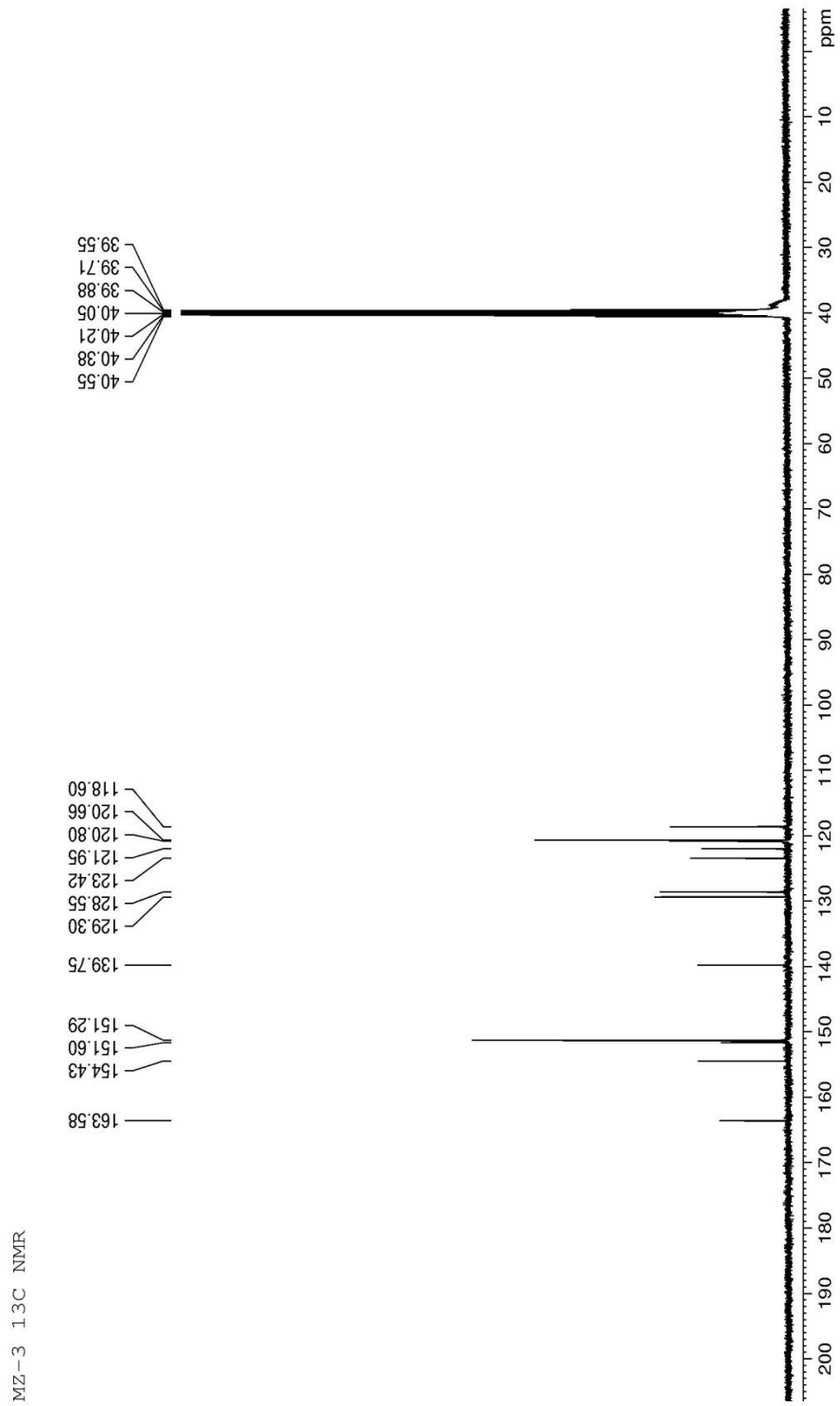
## Ek 22. Bileşik 4' e ait $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



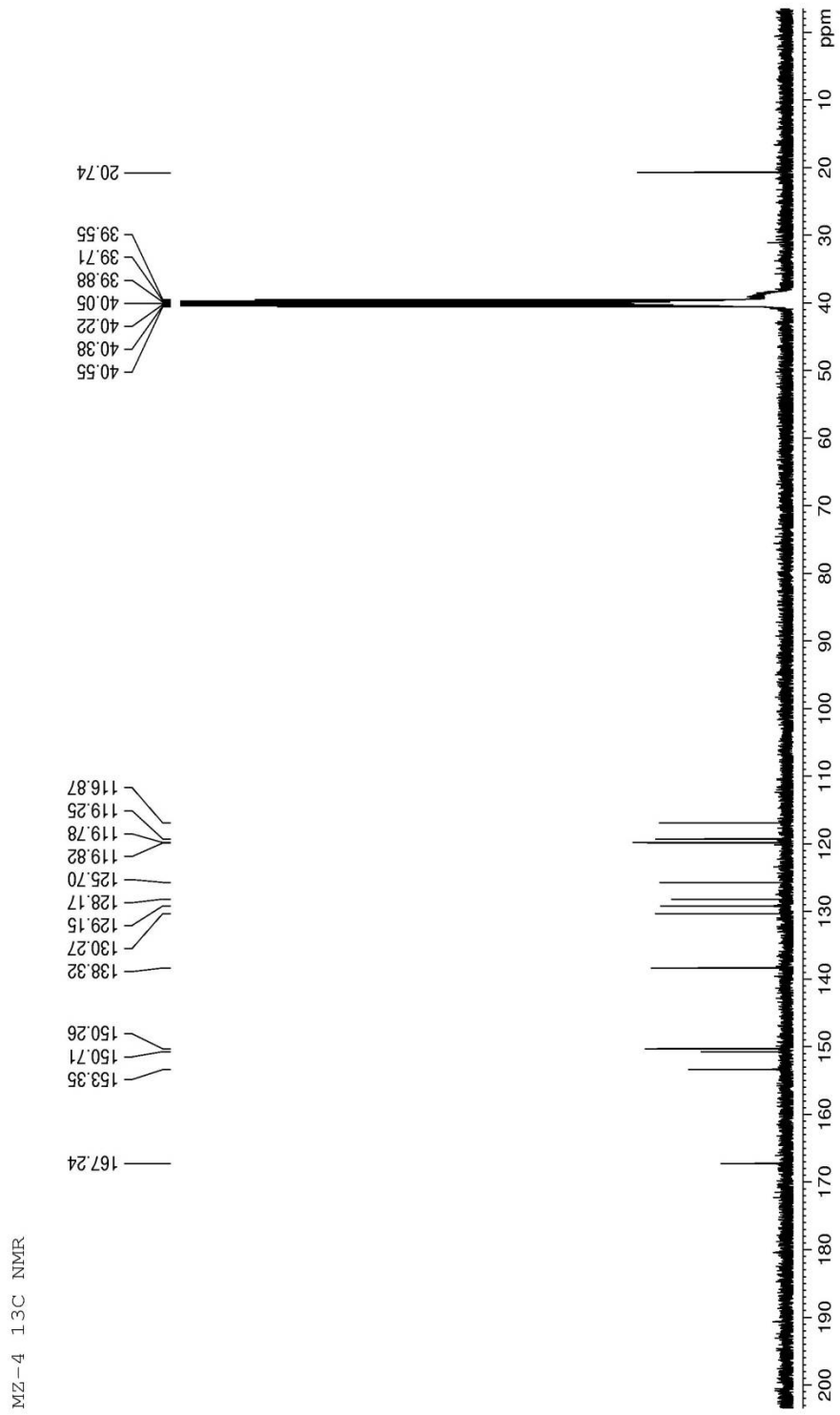
### Ek 23. Bileşik 5' e ait <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



Ek 24. Bileşik 6' ya ait  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

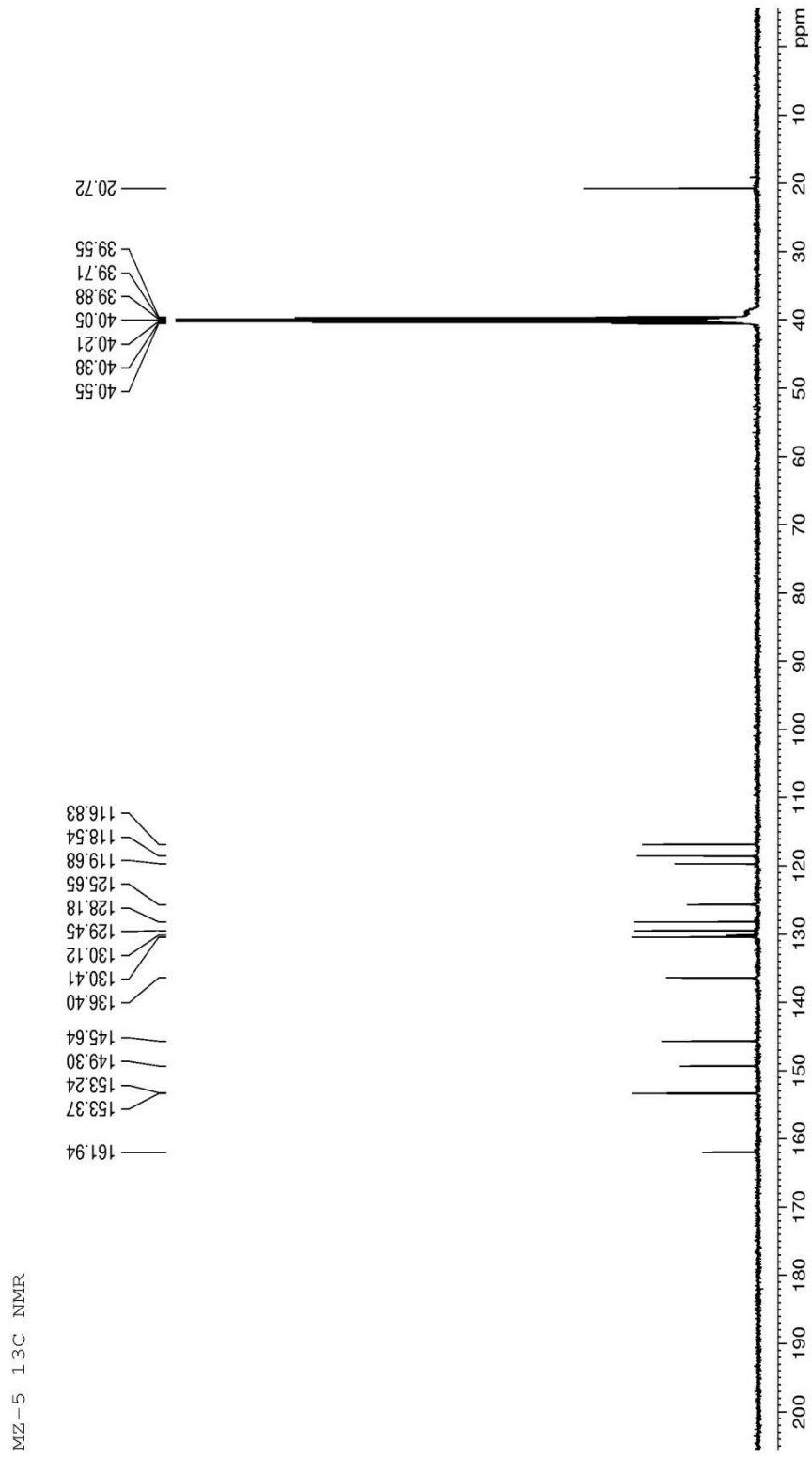


## Ek 25. Bileşik 7' e ait $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

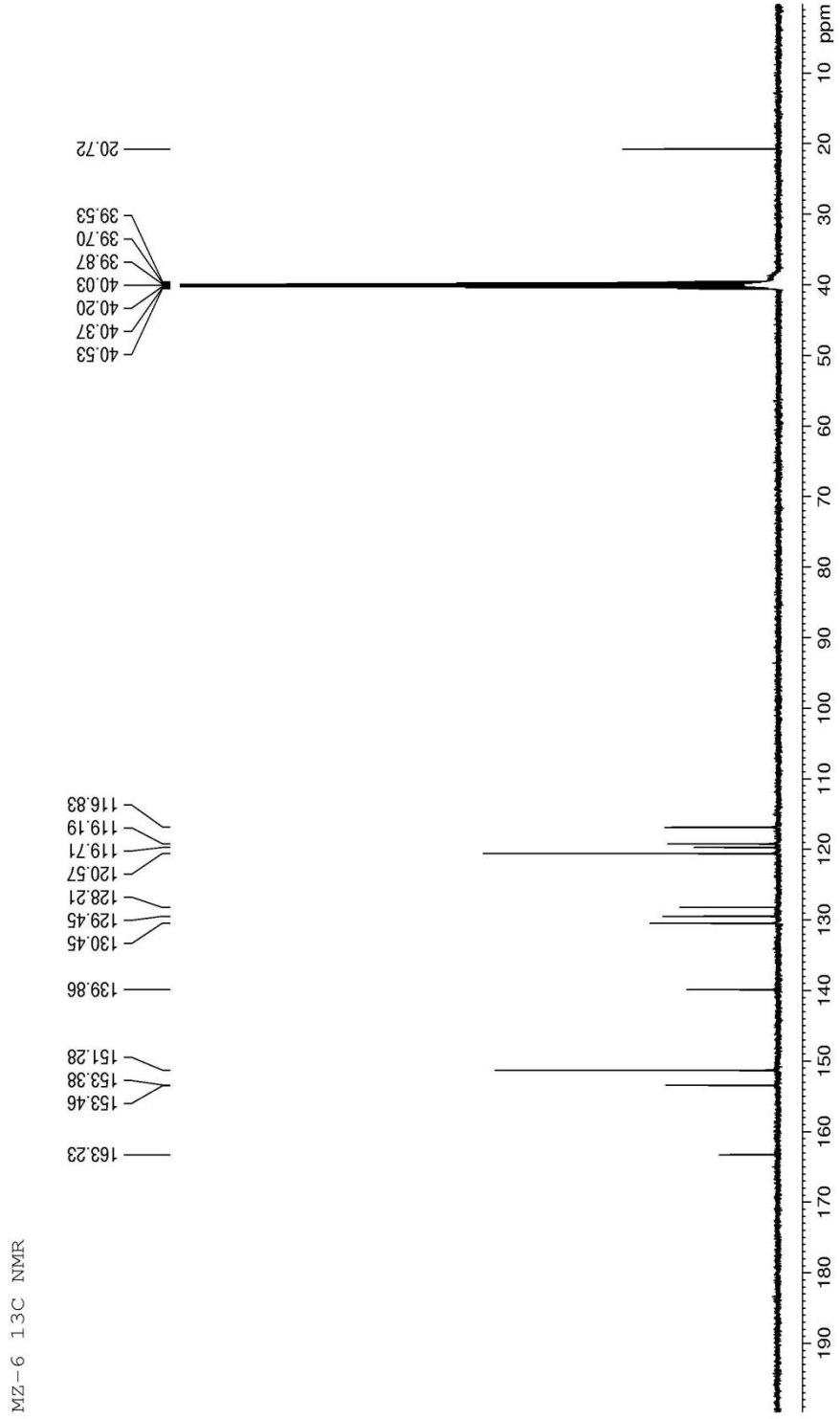




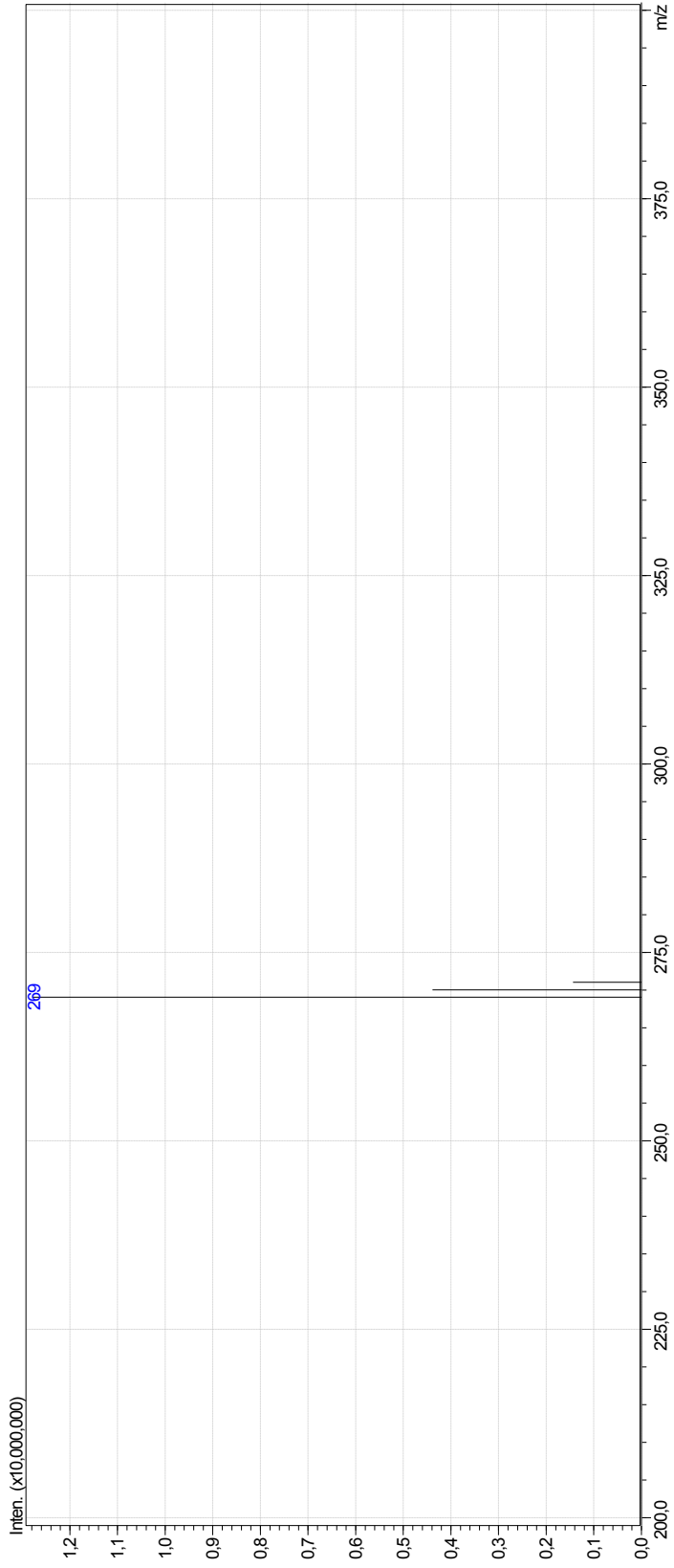
## Ek 26. Bileşik 8' e ait $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



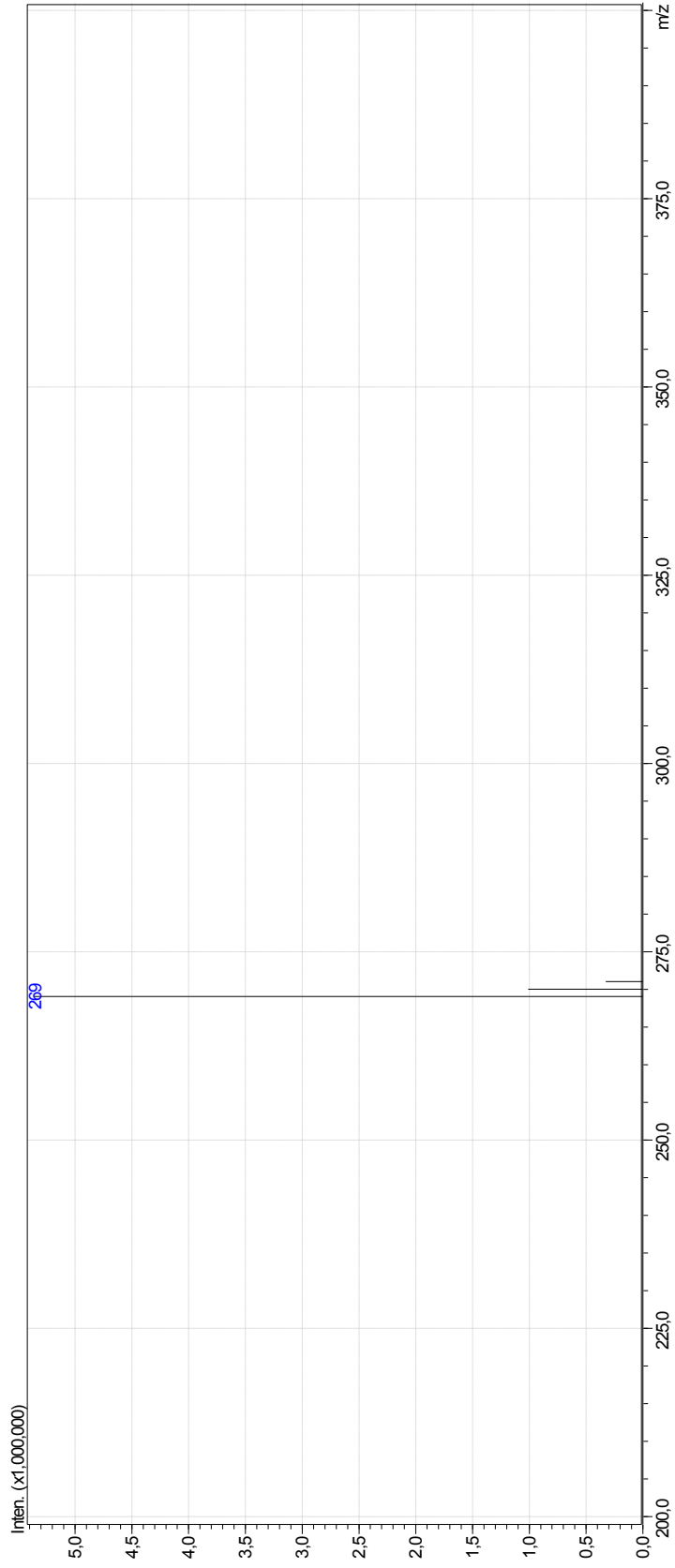
## Ek 27. Bileşik 9' a ait $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



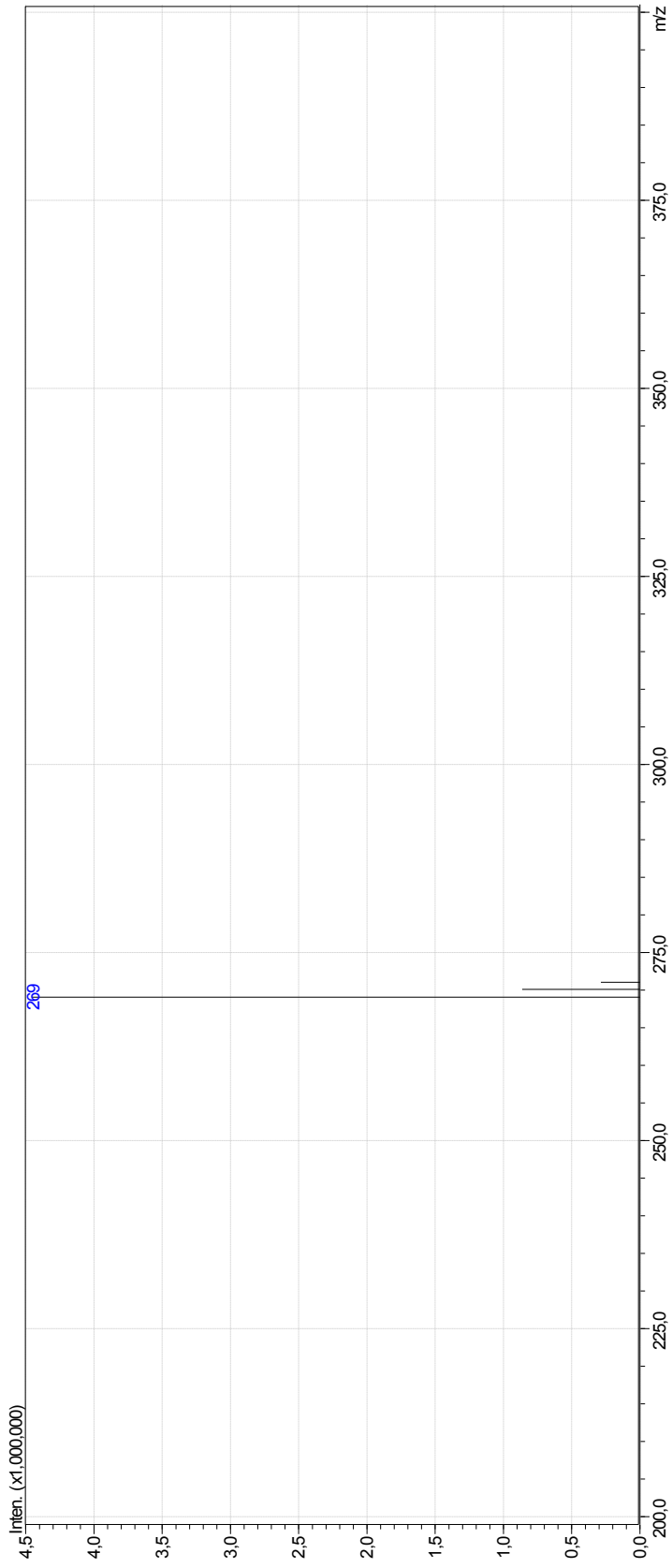
## Ek 28. Bileşik 1'e ait MS Spektrumu



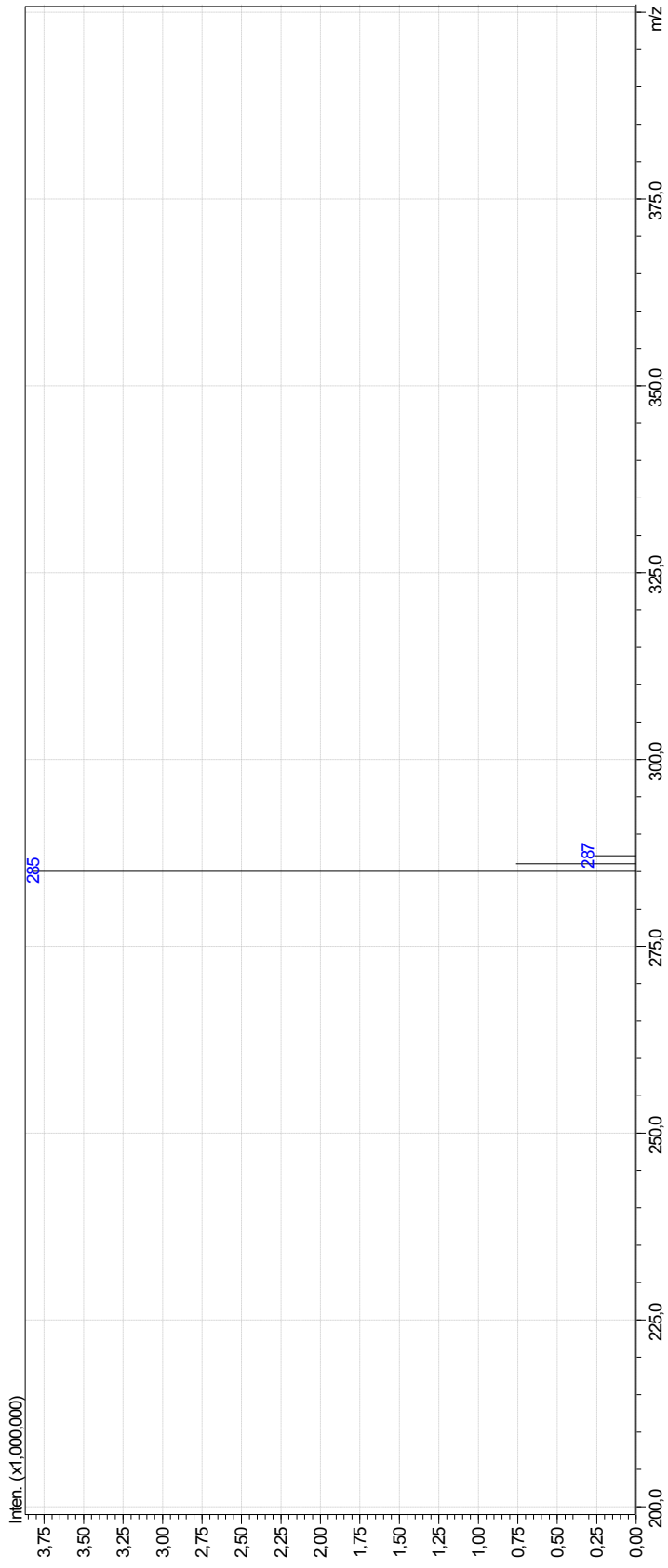
## Ek 29. Bileşik 2'ye ait MS Spektrumu



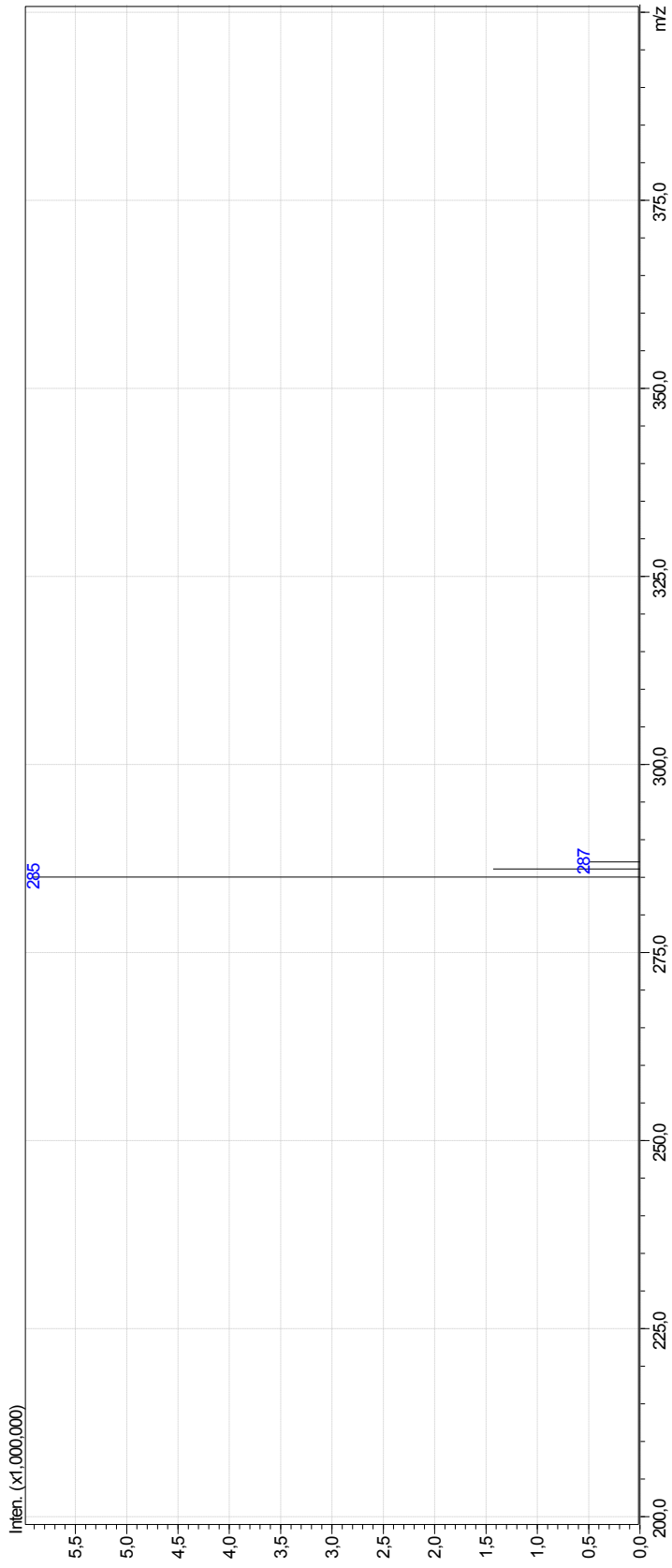
### Ek 30. Bileşik 3'e ait MS Spektrumu



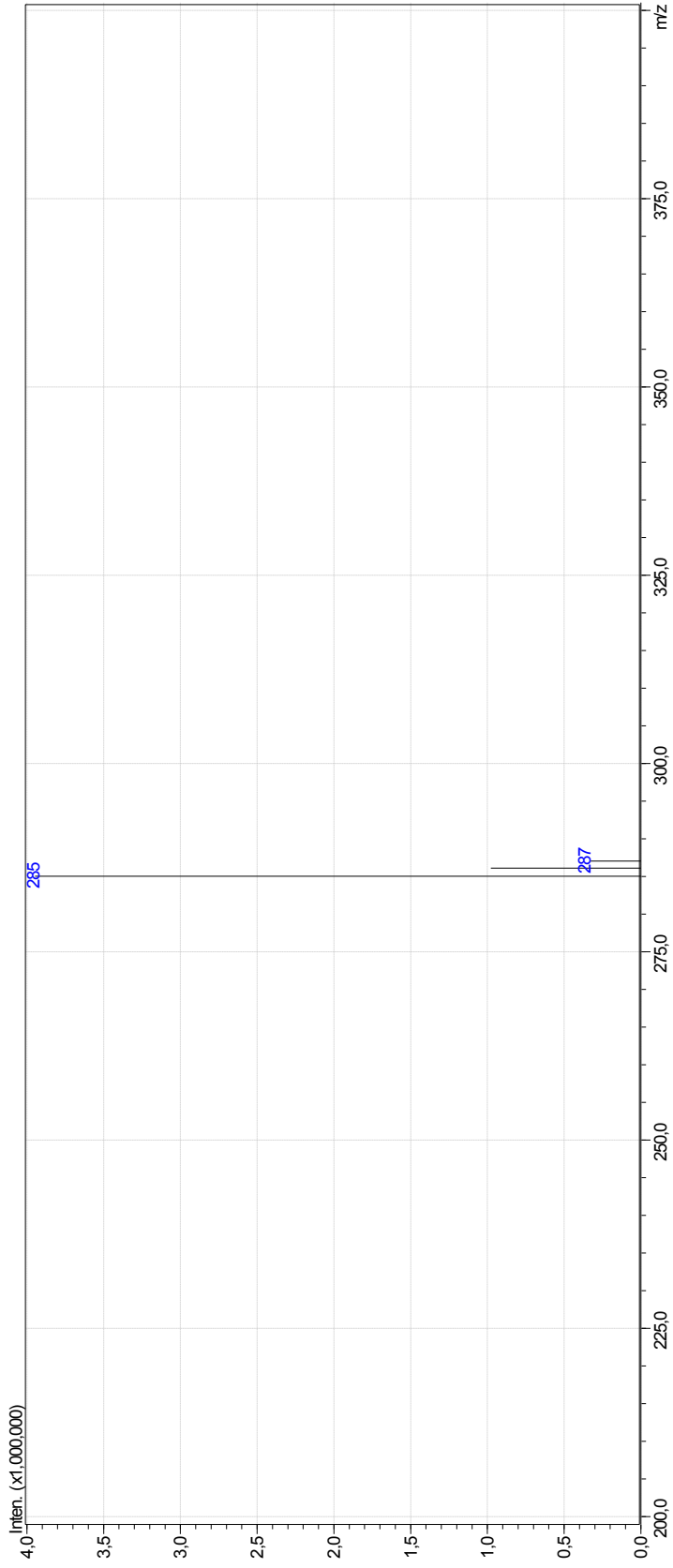
### Ek 31. Bileşik 4'e ait MS Spektrumu



### Ek 32. Bileşik 5'e ait MS Spektrumu

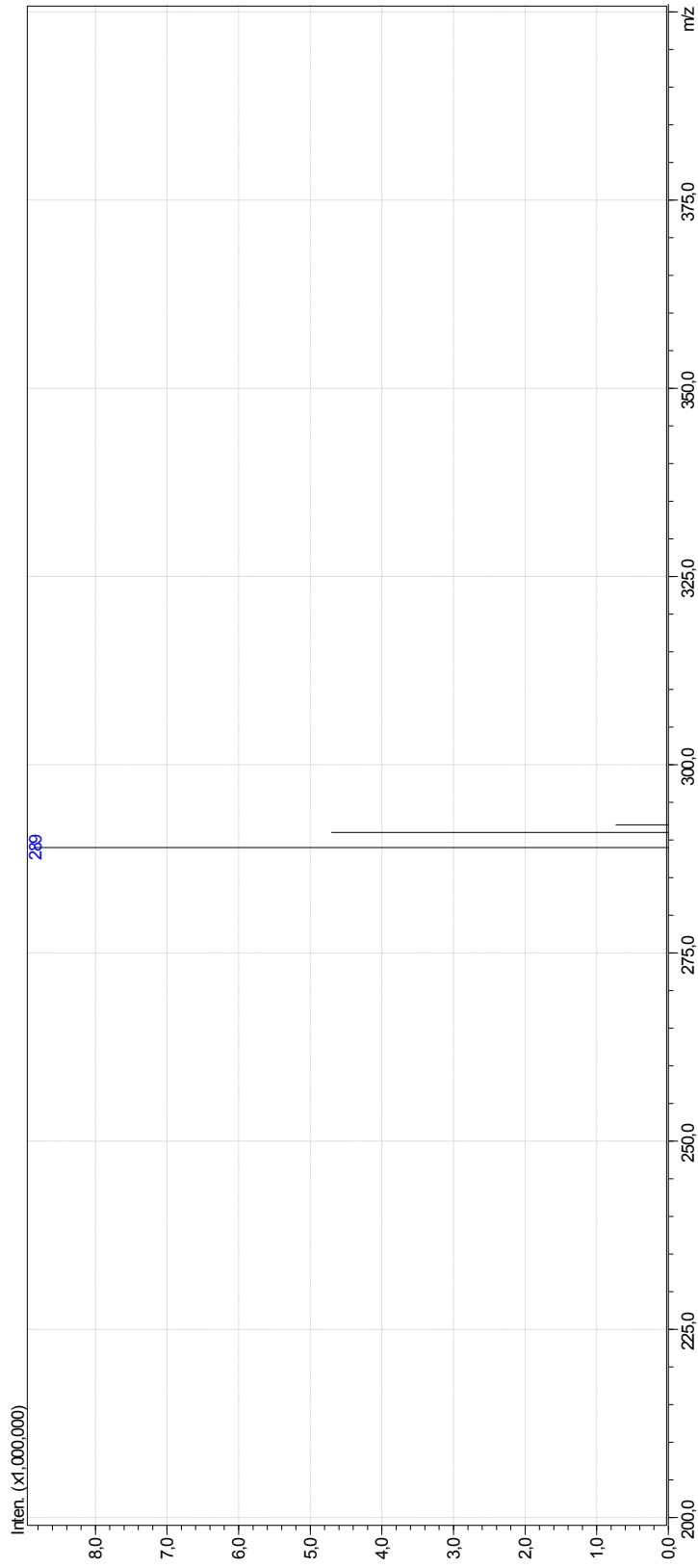


### Ek 33. Bileşik 6'ya ait MS Spektrumu

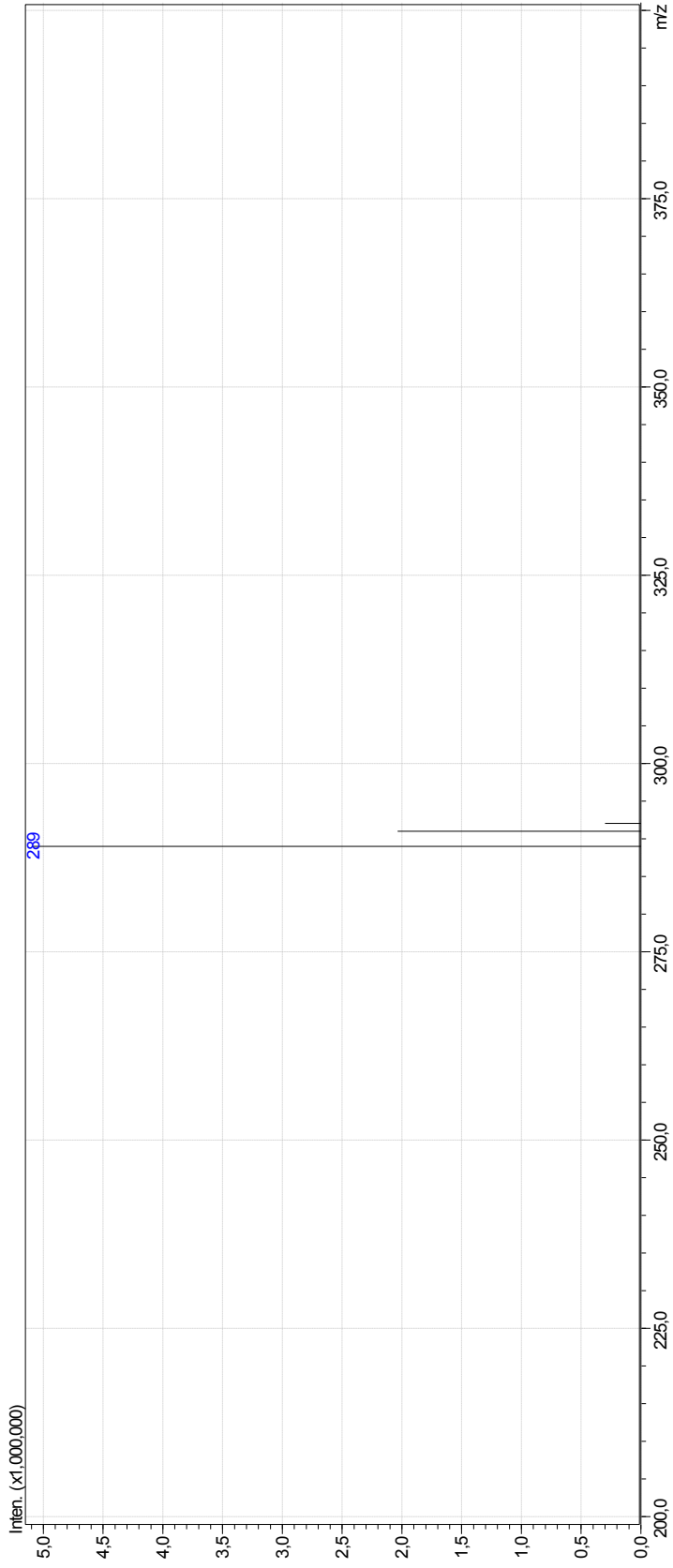




### Ek 34. Bileşik 7'ye ait MS Spektrumu



### Ek 35. Bileşik 8'e ait MS Spektrumu



### Ek 36. Bileşik 9'a ait MS Spektrumu

