



**2-((2*S*,3*S*)-3-((*E*)-STİRİL) BİSİKLO [2.2.1]HEPTAN-2-İL)  
VE 2-((2*S*,3*R*)-3-((*E*)-STİRİL)BİSİKLO[2.2.1]HEPT-5-EN-2-İL)  
BENZO[*d*]TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
ANTİTÜMÖR AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Meryem KEÇECİ SARIKAYA**

**DOKTORA TEZİ**

**KİMYA ANA BİLİM DALI**

**Prof. Dr. Mustafa CEYLAN**

**Nisan - 2017**

**Her hakkı saklıdır**

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

**DOKTORA TEZİ**

**2-((2S,3S)-3-((E)-STİRİL) BİSİKLO [2.2.1]HEPTAN-2-İL)  
VE 2-((2S,3R)-3-((E)-STİRİL)BİSİKLO[2.2.1]HEPT-5-EN-2-İL)  
BENZO[d]TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
ANTİTÜMÖR AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Meryem KEÇECİ SARIKAYA**

**TOKAT  
Nisan - 2017**

Her hakkı saklıdır



**Bu tez çalışması;**

**TÜBİTAK tarafından 111T111 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Meryem KEÇECİ SARIKAYA tarafından hazırlanan “2-((2S,3S)-3-((E)-Stiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il) ve 2-((2S,3R)-3-((E)-Stiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol Türevlerinin Sentezi Ve Antitümör Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 7 Nisan 2017 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği / Oy Çokluğu ile Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Ana Bilim Dalı**'nda **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Yakup BUDAK

Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Üye

Yrd. Doç. Dr. Ceylan HEPOKUR

Cumhuriyet Üniversitesi

Üye

Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi



  
ONAY  
Prof. Dr. Eubekir AKINTIŞ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü  
26.04/2017

## TEZ BEYANI

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



**Meryem KEÇECİ SARIKAYA**  
**7 Nisan 2017**

## ÖZET

### DOKTORA TEZİ

#### 2-((2*S*,3*S*)-3-((*E*)-STİRİL) BİSİKLO [2.2.1]HEPTAN-2-İL) VE 2-((2*S*,3*R*)-3-((*E*)-SİRİL)BİSİKLO[2.2.1]HEPT-5-EN-2-İL)BENZO[*d*]TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİTÜMÖR AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

MERYEM KEÇECİ SARIKAYA

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. MUSTAFA CEYLAN

Bu tez çalışmasında yeni bir seri 1,3-benzotiyazol türevlerinin sentezi ve antikanser aktivitelerinin incelenmesi üzerine bir çalışma gerçekleştirildi. Bunun için önce çıkış bileşikleri olan siklobütanon türevleri, norbornen ve norbornadien'e diklorketen katılıp akabinde Zn ile indirgenmesiyle hazırlandı. Siklobütanon türevlerinin benzaldehit türevleri ile reaksiyonundan  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikler elde edildi. Son basamakta ise  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin, 2-aminobenzotiyol ile reaksiyonundan hedef bileşikler olan 1,3-benzotiyazol türevleri (2-stirilbisikloalkil-1,3-benzotiyazol) sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşikler kromatografik yöntemler ile saflaştırıldı ve yapı analizleri spektroskopik yöntemler (NMR, FT-IR) ile yapıldı. Son olarak sentezlenen bileşiklerin in vitro antikanser aktiviteleri HeLa ve C6 kanser hücrelerine karşı incelendi. Çalışmada pozitif kontrol olarak 5-fluorourasil (5-FU) kullanıldı. Sonuçlara göre bazı bileşiklerin oldukça yüksek antikanser aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELER:** 2-Süstitüe Benzotiyazol, Antitümör Aktivite, HeLa, C6, 5-Fluorourasil (5-FU).

2017, 118 SAYFA

## ABSTRACT

### DOCTORATE THESIS

#### SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF 2-((2*S*,3*S*)-3-((*E*)STYRYL)BICYCLO[2.2.1]HEPTAN-2-YL) AND 2-((2*S*,3*R*)-3-((*E*)-STYRYL)BICYCLO[2.2.1]HEPT-5-EN-2-YL)BENZO[*d*]THIAZOLE DERIVATIVES

MERYEM KEÇECİ SARIKAYA

GAZIOSMANPASA UNIVERSITY  
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

SUPERVISOR: Prof. Dr. MUSTAFA CEYLAN

In this thesis, a study was conducted on the synthesis of a new series of 1,3-benzothiazole derivatives and the investigation of anticancer activities. For this, cyclobutanone derivatives, the starting compounds, were prepared by dichloroketene to norbornene and norbornadiene followed by reduction with Zn. The reaction of the cyclobutanone derivatives with benzaldehyde derivatives gave  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds. In the last step, 1,3-benzothiazole derivatives (2-styrylbicycloalkyl-1,3-benzothiazole), the target compounds of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds reacted with 2-aminobenzothiol. All synthesized compounds were purified by chromatographic methods and structural analyzes were performed by spectroscopic methods (NMR, FT-IR). Finally, in vitro anti-cancer activities of the synthesized compounds were investigated against HeLa and C6 cancer cells. 5-fluorouracil (5-FU) was used as a positive control in the study. The results show that some compounds have very high anticancer activity.

**KEYWORDS:** 2-Substituted Benzothiazole, Antitumor Activity, HeLa, C6, 5-Fluorouracil (5-FU).

2017, 118 PAGE

## ÖNSÖZ

Lisans, yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca her konuda bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım, öğrencisi olmaktan her zaman onur duyduğum bana yıllarca emek veren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'a

Laboratuvar çalışmalarım süresince her konuda yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Hayreddin GEZEGEN'e

Tanıdığım ilk günden beri başarılı, sevgi dolu ve yardımsever kişiliğinden dolayı kendime örnek aldığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. M. Burcu GÜRDERE'ye

Pratik çözümleri ile hayatımı kolaylaştıran, ilham veren değerli hocam Doç. Dr. Yakup BUDAK'a

Tez izleme komitesi toplantılarında yorumları ile tezimin olgunlaşmasında emeği geçen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR'a

Antikanser aktivite çalışmalarında emeği geçen kıymetli hocam Doç. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU'na

Çalışma arkadaşlarım Yüksek Lisans öğrencisi Dursun ERGÜNTÜRK'e, Yüksek Lisans öğrencisi Betül ŞAHİN'e, Arş. Gör. O. Nuri ARSLAN'a ve Doktora öğrencisi Oğuz ÖZBEK'e

Eşsiz sabrı ve manevi desteğinden dolayı eşim Yusuf SARIKAYA'ya

Hayatıma anlam katan oğlum Yusuf Kağan SARIKAYA'ya

Hayata attığım ilk adımlardan itibaren beni destekleyen ve yanımda olan, mutluluk kaynağım aileme,

Bu tez çalışmamı 111T111 nolu proje ile destekleyen TÜBİTAK'a sonsuz teşekkürler eder, saygılarımı sunarım.

**MERYEM KEÇECİ SARIKAYA**  
**7 Nisan 2017**



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	5
2.1. Tiyazoller.....	5
2.2. Benzotiyazoller.....	8
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	12
3.1. MATARYEL.....	12
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	12
3.1.2. Deneyleerde Kullanılan Cihazlar.....	12
3.2 YÖNTEM.....	13
3.2.1. Deneysel Kısım.....	13
3.2.1.1. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (4) Sentezi İçin Genel Yöntem.....	13
3.2.1.2. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (6) Sentezi İçin Genel Yöntem.....	14

<b>3.2.1.3.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on ( <b>5</b> ) Sentezi İçin Genel Yöntem.....	15
<b>3.2.1.4.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on ( <b>7</b> ) Sentezi İçin Genel Yöntem.....	15
<b>3.2.1.5.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on'a ( <b>6</b> ) Aldehit Türevlerinin ( <b>8a-g</b> ) Katılması İçin Genel Sentez Yöntemi.....	16
<b>3.2.1.6.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on'a ( <b>7</b> ) Aldehit Türevlerinin ( <b>8a-g</b> ) Katılması İçin Genel Sentez Yöntemi.....	18
<b>3.2.1.7.</b> Kalkon Türevlerinin ( <b>9a-g</b> ) 2-Aminobenzotiyol ( <b>11</b> ) ile Reaksiyonları İçin Genel Sentez Yöntemi.....	20
<b>3.2.1.8.</b> Kalkon Türevlerinin ( <b>10a-g</b> ) 2-Aminobenzotiyol ( <b>11</b> ) ile Reaksiyonları İçin Genel Sentez Yöntemi.....	22
<b>3.2.2.</b> Antiproliferatif Testleri.....	24
<b>3.2.2.1.</b> Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü.....	24
<b>3.2.2.2.</b> <i>In vitro</i> Antikanser Aktivite (Antiproliferatif Aktivite) Testi Dizaynı.....	24
<b>3.2.2.3.</b> BrdU Cell ELİZA Hücre Proliferasyon Deneyi.....	25
<b>4. BULGULAR VE TARTIŞMA</b> .....	26
<b>4.1.</b> Sentezlenen Bileşiklere Ait Bulgular.....	26
<b>4.1.1.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>4</b> ).....	26
<b>4.1.2.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>6</b> ).....	28
<b>4.1.3.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on ( <b>5</b> ).....	30
<b>4.1.4.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on ( <b>7</b> ).....	32
<b>4.1.5.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9e</b> ).....	34

<b>4.1.6.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9a</b> ).....	36
<b>4.1.7.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9b</b> ).....	36
<b>4.1.8.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9c</b> ).....	36
<b>4.1.9.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-klorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9d</b> ).....	36
<b>4.1.10.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9f</b> ).....	37
<b>4.1.11.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9g</b> ).....	37
<b>4.1.12.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10b</b> ).....	38
<b>4.1.13.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10a</b> ).....	40
<b>4.1.14.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10c</b> ).....	40
<b>4.1.15.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-klorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10d</b> ).....	40
<b>4.1.16.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10e</b> ).....	40
<b>4.1.17.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10f</b> ).....	41
<b>4.1.18.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10g</b> ).....	41
<b>4.1.19.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[ <i>d</i> ] tiyazol ( <b>12e</b> ).....	42
<b>4.1.20.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metilstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[ <i>d</i> ] tiyazol ( <b>12a</b> ).....	44

<b>4.1.21.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)	
benzo[ <i>d</i> ] tiyazol ( <b>12b</b> ).....	44
<b>4.1.22.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-florstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)	
benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>12c</b> ).....	45
<b>4.1.23.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-klorstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)	
benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>12d</b> ).....	45
<b>4.1.24.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ) / 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-3,5-diklorstiril)	
bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>12f-12f'</b> ).....	45
<b>4.1.25.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)	
benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>12g</b> ).....	46
<b>4.1.26.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)	
benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13b</b> ).....	47
<b>4.1.27.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)	
benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13b'</b> ).....	50
<b>4.1.28.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ) / 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metilstiril)bisiklo	
[2.2.1] hept-5-en-2-il)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13a-13a'</b> ).....	52
<b>4.1.29.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-florsistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)	
benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13c</b> ).....	52
<b>4.1.30.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ) / 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-klorstiril)bisiklo	
[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13d-13d'</b> ).....	53
<b>4.1.31.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ) / 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]	
hept-5-en-2-il)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13e-13e'</b> ) .....	53
<b>4.1.32.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ) / 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-3,5-diklorstiril)bisiklo	
[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13f-13f'</b> ).....	53

<b>4.1.33.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il) benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13g'</b> ).....	54
<b>4.2. Antiproliferatif / Antikanser Aktivite Test Sonuçları</b> .....	55
<b>4.2.1.</b> Kalkon türevleri ( <b>9a-g</b> )'nin Antikanser Aktivite Sonuçları .....	55
<b>4.2.2.</b> Benzotiyazol Türevleri ( <b>12a-g</b> ) ve ( <b>12a'-12g'</b> )'nün Antikanser Aktivite Sonuçları .....	58
<b>4.2.3.</b> Kalkon türevleri ( <b>10a-g</b> )'nin Antikanser Aktivite Sonuçları .....	61
<b>4.2.4.</b> Benzotiyazol türevleri ( <b>13a-g</b> ) ve ( <b>13a'-g'</b> )'nün Antikanser Aktivite Sonuçları .....	64
<b>5. SONUÇ</b> .....	67
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	70
<b>7. EKLER</b> .....	75
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	115

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
$\delta$	Kimyasal kayma
J	Etkileşme Sabiti
d	Dublet
m	Multiplet
s	Singlet
t	Triplet
dd	Dubletin dubleti
dt	Dubletin tripleti

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
DMSO	Dimetilsülfonik
$\text{CDCl}_3$	Dötorokloroform
<i>p</i> -TsOH	Para tolüen sülfonik asit
AcOH	Asetik asit
E.N.	Erime Noktası
IR	Infrared
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)
Hz	Hertz
HeLa	İnsan Servikal Kanser Hücresi
C6	Sıçan Beyin Tümörü
5-FU	5-Fluorourasil

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
<b>Şekil 4.1.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (4) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	26
<b>Şekil 4.2.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (4) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	27
<b>Şekil 4.3.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (6) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	28
<b>Şekil 4.4.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (6) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	29
<b>Şekil 4.5.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on (5) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	30
<b>Şekil 4.6.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on (5) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	31
<b>Şekil 4.7.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on (7) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	32
<b>Şekil 4.8.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on (7) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	33
<b>Şekil 4.9.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] nonan-3-on(9e) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	34
<b>Şekil 4.10.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (9e) bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	35

<b>Şekil 4.11.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10b</b> ) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	38
<b>Şekil 4.12.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10b</b> ) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	39
<b>Şekil 4.13.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo [ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>12e</b> ) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	42
<b>Şekil 4.14.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo [ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>12e</b> ) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	43
<b>Şekil 4.15.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il) benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13b</b> ) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	47
<b>Şekil 4.16.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il) benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13b</b> ) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	48
<b>Şekil 4.17.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il) benzo [ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13b'</b> ) bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	50
<b>Şekil 4.18.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il) benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13b'</b> ) bileşiğine ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	51
<b>Şekil 4.19.</b> Kalkon türevlerinin ( <b>9a-g</b> ) Hela kanser hücre hattı sonuçları .....	56
<b>Şekil 4.20.</b> Kalkon türevlerinin ( <b>9a-g</b> ) C6 kanser hücre hattı sonuçları .....	57
<b>Şekil 4.21.</b> Benzotiyazol Türevleri ( <b>12a-g</b> ) ve ( <b>12a'-g'</b> )'nün Hela Kanser Hücre hattı sonuçları .....	59
<b>Şekil 4.22.</b> Benzotiyazol Türevleri ( <b>12a-g</b> ) ve ( <b>12a'-g'</b> )'nün C6 kanser hücre hattı sonuçları .....	60



<b>Şekil 4.23.</b> Kalkon Türevlerinin (10a-g) Hela kanser hücre hattı sonuçları .....	62
<b>Şekil 4.24.</b> Kalkon Türevlerinin (10a-g) C6 kanser hücre hattı sonuçları .....	63
<b>Şekil 4.25.</b> Benzotiyazol türevleri (13a-g) ve (13a'-g')'nün Hela kanser hücre hattı sonuçları.....	65
<b>Şekil 4.26.</b> Benzotiyazol türevleri (13a-g) ve (13a'-g')'nün Hela kanser hücre hattı sonuçları.....	66
<b>Şekil 7.1.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (9b) bileşiğine ait a) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	76
<b>Şekil 7.2.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (9b) bileşiğine ait a) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	77
<b>Şekil 7.3.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (9c) bileşiğine ait a) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	78
<b>Şekil 7.4.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-klorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (9d) bileşiğine ait a) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	79
<b>Şekil 7.5.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (9f) bileşiğine ait a) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	80
<b>Şekil 7.6.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on (9g) bileşiğine ait a) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	81
<b>Şekil 7.7.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on (10a) bileşiğine ait a) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	82
<b>Şekil 7.8.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on (10c) bileşiğine ait a) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	83

- Şekil 7.9.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-monoklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on(**10d**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu.....84
- Şekil 7.10.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10e**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu.....85
- Şekil 7.11.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10f**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrum.....86
- Şekil 7.12.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on(**10g**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu.....87
- Şekil 7.13.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metilstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12a**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu.....88
- Şekil 7.14.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12b**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu.....89
- Şekil 7.15.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-florsistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12c**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu.....90
- Şekil 7.16.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-monoklorsistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12d**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu.....91

<b>Şekil 7.17.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-3,5-diklorstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il) benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>12f-12f'</b> ) bileşiğine ait <b>a)</b> <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu <b>b)</b> <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	92
<b>Şekil 7.18.</b> 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il) benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>12g</b> ) bileşiğine ait <b>a)</b> <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu <b>b)</b> <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	93
<b>Şekil 7.19.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ) / 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-metilstirill)bisiklo[2.2.1] hept-5-en-2-il)benzo[ <i>d</i> ]thiazol ( <b>13a-13a'</b> ) bileşiğine ait <b>a)</b> <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu <b>b)</b> <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	94
<b>Şekil 7.20.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-florstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il) benzo[ <i>d</i> ]tiyazol ( <b>13c</b> ) bileşiğine ait <b>a)</b> <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu <b>b)</b> <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	95
<b>Şekil 7.21.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ) / 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-klorstiril)bisiklo[2.2.1] hept-5-en-2-il)benzo[ <i>d</i> ]thiazol ( <b>13d-13d'</b> ) bileşiğine ait <b>a)</b> <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	96
<b>Şekil 7.22.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ) / 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1] hept-5-en-2-il)benzo[ <i>d</i> ]thiazol ( <b>13e-13e'</b> ) bileşiğine ait <b>a)</b> <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu <b>b)</b> <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	97
<b>Şekil 7.23.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ) / 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-3,5-diklorstiril)bisiklo[2.2.1] hept-5-en-2-il)benzo[ <i>d</i> ]thiazol ( <b>13f-13f'</b> ) bileşiğine ait <b>a)</b> <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu <b>b)</b> <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	98
<b>Şekil 7.24.</b> 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>E</i> )-3,5-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il) benzo[ <i>d</i> ]thiazol ( <b>13g'</b> ) bileşiğine ait <b>a)</b> <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu <b>b)</b> <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	99

<b>Şekil 7.25.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9a</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	100
<b>Şekil 7.26.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9b</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	100
<b>Şekil 7.27.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9c</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	101
<b>Şekil 7.28.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-klorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9d</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	101
<b>Şekil 7.29.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9e</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	102
<b>Şekil 7.30.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9f</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	102
<b>Şekil 7.31.</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> , <i>E</i> )-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]nonan-3-on ( <b>9g</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	103
<b>Şekil 7.32.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on ( <b>10a</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	103
<b>Şekil 7.33.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ] non-7-en-3-on ( <b>10b</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	104
<b>Şekil 7.34.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on ( <b>10c</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	104
<b>Şekil 7.35.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-klorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on ( <b>10d</b> )bileşiğine ait IR Spektrumu.....	105
<b>Şekil 7.36.</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> , <i>E</i> )-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0 <sup>2,5</sup> ]non-7-en-3-on ( <b>10e</b> ) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	105

- Şekil 7.37.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]  
non-7-en-3-on (**10f**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....106
- Şekil 7.38.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on  
(**10g**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....106
- Şekil 7.39.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metilstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]  
tiyazol (**12a**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....107
- Şekil 7.40.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo  
[*d*]tiyazol (**12b**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....107
- Şekil 7.41.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-florstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]  
tiyazol (**12c**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....108
- Şekil 7.42.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-klorstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]  
tiyazol (**12d**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....108
- Şekil 7.43.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]  
tiyazol (**12e**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....109
- Şekil 7.44.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)/ 2-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-((*E*)-3,5-diklorstiril)bisiklo[2.2.1]  
heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12f-12f'**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....109
- Şekil 7.45.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]  
tiyazol (**12g**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....110
- Şekil 7.46.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)/2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-metilstiril)bisiklo[2.2.1]  
hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13a-13a'**) bileşiğine ait IR Spektrumu...110
- Şekil 7.47.**2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)  
benzo[*d*]tiyazol (**13b**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....111
- Şekil 7.48.** 2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)  
benzo[*d*]tiyazol (**13b'**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....111

**Şekil 7.49.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-((*E*)-4-florsistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)  
benzo[*d*]tiyazol (**13c**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....112

**Şekil 7.50.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)/2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-klorstiril)bisiklo[2.2.1]  
hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13d-13d'**) bileşiğine ait IR Spektrumu...112

**Şekil 7.51.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)/2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]  
hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13e-13e'**) bileşiğine ait IR Spektrumu....113

**Şekil 7.52.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)/2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-3,5-diklorstiril)bisiklo[2.2.1]  
hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13f-13f'**) bileşiğine ait IR Spektrumu....113

**Şekil 7.53.** 2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)  
benzo[*d*]tiyazol (**13g'**) bileşiğine ait IR Spektrumu.....114

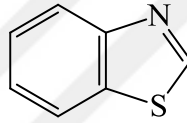
## ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1. Sentezlenen Kalkon Türevleri (9a-g) Türevleri.....	17
Çizelge 3.2. Sentezlenen Kalkon Türevleri (10a-g) Türevleri.....	19
Çizelge 3.3. Sentezlenen Benzotiyazol Türevleri (12a-g) ve (12a'-g').....	21
Çizelge 3.4. Sentezlenen Benzotiyazol Türevleri (13a-g) ve (13a'-g') .....	23
Çizelge 3.5. Antikanser testi örnek deney dizaynı (250 ve 500 µg/ml).....	25
Çizelge 4.6. IC <sub>50</sub> ve IC <sub>75</sub> konsantrasyonlarında (9a-g)'nin aktivite değerleri.....	55
Çizelge 4.7. IC <sub>50</sub> ve IC <sub>75</sub> konsantrasyonlarında (12a-g) ve (12a'-g')'nün aktivite değerleri.....	58
Çizelge 4.8. IC <sub>50</sub> ve IC <sub>75</sub> konsantrasyonlarında (10a-g)'nin aktivite değerleri.....	61
Çizelge 4.9. IC <sub>50</sub> ve IC <sub>75</sub> konsantrasyonlarında (13a-g) ve (13a'-g')'nün aktivite değerleri.....	64

## 1. GİRİŞ

Benzotiyazol (1) ve türevleri benzen ve tiyazol halkalarının kondanse olmasıyla oluşmuş aromatik organik bileşiklerdir. Renksiz, hafif yapışkan bir sıvıdır. Ana bileşik, benzotiyazol (1) yaygın olarak kullanılmasa da, türevlerinin doğada yaygın olarak bulunmalarının yanı sıra pek çok ilacın temel yapı taşlarını oluştururlar.

Benzotiyazoller ve türevleri antiviral (Borthwick ve ark., 2003), antibakteriyal (Alaimo ve ark., 2004), anti-HIV (Nagarajan ve ark., 2003), antimikrobiyal (Soni ve ark., 2010; Latrofa ve ark., 2005) antifungisidal (Malik ve ark., 2009), antialerjik (Musser ve ark., 1984), antidiyabetik (Patil ve ark., 2013), antitümör (Bradshaw ve ark., 2002; Hutchinson ve ark., 2002), antiinflamatuvar (Venkatesh ve ark., 2009) ajanlar olarak ta oldukça fazla dikkat çeken bileşiklerdir. Bu özelliklerinden dolayı benzotiyazol ve türevleri heterohalkalı sistemlerin en önemli bir sınıfını oluştururlar (Chen ve Chen, 2004; Jackson ve ark., 2000).



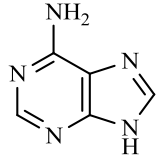
1,3-Benzotiyazol (1)

Benzotiyazol halkasındaki elektronca zengin kükürt ve azot atomlarının sayesinde yapısında yalnızca karbon atomu bulunduran bileşiklere oranla daha reaktif bileşiklerdir.

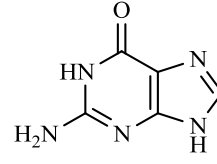
Benzotiyazol halkası biyolojik açıdan aktif bir şekilde kullanılan birçok bileşik için önemli bir iskelet oluşturmaktadır. Farklı fonksiyonel grupların eklenmesiyle elde edilen benzotiyazol türevlerinin büyük olasılıkla bu bileşiklerin biyolojik potansiyellerini arttırdığı düşünülmektedir (Khan ve ark., 2011).

Benzotiyazol birimi içeren bileşikler antikanser ilaç geliştirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Benzotiyazoller, DNA ve RNA nükleik asitlerinin nükleotidlerinde bulunan pürin bazlarından adenin ve guanin'in eşdeğerleri olduğundan, kemoterapötik işlevlerini bu yolla gösterebilecekleri düşünülmektedir (Ören ve ark., 1998).





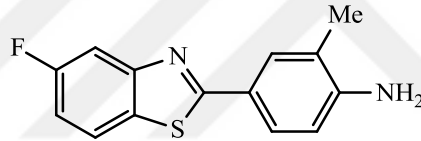
Adenin



Guanin

Benzotiyazol türevlerinde 2 konumdaki süstitüe gruplar biyolojik aktiviteyi belirlerken diğer konumlardaki grupların ise aktivite şiddetinde rol oynadığı kanaati yaygındır (Freedlander ve ark., 1947).

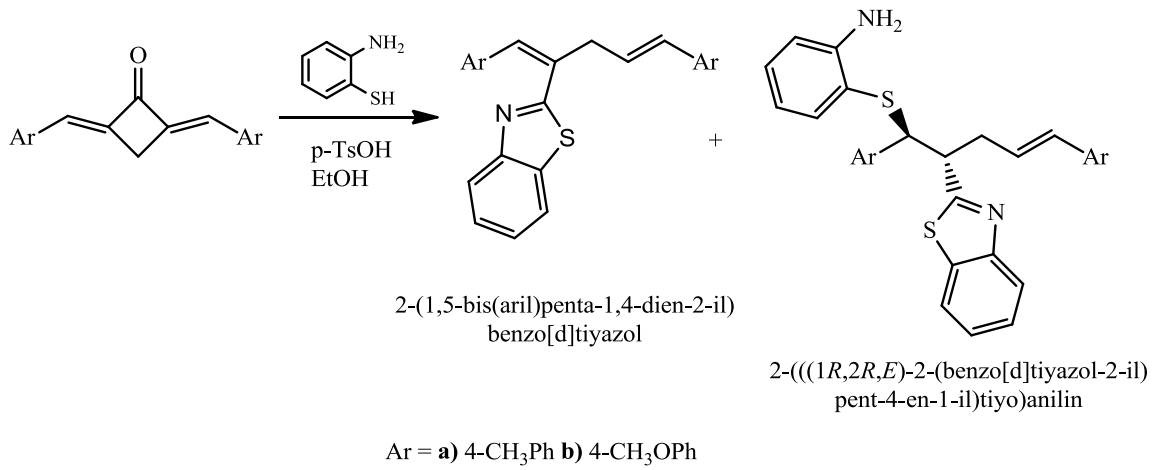
Son yıllarda 2-pozisyonunda amino ve 4-aminofenil grubu içeren 1,3-benzotiyazollerin sentezi ve özellikle antitümör aktivitelerinin incelenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bradshaw ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 2-(4-amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazolün antitümör ilaç potansiyeline sahip olduğunu bildirmiştir (Bradshaw ve ark., 2002).



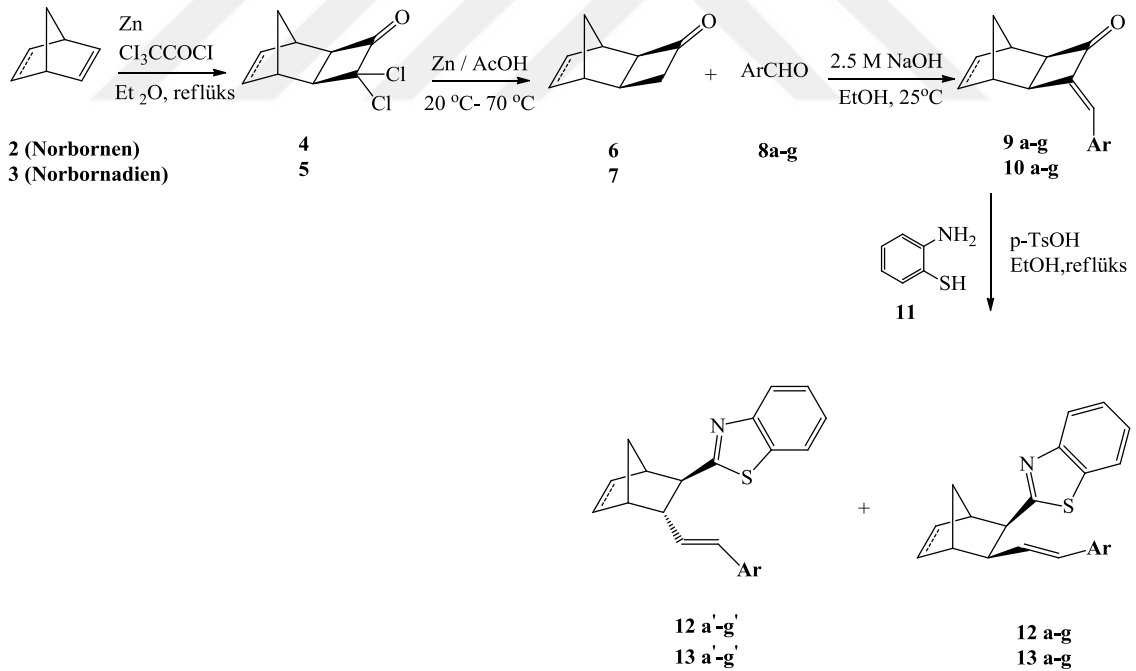
2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol

Literatürde 2 konumunda alkil veya siklo alkil grubu içeren 1,3-benzotiyazoller üzerine az sayıda çalışma mevcuttur. Choi ve arkadaşları 2-konumunda tert-butil ve n-hekzil grubu içeren yeni 1,3-benzotiyazol türevlerini sentezlemişlerdir (Choi ve ark., 2006).

Ayrıca, şahin ve grubu siklobütanon türevinden çıkarak 2-konumunda alkil grubu içeren 1,3-benzotiyazol türevlerini sentezleyerek antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin 75-100 µM konsantrasyonda pozitif kontrol 5-fluorourasil'e oranla oldukça yüksek aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (şahin ve ark., 2016).



Bu tez çalışmasında 2 konumunda 2-stirilbisiklo[2.2.1]heptil grubu içeren yeni 1,3-benzotiyazol türevlerinin sentezi, C6 ve HeLa kanser hücre hatlarına karşı *in vitro* antikanser aktivitelerinin incelenmesi amaçlandı.



Ar = 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 3,5-diClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

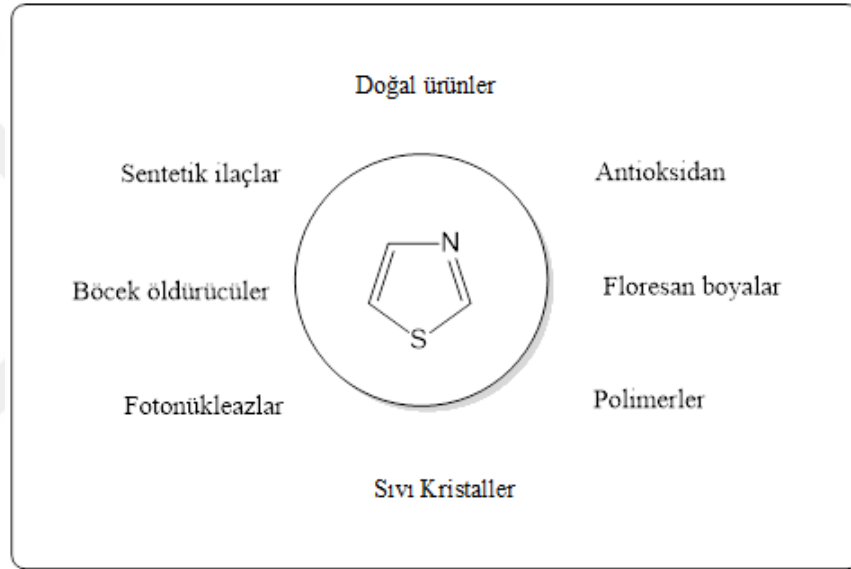
Bunun için önce çıkış bileşikleri olan siklobütanon türevleri (6) ve (7), norbornen (2) ve norbornadien'e (3) diklorketen katılıp akabinde Zn ile indirgenmesiyle hazırlandı.

Siklobütanon türevlerinin benzaldehit türevleri (**8a-g**) ile reaksiyonundan  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri (**9a-g**) ve (**10a-g**) elde edildi. Son basamakta ise  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin, 2-aminobenzotiyol (**11**) ile reaksiyonundan hedef bileşikler olan 1,3-benzotiyazol türevleri (**12a-g**, **12a'-g'**) ve (**13a-g**, **13a'-g'**) sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşikler kromatografik yöntemler ile saflaştırıldı ve yapı analizleri spektroskopik yöntemler (NMR, FT IR) ile yapıldı. Son olarak sentezlenen bileşiklerin in vitro anti kanser aktiviteleri HeLa ve C6 kanser hücrelerine karşı incelendi. Testlerde standart olarak 5-fluorourasil (5-FU) kullanıldı. Test sonuçları bazı bileşiklerin özellikle yüksek konsantrasyonda oldukça iyi anti kanser aktiviteye sahip olduklarını gösterdi.

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

### 2.1. Tiyazoller

Beşli halkada azot ve kükürt heteroatomlarını bulunduran bileşiklere 1,3- tiyazol (**14**) adı verilir. 1,3-Tiyazol, ilaç tasarımı ve keşfi alanındaki en önemli hetero halkalı yapılardan biridir. 1,3- Tiyazoller doğal olarak ta bulunurlar ve farmakolojik açıdan çok sayıda aktif bileşiğin temel yapı taşı oluştururlar.



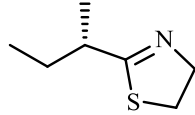
Tiyazollerin kullanım alanları

Tiyazol türevleri antifungal (Omar ve ark., 2010), antimikrobial (De Aquino ve ark., 2008) , antikanser (Sutphin ve ark., 2010; Koppireddi ve ark., 2014; Dos Santos ve ark., 2015), antibakteriel (Kaspady ve ark., 2009) gibi pekçok biyolojik aktiviteye sahiptir.

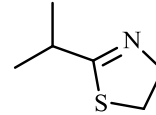
Tiyazol yeni bileşiklerin sentezi için önemli bir yapı taşıdır ve çeşitli türevlerinin de kolayca sentezlenmesine ayrıca olanak sağlar. Son yıllarda birçok tiyazol türevi sentezlenmiş ve çeşitli biyolojik aktivite testlerine tabi tutulmuştur. Elde edilen sonuçlar, yapısında tiyazol bulunan daha güçlü ve spesifik analogların sentezinin ve onların biyolojik etkinlikleri açısından incelenmesinin gelecekte yeni ilaçların keşfinde önemli bir rol oynayacağı yönündedir.

Canlılar için biyolojik olarak önemli bir bileşik olan tiyazol ve türevleri tabiatta doğal olarak bulunmaktadır.

Bir feromon bileşiği olan 2-*sec*-butil-4,5-dihidrotiyazol erkek fare, *Mus musculus*, idrarından izole edilmiştir (Tashiro ve ark., 2008). Dikkate değer bir başka erkek fare feromonu da 2-isopropil-4,5-dihidrotiyazol'dur (Alaimo ve ark., 2004).

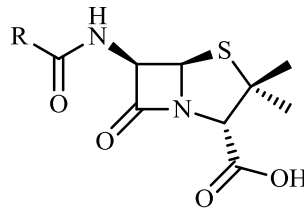


(S)-2-*sec*-Butil-4,5-dihidrotiyazol



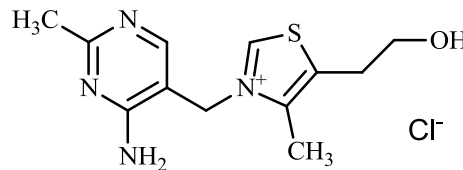
2-Isopropil-4,5-dihidrotiyazol

Önemli bir antibiyotik olan penisilinde de indirgenmiş halde tiyazol halkası bulunmaktadır. 1928 yılında Londra'da Alexander Fleming tarafından *Penicillium notatum* adlı küfte keşfedilen antibiyotik ilk olarak 1911 yılında bir İskandinavyalı tarafından tanımlanmış olmakla beraber o yıllarda iyileştirici gücü bilinmemektedir. Günümüzde ise yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.



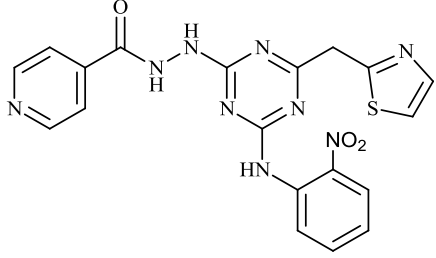
Penisilin

Tiyazol halkası, B<sub>1</sub> vitamini olarak bilinen tiyamin yapısının etkin bölgesini oluşturmaktadır. Eksikliğinde sinir sisteminin bozulmasına ve ileri safhalarda ise felçlere sebebiyet verebilmektedir.

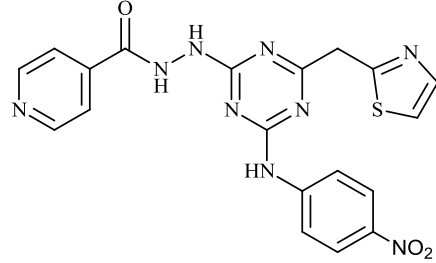


B1 Vitamini (Tiyamin)

Bileşik **15** ve **16**'nin ticari olarak kullanılan antibiyotiklere kıyasla oldukça yüksek antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir (Desai ve ark., 2012).

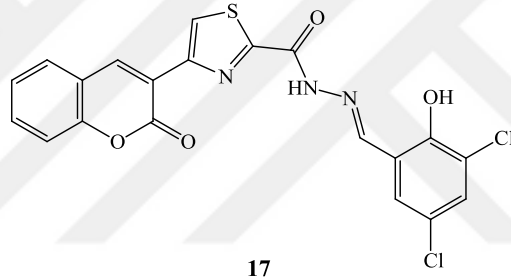


**15**



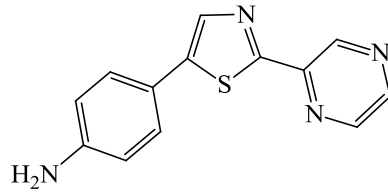
**16**

Wang ve arkadaşları kumarintiyazol türevlerinin  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü olarak kullanılabileceklerini kaydetmişlerdir. (Wang ve ark., 2013).



**17**

Yapısında tiyazol bulunan 5-(4-aminofenil)-2-(2-pirazinil)-1,3-tiyazol türevleri, alkollerin optik olarak algılanmasında kullanılan sensör bileşiklere örnek olarak verilebilir (Orellana ve ark., 1995).



5-(4-aminofenil)-2-(2-pirazinil)-1,3-tiyazol

Ayrıca Rostom ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2-amino-4-metiltiyazol-5-karboksilat türevlerinin antimikrobial ve antikanser özellik gösterdiği belirtilmiştir (Rostom ve ark., 2014).

## 2.2. Benzotiyazoller

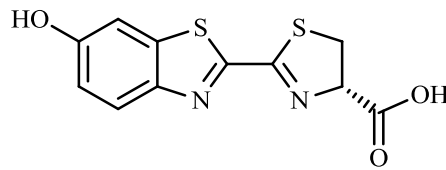
Benzotiyazol ve türevleri, potansiyel antikanser aktivitesi (Hutchinson ve ark., 2002) ve diğer önemli farmakolojik faydalarından dolayı (Chen ve ark., 2004) heterohalkalı sistemlerin önemli bir sınıfını oluştururlar.

Benzotiyazol ve türevlerinin önemi, otoimmün, inflamatuvar, epilepsi, analjezik, viral, kanser, tüberküloz gibi hastalıkların tedavisinde ve organ nakli reddini önlemekte kullanılmalarından kaynaklanmaktadır (Das ve ark., 2003; Hays ve ark., 1994; Foscolos ve ark., 1977; Paget ve ark., 1969; Gong ve ark., 2004).

Benzotiyazollerin biyolojik aktivitelerinin yanı sıra farmasötik maddeler (Yamaguchi ve ark., 1981), ilaç pestisitleri (Ram ve ark., 1979), polimerler (Zerbino ve ark. 1991), sıvı kristaller (Cai ve ark. 1991) ve boyalar gibi geniş uygulama alanları bulmaktadır (Keil ve ark., 1991). Bu özelliklerinden dolayı uzun zamandan beri büyük bir ilgi odağı olmaya devam etmektedirler (Lácová ve ark., 1991; Chulák ve ark., 1990; Kashiya ve ark., 1999).

Çekirdek yapı, benzotiyazol, yaygın olarak kullanılmasa da, çok sayıda doğal ürün ve hâlihazırda ilaç olarak kullanılan bileşiğin yapısında bulunmaktadır.

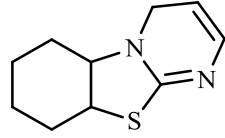
(4*S*)-2-(6-hidroksi-1,3-benzotiyazol-2-il)-4,5-dihidrotiyazol-4-karboksilik asit ateş böceklerinde bulunan, lüsiferaz enzimi katalizörlüğünde oksijen ile yanarak ışık yayan benzotiyazol türevidir (White ve ark., 1963).



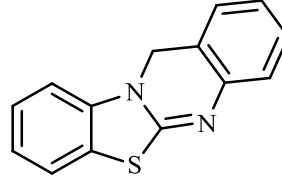
(*S*)-2-(6-Hidroksibenzo[*d*]tiyazol-2-il)-4,5-dihidroksitiyazol-4-karboksilik asit  
( D-(-)-Lusifer )

Ayrıca yaygın olarak antioksidan ve vulkanizasyon hızlandırıcı olarak sanayide de kullanılmaktadır (Ivanov ve ark., 1971).

Bazı pirimido [2,1-b] benzotiazol ve benzothiazolo [2,3-b] kinazolin türevlerinin güçlü antitümör, antiviral ve HSV (uçuk virüsü) aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (El-Sherbeny ve ark., 2000).



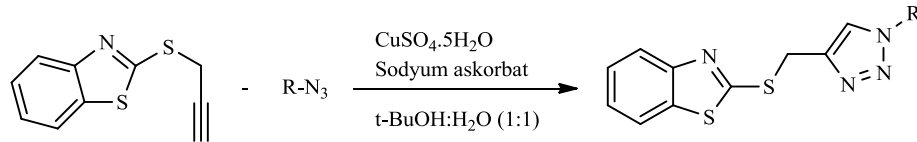
Pirimido[2,1-b]benzotiazol



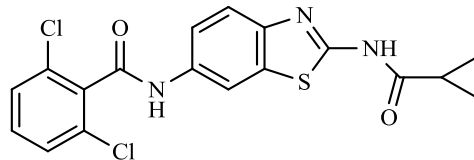
Benzothiazolo[2,3-b]kinazolin

Choi ve arkadaşları 2-(süstitüe-fenil) benzotiazol türevlerinin sitotoksitite ve topoizomeraz II enzimini engelleme aktivitesi sergilediğini bildirdikleri yayında özellikle 2-(3-Amino-4-metilfenil)benzotiazol'un yüksek aktivite gösterdiğini belirtmiştir (Choi ve ark., 2006).

Sentezlenen 2-merkapt benzotiazol ve 1,2,3-triazoller kapsayan yeni bis-heterosiklikler, anti-inflamatuar etkinlikleri için standart ilaç Ibuprofen ile kıyaslandığında önemli anti-inflamatuar etkinliğe sahip olduğu gözlenmiştir (Shafi ve ark., 2012).



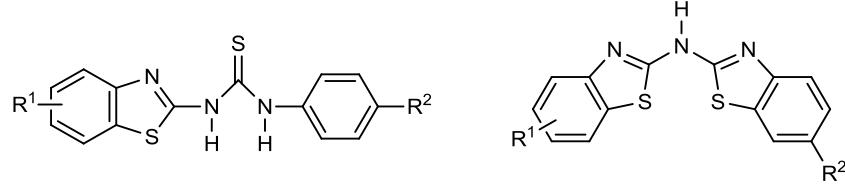
Bileşik 2,6-dikloro-N-[2-(siklopropankarbonilamino) benzotiazol-6-il]benzamid'in *in vivo* testleri, bileşiğin tümör büyümesini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir (Yoshida ve ark., 2005).



2,6-dikloro-N-[2-(siklopropankarbonilamino)benzotiazol-6-il]benzamid



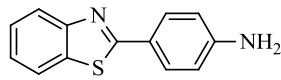
Kumbhare ve arkadaşları tarafından sentezlenen tiyoüre ve N-bis-benzotiyazol türevlerinin iki insan monositik hücre çizgisine (U 937, THP-1) ve bir fare melanom hücre hattına (B16-F10) karşı sitotoksik etki açısından değerlendirilmiş ve sitotoksisite etki gösterdiği kaydedilmiştir (Kumbhare ve ark., 2012).



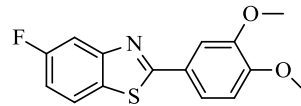
Özellikle, 2-sübstitüe benzo-tiyazoller, antitümör, antiviral ve antimikrobiyal ilaç gibi tıbbi özelliklerinden dolayı organik ve tıbbi kimyada yoğun bir şekilde araştırılmaktadırlar.

2-sübstitüe benzotiyazol ilk olarak 1887 yılında A. Wilhelm Hofmann tarafından sentezlenmiş olup sonrasında biyolojik aktivitelerinin çeşitliliğinden ve siklasyon mekanizmasının basitliğinden dolayı çeşitlendirilmiştir (Gupta ve ark., 2010).

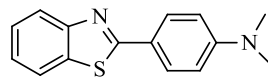
Bu bileşikler arasında 2-(4-aminofenil)-benzotiyazoller insan meme, yumurtalık, kolon ve renal kanser hücre hatlarına karşı nanomolar seviyede *in vitro* inhibisyon aktivite göstermektedirler (Bradshaw ve ark., 1998). 2-(3,4-Dimetoksifenil)-5-florobenzotiyazol ise akciğer, kolon ve meme kanser hücre hatlarına karşı güçlü ve seçici inhibisyon aktiviteye sahiptirler (Mortimer ve ark., 2006). 2-(4-dimetilaminofenil)-benzotiyazol ise Alzheimer hastalığının tedavisi için kullanılan bileşiktir (Mathis ve ark., 2003).



2-(4-aminofenil)-benzotiyazol

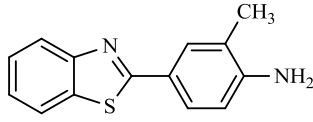


2-(3,4-dimetoksifenil)-5-florobenzotiyazol

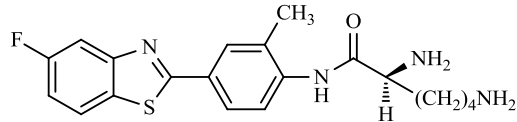


2-(4-dimetilaminofenil)-benzotiyazol

Ayrıca 2-(4-amino-3-metilfenil) benzotiyazol (DF 203)'un insan kanser (Bradshaw ve ark., 2001; Westwell, 2004) hücre hatları panellerine karşı güçlü ve seçici antitümör aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiş ve florlu türevi (Phortress) nin kanser için ön ilaç olarak klinik çalışmalarına başlanmıştır.

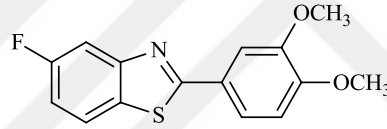


DF 203



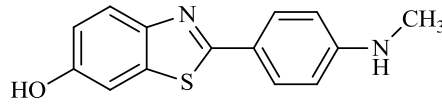
Phortress

Benzer bir yapıya sahip olan 2-(3,4-dimetoksifenil)-5-florbenzotiyazol (PMX 610)'ünde *in vitro* güçlü ve seçici olarak antitümör aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Mortimer ve ark., 2006).



PMX 610

Ayrıca, 2-fenilbenzotiyazol türevi olan (Pittsburgh bileşik-B) Alzheimer hastalığının potansiyel tanısı için klinik uygulamalarında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (Mathis ve ark., 2003; Henriksen ve ark., 2007).



Pittsburgh-B

### **3. MATARYEL VE YÖNTEM**

#### **3.1. MATARYEL**

##### **3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Deneylerde kullanılan tüm kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiş ve daha ileri saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmışlardır. Teknik kalitedeki çözücülerin saflaştırılması ve kurutulmasında bilinen standart yöntemler uygulanmıştır (Armarego ve Lin Chai, 2003). Reaksiyonlar TLC (ince tabaka kromatografisi) (Merck Silica Gel 60 F254 20x20 cm alüminyum plaka) ile takip edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında destilasyon, silika jel kolon kromatografisi (Merck Silica Gel 60, 70-230 mesh) ve ince tabaka kromatografisi (Merck Silica Gel 60, 70-230 mesh) kullanılmıştır.

##### **3.1.2. Deneylerde Kullanılan Cihazlar**

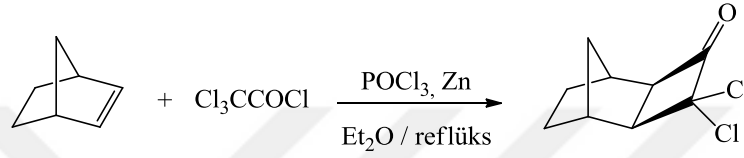
Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında çeşitli spektroskopik yöntemlerden (NMR, IR) yararlanılmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları bölümümüzde mevcut olan Bruker Avance III instrument (400 MHz) NMR spektrometresi ile CDCl<sub>3</sub> veya DMSO içinde, TMS referans alınarak kaydedilmiştir. IR Spektrumları Jasco FT=IR-430 cihazı kullanılarak alınmıştır. Erime noktaları ise Barnstead Electrothermal 9100 cihazı kullanılarak belirlenmiştir.

## 3.2 YÖNTEM

### 3.2.1. Deneysel Kısım

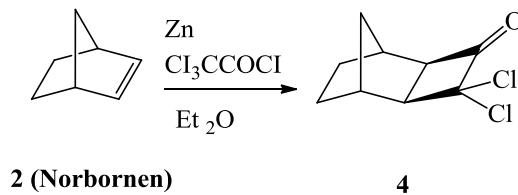
#### 3.2.1.1. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (4) Sentezi İçin Genel Yöntem:

Olefinlere diklorketen katılma reaksiyonları, olefinlerin Zn varlığında triklorasetilklorür ile reaksiyonu ile gerçekleştirilir (Krepski ve ark., 1978).



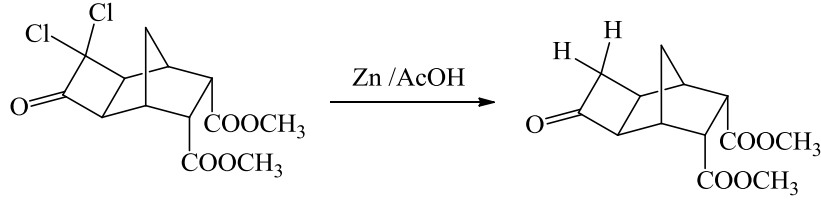
Tez çalışması sürecinde sentezlenen bileşikler, bu bileşiklerin sentezlerine ilişkin ara sentez basamakları ve bileşiklere ait spektroskopik veriler sırası ile verilmiştir.

Norbornen (2) (3 g, 0.032 mol) dietil eterde çözülerek (60 ml) buz banyosunda soğutuldu. Ortama çinko (4.14 g, 0.064 mol) ilave edildi. Dietil eter içerisinde (70 ml) tartılan POCl<sub>3</sub> (9.75 g, 0.064 mol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Daha sonra yine dietil eter içerisine (80 ml) tartılan trikloroasetilklorür (11.58 g, 0,064 mol) reaksiyon ortamına basınç dengeli damlatma hunisi yardımıyla ilave edildi. Buz banyosunda başlatılan bu reaksiyona oda şartlarında 26 saat devam edildi. 26 saatin sonunda basit süzme işlemi ile ortamda bulunan çinko uzaklaştırıldı. Dietil eter evaprotörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürüne H<sub>2</sub>O ilave edilip CHCl<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz önce NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi, sonra da H<sub>2</sub>O ile yıkandı. Organik faz CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutulup çözücünün uzaklaştırılmasıyla 5.32 g keten katılma ürünü (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (4) %84 verim ile elde edildi.

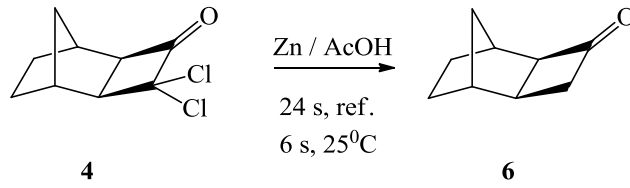


### 3.2.1.2. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (6) Sentezi İçin Genel Yöntem:

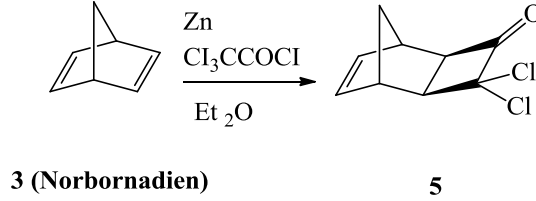
Zn ve asetik asit kullanılarak yapılan indirgeme reaksiyonları sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır (Ried ve ark., 1982).



Keten katılma ürünü (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**4**) (0.3 g, 1.5 mmol) asetik asit (3ml) içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamına çinko (0.57 g, 4.2 mmol) ilave edildi. 20 saat reflüks işlemi yapıldı. 6 saat daha oda sıcaklığında reaksiyona devam edildi. Tuz oluşumu gözlemlendi. Reaksiyon bitirildi. Elde edilen ham ürüne H<sub>2</sub>O ilave edilip CHCl<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz seyreltik NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi, sonra H<sub>2</sub>O ile yıkandı. Organik faz CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutulup çözücüsü uzaklaştırıldı. 0.15 g indirgenme ürünü (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**6**) % 79 verim ile elde edildi.

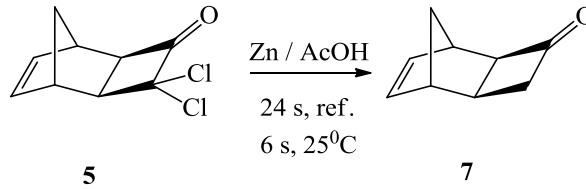


### 3.2.1.3. (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (5) Sentezi İçin Genel Yöntem:



Norbornadien (**3**) (5g, 1mol) ve trikloroasetilklorür (19.6 g, 2 mol) Zn katalizörlüğünde (7.09 g, 2 mol) reaksiyona sokuldu. Çözücü olarak eter kullanılan reaksiyon buz banyosunda gerçekleştirildi. 26 saatin sonunda reaksiyon tamamlandı. Karışım süzüldü. pH değeri bikarbonat çözeltisiyle ayarlandı. Kloroform ile ekstrakte edildi. Karışım (9.56 g) küçük bir kolon kullanılarak süzme işlemine tabi tutuldu. Çözücü olarak hegzan kullanıldı. Ham ürün (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**5**) (8.01 g) % 73 verim ile elde edildi.

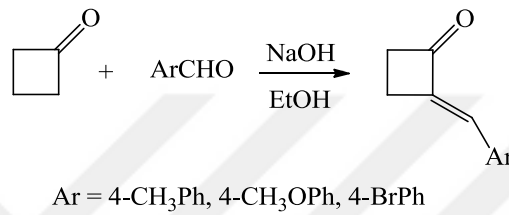
### 3.2.1.4. (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (7) Sentezi için genel yöntem:



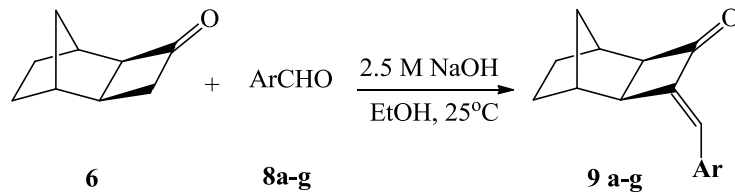
Katılma ürün (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**5**) (3.23 g, 1.6 mmol) 1:6 oranında Zn (6.27 g, 9.6 mmol) ile (24 saat reflüks + 6 saat oda şartlarında) indirgendi. Elde edilen ham ürüne H<sub>2</sub>O ilave edilip CHCl<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz seyreltik NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi, sonra da H<sub>2</sub>O ile yıkandı. Organik faz CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutulup çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün küçük bir kolondan süzüldü. Çözücü olarak hegzan kullanıldı. Ham ürün (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**7**) (1.28g) % 58 verim ile elde edildi.

### 3.2.1.5. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on'a (6) Aldehit Türevlerinin (8a-g) Katılması İçin Genel Sentez Yöntemi:

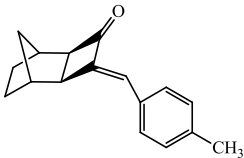
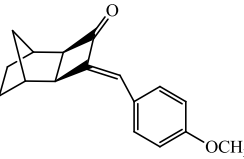
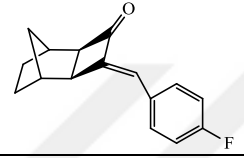
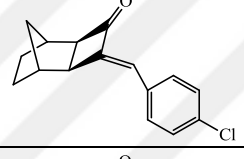
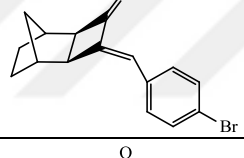
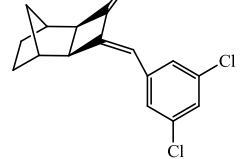
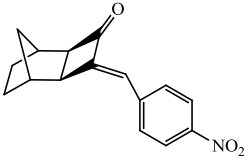
Kalkon ve analoglarının sentezi için kullanılan klasik yöntem ilgili keton türevleri ve benzaldehit türevlerinin bazik ortamda aldol kondenzasyonu (Claisen-Schmidt) yöntemidir. Bu yöntemde reaksiyonlar genellikle NaOH ve KOH varlığında metanol veya etanol içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirilir (Şahin ve ark., 2016).



Trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (6) (0.3g, 0.2 mmol) ve ilgili aldehit türevi (8a-g) (0.26 g, 0.2 mmol) 50 mL etanol içerisinde çözüldü. Daha sonra bu çözeltinin üzerine 2.5 M'lık NaOH (2 ml) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım (2x20 mL) kloroform ile ekstrakte edilip organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün (9a-g) hekzan/etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Spektroskopik yöntemler kullanılarak bileşiklerin yapı analizleri yapıldı.



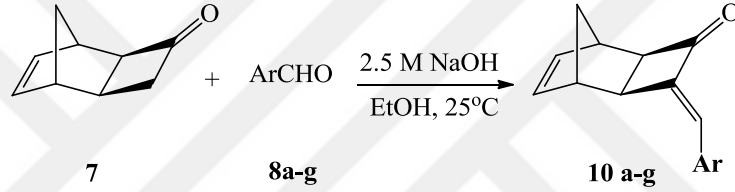
**Çizelge 3. 1. Sentezlenen Kalkon Türevleri (9a-g)**

Sıra	Kod	Bileşik	E. Noktası (°C)	Verim (%)
1	9a		112-115	65
2	9b		138-140	57
3	9c		89-91	59
4	9d		214-217	62
5	9e		112-114	65
6	9f		99-101	62
7	9g		136-138	89



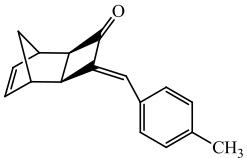
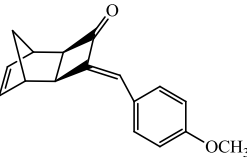
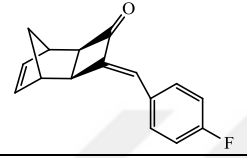
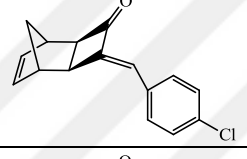
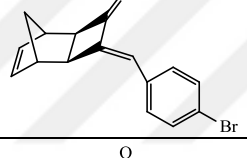
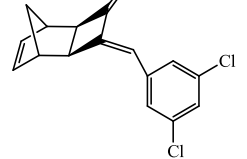
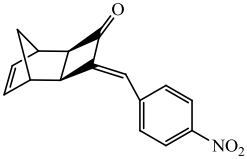
**3.2.1.6. (1R,2R,5S,6S)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-7-en-3-on'a (7) Aldehit Türevlerinin (8a-g) Katılması İçin Genel Sentez Yöntemi:**

Trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (7) (0.3g, 0.2mmol) ve ilgili aldehit türevi (8a-g) (0.27 g, 0.2 mmol) 50 mL etanol içerisinde tartılarak çözüldü. Daha sonra üzerine 2.5 M'lık NaOH (2 mL) ilave edildi. Reasyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım (2x20 mL) kloroform ile ekstrakte edildi. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün (10a-h) hekzan/etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR ve IR spektrumları kullanılarak yapı analizi yapıldı.



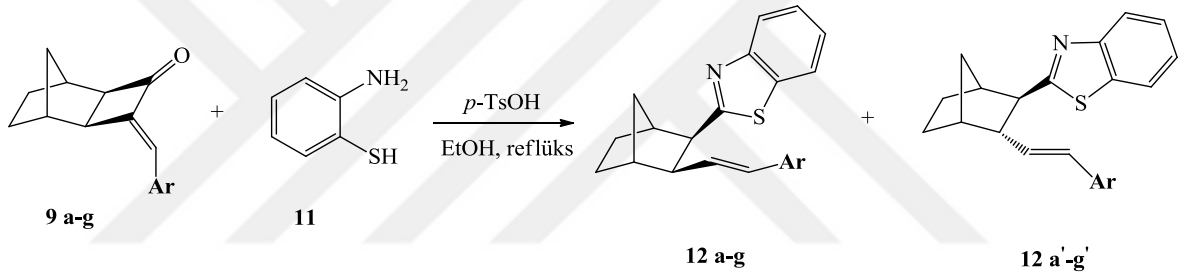
Ar = 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 3,5-diClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

**Çizelge 3.2. Sentezlenen Kalkon Türevleri (10a-g)**

Sıra	Kod	Bileşik	E. Noktası (°C)	Verim (%)
1	10a		88-91	57
2	10b		107-109	66
3	10c		105-108	75
4	10d		137-139	85
5	10e		133-135	92
6	10f		79-81	62
7	10g		200-202	74

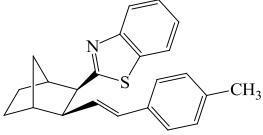
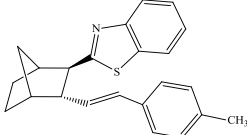
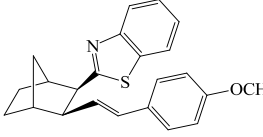
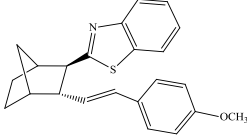
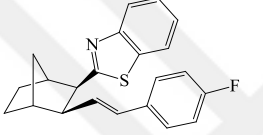
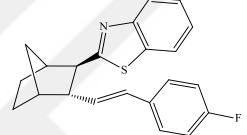
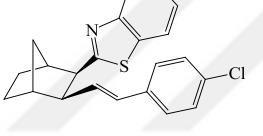
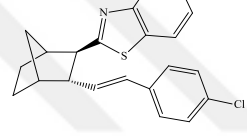
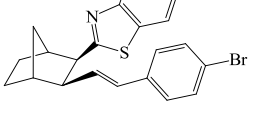
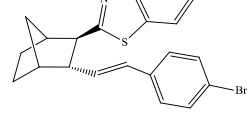
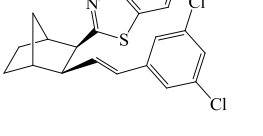
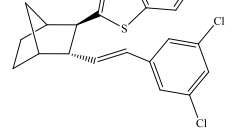
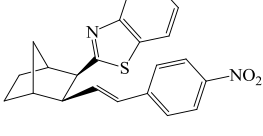
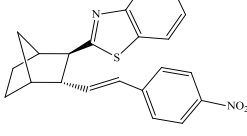
### 3.2.1.7. Kalkon Türevlerinin (9a-g) 2-Aminobenzotiyol (11) ile Reaksiyonları İçin Genel Sentez Yöntemi:

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9a) (0.5 g, 0.2 mmol) ve 2-Aminobenzotiyol (0.26 g, 0.2 mmol) (11) etanol içerisine tartıldı. Ortama katalitik miktarda *p*-TsOH ilave edildi. Katılma reaksiyonları etanol içerisinde 4-5 saat reflüks edilerek gerçekleştirildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra etil asetat ve su kullanılarak ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda yapılan NMR çalışmalarında bazı reaksiyonlarda *ekzo-cis* ve *trans* izomerlerin oluştuğu gözlemlendi. Ham ürün kristallendirme ve silikajel kolonda (hekzan/etil asetat) farklı çözücü oranları ile yürütülerek saflaştırılmaya çalışıldı.



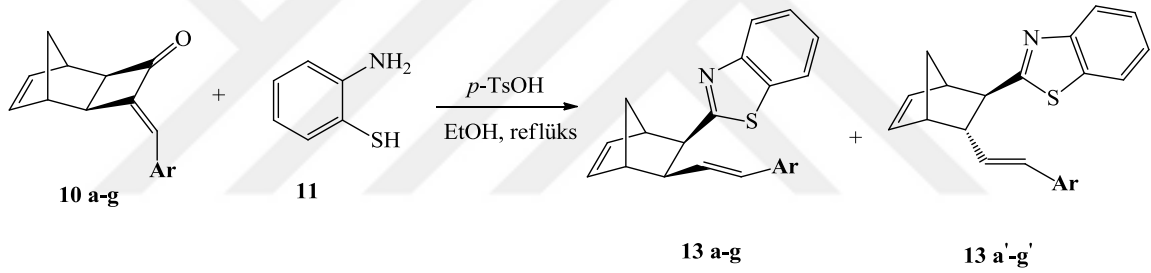
Ar = 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 3,5-diClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

**Çizelge 3.3. Sentezlenen Benzotiyazol Türevleri (12a-g) ve (12a'-g')**

Kod	<i>Ekzo-cis</i> İzomer	Verim	E.N. °C	Kod	<i>Trans</i> İzomer	Verim
12a		40	181-183	12a'		Saf olarak İzole edilemedi
12b		36	118-120	12b'		Saf olarak İzole edilemedi
12c		38	83-85	12c'		Saf olarak İzole edilemedi
12d		35	112-114	12d'		Saf olarak İzole edilemedi
12e		30	137-139	12e'		Saf olarak İzole edilemedi
12f		44	-	12f'		Verim %18 -
12g		38	194-196	12g'		-

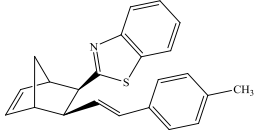
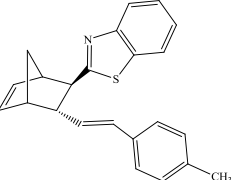
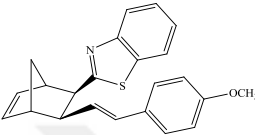
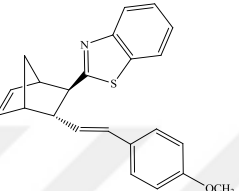
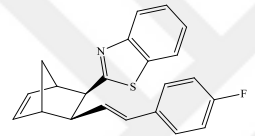
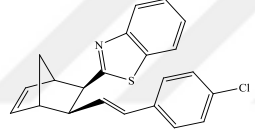
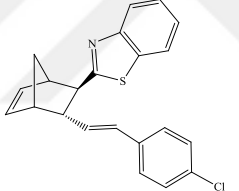
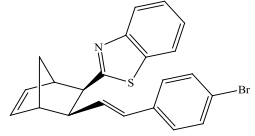
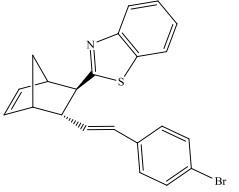
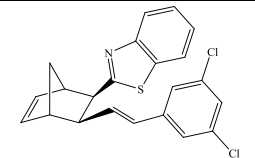
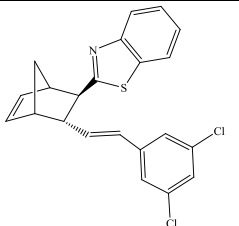
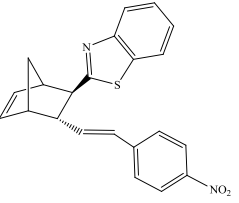
### 3.2.1.8. Kalkon Türevlerinin (10a-g) 2-Aminobenzotiyol (11) ile Reaksiyonları İçin Genel Sentez Yöntemi:

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10a-g**) (0.3 g, 0.13 mmol) ve 2-Aminobenzotiyol (**11**) (0.16 g, 0.13 mmol) etanol içerisine tartıldı. Ortama katalitik miktarda *p*-TsOH ilave edildi. Katılma reaksiyonları etanol içerisinde 4-5 saat reflüks edilerek gerçekleştirildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra etil asetat ile ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulurak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda yapılan NMR çalışmalarında bazı reaksiyonlarda *Ekzo-cis* ve *trans* izomerlerin oluştuğu gözlemlendi. Ham ürün kristallendirme ve silikajel kolonda (hekzan/etil asetat) farklı çözücü oranları ile yürütülerek saflaştırılmaya çalışıldı.



Ar = 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 3,5-diClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

**Çizelge 3.4. Sentezlenen Benzotiyazol Türevleri (13a-g) ve (13a'-g')**

Kod	<i>Ekzo-cis</i> İzomer	Kod	<i>Trans</i> İzomer	<i>Ekzo-cis/Trans</i>	Verim %	E.N. °C
13a		13a'		4/1	39	Sıvı
13b		13b'		3/2	E-44 Z-17	E-99-111 Z-94-96
13c		13c'	-	<i>Ekzo-cis</i>	40	Sıvı
13d		13d'		2/1	43	Sıvı
13e		13e'		3/1	48	Sıvı
13f		13f'		4/1	31	Sıvı
13g	-	13g'		<i>trans</i>	45	132-134

### 3.2.2. Antiproliferatif Testleri

Antiproliferatif testleri C6 ve HeLa hücre hatlarında yapıldı. Çalışmada pozitif kontrol olarak 5-FU (5-fluorourasil) kullanıldı. Çözücü ve negatif kontrol olarak ise DMSO kullanıldı.

#### 3.2.2.1. Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü:

Bu çalışmada HeLa ve C6 kanser hücre hatları ATCC'den alındı. Hücreler %10 FBS ve %2 PenStrep (Penisilin-Streptomisin) solusyonu içeren DMEM (Sigma, Germany)+ (Fetal Bovine Serum) besi yerinde kültüre edildi. Hücreler, steril T75 hücre kültür flasklarında 37 °C de %5 CO<sub>2</sub> ortamında 4-5 gün inkübe edilip konfluent hale geldiğinde, flasklardaki besi yeri 10 ml Tripsin-EDTA solusyonu ile değiştirilerek, 5 dakika inkübe edildi. Inkübasyon sonrasında flask hafifçe çalkalanarak hücrelerin yüzeyden ayrılması sağlandı, oluşan hücre süspansiyonu 50 ml steril falkon tüplere aktarıldı, hücreler üzerine 10 ml taze besi yeri eklendi ve hücreler 1500xg de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısım aspire edildi, hücre pelleti 2 ml taze besi yeri ile süspansiyon haline getirildi. Hücre sayımı için süspansiyonundan alınan 10 µl hücre 10 µl tripan mavisi solusyonu ile karıştırıldı, bu karışımın 10 µl si Thoma lamina pipetlenerek hücreler mikroskop altında sayıldı ve hücre konsantrasyonu belirlendi (Hücre sayısı = 5 kuyucuktan sayılan toplam hücre sayısı x seyreltme faktörü x 25.000). Sayım işlemiden sonra yeni bir steril 15 ml lik Falcon tüp içinde çalışılacak hücre stok süspansiyonu hazırlandı. Hücreler split etmek için ana hücre stoğu dan  $1 \times 10^6$  hücre/ml olacak şekilde dilue edildi, 1 ml hücre içinde 25 ml taze medyum bulunan kültür flasklarına pipetlendi ve 37 °C de %5 CO<sub>2</sub> ortamında 4-5 gün inkübe edildi.

#### 3.2.2.2. *In vitro* Antikanser Aktivite (Antiproliferatif Aktivite) Testi Dizayını

Hazırlanan hücre stoğundan 100 µl hücre süspansiyonu 96 kuyucuklu plakaların kuyucuklarına triplike olacak şekilde pipetlendi. Negatif kontrol için besi yeri, pozitif kontrol için uygun bir antikanser bileşik (5-Fluorourasil) (Sigma F6627) çözücü kontrolü için maddelerin çözüldüğü çözücü ve test edilecek maddeler istenen konsantrasyonlarda (IC<sub>50</sub> konsantrasyonu altında ve üstünde) Çizelge 3.5'teki dizayna göre ilgili kuyucuklara eklendi. Kuyucuklardaki son hacim 200 µl olacak şekilde besi

yeri ile tamamlandı. Pipetleme işlemi tamamlandıktan sonra plakalar 37 °C de %5 CO<sub>2</sub> ortamında 24 saat inkübe edildi.

**Çizelge 3.5.** Antikanser testi örnek deney dizaynı (250 ve 500 µg/ml)

	<b>Negatif Kontrol</b>	<b>Pozitif Kontrol 250</b>	<b>Pozitif Kontrol 500</b>	<b>DMSO/DP BS(Çözücü)</b>	<b>Örnek 250</b>	<b>Örnek 500</b>
<b>Hücre</b>	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
<b>DMSO</b>	----	----	----	5 µL	----	----
<b>Pozitif Kontrol</b>	----	10 µL	20 µL	----	----	----
<b>Örnek</b>	----	----	----	----	2.5 µL	5 µL
<b>DMEM</b>	100 µL	90 µL	80 µL	95 µL	97.5µL	95 µL
<b>Toplam</b>	200 µL	200 µL	200 µL	200 µL	200 µL	200 µL

### 3.2.2.3. BrdU Cell elisa Hücre Proliferasyonu

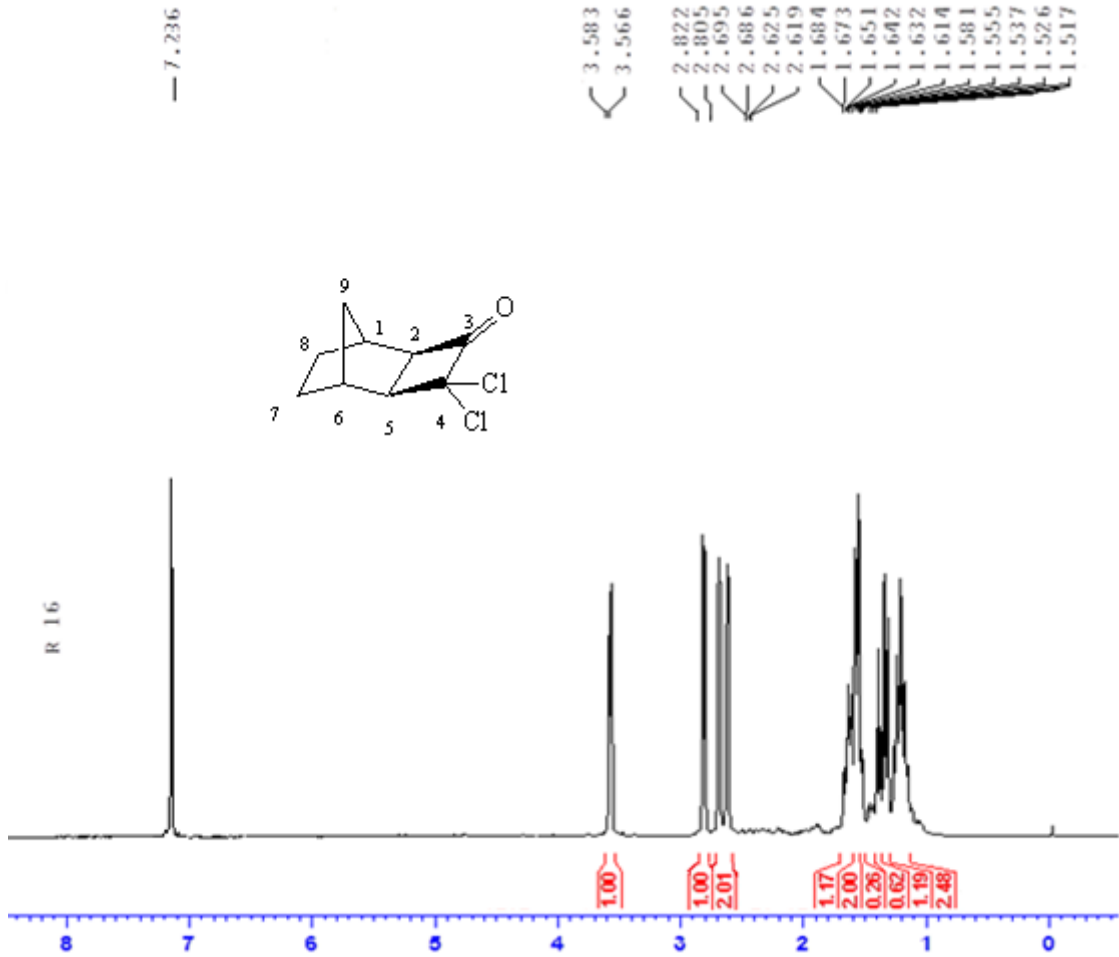
Test maddelerinin antikanser (antiproliferatif) aktivitesi BrdU Cell Proliferation ELISA Kiti (Roche 11 647 229 001, Germany) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne göre test edildi. Kısaca, inkübasyon sonrasında tüm kuyucuklara 20 µl BrdU eklendi, 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklardaki çözelti ters çevrilerek boşaltıldı ve 200 µl FixDenat eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Daha sonra FixDenat solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra tüm kuyucuklara 200 µl anti-BrdU-POD solüsyonu eklendi, 90 dakika inkübe edildi ve sonunda kuyucuklardaki çözelti ters çevrilerek boşaltıldı. Bu işlem sonunda bütün kuyucuklar 3 x 200 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı ve 100 µl substrat solüsyonu eklendi, 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Daha sonra reaksiyon 25 µl 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eklenerek durduruldu. Plakalar uygun bir mikropilaka okuyucu (Rayto, RT-2100C, India) kullanılarak 450 ve 650 nm dalga boyunda okutuldu ve absorpsiyon değerleri elde edildi.



## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Bulgular

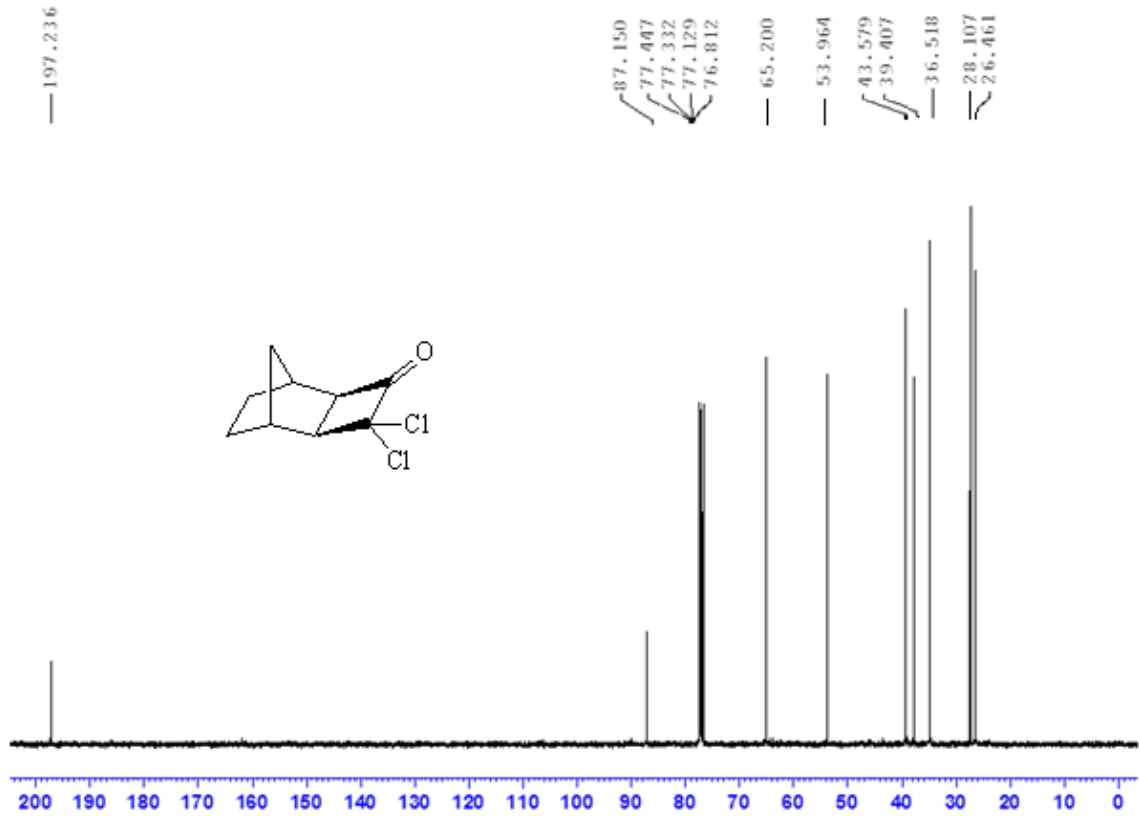
#### 4.1.1. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (4):



**Şekil 4.1.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (4) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (4) bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.1'de görülmektedir. Spektrumda beklenildiği gibi 5 nolu proton 3.57 ppm'de dublet ( $J=6.8$  Hz), karbonil karbonuna komşu proton ise 2.81 ppm'de dublet ( $J=6.8$  Hz) vererek rezonans olmaktadır. Literatürde benzer yapıların etkileşme sabitleri incelendiğinde *ekzo-cis* sistemlerde 1,2 ve 5,6 nolu protonların birbirleriyle etkileşmediği ve 2,5 nolu protonların kendi aralarında etkileşerek dublet verdiği görülmektedir. *Endo-cis* sistemlerde ise 1,2 ve 5,6 nolu protonları etkileştiği ve etkileşme sabitlerinin 3.5-5 Hz aralığında olduğu rapor edilmiştir (Daştan ve ark., 1994;

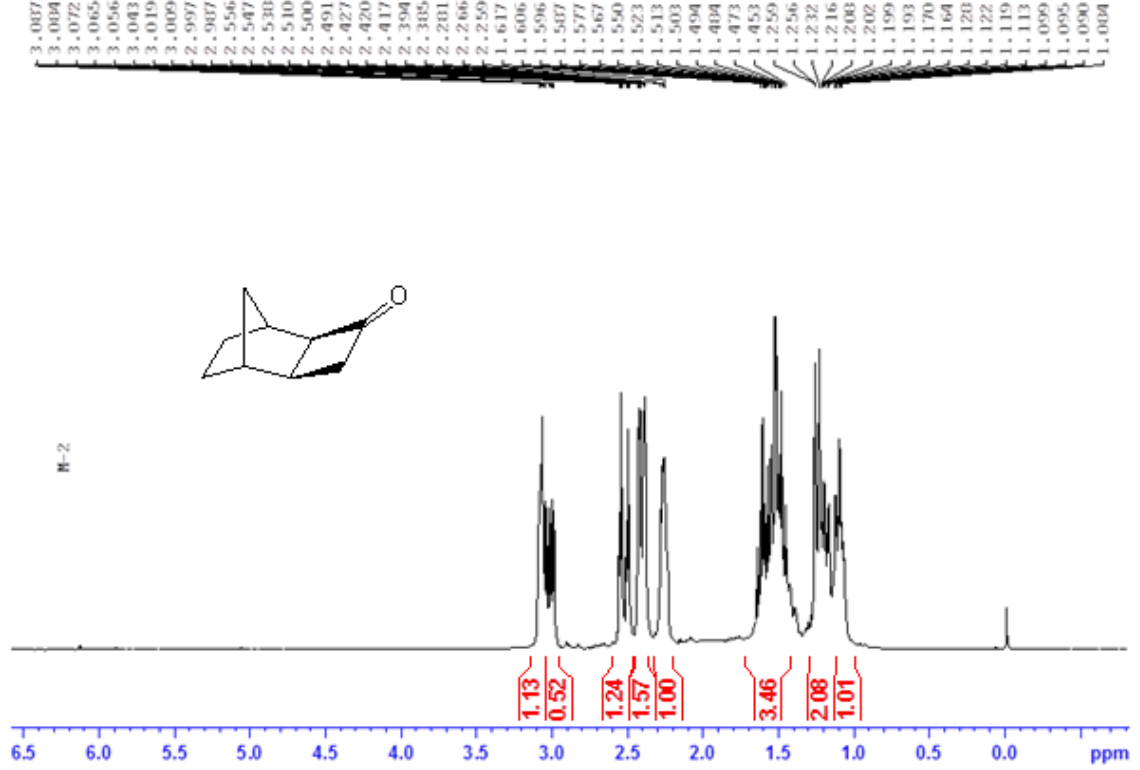
Essiz ve ark., 2017; Kazaz ve ark., 2004). Spektrumda 3.57 ve 2.81 ppm’de görülen dubletler sırasıyla 5 ve 2 nolu protonlara ait olup etkileşme sabitleri 6.8 Hz’dir. Bu protonların dublet vermesi 1 ve 6 nolu protonlarla etkileşmediğini gösterir. Etkileşme sabitinin 6.8 Hz olması yapının ekzo-cis olduğunu göstermektedir. Köprübaşı protonları 2.69- 2.62 ppm’de multipler sinyaller vermektedir. Diğer köprü protonları ise sırasıyla 1.68-1.57 ppm’de multipler sinyaller vererek rezonans olmaktadır.



**Şekil 4.2.** (1S,2R,5S,6R)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**4**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

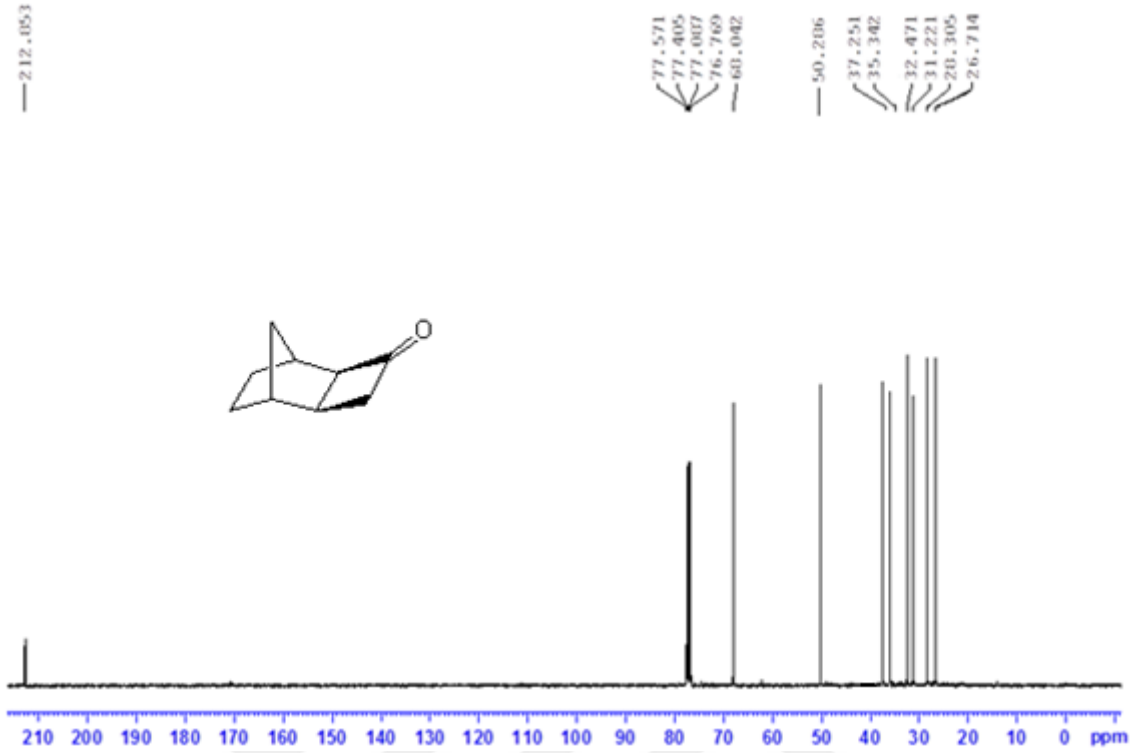
(1S,2R,5S,6R)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**4**) bileşiğine ait 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 4.2’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında yapıda bulunan karbonil grubunun 197.2 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. Klor atomlarına bağlı karbonunun 87.1 ppm’de sinyal vermiştir. Klor atomlarına komşu karbon atomu 65.2 ppm’ de, karbonil grubuna komşu karbon atomu ise 53.9 ppm’de rezonans vermektedir. Bisiklik halkaya ait diğer karbon atomları da sırasıyla 43.5, 3.4, 36.5, 28.1, 26.4 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. Spektrumda 9 sinyalin gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır.

4.1.2. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (6):



Şekil 4.3. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (6) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

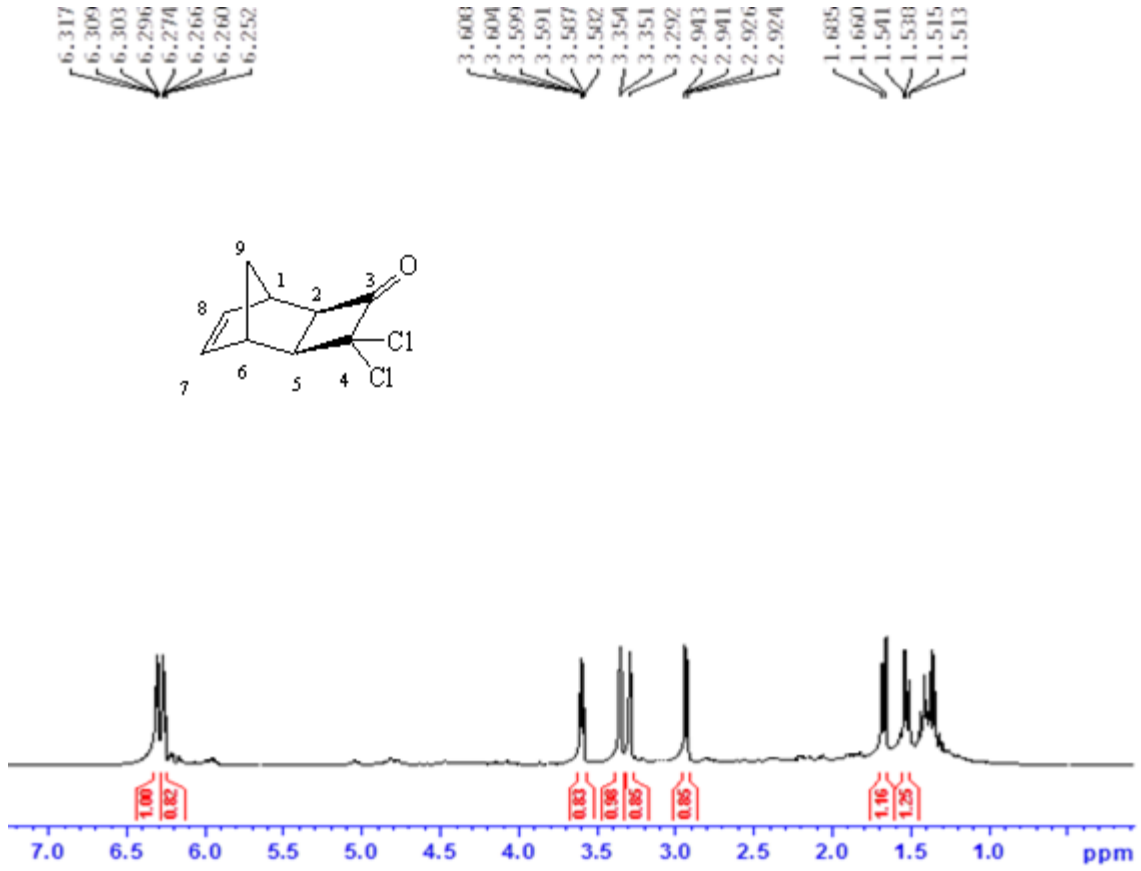
(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (6) bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.3’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında yapıda bulunan on iki protonun sırasıyla 3.08-2.98 (m, 2H, H2, H4), 2.55-2.23 (m, 4H, H1, H4, H5, H6), 1.61-1.45 (m, 3H, 2H7 veya H8, 1H9), 1.25-1.04 (m, 3H) rezonans olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.4.** (1S,2R,5S,6R)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (6) bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(1S,2R,5S,6R)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (6) bileşiğine ait 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 4.4'de görülmektedir. Spektruma bakıldığında karbonil grubuna ait karbon atomu 212.8 ppm'de rezonans olmaktadır. Karbonil grubuna komşu karbon atomları ise 68.0 ppm ve 50.3 ppm'de sinyal vermektedir. Yapıya ait diğer altı karbon atomu ise sırası ile 37.3, 35.3, 32.5, 31.2, 28.3, 26.7 ppm'de sinyal vererek rezonans olmaktadır. Spektrumda gözlenen dokuz pik yapıyı doğrulamaktadır.

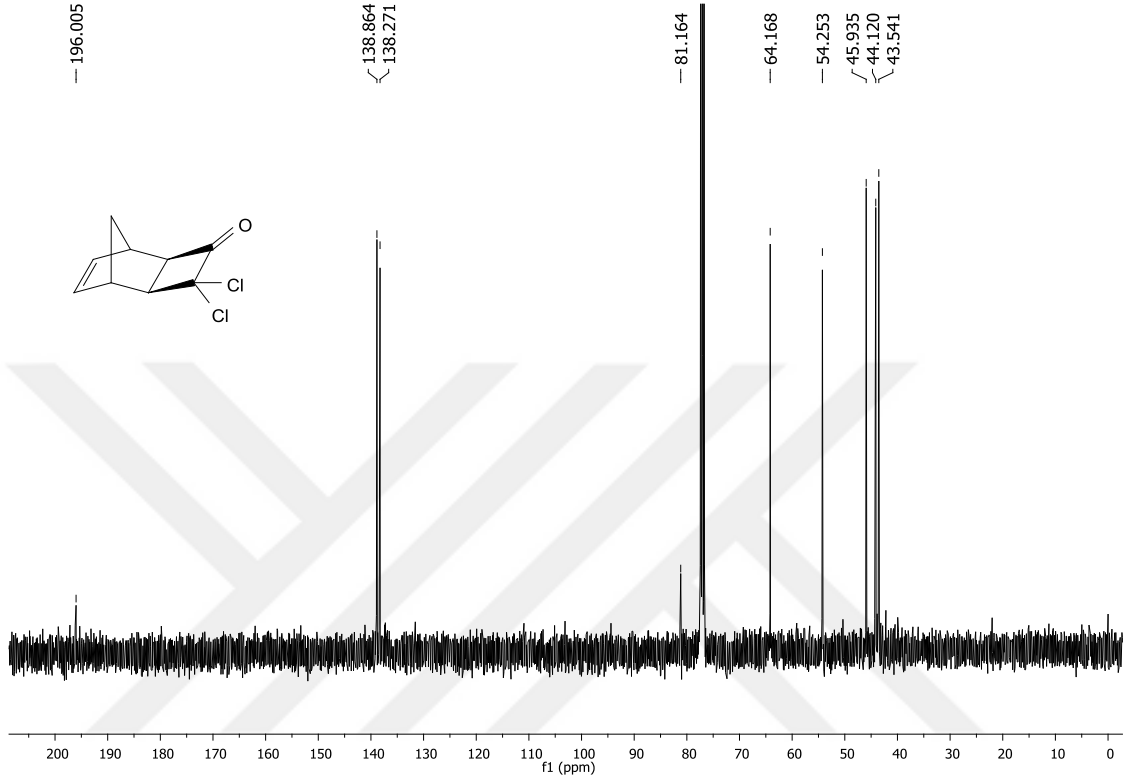
#### 4.1.3. (1R,2R,5S,6S)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (5):



Şekil 4.5. (1R,2R,5S,6S)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (5) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(1R,2R,5S,6S)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (5) bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.5’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında çift bağ protonları 6.31 ve 6.27 ppm’de AB sistemi vermektedir. Sistemin her iki kısmında kendi aralarında etkileşerek dublet komşu protonlarla da etkileşerek dubletin dubleti vererek ( $J=6.8, 3.2\text{Hz}$ ) rezonans olmaktadır. 5 nolu proton 3.60 ppm’de dubletin tripleti vermektedir. 2 nolu protonla etileşip dublet (6.8 Hz), 9 ve 7 nolu protonlarla etkileşerek dubletin tripleti vermektedir. 2 nolu proton ise 2.99 ppm’de dubleti dubleti vermektedir. Etkileşme sabitleri sırasıyla 6.8 ve 0.8 Hz olup, 2 nolu protonun 5 ve 9 nolu protonlardan biri ile etkileştiğini göstermektedir. Bu etkileşmeler yapının *ekzo-cis* olduğunu göstermektedir. 1 ve 6 nolu protonlar 3.66 ve 3.30 ppm’de geniş singlet görünümü multipl olarak rezonans olmaktadır. 9 nolu protonlar ise AB sistemi

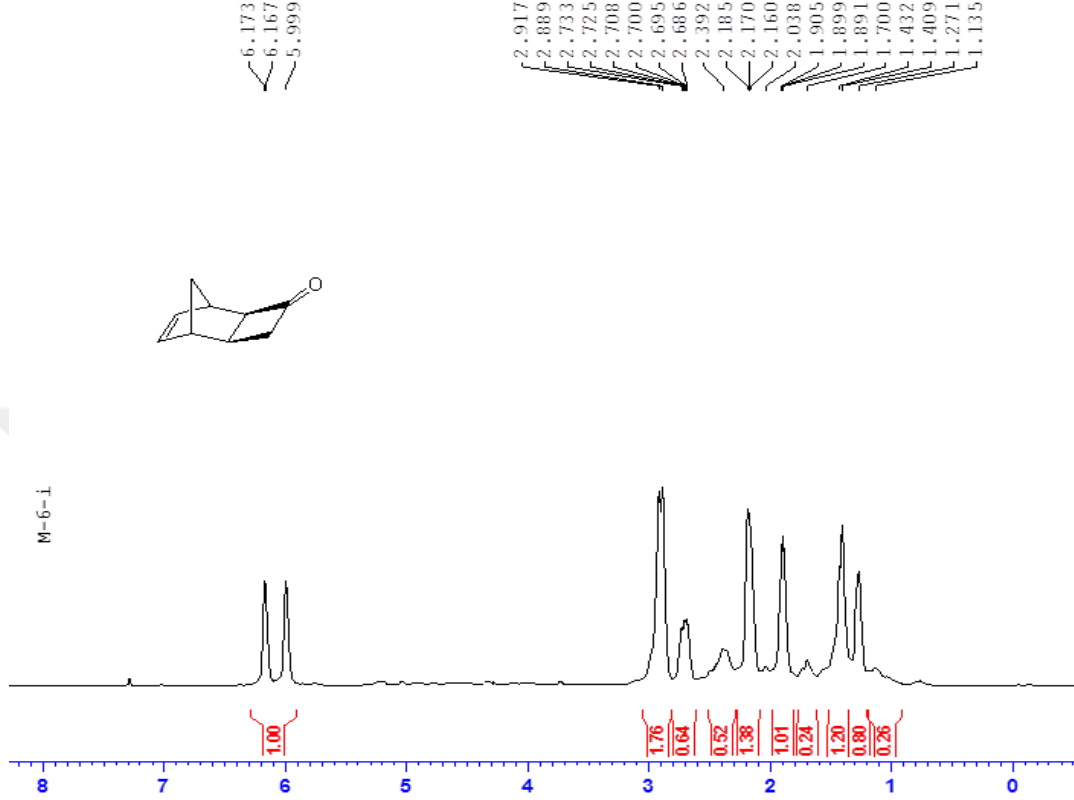
vermektedirler. Sistemin A kısmı 1.70 ppm'de ( $J=10.4$  Hz), B kısmı ise 1.53 ppm'de ( $J=10.4$  Hz) dublet vererek rezonans olmaktadır.



**Şekil 4.6.** (1R,2R,5S,6S)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (5) bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

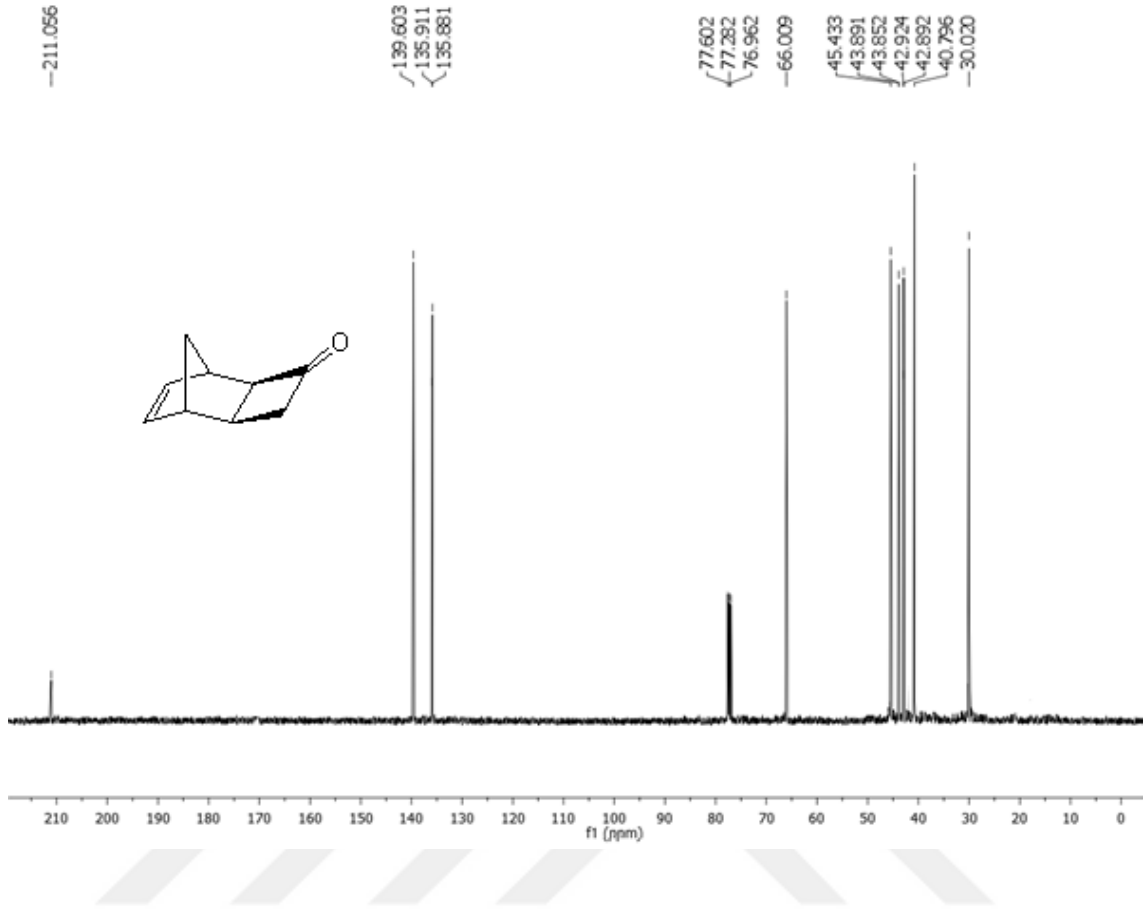
(1R,2R,5S,6S)-4,4-diklorotrisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (5) bileşiğine ait 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 4.6'da görülmektedir. Spektruma bakıldığında karbonil grubuna ait karbon atomunun 196.1 ppm'de rezonans vermektedir. Çift bağ karbonları 138.8 ve 138.3 ppm'de görülmektedir. Klor atomlarının bağlı olduğu alifatik karbon atomu 81.1 ppm'de sinyal vermektedir. Köprü karbonu 64.2 ppm'de rezonans olurken yapıya ait diğer CH karbon atomlarında sırasıyla 54.2, 45.9, 44.1, 43.5 ppm'de sinyaller vererek yapıyı doğrulamaktadır.

4.1.4. (1R,2R,5S,6S)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (7) :



Şekil 4.7. (1R,2R,5S,6S)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (7) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(1R,2R,5S,6S)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (7) bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.7'de görülmektedir. Spektruma bakıldığında çift bağ protonlarının 6.17-5.99 ppm'de multipler sinyal verdiği görülmektedir. Yapıda bulunan diğer sekiz proton atamunun ise sırasıyla 2.92-2.82, 2.18-2.16, 1.90-1.89, 1.43-1.14 ppm'de multipler sinyaller vererek rezonans olmaktadır.

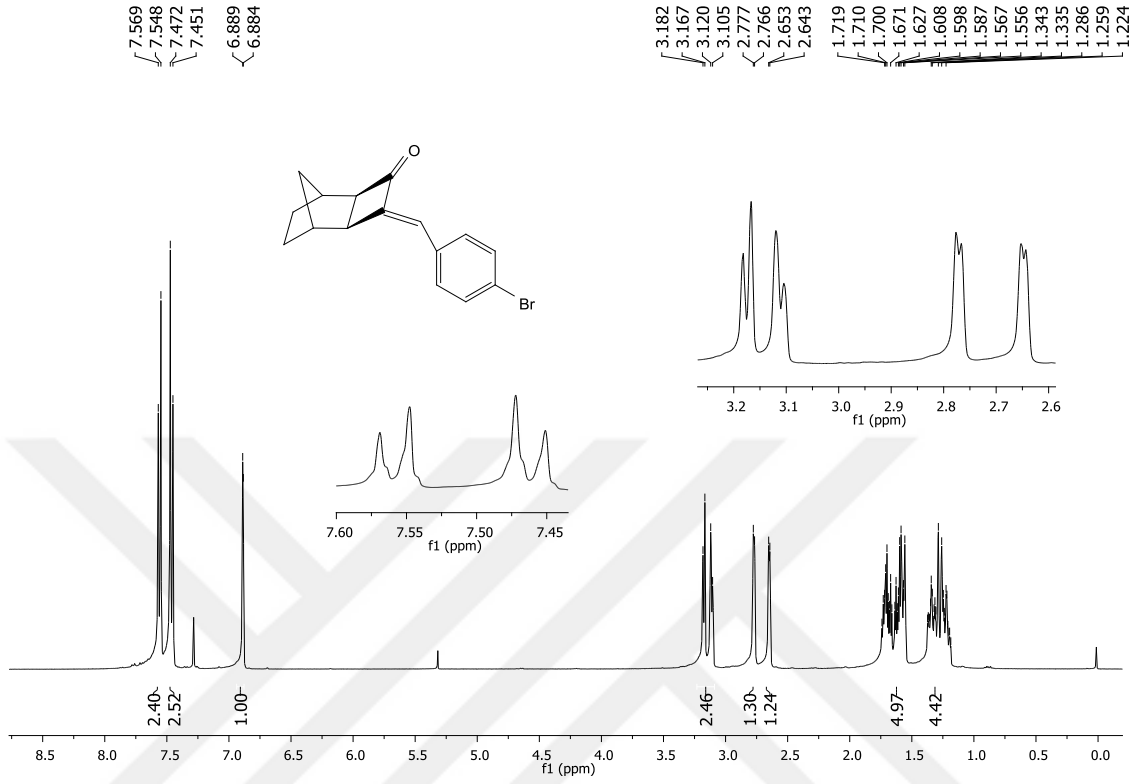


**Şekil 4.8.** (1R,2R,5S,6S)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (7) bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(1R,2R,5S,6S)-trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (7) bileşiğine ait 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 4.8'de görülmektedir. Spektruma bakıldığında karbonil grubuna ait karbon atomunun 211.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Çift bağ karbonları 139.6 ve 135.8 ppm'de sinyal vermektedir. Köprü karbonu 66.0 ppm'de görülmektedir. Yapıya ait diğer karbon atomları sırasıyla 45.4, 43.9, 43.9, 42.9 (2C), 40.8, 30.0 ppm'de sinyaller vererek yapıyı doğrulamaktadır.

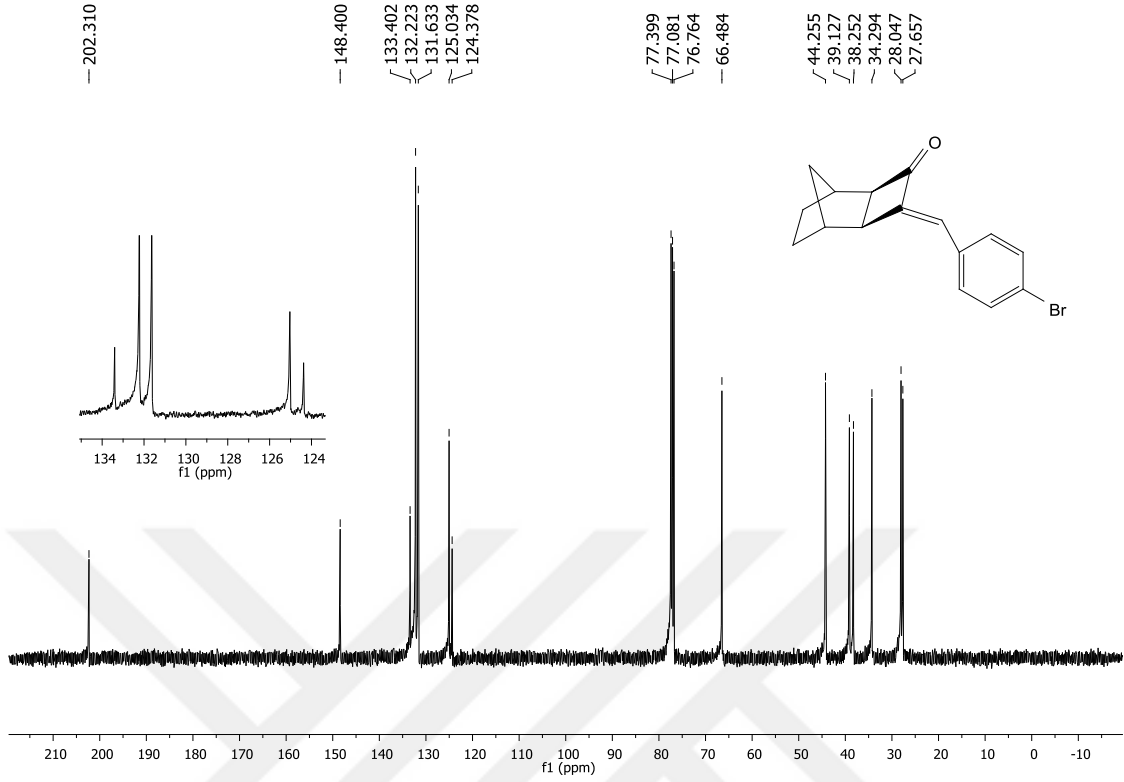


#### 4.1.5. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9e)



**Şekil 4.9.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9e) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9e) bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.9’da görülmektedir. Spektrumda, beklenildiği gibi aromatik protonlar AA’BB’ sistemi vermektedir. Sistemin AA’ kısmı 7.55 ppm’de geniş dublet ( $J = 8.4$  Hz), BB’ kısmı ise 7.46 ppm’de yine geniş dublet ( $J = 8.4$  Hz) vererek rezonans olmaktadır. Olefinik protonun 6.88 ppm’de dublet ( $J = 2.0$  Hz) vererek rezonans olduğu görülmektedir. Karbonile komşu olan CH protonu 3.17 ppm’de dublet ( $J = 6.0$  Hz) sinyal verirken çift bağa komşu olan CH protonu 3.11 ppm’de dublet ( $J = 6.0$  Hz) sinyal vererek rezonans olmaktadır. Bisiklik halkaya ait alifatik köprü protonları ise 2.76 ppm’de dublet ( $J = 4.0$  Hz) ve 2.65 ppm’de dublet ( $J = 4.0$  Hz) rezonans olarak AB sistemi vermektedirler. Ancak etkileşme sabitleri birbirlerine yakın olduğu için sinyaller geniş singlet olarak görülmektedir. Bisiklik halkaya ait diğer protonlar ise 1.72-1.56 ppm’de ve 1.34- 1.22 ppm’de multipler sinyaller vermektedir.



**Şekil 4.10.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9e**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9e**) bileşiğine ait 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 4.10'da görülmektedir. Spektruma bakıldığında yapıda bulunan karbonil grubunun 202.3 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Karbonile komşu olan çift bağ karbonunun 148.4 ppm'de ve aromatik halkaya komşu olan çift bağ karbonu 133.4 ppm'de rezonans olmaktadır. Aromatik halkaya ait CH karbonları ise sırasıyla 132.2 (2C) ve 131.6 (2C) ppm'de rezonans olmaktadır. Benzilik karbon 125.0 ppm'de rezonans verirken aromatik halkada brom'a komşu karbon 124.4 ppm'de rezonans vermektedir. Bisiklik halkaya ait diğer karbonların ise sırasıyla 66.5, 44.3, 39.1, 38.2, 34.3, 28.0, 27.7 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Toplamda 14 sinyalin gözlemlendiği spektrum yapısını doğrulamaktadır.

**4.1.6. (1S,2R,5S,6R,E)-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9a)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2969, 2948, 2867, 1729, 1631, 1604, 1455, 1224, 1178, 1130, 1078, 917, 811, 705, 543. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96-6.95 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.80-2.79 (m, 1H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.40 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.37-1.19 (m, 3H). **<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 202.6, 146.6, 140.5, 131.7, 130.4 (2C), 129.7 (2C), 126.5, 66.1, 44.1, 39.0, 38.0, 34.1, 28.1, 27.7, 21.5.

**4.1.7. (1S,2R,5S,6R,E)-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9b)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2965, 2938, 2869, 2862, 1720, 1633, 1600, 1511, 1461, 1305, 1265, 1172, 1132, 1027, 835, 547, 524. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.69-1.57 (m, 3H), 1.35-1.18 (m, 3H). **<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 202.4, 161.2, 145.0, 132.2 (2C), 127.2, 126.3, 114.5 (2C), 66.0, 55.4, 43.9, 38.9, 37.9, 34.1, 28.0, 27.7.

**4.1.8. (1S,2R,5S,6R,E)-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9c)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3070, 2948, 2873, 1729, 1635, 1598, 1508, 1415, 1295, 1236, 1159, 1130, 1079, 919, 833, 800, 541, 514. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.61-7.57 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.64-2.63 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 3H). **<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 202.3, 164.8, 162.3, 147.2, 132.3, 132.2, 130.8, 130.7, 125.1, 116.3, 116.0, 66.3, 44.0, 39.0, 38.1, 34.2, 28.0, 27.6.

**4.1.9. (1S,2R,5S,6R,E)-4-(4-klorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9d)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2967, 2940, 2867, 1735, 1635, 1486, 1128, 1091, 1010, 821, 750, 538, 491. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.36-1.18 (m, 3H). **<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 202.3, 148.2, 135.9, 132.9, 131.4 (2C), 129.3 (2C), 124.9, 66.4, 44.2, 39.1, 38.2, 34.3, 28.0, 27.7.

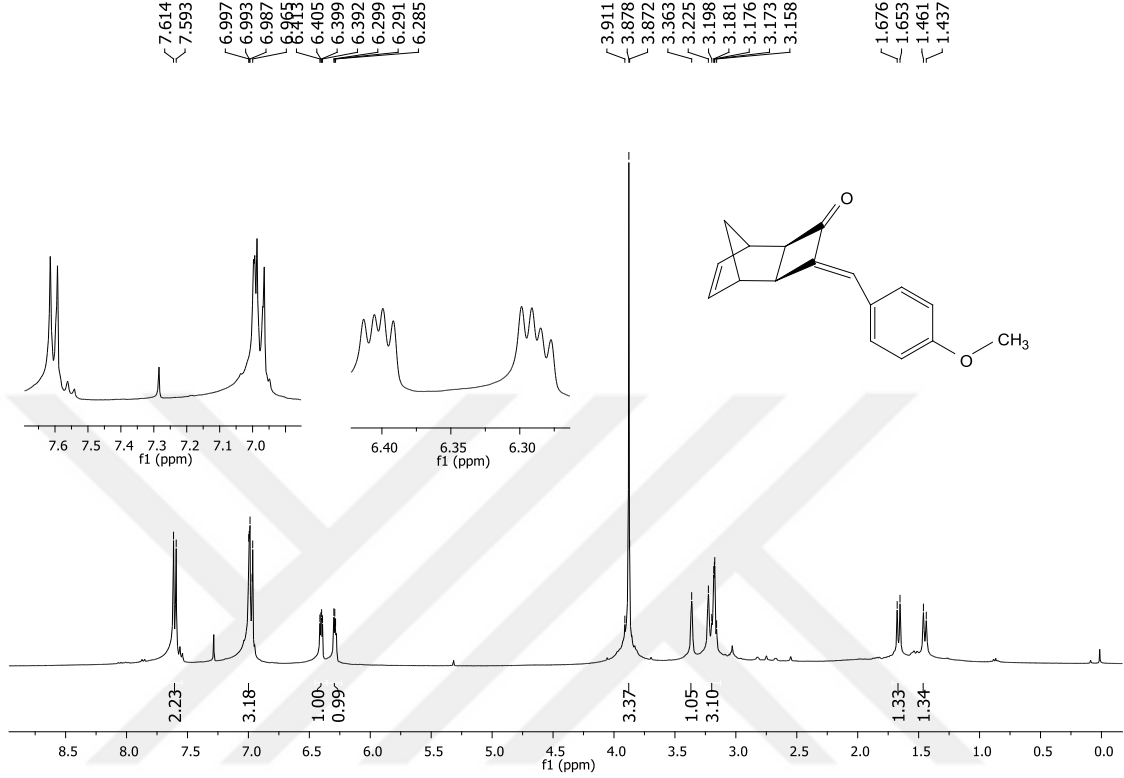
**4.1.10. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9f)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3062, 2948, 2871, 1733, 1639, 1560, 1421, 1247, 1128, 1076, 923, 856, 802, 665, 619. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.44 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 3.20 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.15 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.78 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 2.67 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 1.76-1.54 (m, 3H), 1.39-1.22 (m, 3H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 202.0, 150.5, 137.4, 135.5, 129.5, 128.1 (2C), 123.3, 66.8, 44.3, 39.3, 38.4, 34.4, 27.9, 27.6.

**4.1.11. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9g)**

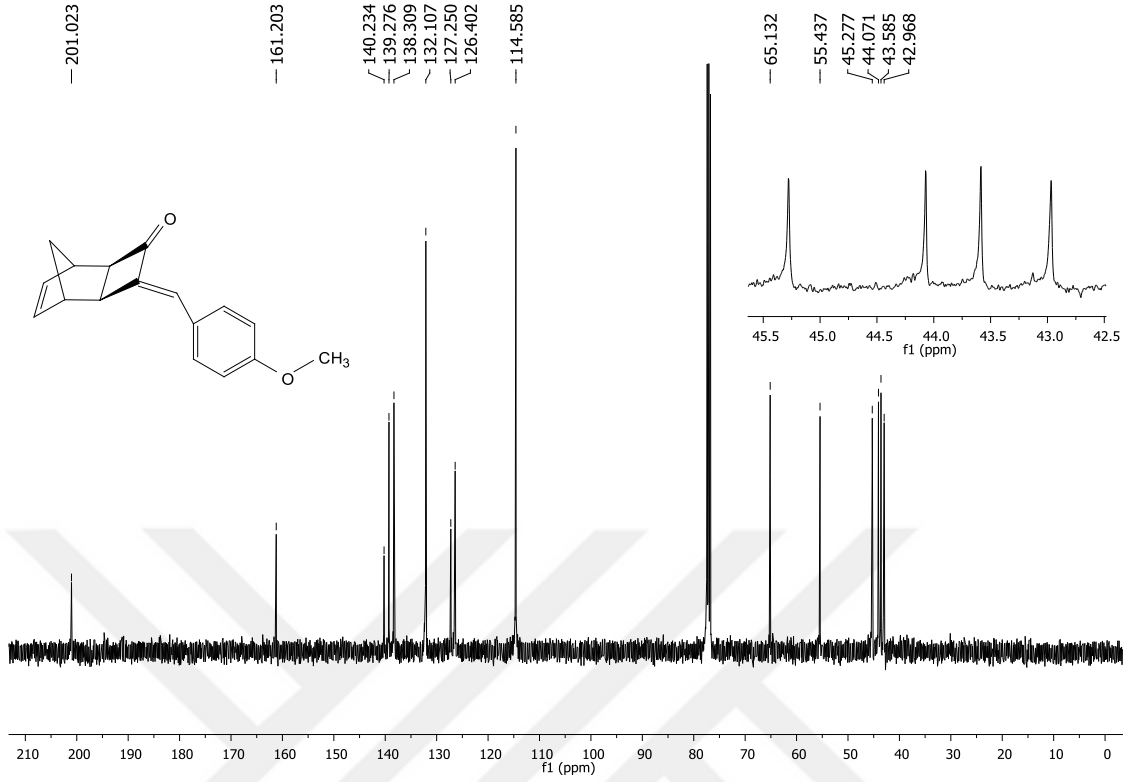
**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3108, 2954, 2873, 1735, 1643, 1594, 1517, 1342, 1176, 1128, 869, 746, 690. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.28 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.24 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.20 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.80 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 2.69 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 1.76-1.56 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 3H). **<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  202.0, 152.0, 147.9, 140.8, 130.7 (2C) , 124.1 (2C), 123.3, 66.9, 44.6, 39.6, 38.6, 34.5, 28.0, 27.5.

**4.1.12. (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (10b)**



**Şekil 4.11.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10b**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10b**) bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.11’de görülmektedir. Spektrumda, beklenildiği gibi aromatik protonlar AA’BB’ sistemi vermektedir. Sistemin AA’ kısmı 7.60 ppm’de geniş dublet ( $J = 8.4$  Hz), BB’ kısmı ise 7.04-6.96 ppm’de olefinik proton ile çakışarak multiyet vererek rezonans olmaktadır. Bisiklik halkadaki çift bağ protonları da AB sistemi vermişlerdir. Sistemin A kısmı 6.40 ppm’de dubletin dubleti ( $J = 5.6, 3.2$  Hz) ve sistemin B kısmı da 6,28 ppm’de dubletin dubleti ( $J=5.6, 3.2$  Hz) olarak sinyal vermektedir. Metoksi grubuna ait protonlar 3.87 ppm’de singlet vermektedir. Alifatik köprü protonları ise 1.66 ppm’de dublet ( $J = 9.6$  Hz) ve 1.44 ppm’de dublet ( $J = 9.6$  Hz) rezonans olarak AB sistemi vermektedirler. Bisiklik halkadaki diğer protonların ise 3.36-3.16 ppm’de multiyet sinyaller verdiği görülmektedir.



**Şekil 4.12.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10b**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10b**) bileşiğine ait 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 4.12’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında yapıda bulunan karbonil grubunun 201.0 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. Metoksi grubunun bağlı olduğu karbon atomu 161.2 ppm’de karbonile komşu olan çift bağ karbonunun 140.2 ppm’de ve aromatik halkaya komşu olan çift bağ karbonu 139.3 ppm’de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait CH karbonları isesirasıyla 132.1 ve 114.5 ppm’de rezonans olmaktadır. Yapıda bulunan diğer karbon atomları ise sırasıyla 138.3, 127.3, 126.4, 65.1, 55.4, 45.3, 44.1, 43.6, 42.9 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. Toplamda 15 sinyalin gözlemlendiği spektrum yapıyı doğrulamaktadır.

**4.1.13. (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (10a)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2969, 1727, 1635, 1604, 1513, 1186, 1133, 842, 811, 701, 505. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.41 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 201.2, 141.7, 140.6, 139.4, 138.4, 131.8, 130.5 (2C), 129.8 (2C), 126.6, 65.3, 45.4, 44.2, 43.8, 43.0, 21.6

**4.1.14. (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on(10c)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3058, 2971, 2877, 1727, 1639, 1596, 1508, 1321, 1228, 1128, 898, 831, 796, 703, 511. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.65-7.61 (m, 2H), 7.13 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.41 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 3H), 1.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 200.8, 164.8, 162.3, 142.3, 139.3, 138.4, 132.2, 132.1, 130.8, 130.7, 125.2, 116.3, 116.2, 65.5, 44.5, 44.3, 43.7, 43.0.

**4.1.15. (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-klorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on(10d)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3052, 2991, 2969, 2881, 1731, 1637, 1486, 1321, 1128, 1076, 1010, 898, 821, 754, 711, 499. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 3H), 1.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 200.7, 143.3, 139.3, 138.4, 135.9, 133.0, 131.3 (2C), 129.3 (2C), 124.9, 65.6, 45.5, 44.4, 43.9, 43.0.

**4.1.16. (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on(10e)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3052, 2992, 2967, 1729, 1637, 1583, 1484, 1402, 1321, 1128, 1068, 1006, 898, 815, 750, 709, 538, 495. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48, (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 3.26-3.25 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ

200.7, 143.5, 139.4, 138.4, 133.5, 132.3 (2C), 131.5 (2C), 125.1, 124.4, 65.7, 45.5, 44.5, 43.9, 43.1.

**4.1.17. (1R,2R,5S,6S,E)-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on(10f)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3066, 2987, 2964, 2942, 2873, 1731, 1639, 1558, 1419, 1340, 1245, 1132, 939, 856, 796, 703, 597, 493, **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.48-7.47 (m, 2H), 7.39-7.38 (m, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 3.39-3.38 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 3H), 1.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 200.4, 145.6, 139.5 138.6, 137.4, 135.6 (2C), 129.5, 128.0 (2C), 123.3, 66.0, 45.8, 44.7, 44.0, 43.2.

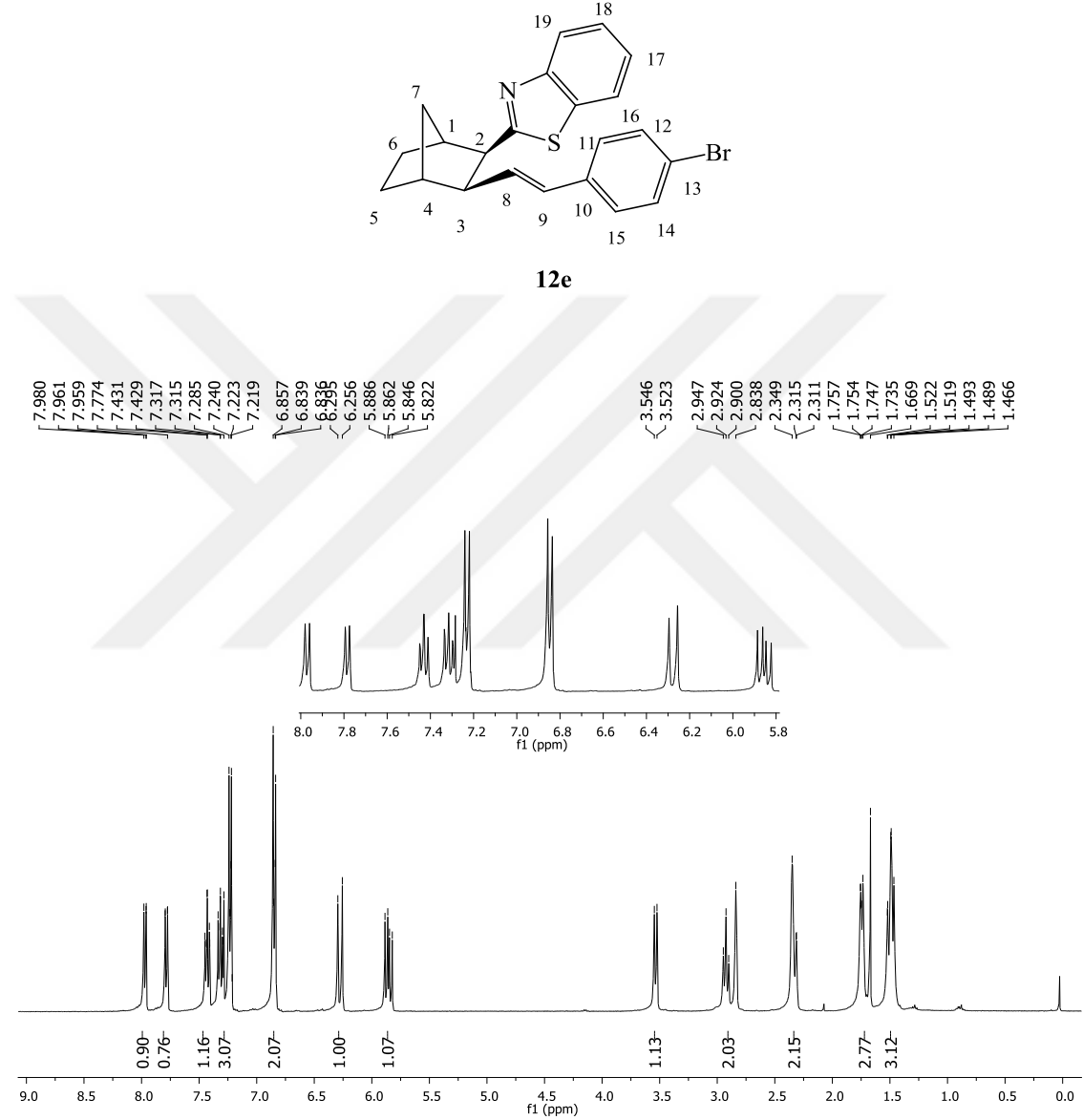
**4.1.18. (1R,2R,5S,6S,E)-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on(10g)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3106, 2977, 2946, 1733, 1641, 1594, 1511, 1338, 1126, 908, 867, 831, 750, 717, 499. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 3.41-3.40 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 3H), 1.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 200.3, 147.9, 147.1, 140.8, 139.4, 138.8, 130.5 (2C), 124.2 (2C), 123.3, 66.2, 46.1, 44.9, 44.4, 43.2.



#### 4.1.19. 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (12e)

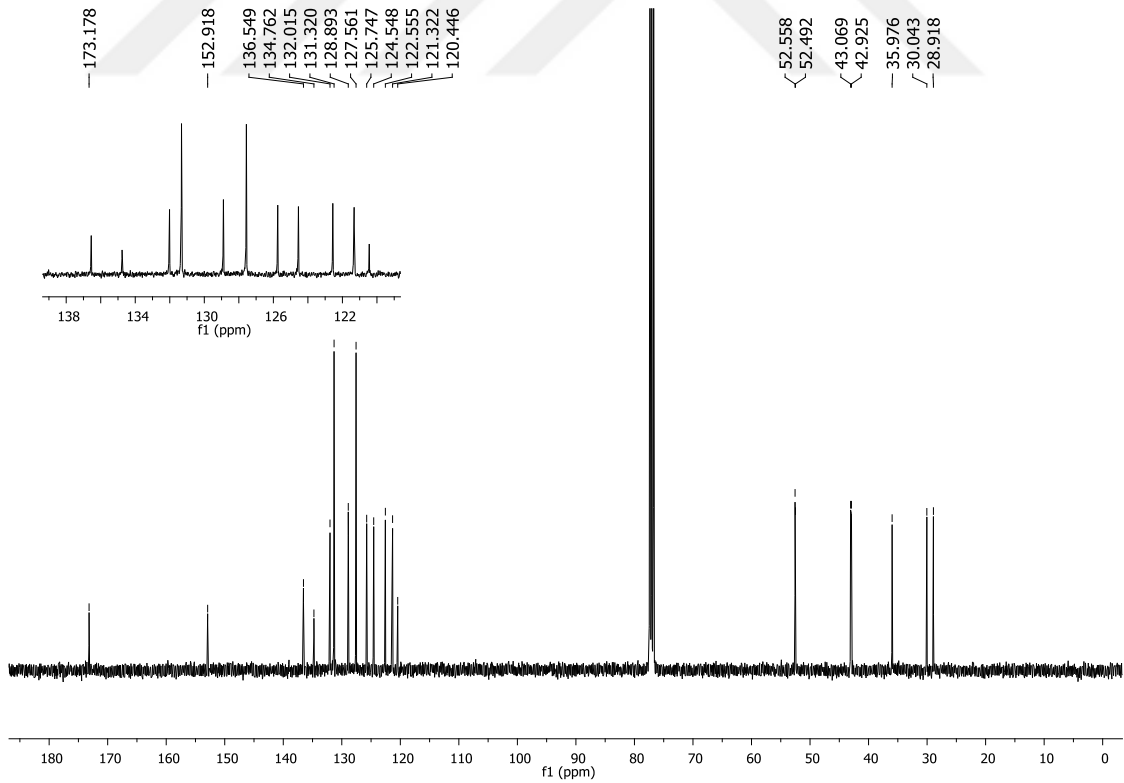
*Ekzo-cis* izomer saf olarak izole edilirken *trans* izomer saf olarak izole edilemedi.



**Şekil 4.13.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (12e) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (12e) bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.13'de görülmektedir. *Ekzo-cis* izomerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda tiyazol halkasındaki fenil protonlarından H-16, H-19 protonları 7.96 ppm'de ( $J = 8.0$  Hz) ve 7.78 ppm'de ( $J = 8.0$  Hz) dublet, H-17 ve H-18

protonları ise 7.43 ve 7.31 ppm'de triplet ( $J = 8.0$  Hz) olarak rezonans olmaktadır. Spektrumda beklenildiği gibi aromatik protonlar AA'BB' sistemi vermektedir. Sistemin AA' kısmı 7,23 ppm'de dublet ( $J = 8.4$  Hz), BB' kısmı ise 6.84 ppm'de yine dublet ( $J = 8.4$  Hz) vererek rezonans olmaktadır. Çift bağ protonları AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. Fenil halkasına komşu proton 6.27 ppm'de dublet ( $J = 15.6$  Hz) diğer proton ise 5.85 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 15.6, 9.6$  Hz) vermektedir. Etkileşme sabitinin 15.6 Hz olması çift bağın trans olduğunu göstermektedir. H-2 proton'u H-3 ile etkileşerek 3.53 ppm'de dublet ( $J = 9.2$  Hz) vermektedir. H-3 protonu da H-2 ve H-8 ile etkileşerek triplet ( $J = 9.2$  Hz) olarak rezonans olmaktadır. H-2 ve H-3'ün dublet ve triplet olarak rezonans olmaları, bu protonların H-1 ve H-4 ile etkileşmediklerini dolayısıyla yapının ekso-cis olduğunu göstermektedirler. H-1 protonu 2.84 ppm'de H-4 protonu ile H-7 protonlarından biride 2.35 ppm'de multiyet vererek rezonans olmaktadır. H-5, H-6 ve H-7 protonlarından biri 1.73-1.75 ve 1.51-1.46 ppm arasında multiyet vererek rezonans olmuşlardır.



**Şekil 4.14.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12e**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12e**) bileşğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu şekil 4.14'te görülmektedir. Tiyazol halkasındaki N atomuna komşu iki karbondan çift bağa bağlı olan karbon atomu 173.2 ppm'de diğer karbon ise 152.9 ppm'de rezonans vermektedir. Aromatik bölgede yer alan 11 karbon piki 136.5, 134.8, 132.0, 131.3, 128.9, 127.5, 125.7, 124.5, 122.5, 121.3, 120.4 ppm'de rezonans vermektedir. Bisiklik halkaya ait diğer 6 ve 2 numaralı karbon atomu 52.6, 52.5 ppm'de, 4 ve 3 numaralı karbon atomu 43.1, 42.9 ppm'de, 7 numaralı karbon atomu 35.9 ppm'de, 1 ve 5 numaralı karbon atomu ise 30.0, 28.9 ppm'de vermiş oldukları sinyallerle yapıyı doğrulamaktadır.

**4.1.20. 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metilstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12a**)**

*Ekzo-cis* izomer saf olarak izole edilirken *trans* izomer saf olarak izole edilemedi.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):**2944, 2911, 2871, 1504, 1454, 1434, 1313, 1224, 1172, 977, 808, 757, 728, 512. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 4H), 6.32 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 3H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 173.4, 152.9, 136.5, 134.9, 134.9, 130.1, 129.9, 128.9 (2C), 125.9 (2C), 125.6, 124.4, 122.6, 121.3, 52.7, 52.6, 43.2, 42.9, 35.9, 30.1, 28.9, 21.0.

**4.1.21. 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12b**)**

*Ekzo-cis* izomer saf olarak izole edilirken *trans* izomer saf olarak izole edilemedi.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2950, 2908, 2865, 2834, 1606, 1511, 1436, 1294, 1253, 1174, 1033, 977, 817, 757, 728. **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.29 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.47-1.45 (m, 3H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,**

**CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  173.5, 158.6, 153.0, 130.5, 129.4, 129.0, 127.1 (2C), 125.6, 124.4, 122.5, 121.3, 113.7 (2C), 52.2, 52.7, 52.6, 43.3, 42.9, 35.9, 30.1, 28.9.

**4.1.22. 2-((1S,2R,3R,4R)-3-((E)-4-florstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[d]tiyazol (12c)**

*Ekzo-cis* izomer saf olarak izole edilirken *trans* izomer saf olarak izole edilemedi.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3064, 2954, 2873, 1735, 1598, 1508, 1226, 1157, 966, 840, 757, 728.  
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 6.30 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.51-1.41 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  173.2, 163.0, 160.5, 152.9, 134.8, 133.7, 130.9, 128.8, 127.3, 127.8, 125.6, 124.4, 122.5, 121.3, 115.2, 114.9, 52.5, 43.1, 42.9, 35.9, 30.0, 28.9.

**4.1.23. 2-((1S,2R,3R,4R)-3-((E)-4-klorstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[d]tiyazol (12d)**

*Ekzo-cis* izomer saf olarak izole edilirken *trans* izomer saf olarak izole edilemedi.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3052, 2940, 2867, 1502, 1490, 1436, 1313, 1170, 1091, 973, 840, 808, 755, 730, 511. **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 16.0, 9.6 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 3H). **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 173.2, 152.9, 136.1, 134.8, 132.3, 131.8, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 127.2, 125.7, 124.5, 122.5, 121.3, 52.6, 52.5, 43.1, 42.9, 35.9, 30.0, 28.9.

**4.1.24. 2-((1S,2R,3R,4R) / 2-((1S,2R,3S,4R)-3-((E)-3,5-diklorstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[d]tiyazol (12f-12f')**

İzomer oranları (*Ekzo-cis/Trans*) 3:1 olarak belirlendi fakat izomerler birbirlerinden ayıramadı. NMR verileri karışımın spektrumundan çıkarıldı.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, major isomer), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, minor isomer), 7.86 (d, *J* = 8.0, 1H, major isomer), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, minor isomer), 7.50-7.43 (m, 2H, major-minor isomer), 7.38 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, major isomer), 7.32 (t, *J* = 6.8 Hz 1H, minor isomer), 7.22-7.21 (m, 2H, major isomer), 7.19-7.18 (m, 2H, minor isomer), 7.04-7.03 (m, 1H, minor isomer), 6.82-6.81 (m, 1H, major isomer), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, major isomer), 6.28 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H, major isomer), 6.18 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, minor isomer), 5.86 (dd, *J* = 16.0, 9.6 Hz, 1H, minor isomer), 3.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, minor isomer), 3.41 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, major isomer), 3.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, major isomer), 2.88 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, minor isomer), 2.83-2.82 (m, 1H major, 1H minor isomer), 2.35-2.34 (m, 1H major, 1H minor isomer), 1.83-1.83 (m, 1H, major isomer), 1.74-1.64 (m, 1H major isomer, 2H, minor isomer), 1.51-1.42 (m, 4H major isomer, 4H minor isomer).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 172.7, 153.3, 153.0, 140.7, 140.5, 136.8, 135.1, 135.0, 134.7, 134.5, 127.5, 127.3, 127.2, 126.7, 126.6, 126.5, 125.9, 124.7, 124.6, 124.5, 124.4, 122.8, 122.6, 121.4, 121.3, 60.4, 53.7, 52.4, 52.4, 50.5, 43.7, 43.3, 42.9, 37.9, 36.0, 30.0, 29.7, 28.9, 27.0, 25.3, 23.3, 21.1, 14.3.

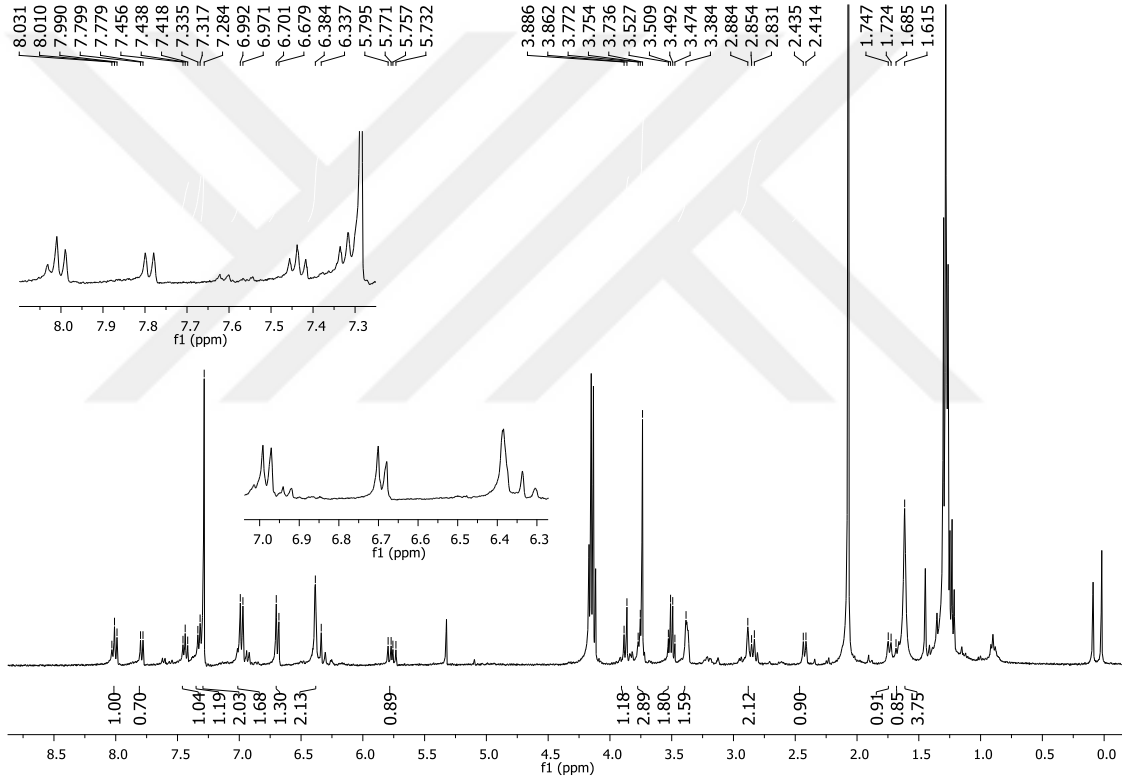
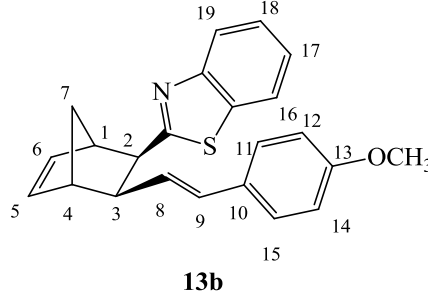
#### **4.1.25. 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]**

##### **tiyazol (12g)**

*Ekzo-cis* izomer tek ürün olarak oluştu.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3052, 2956, 2877, 1592, 1508, 1340, 1106, 981, 858, 765, 736. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz 3H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.97 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.86-2.85 (m, 1H), 2.38-2.35 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7, 152.9, 146.4, 144.1, 136.5, 136.4, 129.5, 128.2, 126.9, 126.4, 125.9, 124.7, 123.8, 122.7, 121.4, 63.7, 52.6, 47.5, 43.8, 43.0, 36.1, 28.9.

4.1.26. 2-((1R,2R,3S,4S)-3-((E)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13b)

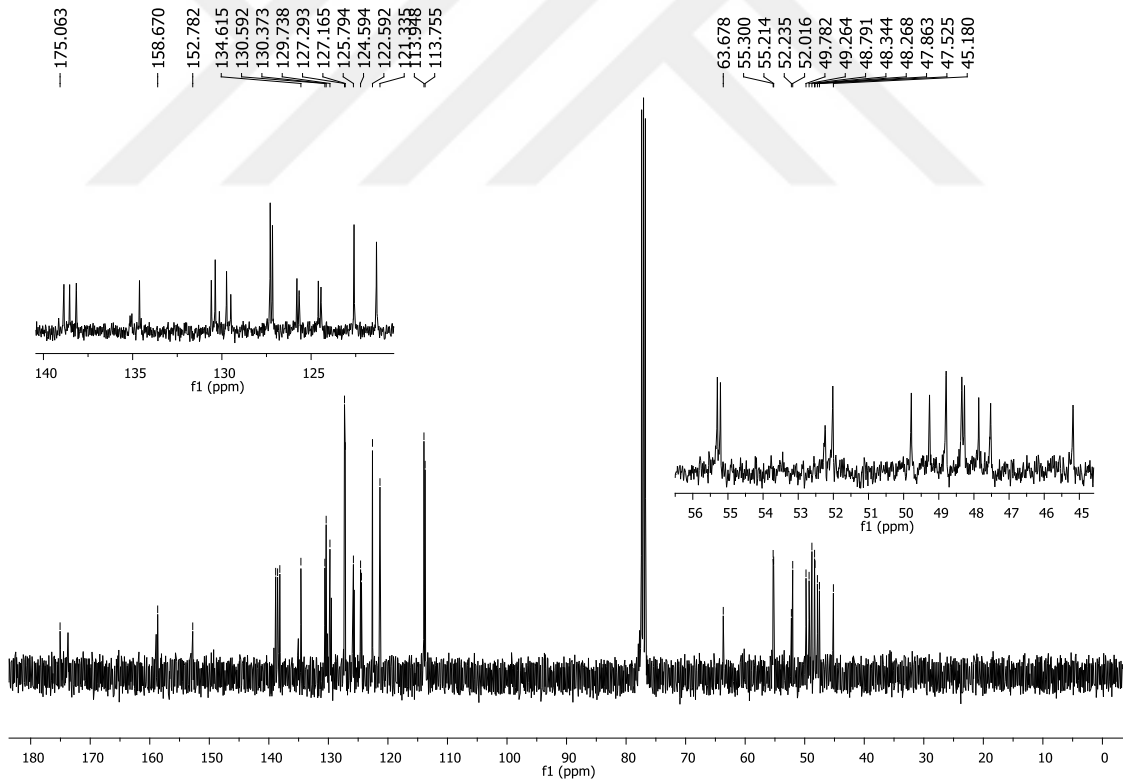


Şekil 4.15. 2-((1R,2R,3S,4S)-3-((E)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13b) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu

2-((1R,2R,3S,4S)-3-((E)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol

(13b) bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.15 'de görülmektedir. *Ekzo-cis* izomerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 16 ve 19 nolu protonlar 8.01 ppm'de dublet ( $J = 8.3$  Hz) 7.77 ppm'de dublet ( $J = 8.0$  Hz) verirken diğer 17 ve 18 nolu protonlar sırasıyla 7.43 ve 7.33-7.28 ppm'de AA'BB' sisteminin AA' kısmı ile çakışmış olduğu için net

gözlemlenemeyen triplet ( $J = 7.2$  Hz) olarak rezonans olmaktadır. Spektrumda beklenildiği gibi aromatik protonlar AA'BB' sistemi vermektedir. Sistemin AA' kısmı 7.33-7.28 ppm'de singlet BB' kısmı ise 6.98 ppm'de dublet ( $J = 8.4$  Hz) rezonans olmaktadır. Bisiklik halkaya ait çift bağ protonları 6.38 – 6.30 ppm'de multipler sinyal verirken diğer çift bağ protonları AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. Fenil halkasına komşu proton 6.69 ppm'de dublet ( $J = 8.8$  Hz) diğer proton ise 5.76 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 15.2, 9.6$  Hz) şeklinde sinyal vermektedir. Metoksi grubuna ait protonlar 3.75 ppm'de görülmektedir. Bisiklik halkaya ait diğer proton atomları ise sırasıyla 3.87 ppm'de dublet ( $J = 9.3$  Hz), 3.50 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 14.0, 7.0$  Hz), 3.38 ppm'de singlet, 2.84 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 20.1, 11.0$  Hz), 2.42 ppm'de dublet ( $J = 8.6$  Hz), 1.73 ppm'de dublet ( $J = 9.2$  Hz, 1H) vererek rezonans olmaktadır.

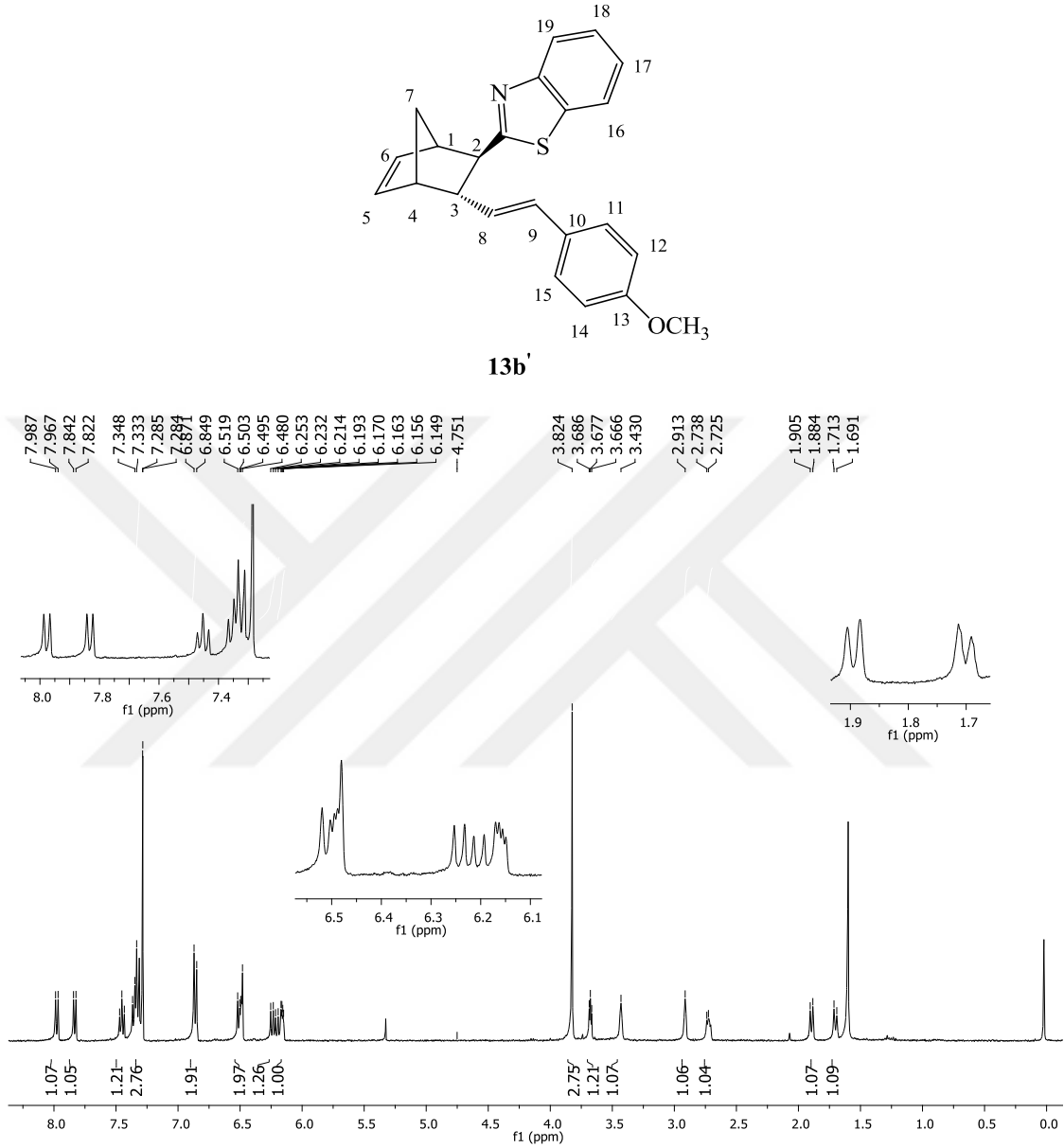


**Şekil 4.16.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo [*d*]tiyazol (**13b**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13b**) bileşğine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu Şekil 4.16'de görülmektedir. Tiyazol halkasındaki N atomuna komşu iki karbondan çift bağa bağlı olan karbon atomu 175.0 ppm'de diğer karbon ise 152.7 ppm'de rezonans vermektedir. Metoksi grubunun bağlı olduğu karbon atomu 158.6 ppm'de sinyal vermektedir. Bisiklik halkadaki çift bağ karbonları sırasıyla 134.6 ve 130.5 ppm'de sinyal verirken diğer çift bağ karbonları sırasıyla 130.3, 129.7, 127.2, 127.1, 125.7, 124.5, 122.5, 121.3, 113.9, 113.7, ppm'de rezonans olmaktadır. Metoksi grubuna ait karbon atomu 63.6 ppm'de görülmektedir. Yapıdaki diğer karbon atomları ise 55.3, 55.2, 52.0, 49.7, 49.2, 48.7, 48.3, 48.2, 47.8, 47.5, 45.1 ppm'de sinyal vererek rezonans olmaktadır.



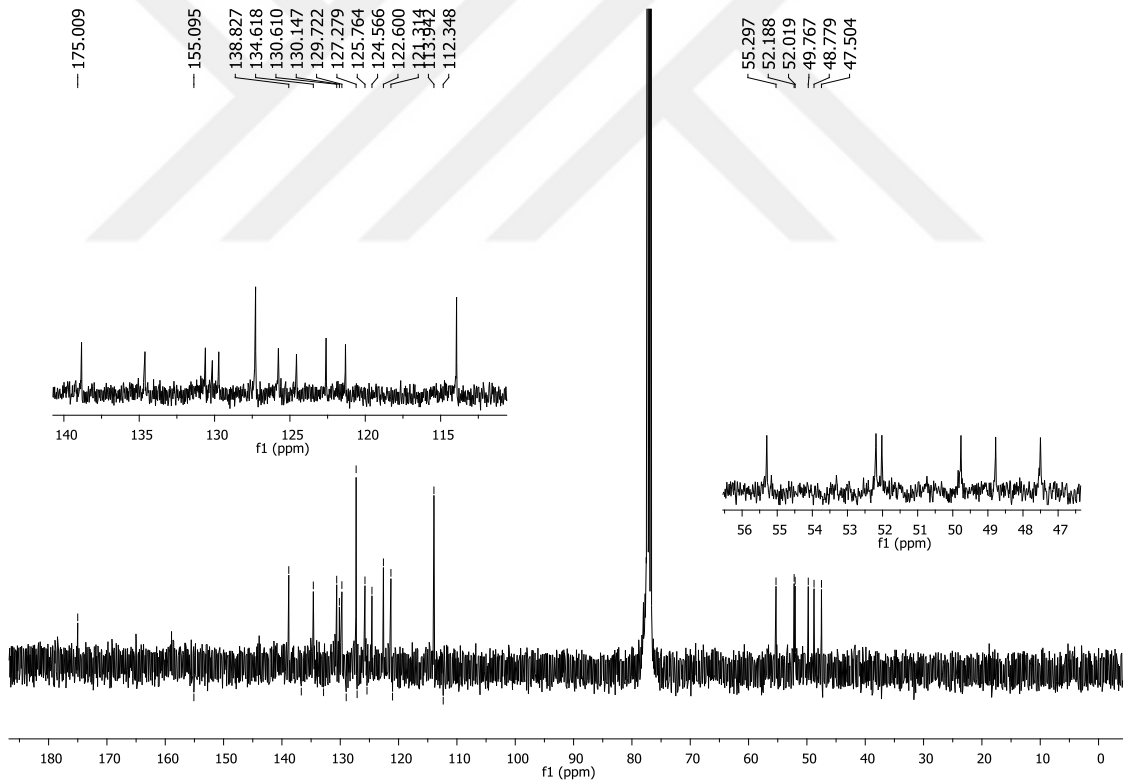
4.1.27. 2-((1R,2R,3R,4S)-3-((E)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13b')



Şekil 4.17. 2-((1R,2R,3R,4S)-3-((E)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13b') bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu

2-((1R,2R,3R,4S)-3-((E)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13b') bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.15'de görülmektedir. *Trans* izomerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 16 ve 19 numaralı protonlar 7.98 ppm'de dublet ( $J = 8.0$  Hz) 7.73 ppm'de dublet ( $J = 8.0$  Hz) vermektedir. 17 ve 18 numaralı protonlar ise sırasıyla 7.45 ve 7.36-7.31 ppm'de AA'BB' sisteminin AA' kısmı ile çakışmış olduğu için net gözlemlenemeyen triplet ( $J = 8.0$  Hz) olarak rezonans olmaktadır.

Spektrumda beklenildiği gibi aromatik protonlar AA'BB' sistemi vermektedir. Sistemin AA' kısmı 7,36-7.31 ppm'de dublet ( $J = 8.4$  Hz), BB' kısmı ise 6,86 ppm'de yine dublet ( $J = 8.6$  Hz) vererek rezonans olaktadırlar. Bisiklik halkaya ait çift bağ protonları 6.51-6.48 ppm'de multipler verirken diğer çift bağ protonları AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. Fenil halkasına komşu proton 6.22 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 15.6, 8.4$  Hz), diğer proton ise 6.16 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 5.6, 2.8$  Hz) şeklinde sinyal vermektedir. Metoksi grubuna ait protonlar 3.82 ppm'de görülmektedir. Köprü protonları 1.89 ppm'de dublet ( $J = 8.4$  Hz, 1H) ve 1.70 ppm'de dublet ( $J = 8.4$  Hz) vererek rezonans olduğu gözlemlendi. Bisiklik halkaya ait diğer proton atomları ise sırasıyla 3.71-3.65 ppm'de multipler, 3.43 ppm'de multipler, 2.91 ppm'de multipler, 2.73 ppm'de triplet ( $J = 5.2$  Hz) vererek rezonans olmaktadır.



**Şekil 4.18.** 2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13b'**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13b'**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.18'da görülmektedir. Tiyazol halkasındaki N atomuna komşu iki karbondan çift bağa bağlı olan karbon atomu 175.0

ppm'de diğer karbon ise 138.8 ppm'de rezonans vermektedir. Metoksi grubunun bağlı olduğu karbon atomu 155.1 ppm'de sinyal vermektedir. Bisiklik halkadaki çift bağ karbonları sırasıyla 134.6 ve 130.6 ppm'de sinyal verirken diğer çift bağ karbonları sırasıyla 130.1, 129.7, 127.2, 125.7, 124.5, 122.6, 121.3, 113.9, 112.3 ppm'de rezonans olmaktadır. Metoksi grubuna ait karbon atomu 55.3 ppm'de görülmektedir. Yapıdaki diğer karbon atomları ise sırasıyla 52.1, 52.0, 49.7, 48.7, 47.5 sinyal vererek rezonans olmaktadır.

**4.1.28. 2-((1R,2R,3S,4S) / 2-((1R,2R,3R,4S)--3-((E)-4-metilstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13a-13a')**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3060, 2973, 2879, 1598, 1506, 1434, 1226, 1157, 1093, 964, 757, 717. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.09-8.05 (m, 3H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.55-6.53 (m, 1H), 6.47-6.41 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 15.6, 9.2 Hz 1H), 6.24-6.21 (m, 1H), 5.94 (dd, *J* = 15.6, 10.0 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.81(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 174.9, 173.6, 153.3, 152.9, 138.8, 138.6, 138.2, 136.9, 136.6, 135.2, 135.2, 134.8, 134.7, 134.6, 131.8, 130.9, 130.7, 130.4, 130.3, 129.9, 129.3, 129.1, 126.2, 126.0, 125.8, 125.7, 124.6, 124.5, 122.7, 121.4, 52.1, 52.07, 49.8, 49.3, 48.9, 48.5, 48.3, 47.9, 47.6, 27.1, 21.3, 21.2.

**4.1.29. 2-((1R,2R,3S,4S)-3-((E)-4-florsistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13c)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3060, 2971, 2871, 1600, 1508, 1436, 1226, 1157, 1093, 964, 757, 728, 717. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08-6.92 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.41-6.39 (m, 3H), 5.83 (dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.83 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.4, 163.0, 160.6, 153.1, 138.4, 138.2, 135.6, 133.6,

131.5, 129.7, 127.5, 127.4, 125.7, 124.5, 122.6, 121.3, 115.2, 115.0, 49.1, 48.3, 48.2, 47.7, 45.1.

**4.1.30. 2-((1R,2R,3S,4S) / 2-((1R,2R,3R,4S)-3-((E)-4-klorstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13d-13d')**

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3052, 2948, 2877, 1592, 1508, 1340, 1106, 981, 765, 734.  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46-7.25 (m, 6H), 6.51-6.47 (m, 1H), 6.39-6.33 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 1.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.73-1.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H),  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.74, 153.73, 139.80, 135.70, 134.66, 132.26, 131.61, 129.7, 128.9, 127.7, 126.0, 124.7, 122.63, 121.39, 120.94, 52.08, 51.87, 49.60, 48.84, 45.5.

**4.1.31. 2-((1R,2R,3S,4S) / 2-((1R,2R,3R,4S)-3-((E)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13e-13e')**

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 2969, 2871, 1486, 1436, 1398, 1334, 1313, 1070, 1008, 964, 800, 757, 728, 719.  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.45-7.23 (m, 6H), 6.51-6.47 (m, 1H), 6.39-6.33 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 1.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.73-1.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.7, 152.7, 138.8, 134.7, 133.6, 132.3, 131.6, 129.3, 128.9, 127.7, 125.9, 124.7, 122.6, 121.4, 120.9, 52.1, 51.9, 49.6, 48.8, 47.6.

**4.1.32. 2-((1R,2R,3S,4S) / 2-((1R,2R,3R,4S)-3-((E)-4-diklorstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (13f-13f')**

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3062, 2969, 2942, 2871, 1585, 1560, 1436, 1419, 1116, 1101, 962, 850, 798, 757, 727, 671.  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.83(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.24-7.23 (m, 2H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.41-6.39 (m, 2H), 6.18-6.16 (m, 1H), 3.65 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.44-3.43 (m, 1H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.76 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.71 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 1.70 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 163.0, 160.6, 153.1,

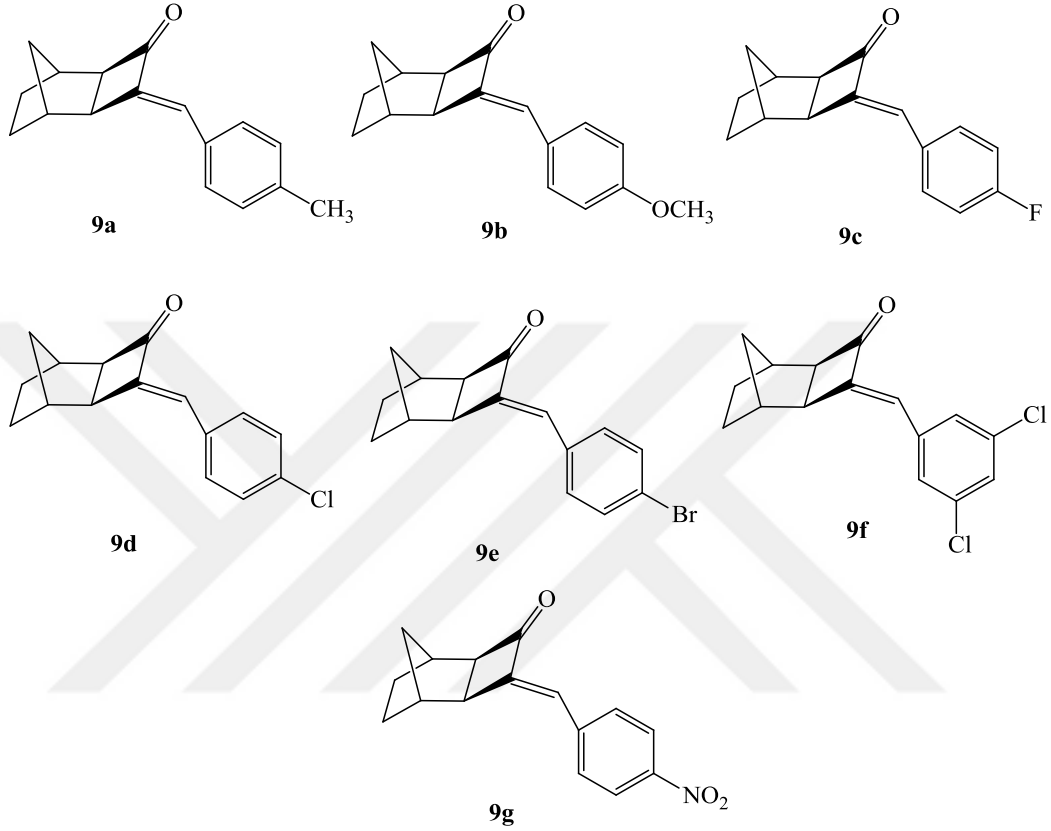
138.4, 138.2, 135.0, 133.6, 131.5, 129.7, 127.5, 127.4, 125.7, 124.5, 122.6, 121.3, 115.2, 115.0, 49.1, 48.3, 48.2, 47.7, 45.1.

**4.1.33. 2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (13g<sup>1</sup>)**

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3064, 2971, 2940, 2865, 1635, 1594, 1504, 1436, 1336, 1106, 975, 852, 759, 721. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 15.6, 7.6$  Hz, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 3.71 (dd,  $J = 4.8, 3.6$  Hz, 1H), 3.47-3.46 (m, 1H), 2.97-2.96 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.89 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 1.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  174.1, 152.7, 146.7, 143.8, 138.7, 138.1, 135.0, 134.8, 128.6, 126.6 (2C), 125.9, 124.8, 124.0 (2C), 122.7, 121.4, 52.1, 51.8, 49.5, 48.9, 47.6.

## 4.2. Antikanser Aktivite / Antiproliferatif Test Sonuçları

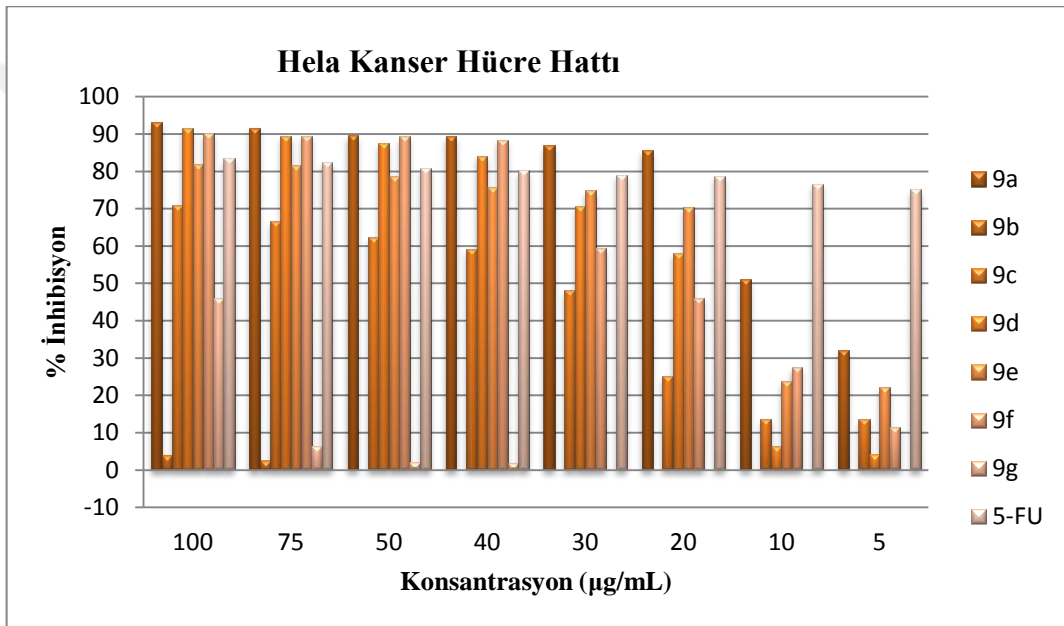
### 4.2.1. Kalkon türevleri (9a-g)'nin antikanser aktivite sonuçları



Çizelge 4.6. IC<sub>50</sub> ve IC<sub>75</sub> değerleri

Bileşik	HeLa hücre hattı		C6 hücre hattı	
	IC <sub>50</sub> /μM	IC <sub>75</sub> /μM	IC <sub>50</sub> /μM	IC <sub>75</sub> /μM
9a	<5	25.62	14.18	47.19
9b	69.74	93.54	55.04	81.86
9c	26.66	53.97	25.84	55.52
9d	23.49	49.30	20.39	55.84
9e	<5	37.31	38.63	72.92
9f	19.33	47.38	32.76	57.24
9g	82.41	>100	21.64	54.30
5-FU	<5	31.86	<5	<5

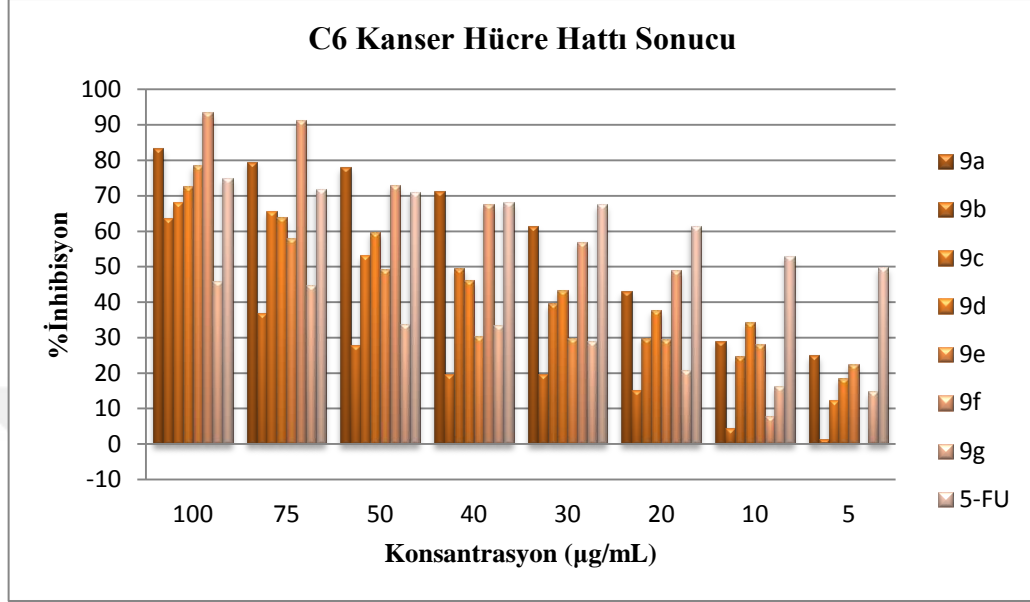
Kalkon türevleri (**9a-g**)'nin IC<sub>50</sub> değerleri Çizelge 4.6'da verilmektedir. IC<sub>50</sub> değerlerine göre, Hela hücre hattına karşı en aktif olan bileşikler metil sübtitüe **9a** ve brom sübtitüe **9e** bileşikleri olup 5-FU ile aynı IC<sub>50</sub> = <5 µM değerine sahiptirler. Bileşik **9f**, **9d**, **9c** oldukça iyi aktivite gösterirken, **9g** ve **9b** düşük aktivite göstermektedir. C6 hücre hatlarına karşı en aktif bileşik 14.18 µM IC<sub>50</sub> değeri ile **9a** bileşiği olup onu sırasıyla **9d**, **9g**, **9c**, **9f**, **9e** ve **9b** bileşikleri takip etmektedir. Bileşiklerin Hela ve C6 hücre hatlarına karşı aktiviteleri kıyaslandığında 9a bileşiği her iki hücre hattında da yüksek aktivite göstermektedir.



**Şekil 4.19.** Kalkon türevlerinin (**9a-g**) Hela kanser hücre hattı antiproliferatif test sonuçları

(4E)-4-(4-Sübtitüebenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on türevlerinin (**9a-g**) Hela kanser hücre hattına karşı inhibisyonları incelendiğinde bileşik **9a**'nın tüm konsantrasyonlarda özellikle 100-20 µg/mL aralığında 5-FU'dan oldukça yüksek inhibisyona sahipken, 100 ve 75 µg/mL'de ise %90 civarında inhibisyon etkisine sahip olduğu görülmektedir. Bileşik **9b**, **9c**, **9e** ve **9g** bileşikleri hemen hemen hiç inhibisyon etki göstermemektedir. Bileşik **9d**'nin özellikle 100-40 µg/mL aralığında 5-FU'dan daha yüksek inhibisyon göstermektedir. **9f** tüm konsantrasyonlarda inhibisyon gösterirken özellikle 100-20 µg/mL aralığında hemen hemen 5-FU kadar inhibisyon etkiye sahiptir. **9f** tüm konsantrasyonlarda inhibisyon verirken özellikle 100-40 µg/mL

aralığında % 90'a varan inhibisyon değeri ile 5-FU referansının çok üzerinde inhibisyon etki sergilemiştir.

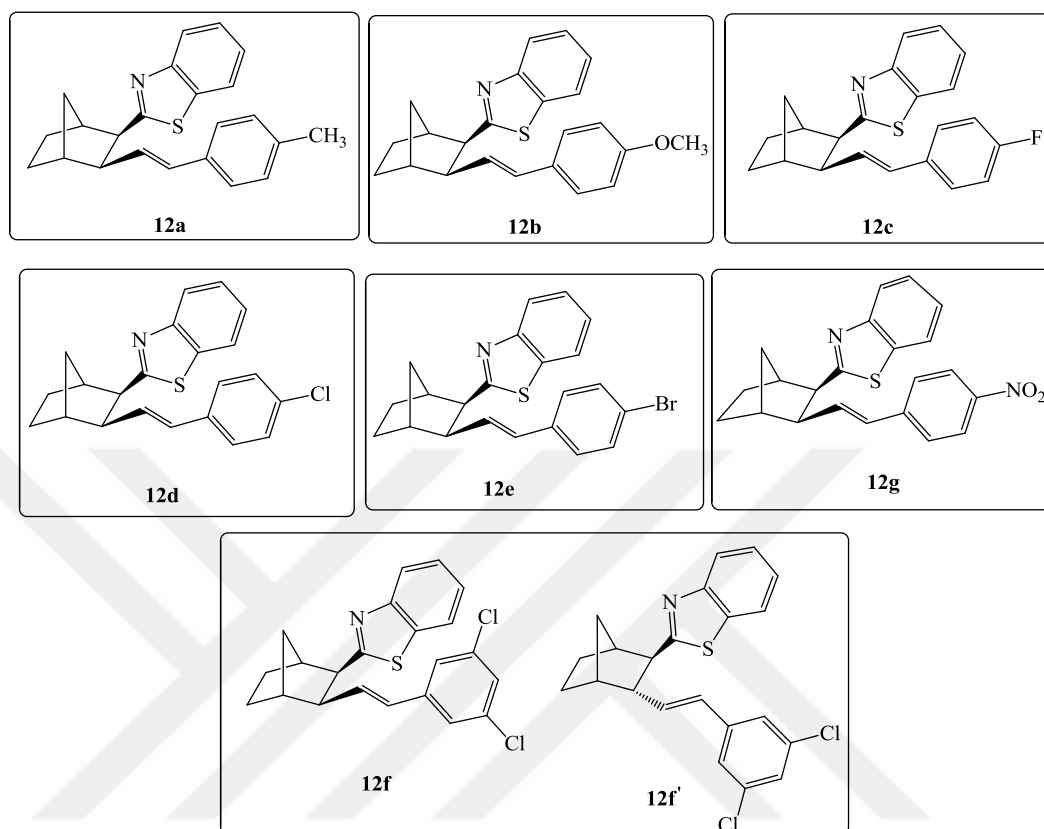


**Şekil 4.20.** Kalkon türevlerinin (**9a-g**) C6 kanser hücre hattı antiproliferatif test sonuçları

(4*E*)-4-(4-Süstitübenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on türevlerinin (**9a-g**) C6 kanser hücre hattına karşı inhibisyon etkileri incelendiğinde bileşik **9a**'nın tüm konsantrasyonlarda inhibisyon etkiye sahip olduğu özellikle 100-50 µg/mL'de 5-FU'dan daha yüksek inhibisyon etki gösterdiği görüldü. Bileşik **9b**, **9c**, **9d** ve **9g** tüm konsantrasyonlarda inhibisyon göstermezken, bileşik **9f** 100-50 µg/mL'de 5-FU'dan daha yüksek hatta 100 µg/mL'de %100'e yakın inhibisyon etkisi göstermiştir. Bileşik **9f**'de yine 100-50 µg/mL'de 5-FU'dan daha yüksek inhibisyon etki gösterdiği görüldü. konsantrasyonlarda inhibisyon etki göstermiştir.



#### 4.2.2. Benzotiyazol Türevleri ( 12a-g) ve (12a'-g')'nin antikanser aktivite sonuçları

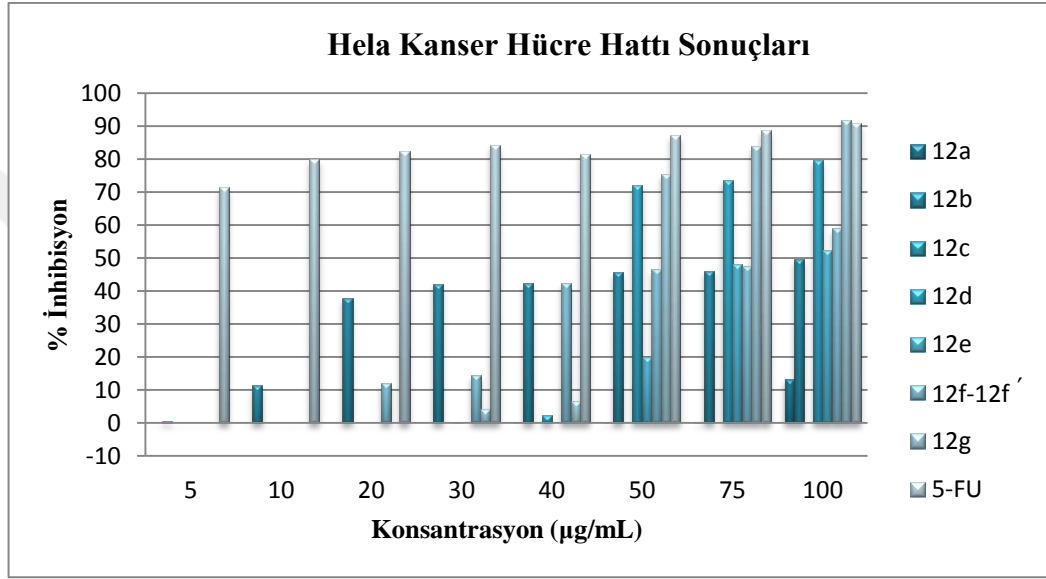


Çizelge 4.7. IC<sub>50</sub> ve IC<sub>75</sub> değerleri

Bileşik	HeLa hücre hattı		C6 hücre hattı	
	IC <sub>50</sub> /μM	IC <sub>75</sub> /μM	IC <sub>50</sub> /μM	IC <sub>75</sub> /μM
12a	86.00	>100	74.55	>100
12b	18.13	47.74	30.22	57.17
12c	>100	>100	67.09	89.59
12d	52.75	71.62	51.56	76.55
12e	59.74	79.16	75.96	>100
12f-12f'	43.99	66.16	54.49	83.87
12g	52.78	72.17	29.99	55.01
5-FU	16.33	-	5.8	-

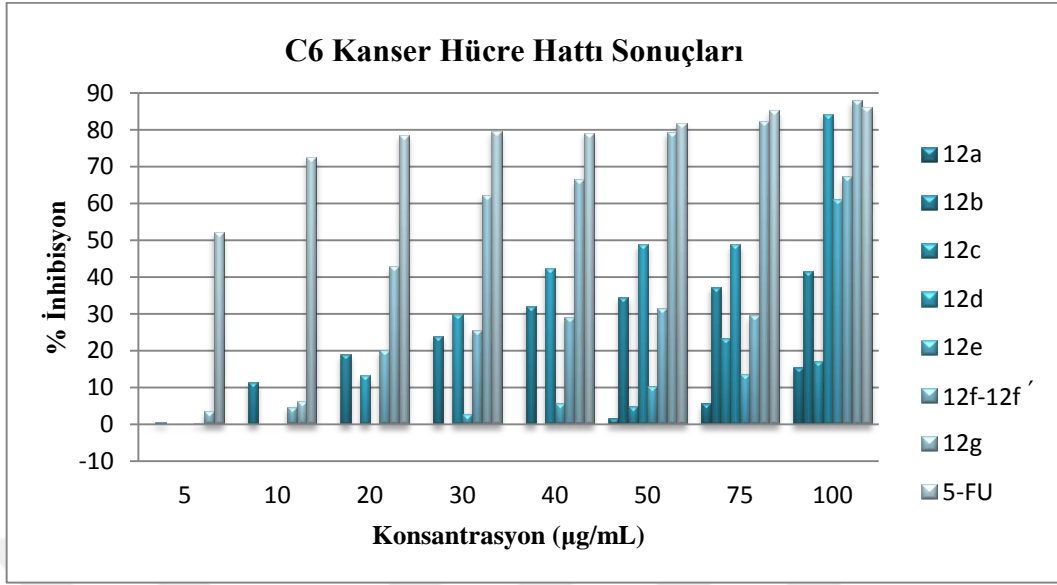
Benzotiyazol Türevleri (12a-g) ve (12a'-g')'nün antikanser aktiviteleri IC<sub>50</sub> olarak Çizelge 4.7'de görülmektedir. IC<sub>50</sub> değerlerine göre, Hela hücre hattına karşı en aktif olan bileşikler metoksi süstitüe 12b bileşiği olup 18.13 μM değerine sahiptir. Bileşik

**12d** ve **12g** yakın aktivite değerlerine sahipken **12a**'nın oldukça düşük aktivite gösterdiği görülmektedir. C6 hücre hatlarına karşı en aktif bileşiklerin ise sırasıyla 29.99  $\mu\text{M}$ , 30.22  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değerlerine sahip **12b** ve **12g** bileşiklerinin olduğu görülmektedir. Bileşiklerin HeLa ve C6 hücre hatlarına karşı aktiviteleri kıyaslandığında bileşik **12b**'nin HeLa ve C6 hücre hatlarına karşı yüksek aktivite gösterirken bileşik **12a**'nın HeLa ve C6'ya karşı düşük aktivite gösterdiği gözlenmektedir.



**Şekil 4.21.** Benzotiyazol Türevleri (**12a-g**) ve (**12a'-g'**)'nün HeLa Kanser hücre hattı antiproliferatif test sonuçları

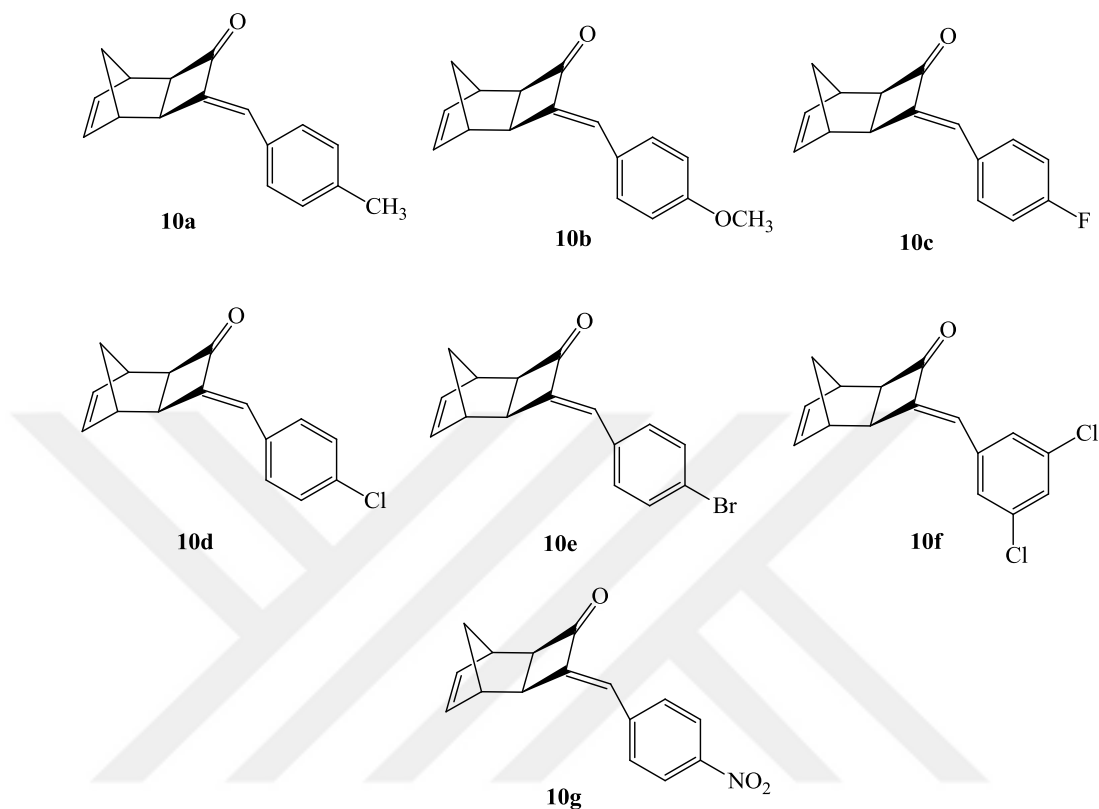
Benzotiyazol Türevleri (**12a-g**) ve (**12a'-g'**) HeLa kanser hücre hattına karşı inhibisyon etkileri incelendiğinde bileşik **12g**'nin 100  $\mu\text{g/mL}$ 'de inhibisyon göstermektedir. **12a**, **12b**, **12c**, **12d**, **12e** ve **12f-12f'** bileşikleri ise tüm konsantrasyonlarda 5-FU'ya antiproliferatif aktivitesinin düşük olduğu gözlenmektedir.



**Şekil 4.22.** Benzotiyazol Türevleri (**12a-g**) ve (**12a'-g'**)'nün C6 kanser hücre hattı antiproliferatif test sonuçları

Benzotiyazol Türevleri (**12a-g**) ve (**12a'-g'**)'nün C6 kanser hücre hattına karşı inhibisyon etkileri incelendiğinde bileşik **12g**'nın 100 µg/mL'de 5-FU'ya göre yüksek aktivite gösterirken. **12a**, **12b**, **12c**, **12d**, **12e** ve **12f-12f'** bileşikleri tüm konsantrasyonlarda aktivite göstermemektedir.

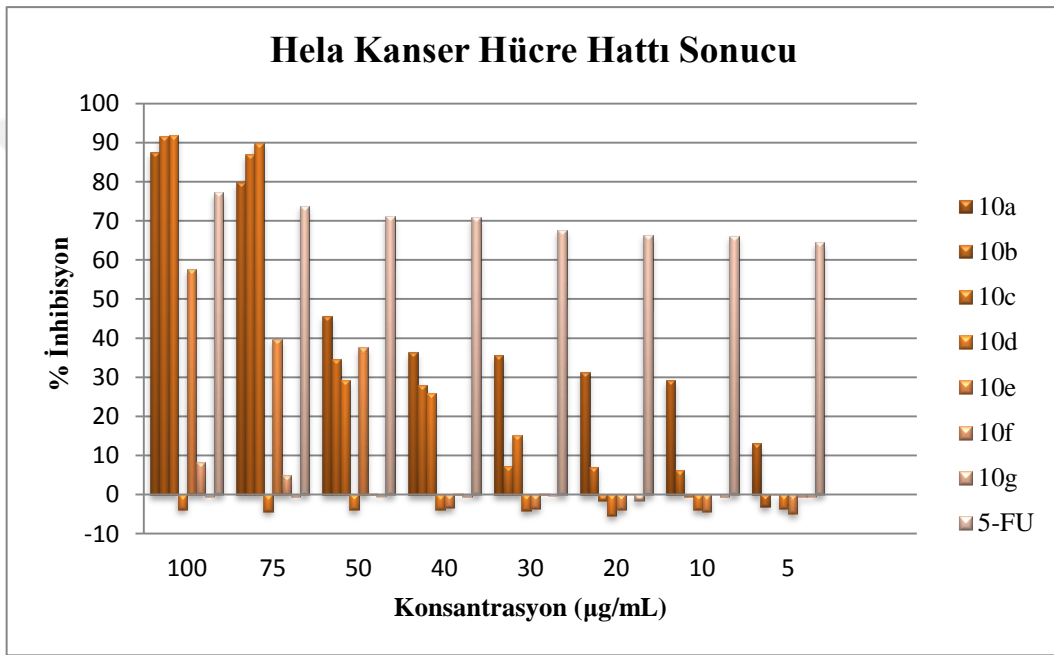
#### 4.2.3. Kalkon türevleri (10a-g)'nin antikanser aktivite sonuçları :



Çizelge 4.8. IC<sub>50</sub> ve IC<sub>75</sub> değerleri

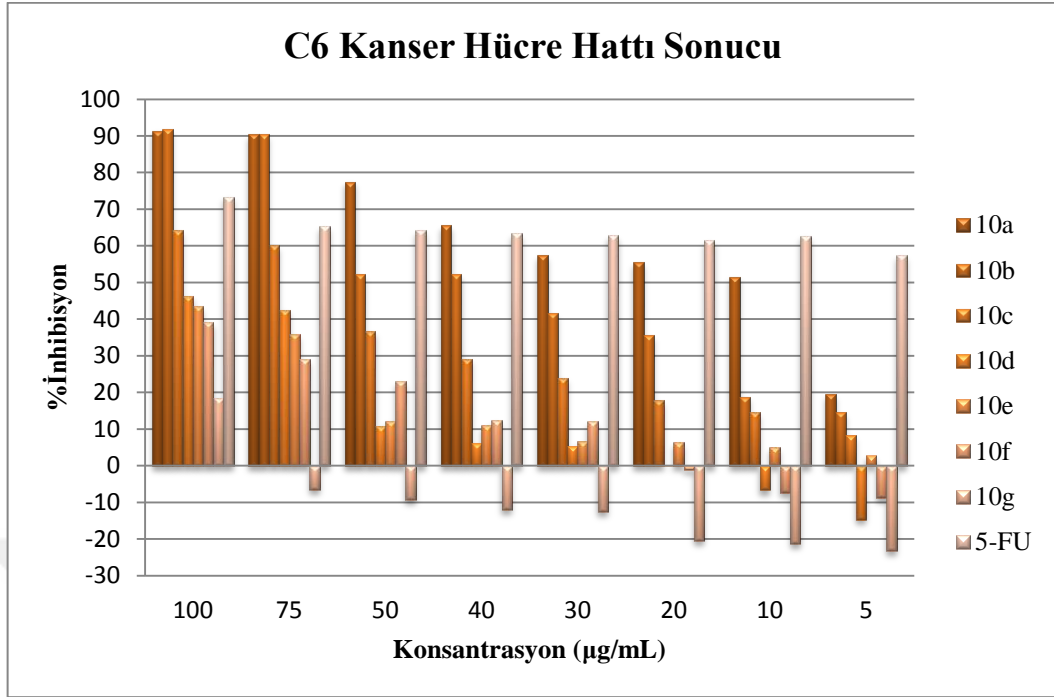
Bileşik	HeLa hücre hattı		C6 hücre hattı	
	IC <sub>50</sub> /μM	IC <sub>75</sub> /μM	IC <sub>50</sub> /μM	IC <sub>75</sub> /μM
10a	39.83	68.55	13.55	48.87
10b	53.50	74.38	36.92	63.53
10c	54.25	74.55	41.67	67.49
10d	>100	>100	59.52	77.24
10e	61.03	80.82	55.38	79.57
10f	68.79	92.19	55.36	74.24
10g	>100	>100	93.81	>100
5-FU	<5	31.86	<5	<5

Kalkon Türevleri (**10a-g**)'nin antikanser aktiviteleri IC<sub>50</sub> çizelge 4.8'de verilmektedir. IC<sub>50</sub> değerlerine göre Hela hücre hattına karşı en aktif bileşiğin **10a** olduğu görülmektedir. **10d** ve **10g** ise aktivite göstermemektedir. C6 hücre hattına karşı en aktif bileşik 13.55µM IC<sub>50</sub> değeri ile **10a** bileşiği olup onu sırasıyla **10b**, **10c**, **10f**, **10e**, **10d** ve **10g** bileşikler takip etmektedir. Bileşiklerin Hela ve C6 hücre hatlarına karşı aktiviteleri karşılaştırıldığında (**10a-g**) bileşiklerinin C6 hücre hattına karşı daha yüksek aktivite değerlerine sahip olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.23.** Kalkon Türevlerinin (**10a-g**) Hela kanser hücre hattı antiproliferatif test sonuçları

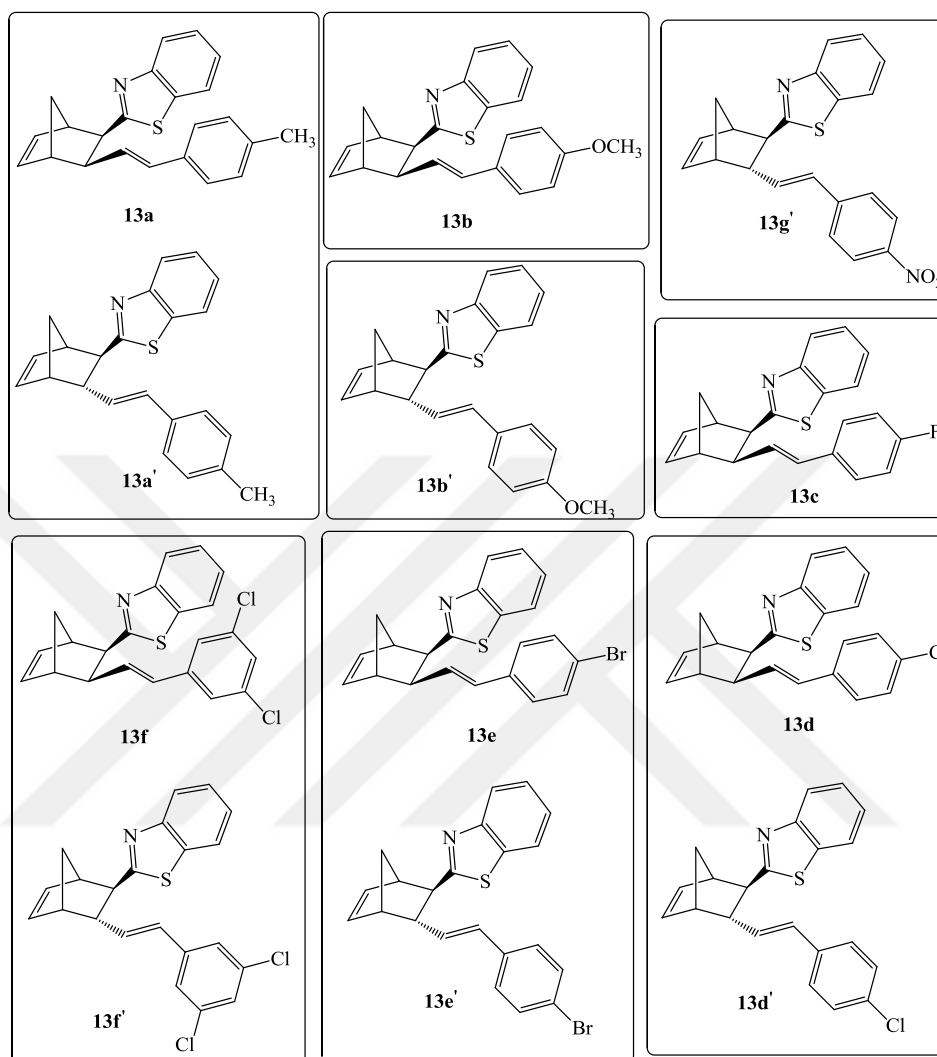
Kalkon Türevlerinin (**10a-g**) Hela kanser hücre hattı sonuçlarına bakıldığında bileşik **10a**, **10b** ve **10c** bileşiklerinin tüm konsantrasyonlarda inhibisyon etki gösterdiği ve özellikle 100 ve 75 µg/mL'de 5-FU'dan daha yüksek inhibisyon değerlerine sahip olduğu görülmektedir. **10b** 100µg/mL derişimde %90'ın üzerinde inhibisyon etkisi göstermiştir. Bileşik **10c** 100-30 µg/mL konsantrasyon aralığında inhibisyon etkiye sahiptir. Özellikle 100 µg/mL'de %90'ın üzerinde, **10f** bileşiği ise yalnızca yüksek konsantrasyonlarda inhibisyon etkiye sahipken 5-FU'ya karşı aktivite göstermemiştir. **10g** ve **10d** ise Hela kanser hücre hattına karşı inhibisyon etki göstermemektedir.



**Şekil 4.24.** Kalkon Türevlerinin (**10a-g**) C6 kanser hücre hattı antiproliferatif test sonuçları

Kalkon Türevlerinin (**10a-g**) C6 kanser hücre hattı sonuçlarına bakıldığında bileşik **10a**'nın tüm konsantrasyonlarda inhibisyon etki gösterdiği özellikle 100-40 µg/mL'de konsantrasyon aralığında 5-FU'dan yüksek, 100 µg/mL ve 75 µg/mL'de % 90'ın üzerinde inhibisyona sahiptir. Bileşik **10b** tüm konsantrasyonlarda inhibisyon etki gösterirken 100-75 µg/mL aralığında %90'ın üzerinde inhibisyon etkisi sergilemektedir. **10c** ve **10e** tüm konsantrasyon aralıklarında inhibisyon etki gösterirken 5-FU'ya göre yüksek aktivite göstermemektedir. **10d** ve **10f** ise yalnızca 100-30 µg/mL konsantrasyon aralığında inhibisyon etki sergilemektedir. **10g** ise yalnızca 100 µg/mL'de inhibisyon etki göstermektedir.

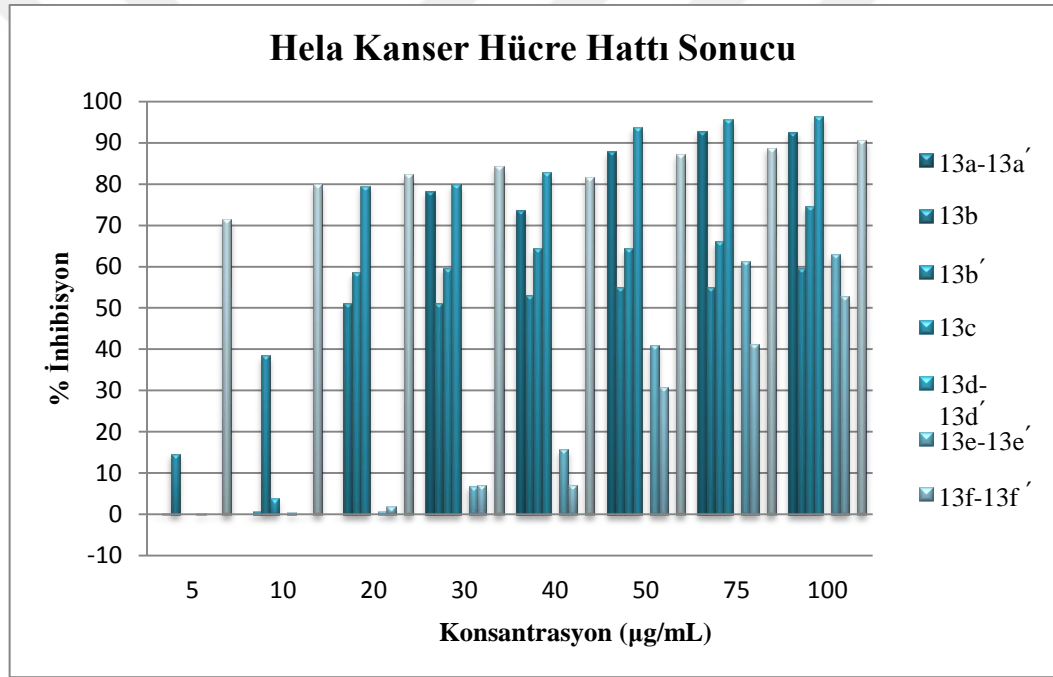
#### 4.2.4. Benzotiyazol türevleri (13a-g) ve (13a'-g) 'nün antikanser aktivite sonuçları:



Çizelge 4.9. IC<sub>50</sub> ve IC<sub>75</sub> değerleri

Bileşik	HeLa hücre hattı		C6 hücre hattı	
	IC <sub>50</sub> /μM	IC <sub>75</sub> /μM	IC <sub>50</sub> /μM	IC <sub>75</sub> /μM
13a-13a'	36.11	56.75	10.24	40.40
13b	22.16	50.06	19.25	47.63
13b'	<5	43.04	<5	31.59
13c-13c'	21.22	47.47	11.86	42.71
13d-13d'	19.69	51.04	11.81	44.45
13e-13e'	50.73	70.47	39.02	61.66
13f-13f'	55.68	76.93	51.66	73.63
13g	>100	>100	89.82	>100
5-FU	16.32	-	5.8	-

Benzotiyazol türevleri (**13a-g**) ve (**13a'-g'**)'nin antikanser aktiviteleri IC<sub>50</sub> olarak Çizelge 4.9'da görülmektedir. IC<sub>50</sub> değerlerine göre, Hela hücre hattına karşı en aktif olan bileşikler metoksi sübtitüe **13b'** bileşiğidir. Bileşik **13d-13d'**, **13c-13c'**, **13b** yine yüksek aktivite değerlerine sahip bileşikler arasında yer alırken bileşik **13g'** aktivite göstermemektedir. C6 hücre hatlarına karşı en aktif bileşik **13b'** olup onu sırasıyla **13a-13a'**, **13d-13d'**, **13c-13c'**, **13b**, **13e-13e'**, **13f-13f'** bileşikleri takip etmektedir. Bileşik **13g'** ise oldukça düşük aktiviteye sahiptir. Bileşiklerin Hela ve C6 hücre hatlarına karşı aktiviteleri kıyaslandığında C6'ya karşı daha yüksek aktivite değerlerine sahip oldukları görülmektedir.

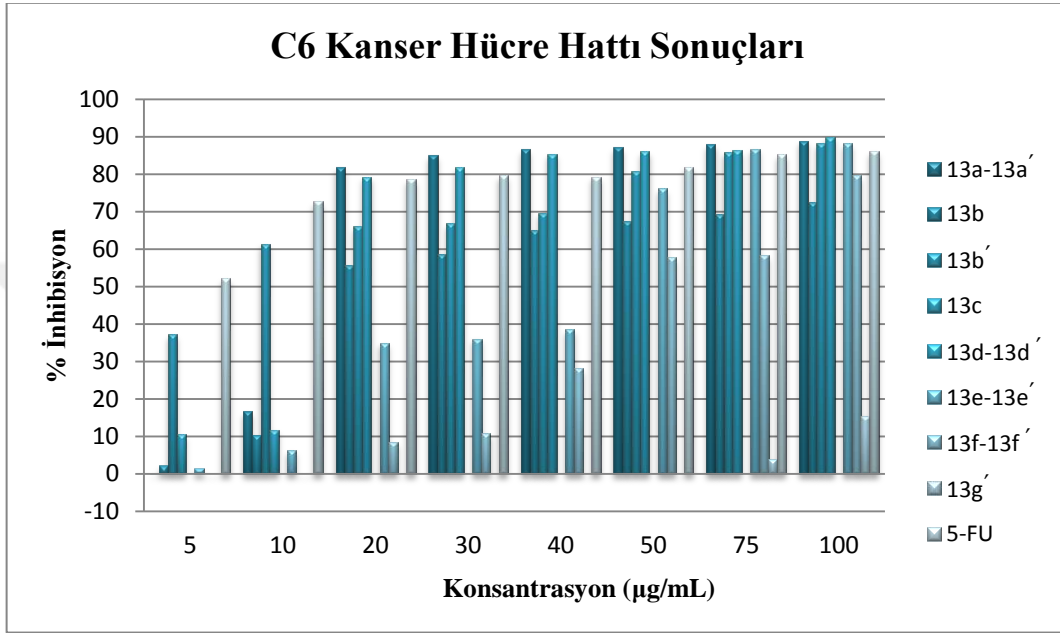


**Şekil 4.25.** Benzotiyazol türevleri (**13a-g**) ve (**13a'-g'**)'nün Hela kanser hücre hattı antiproliferatif test sonuçları

Benzotiyazol türevleri türevlerinin (**13a-g**, **13a'-g'**) Hela kanser hücre hattı sonuçlarına bakıldığında **13a-13a'**'nın 100-30 µg/mL aralığında yüksek inhibisyon değerlerine sahip olduğu görüldü. 100 µg/mL ve 75 µg/mL'de %100'e yakın 50 µg/mL'de ise %90'a yakın inhibisyon etkisi göstermektedir. **13b** 100-20 µg/mL konsantrasyon aralığında **13b'** ise tüm konsantrasyonlarda inhibisyon etki göstermektedir. **13c** 100-10 µg/mL konsantrasyon aralığında inhibisyon göstermektedir. Ayrıca 100-50 µg/mL



konsantrasyon aralığında %100'e yakın inhibisyon etkisi göstermektedir. **13d-13d'** tüm konsantrasyonlarda inhibisyon gösterirken **13e-13e'** ve **13f-13f'** 100-20 µg/mL konsantrasyon aralığında inhibisyon göstermektedir. **13g** ise inhibisyon etki göstermemektedir.

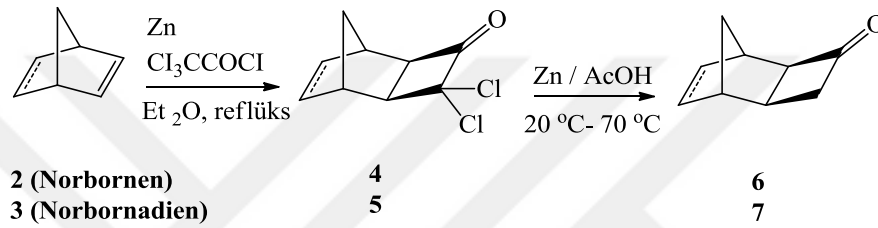


**Şekil 4.26.** Benzotiyazol türevleri (**13a-g**) ve (**13a'-g'**)'nün Hela kanser hücre hattı antiproliferatif test sonuçları

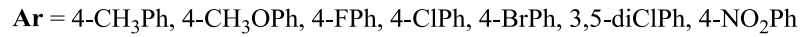
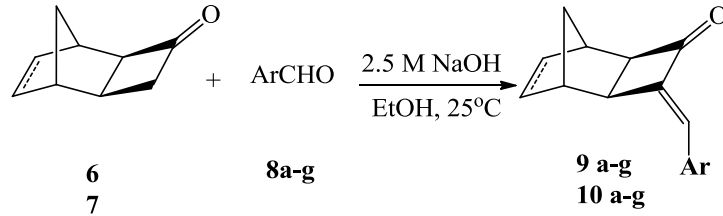
Benzotiyazol türevlerinin (**13a-g**, **13a'-g'**) C6 kanser hücre hattı sonuçlarına bakıldığında (**13a-13a'**)'nin 5 µg/mL hariç tüm konsantrasyonlarda aktivite gösterdiğini özellikle 100-20 µg/mL'de %90'a yakın inhibisyon etkisi gösterdiği görülmektedir. **13b** ve **13b'** tüm konsantrasyonlarda aktivite göstermektedir. Özellikle **13b'**'nün aktivitesi **13b**'ye oranla daha yüksek olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda %90'a varan inhibisyon etkisi sergilemektedir. **13c** tüm konsantrasyonlarda aktivite gösterirken 100-30 µg/mL konsantrasyon aralığında %90'a varan inhibisyon etkisi sergilemektedir. **13d-13d'** ve **13e-13e'** tüm konsantrasyon aralıklarında aktivite göstermektedirler. **13e-13e'** özellikle yüksek konsantrasyonlarda %90'a varan aktiviteye sahiptir. **13f-13f'** 100-20 µg/mL konsantrasyon aralığında aktivite gösterirken **13g** yalnızca 100 ve 75 µg/mL'de aktivite gösterdiği görülmektedir.

## 5. SONUÇ

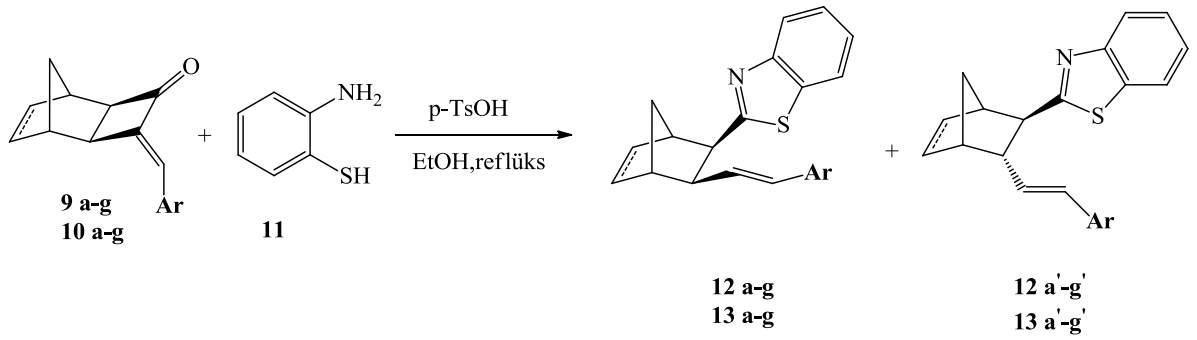
Bu çalışma kapsamında yeni bir seri 1,3-benzotiyazol türevleri sentezlendi ve antikanser aktiviteleri incelendi. Çalışmada önce çıkış bileşikleri olan siklobütanon türevleri, literatürde bilinen yöntemler kullanılarak norbornen ve norbornadien'e diklorketen katılarak sırasıyla % 84, %73 verim ile **(4)** ve **(5)** nolu bileşikler elde edildi. Dikloro siklobütanon türevleri **(4)** ve **(5)** Zn ile asetik asit varlığında indirgenerek siklobütanon türevleri **(6)** ve **(7)** sırasıyla %79 ve 58% verimlerle sentezlendi.



Siklobütanon türevlerine ilgili benzaldehit türevlerinin geleneksel Claisen-Schmidt kondenzasyonu yöntemiyle katılarak ariliden siklobütanon türevleri %57-%89 **(9a-g)** ve %57-%92 **(10a-g)** arasında verimler ile hazırlandı.



Son basamakta ise ariliden siklobütanon türevleri *p*-TsOH katalizörlüğünde 2-aminobenzotiyol ile reaksiyona sokularak hedef bileşikler olan 1,3-benzotiyazol türevleri sentezlendi.



Ar = 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 3,5-diClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

Sentezlenen bütün bileşikler kromatografik yöntemler kolon, ince tabaka kolon kromatografisi ve kristallendirme ile saflaştırıldı. Ariliden siklobutanon türevleri saf olarak izole edildi. Benzotiyazol türevlerinden *ekso-cis* izomerler genellikle saf olarak izole edilirken *trans* izomerler saf olarak izole edilemedi.

Bileşikleri yapı analizleri spektroskopik yöntemler (NMR, IR) kullanılarak yapıldı. <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarındaki etkileşme sabitleri ve literatür bilgilerine dayanarak bileşiklerin konformasyonları belirlendi.

Elde edilen ariliden siklobutanon ve benzotiyazol türevlerinin *in vitro* anti kanser aktiviteleri HeLa (İnsan Servikal Kanser Hücresi) ve C6 (Sıçan Beyin Tümörü) kanser hücre hatlarına karşı incelendi. Testlerde standart olarak 5-fluorourasil (5-FU) kullanıldı. Bileşiklerin inhibisyon değerleri grafik olarak ve ayrıca IC<sub>50</sub> ve IC<sub>75</sub> değerleri çizelge olarak verildi.

Kalkon türevleri (**9a-g**)'nin IC<sub>50</sub> değerlerine göre Hela hücre hattına karşı en aktif olan bileşikler metil sübtitüe **9a** ve brom sübtitüe **9e** bileşikleri olup 5-FU ile aynı IC<sub>50</sub> = <5 µM değerine sahiptirler. Bileşik **9f**, **9d**, **9c** oldukça iyi aktivite gösterirken, **9g** ve **9b** düşük aktivite göstermektedir. C6 hücre hatlarına karşı en aktif bileşik 14.18 µM IC<sub>50</sub> değeri ile **9a** bileşiği olup onu sırasıyla **9d**, **9g**, **9c**, **9f**, **9e** ve **9b** bileşikleri takip etmektedir. Bileşiklerin Hela ve C6 hücre hatlarına karşı aktiviteleri kıyaslandığında **9a** bileşiği her iki hücre hattında da yüksek aktivite göstermektedir.

Kalkon Türevleri (**10a-g**)'nin IC<sub>50</sub> değerlerine göre, HeLa hücre hattına karşı en aktif bileşiğin **10a** olduğu görülmektedir. **10d** ve **10g** ise aktivite göstermemektedir. C6 hücre hattına karşı en aktif bileşik 13.55µM IC<sub>50</sub> değeri ile **10a** bileşiği olup onu sırasıyla **10b**, **10c**, **10f**, **10e**, **10d** ve **10g** bileşikleri takip etmektedir. Bileşiklerin HeLa ve C6 hücre hatlarına karşı aktiviteleri karşılaştırıldığında (**10a-g**) bileşiklerinin C6 hücre hattına karşı daha yüksek aktivite değerlerine sahip olduğu görülmektedir.

Benzotiyazol Türevleri (**12a-g**) ve (**12a'-g'**)'nün IC<sub>50</sub> değerlerine göre, HeLa hücre hattına karşı en aktif olan bileşikler metoksi süstitüe **12b** bileşiği olup 18.13 µM değerine sahiptir. Bileşik **12d** ve **12g** yakın aktivite değerlerine sahipken **12a**'nın oldukça düşük aktivite gösterdiği görülmektedir. C6 hücre hatlarına karşı en aktif bileşiklerin ise sırasıyla 29.99 µM, 30.22 µM IC<sub>50</sub> değerlerine sahip **12b** ve **12g** bileşiklerinin olduğu görülmektedir. Bileşiklerin HeLa ve C6 hücre hatlarına karşı aktiviteleri kıyaslandığında bileşik **12b**'nin HeLa ve C6 hücre hatlarına karşı yüksek aktivite gösterirken bileşik **12a**'nın HeLa ve C6'ya karşı düşük aktivite gösterdiği gözlenmektedir.

Benzotiyazol türevleri (**13a-g**) ve (**13a'-g'**)'nin IC<sub>50</sub> değerlerine göre, HeLa hücre hattına karşı en aktif olan bileşikler metoksi süstitüe **13b'** bileşiğidir. Bileşik **13d-13d'**, **13c-13c'**, **13b** yine yüksek aktivite değerlerine sahip bileşikler arasında yer alırken bileşik **13g'** aktivite göstermemektedir. C6 hücre hatlarına karşı en aktif bileşik **13b'** olup onu sırasıyla **13a-13a'**, **13d-13d'**, **13c-13c'**, **13b**, **13e-13e'**, **13f-13f'** bileşikleri takip etmektedir. Bileşik **13g'** ise oldukça düşük aktiviteye sahiptir. Bileşiklerin HeLa ve C6 hücre hatlarına karşı aktiviteleri kıyaslandığında C6'ya karşı daha yüksek aktivite değerlerine sahip oldukları görülmektedir.

Ayrıca sentezlenen bu bileşikler daha aktif bileşiklerin sentezi için de çıkış bileşiği olarak kullanılabilir kapasiteye sahiptirler.

## KAYNAKLAR

- Alaimo, R. J., Pelosi, S. S. ve Freedman, R., 1978. Synthesis and antibacterial evaluation of 2-(substituted phenylureido)-4-thiocyanatobenzothiazoles. *ChemInform*, 9 (28).
- Armarego, W. L. ve Chai, C. L. L., 2003. Purification of organic chemicals. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5, 231-232.
- Borthwick, A. D., Davies, D. E., Ertl, P. F., Exall, A. M., Haley, T. M., Hart, G. J., Jackson, D. L., Parry, N. R., Patikis, A., Trivedi, N., Weingarten, G.G. ve Woolven, J. M., 2003. Design and synthesis of pyrrolidine-5,5'-trans-Lactams (5-Oxo-hexahydropyrrolo[3,2-b]pyrroles) as novel mechanism-based inhibitors of human cytomegalovirus protease. 4. Antiviral activity and plasma stability. *J Med Chem.*, 46 (21), 4428-4449.
- Bradshaw, T. D., Bibby, M. C., Double, J. A., Fichtner, I., Cooper, P. A., Alley, M. C., Donohue, S., Stinson, S. F., Tomaszewski, J. E., Sausville, E. A. ve Stevens, M. F., 2002. Preclinical evaluation of amino acid prodrugs of novel antitumor 2-(4-amino-3-methylphenyl)benzothiazoles. *Mol Cancer Ther.*, 1 (4), 239-246.
- Bradshaw, T. D., Chua, M. S., Browne, H. L., Trapani, V., Sausville, E. A., Stevens, M. F. G., 2002. In vitro evaluation of amino acid prodrugs of novel antitumour 2-(4-amino-3-methylphenyl)benzothiazoles. *Br J Cancer.*, 86 (8), 1348-1354.
- Bradshaw, T. D., Stevens M. F. G. and Westwell, A. D., 2001. The discovery of the potent and selective antitumour agent 2-(4-amino-3-methylphenyl)benzothiazole (DF 203) and related compounds. *Curr Med Chem.*, 8(2), 203-210.
- Bradshaw, T. D., Wrigley, S., Shi, D. F., Schultz, R. J., Paull, K. D., ve Stevens, M. F., 1998. 2-(4-Aminophenyl) benzothiazoles: novel agents with selective profiles of in vitro anti-tumour activity. *Br J Cancer.*, 77 (5), 745-752.
- Cai, R. ve Samulski, E.T., 1991. New thermotropic liquid crystals derived from thiophenes. *Liq Cryst.*, 9 (5), 617-634.
- Chen, C. ve Chen, Y. J., 2004. Liquid-phase synthesis of 2-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.*, 45 (1), 113-115.
- Choi, S. J., Park, H. J., Lee, S. K., Kim, S. W., Han, G. ve Choo, H. Y. P., 2006. Solid phase combinatorial synthesis of benzothiazoles and evaluation of topoisomerase II inhibitory activity. *Bioorg Med Chem.*, 14 (4), 1229-1235.
- Chulak, I., Sutorius, V. ve Sekerka, V., 1990. Benzothiazole compound XXXV. Synthesis of 3-substituted 2-benzylbenzothiazolium salts and their growth-regulating effect on *Triticum aestivum*. *Chem Pap.*, 44 (1), 131-138.
- Das, J., Moquin, R. V., Liu, C., Doweiko, A. M., Defex, H. F., Fang, Q., Pang, S., Pitt, S., Shen, D. R., Schieven, G. L. ve Barrish, J. C. J., 2003. Discovery of 2-amino-heteroaryl-benzothiazole-6-anilides as potent p56lck inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.*, 13(15), 2587-2590.
- Dastan, A., Demir, U. ve Balci, M., 1994. Functionalization of benzonorbornadiene: High-temperature bromination and electrochemical oxidation. *J Org Chem.*, 59 (22), 6534-6538.
- De Aquino, T. M., Liesen, A. P., Da Silva, R. E. A., Lima, V. T., Carvalho, C. S., De Faria, A. R., De Araujo, J. M., De Lima, J. G., Alves, A. J. De Melo, E. J. T. Ve Goes, A. J. S., 2008. Synthesis, anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of benzaldehyde 4-phenyl-3-thiosemicarbazones and 2-

- [(phenylmethylene)hydrazono]-4-oxo-3-phenyl-5-thiazolidineacetic acids. *Bioorg Med Chem.*, 16 (1), 446-456.
- Desai, N. C., Makwana, A. H. ve Rajpara, K. M., 2016. Synthesis and study of 1, 3, 5-triazine based thiazole derivatives as antimicrobial agents. *J. Saudi Chem. Soc.*, 20, 334-341.
- Dos Santos, T. A. R., Da Silva, A. C., Silva, E. B., De Moraes Gomes, P. A. T., Espíndola, J. W. P., de Oliveira Cardoso, M. V., Moreira, D. R. M., Leite, A. C. ve Pereira, V. R., 2016. Antitumor and immunomodulatory activities of thiosemicarbazones and 1, 3-Thiazoles in Jurkat and HT-29 cells. *Biomed Pharmacother.*, 82, 555-560.
- El-Sherbeny, M. A., 2000. Synthesis of certain pyrimido [2, 1-b] benzo-thiazole and benzothiazolo [2, 3-b] quinazoline derivatives for in vitro antitumor and antiviral activities. *Arzneimittelforschung*, 50 (09), 848-853.
- Essiz, S., Dalkilic, E., Sari, O., Dastan, A. ve Balci, M., 2017. Unexpected regioselectivity observed in the bromination and epoxidation reactions of p-benzoquinone-fused norbornadiene: An experimental and computational study. *Tetrahedron*, 73 (12), 1640-1649.
- Foscolos, G., Tsatsas, G., Champagnac, A. ve Pommier, M., 1977. Synthesis and pharmacodynamic study of new derivatives of benzothiazole. *Ann Pharm Fr.*, 35 (7-8), 295-307.
- Freedlander, B. L. ve French, F. A., 1947. Chemotherapy of experimental tuberculosis with benzothiazole derivatives. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 66 (2), 362-365.
- Gong, B., Hong, F., Kohm, C., Bonham, L. ve Klein, P., 2004. Synthesis and SAR of 2-arylbenzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles as inhibitors of lysophosphatidic acid acyltransferase- $\beta$ . *Bioorg Med Chem Lett.*, 14 (6), 1455-1459.
- Gupta, A. ve Rawat, S., 2010. Synthesis and Cyclization of Benzothiazole: Review. *Int J Curr Pharm Res.*, 3 (1), 13-23.
- Hays, S. J., Rice, M. J., Ortwine, D. F., Johnson, G., Schwarz, R. D., Boyd, D. K., Copeland, L. F., Vartanian, M. G. ve Boxer, P. A., 1994. Substituted 2-benzothiazolamines as sodium flux inhibitors: Quantitative structure-activity relationships and anticonvulsant activity. *J Pharm Sci.*, 83 (10), 1425-1432.
- Henriksen, G., Hauser, A. I., Westwell, A. D., Yousefi, B. H., Schwaiger, M., Drzezga, A. ve Wester, H. -J., 2007. Metabolically Stabilized Benzothiazoles for Imaging of Amyloid Plaques. *J Med Chem.*, 50 (6), 1087-1089.
- Hutchinson, I., Chua, M. -S., Browne, H., Trapani, V., Fichtner, I., Bradshaw, T. D., Westwell, A. D. ve Stevens, M. F. G., 2001. Antitumor benzothiazoles, 14: Synthesis and in vitro biological properties of fluorinated 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles. *J Med Chem.*, 44 (9), 1446-1455.
- Hutchinson, I., Jennings, S. A., Vishnuvajjala, B. R., Westwell, A. D. ve Stevens, M. F. G., 2002. Antitumor benzothiazoles. 16.1synthesis and pharmaceutical properties of antitumor 2-(4-aminophenyl)benzothiazole amino acid prodrugs. *J Med Chem.*, 45 (3), 744-747.
- Ivanov, S. K. ve Yuritsyn, V. S., 1971. Inhibitory action of organic sulfur compounds during cumene oxidation. *Chem Abstr.*, 74, 124487m.
- Jackson, Y. A., Lyon, M. A., Townsend, N., Bellabe, K. ve Soltanik, F., 2000. Reactions of some N-(2,5-dimethoxyaryl) thiobenzamides: an route to an analogue of kuanoniamine A. *J Chem Soc. Perkin Trans-1.*, 205-210.

- Kashiyama, E., Hutchinson, I., Chua, M. S., Stinson, S. F., Phillips, L. R., Kaur, G., Sausville, E. A., Bradshaw, T. D., Westwell A. D. ve Stevens, M. F. G., 1999. Antitumor benzothiazoles: Synthesis, metabolic formation, and biological properties of the C- and N-oxidation products of antitumor. *J Med Chem.*, 42 (20), 4172-4184.
- Kaspady, M., Narayanaswamy, V. K., Raju, M. ve Rao, G. K., 2009. Synthesis, antibacterial activity of 2, 4-disubstituted oxazoles and thiazoles as bioisosteres. *Lett Drug Des Discov.*, 6 (1), 21-28.
- Kazaz, C., Daştan, A. ve Balcı, M., 2004. Synthesis and structure elucidation of bromination products from dibromohomobenzonorbornadienes: High temperature bromination-Part 17. *Magn Reson Chemistry*, 43 (1), 75-81.
- Keil, D., Hartmann, H. ve Moschny, T., 1991. Synthesis and characterization of 1,3-bis-(2-dialkylamino-5-thienyl)-substituted squaraines - a novel class of intensively coloured panchromatic dyes. *Dyes Pigm.*, 17 (1), 19-27.
- Khan, K. M., Rahim, F., Halim, S.A., Taha, M., Khan, M., Perveen, S., Haq, Z., Mesaik, M. A. ve Choudhary, M. I., 2011. Synthesis of novel inhibitors of bglucuronidase based on benzothiazole skeleton and study of their binding affinity by molecular docking. *Bioorg Med Chem.*, 19, 4286-4294.
- Koppireddi, S., Chilaka, D. R. K., Avula, S., Komsani, J. R., Kotamraju, S. ve Yadla, R., 2014. Synthesis and anticancer evaluation of 3-aryl-6-phenylimidazo [2, 1-b] thiazoles. *Bioorg Med Chem Lett.*, 24 (23), 5428-5431.
- Krepiski, L.R., ve Hassner, A., 1978. Cycloadditions. 24. An improved procedure for the addition of dichloroketene to unreactive olefins. *Journal Org Chem.*, 43(14), 2879-2882.
- Kumbhare, R. M., Dadmal, T., Kosurkar, U., Sridhar, V. ve Rao, J. V., 2012. Synthesis and cytotoxic evaluation of thiourea and N-bis-benzothiazole derivatives: A novel class of cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem Lett.*, 22 (1), 453-455.
- Latrofa, A., Franco, M., Lopodota, A., Rosato, A., Carone D. and Vitali, C., 1988. Structural modifications and antimicrobial activity of N-cycloalkenyl-2-acylalkylidene-2,3-dihydro-1,3-benzothiazoles. *Farmaco*, 60 (4), 291-297.
- Láčová, M., Chovancová, J., Hyblová, O. ve Varkonda, S., 1991. Synthesis and pesticidal activity of acyl derivatives of 4-chloro-2-aminobenzothiazole and the products of their reduction. *Chem Pap.*, 45 (3), 411-418.
- Malik, J. K., Manvi, F. V., Nanjwade, B. K. ve Singh, S., 2009. Synthesis and screening of some new 2-amino substituted benzothiazole derivatives for antifungal activity. *Drug Invention Today*, 1(1), 32-34.
- Mathis, C. A., Wang, Y., Holt, D. P., Huang, G. F., Debnath, M. L., ve Klunk, W. E., 2003. Synthesis and evaluation of <sup>11</sup>C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem.*, 46 (13), 2740-2754.
- Mortimer, C. G., Wells, G., Crochard, J. -P., Stone, E. L., Bradshaw, T. D., Stevens, M. F. G. ve Westwell, A. D., 2006. Antitumor benzothiazoles, 26. 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5- fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), a simple fluorinated 2-arylbenzothiazole, shows potent and selective inhibitory activity against lung, colon, and breast cancer cell lines. *J Med Chem.*, 49 (1), 179-185.
- Musser, J.H., Brown, R.E., Loev, B., Bailey, K., Jones, H., Kahen, R., Huang, F., Khandwala, A. ve Leibowitz, M., 1984. Synthesis of 2-(2,3-dihydro-2-oxo-

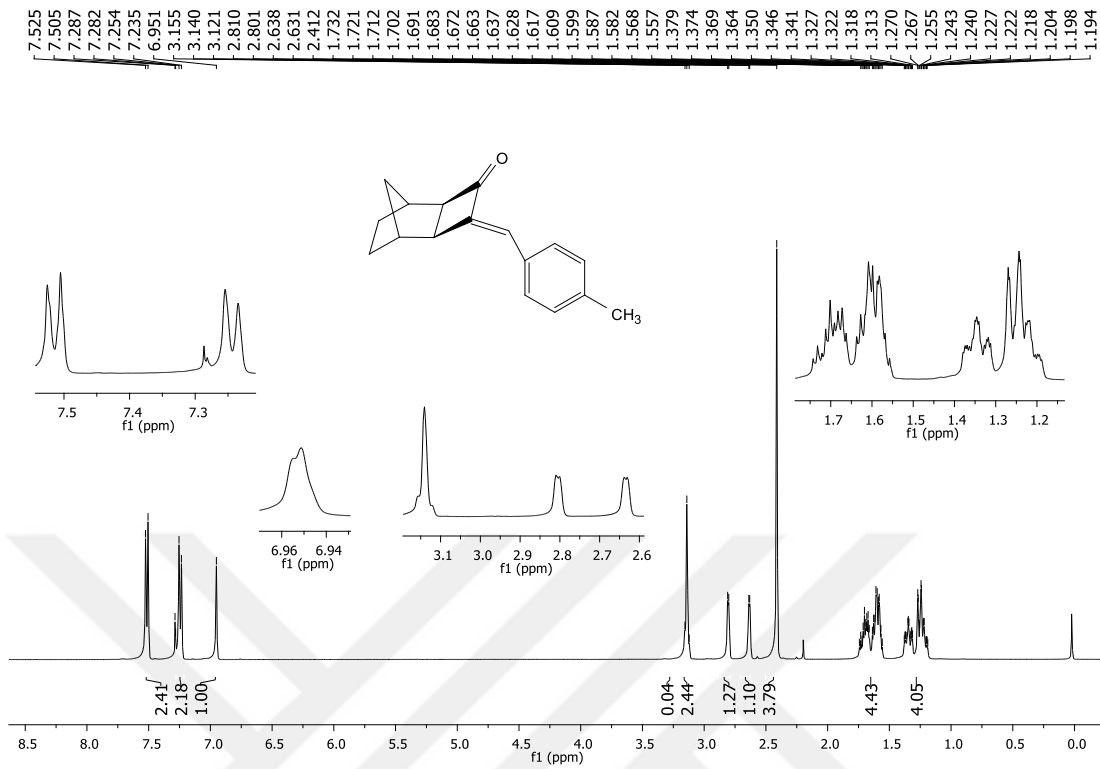
- 1,3,4-oxadiazol-5-yl) benzo heterocycles. A novel series of orally active antiallergic agents. *J Med Chem.*, 27 (2), 121-125.
- Nagarajan, S. R., De Crescenzo, G. A., Getman, D. P., Lu, H. -F., Sikorski, J. A., Walker, J. L., McDonald, J. J., Houseman, K. A., Kocan, G. P., Kishore, N., Mehta, P. P., Funkes-Shippy, C. L. ve Blystone, L., 2003. Discovery of novel benzothiazolesulfonamides as potent inhibitors of HIV-1 protease. *Bioorg Med Chem.*, 11 (22), 4769-4777.
- Omar, K., Geronikaki, A., Zoumpoulakis, P., Camoutsis, C., Soković, M., Ćirić, A. ve Glamočlija, J., 2010. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. *Bioorg Med Chem.*, 18(1), 426-432.
- Orellana, G., Gomez-Carneros, A.M., de Dios, C., Garcia-Martinez, A.A., Moreno-Bondi, M.C., 1995. Reversible fiber-optic fluorensing of lower alcohols, *Anal Chem.*, 67 (13), 2231-2238.
- Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, İ., Şener, E. ve Altanlar, N., 1998. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-, 5-and/or 6-substituted benzoxazole and benzimidazole derivatives. *Eur J Pharm Sci.*, 7 (2), 153-160.
- Katz, L., 1953. Antituberculous compounds. III. Benzothiazole and benzoxazole derivatives. *J Am Chem Soc.*, 75 (3), 712-714.
- Paget, C. J., Kisner, K., Stone, R. L. ve Delong, D. C., 1969. Heterocyclic substituted ureas. II. Immunosuppressive and antiviral activity of benzothiazolyl- and benzoxazolylureas. *J Med Chem.*, 12 (6), 1016-1018.
- Patil, V. S., Nandre, K. P., Ghosh, S., Rao, V. J., Chopade, B. A., Sridhar, B., Bhosale, S. V. ve Bhosale, S. V., 2013. Synthesis, crystal structure and antidiabetic activity of substituted (E)-3-(Benzo [d] thiazol-2-ylamino) phenylprop-2-en-1-one. *Eur J Med Chem.*, 59, 304-309.
- Ram, V. J., 1979. Thieno[2,3-d]pyrimidines as potential chemotherapeutic agents. *Arch Pharm.*, 312 (1), 19-25.
- Ried, W. ve Bellinger, O., 1982. Stereoselektive synthese von 7-endo, 8-endo, 7,8-dimethoxycarbonyl-3,4-dioxo- exo -tricyclo[4.2.1.0 2,5 ]nonan. *Synthesis*, 09, 729-730.
- Rostom, S. A., Faidallah, H. M., Radwan, M. F. ve Badr, M. H., 2014. Bifunctional ethyl 2-amino-4-methylthiazole-5-carboxylate derivatives: Synthesis and in vitro biological evaluation as antimicrobial and anticancer agents. *Eur J Med Chem.*, 76, 170-181.
- Shafi, S., Alam, M. M., Mulakayala, N., Mulakayala, C., Vanaja, G., Kalle, A. M., Pallu, R. ve Alam, M. S., 2012. Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1, 2, 3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *Eur J Med Chem.*, 49, 324-333.
- Soni, B., Ranawat, M. S., Sharma, R., Bhandari, A. ve Sharma, S., 2010. Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur J Med Chem.*, 45 (7), 2938-2942.
- Sutphin, P. D., Chan, D. A., Turcotte, S., Denny, W. A., Hay, M. P., Giddens, A. C., Bonnet, M M. ve Giaccia, A. J., 2010. Heteroaryl benzamides, compositions and methods of use. U.S. Patent Application No. 13/384,978.
- Şahin, B., Yağlıoğlu, A. S. ve Ceylan, M., 2016. Synthesis and cytotoxic activities of novel 2-(1,5-bis(aryl) penta-1,4-dien-2-yl) benzo[d]thiazol derivatives. *Org Commun.*, 9(3), 65-72.



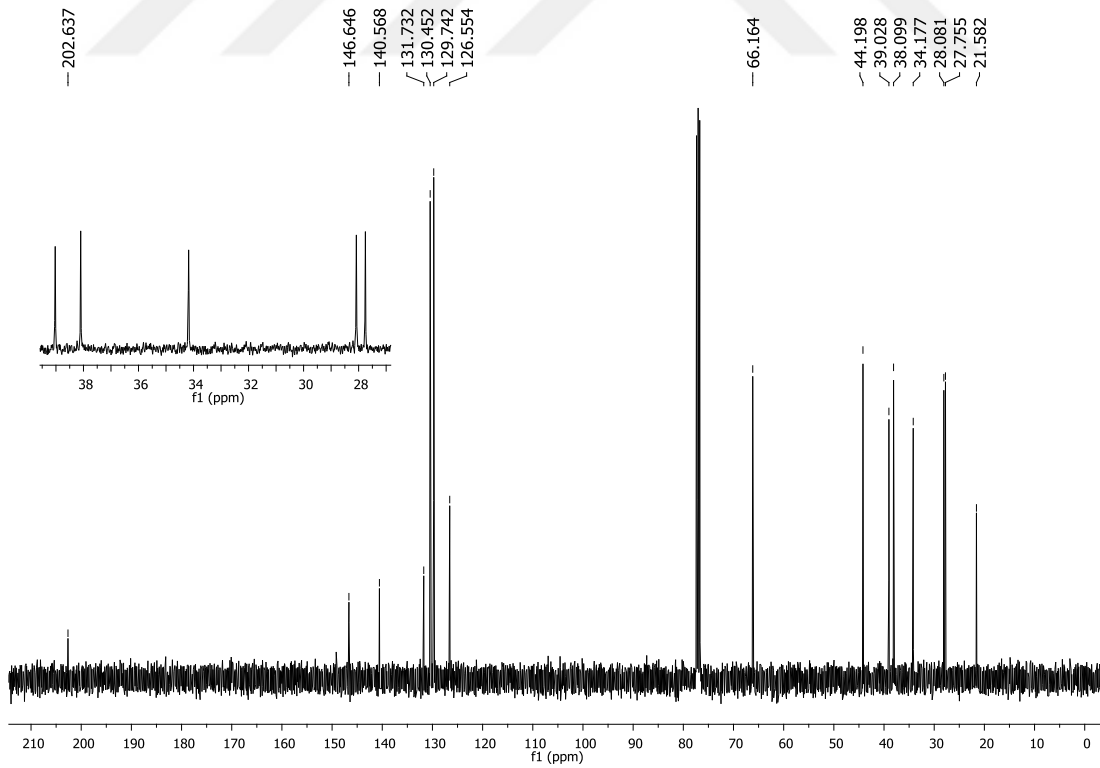
- Tashiro, T., Osada, K. ve Mori, K., 2008. Syntheses of 2-Isopropyl-4,5-dihydrothiazole and 6-Hydroxy-6- methyl-3- heptanone, pheromone components of the male mouse, *Mus musculus*. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 72(9), 2398-2402.
- Venkatesh, P. ve Pandeya, S. N., 2009. Synthesis, characterisation and anti-inflammatory activity of some 2-amino benzothiazole derivatives. *Int J ChemTech Res.*, 1 (4), 1354-1358.
- Wang, G., He, D., Li, X., Li, J. ve Peng, Z., 2016. Design, synthesis and biological evaluation of novel coumarin thiazole derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Bioorg Chem.*, 65, 167-174.
- Westwell, A. D., 2004. The therapeutic potential of aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonists in anticancer drug development. *Drugs Future.*, 29, 479-491.
- White, E. H., McCapra, F. ve Field, G. F., 1963. The structure and synthesis of firefly luciferin. *J Am Chem Soc.*, 85(3), 337-343.
- Yamaguchi, H. ve Ishikawa, F., 1981. Synthesis and reactions of 2-chloro-3,4-dihydrothienopyrimidines and -quinazolines. *J Heterocyclic Chem.*, 18 (1), 67-70.
- Yoshida, M., Hayakawa, I., Hayashi, N., Agatsuma, T., Oda, Y., Tanzawa, F., Iwasaki, S., Koyama, K., Furukawa, H. ve Sugano, Y., 2005. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents. *Bioorg Med Chem Lett.*, 15 (14), 3328-3332.
- Zerbino, J.O., Plieth, W.J. ve Kossmehl, G., 1991. Optical properties of electrically conducting films formed by anodic oxidation of 1,2-di(2-thienyl)ethylene. *J Appl Electrochem.*, 21 (10), 935-940.



# **7. EKLER**

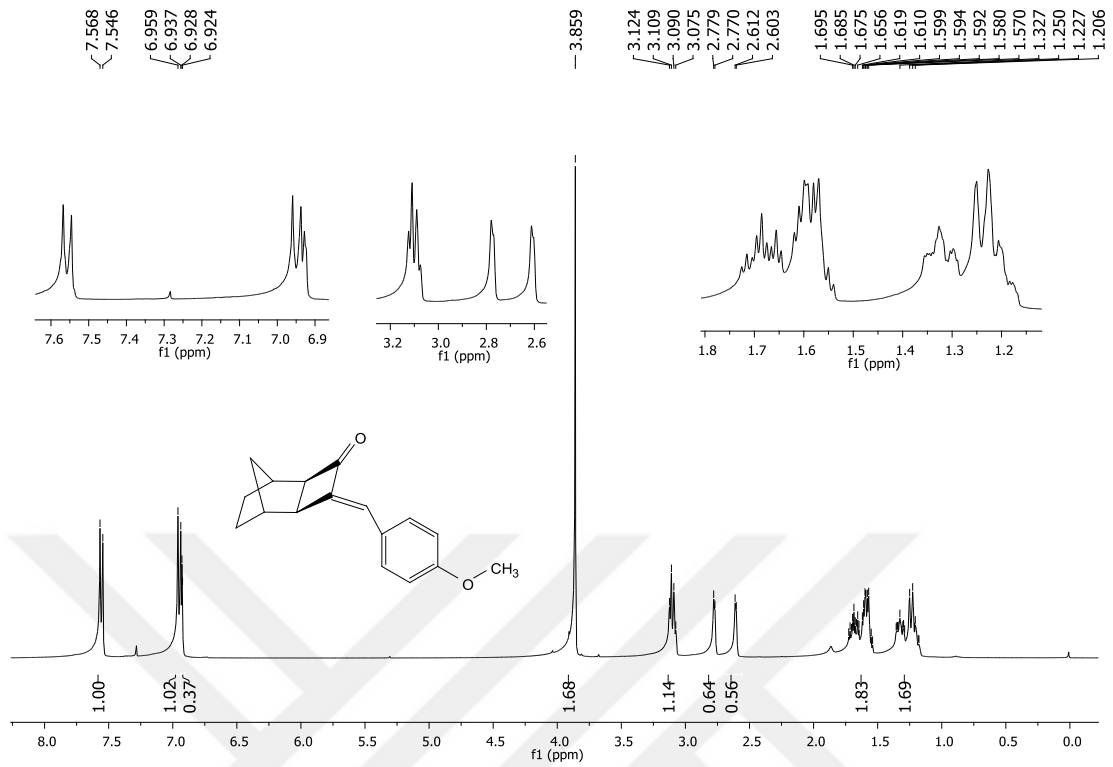


(a)

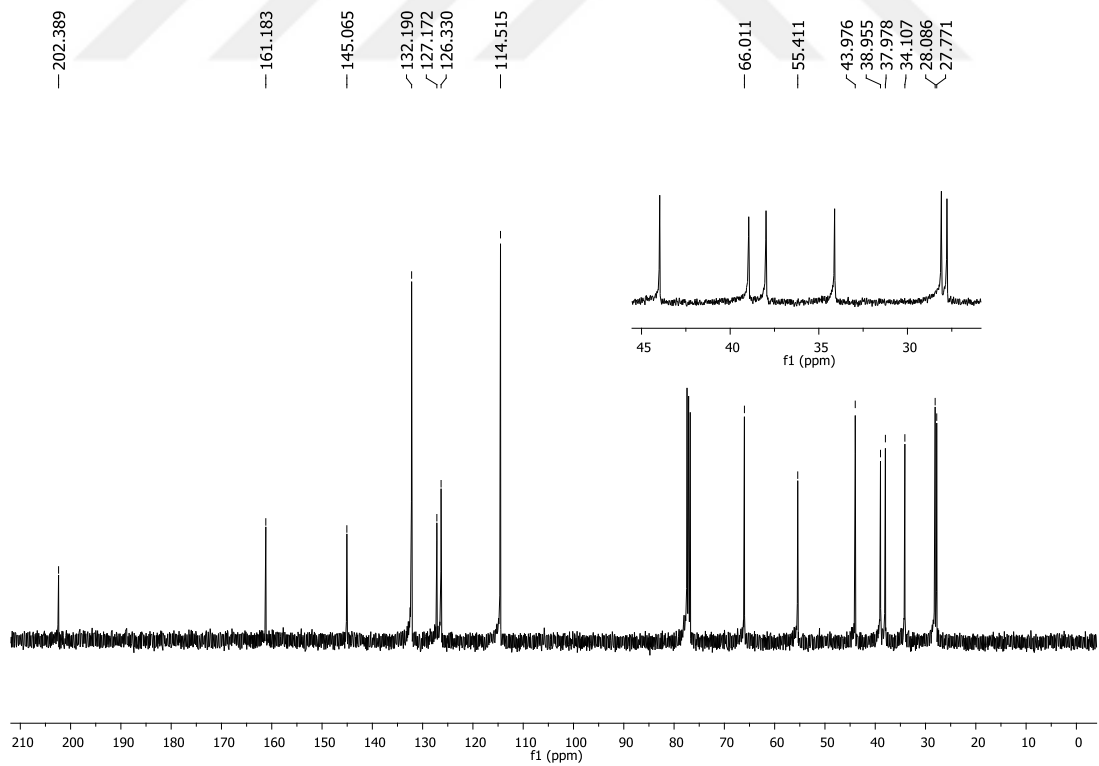


(b)

Şekil 7.1. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9a**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

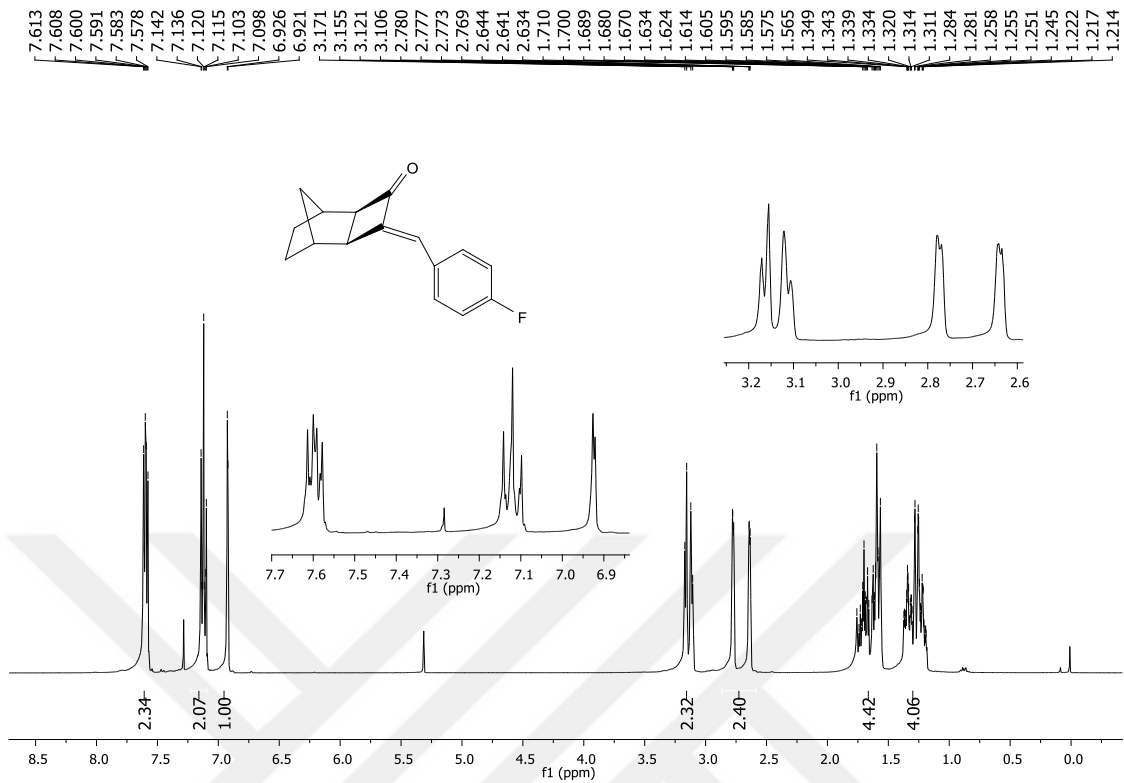


(a)



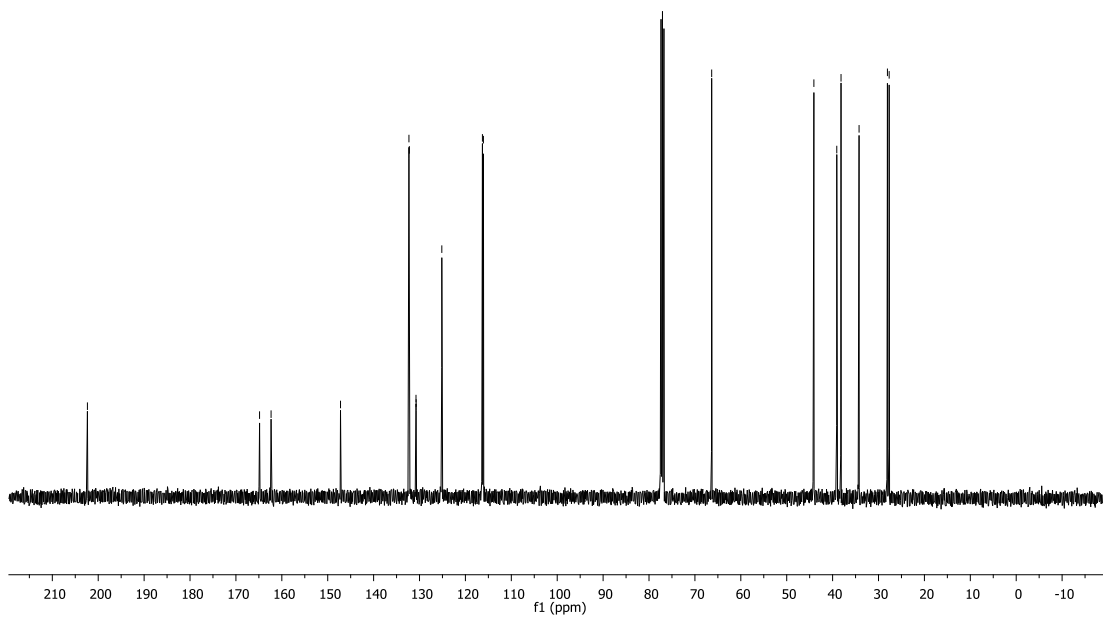
(b)

**Şekil 7.2.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9b**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



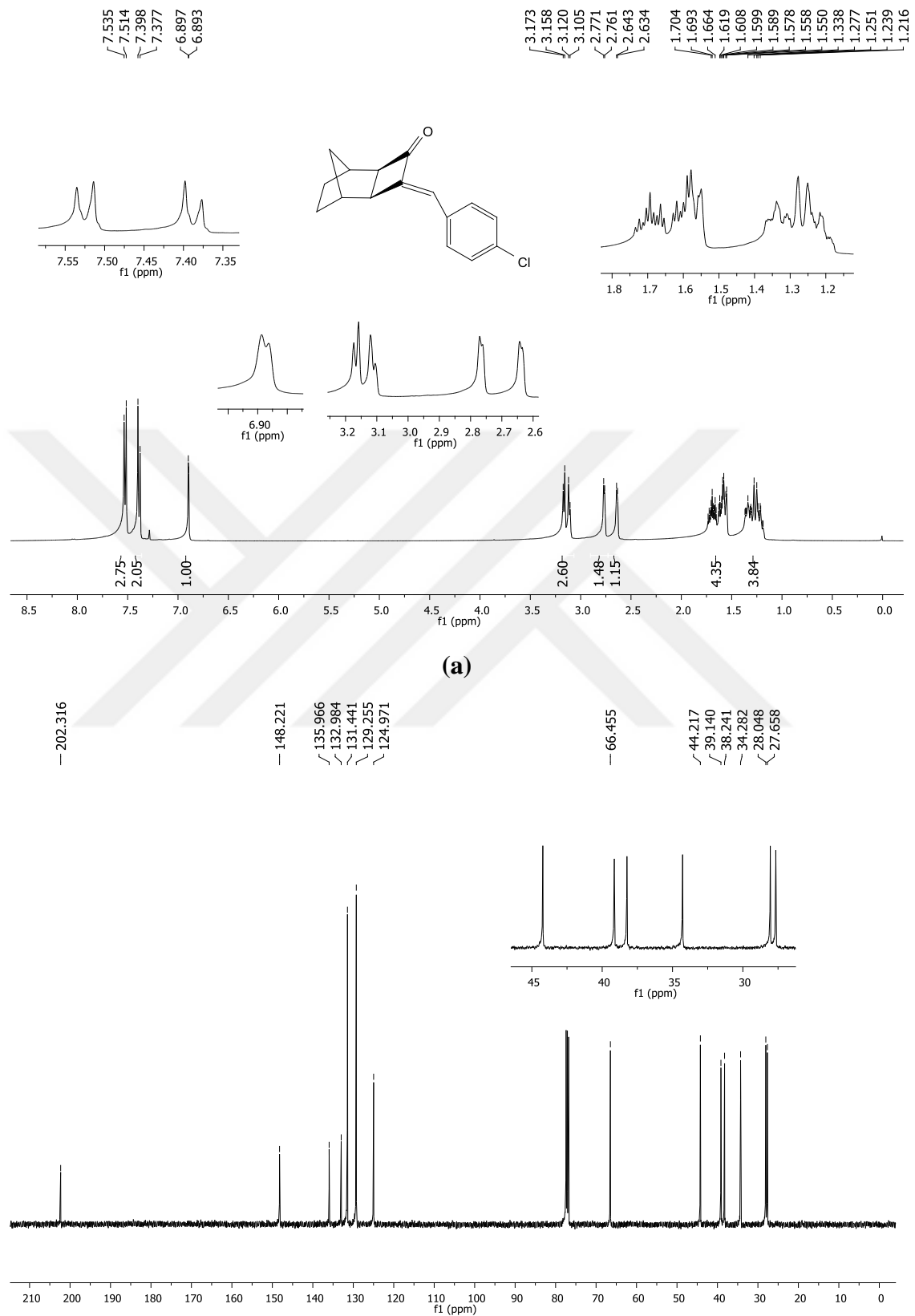
(a)

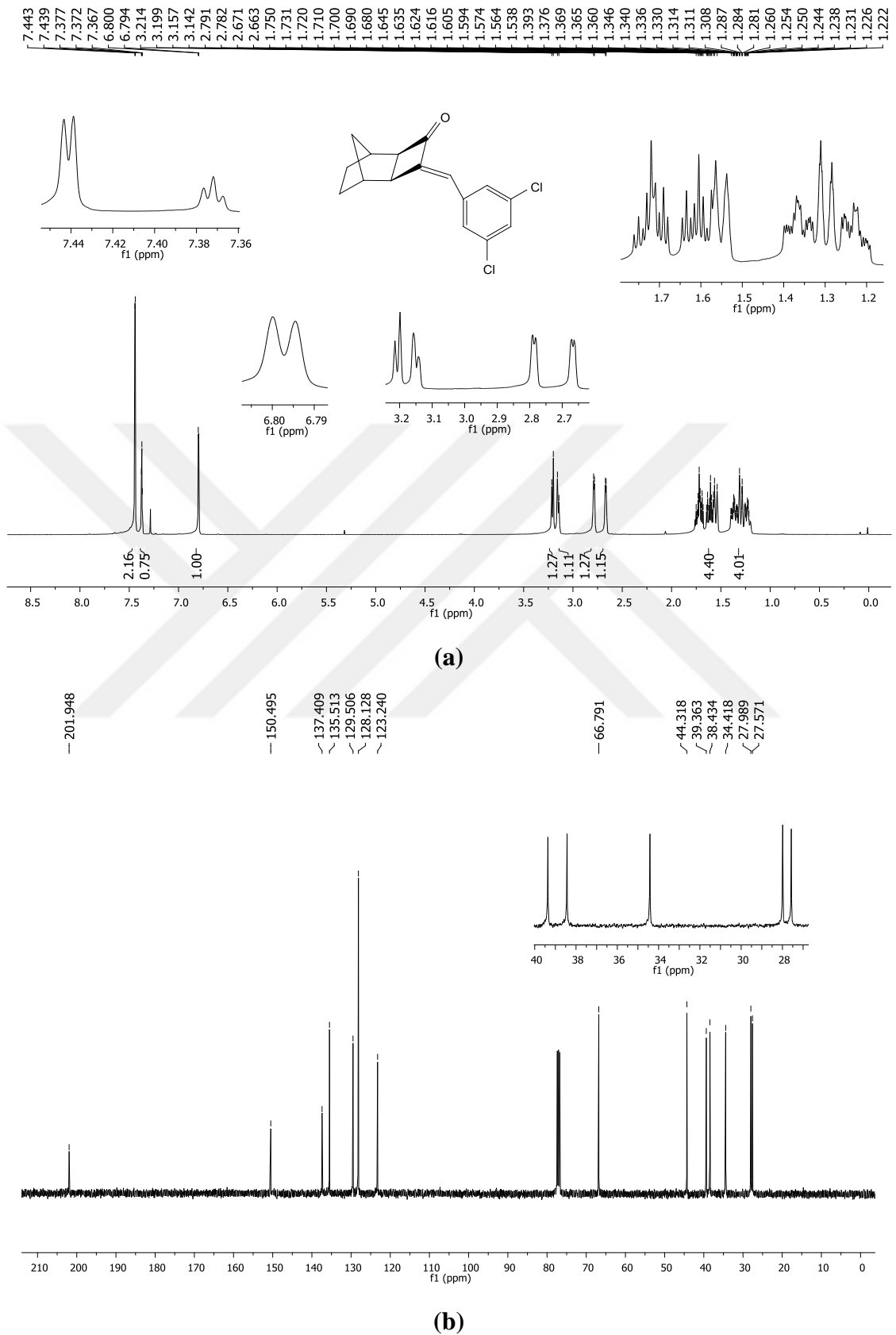
— 202.353  
 ~ 164.848  
 ~ 162.342  
 — 147.211  
 / 132.304  
 / 132.219  
 / 130.766  
 / 130.732  
 / 125.140  
 / 116.294  
 / 116.076  
 — 66.347  
 / 44.078  
 / 39.092  
 / 38.166  
 ~ 34.235  
 / 28.056  
 / 27.680



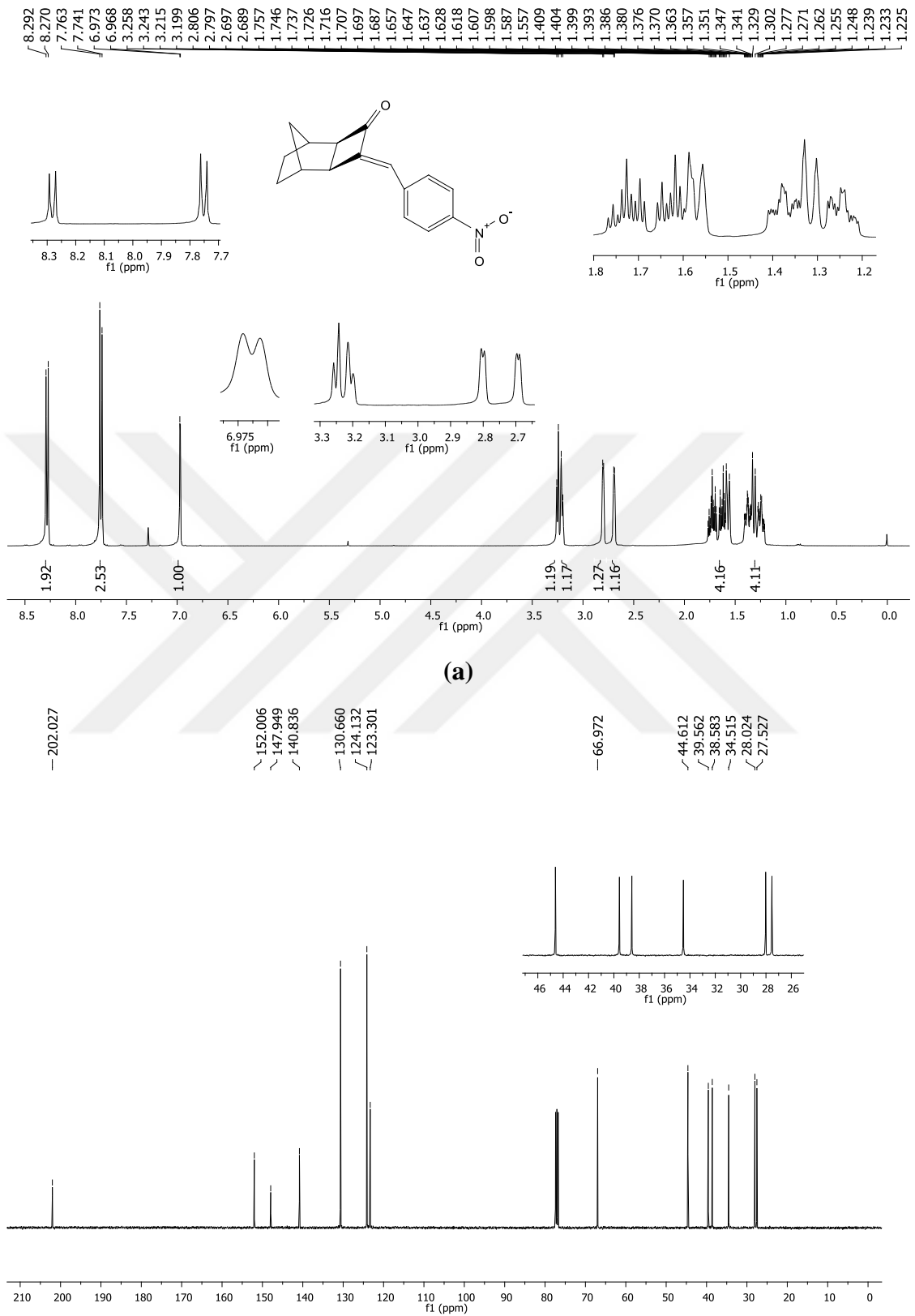
(b)

Şekil 7.3. (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-florbenziden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (9c) bileşiğine ait a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



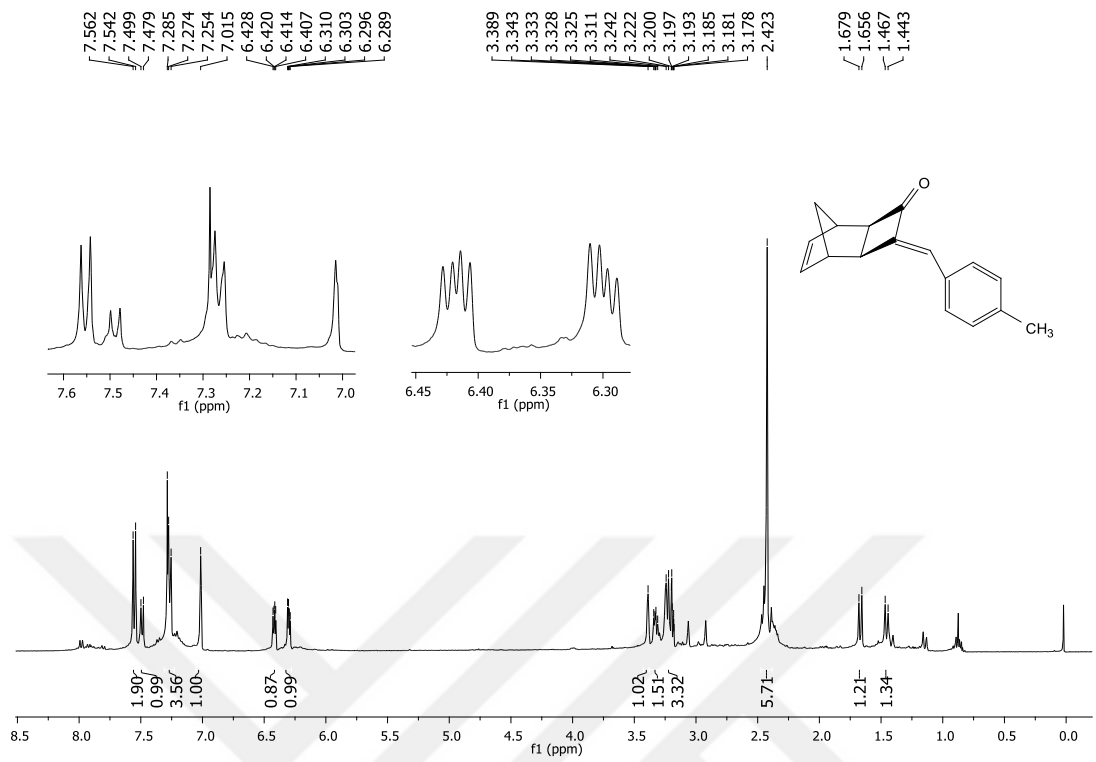


**Şekil 7.5.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9f**) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b)** <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

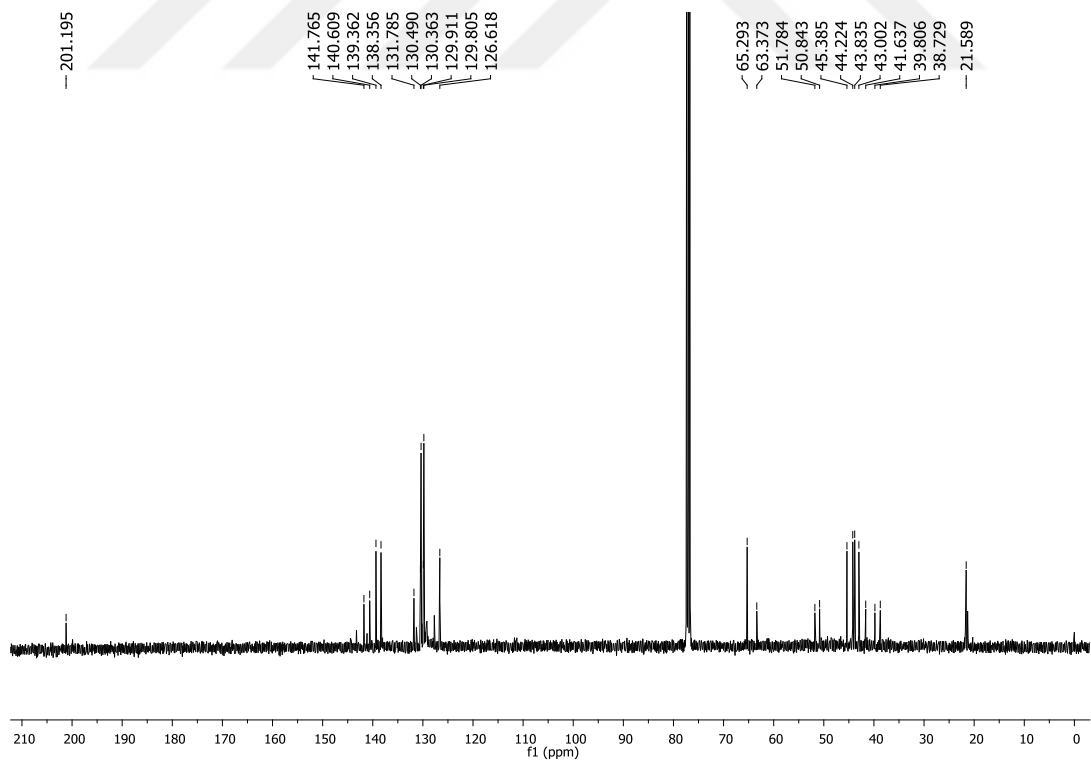


**Şekil 7.6.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-nitrobenzyliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9g**) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b)** <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



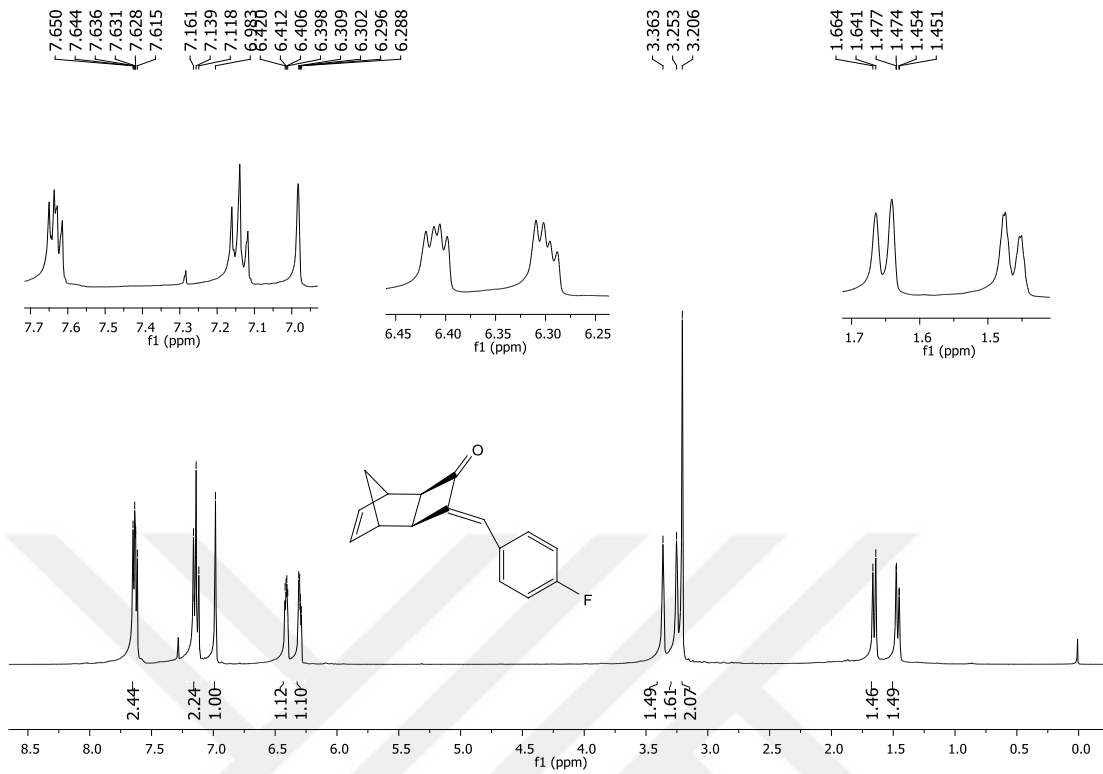


(a)

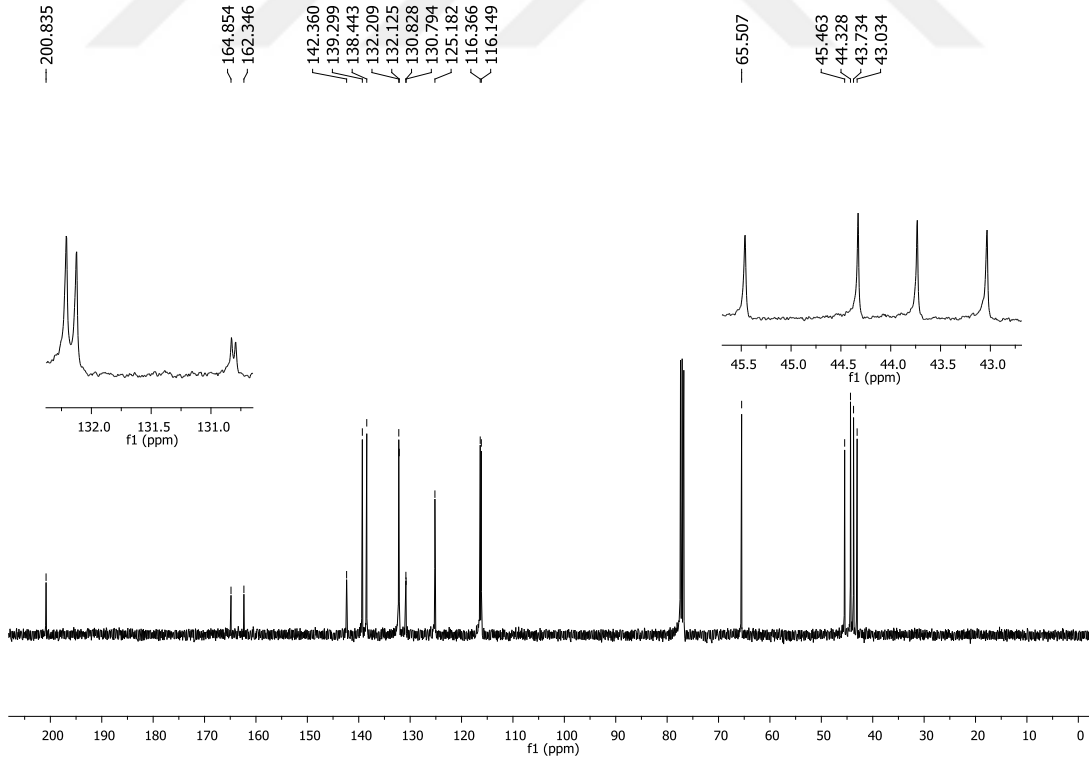


(b)

Şekil 7.7. (1R,2R,5S,6S,E)-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (10a) bileşiğine ait a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

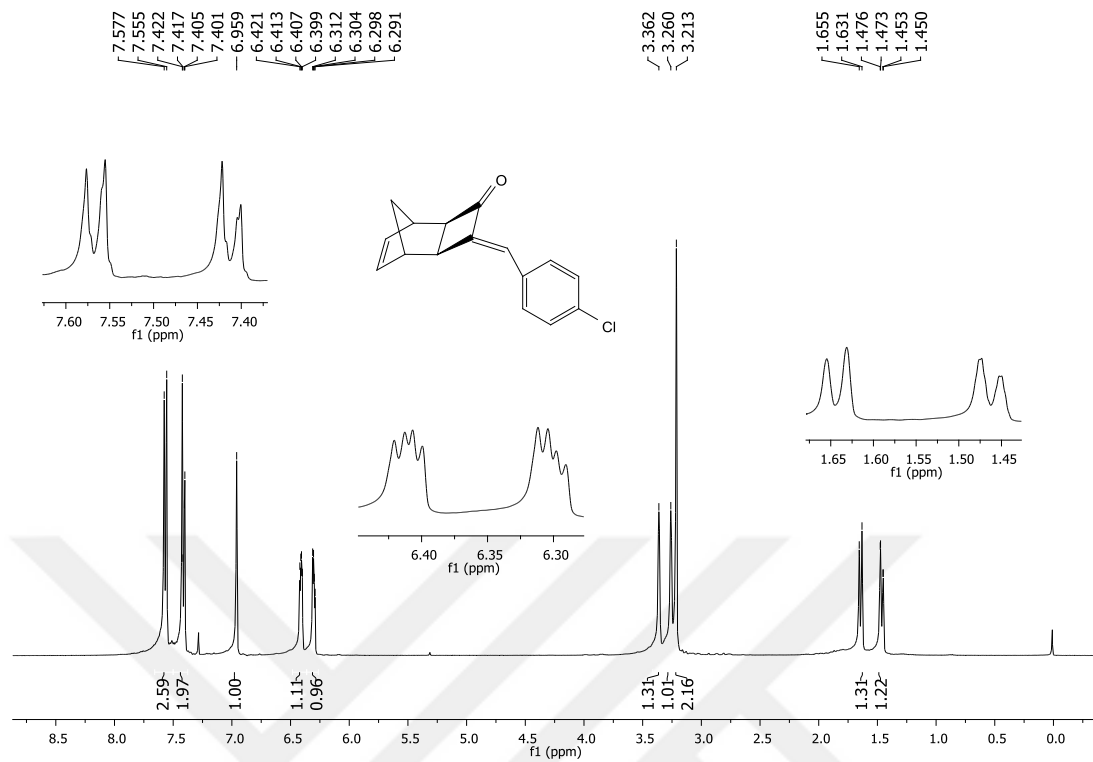


(a)

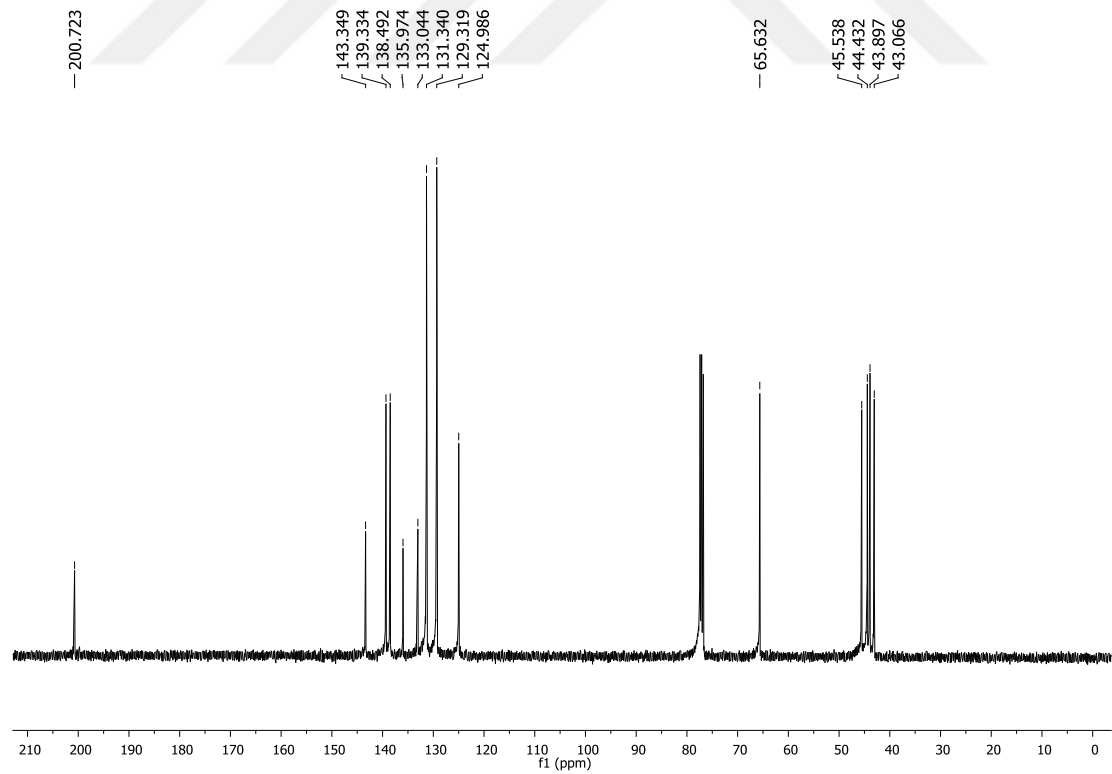


(b)

**Şekil 7.8.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on(10c) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b)** <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

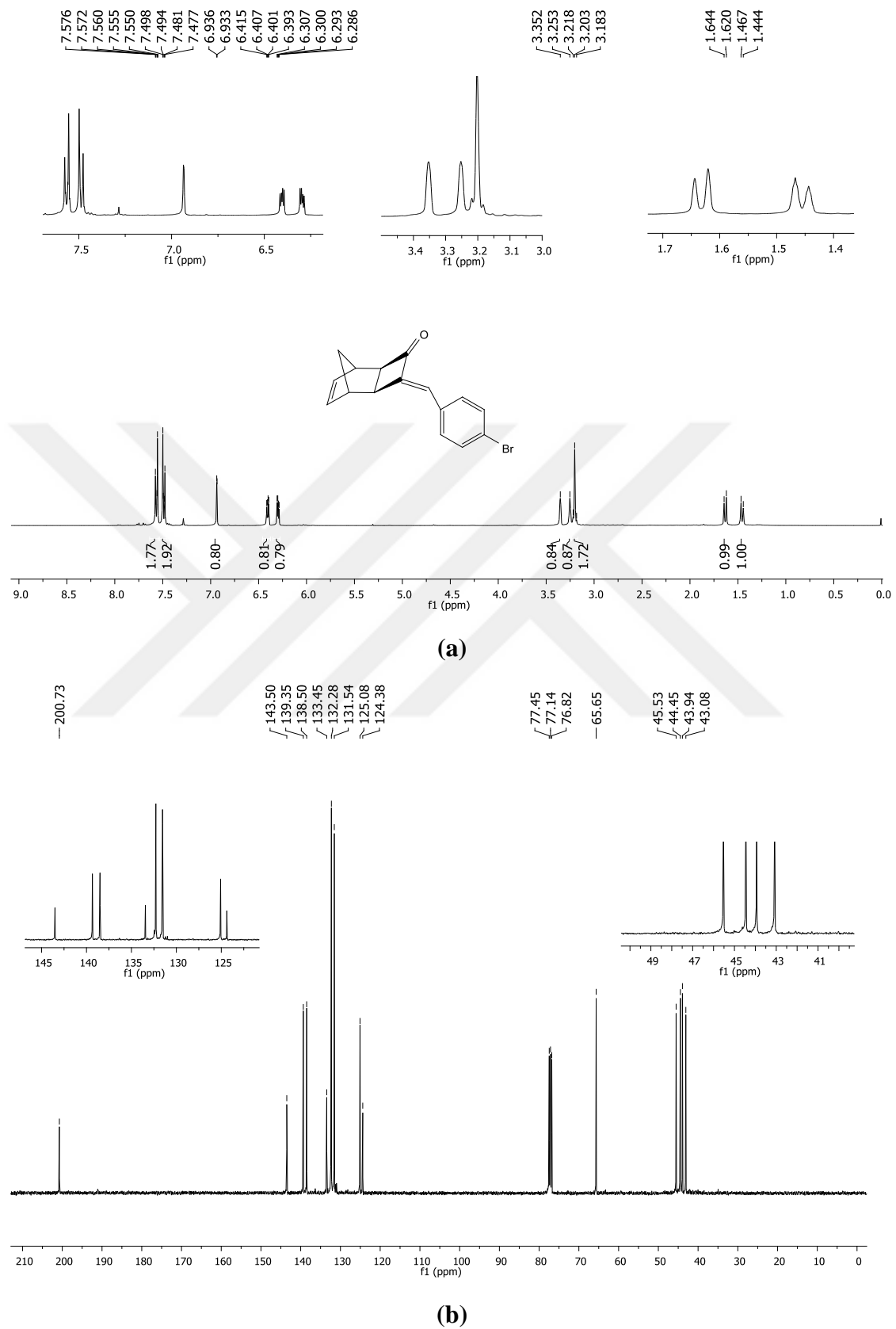


(a)

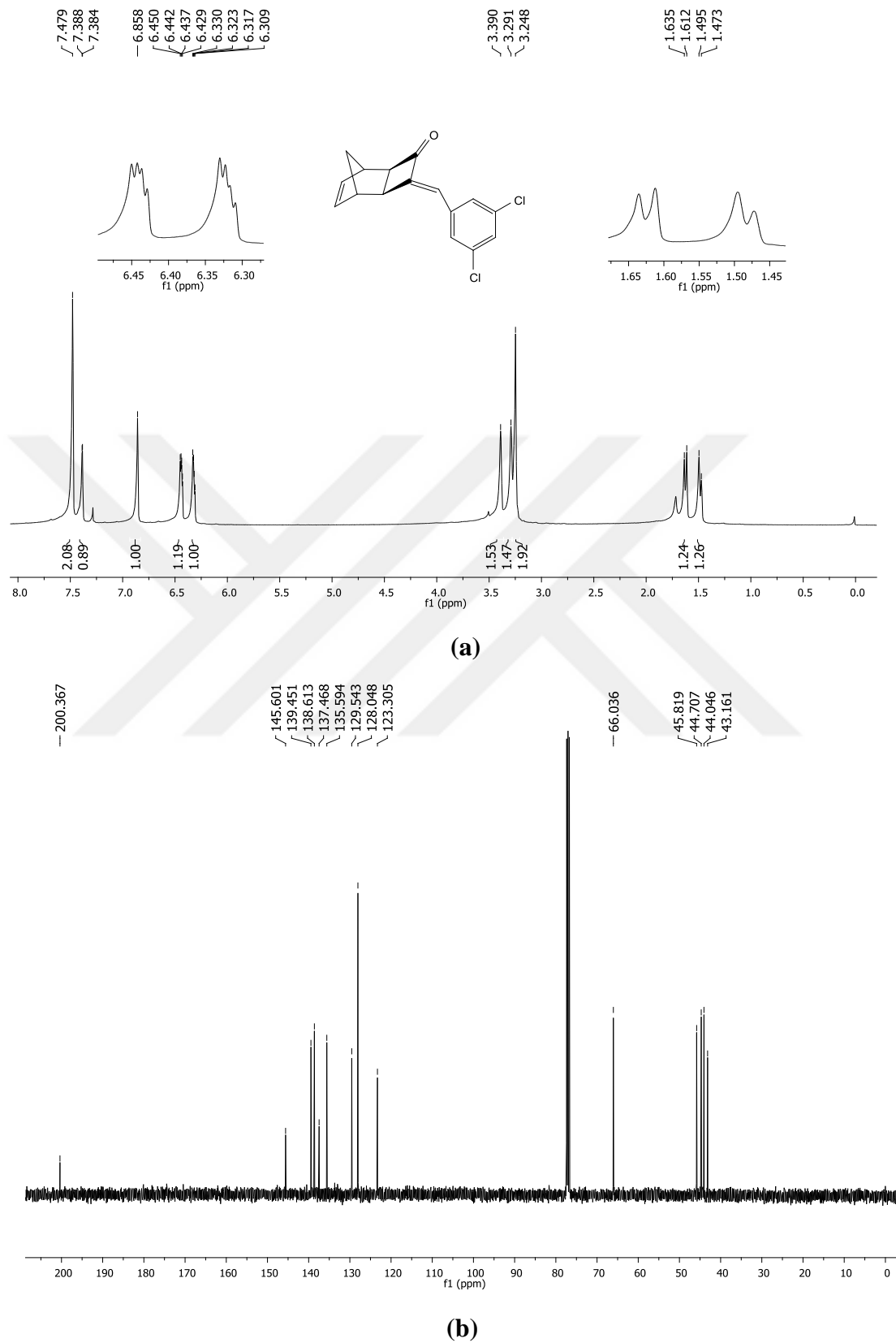


(b)

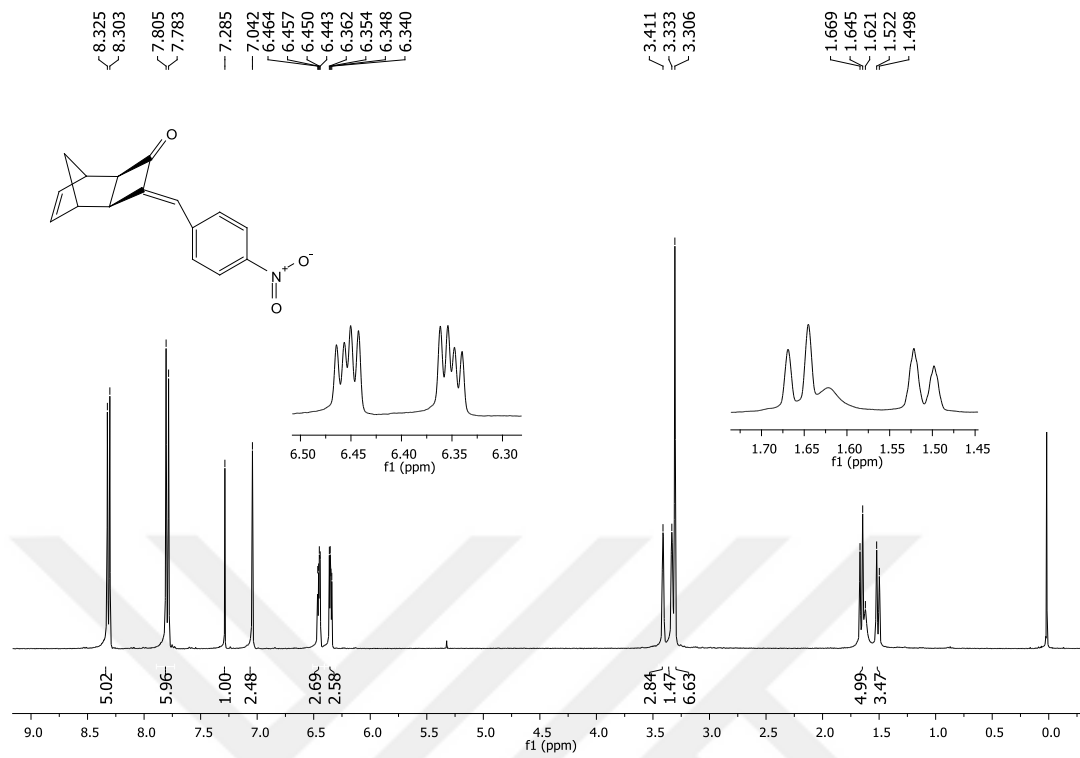
Şekil 7.9. (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-monoklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (10d) bileşiğine ait a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



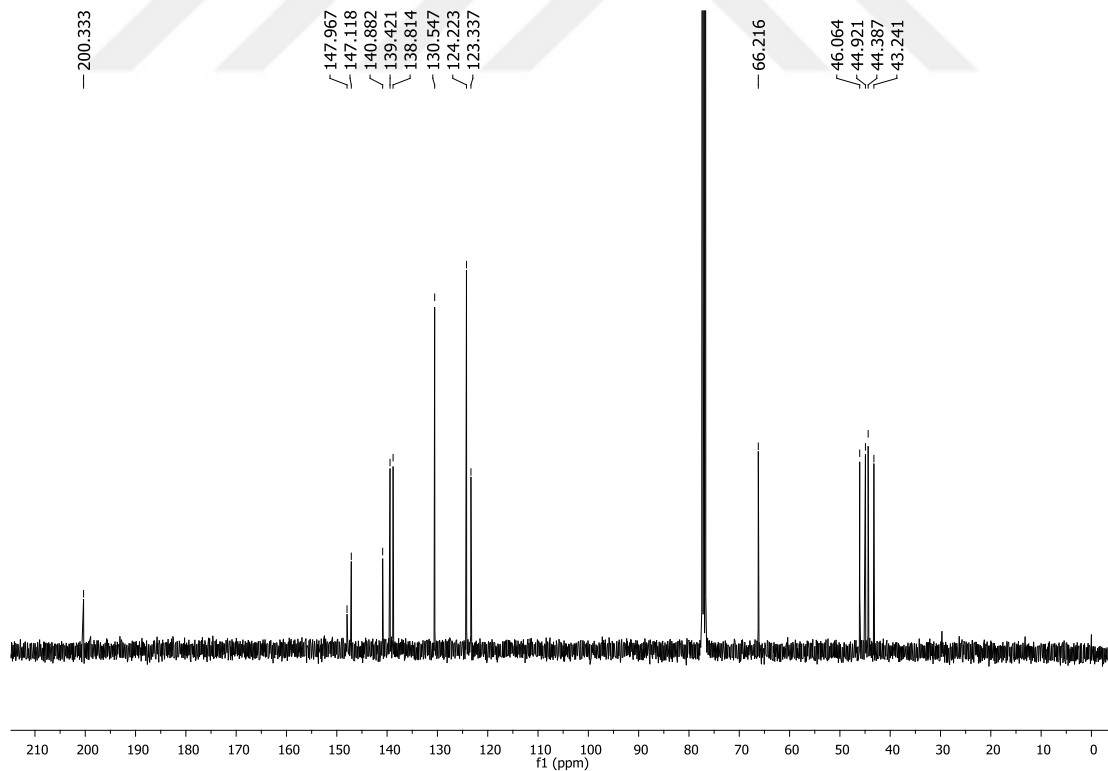
**Şekil 7.10.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (10e) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b)** <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



**Şekil 7.11.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (10*f*) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b)** <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

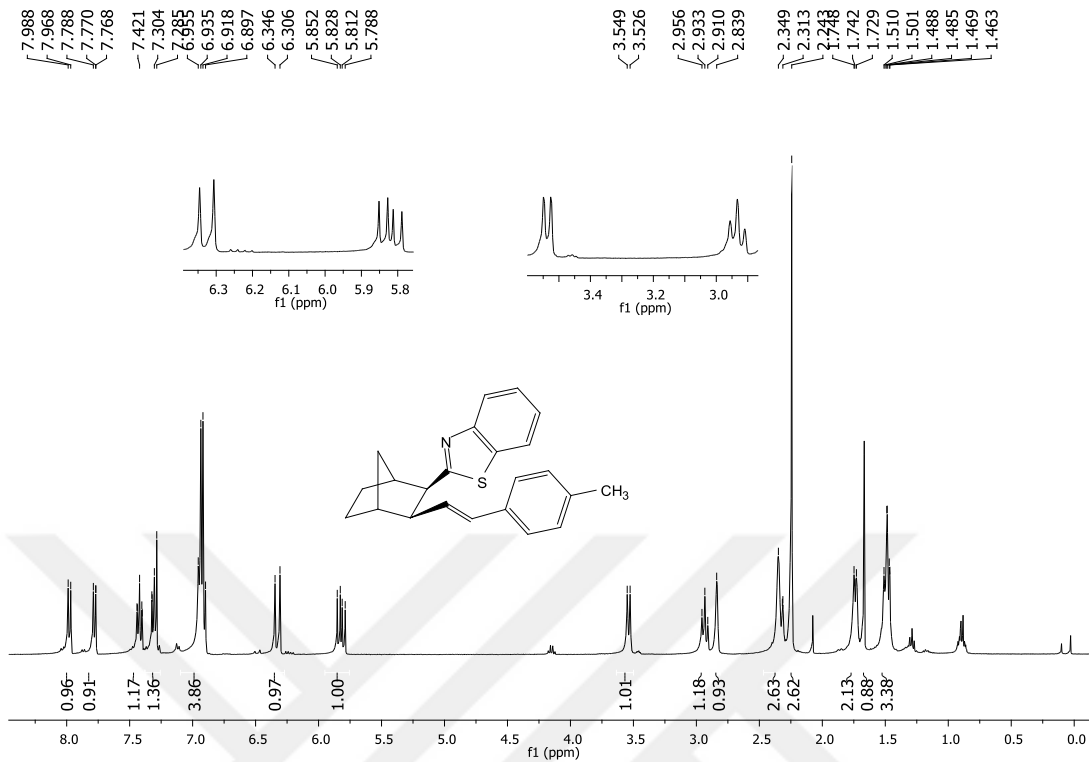


(a)

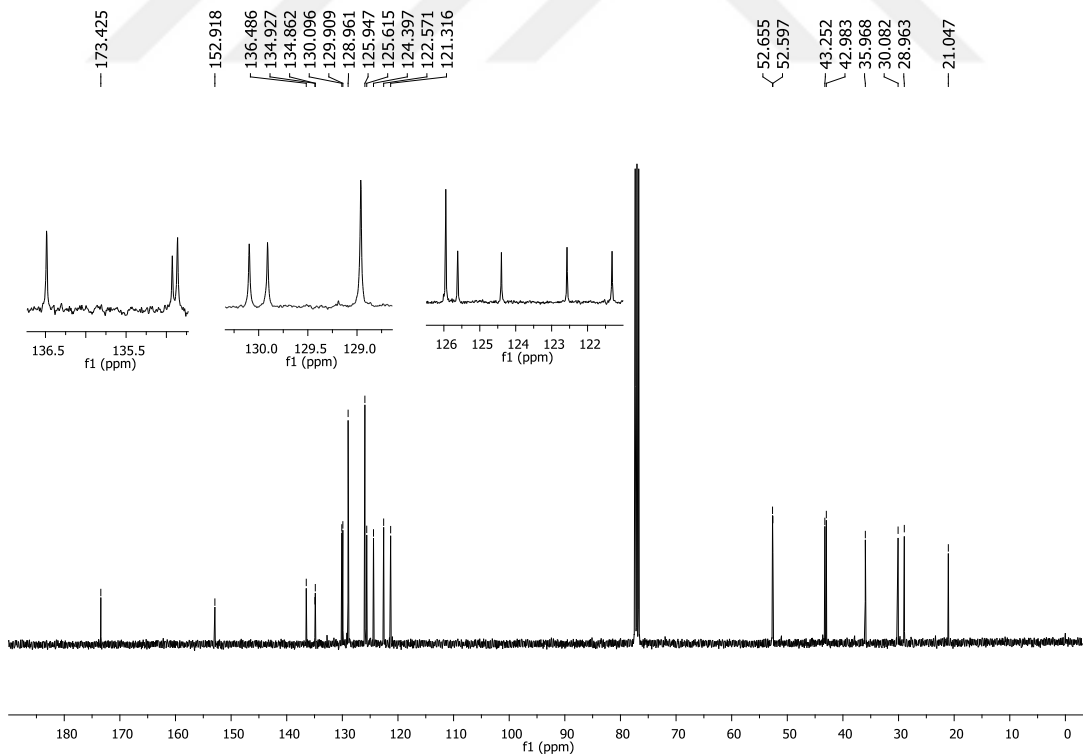


(b)

Şekil 7.12. (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-nitrobenzyliden)trisiko[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (10g) bileşiğine ait a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

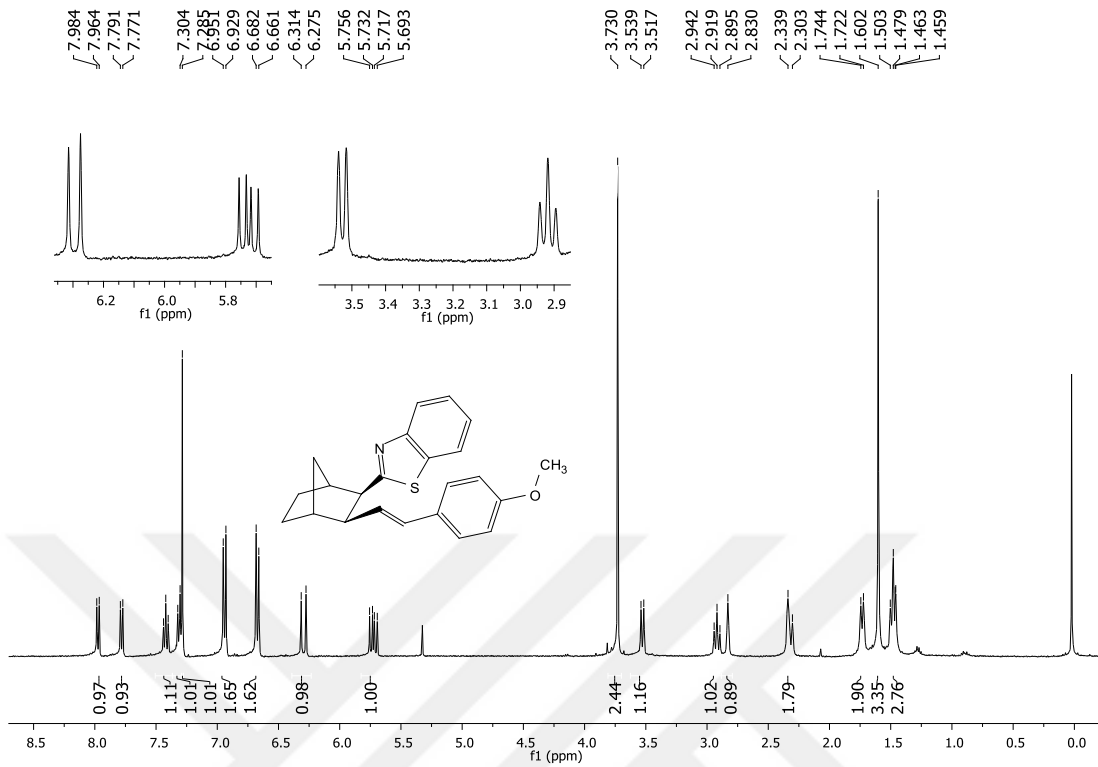


(a)

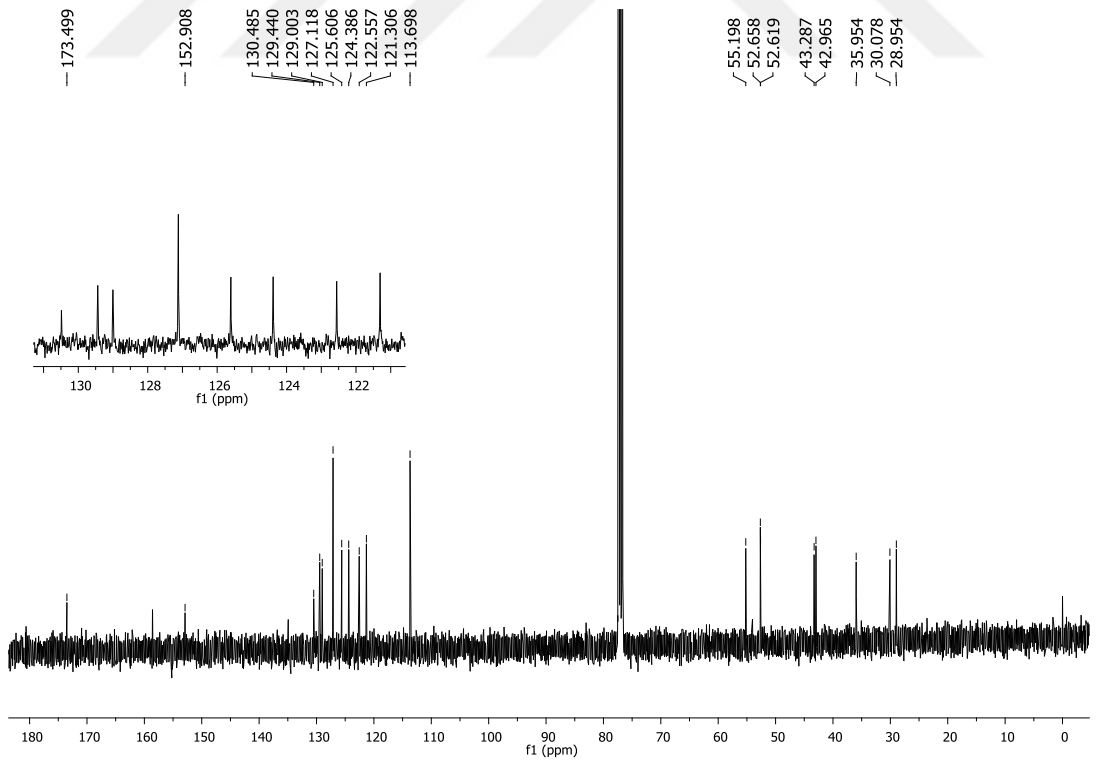


(b)

**Şekil 7.13.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metilstilril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12a**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



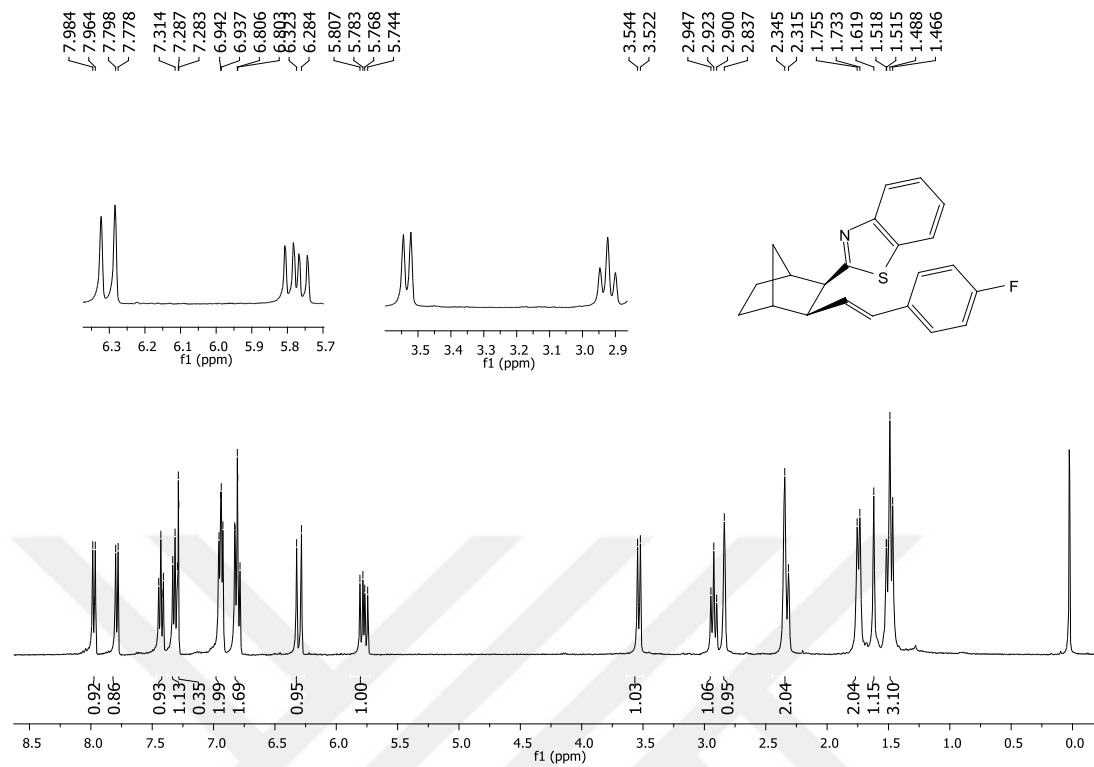
(a)



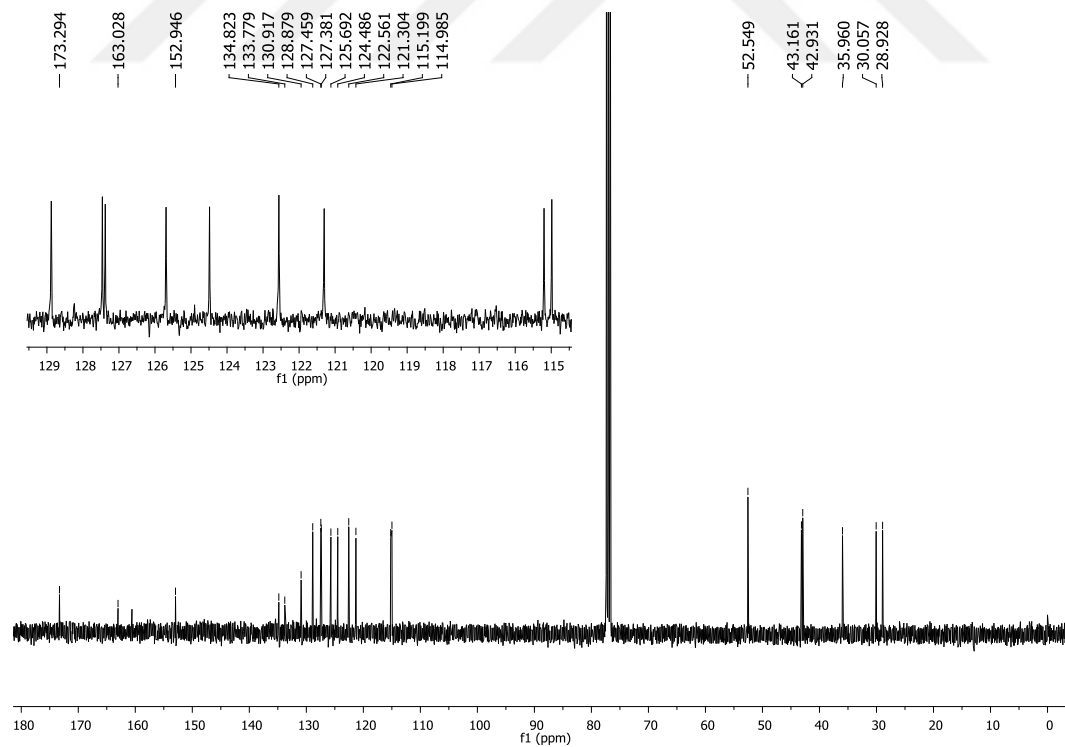
(b)

**Şekil 7.14.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12b**) bileşiğine ait **a**) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b**) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



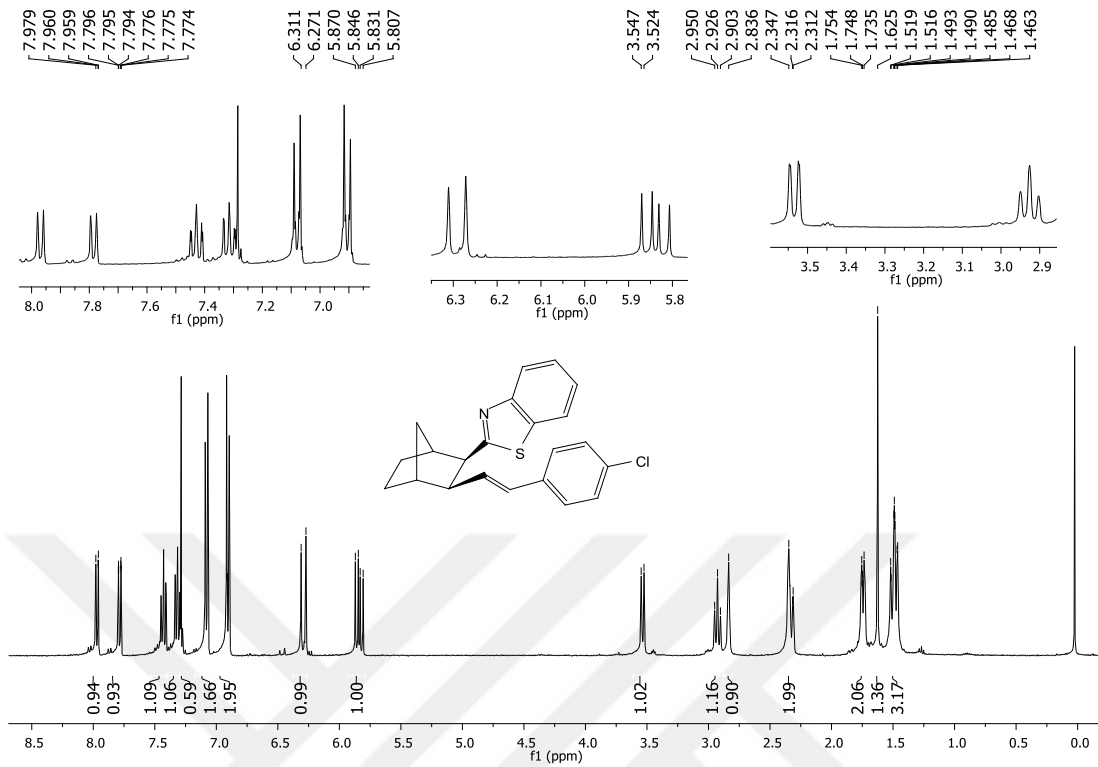


(a)

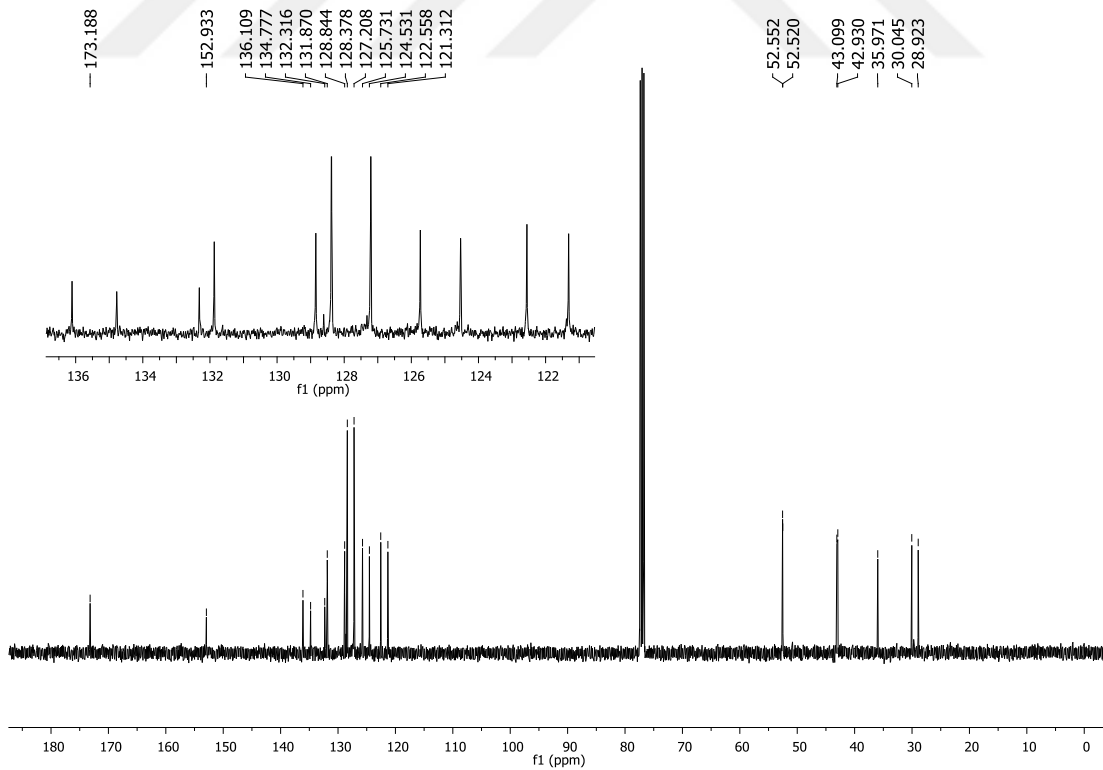


(b)

Şekil 7.15. 2-((1S,2R,3R,4R)-3-((E)-4-florsistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[d]tiyazol (12c) bileşiğine ait a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

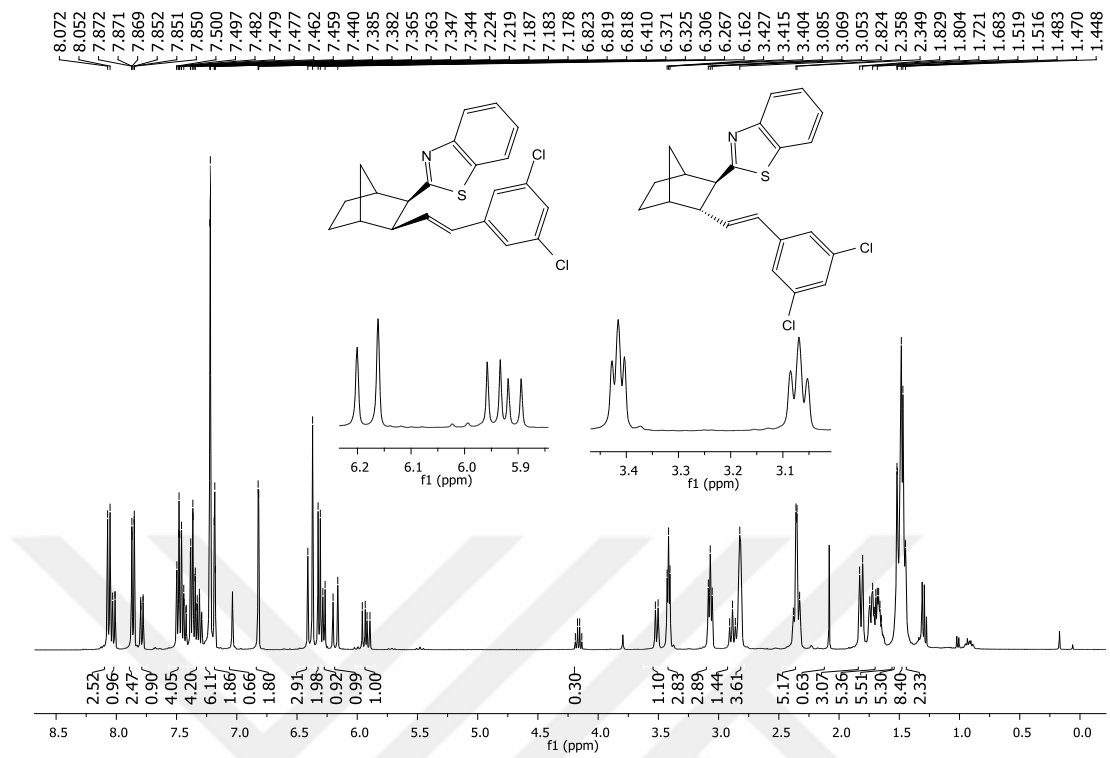


(a)

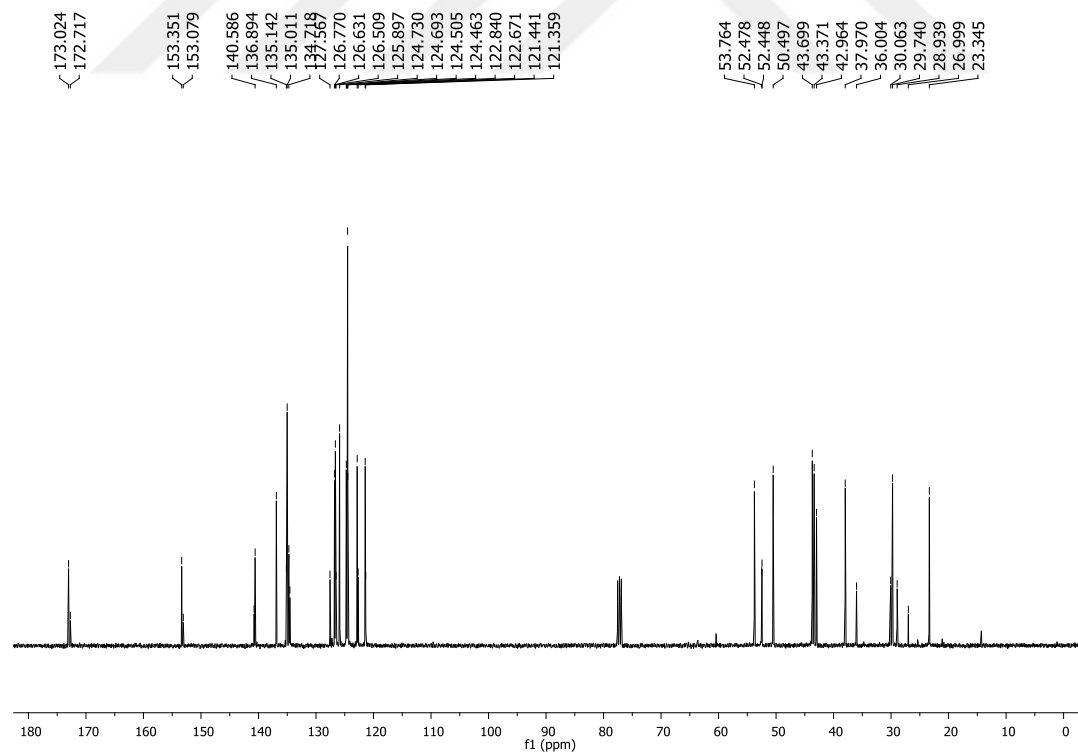


(b)

Şekil 7.16. 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-monoklorsistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[d]tiyazol (12d) bileşiğine ait a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

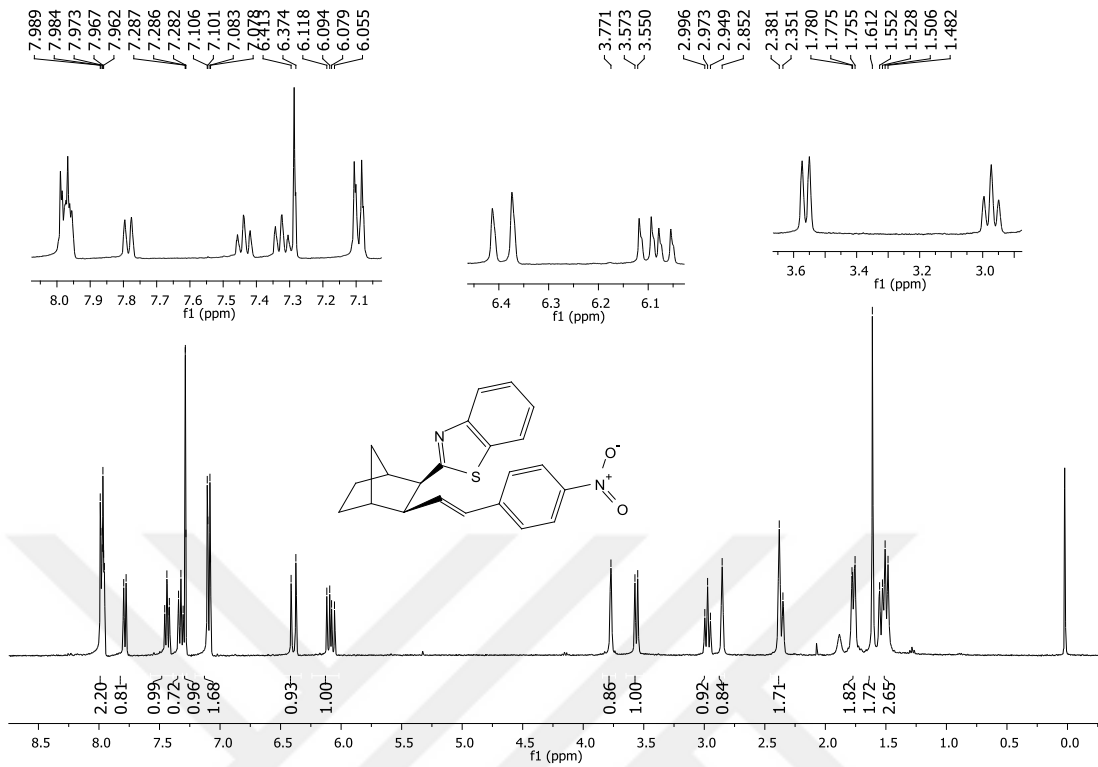


(a)

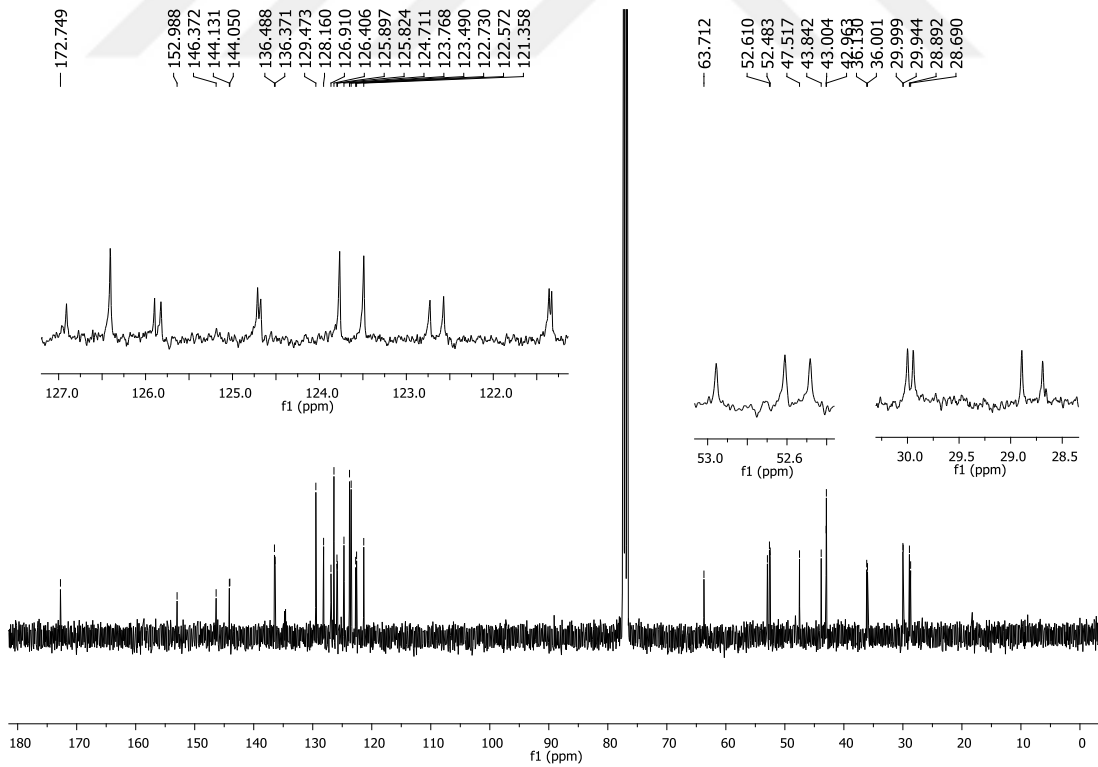


(b)

**Şekil 7.17.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-3,5-diklorstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12f-12f'**) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b)** <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

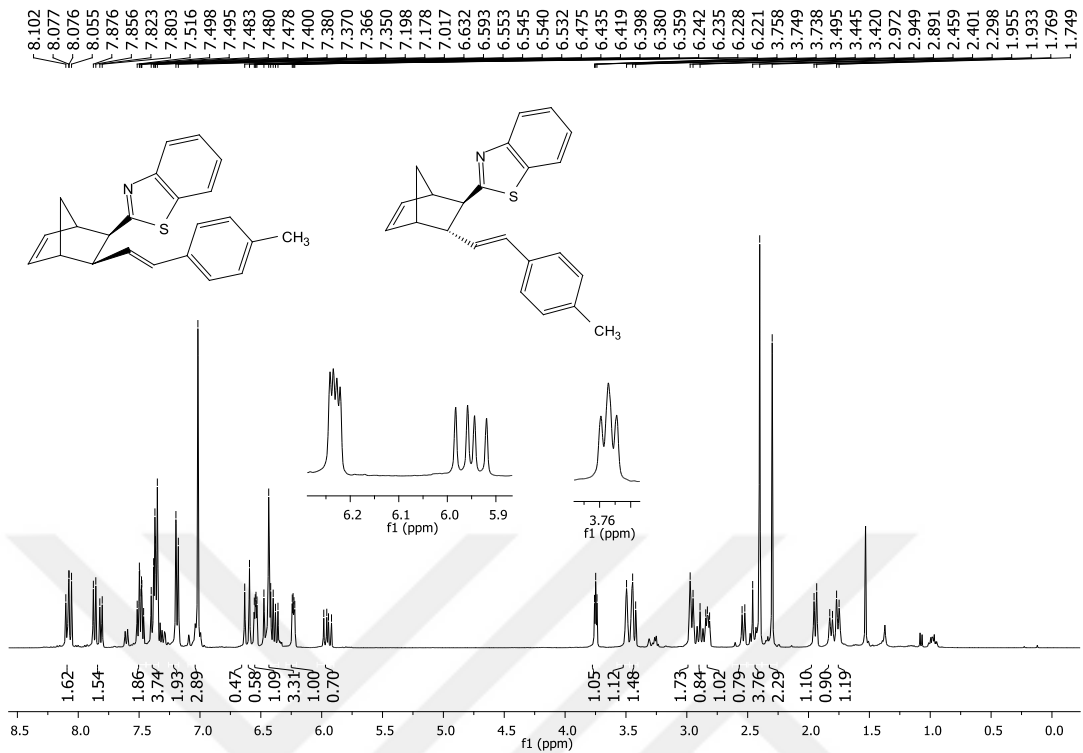


(a)

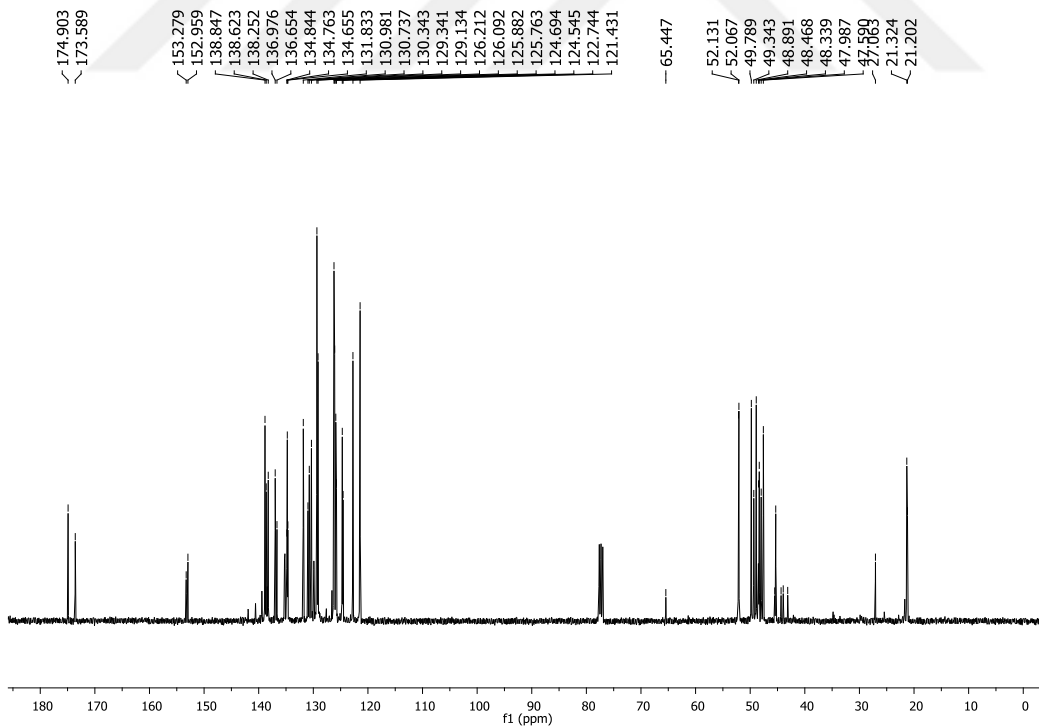


(b)

**Şekil 7.18.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*] tiyazol (**12g**) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b)** <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

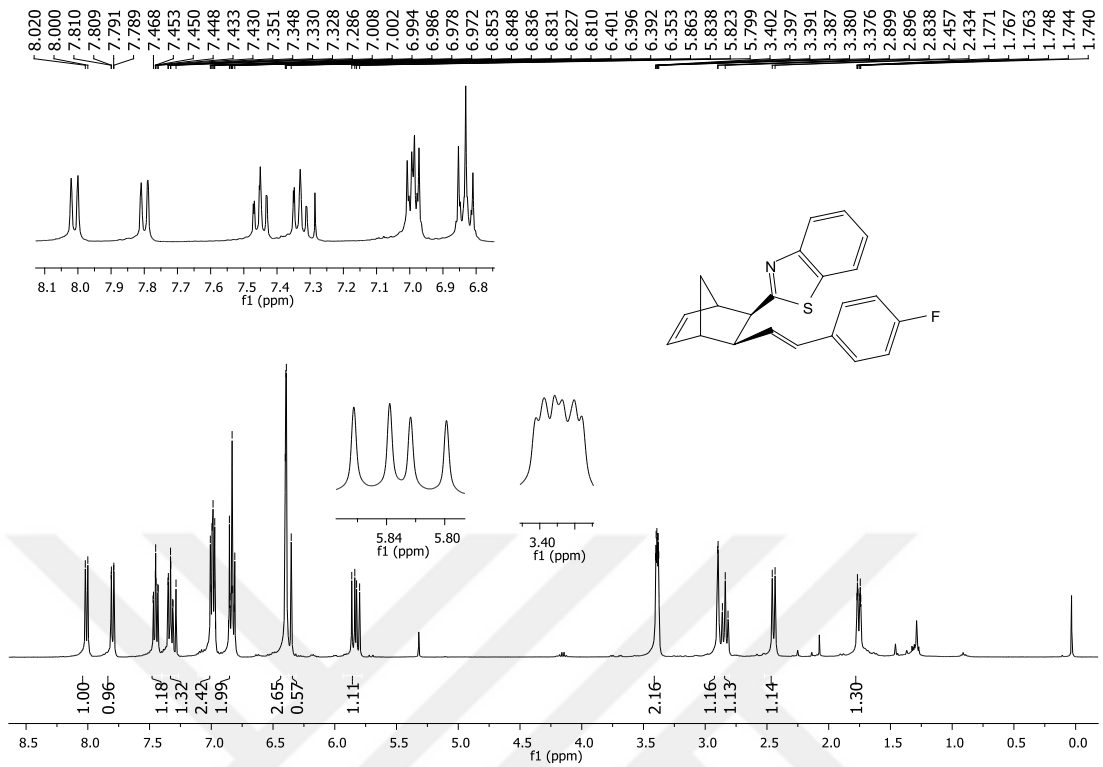


(a)

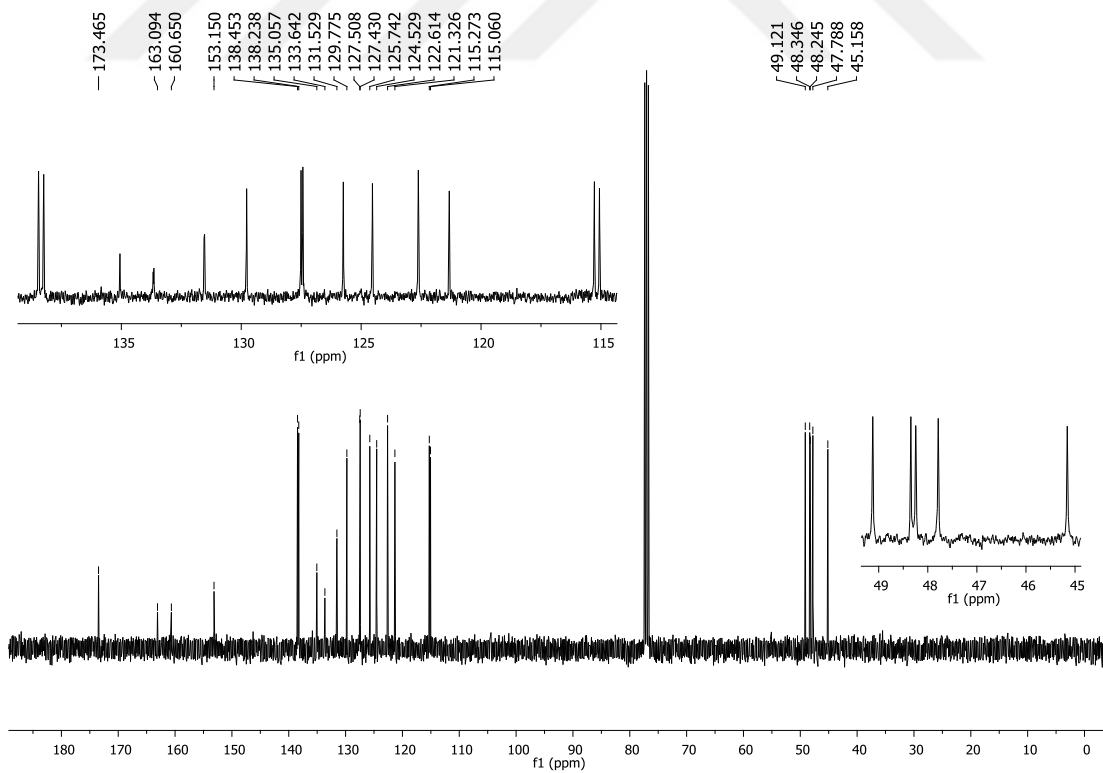


(b)

**Şekil 7.19.**  $2-((1R,2R,3S,4S) / 2-((1R,2R,3R,4S)-3-((E)-4\text{-metilstrill)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]thiazol (13a-13a')$  bileşiğine ait **a)**  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu **b)**  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

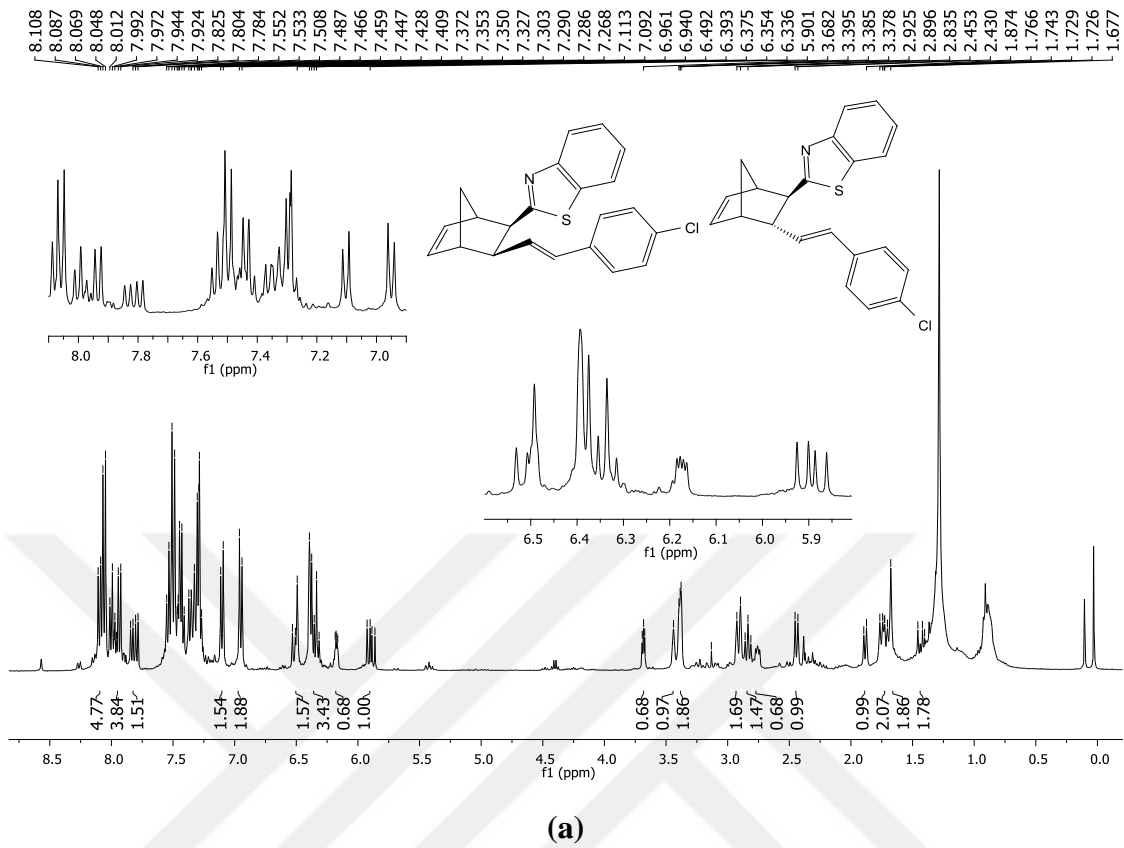


(a)

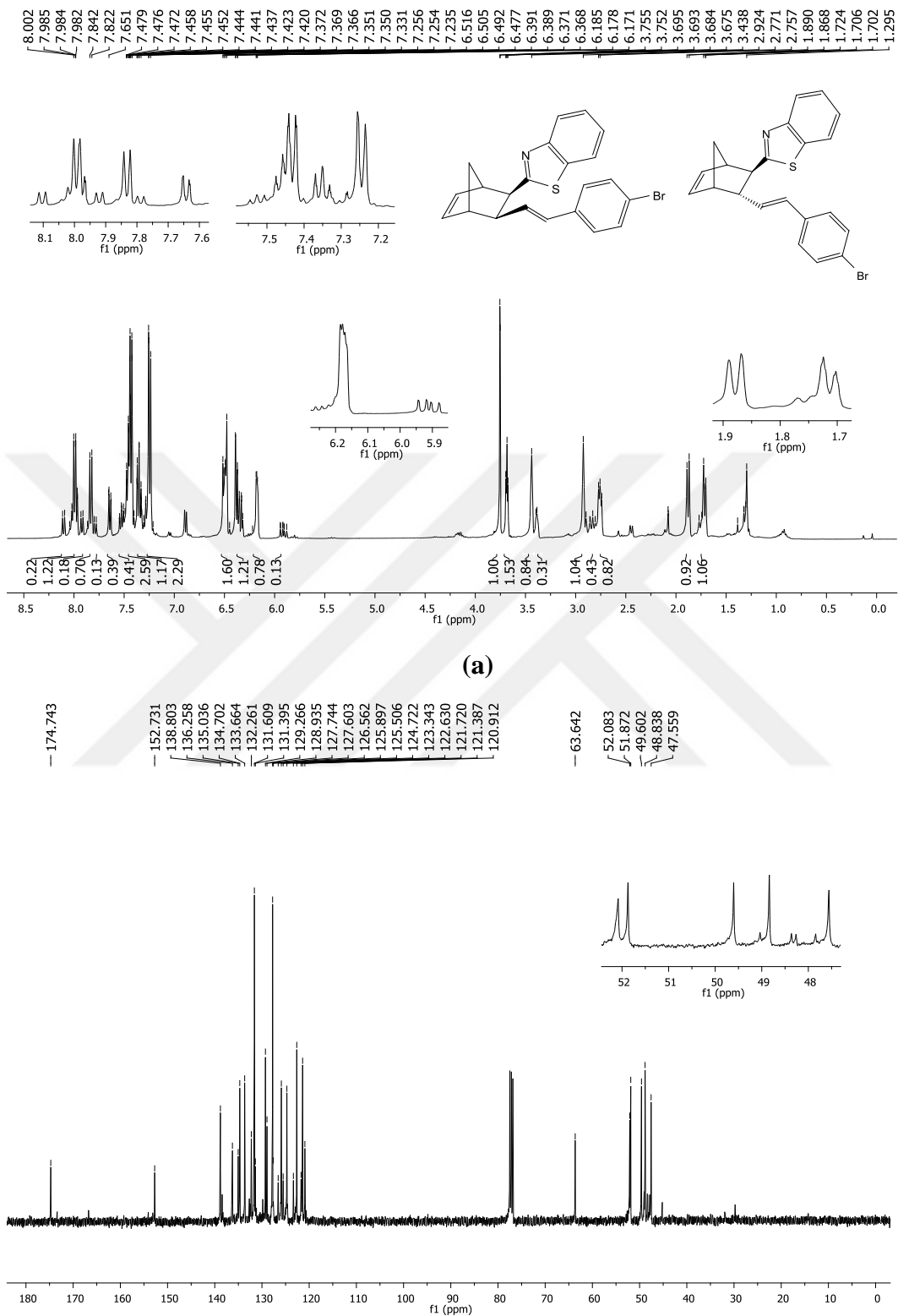


(b)

Şekil 7.20. 2-((1R,2R,3S,4S)-3-((E)-4-florstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]tiyazol (**13c**) bileşiğine ait a)  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu b)  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

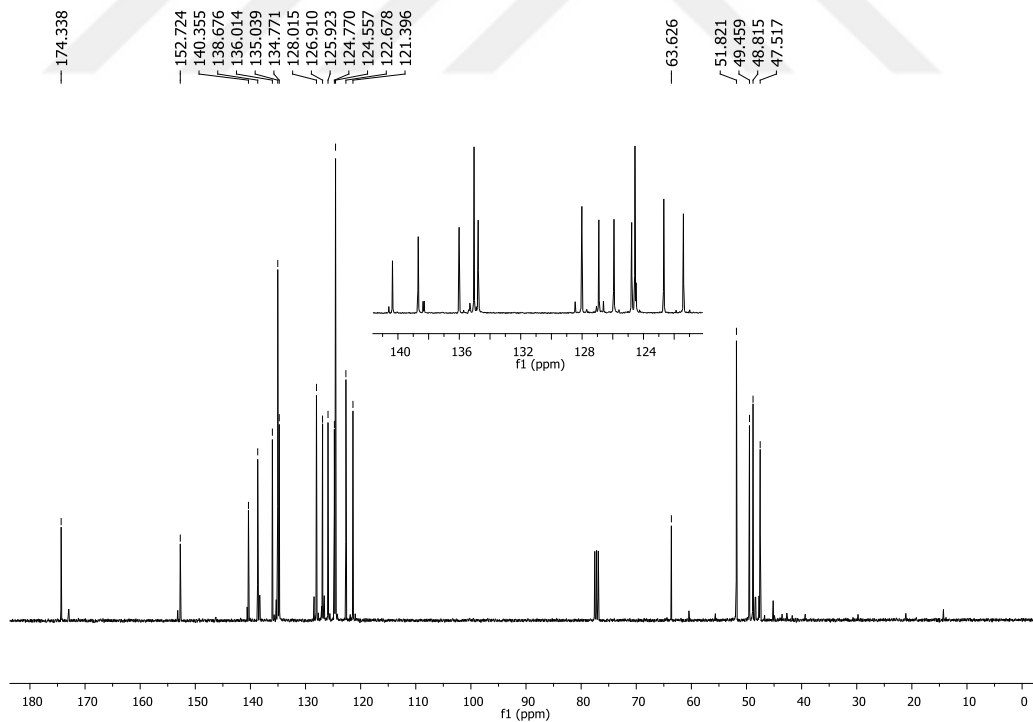
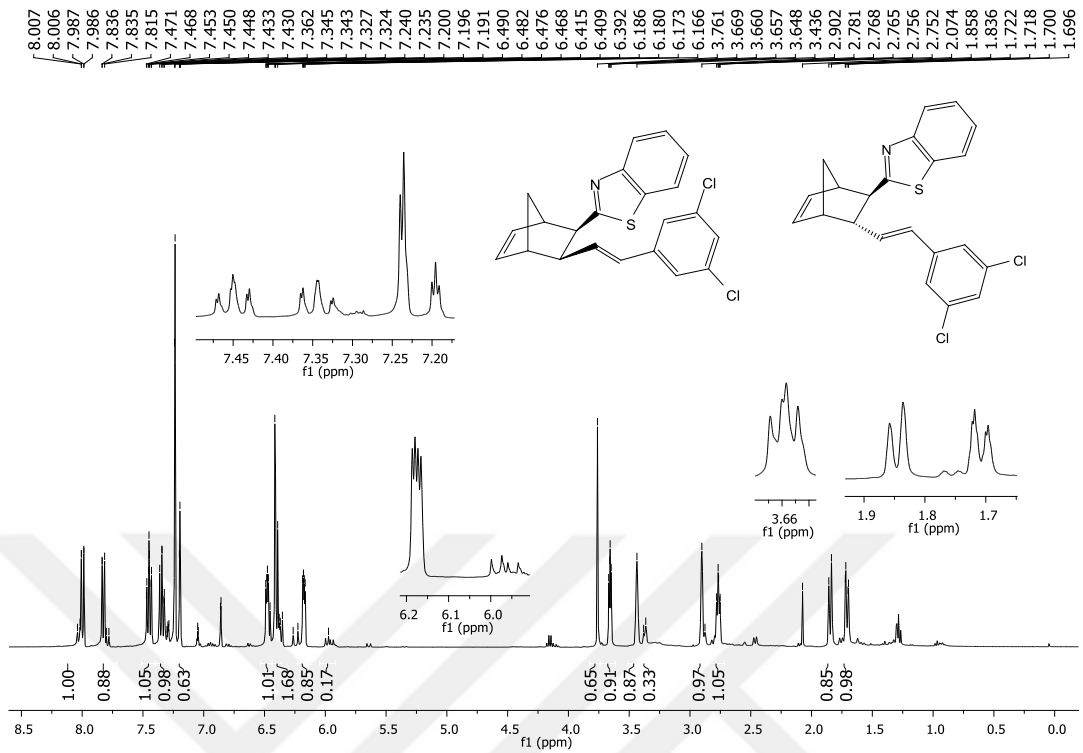


**Şekil 7.21.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*) / 2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-klorstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]thiazol (13*d*-13*d'*) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

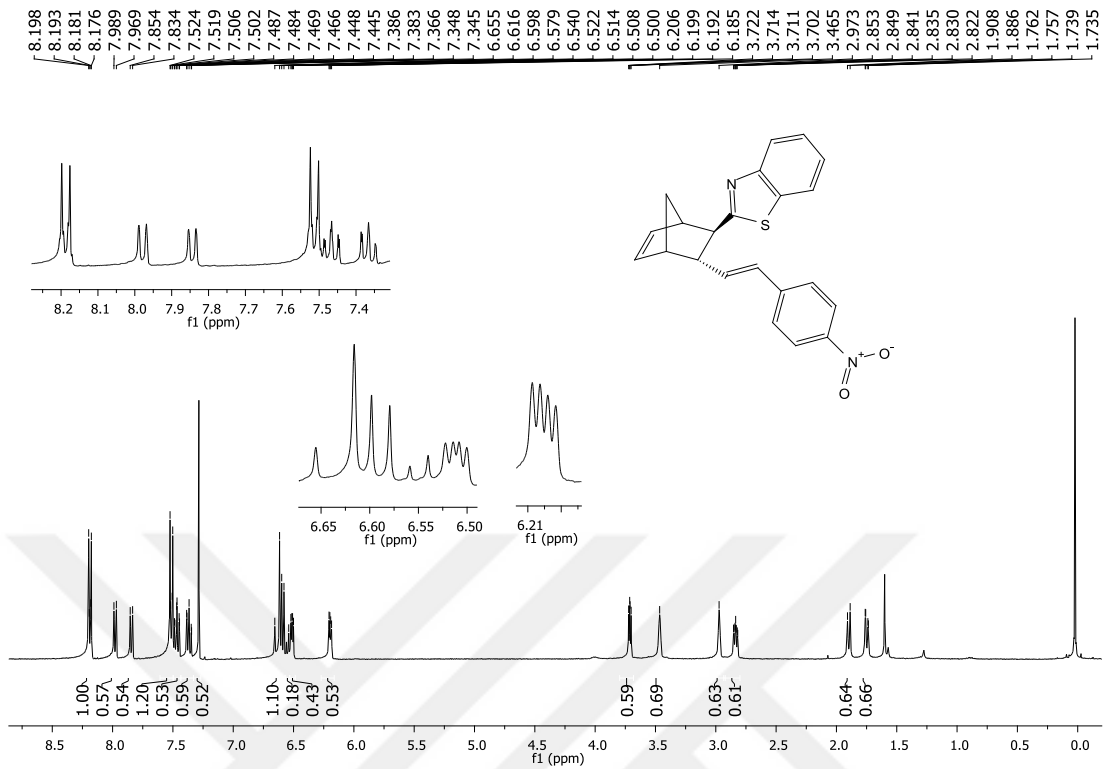


**Şekil 7.22.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*) / 2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]thiazol (**13e-13e'**) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b)** <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

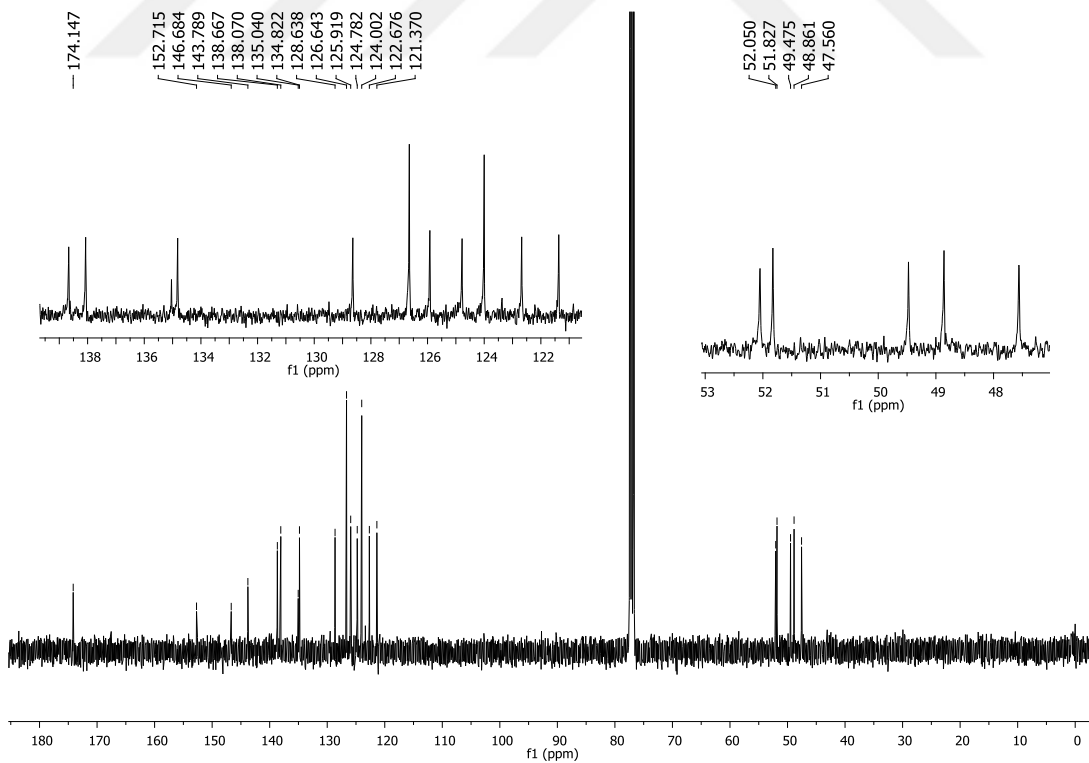




**Şekil 7.23.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*) / 2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-3,5-diklorstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]thiazol (**13f-13f'**) bileşiğine ait **a)** <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **b)** <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

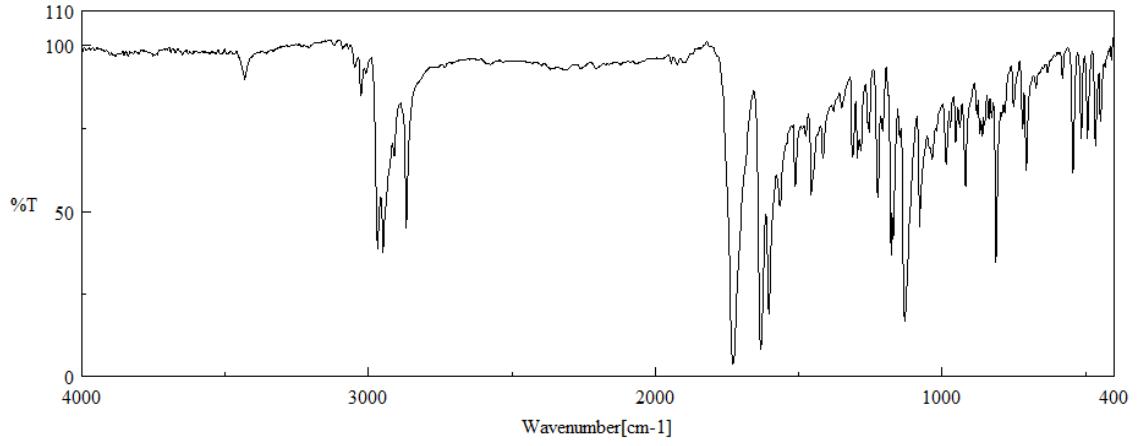


(a)

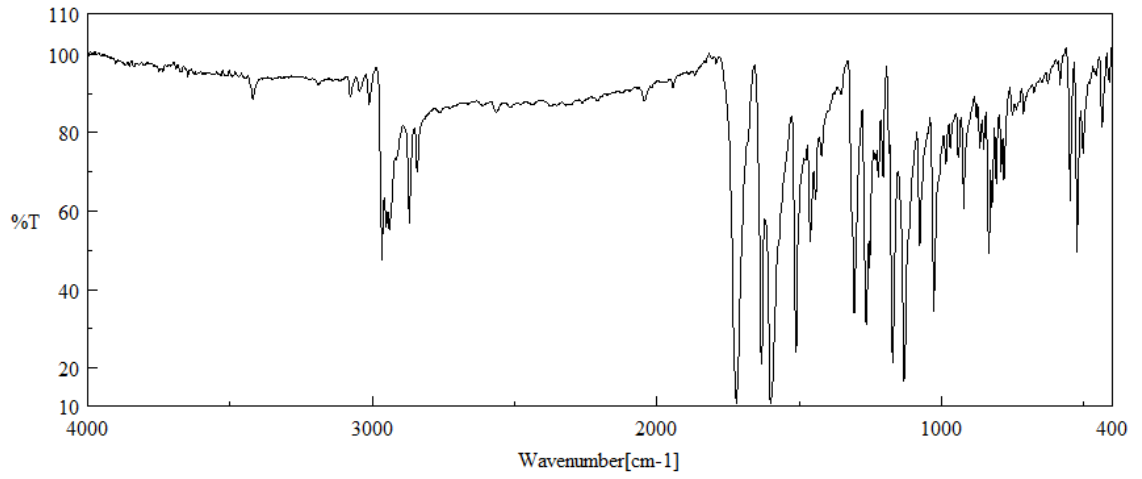


(b)

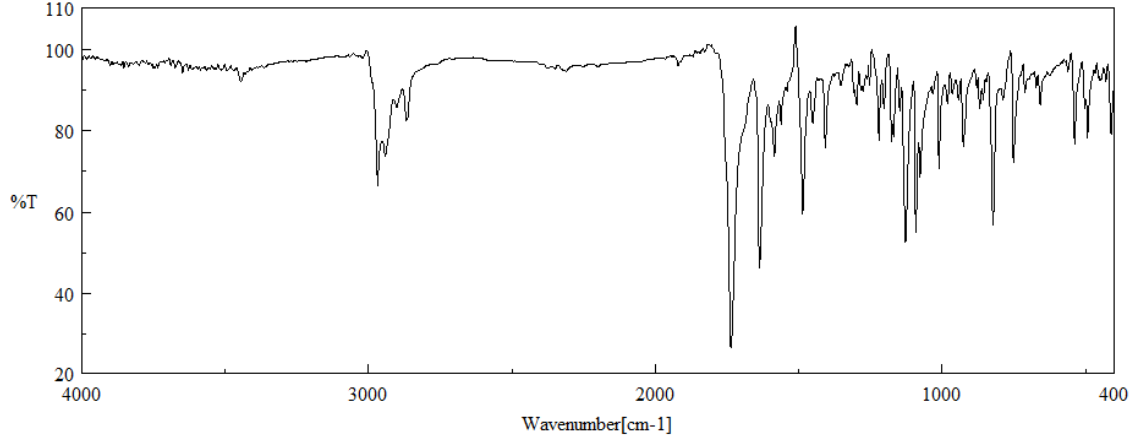
Şekil 7.24. 2-((1R,2R,3R,4S)-3-((E)-3,5-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[d]thiazol (13f') bileşiğine ait a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



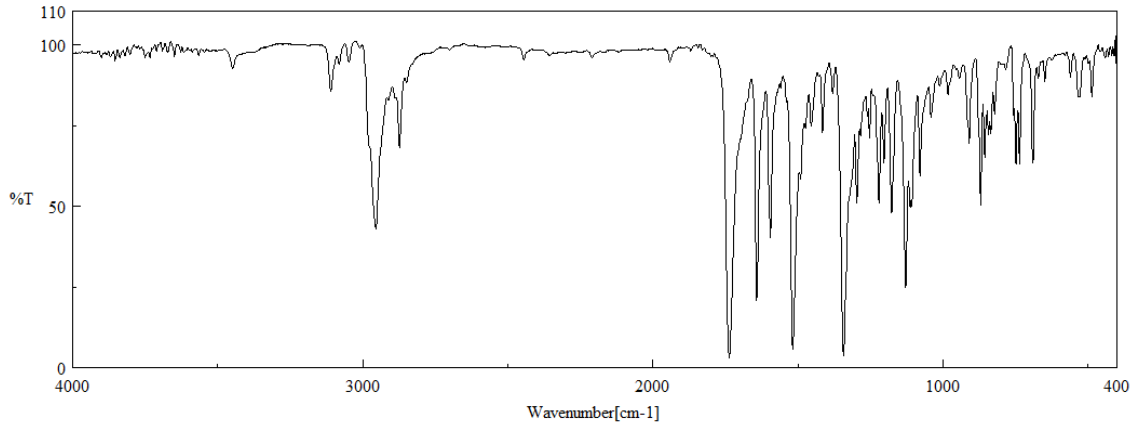
**Şekil 7.25.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9a**) bileşiğine ait IR Spektrumu



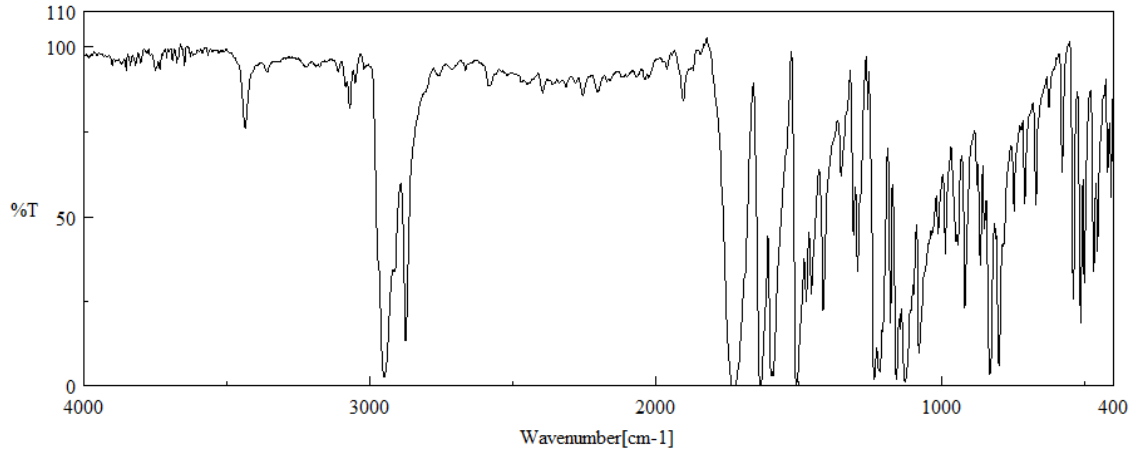
**Şekil 7.26.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9b**) bileşiğine ait IR Spektrumu



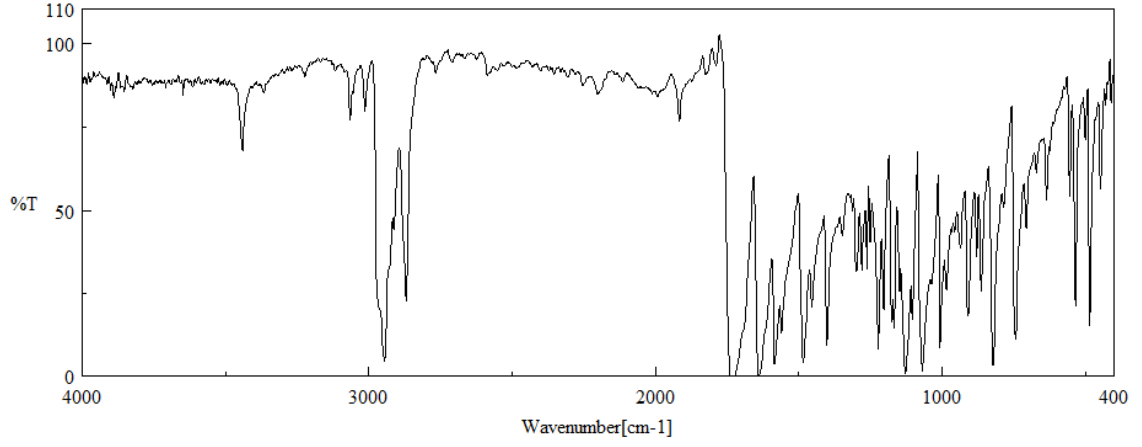
**Şekil 7.27.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9c**) bileşiğine ait IR Spektrumu



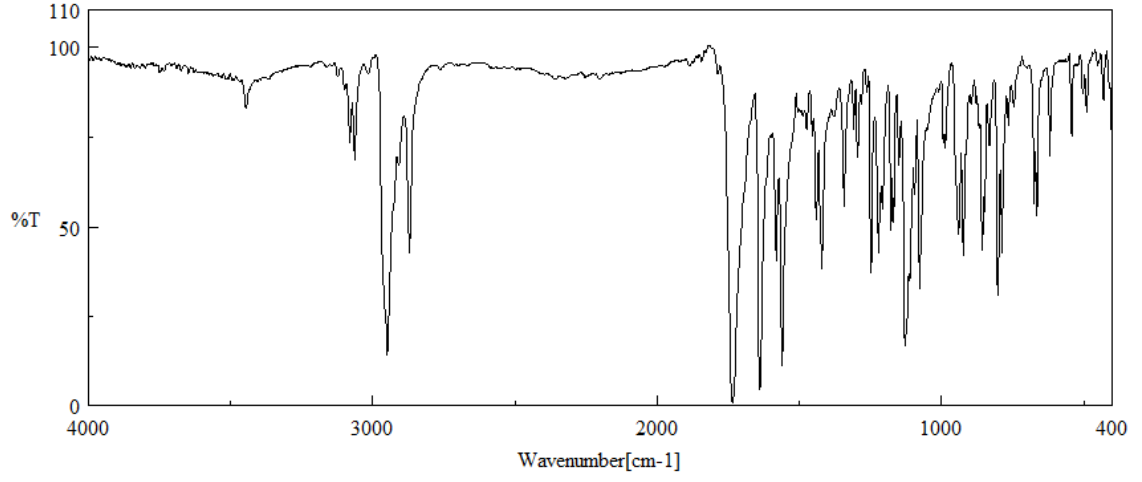
**Şekil 7.28.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-klorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9d**) bileşiğine ait IR Spektrumu



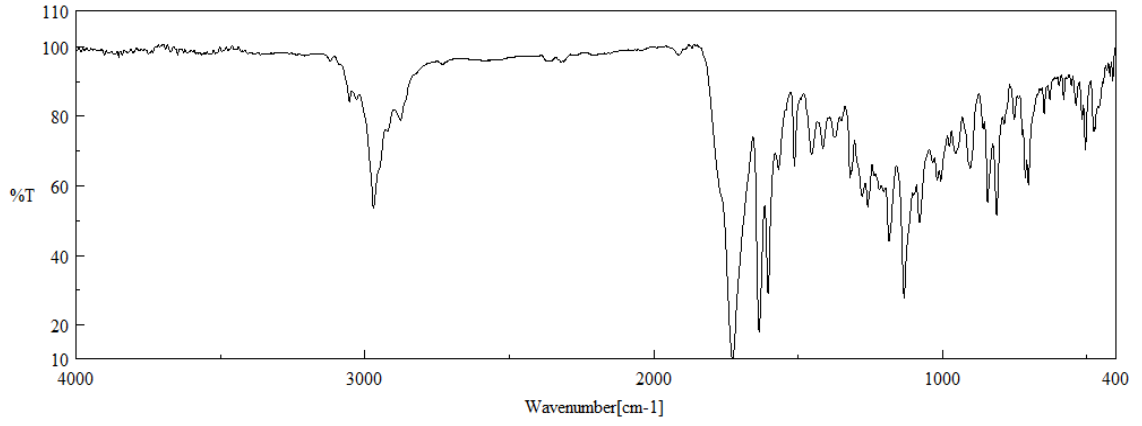
**Şekil 7.29.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9e**) bileşiğine ait IR Spektrumu



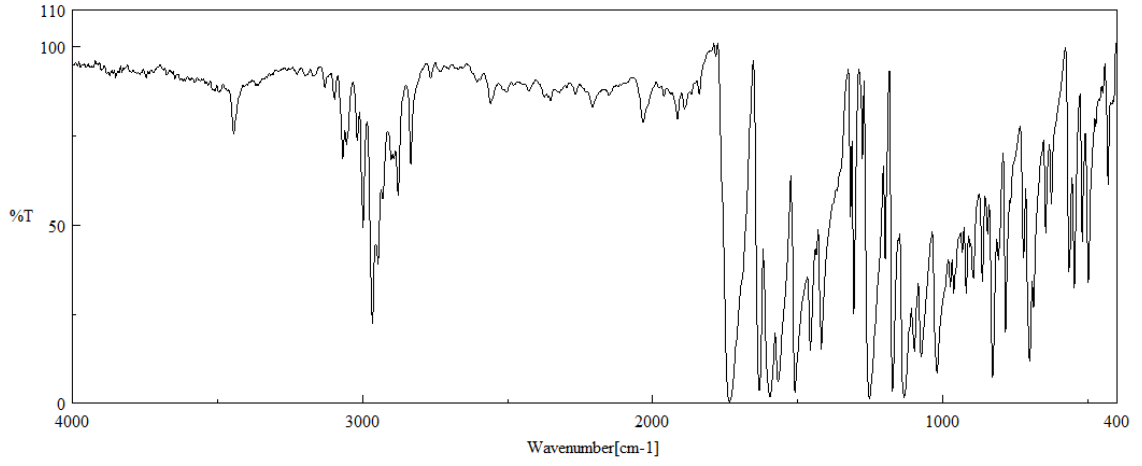
**Şekil 7.30.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9f**) bileşiğine ait IR Spektrumu



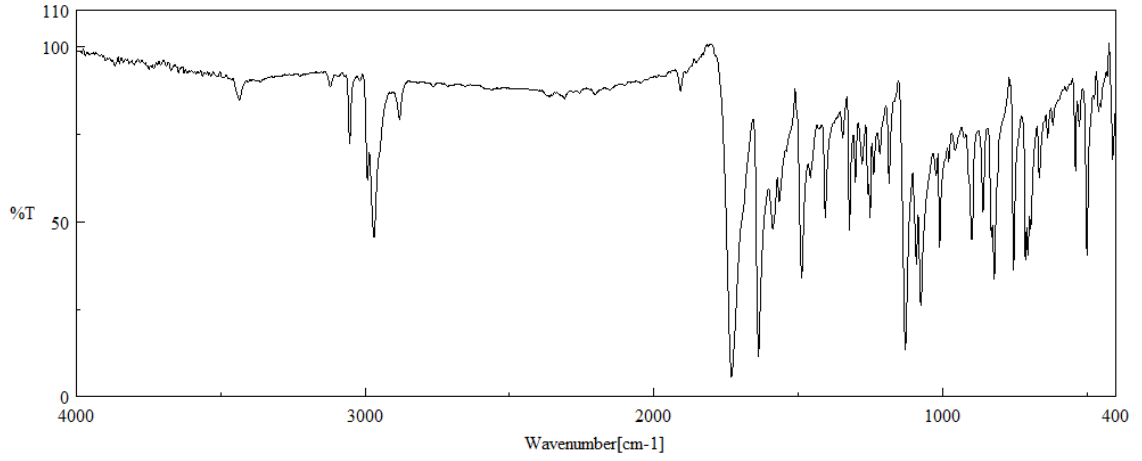
**Şekil 7.31.** (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,*E*)-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nonan-3-on (**9g**) bileşiğine ait IR Spektrumu



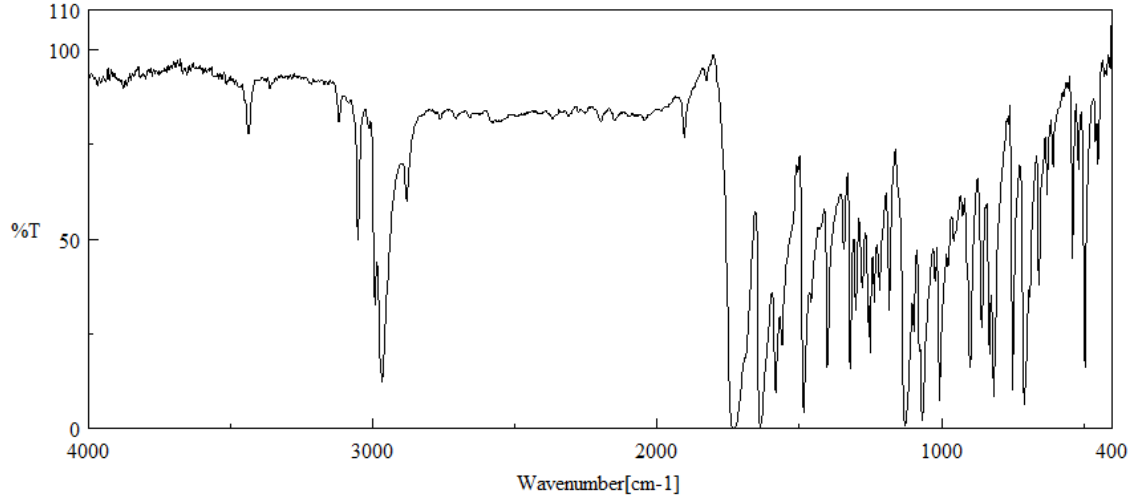
**Şekil 7.32.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-metilbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10a**) bileşiğine ait IR Spektrumu



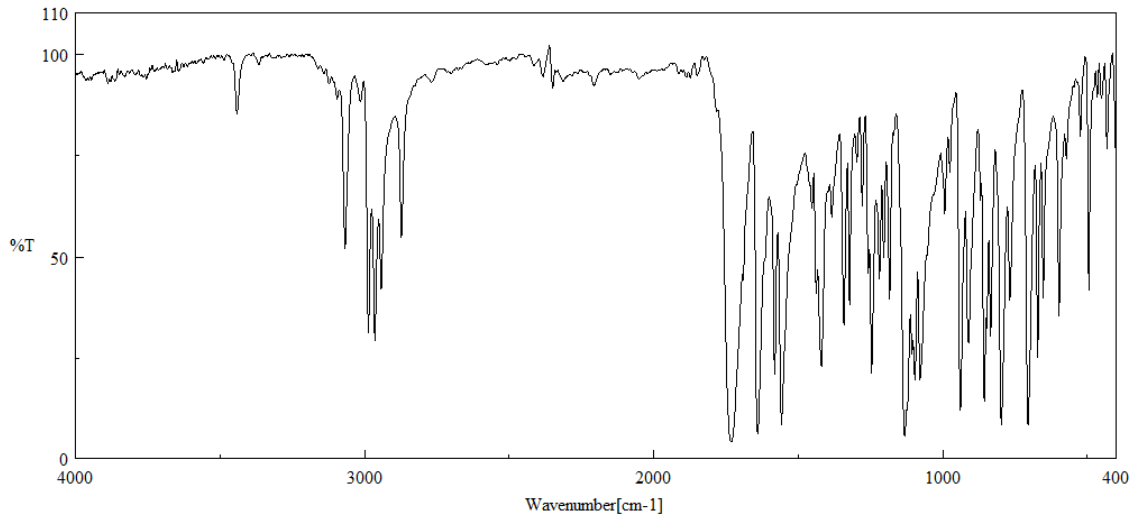
**Şekil 7.33.**  $(1R,2R,5S,6S,E)$ -4-(4-metoksibenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on **(10b)** bileşiğine ait IR Spektrumu



**Şekil 7.34.**  $(1R,2R,5S,6S,E)$ -4-(4-florbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on **(10c)** bileşiğine ait IR Spektrumu

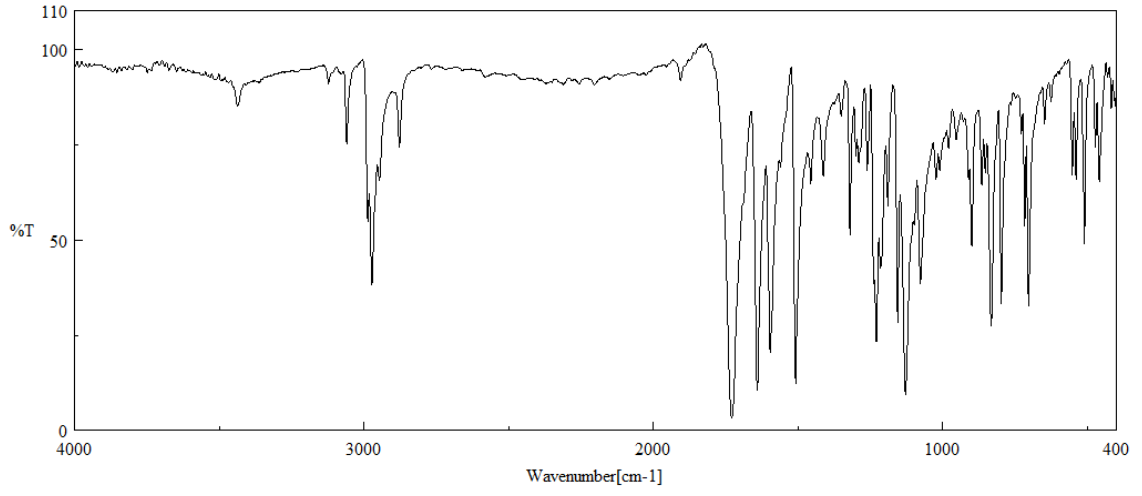


**Şekil 7.35.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-klorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10d**) bileşiğine ait IR Spektrumu

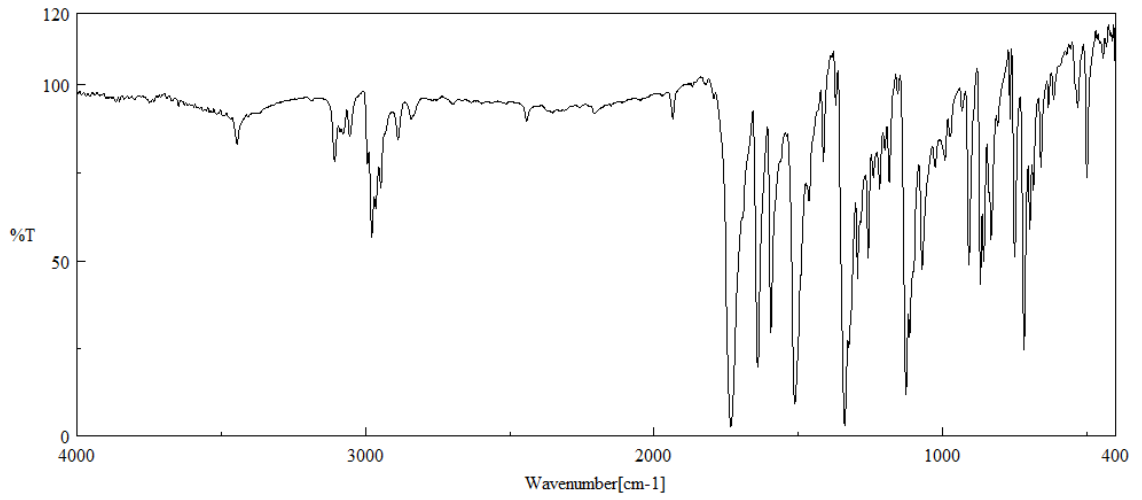


**Şekil 7.36.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-brombenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (**10e**) bileşiğine ait IR Spektrumu

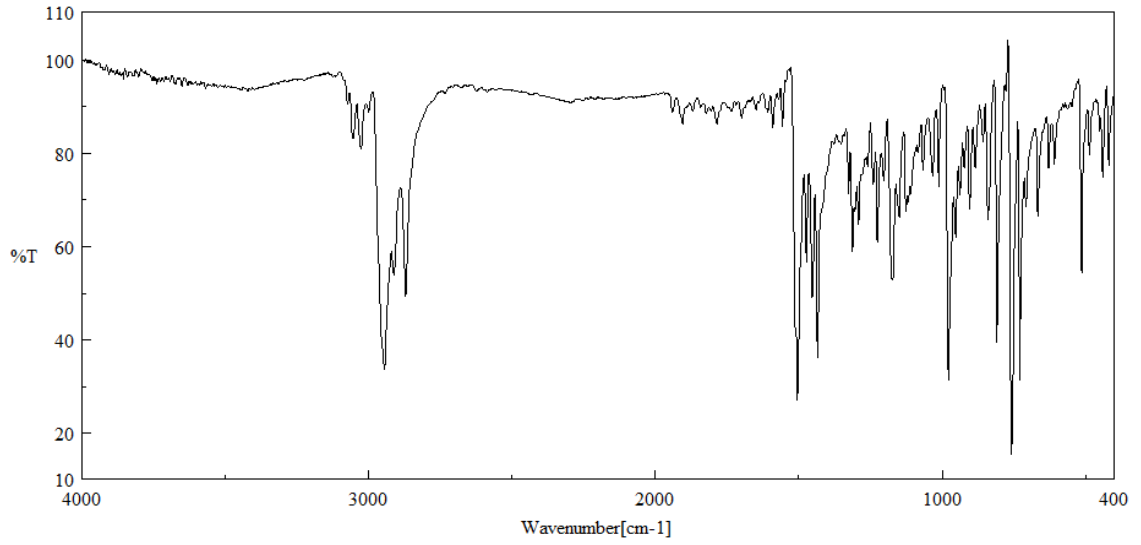




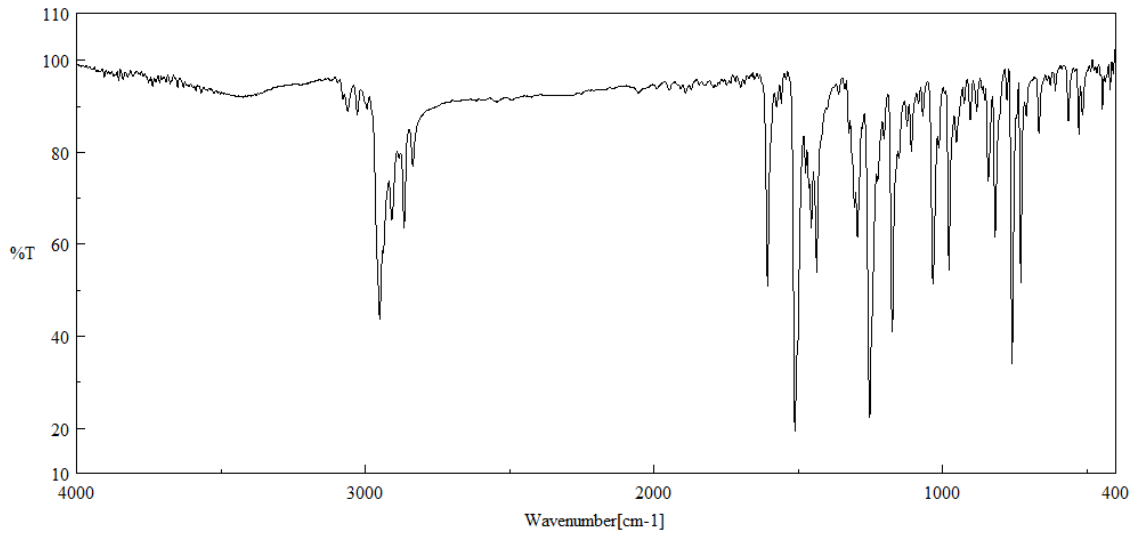
**Şekil 7.37.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(3,5-diklorbenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (10f) bileşiğine ait IR Spektrumu



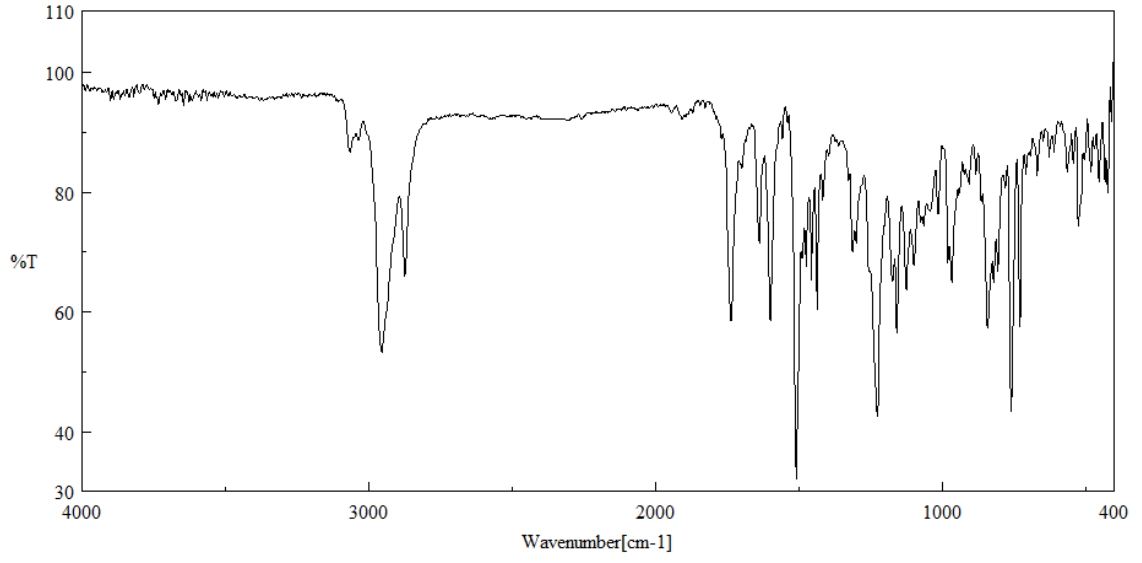
**Şekil 7.38.** (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,*E*)-4-(4-nitrobenziliden)trisiklo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-7-en-3-on (10g) bileşiğine ait IR Spektrumu



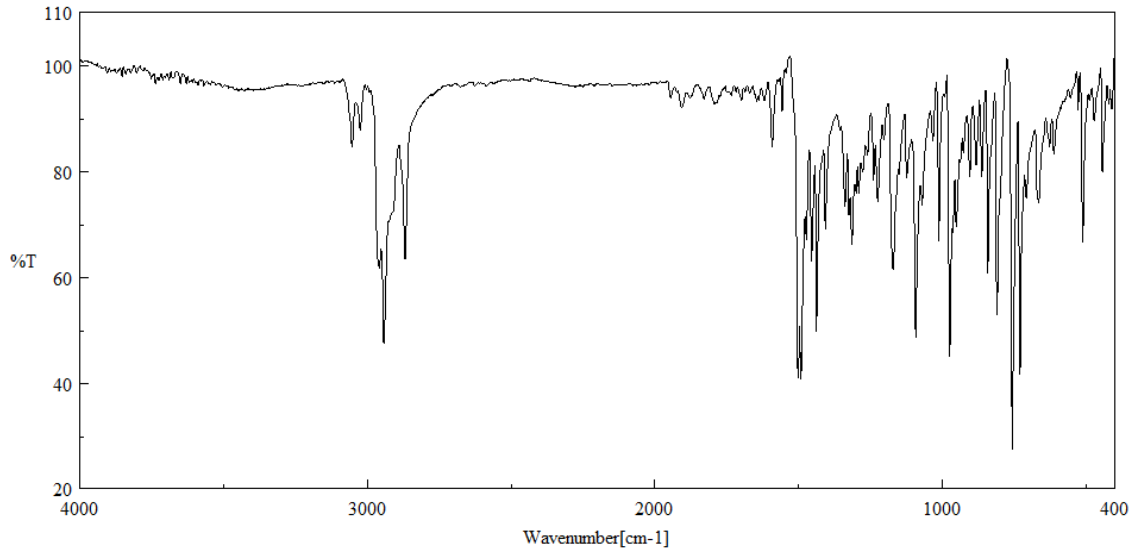
**Şekil 7.39.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metilstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*] tiyazol (**12a**) bileşğine ait IR Spektrumu



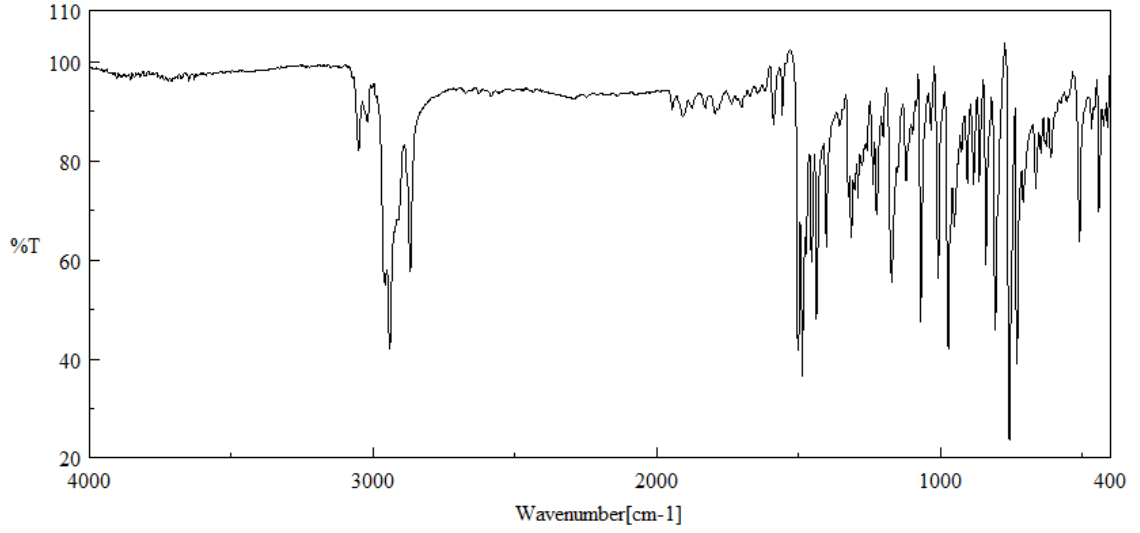
**Şekil 7.40.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*] tiyazol (**12b**) bileşğine ait IR Spektrumu



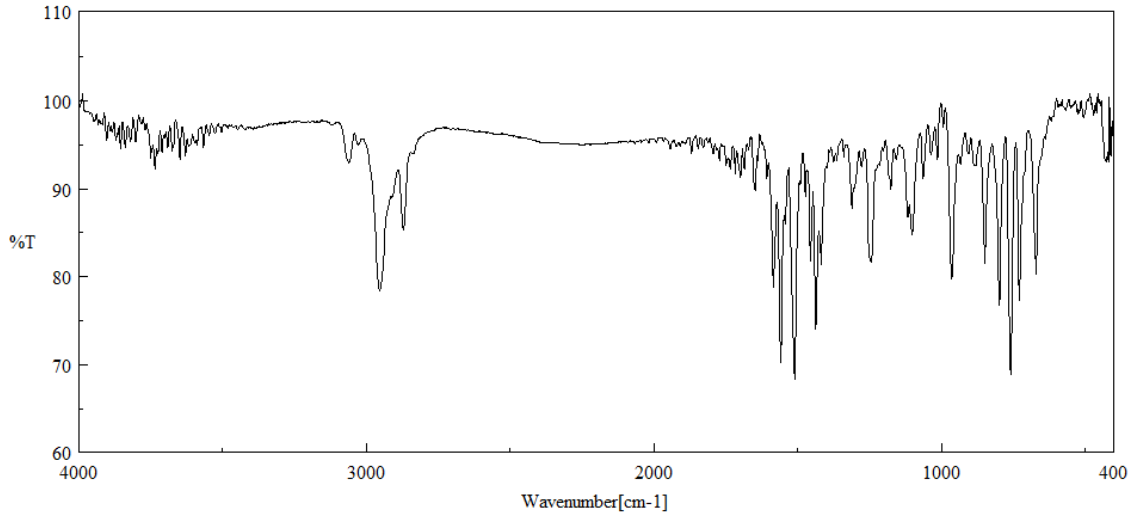
**Şekil 7.41.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-florstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*] tiyazol (**12c**) bileşğine ait IR Spektrumu



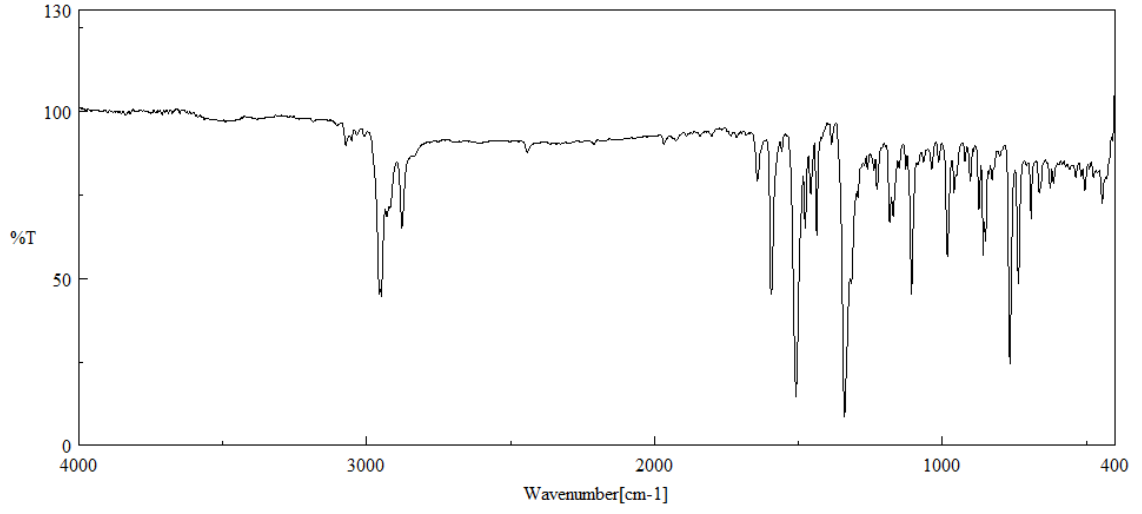
**Şekil 7.42.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-klorstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*] tiyazol (**12d**) bileşğine ait IR Spektrumu



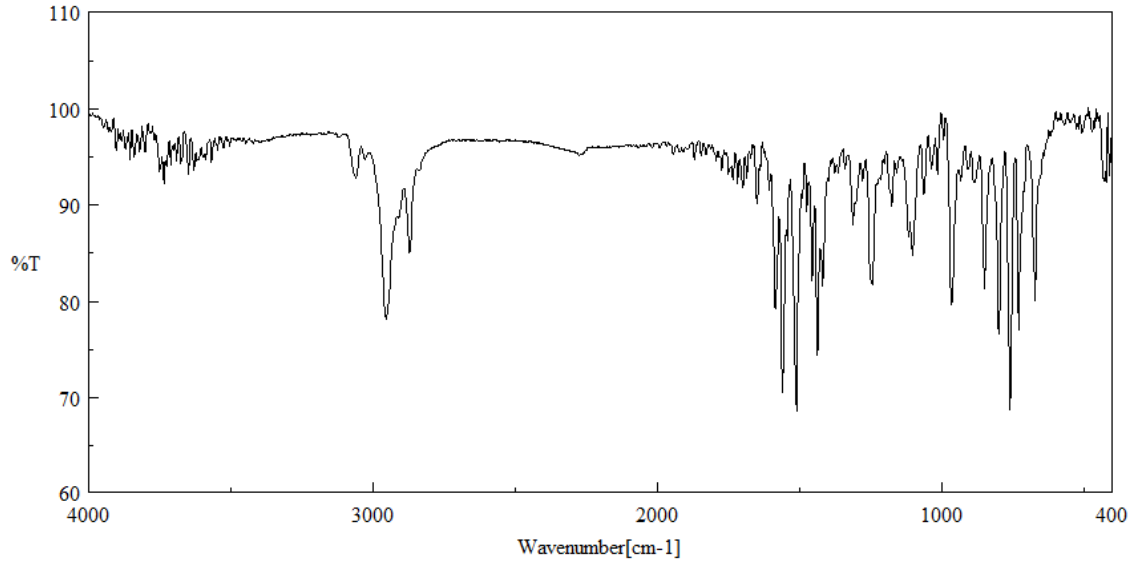
**Şekil 7.43.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12e**) bileşiğine ait IR Spektrumu



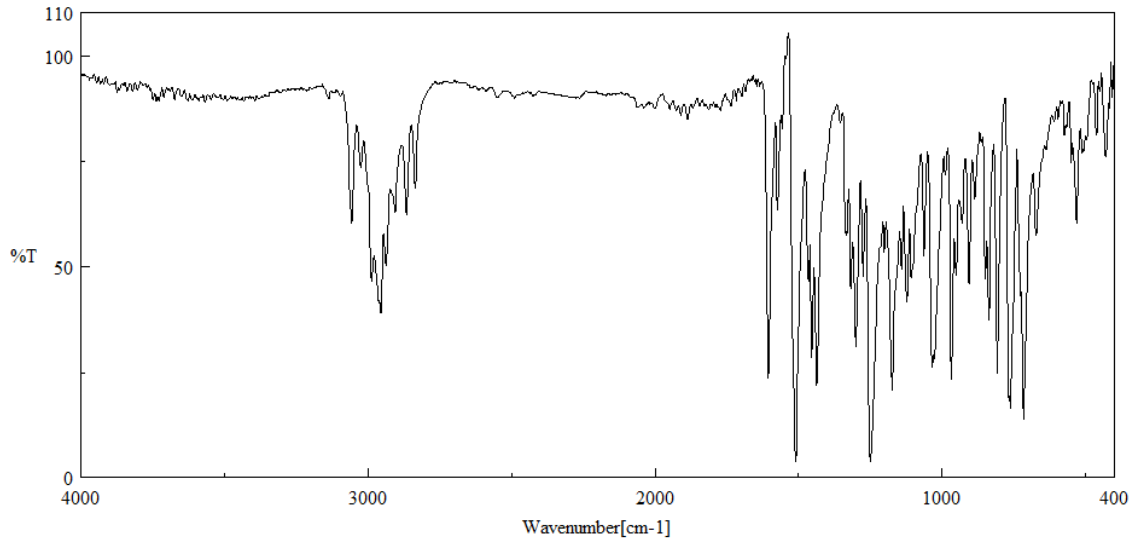
**Şekil 7.44.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)/ 2-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-((*E*)-3,5-diklorstiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12f-12f'**) bileşiğine ait IR Spektrumu



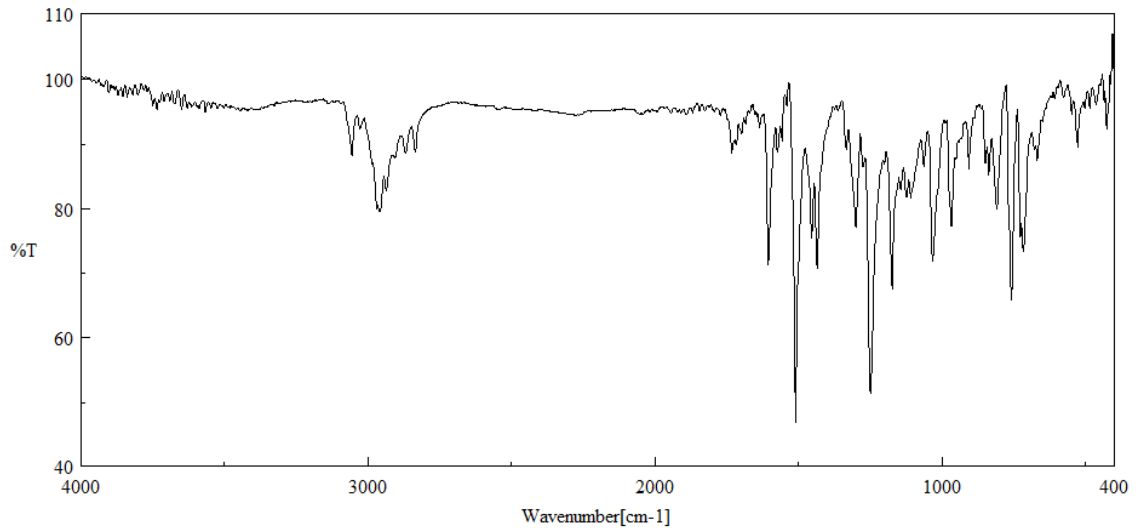
**Şekil 7.45.** 2-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*E*)-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]heptan-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**12g**) bileşiğine ait IR Spektrumu



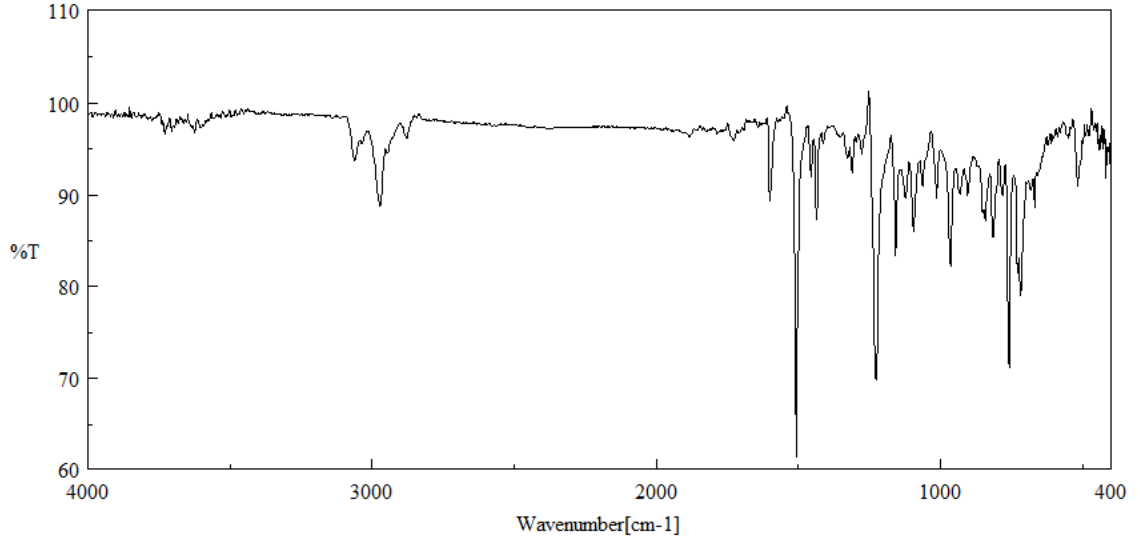
**Şekil 7.46.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)/2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-metilstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13a-13a'**) bileşiğine ait IR Spektrumu



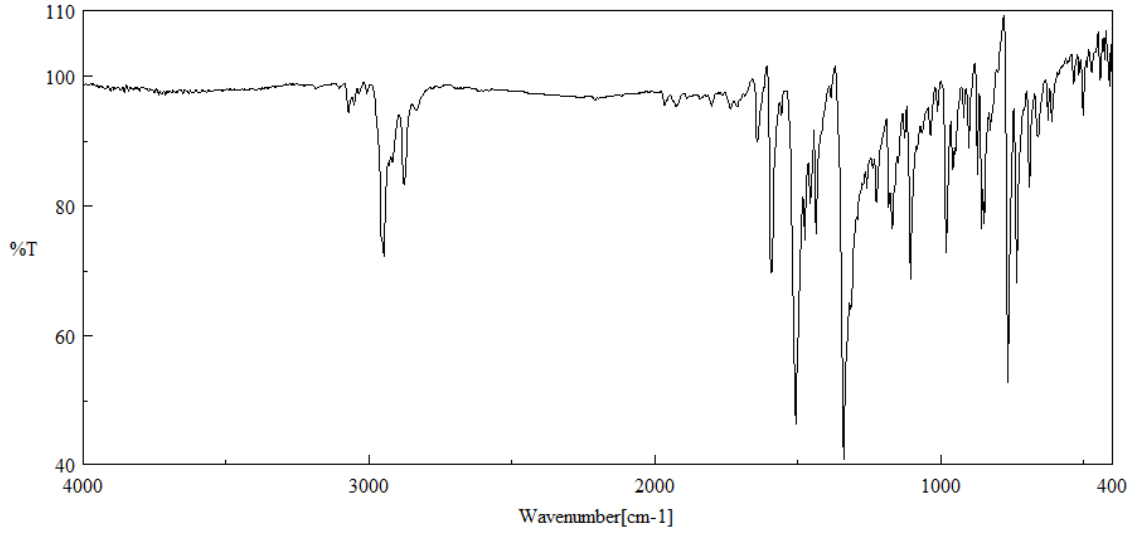
**Şekil 7.47.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo [*d*]tiyazol (**13b**) bileşiğine ait IR Spektrumu



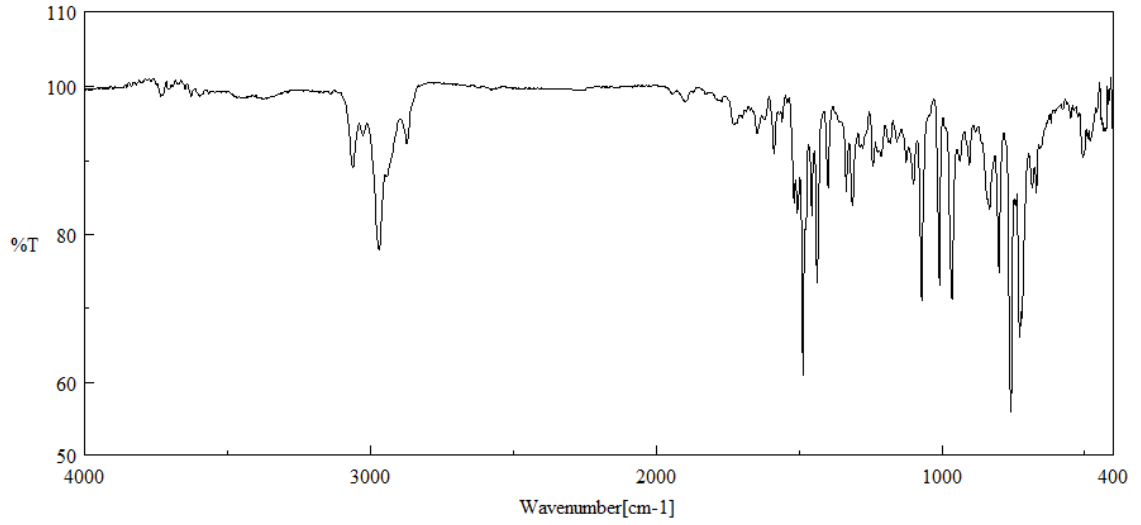
**Şekil 7.48.** 2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-metoksistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo [*d*]tiyazol (**13b'**) bileşiğine ait IR Spektrumu



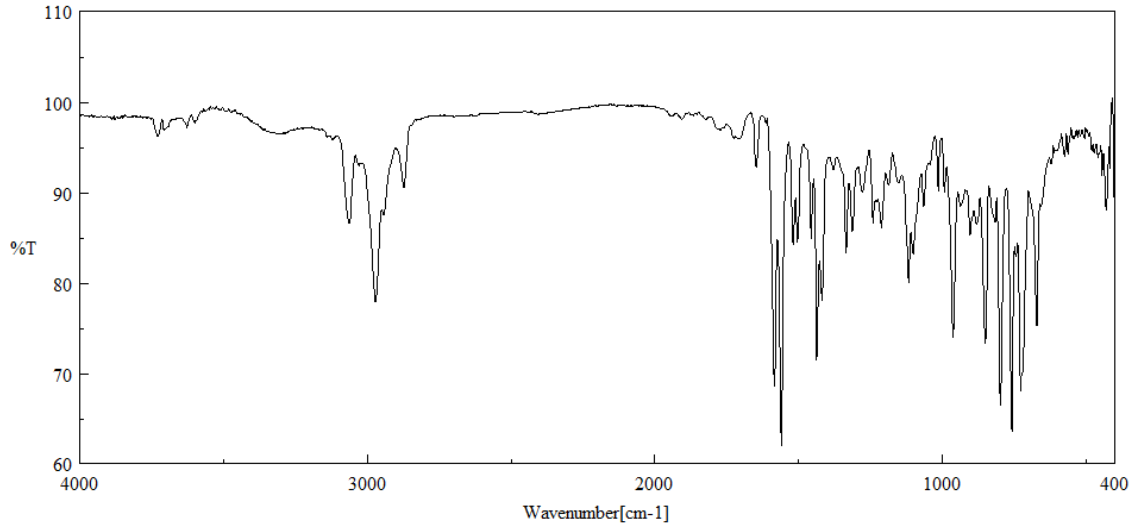
**Şekil 7.49.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-((*E*)-4-florsistiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo [*d*]tiyazol (**13c**) bileşiğine ait IR Spektrumu



**Şekil 7.50.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)/2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-klorstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo [*d*]tiyazol (**13d-13d'**) bileşiğine ait IR Spektrumu

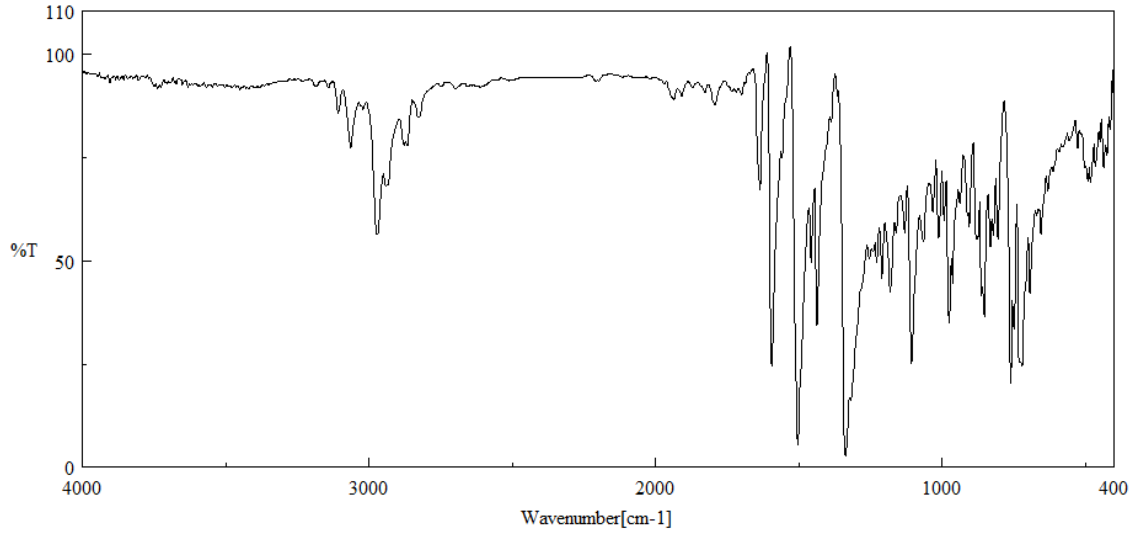


**Şekil 7.51.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)/2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-bromstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13e-13e'**) bileşiğine ait IR Spektrumu



**Şekil 7.52.** 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)/2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-3,5-diklorstiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzo[*d*]tiyazol (**13f-13f'**) bileşiğine ait IR Spektrumu





**Şekil 7.53.** 2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*E*)-4-nitrostiril)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2il)benzo[*d*] tiyazol (**13g'**) bileşiğine ait IR Spektrumu

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

**Adı Soyadı:** Meryem KEÇECİ SARIKAYA

**Doğum Yeri ve Yılı:** Refahiye /06.06.1984

**Medeni Hali:** Evli

**Yabancı Dili:** İngilizce

**Telefon:** 0505 380 52 21

**E-mail:** [meryemist34@gmail.com](mailto:meryemist34@gmail.com)

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Yılı
Doktora	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü/TOKAT	2011-2017
Yüksek Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü/TOKAT	2008-2011
Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi/TOKAT	2001-2006
Lise	Üsküdar Lisesi/ İSTANBUL	1997-2000

## PROJELER

‘‘Bisiklo[2.2.2]Okten Temelli Terpenoid Tipi Kalkon Analogları Sentezi Ve Karakterizasyonu’’başlıklı 2007/25 numaralı **Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi**-Araştırmacı.

‘‘Antitümör Aktivite Gösterebilecek Yeni Bir Sınıf 2-Substitüe Benzotiyazollerin Sentezi ve Aktivitelerinin İncelenmesi’’ başlıklı 111T111 numaralı **TÜBİTAK Projesi**-Bursiyer.

## YAYINLAR

Budak, Y., Gürdere, M. B., **Keçeci, M.** ve Ceylan, M., 2010. Preparation of diethyl malonate adducts from chalcone analogs containing a thienyl ring. Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia, 24 (1), 85-91.

Ceylan, M., Karaman, İ. ve **Keçeci Sarıkaya, M.**, 2013. Synthesis, characterization and biological activities of novel chalcone derivatives, containing 4, 7-ethanoisindole-1, 3-dione units. Organic Communications, 6 (3), 102-109.

## BİLDİRİLER

**Keçeci, M.**, Gezegen, H. ve Ceylan, M., 2011. Kalkon Türevlerine Dietil Malonatın 1,4-Katılması ve Hetero Halkalı Ürünlere Dönüşümü. 25. Ulusal Kimya Kongresi, 27 Haziran - 2 Temmuz 2011, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.

**Keçeci, M.**, Ceylan, M., Gezegen, H. ve Fındık, E., 2011. 2-{4-[(2E)-3-Fenilprop-2-enoyl]fenil}-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7- etanoisindol-1,3-dion) Türevlerinin Sentezini ve Karakterizasyonunu. 25. Ulusal Kimya Kongresi, 27 Haziran - 2 Temmuz 2011, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.

Fındık; E., Yağlıoğlu, A. Ş., Akdoğan, N. Esen, Z., **Keçeci Sarıkaya, M.**, Üremiş, M. ve Ceylan, M., 2013. 2-((1s,2s)-2-((e)-stiril)siklopent-3-enil)benzo[d]tiyazol türevlerinin sentezi ve anti-kanser aktiviteleri. 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Kimyagerler Derneği, Antalya.

**Keçeci Sarıkaya, M.**, Demir, G., Gürbüzlü, B., Ceylan, M., Gezegen, H. ve Akdoğan, N., 2013. Yeni 5,5'-(1,3-fenilen)bis[1-asetil-3-(aril)-4,5-dihidro-1h-pirazol] türevlerinin sentezi ve anti-mikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi. 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Kimyagerler Derneği, Antalya.

Gezegen, H., Gürbüzlü, B., Ceylan, M., **Keçeci Sarıkaya, M.**, Aslan, O. N., Üremiş, M. ve Esen, Z., 2013. Bir Seri Piridon ve Siyanopiridin Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi. 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Kimyagerler Derneği, Antalya.

Ceylan, M., Ergüntürk, D., Gürbüzlü, B., **Keçeci Sarıkaya, M.**, Şahin, B., Gezegen, H. ve Aslan, O. N., 2014. 6,6-Dimetil-3-aril-3',4',6,7-tetrahidro-rH,3H-spiro[benzofuran-2,2'-naftalen]-1',4(5H)-dion Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart 2014, Kimyagerler Derneği, Antalya.

Ceylan, M., Şahin, B., **Keçeci Sarıkaya, M.**, Ergüntürk, D., Gürbüzlü, B., Gezegen, H., Aslan, O. N., Şahin, A., 2014. Antitümör Aktivite Gösterebilecek Yeni Bir Sınıf 2-Substitüe Benzotiyazollerin Sentezi ve Aktivitelerinin İncelenmesi. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart 2014, Kimyagerler Derneği, Antalya.

Ceylan, M., Gürbüzlü, B., Aslan, O. N., Gezegen, H., Ergüntürk, D., Şahin, B. ve **Keçeci Sarıkaya, M.**, 2014. Yeni 7-Aril-5,6,6a,7-tetrahidrobenzo[b]nafto[1,2-e][1,4]tiyoazepinlerin Sentezi ve Karakterizasyonu. 2. İlaç Kimyası, Üretimi,

Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart 2014, Kimyagerler Derneği, Antalya.

Ceylan, M., Aslan, O. N., **Keçeci Sarıkaya, M.**, Şahin, B., Ergüntürk, D., Gürbüzlü, B. ve Gezegen, H., 2014. Yeni 2-İsoindol-4-Aril Tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart 2014, Kimyagerler Derneği, Antalya.

Özbek, O., Ceylan, M., **Keçeci Sarıkaya, M.** ve Aslan, O. N., 2015. Investigation of a new class 2 substituted benzothiazole of the synthesis and antitumor activity. Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry VIII, 11-15 Kasım 2015, Antalya.