



**TİYOETER KÖPRÜLÜ 2,6-DİSÜBSTİTÜE VE
2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZOTİYADİAZOL
ANALOGLARININ SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİ VE TEORİK ANALİZLERİ**

İbrahim ÖZCAN

**2022
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hakan TAHTACI**

**TİYOETER KÖPRÜLÜ 2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE
İMİDAZOTİYADİAZOL ANALOGLARININ SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ VE TEORİK
ANALİZLERİ**

İbrahim ÖZCAN

**T.C.
Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hakan TAHTACI**

**KARABÜK
Ağustos 2022**

İbrahim ÖZCAN tarafından hazırlanan "TİYOETER KÖPRÜLÜ 2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZOTİYADİAZOL ANALOGLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ VE TEORİK ANALİZLERİ" başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Hakan TAHTACI

Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 22/08/2022

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Ahmet COŞKUN (NEÜ)

Üye : Prof. Dr. Ziya Erdem KOÇ (SÜ)

Üye : Prof. Dr. Şaban UYSAL (KBÜ)

Üye : Prof. Dr. Erdal KOCABAŞ (NEÜ)

Üye : Doç. Dr. Hakan TAHTACI (KBÜ)

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

İbrahim ÖZCAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

**TİYOETER KÖPRÜLÜ 2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE
İMİDAZOTİYADİAZOL ANALOGLARININ SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ VE TEORİK
ANALİZLERİ**

İbrahim ÖZCAN

**Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Hakan TAHTACI
Ağustos 2022, 151 sayfa**

Son yıllarda kullanılan ilaçların uygulama zorluğu, yüksek toksisite riski, ilaç direncinin ortaya çıkması, istenmeyen yan etkilerin gözlenmesi, farmakokinetik eksiklik ve/veya biyolojik aktivitelerindeki yetersizlik gibi nedenlerden dolayı terapötik ilaç etken maddelerine olan ilgi giderek artmaktadır. Terapötik ilaçların geliştirilmesinde ilaç kimyası en iyi kaynaktır.

Yapısında karbon ve hidrojen atomları dışında oksijen ve azot gibi atomlar içeren halkalı yapılar heterosiklik bileşikler olarak adlandırılır. Heterosiklik bileşikler de ilaç kimyasının önemli bir sınıfıdır. Heterosiklik bileşikler arasında imidazol, 1,3,4-tiyadiazol ve bunların heterosiklik türevleri çok yönlü kullanımlara ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olmalarından dolayı farmasötik kimya alanında çokça çalışılan bileşikler arasındadır.

İmidazol ile 1,3,4-tiyadiazol halkalarının bir köprübaşı azot atomu ile birbirine yapışık olduğu hibrit bileşikler imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller olarak adlandırılır. Bu kaynaşık heterosiklik bileşikler ve türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal, antiviral, antikonvülsan, antidepresan, antioksidan, antienflamatuvar, antitüberküler, antihipertansif, antitümör ve tübülün inhibitör özellikler gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdikleri yapılan literatür çalışmaları ile ortaya konmuştur.

Bu çalışmada 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinden (3-5) başlayarak sırasıyla siklizasyon ve mannich reaksiyon mekanizmalarını kullanarak yeni bir seri 2,6-disüstitüe (7-15) ve 2,5,6-trisüstitüe (16-33) imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin moleküler yapıları; ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X-Ray analizi (4, 7, 11, 17 ve 19) teknikleri ile karakterize edildi.

Sentezlenen bileşiklerin kolon kanseri hücrelerinin (DLD-1), akciğer kanseri hücrelerinin (A549) ve karaciğer hücre hattının (HepG2) canlılığı üzerinde sitotoksik etkileri 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) yöntemi ile laboratuvar ortamında araştırıldı. 15 nolu bileşiğin 48 saat sonunda HepG2'ye karşı 3.63 µM IC₅₀ değeri ile bu serideki en güçlü antikanser ilaç adayı olduğu bulundu.

Daha sonrasında sentezlenen bileşiklerin emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) parametreleri hesaplanarak güvenilir ilaç olma potansiyelleri araştırıldı. Son olarak, biyolojik aktivite deneylerini destelemek için üç farklı hedef kanser protein yapısı (PDB IDs: 5ETY, 1M17 ve 3GCW) üzerine sentezlenen bileşiklerin moleküler yerleştirme çalışması yapıldı ve bileşiklerin bu proteinlere bağlanmasında anahtar rol oynayan aminoasitler belirlendi.

Anahtar Sözcükler : İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol, Mannich reaksiyonu, sitotoksik aktivite, moleküler yerleştirme, ADME.

Bilim Kodu : 20114

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, BIOLOGICAL ACTIVITIES AND
THEORETICAL ANALYSIS OF THIOETHER-BRIDGED
2,6-DISUBSTITUTED AND 2,5,6-TRISUBSTITUTED
IMIDAZOTHIADIAZOLE ANALOGUES**

İbrahim ÖZCAN

**Karabük University
Institute of Graduate Programs
Department of Chemistry**

**Thesis Advisor:
Assoc. Prof. Dr. Hakan TAHTACI**

August 2022, 151 pages

In recent years, the interest in therapeutic drug active substances has been increasing for reasons such as difficulties in administration and high risk of toxicity of the drugs currently used, emergence of drug resistance, undesirable side effects, and lack of pharmacokinetic activities and/or inadequacy in biological activities. Pharmaceutical chemistry is the best resource for the development of therapeutic drugs. Cyclic structures containing atoms such as oxygen and nitrogen apart from the carbon and hydrogen atoms in their structures are called heterocyclic compounds. Heterocyclic compounds are also an important branch of pharmaceutical chemistry. Among the heterocyclic compounds, imidazole, 1,3,4-thiadiazole, and their heterocyclic

derivatives are widely studied in the field of pharmaceutical chemistry due to their versatile uses and various biological activities.

Hybrid compounds in which imidazole and 1,3,4-thiadiazole rings are fused with a bridgehead nitrogen atom are called imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles. It has been demonstrated by studies in the literature that these fused heterocyclic compounds and their derivatives exhibit a wide variety of biological activities with antibacterial, antifungal, antimicrobial, antiviral, anticonvulsant, antidepressant, antioxidant, anti-inflammatory, antitubercular, antihypertension, antitumor, and tubulin-inhibitory properties.

In this study, starting from 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives (**3-5**), a new series of 2,6-disubstituted (**7-15**) and 2,5,6-trisubstituted (**16-33**) imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives were synthesized using cyclization and Mannich reaction mechanisms, respectively. The molecular structures of the synthesized compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, elemental analysis, mass spectroscopy, and X-ray analysis (compounds **4**, **7**, **11**, **17**, and **19**) techniques.

The cytotoxic effects of the synthesized compounds on the viability of colon cancer cells (DLD-1), lung cancer cells (A549), and liver cancer cells (HepG2) were investigated using the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) method *in vitro*. Compound **15** was found to be the most potent anticancer drug candidate in this series with an IC₅₀ value of 3.63 μM against HepG2 at 48 h.

Moreover, the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) parameters of the synthesized compounds were calculated and thus, their potential to be safe drugs was evaluated. Finally, molecular docking studies of the synthesized compounds on three different target cancer protein structures (PDB IDs: 5ETY, 1M17, and 3GCW) were performed to support the biological activity experiments, and the amino acids that play key roles in binding the compounds to these proteins were determined.

Key Word : Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, Mannich reaction, Cytotoxic activity,
Molecular docking, ADME.

Science Code : 20114

TEŞEKKÜR

Bir yıl boyunca ciddi bir emek ve özveri ile hazırladığım yüksek lisans tezimi tamamlamanın heyecanını ve gururunu yaşıyorum. Öncelikle danışmanlığımı üstlenen, yanında çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, konu seçiminden araştırmanın yürütülmesine dek her konuda bana yardımcı olan, eğitimim boyunca derin bilgilerinden yararlandığım ve maddi, manevi hiçbir desteği esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Hakan Tahtacı'ya ne kadar teşekkür etsem azdır.

Bu çalışmanın biyolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Doç. Dr. Senem Akkoç'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın teorik çalışmalarını yapan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü'nde görev yapmakta olan Doç. Dr. Hakan Alıcı'ya teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli imkânların sağlanmasına katkıda bulunan Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki hocalarıma, arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: KBÜBAP-21-YL-072)'na desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca ve yüksek lisans eğitimim süresince benden maddi ve manevi hiçbir desteği esirgemeyen annem Yadigar Özcan'a, babam Rafet Özcan'a ve kardeşim Elif Özcan'a sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	ix
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER.....	3
2.1.1. İmidazol Yapısı Ve Sentez Yöntemleri	3
2.1.2. İmidazol İle İlgili Literatür Araştırması	5
2.1.3. Tiyadiazol Yapısı Ve Sentez Yöntemleri	6
2.1.4. Tiyadiazol İle İlgili Literatür Araştırması.....	7
2.1.5. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]Tiyadiazol Yapısı Ve Sentez Yöntemleri	8
2.1.6. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]Tiyadiazol İle İlgili Literatür Araştırması.....	9
2.2. KULLANILAN REAKSİYON MEKANİZMALARI	15
2.2.1. Asit-Baz Reaksiyon Mekanizması.....	16
2.2.2. S _N 2 Reaksiyon Mekanizması.....	16
2.2.3. Mannich Reaksiyon Mekanizması.....	18

2.3. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER VE BİYOLOJİK AKTİVİTE	20
2.3.1. Heterohalkalı Bileşikler İle İlgili Literatür Araştırması.....	21
2.3.2. Antikanser Aktivite.....	23
2.3.3. Antikanser Aktivite İle İlgili Literatür Çalışması	24
BÖLÜM 3	27
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	27
3.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ (3-5).....	27
3.1.1. 5-((4-Bromobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3)	28
3.1.2. 4-(((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)metil)benzonitril (4).....	28
3.1.3. 5-((4-Bromobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (5)	28
3.2. DİSÜBSTTÜE İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (7-15).....	29
3.2.1. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7).....	29
3.2.2. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (8).....	29
3.2.3. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (9).....	30
3.2.4. 4-(((6-Fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)metil) benzonitril (10)	30
3.2.5. 4-(((6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2- il)tiyo)metil)benzonitril (11).....	31
3.2.6. 4-(((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2- il)tiyo)metil)benzonitril (12).....	31
3.2.7. 2-((4-Metilbenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (13)	31
3.2.8. 6-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (14).....	32
3.2.9. 6-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (15).....	32
3.3. 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLE- RİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (16-33).....	33
3.3.1. 4-((2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5- il)metil)morfolin (16)	33
3.3.2. 4-((2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiya- diazol-5-il)metil)morfolin (17).....	34

3.3.3.	4-((2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (18)	34
3.3.4.	4-((2-((4-Metilbenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (19)	35
3.3.5.	4-((6-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (20).....	35
3.3.6.	4-((6-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (21).....	36
3.3.7.	2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(tiyomorfolinmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (22)	36
3.3.8.	2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)-5-(tiyomorfolinmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (23)	37
3.3.9.	2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)-5-(tiyomorfolinmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (24)	37
3.3.10.	2-((4-Metilbenzil)tiyo)-6-fenil-5-(tiyomorfolinmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (25)	38
3.3.11.	6-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)-5-(tiyomorfolinmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (26).....	38
3.3.12.	6-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)-5-(tiyomorfolinmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (27)	39
3.3.13.	2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (28)	39
3.3.14.	2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (29)	40
3.3.15.	2-((4-bromobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (30)	40
3.3.16.	2-((4-Metilbenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (31)	41
3.3.17.	6-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (32)	41
3.3.18.	6-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (33)	42
3.4.	SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN <i>IN VITRO</i> SİTOTOKSİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	42
3.5.	TEORİK HESAPLAMALARIN DETAYLARI	43

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 4	44
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	44
4.1. TİYOETER KÖPRÜLÜ 2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZOTİYADİAZOL ANALOGLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ VE TEORİK ANALİZLERİ	44
4.1.1. Tüm Bileşiklerin Kimyasal Analiz Sonuçları.....	44
4.1.2. Antiproliferatif Aktivite Çalışma Sonuçları.....	55
4.1.3. Bileşiklerin ADME Profilleri	62
4.1.4. Moleküler Yerleştirme Çalışması.....	66
4.1.5. Tartışma.....	76
KAYNAKLAR	77
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMLAR	85
EK AÇIKLAMALAR B. BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI.....	103
EK AÇIKLAMALAR C. BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI	119
EK AÇIKLAMALAR D. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI	135
ÖZGEÇMİŞ	151

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Bazı Heterohalkalı Bileşikler.....	3
Şekil 2.2. Pirazol ve imidazol bileşiklerinin yapıları.....	4
Şekil 2.3. İmidazol halkasının rezonans yapıları	4
Şekil 2.4. α -Dikarbonil bileşiklerinden imidazol eldesi.....	4
Şekil 2.5. Kloroasetaldehit dietilasetal, amonyak ve formamid'in ısıtılması ile imidazol eldesi.....	5
Şekil 2.6. İmidazol içeren bazı ilaçların molekül yapıları	5
Şekil 2.7. Sankhe S.S. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.....	6
Şekil 2.8. Tiyadiazol izomerlerinin yapıları.....	7
Şekil 2.9. 1,3,4-Tiyadiazol sentezi reaksiyon şeması.....	7
Şekil 2.10. Shirinzahed H. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler	8
Şekil 2.11. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol ve imidazo[5,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol bileşiklerinin yapıları.....	8
Şekil 2.12. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol yapısının kanonik rezonans yapıları.....	9
Şekil 2.13. Kano S. vd. tarafından yapılan çalışma	10
Şekil 2.14. Pentiamalli L. vd. tarafından yapılan çalışma.....	10
Şekil 2.15. İndegoh A. vd. tarafından yapılan çalışma	11
Şekil 2.16. Hough T. vd. tarafından yapılan çalışma.....	11
Şekil 2.17. Pyl T. vd.'nin yaptıkları çalışma.....	11
Şekil 2.18. Matsukawa ve Ban tarafından yapılan çalışma.....	12
Şekil 2.19. Ivashchenko A. vd. tarafından yapılan çalışma	13
Şekil 2.20. Jag M. vd. tarafından yapılan çalışma	13
Şekil 2.21. Jag M. vd. tarafından yapılan çalışma	14
Şekil 2.22. Ban S. vd. tarafından yapılan çalışma.....	14
Şekil 2.23. Bienayme H. ve Bouzid K. tarafından yapılan çalışma	15
Şekil 2.24. Ladav V.D.S. ve Vaish A. tarafından yapılan çalışma	15
Şekil 2.25. İlk basamakta yer alan asit baz reaksiyonu.....	16
Şekil 2.26. S _N 2 reaksiyon mekanizması.....	17

Şekil 2.27. Birinci basamakta yer alan S _N 2 mekanizması üzerinden gerçekleşen reaksiyon.....	17
Şekil 2.28. İkinci basamakta yer alan S _N 2 mekanizması üzerinden gerçekleşen reaksiyon.....	18
Şekil 2.29. Genel Mannich reaksiyonu.....	18
Şekil 2.30. Mannich reaksiyonu tepkime mekanizması.....	19
Şekil 2.31. Üçüncü basamakta gerçekleşen Mannich reaksiyon mekanizması	20
Şekil 2.32. Dağlı M. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.....	21
Şekil 2.33. Taflan E. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler	22
Şekil 2.34. Aşkın S. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler	22
Şekil 2.35. S.S. Karki vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler	24
Şekil 2.36. 3a , 4a ve 4c Bileşiklerinin lösemi hücreleri üzerindeki doza ve zamana bağlı etkileri.....	25
Şekil 2.37. Kaur A. vd. tarafından sentezlenen bileşikler.....	25
Şekil 2.38. Cascioferro S. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler	26
Şekil 4.1. Sentezi gerçekleştirilen imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (7-15) ve Mannich bazlarının (16-33) reaksiyon şeması	45
Şekil 4.2. 3-5 Nolu bileşiklerin eldesi için reaksiyon mekanizması	46
Şekil 4.3. 2,6-Disübstitüe-ITYD türevlerinin (7-15) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.....	47
Şekil 4.4. 2,5,6-Trisübstitüe-ITYD türevlerinin morfolin üzerinden (16-21) oluşum mekanizması	48
Şekil 4.5. 2,5,6-Trisübstitüe-ITYD türevlerinin tiyomorfolin üzerinden (22-27) oluşum mekanizması	49
Şekil 4.6. 2,5,6-Trisübstitüe-ITYD türevlerinin piperidin üzerinden (28-33) oluşum mekanizması	49
Şekil 4.7. 4 Numaralı bileşiğin kristal yapısı	52
Şekil 4.8. 7 Numaralı bileşiğin kristal yapısı.....	53
Şekil 4.9. 11 Numaralı bileşiğin kristal yapısı.....	53
Şekil 4.10. 17 Numaralı bileşiğin kristal yapısı.....	53
Şekil 4.11. 19 Numaralı bileşiğin kristal yapısı.....	54
Şekil 4.12. (3-5 , 7-13) Bileşikleri için DLD-1 hücrelerinin hücre canlılık oranı	57
Şekil 4.13. (14-23) Bileşikleri için DLD-1 hücrelerinin hücre canlılık oranı	58

Şekil 4.14. (25-33, Bendamustin) Bileşikleri için DLD-1 hücrelerinin hücre canlılık oranı	58
Şekil 4.15. (3-5, 7-13) Bileşikleri için A549 hücrelerinin hücre canlılık oranı	59
Şekil 4.16. (14-23) Bileşikleri için A549 hücrelerinin hücre canlılık oranı	59
Şekil 4.17. (25-33, Bendamustin) Bileşikleri için A549 hücrelerinin hücre canlılık oranı	60
Şekil 4.18. (3-5, 7-13) Bileşikleri için HepG2 hücrelerinin hücre canlılık oranı	60
Şekil 4.19. (14-23) Bileşikleri için HepG2 hücrelerinin hücre canlılık oranı	61
Şekil 4.20. 25-33, bendamustin bileşikleri için HepG2 hücrelerinin hücre canlılık oranı	61
Şekil 4.21. 5ETY ile 13, 18, 29 numaralı bileşikler arasındaki 2-B etkileşim diyagramı	69
Şekil 4.22. 1M17 ile 7, 14, 15 numaralı bileşikler arasındaki 2-B etkileşim diyagramı	70
Şekil 4.23. 3GCW ve 10, 13, 15 numaralı bileşikler arasındaki 2-B etkileşim diyagramı	71
Şekil Ek A.1. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (3)	86
Şekil Ek A.2. ¹ H NMR exchange spektrumu (DMSO-d ₆) (3)	86
Şekil Ek A.3. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (4)	87
Şekil Ek A.4. ¹ H NMR exchange spektrumu (DMSO-d ₆) (4)	87
Şekil Ek A.5. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (5)	88
Şekil Ek A.6. ¹ H NMR exchange spektrumu (DMSO-d ₆) (5)	88
Şekil Ek A.7. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (7)	89
Şekil Ek A.8. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (8)	89
Şekil Ek A.9. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9)	90
Şekil Ek A.10. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (10)	90
Şekil Ek A.11. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (11)	91
Şekil Ek A.12. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (12)	91
Şekil Ek A.13. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (13)	92
Şekil Ek A.14. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (14)	92
Şekil Ek A.15. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (15)	93

Sayfa

Şekil Ek A.16. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (16)	93
Şekil Ek A.17. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (17)	94
Şekil Ek A.18. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (18)	94
Şekil Ek A.19. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (19)	95
Şekil Ek A.20. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (20)	95
Şekil Ek A.21. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (21)	96
Şekil Ek A.22. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (22)	96
Şekil Ek A.23. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (23)	97
Şekil Ek A.24. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (24)	97
Şekil Ek A.25. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (25)	98
Şekil Ek A.26. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (26)	98
Şekil Ek A.27. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (27)	99
Şekil Ek A.28. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (28)	99
Şekil Ek A.29. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (29)	100
Şekil Ek A.30. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (30)	100
Şekil Ek A.31. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (31)	101
Şekil Ek A.32. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (32)	101
Şekil Ek A.33. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (33)	102
Şekil Ek B.1. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (3)	104
Şekil Ek B.2. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (4)	104
Şekil Ek B.3. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (5)	105
Şekil Ek B.4. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (7)	105
Şekil Ek B.5. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (8)	106
Şekil Ek B.6. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9)	106
Şekil Ek B.7. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (10)	107
Şekil Ek B.8. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (11)	107
Şekil Ek B.9. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (12)	108
Şekil Ek B.10. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (13)	108
Şekil Ek B.11. ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) (14)	109
Şekil Ek B.12. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (15)	109
Şekil Ek B.13. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (16)	110
Şekil Ek B.14. ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) (17)	110

Sayfa

Şekil Ek B.15. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (18)	111
Şekil Ek B.16. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (19)	111
Şekil Ek B.17. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (20)	112
Şekil Ek B.18. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (21)	112
Şekil Ek B.19. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (22)	113
Şekil Ek B.20. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (23)	113
Şekil Ek B.21. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (24)	114
Şekil Ek B.22. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (25)	114
Şekil Ek B.23. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (26)	115
Şekil Ek B.24. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (27)	115
Şekil Ek B.25. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (28)	116
Şekil Ek B.26. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (29)	116
Şekil Ek B.27. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (30)	117
Şekil Ek B.28. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (31)	117
Şekil Ek B.29. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (32)	118
Şekil Ek B.30. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (33)	118
Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (3)	120
Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (4)	120
Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (5)	121
Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (7)	121
Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (8)	122
Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (9)	122
Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (10)	123
Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (11)	123
Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (12)	124
Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (13)	124
Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (14)	125
Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (15)	125
Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (16)	126
Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (17)	126
Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (18)	127
Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (19)	127

Sayfa

Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (20).....	128
Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (21).....	128
Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (22).....	129
Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (23).....	129
Şekil Ek C.21. FT-IR spektrumu (24).....	130
Şekil Ek C.22. FT-IR spektrumu (25).....	130
Şekil Ek C.23. FT-IR spektrumu (26).....	131
Şekil Ek C.24. FT-IR spektrumu (27).....	131
Şekil Ek C.25. FT-IR spektrumu (28).....	132
Şekil Ek C.26. FT-IR spektrumu (29).....	132
Şekil Ek C.27. FT-IR spektrumu (30).....	133
Şekil Ek C.28. FT-IR spektrumu (31).....	133
Şekil Ek C.29. FT-IR spektrumu (32).....	134
Şekil Ek C.30. FT-IR spektrumu (33).....	134
Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (3).....	136
Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (4).....	136
Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (5).....	137
Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (7).....	137
Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (8).....	138
Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (9).....	138
Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (10).....	139
Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (11).....	139
Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (12).....	140
Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (13).....	140
Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (14).....	141
Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (15).....	141
Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (16).....	142
Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (17).....	142
Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (18).....	143
Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (19).....	143
Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (20).....	144
Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (21).....	144

	<u>Sayfa</u>
Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (22).....	145
Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (23).....	145
Şekil Ek D.21. Kütle spektrumu (24).....	146
Şekil Ek D.22. Kütle spektrumu (25).....	146
Şekil Ek D.23. Kütle spektrumu (26).....	147
Şekil Ek D.24. Kütle spektrumu (27).....	147
Şekil Ek D.25. Kütle spektrumu (28).....	148
Şekil Ek D.26. Kütle spektrumu (29).....	148
Şekil Ek D.27. Kütle spektrumu (30).....	149
Şekil Ek D.28. Kütle spektrumu (31).....	149
Şekil Ek D.29. Kütle spektrumu (32).....	150
Şekil Ek D.30. Kütle spektrumu (33).....	150

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 4.1. Kristallerin ölçüm ve çözüm verileri	52
Çizelge 4.2. Tüm bileşikler için insan kanser hücre hatlarına karşı IC ₅₀ sonuçları	55
Çizelge 4.3. Tüm bileşiklerin çeşitli farmasötik özellikleri	65
Çizelge 4.4. 5ETY, 1M17 ve 3GCW yapılarına karşı tüm bileşiklerin moleküler yerleştirme afinite değerleri	68
Çizelge 4.5. 5ETY ve 13 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri	72
Çizelge 4.6. 5ETY ve 18 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri	72
Çizelge 4.7. 5ETY ve 29 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri	73
Çizelge 4.8. 1M17 ve 7 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri	73
Çizelge 4.9. 1M17 ve 14 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri	74
Çizelge 4.10. 1M17 ve 15 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri	74
Çizelge 4.11. 3GCW ve 10 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri	75
Çizelge 4.12. 3GCW ve 13 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri	75
Çizelge 4.13. 3GCW ve 15 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri	76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

^1H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
^{13}C NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
<i>t</i> -Bu	: Tetra bütül
Ar	: Aromatik
ATP	: Adenozin trifosfat
CH_3COOH	: Asetik asit
CN	: Nitril
Cu_2CN_2	: Bakır siyanür
D_2O	: Döteryum oksit
DMF	: Dimetil formamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EN	: Erime noktası
EtOH	: Etanol
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
IC_{50}	: Yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonu
ITYD	: İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol
MA	: Molekül ağırlığı
Me	: Metil
MHz	: Saniyede milyon devir
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyonu
MFC	: Minimum fungisidal konsantrasyonu
mL	: Mililitre
NBS	: <i>N</i> -Bromo süksinimid
NH_2NH_2	: Hidrazin
nM	: Nanometre
OH	: Hidroksil
OMe	: Metoksi
ppm	: Milyonda bir
POCl_3	: Fosforil Klorür

SH	: Tiyol
S _N 2	: Nükleofilik bimoleküler yerdeğiřtirme
TGF	: Dönüřtürücü büyüme faktörü
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
TMS	: Tetrametilsilan
TYD	: Tiyadiazol
UV	: Mor ötesi ışık

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde, insanoğlu birçok hastalıkla mücadele etmektedir. Kanser hastalığı da şüphesiz ciddi ve potansiyelli bir hastalık olarak yaşamı tehdit etmektedir. Kanser kemoterapisi, moleküler olarak geleneksel sitotoksik ilaçların, sitotoksik etkilerden uzak ve yüksek seçiciliğe sahip olarak yeni bir döneme girmiştir. İlaç keşiflerinde öncü molekül olarak yeni ilaçların geliştirilmesi sırasında çok çeşitli heterohalka sistemleri incelenmiştir. 2-Amino-1,3,4-TYD iskeletinin antikanser potansiyeli 1950'lerin başında fark edilmiştir. Bunun ardından imidazo[2,1-*b*] halka sistemi ile füzyonu, potansiyel antikanser aktivite gösteren bileşiklerin sentezi ile devam etmiştir. ITYD türevleri antikanser aktivitelerinin yanı sıra antitüberküler, antibakteriyel, antifungal, antikonvülzan, analjezik vb. gibi birçok biyolojik aktiviteler gösterdiği de yapılan çalışmalarla belirlenmiştir [1-25].

Daha az yan etkiye sahip veya hiç yan etkisi olmayan antikanser ilaçlarının geliştirilmesi kanser tedavisi için önemlidir. Bu tür potansiyel antikanser ilaçlarının araştırılması, özellikle bağışıklık sistemi ile ilgili olarak, antikansorejen aktiviteye sahip ve daha az yan etkilere sahip yapay küçük moleküllerin keşfedilmesine yol açmıştır. Başka bir neden olarak bağışıklık sisteminin uyarılması neoplastik hücreleri tamamen yok etme özelliğine sahip olduğundan kanser tedavisinde değerli bir destek sağlayabilir [26].

Diğer taraftan ITYD yapışık halka sistemine sahip olan moleküller, iyi bilinen bir immünomodülatör olan Levamisol'ün ana bölümünü oluşturduğundan sitotoksik ajanların bağışıklık sistemi üzerindeki zararlı etkilerini azaltma olasılığı ciddi olarak dikkate alınabilir [26-27].

Yukarıda bahsedilen bu önemli literatür verileri ışığında bu çalışmada; bir dizi yeni tiyoeter köprülü 2,6-disübstitüe ve 2,5,6-trisüstitüe ITYD türevlerinin sentezleri

gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

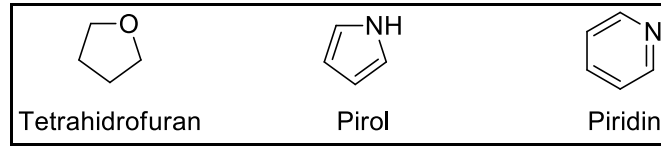
Bu kapsamda bu tez çalışmasında 9 adet yeni tiyoeter köprülü 2,6-disübstitüe ITYD türevleri **(7-15)** ve 18 adet tiyoeter köprülü 2,5,6-trisübstitüe ITYD türevleri **(16-33)** sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER

Heterohalkalı bileşikler, yapılarında karbon atomu dışında atom bulunduran halkalı yapıya sahip bileşiklerdir. Bu atomlar başlıca azot, oksijen, kükürt ve çok az olmak üzere arsenik, bor, silisyum ve fosfordur. Heterohalkalı bileşiklerin bir grubu doymuş yapıdadırlar. 1,4-Dioksan, tetrahidrofuran gibi halkalı eter yapısına sahip bileşikler bu gruba örnek olarak verilebilir. Diğer bir grup ise heteroaromatik bileşikler genel adı altında toplanan ve çok daha önem arz eden doymamış bileşiklerdir. Piridin, pirol, furan gibi bileşikler bu gruba örnek olarak verilebilir. Bazı heterohalkalı bileşiklerin yapıları Şekil 2.1’de verilmiştir [28].



Şekil 2.1. Bazı heterohalkalı bileşikler.

Heterohalkalı bileşikler, antimikrobiyal, antifungal vb. gibi birçok alanda biyolojik aktivite göstermektedir. İmidazol ve 1,3,4-tiyadiazol türevleri de biyolojik aktiviteleri bakımından heterohalkalı bileşikler arasında büyük önem arz etmektedir [29-33].

2.1.1. İmidazol Yapısı Ve Sentez Yöntemleri

Diazoller, yapısında iki azot atomu içeren beş üyeli heterohalkalı bileşiklerdir. İki adet izomer yapısına sahiptir. Bunlardan birincisi 1,2-diazol, ikincisi ise 1,3-diazol olarak isimlendirilir. Bu yapıların özel isimleri sırasıyla pirazol ve imidazoldür. İmidazol

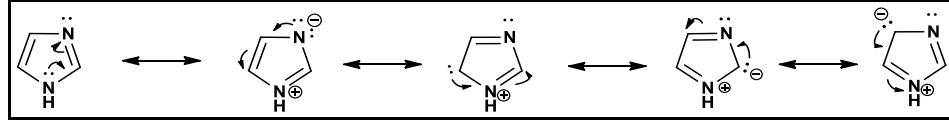
halkası, 90 °C erime noktasına ve 256 °C kaynama noktasına sahip kararlı bir bileşiktir. Şekil 2.2’de pirazol ve imidazol halkalarının yapıları verilmiştir.



Şekil 2.2. Pirazol ve imidazol bileşiklerinin yapıları.

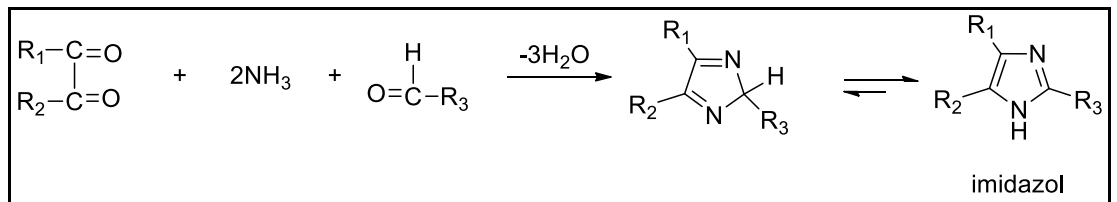
İmidazol halkası, $C_3H_4N_2$ kapalı formülüne sahip aromatik bir bileşiktir. 1 numaralı azot, üzerindeki yalın elektron çiftini halkaya vererek aromatiklik sağlanmaktadır [34].

İmidazol halkası, elektron delokalizasyonu sonucunda çeşitli rezonans yapılarına sahiptir. Bu rezonans yapıları, halka kararlılığına önemli katkıda bulunmaktadır. İmidazol halkasının rezonans yapıları Şekil 2.3’te gösterilmiştir [35].



Şekil 2.3. İmidazol halkasının rezonans yapıları.

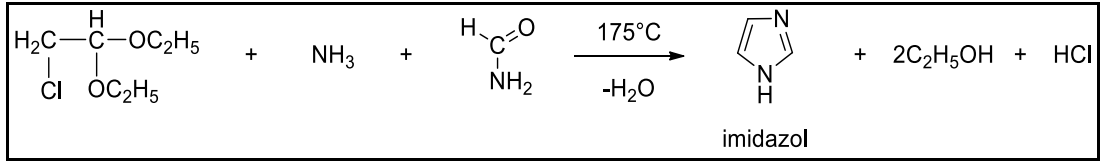
İmidazol halkasının ve türevlerinin sentezlenmesine yönelik çeşitli yöntemler mevcuttur. En önemli elde edilme yöntemlerinden biri α -dikarbonil bileşikleri kullanılarak gerçekleşmektedir. Bu yönteme göre α -dikarbonil bileşikleri bir aldehit yapısı ve amonyağın muamelesi ile gerçekleşir. Reaksiyon yapısı Şekil 2.4’te sunulmuştur.



Şekil 2.4. α -Dikarbonil bileşiklerinden imidazol eldesi.

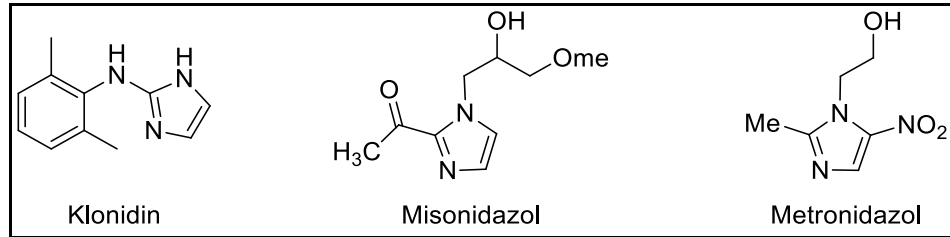
Bu yöntemde α -dikarbonil bileşiği olarak glioksal ($R=H$, $R_1=H$) ve aldehit olarak da formaldehit kullanılması durumunda imidazol halkası sentezlenebilmektedir.

Diğer önemli bir elde edilme yöntemi ise kloroasetaldehit dietilasetalin, amonyak ve formamid ile ısıtılmasıdır. Bu yöntem yüksek verimlerle gerçekleşmektedir. Reaksiyon yapısı Şekil 2.5'te verilmiştir [36].



Şekil 2.5. Kloroasetaldehit dietilasetal, amonyak ve formamid'in ısıtılması ile imidazol eldesi.

İmidazol halkası içeren yapılar biyolojik aktivite göstermeleri açısından kimya, ilaç ve tıp alanında önemli bir yer almaktadırlar. Antikonvülzan, antienflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal ve antikanser gibi çeşitli aktiviteleri sayesinde geçmişten günümüze birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Bu özellikleri göstermeleri açısından günümüzde kullanılan bazı ilaçların da yapısında yer almaktadır. Yapısında imidazol bulunan ve ticari olarak kullanılan bazı ilaç yapıları Şekil 2.6'da verilmiştir.

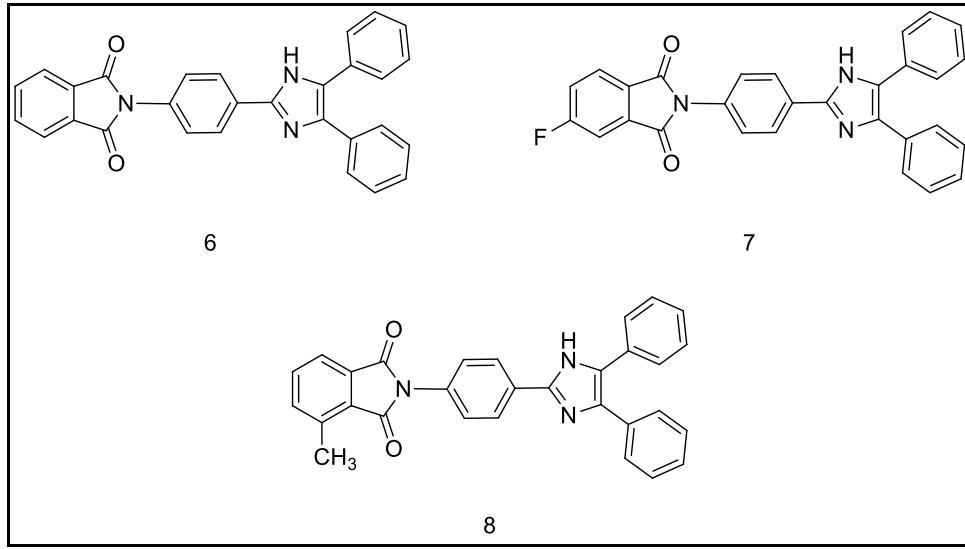


Şekil 2.6. İmidazol içeren bazı ilaçların molekül yapıları.

2.1.2. İmidazol İle İlgili Literatür Araştırması

Sankhe S.S. vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada; çeşitli sübtitüe izoindolin türevleri içeren bazı imidazol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 6-8 numaralı bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite, *S. aureus* ve *S. pyogenes* (gram pozitif bakteri türü), *E. coli*

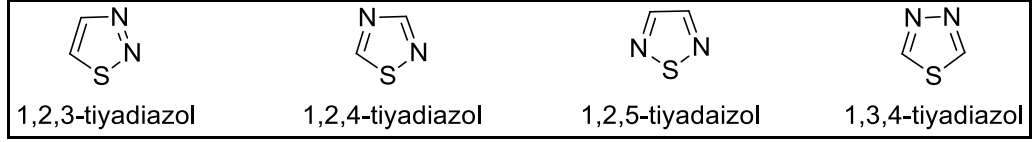
ve *P. aeruginosa* (gram negatif bakteri türü) türlerine karşı araştırılmıştır. Antifungal aktivite ise *C. albicans*, *A. niger* ve *A. clavatus* mantar türlerine karşı araştırılmıştır. Sonuç olarak 7 ve 8 numaralı bileşikler *E. coli*'ye karşı, 6 ve 7 numaralı bileşikler ise *S. aureus*'a karşı standart olarak kullanılan ampisilin'e göre daha az MIC değerine sahip olduklarından dolayı standarttan daha etkili oldukları belirlenmiştir. Sentezlenen bazı bileşiklerin yapıları ise Şekil 2.7'de verilmiştir [37].



Şekil 2.7. Sankhe S.S. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

2.1.3. Tiyadiazol Yapısı Ve Sentez Yöntemleri

Tiyadiazol bileşiği imidazol bileşiğine benzer olarak çeşitli biyolojik aktivitelere sahip önemli bir heterohalkalı bileşiktir. Yapısında iki adet karbon atomunun yanı sıra iki adet azot ve bir adet kükürt atomu içeren beş üyeye sahip halkalı bir sistemdir. Doğada dört farklı izomerik formda bulunmaktadır. Bunlar; 1,2,3; 1,2,5; 1,2,4 ve 1,3,4-TYD yapılarıdır [9]. 1,2,3-TYD bileşiğinin kaynama noktası 157 °C, 1,2,4-tyiadiazol bileşiğinin kaynama noktası 121 °C, 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin kaynama noktası 203 °C ve 1,2,5-tiyadiazol bileşiğinin kaynama noktası 86.5 °C'dir. Tiyadiazol izomerlerinin yapıları Şekil 2.8'de verilmiştir [34,39].

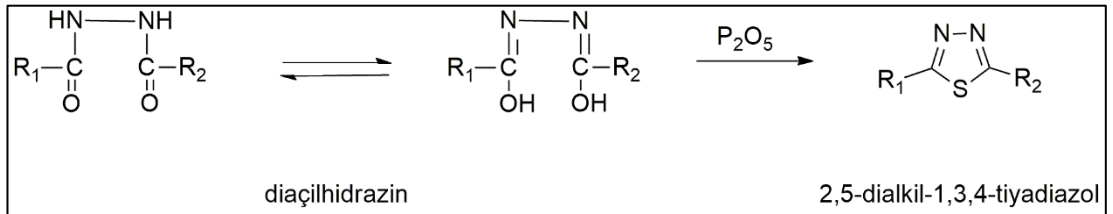


Şekil 2.8. Tiyadiazol izomerlerinin yapıları.

Tiyadiazol serisinin 1,3,4-tiyadiazol izomeri ve onun türevleri, tiyadiazol üzerine kapsamlı bir literatür sağlamaktadır. Bu halka sisteminin türevleri, tedavi ediciler, oksidasyon inhibitörleri ve metal kompleksleştirici maddeler gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır.

Yapılan araştırmalarda, tiyadiazol türevlerinin antimikrobiyal, antienflamatuvar, antikonvülzan, antidepresan, antioksidan, antikanser, antilaşmanyal aktivite gibi birçok aktiviteler gösterdikleri belirlenmiştir. Biyolojik olarak aktif olması yönünden günümüzde kullanılan asetazolamid, metazolamid, sülfametazol gibi ilaçlar da tiyadiazol çekirdeği içermektedir [15,38].

1,3,4-Tiyadiazol yapısının sentezi, diaçilhidrazinlerin fosfor pentaoksit ile reaksiyonları sonucunda yapılabilmektedir (Şekil 2.9) [39].

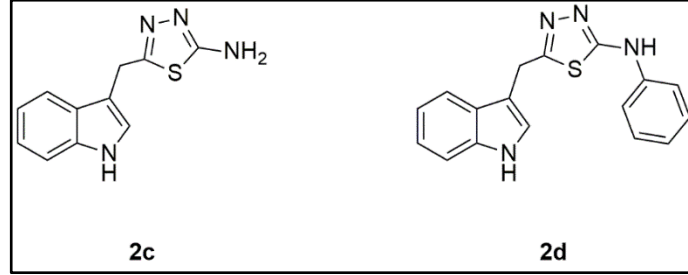


Şekil 2.9. 1,3,4-Tiyadiazol sentezi reaksiyon şeması.

2.1.4. Tiyadiazol İle İlgili Literatür Araştırması

Shirinzahed H. vd. (2020) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada; yapısında 1,3,4-tiyadiazol ve indol halkaları içeren çeşitli bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden **1(a-h)**, **2(a-h)**, **3(a-h)** ve **4(a-g)** numaralı bileşikler *Staphylococcus aureus*, *MRSA*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Candida krusei* bakterilerine karşı MIC değerleri bulunarak, standart ilaç olarak kullanılan ampisilin, sultamisilin, siproflaksasin ve flukozanol ile karşılaştırılmıştır. Bileşiklerin çoğu

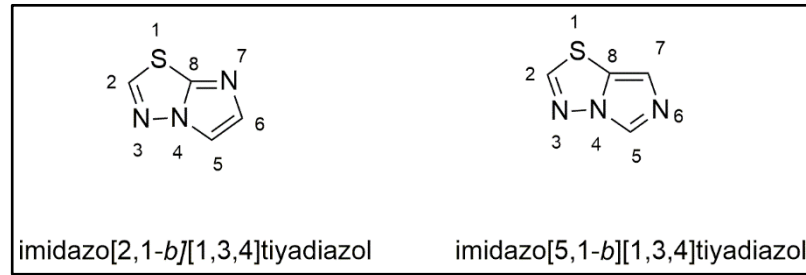
MRSA, *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis*'e karşı önemli antibakteriyel aktivite göstermiştir. Ek olarak bazı bileşikler *Candida krusei*'e karşı standart ilaç olan flukonazolden bile daha iyi antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada sentezlenen bazı bileşiklerin yapıları Şekil 2.10'da verilmiştir [40].



Şekil 2.10. Shirinzahed H. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

2.1.5. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]Tiyadiazol Yapısı Ve Sentez Yöntemleri

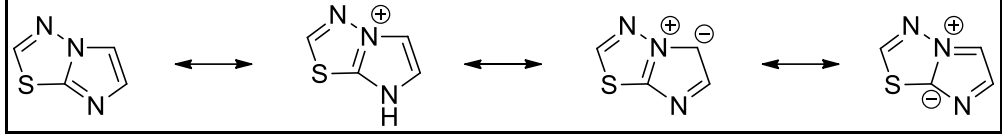
İmidazotiyadiazol bileşikleri, imidazol ile 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin füzyonundan meydana gelen, köprü başı atom olarak azot içeren heterohalkalı yapıya sahip aromatik bileşiklerdir. İki çeşit imidazotiyadiazol mevcuttur. Bunlar ITYD ve imidazo[5,1-*b*][1,3,4]TYD yapılarıdır. ITYD ve imidazo[5,1-*b*][1,3,4]TYD bileşiklerinin yapıları Şekil 2.11'de gösterilmiştir.



Şekil 2.11. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve imidazo[5,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiklerinin yapıları.

ITYD yapışık sisteminde tiyadiazol halkasının çift bağı, maksimum katkıda bulunan grup olarak yapı içinde hemen hemen lokalize olurken, imidazol halkasında π elektronlarının daha fazla delokalize olduğunu söyleyebiliriz. Dolayısıyla imidazol halkasının elektron oranı olarak zengin olmasına sebep olur ve yapıya sahte bir

aromatiklik katar. Bu durum ITYD yapısının kanonik yapısıyla ilgilidir. ITYD yapısının kanonik rezonans yapıları Şekil 2.12’de gösterilmiştir.



Şekil 2.12. ITYD yapısının kanonik rezonans yapıları.

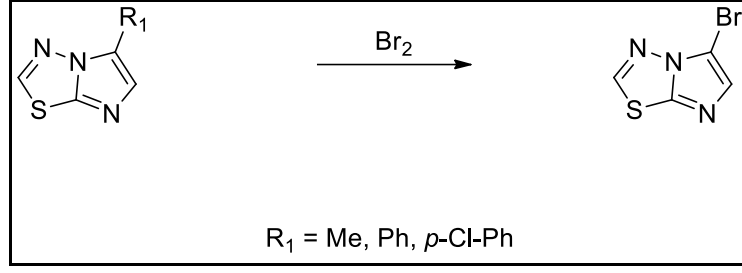
Yapıda bulunan üç azot atomu karşılaştırıldığında, yapıdaki en bazik merkez yedi pozisyonundaki azot atomudur ve N-7 olarak ifade edilebilmektedir. Azot atomlarının baziklik sıralaması karşılaştırıldığında N-7 > N-3 > N-4 şeklinde sıralanmaktadır. Elektron yük yoğunluğu ölçümü, kanonik rezonans yapıdan da anlaşılacağı gibi N-7 ve C-5 konumlarının elektronca zengin ve elektron yoğunluğunun maksimum seviyede olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler ışığında, yapıda gerçekleşebilecek bir elektrofilik yer değiştirme reaksiyonu, C-5 konumunda gerçekleşmeyi tercih eder.

Moleküller arası bağ mesafelerinin ve bağ açılarının ölçümü, tiyadiazol ve imidazol halkalarının ayrı ayrı düzlemsel olmalarına rağmen, ITYD yapısının düzlemsellikten küçük ama önemli bir sapma gösterdiği sonucuna varmıştır. Bu durum genel olarak aromatikliğin azalmasını açıklar. Dolayısıyla bu sistem, karşılık gelen elektronik izosterik ITYD yapısına göre daha az kararlıdır.

ITYD yapışik sistemi, elektrofilik yer değiştirme, nükleofilik yer değiştirme, halka bölünmesi gibi reaksiyonlar verebilmektedir.

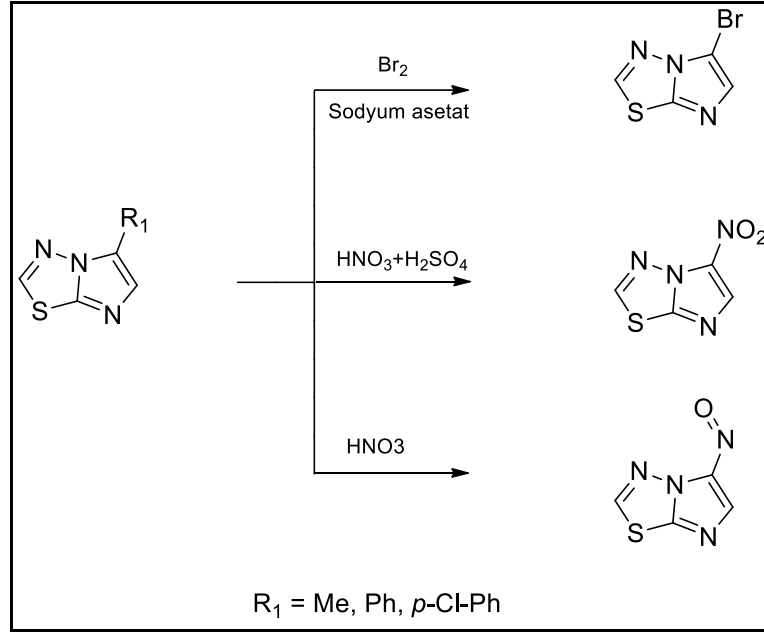
2.1.6. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]Tiyadiazol İle İlgili Literatür Araştırması

Kano S. vd. (1972), bromlama reaksiyonunun ITYD halkasındaki 5 numaralı karbona bağlı alkil grupları olmasına rağmen reaksiyonun 5 numaralı karbondaki gerçekleştiğini rapor etmiştir. Reaksiyon şeması Şekil 2.13’te verilmiştir.



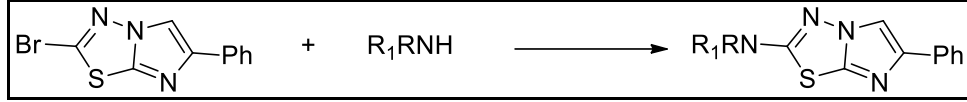
Şekil 2.13. Kano S. vd. tarafından yapılan çalışma.

Diğer bir çalışmada ise Pentimalli L. vd. (1975), çeşitli elektrofilik reaksiyonları için reaksiyonun 5 numaralı karbon atomunda gerçekleştiğini rapor etmiştir. Pentiamalli L. vd. tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.14’te verilmiştir.



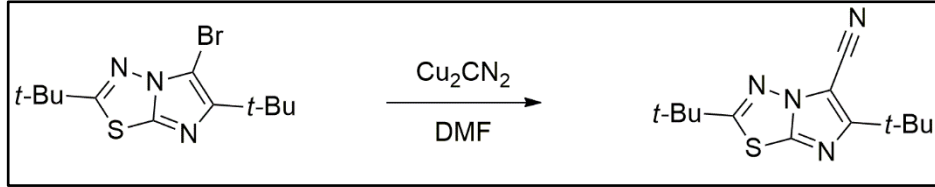
Şekil 2.14. Pentimalli L. vd. tarafından yapılan çalışma.

İngendoh A. vd. (1984) tarafından yapılan çalışmada, 2 pozisyonunda ve 5 pozisyonunda bağlı olan brom atomu bulunduran ITYD yapılarının nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları verdiği rapor edilmiştir. 2-Bromo-ITYD yapısı ve uygun alkilamin kullanılarak 2-alkilamino-ITYD türevleri sentezlenmiştir. Ingendoh A. vd. tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.15’te verilmiştir.



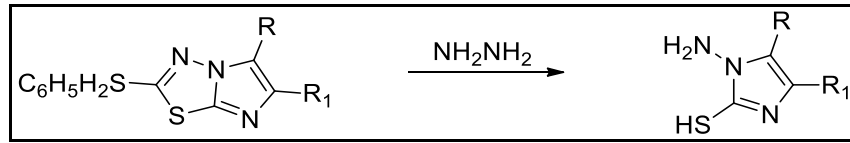
Şekil 2.15. İngendoh A. vd. tarafından yapılan çalışma.

Hough T. vd. (1983) tarafından yapılan çalışmada, 5 pozisyonuna bağlı tiyadiazollerin reaksiyonları üzerine bazı sentezler gerçekleştirilmiştir. 2,6-Di-*t*-bütil-5-bromo-ITYD'ün amonyak veya alkil amin ile yer değiştirme vermeyeceğini raporlamıştır. 5 pozisyonunda brom bulunan ITYD türevlerini DMF içinde bakır siyanür ile ısıtarak 5 pozisyonuna siyano grubu bağlı ITYD türevlerini elde etmiştir. Hough T. vd. tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.16'da verilmiştir.



Şekil 2.16. Hough T. vd. tarafından yapılan çalışma.

Pyl T. vd. (1963) tarafından yapılan çalışmada, ITYD halkasının etanol ortamında hidrazin hidrat ile ısıtıldığında, TYD halkasının yapıdan ayrıldığını rapor etmiştir. Pyl T. vd. tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.17'de verilmiştir [38].

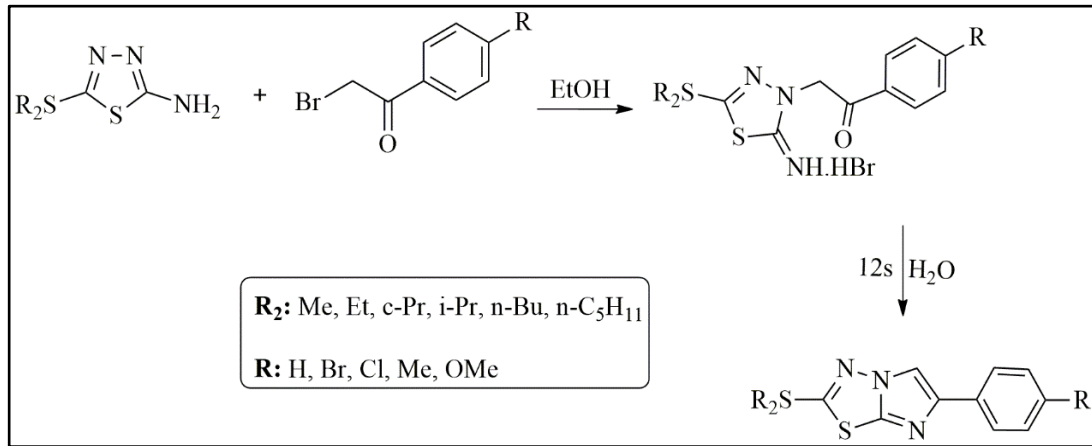


Şekil 2.17. Pyl T. vd.'nin yaptıkları çalışma.

ITYD türevlerini sentezlemek için uygun α -haloketon ile 2-amino[1,3,4]TYD türevleri klasik yöntem olarak çokça kullanılmaktadır. Böyle bir sentez genellikle kloroasetil klorür, haloasetik asit, asetofenon türevleri, dietil kloroasetal, dimetilformamid, dimetil amid ve trikloroasetil klorür gibi çeşitli reaktifler kullanılarak gerçekleştirilir. ITYD sentezlemek için klasik yöntemlerin yanı sıra uygun 1-amino-2-(metil)tiyo-4-süstitüe-imidazol türevleri kullanılması alternatif bir sentetik yöntem olarak uygulanmaktadır. İzonitril ve aldehitler ile 2-amino[1,3,4]TYD içeren nadir bir sentez

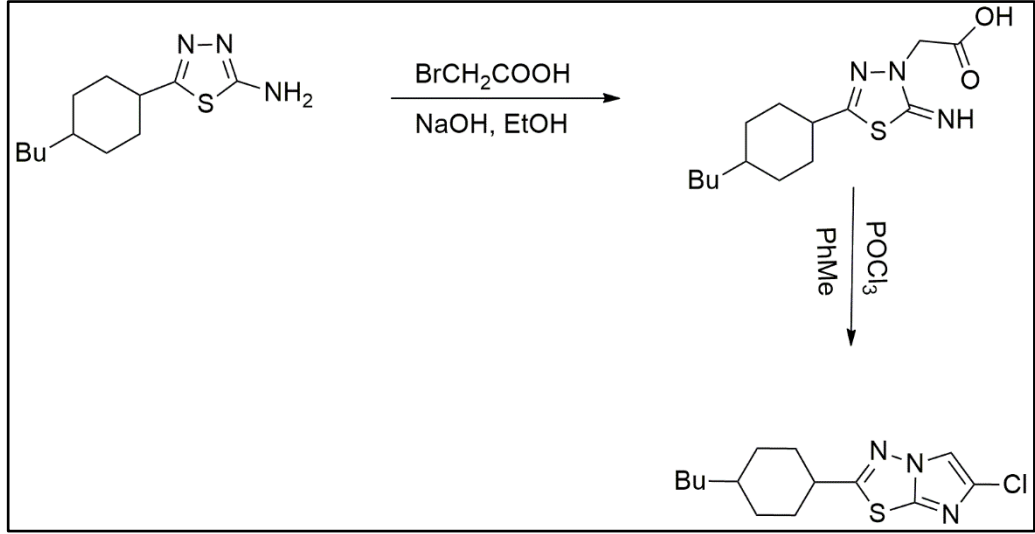
yöntemi kullanılarak da 5,6-disüstitüe-ITYD türevlerinin elde edildiği önceki çalışmalarda rapor edilmiştir [7].

6-Aril-ITYD ve türevlerinin, 2-amino-[1,3,4]TYD türevlerinin halojen süstitüe keton türevlerinden elde edilmesi ile ilgili ilk çalışmayı, 1952 yılında Matsukawa ve Ban yapmıştır. 2-amino[1,3,4]TYD ve halojen süstitüente sahip ketonun 30 dakika-1 saat süre ile geri soğutucu altında 1:2 mol oranında tepkimeye girmesi sonucu hidrobromür tuzu ara ürün olarak elde edilir. Devamındaki adımda elde edilen ara ürün sıcak su ile etkileştirilerek molekül içi halkalaşma meydana gelir ve sodyum hidroksit ile nötralizasyon işleminden sonra hedef bileşikler sentezlenmiştir. Matsukawa ve Ban tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.18’de verilmiştir.



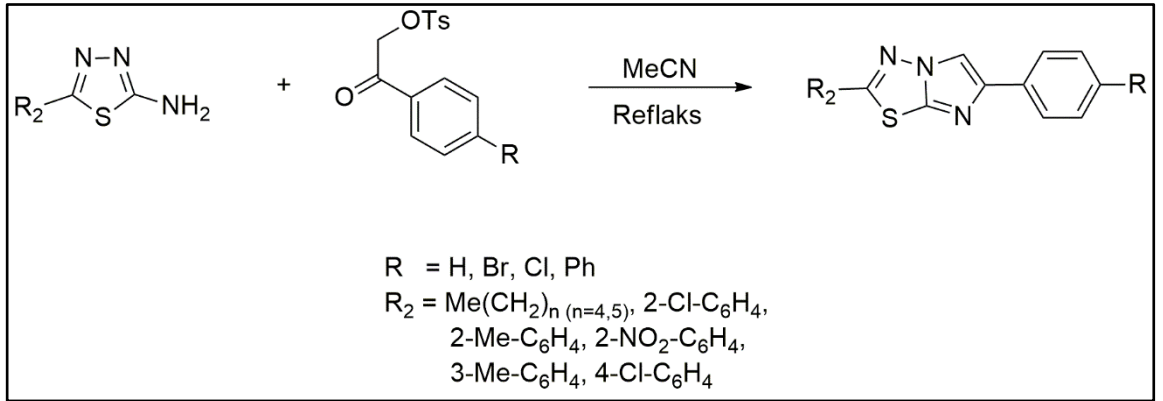
Şekil 2.18. Matsukawa ve Ban tarafından yapılan çalışma.

Ivashchenko A. vd. (1990), 2-amino-5-(4-bütilsikloheksil)-[1,3,4]TYD’ün etanolik NaOH içerisinde bromoasetik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan [5-(4-bütilsikloheksil)-2-amino-[1,3,4]tiyadiazol-3-il]asetik asit ara ürünü elde etmişlerdir ve bu ara ürünün POCl₃ ile reaksiyonu sonucu halka kapanması sağlamışlardır. Ivashchenko A. vd. tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.19’da verilmiştir.



Şekil 2.19. Ivashchenko A. vd tarafından yapılan çalışma.

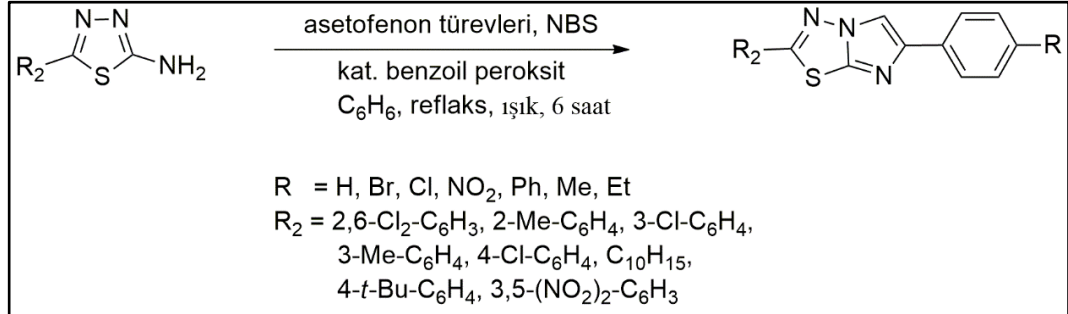
Jag M. vd. (1985) tarafından yapılan çalışmada, 2,6-disübstitüe-ITYD türevlerinin, asetofenon türevleri ve [hiroksi(tosiloksi)iyodo]benzen ile geri soğutucu altında ve asetonitril içinde 45 dakika reaksiyona sokulması, ardından 2-amino-6-sübstitüe-[1,3,4]TYD eklenmesi ve reaksiyon karışımının 4 saat geri soğutucu altında reaksiyona girmesiyle sentezlendiğini bildirmiştir. Jag M. vd. tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.20’de verilmiştir.



Şekil 2.20. Jag M. vd. tarafından yapılan çalışma.

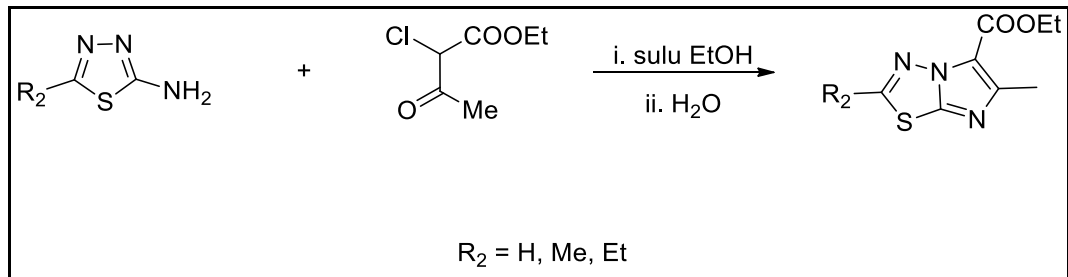
Jag M. vd. (1999) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, eşmolar miktarlarda 2-amino-5-sübstitüe-[1,3,4]TYD, asetofenon türevleri ve *N*-bromosüksinimid’in (NBS) katalitik benzoil peroksit ve ışık varlığında 6 saat boyunca geri soğutucu altında benzen içerisinde reaksiyonu ve ardından nötralizasyonu ile çeşitli 2,6-disübstitüe-

ITYD türevlerini sentezlemiştir. Jag M. vd. tarafından yapılan bu çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.21’de verilmiştir.



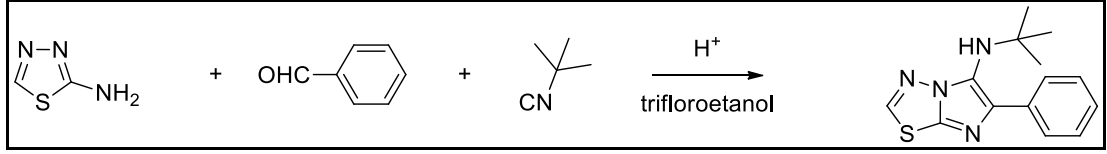
Şekil 2.21. Jag M. vd. tarafından yapılan çalışma.

Ban S. vd. (1954), 2-amino-5-nonsüstitüe-[1,3,4]TYD ve 2-kloroasetoasetat etil ester ile sıcak ortamda sulu alkol içinde 2-5 saat reaksiyona sokularak elde edilen katı faz 30 dakika su içinde ısıtıldıktan sonra 5-karbetoksietil-6-metil-2-nonsüstitüe-ITYD’ün ilk eldesini rapor etmiştir. Ban S. vd. tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.22’de verilmiştir.



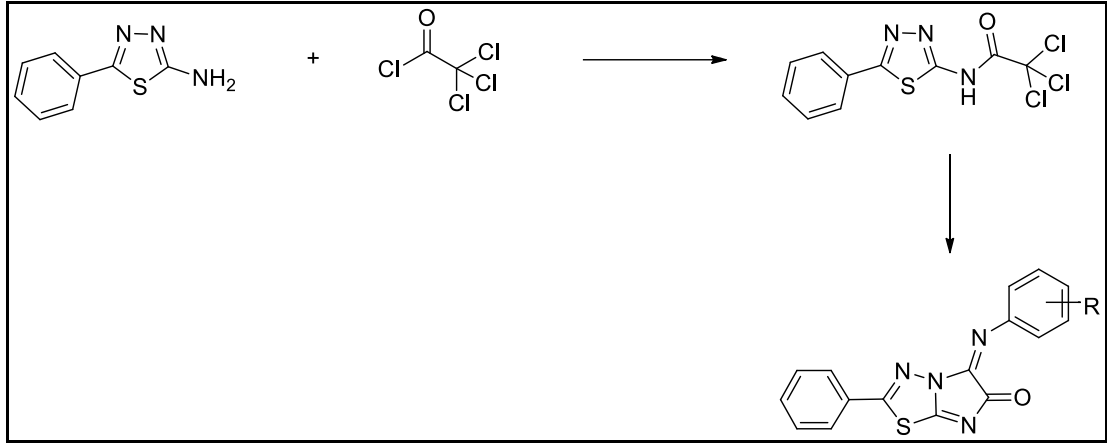
Şekil 2.22. Ban S. vd. tarafından yapılan çalışma.

Bienayme H. ve Bouzid K. (1998), trifloroetanol çözücüsü içerisinde, katalitik miktarda HClO₄ varlığında 2-amino-[1,3,4]TYD, *ter*-bütil izonitril ve benzaldehit kullanarak üç bileşenli kombinatoriyal sentez gerçekleştirerek 5,6-disüstitüe-ITYD elde etmişlerdir. Bienayme H. ve Bouzid K. tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.23’te verilmiştir.



Şekil 2.23. Bienayme H. ve Bouzid K. tarafından yapılan çalışma.

Yadav L.D.S. ve Vaish A. (1994), 2-amino-5-fenil[1,3,4]TYD ve trikloroasetil klorür reaksiyonu sonucu oluşan ve izole edilebilir bir ara ürününün halka kapanması yoluyla 2-fenil-5-arilaminoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-on bileşiğini sentezlemişlerdir. Yadav L.D.S. ve Vaish A. tarafından yapılan çalışmanın reaksiyon şeması Şekil 2.24'te verilmiştir [7].



Şekil 2.24. Yadav L.D.S. ve Vaish A. tarafından yapılan çalışma.

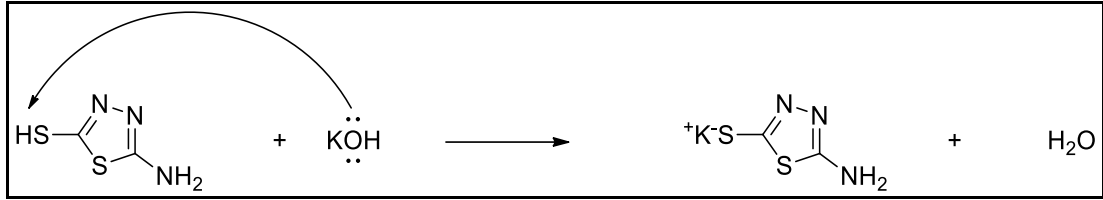
2.2. KULLANILAN REAKSİYON MEKANİZMALARI

Kimyasal reaksiyonlar, bir araya gelen kimyasal bileşiklerin değişime uğrayarak yeni bileşikler oluşturduğu reaksiyonlara verilen genel isimdir. Kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan yeni bileşik, başlangıç bileşiklerinden farklı ve kendine özgü özelliklere sahip olur. Bütün kimyasal reaksiyonların ortak noktası elektron alışverişinin olmasıdır. Bir veya birkaç reaktantın reaksiyona girerek ürün oluşturuncaya kadar gerçekleşmiş olan ara kademelerin adım adım incelenmesine reaksiyon mekanizması adı verilir. Organik kimyada nükleofilik yer değiştirme, elektrofilik yer değiştirme, eliminasyon, Mannich reaksiyon mekanizmaları vb. gibi çok çeşitli reaksiyon mekanizmaları yer almaktadır [41].

Bu tez çalışmasında asit-baz reaksiyon mekanizması, S_N2 reaksiyon mekanizması ve Mannich reaksiyon mekanizmaları kullanılarak sentez basamakları gerçekleştirilmiştir.

2.2.1. Asit-Baz Reaksiyon Mekanizması

Bu tez çalışmasında, asit-baz reaksiyon mekanizması ilk basamakta kullanılmıştır. 5-Amino-1,3,4-TYD-2-tiyol bileşiğinin asidik -SH protonu bir baz olan KOH ile koparılarak nükleofil elde edilmiştir. Bu basamağa ait reaksiyon mekanizması Şekil 2.25'te verilmiştir.



Şekil 2.25. İlk basamakta yer alan asit baz reaksiyonu.

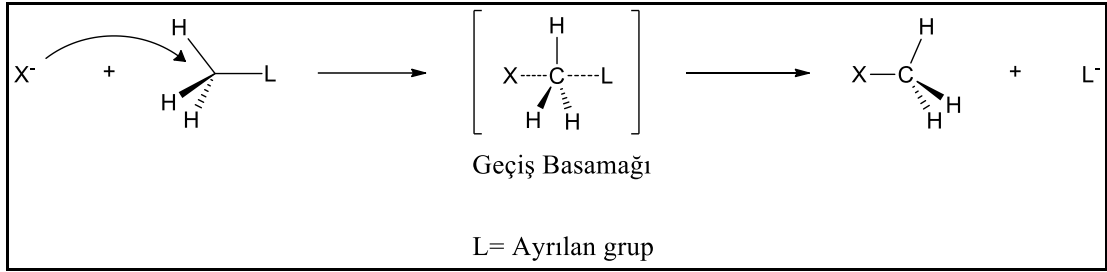
2.2.2. S_N2 Reaksiyon Mekanizması

S_N2 reaksiyon mekanizması, bimoleküler nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları olarak ifade edilmektedir. S_N2 reaksiyon mekanizması organik kimyada çok sık karşılaşılan reaksiyon mekanizmalarından biridir. Elektron yoğunluğu bulunan yapılar veya anyon özelliği gösteren yapılara genel olarak nükleofil adı verilmektedir. Reaksiyon, negatif yüklü bir nükleofilin (X⁻; X=F, Cl, Br, I), iyi ayrılan bir gruba sahip olan substrata (CH₃Cl), bağlı olan ayrılan grubun ters tarafından saldırmasıyla gerçekleşir. Bu saldırı sonucunda nükleofil ile ayrılan grup yer değiştirmiş olacaktır. Bu saldırının başlıca sebebi, substrat yapısında bulunan elektronegatif özelliğe sahip ayrılan grubun, bağlı olduğu karbon atomunu kısmen pozitif hale getirip elektrofilik merkez haline getirmesidir [42].

S_N2 reaksiyonları, tek basamakta gerçekleşen reaksiyonlardır. Ancak reaksiyon esnasında geçiş basamağı adı verilen bir yapı oluşur. Bu yapı oluştuğu tahmin edilen

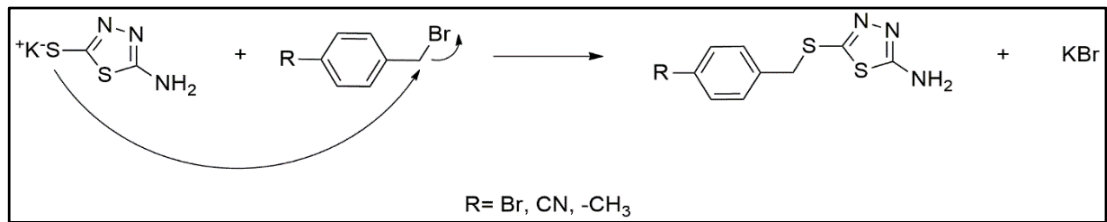
bir yapıdır ve çok kararsız olduğundan izole edilmesi mümkün değildir. S_N2 mekanizması üzerinden yürüten bir reaksiyon örneği Şekil 2.26’da verilmiştir.

S_N2 reaksiyon mekanizması üzerinden yürüten bir reaksiyonda nükleofilin gücü ve konsantasyonu önem arz etmektedir. Reaksiyon hızını substratın konsantrasyonu ve nükleofilin konsantrasyonu belirlemektedir. Kullanılan substratın sterik engele sahip olmaması reaksiyonun daha kolay gerçekleşmesini sağlamaktadır. Çözücü olarak ise DMF, DMSO gibi polar aprotik bir çözücü seçilmesi, nükleofilin gücünü engellemek adına önemli bir konudur [43].



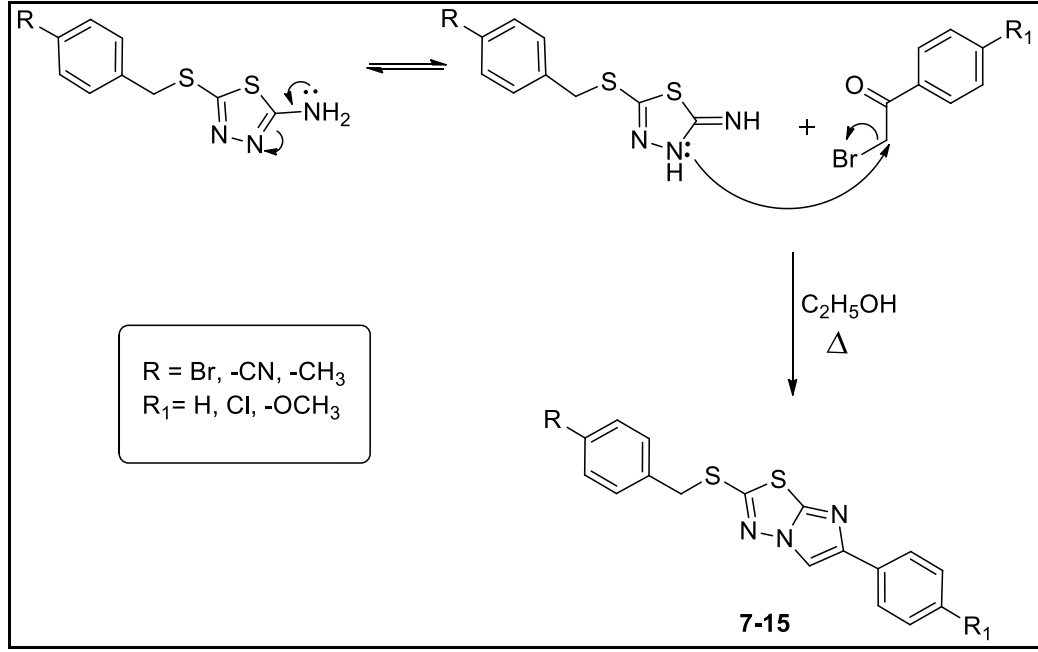
Şekil 2.26. S_N2 reaksiyon mekanizması.

Bu tez çalışmasında, 1. basamakta nükleofil elde edildikten sonra S_N2 mekanizması üzerinden çeşitli sübtitüe benzil halojenürlerle reaksiyona sokularak 5-((4-sübtitübenzil)tiyo)-[1,3,4]TYD-2-amin bileşikleri elde edilmiştir. Bu reaksiyon Şekil 2.27’de verilmiştir.



Şekil 2.27. Birinci basamakta yer alan S_N2 mekanizması üzerinden gerçekleşen reaksiyon.

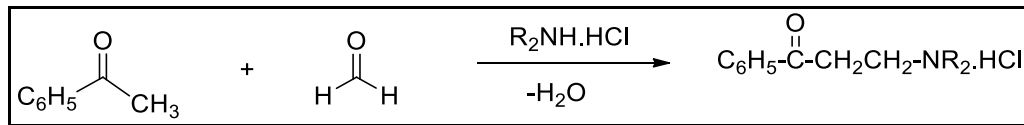
İkinci basamakta; ilk basamakta elde edilen 5-((4-sübtitübenzil)tiyo)-[1,3,4]TYD-2-amin türevlerinin, asetofenon türevlerin ile reaksiyonu ve halka kapanması sonucunda 2-((4-sübtitübenzil)tiyo)-6-(sübtitüfenil)-ITYD türevleri sentezlenmiştir. İkinci basamakta gerçekleşen reaksiyon Şekil 2.28’de verilmiştir.



Şekil 2.28. İkinci basamakta yer alan S_N2 mekanizması üzerinden gerçekleşen reaksiyon.

2.2.3. Mannich Reaksiyon Mekanizması

Mannich reaksiyonu genel olarak, formaldehit veya yapısında en az bir aktif H atomu bulunduran yapıların amonyak, primer veya sekonder aminlerin kondenzasyon reaksiyonları olarak tanımlanabilmektedir. Reaksiyonun temel özelliği, aktif H atomunun aminometil veya dallanmış aminometil ile yer değiştirme işlemidir. Mannich reaksiyonunun genel reaksiyonu Şekil 2.29'da gösterilmiştir.

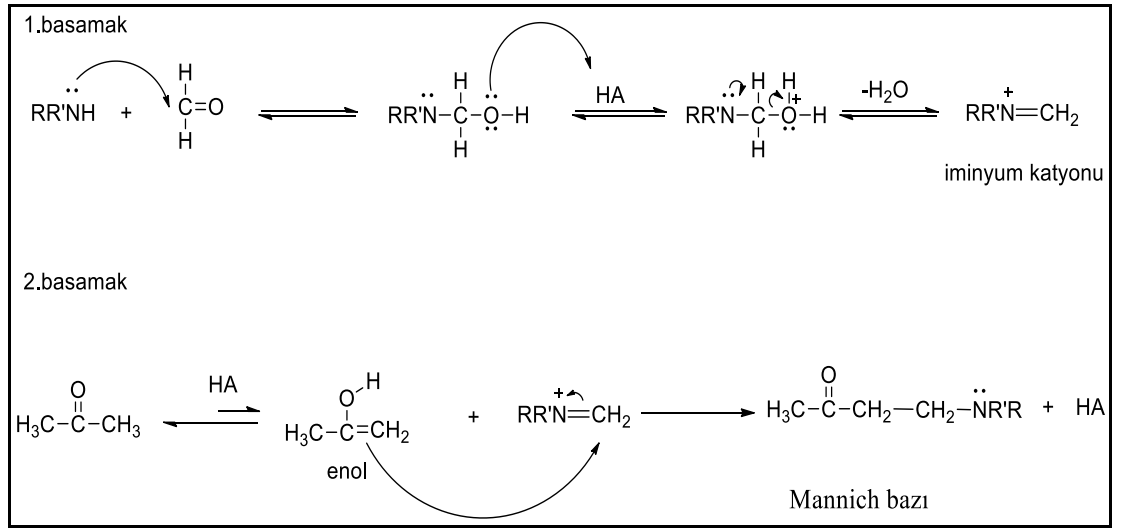


Şekil 2.29. Genel Mannich reaksiyonu.

Reaksiyon mekanizması incelendiğinde ilk olarak, amin bileşiği nükleofilik özellik gösterdiğinden, elektrofilik özellik gösteren formaldehitin karbonil karbonuna atak yapar ve imin tuzu oluşumunu sağlar. Aldehit bileşikleri keton bileşiklerine göre, yapısında alkil grubu yerine H bulundurmasından dolayı daha iyi elektrofilik özelliğe sahiptir. Formaldehit bileşiği ise enolleşme vermediğinden dolayı ve yapısında iki adet

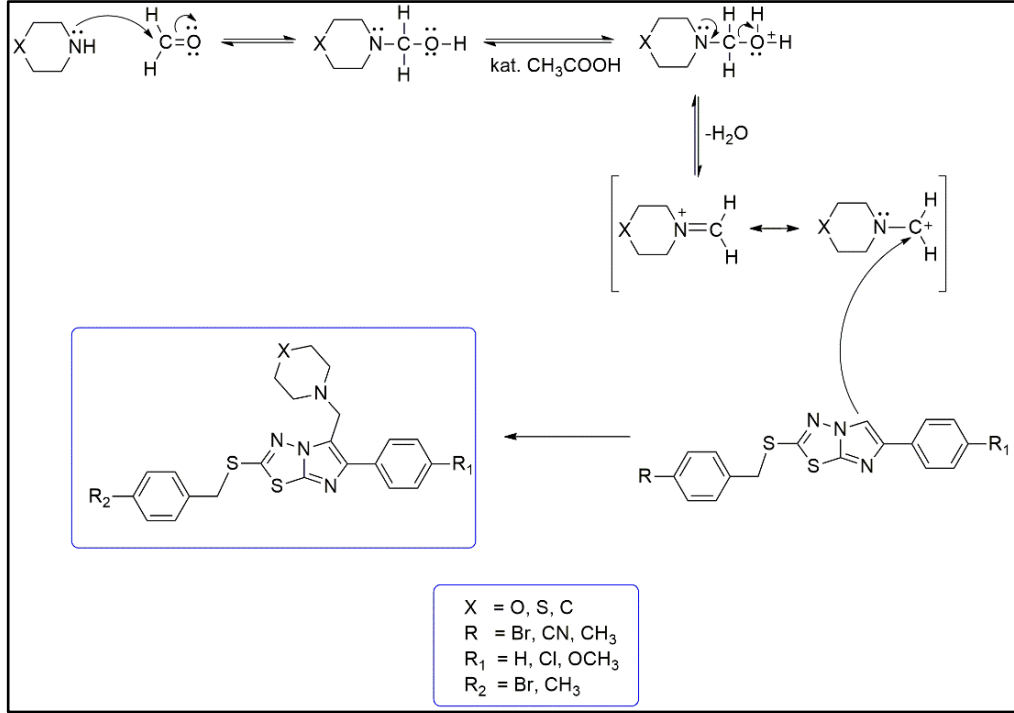
hidrojen bulundurmasından dolayı iyi bir elektrofilik özellik gösteren aldehit yapısıdır. Bu durum formaldehiti süper aldehit olarak tanımlamamızı sağlar.

Mannich tepkimesi, reaksiyon şartlarına ve reaktantlara bağlı olarak çeşitli mekanizmalar üzerinden gerçekleşir. Nötr veya asidik ortamda gerçekleşen Mannich reaksiyon tepkime mekanizması Şekil 2.30'da verilmiştir [44-45].



Şekil 2.30. Mannich reaksiyonu tepkime mekanizması.

Bu tez çalışmasında ikinci basamakta elde edilen 2-((4-sübstitübenzil)tiyo)-6-(sübstitüefenil)-ITYD türevlerinin sekonder amin türevleri olan morfolin, tiyomorfolin ve piperidin ile reaksiyonu sonucu 4-((2-((4-sübstitübenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]TYD-5-il)sübstitüe)amin türevleri sentezlenmiştir. Reaksiyon mekanizması bölüm 2.2.3'te bahsedildiği üzere 5 numaralı karbonun aktifliğinden yararlanılarak Mannich reaksiyon mekanizması üzerinden ilerlemiştir. Kullanılan reaksiyon mekanizması Şekil 2.31'de sunulmuştur.



Şekil 2.31. Üçüncü basamakta gerçekleşen Mannich reaksiyon mekanizması.

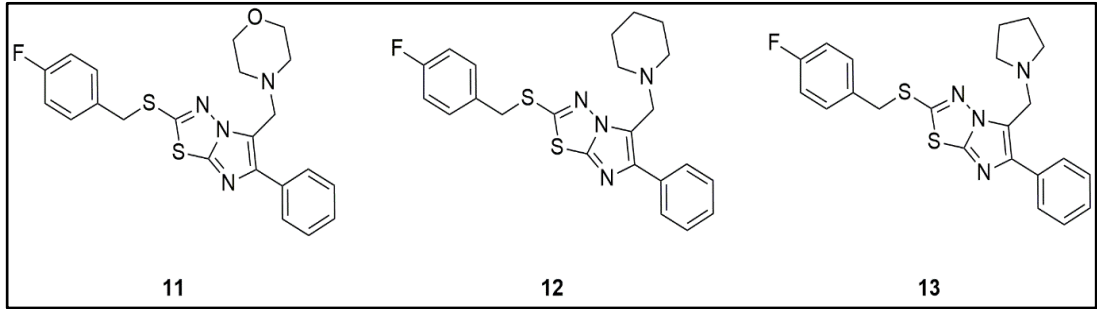
2.3. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Heterohalkalı bileşikler, antikanser, antitüberküler, antibakteriyel, antifungal, antikonvülzan, analjezik gibi birçok alanda aktivite gösterdiklerinden dolayı yıllardır kimyacıların ilgisini çekmiş durumdadır. Yapısında benzofuran ile piridin, tiyadiazol türevleri içeren heterohalkalı bileşikler, antimikrobiyal, psikotropik ve antiinflamatuvar aktiviteler sergilediği bildirilmiştir. Örneğin eforaxon(2-imidazolinil-2,3-dihydrobenzofuran) iyi bilinen bir α -2-adrenoreseptör ajanıdır.

ITYD halkası, yapı olarak kısmen iyi bir immünomodülatör özellik gösteren levamisol'e benzer olduğundan dolayı sitotoksik ajanların immün sistem üzerindeki zararlı etkilerini azaltma olasılığı olduğu öngörülebilmektedir [1,19,26].

2.3.1. Heterohalkalı Bileşikler İle İlgili Literatür Araştırması

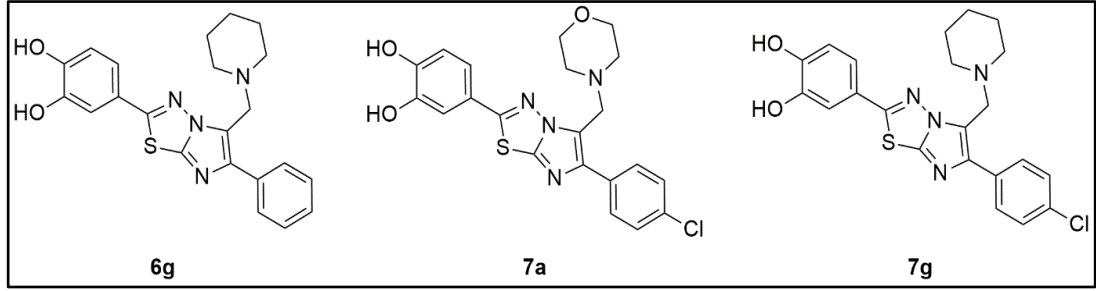
Bu kapsamda yapılan literatür çalışmalarına bakıldığında; Dağlı M. vd. (2020) tarafından yapılan çalışmada, 12 adet 2,6-disübstitüe ITYD türevleri ve yine 12 adet 2,5,6-trisübstitüe ITYD türevleri sentezlenmiş olup karakterizasyonları ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Bu çalışmada sentezlenen bazı bileşikler Şekil 2.32’de verilmiştir.



Şekil 2.32. Dağlı M. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Antifungal aktivite çalışmalarında sentezlenen bileşikler, 2000 ve 4000 $\mu\text{g/mL}$ dozlarında *Rhizoctonia solani* ve *Alternaria alternata* mantar türlerine karşı test edilmiştir. Mantarların üremeleri karşılaştırıldığında, *Rhizoctonia solani* patojeninin test edilen dozlara en duyarlı mantar türü olduğu bulunmuştur. Sentezlenen bütün bileşiklerin test edilen mantarlara karşı antifungal aktivite sergilediği gözlenmiştir [46].

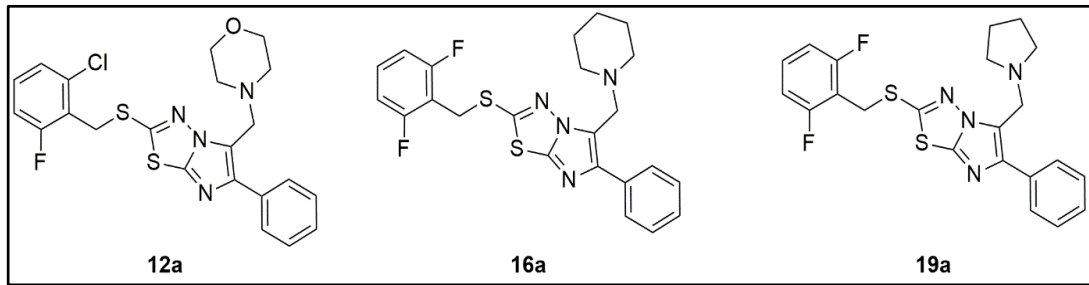
Taflan E. vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada, 2,6-disübstitüe ITYD türevleri ve 2,5,6-trisübstitüe ITYD türevleri sentezlenmiş ve karakterizasyonları yapılmış ardından da antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Bu çalışmada sentezlenen bazı bileşikler Şekil 2.33’te verilmiştir.



Şekil 2.33. Taflan E. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde, en iyi aktivite *Mycobacterium Smegmatis*'e karşı gözlenmiştir. MIC değeri standart ilaç olan streptomisin'e göre karşılaştırılmış olup konsantrasyon değerinin $< 0.24 \mu\text{g/mL}$ ve $0.49 \mu\text{g/mL}$ değerleri arasında olduğu gözlenmiştir [47].

Aşkın S. vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada, çinko bağlayıcı sülfonamid grubuna sahip olmayan yüksek potansiyelli hCAI ve AChEI keşfetmek için bir takım yeni 2,6-disüstitüe ITYD türevleri ve 2,5,6-trisüstitüe ITYD türevleri sentezlenmiş olup karakterizasyonları, biyolojik aktiviteleri ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada sentezlenen bazı bileşikler Şekil 2.34'te verilmiştir.



Şekil 2.34. Aşkın S. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Sentezlenen bu bileşikler sitozolik hCAI ve hCAII izozimlerini ve kolinerjik enzim olan AChE'yi inhibe etme yetenekleri açısından test edilmiştir. Sırasıyla hCA izoformlarına ve AChE'ye karşı standart inhibitörler olarak AAZ ve THA deneylere dahil edilmiştir. AAZ; diüretik, antiglokom ve antikonvülzan özelliklere sahip bir hCA inhibitörüdür. THA ise AD ve diğer merkezli sinir sistemi bozukluklarının tedavisinde kullanılan parasempatometik geri dönüşümlü bir AChEI'dir. Bu çalışmadaki

veriler, serideki tüm türevlerin hCA I ve hCAII izoformlarına ve düşük nanomolar potansiyelli AChE'ye karşı mükemmel bir inhibitör profilini ortaya çıkarmıştır [48].

2.3.2. Antikanser Aktivite

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz olarak bölünerek yakın dokulara zarar veren hastalıklar için verilen genel bir isimlendirmedir. İnsan vücudunda trilyonlarca hücre mevcuttur. İnsan vücudunda beklendiği gibi sağlıklı hücreler önce bölünür, ardından büyür ve son olarak da ölürlür ki bu ölen hücreler genellikle yaşlı veya hasara uğramış hücrelerdir. Ancak kanserli hücrelerde bu ilerleyiş bu şekilde değildir ve anormal hücreler ölmeyip, insan vücudunun ihtiyacı olmaksızın kontrolsüz ve aralıksız bölünerek tümörleri oluştururlar. Tümörler, gösterdikleri özelliklere göre kötü huylu veya iyi huylu olabilirler. İyi huylu tümörler genellikle bir bölgede olurlar ve insan vücudunda yayılmazken kötü huylu tümörler kan veya lenf sistemi ile insan vücudunda yayılırlar.

Günümüzde kanser tedavisinde en yaygın olarak kullanılan yöntemler radyoterapi, kemoterapi, cerrahi müdahale ve immünoterapi yöntemleridir.

Radyoterapi yöntemi, kanser hücrelerinin özel ışınlar kullanılarak ortadan kaldırılması yöntemidir.

Kemoterapi yöntemi, kanser hücrelerini özel kimyasallar kullanılarak S hücre fazında bırakarak bu tür hücrelerin çoğalmasını engellemek ve hücreleri apoptoza uğramasını sağlamak amacıyla kullanılan yöntemdir.

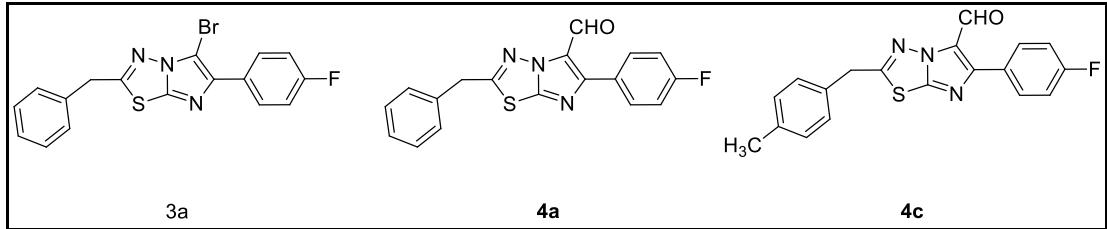
Cerrahi müdahale yöntemi, kanserli dokuların diğer dokular üzerinde baskı uyguladığında veya çeşitli kısıtlamalara neden olduklarında kullanılan yöntemdir.

İmmünoterapi yöntemi ise kanser hücrelerini bağışıklık sistemini tetikleyerek ortadan kaldırılması yöntemidir.

ITYD türevlerinin antikanser aktiviteye sahip bileşikler arasında kendine özgü bir yeri vardır. Bu bileşikler reseptörleri inhibe etmek için TGF beta reseptörlerinin sitozolik kısmına bağlanırlar. Aynı zamanda ATP mimetik özelliklerinden dolayı ATP moleküllerinin bu reseptörlere bağlanmasını önleyerek kanser hücrelerinin yayılımını yani metastaz yapmasını engellemektedir [49]. Bu durum literatürde de rapor edildiği üzere, ITYD türevlerinin kanser hastalıklarını tedavi edici özelliğine sahip olduğunu ve bu bileşik türevlerinin potansiyel bir antikanser ilaç adayı olabileceklerini düşünmemize neden olmuştur. Bu veriler ışığında bu çalışmada sentezlenen ITYD türevlerinin antikanser aktiviteleri araştırılmıştır.

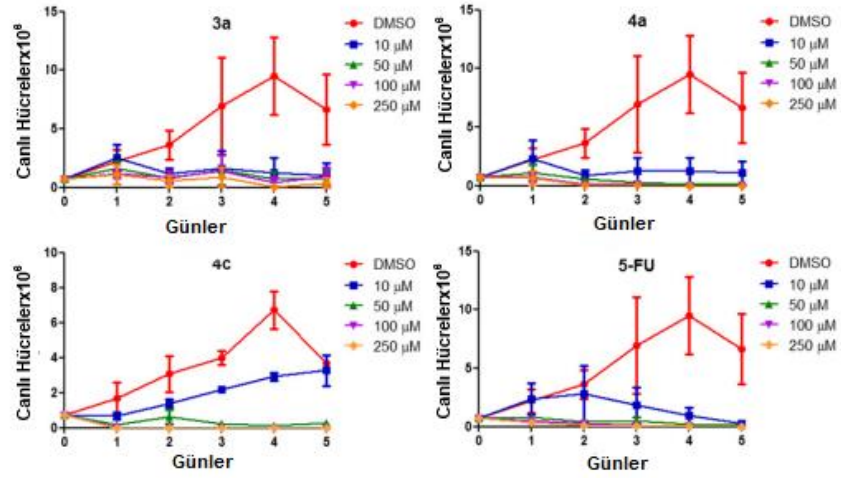
2.3.3. Antikanser Aktivite İle İlgili Literatür Çalışması

S.S. Karki vd. (2011), ITYD halkası içeren 14 farklı bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin lösemi hücreleri üzerine olan etkileri ve sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. S.S. Karki vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler Şekil 2.35'de verilmiştir.



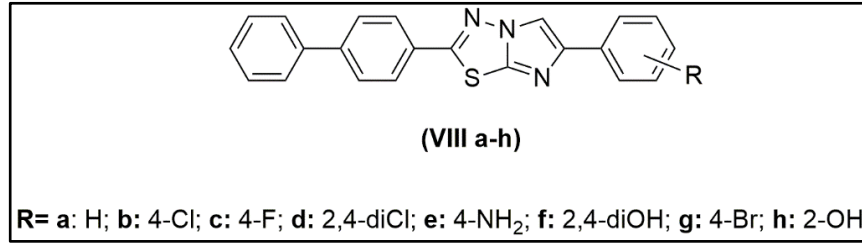
Şekil 2.35. S.S. Karki vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

10, 50, 100 ve 250 mM dozlarındaki bileşiklerle MTT testi işlemine tutulan CEM hücreleri 24, 48 ve 72 saat sonunda toplanmıştır. Sentezlenen bileşiklerden **3a**, **4a** ve **4c** bileşikleri, lösemi hücreleri üzerinde maksimum etkiyi göstermiştir. **3a**, **4a** ve **4c** bileşiklerinin lösemi hücreleri üzerindeki doza ve zamana bağlı etkileri Şekil 2.36'da verilmiştir [50].



Şekil 2.36. **3a**, **4a**, ve **4c** Bileşiklerinin lösemi hücreleri üzerindeki doza ve zamana bağlı etkileri.

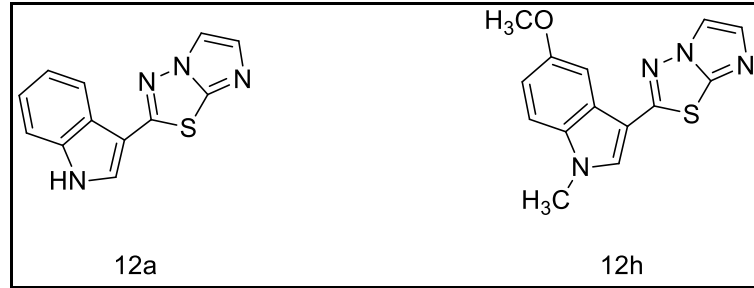
Kaur A. vd. (2012) tarafından yapılan çalışmada, bir dizi 2,6-disübstitüe-ITYD türevleri sentezlenmiş olup bu bileşiklerin antikanser ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Kaur A. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler Şekil 2.37'de verilmiştir.



Şekil 2.37. Kaur A. vd. tarafından sentezlenen bileşikler.

Sentezlenen bileşiklerdeki antikanser aktivite taraması, bütün bileşiklerin NCI-60 hücre hattına karşı 10 µM'lik tez doz olarak değerlendirilmesiyle başlayan iki adımdan oluşan bir sürece dayanır. Önemli inhibisyon gösteren bileşikler 5 konsantrasyon seviyesinde NCI-60 hücre hattına karşı değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda VIII-b ve VIII-d bileşiklerinin orta seviyede antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [51].

Cascioferro S. vd. (2020), ITYD halkası içeren 18 farklı bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin NCI-60 hücre hattına karşı antikanser aktiviteleri araştırmıştır. Cascioferro S. vd. tarafından sentezlenen bileşiklerden bazıları Şekil 2.38’de verilmiştir.



Şekil 2.38. Cascioferro S. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Sentezlenen bileşiklerin 60 adet hücre hattına ve toplamda 9 farklı kanser türüne karşı antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasından **12a** ve **12h** ile ifade edilen bileşikler dikkate değer ölçüde antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [52].

BÖLÜM 3

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR analizleri, kütle spektrum analizleri ve elementel analiz dataları R.T.E Üniversitesi Merkezi araştırma laboratuvarı uygulama ve araştırma merkezinde elde edilmiştir. NMR spektrumu analizleri Agilent marka cihaz (400 MHz) kullanılarak ve Tetrametilsilan (TMS) referans alınarak gerçekleştirilmiştir. Kütle spektrum analizleri Thermo cihazı ile ESI (+) metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elementel analiz dataları LECO 932 cihazında elde edilmiştir. X-ışını analizleri SÜBİTAM'da bulunan Bruker D8-quest marka cihazda yapılmıştır. Bileşiklerin FT-IR spektrumları ve erime noktaları K.B.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan sırasıyla Thermo Scientific Nicolet iS5 cihazı ve Thermo Scientific IA9000 marka cihazları kullanılarak belirlenmiştir.

3.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN (3-5) GENEL SENTEZ YÖNTEMİ

500 mL'lik iki boyunlu bir balon içerisinde, **1** nolu bileşik (13.324 g; 0.1 mol) susuz etil alkol ile çözüldü. Bu çözelti üzerine KOH (5.61 g, 0.1 mol) ilave edildi. Belli bir süre hafif ısıtılarak karıştırıldı (NaBr tuzunun oluşması gözlemlendi). Ardından reaksiyon karışımına etil alkol içerisinde çözülmüş sübstitüe benzil bromür türevleri (**2a-c**) (0.1 mol) yavaş bir şekilde ilave edildi. Karışıma 6 saat süre ile reflaks uygulandı. TLC ile reaksiyonun gidişatı kontrol edildi. Reaksiyon sonunda elde edilen madde sinterli huniyle sıcakken hızlıca süzülme ve etanolle kristallendirmeye bırakıldı. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak elde edilen saf maddelerin yapıları aydınlatıldı. Bileşiklerin spektral verileri ve fiziksel özellikleri aşağıda listelenmiştir.

3.1.1. 5-((4-Bromobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3)

Beyaz katı, verim: 26.59 g (% 88), E.N.: 176-177 °C (EtOH). IR (ATR, cm^{-1}): 3257-3074 (-NH₂), 3068 (Ar-CH), 2934 (Alifatik CH), 1611 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.25 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.50-7.48 (m, 2H), 7.27 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)], 7.29 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 38.09 (-CH₂), Ar-C [120.99 (C), 131.78 (CH), 131.60 (CH), 137.30 (C)], Tiyadiazol-C [149.43 (C), 170.42 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₉H₈BrN₃S₂ (MA: 302.21) C: 35.77/35.59; H: 2.67/2.62.; N: 13.90/13.79. MS (ESI- m/z): 303.92 (M+1, 100).

3.1.2. 4-(((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)metil)benzonitril (4)

Şeffaf parlak kristaller, verim: 19.37 g (% 78), E.N.: 173-175 °C (EtOH). IR (ATR, cm^{-1}): 3269-3072 (-NH₂), 3065 (Ar-CH), 2966 (Alifatik CH), 1602 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.35 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.77-7.74 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=2.0, 2.0$ Hz, 2H)], 7.31 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 38.30 (-CH₂), Ar-C [110.53 (C), 119.14 (C), 130.38 (CH), 132.77 (CH), 143.85 (C)], Tiyadiazol-C [149.05 (C), 170.56 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₀H₈N₄S₂ (MA: 248.33) C: 48.37/48.50; H: 3.25/3.19.; N: 22.56/22.49. MS (ESI- m/z): 247.06 (M-1, 100).

3.1.3. 5-((4-Metilbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (5)

Beyaz katı, verim: 18.98 g (% 80), E.N.: 175-176 °C (EtOH). IR (ATR, cm^{-1}): 3263-3091 (-NH₂), 3038 (Ar-CH), 2926 (Alifatik CH), 1614 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.49 (s, 3H, -CH₃), 4.23 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], 7.27 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21.17 (-CH₃), 38.72 (-CH₂), Ar-C [129.32 (CH), 129.48 (CH), 134.38 (C), 137.08 (C)], Tiyadiazol-C [150.03 (C), 170.24 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₀H₁₁N₃S₂ (MA: 237.34) C: 50.60/50.48; H: 4.67/4.58.; N: 17.70/17.62. MS (ESI- m/z): 237.91 (M⁺, 100).

3.2. 2,6-DİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN (7-15) GENEL SENTEZ YÖNTEMİ

250 mL'lik bir balona başlangıç bileşikleri (**3-5**) (0.021 mol) koyuldu ve ardından 2-bromoasetofenon türevleri (**6a-c**) (0.021 mol) ilave edildi. Karışım etil alkol ile çözüldü. Reaksiyon karışımına 24 saat boyunca reflaks uygulandı. TLC ile reaksiyonun ilerleyişi gözlemlendi. Çözücü, reaksiyon sonunda evaporatörde uçuruldu. Daha sonra seyreltik K₂CO₃ çözeltisi kullanılarak madde hafif bazik hale getirildi. Ardından madde 30 dakika kadar balon içerisinde buz dolabında bekletildi. (Maddenin tamamen çökmesi sağlandı). Bu sürenin ardından elde edilen katı madde sinterli huni ile hızlıca süzüldü. Sırası ile saf su ve soğuk dietil eter ile bolca yıkandı. Madde vakum etkisiyle kurutuldu. Madde uygun çözücü ya da çözücü karışımları ile kristallendirildi ve elde edilen arı madde süzüldükten sonra desikatörde CaCl₂ ile kurutuldu. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak elde edilen saf maddelerin yapıları aydınlatıldı. Bileşiklerin spektral verileri ve fiziksel özellikleri aşağıda listelenmiştir.

3.2.1. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7)

Sarımsı parlak kristaller, verim: 4.05 g (% 48), E.N.: 165-166 °C (DMF-EtOH, 1:5); IR (ATR, cm⁻¹): 3035 (Ar-CH), 2945 (Alif. CH), 1588 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.53 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.83 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.38 (t, *J*=8.6 Hz, 4H), 7.25 (t, *J*=7.4 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.63 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.48 (-CH₂), Ar-C [121.47 (C), 125.05 (CH), 127.78 (CH), 129.1 (CH), 131.74 (CH), 131.99 (CH), 134.13 (C), 136.18 (C)], İmidazol-C [111.05 (CH), 145.33 (C)], Tiyadiazol-C [145.01 (C), 159.59 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₂BrN₃S₂ (MA: 402.33) C: 50.75/50.56; H: 3.01/3.06; N: 10.44/10.38. MS (ESI-*m/z*): 403.99 (M+1, 100).

3.2.2. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8)

Beyaz katı, verim: 3.49 g (% 48), E.N.: 194-195 °C (DMF-EtOH, 1:3); IR (ATR, cm⁻¹): 3085 (Ar-CH), 2920 (Alif. CH), 1589 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.52 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41

(dd, $J=8.8$, 8.8 Hz, 4H)], İmidazol-H [8.67 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.43 (-CH₂), Ar-C [121.47 (C), 126.68 (CH), 129.13 (CH), 131.74 (CH), 131.99 (CH), 132.12 (CH), 133.05 (C), 136.14 (C)], İmidazol-C [111.45 (CH), 145.52 (C)], Tiyadiazol-C [144.17 (C), 159.96 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₁BrClN₃S₂ (MA: 436.78) C: 46.75/46.62; H: 2.54/2.59; N: 9.62/9.54. MS (ESI- m/z): 437.89 (M+1, 100).

3.2.3. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (9)

Sarı katı, verim: 3.90 g (% 43), E.N.: 179-180 °C (DMF-EtOH, 1:4); IR (ATR, cm^{-1}): 3087 (Ar-CH), 2935 (Alif. CH), 1609 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.75 (s, 3H, -OCH₃), 4.51 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=7.6$, 2H), 6.95 (d, $J=8.4$, 2H)], İmidazol-H [8.50 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.57 (-CH₂), 55.56 (-OCH₃), Ar-C [114.52 (CH), 121.46 (C), 126.40 (C), 126.76 (CH), 131.73 (CH), 136.22 (C)], İmidazol-C [109.91 (CH), 145.42 (C)], Tiyadiazol-C [144.62 (C), 159.15 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₈H₁₄BrN₃OS₂ (MA: 432.36) C: 50.00/49.94; H: 3.26/3.19; N: 9.72/9.64. MS (ESI- m/z): 431.89 (M-1, 100), 433.64 (M+1, 85).

3.2.4. 4-(((6-Fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)metil)benzonitril (10)

Gri katı, verim: 4.39 g (% 60), E.N.: 158-160 °C, (DMF-EtOH, 1:5); IR (ATR, cm^{-1}): 3050 (Ar-CH), 2921 (Alif. CH), 2255 (C \equiv N), 1603 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.62 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.81 (t, $J=9.2$ Hz, 4H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J=7.2$ Hz, 1H),], İmidazol-H [8.62 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.64 (-CH₂), 119.05 (C \equiv N), Ar-C [110.95 (C), 125.05 (CH), 127.78 (CH), 129.10 (CH), 130.49 (CH), 132.97 (C), 134.10 (CH), 142.72 (C)], İmidazol-C [111.06 (CH), 145.36 (C)], Tiyadiazol-C [145.06 (C), 159.30 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₈H₁₂N₄S₂ (MA: 348.44) C: 62.05/61.98; H: 3.47/3.39; N: 16.08/16.03. MS (ESI- m/z): 348.95 (M⁺, 100).

3.2.5. 4-(((6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)metil)-benzonitril (11)

Şeffaf parlak kristaller, verim: 5.15 g (% 64), E.N.: 199-201 °C (DMF-EtOH, 1:3); IR (ATR, cm^{-1}): 3042 (Ar-CH), 2925 (Alif. CH), 2226 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1604 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.62 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [7.81 (dd, $J=8.4$, 8.4 Hz, 4H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.67 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.60 ($-\text{CH}_2$), 119.05 ($\text{C}\equiv\text{N}$), Ar-C [110.95 (C), 126.69 (CH), 129.13 (CH), 130.50 (C), 132.13 (CH), 132.97 (CH), 133.03 (C), 142.73 (C)], İmidazol-C [111.48 (CH), 145.28 (C)], Tiyadiazol-C [144.14 (C), 159.68 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{S}_2$ (MA: 382.89) C: 56.46/56.40; H: 2.90/2.81; N: 14.63/14.56. MS (ESI- m/z): 383.14 (M+1, 100).

3.2.6. 4-(((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)metil)-benzonitril (12)

Sarımsı katı, verim: 3.66 g (% 46), E.N.: 154-156 °C, (DMF-EtOH, 1:6); IR (ATR, cm^{-1}): 3092 (Ar-CH), 2947 (Alif. CH), 2223 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1607 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.75 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.60 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [7.77 (dd, $J=8.4$, 8.0 Hz, 4H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.49 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.73 ($-\text{CH}_2$), 55.55 ($-\text{OCH}_3$), 119.05 ($\text{C}\equiv\text{N}$), Ar-C [114.52 (CH), 126.40 (C), 126.74 (CH), 130.48 (CH), 132.95 (CH), 142.75 (C), 158.61 (C)], İmidazol-C [110.94 (CH), 145.46 (C)], Tiyadiazol-C [144.79 (C), 159.16 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}_2$ (MA: 378.47) C: 60.30/60.22; H: 3.73/3.78; N: 14.80/14.71. MS (ESI- m/z): 379.10 (M+1, 100).

3.2.7. 2-((4-Metilbenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (13)

Beyaz katı, verim: 5.46 g (% 77), E.N.: 135-136 °C, (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3047 (Ar-CH), 2952 (Alif. CH), 1603 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 2.25 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 4.50 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.40-7.23 (m, 5H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.63 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 21.17 ($-\text{CH}_3$), 38.05 ($-\text{CH}_2$), Ar-C [125.04 (CH), 127.45 (CH), 129.09 (CH),

129.50 (CH), 129.66 (CH), 133.22 (C), 134.16 (C), 137.63 (C)], İmidazol-C [111.02 (CH), 145.30 (C)], Tiyadiazol-C [144.95 (C), 160.0 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₈H₁₅N₃S₂ (MA: 337.46) C: 64.06/63.98; H: 4.48/4.38; N: 12.45/12.39. MS (ESI-*m/z*): 337.84 (M⁺, 100).

3.2.8. 6-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (14)

Beyaz katı, verim: 5.47 g (% 70), E.N.: 190-192 °C (DMF-EtOH, 1:4); IR (ATR, cm⁻¹): 3029 (Ar-CH), 2944 (Alif. CH), 1595 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.34 (s, 3H, -CH₃), 4.42 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=7.6 Hz, 2H)] İmidazol-H [7.93 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.17 (-CH₃), 38.55 (-CH₂), Ar-C [126.20 (CH), 128.88 (CH), 129.03 (CH), 129.57 (CH), 131.83 (C), 132.31 (C), 133.14 (C), 138.14 (C)], İmidazol-C [109.41 (CH), 145.44 (C)], Tiyadiazol-C [144.81 (C), 159.66 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₈H₁₄ClN₃S₂ (MA: 371.91) C: 58.13/58.05; H: 3.79/3.72; N: 11.30/11.20. MS (ESI-*m/z*): 371.75 (M⁺, 100).

3.2.9. 6-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (15)

Beyaz katı, verim: 4.78 g (% 62), E.N.: 136-137 °C (DMF-EtOH, 1:5); IR (ATR, cm⁻¹): 3028 (Ar-CH), 2939 (Alif. CH), 1611 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.25 (s, 3H, -CH₃), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 4.49 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.75 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J*=9.2 Hz, 2H)] İmidazol-H [8.50 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 21.17 (-CH₃), 38.14 (-CH₂), 55.55 (-OCH₃), Ar-C [114.52 (CH), 126.38 (C), 126.80 (CH), 129.49 (CH), 129.66 (CH), 133.28 (C), 137.62 (C), 159.14 (C)], İmidazol-C [109.88 (CH), 145.38 (C)], Tiyadiazol-C [144.69 (C), 159.33 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₉H₁₇N₃OS₂ (MA: 367.49) C: 62.10/61.98; H: 4.66/4.75; N: 11.43/11.49. MS (ESI-*m/z*): 368.05 (M+1, 100).

3.3. 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN (16-33) GENEL SENTEZ YÖNTEMİ

Morfolin/tiyomorfolin/piperidin (3.38 mmol), formaldehit (0.35 mL) ve glasiyel asetik asit (0.35 mL) karışımı 100 ml'lik yuvarlak dipli bir balona koyuldu. Karışım 20 mL metanolde çözüldü. 30 dakika sonra 2,6-disübstitüte İTYD türevleri (7-15) (1.19 mmol) reaksiyon karışımına tek seferde eklendi. Karışıma 24-72 saat reflaks uygulandı. TLC ile reaksiyonun gidişatı kontrol edildi. Çözücü reaksiyon sonunda evaporatörde uzaklaştırıldı. Kloroform ve su ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu ve ardından süzülerek çözücüsü uçuruldu. Madde kloroform kullanılarak silikajel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen arı madde desikatörde CaCl₂ ile birlikte kurutuldu. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak elde edilen saf maddelerin yapıları aydınlatıldı. Bileşiklerin spektral verileri ve fiziksel özellikleri aşağıda listelenmiştir.

3.3.1. 4-((2-((4-Bromobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (16)

Yeşilimsi katı, verim: 0.32 g (% 53), E.N.: 137-139 °C, $R_f = 0.49$ (CHCl₃-CH₃OH, 40:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3049 (Ar-CH), 2975 (Alif. CH), 1603 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): Morfolin-H [2.39 (s, 4H), 3.53 (s, 4H)], 3.78 (s, 2H, -NCH₂), 4.53 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.52-7.40 (m, 6H), 7.28 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.51 (-SCH₂), 51.32 (-NCH₂), Morfolin-C [53.26 (CH), 66.63 (CH)], Ar-C [121.31 (C), 127.40 (CH), 127.61 (CH), 128.93 (CH), 131.74 (CH), 131.86 (CH), 134.66 (C), 136.50 (C)], İmidazol-C [120.56 (C), 143.36 (C)], Tiyadiazol-C [143.33 (C), 159.38 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₁BrN₄OS₂ (MA: 501.46) C: 52.69/52.60; H: 4.22/4.11; N: 11.17/11.09. MS (ESI- m/z): 502.87 (M+1, 100).

3.3.2. 4-((2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (17)

Şeffaf parlak kristaller, verim: 0.32 g (% 50), E.N.: 180-182 °C, $R_f = 0.33$ (CHCl₃-CH₃OH, 30:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3063 (Ar-CH), 2972 (Alif. CH), 1589 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): Morfolin-H [2.51 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 3.70 (t, $J=4.6$ Hz, 4H)], 3.82 (s, 2H, -NCH₂), 4.40 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 37.86 (-SCH₂), 51.39 (-NCH₂), Morfolin-C [53.08 (CH), 66.95 (CH)], Ar-C [122.19 (C), 128.67 (CH), 128.72 (CH), 128.85 (CH), 130.69 (CH), 131.96 (C), 132.01 (C), 132.89 (C), 133.25 (C), 134.39 (C)], İmidazol-C [120.36 (C), 143.45 (C)], Tiyadiazol-C [143.33 (C), 158.70 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀BrClN₄O₂ (MA: 535.91) C: 49.31/49.21; H: 3.76/3.82; N: 10.45/10.32. MS (ESI- m/z): 537.00 (M+1, 100), 535.04 (M⁺, 85).

3.3.3. 4-((2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4,]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (18)

Beyaz katı, verim: 0.53 g (% 84), E.N.: 180-182 °C, $R_f = 0.34$ (CHCl₃-CH₃OH, 40:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3064 (Ar-CH), 2962 (Alif. CH), 1589 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): Morfolin-H [2.50 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 3.70 (t, $J=4.6$ Hz, 4H)], 3.84-3.83 (m, 5H, -NCH₂ + -OCH₃), 4.38 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 37.98 (-SCH₂), 51.43 (-NCH₂), 55.28 (-OCH₃), Morfolin-C [53.10 (CH), 67.00 (CH)], Ar-C [113.93 (CH), 122.13 (C), 127.11 (C), 128.79 (CH), 130.70 (CH), 131.93 (CH), 134.51 (C), 157.81 (C)], İmidazol-C [119.36 (C), 144.40 (C)], Tiyadiazol-C [143.19 (C), 159.08 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₃BrN₄O₂S₂ (MA: 531.49) C: 51.98/51.90; H: 4.36/4.29; N: 10.54/10.45. MS (ESI- m/z): 532.94 (M+1, 100), 530.91 (M-1, 80).

3.3.4. 4-((2-((4-Metilbenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (19)

Şeffaf parlak kristaller, verim: 0.44 g (% 85), E.N.: 122-124 °C, $R_f = 0.40$ (CHCl₃-CH₃OH, 30:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3051 (Ar-CH), 2973 (Alif. CH), 1603 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.34 (s, 3H, -CH₃), Morfolin-H [2.54 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.71 (t, $J=4.6$ Hz, 4H)], 3.88 (s, 2H, -NCH₂), 4.43 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.95 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.17 (-CH₃), 38.44 (-SCH₂), 51.38 (-NCH₂), Morfolin-C [53.10 (CH), 67.01 (CH)], Ar-C [127.33 (CH), 127.50 (CH), 128.48 (CH), 129.00 (CH), 129.50 (CH), 132.18 (C), 134.50 (C), 138.02 (C)], İmidazol-C [120.19 (C), 144.29 (C)], Tiyadiazol-C [143.49 (C), 159.02 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₄N₄OS₂ (MA: 436.59) C: 63.27/63.21; H: 5.54/5.45; N: 12.83/12.71. MS (ESI- m/z): 437.07 (M+1, 100).

3.3.5. 4-((6-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (20)

Sarımsı katı, verim: 0.2 g (% 35), E.N.: 162-164 °C, $R_f = 0.36$ (CHCl₃-CH₃OH, 30:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3057 (Ar-CH), 2966 (Alif. CH), 1596 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.34 (s, 3H, -CH₃), Morfolin-H [2.53 (t, $J=3.6$ Hz, 4H), 3.70 (t, $J=4.0$ Hz, 4H)], 3.84 (s, 2H, -NCH₂), 4.43 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.16 (-CH₃), 38.41 (-SCH₂), 51.37 (-NCH₂), Morfolin-C [53.06 (CH), 66.96 (CH)], Ar-C [128.65 (CH), 128.70 (CH), 128.99 (CH), 129.51 (CH), 132.09 (C), 133.00 (C), 133.16 (C), 138.05 (C)], İmidazol-C [120.32 (C), 143.55 (C)], Tiyadiazol-C [143.18 (C), 159.41 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₃ClN₄OS₂ (MA: 471.04) C: 58.65/58.51; H: 4.92/4.99; N: 11.89/11.76. MS (ESI- m/z): 471.12 (M⁺, 100).

3.3.6. 4-((6-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (21)

Beyaz katı, verim: 0.49 g (% 89), E.N.: 197-199 °C, $R_f = 0.35$ (CHCl_3 - CH_3OH , 40:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3039 (Ar-CH), 29761 (Alif. CH), 1612 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.33 (s, 3H, - CH_3), Morfolin-H [2.53 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.70 (t, $J=4.6$ Hz, 4H)], 3.85-3.84 (m, 5H, - NCH_2 + - OCH_3), 4.41 (s, 2H, - SCH_2), Ar-H [7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 21.17 (- CH_3), 38.51 (- SCH_2), 51.41 (- NCH_2), 55.27 (- OCH_3), Morfolin-C [53.09 (CH), 67.01 (CH)], Ar-C [113.92 (CH), 127.23 (CH), 128.76 (CH), 128.99 (CH), 129.13 (C), 129.31 (C), 129.48 (C), 132.24 (C), 137.97 (C), 158.53 (C)], İmidazol-C [119.33 (C), 144.24 (C)], Tiyadiazol-C [143.28 (C), 159.04 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (MA: 466.62) C: 61.78/61.59; H: 5.62/5.51; N: 12.01/12.09. MS (ESI- m/z): 467.02 ($\text{M}+1$, 100).

3.3.7. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(tiyomorfolinometil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-tiyadiazol (22)

Sarı katı, verim: 0.23 g (% 38), E.N.: 126-129 °C, $R_f = 0.61$ (CHCl_3 - CH_3OH , 40:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3049 (Ar-CH), 2969 (Alif. CH), 1601 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): Tiyomorfolin-H [2.66 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.76 (t, $J=4.4$ Hz, 4H)], 3.87 (s, 2H, - NCH_2), 4.39 (s, 2H, - SCH_2), Ar-H [7.91 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.31 (q, $J=8.0$ Hz, 3H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 38.86 (- SCH_2), 51.74 (- NCH_2), Tiyomorfolin-C [28.04 (CH), 54.36 (CH)], Ar-C [122.16 (C), 127.40 (CH), 127.53 (CH), 128.49 (CH), 130.71 (CH), 131.95 (CH), 134.41 (C), 134.48 (C)], İmidazol-C [120.31 (C), 144.49 (C)], Tiyadiazol-C [143.35 (C), 158.36 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{S}_3$ (MA: 517.53) C: 51.06/51.00; H: 4.09/4.19; N: 10.83/10.72. MS (ESI- m/z): 517.00 (M^+ , 100), 518.96 ($\text{M}+1$, 97).

**3.3.8. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)-5-(tiyomorfolinometil)imidazo
[2,1-*b*]-[1,3,4]tiyadiazol (23)**

Sarımsı katı, verim: 0.22 g (% 34), E.N.: 95-97 °C, $R_f = 0.22$ (CHCl₃); IR (ATR, cm⁻¹): 3039 (Ar-CH), 2932 (Alif. CH), 1591 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): Tiyomorfolin-H [2.66-2.62 (m, 4H), 2.75 (t, $J=4.6$ Hz, 4H)], 3.83 (s, 2H, -NCH₂), 4.40 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 37.83 (-SCH₂), 51.73 (-NCH₂), Tiyomorfolin-C [27.96 (CH), 53.40 (CH)], Ar-C [122.19 (C), 128.66 (CH), 128.73 (CH), 130.69 (CH), 131.96 (CH), 132.90 (C), 133.24 (C), 134.38 (C)], İmidazol-C [120.46 (C), 143.42 (C)], Tiyadiazol-C [143.38 (C), 158.73 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀BrClN₄S₃ (MA: 551.97) C: 47.87/47.79; H: 3.65/3.51; N: 10.15/10.10. MS (ESI- m/z): 553.10 (M+1, 100), 551.00 (M⁺, 75).

**3.3.9. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)-5-(tiyomorfolinometil)imidazo
[2,1-*b*]-[1,3,4]tiyadiazol (24)**

Pembemsi katı, verim: 0.42 g (% 65), E.N.: 217-219 °C, $R_f = 0.30$ (CHCl₃-CH₃OH, 20:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3037 (Ar-CH), 2968 (Alif. CH), 1609 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): Tiyomorfolin-H [2.67 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.74 (d, $J=4.8$ Hz, 4H)], 3.85 (bs, 5H, -NCH₂ + -OCH₃), 4.38 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.84 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 37.95 (-SCH₂), 51.77 (-NCH₂), Tiyomorfolin-C [28.04 (CH), 54.34 (CH)], 55.28 (-OCH₃), Ar-C [113.92 (CH), 122.14 (C), 127.11 (CH), 128.80 (CH), 130.70 (CH), 134.51 (C), 157.85 (C)], İmidazol-C [119.44 (C), 144.47 (C)], Tiyadiazol-C [143.18 (C), 159.08 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₃BrN₄OS₃ (MA: 547.55) C: 50.45/50.38; H: 4.23/4.18; N: 10.23/10.12. MS (ESI- m/z): 549.02 (M+2, 100), 546.99 (M⁺, 70).

3.3.10. 2-((4-Metilbenzil)tiyo)-6-fenil-5-(tiyomorfolinometil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-tiyadiazol (25)

Sarımsı katı, verim: 0.39 g (% 72), E.N.: 110-112 °C, $R_f = 0.24$ (CHCl₃); IR (ATR, cm⁻¹): 3048 (Ar-CH), 2987 (Alif. CH), 1601 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.34 (s, 3H, -CH₃), Tiyomorfolin-H [2.67 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.77 (t, $J=2.4$ Hz, 4H)], 3.90 (s, 2H, -NCH₂), 4.42 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.92 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.18 (-CH₃), 38.42 (-SCH₂), 51.72 (-NCH₂), Tiyomorfolin-C [28.03 (CH), 54.34 (CH)], Ar-C [127.33 (CH), 127.53 (CH), 128.47 (CH), 129.01 (CH), 129.50 (CH), 132.18 (C), 134.51 (C), 138.02 (C)], İmidazol-C [120.27 (C), 144.35 (C)], Tiyadiazol-C [143.46 (C), 159.06 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₄N₄S₃ (MA: 452.66) C: 61.03/60.95; H: 5.34/5.23; N: 12.38/12.48. MS (ESI- m/z): 453.08 (M+1, 100).

3.3.11. 6-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)-5-(tiyomorfolinometil)imidazo[2,1-*b*]-[1,3,4]tiyadiazol (26)

Sarı katı, verim: 0.16 g (% 28), E.N.: 91-93 °C, $R_f = 0.23$ (CHCl₃-CH₃OH, 30:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3050 (Ar-CH), 2961 (Alif. CH), 1611 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.33 (s, 3H, -CH₃), Tiyomorfolin-H [2.64 (t, $J=9.2$ Hz, 4H), 2.75 (t, $J=4.8$ Hz, 4H)], 3.85 (s, 2H, -NCH₂), 4.42 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.17 (-CH₃), 38.38 (-SCH₂), 51.87 (-NCH₂), Tiyomorfolin-C [28.01 (CH), 54.32 (CH)], Ar-C [128.63 (CH), 128.72 (CH), 129.00 (CH), 129.51 (CH), 132.09 (C), 133.00 (C), 133.15 (C), 138.05 (C)], İmidazol-C [120.42 (C), 143.52 (C)], Tiyadiazol-C [143.24 (C), 159.45 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₃ClN₄S₃ (MA: 487.10) C: 56.71/56.58; H: 4.76/4.69; N: 11.50/11.39. MS (ESI- m/z): 486.93 (M⁺, 100).

**3.3.12. 6-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)-5-(tiyomorfolinometil)imidazo-
[2,1-*b*]-[1,3,4]tiyadiazol (27)**

Sarı katı, verim: 0.44 g (% 76), E.N.: 201-203 °C, $R_f = 0.33$ (CHCl₃-CH₃OH, 30:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3031 (Ar-CH), 3001 (Alif. CH), 1611 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.34 (s, 3H, -CH₃), Tiyomorfolin-H [2.67 (d, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.77 (d, $J=5.2$ Hz, 4H)], 3.87-3.85 (m, 5H, -NCH₂ + -OCH₃), 4.41 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.85 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.17 (-CH₃), 38.49 (-SCH₂), 51.74 (-NCH₂), 55.28 (-OCH₃), Tiyomorfolin-C [28.03 (CH), 54.32 (CH)], Ar-C [113.90 (CH), 127.22 (C), 128.79 (CH), 129.00 (CH), 129.49 (CH), 132.23 (C), 138.00 (C), 158.58 (C)], İmidazol-C [119.40 (C), 144.31 (C)], Tiyadiazol-C [143.28 (C), 159.03 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₄H₂₆N₄OS₃ (MA: 482.68) C: 59.72/59.61; H: 5.43/5.51; N: 11.61/11.54. MS (ESI- m/z): 483.08 (M+1, 100).

**3.3.13. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*]-
[1,3,4]tiyadiazol (28)**

Sarımsı katı, verim: 0.18 g (% 30), E.N.: 112-114 °C, $R_f = 0.27$ (CHCl₃-CH₃OH, 40:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3048 (Ar-CH), 2997 (Alif. CH), 1602 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): Piperidin-H [1.45 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 1.60-1.54 (m, 4H), 2.44 (bs, 4H)], 3.82 (s, 2H, -NCH₂), 4.39 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.32-7.29 (m, 3H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 37.91 (-SCH₂), 51.71 (-NCH₂), Piperidin-C [24.25 (CH), 26.03 (CH), 54.07 (CH)], Ar-C [122.09 (C), 127.61 (CH), 128.41 (CH), 130.75 (CH), 131.90 (CH), 134.65 (CH), 134.68 (C)], İmidazol-C [121.33 (C), 144.12 (C)], Tiyadiazol-C [143.10 (C), 157.85 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₃BrN₄S₂ (MA: 499.49) C: 55.31/55.21; H: 4.64/4.51; N: 11.22/11.11. MS (ESI- m/z): 500.97 (M+1, 100).

**3.3.14. 2-((4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo-
[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (29)**

Sarımsı katı, verim: 0.10 g (% 16), E.N.: 131-133 °C, $R_f = 0.25$ (CHCl₃-CH₃OH, 30:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3049 (Ar-CH), 2991 (Alif. CH), 1589 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): Piperidin-H [1.45 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.57 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.43 (bs, 4H)], 3.78 (s, 2H, -NCH₂), 4.39 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 37.89 (-SCH₂), 51.67 (-NCH₂), Piperidin-C [24.20 (CH), 25.98 (CH), 54.03 (CH)], Ar-C [122.13 (C), 128.57 (CH), 128.84 (CH), 130.73 (CH), 131.92 (CH), 133.03 (C), 133.12 (C), 134.57 (C)], İmidazol-C [121.44 (C), 143.18 (C)], Tiyadiazol-C [143.05 (C), 158.24 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₂BrClN₄S₂ (MA: 533.93) C: 51.74/51.60; H: 4.15/4.10; N: 10.49/10.39. MS (ESI- m/z): 535.25 (M+1, 100), 533.15 (M+, 75).

**3.3.15. 2-(4-Bromobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo-
[2,1-*b*]-[1,3,4]tiyadiazol (30)**

Sarımsı katı, verim: 0.3 g (% 48), E.N.: 186-188 °C, $R_f = 0.44$ (CHCl₃-CH₃OH, 10:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3047 (Ar-CH), 3005 (Alif. CH), 1610 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): Piperidin-H [1.44 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.57 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 2.43 (bs, 4H)], 3.79 (s, 2H, -NCH₂), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 4.38 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 38.00 (-SCH₂), 51.73 (-NCH₂), 55.26 (-OCH₃), Piperidin-C [24.26 (CH), 26.04 (CH), 54.05 (CH)], Ar-C [113.85 (CH), 122.07 (C), 127.39 (CH), 128.87 (CH), 130.74 (CH), 131.89 (C), 134.72 (C), 157.35 (C)], İmidazol-C [120.46 (C), 144.09 (C)], Tiyadiazol-C [142.91 (C), 158.94 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₄H₂₅BrN₄OS₂ (MA: 529.52) C: 54.44/54.28; H: 4.76/4.64; N: 10.58/10.65. MS (ESI- m/z): 531.05 (M+2, 100), 528.88 (M-1, 88).

3.3.16. 2-((4-Metilbenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*]-[1,3,4]tiyadiazol (31)

Sarımsı katı, verim: 0.21 g (% 41), E.N.: 86-88 °C, $R_f = 0.38$ (CHCl₃-CH₃OH, 30:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3049 (Ar-CH), 2993 (Alif. CH), 1601 (C=N); 2.34 (s, 3H, -CH₃), Piperidin-H [1.45 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 1.60-1.55 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H)], 3.84 (s, 2H, -NCH₂), 4.42 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.17 (-CH₃), 38.49 (-SCH₂), 51.69 (-NCH₂), Piperidin-C [24.26 (CH), 26.04 (CH), 54.04 (CH)], Ar-C [127.12 (CH), 127.59 (CH), 128.39 (CH), 129.04 (CH), 129.47 (CH), 132.34 (C), 134.75 (C), 137.94 (C)], İmidazol-C [121.28 (C), 144.00 (C)], Tiyadiazol-C [143.21 (C), 158.54 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₄H₂₆N₄S₂ (MA: 434.62) C: 66.32/66.21; H: 6.03/5.97; N: 12.89/12.76. MS (ESI- m/z): 435.11 (M+1, 100).

3.3.17. 6-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)tiyo)-5-(piperidin-1-ilmethyl)imidazo[2,1-*b*]-[1,3,4]tiyadiazol (32)

Sarımsı katı, verim: 0.11 g (% 19), E.N.: 111-113 °C, $R_f = 0.26$ (CHCl₃-CH₃OH, 30:1); IR (ATR, cm⁻¹): 3049 (Ar-CH), 2999 (Alif. CH), 1614 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.33 (s, 3H, -CH₃), Piperidin-H [1.45 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.57 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 2.46 (bs, 4H)], 3.79 (s, 2H, -NCH₂), 4.42 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)]; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.17 (-CH₃), 38.46 (-SCH₂), 51.68 (-NCH₂), Piperidin-C [24.23 (CH), 26.00 (CH), 54.01 (CH)], Ar-C [128.55 (CH), 128.82 (CH), 128.88 (CH), 129.04 (CH), 129.46 (C), 129.57 (C), 132.93 (C), 133.24 (C), 137.97 (C)], İmidazol-C [121.46 (C), 143.28 (C)], Tiyadiazol-C [142.91 (C), 158.93 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₄H₂₅ClN₄S₂ (MA: 469.07) C: 61.45/61.36; H: 5.37/5.48; N: 11.94/11.82. MS (ESI- m/z): 469.02 (M⁺, 100), 471.05 (M+2, 60).

3.3.18. 6-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)thio)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo-[2,1-*b*]-[1,3,4]tiyadiazol (33)

Beyaz katı, verim: 0.34 g (% 62), E.N.: 177-179 °C, $R_f = 0.39$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 30:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3049 (Ar-CH), 2995 (Alif. CH), 1611 (C=N); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.33 (s, 3H, -CH₃), Piperidin-H [1.44 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.57 (t, $J=5.4$ Hz, 4H), 2.46 (bs, 4H)], 3.81 (s, 2H, -NCH₂), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 4.41 (s, 2H, -SCH₂), Ar-H [7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)]; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 21.17 (-CH₃), 38.58 (-SCH₂), 51.71 (-NCH₂), 55.26 (-OCH₃), Piperidin-C [24.28 (CH), 26.04 (CH), 54.02 (CH)], Ar-C [113.83 (CH), 127.50 (C), 128.85 (CH), 129.04 (CH), 129.46 (CH), 132.38 (C), 137.91 (C), 158.06 (C)], İmidazol-C [120.41 (C), 143.97 (C)], Tiyadiazol-C [143.02 (C), 158.89 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₅H₂₈N₄OS₂ (MA: 464.65) C: 64.62/64.55; H: 6.07/6.15; N: 12.06/12.00. MS (ESI- m/z): 465.27 (M+1, 100).

3.4. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN *IN VITRO* SİTOTOKSİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

İnsan hücre hatları (A549, DLD-1 ve HepG2) DMEM ve 10% FBS, 1% Glutamax ortamında kültür edildi. Hücreler, steril 96 kuyucuklu plakalara 5×10^3 hücre/kuyucuk yoğunluğunda ekildi. Plakalar 5% CO₂ içeren nemli bir ortamda 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Hücreler 5 μM ile 200 μM (5, 10, 20, 50, 100 ve 200) aralığında ilaç aday bileşiklerinin altı farklı konsantrasyonuna 48 saat için maruz bırakıldı. Ayrıca, pozitif kontrol ilaç kullanılacak ve ilaç adayları ile aynı deney koşulları altında hücre hatlarına karşı kıyaslama yapabilmek için test edildi. 48 saatlik inkübasyon süresi tamamlandıktan sonra ortamdaki besi yeri uzaklaştırılıp MTT stok çözeltisi (50 μL , 5 mg/mL) kuyucuklara ilave edildi ve tekrar bir inkübatör içerisinde 4 saat inkübe edildi. Ardından, ortamdaki besi yeri tekrar vakum ile uzaklaştırılıp 200 μL DMSO her bir kuyucuğa oluşan formazonu çözmesi için ilave edildi. 30 Dakika boyunca bir plaka karıştırıcı ile 96 kuyucuklu karıştırıldı. Plakaların absorbans ölçümleri standart ELISA mikropalak okuyucu (Biorad 6800) ile 560 nm de gerçekleştirildi. Son olarak da GraphPad Prism software 5 programı ile IC₅₀ değerleri hesaplandı.

3.5. TEORİK HESAPLAMALARIN DETAYLARI

Tüm bileşiklerin 2-B (iki boyutlu) kimyasal yapıları önce ACD/ChemSketch ile çizilmiş ve bu 2-B yapılarla çeşitli in siliko absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım (ADME) ve ilaç benzerliği özellikleri SwissADME web sunucusu kullanılarak hesaplanmıştır [64, 65]. Daha sonra tüm bileşiklerin 2-B, 3-B (üç boyutlu) yapılara dönüştürülmüş ve daha sonra 3 boyutlu yapıların enerjileri, moleküler yerleştirme çalışmaları için Avagadro v.1.2.060 programında [66] MMFF94 Force field parametreleri kullanılarak optimize edilmiştir.

Yerleştirme çalışmalarında hedef yapılar olarak kullanılan enzim proteinlerinin kristal yapıları; kolon kanseri için Tankyrase-1 (Pdb ID: 5ETY [77]), akciğer kanseri için epidermal büyüme faktörü reseptör tirozin kinaz alanı (Pdb ID: 1M17 [78] ve karaciğer kanseri için PCSK9 proteini (Pdb ID: 3GCW [79]).

Daha sonra, tüm hedef proteinler ve bileşikler, PyRx programı kullanılarak yerleştirme simülasyonlarına hazırlandı [67]. Son olarak Lamarckian genetik algoritma (LGA) ile AutoDock Vina yazılımı [68] kullanılarak moleküler yerleştirme çalışmaları yapıldı [69, 70]. Moleküler yerleştirme sonuçlarının tüm görsel temsilleri için Discovery Studio'dan yararlanıldı.

BÖLÜM 4

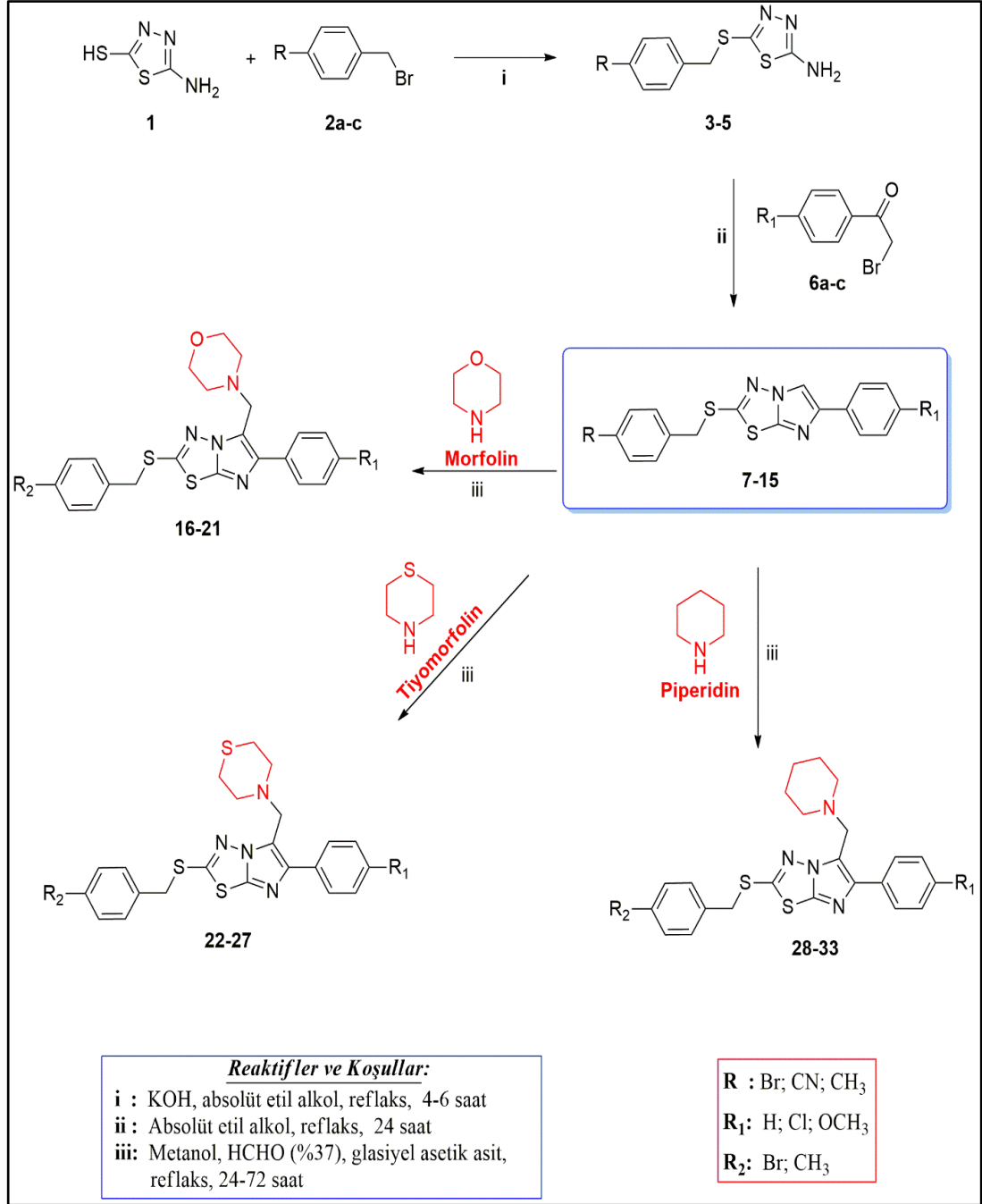
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR

4.1. TİYOETER KÖPRÜLÜ 2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZOTİYADİAZOL ANALOGLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ VE TEORİK ANALİZLERİ

Tiyoeter köprülü 2,6-disübstitüe ve 2,5,6-trisübstitüe ITYD analoglarının sentezi ve karakterizasyonu, antikanser aktivitelerinin araştırılması ve bazı teorik hesaplamalarla bu antikanser aktivitelerin karşılaştırılması konulu bu tez kapsamında 9 tane yeni ITYD (2,6-disübstitüe) türevleri (**7-15**) ve 18 tane yeni ITYD (2,5,6-trisübstitüe) türevli yeni bileşikler (**16-33**) Şekil 4.1'de verilen sentetik yollar üzerinden elde edilmiştir.

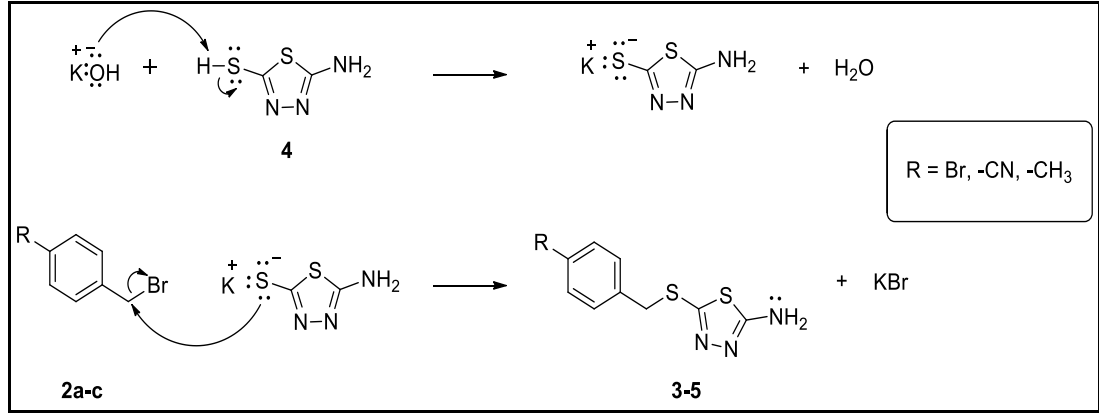
4.1.1. Tüm Bileşiklerin Kimyasal Analiz Sonuçları

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin moleküler yapıları; çeşitli spektral yöntemlerle (FT-IR spektrumu, ¹H NMR spektrumu, ¹³C NMR spektrumu, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X ışını analiz) karakterize edilmiştir. FT-IR spektrumu yöntemi ile bileşiklerin yapılarında bulunan fonksiyonel gruplar belirlenmiştir. ¹H NMR spektrumu yöntemi ile bileşiklerin yapılarındaki proton sayıları, bu protonların etkileşimleri ve kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. ¹³C NMR spektrumu yöntemi ile bileşiklerin yapılarındaki karbon atomları belirlenmiştir. Elementel analiz yöntemi ile bileşiklerin yapılarındaki C, H ve N yüzdeleri belirlenmiştir. Kütle spektroskopisi yöntemi ile bileşiklerin molekül ağırlıkları doğrulanmıştır. Son olarak ise tekli kristal olarak elde edilen bileşiklerin (**4, 7, 11, 17** ve **19**) X ışını analiz yöntemi kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır.



Şekil 4.1. Sentezi gerçekleştirilen imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**7-15**) ve Mannich bazlarının (**16-33**) reaksiyon şeması.

Sentez çalışmasının ilk aşamasında başlangıç bileşikler olarak **3-5** nolu bileşikler elde edildi. Bu bileşikler (**3-5**), **1** nolu bileşiğin KOH ile etanol içinde sırasıyla 4-bromobenzil bromür (**2a**), 4-(bromometil)benzonitril (**2b**) ve 4-metilbenzil bromür (**2c**) ile olan yer değiştirme reaksiyonlarından literatürde belirtilen şekilde ve % 78 - % 88 arası değişen verimlerle elde edildi [53]. Başlangıç bileşiklerinin (**3-5**) oluşumuna ait öne sürülen reaksiyon mekanizması Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2. **3-5** Nolu bileşiklerin eldesi için reaksiyon mekanizması.

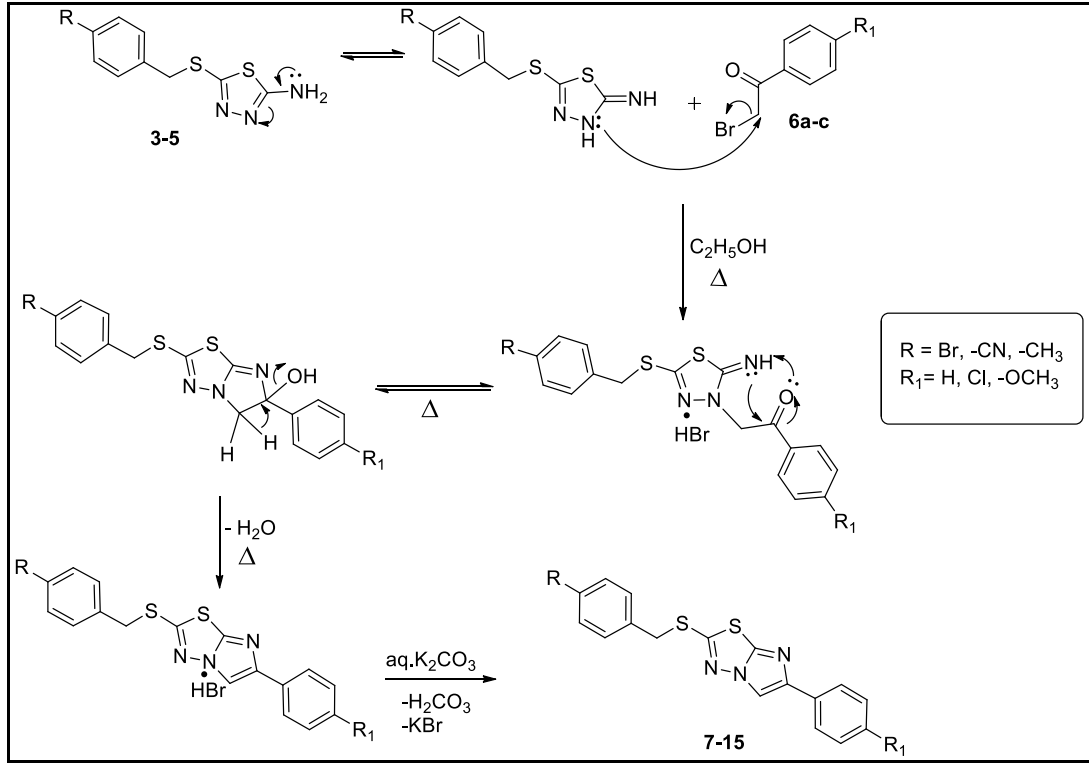
Başlangıç bileşiklerinin (**3-5**) FT-IR spektrumlarında 3269-3072 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait olan simetrik ve asimetrik gerilme bantları görüldü. Yine bu bileşiklerde 1614-1602 cm⁻¹'de 1,3,4-TYD halkasındaki azometin grubu (-C=N-) gerilme bantları gözlemlendi. Ayrıca bu bileşiklerde 3068-3038 cm⁻¹'de aromatik CH bantları ve 2966-2926 cm⁻¹'de alifatik CH bantları gözlemlendi.

(**3-5**) Nolu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında -NH₂ grubu proton sinyalleri 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak 7.31 ve 7.27 ppm'de kaydedildi. 7.31 ve 7.27 ppm'de gözlenen piklerin yapılan proton-döteryum değişimi sonucu kaybolmasıyla bu piklerin -NH₂ grubuna ait olduğu belirlenmiş oldu. Yine bu bileşiklerde kükürde bağlı metilen protonları (-SCH₂), kükürt atomunun elektronegatifliği sayesinde biraz düşük alana kayarak 4.35-4.23 ppm aralığında 2 protonluk bir singlet pik olarak gözlemlendi.

Başlangıç bileşiklerinin (**3-5**) yapıları ¹³C NMR spektrumu ile de desteklendi. Bu bileşiklerdeki 1,3,4-TYD halkasının C-2 karbonuna ait sinyaller sırasıyla 170.42, 170.56 ve 170.24 ppm'de ve C-5 karbonuna ait sinyaller ise sırasıyla 149.43, 149.05 ve 150.03 ppm'de belirlendi. ¹³C NMR spektrumlarında gözlenen bu rezonans değerleri literatürde yer alan benzer çalışmalar ile büyük bir uyum içerisindedir [54]. Bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarına ait diğer veriler önerilen bileşiklerini tamamiyle desteklemektedir [55].

Sentez çalışmasının ikinci basamağında imidazol ile 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini bir arada bulunduran 2,6-disübstitüe-ITYD bileşikleri (**7-15**), başlangıç bileşiklerinin (**3-**

5) absöüt etanol içerisinde 2-bromoasetofenon türevleriyle (6a-c) bir halka kapanma reaksiyonu üzerinden % 43 ile % 77 arası değişen verimlerle elde edildi. Şekil 4.3' de bu bileşiklerin sentezlenmesine ait öne sürölen reaksiyon mekanizması gösterilmiştir.



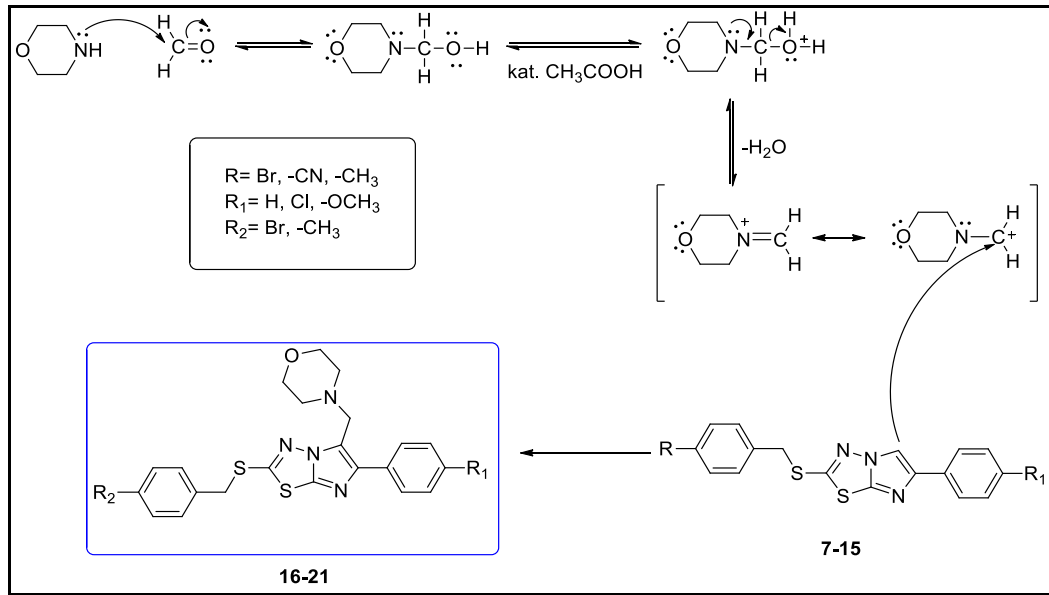
Şekil 4.3. 2,6-Disübstitöe-ITVD türevlerinin (7-15) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.

FT-IR spektrumlarında 2,6-disübstitöe ITVD türevlerinin (7-15) oluşumuna dair en önemli kanıt, bu bileşiklerin sentezinde kullanılan, başlangıç bileşiklerine (3-5) ait olan ve $3269-3072\text{ cm}^{-1}$ ppm'de gözlenen piklerin kaybolmasıdır. Yine bu bileşiklerde $1611-1588\text{ cm}^{-1}$ 'de azometin grubu ($-C=N-$) gerilme bantları ve sırasıyla $3092-3028\text{ cm}^{-1}$ 'de ve $2952-2920\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik ve alifatik CH bantları gözlemlendi.

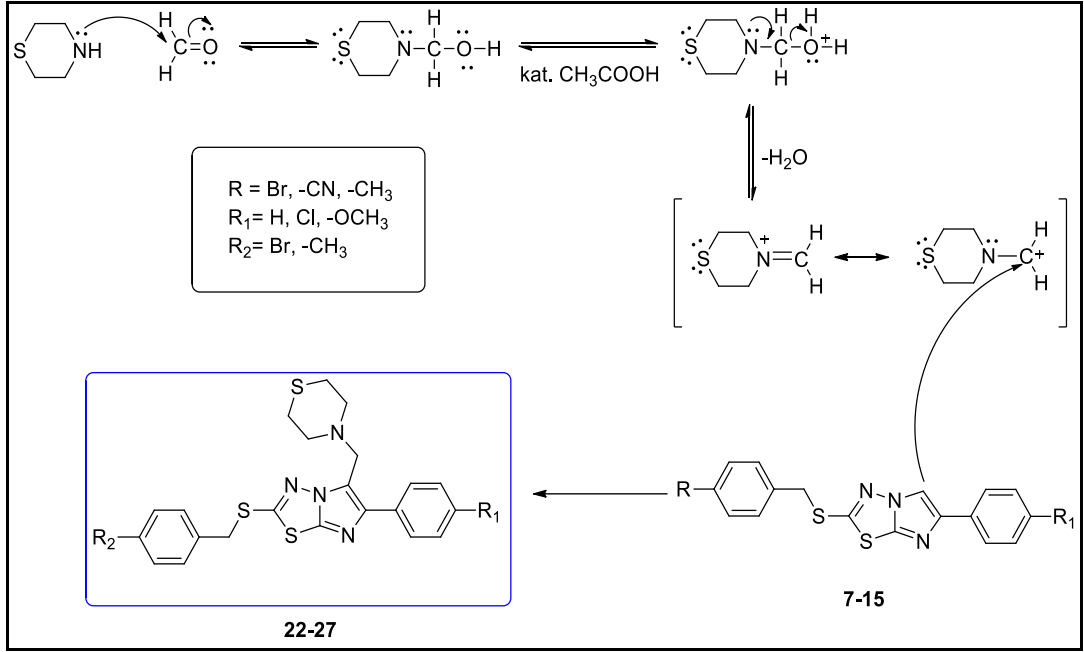
1H NMR spektrumlarında 2,6-disübstitöe-ITVD türevlerinin oluşumuna dair en önemli kanıt, başlangıç bileşiklerinde (3-5) $7.31-7.27$ ppm aralığında gözlenen 2 protonluk $-NH_2$ grubuna ait sinyallerin kaybolup, $8.67-7.93$ ppm aralığında 1 protonluk bir singletin ($C5-H$ sinyalleri) oluşmasıdır. 1H NMR spektrumundaki bu durum siklizasyonun gerçekleştiğine dair en önemli göstergedir. Bu oluşum literatürdeki benzer çalışmalarla büyük bir uyum içerisindedir [56].

Bu bileşiklerin (**7-15**) ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında, imidazol-tiyadiazol yapışık halkanın oluştuğunu yani siklizasyonun gerçekleştiğini 111.48-108.98 ppm ve 145.52-145.28 ppm aralığında ortaya çıkan sinyaller göstermektedir. Bu sinyaller imidazoldeki C(5) ve C(6) karbonlarını temsil etmektedir.

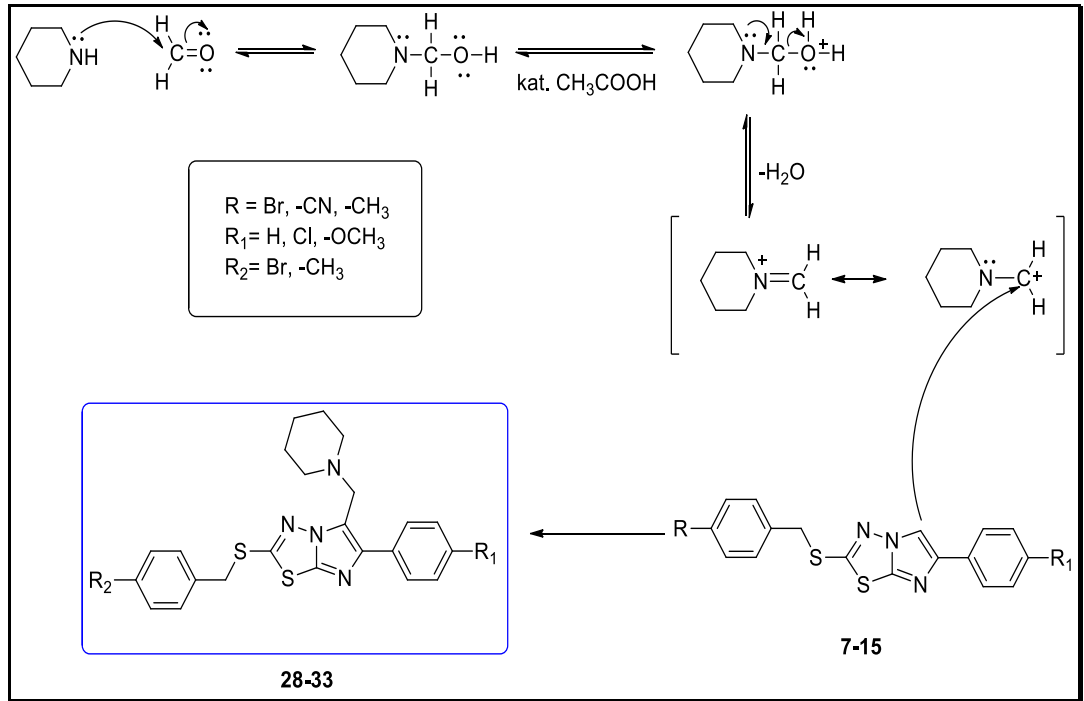
Sentez çalışmasının son basamağında, 2,5,6-trisübstitüe-ITYD türevli hedef bileşikler (**16-33**) sentezlendi. Mannich reaksiyon mekanizması üzerinden yürüyen bu basamakta 2,6-disübstitüe-ITYD türevlerinin (**7-15**), formalin, glasiyal asetik asit ve metanol içerisinde sırasıyla morfolin, tiyomorfolin ve piperidin ile olan reaksiyonları sonucu %16 - % 89 arası değişen verimlerle 2,5,6-trisübstitüe-ITYD türevleri (**16-33**) elde edildi. Bu reaksiyonlar eşmolar amin, aşırı formalin ve katalitik miktarda glasiyal asetik asidin metanol içerisinde 24-72 saat süre ile (reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edildi) reflaksı ile gerçekleştirildi. Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da morfolin, tiyomorfolin ve piperidin barındıran bu bileşiklerin oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizmaları sırasıyla verilmiştir.



Şekil 4.4. 2,5,6-Trisübstitüe-ITYD türevlerinin morfolin üzerinden (**16-21**) oluşum mekanizması.



Şekil 4.5. 2,5,6-Trisüstitüe-ITVD türevlerinin tiyomorfolin üzerinden (22-27) oluşum mekanizması.



Şekil 4.6. 2,5,6-Trisüstitüe-ITVD türevlerinin piperidin üzerinden (28-33) oluşum mekanizması.

Çalışmanın son aşamasında sentezi gerçekleştirilen 2,5,6-trisüstitüe-ITVD türevlerinin (16-33) FT-IR spektrumları incelediğinde, bu bileşiklerin sentezinde

kullanılan ve başlangıç bileşikleri olan 2,6-disübstitüe-ITYD türevlerinin (7-15) FT-IR spektrumlarına çok benzer olan pikler gözlemlendi. Yine bu bileşiklerde 1614-1589 cm^{-1} aralığında 1,3,4-TYD halkasındaki azometin grubu gerilme bantları gözlemlendi. Ayrıca bu bileşiklerde 3064-3031 cm^{-1} 'de aromatik CH bantları ve 3005-2932 cm^{-1} 'de alifatik CH bantları gözlemlendi.

^1H NMR spektrumlarında hedef bileşiklerin (16-33) oluştuğuna dair en önemli kanıt; başlangıç bileşikleri olan 2,6-disübstitüe-ITYD türevlerinde (7-15) 8.67-7.93 ppm aralığında gözlenen ve C(5)-H sinyallerine karşılık gelen 1 protonluk singletin kaybolmasıdır. ^1H NMR spektrumlarında hedef bileşiklerin oluştuğuna dair diğer önemli kanıt da 3.90-3.78 ppm aralığında görülen, morfolin, tiyomorfolin ve piperidin bileşiklerini ITYD halkalarındaki 5 nolu karbon atomuna bağlayan ve iki protonluk integrasyon değerine sahip bir singlet pik olarak gözlenen $-\text{NCH}_2-$ proton pikleridir.

Yapısında morfolin bulunduran 2,5,6-trisübstitüe-ITYD türevlerinin (16-21) ^1H NMR spektrumlarında, 2.54-2.39 ppm aralığında ve 3.71-3.53 ppm aralığında 4 protona karşılık gelen pikler, halkaya C(5) karbonu üzerinden bağlanan morfolin halkasının protonlarına ait piklerdir.

Aynı şekilde yapısında tiyomorfolin bulunduran 2,5,6-trisübstitüe-ITYD türevlerinin (22-27) ^1H NMR spektrumlarında, 2.67-2.62 ppm aralığında ve 2.77-2.74 ppm aralığında 4 protonluk pikler, halkaya C(5) karbonu üzerinden bağlanan tiyomorfolin halkasının protonlarına ait piklerdir.

Son olarak yapısında piperidin bulunduran 2,5,6-trisübstitüe-ITYD türevlerinin (28-33) ^1H NMR spektrumlarında, 1.45-1.44 ppm aralığında 2 protonluk dublet, 1.60-1.54 ppm aralığında 4 protonluk pikler ve 2.47-2.43 ppm aralığında yine 4 protonluk broad singlet pikler, halkaya C(5) karbonu üzerinden bağlanan piperidin halkasının protonlarına ait piklerdir [57].

2,5,6-Trisübstitüe-ITYD türevlerinin (16-33) ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında bu bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıtlardan birisi 51.87-51.32 ppm aralığındaki morfolin, tiyomorfolin ve piperidin halkasını ITYD türevlerindeki C(5)

karbonuna bağlayan -NCH₂- karbon sinyallerini temsil eden piklerdir. Bunun yanında 111.48-108.98 ppm ve 145.52-145.28 ppm aralığında C(5) ve C(6) karbonlarını temsil eden pikler görüldü. 38.86-37.51 ppm aralığında gözlenen pikler ise ITYD türevlerini 2 pozisyonundan fenil grubuna bağlayan ve köprü görevi gören metilen (-SCH₂) karbon sinyallerini temsil etmektedir.

Yine bu hedef bileşiklerden yapısında morfolin bulunduran türevlerin (16-21) ¹³C NMR spektrumlarında, 53.26-53.06 ppm aralığında gözlenen pikler iskeletin 5 nolu karbon atomundan bağlanan morfolin yapısındaki azota bağlı metilen karbonlarını (-NCH₂CH₂O) temsil etmektedir. 67.01-66.63 ppm aralığında ise oksijene bağlı metilen karbonlarına (-NCH₂CH₂O) ait pikler gözlemlendi.

Aynı şekilde yapısında tiyomorfolin bulunduran bileşiklerin (22-27) ¹³C NMR spektrumlarında, 54.36-53.40 ppm aralığında gözlenen pikler tiyomorfolin halkasındaki azota bağlı metilen karbon (-NCH₂CH₂S) pikleridir. 28.04-27.96 ppm aralığında gözlenen pikler ise kükürde bağlı metilen karbon (-NCH₂CH₂S) pikleridir.

Son olarak yapısında piperidin bulunduran bileşiklerin (28-33) ¹³C NMR spektrumlarında, 54.07-54.01 ppm aralığında gözlenen pikler, piperidin halkasındaki azota bağlı metilen karbonlarını (-NCH₂CH₂CH₂-) temsil etmektedir. 26.04-25.98 ppm aralığında ise metilen karbon (-NCH₂CH₂CH₂) pikleri gözlenmiştir. 24.28-24.20 ppm aralığında gözlenen pikler ise diğer metilen karbonuna (-NCH₂CH₂CH₂) ait piklerdir [58].

Elde edilen tüm maddeler katı formdadır. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumları ATR 'de belirlenmiştir. Bu bileşiklerin ¹H NMR spektral verilerinin bir kısmı CDCl₃'da diğer bir kısmı ise DMSO-d₆'da elde edilmiştir. ¹H NMR spektrumlarında, 2.50-2.60 ppm aralığında DMSO-d₆'dan kaynaklanan metil pikleri, 3.20-3.40 ppm aralığında ise su pikleri gelmektedir. Yine 7.30-7.20 ppm civarında CDCl₃'dan kaynaklanan proton pikleri gözlenmiştir.

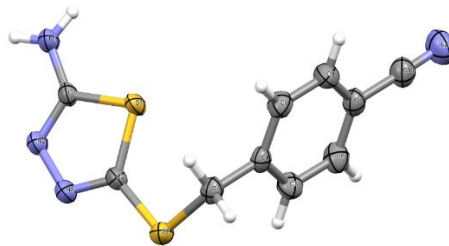
Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları kütle spektrumları ile de doğrulandı. Kütle spektrumlarında moleküler iyon pikleri beklenen şekilde gözlenerek yapıların tamamı tüm spektral veriler ile doğrulanmış oldu.

Deneysel Kısım'da (Bölüm 3) tüm bileşiklere ait spektral veriler ayrıntılı olarak sunulmuştur.

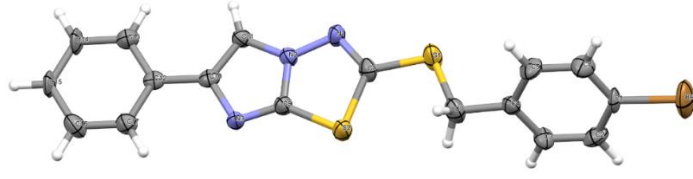
Diğer bir yapı aydınlatma yöntemi olan X ışını analizi ile sentezlenen bileşiklerden tek kristal olarak elde edilen bileşiklerin (**4**, **7**, **11**, **17** ve **19**) yapıları tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin (**4**, **7**, **11**, **17** ve **19**) kristal yapıları Şekil 4.7-4.11'de ve ölçüm dataları da Çizelge 4.1'de gösterilmektedir [59].

Çizelge 4.1. Kristallerin ölçüm ve çözüm verileri.

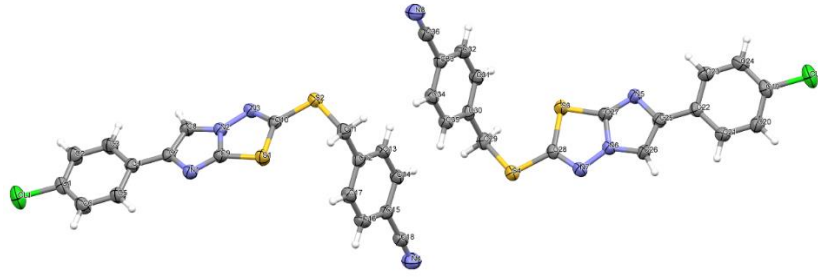
	4	7	11	17	19
Kapalı Formül	C ₁₀ H ₈ N ₄ S ₂	C ₁₇ H ₁₂ BrN ₃ S ₂	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₄ S ₂	C ₂₂ H ₂₀ BrClN ₄ OS ₂	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ OS ₂
Moleküler Ağırlık	248.32	402.33	382.88	535.90	436.58
Kristal Sistemi	Triclinic	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic
Uzay Grubu	P-1	P2 ₁ /c	P-1	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
<i>a</i> (Å)	6.2226 (8)	19.265 (3)	7.571 (2)	9.9374 (7)	9.9875 (10)
<i>b</i> (Å)	8.1621 (11)	10.6559 (19)	11.339 (2)	9.9962 (7)	9.8388 (11)
<i>c</i> (Å)	11.6259 (16)	7.8664 (12)	20.633 (4)	23.8754 (15)	23.011 (2)
<i>α</i> (°)	85.747 (4)	90	77.22 (3)	90	90
<i>β</i> (°)	76.308 (3)	92.511 (5)	88.57 (4)	98.542 (2)	95.703 (3)
<i>γ</i> (°)	75.032 (4)	90	73.29 (3)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	554.18 (13)	1613.3 (5)	1653.1 (7)	2345.4 (3)	2250.0 (4)
<i>Z</i>	2	4	4	4	4
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.488	1.656	1.538	1.518	1.289
<i>μ</i> (mm ⁻¹)	0.46	2.81	0.49	2.07	0.26
<i>θ</i> (°)	2.6-28.3	2.2-28.2	2.8-27.6	2.4-21.2	2.3-22.4
Toplam Yansım	20597	13858	61193	54726	53348
Bağımsız Yansım	2711	2988	6855	5828	5588
<i>R_{int}</i>	0.041	0.097	0.047	0.086	0.070
<i>S</i>	1.08	1.05	1.02	1.02	1.02
<i>R1/wR2</i>	0.034/0.093	0.078/0.190	0.039/0.103	0.063/0.155	0.054/0.120
<i>Δρ_{max}/Δρ_{min}</i> (eÅ ⁻³)	0.38/-0.31	0.82/-0.78	0.24/-0.24	0.94/-0.96	0.16/-0.22
CCDC	2160842	2160841	2160843	2160844	2160845



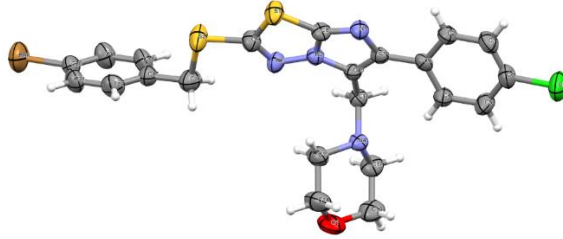
Şekil 4.7. 4 Numaralı bileşiğin kristal yapısı.



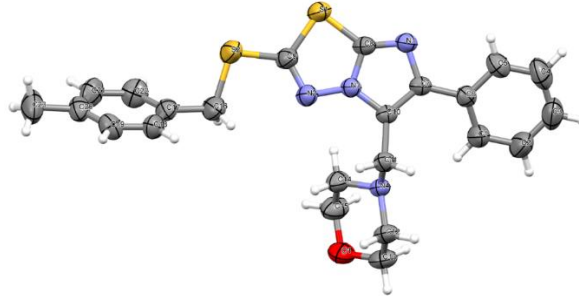
Şekil 4.8. **7** Numaralı bileşiğin kristal yapısı.



Şekil 4.9. **11** Numaralı bileşiğin kristal yapısı.



Şekil 4.10. **17** Numaralı bileşiğin kristal yapısı.



Şekil 4.11. **19** Numaralı bileşiğin kristal yapısı.

4 ve **11** nolu kristaller *P-1* uzay grubunda kristallenirken **11** ve **19** nolu kristaller *P2₁/n* uzay grubuna sahiptir. **11** nolu kristalin asimetric biriminde birbirinden farklı konformasyona sahip iki molekül bulunurken diğer yapılarda asimetric birimde bir molekül bulunmaktadır. Tiyadiazol ve fenil halkaları arasındaki dihedral açı **4** nolu bileşikte 78.68(5)°, **7** nolu bileşikte 4.39(3)° ve 58.34(2)°, **11** nolu bileşikte 7.43(7), 16.19(6), 67.82(7) ve 82.18(7)°, **17** nolu bileşikte 22.20(2)° ve 59.24(2)° ve **19** nolu bileşikte 27.61(1)° ve 57.76(2)°'dir. **4** ve **11** nolu bileşiklerde nitril bağ uzunlukları [**4**'de 1.144(2) Å ve **11**'de 1.141(3) Å ve 1.140(3) Å] tipik N≡C üçlü bağ uzunluğuna karşılık gelmektedir. Morfolin halkaları **17** nolu bileşikte φ = 70.24°, θ = 2.49° ve Q = 0.567 Å değerlerine sahipken, **19** nolu bileşikte φ = 307.18°, θ = 177.76° ve Q = 0.571 Å parametreleri ile sandalye konformasyonuna sahiptir. **7** nolu bileşikte C13 atomu ve (x, 3/2-y, 1/2+z) simetri işlemine sahip C12~C17 fenil halkası arasında oluşan C-H...π etkileşimi [001] doğrultusu boyunca uzanan C(3) zinciri oluşturmaktadır. **4** Nolu bileşikteki amino N1 atomu ve (2-x, -y, -z) simetri işlemine sahip N2 atomu arasında oluşan hidrojen bağı (n+1, 0, 0) merkezli merkezi simetrik R₂²(8) halkaları oluşturmaktadır (n = sıfır veya tamsayı). **4** nolu bileşikte oluşan N-H...N hidrojen bağlarının birleşimi sonucunda [100] doğrultusu boyunca uzanan ve kendini tekrarlayan R₂²(8)R₄⁴(10) halkaları oluşmaktadır. **17** nolu yapıdaki C13 atomu ve (x+1, y, z) simetri işlemine sahip N1 atomu arasında oluşan hidrojen bağı [100] doğrultusu boyunca uzanan C(8) zinciri oluşturmaktadır. Aynı zamanda **17** nolu bileşikte C5 atomu ve (1/2+x, 3/2-y, 1/2+z) simetri işlemine sahip C17~C22 fenil halkası arasında oluşan C-H...π etkileşimi [101] doğrultusu boyunca uzanan C(13) zinciri oluşturmaktadır. Benzer şekilde **19** nolu yapıda C2 atomu ve (1/2+x, 1/2-y,

1/2+z) simetri işlemine sahip C17~C22 fenil halkası arasında oluşan C-H... π etkileşimi [101] doğrultusu boyunca uzanan C(13) zinciri oluşturmaktadır.

4.1.2. Antiproliferatif Aktivite Çalışma Sonuçları

30 adet yeni bileşiğin sitotoksiteleri, MTT yöntemi kullanılarak DLD-1, A549 ve HepG2 hücre hatlarına karşı 5, 10, 20, 50, 100 ve 200 μ M konsantrasyonlarda değerlendirildi. Sitotoksik aktivite deneyleri iki kez tekrarlandı ve standart sapma değerleri hesaplanarak Çizelge 4.2’de sunuldu.

Çizelge 4.2. Tüm bileşikler için insan kanser hücre hatlarına karşı IC₅₀ sonuçları.

Bileşik No.	IC ₅₀ (μ M)		
	DLD-1	A549	HepG2
3	>200	143.40 \pm 4.80	127.30 \pm 6.35
4	>200	156.60 \pm 5.76	>200
5	>200	>200	>200
7	43.50 \pm 2.42	36.02 \pm 6.16	21.55 \pm 0.28
8	>200	197.40 \pm 3.69	88.54 \pm 2.89
9	22.58 \pm 3.28	101.80 \pm 3.85	10.55 \pm 1.10
10	108.40 \pm 4.24	>200	60.36 \pm 5.70
11	109.80 \pm 7.09	127.10 \pm 7.35	155.00 \pm 7.21
12	>200	>200	>200
13	37.46 \pm 3.68	74.24 \pm 6.15	19.78 \pm 0.73
14	73.72 \pm 7.41	58.63 \pm 5.10	39.36 \pm 3.62
15	128.30 \pm 5.79	45.68 \pm 2.51	3.63 \pm 0.34
16	>200	173.40 \pm 5.42	>200
17	105.02 \pm 4.69	138.96 \pm 4.19	128.10 \pm 6.61
18	53.00 \pm 4.82	>200	50.07 \pm 4.94
19	>200	>200	>200
20	195.40 \pm 6.24	123.00 \pm 7.03	>200
21	157.90 \pm 6.91	143.70 \pm 5.82	>200
22	159.80 \pm 7.43	>200	>200
23	>200	>200	>200
24	>200	>200	>200
25	>200	>200	>200
26	>200	198.10 \pm 4.34	>200
27	>200	>200	>200
28	97.69 \pm 6.67	76.68 \pm 5.48	>200
29	47.31 \pm 5.22	>200	>200
30	88.70 \pm 4.28	157.40 \pm 7.53	54.37 \pm 3.49
31	102.70 \pm 5.87	>200	>200
32	109.80 \pm 1.82	>200	86.44 \pm 3.36
33	>200	>200	>200
Bendamustin	128.40 \pm 6.94	>200	91.60 \pm 3.82

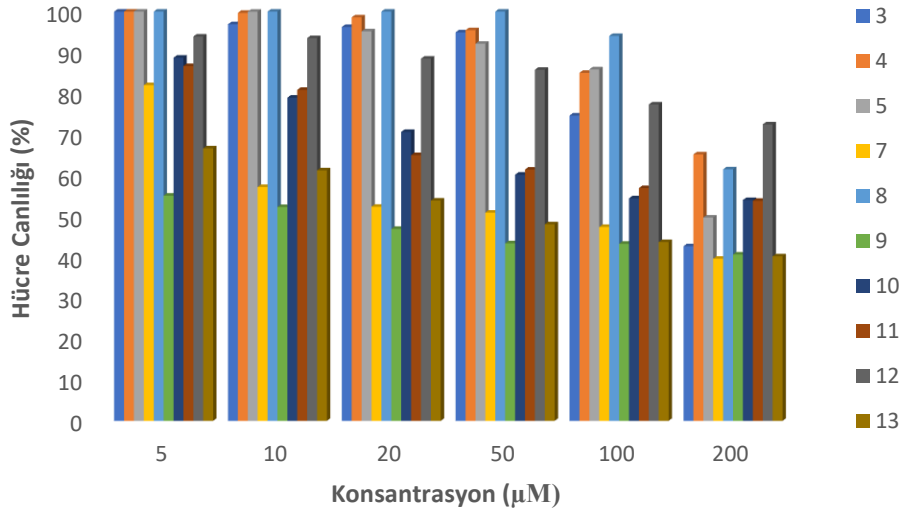
ITYD çekirdeği içeren bu bileşiklerin (8-33) farklı sitotoksik etkiye sahip olmaları, yapı-aktivite ilişkisini (SAR) açıkça göstermektedir. 1,3,4-TYD çekirdeğini içeren moleküllerin üçü de (3-5) DLD-1 hücre hattına karşı antiproliferatif aktivite göstermedi. ITYD'ün 2 ve 6 konumlarında sübstitüent içeren moleküller (7-15) genel olarak DLD-1 hücrelerinin büyümesini inhibe etmede diğer moleküllere (3-5, 16-33) kıyasla daha yüksek etki verdiği hesaplanan IC₅₀ değerleri ile bulunmuştur. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazolün 5 konumunda morfolinometil grubu içeren altı molekülden (16-21) iki tanesinin (17, 18) diğerlerine kıyasla (16, 21) daha etkin oldukları bulundu. ITYD'ün 5 konumunda tiyomorfolinometil grubu içeren altı molekülden bir tanesi (22) dışında diğerleri inaktif bulundu. Bu durum, morfolinometil grubunun aktiviteyi tiyomorfolinometil grubundan daha fazla arttırdığını açıkça göstermektedir. ITYD'ün 5 konumunda piperidin-1-ilmetil grubunun olmasının da sitotoksik aktiviteyi morfolinometil grubu gibi arttırdığı Çizelge 4.2'de görülmektedir. Altı molekülden bir tanesi (33) dışında diğerlerinin IC₅₀ değerleri 200 µM'ın altında bulunmuştur.

Akciğer hücre hattına karşı test edilen moleküllerden neredeyse yarısı kanserli hücrelerin büyümesi üzerinde etkili olmuştur ve bu bileşiklerin IC₅₀ değerleri 200 µM'ın altında elde edilmiştir. Ayrıca, kolon kanserine karşı etkili olmayıp, akciğer kanser hücreleri üzerinde aktif olan moleküller de (3, 4) gözlenmiştir. Bazı moleküller (5, 12, 19, 23-25, 27, 33) taranan her üç kanser hücre hattına karşı da inaktif olmuş ve IC₅₀ değerleri 200 µM'ın üzerinde hesaplanmıştır. Akciğer kanser hücre hattına karşı 1,3,4-tiyadiazol halkasının 2 konumunda 4-bromobenziltiyo ve 6 konumunda ise fenil halkası içeren molekül (7), ITYD halkasının 2 konumunda 4-metilbenziltiyo ve 6 konumunda ise 4-klorofenil içeren molekül (14), ITYD halkasının 2 konumunda 4-metilbenziltiyo ve 6 konumunda ise 4-metoksifenil grupları içeren molekül (15) diğer tüm moleküllere ve pozitif kontrole kıyasla düşük IC₅₀ değeri ile kayda değer derecede önemli sitotoksik etki göstermiştir.

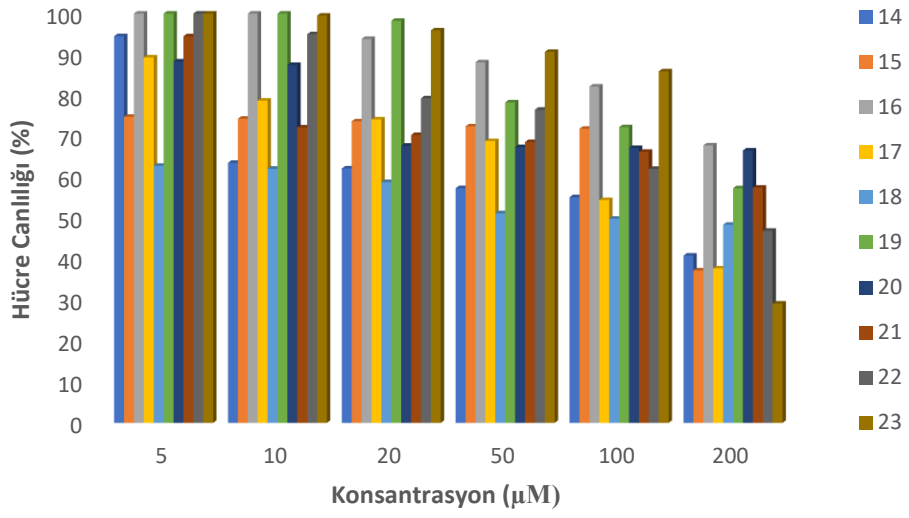
Karaciğer hücre hattında moleküllerden 17 tanesi (4, 5, 12, 16, 19-29, 31, 33) inaktif bulundu. ITYD halkasının 5 konumunda tiyomorfolinometil grubu içeren moleküllerin tamamının karaciğer kanser hücrelerinin büyümesini inhibe etme üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı elde edilen IC₅₀ değerleri ile tespit edildi. ITYD halkasının 2 ve 6

konumlarında süstitüent içeren moleküllerden biri dışında (12) diğerleri (7-11, 13-15) karaciğer kanser hücre hattına karşı çalışılan konsantrasyonlarda inanılmaz derecede yüksek sitotoksik aktivite gösterdi. HepG2 hücre hattında, IC50 değerleri 7-15 molekülleri için sırasıyla 21.55, 88.54, 10.55, 60.36, 155.00, >200, 19.78, 39.36, 3.63 μ M olarak bulundu. Moleküller arasında en etkilisinin ITYD halkasının 2 konumunda 4-metilbenziltiyo ve 6 konumunda 4-metoksifenil içeren bileşik (15) olduğu ve etkisinin pozitif kontrol ilacı bendamustinden yaklaşık yirmi beş kat daha fazla olduğu bulundu. Bu nedenle, potansiyel bir ilaç adayı olan bu bileşik üzerine gelecekte daha fazla çalışma yapılabilir.

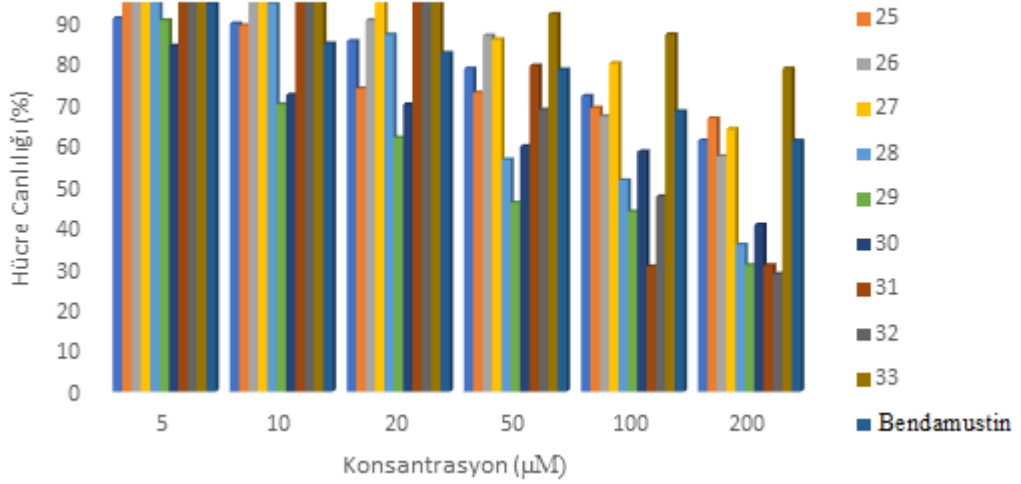
Hücrelerin konsantrasyona bağlı değişiklikleri Şekil 4.12- 4.20'de verilmiştir.



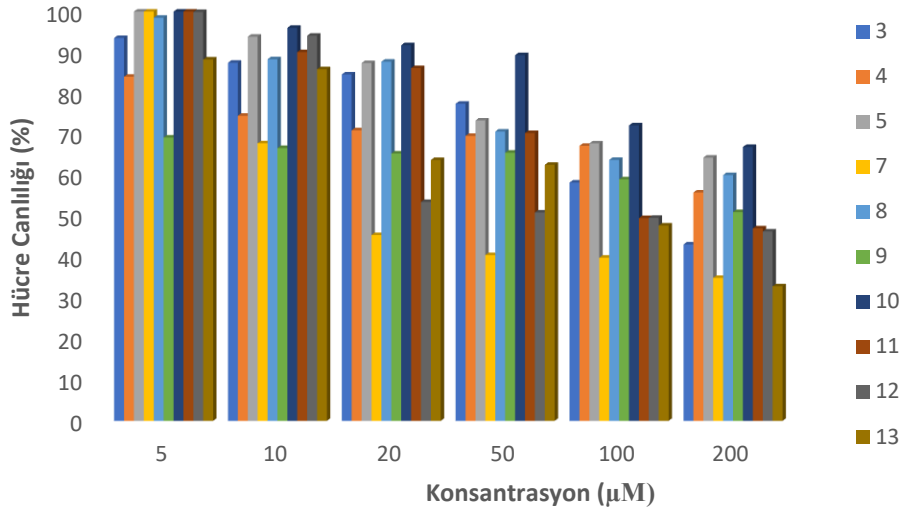
Şekil 4.12. (3-5, 7-13) Bileşikleri için DLD-1 hücrelerinin hücre canlılık oranı.



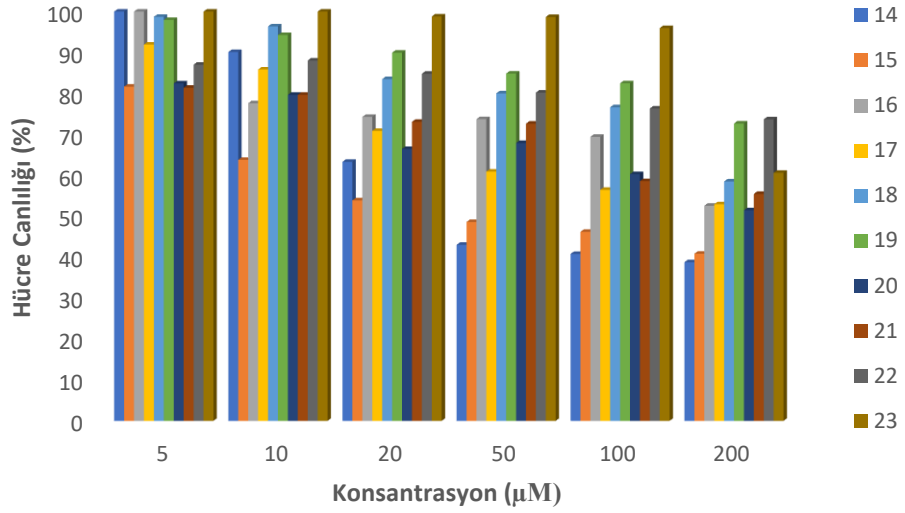
Şekil 4.13. (14-23) Bileşikleri için DLD-1 hücrelerinin hücre canlılık oranı.



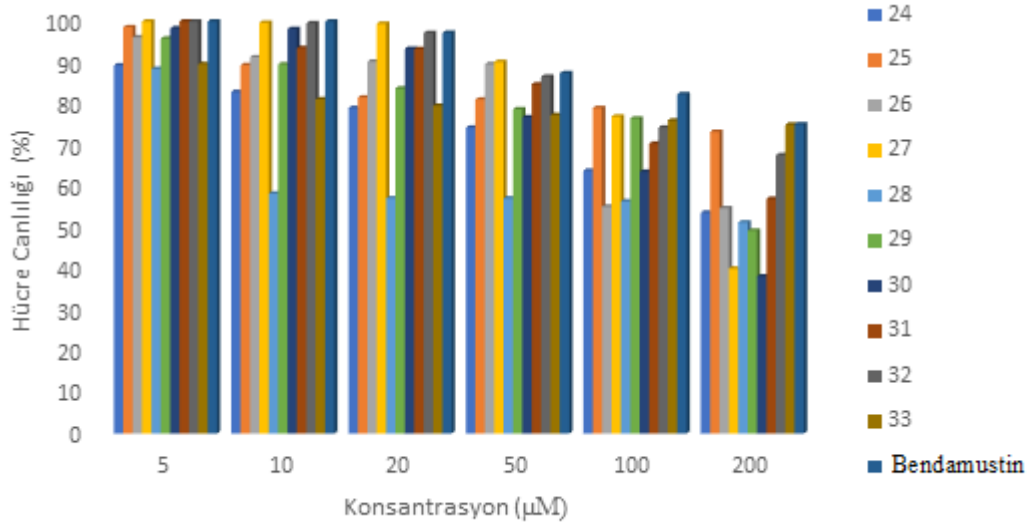
Şekil 4.14. (25-33, Bendamustin) Bileşikleri için DLD-1 hücrelerinin hücre canlılık oranı.



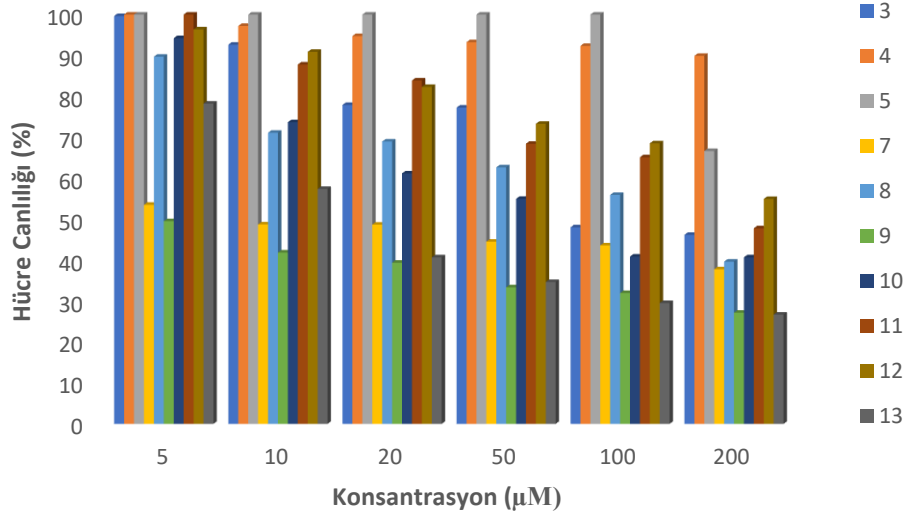
Şekil 4.15. (3-5, 7-13) Bileşikleri için A549 hücrelerinin hücre canlılık oranı.



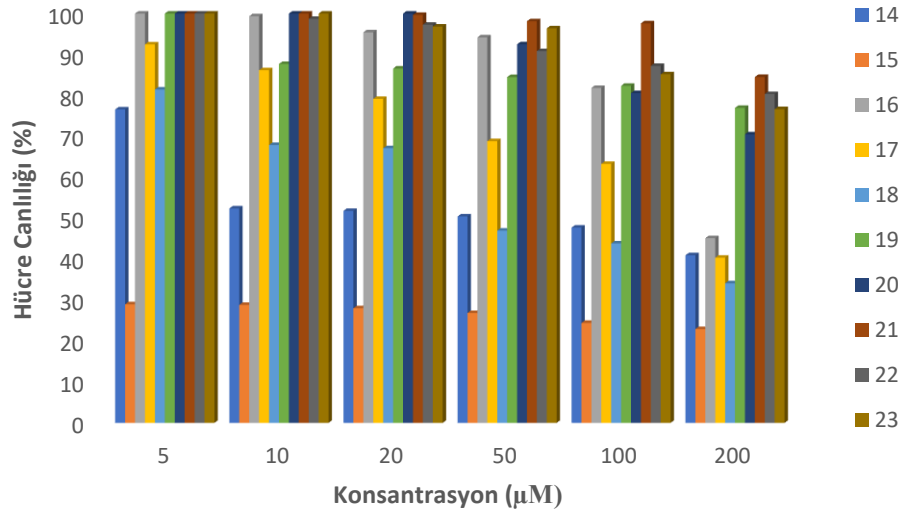
Şekil 4.16. (14-23) Bileşikleri için A549 hücrelerinin hücre canlılık oranı.



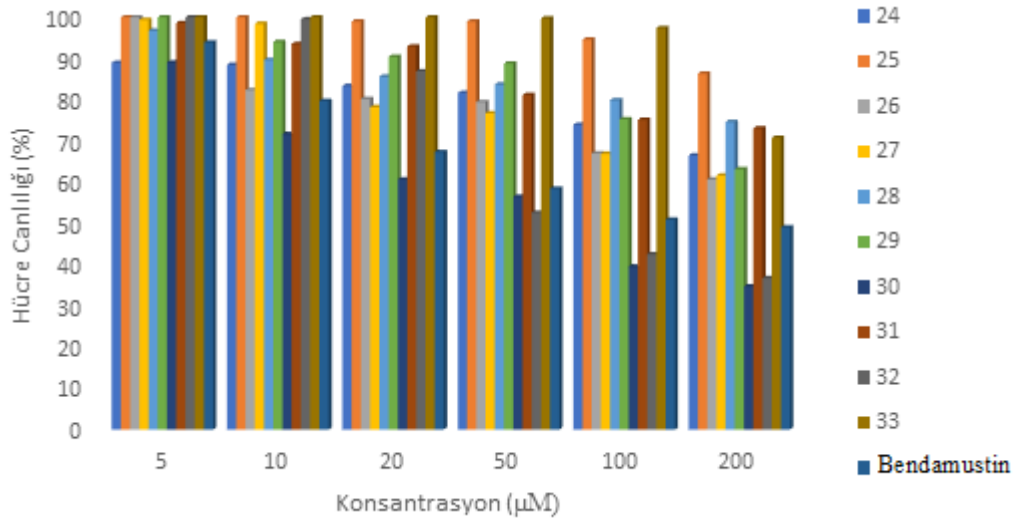
Şekil 4.17. (25-33, Bendamustin) Bileşikleri için A549 hücrelerinin hücre canlılık oranı.



Şekil 4.18. (3-5, 7-13) Bileşikleri için HepG2 hücrelerinin hücre canlılık oranı.



Şekil 4.19. (14-23) Bileşikleri için HepG2 hücrelerinin hücre canlılık oranı.



Şekil 4.20. 25-33, bendamustin bileşikleri için HepG2 hücrelerinin hücre canlılık oranı.

Bileşikler, Şekil 4.12- 4.20'de görüldüğü gibi, doza bağlı bir şekilde bölünen kolon, akciğer ve karaciğer kanseri hücrelerinin çoğalmasını engelledi. Moleküllerin ilaç konsantrasyonu arttırıldığında, hücre canlılığı çoğunlukla düştü. Bazı bileşikler, test edilen tüm konsantrasyonlarda daha fazla sitotoksite göstermiştir. Örneğin Şekil 4.13'te görüldüğü gibi 5 µM'de bile hücrelerin yarısından fazlasını öldürdü. HepG2 hücrelerinin canlılık oranları, 20 µM konsantrasyonlarında 3-5, 7-33 ve bendamustin olmak üzere sırasıyla; 77.90%, 94.75%, 100%, 48.67%, 68.97%, 39.36%, 61.18%, 83.90%, 82.31%, 40.67%, 51.78%, 27.99%, 95.41%, 79.15%, 67.10%, 86.57%,

100%, 99.67%, 97.27%, 96.81%, 83.33%, 98.98%, 80.17%, 78.24%, 85.59%, 90.41%, 60.68%, 92.94%, 86.91%, 100%, 67.31% olarak tespit edildi. Bununla birlikte konsantrasyonu 200 μM 'ye yükseltildiğinde, DLD-1 ve HepG2 hücrelerinin canlılık oranları, **3-5**, **7-33** ve bendamustin olmak üzere sırasıyla; 46.18%, 89.90%, 66.65%, 37.77%, 39.63%, 27.14%, 40.68%, 47.78%, 54.94%, 26.69%, 40.94%, 22.91%, 45.12%, 40.35%, 34.08%, 76.94%, 70.48%, 84.49%, 80.33%, 76.65%, 66.48%, 86.33%, 60.65%, 61.60%, 74.57%, 63.14%, 34.71%, 73.05%, 36.72%, 70.78% ve 49.05% oranlarına düştü. A549 hücrelerinin canlılık oranları 10 μM konsantrasyonlarında **3-5**, **7-33** ve bendamustin olmak üzere sırasıyla; 87.49%, 74.53%, 93.85%, 67.81%, 88.34%, 66.65%, 96.02%, 90.09%, 94.09%, 85.91%, 90.11%, 63.76%, 77.59%, 85.83%, 96.38%, 94.26%, 79.66%, 79.66%, 88.04%, 100%, 82.88%, 89.37%, 91.31%, 99.70%, 58.20%, 89.59%, 98.15%, 93.56%, 99.53%, 81.09% ve 99.97% olarak tespit edildi. Bununla birlikte konsantrasyonun 100 μM 'ye yükseltildiğinde A549 hücrelerinin canlılık oranları, **3-5**, **7-33** ve bendamustin olmak üzere sırasıyla, 58.22%, 67.20%, 67.79%, 39.86%, 63.74%, 59.02%, 72.18%, 49.53%, 49.58%, 47.72%, 40.77%, 46.19%, 69.39%, 56.43%, 76.62%, 82.47%, 60.27%, 58.55%, 76.31%, 95.95%, 63.78%, 78.97%, 55.02%, 76.90%, 56.30%, 76.45%, 63.50%, 70.31%, 74.22%, 75.93%, 82.33% oranlarına düştü.

4.1.3. Bileşiklerin ADME Profilleri

Bir ilacın insan vücudundaki emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) parametrelerinin ve mevcut ilaçlara benzerlik kriterlerinin yeteri kadar ya da hiç değerlendirilmemesi, ilaç adayı bir bileşiğin henüz klinik çalışma aşamasına bile ulaşmadan başarısız olmasına yol açar [60, 71]. Bu bağlamda çalışmamızı sağlam bir temele oturtmak adına sentezlenen yeni bileşiklerin çeşitli ADME parametreleri hesaplanmış ve Çizelge 4.3'de listelenmiştir. Çizelge 4.3'de görüleceği üzere hesaplanan fizikokimyasal parametreler MW (moleküler ağırlık), HBA (Hidrojen bağ alıcı sayısı) ve HBD (Hidrojen bağ verici)' dir. Ayrıca Çizelge 4.3'deki MlogP değerleri lipofiliklik parametresi olup bir bileşiğin lipitlerde ve polar olmayan çözücülerde (heksan ya da toluen vb.) çözünme yeteneğini ifade eder. Yukarıda bahsi geçen ve hesaplanan fizikokimyasal parametreler ve MLogP lipofiliklik parametresi, bileşiklerin mevcut ilaçlara benzerliğini değerlendirmek için kullanılan Lipinski

kurallarını belirleyen metriklerdir [72]. Bir molekül ya da bileşiğin ilaçlanabilirliğini tanımlayan ve Lipinski'nin beş kuralı olarak adlandırılan bu filtreleme yaklaşımına göre; ilaç adayı bir bileşiğin $MW < 500$ g/mol, $HBD < 5$, $HBA < 10$ ve $MLogP < 4.15$ kriterlerine uyması beklenilir. Sunulan çalışmada bileşiklerin bu dört kriteri ihlal sayıları ROF skoru olarak adlandırılmış ve her bir bileşiğin ROF skoru Çizelge 4.3'e eklenmiştir. Ayrıca Lipinski ve çalışma arkadaşları, oral olarak aktif bir bileşiğin ROF skorunun 1 olmasının görmezden gelinebileceği hatta birden fazla ROF skoru olan bileşiklerin de değerlendirmeden çıkarılmaması gerektiğini ve bu bileşiklerin ilaç keşif araştırma süreçlerindeki önceliklerinin azaltılması gerektiğini ifade etmektedir [29,72-73]. Çünkü, mevcut kullanımdaki birçok ilacın Lipinski kurallarını birden fazla kez ihlal ettiği yani ROF skorunun birden fazla olduğu iyi bilinmektedir. Buna göre bileşiklerin Çizelge 4.3'deki ROF skorları incelendiğinde 30 bileşikten yalnızca 4 'ünün (bileşik **23**, **24**, **29** ve **30**) ROF skoru 2 olduğu görülmektedir. Öte yandan, geriye kalan bileşiklerin 11 inin ROF skoru 1 iken 15'inin ROF skoru 0' dır. Buna göre yeni sentezlenen bileşiklerin neredeyse tamamının mevcut aktif ilaçlara benzerliklerini oldukça iyi olduğu söylenebilir [74]. Ayrıca, Çizelge 4.2'deki ESOL parametresi bileşiklerin suda çözünürlük parametresi olup ilaç keşif süreci için anahtar fizikokimyasal özelliklerden biridir. Hesaplanan ESOL değerlerine göre bileşikler; çözünmez < -8 $<$ az çözünür < -6 $<$ orta derece < -4 $<$ çözünür < -2 $<$ çok iyi çözünür olarak sınıflandırılır. Buna göre bileşik **3**, **4** ve **5**'in çözünür sınıfta yer alması oldukça dikkat çekicidir. Diğer yandan bileşik **10**, **11**, **12**, **13**, **15**, **19** ve **21**'in orta derecede çözünür olduğu görülürken geriye kalan diğer bileşikler az çözünür sınıfta yer almaktadır.

Bilindiği üzere fizikokimyasal parametreler yapının genel bir tanımını vermektedir, buna ilaveten moleküller doğrudan içerdikleri altyapıların araştırmaları ile de filtrelenebilir. PAINS [75] ve Brenk [76] filtreleri kimyasal kitaplıkları, büyük olasılıkla kararsız, reaktif, toksik veya spesifik olmayan sık vurucular, boyalar veya toplayıcılar nedeniyle biyolojik tahlillere müdahale etmeye eğilimli bileşiklerden temizlemek için uygulanan filtrelerdir. Bu iki filtreleme yöntemi, molekül ya da bileşiklerdeki potansiyel olarak sorunlu altyapı parçaların tanımlanmasına olanak sağlar. Bunlardan PAINS filtresi, protein hedefinden bağımsız olarak tahlillerde güçlü tepki gösteren ve yanlış pozitif biyolojik çıktı veren alt yapılar içeren moleküllerin

tespitini imkanı kılar. Brenk filtresi ise toksik, kimyasal olarak reaktif, metabolik olarak kararsız veya zayıf farmakokinetikten sorumlu özelliklere sahip bileşikleri tanımlamaya yardımcı olur. Buna göre Çizelge 4.3 incelendiğinde yeni sentezlenen bileşiklerin hiçbirinin PAINS ve Brenk filtresi için hiçbir yapısal uyarıya sahip olmadığı görülmektedir. Bunlara ilaveten, sentezlenen bileşiklerin farmokokinetik davranışlarını incelendiğinde, bileşik **3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13** ve **15** 'in P-gp (P-glikoprotein) substratı değil iken diğer bileşiklerin P-gp substratı olduğu görülmektedir. Ayrıca Çizelge 4.3'deki GI (gastro instemal) absorpsiyon olasılıkları incelendiğinde, sentezlenen bileşiklerden **22, 23, 24, 26, 27** ve **29** hariç tamamının gastrointestinal duvardan lümene geçme olasılığının yüksek olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.3. Tüm bileşiklerin çeşitli farmasötik özellikleri.

Bileşik No.	MW (g/mol)	HBA	HBD	MlogP	ROF skoru	ESOL	Sınıf	Log K _p (cm/s)	PAINS	Brenk	P-gp Substrate	GI absorpsiyon
3	302.21	2	1	2.24	0	-3.98	Çözünür	-5.98	0	0	Hayır	Yüksek
4	248.33	3	1	0.90	0	-3.00	Çözünür	-6.34	0	0	Hayır	Yüksek
5	237.34	2	1	1.83	0	-3.37	Çözünür	-5.82	0	0	Hayır	Yüksek
7	402.33	2	0	4.19	1	-6.20	Düşük	-4.82	0	0	Hayır	Yüksek
8	436.78	2	0	4.69	1	-6.79	Düşük	-4.58	0	0	Evet	Yüksek
9	432.36	3	0	3.84	0	-6.25	Düşük	-5.03	0	0	Hayır	Yüksek
10	348.44	3	0	2.88	0	-5.23	Orta	-5.18	0	0	Hayır	Yüksek
11	382.89	3	0	3.38	0	-5.81	Orta	-4.95	0	0	Hayır	Yüksek
12	378.47	4	0	2.55	0	-5.29	Orta	-5.30	0	0	Hayır	Yüksek
13	337.46	2	0	3.81	0	-5.59	Orta	-4.66	0	0	Hayır	Yüksek
14	371.91	2	0	4.31	1	-6.18	Düşük	-4.42	0	0	Evet	Yüksek
15	367.49	3	0	3.46	0	-5.64	Orta	-4.86	0	0	Hayır	Yüksek
16	501.46	4	0	3.62	1	-6.22	Düşük	-5.78	0	0	Evet	Yüksek
17	535.91	4	0	4.09	1	-6.81	Düşük	-5.55	0	0	Evet	Yüksek
18	531.49	5	0	3.28	1	-6.29	Düşük	-5.98	0	0	Evet	Yüksek
19	436.59	4	0	3.24	0	-5.61	Orta	-5.62	0	0	Evet	Yüksek
20	471.04	4	0	3.72	0	-6.21	Düşük	-5.38	0	0	Evet	Yüksek
21	466.62	5	0	2.91	0	-5.68	Orta	-5.82	0	0	Evet	Yüksek
22	517.53	3	0	4.45	2	-6.82	Düşük	-5.32	0	0	Evet	Düşük
23	551.97	3	0	4.92	2	-7.41	Düşük	-5.08	0	0	Evet	Düşük
24	547.55	4	0	4.09	1	-6.90	Düşük	-5.31	0	0	Evet	Düşük
25	452.66	3	0	4.07	0	-6.22	Düşük	-5.15	0	0	Evet	Yüksek
26	487.10	3	0	4.55	1	-6.81	Düşük	-4.91	0	0	Evet	Düşük
27	482.68	4	0	3.72	0	-6.29	Düşük	-5.35	0	0	Evet	Düşük
28	499.49	3	0	4.65	1	-6.98	Düşük	-4.90	0	0	Evet	Yüksek
29	533.93	3	0	5.13	2	-7.57	Düşük	-4.67	0	0	Evet	Düşük
30	529.52	4	0	4.30	2	-7.05	Düşük	-5.11	0	0	Evet	Yüksek
31	434.62	3	0	4.28	1	-6.37	Düşük	-4.74	0	0	Evet	Yüksek
32	469.07	3	0	4.76	1	-6.96	Düşük	-4.50	0	0	Evet	Yüksek
33	464.65	4	0	3.93	0	-6.44	Düşük	-4.95	0	0	Evet	Yüksek
Bend.	358.26	3	1	2.47	0	-3.58	Çözünür	-6.43	0	1	Hayır	Yüksek

4.1.4. Moleküler Yerleştirme Çalışması

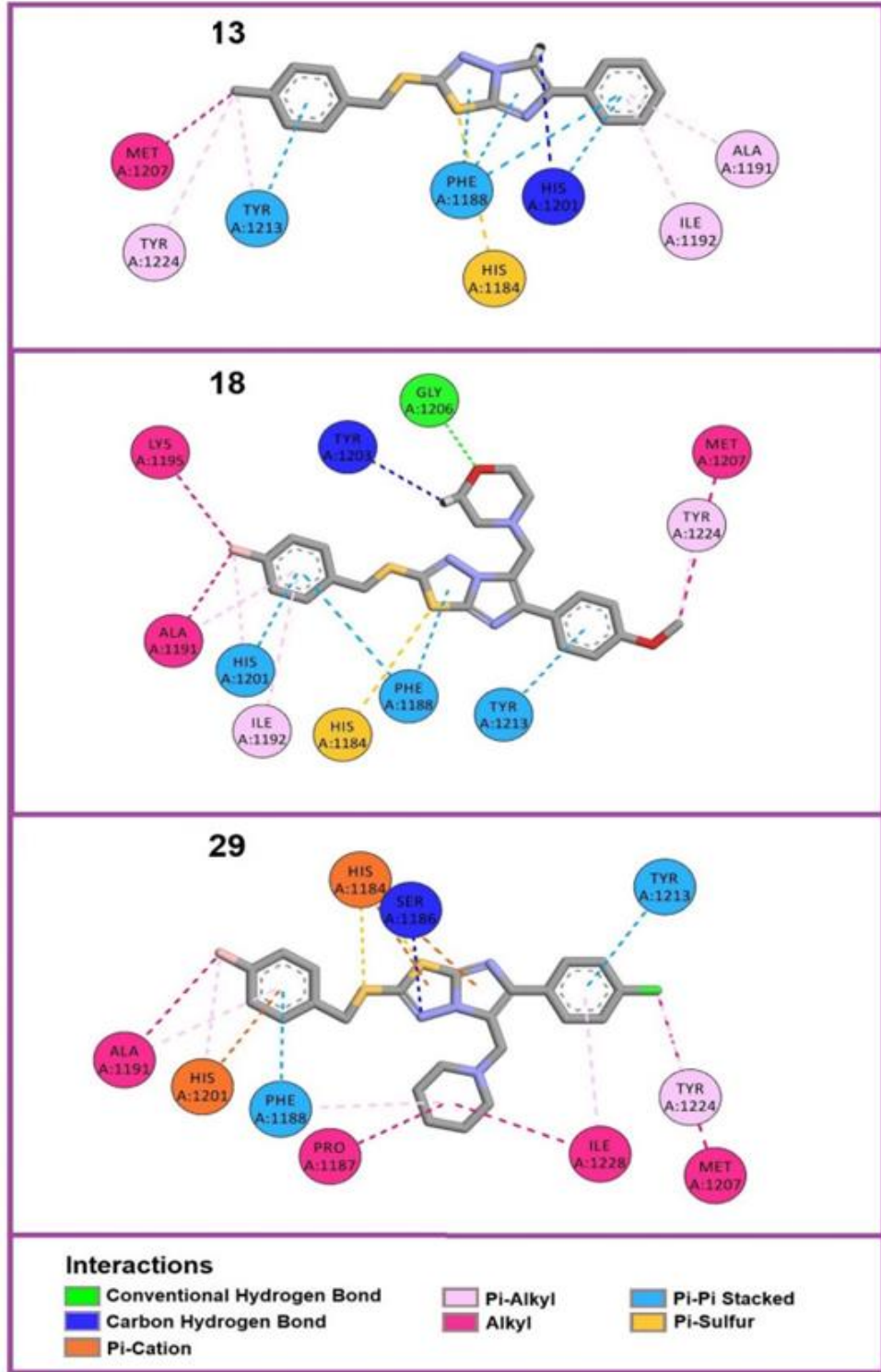
Sentezlenen bileşiklerin kolon kanseri için human Tankyrase-1 enzimi (Pdb ID: 5ETY [77]), akciğer kanseri için Epidermal Growth Factor Receptor tyrosine kinas domaini (Pdb ID: 1M17 [78]) ve karaciğer kanseri için PCSK9 protein (Pdb ID: 3GCW [79]) hedefleri üzerindeki inhibisyon etkisini araştırmak için moleküler Yerleştirme simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Böylece hem *in vitro* sitotoksite çalışmalarınının desteklenmesi hem de ilgili hedef yapılar ile sentezlenen bileşikler arasındaki etkileşimlerin moleküler düzeyde aydınlatılması amaçlanmıştır. Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda elde edilen bağlanma afinitesi değerleri Çizelge 4.4'te sergilenmiştir. Burada yüksek negatif afinite değerleri, bileşiklerin ilgili hedef yapılara karşı daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğunu gösterir. Buna göre sentezlenen bileşiklerin 5ETY hedefi için elde edilen afinite değerleri kendi içerisinde kıyaslandığında, en yüksek değerler sırasıyla bileşik **13** (-10.3 kcal/mol), **18, 29** (-10.2 kcal/mol), **7, 9, 11, 14** (-10.1 kcal/mol) için elde edilmiştir. Bu sonuçların *in vitro* sitotoksite deneylerindeki DLD-1 kolon kanser hücreleri için elde edilen bulgularla büyük uyum içinde olduğu söylenebilir. Diğer bir hedef yapı olan 1M17 için elde edilen bağlanma afinitesi değerleri incelendiğinde, yüksek afinite değerlerine göre bileşiklerin sıralanmasının bileşik **7** (-8.3 kcal/mol), **14, 15** (-8.2 kcal/mol), **11, 13** ve **16** (-8.1 kcal/mol) şeklinde olduğu görülmektedir. Benzer şekilde moleküler yerleştirme çalışması sonucunda elde edilen bu afinite değer trendinin de *in vitro* sitotoksite deneylerindeki A549 akciğer kanser hücreleri için elde edilen değerlerle genel anlamda örtüştüğü söylenebilir. Son olarak 3GCW hedef yapısı için ise bileşik **10** (-8.2 kcal/mol), **13, 15** (-8.1 kcal/mol), **9** ve **14** (-8.0 kcal/mol)'un sırasıyla en yüksek afinite gösteren bileşikler olduğu görülmektedir. Diğer iki hedef yapısında olduğu gibi, 3GCW için de elde edilen bu hesaplama parametreleri, *in vitro* sitotoksite deneylerindeki HepG2 karaciğer kanser hücreleri için elde edilen deneysel sonuçlarla büyük bir harmoniye sahiptir.

İlgili hedef enzim yapılarına bağlanmada kilit rol oynayan etkileşimleri ve aminoasitleri aydınlatmak için her bir hedef yapısı için en yüksek skorlu 3 hit bileşik için 2-B etkileşim diyagramları Şekil 4.21-4.23'te gösterilmiştir. Şekillerden hit bileşiklerin hedef enzimlerin aminoasitleri ile etkileşen atom ya da atom grupları ve

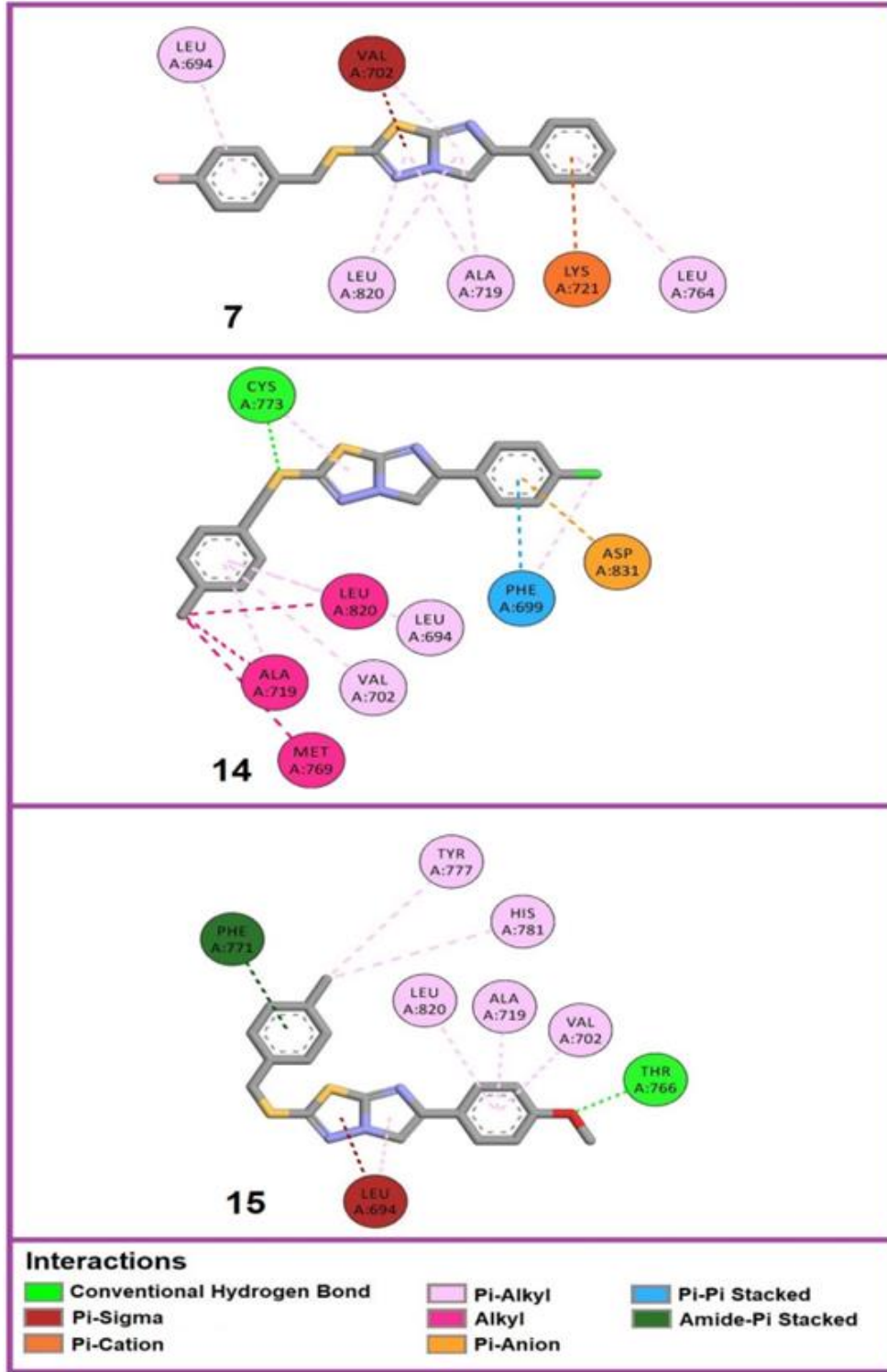
etkileşim tipleri görsel olarak kolayca anlaşılmalıdır. Ayrıca etkileşimlerin daha detaylı irdelenebilmesi için etkileşim kategori ve tipleri ve etkileşen aminoasitler Çizelge 4.5-4.13'te listelenmiştir. Çizelge 4.5-4.13 ve 2D etkileşim diyagramları birlikte değerlendirildiğinde, 5ETY'nin His1201 (bileşik **13** ile Karbon Hidrojen Bağ ve Pi-Pi istifli etkileşimi, bileşik **18** ile Pi-Pi istifli ve Pi-Alkil etkileşimi ve bileşik **29** ile Pi-Alkil, Pi-Pi istifli ve Pi-Katyon), His 1884 (bileşik **13** ve **18** ile Pi-Sülfür etkileşimi ve bileşik **29** ile 2'şer adet Pi-Sülfür, Pi-Katyon ve Pi-Pi T-şekilli etkileşim), Phe1188 (bileşik **13** ile 3 adet ve **18** ile 2 adet Pi-Pi istifli etkileşimi ve bileşik **29** ile 1 adet Pi-Pi istifli ve 1 adet Pi-Alkil etkileşimi), Tyr1213 (bileşik **13** ile 1 adet Pi-Alkil ve 1 adet Pi-Pi istifli etkileşimi, bileşik **18** ve **29** ile 1 adet Pi-Pi istifli etkileşimi), Met1207 (bileşik **13**, **18** ve **19**' un her biri 1 adet Alkil etkileşimi) Ala1191 ve Tyr1224 (bileşik **13**, **18** ve **19**' ün her biri 1 adet Pi-Alkil etkileşimi) aminoasitlerinin hit bileşiklerin her biri ile de etkileşen yani bağlanmada kilit role sahip aminoasitler olduğu söylenebilir. 1M17 hedef yapısı için sahip oldukları ortak etkileşimler ile bağlanmada kilit rol oynadığı düşünülen aminoasitlerin ise Val702 (bileşik **7** ile 1 adet Pi-alkil ve 1 adet Pi-Sigma ve bileşik **14** ve **15** ile 1'er adet Pi-Alkil etkileşimi) Ala719, Leu820 (bileşik **7** ile 2 adet Pi-Alkil, bileşik **14** ile 1 adet Alkil ve 1 adet Pi-Alkil ve bileşik **15** ile 1 adet Pi-Alkil etkileşimi), ve Leu694 (bileşik **13**, **18** ve **19**' un her biri 1 adet Pi-Alkil etkileşimi) oldukları söylenilebilir. 3GCW'nin kilit rol aminoasitleri ise, Ala478 (bileşik **10** ile 1 adet Amit-Pi istifli ve 1 adet Pi-Alkil ve bileşik **13** ve **15** ile 1'er adet Karbon Hidrojen bağ etkileşimi), Glu332 (bileşik **10** ile 1 adet Karbon Hidrojen Bağ ve bileşik **13** ve **15** ile 1'er adet Pi-Anyon), Pro331 (bileşik **10** ile 1 adet bileşik **13** ve **15** ile de 2'şer adet Pi-Alkil etkileşimi) ve Val460 (bileşik **10** ile 3 adet Pi-Alkil, bileşik **13** ile 1 adet Pi-Alkil ve bileşik **15** ile 1 adet Alkil ve 1 adet Pi-Alkil etkileşimi)'tir. 3 hedef protein içinde hit bileşiklerin sahip oldukları ortak etkileşimler, bileşiklerin hedef proteinlere yaklaşık olarak benzer bölge ve oryantasyonlarda bağlandıklarına işaret etmektedir.

Çizelge 4.4. 5ETY, 1M17 ve 3GCW yapılarına karşı tüm bileşiklerin moleküler yerleşirme afinite değerleri.

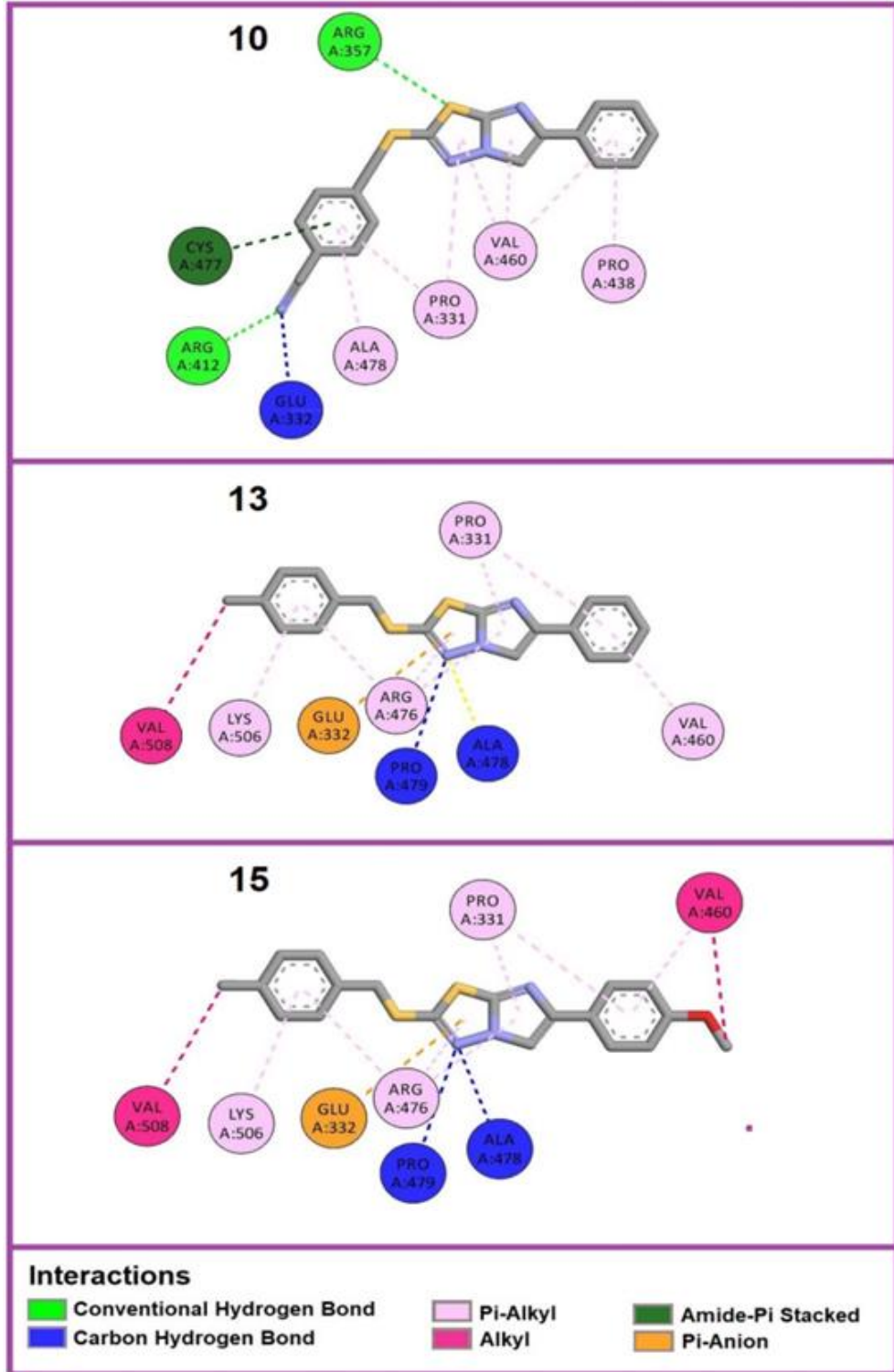
Bileşik No.	5ETY	1M17	3GCW
3	-6.9	-6.3	-7.8
4	-7.5	-6.7	-7.5
5	-7.4	-6.5	-7.6
7	-10.1	-8.3	-7.9
8	-9.8	-7.8	-7.7
9	-10.1	-7.8	-8.0
10	-9.9	-7.5	-8.2
11	-10.1	-8.1	-7.8
12	-9.6	-7.8	-7.7
13	-10.3	-8.1	-8.1
14	-10.1	-8.2	-8.0
15	-9.8	-8.2	-8.1
16	-9.7	-8.1	-7.5
17	-9.7	-8.0	-7.7
18	-10.2	-7.6	-7.9
19	-9.7	-8.0	-7.5
20	-9.9	-8.0	-7.8
21	-9.9	-7.9	-7.6
22	-9.8	-7.8	-7.5
23	-9.5	-7.8	-7.7
24	-9.5	-7.7	-7.6
25	-9.5	-7.8	-7.3
26	-9.4	-7.8	-7.8
27	-9.5	-7.6	-7.8
28	-10.0	-8.0	-7.7
29	-10.2	-7.9	-7.7
30	-10.0	-7.8	-7.9
31	-9.9	-8.0	-7.6
32	-10.0	-7.9	-7.8
33	-9.9	-7.8	-7.8
Bendamustin	-7.6	-6.2	-7.0



Şekil 4.21. 5ETY ile 13, 18, 29 numaralı bileşikler arasındaki 2-B etkileşim diyagramı.



Şekil 4.22. 1M17 ile 7, 14, 15 numaralı bileşikler arasındaki 2-B etkileşim diyagramı.



Şekil 4.23. 3GCW ve 10, 13, 15 numaralı bileşikler arasındaki 2-B etkileşim diyagramı.

Çizelge 4.5. 5ETY ve **13** nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri.

Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türü	Etkileşen Kalıntı
Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	HIS1201
Diğerleri	Pi-Sülfür	HIS1184
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	PHE1188
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	PHE1188
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	TYR1213
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	PHE1188
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	HIS1201
Hidrofobik	Alkil	MET1207
Hidrofobik	Pi-Alkil	ALA1191
Hidrofobik	Pi-Alkil	ILE1192
Hidrofobik	Pi-Alkil	TYR1213
Hidrofobik	Pi-Alkil	TYR1224

Çizelge 4.6. 5ETY ve **18** nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri.

Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türü	Etkileşen Kalıntı
Hidrojen Bağı	Konvansiyonel Hidrojen Bağı	GLY1206
Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	TYR1203
Diğerleri	Pi-Sülfür	HIS1184
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	PHE1188
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	PHE1188
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	TYR1213
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	HIS1201
Hidrofobik	Alkil	ALA1191
Hidrofobik	Alkil	LYS1195
Hidrofobik	Alkil	MET1207
Hidrofobik	Pi-Alkil	ALA1191
Hidrofobik	Pi-Alkil	ILE1192
Hidrofobik	Pi-Alkil	HIS1201
Hidrofobik	Pi-Alkil	TYR1224

Çizelge 4.7. 5ETY ve 29 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri.

Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türü	Etkileşen Kalıntı
Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	SER1186
Elektrostatik	Pi-Katyon	HIS1184
Elektrostatik	Pi-Katyon	HIS1184
Elektrostatik	Pi-Katyon	HIS1201
Diğerleri	Pi-Sülfür	HIS1184
Diğerleri	Pi-Sülfür	HIS1184
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	PHE1188
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	TYR1213
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	HIS1201
Hidrofobik	Pi-Pi T-Biçimli	HIS1184
Hidrofobik	Pi-Pi T-Biçimli	HIS1184
Hidrofobik	Alkil	ALA1191
Hidrofobik	Alkil	MET1207
Hidrofobik	Alkil	PRO1187
Hidrofobik	Alkil	ILE1228
Hidrofobik	Pi-Alkil	ALA1191
Hidrofobik	Pi-Alkil	ILE1228
Hidrofobik	Pi-Alkil	PHE1188
Hidrofobik	Pi-Alkil	HIS1201
Hidrofobik	Pi-Alkil	TYR1224

Çizelge 4.8. 1M17 ve 7 nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri.

Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türü	Etkileşen Kalıntı
Elektrostatik	Pi-Katyon	LYS721
Hidrofobik	Pi-Sigma	VAL702
Hidrofobik	Pi-Alkil	ALA719
Hidrofobik	Pi-Alkil	LEU820
Hidrofobik	Pi-Alkil	VAL702
Hidrofobik	Pi-Alkil	ALA719
Hidrofobik	Pi-Alkil	LEU820
Hidrofobik	Pi-Alkil	LEU694
Hidrofobik	Pi-Alkil	LYS721
Hidrofobik	Pi-Alkil	LEU764

Çizelge 4.9. 1M17 ve **14** nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri.

Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türü	Etkileşen Kalıntı
Hidrojen Bağı	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	CYS773
Elektrostatik	Pi-Anyon	ASP831
Hidrofobik	Pi-Pi İstifli	PHE699
Hidrofobik	Alkil	ALA719
Hidrofobik	Alkil	MET769
Hidrofobik	Alkil	LEU820
Hidrofobik	Pi-Alkil	CYS773
Hidrofobik	Pi-Alkil	LEU694
Hidrofobik	Pi-Alkil	VAL702
Hidrofobik	Pi-Alkil	ALA719
Hidrofobik	Pi-Alkil	LEU820
Hidrofobik	Pi-Alkil	PHE699

Çizelge 4.10. 1M17 ve **15** nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri.

Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türü	Etkileşen Kalıntı
Hidrojen Bağı	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	THR766
Hidrofobik	Pi-Sigma	LEU694
Hidrofobik	Amit-Pi İstifli	PHE771
Hidrofobik	Pi-Alkil	LEU694
Hidrofobik	Pi-Alkil	VAL702
Hidrofobik	Pi-Alkil	ALA719
Hidrofobik	Pi-Alkil	LEU820
Hidrofobik	Pi-Alkil	TYR777
Hidrofobik	Pi-Alkil	HIS781

Çizelge 4.11. 3GCW ve **10** nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri.

Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türü	Etkileşen Kalıntı
Hidrojen Bağı	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	ARG357
Hidrojen Bağı	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	ARG412
Hidrojen Bağı	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	ARG412
Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	GLU332
Hidroforbik	Amit-Pi İstifli	ALA478
Hidroforbik	Pi-Alkil	PRO331
Hidroforbik	Pi-Alkil	ALA478
Hidroforbik	Pi-Alkil	PRO331
Hidroforbik	Pi-Alkil	VAL460
Hidroforbik	Pi-Alkil	VAL460
Hidroforbik	Pi-Alkil	PRO438
Hidroforbik	Pi-Alkil	VAL460

Çizelge 4.12. 3GCW ve **13** nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri.

Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türü	Etkileşen Kalıntı
Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	ALA478
Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	PRO479
Elektrostatik	Pi-Anyon	GLU332
Hidroforbik	Alkil	VAL508
Hidroforbik	Pi-Alkil	ARG476
Hidroforbik	Pi-Alkil	PRO331
Hidroforbik	Pi-Alkil	ARG476
Hidroforbik	Pi-Alkil	ARG476
Hidroforbik	Pi-Alkil	LYS506
Hidroforbik	Pi-Alkil	PRO331
Hidroforbik	Pi-Alkil	VAL460

Çizelge 4.13. 3GCW ve **15** nolu bileşik arasındaki etkileşim özellikleri.

Etkileşim Kategorisi	Etkileşim Türü	Etkileşen Kalıntı
Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	ALA478
Hidrojen Bağı	Karbon Hidrojen Bağı	PRO479
Elektrostatik	Pi-Anyon	GLU332
Hidrofobik	Alkil	VAL508
Hidrofobik	Alkil	VAL460
Hidrofobik	Pi-Alkil	ARG476
Hidrofobik	Pi-Alkil	PRO331
Hidrofobik	Pi-Alkil	ARG476
Hidrofobik	Pi-Alkil	ARG476
Hidrofobik	Pi-Alkil	LYS506
Hidrofobik	Pi-Alkil	PRO331
Hidrofobik	Pi-Alkil	VAL460

4.1.5. Tartışma

Bu çalışmada hedef bileşikler çeşitli reaksiyon yöntemleri ve ılıman reaksiyon koşulları kullanılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları çeşitli analiz teknikleri ile aydınlatıldı.

Sentezlenen bileşiklerin 48 saat boyunca DLD-1, A549 ve HepG2 insan kanser hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktiviteleri test edildi. Bazı moleküllerin kanser hücreleri üzerinde çok yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu bulundu. Özellikle **15** nolu bileşik, deneysel koşullar altında pozitif kontrol ilacı olan bendamustine göre 25 kat daha yüksek sitotoksik etki gösterdiği tespit edildi. Bu veriler ışığında bu bileşiğin potansiyel bir ilaç adayı molekülü olduğunu düşünüyoruz.

Yapılan ADME parametreleri hesaplamalarına göre, sentezlenen bileşiklerin genel anlamda Lipinski filtresinin mevcut ilaçlara benzerlik kriterlerini karşıladığı ve PAINS ve Brenk filtrelerine göre hiçbir olumsuz moleküler altyapıya sahip olmadıkları görüldü. Ayrıca, yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları ile *in vitro* biyolojik aktivite sonuçlarının büyük uyum içinde oldukları tespit edildi ve kanser proteinlerine bileşiklerin bağlanmasında kilit rol oynayan aminoasitler tanımlandı.

KAYNAKLAR

1. Sridhar, G., Palle, S., Vantikommu, J., Gangarapu, K., “Design, synthesis, and biological evaluation of amide derivatives of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole as anticancer agents”, *Synthetic Communications*, 50(21): 3221-3233 (2020).
2. Mishra, G., Jyoti K. S. and Nehru K., “Review on Biological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives” (2011).
3. Egorov, D. M., Piterskaya, Y. L., Dogadina, A. V., Svintsitskaya, N. I., “Reactions of 5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-thiones with chloroacetylenephosphonates”, *Tetrahedron Letters*, 56(12): 1552-1554 (2015).
4. Strzemecka, L. and Urbańczyk-Lipkowska Z., “The structure of N-allyl-(5-phenyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl) amine in solution and the solid state studied by the ¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR spectroscopy and X-ray crystallography”, *Journal of Molecular Structure*, 970(1): 1-13 (2010).
5. Yi, R., Gao, H., Liang, Z., Xu, X., Li, N., “Iodine-promoted direct thiolation (selenylation) of imidazole with disulfides (diselenide): A convenient and metal-free protocol for the synthesis of 2-arylthio(seleno)imidazole”, *Tetrahedron*, 76(9): 130951 (2020).
6. Alwan, W. S., Karpoornath, R., Palkar, M. B., Patel, H. M., Rane, R. A., Shaikh, M. S., Kajee, A., Mlisana, K. P., “Novel imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 95: 514-525 (2015).
7. Khazi, I. A. M., Gadad, A. K., Lamani, R. S., Bhongade, B. A., “Chemistry of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles”, *Tetrahedron*, 67(19): 3289-3316 (2011).
8. Cascioferro, S., Parrino, B., Petri, G. L., Cusimano, M. G., Schillaci, D., Sarno, V. D., Musella, S., Giovannetti, E., Cirrincione, G., Diana, P., “2,6-Disubstituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent staphylococcal biofilm inhibitors”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 167: 200-210 (2019).
9. Narasimha Rao, M.P., Nagaraju, B., Kovvuri, J., Polepalli, S., Alavala, S., Vishnuvardhan, M. V. P. S., Swapna, P., Nimbarte, V. D., Lakshmi, J. K., Jain, N., Kamal, A., “Synthesis of imidazo-thiadiazole linked indolinone conjugates and evaluated their microtubule network disrupting and apoptosis inducing ability”, *Bioorganic Chemistry*, 76: 420-436 (2018).

10. Foroumadi, A., Emami, S., Hassanzadeh, A., Rajaei, M., Sokhanvar, K., Moshafi, M. H., Shafiee, A., "Synthesis and antibacterial activity of N-(5-benzylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl) and N-(5-benzylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(20): 4488-4492 (2005).
11. Gireesh, T.M., Kamble, R.R. and Taj, T., "Synthesis and antimicrobial and anticancer activity of new of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles", *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 45(5): 313 (2011).
12. Gadad, A.K., Mahajanshetti, C. S., Nimbalkar, S., Raichurkar, A., "Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(9): 853-857 (2000).
13. Alegaon, S.G. and Alagawadi, K.R., "Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives", *European Journal of Chemistry*, 2(1): 94-99 (2011).
14. Luo, Y., Zhang, S., Liu, Z. J., Chen, W., Fu, J., Zeng, Q. F., Zhu, H. L., "Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole: Derivatives bearing 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine moiety", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64: 54-61 (2013).
15. Chandrakantha, B., Isloor, A. M., Shetty, P., Fun, H. K., Hedge, G., "Synthesis and biological evaluation of novel substituted 1,3,4-thiadiazole and 2,6-di aryl substituted imidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazole derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 71: 316-323 (2014).
16. Atta, K.F.M., Farahat, O. O. M., Ahmed, A. Z. A., Marei, M. G., "Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles", *Molecules*, 16(7): 5496-506 (2011).
17. Kadi, A.A., El-Brollosy, N. R., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., El-Emam, A. A., "Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(2): 235-242 (2007).
18. Gadad, A.K., Palkar, M. B., Anand, K., Noolvi, M. N., Boreddy, T. S., Wagwade, J., "Synthesis and biological evaluation of 2-trifluoromethyl/sulfonamido-5,6-diaryl substituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles: A novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(1): 276-283 (2008).
19. Jadhav, V.B., Kulkarni, M. V., Rasal, V. P., Biradar, S. S., Vinay, M. D., "Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(8): 1721-1729 (2008).

20. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeeswari, P., Sriram, D., “*One-pot synthesis of new triazole—Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole hybrids via click chemistry and evaluation of their antitubercular activity*”, ***Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters***, 25(19): 4169-4173 (2015).
21. Luo, Z., Chen, B., He, S., Shi, Y., Liu, Y., Li, C., “Synthesis and antitumor-evaluation of 1,3,4-thiadiazole-containing benzenoselenazolone derivatives”, ***Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters***, 22(9): 3191-3193 (2012).
22. Labanauskas, L., Kalcas, V., Udrenaite, E., Gaidelis, P., “ChemInform Abstract: Synthesis of 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol and 2-Amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole Derivatives Exhibiting Antiinflammatory Activity”, ***ChemInform***, 56(8): 617-9 (2001).
23. Andreani, A., Bonazzi, D., Rambaldi, M., “Potential Antitumor Agents, VII. 5-Substituted 6-Phenylimidazo[2,1-b]thiazoles”, ***Archiv der Pharmazie***, 315(5): 451-456 (1982).
24. Kolavi, G., Hedge, V., Khazi, I. A., Gadad, A., “Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives”, ***Bioorganic & Medicinal Chemistry***, 14(9): 3069-3080 (2006).
25. Hegde, V.S., Kolavi, G., Lamani, R. S., Khazi, I. A. M., “Mannich bases and novel benzothiazole derivatives of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles and their biological evaluation”, ***Journal of Sulfur Chemistry***, 27(6): 553-569 (2006).
26. Noolvi, M. N., Patel, H. M., Kamboj, S., Kaur, A., Mann, V., “2,6-Disubstituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles: Search for anticancer agents”, ***European Journal of Medicinal Chemistry***, 56: 56-69 (2012).
27. Tunel, H., Er, M., Alici, H., Onaran, A., Karakurt, T., Tahtaci, H., “Synthesis, structural characterization, biological activity, and theoretical studies of some novel thioether-bridged 2,6-disubstituted imidazothiadiazole analogues”, ***Journal of Heterocyclic Chemistry***, 58(6): 1321-1343 (2021).
28. Ikizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, ***Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi***, Trabzon, 1-4 (1985).
29. Tahtaci, H., Karacık, H., Ece, A., Er, M. and Şeker, M. G., “Design, Synthesis, SAR and Molecular Modeling Studies of Novel Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives as Highly Potent Antimicrobial Agents”, ***Molecular Informatics*** 37(3): 1700083 (2018).
30. Fascio, M. I., Sepulveda, C. S., Damonte, E. B., D’Accorso, N. B., “Synthesis and antiviral activity of some imidazo[1,2-b][1,3,4]thiadiazole carbohydrate derivatives”, ***Carbohydrate Research***, 480: 61-66 (2019).

31. Patel, H. M., Noolvi, M. N., Goyal, A. and Thippeswamy, B. S., “2,5,6-Trisubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: Search for antihyperlipidemic agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 65: 119-133 (2013).
32. Copin, C., Massip, S., Leger, J. M., Jarry, C., Buron, F., Routier, S., “SNAr versus Buchwald–Hartwig Amination/Amidation in the Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole Series”, *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(31): 6932-6942 (2015).
33. Makwane, S., Dua, R., “Synthesis and Antitubercular Acitivity of New Imidazo [2,1-B] [1,3,4] Thiadiazole-Phenothiazine Derivatives”, *Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences*, 3(4) (2018).
34. İkizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, *Karadeniz Üniversitesi Basımevi*, Trabzon, 197-202 (1985).
35. Karadeniz, C., “Yeni imidazol, tiyazol ve benzofuran türevlerinin sentezleri ve teorik olarak incelenmeleri”, Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 5-13 (2019).
36. İkizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, *Karadeniz Üniversitesi Basımevi*, Trabzon, 207-210 (1985).
37. Sankhe, S. S., Chindarkar, N. R., “Synthesis, characterization of 2-[4-(4,5-diphenyl-1h-imidazol-2-yl)phenyl]isoindoline-1,3-dione derivatives and their biological activity evaluation”, *Rasayan Journal Chemistry*, 14(2): 1121-1125 (2021).
38. Yadav, R., Yadav, D., Paliwal, S. K., “Novel biphenyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole a versatile scaffold”, *DHR International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1) (2012).
39. İkizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, *Karadeniz Üniversitesi Basımevi*, Trabzon, 243-244 (1985).
40. Shirinzadeh, H., Süzen, S., Altanlar, N., Westwell, A. D., “Antimicrobial Activities of New Indole Derivatives Containing 1,2,4-Triazole, 1,3,4-Thiadiazole and Carbothioamide”, *Turkish Journal Pharmaceutical Sciences*, 15(3): 291-297 (2018).
41. Balcı, M., “Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları”, *Türkiye Bilimler Akademisi*, 178-181 (2021).
42. Capurso, M., Gette, R., Radiyov, G., Dorn, V., “The Sn2 Reaction: A Theoretical-Computational Analysis of a Simple and Very Interesting Mechanism”, *The 23rd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, 41(11): 81 (2019).

43. Solomons, T. W. G., Fryle, C. B., Snyder, S. A., “Organik Kimya”, Uyanık, C., 11. Basımdan Çeviri, *Literatür Yayınevi*, 245-248 (2016).
44. Solomons, T. W. G., Fryle, C. B., Snyder, S. A., “Organik Kimya”, Uyanık, C., 11. Basımdan Çeviri, *Literatür Yayınevi*, 882-884 (2016).
45. Aşkın, S., “Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol türevlerinin mannich bazlarının sentezi ve karakterizasyonu”, Yüksek Lisans Tezi, *Karabük Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*, Karabük, 3-10 (2020).
46. Dağlı, M., Er, M., Karakurt, T., Onaran, A., Alıcı, H., Tahtacı, H., “Synthesis, Characterization, Antimicrobial Evaluation, and Computational Investigation of Substituted Imidazo[2,1-*b*] [1,3,4]Thiadiazole Derivatives”, *European Chemical Societies Publishing*, 5(38): 11753-11763 (2020).
47. Taflan, E., Bayrak, H., Er, M., Karaoğlu, Ş. A., Bozdeveci, A., “Novel imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (ITD) hybrid compounds: Design, synthesis, efficient antibacterial activity and antioxidant effects”, *Bioorganic Chemistry*, 89: 102998 (2019).
48. Askin, S., Tahtaci, H., Türkeş, C., Demir, Y., Ece, A., Çiftci, G. A., Beydemir, Ş., “Design, synthesis, characterization, in vitro and in silico evaluation of novel imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles as highly potent acetylcholinesterase and non-classical carbonic anhydrase inhibitors”, *Bioorganic Chemistry*, 113: 105009 (2021).
49. Ahmadov, F., “2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin halka siklizasyonu ile bazı yeni imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu”, *Karabük Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Karabük, 3-8 (2018).
50. Karki, S. S., Panjamurthy, K., Kumar, S., Nambiar, S., Ramareddy, S. A., Chiruvella, K. K. and Raghavan, S. C., “Synthesis and biological evaluation of novel 2-aralkyl-5-substituted-6-(40-fluorophenyl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46: 2109-2116 (2011).
51. Kaur, A., Kumar, R., Kalidhar, U., “Synthesis, spectral studies and biological activity of some novel biphenyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives”, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3(2): 1084 (2012).
52. Cascioferro, S., Petri, G. L., Parrino, B., Carbone, D., Funel, N., Bergonzini, C., Mantini, G., Dekker, H., Geerke, D., Peters, G. J., Cirrincione, G., Giovannetti, E., Diana, P., “Imidazo[2,1-*b*] [1,3,4]thiadiazoles with antiproliferative activity against primary and gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 189:112088 (2020).

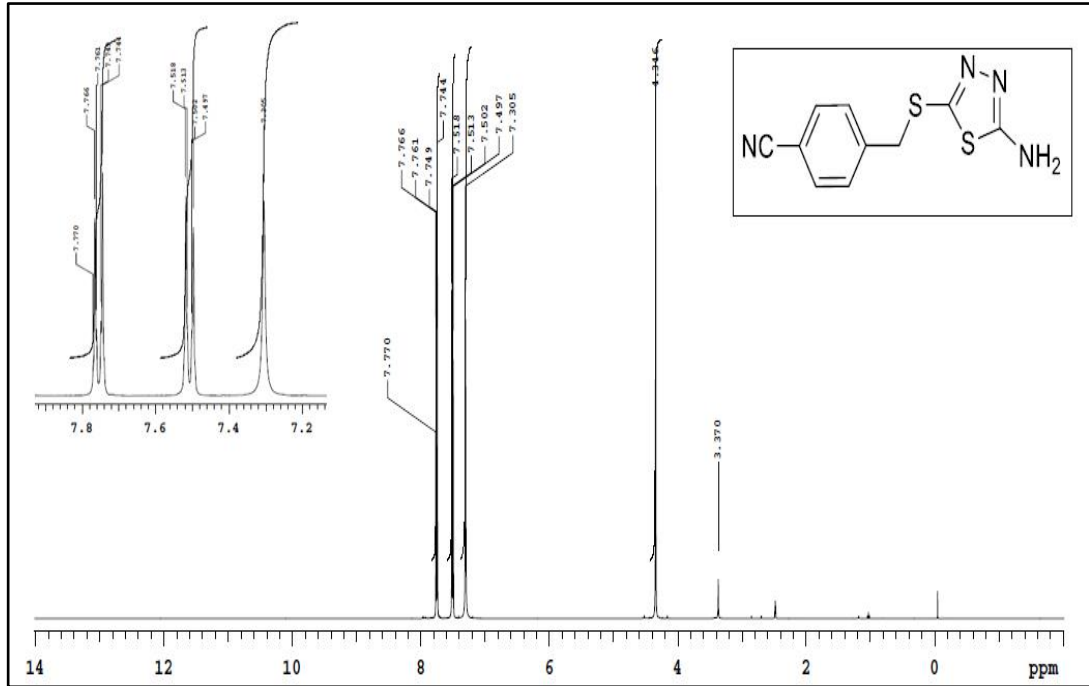
53. Kakekochi, V., Nikhil, P. P., Chandrasekharan, K., Kumar, U. D., "Impact of donor–acceptor alternation on optical power limiting behavior of H–Shaped thiophene–imidazo[2,1-b] [1,3,4]thiadiazole flanked conjugated oligomers", *Dyes and Pigments*, 175: 108181 (2020).
54. Rawat, R., Verma, S. M., "Pd₂(dba)₃-catalyzed amination of C5-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4] thiadiazole with substituted anilines at conventional heating in Schlenk tube", *Journal of Sulfur Chemistry*, 42(1): 96-108 (2021).
55. Temple, K. J., Duvernay, M. T., Maeng, J. G., Blobaum, A. L., Stauffer, S. R., Hamm, H. E., Lindsley, C. W., "Identification of the minimum PAR4 inhibitor pharmacophore and optimization of a series of 2-methoxy-6-arylimidazo[2,1-b][1,3,4] thiadiazoles", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26: 5481-5486 (2016).
56. Zarganes-Tzitzikas, T., Neochoritis, C. G., Stephanidou-Stephanatou, J., Tsoleridis, C. A., Buth, G., Kostakis, G. E., "Azodicarboxylates: valuable reagents for the multicomponent synthesis of novel 1,3,4-thiadiazoles and imidazo[2,1-b][1,3,4] thiadiazoles", *Tetrahedron*, 69: 5008-5015 (2013).
57. Kakekochi, V., Kumar, U. D., Nikhil, P. P., Chandrasekharan, K., "An investigation on photophysical and third–order nonlinear optical properties of novel thermally–stable thiophene–imidazo [2,1-b][1,3,4] thiadiazole based azomethines", *Dyes and Pigments*, 167: 216-224 (2019).
58. Alegaon, S. G., Alagawadi, K. R., Sonkusare, P. V., Chaudhary, S. M., Dadwe, D. H., Shah, A. S., "Novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22: 1917-1921 (2012).
59. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeewari, P., Sriram, D., Peethambar, S. K., Achur, R., Kumar, H. S. S., "Synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-b][1,3,4] thiadiazole-benzimidazole derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 95: 46-63 (2015).
60. Sheldrick, G., "A short history of SHELX", *Acta Crystallographica Section A*, 64(1): 112-122 (2008).
61. Sheldrick, G.M., "Crystal structure refinement with SHELXL", *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71(1): 3-8 (2015).
62. Macrae, C. F., Sovago, I., Cottrell, S., J., Galek, P. T. A., McCabe, P., Pidcock, E., Platings, M., Shields, G. P., Stevens, J. S., Towler, M., Wood, P. A., "Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction", *Journal of applied crystallography*, 53(1): 226-235 (2020).

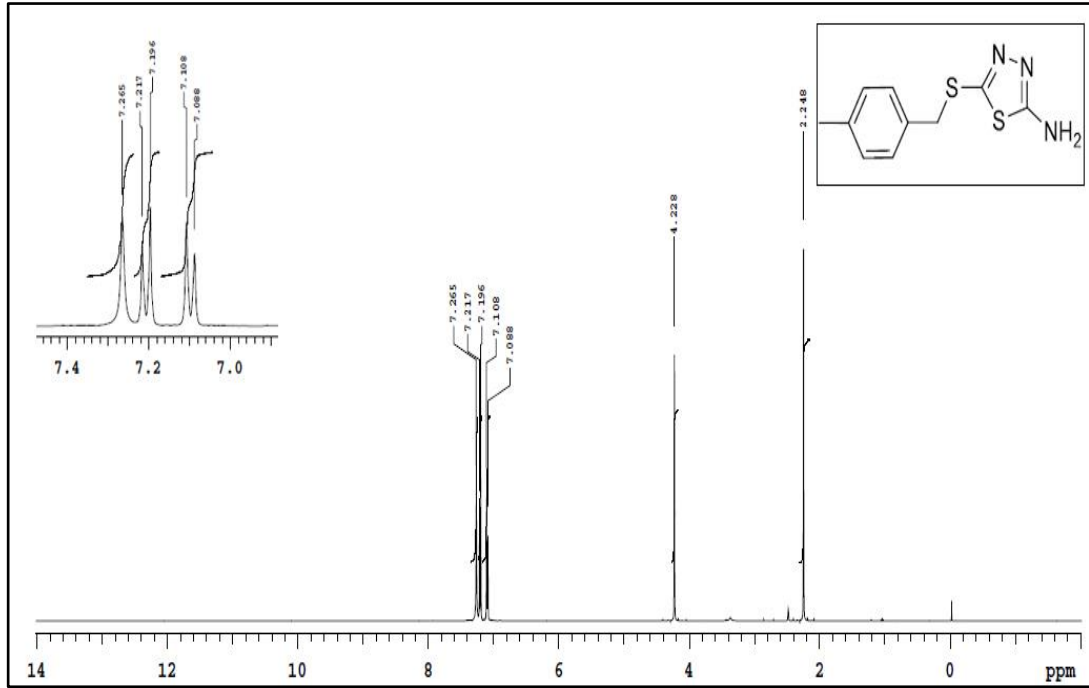
63. Farrugia, L., "WinGX and ORTEP for Windows: an update", *Journal of Applied Crystallography*, 45(4): 849-854 (2012).
64. Akkoç, S., "Derivatives of 1-(2-(Piperidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole: Synthesis, Characterization, Determining of Electronic Properties and Cytotoxicity Studies", *ChemistrySelect*, 4(17): 4938-4943 (2019).
65. Akkoç, S., "Antiproliferative activities of 2-hydroxyethyl substituted benzimidazolium salts and their palladium complexes against human cancerous cell lines", *Synthetic Communications*, 49(21): 2903-2914 (2019).
66. Daina, A., Michielin, O., Zoete, V., "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules", *Scientific Reports*, 7(1): 42717 (2017).
67. Daina, A., Michielin, O., Zoete, V., "iLOGP: A Simple, Robust, and Efficient Description of n-Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(12): 3284-3301 (2014).
68. Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Candermeersch, T., Zurek, E., Hutchison, G. R., "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform", *Journal of Cheminformatics*, 4(1): 17 (2012).
69. Dallakyan, S. and Olson, A. J. "Small-Molecule Library Screening by Docking with PyRx, in *Chemical Biology: Methods and Protocols*", J.E. Hempel, C.H. Williams, and C.C. Hong, **Springer New York: New York**, New York 243-250 (2015)
70. Trott, O. and Olson, A.J., "AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading", *Journal of Computational Chemistry*, 31(2): 455-461 (2010).
71. Solis, F. J. and Wets, R.J.B., "Minimization by Random Search Techniques", *Mathematics of Operations Research*, 6(1): 19-30 (1981).
72. Er, M., Isildak, G., Tahtaci, H. and Karakurt, T., "Novel 2-amino-1,3,4-thiadiazoles and their acyl derivatives: Synthesis, structural characterization, molecular docking studies and comparison of experimental and computational results", *Journal of Molecules Structure*, 1110: 102-113 (2016).
73. Alici, H., Tahtaci, H., Demir, K., "Design and various in silico studies of the novel curcumin derivatives as potential candidates against COVID-19 -associated main enzymes", *Computational Biology and Chemistry*, 98: 107657 (2022).

74. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J., “Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1): 3-25 (1997).
75. Petit, J., Meurice, N., Kaiser, C., Maggiora, G., “Softening the Rule of Five—where to draw the line?”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(18): 5343-5351 (2012).
76. Delaney, J. S., “ESOL: Estimating Aqueous Solubility Directly from Molecular Structure”, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44(3): 1000-1005 (2004).
77. Okada-Iwasaki, R., Takahashi, Y., Watanabe, Y., Ishida, H., Saito, J., Nakai, R., Asai, A., “The Discovery and Characterization of K-756, a Novel Wnt/ β -Catenin Pathway Inhibitor Targeting Tankyrase”, *Molecular Cancer Therapeutics*, 15(7): 1525-1534 (2016).
78. Stamos, J., Sliwkowski, M. X., Eigenbrot, C., “Structure of the Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Domain Alone and in Complex with a 4-Anilinoquinazoline Inhibitor*”, *Journal of Biological Chemistry*, 277(48): 46265-46272 (2002).
79. McNutt, M.C., Kwon, H. J., Chen, C., Chen, J. R., Horton, J. D., Lagace, T. A., “Antagonism of Secreted PCSK9 Increases Low Density Lipoprotein Receptor Expression in HepG2 Cells*”, *Journal of Biological Chemistry*, 284(16): 10561-10570 (2009).

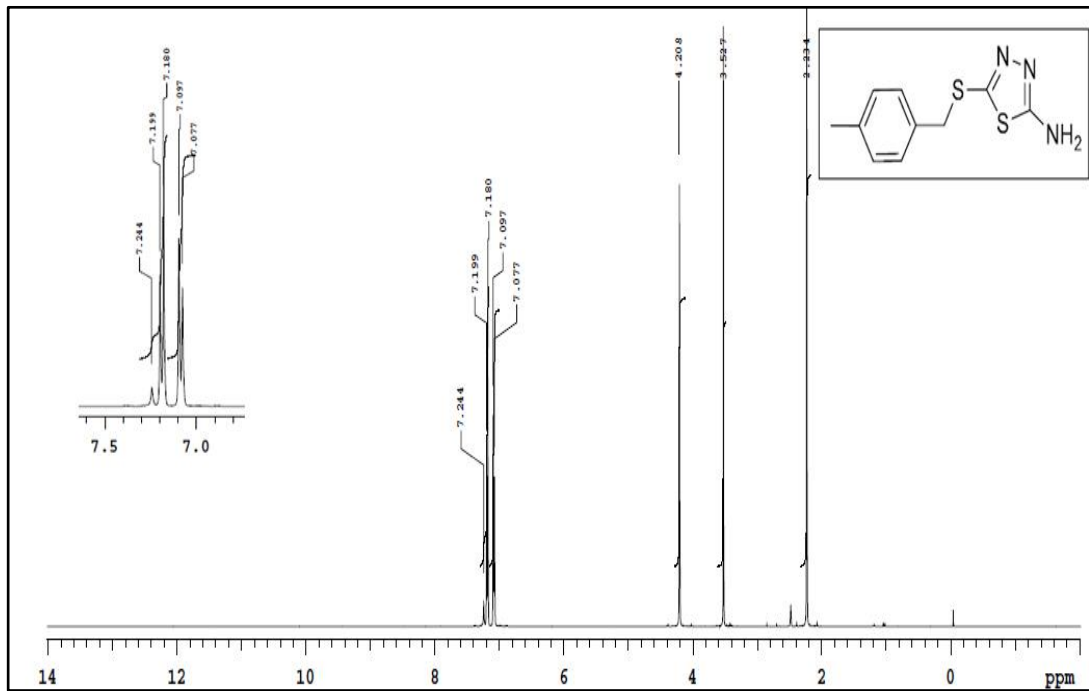
EK AÇIKLAMALAR A.

BİLEŞİKLERİN ¹H NMR SPEKTRUMLARI

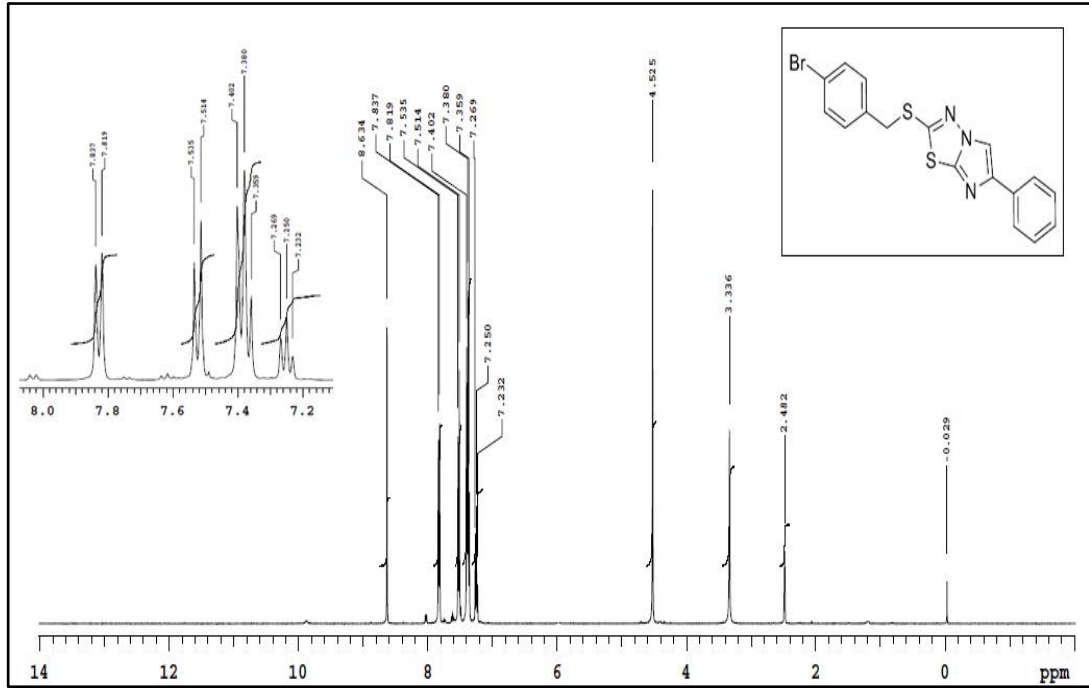




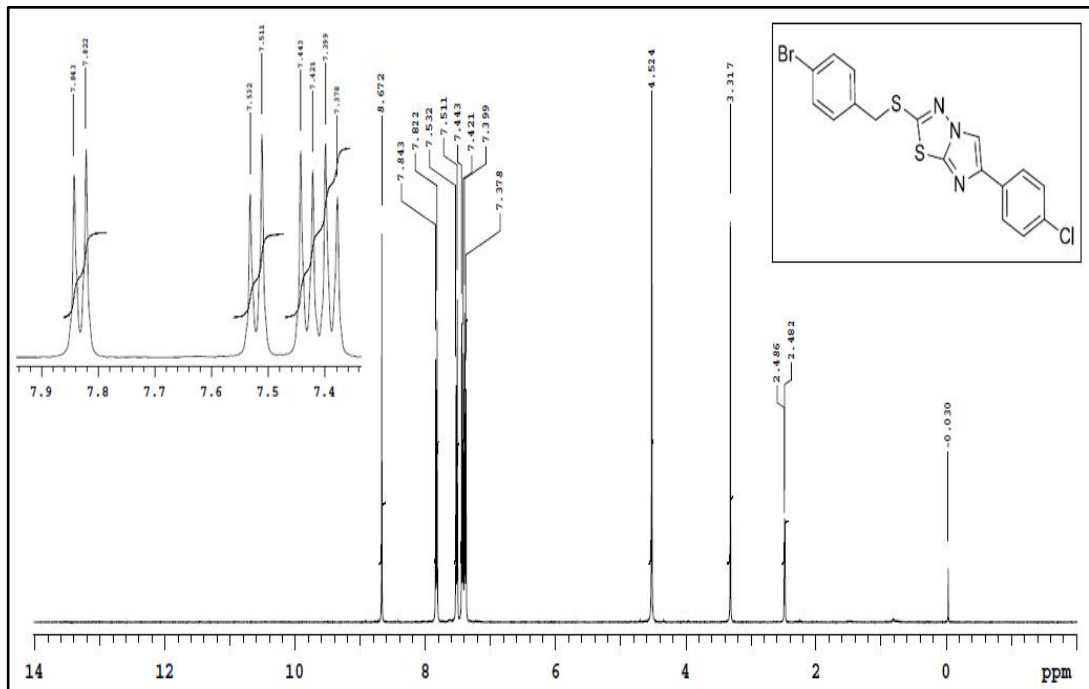
Şekil Ek A.5. ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6) (5).



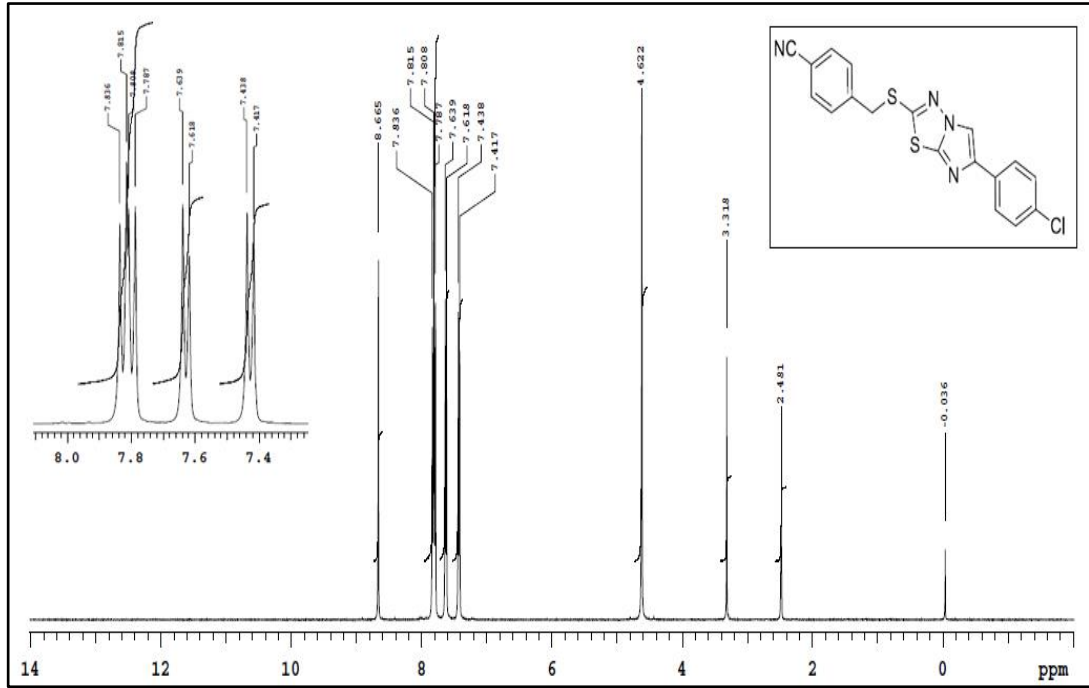
Şekil Ek A.6. ^1H NMR exchange spektrumu (DMSO-d_6) (5).



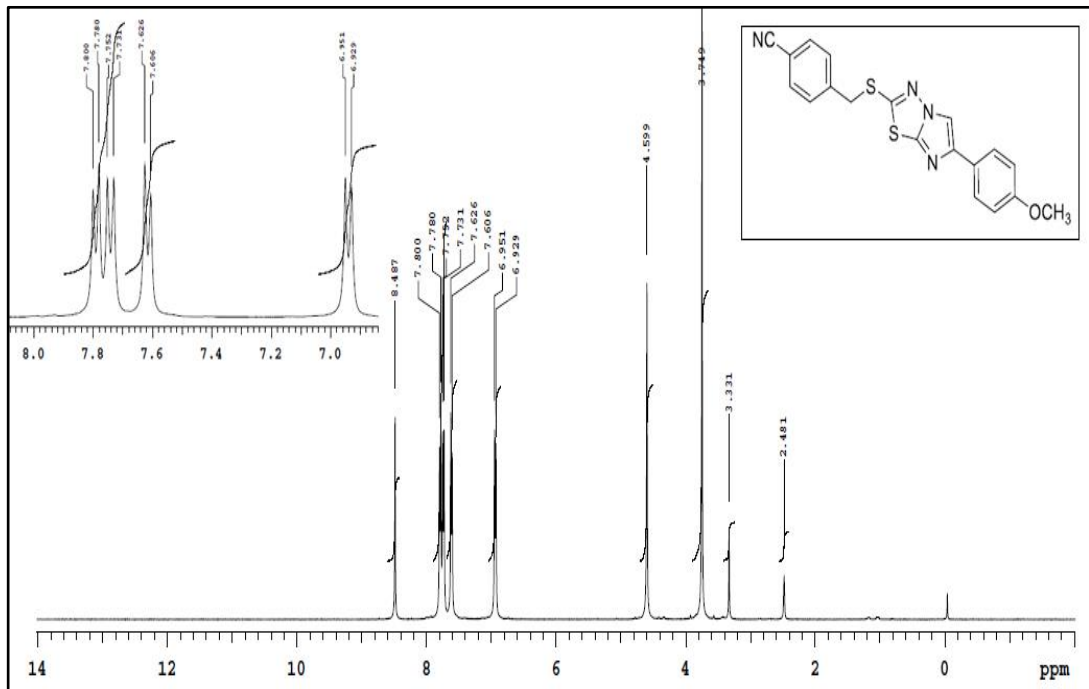
Şekil Ek A.7. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (7).



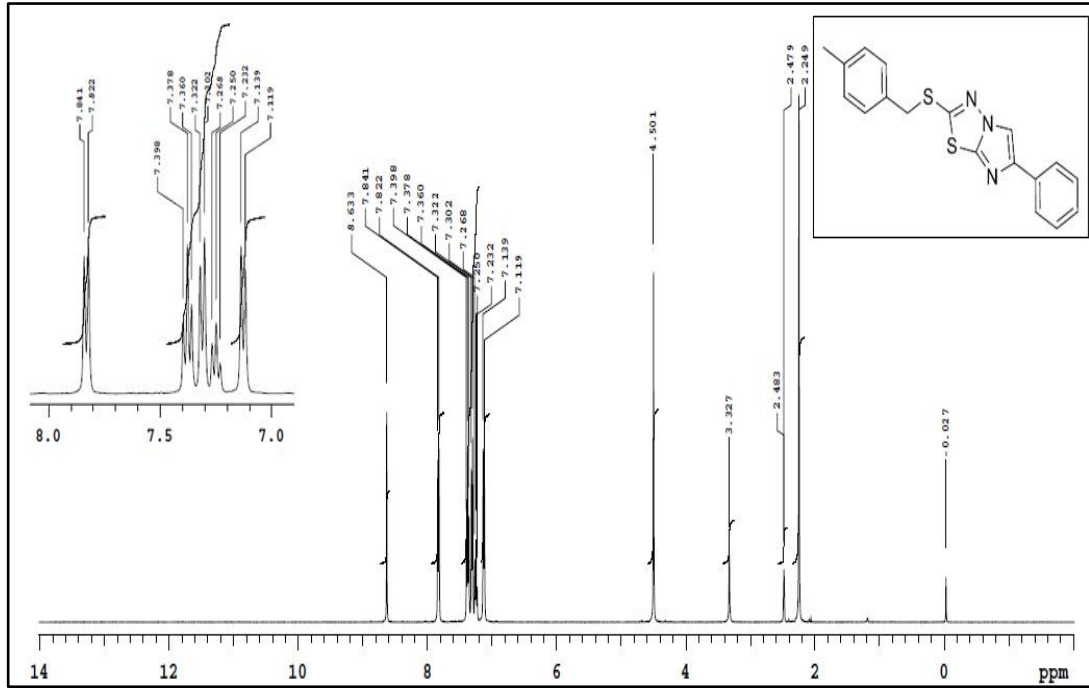
Şekil Ek A.8. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (8).



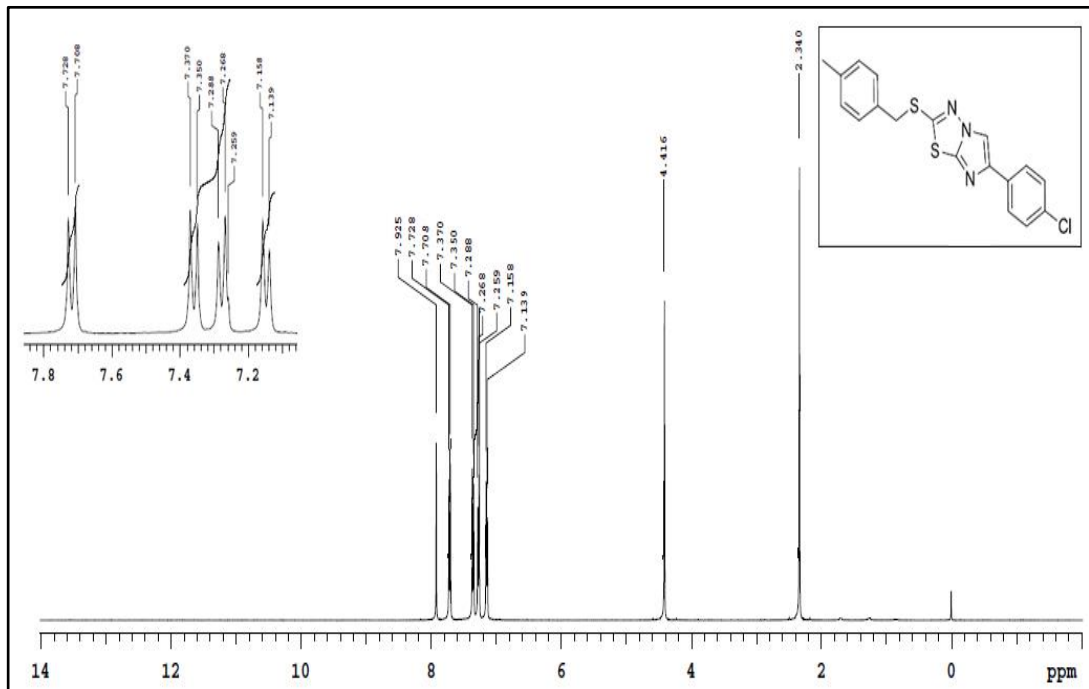
Şekil Ek A.11. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (11).



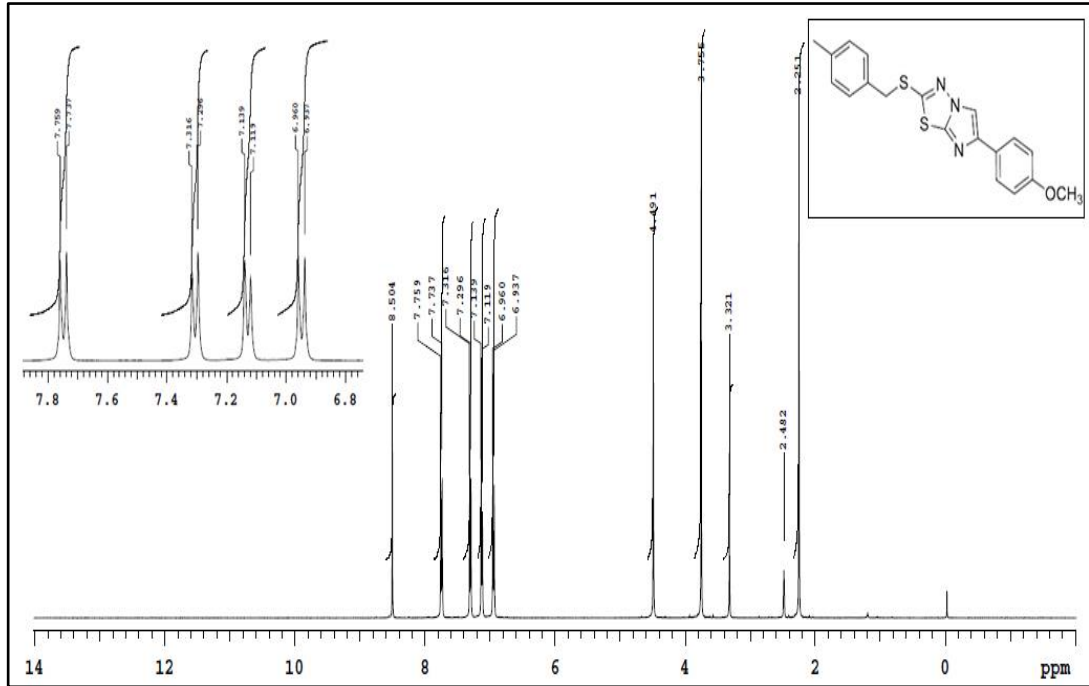
Şekil Ek A.12. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (12).



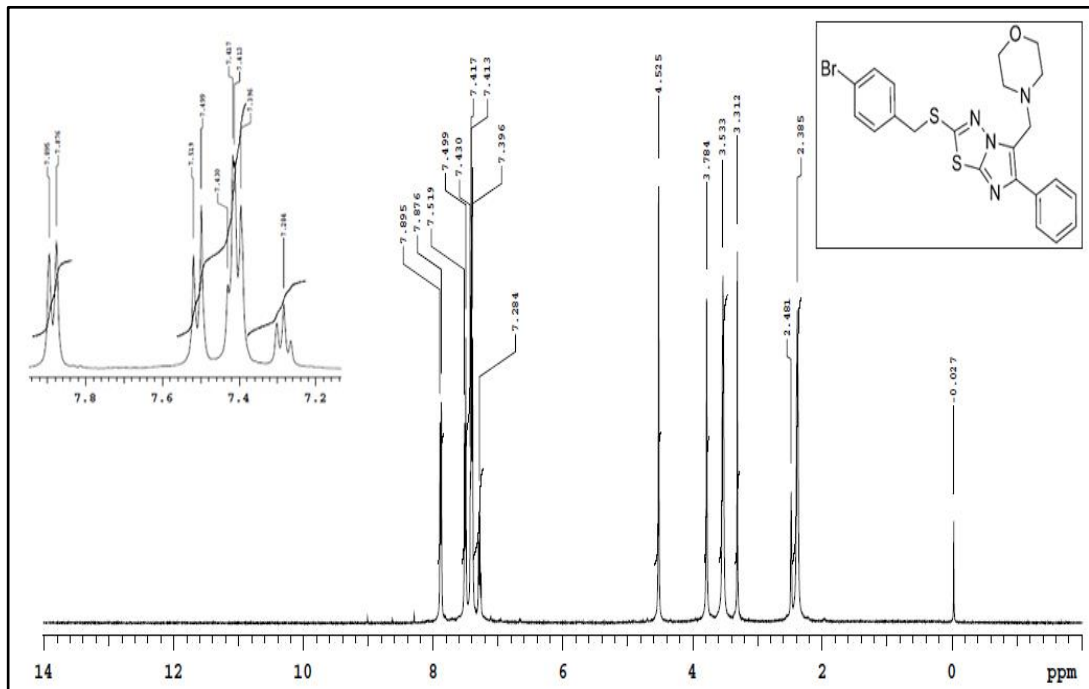
Şekil Ek A.13. ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆) (13).



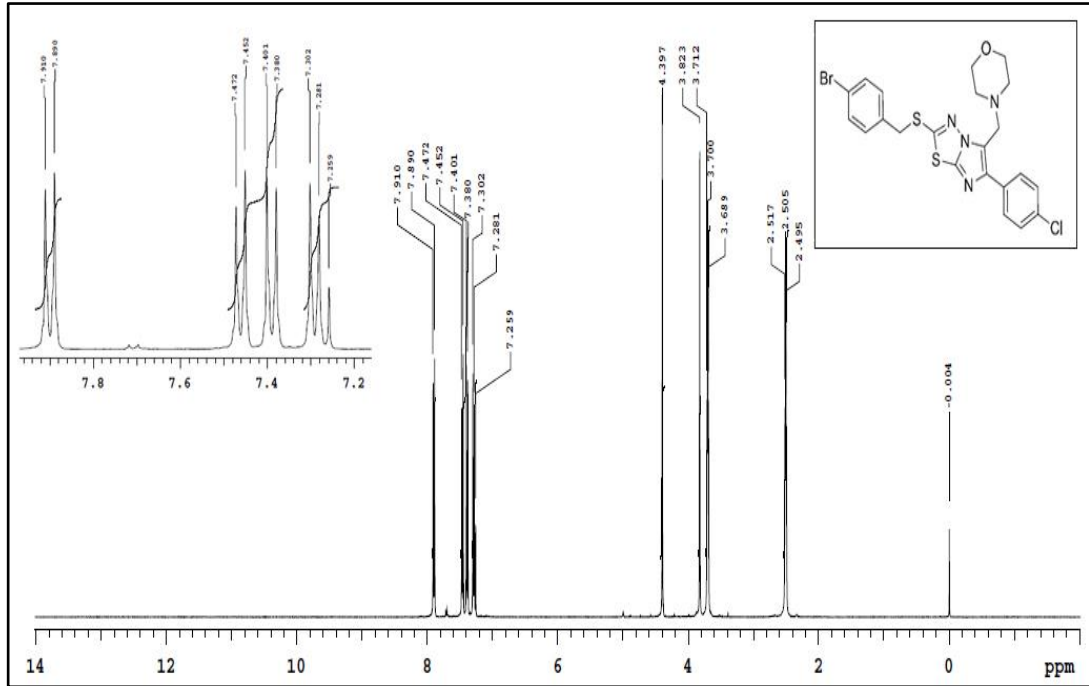
Şekil Ek A.14. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (14).



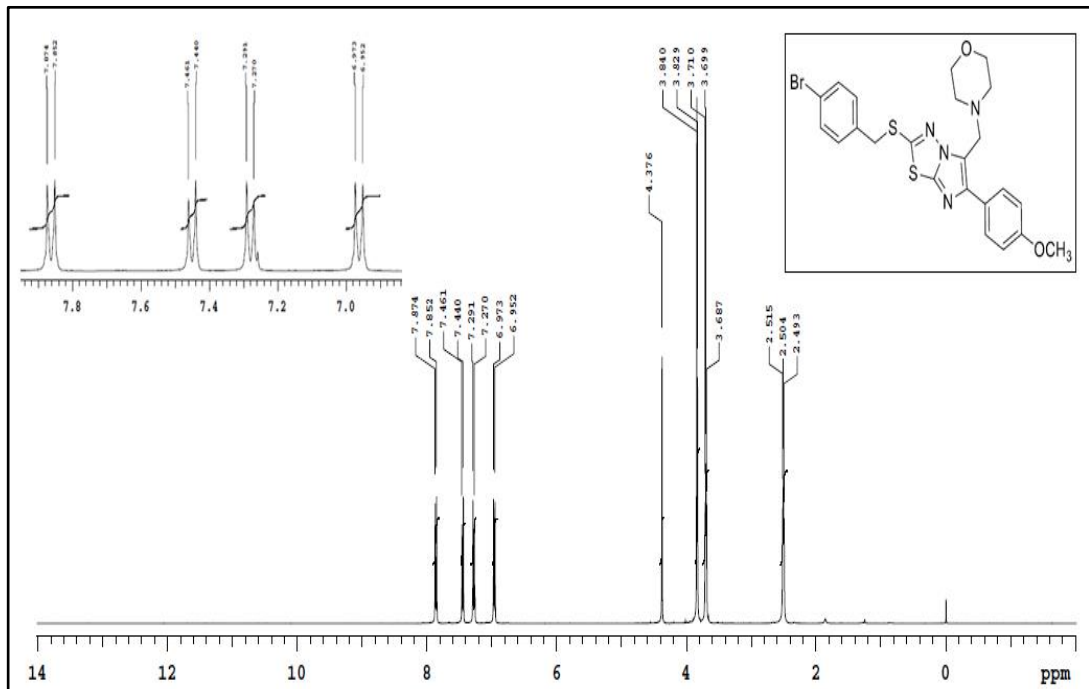
Şekil Ek A.15. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (15).



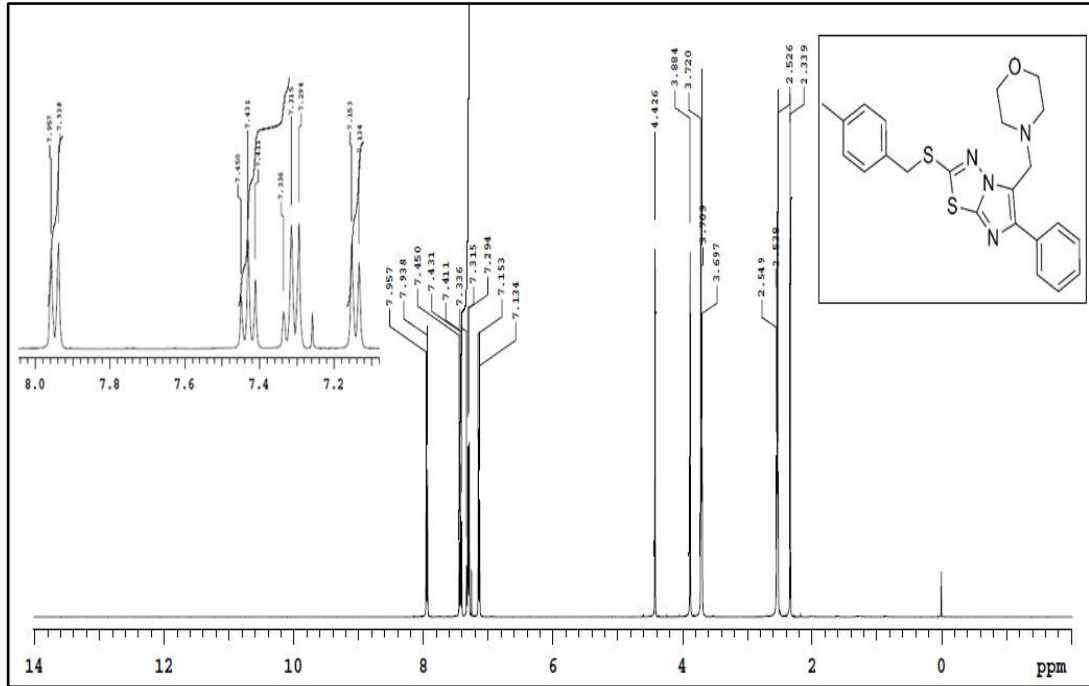
Şekil Ek A.16. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (16).



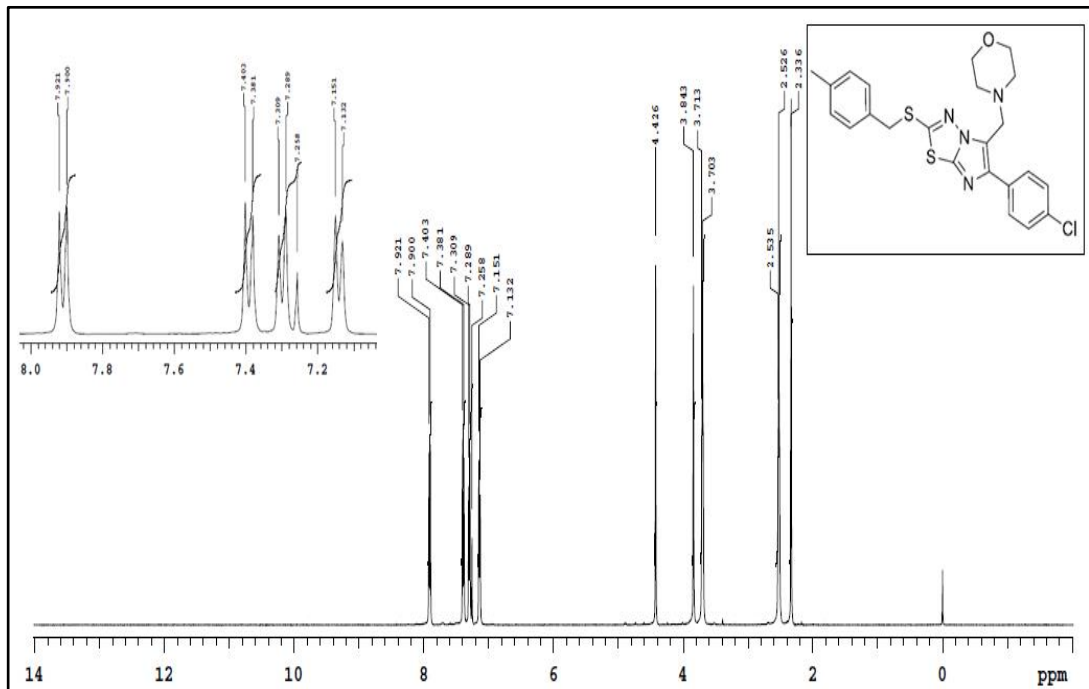
Şekil Ek A.17. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (17).



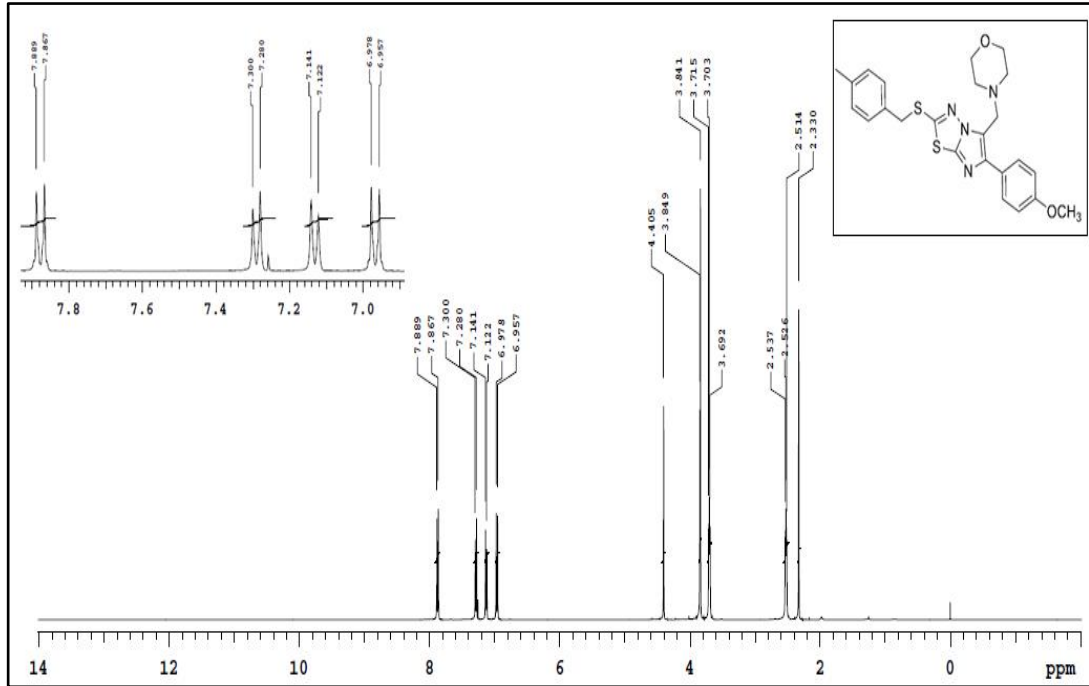
Şekil Ek A.18. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (18).



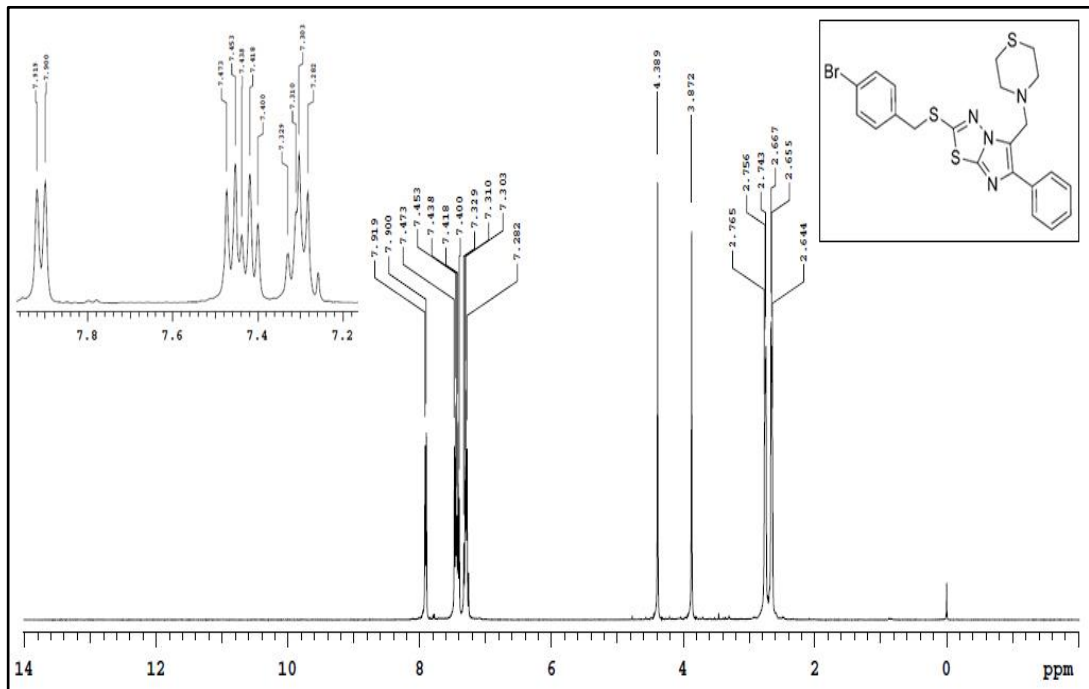
Şekil Ek A.19. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (19).



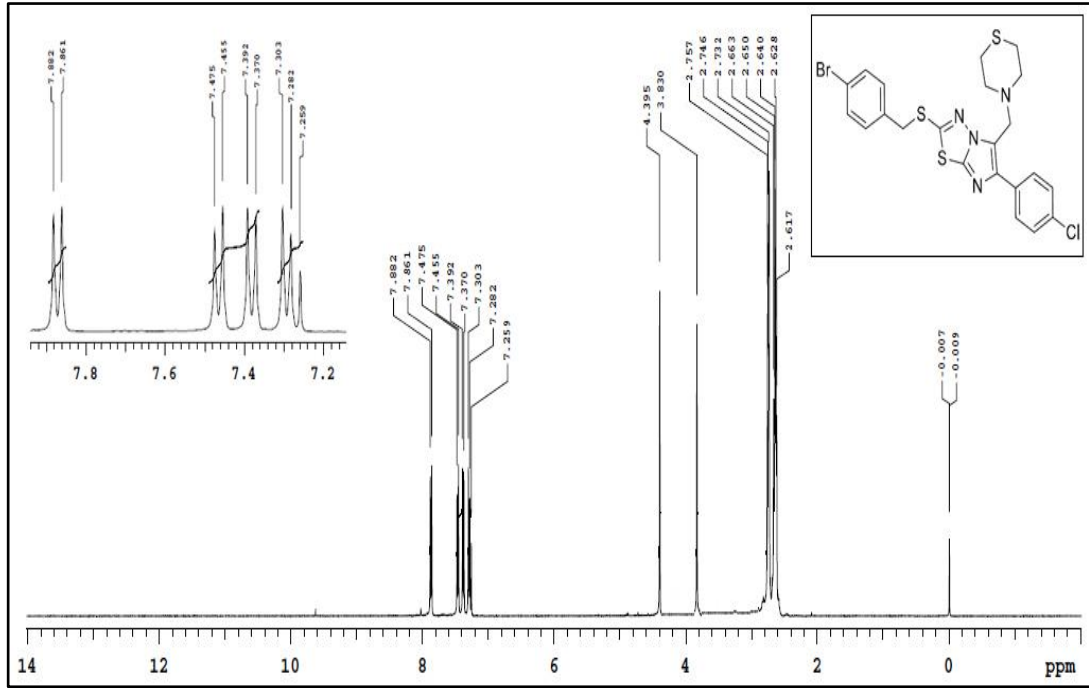
Şekil Ek A.20. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (20).



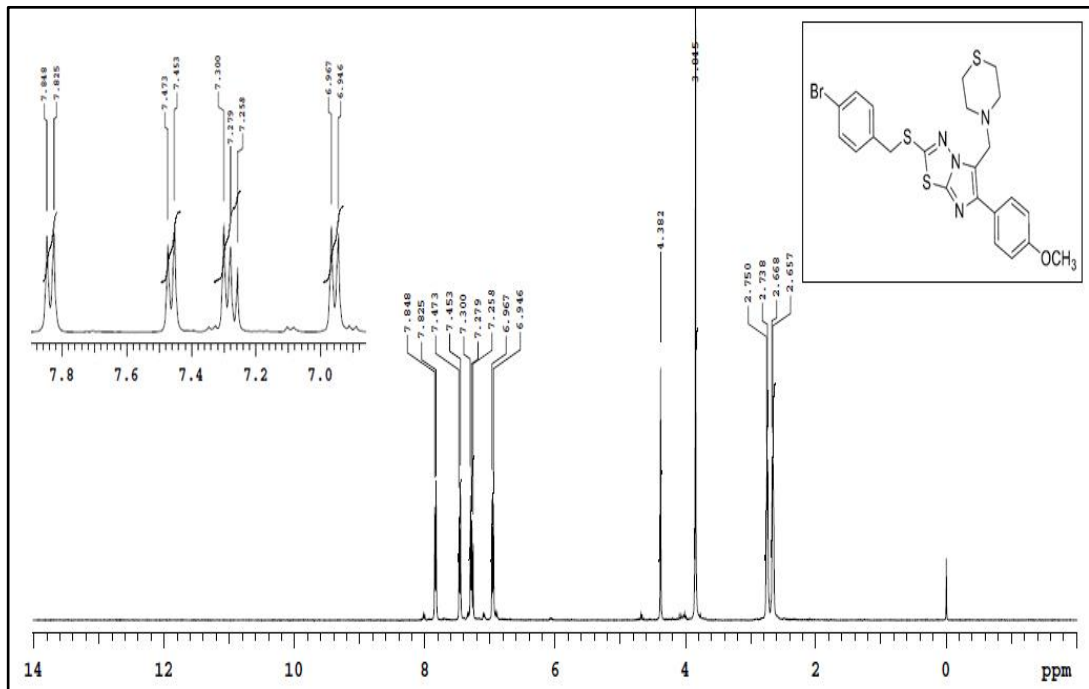
Şekil Ek A.21. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (21).



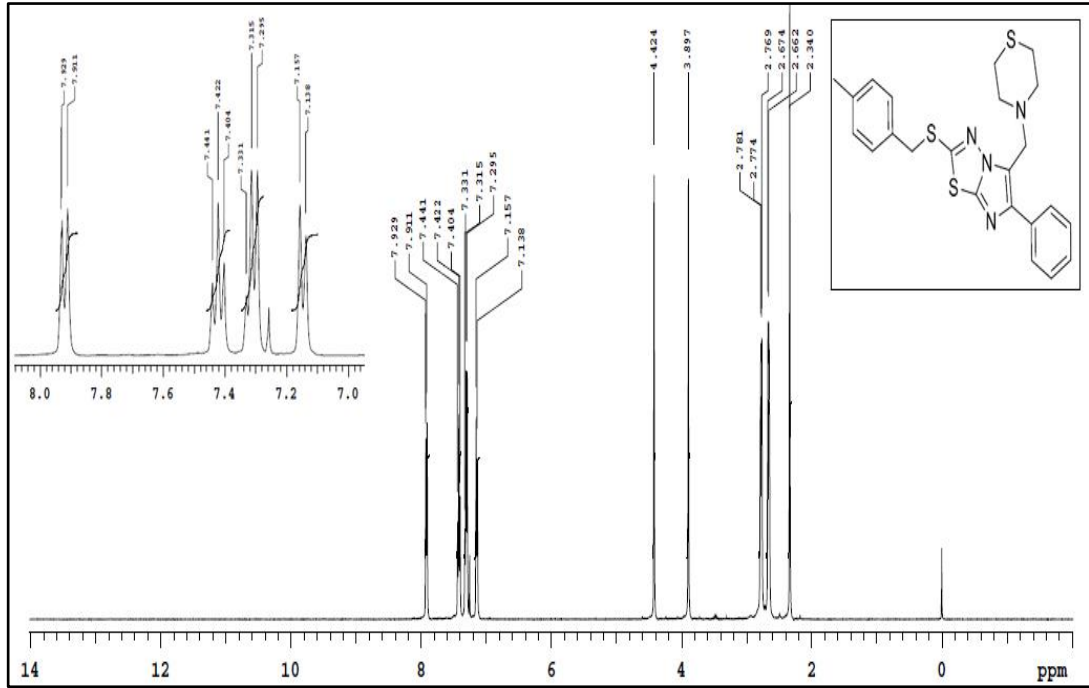
Şekil Ek A.22. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (22).



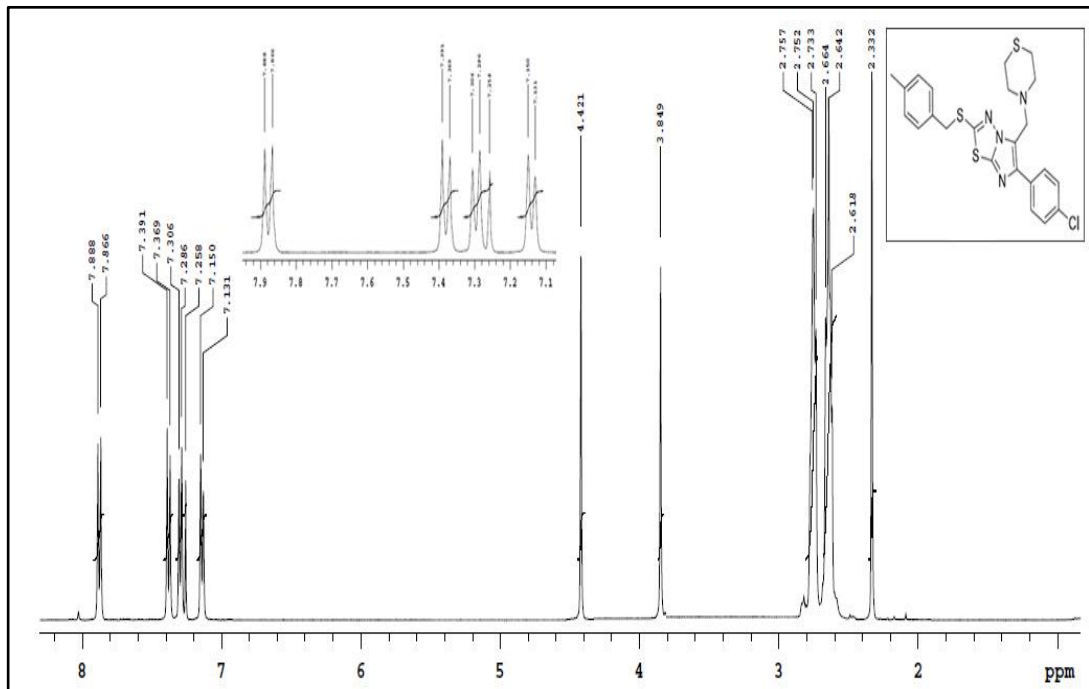
Şekil Ek A.23. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (23).



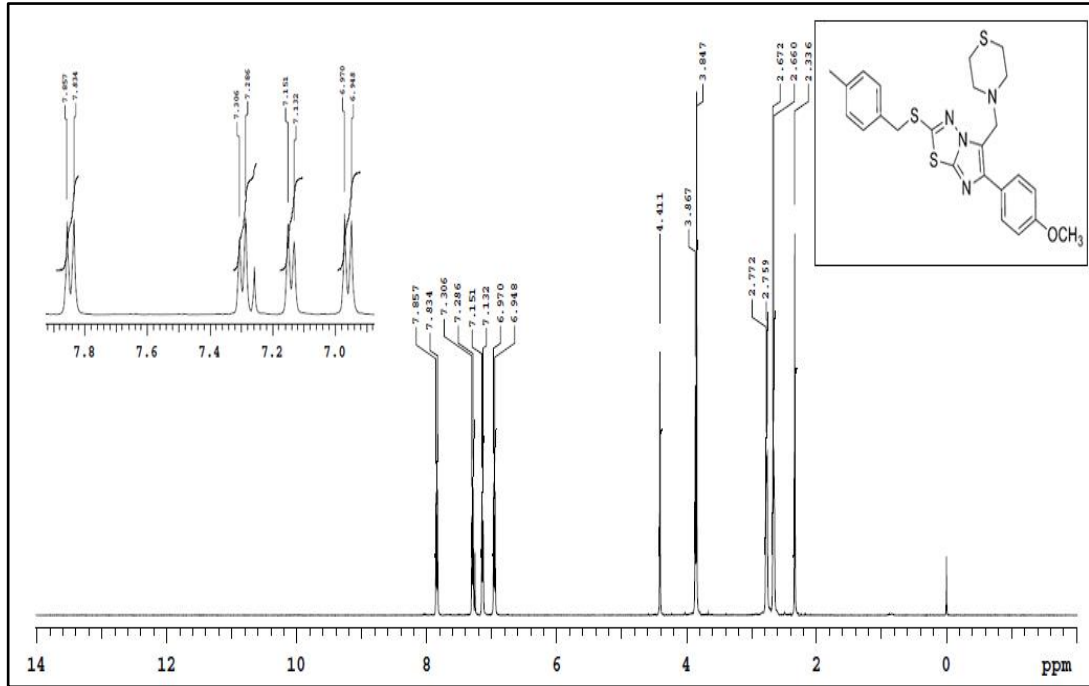
Şekil Ek A.24. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (24).



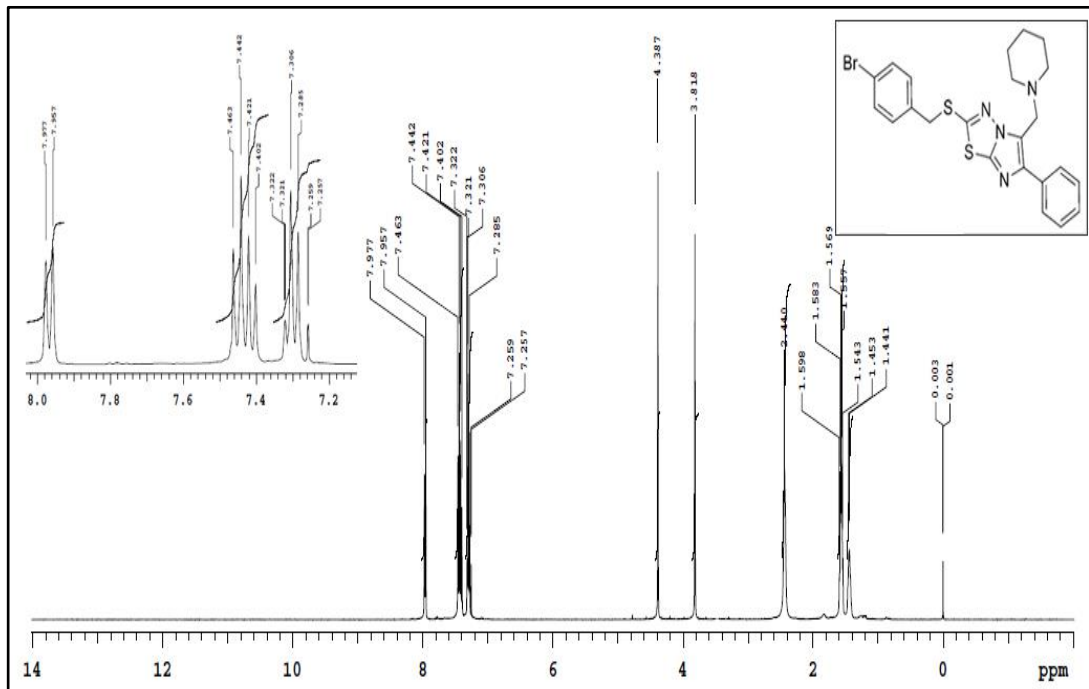
Şekil Ek A.25. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (25).



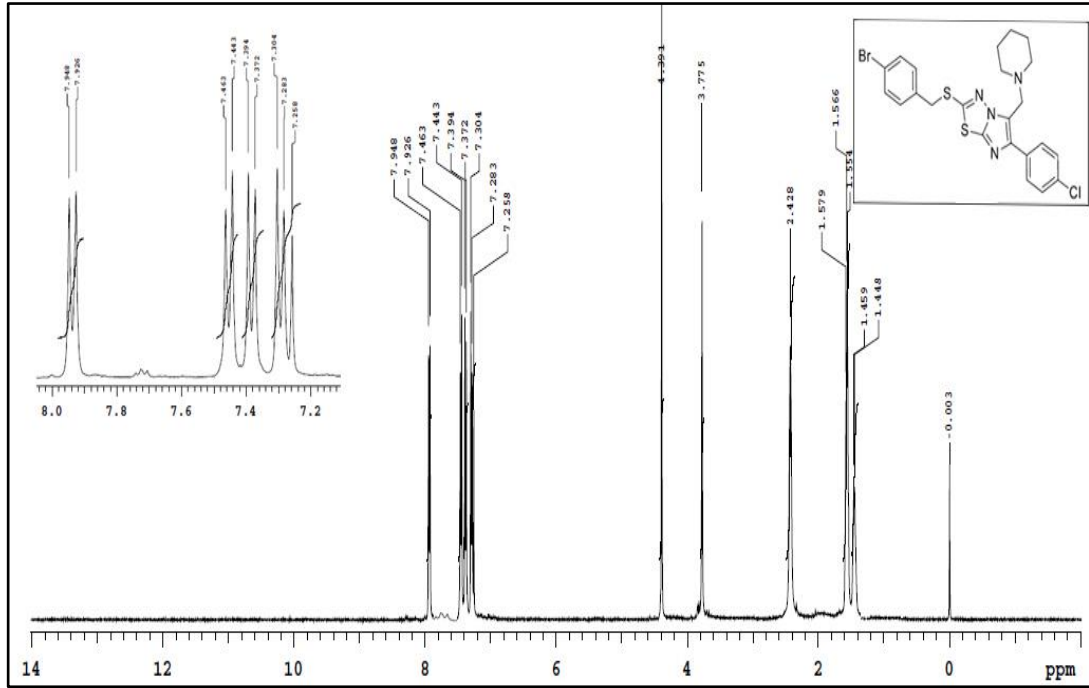
Şekil Ek A.26. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (26).



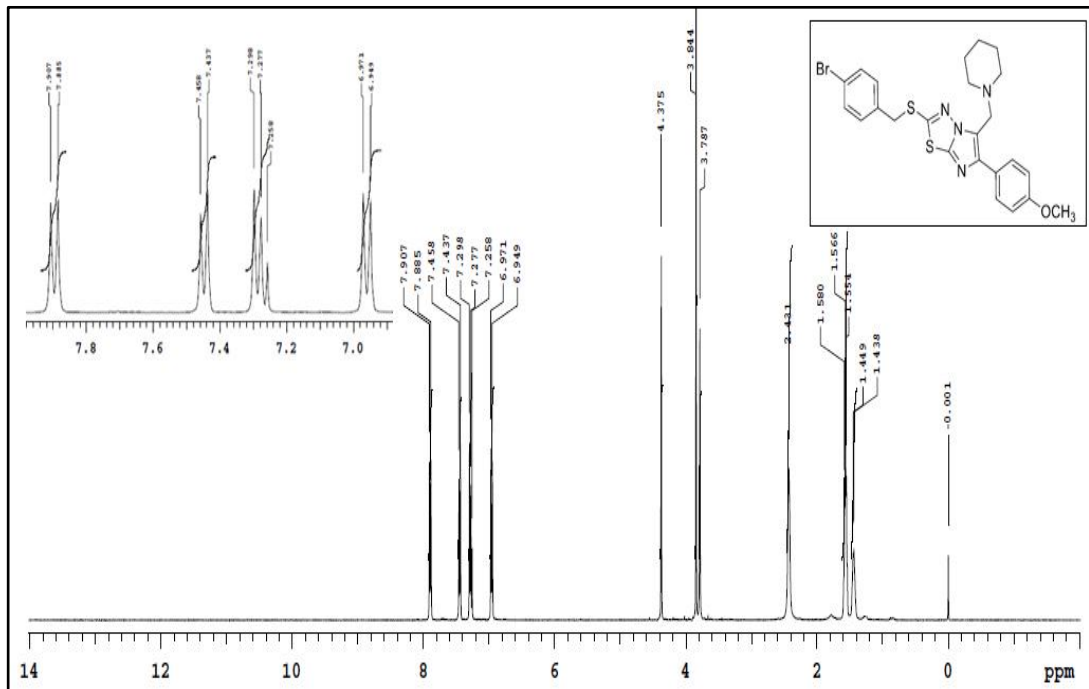
Şekil Ek A.27. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (27).



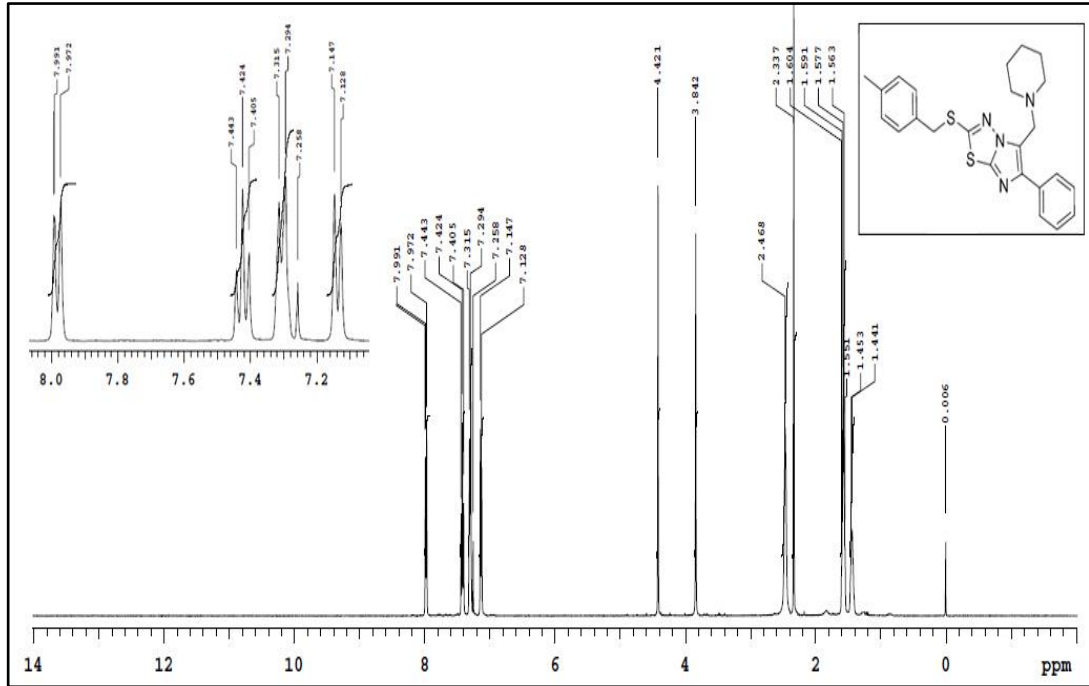
Şekil Ek A.28. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (28).



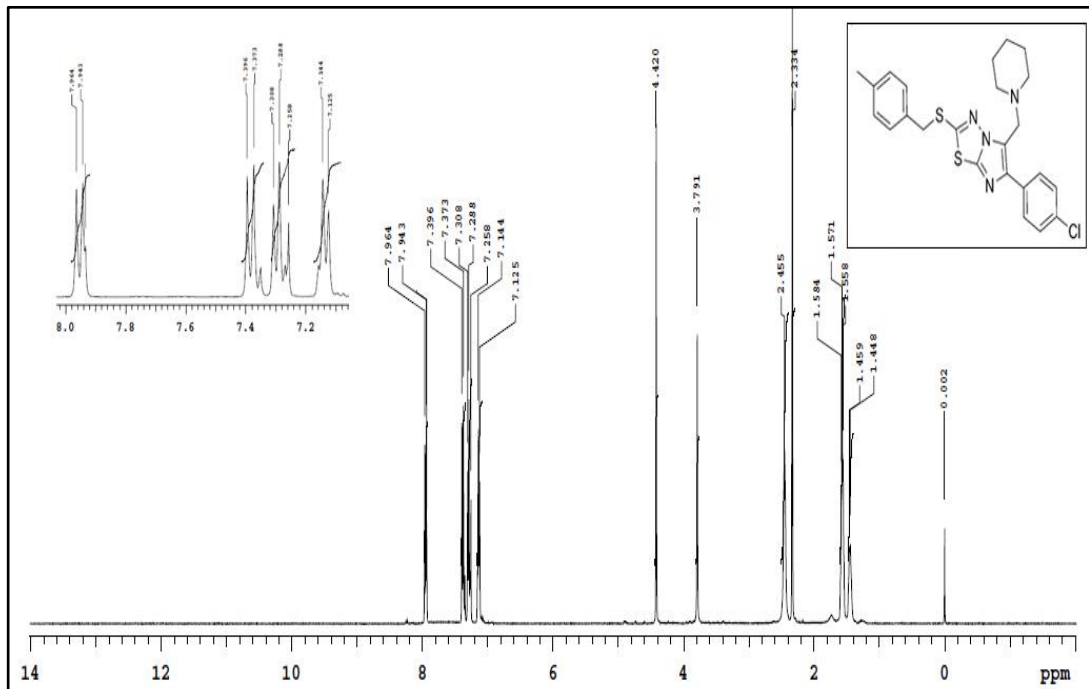
Şekil Ek A.29. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (29).



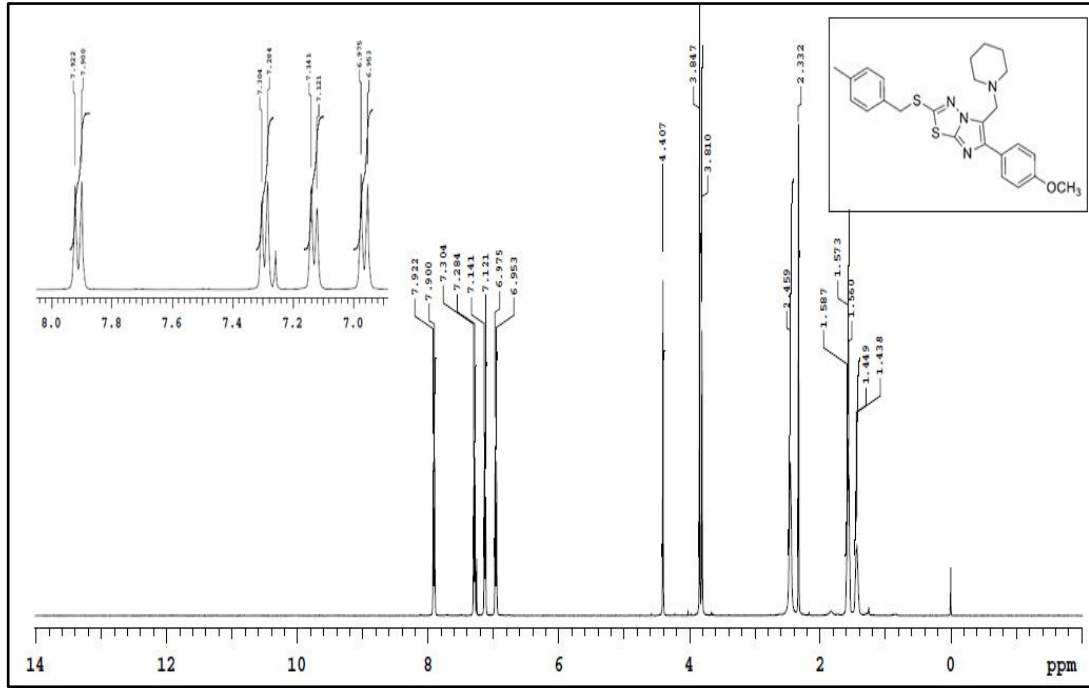
Şekil Ek A.30. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (30).



Şekil Ek A.31. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (31).



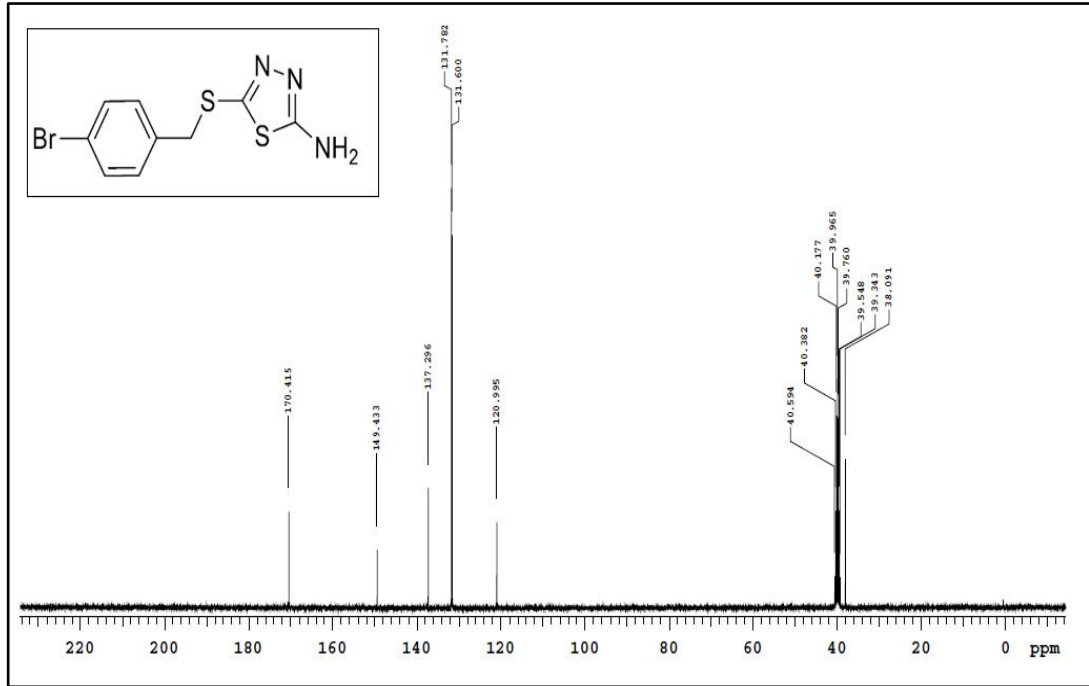
Şekil Ek A.32. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (32).



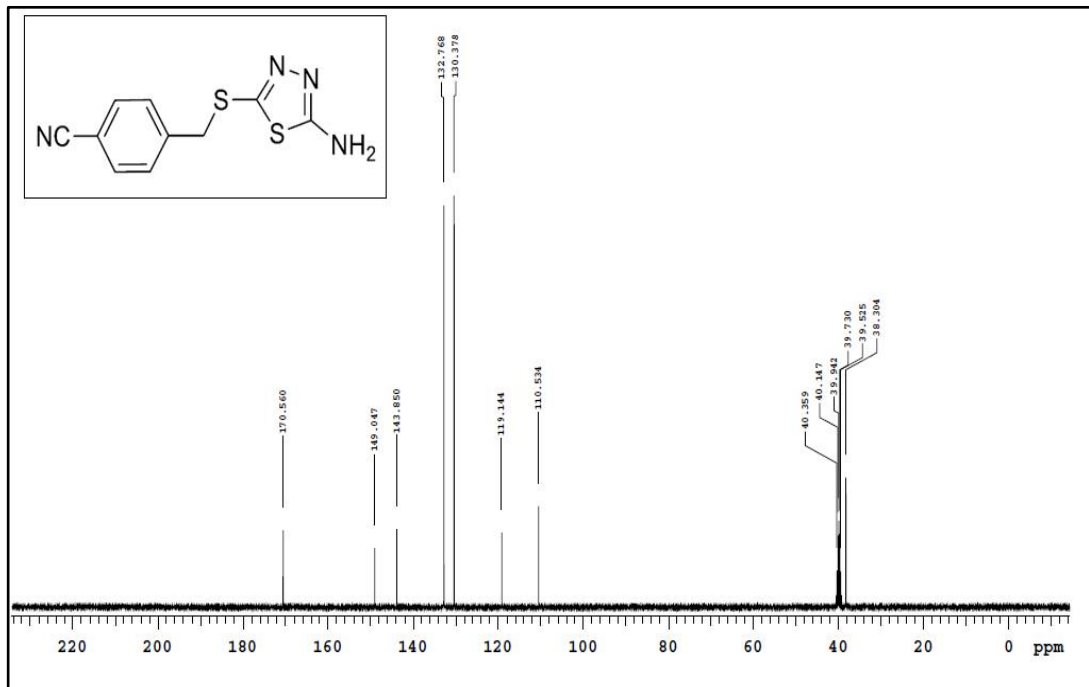
Şekil Ek A.33. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (**33**).

EK AÇIKLAMALAR B.

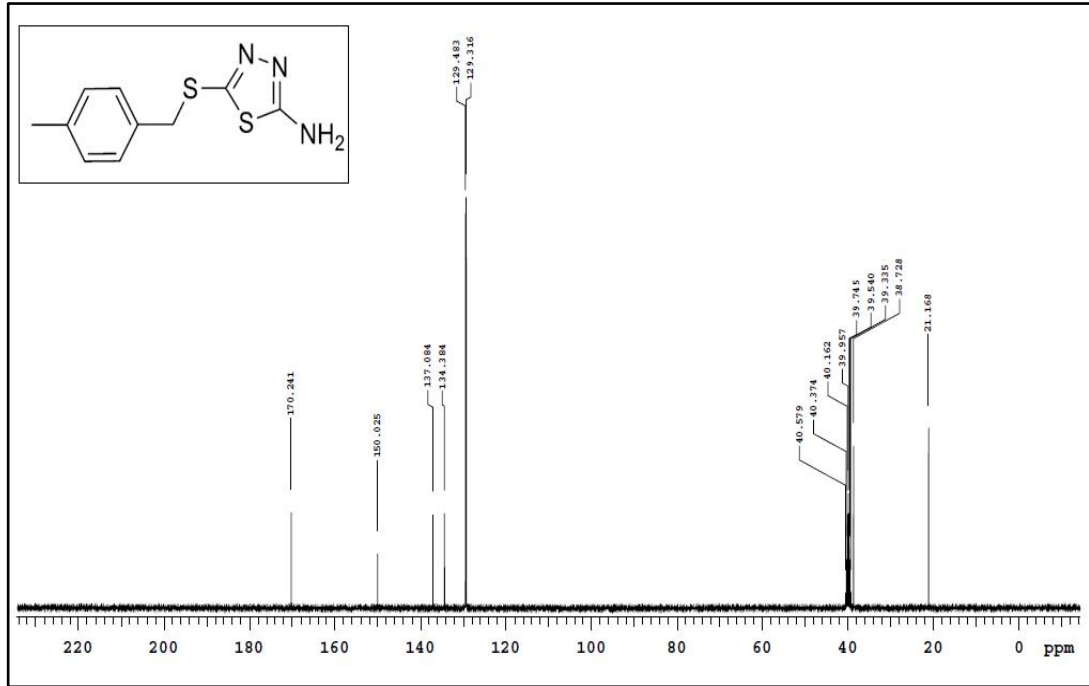
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



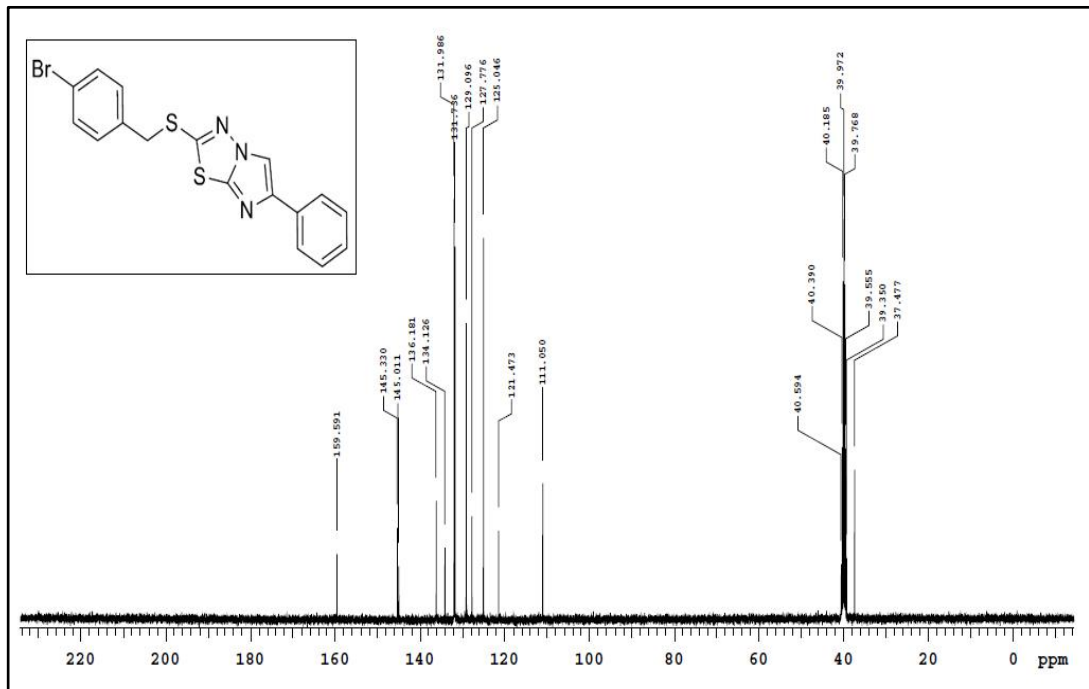
Şekil Ek B.1. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (3).



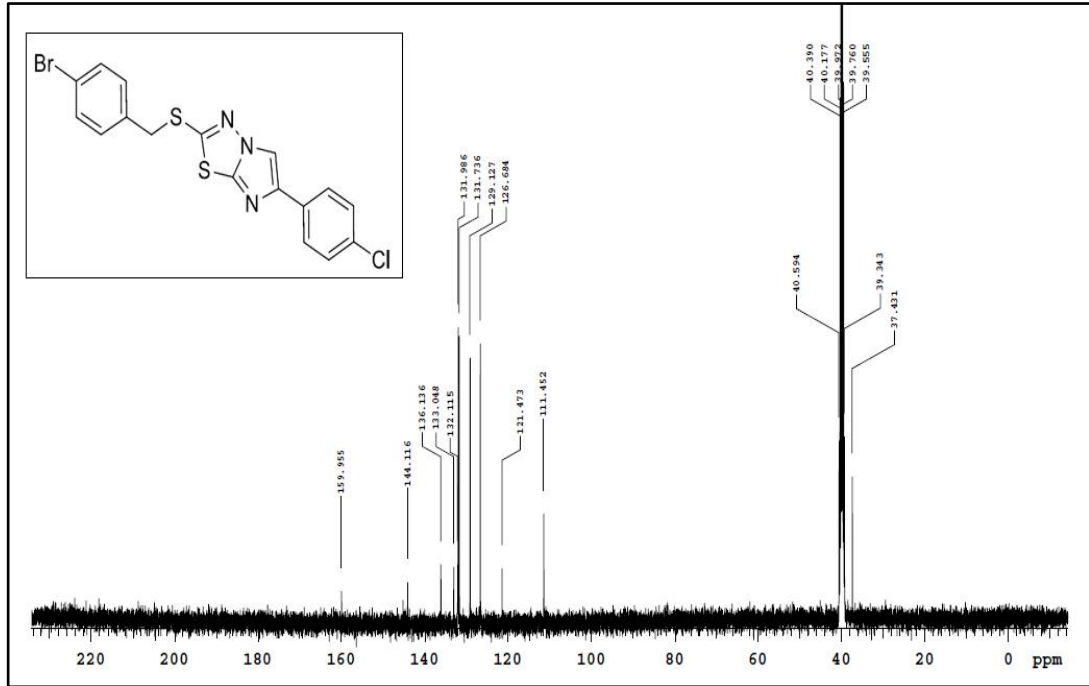
Şekil Ek B.2. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (4).



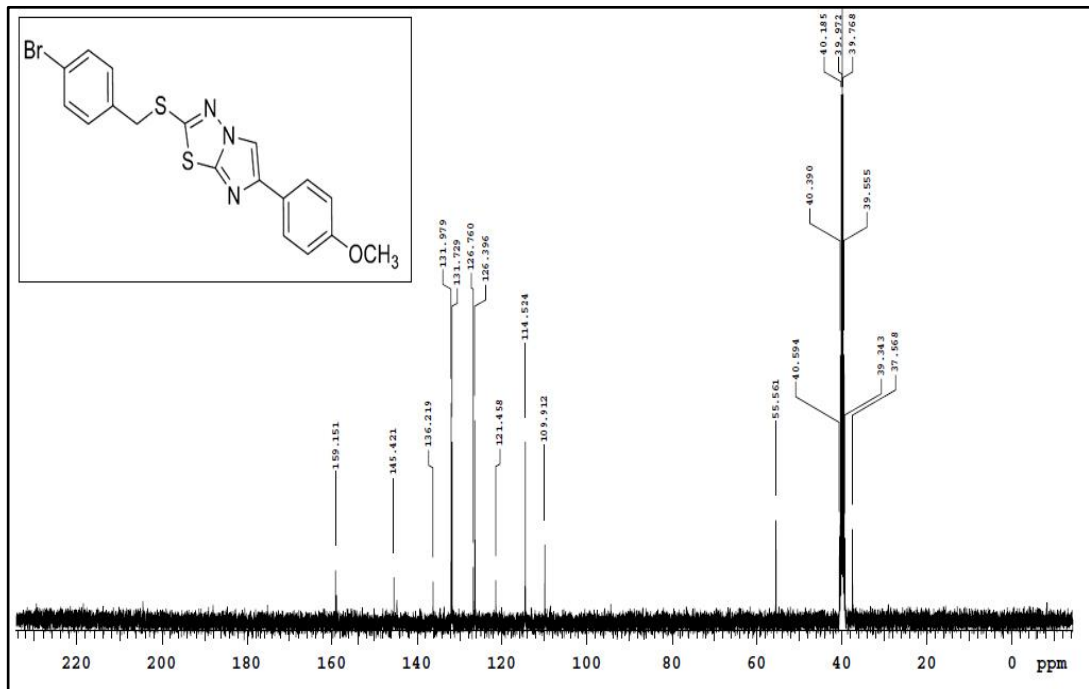
Şekil Ek B.3. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (5).



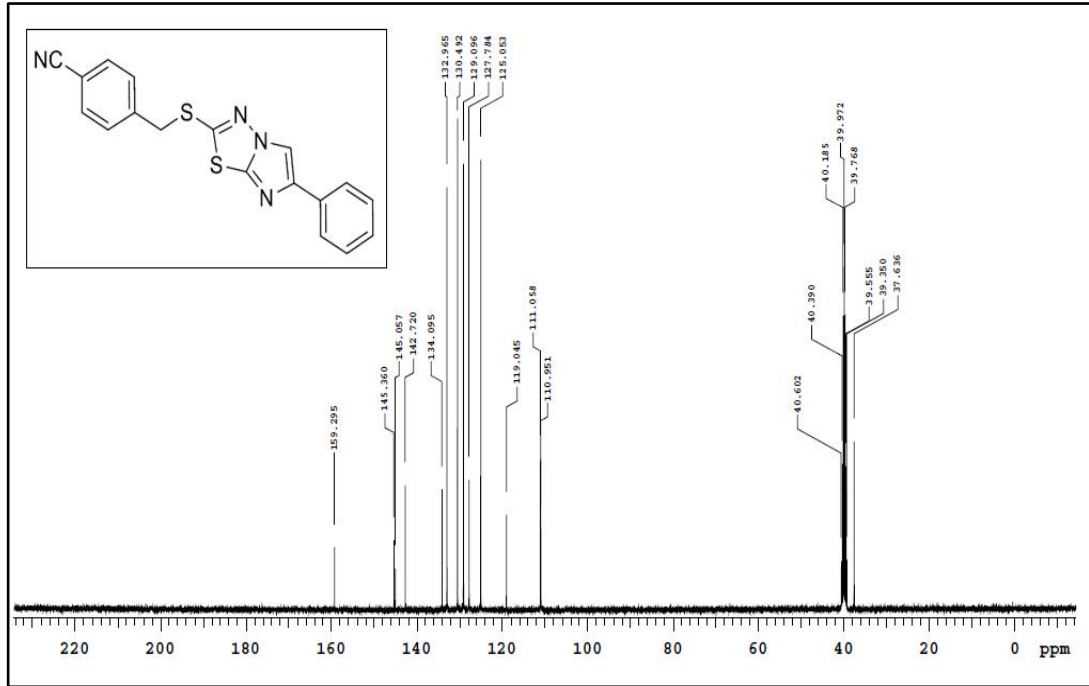
Şekil Ek B.4. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (7).



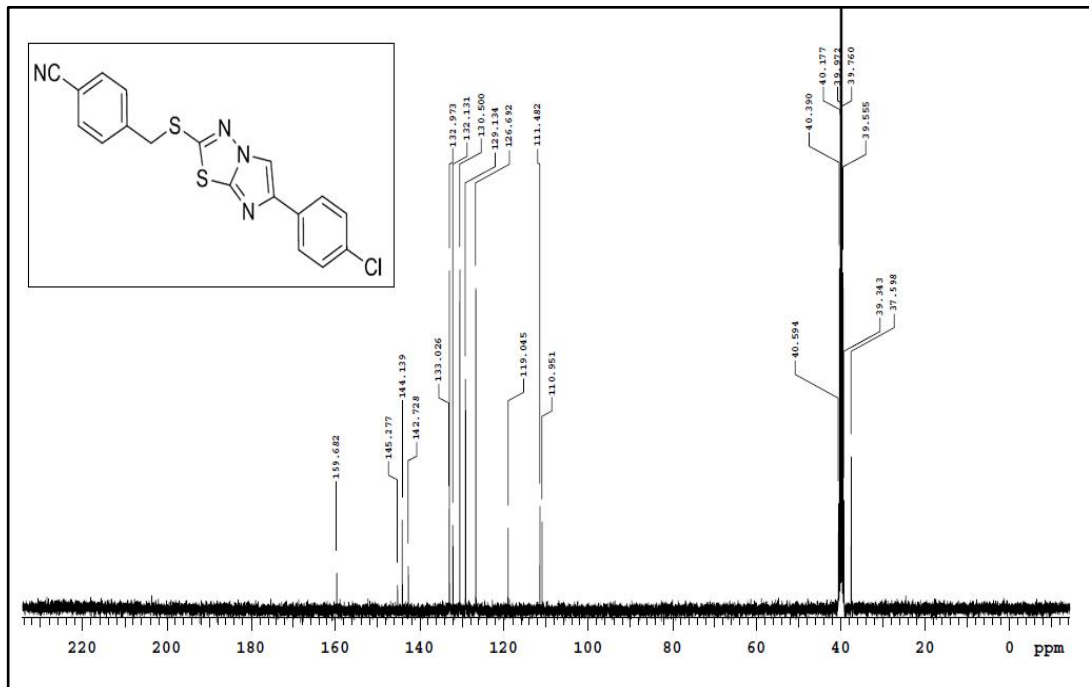
Şekil Ek B.5. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (8).



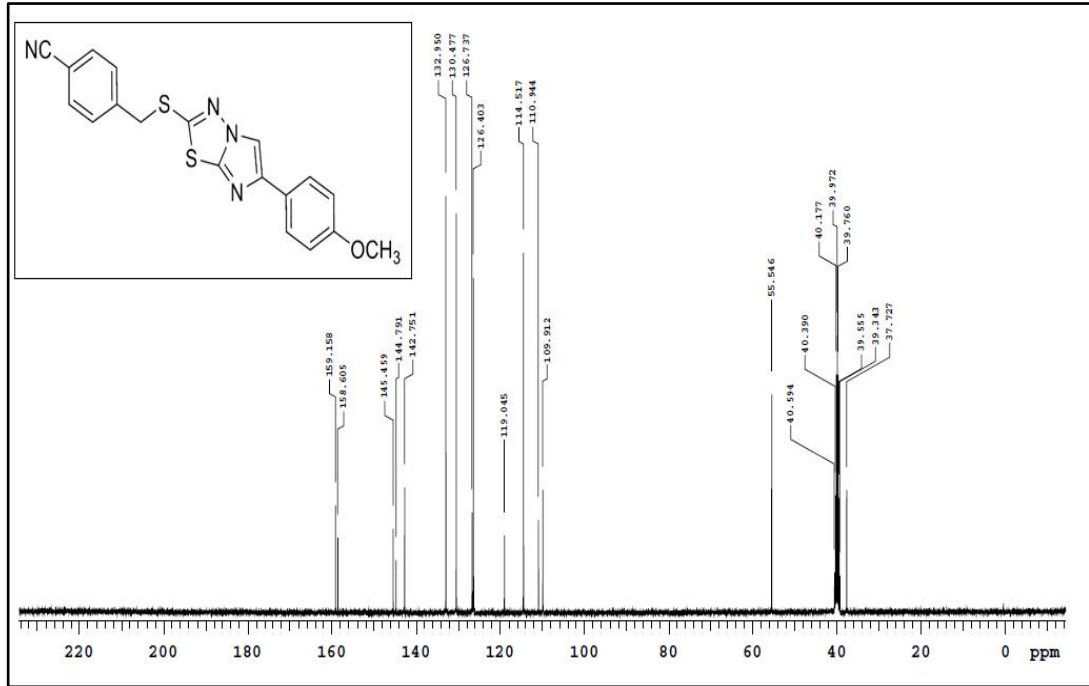
Şekil Ek B.6. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9).



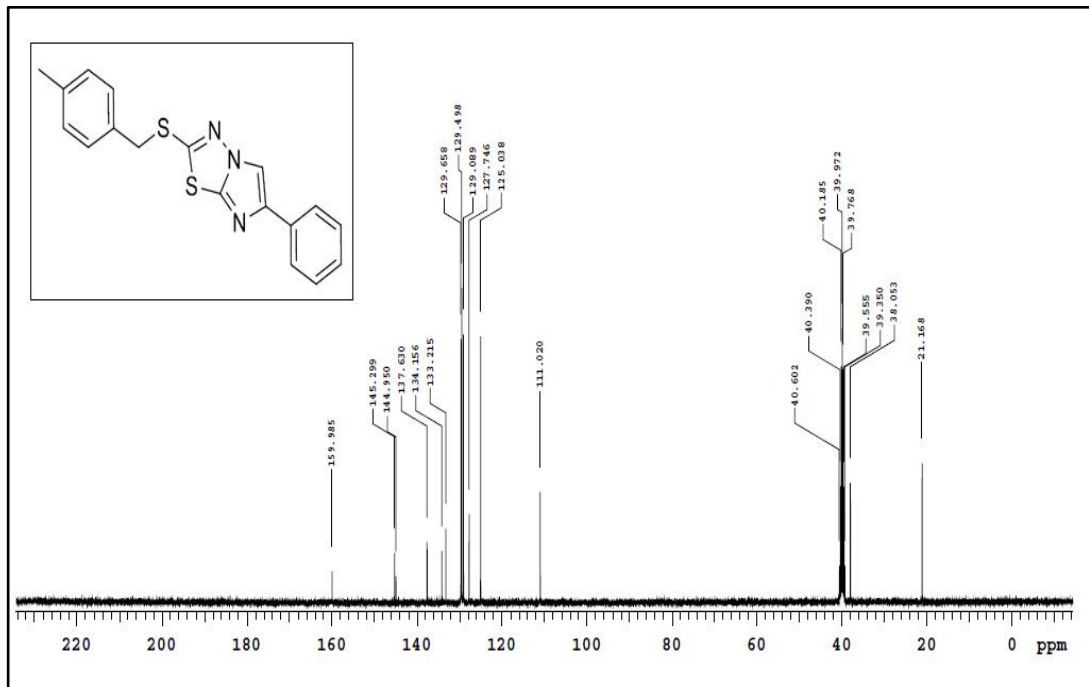
Şekil Ek B.7. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**10**).



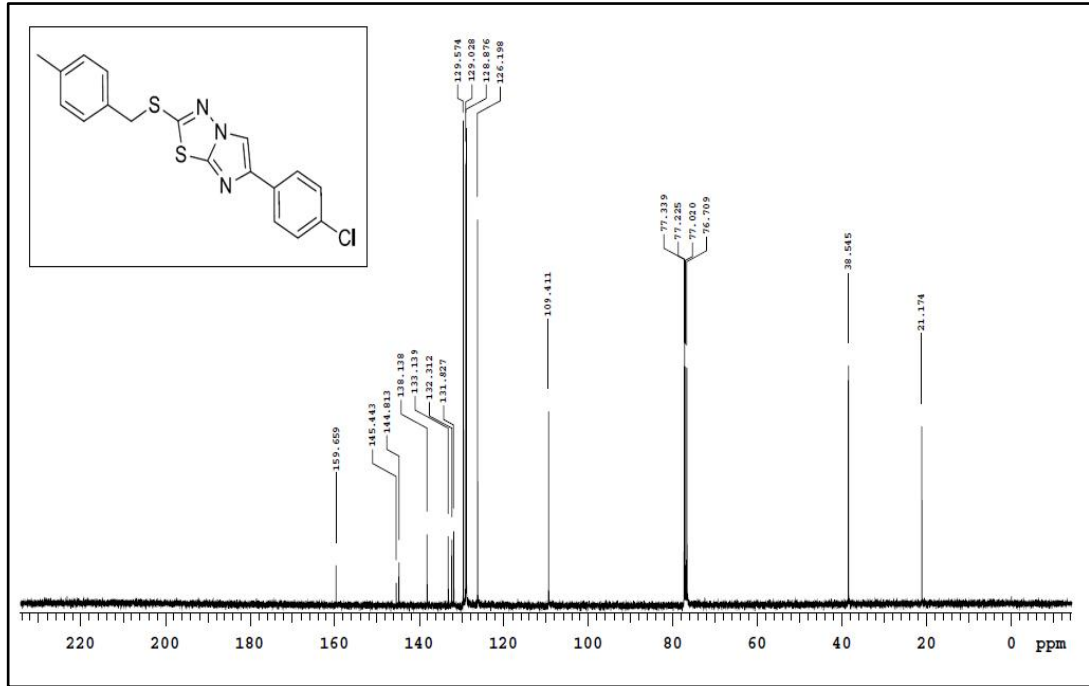
Şekil Ek B.8. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**11**).



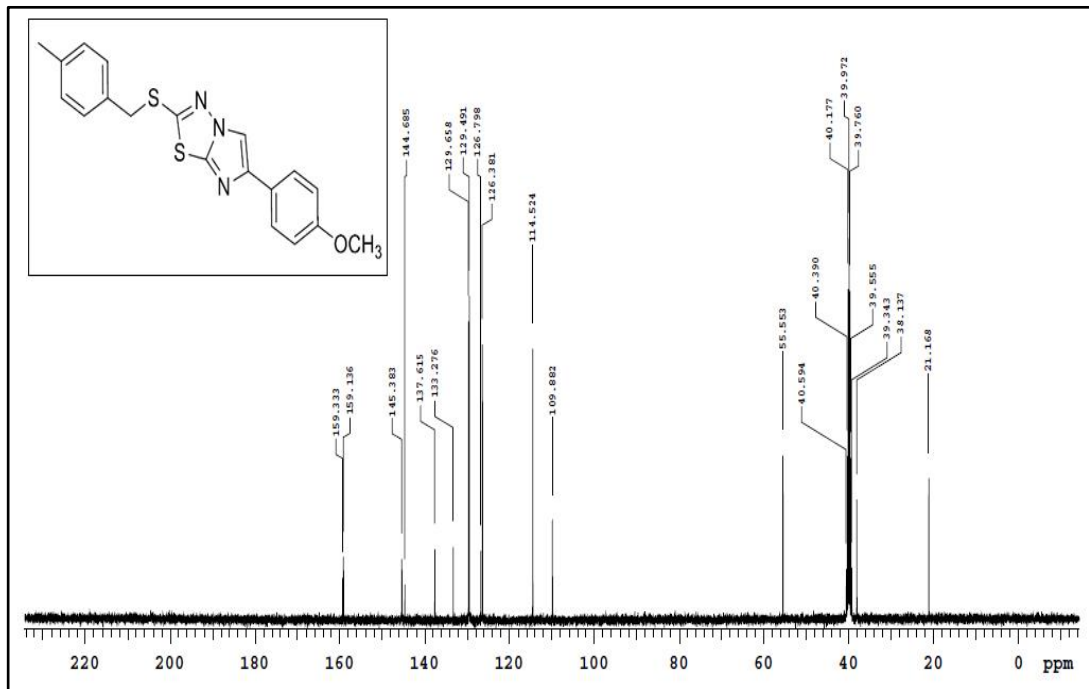
Şekil Ek B.9. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (12).



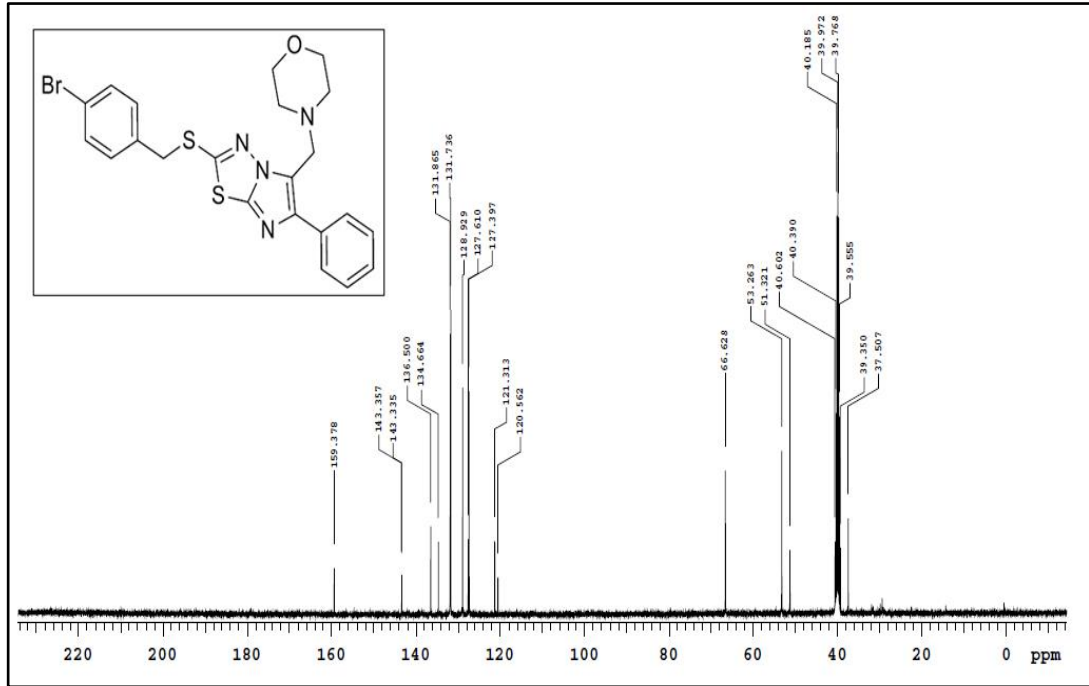
Şekil Ek B.10. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (13).



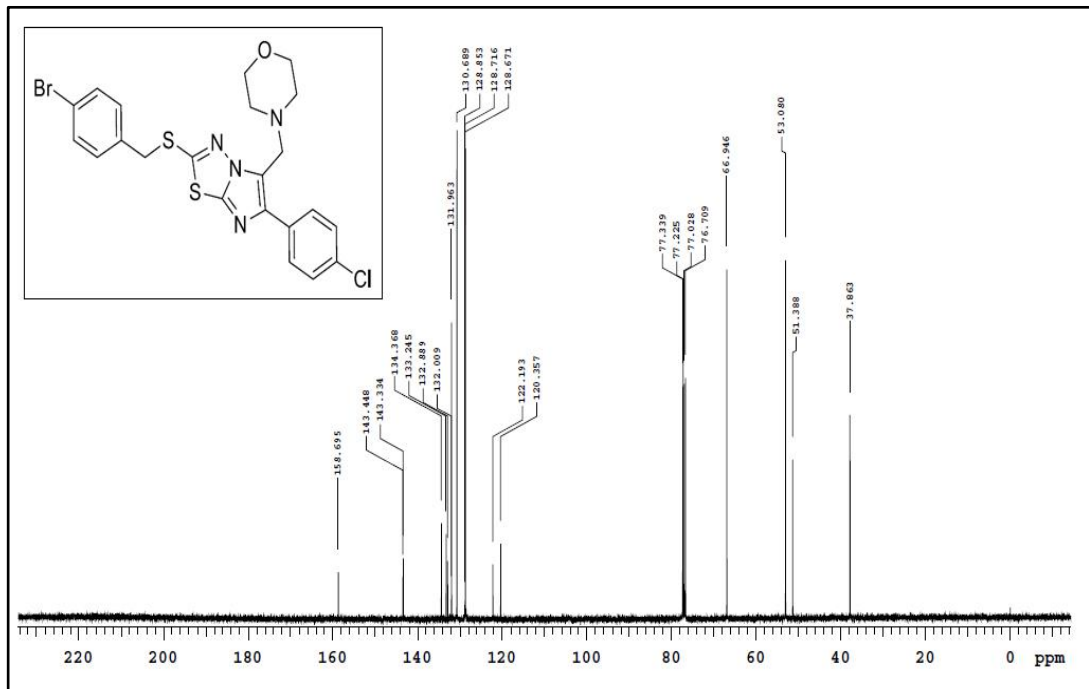
Şekil Ek B.11. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (14).



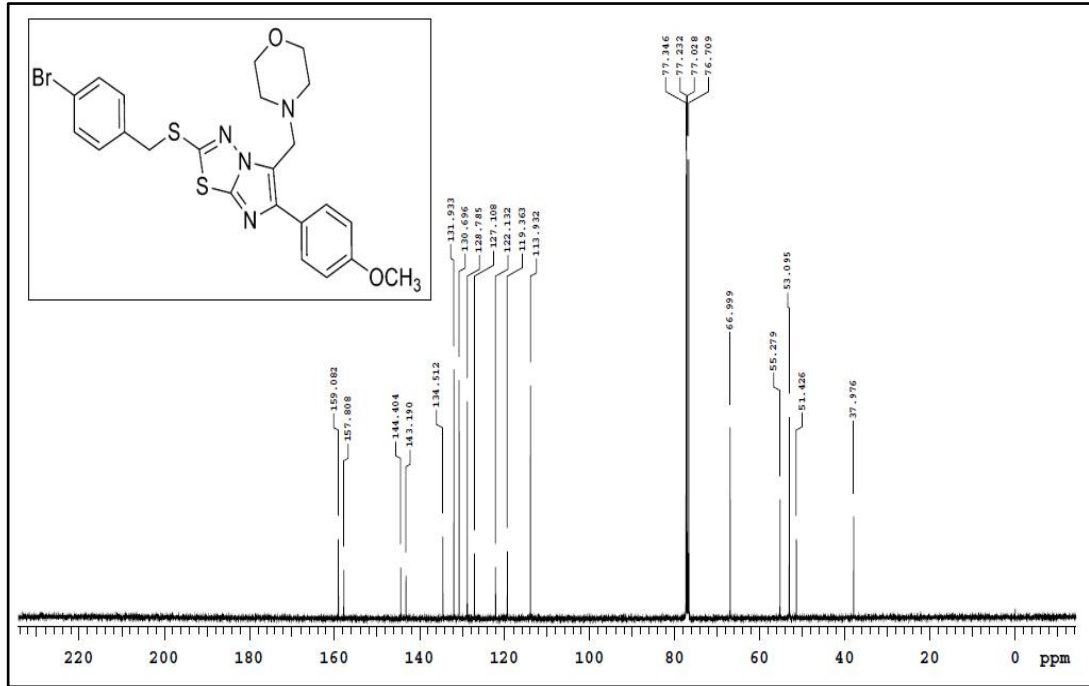
Şekil Ek B.12. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6) (15).



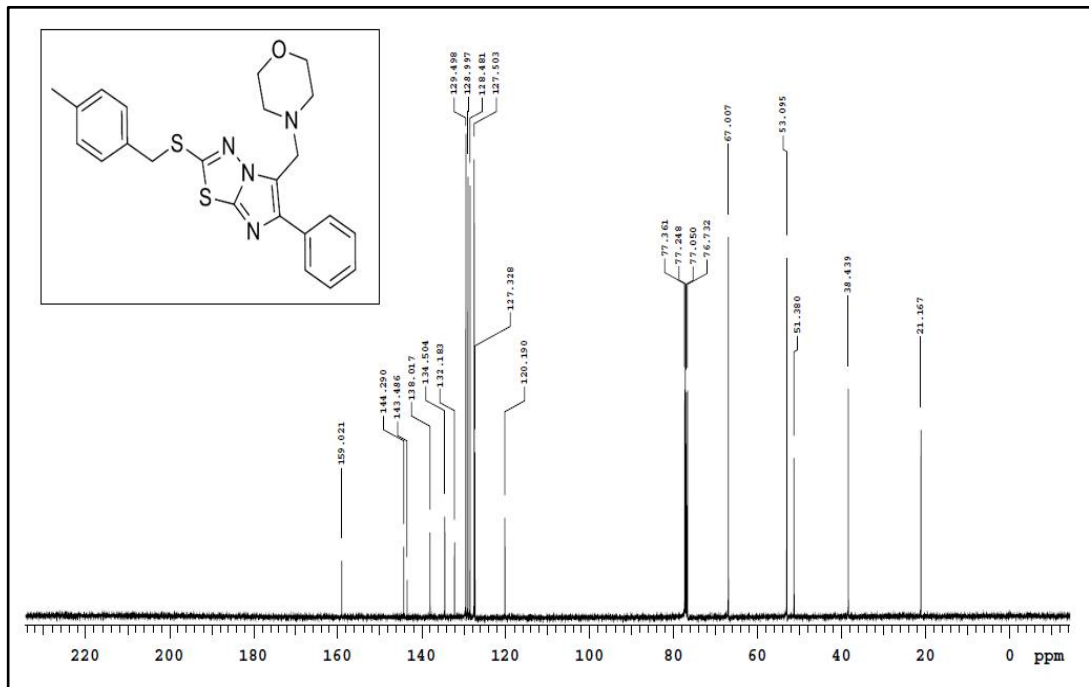
Şekil Ek B.13. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6) (16).



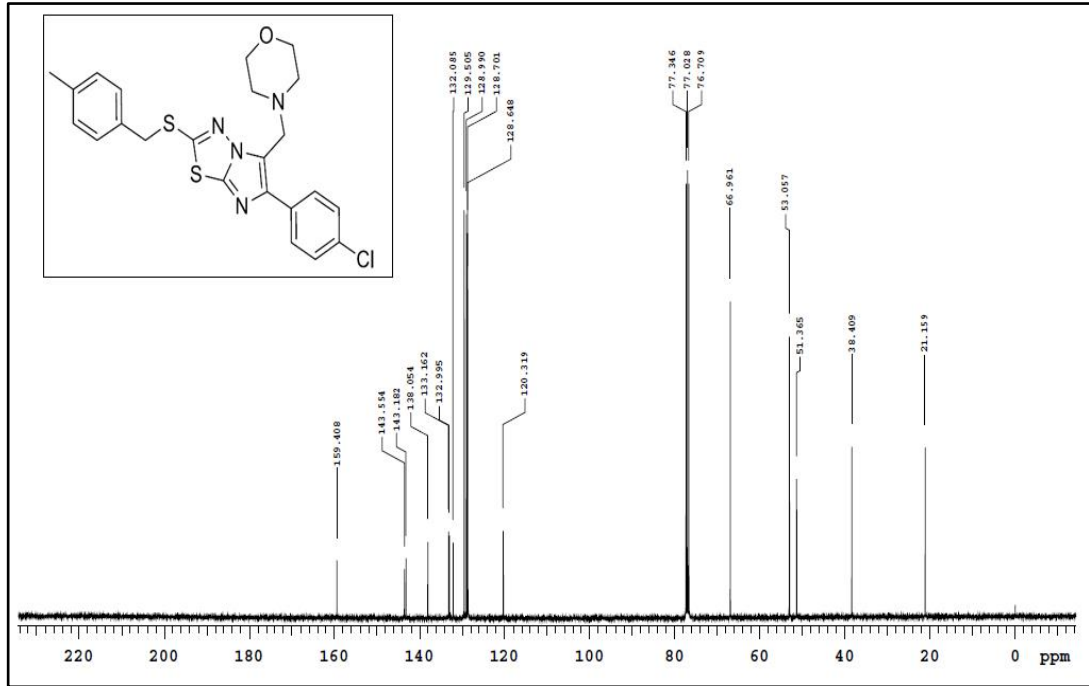
Şekil Ek B.14. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (17).



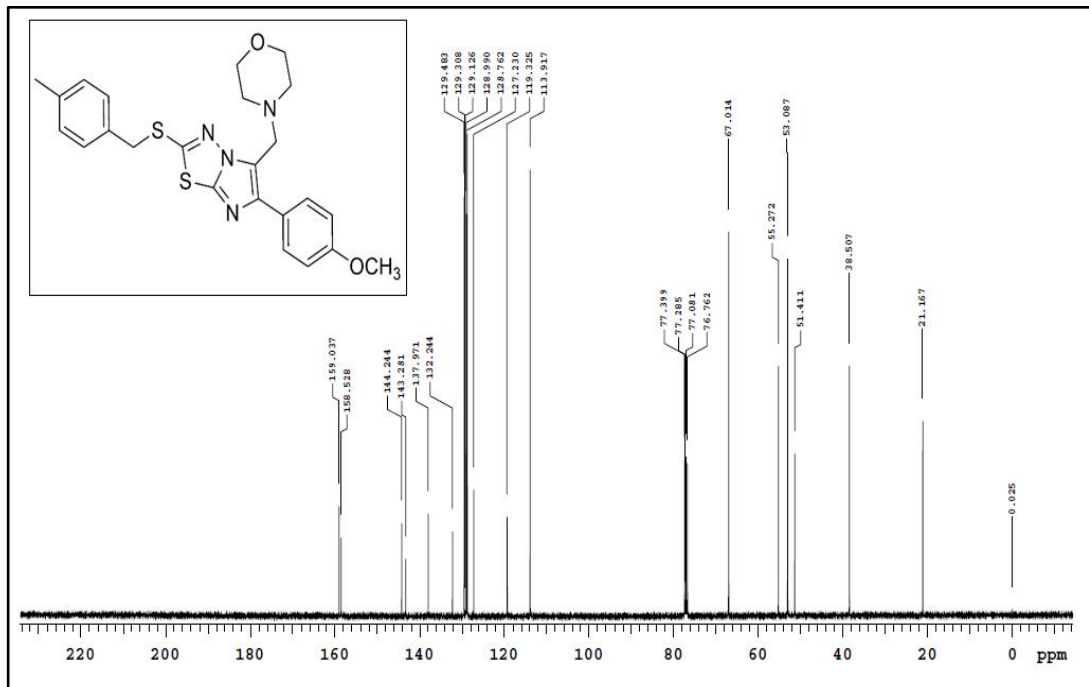
Şekil Ek B.15. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (18).



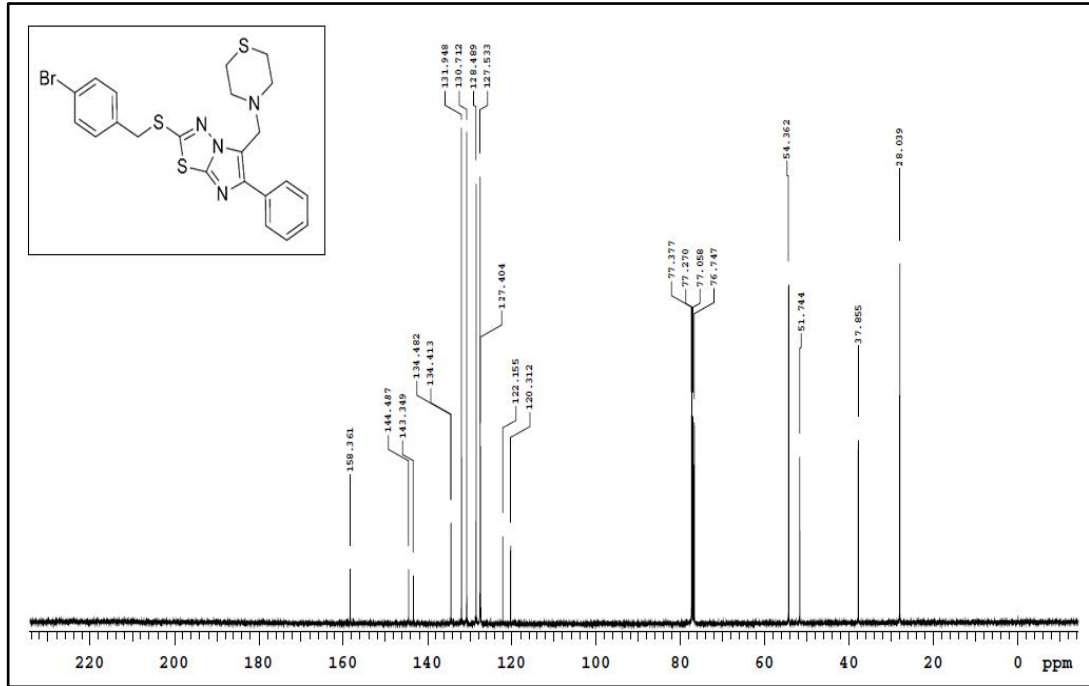
Şekil Ek B.16. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (19).



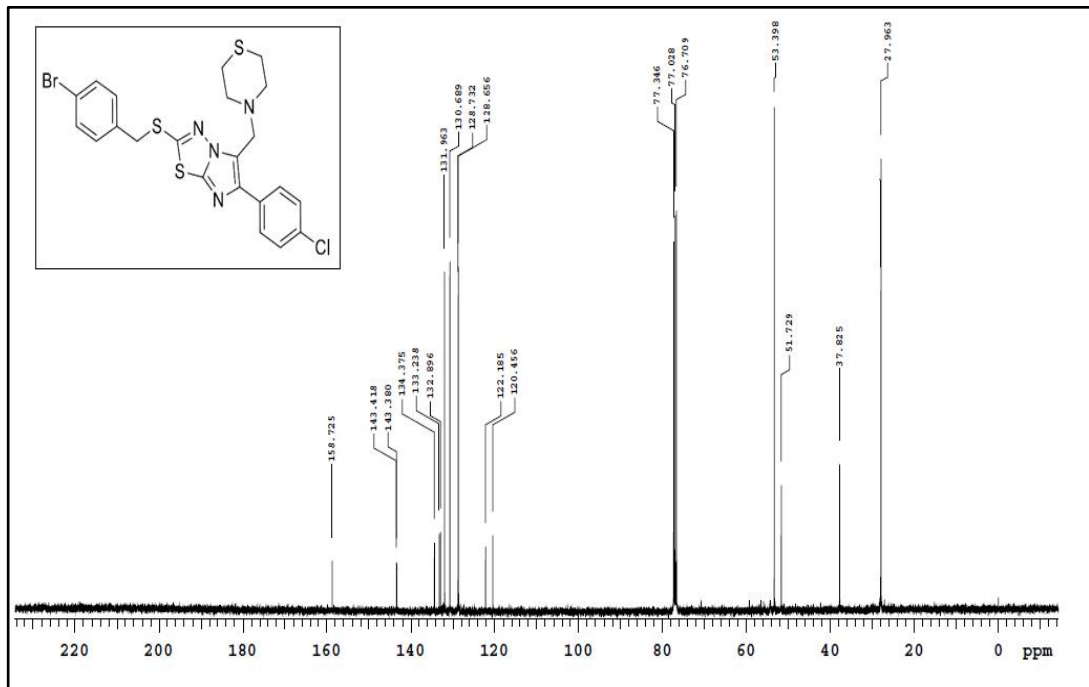
Şekil Ek B.17. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (20).



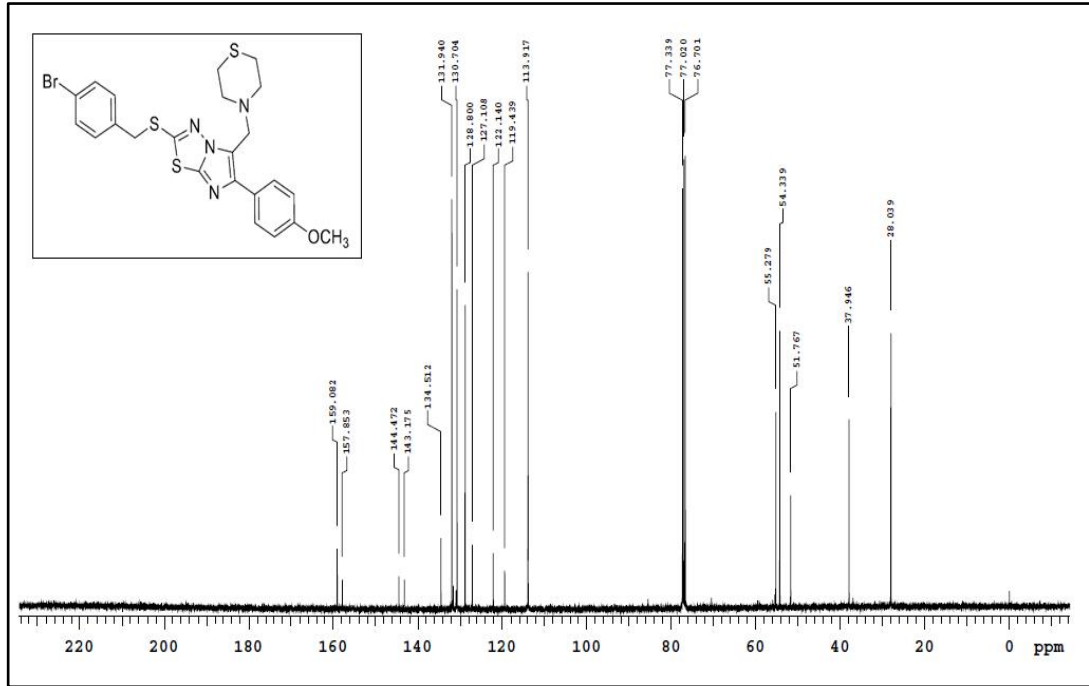
Şekil Ek B.18. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (21).



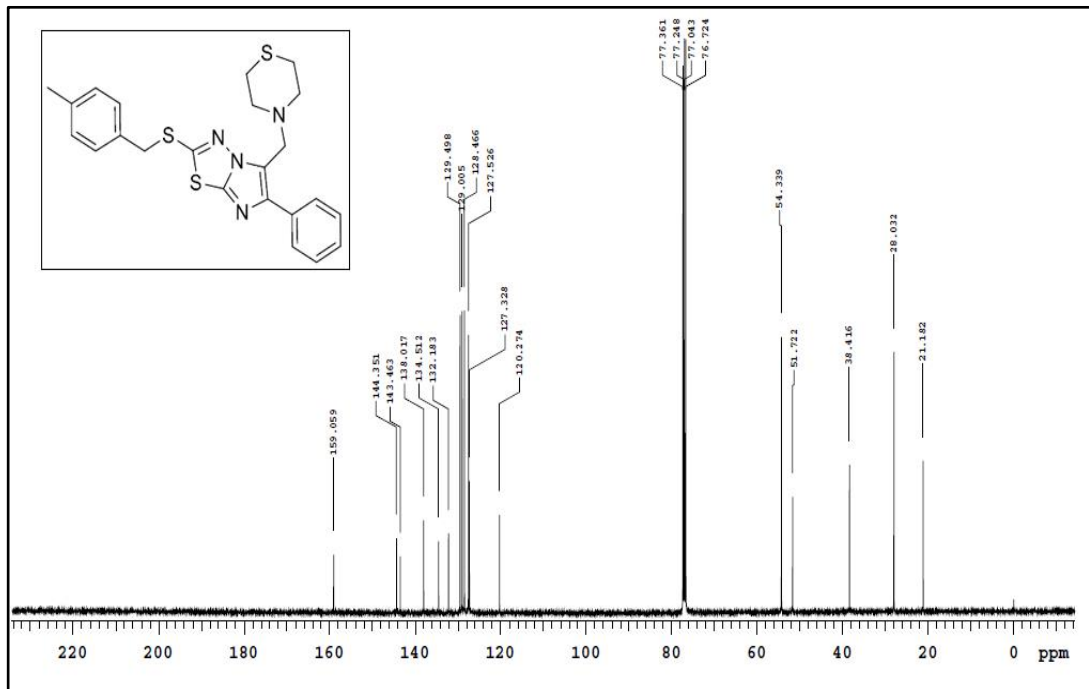
Şekil Ek B.19. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (22).



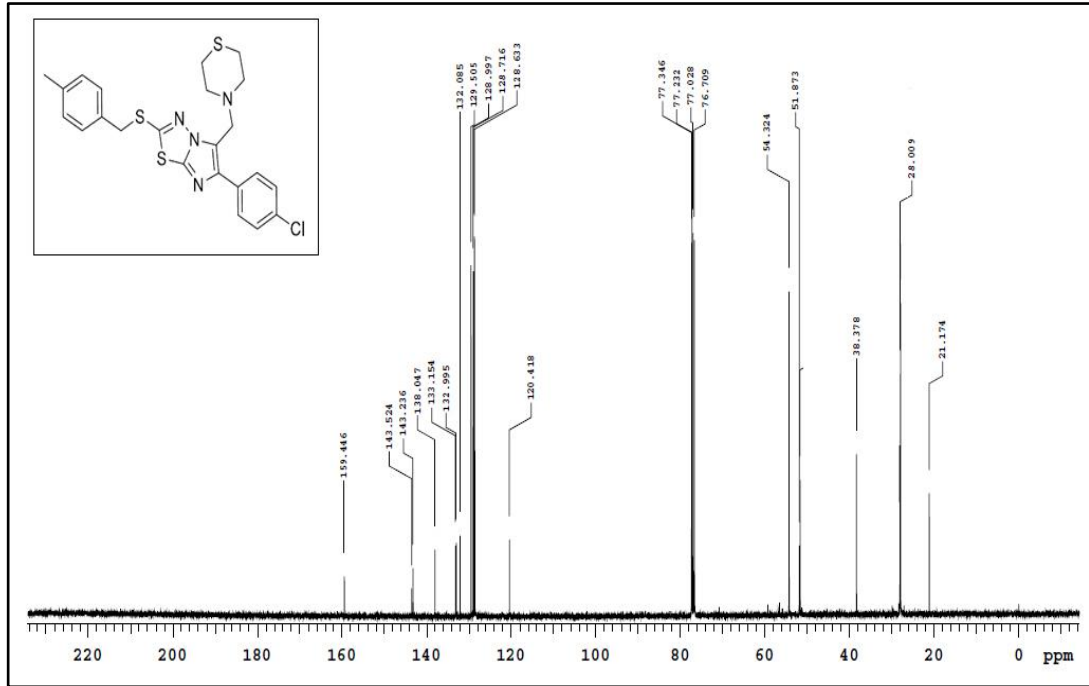
Şekil Ek B.20. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (23).



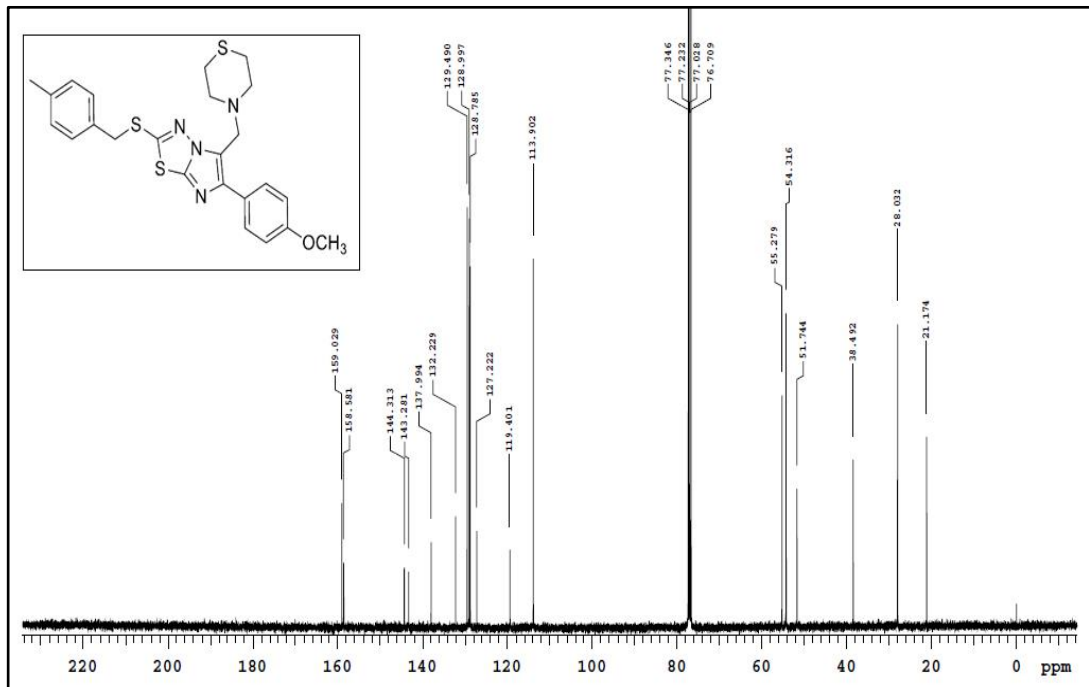
Şekil Ek B.21. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (24).



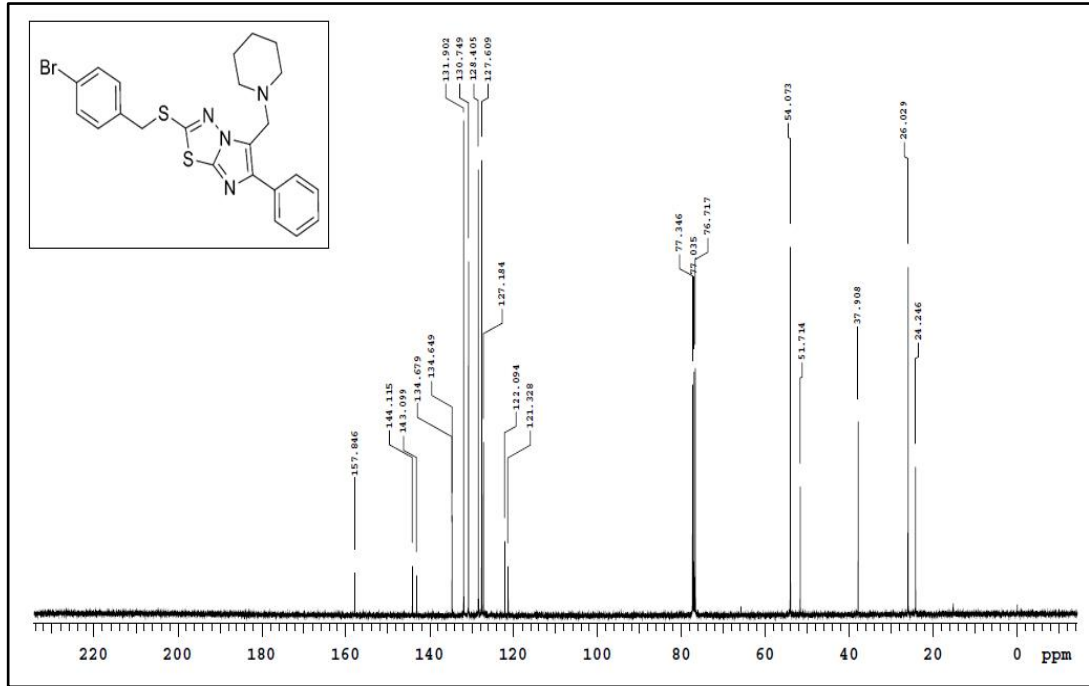
Şekil Ek B.22. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (25).



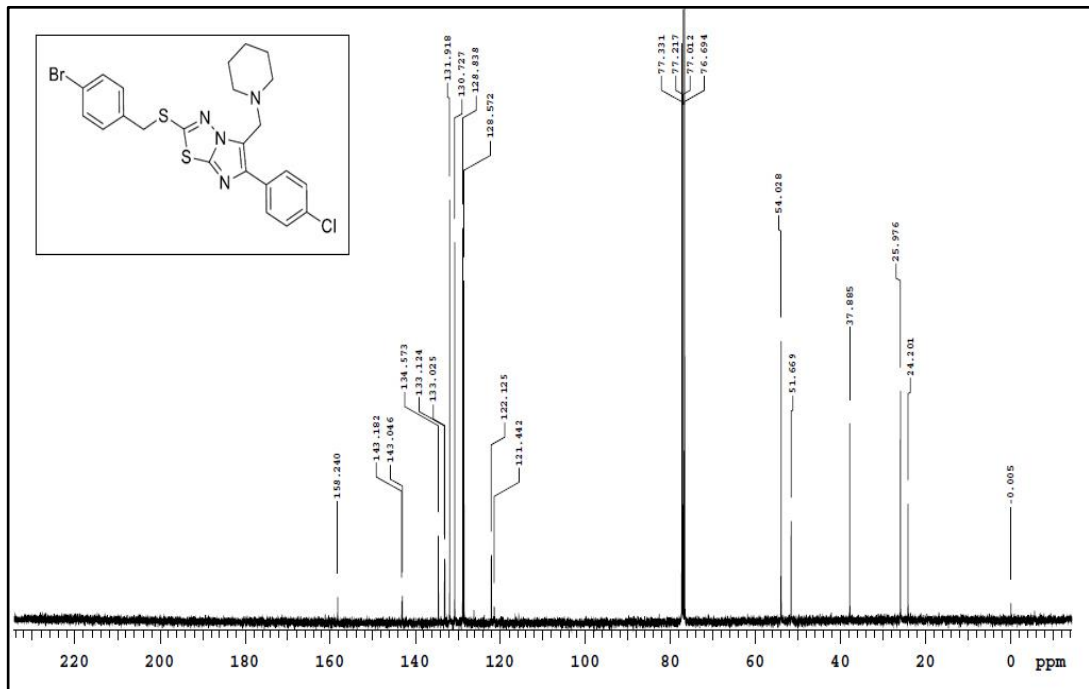
Şekil Ek B.23. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (26).



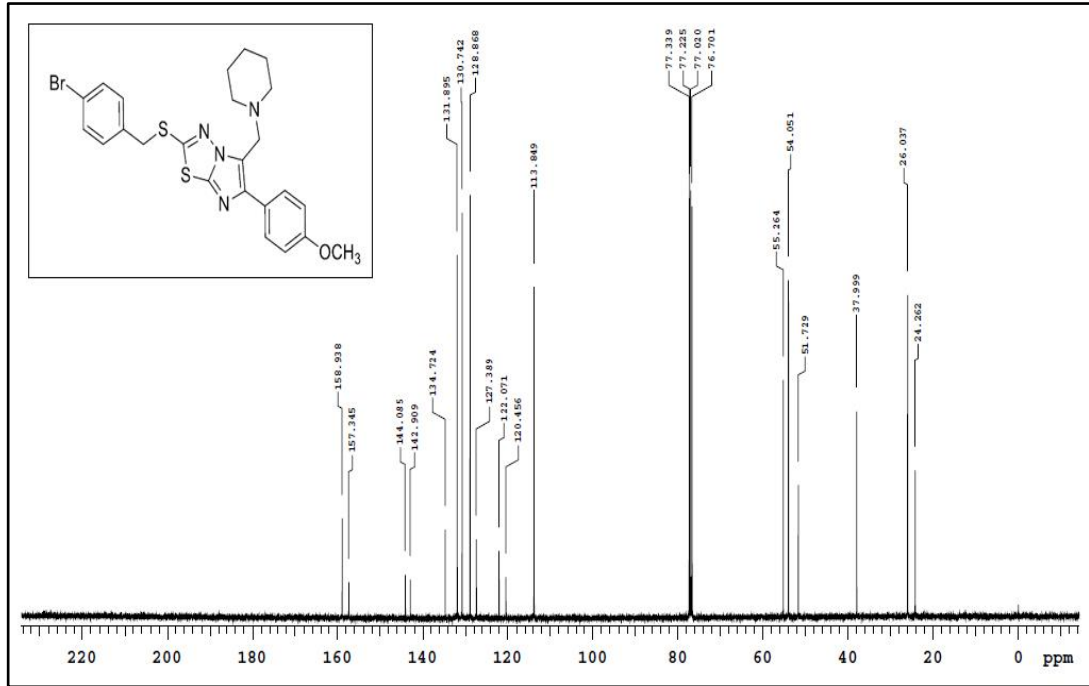
Şekil Ek B.24. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (27).



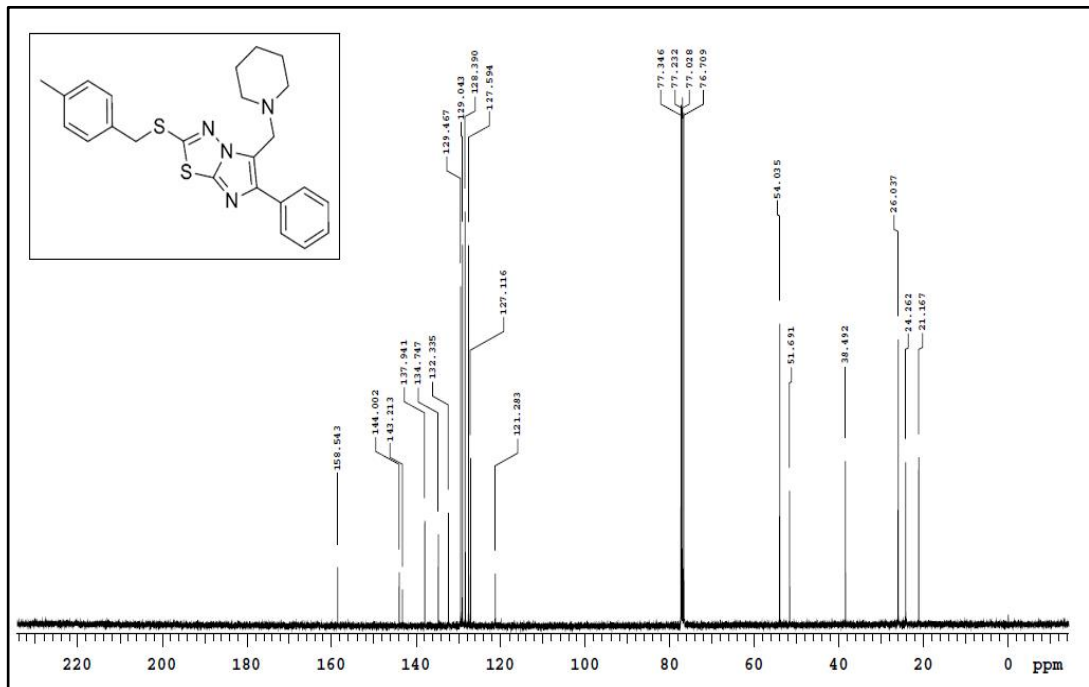
Şekil Ek B.25. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (28).



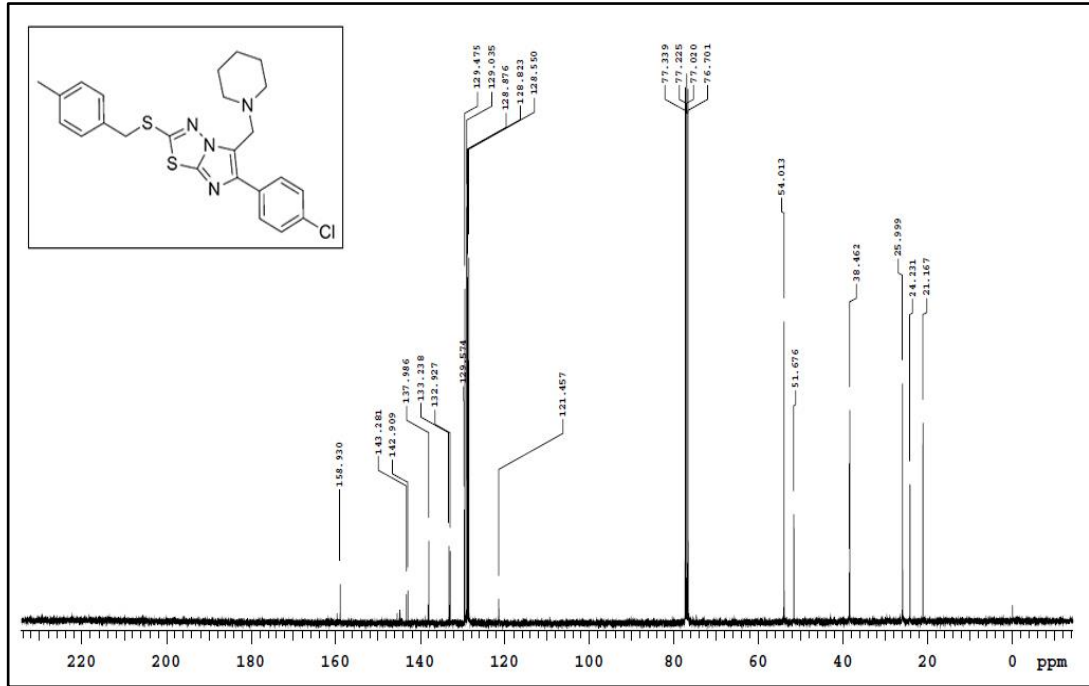
Şekil Ek B.26. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (29).



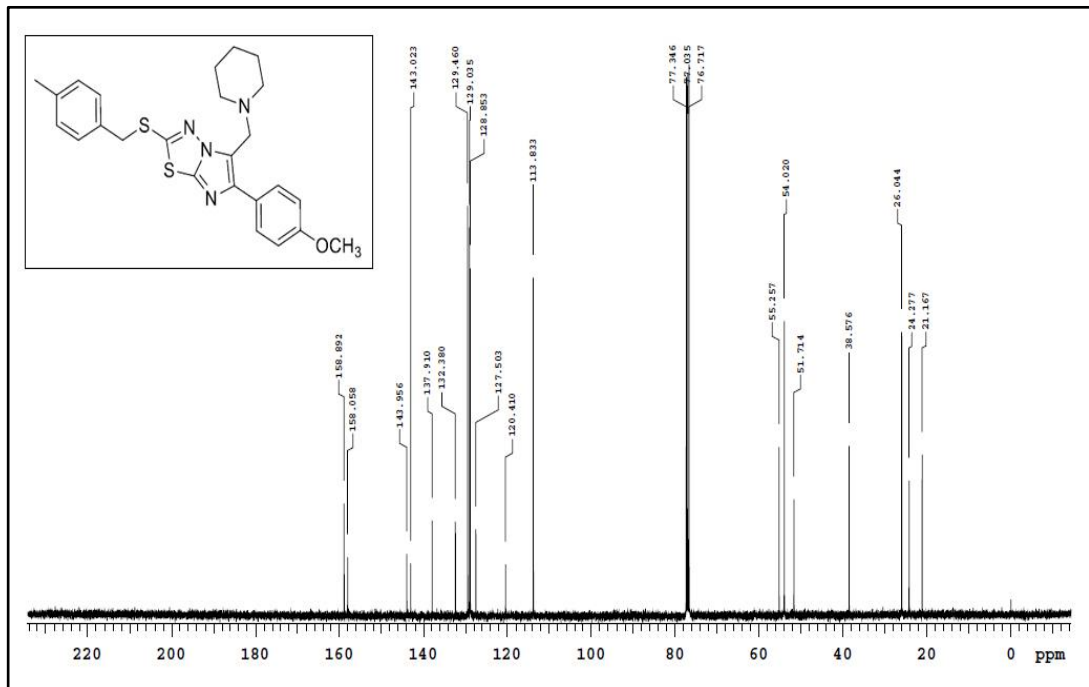
Şekil Ek B.27. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (30).



Şekil Ek B.28. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (31).



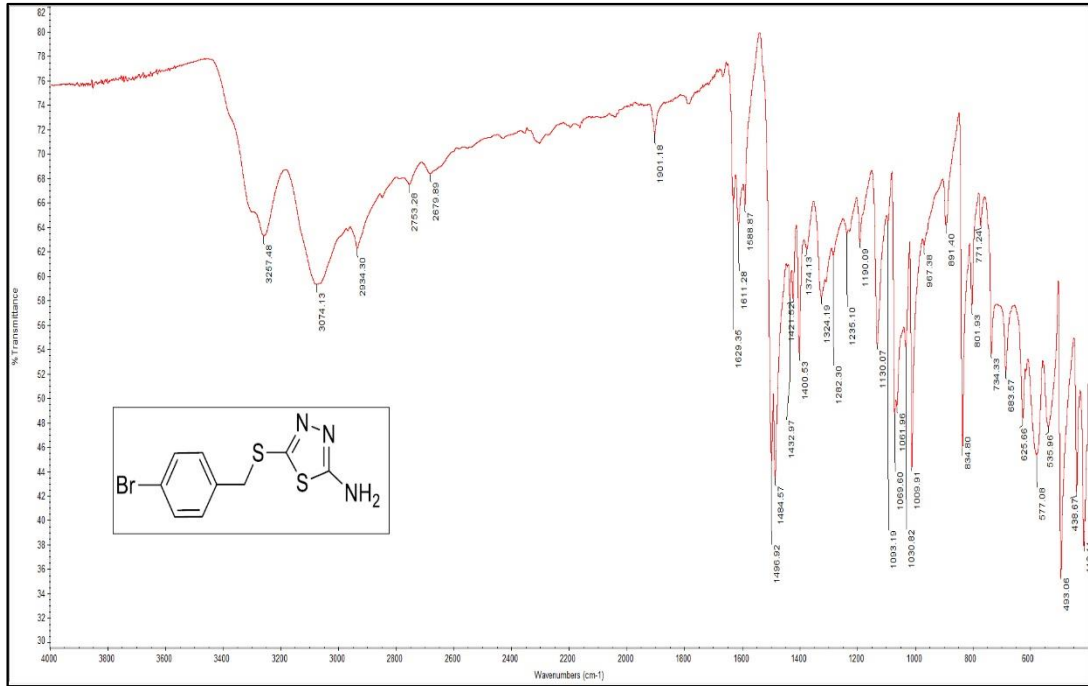
Şekil Ek B.29. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (32).



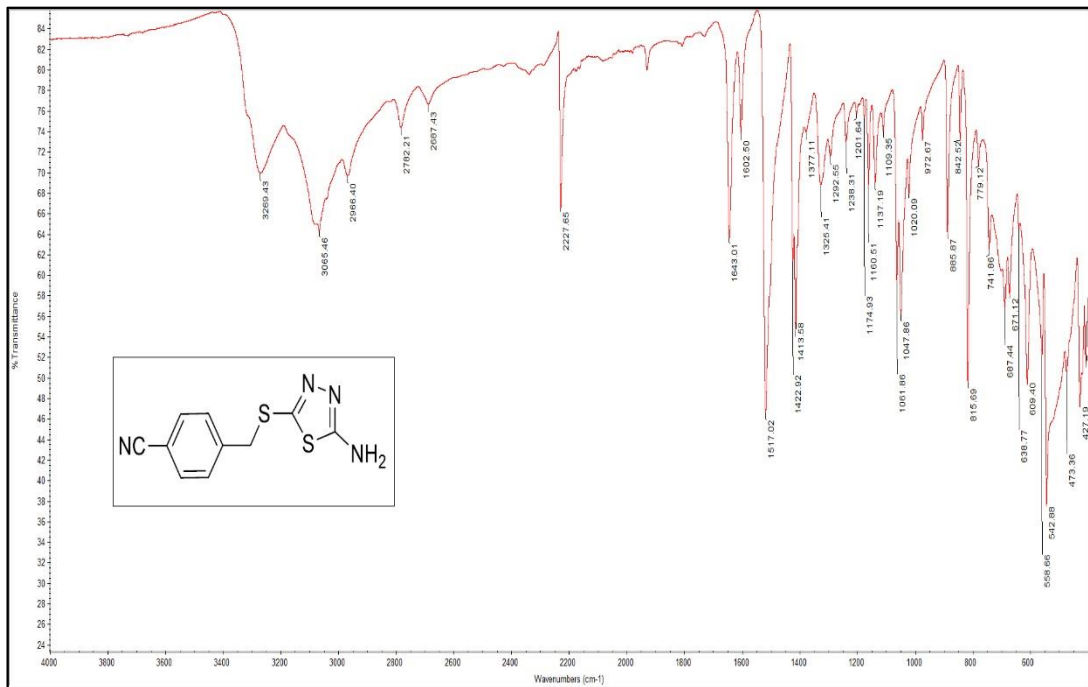
Şekil Ek B.30. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (33).

EK AÇIKLAMALAR C.

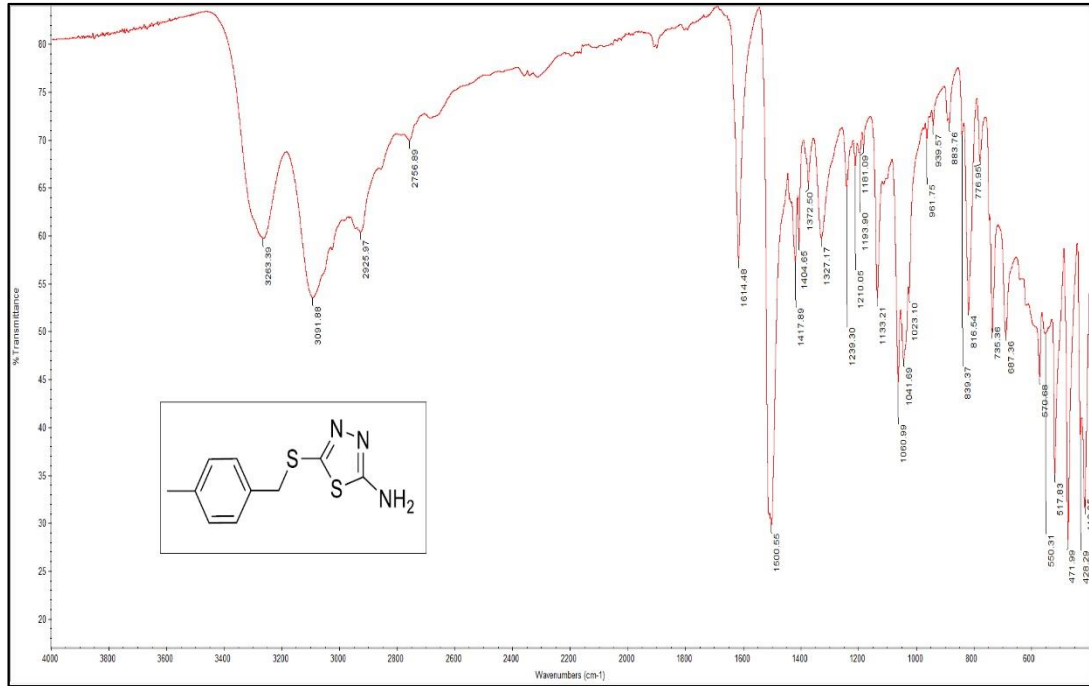
BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI



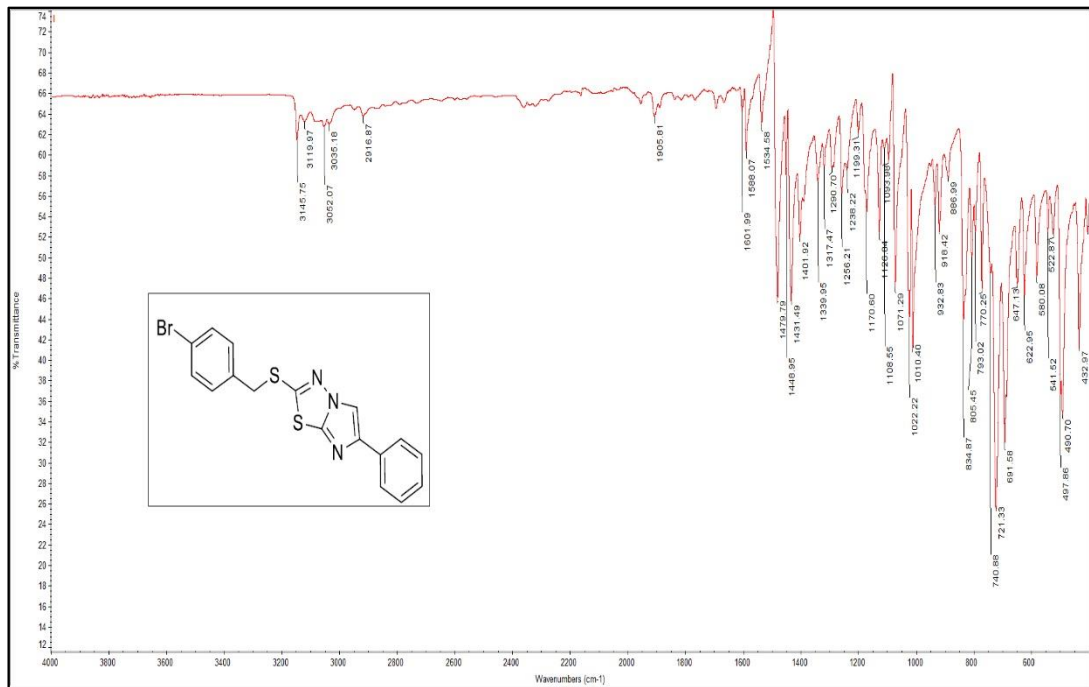
Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (3).



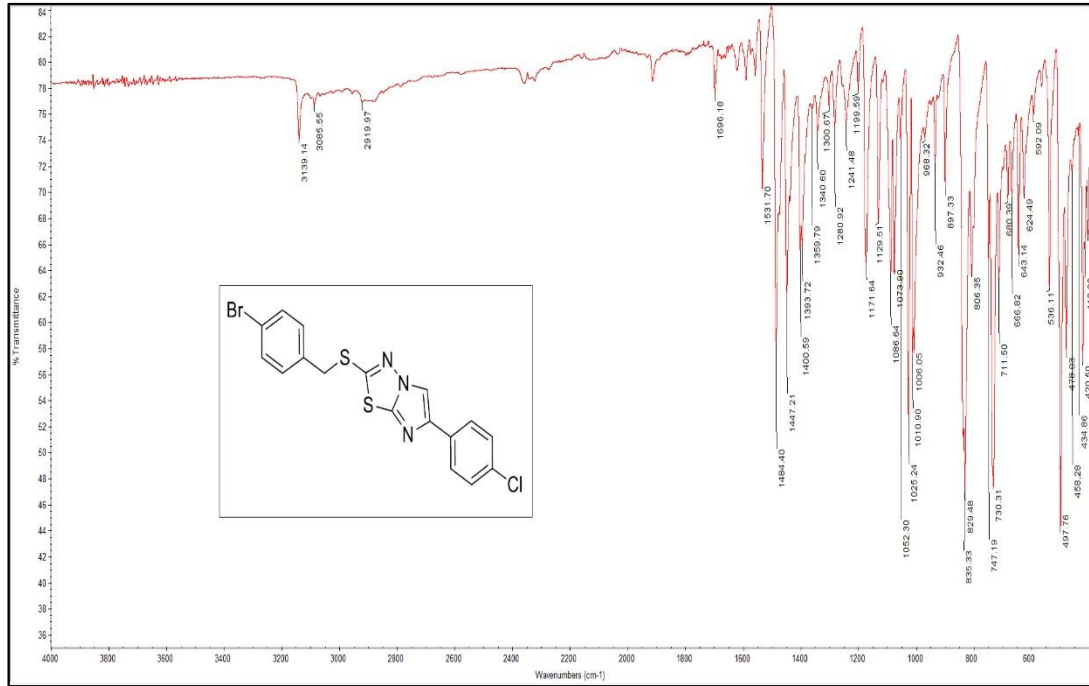
Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (4).



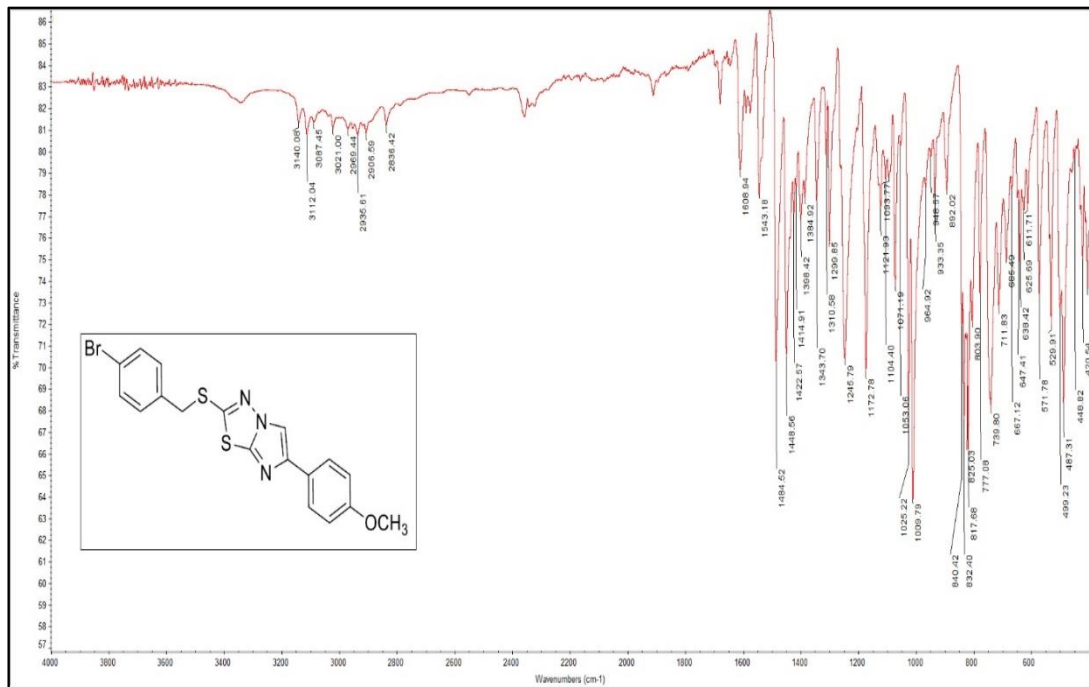
Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (5).



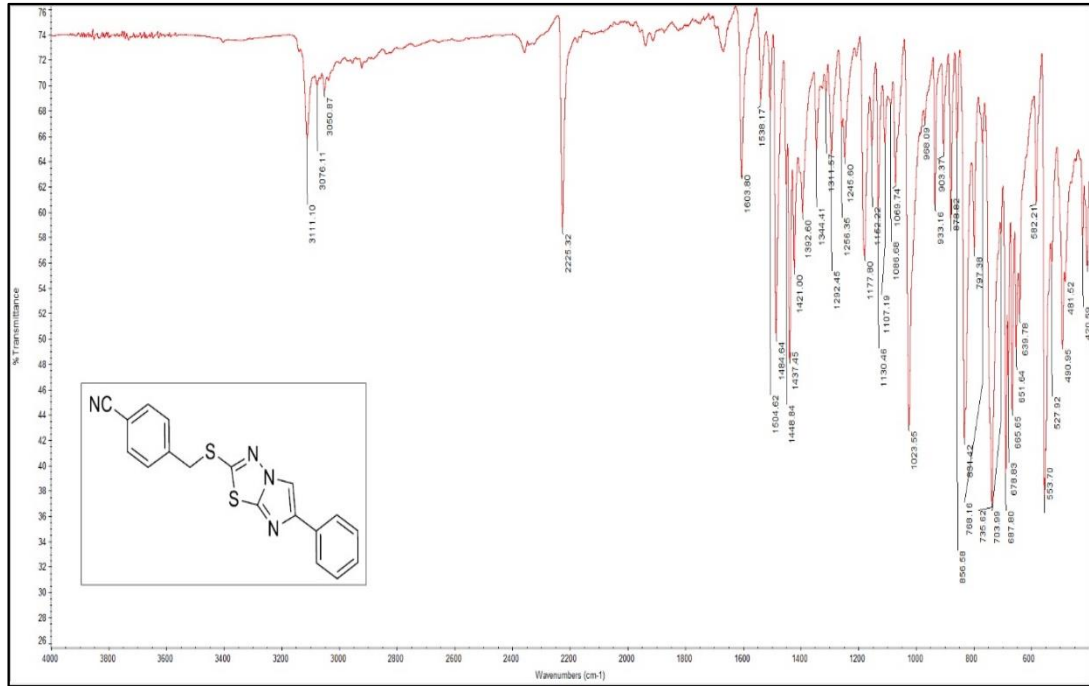
Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (7).



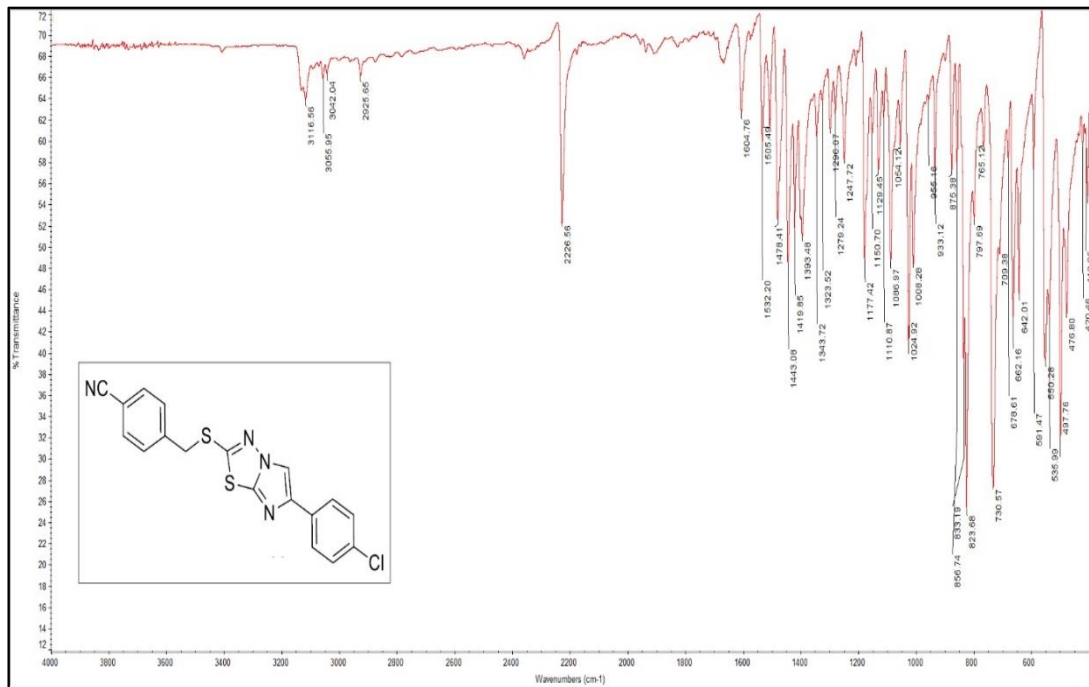
Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (8).



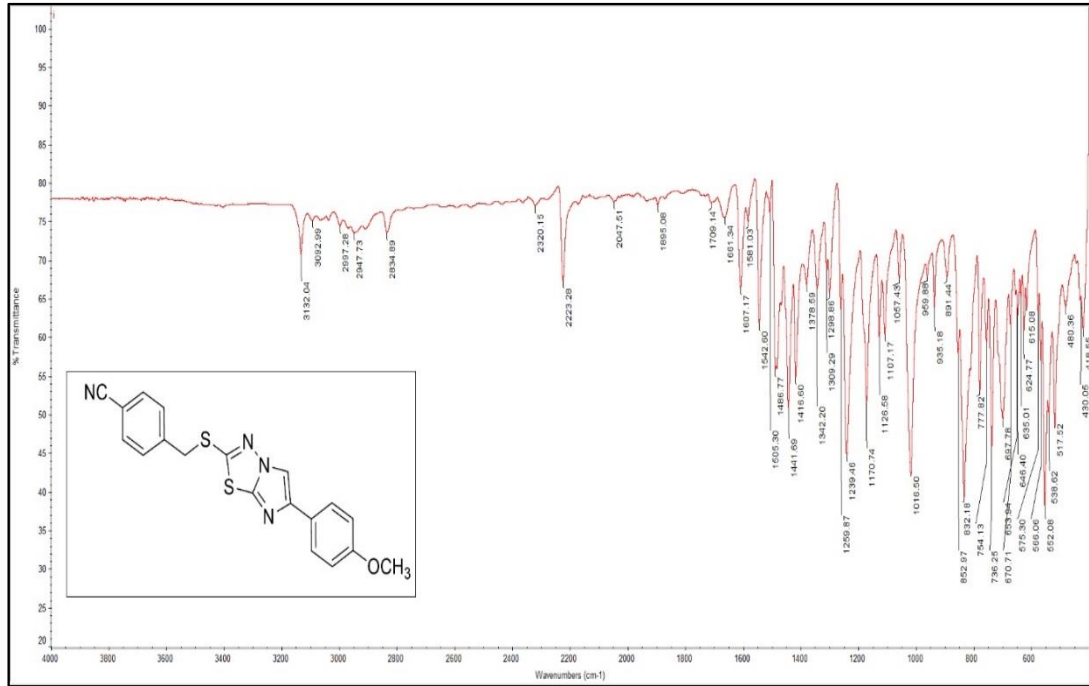
Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (9).



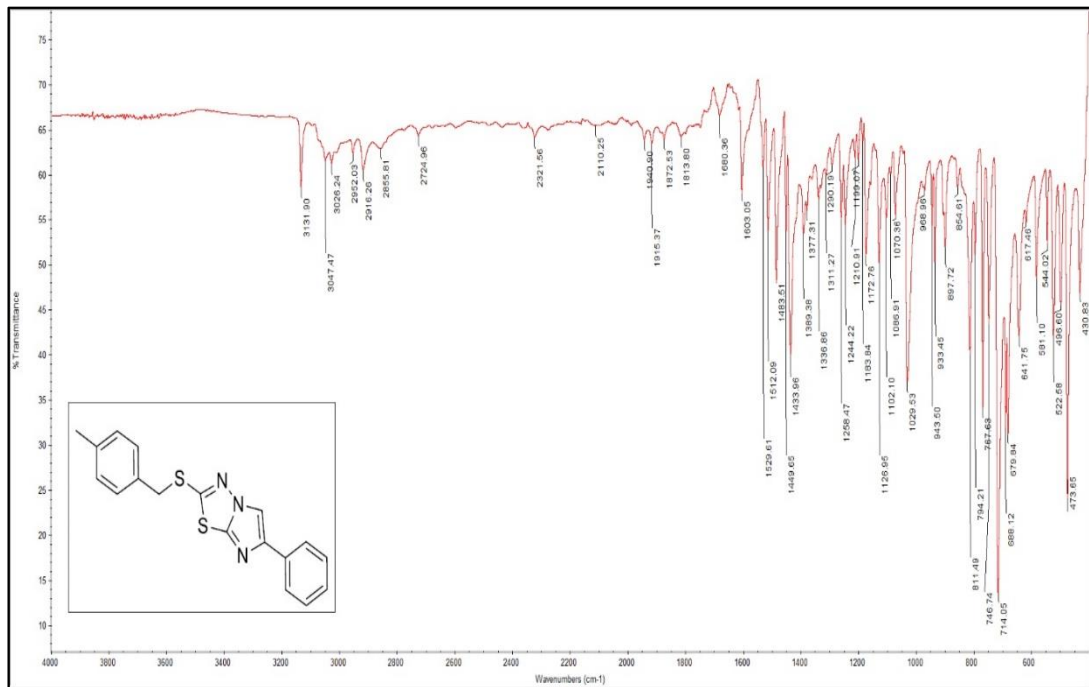
Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (10).



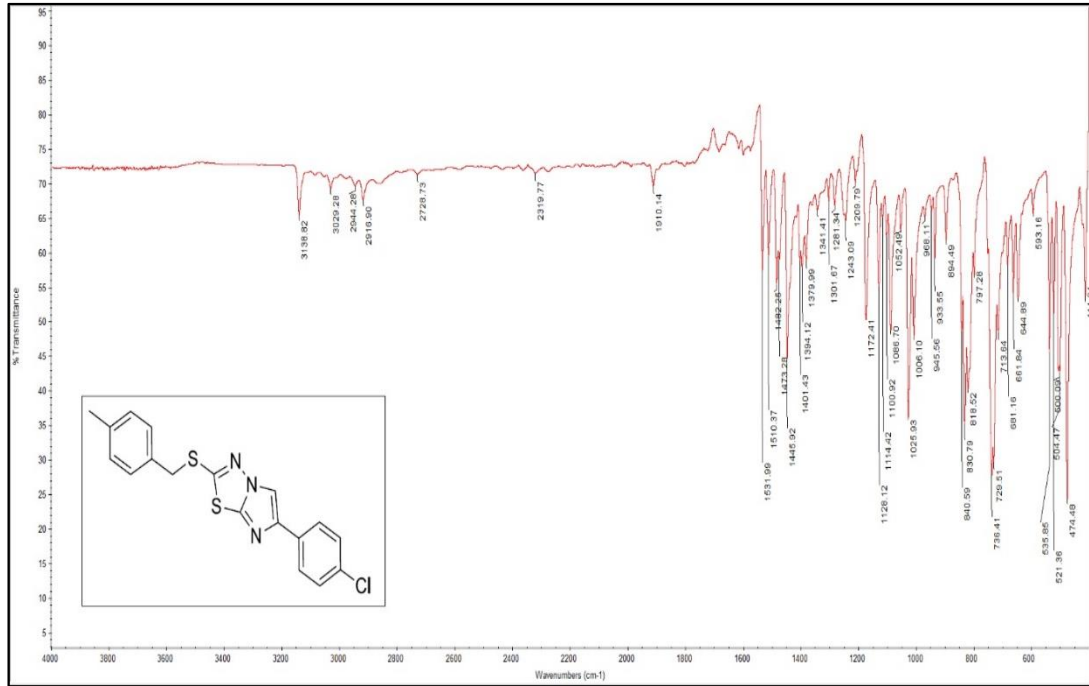
Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (11).



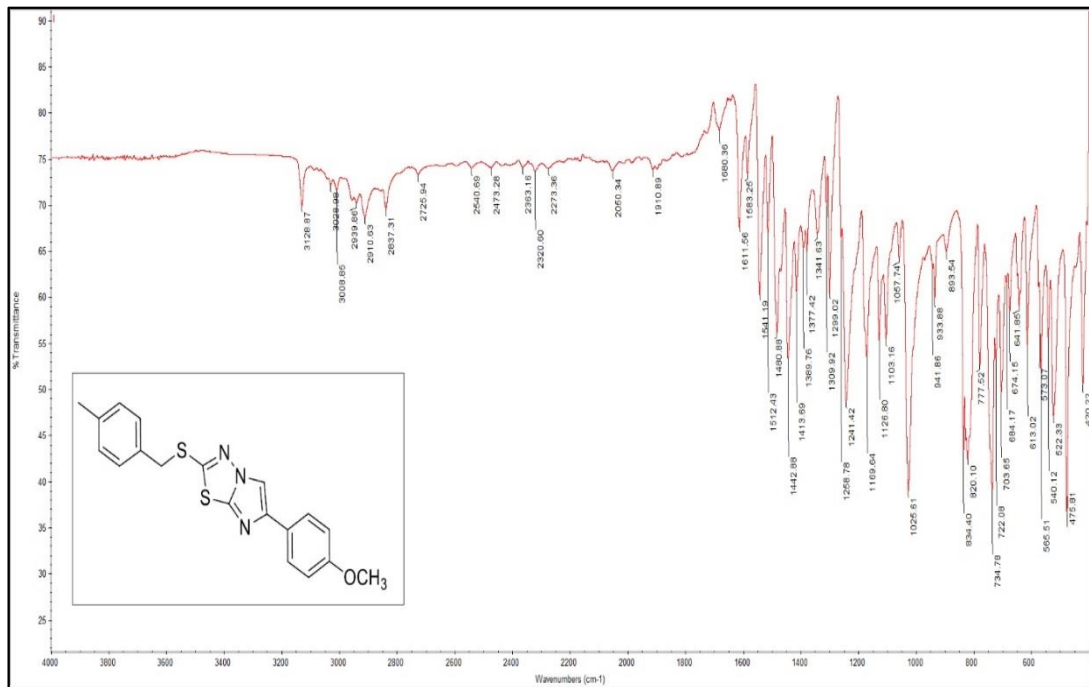
Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (12).



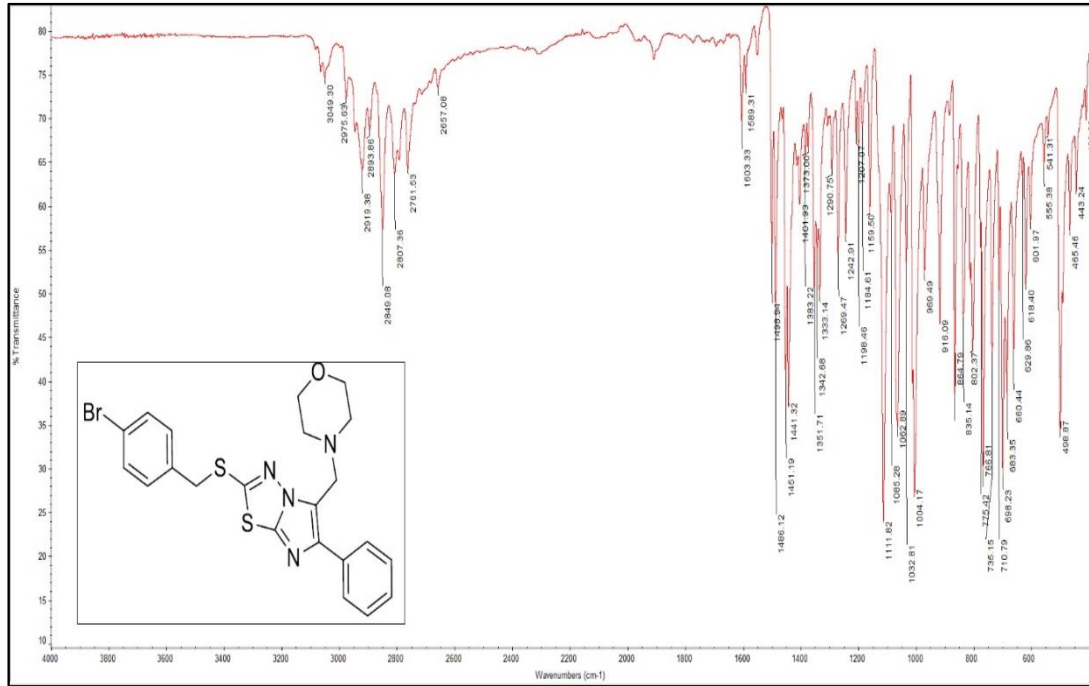
Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (13).



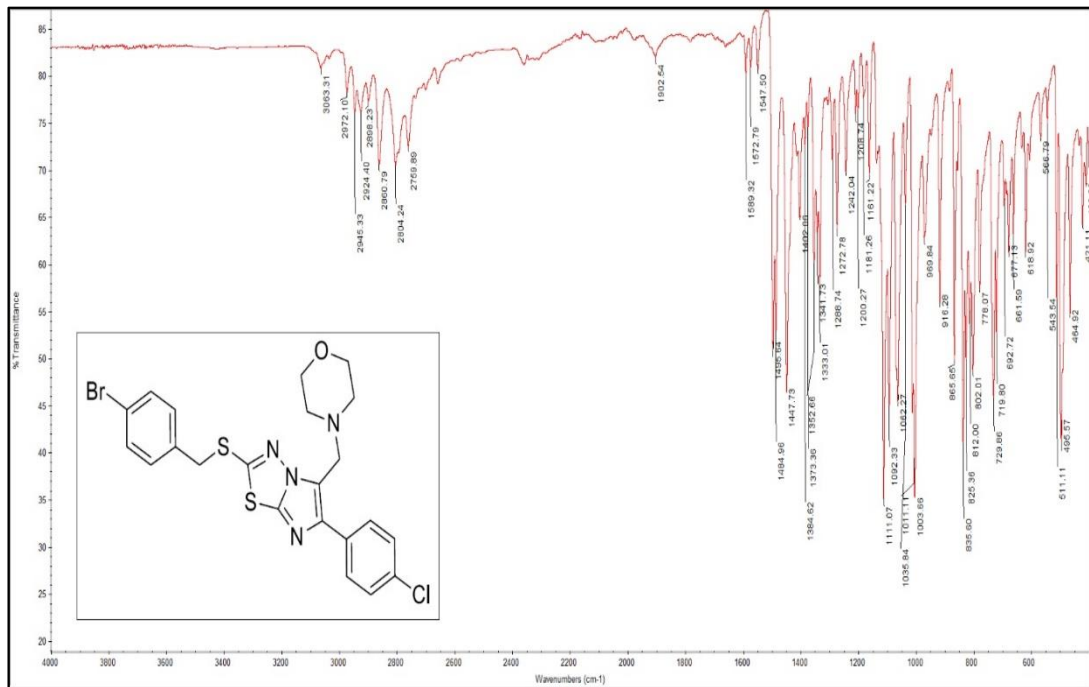
Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (14).



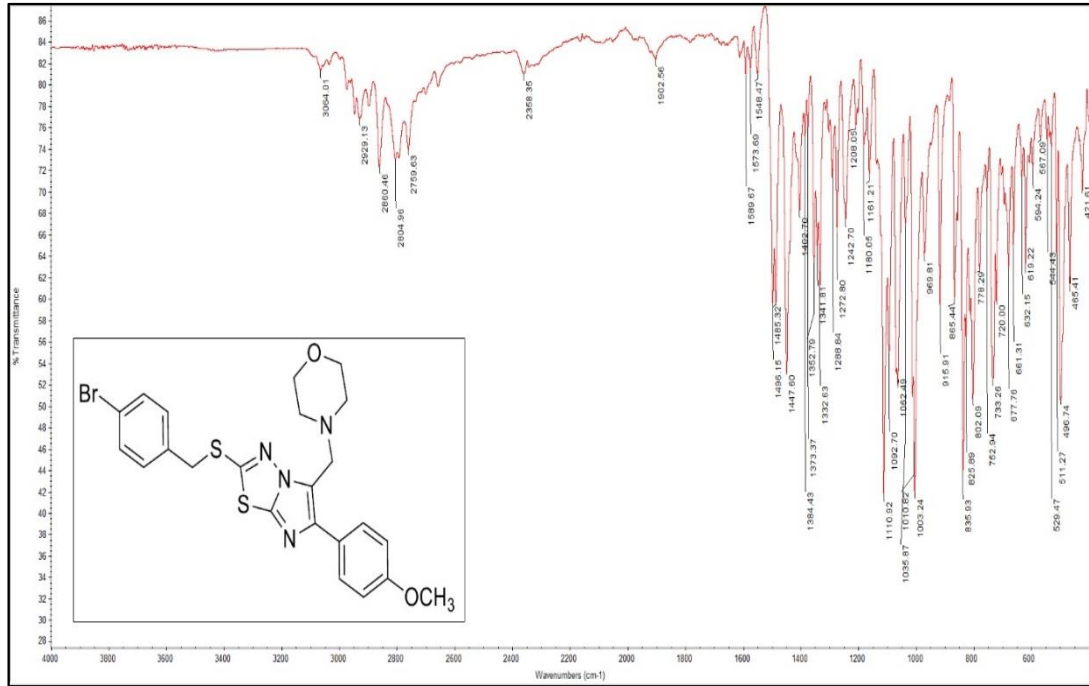
Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (15).



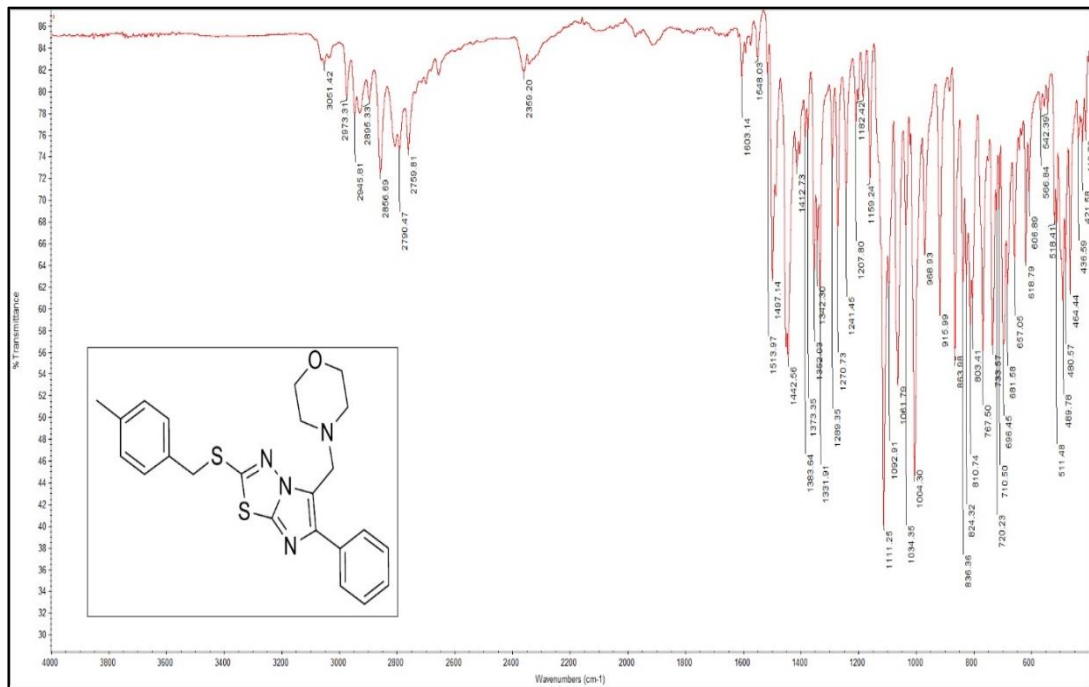
Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (16).



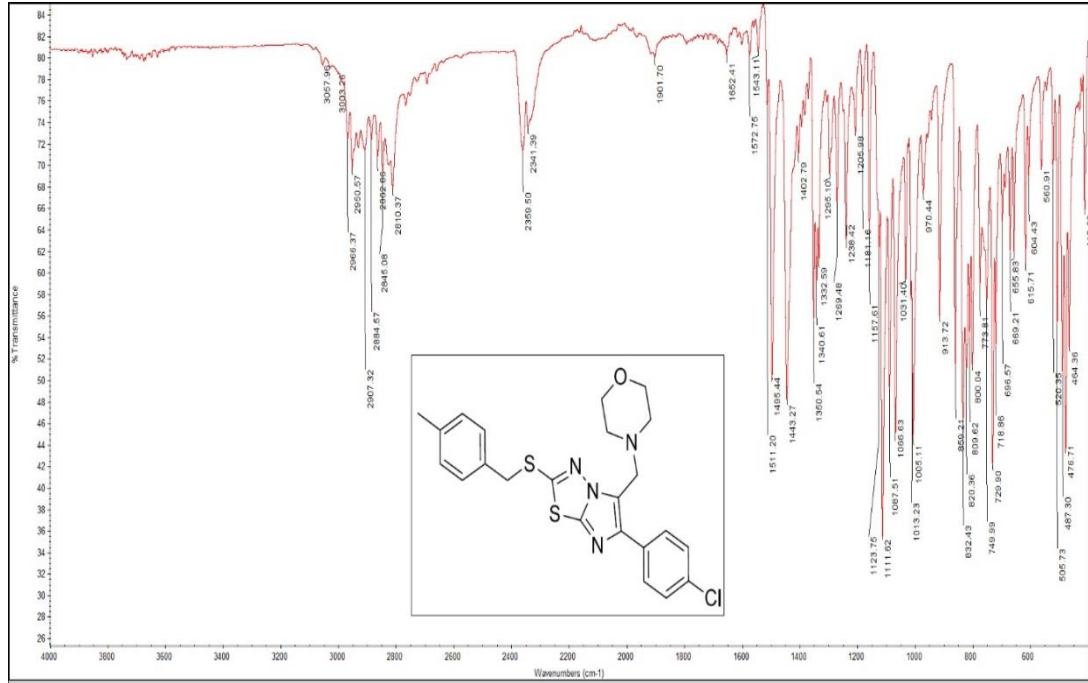
Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (17).



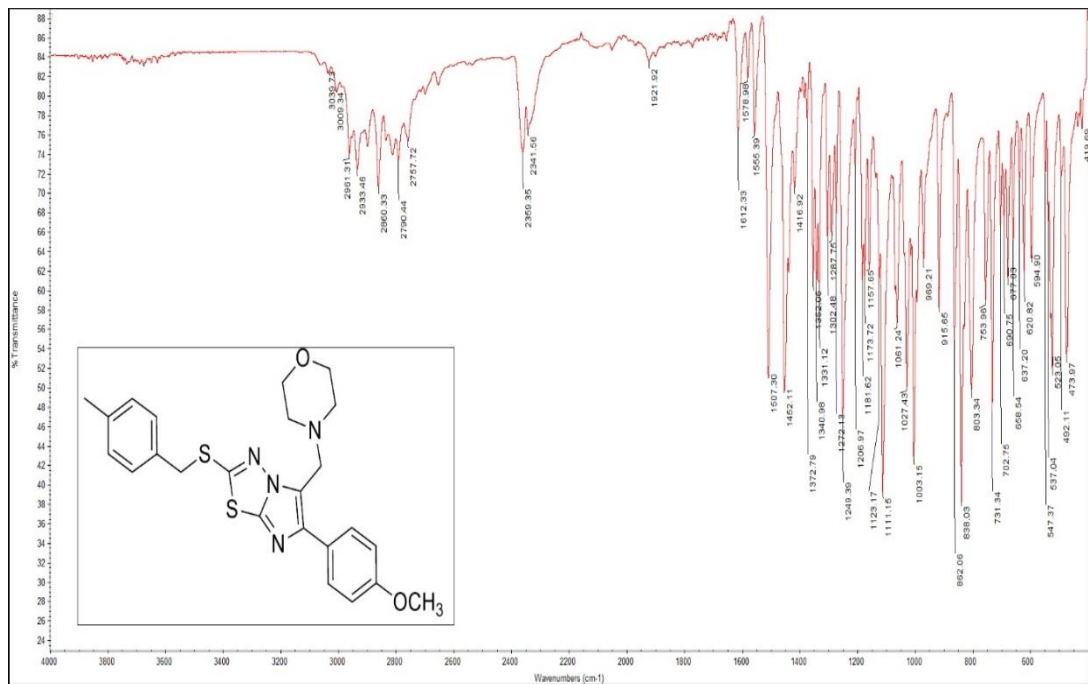
Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (18).



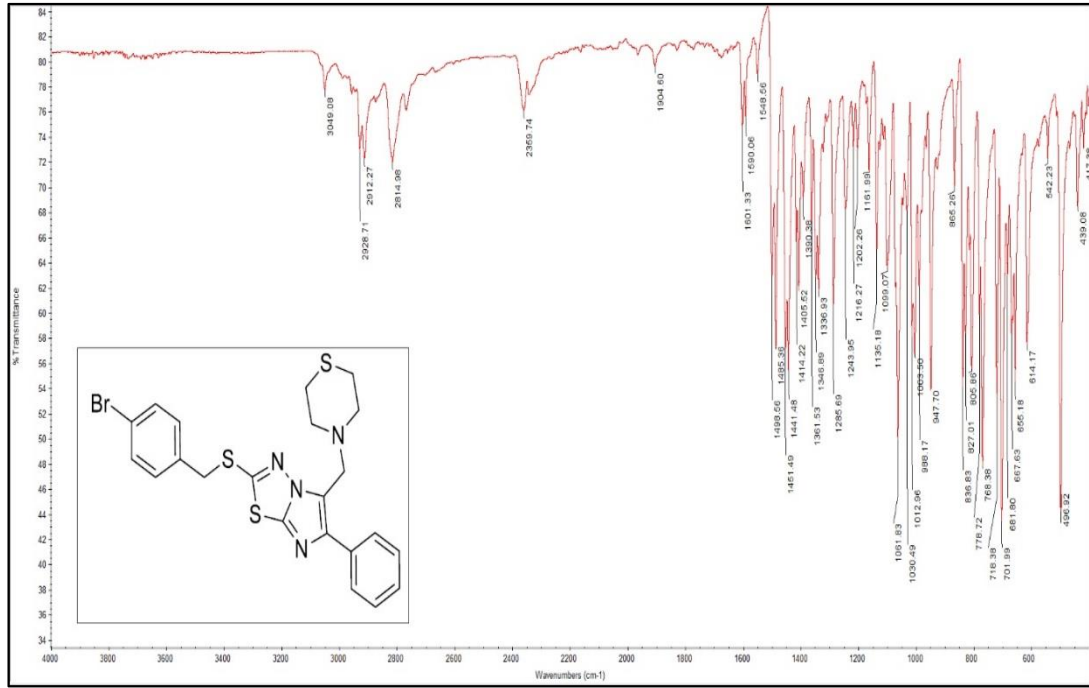
Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (19).



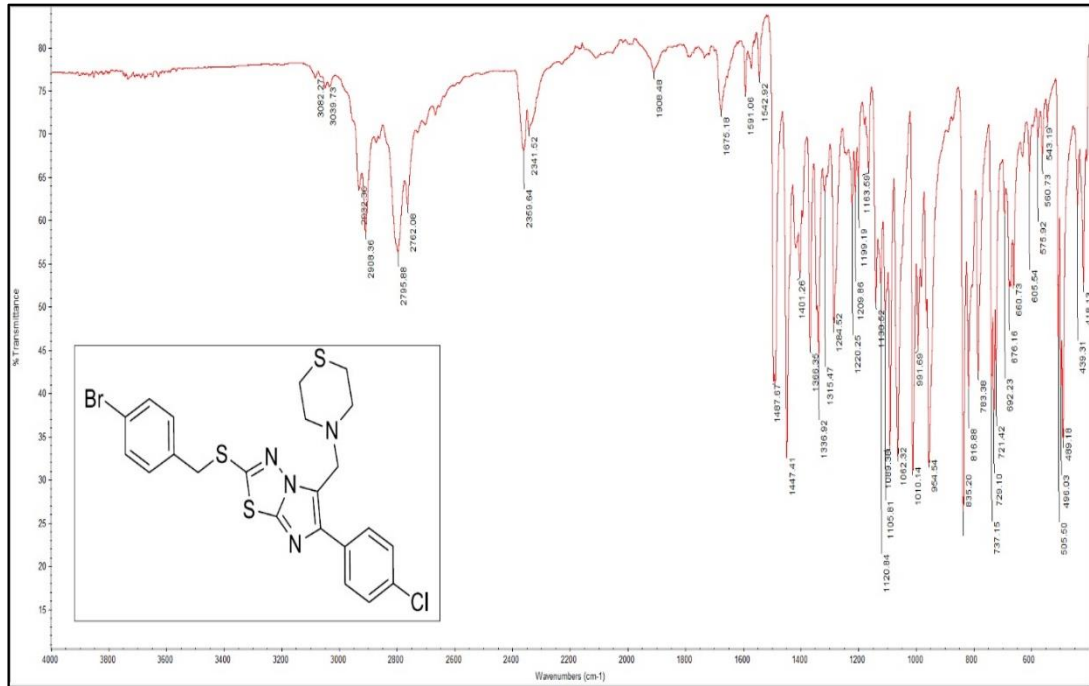
Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (20).



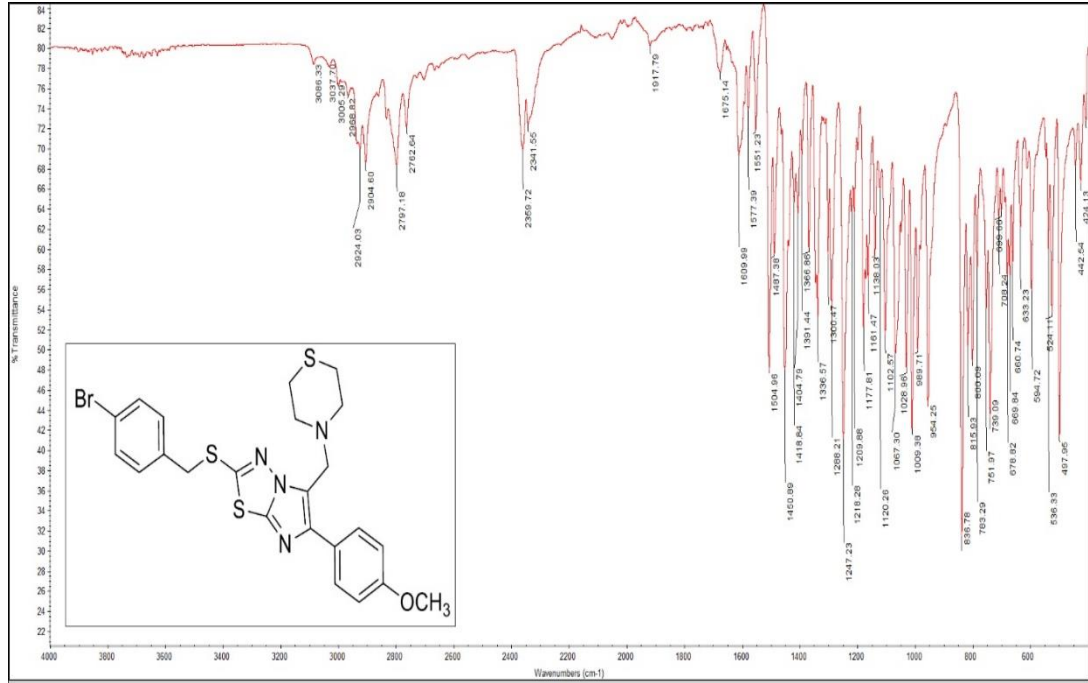
Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (21).



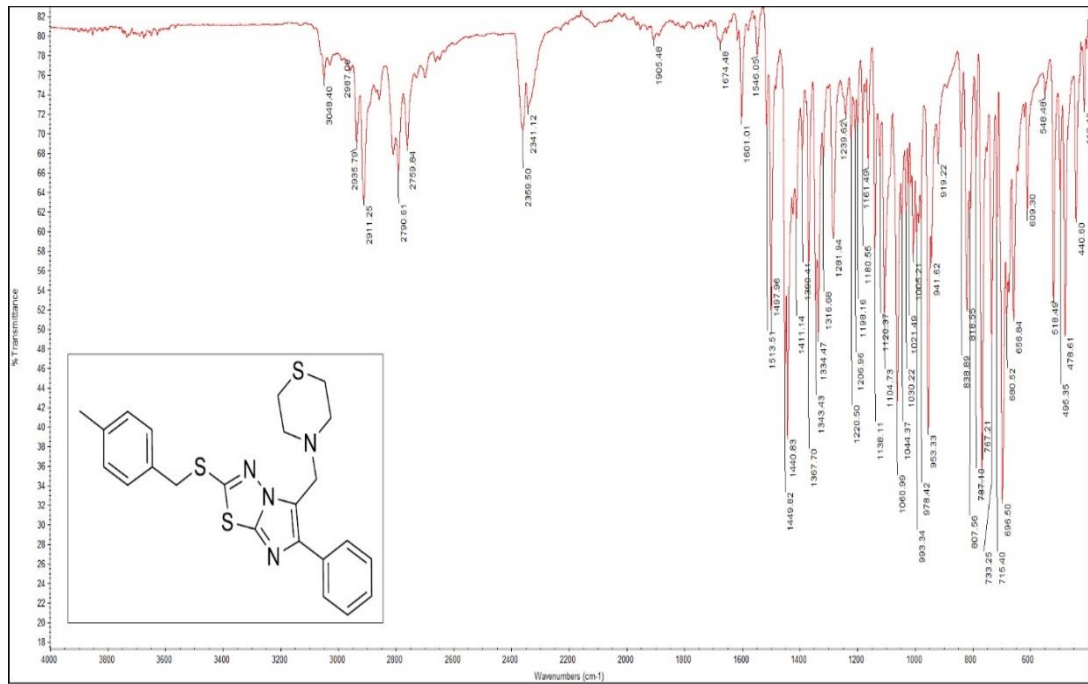
Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (22).



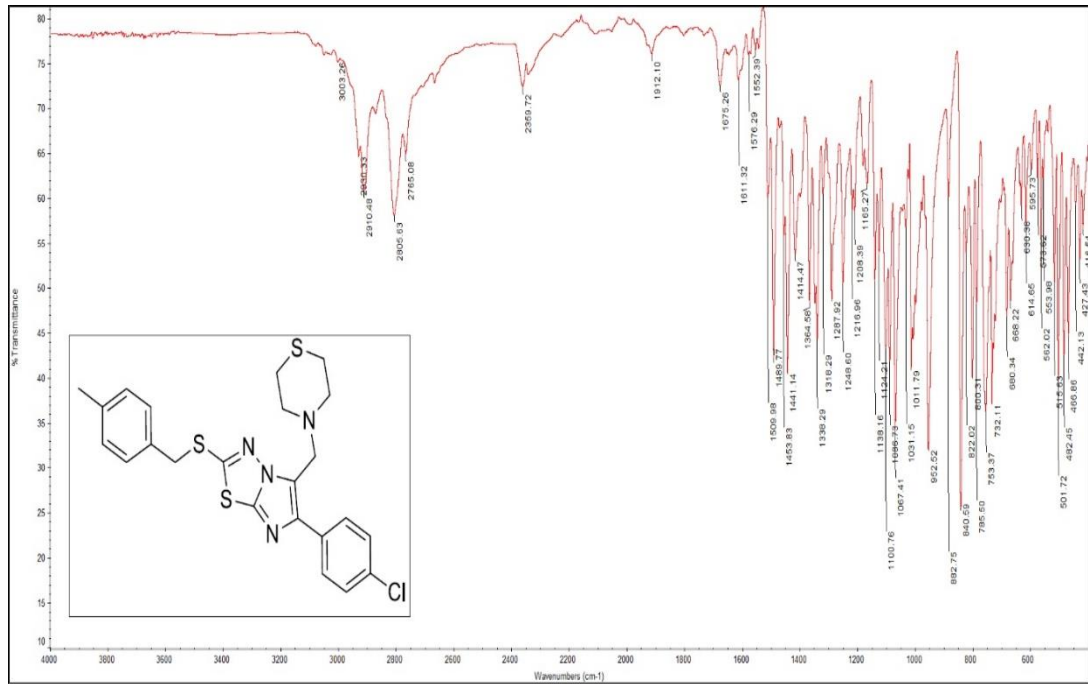
Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (23).



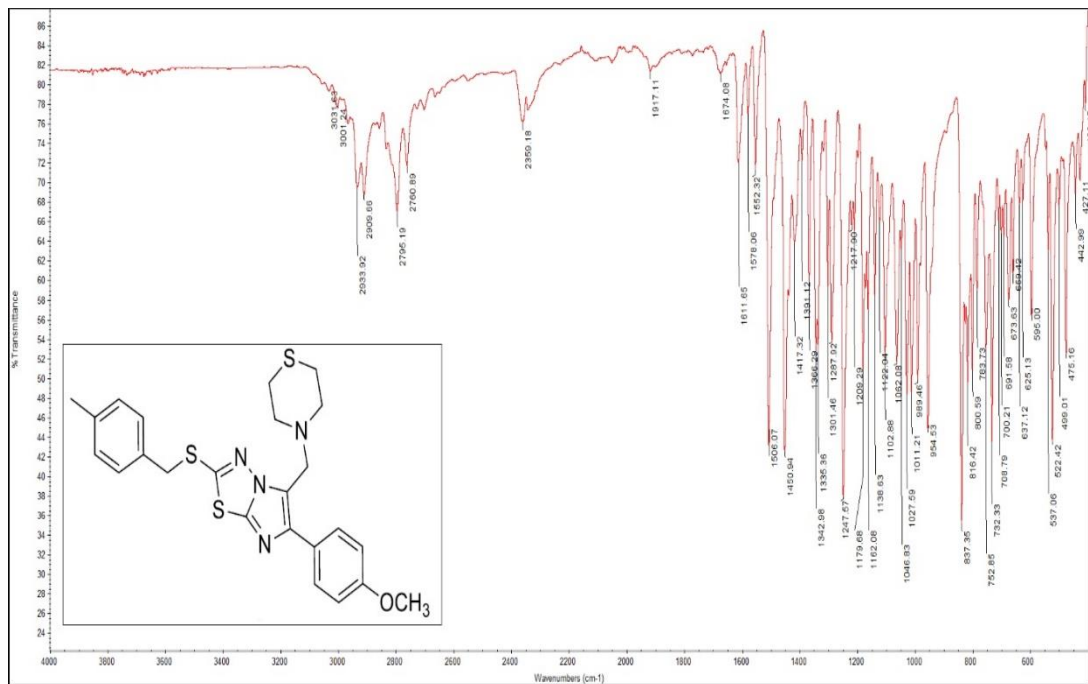
Şekil Ek C.21. FT-IR spektrumu (24).



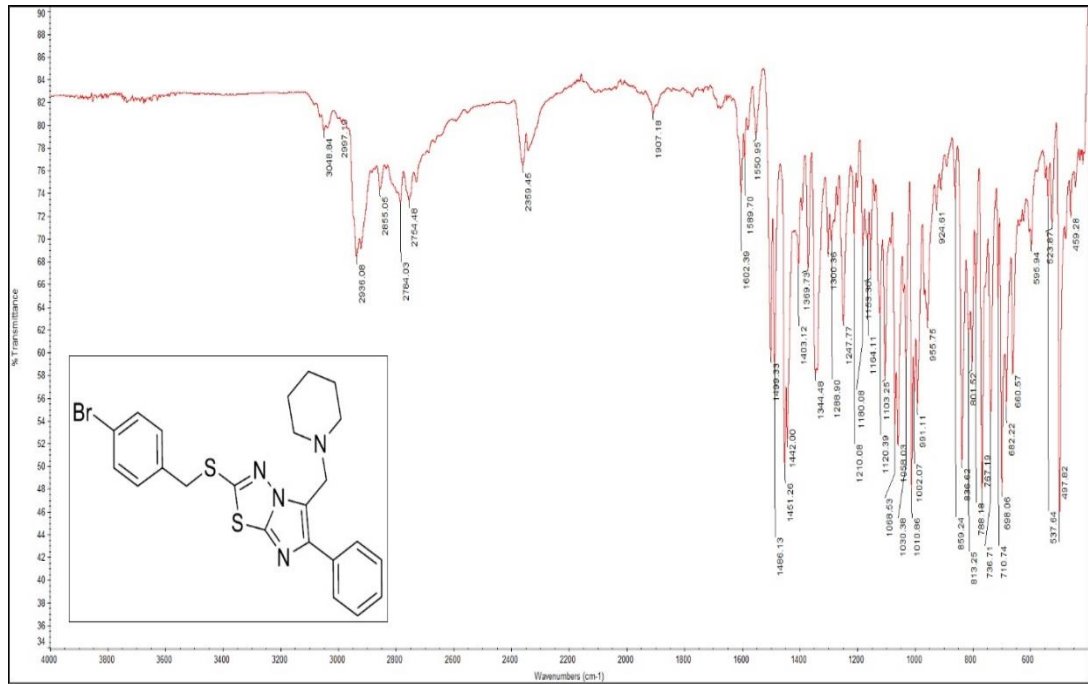
Şekil Ek C.22. FT-IR spektrumu (25).



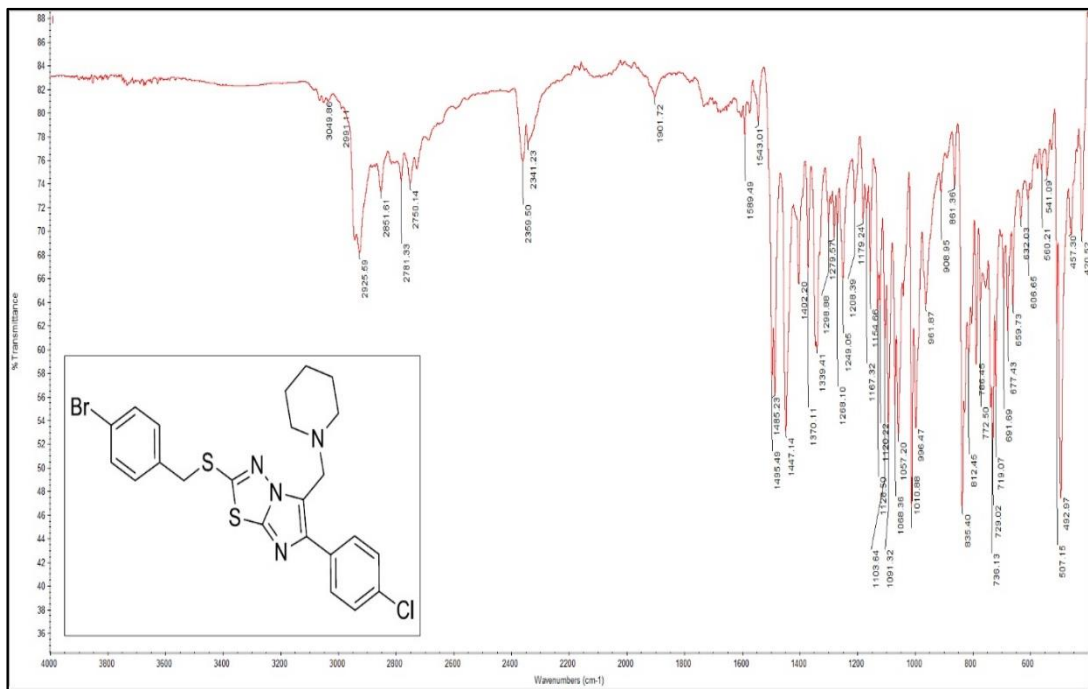
Şekil Ek C.23. FT-IR spektrumu (26).



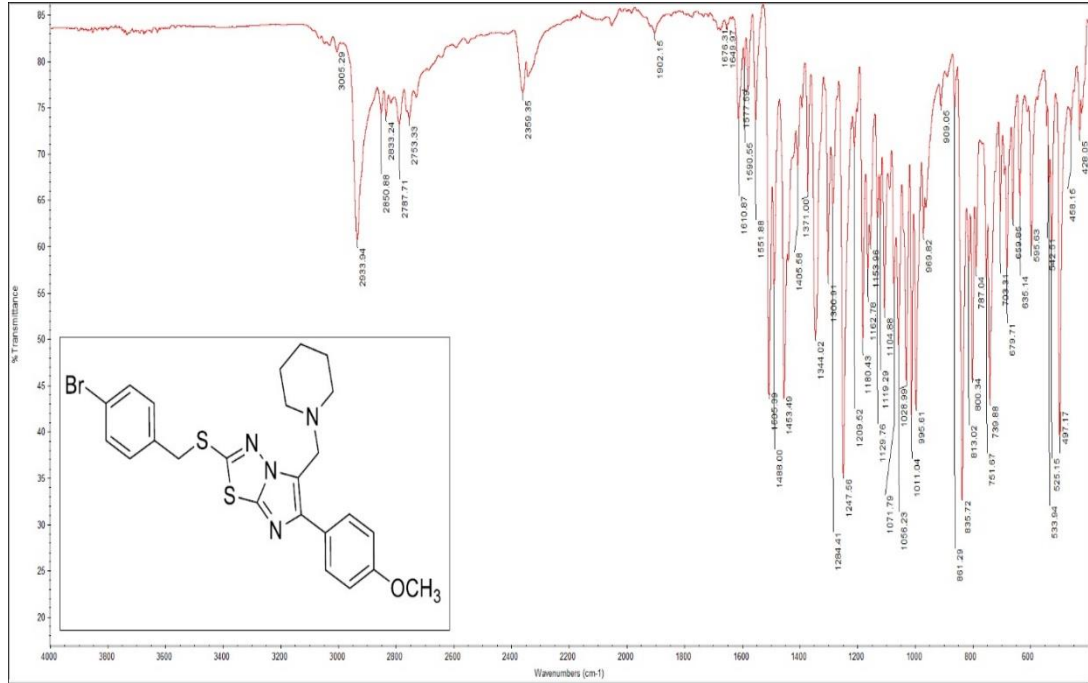
Şekil Ek C.24. FT-IR spektrumu (27).



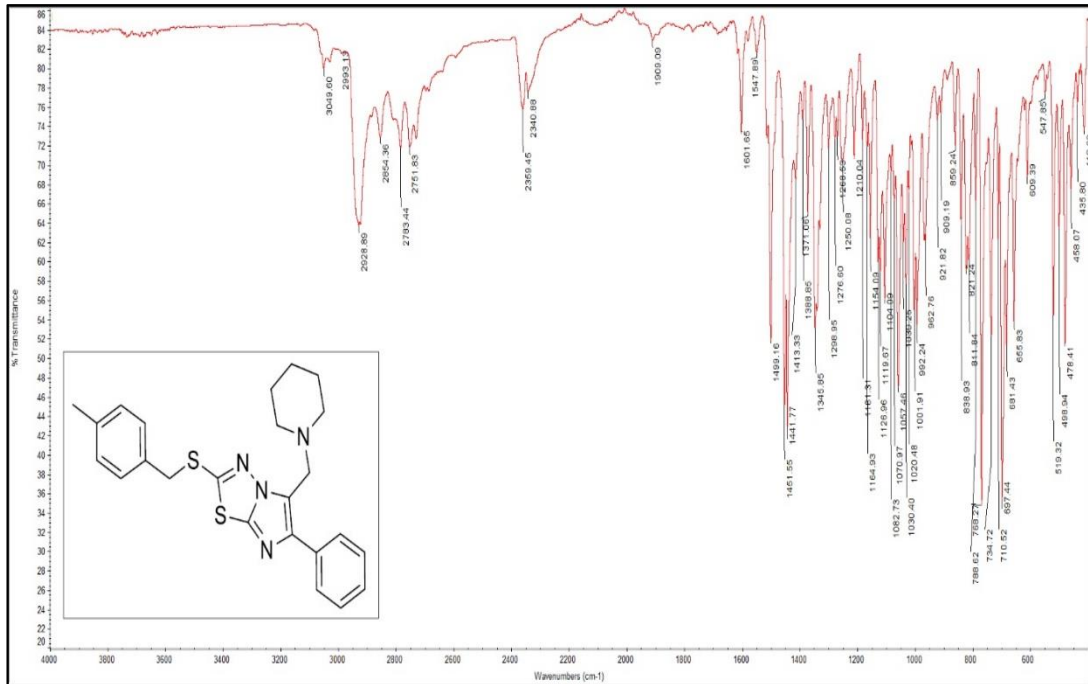
Şekil Ek C.25. FT-IR spektrumu (28).



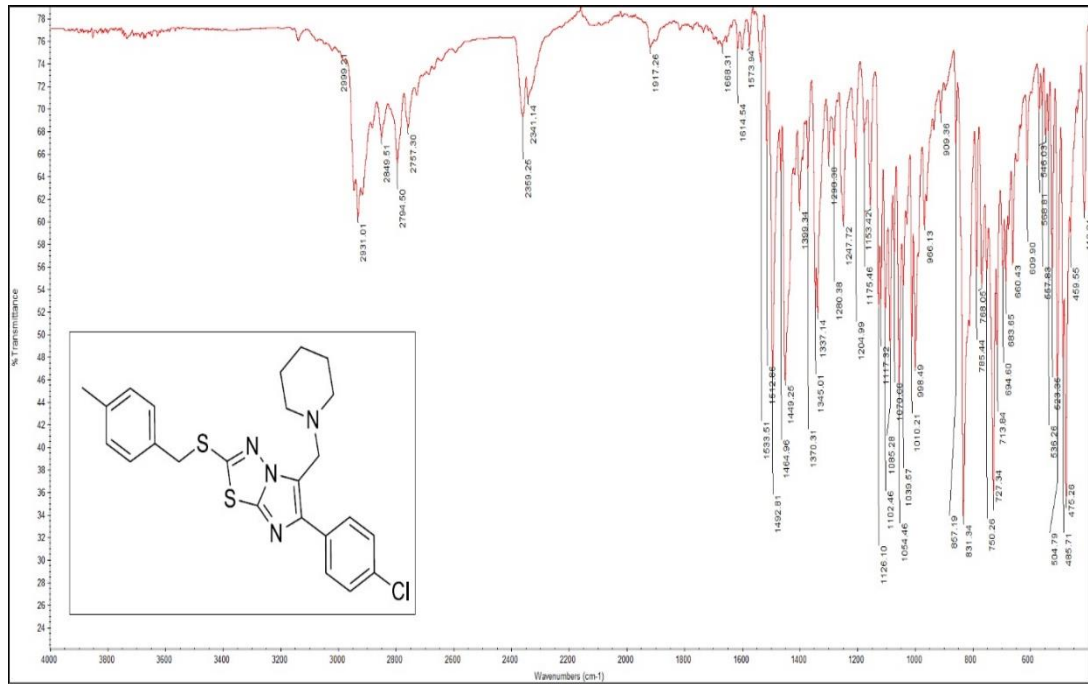
Şekil Ek C.26. FT-IR spektrumu (29).



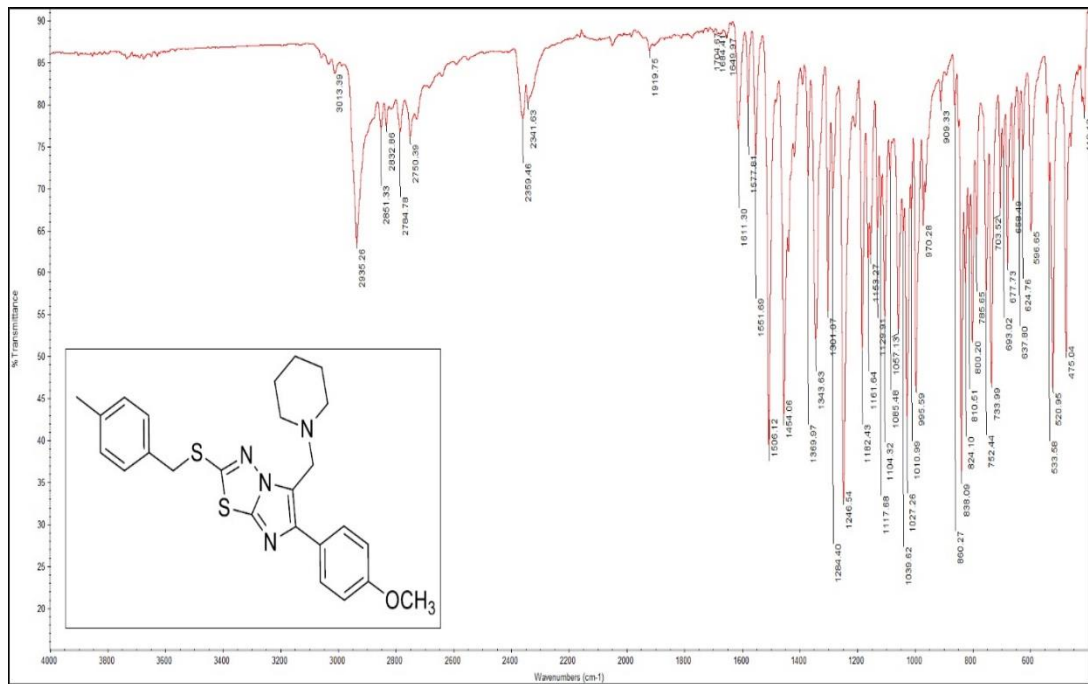
Şekil Ek C.27. FT-IR spektrumu (30).



Şekil Ek C.28. FT-IR spektrumu (31).



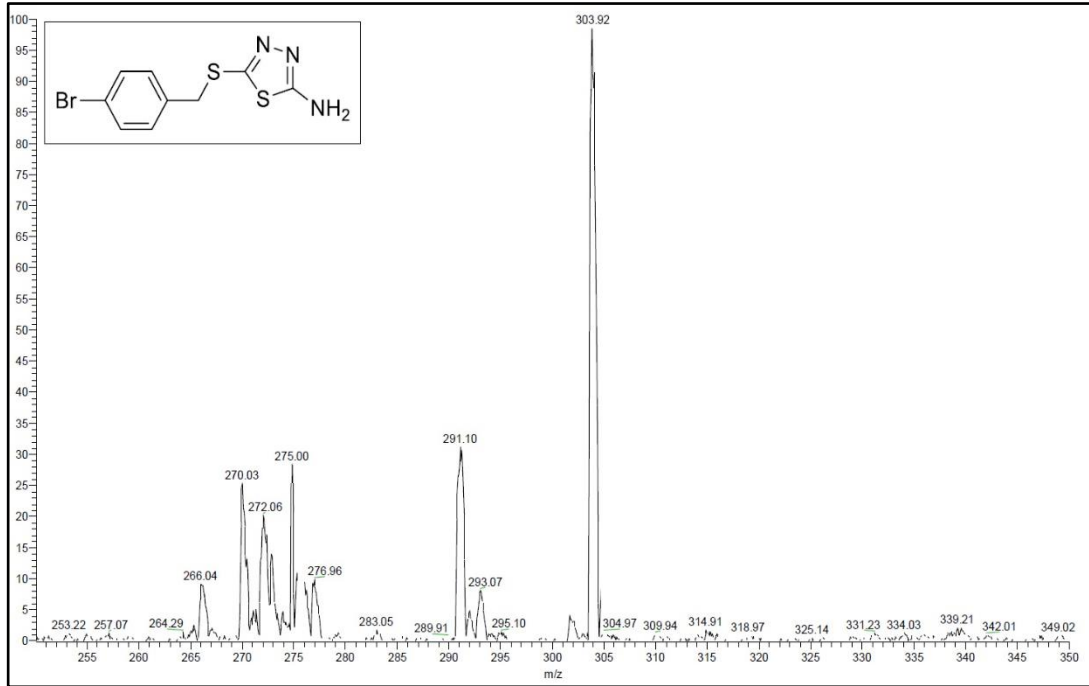
Şekil Ek C.29. FT-IR spektrumu (32).



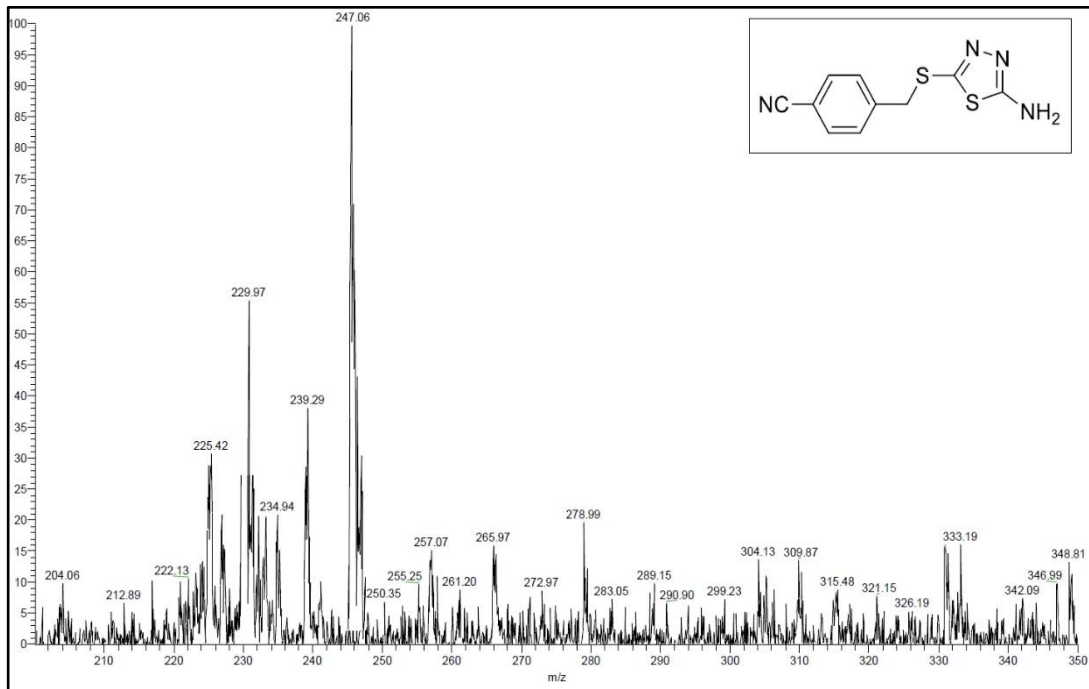
Şekil Ek C.30. FT-IR spektrumu (33).

EK AÇIKLAMALAR D.

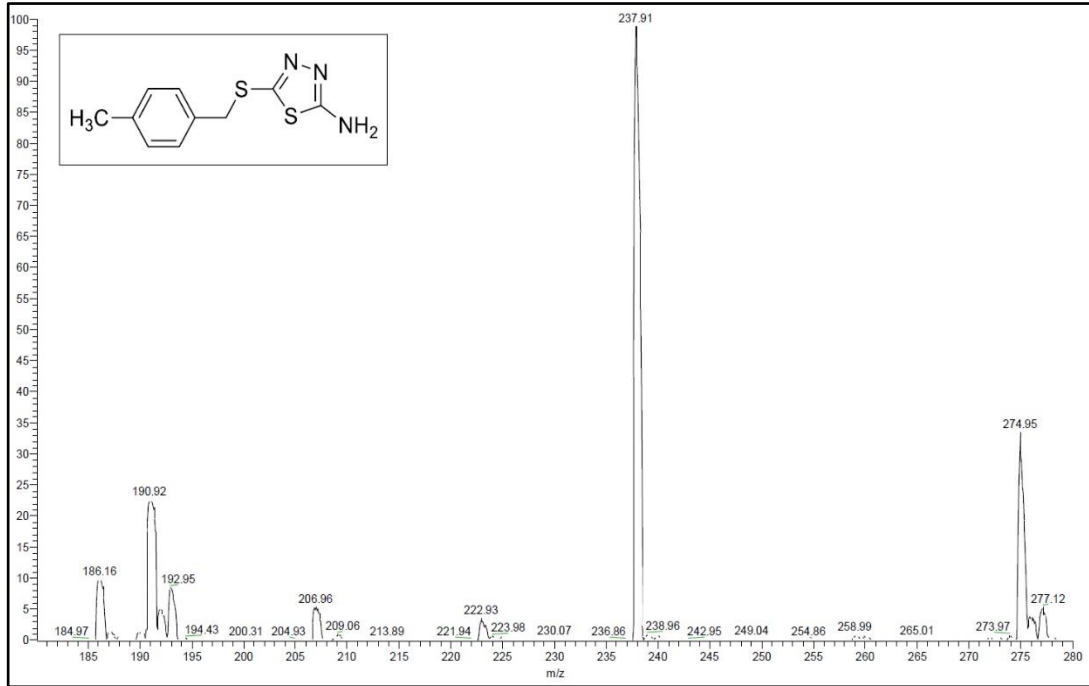
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



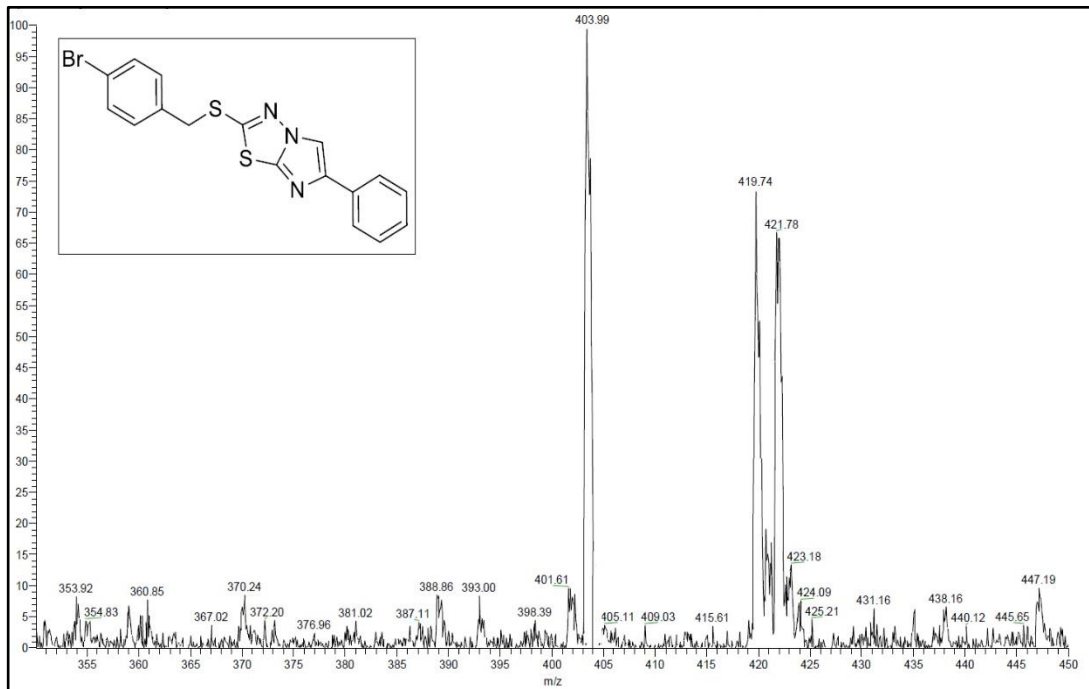
Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (3).



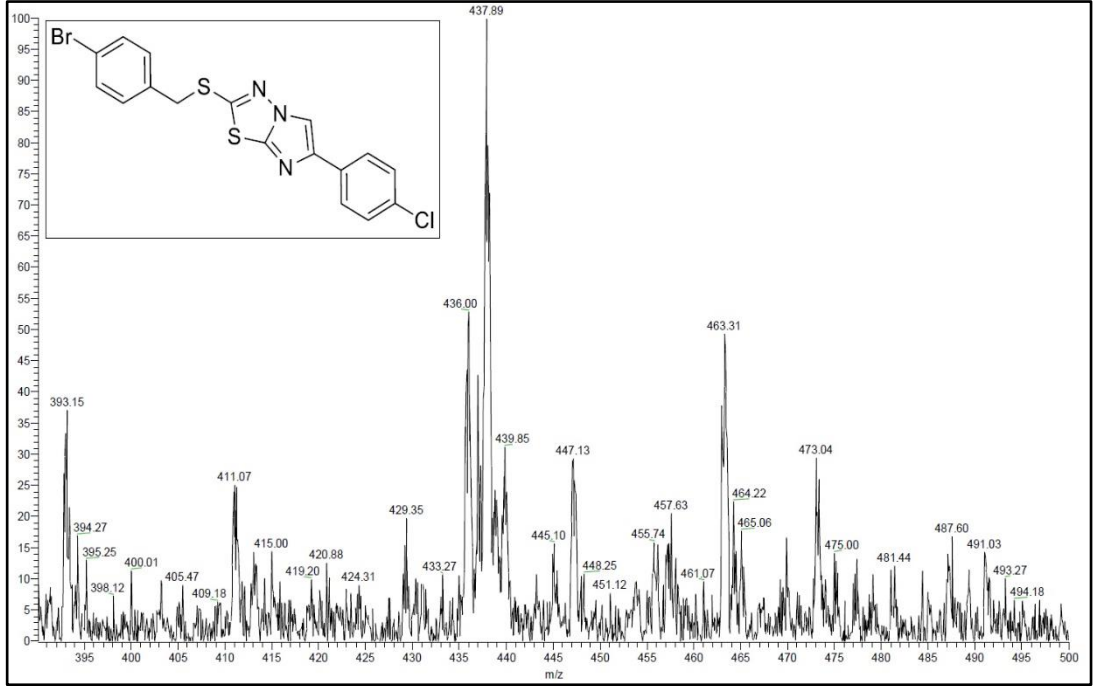
Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (4).



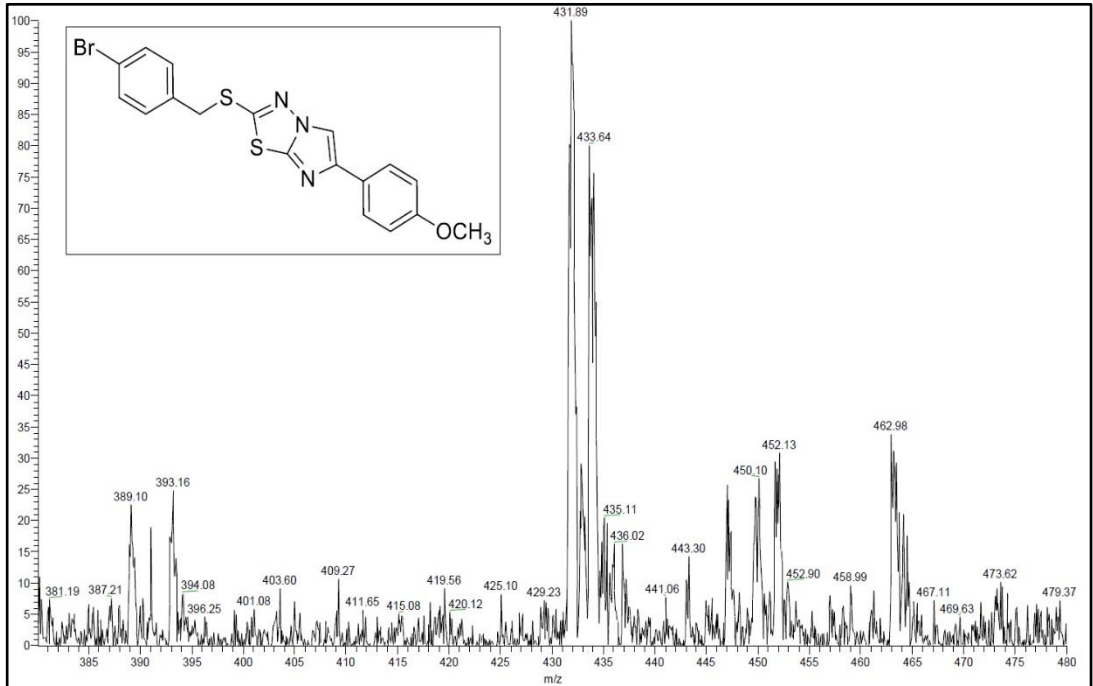
Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (5).



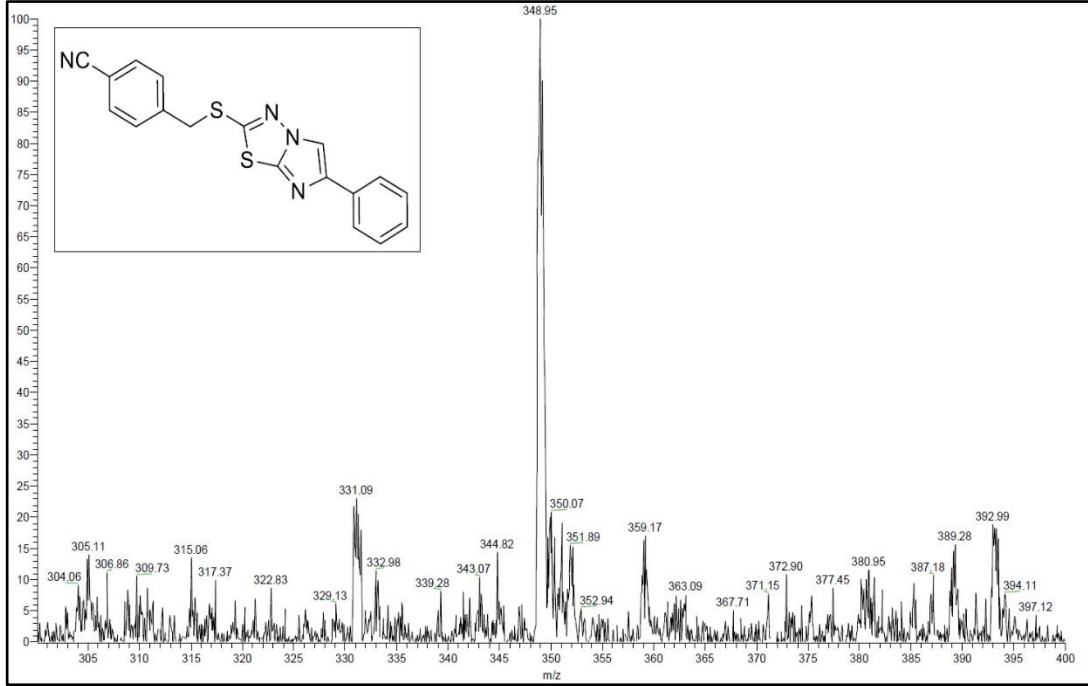
Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (7).



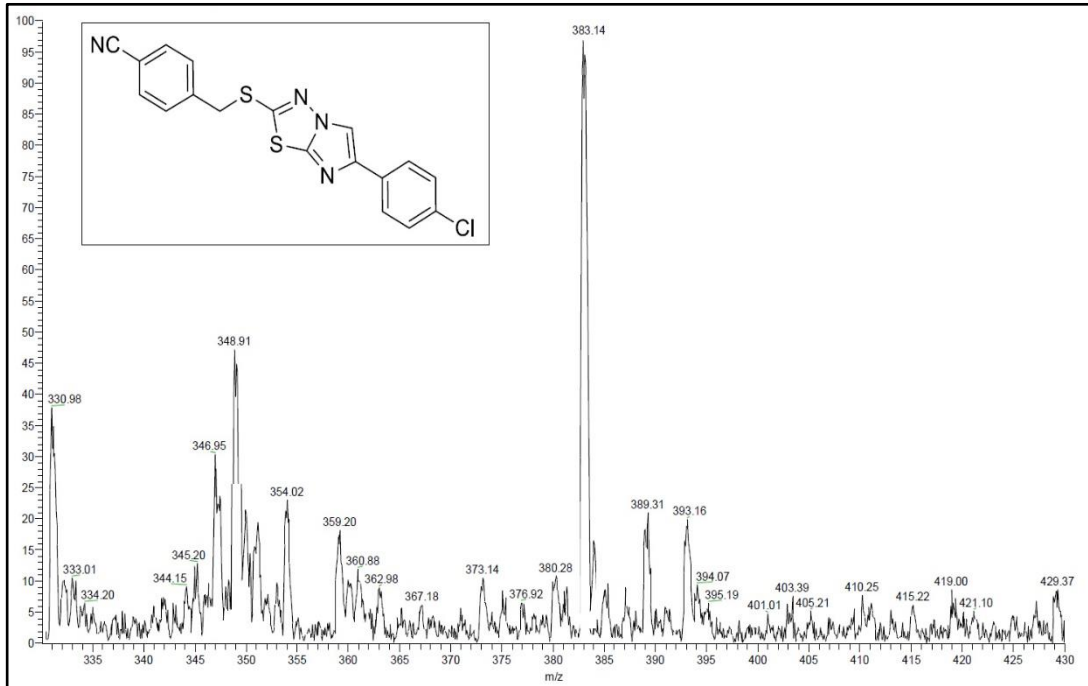
Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (8).



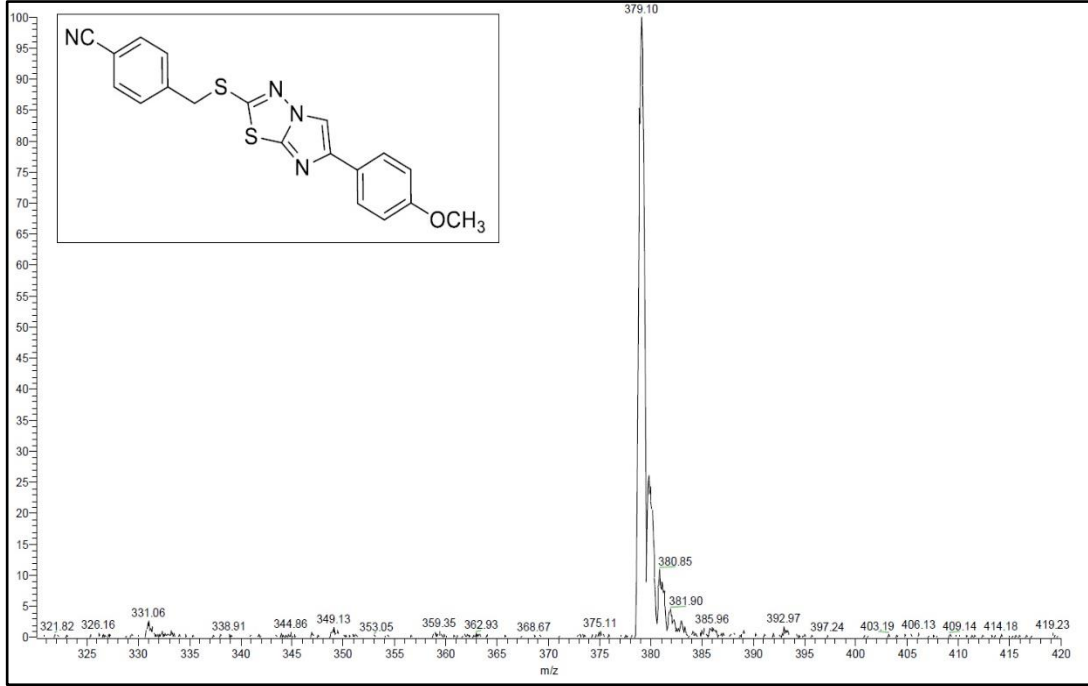
Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (9).



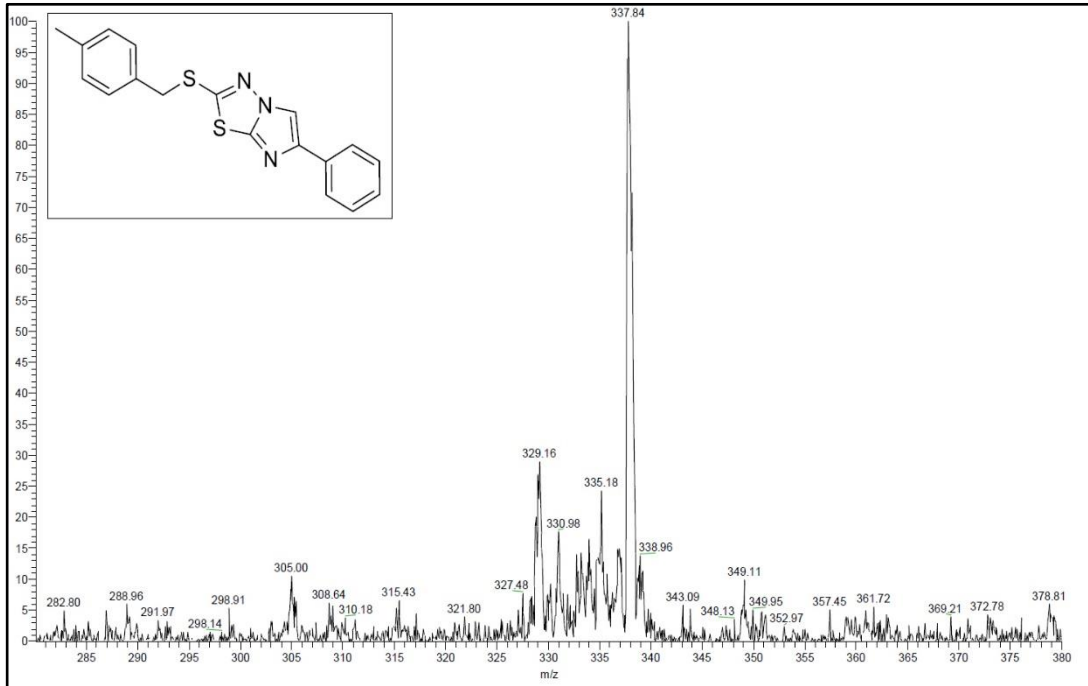
Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (10).



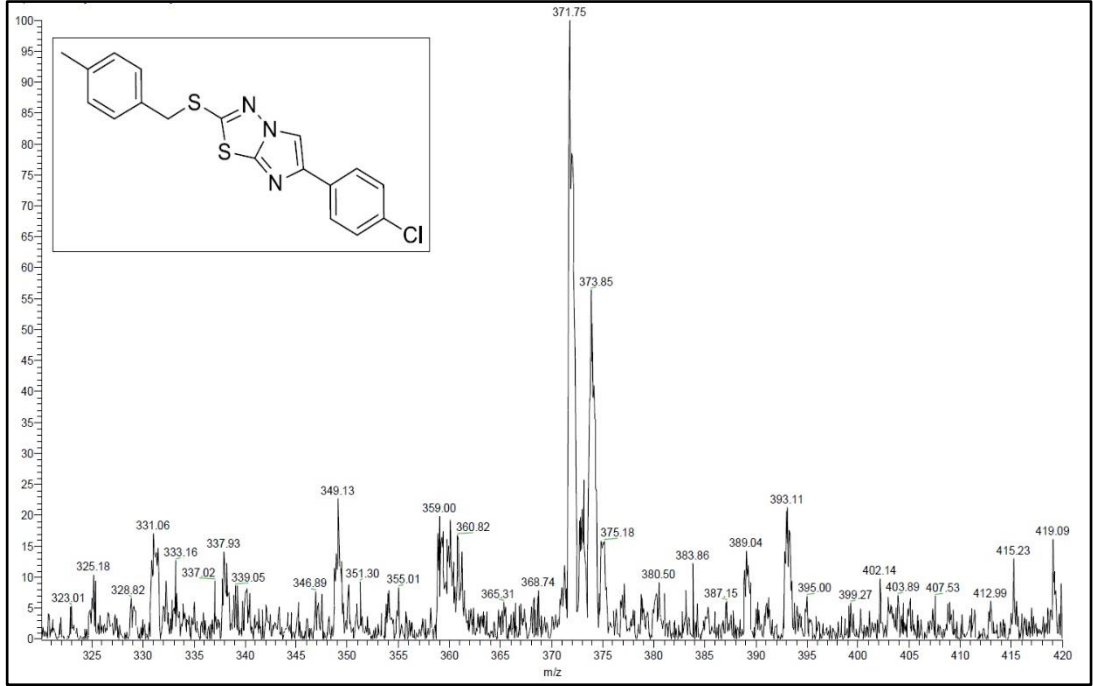
Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (11).



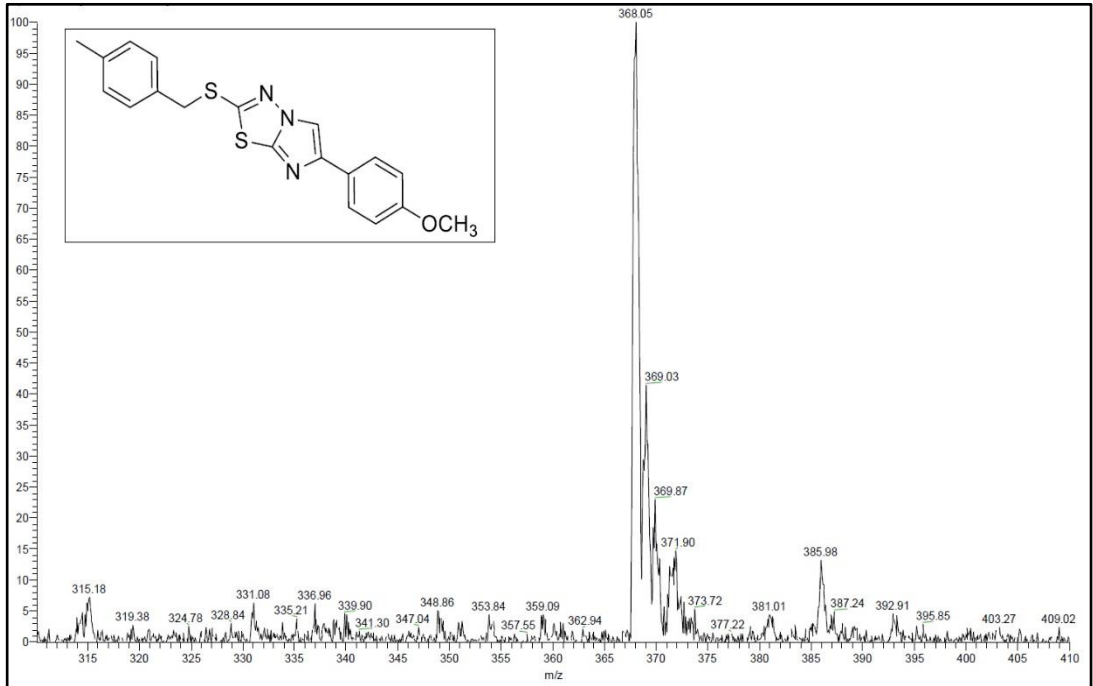
Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (12).



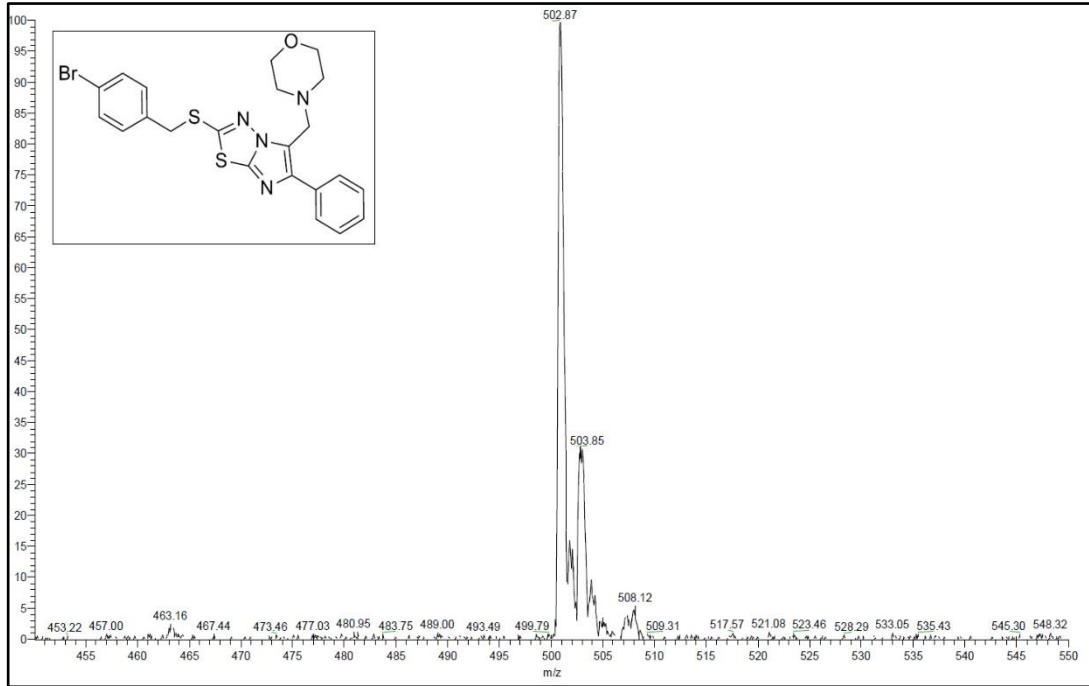
Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (13).



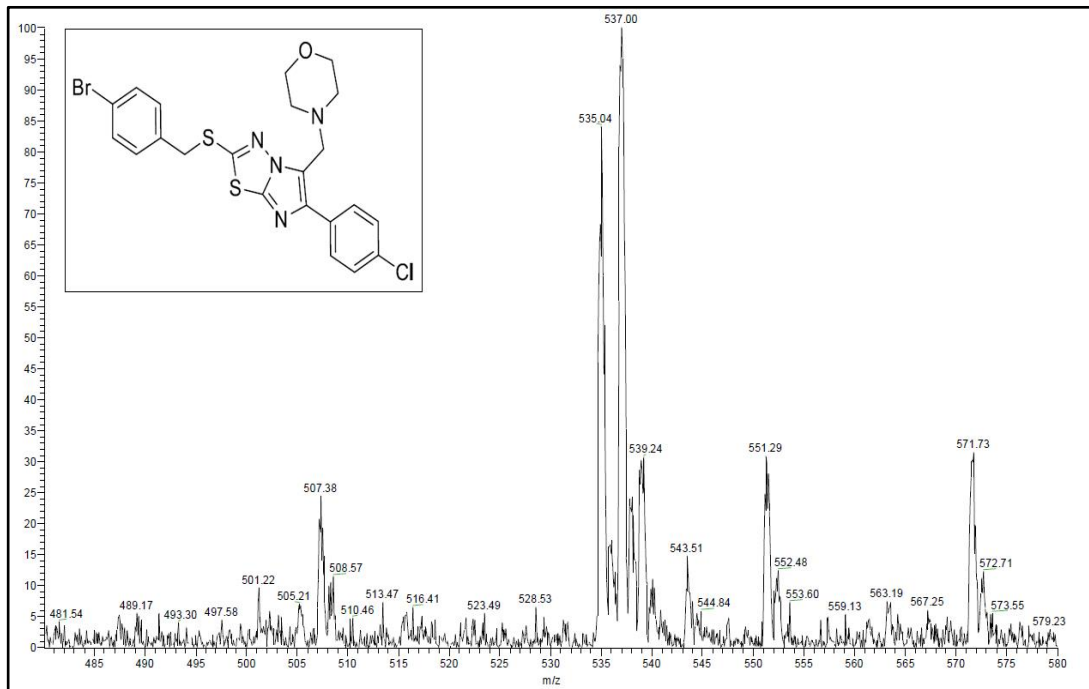
Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (14).



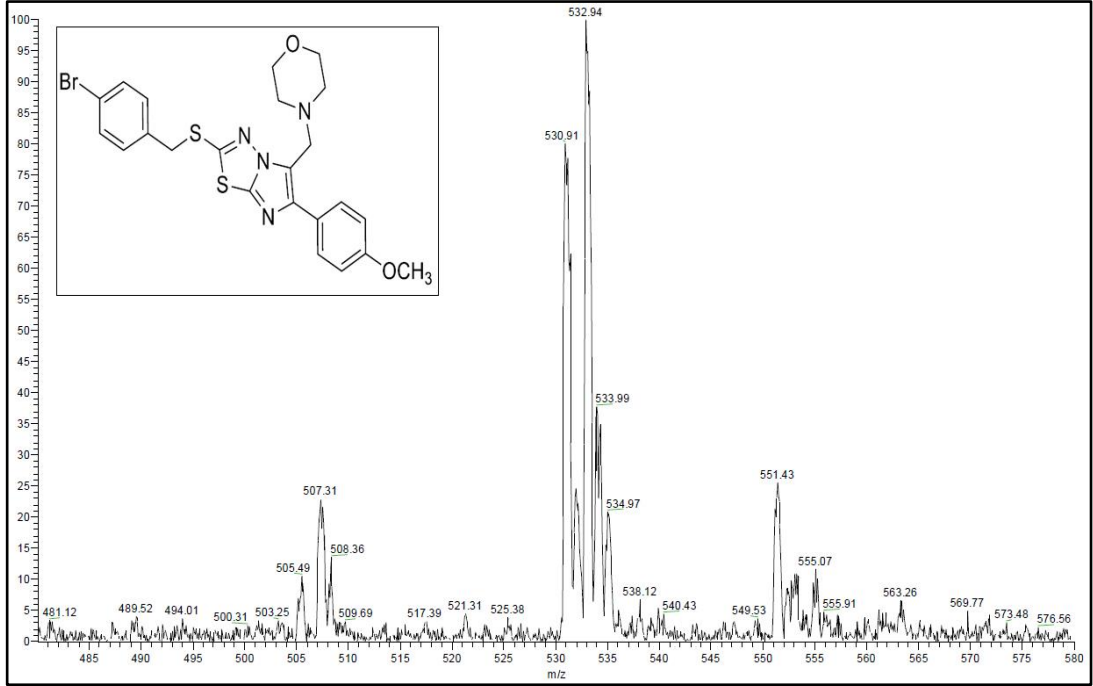
Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (15).



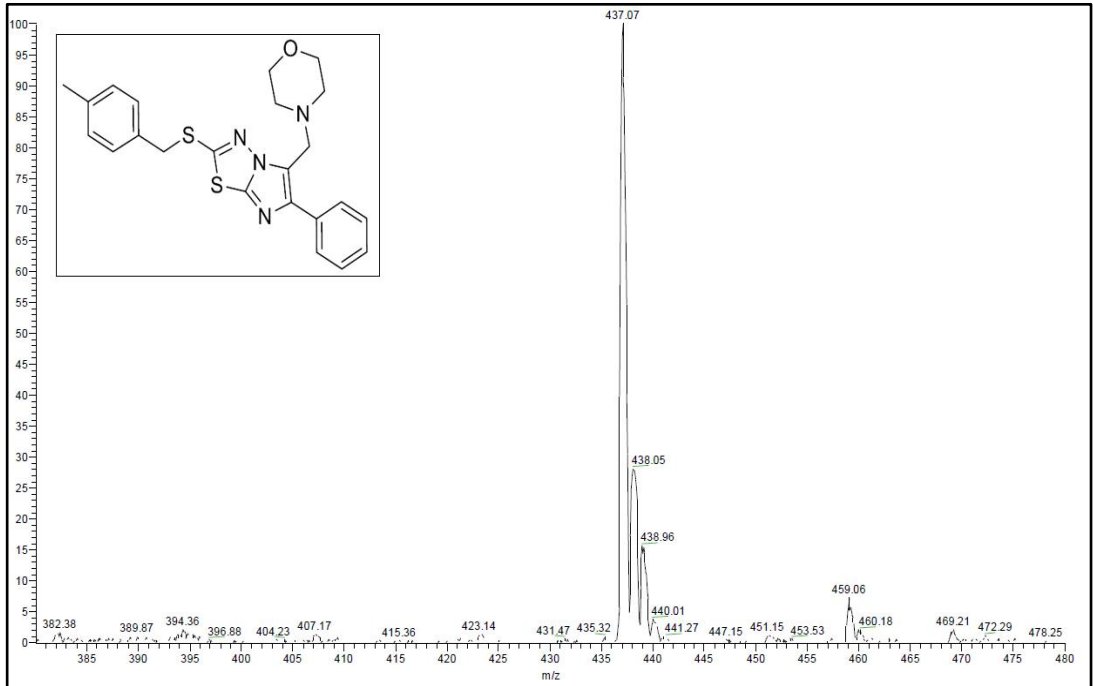
Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (16).



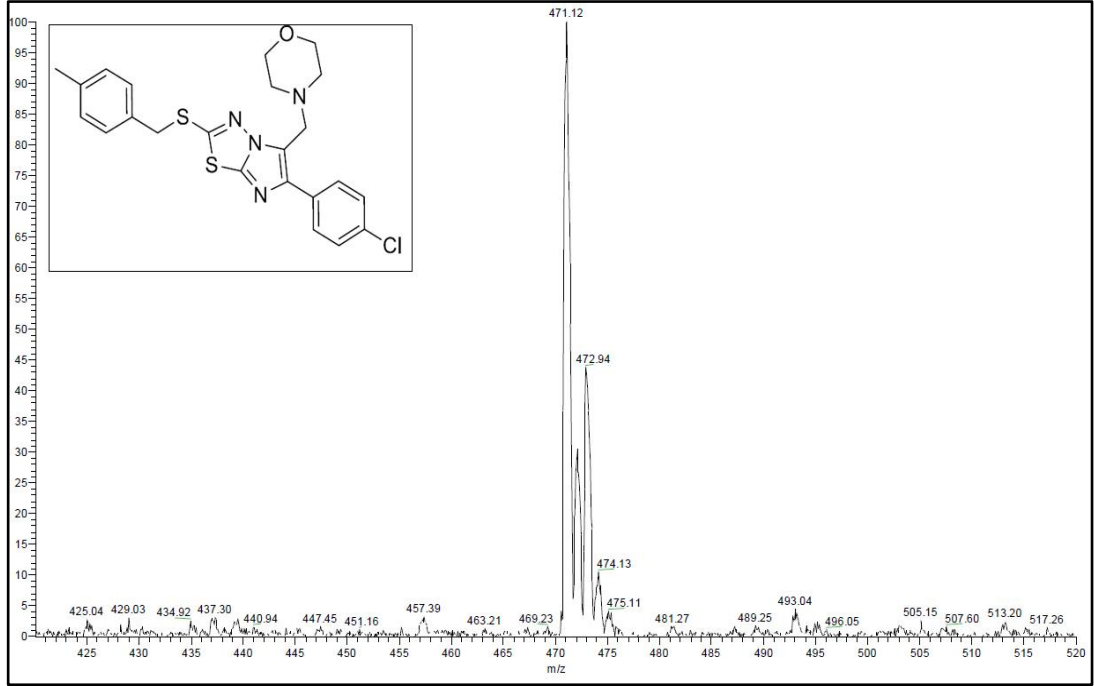
Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (17).



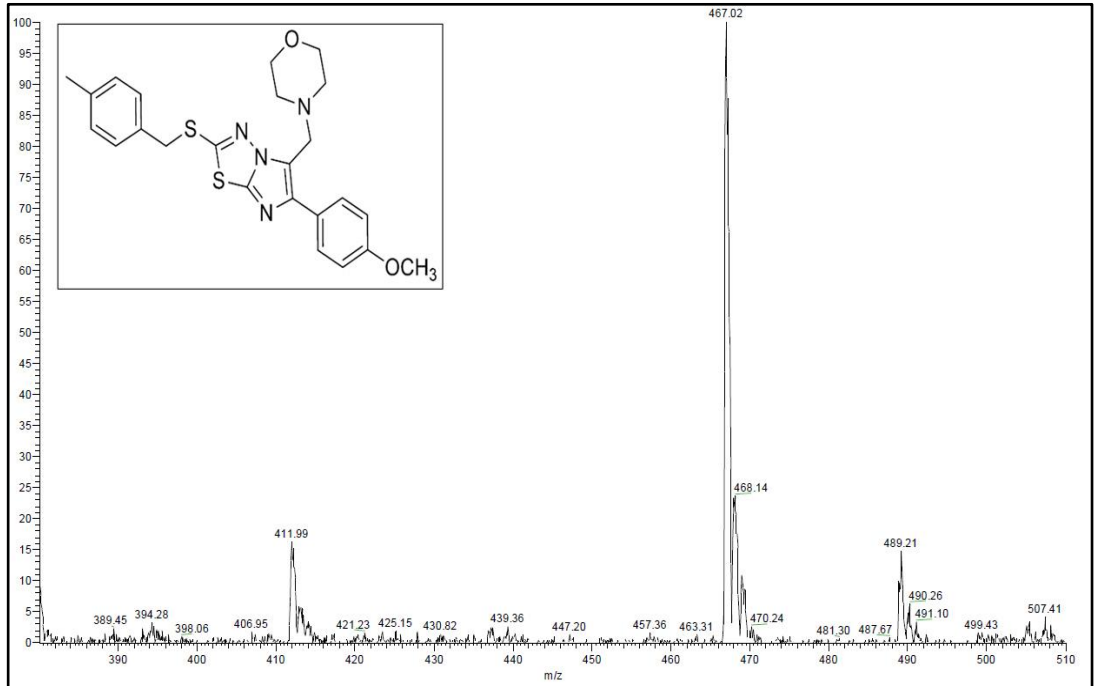
Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (18).



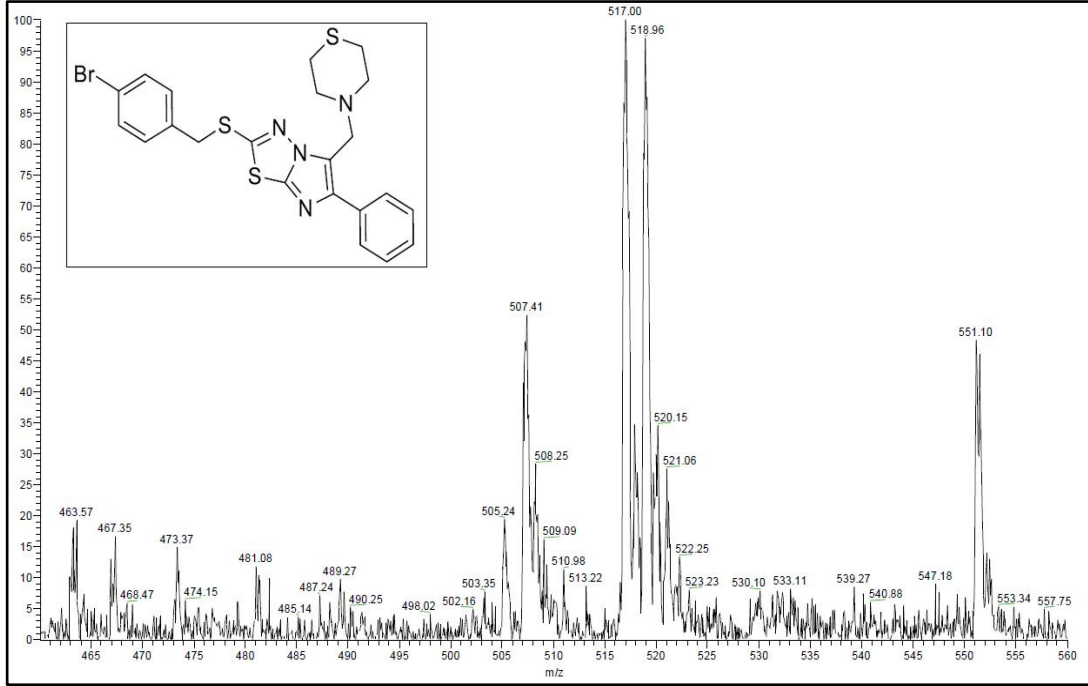
Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (19).



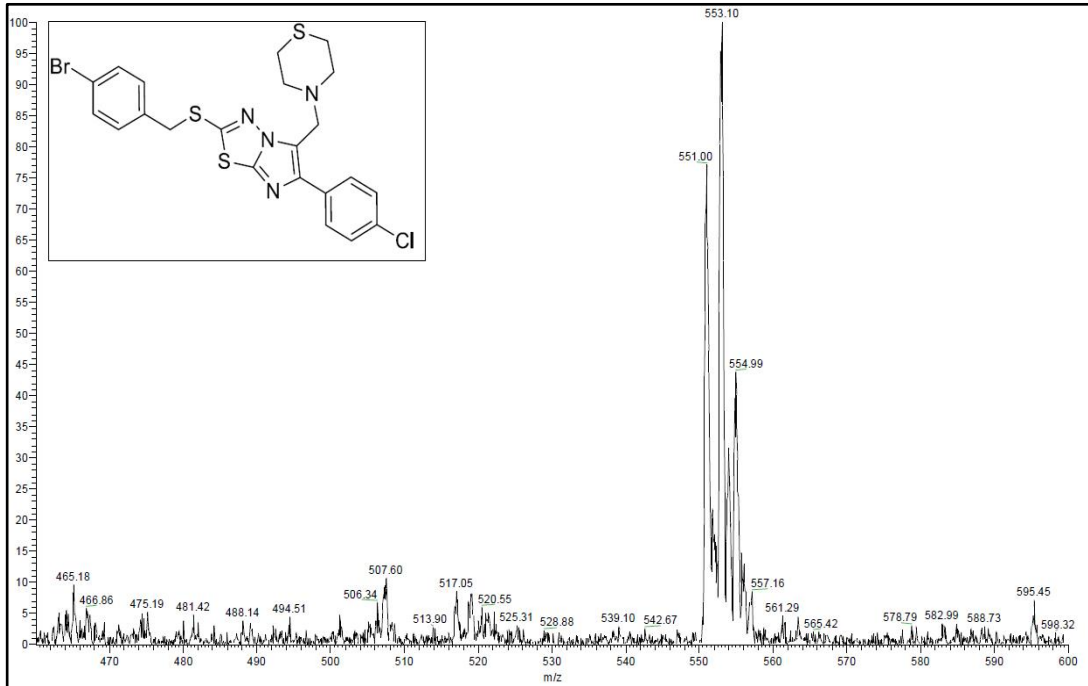
Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (20).



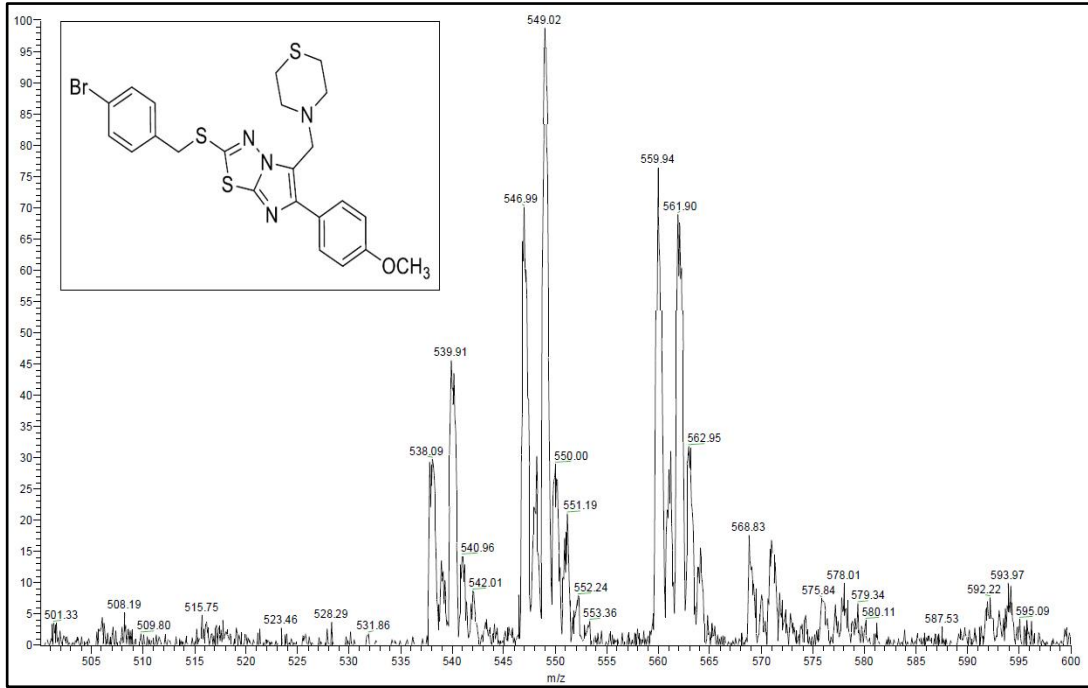
Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (21).



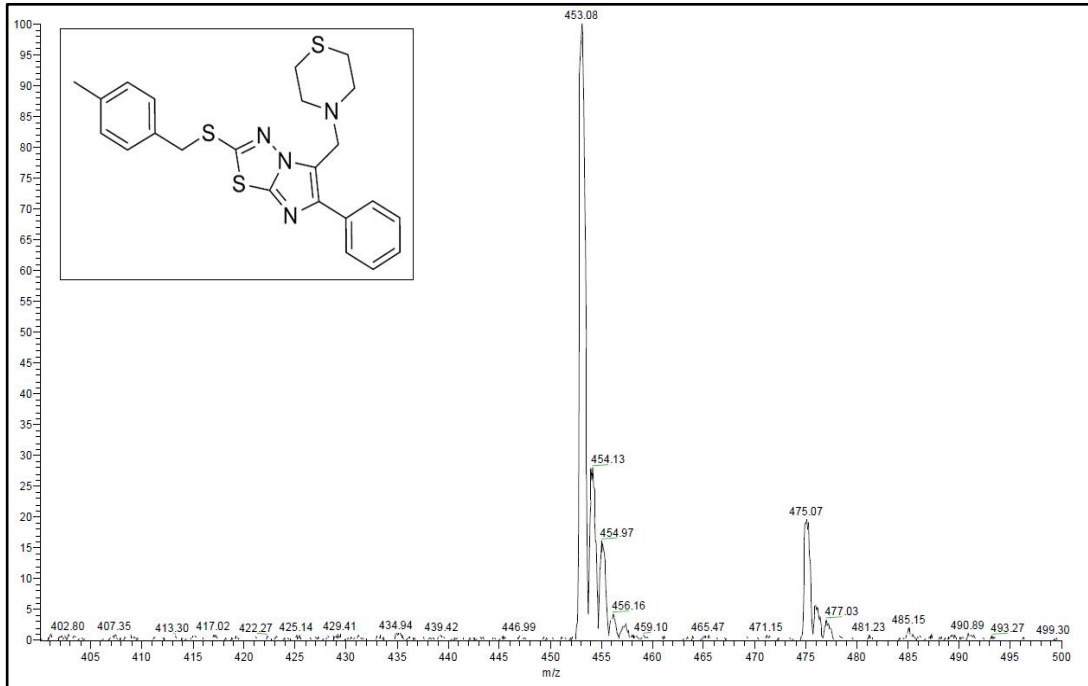
Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (22).



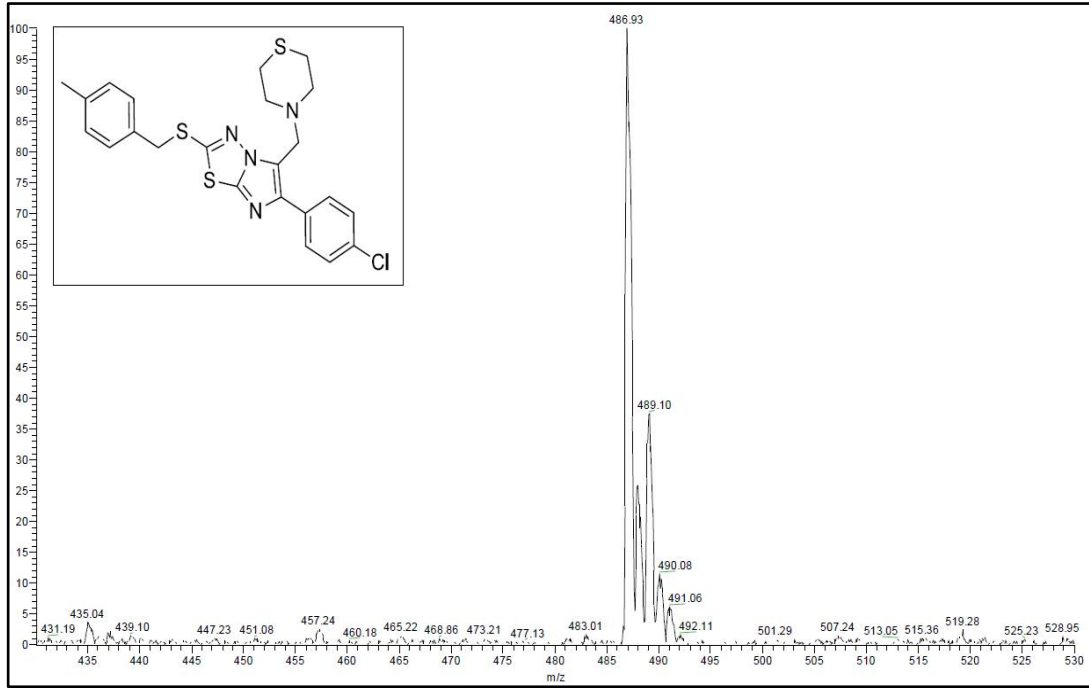
Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (23).



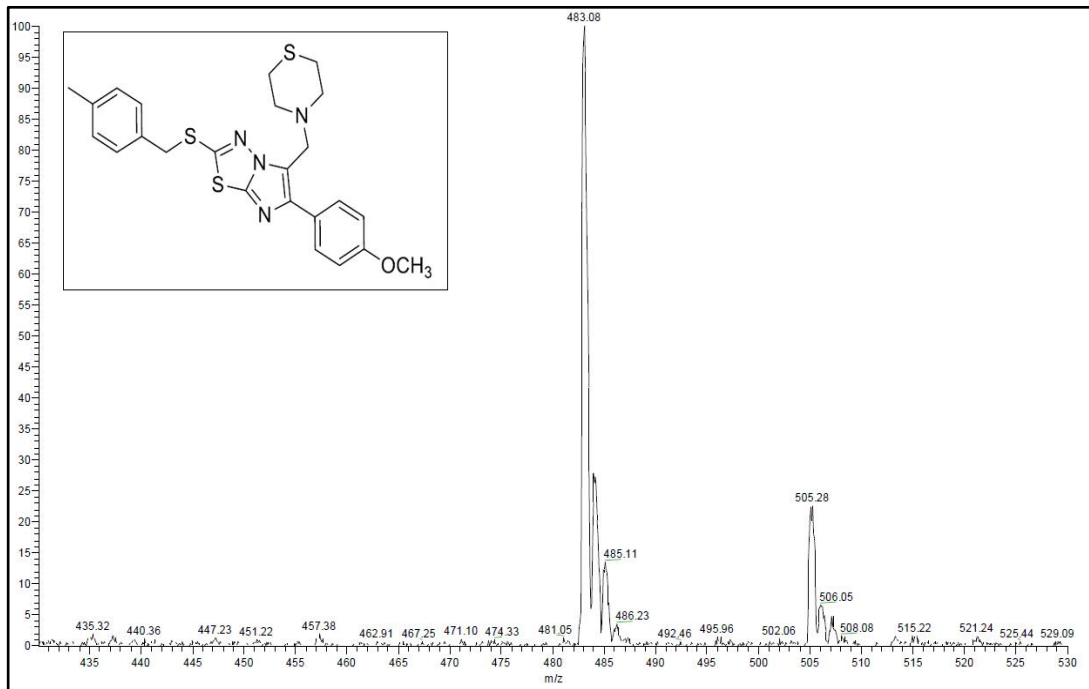
Şekil Ek D.21. Kütle spektrumu (24).



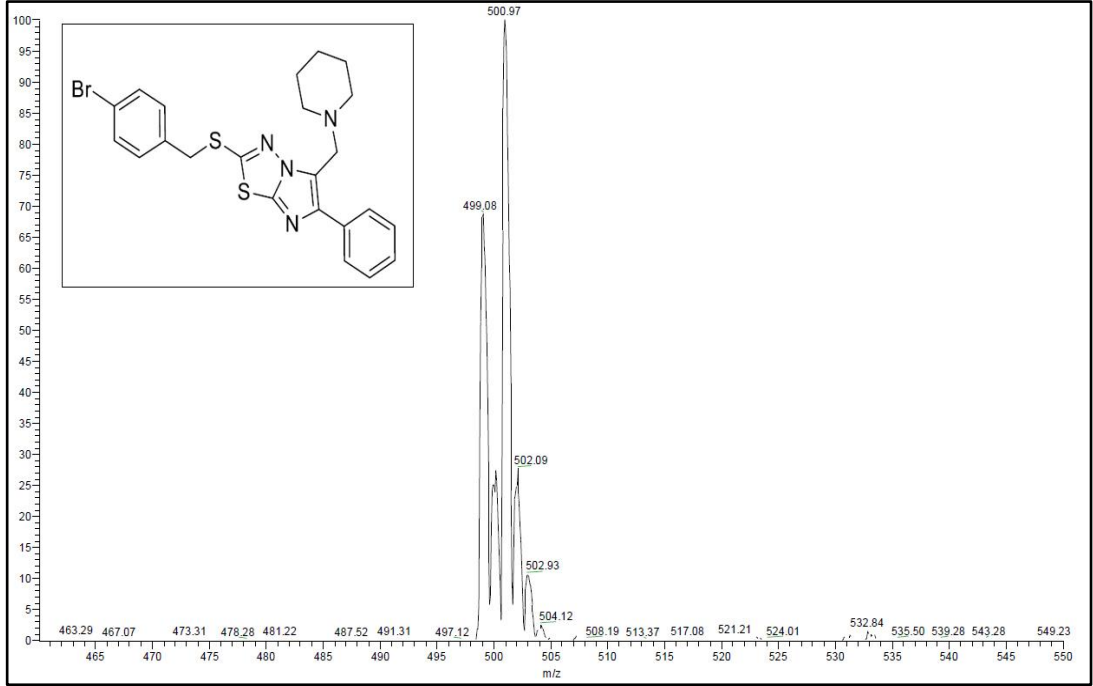
Şekil Ek D.22. Kütle spektrumu (25).



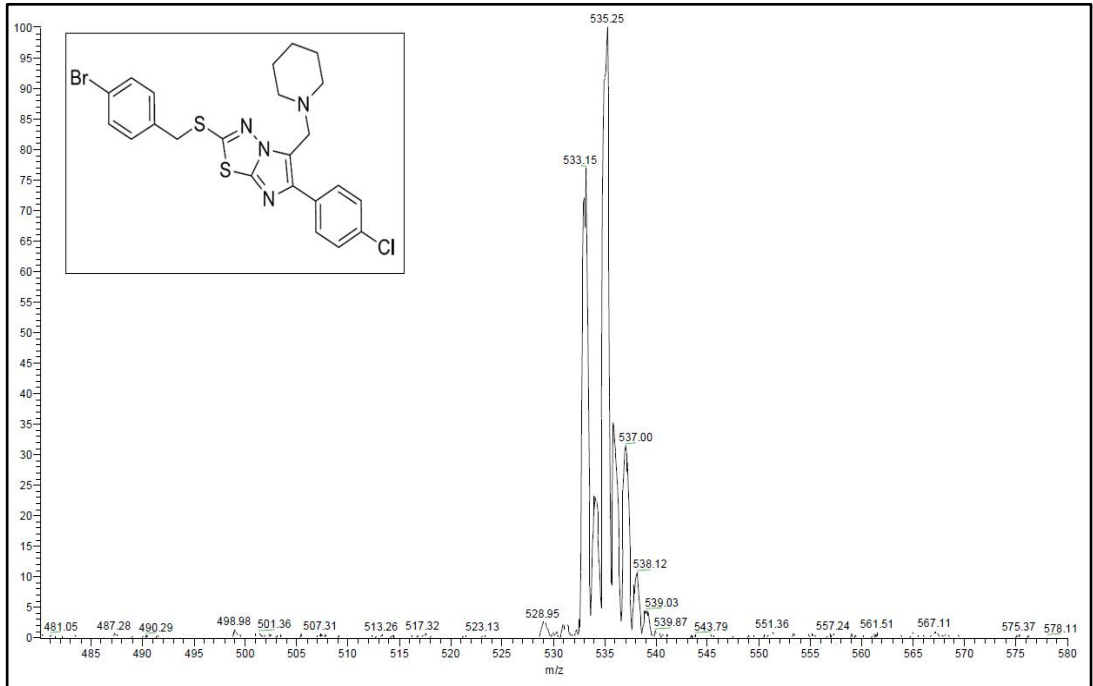
Şekil Ek D.23. Kütle spektrumu (26).



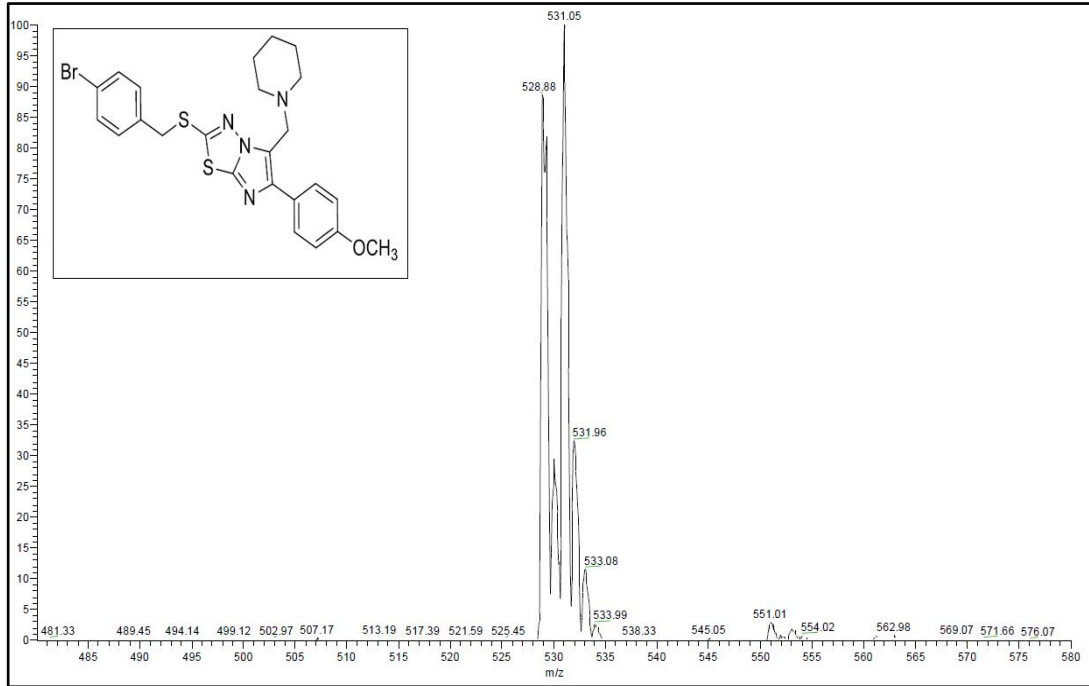
Şekil Ek D.24. Kütle spektrumu (27).



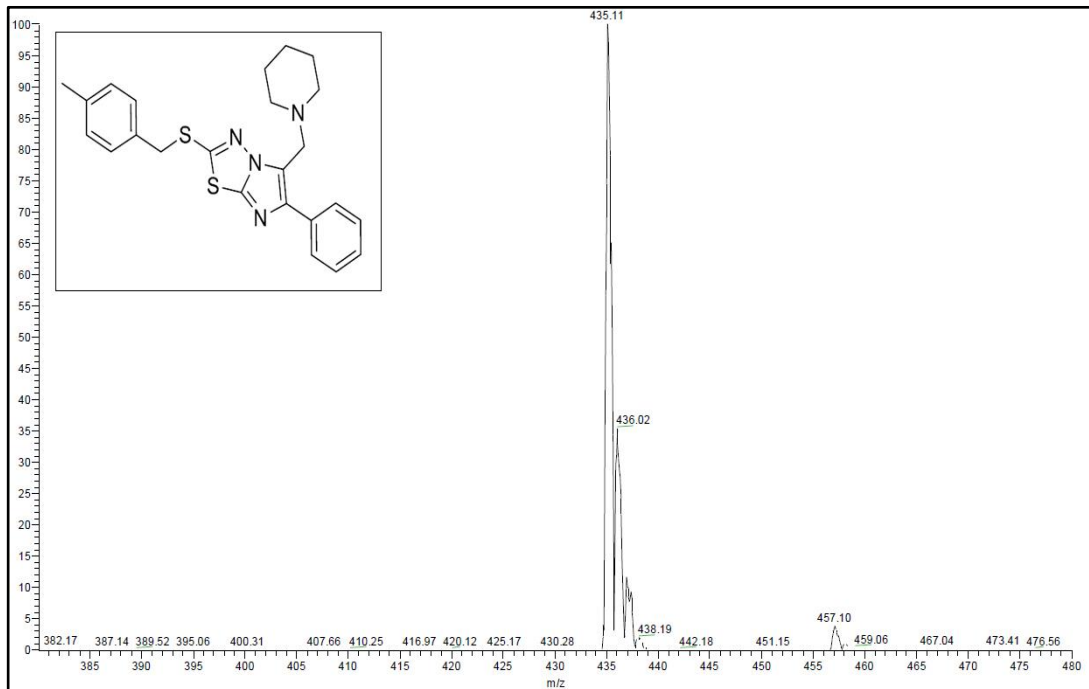
Şekil Ek D.25. Kütle spektrumu (28).



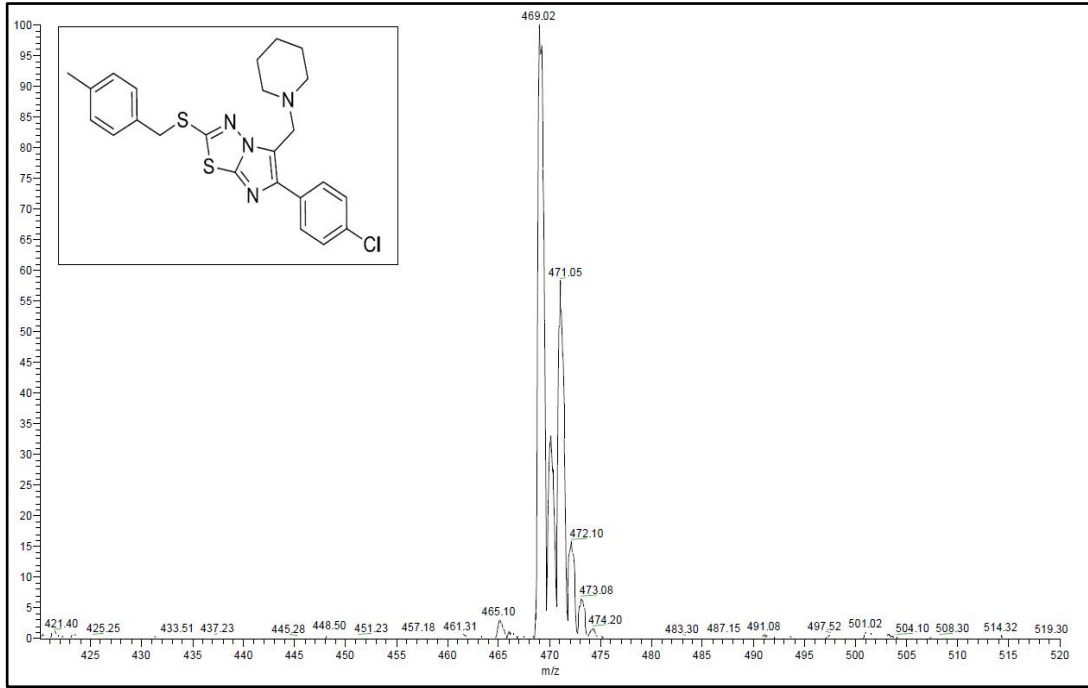
Şekil Ek D.26. Kütle spektrumu (29).



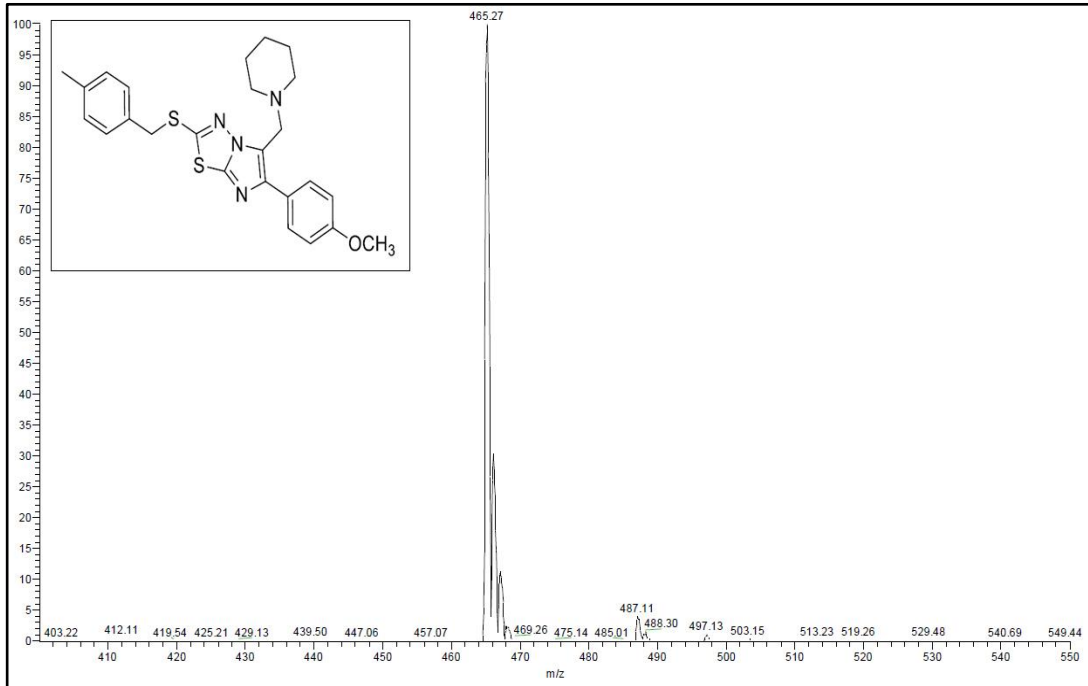
Şekil Ek D.27. Kütle spektrumu (30).



Şekil Ek D.28. Kütle spektrumu (31).



Şekil Ek D.29. Kütle spektrumu (32).



Şekil Ek D.30. Kütle spektrumu (33).

ÖZGEÇMİŞ

İbrahim ÖZCAN ilk ve orta öğrenimini Safranbolu Şehit Atilla Bodur İlköğretim Okulunda, lise öğrenimini ise Safranbolu Anadolu Lisesi'nde sayısal alanında tamamladı. 2009 yılında Kocaeli Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nde lisans eğitimine başlamış 2014 yılında eğitimini tamamlamıştır. 2014-2015 yılları arasında Türkiye İstatistik Kurumu'nda sözleşmeli memur olarak çalışmıştır. 2015-2016 yılları arasında askerlik hizmetini Diyarbakır 7. Kolordu Komutanlığında gerçekleştirmiştir. 2018-2019 yılları arasında İlko İlaç A.Ş.'nde İnproses Kontrol Uzman Yardımcısı olarak görev yapmıştır. 2019-2019 yılları arasında Onko İlaç A.Ş.'nde Üretim Uzmanı olarak görev yapmış, 2019-2020 yılları arasında Teknikal Alüminyum A.Ş.'nde Boyahane Proses Uzmanı olarak görev yapmıştır. 2020 yılı Eylül ayı itibariyle Karabük Üniversitesi'nde Kimya Bölümü'nde yüksek lisans eğitimine başlamış olup halen devam etmektedir. Yabancı dil olarak A2 seviyesinde İngilizce bilgisi bulunmaktadır.